

**MOLEKÜLER MODELLEME YÖNTEMLERİ İLE BAZI
FİTOKİMYASALLARIN OPIOİD RESEPTÖRÜYLE
BAĞLANMA AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**INVESTIGATION OF OPIOID RECEPTOR BINDING
ACTIVITIES OF SOME PHYTOCHEMICALS USING
MOLECULAR MODELING METHODS**

HAZAL GÜRŞÜN

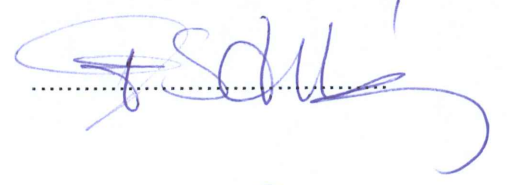
PROF. DR. VİLDAN GÜRSOY
Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
Kimya Anabilim Dalı için Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2018

HAZAL GÜRŞÜN 'ün hazırladığı “**Moleküler Modelleme Yöntemleri ile Bazı Fitokimyasalların Opioid Reseptörüyle Bağlanma Aktivitelerinin Araştırılması**” adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **KİMYA ANABİLİM DALI**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Fatma Sevin Düz
Başkan



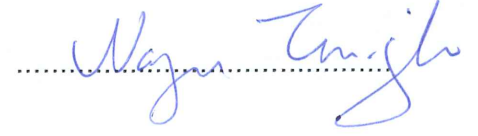
Prof. Dr. Vildan Gürsoy
Danışman



Prof. Dr. Leyla Açık
Üye



Prof. Dr. Nazan Tunoğlu
Üye



Prof. Dr. Mustafa Güllü
Üye



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Menemşe GÜMÜŞDERELİOĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanması zorunlu metinlerin yazılı izin alarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- ☐ **Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**

(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, tezinin arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)

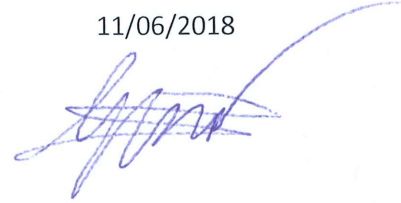
- ☒ **Tezimin/Raporumun 23/01/2020 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.**

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı ve ya tamamının fotokopisi alınabilir)

- ☐ **Tezimin/Raporumun tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum, ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**

- ☐ **Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi**

11/06/2018



Öğrencinin Adı Soyadı: HAZAL GÜRŞÜN



Dedem ve Dayıma,

ETİK

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

11/06/2018



HAZAL GÜRŞÜN

ÖZET

MOLEKÜLER MODELLEME YÖNTEMLERİ İLE BAZI FİTOKİMYASALLARIN OPIOİD RESEPTÖRÜYLE BAĞLANMA AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Hazal GÜRŞÜN

Yüksek Lisans, Kimya Bölümü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Vildan GÜRSOY

Haziran 2018, 190 sayfa

Dünya genelinde 255 milyon kişi uyuşturucu kullanmaktadır. Türkiye’de ise 2011 yılında yapılan madde bağımlılığı araştırmalarına göre yaşam boyu madde kullanım sıklığı %2,7 olarak belirtilmiştir. Opioid maddeler doğal (*morfin, eroin, kodein...*) , yarı sentetik (*oksikodon, buprenorfin...*) ve sentetik (*metadon, fentanil...*) olarak sınıflandırılırlar.

Opioid bağımlılığında ana sebep morfin gibi opiyatlar ile G-protein reseptörü olan **mü opioid reseptörünün (MOR)** etkileşmesidir. Bu yapı opioid tedavisinde hedef yapı olarak kullanılmaktadır. Günümüzde agonist ve antagonist ilaçlar tedavinin farklı aşamalarında kullanılmaktadır. Bu ilaçların güçlü yan etkilerinden dolayı bu konuyla ilgili yeni ilaç araştırmaları devam etmektedir.

Bazı bitkiler (**sarı kantaron, üzerlik, gelincik, çörek otu**) için uyuşturucu bağımlılığında tedavi edici özelliği olduğunu gösteren deneysel çalışmalar olmasına karşın, mü opioid reseptörü ile bu bitkilerin içerisindeki hangi fitokimyasalın etkili olduğuna dair mekanizma bilinmemektedir.

Bizim amacımız *AutoDock Vina* programını kullanarak *sarı kantaron*, *gelincik*, *örek otu* ve *üzerlik bitkisinde* bulunan **31 fitokimyasalın** agonist ve/veya antagonist özelliklerinin belirlenmesidir.

Çalışmanın ilk aşamasında *AutoDock Vina* programını kullanarak normal ve çapraz doking ile validasyon hesaplamaları agonist ve antagonist özellikteki mü opioid reseptör kodları **5C1M** ve **4DKL** ile yapılmıştır. Normal validasyon hesaplamalarına göre RMSD değeri sırasıyla 5C1M ve 4DKL için 1.2 Å ve 1.0 Å olarak bulunmuştur. RMSD değeri 2 Å dan küçük olduğundan dolayı *AutoDock Vina* programının seçilen protein-ligand sistemi için uygun olduğu belirlenmiştir.

İkinci aşamada, sarı kantaron, üzerlik, gelincik ve çörek otu bitkilerindeki 31 adet fitokimyasalın *DFT/B3LYP/6-31G(d,p)* temel seti ile geometri optimizasyonu yapılmıştır ve fitokimyasalların MOR'ün aktif bölgesine bağlanması *AutoDock Vina* programı kullanılarak incelenmiştir. Bağlanma enerjilerine dayanarak 31 fitokimyasalın agonist ve antagonist özelliklerinin incelenmesinden sonra agonist özelliği en yüksek bileşik **rojenin** olarak saptanmıştır.

Bu tezde ilk kez yapılan araştırmalar sonucunda elde ettiğimiz veriler, hedef yapı MOR ile etkileşen yeni ilaç adaylarının tasarlanmasına katkıda bulunacaktır.

Anahtar kelimeler: Mü opioid reseptörü, doking, antagonist, agonist, 4DKL, 5C1M

ABSTRACT

INVESTIGATION OF OPIOID RECEPTOR BINDING ACTIVITIES OF SOME PHYTOCHEMICALS USING MOLECULAR MODELING METHODS

Hazal GÜRŞÜN

Master Degree, Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Vildan GÜRSOY

June 2018, 190 pages

Around the world 255 million people using drugs. According to frequency of use substances lifelong Turkey in the year 2011 held on drug addiction research it has been identified as 2.7%. Opioid drugs are classified as natural (*morphine, heroin, codein...*) , semi-synthetic (*oxycodone, buprenorfine...*) and synthetic (*methadone, fentanyl....*).

Main reason of opioid dependece is interaction of opiates such as morphine with **mü opioid receptor (MOR)** which is G-protein receptor. It is a target structure for drugs used opioid treatment Currently agonist and antagonist drugs are used for the different steps of treatment. Because of their side effects, new drugs have been studied for.

There are some experimental studies that some plant (**hypericum perforatum, peganum harmala, papaver rose and nigella sativa**) are useful for the treatment

of dependency but its mechanism was not understood and it is not known which phytochemicals have what effects on.

Our aim is to identify agonist and/or antagonist properties of **31 phytochemicals** obtained from four plants which are *hypericum perforatum*, *papaver rose*, *peganum harmala* and *nigella sativa* for two targets by using *AutoDock Vina* program.

In the first point of the study, validation of *AutoDock Vina* program was done for re-docking and cross-docking of agonist and antagonist ligand mu opioid receptor having pdb code **4DKL** and **5C1M**. According to redocking calculation results , RMSD values are 1.0 Å and 1.2 Å for respectively for 4DKL and 5C1M. Since RMSD values are smaller than 2.0 Å , it is shown that *AutoDock Vina* programme is suitable for chosen protein-ligand system.

In the second part, geometry optimisation of 31 phytochemicals obtained from four plants was done by using *DFT/B3LYP/6-31 G (d,p)* basis set. Docking calculations of there compounds to active site of mu opioid receptor was studied by *AutoDock Vina* program. After analyzing agonist and antagonist properties of 31 phytochemicals based on their binding energies, **rhoeagenine** from papaver rose was found to be the best agonist.

As a result of the research first time carried out in this thesis, the obtained data will contribute to the design of new medicine which may be effective as target structure of MOR.

Key words: Mu opioid receptor, docking, antagonist,agonist, 5C1M, 4DKL

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında değerli bilgi, birikim ve tecrübeleriyle beni yönlendiren, zorluklar karşısında beni cesaretlendirip bana karşı her zaman hoşgörü ve sabırla yaklaşan, sadece bilimsel bilgilerini değil hayat tecrübelerini de paylaşarak hayata karşı farklı bir bakış açısı yakalamama yardımcı olan, katkılarıyla ufkumu genişleten, değerli danışmanım ve hocam Prof. Dr. Vildan Gürsoy'a teşekkürlerimi sunarım.

Yanımda olamasalarda beni hep okul hayatımda başarılı olabileceğime inandıran ve bugünümle gurur duyacaklarını bildiğim dayım Ahmet Taner Uslu ve dedem İbrahim Uslu'ya,

Her anımda yanımda olan tüm kahrımı çeken ve süreli beni destekleyerek yapabileceklerime inandıran Kübra Aydın'a,

Ve son olarak, maddi ve manevi destekleriyle hep yanımda olan, bana inanan, canım annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

Hazal GÜRŞÜN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ÇİZELGELER	x
ŞEKİLLER	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xxiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Madde Bağımlılığı	3
2.2. Bağımlılık Mekanizması: Opioidler ve Beyin Kimyasına Etkisi	5
2.3. Reseptörler: Yapı ve İşlevi	9
2.3.1. G-Protein Bağlı Reseptörler	10
2.4. Mü (μ) Reseptörü ve X-ray Yapıları	13
2.5. Opioid Bağımlılığının Tedavisi	17
2.6. Opioid Bağımlılığında Etkili Tıbbi Bitkiler	20
2.6.1. Sarı Kantaron (<i>Hypericum perforatum</i>)	25
2.6.2. Üzerlik (<i>Peganum harmala</i>)	26
2.6.3. Gelincik (<i>Papaver Rose</i>)	27
2.6.4. Çörekotu (<i>Nigella sativa</i>)	28
2.7. Bilgisayar-Destekli İlaç Tasarımı	30
2.8. Moleküler Kenetlenme (Doking)	30
2.9. Sanal Ligand Taraması	31
3. MATERYAL VE METOTLAR	32
3.1. KULLANILAN YAZILIMLAR	32
3.1.1. ZINC15 veritabanı	32
3.1.2. UCSF Chimera	32
3.1.3. AutoDock Vina	33
3.1.4. Raccoon	33
3.1.5. Cygwin	34

3.1.6. Gaussian09	34
3.1.7. Chemoffice	35
3.2. ÇALIŞMA AŞAMALARI	35
3.2.1. Bitkilerdeki Fitokimyasal Yapıların Hazırlanması	36
3.2.2. Doking Yönteminin Normal Ve Çapraz Validasyonu: Agonist ve Antagonist Yapılar İçin	37
3.2.3. Doking Hesaplamaları	38
3.2.3.1. Hedef Proteinin Seçilmesi ve Hazırlanması: Mü Opioid Reseptörü	38
3.2.3.2. Ligandların Hazırlanması: Fitokimyasallar	38
3.2.3.3. AutoDock Vina ile Doking Hesaplamaları	38
3.2.4. Sanal Ligand Taraması için Ligand ve MOR Hazırlanması	40
4. SONUÇLAR	42
4.1. Fitokimyasalların Geometri Optimizasyonu	42
4.2. Validasyon ve Çapraz Validasyon Sonuçları	42
4.3. Doking Hesaplamaları	47
4.3.1. Antagonist hesaplamaları: 4DKL	47
4.3.1.1. Sarı Kantaron (<i>Hypericum perforatum</i>)	47
4.3.1.1.1. Kuersetin	47
4.3.1.1.2. Astilbin	49
4.3.1.1.3. Katekin	51
4.3.1.1.4. Hiperozid	53
4.3.1.1.5. İzokuersetin	55
4.3.1.1.6. Kaemferol	56
4.3.1.1.7. Epikatekin	58
4.3.1.1.8. Luteolin	60
4.3.1.1.9. Mikuelianin	62
4.3.1.1.10. Mirisetin	64
4.3.1.1.11. Rutin	66
4.3.1.1.12. Kuersitrin	68
4.3.1.2. Üzerlik (<i>Peganum harmala</i>)	70
4.3.1.2.1. Harmin	70
4.3.1.2.2. Harmalin	72
4.3.1.2.3. Tetrahidroharmin	74

4.3.1.2.4. Harmol.....	76
4.3.1.2.5. Harmalol.....	78
4.3.1.2.6. Harman.....	80
4.3.1.2.7. Vasisin.....	82
4.3.1.2.8. Vasisinon.....	84
4.3.1.3. Gelincik (Papaver Rose).....	86
4.3.1.3.1. Rodin.....	86
4.3.1.3.2. Rojenin.....	88
4.3.1.3.3. Berberin.....	90
4.3.1.4. Çörek Otu (Nigella Sativa).....	92
4.3.1.4.1. Karvakrol.....	92
4.3.1.4.2. Karvon.....	94
4.3.1.4.3. p-Simen.....	96
4.3.1.4.4. Timol.....	98
4.3.1.4.5. Timokinon.....	100
4.3.1.4.6. Timohidrokinon.....	101
4.3.1.4.7. Ditimokinon.....	103
4.3.1.4.8. İzokinon.....	105
4.3.2. Agonist hesaplamaları: 5C1M.....	107
4.3.2.1. Sarı Kantaron (Hypericum perforatum).....	107
4.3.2.1.1. Kuersetin.....	107
4.3.2.1.2. Astilbin.....	109
4.3.2.1.3. Katekin.....	111
4.3.2.1.4. Hiperozid.....	113
4.3.2.1.5. İzokuersetin.....	115
4.3.2.1.6. Kaemferol.....	117
4.3.2.1.7. Epikatekin.....	119
4.3.2.1.8. Luteolin.....	121
4.3.2.1.9. Mikuelianin.....	123
4.3.2.1.10. Mirisetin.....	125
4.3.2.1.11. Rutin.....	126
4.3.2.1.12. Kuersitrin.....	128
4.3.2.2. Üzerlik (Peganum harmala).....	130

4.3.2.2.1. Harmin	130
4.3.2.2.2. Harmalin	132
4.3.2.2.3. Tetrahidroharmin	134
4.3.2.2.4. Harmol	135
4.3.2.2.5. Harmalol	137
4.3.2.2.6. Harman	139
4.3.2.2.7. Vasisin	140
4.3.2.2.8. Vasisinon	142
4.3.2.3. Gelincik (Papaver Rose)	144
4.3.2.3.1. Rodin	144
4.3.2.3.2. Rojenin	146
4.3.2.3.3. Berberin	148
4.3.2.4. Çörek Otu (Nigella Sativa)	150
4.3.2.4.1. Karvakrol	150
4.3.2.4.2. Karvon	152
4.3.2.4.3. p-Simen	153
4.3.2.4.4. Timol	155
4.3.2.4.5. Timokinon	157
4.3.2.4.6. Timohidrokinon	159
4.3.2.4.7. Ditimokinon	161
4.3.2.4.8. İzokinon	162
4.3.1. Karşılaştırma	171
4.4. Sanal Ligand Taraması Sonuçları	176
5. YORUMLAR ve ÖNERİLER	180
6. KAYNAKLAR	182
7. EKLER	186
EK 1: Doking için hazırlanan konfigürasyon dosyası: 4DKL	186
EK 2: Doking için hazırlanan konfigürasyon dosyası: 5C1M	188
8. ÖZGEÇMİŞ	190

ÇİZELGELER

Tablo 2.1. 2012 Yılı İçerisinde Problemlili Uyuşturucu Maddeden Yatarak Tedavi Olanların Sayıları	5
Tablo 2.2. Opioid Reseptör Çeşitleri ve Etkileri	13
Tablo 2.3. μ Opioid Reseptörü İçin Protein Veri Bankasındaki Pdb Kodları	14
Tablo 2.4. Opioid Bağımlılığının Tedavisinde Kullanılan İlaç Çeşitleri.....	18
Tablo 2.5. Literatürde Kullanılan Bitki Makaleleri.....	22
Tablo 2.6. Kantaron Flavonoidlerinin Molekül Yapıları	25
Tablo 2.7. Üzerlik Bitkisinin Fitokimyasallarının Molekül Yapısı	27
Tablo 2.8. Gelincik Bitkisi Fitokimyasallarının Molekül Yapıları	28
Tablo 2.9. Gelincik Bitkisi Fitokimyasallarının Molekül Yapıları	29
Tablo 4.1. Çapraz Doking Bağlanma Enerji Sonuçları	46
Tablo 4.2 Fitokimyasalların Seri Halinde 5C1M (Agonist) Sonuçları	165
Tablo 4.3 Fitokimyasalların Seri Halinde 4DKL (Antagonist) Sonuçları.....	168
Tablo 4.4 Sarı Kantaron 5C1M (Agonist), 4DKL (Antagonist) Doking Sonuçları	171
Tablo 4.5. Üzerlik Bitkisi 5C1M (Agonist) ve 4DKL (Antagonist) Doking Sonuçları	173
Tablo 4.6. Gelincik Bitkisi 5C1M (Agonist) ve 4DKL (Antagonist) Doking Sonuçları	174
Tablo 4.7. Çörek Otu Bitkisi 5C1M (Agonist) ve 4DKL (Antagonist) Doking Sonuçları	175
Tablo 4.8. Bağlanma Afinitesi En Küçük 20 Bileşik	177

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Avrupa'daki Opiyat kullanım sıklığı	4
Şekil 2.2. Opiyatlar ve Türevlerinin Adları	6
Şekil 2.3. Opiyat ve Türevlerinin Molekül Şekilleri	7
Şekil 2.4. Morfinin Yapısı.....	7
Şekil 2.5. Morfinin Opioid Reseptörüyle Etkileşimi	8
Şekil 2.6. Endorfinin Opioid Reseptörü ile Etkileşimi	9
Şekil 2.7. Nörotaşıyıcıların Reseptöre Bağlanan Kimyasal Habercileri ve Hücre İçindeki Reaksiyonu Tetiklemesi	9
Şekil 2.8. Reseptöre Kimyasal Habercinin Bağlanması.....	10
Şekil 2.9. G-Protein Bağlı Reseptörlerin Yapısı.....	10
Şekil 2.10. G-Protein Bağlı Reseptörün Aktivasyon Yapısı	11
Şekil 2.11. G-Protein Bağlı Reseptörün Aktivasyon Yapısı	11
Şekil 2.12. Opiod Reseptör Türleri	12
Şekil 2.13. 4DKL (antagonist) kodlu mü reseptörü <i>beta-funaltreksamin</i> kompleksi için antagonist bağlanma etkileşimleri	15
Şekil 2.14. 5C1M (agonist) kodlu mü reseptörü <i>BU72</i> kompleksi için <i>agonist</i> bağlanma etkileşimleri.....	15
Şekil 2.15 4DKL (antagonist) ve 5C1M (agonist) reseptörlerinin üst üste çakıştırılmış görüntüsü	16
Şekil 2.16 Opioid Reseptörüyle Agonist Etkileşim	19
Şekil 2.17. Opioid Reseptörüyle Kısmi Agonist Etkileşim	19
Şekil 2.18. Opioid Reseptörüyle Antagonist Etkileşim	20
Şekil 2.20. Sarı Kantaron (<i>Hypericum perforatum</i>).....	27
Şekil 2.20. Üzerlik (<i>Peganum harmala</i>).....	27
Şekil 2.21. Gelincik (<i>Papaver Rose</i>).....	28

Şekil 2.22. Çörekotu (<i>Nigella Sativa</i>)	29
Şekil 3.1. ZINC15 Veri Tabanı Anasayfası Görüntüsü	32
Şekil 3.2. Chimera Programı Görüntüsü.....	32
Şekil 3.3. Gaussian 5.0 View Kullanıcı Ara Yüzünün Kuersetin Molekül ile Görünümü	34
Şekil 3.4. Çalışma Aşamalarının Şematik Gösterimi	35
Şekil 3.5. Karvakrol için Örnek Konfigürasyon Dosyası.....	39
Şekil 3.6. Komut Sistemi İle Dosya Çağırma Aşaması	39
Şekil 3.7. Doking Hesaplaması Başlangıç Görüntüsü	40
Şekil 3.8. ZINC15 Veritabanında Subset Oluşturma Sayfasının Görüntüsü	40
Şekil 3.9. Cygwin Kodları İle Çoklu Doking İçin Dosya Çağırma Aşaması	42
Şekil 4.1. Beta-funaltreksamin (antagonist) ve BU72 (agonist)	43
Şekil 4.2. Validasyon Konfigürasyon Dosyası	43
Şekil 4.3. Validasyon log Dosyaları	44
Şekil 4.4. Validasyon Sonucu a) Beta-funaltrexamine RMSD=1.0 Å, b) BU72 RMSD =1.2 Å (pembe ligand referans, yeşil ligand en iyi RMSD değerine sahip olan ligand).....	44
Şekil 4.5. (a) Beta-funaltreksamin ile 5C1M , (b) BU72 ile 4DKL.....	46
Şekil 4.6. Kuersetin log Dosyası.....	47
Şekil 4.7. Kuersetin Docking Görüntüsü	48
Şekil 4.8. Kuersetin Konformasyon 2D gösterimi	48
Şekil 4.9. Kuersetin Konformasyon 3D Gösterimi.....	48
Şekil 4.10. Astilbin log Dosyası	49
Şekil 4.11. Astilbin Docking Görüntüsü	50
Şekil 4.12. Astilbin Konformasyon 2D Gösterimi	50
Şekil 4.13. Astilbin Konformasyon 3D gösterimi	50

Şekil 4.14. Katekin log Dosyası	51
Şekil 4.15. Katekin Doking Görüntüsü	52
Şekil 4.16. Katekin Konformasyon 2D Gösterimi	52
Şekil 4.17. Katekin Konformasyon 3D Görüntüsü	52
Şekil 4.18. Hiperozid log Dosyası	53
Şekil 4.19. Hiperozid Docking Görüntüsü	54
Şekil 4.20. Hiperozid 2D Görüntüsü	54
Şekil 4.21. Hiperozid 3D Görüntüsü	54
Şekil 4.22. İzokuersetin log Dosyası	55
Şekil 4.23. İzokuersetin Docking Görüntüsü	55
Şekil 4.24. İzokuersetin 2D Görüntüsü	56
Şekil 4.25. İzokuersetin 3D Görüntüsü	56
Şekil 4.26. Kaemferol log Dosyası	57
Şekil 4.27. Kaemferol Docking Görüntüsü	57
Şekil 4.28. Kaemferol 2D Görüntüsü	58
Şekil 4.29. Kaemferol 3D Görüntüsü	58
Şekil 4.30. Epikatekin log Dosyası	59
Şekil 4.31. Epikatekin Docking Görüntüsü	59
Şekil 4.32. Epikatekin 2D Görüntüsü	60
Şekil 4.33. Epikatekin 3D Görüntüsü	60
Şekil 4.34. Luteolin log Dosyası	61
Şekil 4.35. Luteolin Doking Görüntüsü	61
Şekil 4.36. Luteolin 2D Görüntüsü	62
Şekil 4.37. Luteolin 3D Görüntüsü	62
Şekil 4.38. Mikuelianin log Dosyası	63
Şekil 4.39. Mikuelianin Doking Görüntüsü	63

Şekil 4.40. Mikuelianin 2D Görüntüsü	64
Şekil 4.41. Mikuelianin 3D Görüntüsü	64
Şekil 4.42. Mirisetin log Dosyası.....	65
Şekil 4.43. Mirisetin Docking Görüntüsü.....	65
Şekil 4.44. Mikuelin 2D Görüntüsü	66
Şekil 4.45. Mikuelin 3D Görüntüsü	66
Şekil 4.46. Rutin log Dosyası.....	67
Şekil 4.47. Rutin Docking Görüntüsü.....	67
Şekil 4.48. Rutin 2D Görüntüsü	68
Şekil 4.49. Rutin 3D Görüntüsü	68
Şekil 4.50. Kuersitrin log Dosyası.....	69
Şekil 4.51. Kuersitrin Docking Görüntüsü	69
Şekil 4.52. Kuersitrin 2D Görüntüsü	70
Şekil 4.53. Kuersitrin 3D Görüntüsü	70
Şekil 4.54. Harmin log Dosyası	71
Şekil 4.55. Harmin Docking Görüntüsü	71
Şekil 4.56. Harmin 2D Gösterimi	72
Şekil 4.57. Harmin 3D Görüntüsü.....	72
Şekil 4.58. Harmalin log Dosyası.....	73
Şekil 4.59. Harmalin Doking Görüntüsü	73
Şekil 4.60 Harmalin 2D Görüntüsü	74
Şekil 4.61. Harmalin 3D Görüntüsü	74
Şekil 4.62. Tetrahidroharmin log Dosyası.....	75
Şekil 4.63. Tetrahidroharmalin Doking Görüntüsü	75
Şekil 4.64. Tetrahidroharmin 2D Görüntüsü	76
Şekil 4.65. Tetrahidroharmin 3D Görüntüsü	76

Şekil 4.66. Harmol log Dosyası	76
Şekil 4.67. Harmol Doking Görüntüsü	77
Şekil 4.68. Harmol 2D Docking Görüntüsü	77
Şekil 4.69. Harmol 3D Docking Görüntüsü	77
Şekil 4.70. Harmol log Dosyası	78
Şekil 4.71. Harmolol Doking Görüntüsü	79
Şekil 4.72. Harmolol 2D Gösterimi	79
Şekil 4.73. Harmolol 3D Gösterimi	79
Şekil 4.74. Harman log Dosyası	80
Şekil 4.75. Harman Doking Gösterimi	81
Şekil 4.76. Harman 2D Görüntüsü.....	81
Şekil 4.77. Harman 3D Görüntüsü.....	81
Şekil 4.78. Vasisin log Dosyası	82
Şekil 4.79. Vasisin Docking Görüntüsü	83
Şekil 4.80. Vasisin 2D Görüntüsü.....	83
Şekil 4.81. Vasisin 3D Görüntüsü.....	83
Şekil 4.82. Vasisinon log Dosyası	84
Şekil 4.83. Vasisinon Doking Görüntüsü	85
Şekil 4.84. Vasisinon 2D Gösterimi	85
Şekil 4.85. Vasisinon 3D Gösterimi	85
Şekil 4.86. Rodin log Dosyası.....	86
Şekil 4.87. Rodin Doking Görüntüsü	87
Şekil 4.88. Rodin 2D Görüntüsü	87
Şekil 4.89. Rodin 3D Görüntüsü	87
Şekil 4.90. Rojenin log Dosyası	88
Şekil 4.91. Rojenin Doking Görüntüsü.....	89

Şekil 4.92. Rojenin 2D Gösterimi.....	89
Şekil 4.93. Rojenin 3D Gösterimi.....	89
Şekil 4.94. Berberin log Gösterimi	90
Şekil 4.95. Berberin Doking Görüntüsü	91
Şekil 4.96. Berberin 2D Gösterimi	91
Şekil 4.97. Berberin 3D Gösterimi	91
Şekil 4.98. Karvakrol log Dosyası	92
Şekil 4.99. Karvakrol Doking Görüntüsü.....	93
Şekil 4.100. Karvakrol 2D Görüntüsü	93
Şekil 4.101. Karvakrol 3D Görüntüsü	93
Şekil 4.102. Karvon log Dosyası.....	94
Şekil 4.103. Karvon Doking Görüntüsü	95
Şekil 4.104. Karvon 2D Görüntüsü	95
Şekil 4.106. p-Simen log Dosyası.....	96
Şekil 4.107. p-Simen Doking Görüntüsü	97
Şekil 4.108.p-Simen 2D Görüntüsü	97
Şekil 4.109. p-Simen 3D Görüntüsü	97
Şekil 4.110. Timol log Dosyası	98
Şekil 4.111. Timol Doking Görüntüsü	99
Şekil 4.112. Timol 2D Görüntüsü.....	99
Şekil 4.113. Timol 3D Görüntüsü.....	99
Şekil 4.114. Timokinon log Dosyası	100
Şekil 4.115. Timokinon Doking Görüntüsü	100
Şekil 4.116. Timokinon 2D Görüntüsü	101
Şekil 4.117. Timokinon 3D Görünütüsü	101
Şekil 4.118. Timohidrokinon log dosyası	102

Şekil 4.119. Timohidrokinon Doking Görüntüsü	102
Şekil 4.120. Timohidrokinon 2D Görüntüsü	103
Şekil 4.121. Timohidrokinon 3D Görüntüsü	103
Şekil 4.122. Ditimokinon log Dosyası	103
Şekil 4.123. Ditimokinon Doking Görüntüsü	104
Şekil 4.124. Ditimokinon 2D Görüntüsü	104
Şekil 4.125. Ditimokinon 3D Görüntüsü	104
Şekil 4.126. İzokinon log Dosyası	105
Şekil 4.127. İzokinon Doking Görüntüsü	106
Şekil 4.128. İzokinon 2D Gösterimi	106
Şekil 4.129. İzokinon 3D Gösterimi	106
Şekil 4.130. Kuersetin log Dosyası	107
Şekil 4.131. Kuersetin Doking Görüntüsü	108
Şekil 4.132. Kuersetin 2D Görüntüsü	108
Şekil 4.133. Kuersetin 3D Görüntüsü	108
Şekil 4.134. Astilbin log Dosyası	109
Şekil 4.135. Astilbin Doking Görüntüsü	110
Şekil 4.136. Astilbin Konformasyon 2D Gösterimi	110
Şekil 4.137. Astilbin Konformasyon 3D gösterimi	110
Şekil 4.138. Katekin log Dosyası	111
Şekil 4.139. Katekin Doking Görüntüsü	112
Şekil 4.140. Katekin Konformasyon 2D Gösterimi	112
Şekil 4.141. Katekin Konformasyon 3D Görüntüsü	112
Şekil 4.142. Hiperozid log Dosyası	113
Şekil 4.143. Hiperozid Doking Görüntüsü	114
Şekil 4.144. Hiperozid 2D Görüntüsü	114

Şekil 4.145. Hiperozid 3D Görüntüsü	114
Şekil 4.146. İzokuersetin log Dosyası.....	115
Şekil 4.147. İzokuersetin Doking Görüntüsü	116
Şekil 4.148. İzokuersetin 2D Görüntüsü	116
Şekil 4.149. İzokuersetin 3D Görüntüsü	116
Şekil 4.150. Kaemferol log Dosyası.....	117
Şekil 4.151. Kaemferol Doking Görüntüsü	118
Şekil 4.152. Kaemferol 2D Görüntüsü	118
Şekil 4.153. Kaemferol 3D Görüntüsü	118
Şekil 4.154. Epikatekin log Dosyası	119
Şekil 4.155. Epikatekin Doking Görüntüsü	120
Şekil 4.156. Epikatekin 2D Görüntüsü	120
Şekil 4.157. Epikatekin 3D Görüntüsü	120
Şekil 4.158. Luteolin log Dosyası	121
Şekil 4.159. Luteolin Doking Görüntüsü	122
Şekil 4.160. Luteolin 2D Görüntüsü	122
Şekil 4.161. Luteolin 3D Görüntüsü	122
Şekil 4.162. Mikuelin log Dosyası.....	123
Şekil 4.163. Mikuelianin Doking Görüntüsü	124
Şekil 4.164. Mikuelianin 2D Görüntüsü	124
Şekil 4.165. Mikuelianin 3D Görüntüsü	124
Şekil 4.166. Mirisetin log Dosyası.....	125
Şekil 4.167. Mirisetin Docking Görüntüsü.....	125
Şekil 4.168. Mirisetin 2D Görüntüsü	126
Şekil 4.169. Mirisetin 3D Görüntüsü	126
Şekil 4.170. Rutin log Dosyası.....	127

Şekil 4.171. Rutin Docking Görüntüsü.....	127
Şekil 4.172. Rutin 2D Görüntüsü	128
Şekil 4.173. Rutin 3D Görüntüsü	128
Şekil 4.174. Kuersitrin log Dosyası.....	129
Şekil 4.175. Kuersitrin log dosyası	129
Şekil 4.176. Kuersitrin 2D Görüntüsü	130
Şekil 4.177. Kuersitrin 3D Görüntüsü	130
Şekil 4.178. Harmin log Dosyası	131
Şekil 4.179. Harmin Docking Görüntüsü	131
Şekil 4.180. Harmin 2D Görüntüsü.....	132
Şekil 4.181. Harmin 3D Görüntüsü.....	132
Şekil 4.182. Harmalin log Dosyası.....	132
Şekil 4.183. Harmalin Doking Görüntüsü	133
Şekil 4.184. Harmalin 2D Görüntüsü	133
Şekil 4.185. Harmalin 3D Görüntüsü	133
Şekil 4.186. Tetrahidroharmalin log Dosyası	134
Şekil 4.187. Tetrahidroharmin Doking Görüntüsü.....	134
Şekil 4.188. Tetrahidroharmin 2D Görüntüsü	135
Şekil 4.189. Tetrahidroharmin 3D Görüntüsü	135
Şekil 4.190. Harmol log Dosyası	136
Şekil 4.191. Harmol Doking Görüntüsü	136
Şekil 4.192. Harmol 2D Görüntüsü.....	137
Şekil 4.193. Harmol 3D Görüntüsü.....	137
Şekil 4.194. Harmalol log Dosyası.....	137
Şekil 4.195. Harmalol Doking Görüntüsü	138
Şekil 4.196. Harmalol 2D Görüntüsü	138

Şekil 4.197. Harmalol 3D Görüntüsü	138
Şekil 4.198. Harman log Dosyası	139
Şekil 4.199. Harman Doking Görüntüsü	139
Şekil 4.200. Harman 2D Görüntüsü.....	140
Şekil 4.201. Harman 3D Görüntüsü.....	140
Şekil 4.202. Vasisin log Dosyası	141
Şekil 4.203. Vasisin Doking Görüntüsü	141
Şekil 4.204. Vasisin 2D Görüntüsü	142
Şekil 4.205. Vasisin 3D Görüntüsü	142
Şekil 4.206. Vasisinon log Dosyası	143
Şekil 4.207. Vasisinon Doking Görüntüsü	143
Şekil 4.208. Vasisinon 2D Görüntüsü	144
Şekil 4.209. Vasisinon 3D Görüntüsü	144
Şekil 4.210. Rodin log Dosyası.....	145
Şekil 4.211. Rodin Doking Görüntüsü	145
Şekil 4.212. Rodin 2D Görüntüsü	146
Şekil 4.213. Rodin 3D Görüntüsü	146
Şekil 4.214. Rojenin log Dosyası.....	147
Şekil 4.215. Rojenin Doking Görüntüsü.....	147
Şekil 4.216. Rojenin 2D Görüntüsü	148
Şekil 4.217. Rojenin 3D Görüntüsü	148
Şekil 4.218. Berberine log Dosyası	148
Şekil 4.219. Berberin Doking Görüntüsü	149
Şekil 4.220. Berberin 2D Görüntüsü.....	149
Şekil 4.221. Berberin 3D Görüntüsü	149
Şekil 4.222. Karvakrol log Dosyası.....	150

Şekil 4.223. Karvakrol Doking Görüntüsü.....	151
Şekil 4.224. Karvakrol 2D Görüntüsü	151
Şekil 4.225. Karvakrol 3D Görüntüsü	151
Şekil 4.226. Karvon log Dosyası.....	152
Şekil 4.227. Karvon doking görüntüsü	152
Şekil 4.228. Karvon 2D Görüntüsü	153
Şekil 4.229. Karvon 3D Görüntüsü	153
Şekil 4.230. p-Simen log Dosyası.....	154
Şekil 4.231. p-Simen Doking Görüntüsü	154
Şekil 4.232. p-Simen 2D Görüntüsü	155
Şekil 4.233. p-Simen 3D Görüntüsü	155
Şekil 4.234. Timol log Dosyası	156
Şekil 4.235. Timol Doking Görüntüsü	156
Şekil 4.236. Timol 2D Görüntüsü.....	157
Şekil 4.237. Timol 3D Görüntüsü.....	157
Şekil 4.238. Timokinon log dosyası	157
Şekil 4.239. Timokinon 2D Görüntüsü	158
Şekil 4.240. Timokinon 3D Görüntüsü.....	158
Şekil 4.242. Timohidrokinon Doking Görüntüsü	160
Şekil 4.243. Timohidrokinon 2D Görüntüsü	160
Şekil 4.244. Timohidrokinon 3D Görüntüsü	160
Şekil 4.245. Ditimokinon log Dosyası	161
Şekil 4.246. Ditimokinon Doking Görüntüsü	161
Şekil 4.247. Ditimokinon 2D Görüntüsü.....	162
Şekil 4.248. Ditimokinon 3D Görüntüsü.....	162
Şekil 4.249. İzokinon log Dosyası.....	163

Şekil 4.250. İzokinon doking görüntüsü	163
Şekil 4.251. İzokinon 2D Görüntüsü	164
Şekil 4.252. İzokinon 3D Görüntüsü	164
Şekil 4.253. Zınc Arama Görüntüsü	176
Şekil 5.1. ZINC5966912 Molekül Yapısı	176
Şekil 5.2. Bağlanma Bölgesi Görüntüsü	176



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

ΔG_B	Bağlanma Enerjisi
μM	Mikromolar
Å	Angstrom
cal	Kalori
IC ₅₀	Enzim katalizli bir reaksiyonun hızını yarıya indirmek için gerekli olan inhibitör konsantrasyonu
kcal	Kilokalori
K _i	İnhibasyon Sabiti

Kısaltmalar

3D	Üç boyutlu
MOR	Mü opioid reseptörü
ADT	AutoDock Tools
ALA	Alanin
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ARG	Arginin
ASN	Asparagin
ASP	Aspartik asit
B3LYP	Becke'nin üç parametrelili değişim fonksiyonu (B3) ile Lee-Yang-Parr Korelasyon Fonksiyonel (LYP)
C	Karbon
CYS	Sistein
DFT	Yoğunluk Fonksiyoneli Kuramı (Density Functional Theory)
GLU	Glutamik asit
GLN	Glutamin
GLY	Glisin

GOL	Gliserol
H	Hidrojen
HIS	Histidin
ILE	İzolösin
K	Kelvin
LBB	Ligand Bağlanma Bölgesi
LEU	Lösin
LYS	Lizin
MET	Metionin
N	Azot
O	Oksijen
PDB	Protein Veri Bankası
PHE	Fenilalanin
PRO	Prolin
R	Evrensel Gaz Sabiti
RMSD	Orjinal yapıdan sapmanın karekökü (Root Mean Square Deviation)
SER	Serin
T	Sıcaklık
THR	Treonin
TRP	Triptofan
TYR	Tirozin
HO-	Hidroksil grubu
VAL	Valin
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
X-ray	X-ışınları

1. GİRİŞ

Günümüzün başlıca ölüm nedenlerinden biri olan uyuşturucular dünyada yaklaşık 255 milyon kişi tarafından kullanılmaktadır. Türkiye’ de ise 2011 yılında yapılan araştırmalar sonucu uyuşturucu kullananların sayısının 46.087 ile 73.704 kişi arasında olduğu tahmin edilmektedir. Uyuşturucu kullanımı dünyada çok yaygın olmasının yanı sıra tedavisinde zorlu bir süreci içinde barındırmaktadır. Uyuşturucu bağımlılığının en yaygın kullanılan maddeler ise opiat tipi maddelerdir. Bu maddeler haşhaştan izole edilip türevleri oluşturulmuştur. Bu maddelerden en dikkat çeken **morfin** olmuştur. Uyuşturucu kullanan bireylerde morfin hızlı bir şekilde beyine gitmektedir. Beyinde istek ve keyif duygusunun oluşmasına yol açan ‘Dopamin’ maddesi Mü opioid reseptörüne morfin bağlandığında salgılanmaya başlar ve böylelikle rahatlama, gerginliğin azalması gibi etkiler oluşur. Bu etkilerde insan vücudunun bu tür maddelere bağımlı olmasına neden olur. Piyasada uyuşturucu tedavisi için üç çeşit ilaç bulunmaktadır. **Agonist** (metadon, LAAM) , **antagonist** (naltrekson, nalakson) ve **kısmi agonist** (buprenorfin). Ancak bu ilaçların bir sürü ağır yan etkileri bulunmaktadır ve kesin tedavi vaad etmemektedir.

Bazı bitkilerin (**sarı kantaron, üzerlik, gelincik, çörek otu**) içindeki bazı fitokimyasalların (Harmol, rodin, timokinon, flavonoidler v.s.) uyuşturucu bıraktıracı özelliği olduğuna dair deneysel çalışmalar bulunmaktadır ancak bu bitkilerin MOR ile bağlanma etkileşimlerini açıklayan bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu tez çalışması 3 aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada, çalışmada kullanılan **AutoDock Vina** programının validasyon testi **4DKL (antagonist)** ve **5C1M (agonist)** kodlu **mü opioid reseptörü (MOR)** için yapılmış ve RMSD değeri dikkate alınarak programın çalışılacak protein için uygunluğuna bakılmıştır.

İkinci aşamada, literatürde sarı kantaron, üzerlik, gelincik, çörek otu bitkilerinin içindeki 31 fitokimyasalın (*Harmol, rodin, timokinon, flavonoidler v.s.*) MOR reseptörünün aktif bölgesi ile nasıl etkileştiği bilinmediği için ilk kez bu tezde moleküler kenetlenme programı kullanılarak MOR reseptörünün aktif bölgesi ile nasıl etkileştiklerine bakılmıştır.

Çalışmanın son aşamasında, sanal ligand taraması yapılmış ve en iyi bağlanmayı gösteren ilk 20 bileşik bağlanma enerjileri, bağlanma modları, aktif bölge ile etkileşimde bulunduklarında yaptıkları hidrojen bağları açısından incelenmiştir. Sonuçta, MOR için olası ilaç adayı bileşikler belirlenmiştir.

Bu çalışmanın amacı, opiat bağımlılığının tedavisinde etkili olduğu deneysel olarak bilinen bitkilerin içindeki aktif maddeyi belirlemek, bağlanma etkileşimlerine bakarak en iyi bağlanmayı gösteren bileşik için sanal ligand taraması yapmak ve MOR için yeni ilaç adayı bileşiklerin tasarlanmasına öncü olmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Madde Bağımlılığı

İlaç niteliğine sahip bir maddenin beyni etkilemesinden kaynaklanan, maddenin keyif verici etkilerini duyumsamak veya yoksunluğundan kaynaklanan huzursuzluktan sakınmak için, devamlı veya periyodik olarak madde alma arzusu ve bazı davranış bozukluklarıyla karakterize edilen bir **beyin hastalığı** olarak tanımlanır. Bu tanımda altı çizilmesi gereken önemli noktalar [1] ;

- Bağımlılığa neden olan tüm maddelerin ilaç özelliğine sahip olduğu yani farmakolojik bir etkiye sahip olduğu,
- Bu farmakolojik etkilerin vücudumuzun duygu durumumuzu yönlendiren ve en önemli organ olan beyin üzerinde oluşturduğu,
- Bunların kötüye kullanılmalarında ve bağımlılık yapmalarında keyif verici etkilerinin ön plana çıktığı,
- Oluşturdukları bağımlılığın çeşitli davranış bozuklarına neden olduğu ve madde bağımlılığının ciddi bir beyin hastalığı olduğudur.

Bağımlılık, bir şeyin kişiye zarar vermesine rağmen kullanmaya devam etmektir. Üç başlık altında inceleyebiliriz.

Psikolojik bağımlılık, maddeye alışma, arzu etme, onsuz yapamayacağına inanma halidir. **Fiziksel bağımlılık**, kullanılan maddeye karşı bir adaptasyon gelişmesine bağlı olarak maddenin varlığına karşı duyulan fizyolojik bir istektir. **Ruhsal bağımlılık** ise kişinin duygusal ya da kişilik yapısı gereği, gereksinimlerini tatmin etme/giderme amacı ile o maddeye düşkünlüğüdür [2].

Maddeyi kötüye kullanma ile madde bağımlısı olma ölçütleri farklıdır. Her madde kötüye kullanan bağımlı olmayabilir. Akıl Bozukluklarının Tanısal ve İstatiksel El Kitabı (DSM) Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından mental bozuklukların tanımlanması ve sınıflandırılması amacıyla ilk kez 1951 yılında DSM-I adıyla yayınlanmıştır [3].

2013 yılında yayınlanan DSM V'e göre ise madde bağımlılığında etkin maddeler aşağıdaki gibi sıralanmıştır [4]:

- Alkol
- Kafein
- Halüsinojenler (LSD, meskalin, fensiklidin vb.)
- Uçucular (tiner, benzin, gazolin, bali vb.)
- Opiyatlar (morfin, eroin, kodein, metadon vb.)
- Dinginleştirici, uyutucu ve kaygı gidericiler (diazepam, klorazepat vb.)
- Uyarıcılar (amfetamin, ekstazi, kokain vb.)
- Tütün
- Diğer bilinmeyen maddeler

Dünya genelinde 255 milyon kişi uyuşturucu kullanmaktadır. 28 milyon kişi ise uyuşturucu sebebi ile hayatını kaybetmiştir [5] . Avrupa’da uyuşturucu kullanımı ise artık geçmişe oranla çok daha geniş bir madde dizisini kapsamaktadır. Esrar (opiat) kullanımının yaygınlığı diğer maddelerden yaklaşık beş kat fazladır. Genel anlamda Avrupa’da, esrar sorunları için ilk kez tedaviye girenlerin sayısı 2006 yılında 43.000’den 2015 yılında 76.000’e çıkmıştır. 17,5 milyon Avrupalı yetişkinin (15-64 yaş arası) veya bu yaş grubunun %5,2’sinin yaşamlarının bir noktasında kokaini denediği tahmin edilmektedir. Bunlar arasında, uyuşturucuyu kullanan 15-34 yaş aralığında yaklaşık 2,3 milyon genç yetişkin (bu yaş grubunun %1,9’u) olduğu tahmin edilmektedir [6].



Şekil 2.1. Avrupa'daki Opiyat kullanım sıklığı [6]

Türkiye’de 2011 yılında yapılan madde bağımlılığı araştırmalarına göre yaşam boyu madde kullanım sıklığı %2,7 olarak belirtilmiştir. Ankara ve İstanbul da yapılan çalışmalarda afyon kullanıcı sayısı Ankara için 5.800, İstanbul için ise 25.000 civarında belirlenmiştir. 2013 yılında AMATEM tarafından yapılan araştırmaya göre ise Türkiye’de madde kullanıcı sayısı 46.087 ile 73.704

aralığında olabileceği tahmin edilmektedir. Söz konusu rakamın ortalama değeri ise yaklaşık olarak 59.895 olduğu hesaplanmıştır. 2013 yılında tedavi merkezlerine başvurarak yatarak tedavi gören opiyat maddelere bağımlı sayısı ise 3.605 olarak belirlenmiştir [7].

MADDELER	TEDAVİ SAYISI
Opiyatlar ve Benzodiazepinler	3.605
Kokain	82
Amfetamin	0

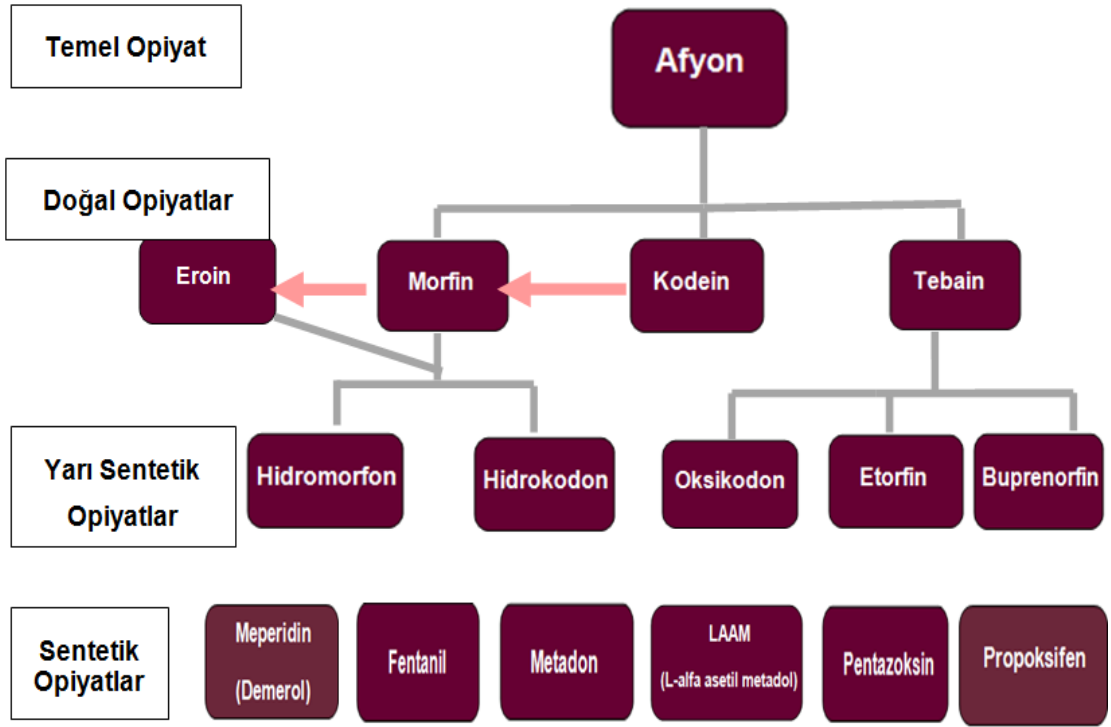
Tablo 2.1. 2012 Yılı İçerisinde Problemlili Uyuşturucu Maddeden Yatarak Tedavi Olanların Sayıları [7]

Tüm bu veriler göz önüne alındığında opiyat tipi bağımlılık mekanizmasının aydınlatılması ve tedavisi büyük önem taşımaktadır.

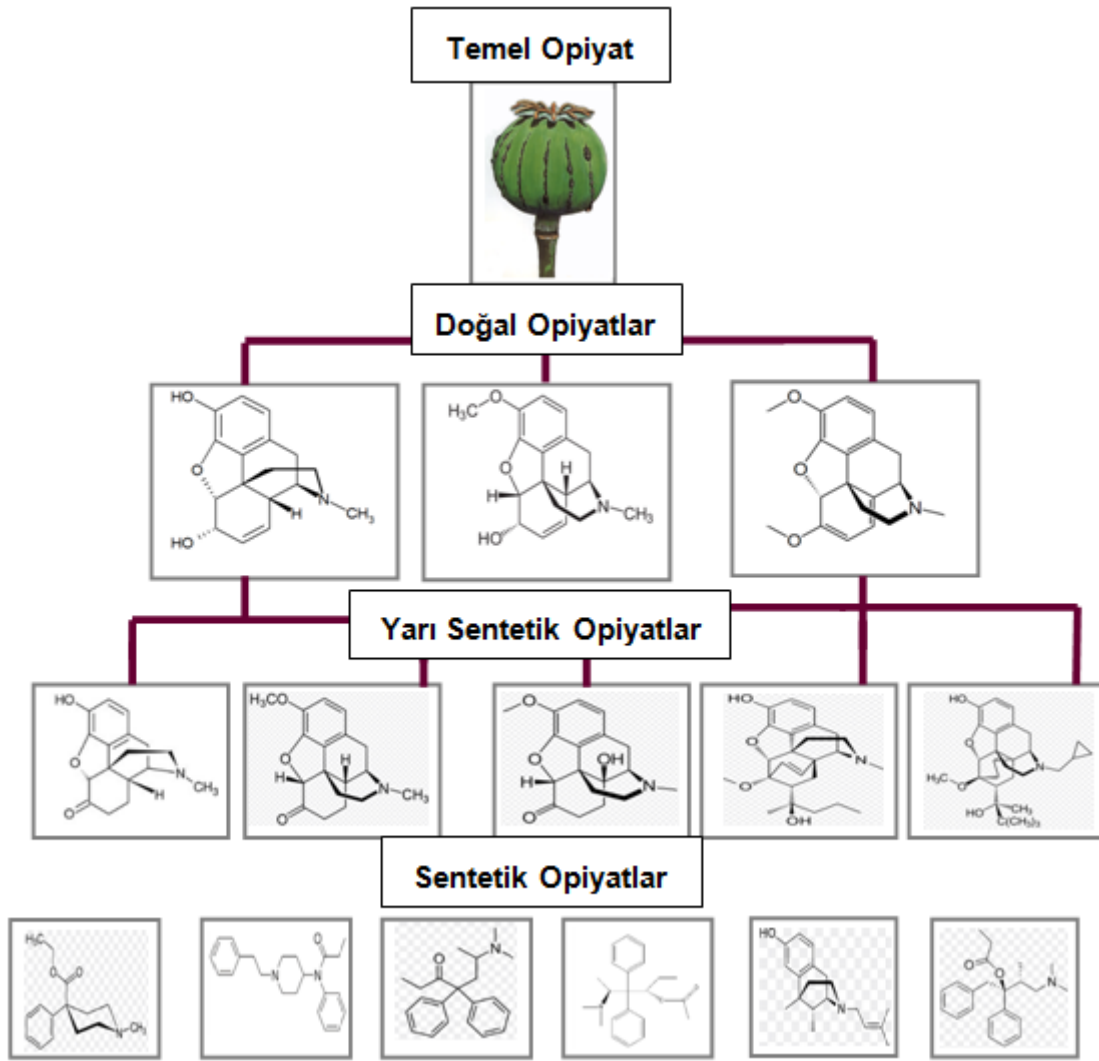
2.2. Bağımlılık Mekanizması: Opioidler ve Beyin Kimyasına Etkisi

Opioidler ilk olarak haşhaştan ekstrakte edilmiştir. Haşhaş, 24 alkaloidin üzerinde bir kompleks karışım içerir. Karışımdaki alkaloid bileşeni ve ağrı kesici aktivitesi için sorumlu olan bileşik morfindir.

1881’de, morfin üzerindeki fonksiyonel gruplar tanımlanmasına rağmen 1925’e kadar yapı tanımlanamamıştır. 1925’te Sir Robert Robinson tarafından morfinin doğru yapısı tahmin edilmiştir. Tam sentez 1952’de yapılmıştır ve Robinson tarafından tahmin edilen yapı 1968’de X-ray kristalografisi ile tanımlanmıştır. Morfinin keşfedilmesini takiben morfinin çeşitli analogları sentezlenmiştir [8].

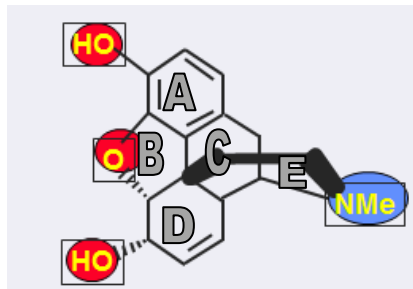


Şekil 2.2. Opiyatlar ve Türevlerinin Adları



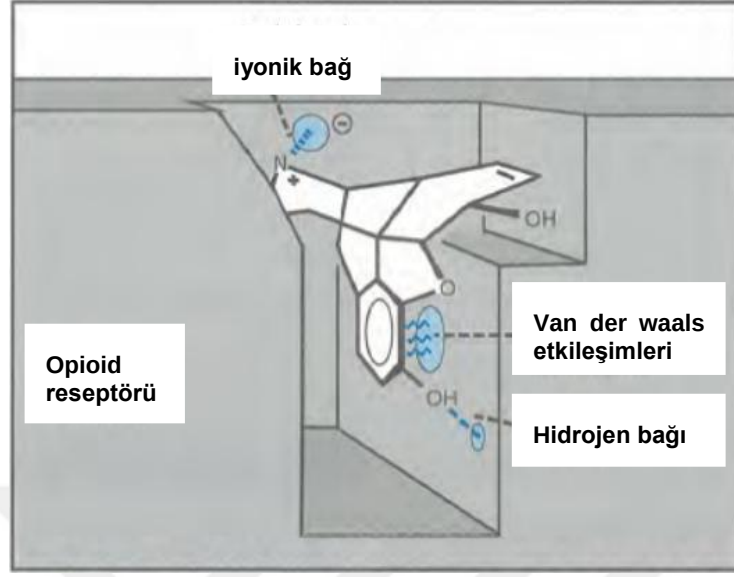
Şekil 2.3. Opiyat ve Türevlerinin Molekül Şekilleri

Molekül A-E olarak adlandırılan 5 halka içerir ve T şekline sahiptir. Tersiyer amino grupları temel yapıdır. Ek olarak; fenol, alkol, aromatik halka, eter köprüsü ve çift bağ içerir [8].



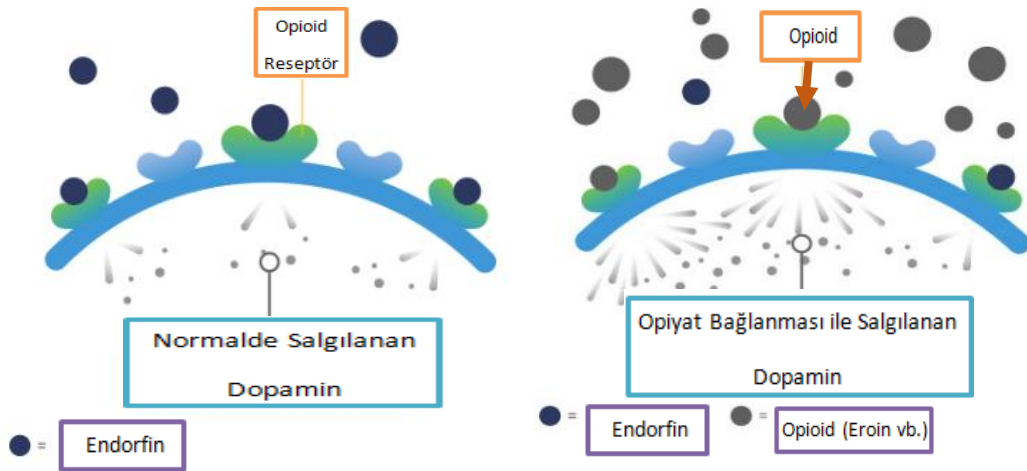
Şekil 2.4. Morfinin Yapısı

Morfinin aktivitesinde önemli olan fonksiyonel gruplar bağlanma grupları olarak rol oynar. [8]



Şekil 2.5. Morfinin Opioid Reseptörüyle Etkileşimi

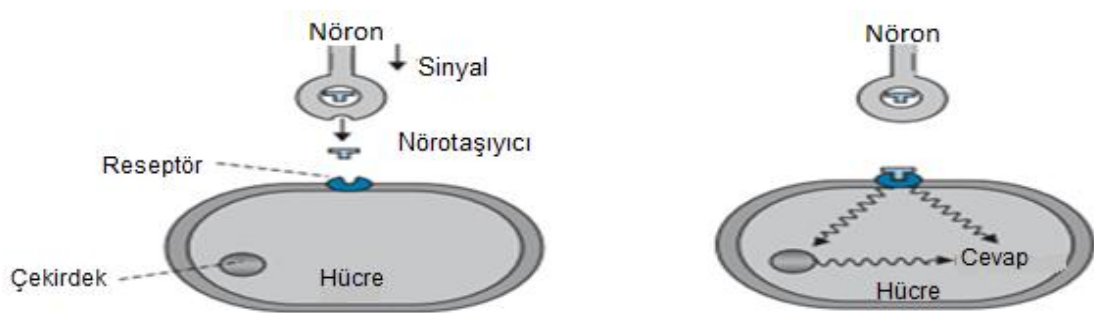
Morfin merkezi sinir sisteminde *opioide reseptörlerine* bağlanarak ağrıyı rahatlatır ve aynı zamanda bağımlılığa sebep olur. Bu reseptörlerle etkileşimde olan içsel kimyasallar vardır. Bu doğal kimyasalların araştırılması birçok yılı almıştır. Fakat sonunda içsel opioid peptitleri enkefalinler, dinorfinler ve endorfinler keşfedilmiştir. Bu bileşikler beyinde nörotaşıyıcı olarak veya nörohormonlar olarak düşünülürler ve vücudun doğal ağrı kesicileri olarak görev alırlar. Aynı zamanda bu içsel peptitler opioid reseptörleri ile etkileştiğinde hücre içinde dopamin salgılanmasına neden olur. Dopamin beynimizin zevk ve ödül maddesidir. Taklit postacı olarak davranan opiat tipi maddeler (*morfin, eroin,...*) opioid reseptörü ile etkileşerek dopamin salgılanmasını sağlayarak insanları bu maddelere bağımlı yapmaktadır. [9] (Şekil 2.5.)



Şekil 2.6. Endorfinin Opioid Reseptörü ile Etkileşimi

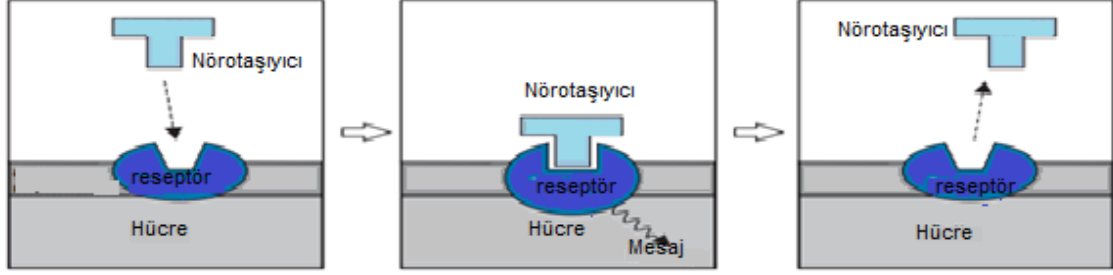
2.3. Reseptörler: Yapı ve İşlevi

Kontrol ve iletişim, geniş bir sinir ağı yolu ile mesajların alınıp verilmesini sağlayan beyin ve omurgadan (merkezi sinir sistemi) gelir. Mesajın sinir hücreleri (nöron) boyunca bir hücre kası veya bir başka sinir ile hedefe doğru ilerlemesi önemli noktadır. Nöronlar hedef hücreleri ile doğrudan bağlantılı değildir. Hücre yüzeyine yakın bir yerde dururlar. Mesafe azdır, fakat elektrik akımının atlayamayacağı bir uzaklıktadır. Bu nedenle, sinir uçları ve hedef hücre arasındaki boşluğu geçerek mesajı taşıyacak bir yöntem olmak zorundadır. Sorun sinir hücresinden bir nörotaşıyıcı adı verilen bir kimyasal haberci (postacı molekül) salınmasıyla çözülür (Şekil 2.7). Kimyasal mesaj birkez salınınca hedef hücreye giden boşluğu aşarak difüzlenir, özel bir protein (reseptör) ile etkileşir ve oraya bağlanır [10].



Şekil 2.7. Nörotaşıyıcıların Reseptöre Bağlanan Kimyasal Habercileri ve Hücre İçindeki Reaksiyonu Tetiklemesi

Reseptörler tedavide en önemli ilaç hedeflerinden olan protein yapılardır. Genellikle hücre membranının içine gömülmüş ve yapısının bir kısmı hücrenin dışına yönelmiş şekilde olur. Protein yüzeyi oyuk, derin ve tepe gibi şekilleri içeren karmaşık bir yapıdır ve bu karmaşık coğrafyaya sahip yerde gelen mesajın taşıyıcıyı kabul edecek doğru bir şeklin olduğu bir alan vardır. Bu alan bağlanma bölgesi olarak bilinir. Kimyasal mesaj taşıyıcı bu bölgeye yerleştiğinde mesaj alınır ve kimyasal mesaj taşıyıcı reaksiyona katılmaz (Şekil 2.8) [10].



Şekil 2.8. Reseptöre Kimyasal Habercinin Bağlanması [10]

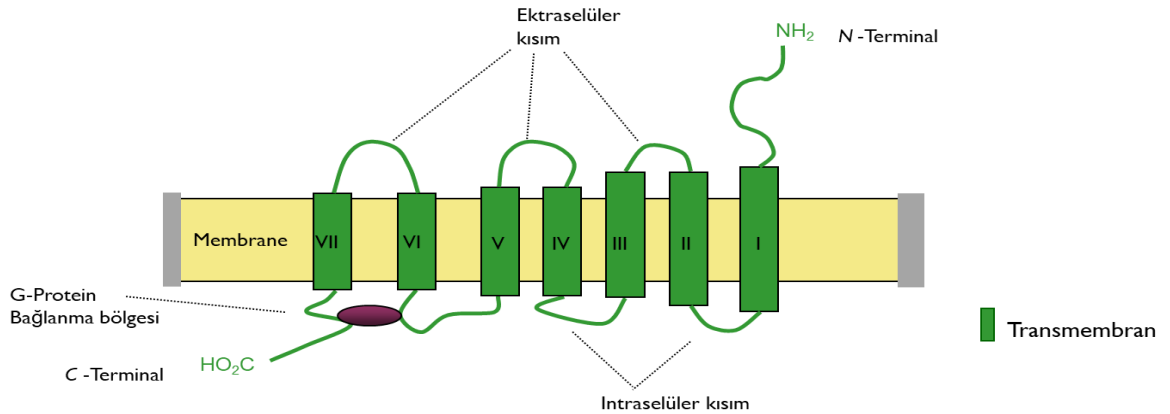
Reseptörler onları aktive eden nörotaşıyıcılara göre adlandırılır.

Membran-bağlı reseptörler üç farklı yapıdadır [10]:

- ✚ Ligand-kapılı iyon reseptörleri
- ✚ G-protein bağlı reseptörler
- ✚ Kinaz bağlı reseptörler

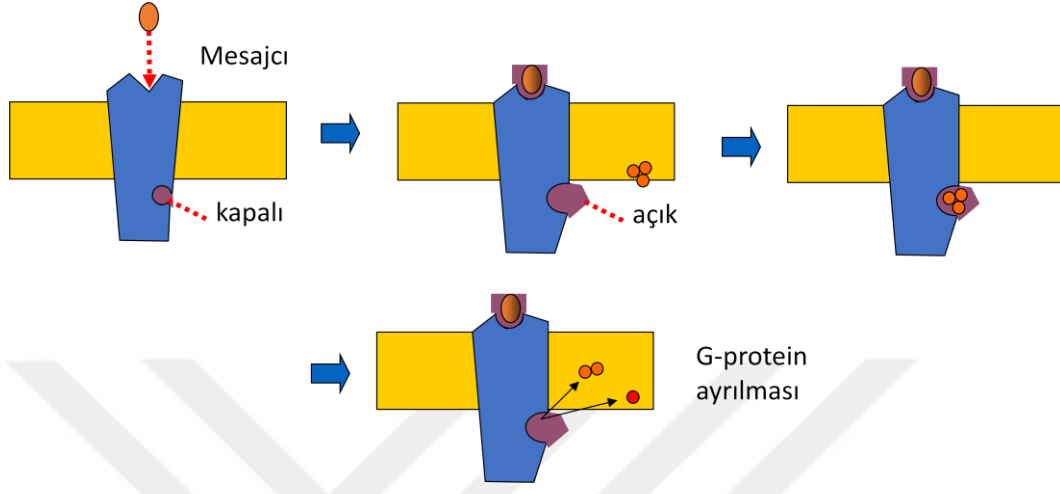
2.3.1. G-Protein Bağlı Reseptörler

G-protein bağlı reseptörler 7 transmembrandan (TM) oluşan bir yapıya sahiptir. [10] (Şekil 2.10.)



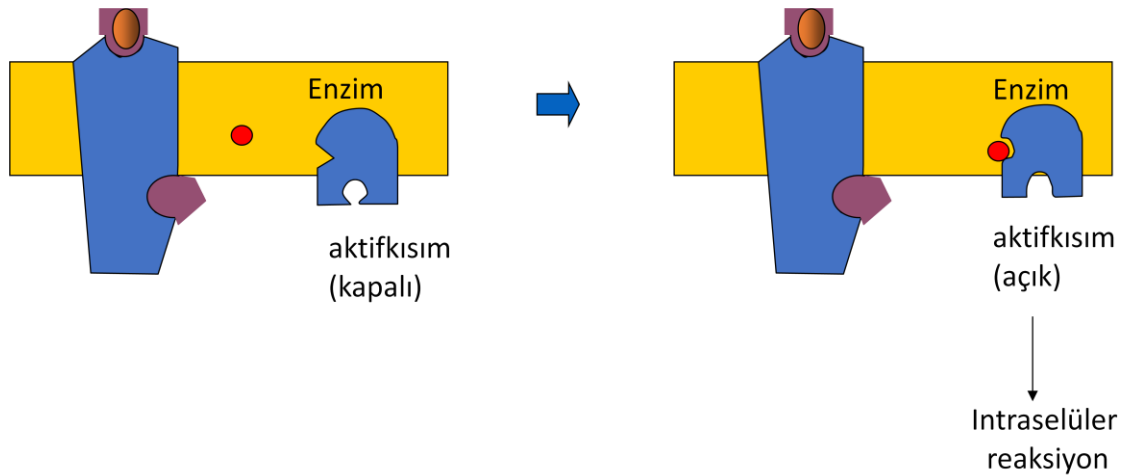
Şekil 2.9. G-Protein Bağlı Reseptörlerin Yapısı

G-protein bağı reseptörler vücutta aktive olurken öncelikle bir mesajcı reseptöre bağlanır. Mesajcının bağlanması ile beraber reseptörün bağlanma bölgesi G-protein alt birimleri için açılır. Bu alt birimler bağlanmayı tamamladıktan sonra kararsız olup, parçalanırlar [10].



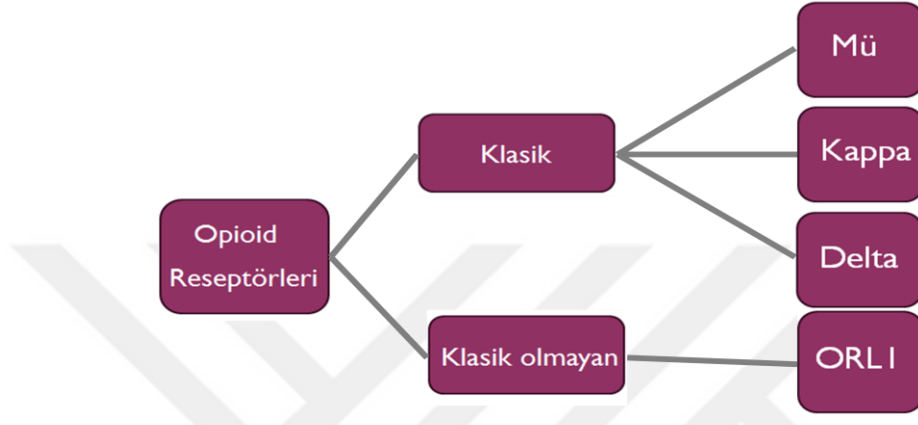
Şekil 2.9. G-Protein Bağı Reseptörün Aktivasyon Yapısı

G-protenin kararsız olup parçalanan alt birimleri membran boyunca hareket eder ve allosterik bağlanma bölgesine bağlanır. Bu bağlanma ile beraber enzim şeklini aktif bölgenin açılmasını sağlayacak şekilde değiştirir. Hücre içinde yeni bir reaksiyon başlatır. [10]



Şekil 2.10. G-Protein Bağı Reseptörün Aktivasyon Yapısı

Opioid reseptörler G-protein yapısına sahip reseptörlerdir. Opioid reseptörlerin mü(μ), kapa(κ) ve delta(δ) reseptörleri olmak üzere üç ana tipi vardır [9]. Terminolojinin yeni biçiminde μ , κ ve δ reseptörleri sırasıyla MOR, KOR ve DOR reseptörleri olarak adlandırılır. (Şekil 2.13.)



Şekil 2.11. Opiod Reseptör Türleri

Bulunan bu opioid reseptörlerin etkilerinde farklılıklar bulunmaktadır. μ reseptörlerin etkinliği, sakinleştirme ve en güçlü ağrı kesicilik üzerinedir. Ancak bu reseptörün bağımlılık, solunum yetmezliği gibi güçlü etkileri de bulunmaktadır.

δ reseptörler sakinleştirmede veya fiziksel bağımlılıkta iyi değilken, κ reseptörleri nefes alma üzerinde etkili değildir ve fiziksel bağımlılıkta düşük riske sahiptir.

1990'larda klasik opioid reseptörlerine yapısal olarak benzerlik gösteren 40 opioid reseptörü tanımlanmıştır. Bu reseptörler opioid reseptör-benzerlik olarak ORL1 şeklinde ifade edilirdi. Fakat şu anda NOR reseptörleri olarak bilinirler. Endojen ligandları bilinmediğinden beri bunlar "yetim reseptör" olarak sınıflandırılmıştır.

Morfin ve onun çoğu analogu μ reseptörlerine güçlü bir şekilde bağlanırken κ ve δ reseptörlerine daha az bağlanır [9].

Tablo 2.2. Opioid Reseptör Çeşitleri ve Etkileri

Reseptör	Agonist Ligand	Etki	Bulunduğu yer
Mü(μ)	Endorfin (içsel) Morfin (sentetik)	Anlık heyecan Gözbebeklerinde küçülme Ağrı kesici Solunum yavaşlaması Fiziksel bağımlılık	Beyin Çevresel sinir sistemi Omurilik Bağırsak
Kappa (κ)	Dinorfin (içsel) Morfin (sentetik)	Ağrı kesici Göz bebeklerinde küçülme Sakinleştirme	Beyin Omurilik Çevresel sinir sistemi
Delta (δ)	Enkefalin (içsel) Morfin (sentetik)	Ağrı kesici	Beyin Çevresel sinir sistemi

2.4. Mü(μ) Reseptörü ve X-ray Yapıları

Mü opioid reseptörü, G-protein reseptörlerinin A sınıfının alt grubu olan γ'a aittir [13]. μ opioid reseptörü membran-bağlı protein olması nedeniyle, izole edilip kristallendirilme zorlukları nedeniyle x-ray çalışmaları oldukça az sayıda bulunmaktadır. İnsan μ opioid reseptörünün yapısı ise henüz çözülememiştir. μ opioid reseptörü ile ilgili x-ray çalışmalar ise sadece fareler üzerinde yapılmıştır ve kristal yapısı yapılan çalışmalar ile ilk olarak 2012 yılında **antagonist** olarak **Beta-funaltreksamin** içeren yapı için çözülmüştür (PDB: **4DKL**) [13]. 2015 yılında ise **agonist** **BU72** içeren mü opioid reseptör-kompleks yapısı ilk kez çözülmüştür (PDB: **5C1M**) [14]. 2013 yılında insan mü opioid reseptörünün yapısının amino asit

sayısı 476 olarak belirlenmiştir. 4DKL (antagonist) kodlu reseptörde 442 amino asit sayısı belirlenebilirken, 5C1M (agonist) için 414 amino asit belirlenebilmiştir [15].

Yapı-temelli ilaç tasarım yöntemlerinde, kullanılacak pdb kodlarının belirlenmesinde atomların yerini daha doğru olarak verdiği için, R değeri 2'nin altındaki yapılar tercih edilir.

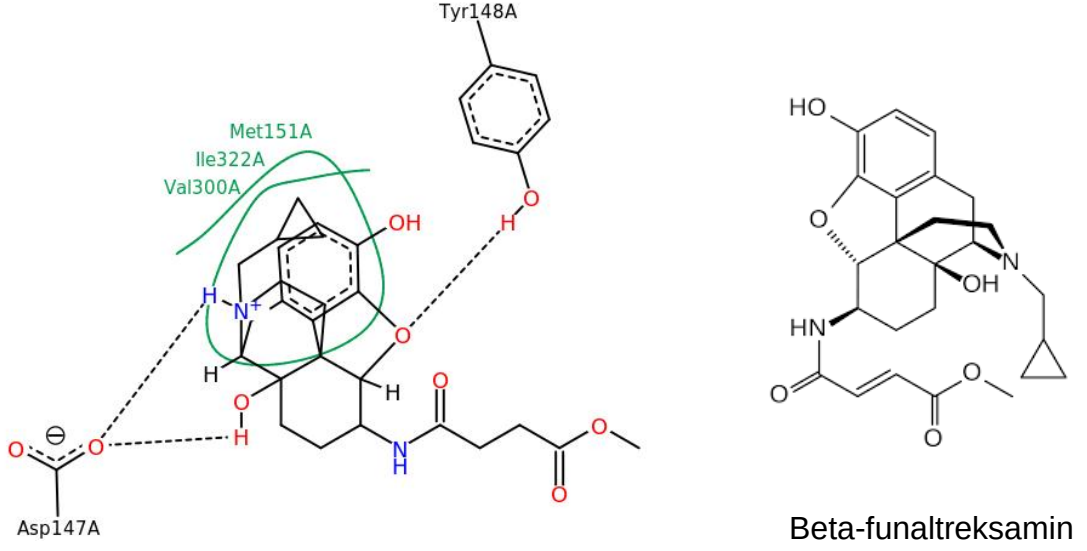
Tablo 2.3. μ Opioid Reseptörü İçin Protein Veri Bankasındaki Pdb Kodları

Mü(μ) Opioid Proteini					
Pdb kodu	Ligand		R (Å)	Zincir **	a.a (Amino asit sayısı)
	Agonist	Antagonist			
4DKL*	-	Beta-funaltreksamin	2,8	A	442
5C1M*	BU72	-	2,1	A B	296 118

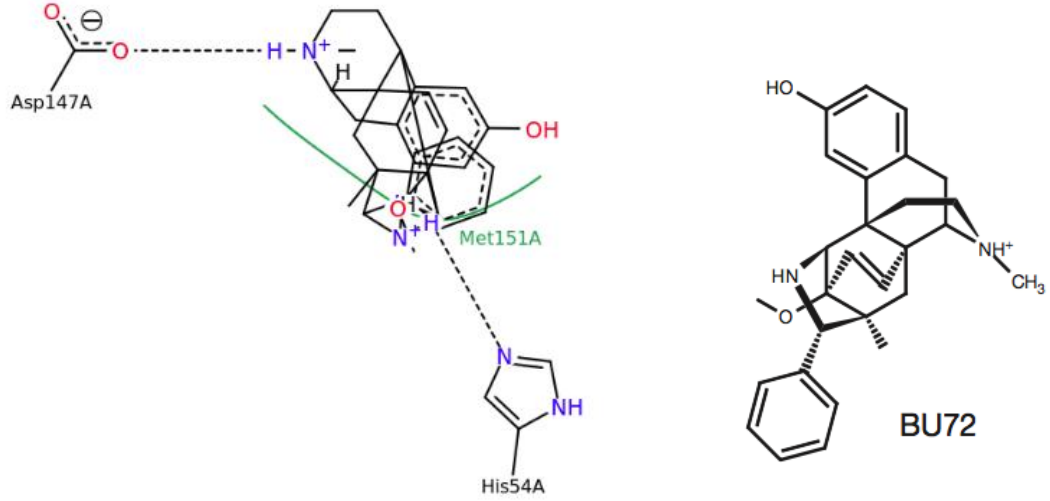
*Mus musculus, Enterobacteria phage T4 'dan izole edilmiştir.

** Tam zincir 476 amino asit

Mü reseptörünün agonist ve antagonist bağlanma etkileşimleri Şekil 2.14 ve Şekil 2.15'de verilmiştir.

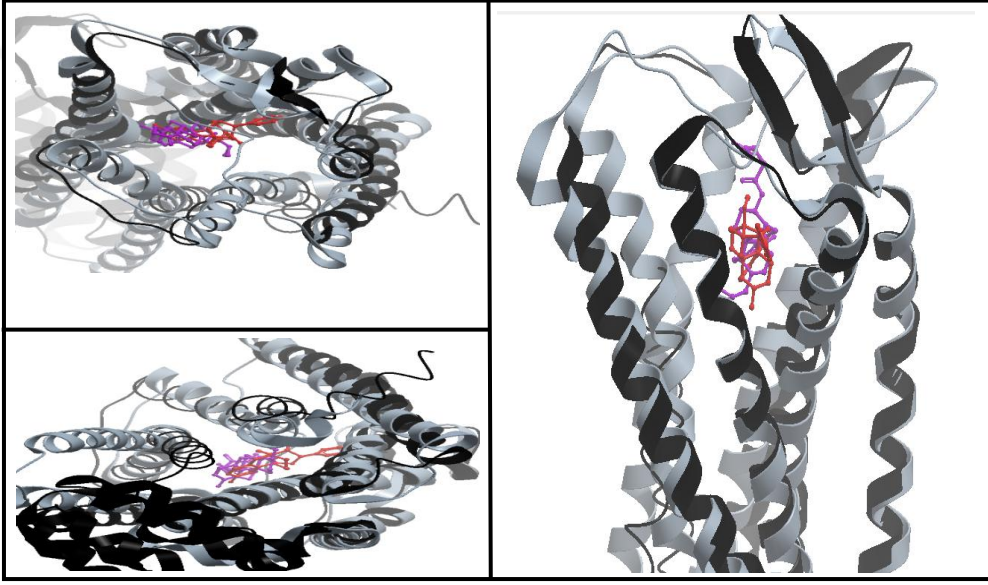


Şekil 2.12. **4DKL (antagonist)** kodlu mü reseptörü **beta-funaltreksamin** kompleksi için **antagonist** bağlanma etkileşimleri [13]



Şekil 2.13. **5C1M (agonist)** kodlu mü reseptörü **BU72** kompleksi için **agonist** bağlanma etkileşimleri [14]

Tez kapsamındaki çalışmalar *agonist* için 5C1M kodlu yapı, *antagonist* için ise 4DKL kodlu yapı ile yapılmıştır. Bağlanma bölgeleri incelendiğinde Asp147 amino asiti bağlanma bölgesindeki ligand ile uygun koşullarda H bağı yapma eğilimindedir. Val300, Ile322 ve Met151 amino asitleri ise van der waals etkileşimleri için önemli rol oynamaktadır. 4DKL reseptörünün yapısı X-ray yöntemi ile üzülürken B-FNA ligandı reseptörün Lys233 amino asidine kovalent bağlanmıştır. Tyr148 ve His297 bağlanma bölgesindeki diğer H bağı yapma eğilimine sahip olan amino asitlerdir.



şekil 2.14 4DKL (antagonist) ve 5C1M (agonist) reseptörlerinin st üste çakıştırılmış görüntüsü

(4DKL reseptörü siyah renkle, ligandı olan B-FNA mor renkle; 5C1M reseptörü gri renkle ligandı olan BU72 kırmızı renkle gösterilmiştir.)

2.5. Opioid Bağımlılığının Tedavisi

Opioid bağımlılığı için uzun süren ve maliyetli bir tedavi süreci gereklidir.

Tedavinin üç farklı aşaması bulunur;

- **Hastanın toplumdan izole edilmesi dönemi:** Hasta bağımlılığının tedavi edilebileceği özel bir kliniğe yatırılır.
- **Detoksifikasyon (temizlenme) dönemi:** Kullanılan madde tamamen kesilir ve yerine daha düşük fiziksel bağımlılık oluşturan bir madde verilir veya yoksunluk sendromunun hafif geçmesini temin edecek bazı sakinleştirici ilaçlar verilerek vücudun maddeden arınması sağlanır. Yoksunluk belirtilerinin şiddeti kişiden kişiye de değişebilir. Bu sebeple tedavide kullanılan ilaç türleri kişinin durumuna uygun seçilmelidir.
- **Süрдürme dönemi:** Birey maddeden arındırıldıktan sonra tekrar bu alışkanlığı kazanmaması için çeşitli ilaçlar ile bağımlılık tedavisinin sürdürüldüğü dönemdir [3] .

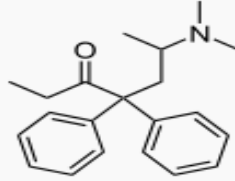
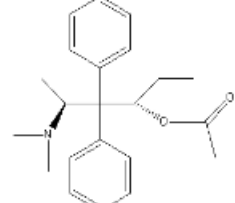
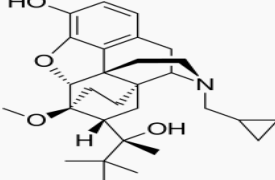
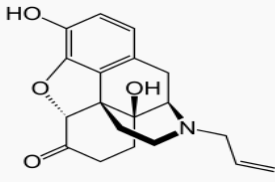
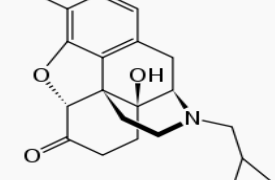
Opioid tedavi ücretleri (sertifikalı opioid tedavi programında);

-**Metadon** için haftalık 126 dolar veya yıllık 6,552 dolar

-**Buprenorfin** için haftalık 115 dolar veya yıllık 5,980 dolar

-**Naltrekson** için ise aylık 1,176.50 dolar veya yıllık 14,112 dolardır.

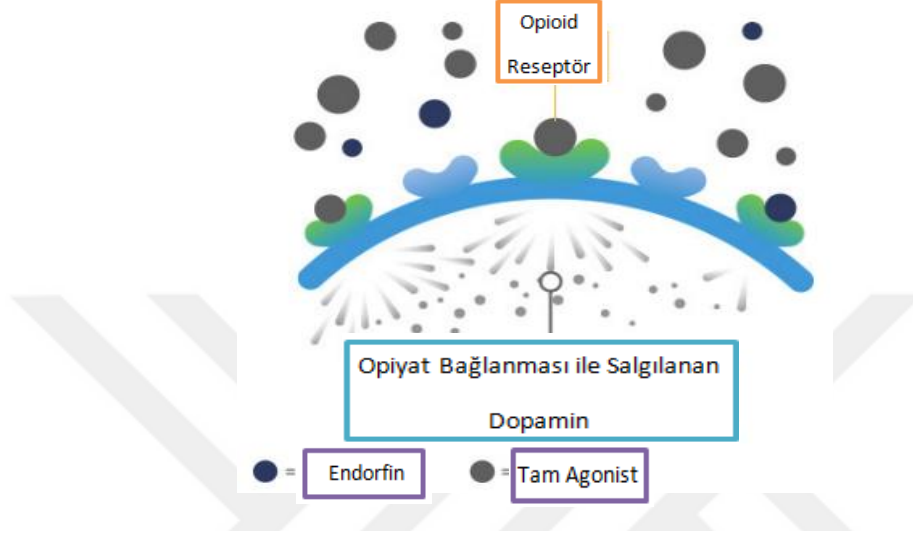
Opioid bağımlılığı tedavisinde günümüzde bağımlılığın detoksifikasyon ve sürdürme evrelerinde kullanılan 5 ilaç bulunmaktadır. Bu ilaçlar **mü reseptörünü** hedef alırlar ve bu reseptörle olan etkileşimlerine göre sınıflandırılırlar.

İlaç	Etki Mekanizması	Formül	Bulunduğu Form
Metadon	Agonist		Tablet
Laam (L-alfa asetil metadol)	Agonist		Tablet
Buprenorfin	Kısmi Agonist		Dilaltı, tablet
Nalokson	Antagonist		Damariçi
Naltrekson	Antagonist		Tablet

Tablo 2.4. Opioid Bağımlılığının Tedavisinde Kullanılan İlaç Çeşitleri

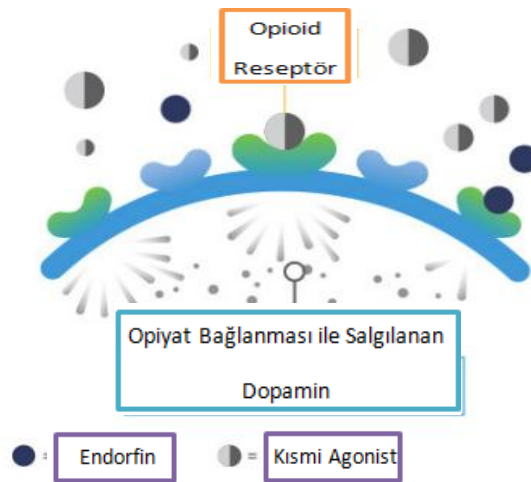
Tam agonistler, **metadon** (1947) ve **LAAM** (1993) gibi opioid reseptörleri uyaran ilaçlardır. Kısmi agonistler, **buprenorfin** (2002) gibi opioid reseptörleri sınırlı bir biçimde uyaran ve başka maddeler aracılığı ile reseptörlerin işleyişini bloke eden ilaçlardır. Antagonistler, **nalokson** (1971) ve **naltrekson** (1984) gibi opioid reseptörlerini işgal edip işlevlerini bloke eden ilaçlardır [16].

Detoksifikasyon sürecinde tam agonistler veya kısmi agonistler tedavi için tercih edilir. Tam agonist ilaçlar morfin gibi uyuşturucuları taklit ederek vücutta dopamin salgılanmasına sebep olur. (Şekil 2.17) Ancak bu ilaçlar hekim kontrolünde yoksunluk belirtilerini kontrol altında tutmak için dozunu azaltarak verildiğinden vücut bağımlılıktan uzun bir süreç içinde kurtulmaktadır [9].



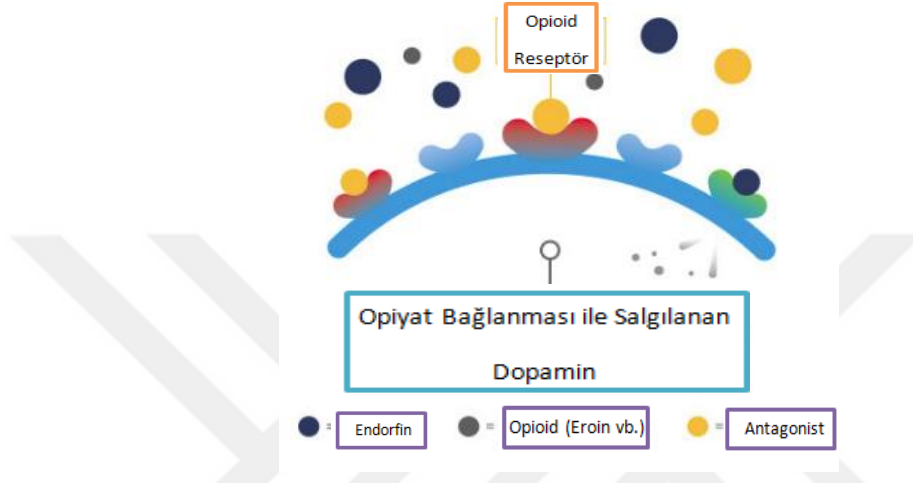
Şekil 2.15. Opioid Reseptörüyle Agonist Etkileşim

Detoksifikasyon sürecinde kısmi agonist ilaçlar ile tedavi seçildiğinde ilaç mü reseptörlerini kısmen aktive eder. Aktivasyon az olduğu için dopamin salgılanmasında agonist bir bileşiğe göre daha az olur. (Şekil 2.18)



Şekil 2.16. Opioid Reseptörüyle Kısmi Agonist Etkileşim

Antagonist ilaçlar **sürdürme** döneminde kullanılır. Bu ilaçlar mü opioid reseptörlerinin aktivasyonunu tamamen durdururlar (Şekil 2.19). Detoksifikasyon döneminde tercih edilmezler çünkü şiddetli yoksunluk belirtilerini ortaya çıkarırlar. Bunu dışında Agonist ve antagonistler beraber doktorun belirlediği dozlarla, bir denge içinde detoksifikasyon döneminde hastalara verilebilir.



Şekil 2.17. Opioid Reseptörüyle Antagonist Etkileşim

2.6. Opioid Bağımlılığında Etkili Tıbbi Bitkiler

Madde bağımlılığı, tüm dünyada bir çok hastalığın ve erken ölüm vakalarının temel nedenlerinden biridir. Tüm bireylere madde bağımlılığını bıraktırmayı kolaylaştırmak için, bazı araştırmacılar çeşitli bitkilerin potansiyel kullanımlarını araştırmaktadır. Opioid bağımlılığı tedavisinde bitkilerin içeriğinde bulunan fitokimyasallar ile yapılan çalışmalarda opiyatlara karşı oluşan bağımlılık ve yoksunluk tedavisinde umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. 2013 yılında PubMed, Google Scholar, ve SciVerse arama motorları ve iki yerel bilimsel veritabanı olan www.iranmedex.com ve www.SID.com kullanılarak 2000-2013 yılları arasında morfin bağımlılığına karşı etkili olduğu düşünülen bitkilerin in vivo ve klinik çalışmalarının bulunduğu bir araştırma yayımlanmıştır. Bu konu üzerinde çalışılan 35 bitki çeşidi bulunmuştur [17]. Bu çalışmalarda en çok göze çarpan sarı kantaron, üzerlik, gelincik, çörek otu olmuştur.

Bitki	Test Türü	Aktif Madde	Yazar (Yıl)
Sarı kantaron (St.John's Wort , <i>Hypericum perforatum</i>)	<i>In vivo</i>	-	Subhan et al. (2009)
	<i>In vivo</i>	-	Feily ve Abbasi et al. (2009)
	<i>In vitro</i>	Amentoflavon , Apigenin , Hiperozid , 7,4-Dihidroksiflavanon, Naringenin 4-Hidroksiflavanon , Hesperetin , Taksifolin , (+)-Katekin , (-)-Katekin, (-)-Epikatekin, (+)-Epikatekin, (-)-Katekin Galat, (-)-Epikatekin Galat , (-)-Epigalokatekin	Katavic et al. (2007)
Üzerlik (<i>Peganum harmala</i>)	<i>In vivo</i>	Harman and harmin	Aricioglu-Kartal et al (2003)
	<i>In vivo</i>	Norharman	Cappendijk et al.(1994)
Gelincik (<i>Papaver Rose</i>)	<i>In vivo</i>	-	Sahraei et al. (2006)
	<i>In vivo</i>	-	Sahraei et al. (2007)

Çörekotu (Nigella sativa)	Klinik	-	Sangi et al. (2008)
	İn vivo	-	Abdel-Fattah et al. (2000)
	İn vivo	-	Abdel-Zaher et al. (2010)
	İn vivo	-	Abdel-Zaher et al. (2011)
	İn vivo	-	Mohd Adnani et al. (2014)

Tablo 2.5. Literatürde Kullanılan Bitki Makaleleri

➤ **Sarı kantaron** (St.John's Wort ,*Hypericum perforatum*);

Kantaron'daki flavanoidlerden **kuersetin** ve **katekin**'in morfin-bağımlı domuzlarda morfin-yoksunluk sendromunu azalttığı bulunmuştur [18].

Sarı kantaron 2008 yılında Subhan ve arkadaşları tarafından *in vivo* çalışmada kullanılmıştır. Denek olarak kullanılan fareler eroin ile önce bağımlı yapılmıştır. Daha sonra bu farelere sarı kantaron ekstratları içirilerek bağımlılık üzerindeki etkileri incelemişlerdir [19].

2009 yılında sarı kantaronun morfin bağımlılığına etkisi Feily ve arkadaşları tarafından incelenmiştir. Bu çalışma fareler üzerinde yürütülmüş, farelere belirli dozlarda morfin verildikten sonra yapılan incelemede sarı kantaronun bağımlılık etkilerini azalttığı gözlenmiştir [20].

Flavanoidlerin opioid reseptöründe etkisi olduğunu düşünen Katavic ve arkadaşları sarı kantaron bitkisini kullanarak mü, kappa ve delta reseptörleri üzerindeki etkilerini incelemiştir. 2007 yılında yapılan bir çalışmada sarı kantaron bitkisinde bulunan çeşitleri flavonoidlerin opioid reseptörleri ile aktiviteleri incelenmiştir. [21]

➤ **Üzerlik** (Peganum Harmala);

Üzerlik bitkisindeki **norharman** bileşiğinin morfin-bağımlı farelerdeki yoksunluk sendromuna etkisi 1994 yılında yayınlanmıştır [22].

Üzerlik bitkisinde bulunan **harman** ve **harmalinin** morfin bağımlılığı üzerindeki etkisi 2003 yılında in vivo bir çalışma ile incelenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda harman ve harmalinin faydalı etkilerinin olduğu desteklenmiştir [23].

2008 Yılında yayınlanan bir diğer çalışmada ise üzerlik bitkisinin metanolik ekstratının fareler üzerinde yapılan farklı testleri ile opioid reseptörü ile etkileştiği öner sürülmüştür [24].

2009 Yılında üzerlik tohumlarının etil asetat, butanolik ve sulu ekstratlarının etkisi farelerde dört farklı test ile incelenmiştir. Araştırma sonucunda bütanolik ekstratın en etkili olduğunu göstermiştir [25].

Üzerlik bitkisinin içeriğinde olduğu bilinen Norharman, Harman ve Harmalin kimyasallarının farelerde oluşan bağımlılık etkilerine üzerindeki etkisi incelenmiştir. [26]

Üzerlik bitkisinin petrol eteri, kloroform, etil asetat ve etanol ekstratlarının fareler üzerinde etkisi araştırılmış ve etil asetat ekstratının en etkili olduğu bulunmuştur [27].

➤ **Gelincik** (Papaver Rose);

Gelincik bitkisinin alkol-su ekstratının 2004 ve 2006 yılında morfin bağımlılığına etkisi Sahraei ve arkadaşları tarafından incelenmiştir. Bu çalışma fareler üzerinde yürütülmüş ve farelere belirli dozlarda morfin verildikten sonra yapılan incelemelerde gelincik bitkisinin bağımlılık etkilerini azalttığı gözlenmiştir [28].

2007 yılında ise bu çalışmayı farelerin hareket kabiliyetlerini (locomotor aktifliklerini) incelemek için yapmışlardır. Gelincik bitkisindeki fitokimyasalların hareket kabiliyetindeki bozulmaları da azalttığını belirlemişlerdir [29]

➤ **Çörek Otu** (Nigella Sativa);

Çörek otunun opioid bağımlılığının tedavisine etkisi fare ve insan deneyleri ile ispatlanmıştır.

Fareler üzerinde yapılan bir kaç çalışma vardır. 2000 Yılında Watanabe ve arkadaşları tarafından yapılan fare deneyleri sonucunda çörekotundaki “**timokinon**” bileşiğinin antagonist özelliğine sahip olduğu bulunmuştur. Fareler üzerinde morfin ve çörek otunun etkilerini incelemiştir. Farklı dozlarda morfin enjekte ettikten sonra ağızdan çörekotu yağı verilerek fareler üzerindeki ağrıkesici etkisi incelenmiş ve olumlu bulgulara rastlanmıştır. Morfin ve türevleri MOR ile etkileştiğinde ağrıkesici etkiye de sahiptir. Bu sebeple MOR ile çörek otunun içindeki bileşenlerin etkileştiği sonucuna varılmıştır. [30]

Abdel-Zaher ise 2010 yılında aynı testlere ek olarak çörek otunun bağımlılık üzerindeki etkilerini de incelemiştir. Morfin kullanımı sonrası oluşan yoksunluk belirtilerini farelere verilen çörek otu yağı vererek incelemişler ve olumlu sonuçlar elde etmişlerdir. [31]

2011 yılında ise Tramadol bileşiğine karşı oluşan bağımlılık için çörek otu kullanılmıştır. Ağrı kesici olarak kullanılan tramadolun, kodein kadar bağımlılık yapıcı etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Tramadol kullanılarak oluşturulan bağımlılığı farelere çörek otu yağı içirilerek tedavi etmeyi amaçlamışlardır. Testlerde olumlu sonuçlar gözlenmiştir [32].

2014 yılında yayınlanan bir makalede ise çörek otundaki timokinon maddesinin yeni potansiyel, metadondan daha iyi bir tedavi sonrası destekleyici içerik olabileceği ortaya atılmıştır [33].

İnsanlarda çörekotu kapsülünün ve **timokinon** etkisinin araştırıldığı 2 çalışma yayınlanmıştır. 2008 yılında 35 bağımlı insan üzerinde bir klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından mental bozuklukların tanımlanması ve sınıflandırılması amacıyla hazırlanan Akıl Bozukluklarının Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'na (DSM) dayandırılarak yapılmıştır. Çörek otunun uzun süreli kullanımda etkili olduğu bu çalışmada gözlenmiştir [34].

2014 yılında metadon-tedavisine alan hastalara ek olarak çörekotunun verilmesi ve çörekotunun ve içindeki timokinon'un etkisinin araştırıldığı bir çalışma yayınlanmıştır. Yapılan çalışmada timokinon'un yoksunluk sendromunu azalttığı bulunmuştur. **Timokinon** ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada mü-opioid reseptörü ile etkileşimine bakılmıştır. Metadon ile birlikte timokinon ile morfin tedavisi sonucunda MOR protein konsatrasyonunun arttığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda timokinon'un tolerans ve bağımlılığı azaltığını ileri sürülmüştür [35].

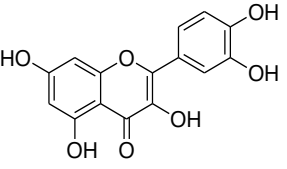
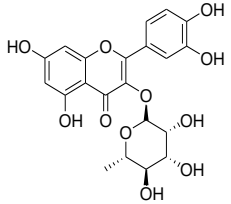
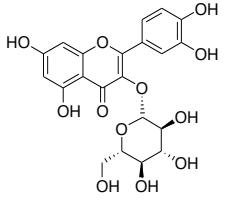
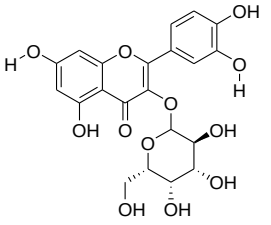
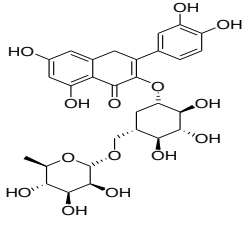
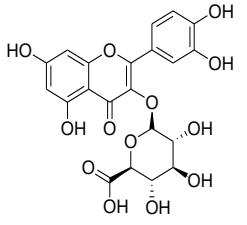
2.6.1. Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum*)

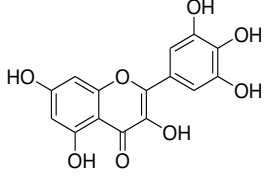
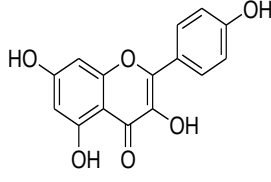
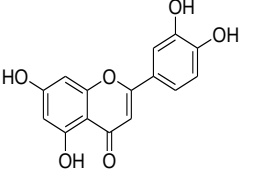
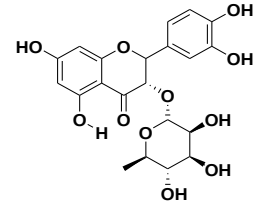
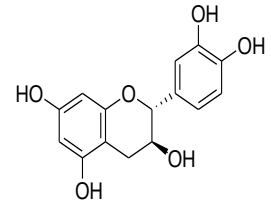
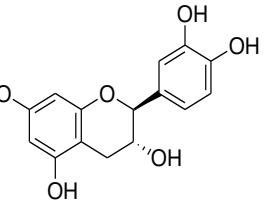
Sarı kantaron (*Hypericum perforatum*; St. John's Wort), *Hypericaceae* ailesinin Avrupa ve Asyaya özgü, Amerikada da bilinen yıllık otsu bir üyesidir (Şekil 2.19.).



Şekil 2.19. Sarı Kantaron

Tablo 2.6. Kantaron Flavonoidlerinin Molekül Yapıları

 Kuersetin	 Kuersitrin (kuersetin-3-L-ramnoz)	 İzokuersitrin (kuersetin-3-O-glukoz)
 Hiperozid (kuersetin-3-O-galaktoz)	 Rutin (kuersetin-3-O-rutinoz)	 Mikuelianin (kuersetin-3-glukoronid)

 Mirisetin	 Kaemferol	 Luteolin
 Astilbin(taksifolin-3-O-ramnoz)	 Katekin (D-katekin)	 Epikatekin (L-katekin)

Sarı kantaron içerisinde flavonoidler de dahil olmak üzere 10'dan fazla bileşen grubu bulunmaktadır [36].

Flavonoid grubu içerisindeki bileşenler; **astilbin**, **epikatekin (L-katekin)**, **hiperozid**, **izokuersitrin**, **kaemferol**, **katekin (D-katekin)**, **kuersetinkuersitrin**, **luteolin**, **mikuelianin**, **mirisetin** ve **rutin**'dir (Çizelge 2.9.) [37].

2.6.2. Üzerlik (*Peganum harmala*)

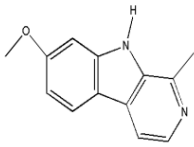
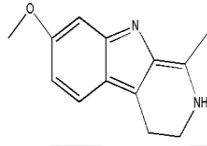
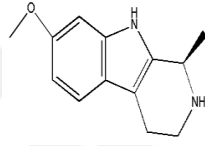
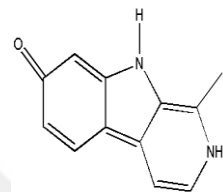
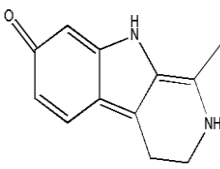
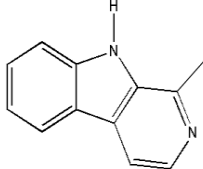
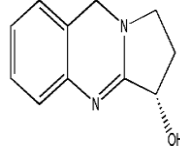
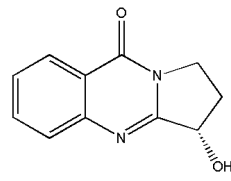
Halk arasında **nazar otu** adıyla da bilinen **üzerlik otu** ülkemizde Orta Anadolu bölgesinde yetişen, 70 cm boyunda, beyaz çiçekleri olan, çok yıllık bir bitkidir. Yeşil koni şeklindeki meyvelerinin içinde kahverengi tohumları vardır. Tohumları A ve C vitamini yanı sıra alkolitler ve yağ ile kırmızı boya bulunur. Literatürde üzerliğin madde bağımlılığında etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.



Şekil 2.18. Üzerlik (*Peganum harmala*)

Üzerlik bitkisi harmin, harmalin, tetrahidroharmin, harmol, harmalol, harman, vasisine ve vasisinon biyoaktif bileşikler içermektedir. (Çizelge 2.10.) [38].

Tablo 2.7. Üzerlik Bitkisinin Fitokimyasallarının Molekül Yapısı

 Harmin	 Harmalin	 Tetrahidroharmin	 Harmol
 Harmalol	 Harman	 Vasisine	 Vasisinon

2.6.3. Gelincik (*Papaver Rose*)

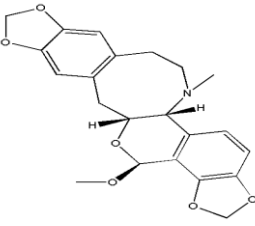
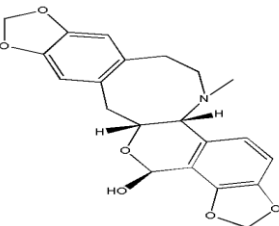
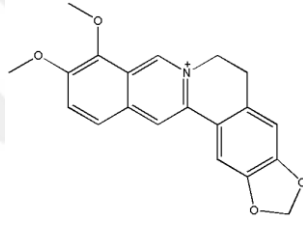
Gelincikgiller familyasının örnek bitkisidir. Ülkemizde kırlarda, ekin tarlalarında, yol ve bahçe kenarlarında oldukça yaygın olarak yetişir. 60 cm'ye kadar boylanabilen, bir ya da kimi zaman ikiyillik otsu bitkidir. Tüylerle kaplı ince uzun tekli gövdesi, bazen dallara ayrılan yapıda olur. Yaprakları derin, girintili ve asimmetrik biçimlidir, ilkbahardan başlayıp yaz boyunca açan ve parlak kırmızı renkli taçyaprakları olan çiçeklerinde, bu taçyapraklarının altında kara leke bulunur. Gelincik bitki olarak tanen, yapışkan bitki sıvısı ve sakinleştirici alkaloid maddeleri içerir.



Şekil 2.19. Gelincik (*Papaver Rose*)

Rodin, rojenin, berberin, bu bitkinin biyolojik olarak en aktif alkaloidleridir (Çizelge 2.11.) [39].

Tablo 2.8. Gelincik Bitkisi Fitokimyasallarının Molekül Yapıları

 Rodin	 Rojenin	 Berberin
---	---	--

2.6.4. Çörekotu (*Nigella sativa*)

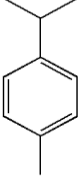
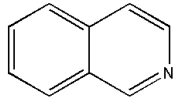
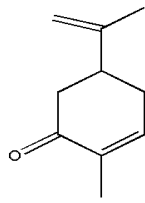
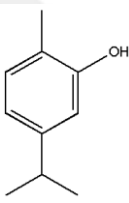
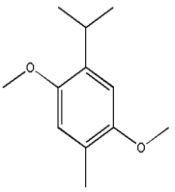
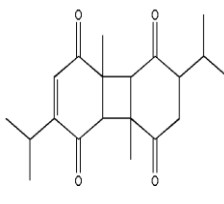
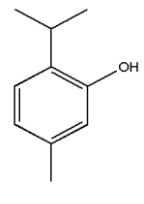
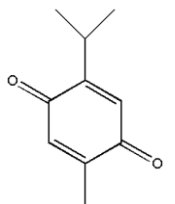
Zengin tarihsel ve dini geçmişe sahip olan mucizevî Çörekotu (*Nigella sativa*) bitkisinin birçok araştırmancının sonucunda geniş farmakolojik etkisinin bulunduğu ve çeşitli tıbbi bitkiler arasında yer aldığı belirtilmektedir (Şekil 2.23.). *Nigella sativa*, Güney Avrupa, Kuzey Afrika ve Güneybatı Asya'ya özgü olup, Orta Doğu Akdeniz bölgesi, Güney Avrupa, Hindistan, Pakistan, Suriye, Türkiye, Suudi Arabistan gibi dünyanın pek çok ülkesinde yetiştirilmektedir.



Şekil 2.20. Çörekotu (*Nigella Sativa*)

Literatürde bağımlılık tedavisi için çörekotu bitkisi *in vivo* çalışmalarında kullanılmıştır (Çizelge 2.14.) [40].

Tablo 2.9. Gelincik Bitkisi Fitokimyasallarının Molekül Yapıları

 p-Cymene	 İzokinon	 Karvon	 Karvakrol
 Timohidrokinon	 Ditimokinon	 Timol	 Timokinon

2.7. Bilgisayar-Destekli İlaç Tasarımı

İlaç tasarımı, biyolojik yapılar ve hedef moleküller temel alınarak yeni ilaç geliştirilmesi için izlenen adımlardır. İlaç tasarımı kapsamında değişik ilaç moleküllerinin tasarımı, bu moleküller biyolojik yapılara bağlanarak ve onlarla etkileşerek farmakolojik etkilerin oluşmasını sağlar. Bu tasarımın modern uygulaması ise bilgisayar yardımıyla gerçekleşir ve bilgisayar-destekli ilaç tasarımı olarak bilinir. Bu yöntemi kullanarak, ilaçlarla ilgili biyolojik aktifliğe sahip molekülleri ve aktif molekül parçalarını araştırır. Amaç, belirlenen küçük molekülün hedefe bağlanıp bağlanmadığını kontrol etmek ve farmakolojik etkiye neden olup olmadığını araştırmaktır. Bu çalışmalar için birçok program bulunmaktadır [41].

2.8. Moleküler Kenetlenme (Doking)

Moleküler kenetlenme programı tahminde bulunan protein aktif bölgesine ligandın bağlanma konformasyonunu ve bağlanma anındaki yönelme şeklini tahmin etmeyi içerir. Bir başka ifadeyle, moleküler kenetlenme (doking) işlemi ligand yapısı ile protein yapısı arasındaki bağlanma anındaki etkileşimleri ve hareketleri inceleyen bir programdır. Kenetlenme işlemi için ligand ve proteinlere ihtiyaç duyulur. Kenetlenme programı 3 boyutlu yapılardan yola çıkarak ligandı proteinin hedeflenen bölgesine yerleştirir. Yerleşme sonucunda meydana gelen enerji terimlerini sıralar.

Günümüzde kenetlenme araştırmaları yönünde birçok program bulunmaktadır. Bu programların farklılık göstermesi kenetlenme pozu belirlemede kullanılan algoritma ve skarlama fonksiyonlarının farklılığından kaynaklanmaktadır. Kenetlenmede esneklik önemli bir terim olup, incelenen kimyasal yapının bütün konformasyonlarını içeren hesaplamaları gerçekleştirmektedir.

Günümüzdeki kenetlenme programlarının çoğunluğu ligand yapısını esnek, protein yapısını ise esnek olmayan yapı şeklinde ele almaktadır [42].

Deneyisel değerlerle karşılaştırmak ve aktiviteyi öngörmek için docking programları ΔG_B (bağlanma enerjisi) değerini belirlemektedir. Bu bağlanma enerjisinden yola çıkılarak aşağıdaki denklemler ile K_i sabitine ulaşılabilmektedir.

Bağlanma ve inhibasyon zıt yönlerde meydana gelmektedir. Bu yüzden denklemdaki negatif işareti kaldırılır:

$$\Delta G_B = RT \ln K_i \text{ olur.}$$

$$\Delta G_B / (RT) = \ln K_i$$

$K_i = \exp(\Delta G_B / (RT))$ formülünden K_i değeri elde edilir [43].

2.9. Sanal Ligand Taraması

Sanal Ligand taraması ilaç keşif araştırmalarında günümüzde sıklıkla kullanılmakta olan, *in silico* bir tekniktir. Geniş kimyasal yapılar içeren kütüphanelerin ve veri tabanlarının taranması ile hedef yapı olan reseptöre en uygun inhibitör olabilecek yapıyı tanımlar. Çok uzun süreli çalışmalar ve oldukça büyük bütçeler gerektiren yüksek çıktılı tarama gibi kimyasal metodlarla karşılaştırıldığında oldukça avantajlı bir yöntemdir. Walters ve arkadaşları sanal ligand taramasını “çok büyük miktarda bileşik içeren kimyasal kütüphaneleri bilgisayar programları kullanarak otomatik olarak taramak” olarak tanımlamıştır [44]. Tanımın da belirttiği gibi, sanal ligand taraması metodları oldukça büyük kimyasal uzaydan hedef yapıya uygun sentezlenebilir ve test edilebilir bileşiklerin nasıl fitrelenebileceği üzerine yoğunlaşır. Bütün kimyasal evreni taramak çok zor bir işlem olduğundan sanal ligand taraması için bir takım tarama kriterleri gerekmektedir.

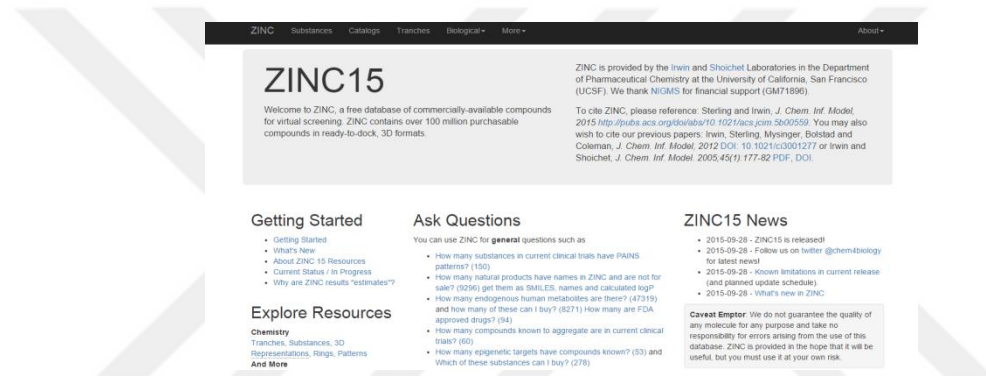
Sanal taramada, hedef proteinin detaylı kristalografik yapıya sahip olması çok önemlidir. Eğer proteinde yüksek ayırıcılığa sahip bağlanma bölgesi bulunmuyorsa, kenetlenme ya da skor sonuçları doğru olmayacak ve yanlış sonuçlar açığa çıkacaktır. Genellikle 1.5 Å'nun altındaki değerler yüksek ayırıcılığı ifade eder [45].

3. MATERYAL VE METOTLAR

3.1. KULLANILAN YAZILIMLAR

3.1.1. ZINC15 veritabanı

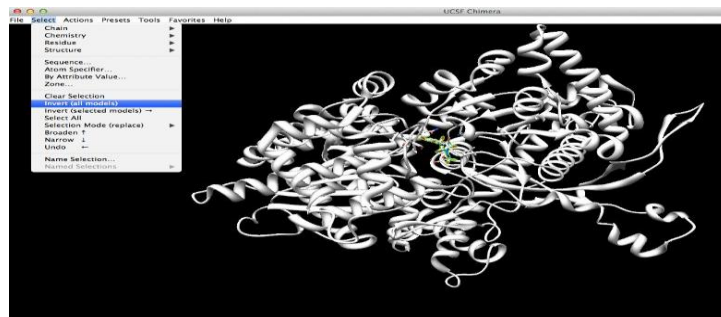
ZINC15 veritabanı 100 milyonun üzerinde satın alınabilir ve moleküler kenetlenme işlemine hazır bileşik içermektedir (Şekil 3.1.). Veritabanı üzerinden ücretsiz olarak indirilebilen yapılar ticari olarak da satın alınabilmektedir. Irwin ve Shoichet laboratuvarları tarafından geliştirilen veritabanı kullanılırken çeşitli parametrelere göre indirme işlemleri yapılabilmektedir. Bunun yanında referans bir bileşik varsa bu bileşiği siteye yükleyerek benzer karakterdeki yapılar tespit edilebilmektedir. <http://zinc15.docking.org/> adresinden siteye ulaşılabilir.



Şekil 3.1. ZINC15 Veri Tabanı Anasayfası Görüntüsü

3.1.2. UCSF Chimera

Moleküler görüntüleme ve modelleme programı olan UCSF Chimera, “UCSF Computer Graphics Laboratory” tarafından hazırlanmıştır. Bu program görsel bilgi kaynağı ve biyohesaplama bilgilerini WHO tarafından geliştirmektedir [46]. Bu çalışmada protein veri bankasından elde edilen birleşik halde bulunan ligand ve protein yapılarını ayırmak kısmında program kullanılmıştır (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. Chimera Programı Görüntüsü

3.1.3. AutoDock Vina

AutoDock Vina, AutoDock ile aynı laboratuvar tarafından 2010 yılında geliştirilmiş bir doking programıdır. *AutoDock Vina*'nın algoritması birçok yerel ve global optimizasyon yaklaşımının bir kombinasyonudur. *AutoDock Vina*, AutoDock'a göre iki kat daha hızlı doking yapabilmektedir. Ancak programın grafiksel kullanıcı arayüzünün bulunmaması ve programın temel olarak Linux platformu için tasarlanmış olması doking prosedürünün parametризasyonunu karmaşık hale getirmektedir.

Bunun yanı sıra, *AutoDock Vina* ile doking hesaplaması için bir konfigürasyon dosyası hazırlanmalıdır. Bu konfigürasyon dosyası, ligand ve hedef moleköl bilgileri ile birlikte doking yapılacak alan merkezinin kartezyen koordinatlarının ve skrlama fonksiyonu parametrelerinin bilgilerini içeren dosyadır.

Tüm doking programlarının genelinde kullanıldığı gibi sistemin standart kimya potansiyellerinin yaklaştığı bir girişim olarak kabul edilen bir skrlama fonksiyonu kullanılır. *AutoDock Vina*'nın kullandığı skrlama fonksiyonu ise Xscore fonksiyonunun geliştirilmiş halidir. Xscore lineer regrasyona dayanan ve sadece molekölüç etkileşimleri göz önünde bulunduran bir fonksiyon iken Vina bu fonksiyonun bazı terimlerini ve parametризasyonlarını geliştirerek deneysel verilere daha yakın sonuçlar elde edilebilen, molekölüç etkileşimlerin yanı sıra moleköl dışı etkileşimleri de hesaba katan bir skrlama fonksiyonu kullanmaktadır.

6-12 van der Waals etkileşimleri ve Coulomb enerjileri gibi fizik tabanlı terimler skrlama fonksiyonlarında kullanıldığında, deneysel enerji ve serbest enerji arasındaki farkları açıklamak için önemli ölçüde skrlama fonksiyonunda değışiklik yapmaya ihtiyaç duyarlar. Bu nedenlerden dolayı kullanılan skrlama fonksiyonunda, hidrofobik atomlar arasındaki hidrofobik etkileşimler ve hidrojen bağlarındaki tüm atom çiftleri için sterik etkileşimlerin toplam etkisi göz önünde bulundurularak programın konfigürasyon dosyasına skrlama fonksiyonuna ait bu parametrelerinde eklenmesi gerekebilir [47].

3.1.4. Raccoon

Raccoon yazılımı, AutoDock Vinagörsel taraması için grafik arayüz hazırlığının yapılmasını sağlar. Çalışmada ZINC15 veritabanından indirilen ilaç adayı olabilecek .pdbqt ve .mol2 formatlarındaki dosyalardan ligandların hepsinin

ayrılması ve doking çalışmasına hazır hale getirilmesi için kullanılmıştır. <http://autodock.scripps.edu/resources/raccoon> adresinden ücretsiz olarak bu yazılım elde edilebilir.

3.1.5. Cygwin

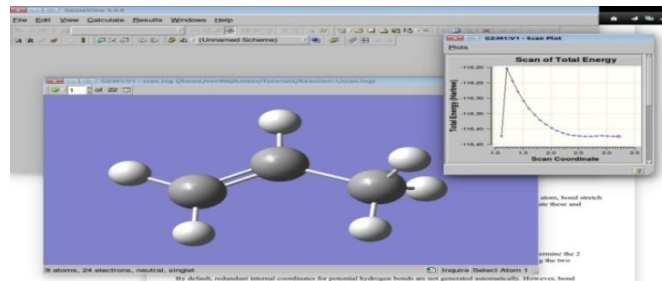
Microsoft Windows işletim sistemi üzerinde çalışan bir UNIX simülatörüdür ve asıl hedefi UNIX, Linux, BSD veya benzeri POSIX tabanlı sistemlerde bulunan yazılımların Windows işletim sisteminde çalışmasına olanak sağlamaktır. Bash ise işletim sistemi için komut dili yorumlayıcısıdır.

Cygwin, <http://www.cygwin.com/> adresinden temin edilebilir. Çalışmada *AutoDock Vina* programının Windows temelli bilgisayarda çalıştırılması ve sanal ligand taramasının gerçekleştirilmesinde kullanılmıştır.

3.1.6. Gaussian09

Gaussian09, Gaussian elektronik yapı programlarının en sonuncusudur. Çok farklı şartlar altında yer alan ve geniş bir yelpaze oluşturan moleküler sistemleri modellemek için tasarlanmış olan, kuantum mekaniğinin temel yasalarını kullanarak hesaplamalar yapan bir yazılımdır. Gaussian kimya ile ilgili gelişmiş ve yeni gelişmekte olan farklı dallarda araştırma yapmak, moleküller üzerinde ve deneysel olarak incelenmesi imkansız veya çok zor olan bileşikler de içeren kesin veya potansiyel reaksiyonlar üzerinde işlemler yapmak için kullanılmaktadır [48].

Ayrıca kullanıcı arayüzü olarak Gaussian 5.0 View kullanılmaktadır (Şekil 3. 3.). Bu ara yüz sayesinde molekül çizimleri yapılabilir. Tez çalışmasında altı bitkide bulunan 31 fitokimyasalın optimize edilerek doking işlemine hazırlanması aşamasında kullanılmıştır.

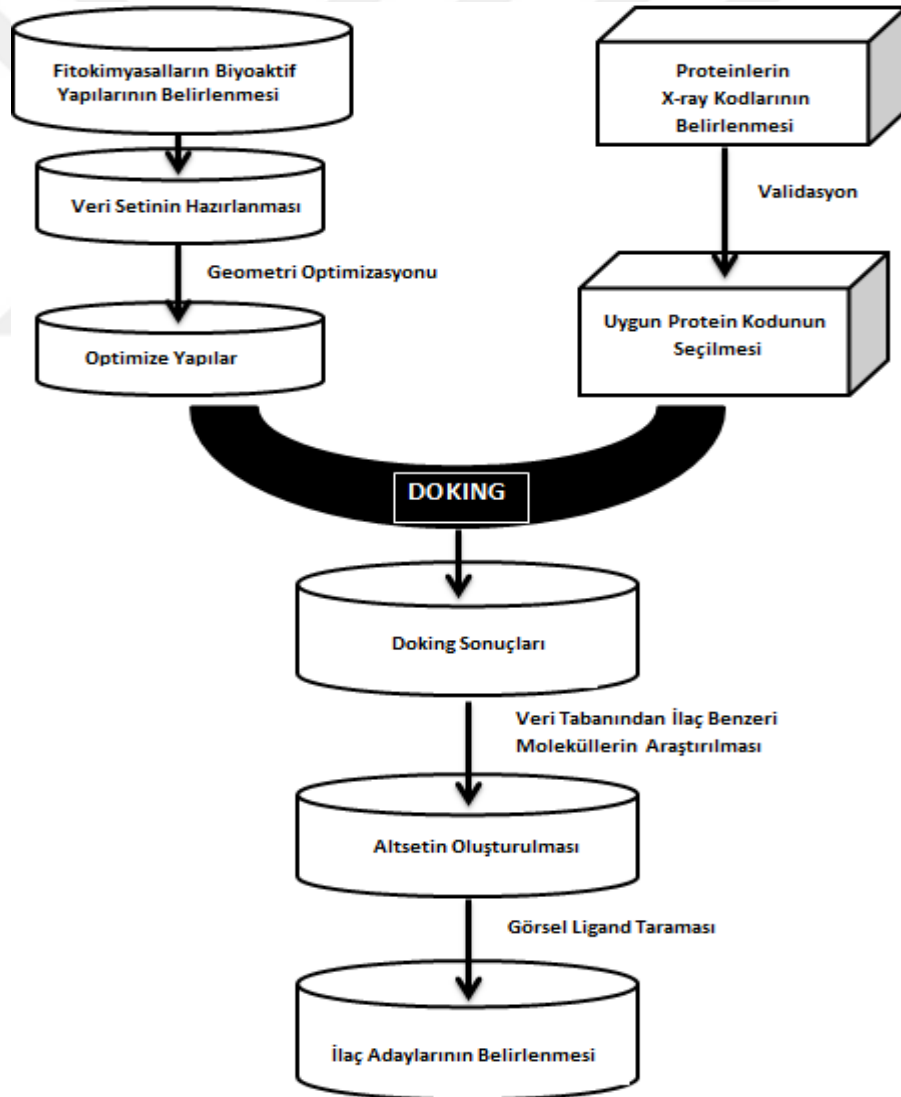


Şekil 3.3. Gaussian 5.0 View Kullanıcı Ara Yüzünün Kuerstein Molekül ile Görünümü

3.1.7. Chemoffice

Cambridgesoft tarafından geliştirilen Chemoffice yazılımı özellikle kimya akademisyenlerine hitap eden bir yazılımdır. İçerdiği Chemdraw yazılımı ile kimyasal moleküllerin şekilleri kolayca çizilebilir. Chem3D yazılımıyla da bu moleküller 3 boyutlu olarak kaydedilebilir ve moleküllerin enerji minimizasyonu yapılabilir. Ayrıca Gaussian yazılımı için giriş dosyaları da Chem3D yazılımıyla hazırlanabilir. Chemoffice ücretli yazılım olup lisans bilgilerine <http://www.cambridgesoft.com/software/chemoffice> internet adresinden ulaşılabilmektedir [49].

3.2. ÇALIŞMA AŞAMALARI



Şekil 3.4. Çalışma Aşamalarının Şematik Gösterimi

Bu tez çalışması 3 aşamada gerçekleştirilmiştir:

1. *AutoDock Vina* Programının **4DKL (antagonist)** ve **5C1M (agonist)** kodlu mü (μ) opioid reseptörleri için validasyon ve çapraz validasyonu
2. *AutoDock Vina* kullanılarak seçilen **4DKL (antagonist)** ve **5C1M (agonist)** kodlu mü (μ) opioid reseptörleri ile *çörekotu*, *sarı kantaron*, *gelincik* ve *üzerlik* bitkilerindeki 31 fitokimyasalın tam seri halinde ilk kez doking hesaplamalarının yapılması.
3. Sanal ligand taraması ile mü (μ) opioid reseptörleri için ilaç adaylarının bulunması.

3.2.1. Bitkilerdeki Fitokimyasal Yapıların Hazırlanması

Çörekotu, sarı kantaron, gelincik ve üzerlik bitkilerindeki içerisinde bulunan yapılar PUBCHEM sitesinden .sdf formatı ile indirilmiştir [50]. Bu dosyalar Gaussian09 programında açılarak .gjf dosyasına çevrilmiş ve optimize edilmiştir. Optimize işleminde DFT/B3LYP/6-31G(d,p) temel seti kullanılmıştır.

Optimizasyon işleminin amacı, en kararlı hal (minimum enerjili) konformasyonu bulmaktır. Fakat burada bilinmesi gereken önemli nokta, en kararlı hal konformasyonun doking sonucunda bulunacak en uygun konformasyon ile aynı olması gerekmediğidir. Doking için konformasyonda önemli olan, aktif bölge cebine girebilecek en uygun konformasyon olmasıdır.

Doking için ligand hazırlanmasında optimizasyon işlemi yapılan fitokimyasallar Gaussian09 programı kullanılarak NewZmat yoluyla .pdb formatına çevrilmiştir [51]. Dosya formatı değiştirilen fitokimyasallar AutoDock Tools (ADT) kullanıcı arayüzü ile açılır hale getirilmiştir. Öncelikle torsiyon kökü ve ligand molekülündeki torsiyon sayısı belirlenmiştir. Son olarak elde edilen bileşiklerin molekülleri .pdbqt formatında kaydedilmiş ve doking işlemi için hazır hale getirilmiştir.

Tüm hesaplamalar, Dell Precision T3600 iş istasyonunda 2 dual core Intel Xeon E5-1620 sistem ile gerçekleştirilmiştir.

3.2.2. Doking Yönteminin Normal Ve Çapraz Validasyonu: Agonist ve Antagonist Yapılar İçin

Doking yönteminin validasyonu, bir veri seti içerisindeki ligandların proteine farklı doking programları kullanılarak yerleştirilmesi ve elde edilen konformasyonların orijinal X-ray yapısındaki konformasyonundan sapmasının incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir. Ligandın orijinal yapıdan sapması (RMSD) değerleri, incelenen programların birbirinden farklılıklarına veya protein ve ligand molekülün yapısı gibi çeşitli parametrelere bağlıdır.

Validasyon için seçilecek mü (μ)opioid proteininin üç-boyutlu yapısı için Protein veri bankası incelenmiştir [52].Yapılan taramada mü (μ)opioid proteini için sonuçlar elde edilmiştir (Çizelge 2.3).

Mü (μ)opioid reseptörlerinin **4DKL (antagonist)** ve **5C1M (agonist)** kodlu yapılar seçildikten sonra, öncelikle *Chimera* programı yardımıyla yapı içindeki ligandlar belirlenmiştir. **Beta-funaltreksamin (antagonist)** ve **BU72 (agonist)** ligandları yapıdan ayrılmış ve yapıdaki sular silinmiştir. Tüm işlemlerden sonra oluşturulan mü (μ)opioid reseptörlerinin yapısı .pdb formatında kaydedilmiştir.

Ligandı olmayan protein yapısına ADT kullanıcı ara yüzü kullanılarak polar hidrojenler eklenmiş ve .pdbqt formatında kaydedilmiştir. Böylelikle MOR doking için hazırlanmıştır.

4DKL (antagonist) kodlu protein ile **beta-funaltreksamin** ligandı ve **5C1M(agonist)** kodlu protein ile **BU72** ligandının docking hesaplamaları yapıldı. Daha sonra çapraz docking işlemi yani **4DKL(antagonist)** kodlu protein ile **BU72** ve **5C1M (agonsit)** kodlu protein ile **beta-funaltreksamin** ligandının docking işlemleri tamamlandı.

Hesaplama sonuçlarının analizi, deneysel değer (X-ray) ile hesaplanan değer arasındaki sapmayı gösteren RMSD değeri karşılaştırılarak yapılmıştır. RMSD değeri ne kadar düşükse, seçilen yöntem o kadar iyi demektir. Doking metodunun doğruluğunu belirlemek amacıyla hesaplanan ve deneysel ligand konformerleri arasındaki RMSD değeri karşılaştırılır. RMSD değeri 2 Å 'dan küçük olanlar doking işleminde anlamlı sonuçlardır.

3.2.3. Doking Hesaplamaları

Tüm hesaplamalar, Dell Precision T3600 iş istasyonunda 2 dual core Intel XeonE5-1620 sistem ile gerçekleştirilmiştir.

3.2.3.1. Hedef Proteinin Seçilmesi ve Hazırlanması: Mü Opioid Reseptörü

MOR protein yapıları arasından **4DKL (antagonist)** ve **5C1M (agonsit)** kodlu MOR yapıları seçildikten sonra docking hesaplamaları için yapı içindeki ligand çıkarılmıştır. Bu hazırlanan yapı optimize edildikten sonra docking hesaplamalarında kullanılmak için .pdb formatında kaydedilmiştir. Bahsi geçen formatta hazırlanan yapı ADT yardımıyla açılmış ve aktif bölgedeki tüm sular silinmiştir. Son olarak, polar hidrojenler yapıya eklenmiştir ve .pdbqt formatında kaydedilmiştir. Hazırlama işleminin en sonunda grid parametreleri seçilerek AutoDock Vina programının kullanması üzere aktif bölge koordinatları belirlenmiştir.

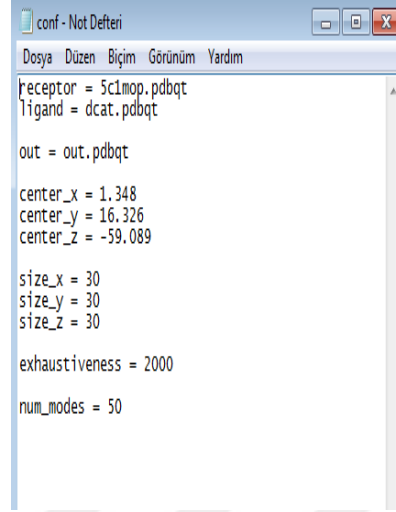
3.2.3.2. Ligandların Hazırlanması: Fitokimyasallar

Ligand olarak kullanılacak fitokimyasallar öncelikle optimize edilmiş ve .log dosyası olarak kaydedilmiştir. Bu yapılar daha sonra Gaussian09 NewZMat yardımı ile .pdb formatına çevrilmiş ve ADT kullanıcı arayüzü yardımıyla docking için hazırlanmıştır. Bu programda hazırlanma işleminde öncelikle torsiyon kökü belirlendikten sonra dönebilen bağ sayısı belirlenmiş ve dosya .pdbqt formatında kaydedilmiştir.

3.2.3.3. AutoDock Vina ile Doking Hesaplamaları

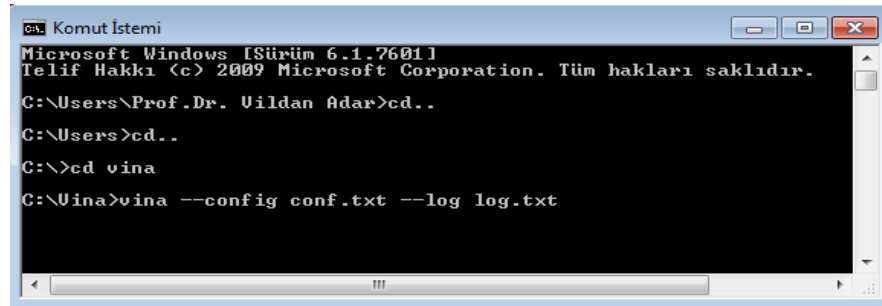
Protein ve ligandın ADT ile hazırlanan .pdbqt dosyalarını içeren, AutoDock Vina ile docking için öncelikle protein ve hesaplama yapılacak ligand dosyası bilgileri, hedef alınan ve docking yapılacak alanın kartezyen koordinatları ve docking bölgesinin genişliği şeklinde tanımlanan parametrelerden oluşan bir konfigürasyon dosyası hazırlanmıştır. Grid haritasından elde edilen kartezyen koordinatları docking için hazırlanan ve .txt formatında bulunan “conf” adında, içerisinde docking işlemine girecek ligand ve makramolekülün dosya adının ve formatının yazıldığı, grid harita

kartezyen koordinatlarını ve grid kutusunun boyut değerlerinin bulunduğu konfigürasyon dosyası *Vina* hesaplamaları için tek girdi dosyasıdır. Bu dosyanın katekin için hazırlanan örneği Şekil 3.5.'de görülmektedir.



Şekil 3.5. Katekin için Örnek Konfigürasyon Dosyası

AutoDock Vina ile doking aşamasında ADT kullanıcı arayüzü yardımıyla hazırlanmış olan MOR proteininin grid haritasında bulunan değerler her bir fitokimyasal için aynı tutulmuştur. *AutoDock Vina* doking aşamasının komut sistemi üzerinden dosya çağırma komutu Şekil 3. 6.' da gösterilmektedir.



Şekil 3.6. Komut Sistemi İle Dosya Çağırma Aşaması

Doking aşaması başlamadan önce *Vina* programının çalışmasını sağlayan *The Scripps Research Institute* tarafından hazırlanmış olan *vina.exe* dosyası komut sistemi üzerinden çağrılır bunu yapmak için önce doking aşamasından kullanılacak olan *conf.txt* dosyasının bulunduğu klasör çağrılır. Daha sonra

program çalışmaya başlar ve log dosyası kaydedilir. Doking hesaplamasının başlangıç görüntüsü ise Şekil 3.67.'de görülmektedir.

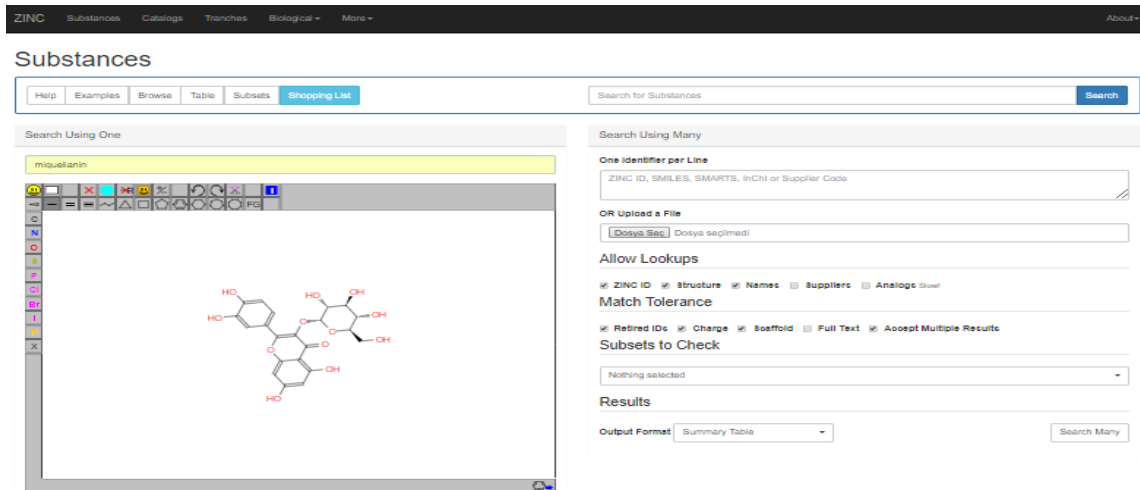
```
Komut İstemi - vina --config conf.txt --log log.txt

C:\vina>vina --config conf.txt --log log.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
# DOI 10.1002/jcc.21334
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 887475200
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
*****
```

Şekil 3.7. Doking Hesaplaması Başlangıç Görüntüsü

3.2.4. Sanal Ligand Taraması için Ligand ve MOR Hazırlanması

Fitokimyasallar ile MOR'un moleküler kenetlenme çalışmaları gerçekleştirildikten sonra **rojenin** ligandından yola çıkarak yeni küçük moleküllerin üç boyutlu yapıları *ZINC15* veritabanından alınmıştır. *ZINC15* veritabanında araştırma yapılırken moleküller çeşitli alt kümeler (subset) oluşturularak incelenebilir. Şekil 3.8.'de görüldüğü gibi istenen kimyasal özellikteki yapı çizilerek seçim yapılmıştır.



Şekil 3.8. *ZINC15* Veritabanında Subset Oluşturma Sayfasının Görüntüsü

Bunun yanında araştırılmak istenen moleküller için referans yapı ya da referans yapının diğer moleküllerle ortak kimyasal grupların çizilmesi seçenekler arasındadır. Çizim işlemi Şekil 3.8.' in sol tarafındaki kısımda gerçekleştirilmiştir. Eğer çizilen moleküle benzer bir molekül isteniyorsa benzerlik yüzdesi (similarity value) kullanılarak yeni moleküller görüntülenebilir.

ZINC15 veritabanında bulunan bütün moleküller sekiz basamaklı bir rakamla kodlanır ve bu kodlarla istenen bir molekülün yapısı görüntülenebilir. *ZINC15* veritabanının web sayfasına Draw Search Structure editor üzerine **rojenin** yapısı çizilmiş ve arama yapılmıştır (Şekil 3.8.).

Yapılan araştırma sonucunda **rojenin** yapısına benzer bileşik yapısı tespit edilmiştir. Bu yapılar toplu olarak *.mol2* formatında indirildiğinden yapıları ayırma ve *.pdbqt* formatına dönüştürme işlemi *AutoDock Raccoon* programı yardımıyla tamamlanmıştır ve bütün ligandlar tek bir dosya içine alınmıştır. Ardından indirilen tüm yapılar kenetlenme için hazırlanmıştır. *AutoDock Vina* programını çalıştırmak için ihtiyaç duyulan konfigürasyon dosyası da tüm fitokimyasallar için kullanılan konfigürasyon dosyası ile aynıdır (Şekil 3.5.). Birden fazla ligandı tek bir moleküle kenetleme işlemini uygulamak için *Cygwin* programında kullanılan komutlar ise Şekil 3.9.'da gösterildiği biçimdedir. Bu komutlarla her bir ligandın kenetlenme işleminin tamamlanmasıyla oluşan ve kenetlenme sonuçlarını belirten *out.pdbqt* ve *log.txt* dosyalarının arşivlenmesi, ayrıca bir ligandın kenetlenme işlemi tamamlandığında programın kendiliğinden yeni ligandın kenetlenme işlemine başlaması sağlanmaktadır. Tüm doking taramaları sonucunda da en iyi bağlanmayı gösteren ilk 20 yapı belirlenmiştir.

```
$ for f in ligand_*.pdbqt; do
b=`basename $f .pdbqt`;
echo Processing ligand $b;
mkdir -p $b;
"C:/Program Files/The Scripps Research Institute/Vina/vina.exe" --config conf.txt
--ligand $f --out ${b}/out.pdbqt --log ${b}/log.txt;
done;
```

Şekil 3.9.Cygwin Kodları İle Çoklu Doking İçin Dosya Çağırma Aşaması

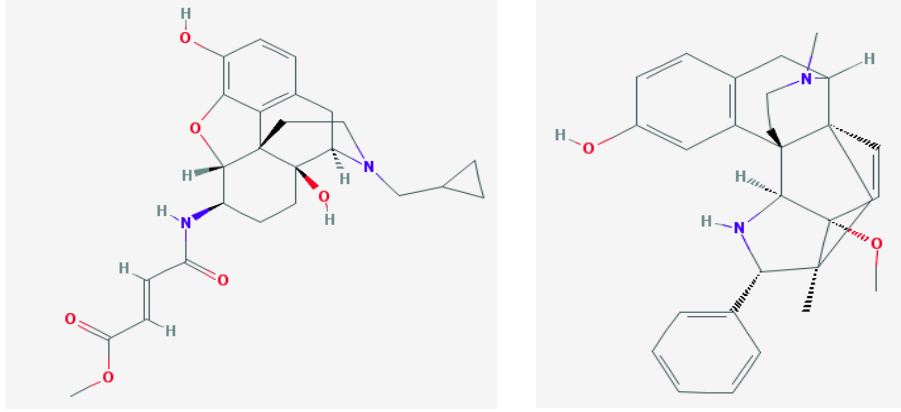
4. SONUÇLAR

4.1. Fitokimyasalların Geometri Optimizasyonu

Bitkilerdeki 31 fitokimyasal yapının geometri optimizasyonu *DFT/B3LYP/6-31G(d,p)* temel seti ile yapılmıştır. Tüm hesaplamalar, Dell Precision T3600 iş istasyonunda 2 dual core Intel Xeon E5-1620 sistem ile gerçekleştirilmiştir.

4.2. Validasyon ve Çapraz Validasyon Sonuçları

Doking metodunun validasyonu, X-ray yapısında **4DKL** ve **5C1M** kodlu proteinlerin içinde bulunan ligandlar (*antagonist: Beta-funaltrexamine; agonist: BU72*) yapıdan çıkarılarak protein yapısına doking programı yardımıyla yeniden yerleştirilmesi ve elde edilen konformasyonların referans yapıdaki konformasyondan sapmasının incelenmesi ile gerçekleştirilir. Bizim çalışmamızda validasyon için, kullanılan **4DKL (antagonist)** ve **5C1M (agonist)** yapılarının içindeki *Beta-funaltrexamine* ve *BU72* ligandları kullanıldı (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Beta-funaltrexamin (antagonist) ve BU72 (agonist)

Proteinden çıkarılan **beta-funaltrexamine** ve **BU72** ligandı *AutoDock Vina* kullanılarak tekrar Mü(μ)opioid reseptörleri ile doking yapılmıştır. Tüm hesaplamalar, Dell Precision T3600 iş istasyonunda 2 dual core Intel XeonE5-1620 sistem gereksinimleri ile gerçekleştirilmiştir. Doking için oluşturulan konfigürasyon dosyası Şekil 4.2.'de gösterilmiştir.

conf - Not Defteri	conf - Not Defteri
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım	Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
receptor = 4dk1son.pdbqt ligand = 8Foh.pdbqt out = out.pdbqt center_x = -27.997 center_y = -13.204 center_z = -11.084 size_x = 20 size_y = 20 size_z = 20 exhaustiveness = 2000 num_modes = 30	receptor = 5c1mop.pdbqt ligand = bu72o.pdbqt out = out.pdbqt center_x = 1.348 center_y = 16.326 center_z = -59.089 size_x = 20 size_y = 20 size_z = 20 exhaustiveness = 2000 num_modes = 60

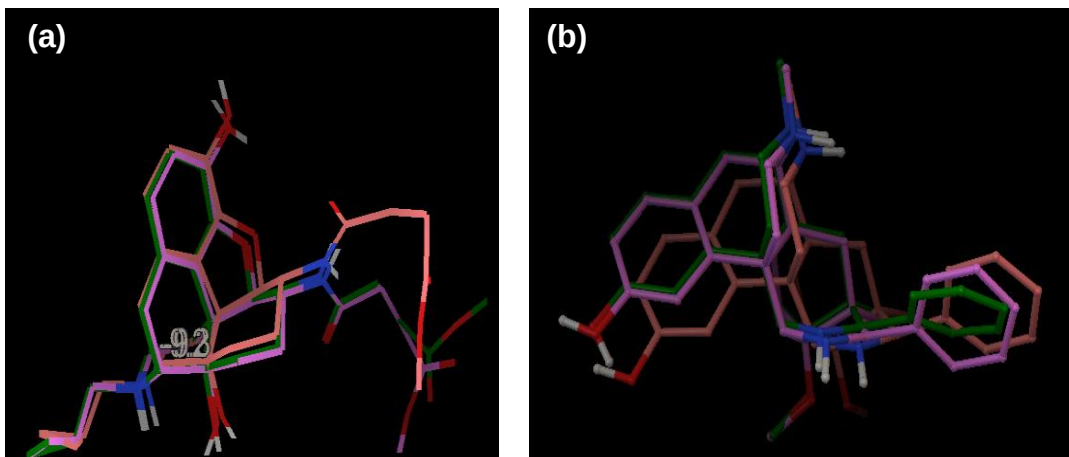
Şekil 4.2. Validasyon Konfigürasyon Dosyası

Validasyon işlemi sonucunda olabilecek konformasyonlar hesaplandı. Bu konformasyonların bağlanma afiniteleri ve RMSD değerleri program tarafından oluşturulan log dosyasında en yüksekte en düşüğe doğru sıralandı. Validasyon işleminden sonra oluşturulan log dosyaları ise Şekil 4.3.'de görülmektedir.

log - Not Defteri			
Dosya	Düzen	Biçim	Görünüm Yardım
# DOI 10.1002/jcc.21334			
# Please see http://vina.scripps.edu for more in			
#####			
Detected 8 CPUs			
Reading input ... done.			
Setting up the scoring function ... done.			
Analyzing the binding site ... done.			
Using random seed: -1712600840			
Performing search ... done.			
Refining results ... done.			
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-9.3	0.000	0.000
2	-9.2	0.555	1.039
3	-9.0	1.099	1.316
4	-8.9	1.191	1.672
5	-8.6	1.610	1.873
6	-8.5	4.346	6.993
7	-8.0	4.080	6.605
8	-8.0	4.039	7.493
9	-8.0	3.140	7.274
10	-7.9	3.409	7.087
11	-7.9	3.266	5.704
12	-7.8	4.855	9.509
13	-7.8	4.609	9.003
14	-7.8	3.608	5.728
15	-7.8	2.476	8.205
16	-7.7	4.032	7.562
17	-7.7	4.941	9.932
18	-7.7	4.133	7.348
writing output ... done.			

Şekil 4.3. Validasyon log Dosyaları

Validasyon sonucu bulunan tüm konformasyonlar aynı zamanda ADT kullanıcı arayüz programı kullanılarak incelendi. Tüm konformasyonlarda oluşabilecek elektrostatik etkileşimler ve hidrojen bağları program sayesinde gözlemlendi. Mümkün konformasyonlardan anlamlı sonuç veren ve RMSD değeri en uygun olan birinci konformasyondur. Hesaplama sonucunda RMSD değerleri **beta-funaltrexamine** için **1.0 Å**, **BU72** için ise **1.2 Å** olarak bulunmuştur. Her iki pdb kod için bulunan ilk iki en iyi konformasyonun ve referans olarak alınan ligandın üst üste çakışmış şekli ise Şekil 4.4.'de görülmektedir.



Şekil 4.4. Validasyon Sonucu a) Beta-funaltrexamine RMSD=1.0 Å, b) BU72 RMSD =1.2 Å (pembe ligand referans, yeşil ligand en iyi RMSD değerine sahip olan ligand)

Sonuç olarak Vina tarafından oluşturulan log dosyaları ve ADT kullanılarak oluşturulan sanal grafikler incelenerek validasyon testinin güvenilirliği incelenmiştir. İlk olarak görsel veriler incelendiğinde aktif bölgeye yerleşen en iyi konformasyonun 1. konformasyon olduğu görülmüştür.

4DKL (antagonist) pdb kodu için doking sonucunda bulunan aktif bölgedeki amino asitler; **VAL300**, **LYS233**, **VAL236**, **LEU219**, **ILE296**, **MET151**, **TRP293**, **ASP147**, **TRP293**, **GLY325**, **TYR326**'dır. X-ray verilerine göre belirlenen aktif bölge amino asitleri ise; **ILE322**, **TRP318**, **TRP143**, **ILE296**, **MET151**, **ASP147**, **TYR326**, **LYS303**, **TYR148**, **TRP293**, **VAL300**, **VAL236**, **GLU229**'dür (Şekil 4.5.).

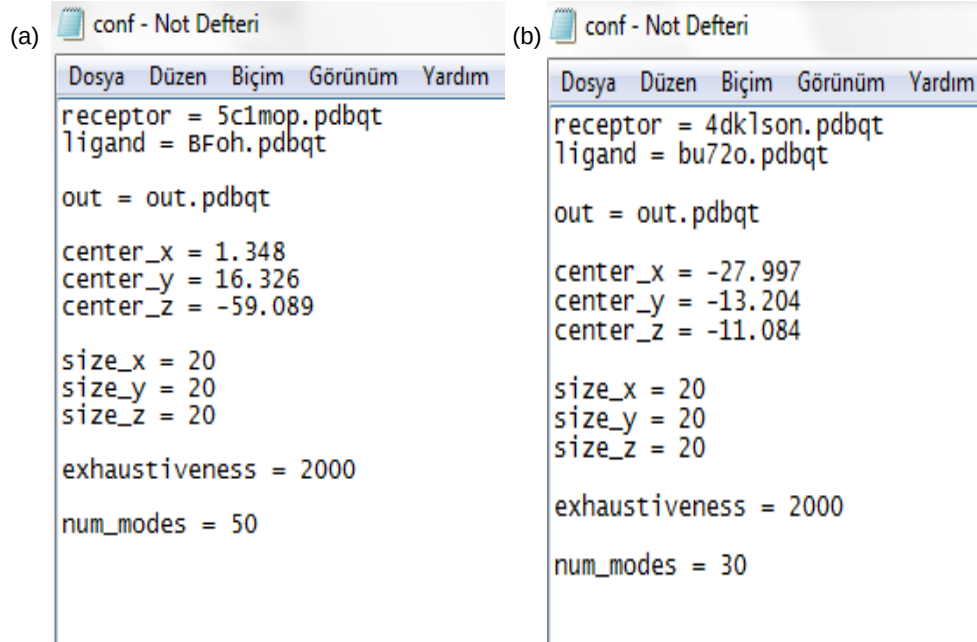
5C1M (agonist) pdb kodu için doking sonucunda bulunan aktif bölgedeki aminoasitler; **TRP318**, **MET100**, **TYR148**, **ASP147**, **ILE245**, **ILE93**, **HIS54**, **VAL249**, **ILE271**. X-ray verilerine göre belirlenen aktif bölge aminoasitleri ise **VAL249**, **HIS54**, **TRP318**, **VAL236**, **ILE322**, **ASP147**, **LYS233**, **TYR148**, **TYR326**, **HIS297**, **ILE296**. Bu verilere göre beta-funaltreksamin ve BU72 ligandları validasyon işleminden sonra tekrar aynı bölgeye yerleşmiştir ve programın çalışma için uygunluğu tespit edilmiştir.

Aynı zamanda programın agonist/antagonist ayrımını ne kadar iyi yapabildiğini anlayabilmek için **beta-funaltreksamin (antagonist)** ve **BU72 (agonist)** ligandlarının **çapraz dokingi** gerçekleştirilmiştir (Çizelge 4.1.). **Beta-funaltreksamin** ligandının 5C1M (agonist), **BU72** ligandının ise 4DKL pdb kodu ile dokingi yapılmış, oluşan log dosyaları aşağıdaki sonuçları içermektedir (Şekil 4.5.).

Çapraz doking sonuçlarına göre (Tablo4.1) BU72 yapısı için agonist özelliğinin antagonist özelliğinden fazla olduğunu bulurken, beta-funaltreksamin yapısı için antagonist özelliği fazla bulunmuştur. Agonist ve antagonist ayrımı yapabilmek için her iki pdb kodlu yapı için hesaplamaların yapılması gerekir.

Tablo 4.1. Çapraz Doking Bağlanma Enerji Sonuçları

Yapı	PDB	
	4DKL B.E. (kcal/mol)	5C1M B.E. (kcal/mol)
Beta-funaltreksamin (Antagonist)	-9.3	-9.1
BU72 (Agonist)	-10.1	-12.5



Şekil 4.5. (a) Beta-funaltreksamin ile 5C1M , (b) BU72 ile 4DKL

4.3. Doking Hesaplamaları

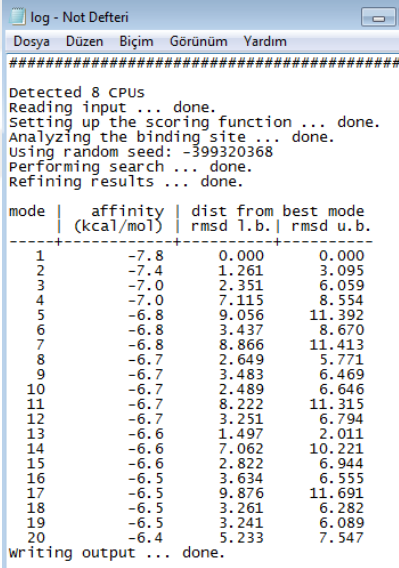
Doking hesaplamaları fitokimyasalların agonist ve antagonist özelliklerini belirlemek için 2 ayrı pdb kod için yapılmıştır. **4DKL** kodu **antagonist** hesaplamaları için, **5C1M** ise **agonist** hesaplamaları için kullanılmıştır. Tüm hesaplamalar, Dell Precision T3600 iş istasyonunda 2 dual core Intel XeonE5-1620 sistem ile gerçekleştirilmiştir.

4.3.1. Antagonist hesaplamaları: 4DKL

4.3.1.1. Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum*)

4.3.1.1.1. Kuersetin

AutoDock Vina programı kullanılarak *Sarı Kantaron* bitkisindeki *Kuersetin* ligandı ile MOR' nün doking hesaplaması yapılmıştır. Doking işlemi sonucunda mümkün olabilecek konformasyonlar *AutoDock Vina* programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4.6.).

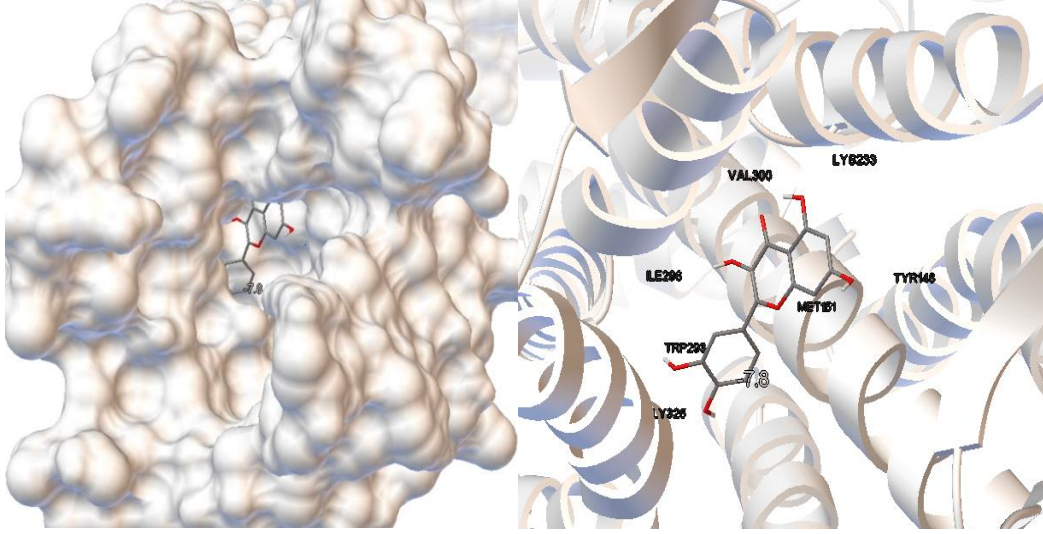


```
log - Not Defteri
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -399320368
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1 | -7.8 | 0.000 | 0.000
2 | -7.4 | 1.261 | 3.095
3 | -7.0 | 2.351 | 6.059
4 | -7.0 | 7.115 | 8.554
5 | -6.8 | 9.056 | 11.392
6 | -6.8 | 3.437 | 8.670
7 | -6.8 | 8.866 | 11.413
8 | -6.7 | 2.649 | 5.771
9 | -6.7 | 3.483 | 6.469
10 | -6.7 | 2.489 | 6.646
11 | -6.7 | 8.222 | 11.315
12 | -6.7 | 3.251 | 6.794
13 | -6.6 | 1.497 | 2.011
14 | -6.6 | 7.062 | 10.221
15 | -6.6 | 2.822 | 6.944
16 | -6.5 | 3.634 | 6.555
17 | -6.5 | 9.876 | 11.691
18 | -6.5 | 3.261 | 6.282
19 | -6.5 | 3.241 | 6.089
20 | -6.4 | 5.233 | 7.547
writing output ... done.
```

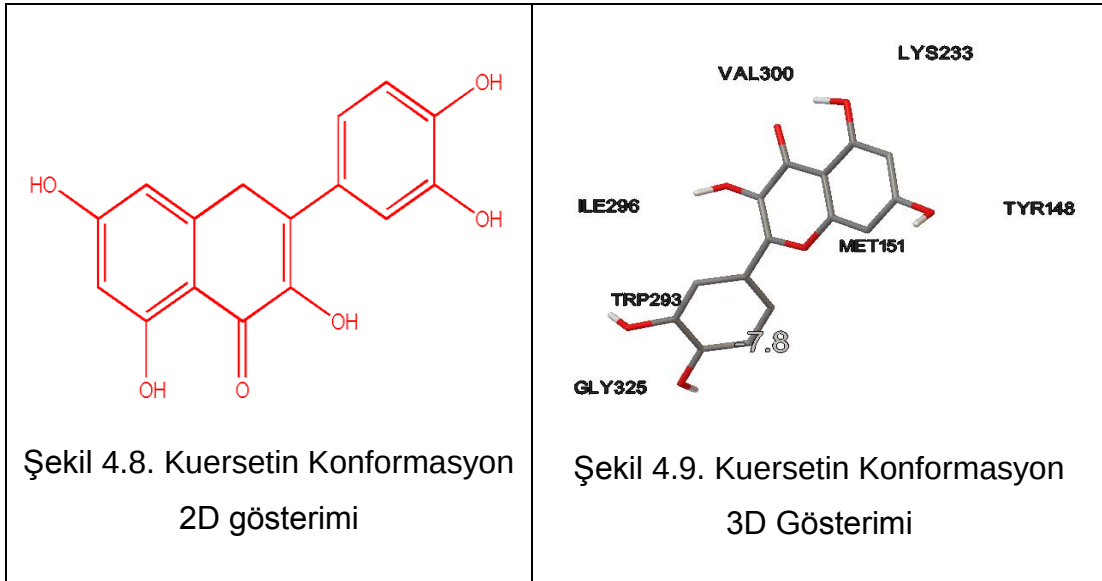
Şekil 4.6. Kuersetin log Dosyası

Sıralanan 20 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.7)



Şekil 4.7. Kuersetin Docking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; VAL300; ILE296; TRP293; MET151; GLY325; LYS233 ve TYR148'dır. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *kuersetinin* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.8. ve Şekil 4.9.)



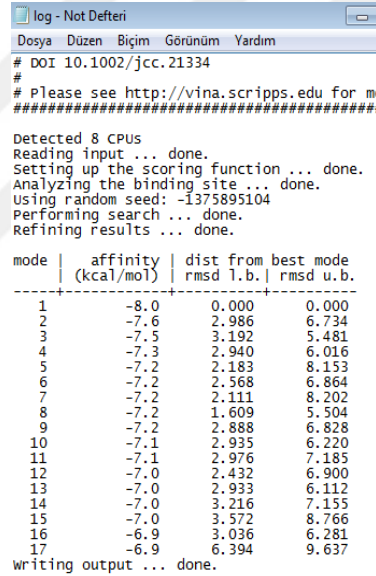
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-7.8 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **2.07 μM** bulunmuştur.

4.3.1.1.2. Astilbin

Doking işlemi için *AutoDock Vina* programı kullanılarak *Astilbin* ligandı ile MOR doking hesaplaması yapıldı. Bu hesaplama için aynı validasyonda olduğu gibi bir konfigürasyon dosyası hazırlandı. Doking sonrası program tarafından bir log dosyası oluşturulmuştur. Log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (Şekil 4.10)



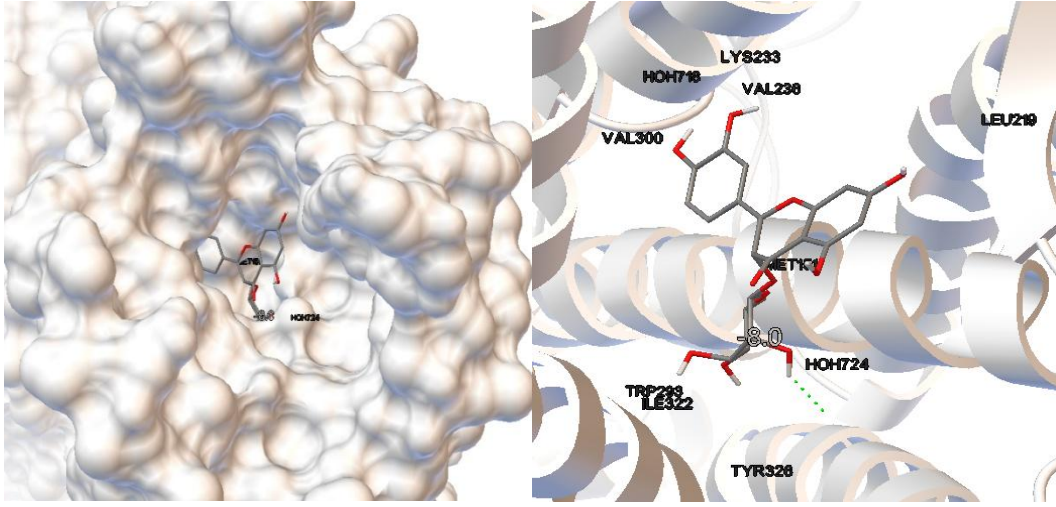
```
# DOI 10.1002/jcc.21334
# Please see http://vina.scripps.edu for more information
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -1375895104
Performing search ... done.
Refining results ... done.
```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-8.0	0.000	0.000
2	-7.6	2.986	6.734
3	-7.5	3.192	5.481
4	-7.3	2.940	6.016
5	-7.2	2.183	8.153
6	-7.2	2.568	6.864
7	-7.2	2.111	8.202
8	-7.2	1.609	5.504
9	-7.2	2.888	6.828
10	-7.1	2.935	6.220
11	-7.1	2.976	7.185
12	-7.0	2.432	6.900
13	-7.0	2.933	6.112
14	-7.0	3.216	7.155
15	-7.0	3.572	8.766
16	-6.9	3.036	6.281
17	-6.9	6.394	9.637

```
writing output ... done.
```

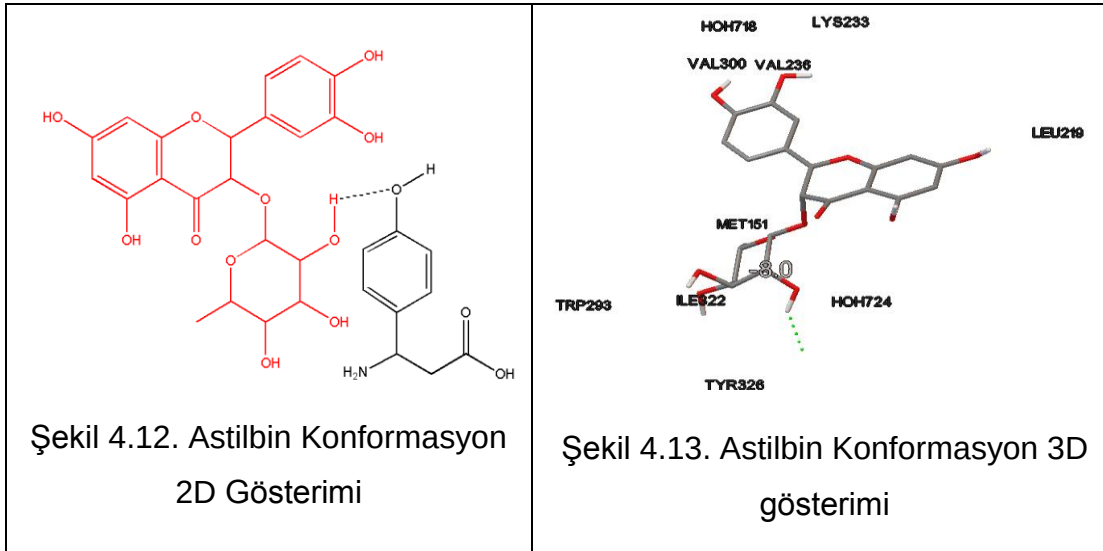
Şekil 4.10. Astilbin log Dosyası

Sıralanan 17 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.11)



Şekil 4.11. Astilbin Docking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; LYS233; VAL300; VAL236; MET151; LEU219; TRP293; ILE322 ve TYR326'dır. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *astilbinin* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede bir adet hidrojen bağı yaptığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.12. ve Şekil 4.13.).



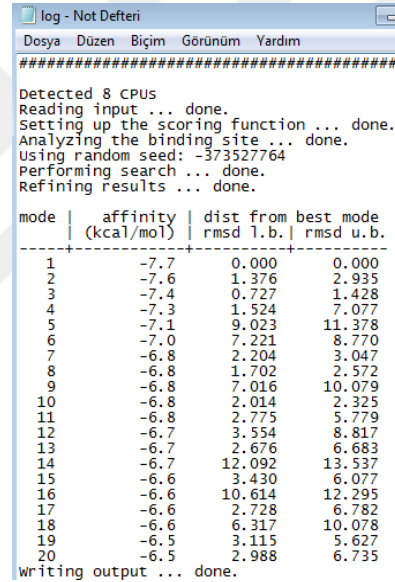
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-8.0 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **1.47 μM** bulunmuştur.

4.3.1.1.3. Katekin

AutoDock Vina programı kullanılarak *Sarı Kantaron* bitkisindeki *Katekin* ligandı ile MOR'nün doking hesaplaması yapılmıştır. Doking işlemi sonucunda mümkün olabilecek konformasyonlar *AutoDock Vina* programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4.14)



```

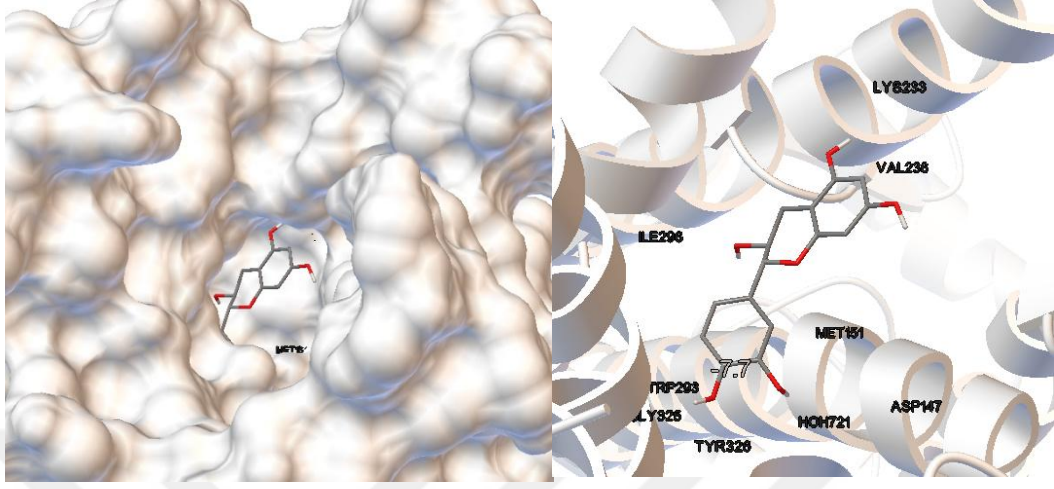
log - Not Defteri
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -373527764
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1 | -7.7 | 0.000 | 0.000
2 | -7.6 | 1.376 | 2.935
3 | -7.4 | 0.727 | 1.428
4 | -7.3 | 1.524 | 7.077
5 | -7.1 | 9.023 | 11.378
6 | -7.0 | 7.221 | 8.770
7 | -6.8 | 2.204 | 3.047
8 | -6.8 | 1.702 | 2.572
9 | -6.8 | 7.016 | 10.079
10 | -6.8 | 2.014 | 2.325
11 | -6.8 | 2.775 | 5.779
12 | -6.7 | 3.554 | 8.817
13 | -6.7 | 2.676 | 6.683
14 | -6.7 | 12.092 | 13.537
15 | -6.6 | 3.430 | 6.077
16 | -6.6 | 10.614 | 12.295
17 | -6.6 | 2.728 | 6.782
18 | -6.6 | 6.317 | 10.078
19 | -6.5 | 3.115 | 5.627
20 | -6.5 | 2.988 | 6.735
writing output ... done.

```

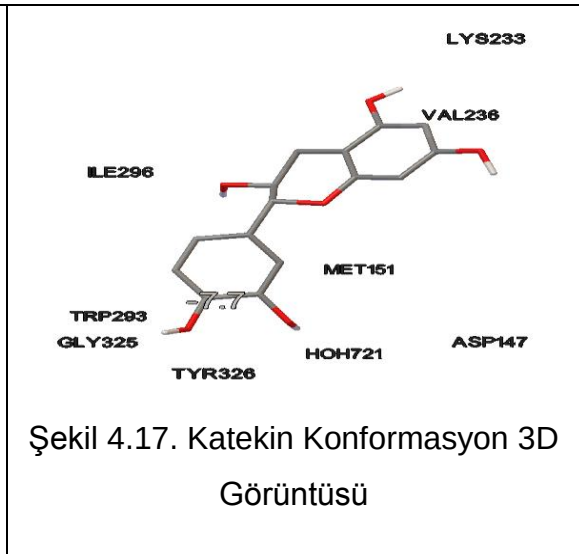
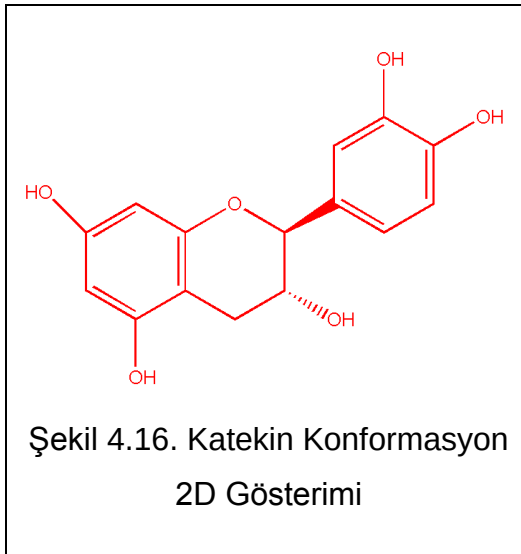
Şekil 4.14. Katekin log Dosyası

Sıralanan 20 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.15)



Şekil 4.15. Katekin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; LYS233; VAL236; ILE296; MET151; TRP293; GLY325; TYR326 ve ASP147'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *katekinin* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı bulunmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.16 ve Şekil 4.17).



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-7.7 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **2.45 μM** bulunmuştur.

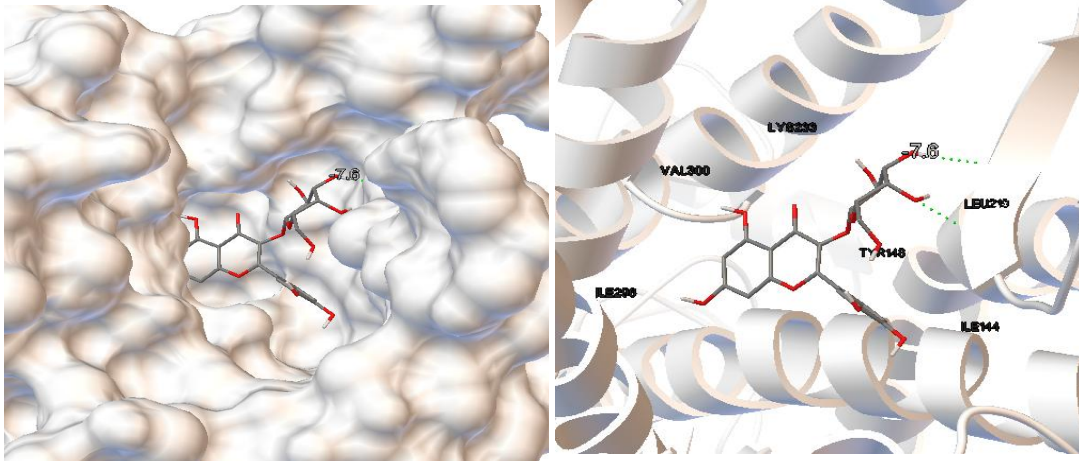
4.3.1.1.4. Hiperozid

Doking işlemi için *AutoDock Vina* programı kullanılarak *Hiperozid* ligandı ile MOR doking hesaplaması yapıldı. Bu hesaplama için aynı validasyonda olduğu gibi bir konfigürasyon dosyası hazırlandı. Doking sonrası program tarafından bir log dosyası oluşturulmuştur. Log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (Şekil 4.18).

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.
1	-7.6	0.000 0.000
2	-7.2	1.840 6.797
3	-7.2	1.579 4.957
4	-7.2	6.305 10.777
5	-7.1	0.726 1.256
6	-7.1	1.520 5.067
7	-7.1	2.158 7.068
8	-7.1	1.653 6.685
9	-7.0	1.635 5.286
10	-7.0	1.734 5.142
11	-7.0	1.503 2.118
12	-6.9	2.328 7.865
13	-6.8	2.029 2.962
14	-6.8	6.160 10.002
15	-6.8	1.896 6.504
16	-6.8	1.833 5.263
17	-6.8	3.807 6.785
18	-6.7	1.740 4.851
19	-6.7	1.785 6.590

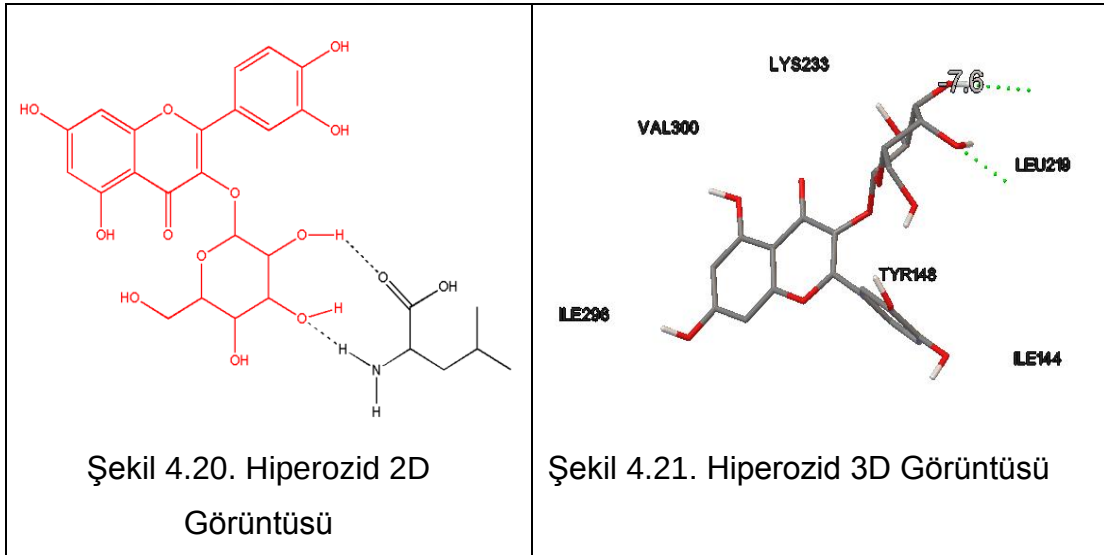
Şekil 4.18. Hiperozid log Dosyası

Sıralanan 19 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.19)



Şekil 4.19. Hiperozid Docking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; VAL300; LYS233; LEU219; ILE296; TYR148 ve ILE146'dır. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *hiperozid* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede iki adet hidrojen bağı bulunduğu ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.20 ve Şekil 4.21).



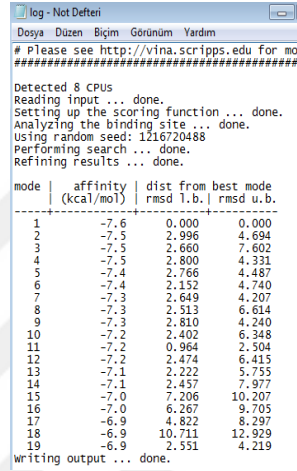
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-7.6 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \text{ (R= 1.986 cal/mol.K; T= 300 K)}$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **2.90 μM** bulunmuştur.

4.3.1.1.5. İzokuersetin

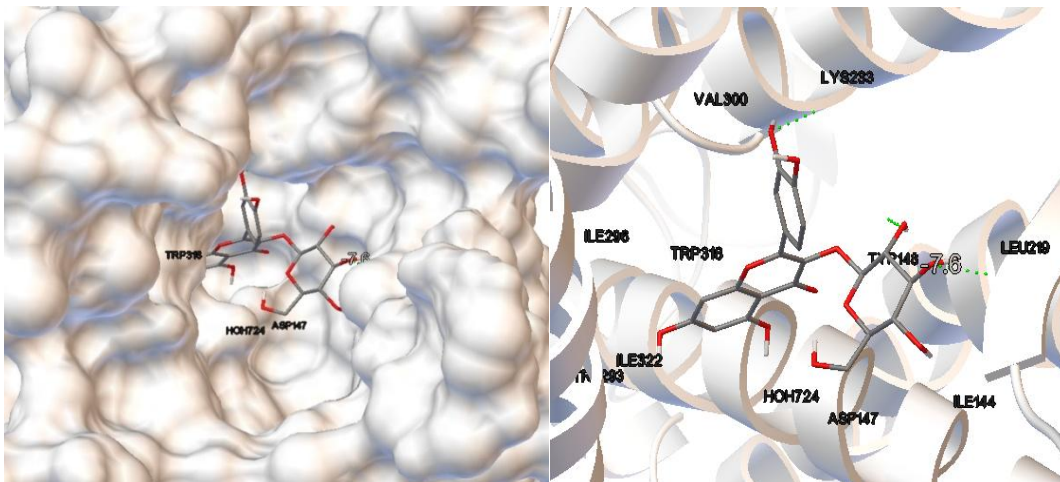
AutoDock *Vina* programı kullanılarak *Sarı Kantaron* bitkisindeki *İzokuersetin* ligandı ile MOR'nün doking hesaplaması yapılmıştır. Doking işlemi sonucunda mümkün olabilecek konformasyonlar *AutoDock Vina* programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4.22)



mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.6	0.000	0.000
2	-7.5	2.996	4.694
3	-7.5	2.660	7.602
4	-7.5	2.800	4.331
5	-7.4	2.766	4.487
6	-7.4	2.152	4.740
7	-7.3	2.649	4.207
8	-7.3	2.513	6.614
9	-7.3	2.810	4.240
10	-7.2	2.402	6.348
11	-7.2	0.964	2.504
12	-7.2	2.474	6.415
13	-7.1	2.222	5.755
14	-7.1	2.457	7.977
15	-7.0	7.206	10.207
16	-7.0	6.267	9.705
17	-6.9	4.822	8.297
18	-6.9	10.711	12.929
19	-6.9	2.551	4.219

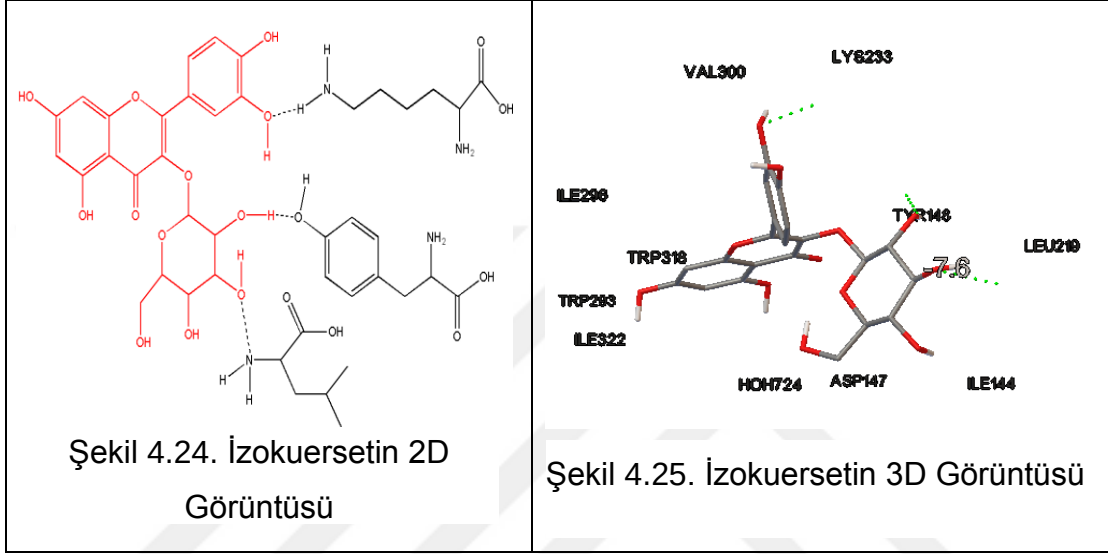
Şekil 4.22. İzokuersetin log Dosyası

Sıralanan 19 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.23)



Şekil 4.23. İzokuersetin Docking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; VAL300; LYS233; ILE296; TRP318; TRP293; ILE322; TYR148; LEU219; ILE144 ve ASP147'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *isokuersetinin* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede üç adet hidrojen bağı bulunduğu ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.24 ve Şekil 4.25).



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-7.6 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **2.90 μM** bulunmuştur.

4.3.1.1.6. Kaemferol

Doking işlemi için *AutoDock Vina* programı kullanılarak *Kaemferol* ligandı ile MOR doking hesaplaması yapıldı. Bu hesaplama için aynı validasyonda olduğu gibi bir konfigürasyon dosyası hazırlandı. Doking sonrası program tarafından bir log dosyası oluşturulmuştur. Log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (Şekil 4.26).

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

Please see <http://vina.scripps.edu> for more information

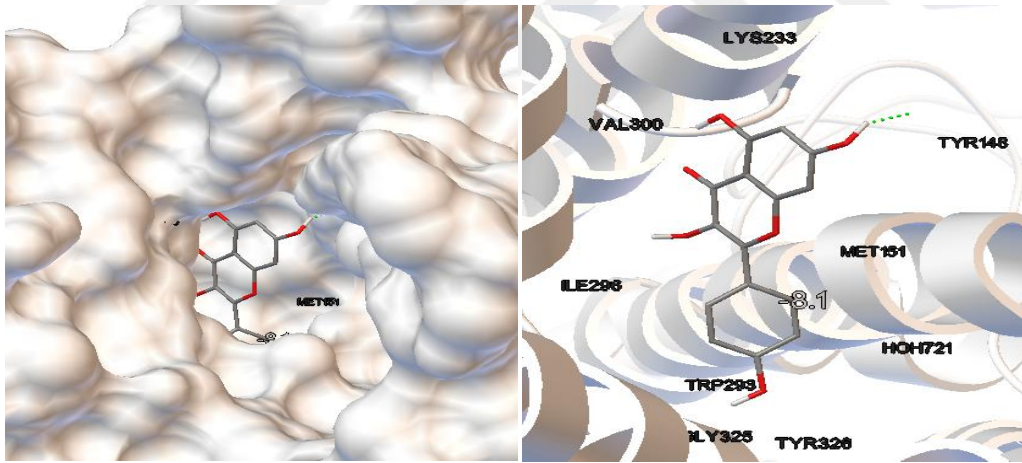
Detected 8 CPUs
 Reading input ... done.
 Setting up the scoring function ... done.
 Analyzing the binding site ... done.
 Using random seed: -1432615456
 Performing search ... done.
 Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-8.1	0.000	0.000
2	-8.0	0.066	1.062
3	-7.6	1.315	3.128
4	-7.2	2.456	2.757
5	-7.0	6.776	8.497
6	-6.8	3.112	6.660
7	-6.8	2.520	6.551
8	-6.8	3.417	8.472
9	-6.8	2.557	6.705
10	-6.8	13.471	14.503
11	-6.8	8.342	11.287
12	-6.7	8.687	11.080
13	-6.7	3.536	6.669
14	-6.7	2.622	6.880
15	-6.6	9.676	11.547
16	-6.6	3.816	6.686
17	-6.6	7.197	10.381
18	-6.6	3.130	5.895
19	-6.5	3.162	6.245

writing output ... done.

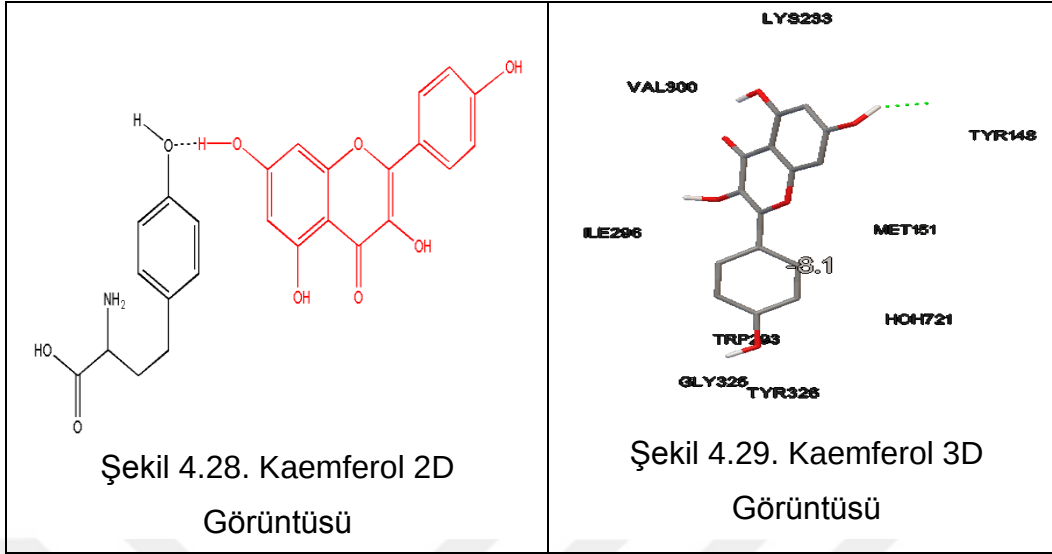
Şekil 4.26. Kaemferol log Dosyası

Sıralanan 19 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.27)



Şekil 4.27. Kaemferol Docking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; LYS233; VAL300, TYR148; ILE296; MET151; TRP293; TYR326 ve GLY325'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *kaemferol* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede bir adet hidrojen bağı bulunduğu ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.28 ve Şekil 4.29).



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-8.1 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **1.24 μM** bulunmuştur.

4.3.1.1.7. Epikatekin

AutoDock Vina programı kullanılarak *Sarı Kantaron* bitkisindeki *Epikatekin* ligandı ile MOR'nün doking hesaplaması yapılmıştır. Doking işlemi sonucunda mümkün olabilecek konformasyonlar *AutoDock Vina* programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4.30)

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

#####

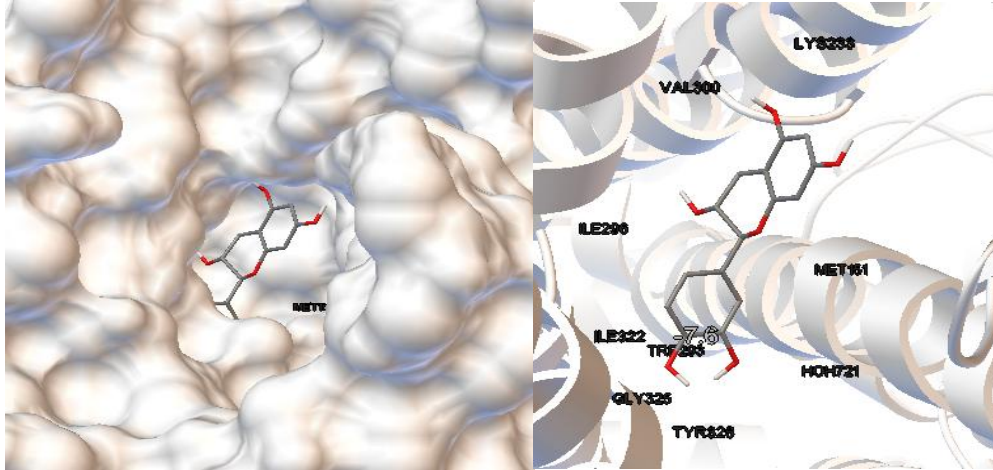
Detected 8 CPUs
 Reading input ... done.
 Setting up the scoring function ... done.
 Analyzing the binding site ... done.
 Using random seed: 242472240
 Performing search ... done.
 Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.
1	-7.6	0.000 0.000
2	-7.5	0.582 1.413
3	-7.2	1.307 3.115
4	-7.0	7.152 8.649
5	-6.8	9.146 11.303
6	-6.8	9.103 11.399
7	-6.8	3.431 6.242
8	-6.7	2.650 6.716
9	-6.7	2.549 5.868
10	-6.7	3.341 5.758
11	-6.6	8.166 11.021
12	-6.6	2.338 3.203
13	-6.6	1.444 1.936
14	-6.6	2.435 3.043
15	-6.6	2.379 6.878
16	-6.5	2.480 6.841
17	-6.5	11.833 13.259
18	-6.4	2.883 6.796
19	-6.4	7.071 9.945
20	-6.3	1.758 6.705

writing output ... done.

Şekil 4.30. Epikatekin log Dosyası

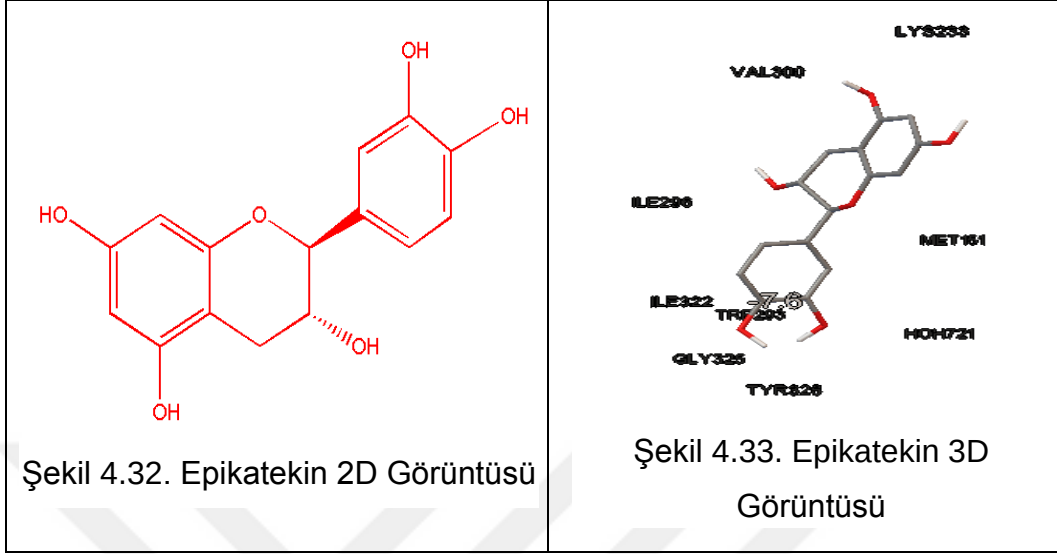
Sıralanan 20 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.31)



Şekil 4.31. Epikatekin Docking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; LYS233; VAL300; TYR326; ILE296; MET151; TRP293; ILE322 ve GLY325'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *epikatekinin* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir.

Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.32 ve Şekil 4.33).



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-7.6 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **2.90 μM** bulunmuştur.

4.3.1.1.8. Luteolin

Doking işlemi için *AutoDock Vina* programı kullanılarak *Luteolin* ligandı ile MOR doking hesaplaması yapıldı. Bu hesaplama için aynı validasyonda olduğu gibi bir konfigürasyon dosyası hazırlandı. Doking sonrası program tarafından bir log dosyası oluşturulmuştur. Log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (Şekil 4.34).

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

#####

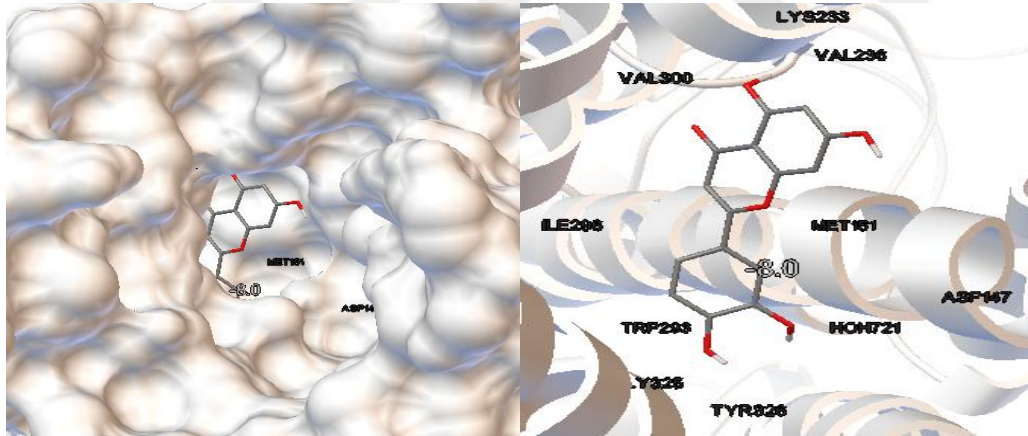
Detected 8 CPUs
 Reading input ... done.
 Setting up the scoring function ... done.
 Analyzing the binding site ... done.
 Using random seed: 177873780
 Performing search ... done.
 Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-8.0	0.000	0.000
2	-7.3	8.062	11.240
3	-7.1	1.734	2.357
4	-7.1	1.282	3.081
5	-7.1	1.930	2.554
6	-7.0	2.535	5.870
7	-6.9	3.618	6.658
8	-6.8	8.921	11.321
9	-6.8	3.799	6.746
10	-6.8	8.815	11.215
11	-6.8	2.528	6.540
12	-6.7	3.425	8.688
13	-6.7	6.866	8.728
14	-6.7	2.869	7.556
15	-6.6	7.064	8.665
16	-6.6	7.402	10.604
17	-6.6	2.733	6.813
18	-6.5	6.186	7.718
19	-6.5	3.102	6.710
20	-6.4	9.415	11.596

writing output ... done.

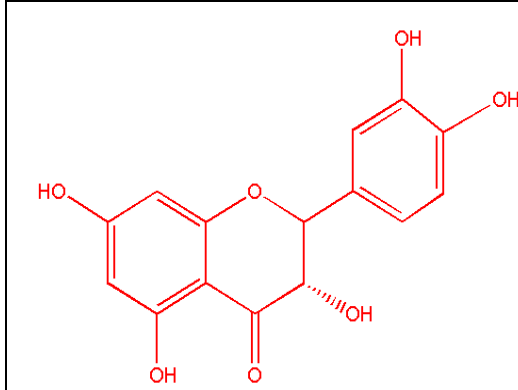
Şekil 4.34. Luteolin log Dosyası

Sıralanan 20 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.35)

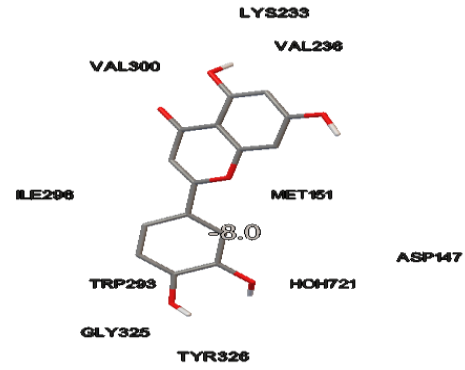


Şekil 4.35. Luteolin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; LYS233; VAL300; VAL296; ILE295; MET151; TRP293; GLY325; TYR326 ve ASP147'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *luteolinin* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.36 ve Şekil 4.37).



Şekil 4.36. Luteolin 2D Görüntüsü



Şekil 4.37. Luteolin 3D Görüntüsü

Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-8.0 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **1.47 μM** bulunmuştur.

4.3.1.1.9. Mikuelianin

AutoDock Vina programı kullanılarak *Sarı Kantaron* bitkisindeki *Mikuelianin* ligandı ile MOR'nün doking hesaplaması yapılmıştır. Doking işlemi sonucunda mümkün olabilecek konformasyonlar *AutoDock Vina* programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4.38)

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

#####

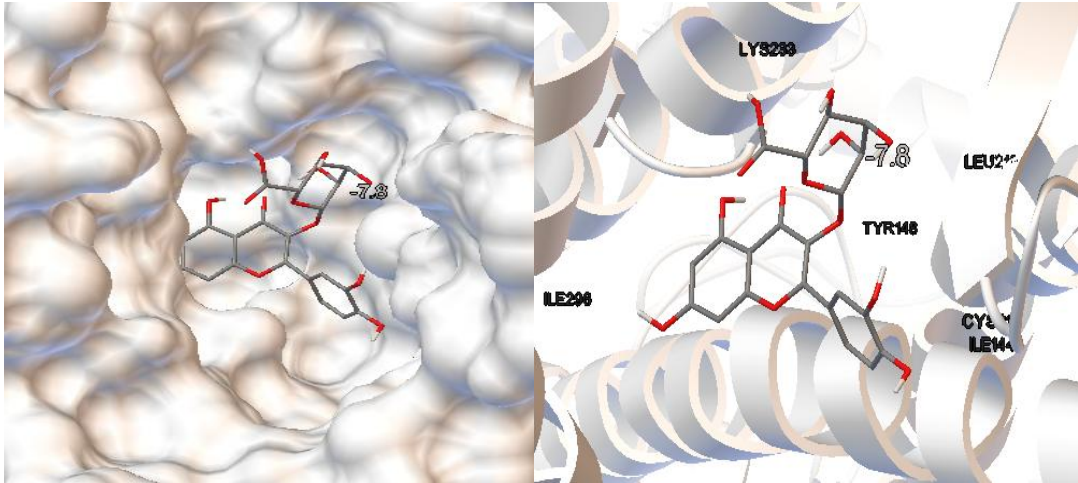
Detected 8 CPUs
 Reading input ... done.
 Setting up the scoring function ... done.
 Analyzing the binding site ... done.
 Using random seed: 519450208
 Performing search ... done.
 Refining results ... done.

node	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.8	0.000	0.000
2	-7.8	1.692	5.621
3	-7.5	6.787	10.930
4	-7.5	1.664	5.535
5	-7.5	1.710	5.486
6	-7.4	1.164	2.261
7	-7.4	2.069	6.907
8	-7.4	1.837	7.199
9	-7.3	2.143	6.691
10	-7.3	6.313	10.752
11	-7.3	1.759	6.226
12	-7.3	1.985	7.212
13	-7.2	1.760	7.045
14	-7.2	2.049	5.102
15	-7.1	1.653	6.807
16	-7.1	1.822	6.151
17	-7.1	2.169	5.172
18	-7.0	6.062	8.649
19	-7.0	7.038	9.963
20	-7.0	2.514	5.002

Writing output ... done.

Şekil 4.38. Mikuelianin log Dosyası

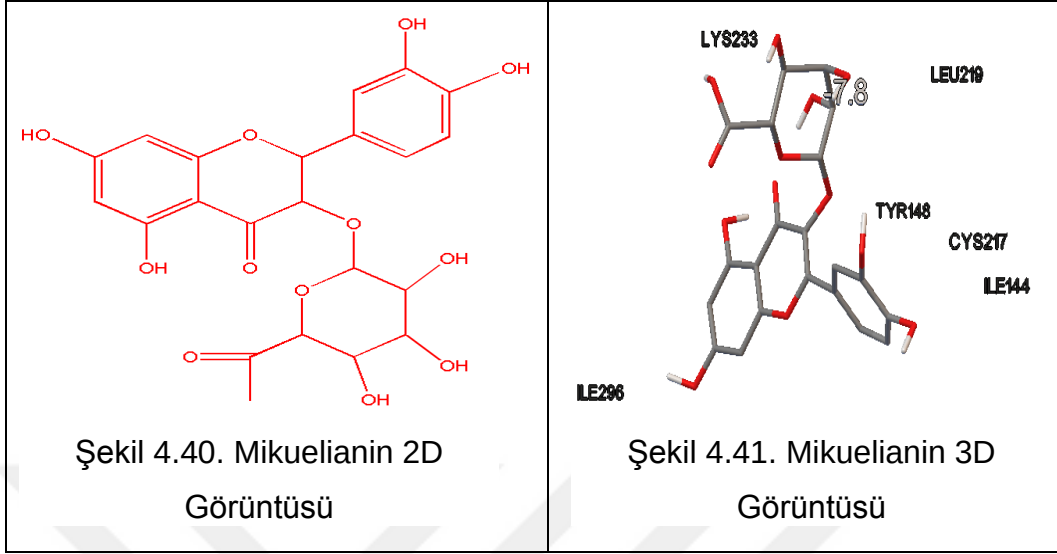
Sıralanan 20 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.39)



Şekil 4.39. Mikuelianin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; LYS233; ILE296; TYR148; LEU219; TYR148; CYS217 ve ILE144'dür. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *mikuelinin* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede

hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.40 ve Şekil 4.41).



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-7.8 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **2.06 μM** bulunmuştur.

4.3.1.1.10. Mirisetin

Doking işlemi için *AutoDock Vina* programı kullanılarak *Mirisetin* ligandı ile MOR doking hesaplaması yapıldı. Bu hesaplama için aynı validasyonda olduğu gibi bir konfigürasyon dosyası hazırlandı. Doking sonrası program tarafından bir log dosyası oluşturulmuştur. Log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (Şekil 4.42)

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

#####

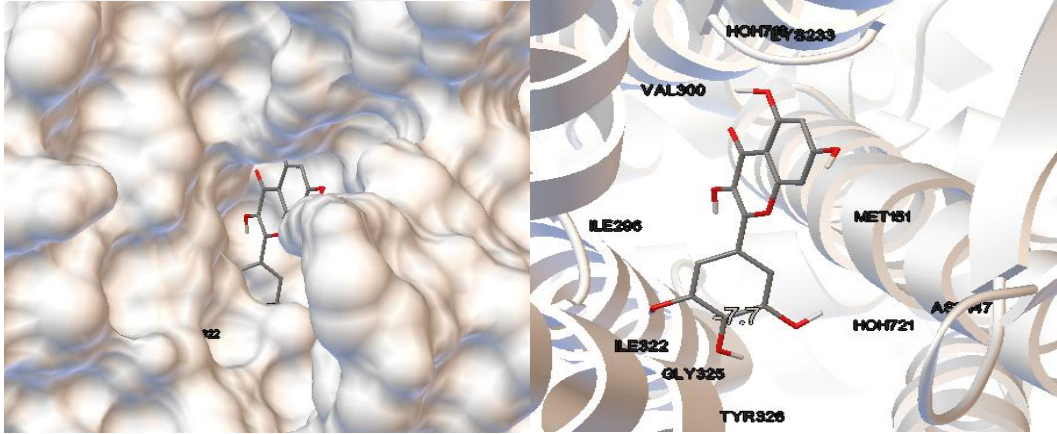
Detected 8 CPUs
 Reading input ... done.
 Setting up the scoring function ... done.
 Analyzing the binding site ... done.
 Using random seed: -1989757688
 Performing search ... done.
 Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.7	0.000	0.000
2	-6.9	1.260	3.054
3	-6.8	2.471	6.200
4	-6.7	8.982	11.442
5	-6.7	8.986	11.290
6	-6.7	1.817	6.738
7	-6.6	1.818	6.949
8	-6.6	2.865	7.700
9	-6.6	2.777	6.867
10	-6.6	8.049	11.078
11	-6.6	2.862	7.562
12	-6.6	2.754	7.068
13	-6.6	8.068	11.126
14	-6.6	6.894	10.042
15	-6.6	6.882	10.168
16	-6.6	2.211	2.567
17	-6.6	7.019	8.632
18	-6.6	2.322	7.521
19	-6.5	3.210	6.685
20	-6.5	2.650	6.830

writing output ... done.

Şekil 4.42. Mirisetin log Dosyası

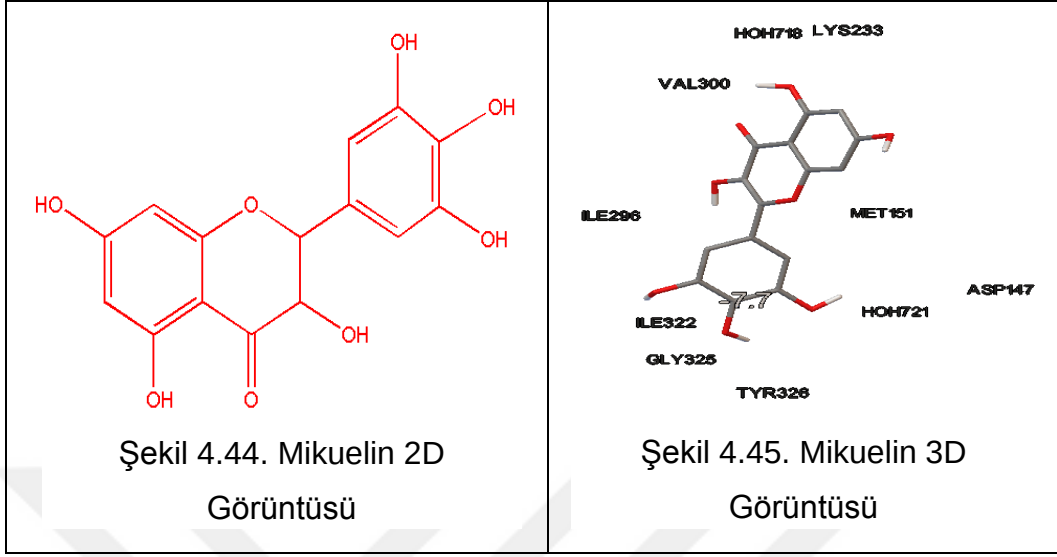
Sıralanan 20 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.43)



Şekil 4.43. Mirisetin Docking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler LYS233; VAL300; ILE296; MET151 ILE322; GLY325; TYR325 ve ASP147'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *mirisetinin* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir.

Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.44 ve Şekil 4.45).



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-7.7 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **2.45 μM** bulunmuştur.

4.3.1.1.11. Rutin

AutoDock Vina programı kullanılarak *Sarı Kantaron* bitkisindeki *Rutin* ligandı ile MOR'nün doking hesaplaması yapılmıştır. Doking işlemi sonucunda mümkün olabilecek konformasyonlar *AutoDock Vina* programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4.46)

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

#####

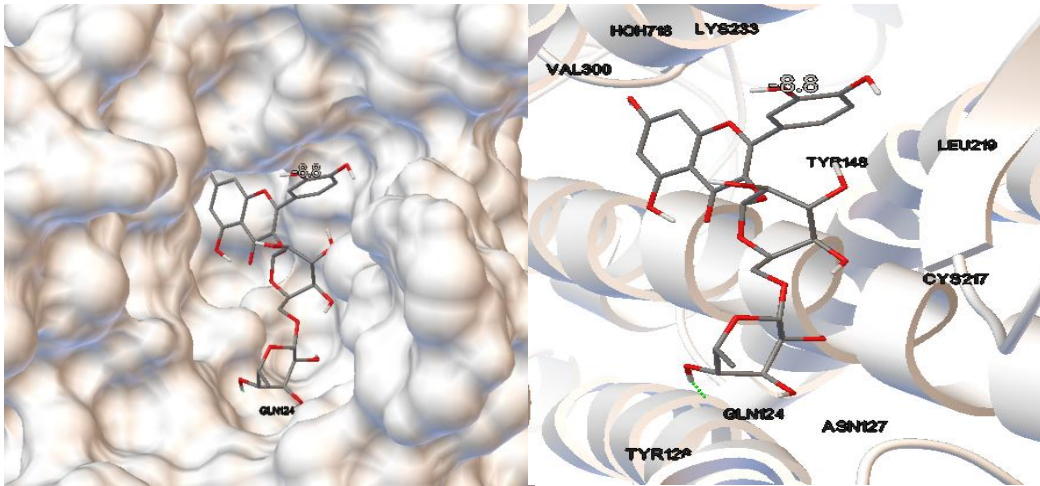
Detected 8 CPUs
 Reading input ... done.
 Setting up the scoring function ... done.
 Analyzing the binding site ... done.
 Using random seed: -495395496
 Performing search ... done.
 Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-8.8	0.000	0.000
2	-8.6	1.022	1.261
3	-8.6	1.383	2.269
4	-8.5	1.374	2.230
5	-8.4	1.468	1.853
6	-8.4	1.807	2.641
7	-8.3	2.307	8.924
8	-8.3	1.150	1.809
9	-8.2	1.076	1.673
10	-8.2	2.688	8.512
11	-8.1	2.459	7.963
12	-8.1	3.534	10.037
13	-8.0	1.573	2.259
14	-8.0	4.955	8.296
15	-8.0	2.448	7.724
16	-8.0	6.376	9.976
17	-7.9	6.498	10.497
18	-7.9	2.155	2.963
19	-7.9	2.717	4.741
20	-7.9	2.606	8.357

writing output ... done.

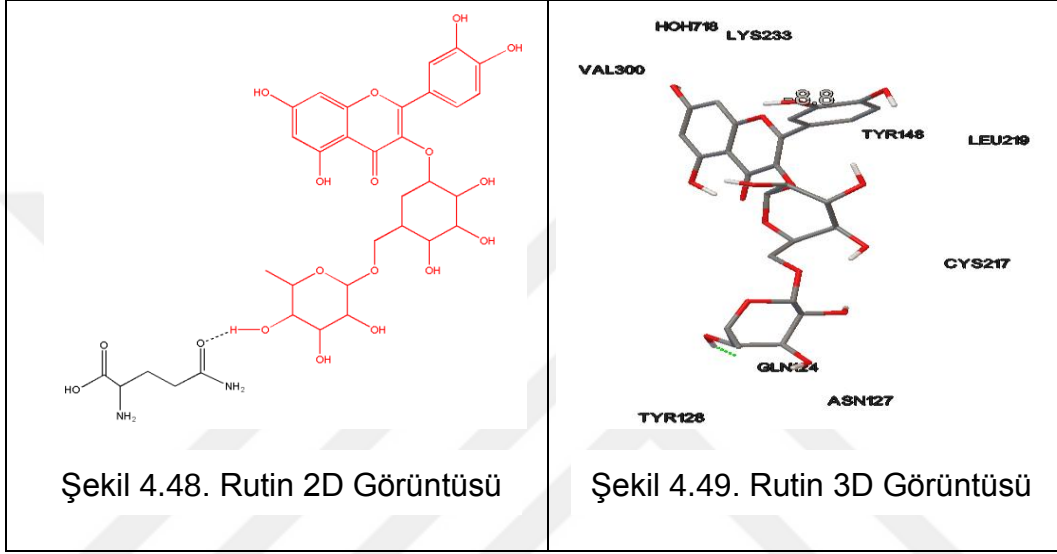
Şekil 4.46. Rutin log Dosyası

Sıralanan 20 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.47)



Şekil 4.47. Rutin Docking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler LYS233; VAL300 TYR148; LEU219; CYS217; GLN124; ASN127 ve TYR128'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *rutin* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede bir adet hidrojen bağı yaptığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.48 ve Şekil 4.49).



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-8.8 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **0.385 μM** bulunmuştur

4.3.1.1.12. Kuersitrin

Doking işlemi için *AutoDock Vina* programı kullanılarak *Kuersitrin* ligandı ile MOR doking hesaplaması yapıldı. Bu hesaplama için aynı validasyonda olduğu gibi bir konfigürasyon dosyası hazırlandı. Doking sonrası program tarafından bir log dosyası oluşturulmuştur. Log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (Şekil 4.50)


```

log - Not Defteri
Dosya  Düzen  Biçim  Görünüm  Yardım
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -1162096304
Performing search ... done.
Refining results ... done.

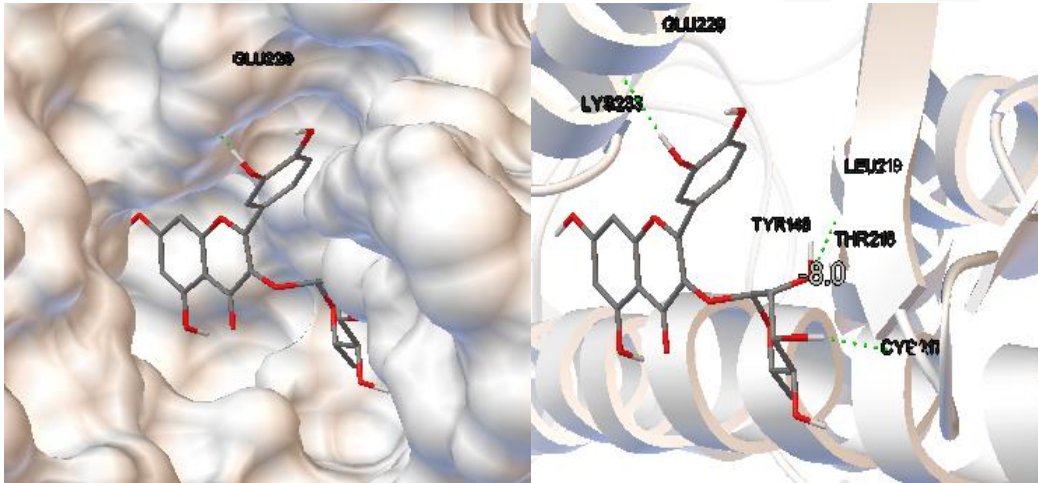
mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----|-----|-----|-----
1     | -8.0      | 0.000     | 0.000
2     | -8.0      | 1.798     | 5.032
3     | -7.8      | 0.634     | 1.211
4     | -7.4      | 1.774     | 7.272
5     | -7.4      | 6.498     | 10.608
6     | -7.4      | 1.051     | 1.616
7     | -7.4      | 2.089     | 6.651
8     | -7.3      | 2.222     | 6.908
9     | -7.3      | 1.237     | 2.191
10    | -7.3      | 1.818     | 5.021
11    | -7.1      | 9.917     | 13.398
12    | -7.1      | 8.654     | 11.334
13    | -7.0      | 8.713     | 12.432
14    | -7.0      | 4.463     | 7.951
15    | -7.0      | 1.659     | 2.648
16    | -7.0      | 1.122     | 2.009
17    | -6.9      | 1.574     | 5.224
18    | -6.9      | 2.246     | 7.775
19    | -6.9      | 4.666     | 8.610
20    | -6.8      | 1.287     | 1.373

writing output ... done.

```

Şekil 4.50. Kuersitrin log Dosyası

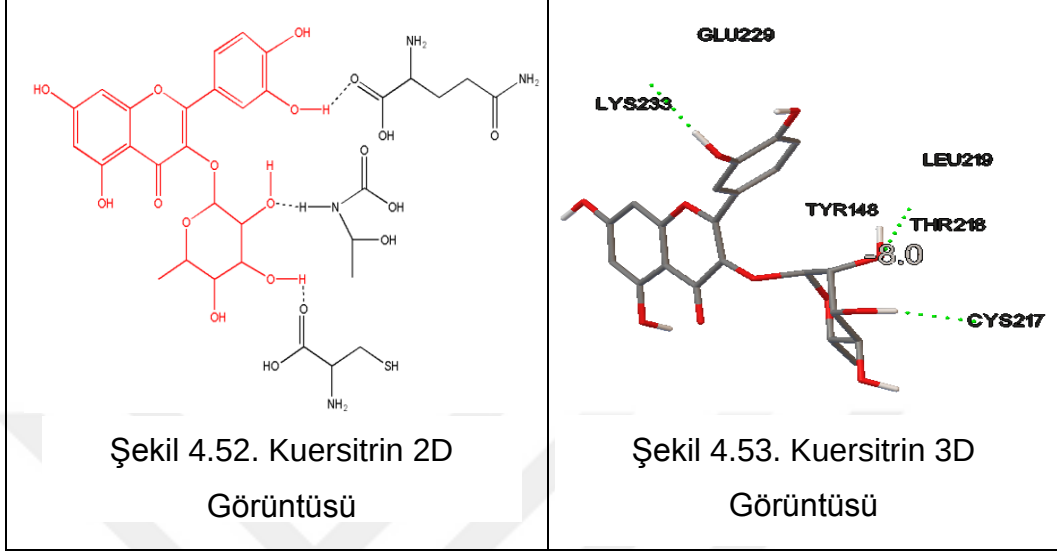
Sıralanan 20 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.51)



Şekil 4.51. Kuersitrin Docking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler GLU229; LYS233; TYR146; THR218; LEU219 ve CYS217'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *kuersitrin* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede üç adet

hidrojen bağı yaptığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.52 ve Şekil 4.53).



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-8.0 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre **K_i değeri 1.47 μM** bulunmuştur

4.3.1.2. Üzerlik (Peganum harmala)

4.3.1.2.1. Harmin

Doking işlemi için *Vina* programı kullanılarak Üzerlik bitkisindeki harmin ligandı ile MOR doking hesaplaması yapılmıştır. Belirttiğimiz dosyalar oluşturularak doking işlemi yapıldı, mümkün olabilecek konformasyonlar *AutoDock Vina* programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4.54.).

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

Please see <http://vina.scripps.edu> for mc

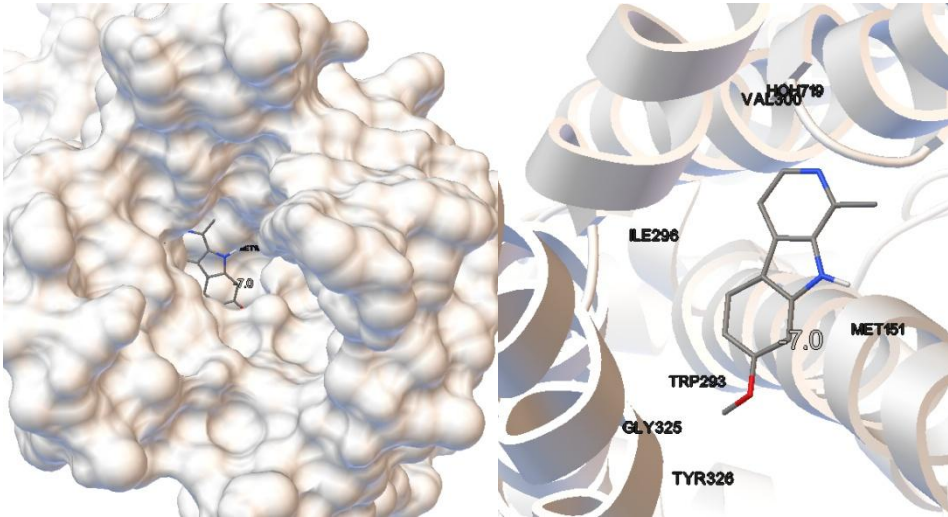
Detected 8 CPUs
 Reading input ... done.
 Setting up the scoring function ... done.
 Analyzing the binding site ... done.
 Using random seed: 1890039360
 Performing search ... done.
 Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.0	0.000	0.000
2	-6.9	2.806	5.599
3	-6.9	1.591	2.404
4	-6.8	1.597	1.685
5	-6.7	8.996	11.050
6	-6.6	1.868	2.305
7	-6.4	2.387	2.559
8	-6.3	8.663	10.552
9	-6.3	1.945	2.543
10	-6.1	3.106	5.346
11	-6.0	3.060	5.810
12	-6.0	2.915	6.041
13	-6.0	10.428	12.119
14	-5.9	11.566	13.043
15	-5.9	2.902	5.691
16	-5.9	9.636	11.030
17	-5.8	14.286	15.826
18	-5.8	3.478	6.050
19	-5.7	7.933	9.012

writing output ... done.

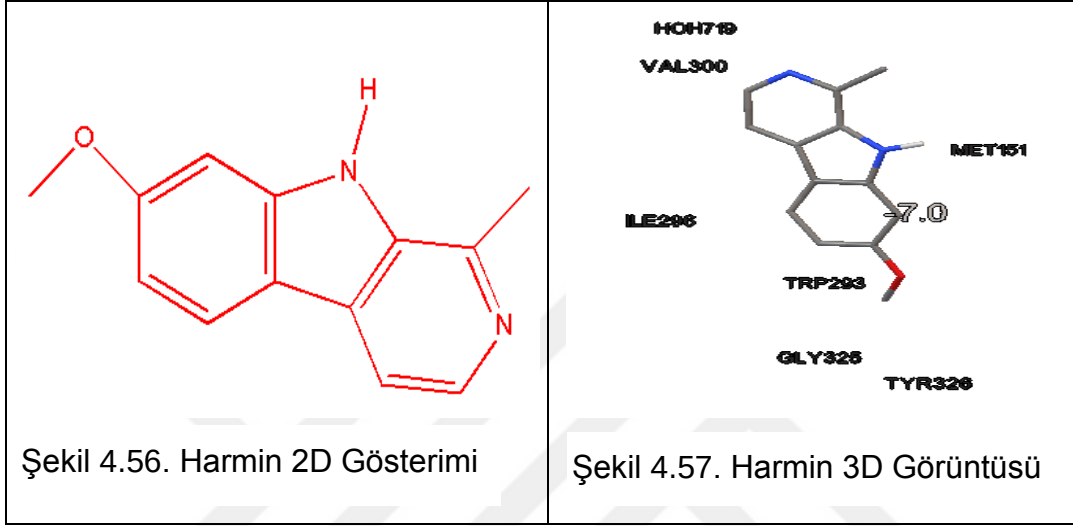
Şekil 4.54. Harmin log Dosyası

Sıralanan 19 konformasyonlarda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonun aktif bölgeye yerleşmiş doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.55.).



Şekil 4.55. Harmin Docking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; VAL300; ILE296; TRP293; MET151; TRP293; GLY325 ve TYR326'dır. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.56. ve Şekil 4.57.). Bağlanma afinitesi ise, **-7.0 kcal/mol**'dür.



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **7.88 μM** bulunmuştur.

4.3.1.2.2. Harmalin

Program tarafından harmalin yapısı için girilen konfigürasyon dosyası ile doking sonrası log dosyası oluşturulmuştur. Log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (Şekil 4.58)

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

```
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for mc
#####

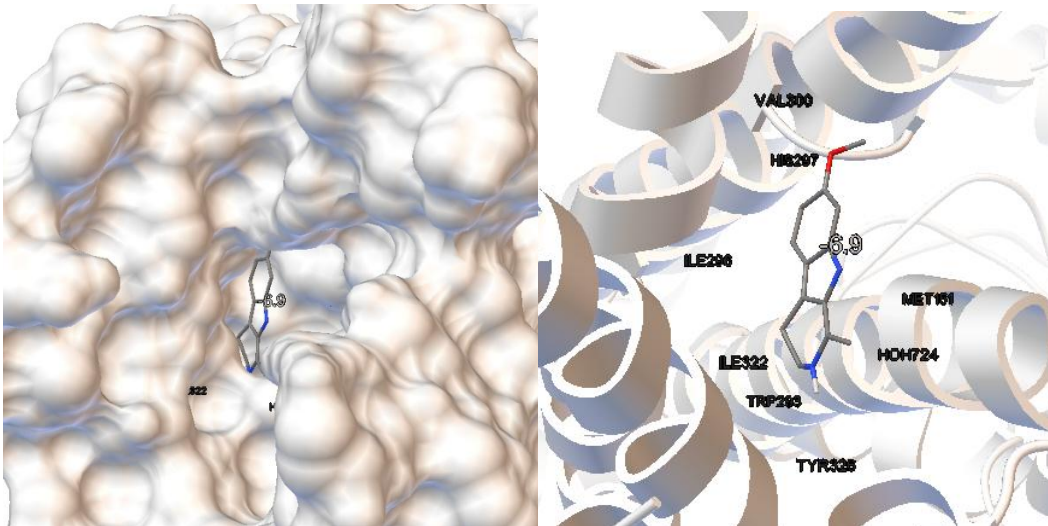
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -1889002352
Performing search ... done.
Refining results ... done.
```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.
1	-6.9	0.000 0.000
2	-6.9	2.729 5.835
3	-6.7	2.758 5.516
4	-6.5	2.576 5.438
5	-6.4	2.891 5.423
6	-6.0	2.700 4.082
7	-6.0	2.947 5.522
8	-6.0	10.593 12.534
9	-6.0	7.985 9.456
10	-5.9	2.150 2.651
11	-5.9	8.555 11.081
12	-5.9	8.231 8.815
13	-5.9	1.123 2.513
14	-5.9	9.659 11.518
15	-5.8	15.036 16.510
16	-5.8	8.037 10.579
17	-5.7	3.186 4.599

Writing output ... done.

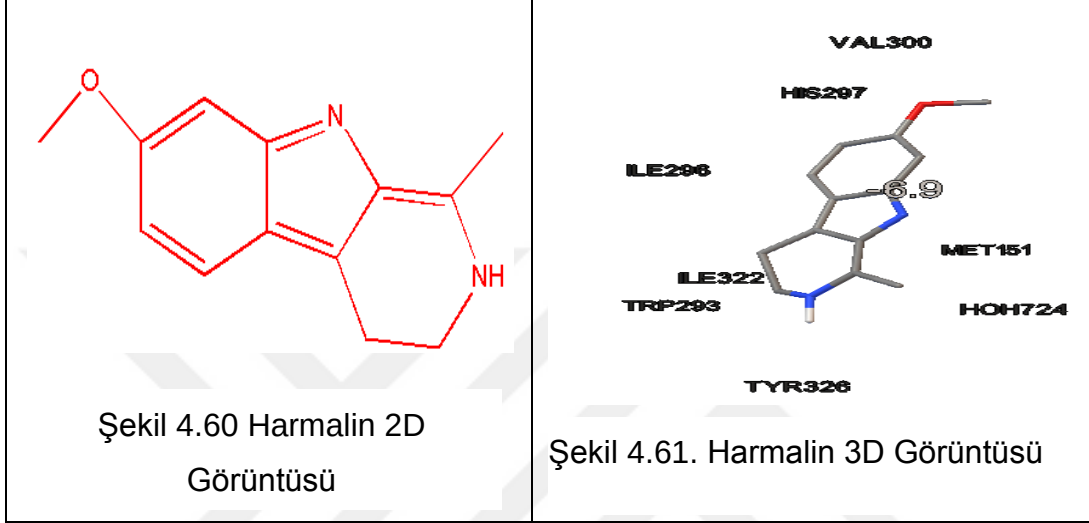
Şekil 4.58. Harmalin log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.59.).



Şekil 4.59.Harmalin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; VAL300; ILE296; TRP293; MET151; ILE322 ve TYR326'dır. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.60. ve Şekil 4.61.). Bağlanma afinitesi ise, **-6.9 kcal/mol**'dür.



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **9.35 μM** bulunmuştur.

4.3.1.2.3. Tetrahidroharmin

Tetrahidroharmin yapısının dokingi için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametresi diğer dokingler ile aynı hazırlanarak log dosyasında olabilecek konformasyonlar belirlenmiştir (Şekil 4.62.).

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

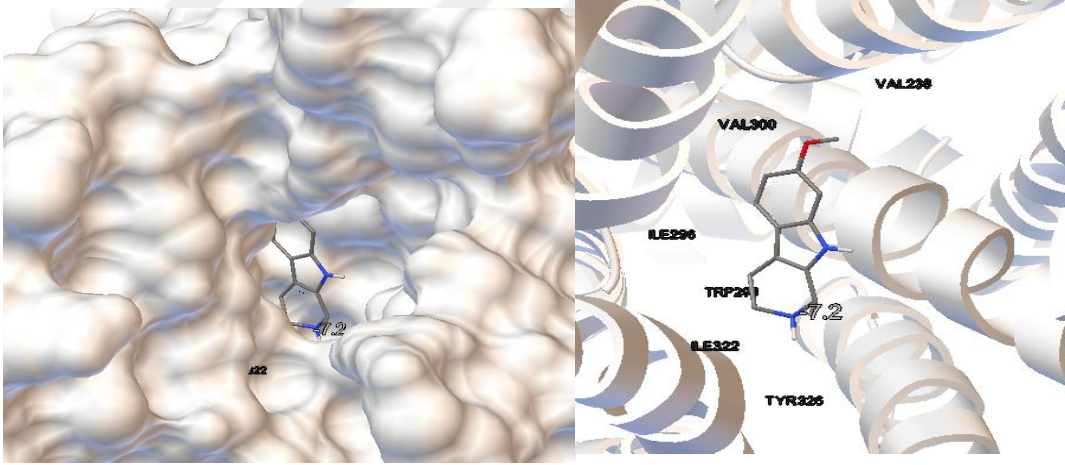
```
#
# Please see http://vina.scripps.edu for mc
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 565292928
Performing search ... done.
Refining results ... done.
```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.2	0.000	0.000
2	-6.7	2.637	5.593
3	-6.4	2.840	5.561
4	-6.3	1.466	1.958
5	-6.3	2.781	5.967
6	-6.2	3.326	5.685
7	-6.2	7.920	9.491
8	-6.2	3.406	5.666
9	-6.0	2.584	3.473
10	-6.0	10.199	11.970
11	-6.0	10.301	12.445
12	-6.0	1.578	2.615
13	-6.0	8.065	8.793
14	-5.8	2.833	4.328
15	-5.8	7.306	8.279
16	-5.7	8.468	10.914
17	-5.7	8.483	10.844
18	-5.7	14.717	16.235
19	-5.7	7.610	9.879

writing output ... done.

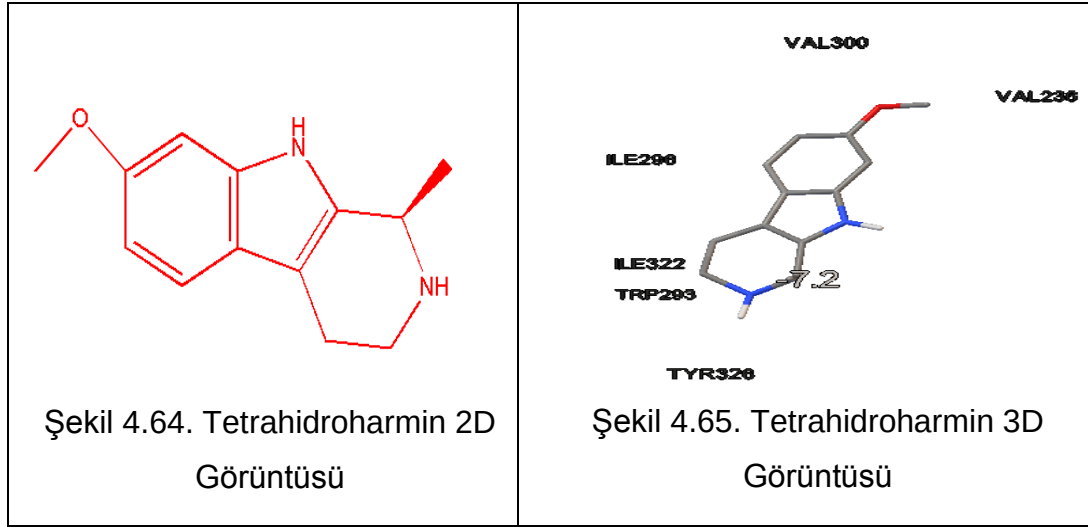
Şekil 4.62. Tetrahidroharmin log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.63.).



Şekil 4.63. Tetrahidroharmalin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; VAL300; Val330; ILE296; TRP361; ILE322 ve TYR326'dır. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.64. ve Şekil 4.65.). Bağlanma afinitesi ise, **-7.2 kcal/mol**'dür.



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R = 1.986 \text{ cal/mol.K; } T = 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **5.67 μM** bulunmuştur.

4.3.1.2.4. Harmol

Harmol ligandı ile MOR için *AutoDock Vina* ile yapılan doking sonucunda log dosyası elde edilmiştir ve konformasyonların bağlanma afiniteleri en yüksekten en düşüğe olacak şekilde log dosyasında sıralanmıştır (Şekil 4.66).

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

Please see <http://vina.scripps.edu> for more information.

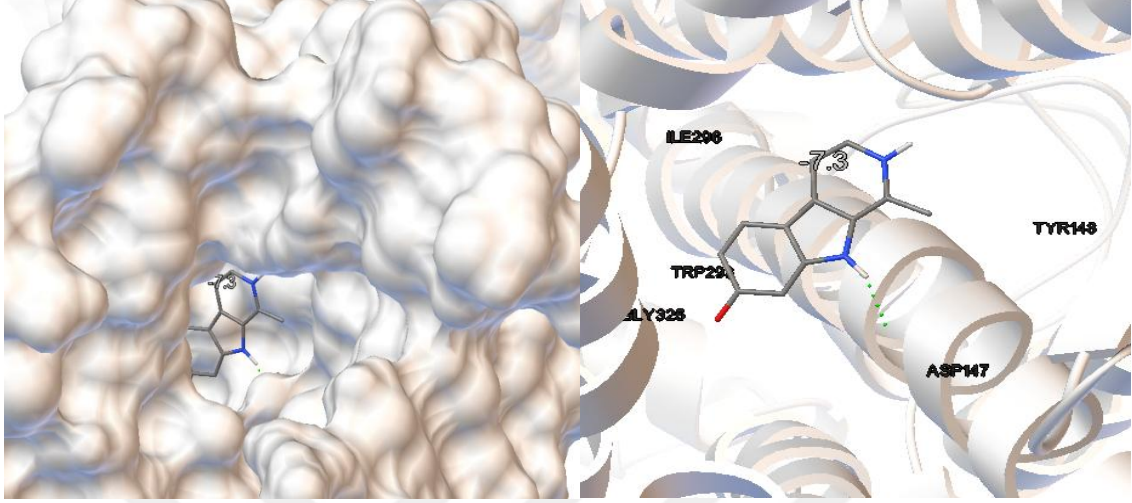
Detected 8 CPUs
 Reading input ... done.
 Setting up the scoring function ... done.
 Analyzing the binding site ... done.
 Using random seed: 718794328
 Performing search ... done.
 Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.3	0.000	0.000
2	-7.1	2.090	2.740
3	-7.1	1.561	2.118
4	-6.8	1.538	2.559
5	-6.7	2.960	4.986
6	-6.5	1.629	1.959
7	-6.5	3.005	5.360
8	-6.5	1.753	2.776
9	-6.4	3.097	4.769
10	-6.3	3.276	5.358
11	-6.2	8.255	9.894
12	-6.2	8.047	10.028
13	-6.2	3.390	5.552
14	-6.1	2.776	5.051
15	-6.1	8.061	9.393
16	-6.0	9.991	11.103
17	-6.0	11.517	12.591
18	-5.9	3.318	5.602
19	-5.9	3.354	5.527

writing output ... done.

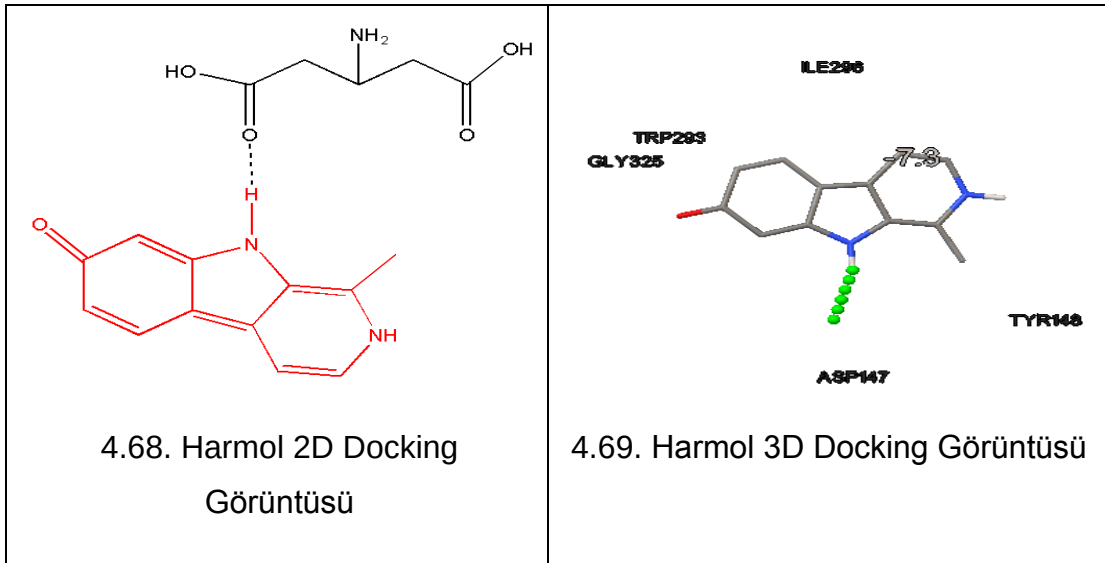
Şekil 4.66. Harmol log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.67.).



Şekil 4.67. Harmol Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; TRP293; GLY325; ILE296; ASP147 ve TYR148'dır. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede bir hidrojen bağı yaptığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.68. ve Şekil 4.69.). Bağlanma afinitesi ise, **-7.3 kcal/mol**'dür.



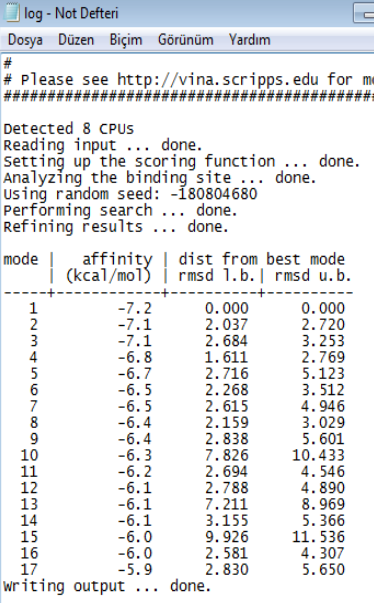
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **4.78 μM** bulunmuştur.

4.3.1.2.5. Harmalol

Program tarafından harmalol yapısı için girilen konfigürasyon dosyası ile doking sonrası log dosyası oluşturulmuştur. Log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (Şekil 4.70) .



```

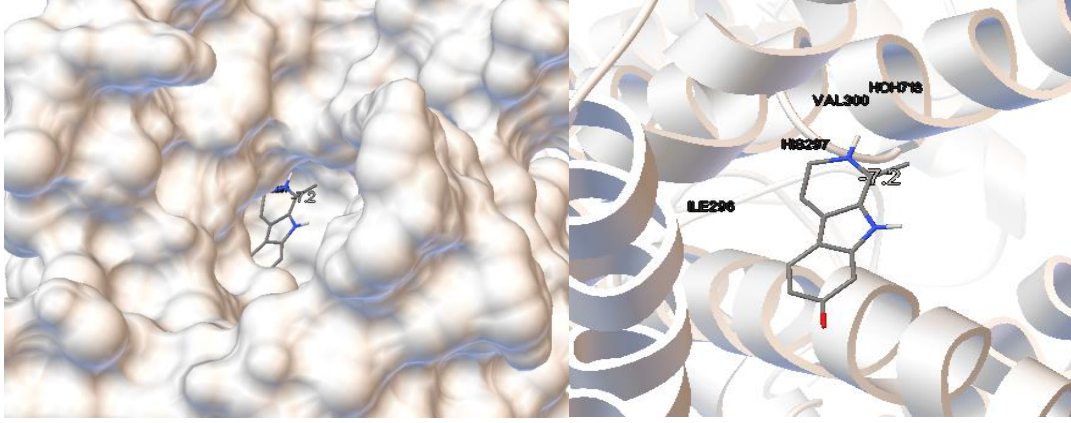
log - Not Defteri
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more
#
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -180804680
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      | -7.2      | 0.000     | 0.000
2      | -7.1      | 2.037     | 2.720
3      | -7.1      | 2.684     | 3.253
4      | -6.8      | 1.611     | 2.769
5      | -6.7      | 2.716     | 5.123
6      | -6.5      | 2.268     | 3.512
7      | -6.5      | 2.615     | 4.946
8      | -6.4      | 2.159     | 3.029
9      | -6.4      | 2.838     | 5.601
10     | -6.3      | 7.826     | 10.433
11     | -6.2      | 2.694     | 4.546
12     | -6.1      | 2.788     | 4.890
13     | -6.1      | 7.211     | 8.969
14     | -6.1      | 3.155     | 5.366
15     | -6.0      | 9.926     | 11.536
16     | -6.0      | 2.581     | 4.307
17     | -5.9      | 2.830     | 5.650
writing output ... done.

```

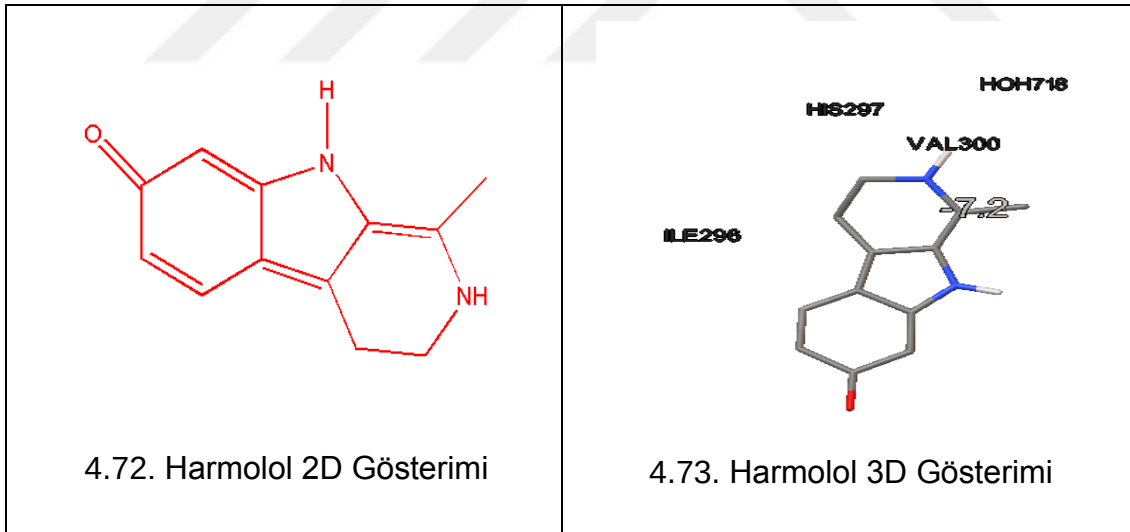
4.70. Harmol log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.71).



4.71. Harmolol Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; VAL300; HIS297 ve ILE296'dır. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede bir hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.72. ve Şekil 4.73.). Bağlanma afinitesi ise, **-7.2 kcal/mol**'dür.



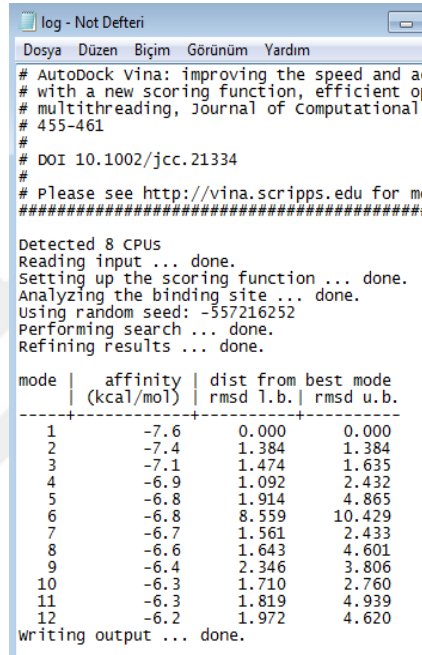
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **5.67 μM** bulunmuştur

4.3.1.2.6. Harman

Harman yapısının dokingi için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametresi diğer dokingler ile aynı hazırlanarak log dosyasında olası konformasyonlar bulunmuştur (Şekil 4.74).



```
# AutoDock vina: improving the speed and ac
# with a new scoring function, efficient of
# multithreading, Journal of Computational
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for mc
#####

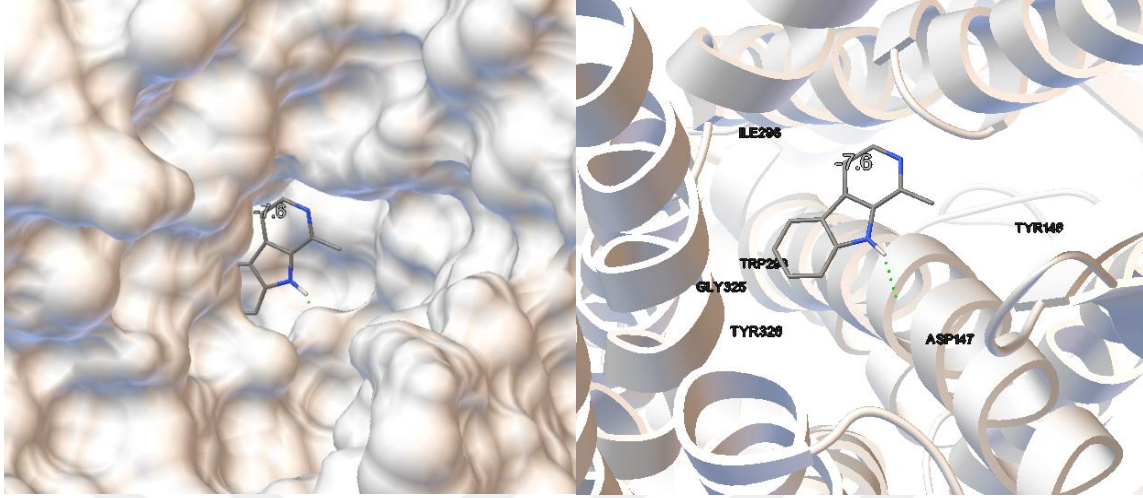
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -557216252
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1     | -7.6      | 0.000     | 0.000
2     | -7.4      | 1.384     | 1.384
3     | -7.1      | 1.474     | 1.635
4     | -6.9      | 1.092     | 2.432
5     | -6.8      | 1.914     | 4.865
6     | -6.8      | 8.559     | 10.429
7     | -6.7      | 1.561     | 2.433
8     | -6.6      | 1.643     | 4.601
9     | -6.4      | 2.346     | 3.806
10    | -6.3      | 1.710     | 2.760
11    | -6.3      | 1.819     | 4.939
12    | -6.2      | 1.972     | 4.620

writing output ... done.
```

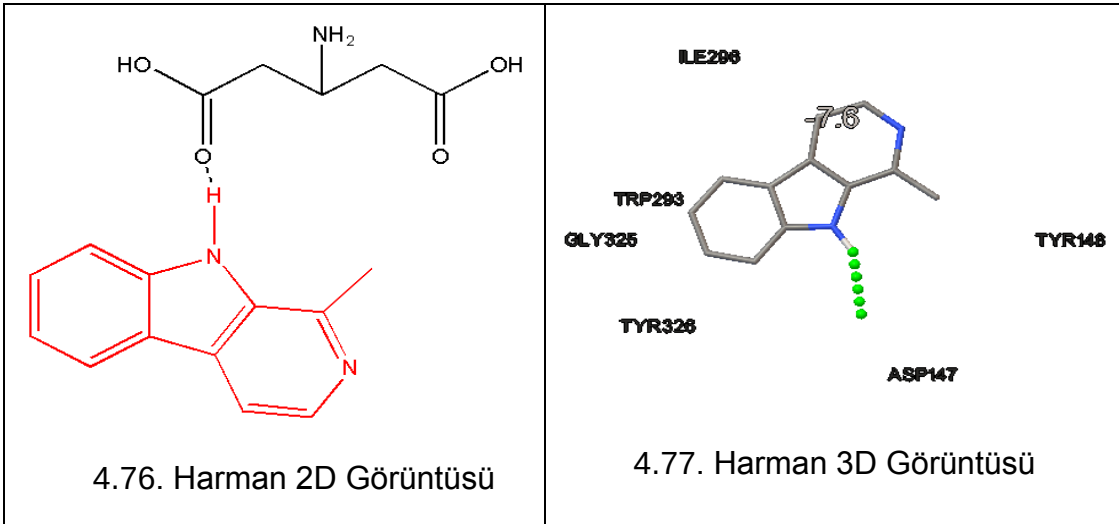
4.74. Harman log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.75.).



4.75. Harman Doking Gösterimi

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; ILE296; TYR146; TYR326; TRP293; GLY325 ve ASP147'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede bir hidrojen bağı yaptığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.76. ve Şekil 4.77.). Bağlanma afinitesi ise, **-7.6 kcal/mol**'dür.



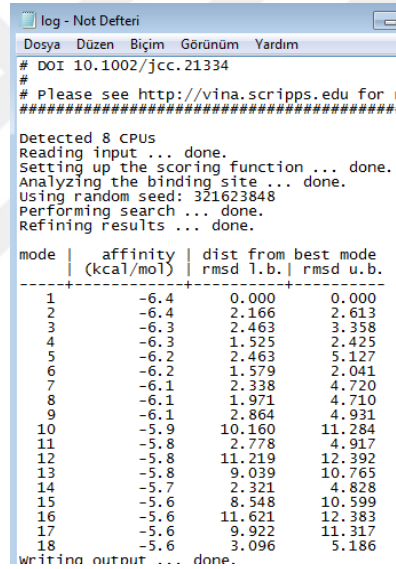
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i **2.90 μM** değeri bulunmuştur.

4.3.1.2.7. Vasisin

Program tarafından vasisin yapısı için girilen konfigürasyon dosyası ile doking sonrası log dosyası oluşturulmuştur. Log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (4.78).



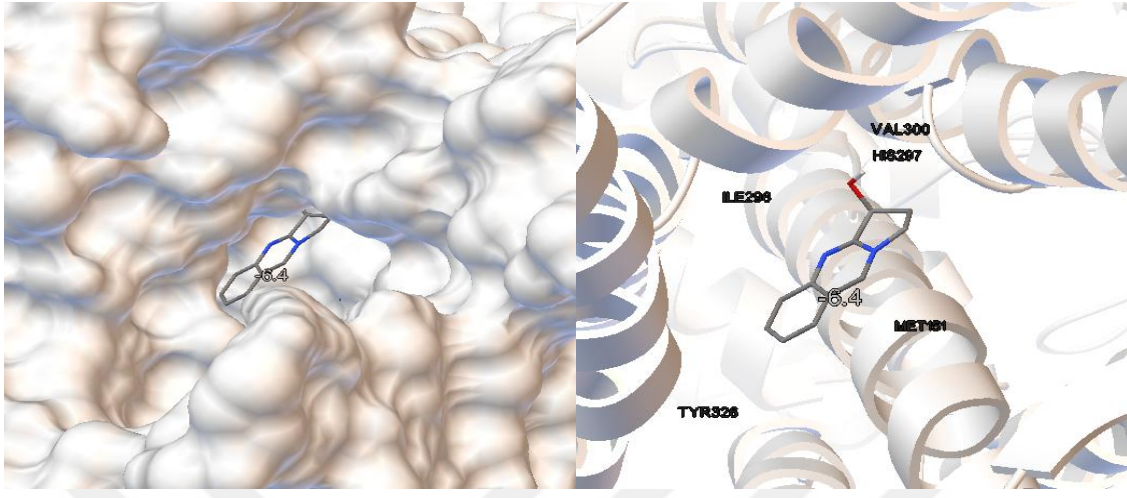
```
# DOI 10.1002/jcc.21334
# Please see http://vina.scripps.edu for m
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 321623848
Performing search ... done.
Refining results ... done.
```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-6.4	0.000	0.000
2	-6.4	2.166	2.613
3	-6.3	2.463	3.358
4	-6.3	1.525	2.425
5	-6.2	2.463	5.127
6	-6.2	1.579	2.041
7	-6.1	2.338	4.720
8	-6.1	1.971	4.710
9	-6.1	2.864	4.931
10	-5.9	10.160	11.284
11	-5.8	2.778	4.917
12	-5.8	11.219	12.392
13	-5.8	9.039	10.765
14	-5.7	2.321	4.828
15	-5.6	8.548	10.599
16	-5.6	11.621	12.383
17	-5.6	9.922	11.317
18	-5.6	3.096	5.186

```
Writing output ... done.
```

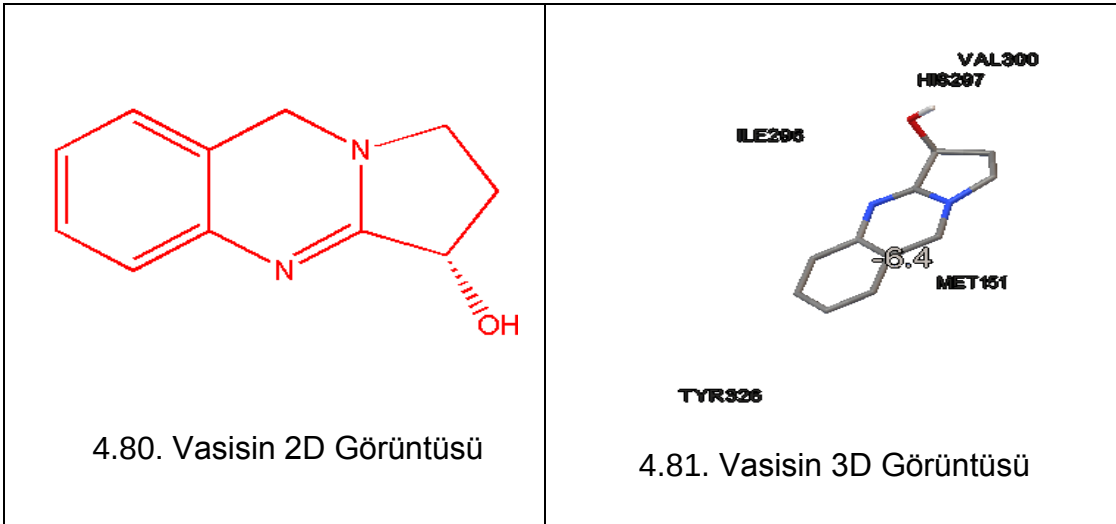
4.78. Vasisin log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.79.).



4.79. Vasisin Docking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; VAL300; HIS297; ILE296; MET151 ve TYR326'dır. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.80. ve Şekil 4.81.). Bağlanma afinitesi ise, **-6.4 kcal/mol**'dür.



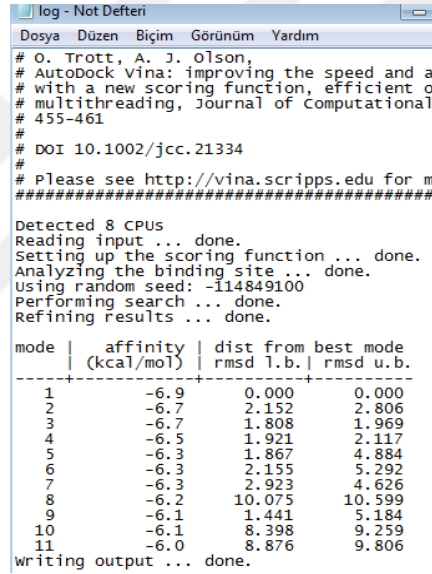
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \text{ (R= 1.986 cal/mol.K; T= 300 K)}$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **21.6 μM** bulunmuştur.

4.3.1.2.8. Vasisinon

Tüm dokingler için aynı olarak hazırlanan konfigürasyon dosyası vasisinon için de hazırlanmıştır. *AutoDock Vina* programı tarafından log dosyası oluşturulmuştur (Şekil 4.82.).

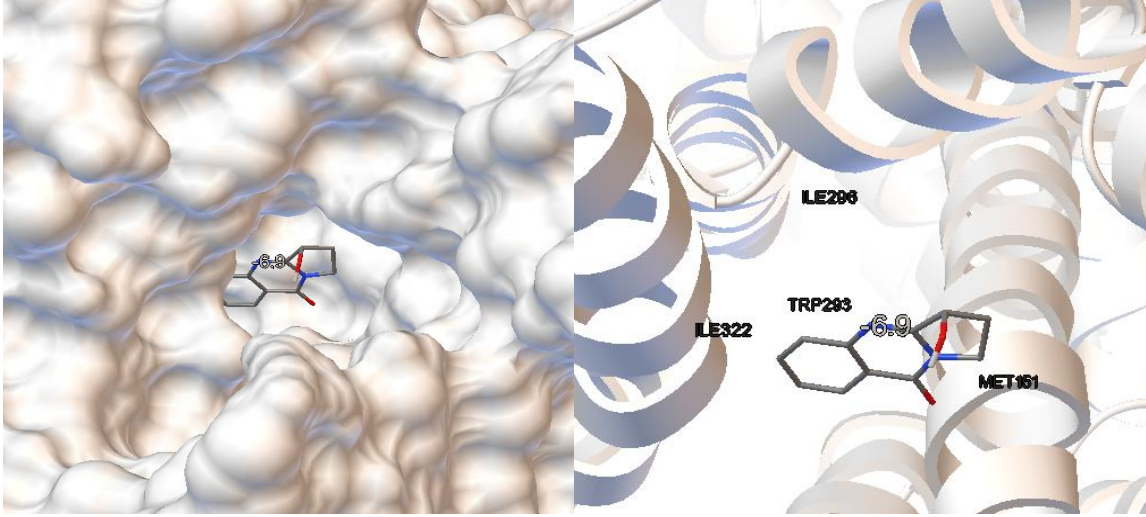


```
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and a
# with a new scoring function, efficient o
# multithreading, Journal of Computational
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for m
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -114849100
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      | -6.9      | 0.000     | 0.000
2      | -6.7      | 2.152     | 2.806
3      | -6.7      | 1.808     | 1.969
4      | -6.5      | 1.921     | 2.117
5      | -6.3      | 1.867     | 4.884
6      | -6.3      | 2.155     | 5.292
7      | -6.3      | 2.923     | 4.626
8      | -6.2      | 10.075    | 10.599
9      | -6.1      | 1.441     | 5.184
10     | -6.1      | 8.398     | 9.259
11     | -6.0      | 8.876     | 9.806
Writing output ... done.
```

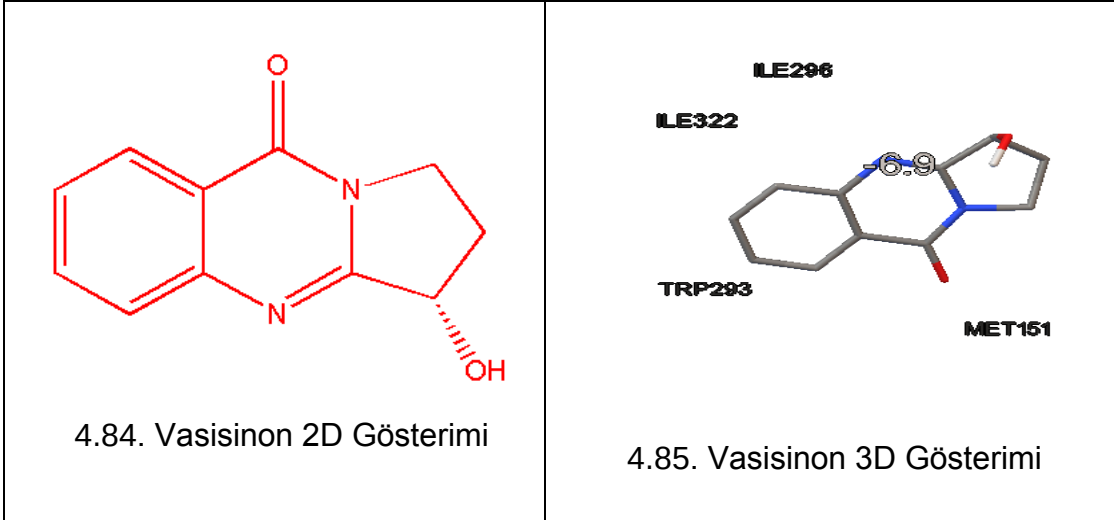
4.82. Vasisinon log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.83.).



4.83. Vasisinon Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; ILE322; TRP293; ILE296 ve MET151'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.84. ve Şekil 4.85.). Bağlanma afinitesi ise, **-6.9 kcal/mol**'dür.



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

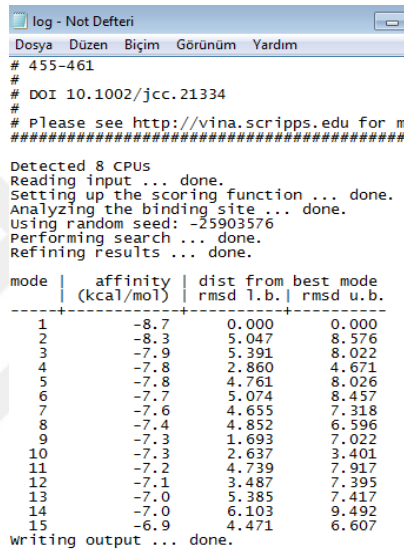
$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \text{ (R= 1.986 cal/mol.K; T= 300 K)}$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **9.35 μ M** bulunmuştur.

4.3.1.3. Gelincik (Papaver Rose)

4.3.1.3.1. Rodin

Doking işlemi için *Vina* programı kullanılarak Gelincik bitkisindeki rhoeadine ligandı ile MOR doking hesaplaması yapılmıştır. Belirttiğimiz dosyalar oluşturularak doking işlemi yapıldı, mümkün olabilecek konformasyonlar *AutoDock Vina* programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4.86).



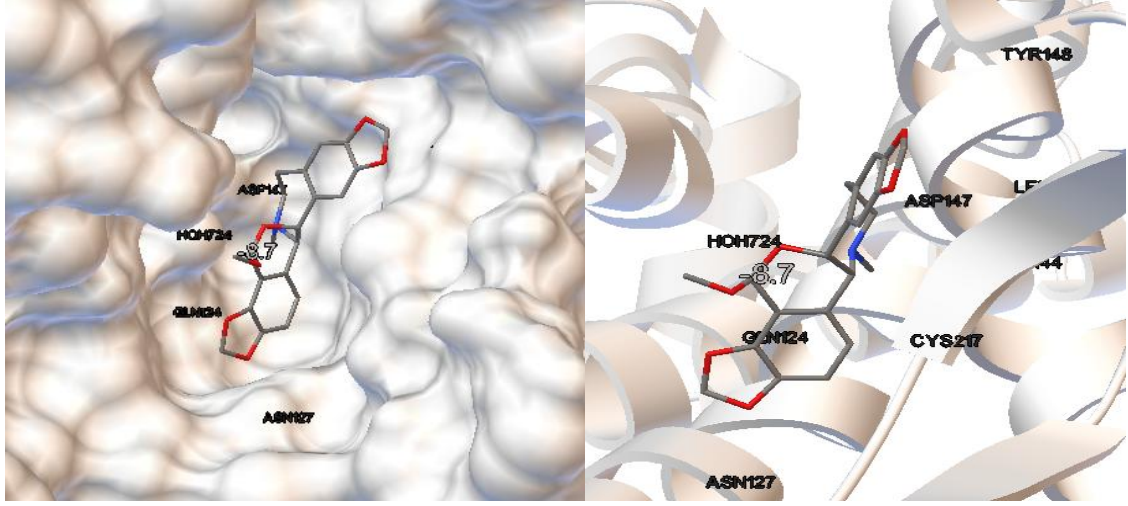
```
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
# Please see http://vina.scripps.edu for m
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -25903576
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1     | -8.7      | 0.000     | 0.000
2     | -8.3      | 5.047     | 8.576
3     | -7.9      | 5.391     | 8.022
4     | -7.8      | 2.860     | 4.671
5     | -7.8      | 4.761     | 8.026
6     | -7.7      | 5.074     | 8.457
7     | -7.6      | 4.655     | 7.318
8     | -7.4      | 4.852     | 6.596
9     | -7.3      | 1.693     | 7.022
10    | -7.3      | 2.637     | 3.401
11    | -7.2      | 4.739     | 7.917
12    | -7.1      | 3.487     | 7.395
13    | -7.0      | 5.385     | 7.417
14    | -7.0      | 6.103     | 9.492
15    | -6.9      | 4.471     | 6.607

writing output ... done.
```

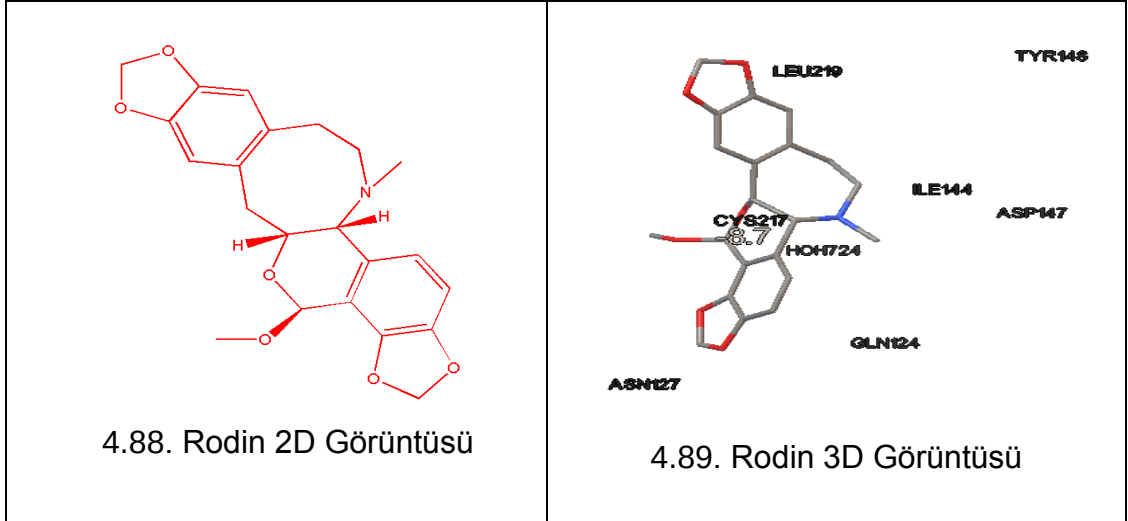
4.86. Rodin log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.87.).



4.87. Rodin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; TYR148; LEU219; ILE144; CYS217; ASP147; ASN127 ve GLN124'dür. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.88. ve Şekil 4.89.). Bağlanma afinitesi ise, **-8.7 kcal/mol**'dür.



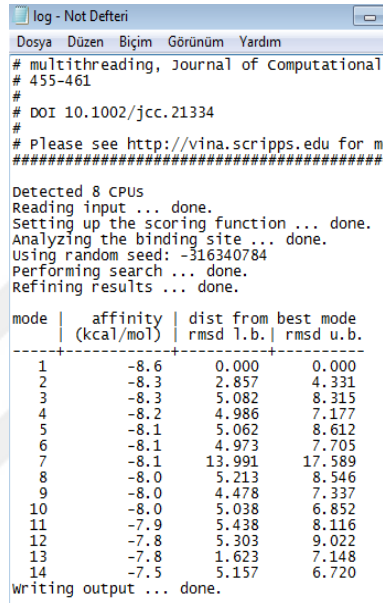
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \text{ (R= 1.986 cal/mol.K; T= 300 K)}$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **0.456 μ M** bulunmuştur.

4.3.1.3.2. Rojenin

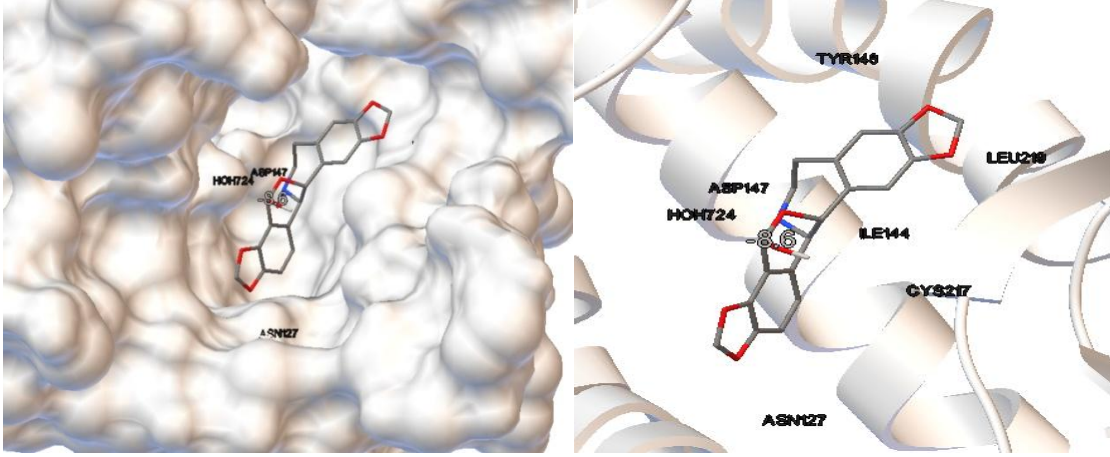
Program tarafından vasisin yapısı için girilen konfigürasyon dosyası ile doking sonrası log dosyası oluşturulmuştur. Log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (4.90).



mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-8.6	0.000	0.000
2	-8.3	2.857	4.331
3	-8.3	5.082	8.315
4	-8.2	4.986	7.177
5	-8.1	5.062	8.612
6	-8.1	4.973	7.705
7	-8.1	13.991	17.589
8	-8.0	5.213	8.546
9	-8.0	4.478	7.337
10	-8.0	5.038	6.852
11	-7.9	5.438	8.116
12	-7.8	5.303	9.022
13	-7.8	1.623	7.148
14	-7.5	5.157	6.720

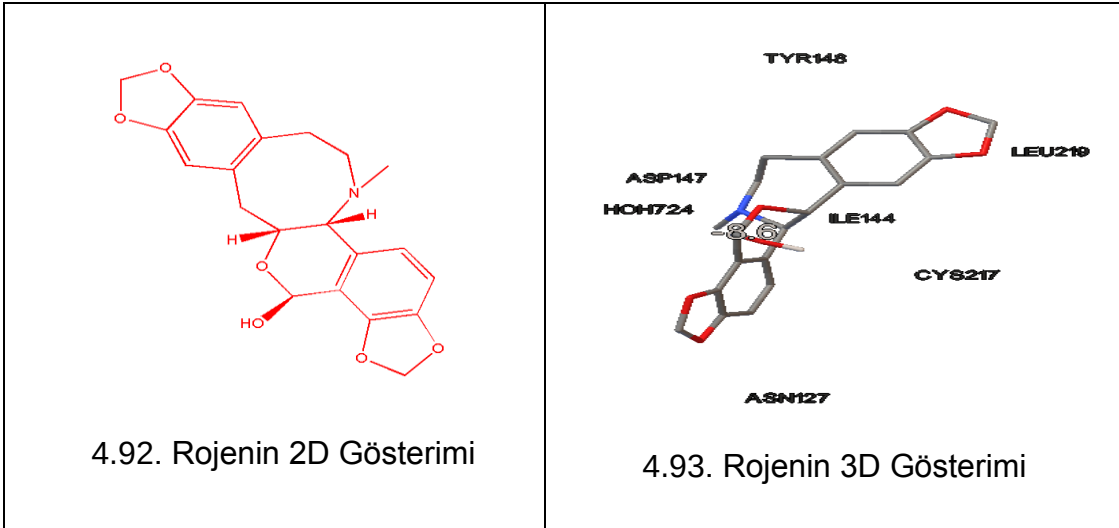
4.90. Rojenin log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.91.).



4.91. Rojenin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; TYR148; LEU219; ILE144; CYS217; ASP147 ve ASN127'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.92. ve Şekil 4.93.). Bağlanma afinitesi ise, **-8.6 kcal/mol**'dür



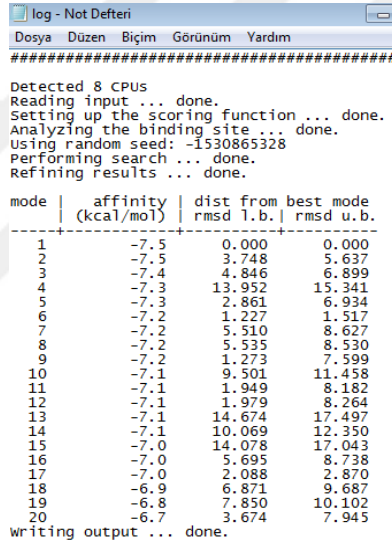
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \text{ (R= 1.986 cal/mol.K; T= 300 K)}$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **0.541 μ M** bulunmuştur.

4.3.1.3.3. Berberin

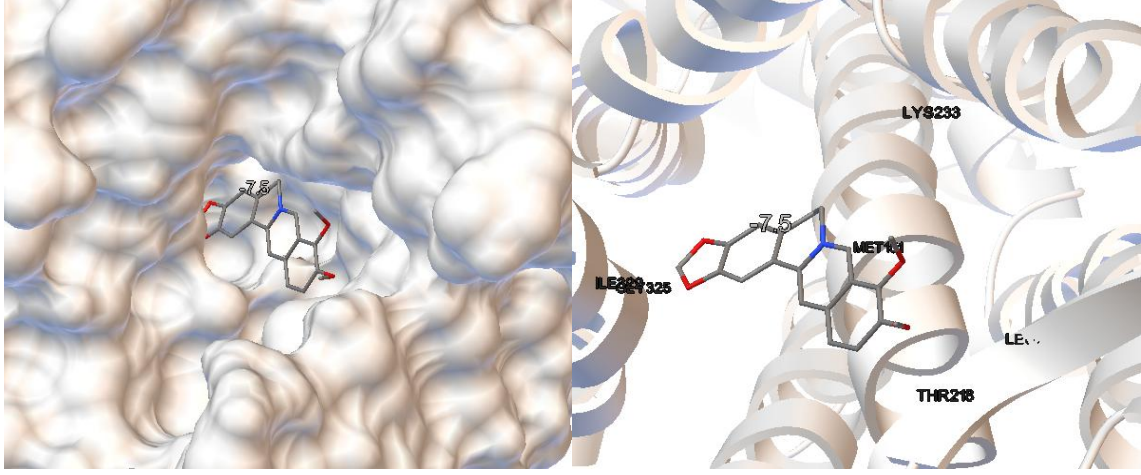
Berberine yapısının dokingi için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametresi diğer dokingler ile aynı hazırlanarak log dosyasında olabilecek konformasyonlar belirlenmiştir (Şekil 4.94.).



mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.5	0.000	0.000
2	-7.5	3.748	5.637
3	-7.4	4.846	6.899
4	-7.3	13.952	15.341
5	-7.3	2.861	6.934
6	-7.2	1.227	1.517
7	-7.2	5.510	8.627
8	-7.2	5.535	8.530
9	-7.2	1.273	7.599
10	-7.1	9.501	11.458
11	-7.1	1.949	8.182
12	-7.1	1.979	8.264
13	-7.1	14.674	17.497
14	-7.1	10.069	12.350
15	-7.0	14.078	17.043
16	-7.0	5.695	8.738
17	-7.0	2.088	2.870
18	-6.9	6.871	9.687
19	-6.8	7.850	10.102
20	-6.7	3.674	7.945

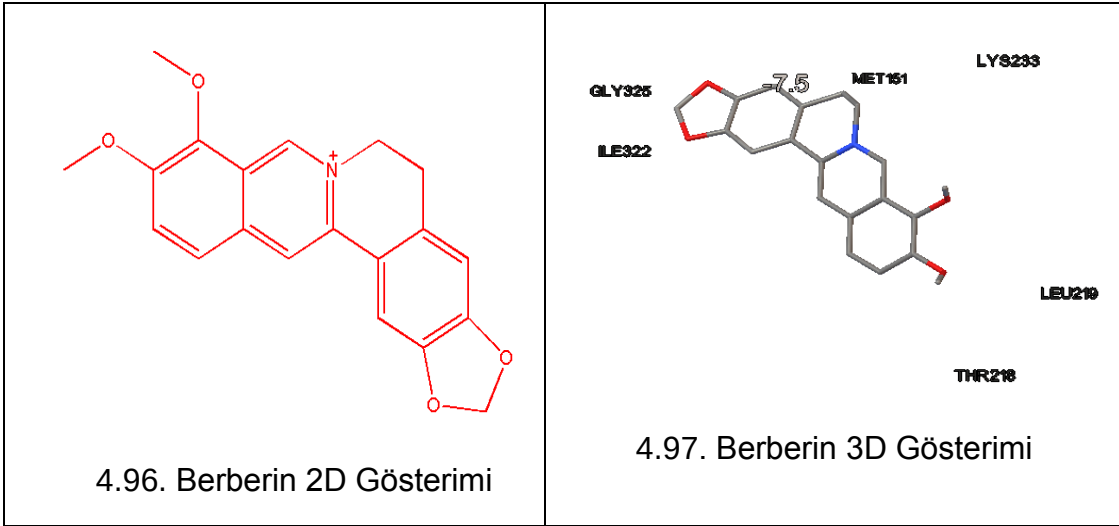
4.94. Berberin log Gösterimi

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.95.).



4.95. Berberin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; LYS233; ILE322; GLY325; THR218; MET151 ve LEU219'dur. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.96. ve Şekil 4.97). Bağlanma afinitesi ise, **-7.5 kcal/mol**'dür.



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

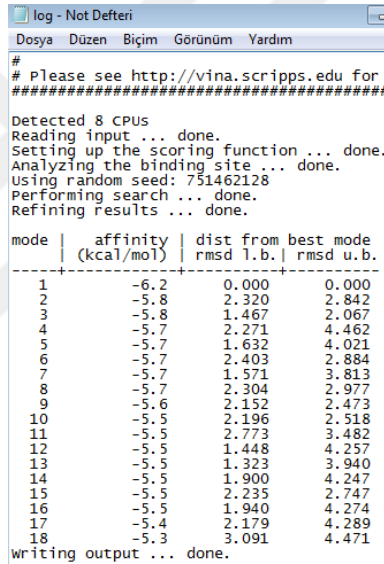
$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \text{ (R= 1.986 cal/mol.K; T= 300 K)}$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **3.40 μM** bulunmuştur.

4.3.1.4. Çörek Otu (*Nigella Sativa*)

4.3.1.4.1. Karvakrol

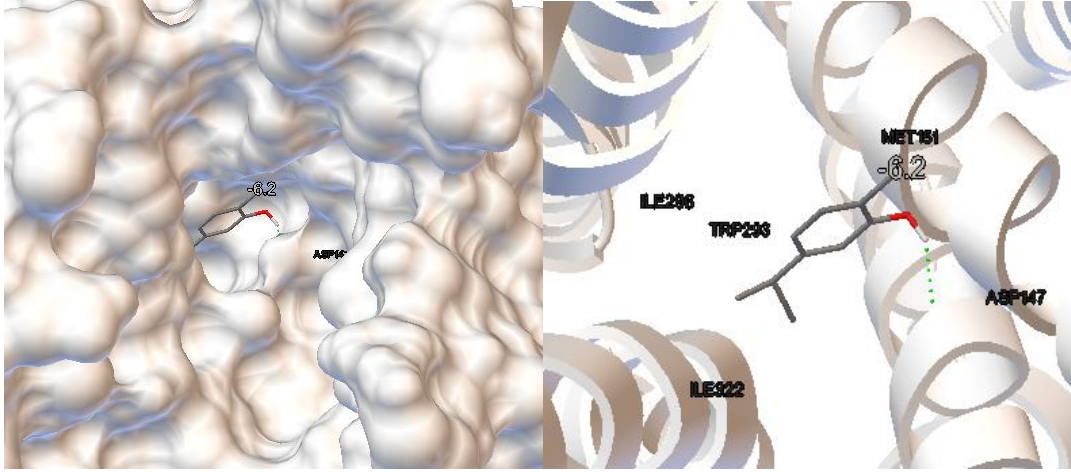
Doking işlemi için *Vina* programı kullanılarak Çörek otu bitkisindeki karvakrol ligandı ile MOR doking hesaplaması yapılmıştır. Belirttiğimiz dosyalar oluşturularak doking işlemi yapıldı, mümkün olabilecek konformasyonlar *AutoDock Vina* programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4.98.).



mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-6.2	0.000	0.000
2	-5.8	2.320	2.842
3	-5.8	1.467	2.067
4	-5.7	2.271	4.462
5	-5.7	1.632	4.021
6	-5.7	2.403	2.884
7	-5.7	1.571	3.813
8	-5.7	2.304	2.977
9	-5.6	2.152	2.473
10	-5.5	2.196	2.518
11	-5.5	2.773	3.482
12	-5.5	1.448	4.257
13	-5.5	1.323	3.940
14	-5.5	1.900	4.247
15	-5.5	2.235	2.747
16	-5.5	1.940	4.274
17	-5.4	2.179	4.289
18	-5.3	3.091	4.471

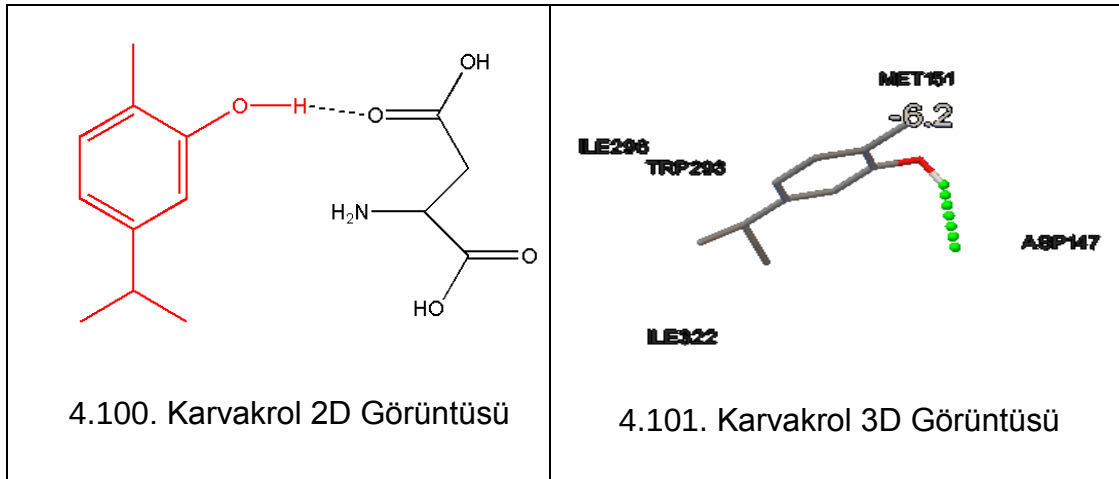
4.98. Karvakrol log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.99.).



4.99. Karvakrol Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; MET151; ILE296; TRP293; ILE322 ve ASP147'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede bir adet hidrojen bağı yaptığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.100. ve Şekil 4.101.). Bağlanma afinitesi ise, **-6.2 kcal/mol**'dür.



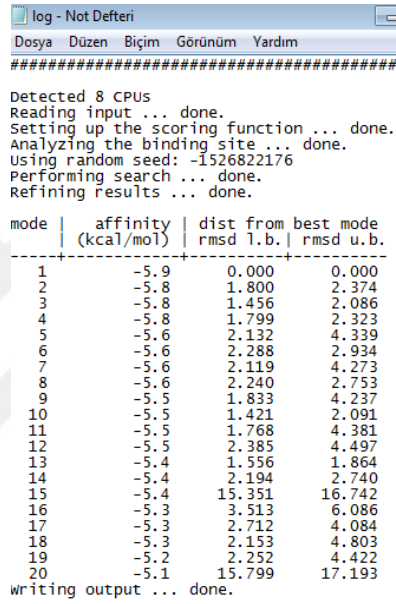
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \text{ (R= 1.986 cal/mol.K; T= 300 K)}$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **30.1 μM** bulunmuştur.

4.3.1.4.2. Karvon

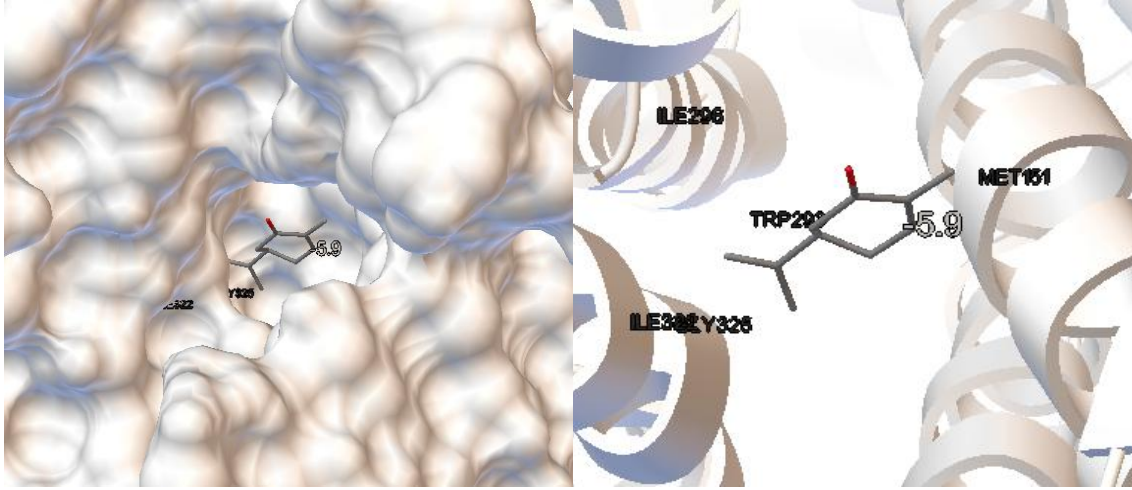
Karvon yapısının dokingi için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametresi diğer dokingler ile aynı hazırlanarak log dosyasında olabilecek konformasyonlar belirlenmiştir (Şekil 4.102).



mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.
1	-5.9	0.000 0.000
2	-5.8	1.800 2.374
3	-5.8	1.456 2.086
4	-5.8	1.799 2.323
5	-5.6	2.132 4.339
6	-5.6	2.288 2.934
7	-5.6	2.119 4.273
8	-5.6	2.240 2.753
9	-5.5	1.833 4.237
10	-5.5	1.421 2.091
11	-5.5	1.768 4.381
12	-5.5	2.385 4.497
13	-5.4	1.556 1.864
14	-5.4	2.194 2.740
15	-5.4	15.351 16.742
16	-5.3	3.513 6.086
17	-5.3	2.712 4.084
18	-5.3	2.153 4.803
19	-5.2	2.252 4.422
20	-5.1	15.799 17.193

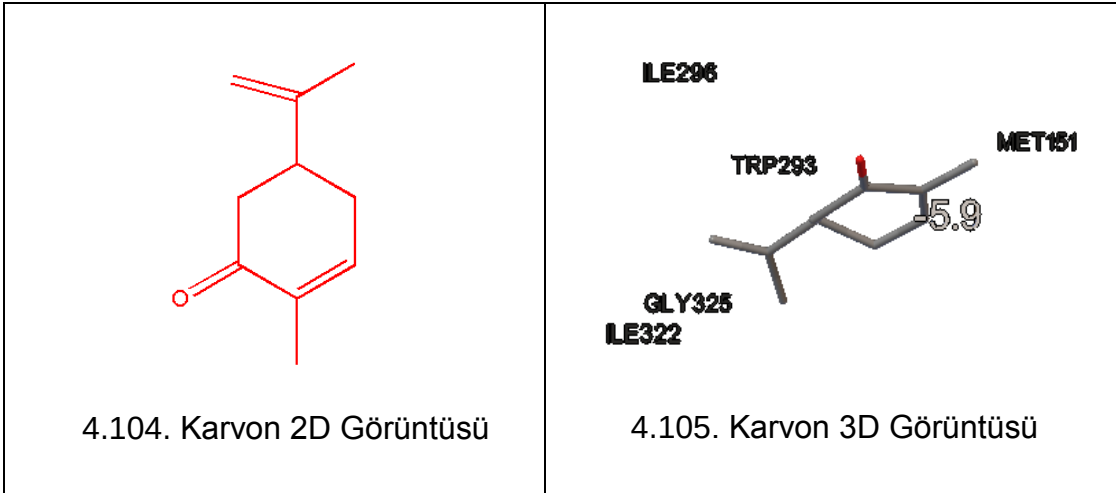
4.102. Karvon log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.103.).



4.103. Karvon Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; MET151; ILE296; TRP293; ILE322 ve GLY325'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.104. ve Şekil 4.105.). Bağlanma afinitesi ise, **-5.9 kcal/mol**'dür.



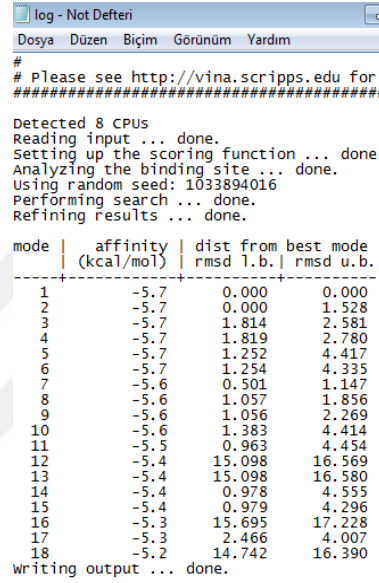
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R = 1.986 \text{ cal/mol.K; } T = 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **50.1 μM** bulunmuştur.

4.3.1.4.3. p-Simen

p-cymen yapısının dokingi için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametresi diğer dokingler ile aynı hazırlanarak log dosyasında olabilecek konformasyonlar belirlenmiştir (Şekil 4.106.).



```
#
# Please see http://vina.scripps.edu for
#####

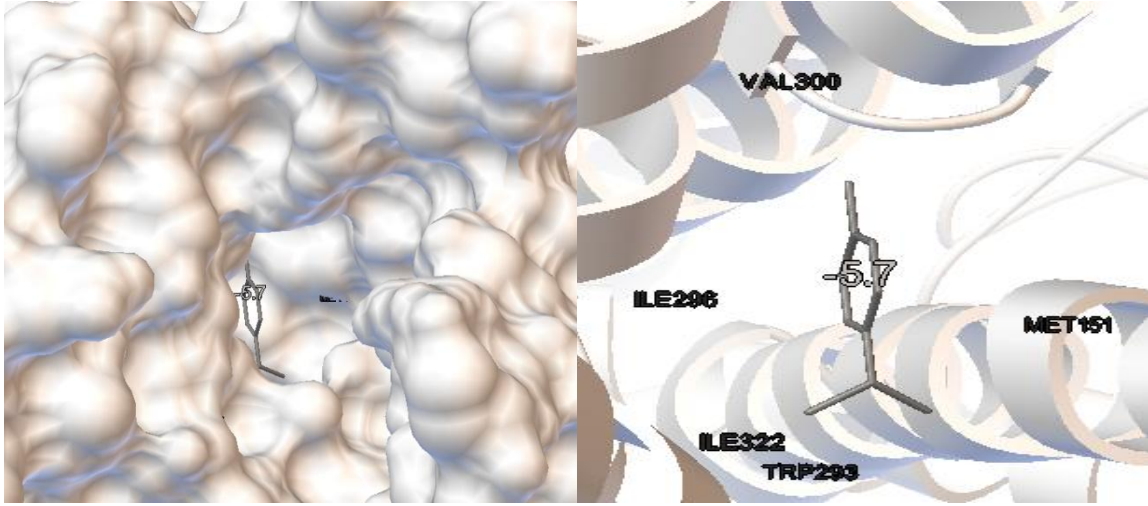
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 1033894016
Performing search ... done.
Refining results ... done.
```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-5.7	0.000	0.000
2	-5.7	0.000	1.528
3	-5.7	1.814	2.581
4	-5.7	1.819	2.780
5	-5.7	1.252	4.417
6	-5.7	1.254	4.335
7	-5.6	0.501	1.147
8	-5.6	1.057	1.856
9	-5.6	1.056	2.269
10	-5.6	1.383	4.414
11	-5.5	0.963	4.454
12	-5.4	15.098	16.569
13	-5.4	15.098	16.580
14	-5.4	0.978	4.555
15	-5.4	0.979	4.296
16	-5.3	15.695	17.228
17	-5.3	2.466	4.007
18	-5.2	14.742	16.390

```
writing output ... done.
```

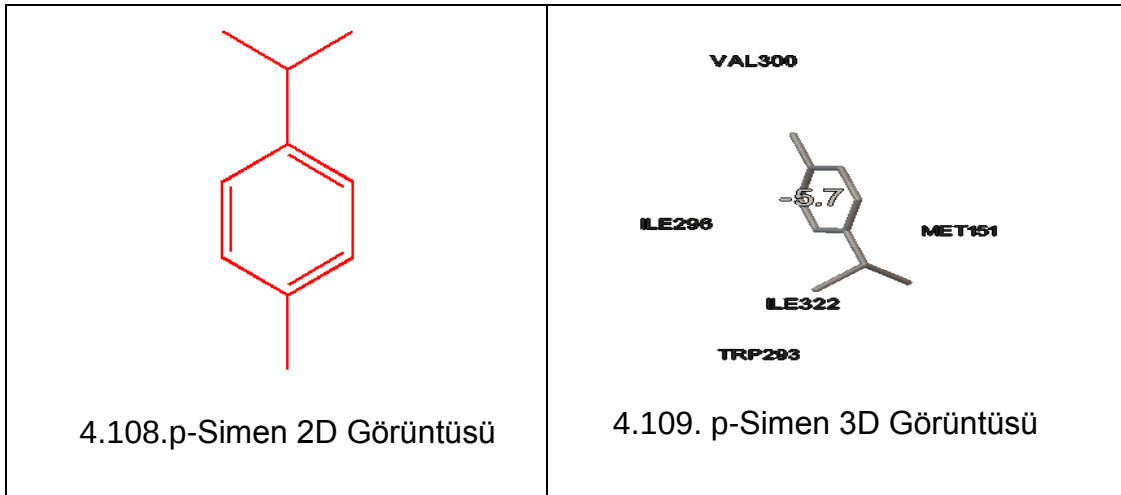
4.106. p-Simen log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.107.).



4.107. p-Simen Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; VAL300; ILE296; MET151; ILE322 ve TRP293'dür. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.108. ve Şekil 4.109.). Bağlanma afinitesi ise, **-5.7 kcal/mol**'dür.



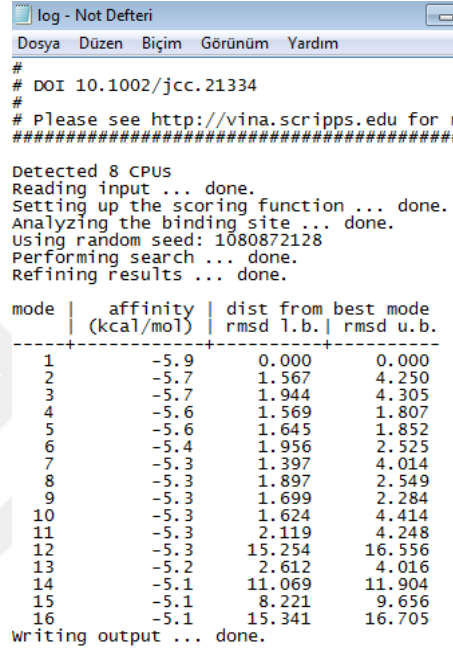
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \text{ (R= 1.986 cal/mol.K; T= 300 K)}$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **70.4 μ M** bulunmuştur.

4.3.1.4.4. Timol

Timol ligandı ile MOR için *AutoDock Vina* ile yapılan doking sonucunda log dosyası elde edilmiştir ve konformasyonların bağlanma afiniteleri en yüksekten en düşüğe olacak şekilde log dosyasında sıralanmıştır (4.110).



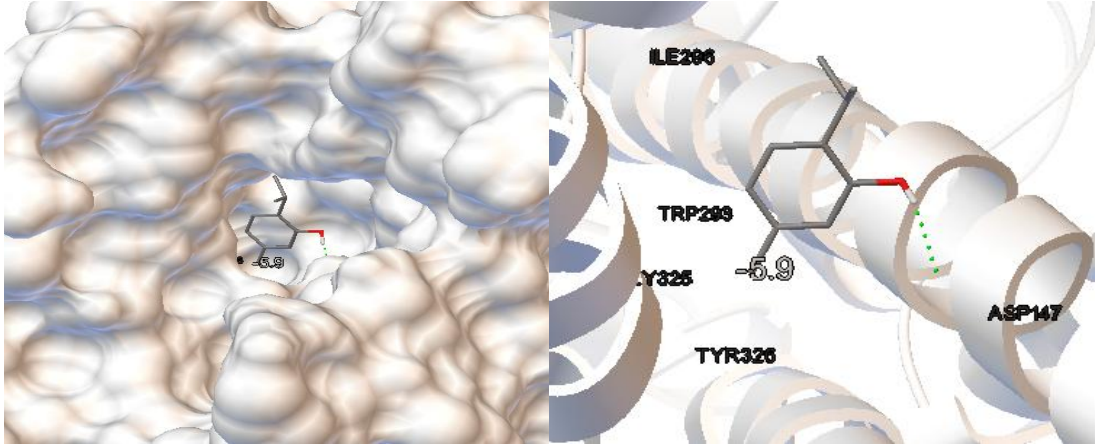
```
# log - Not Defteri
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 1080872128
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1 | -5.9 | 0.000 | 0.000
2 | -5.7 | 1.567 | 4.250
3 | -5.7 | 1.944 | 4.305
4 | -5.6 | 1.569 | 1.807
5 | -5.6 | 1.645 | 1.852
6 | -5.4 | 1.956 | 2.525
7 | -5.3 | 1.397 | 4.014
8 | -5.3 | 1.897 | 2.549
9 | -5.3 | 1.699 | 2.284
10 | -5.3 | 1.624 | 4.414
11 | -5.3 | 2.119 | 4.248
12 | -5.3 | 15.254 | 16.556
13 | -5.2 | 2.612 | 4.016
14 | -5.1 | 11.069 | 11.904
15 | -5.1 | 8.221 | 9.656
16 | -5.1 | 15.341 | 16.705

writing output ... done.
```

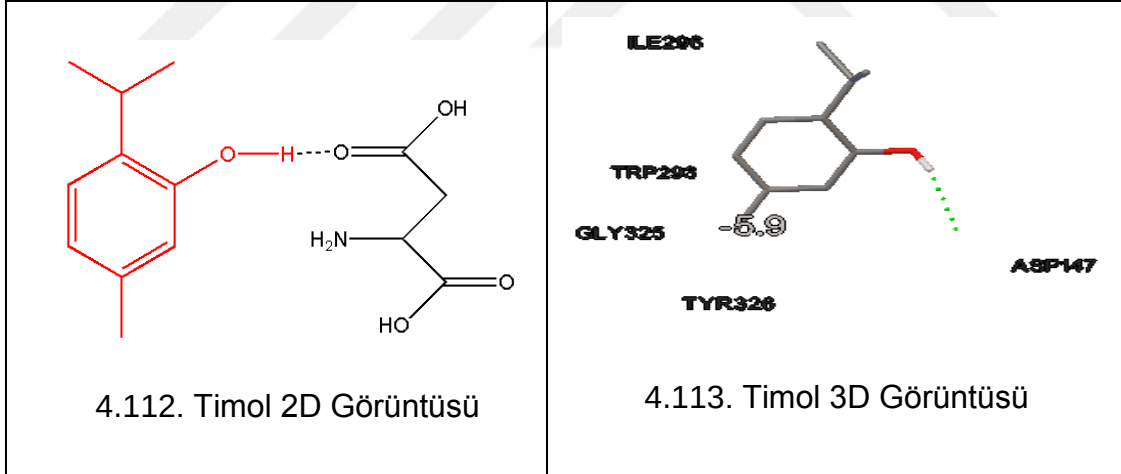
4.110. Timol log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.111.).



4.111. Timol Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; VAL300; ILE296; MET151; ILE322 ve TRP293'dür. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.112. ve Şekil 4.113.). Bağlanma afinitesi ise, **-5.9 kcal/mol**'dür.



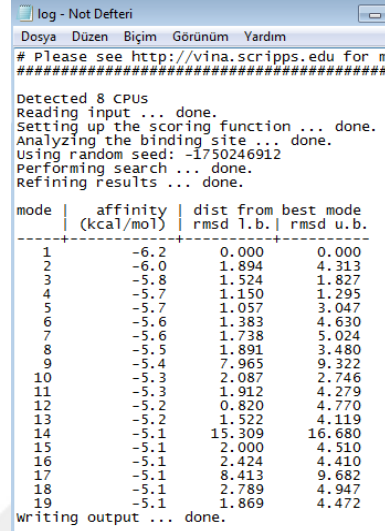
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **50.1 μM** bulunmuştur.

4.3.1.4.5. Timokinin

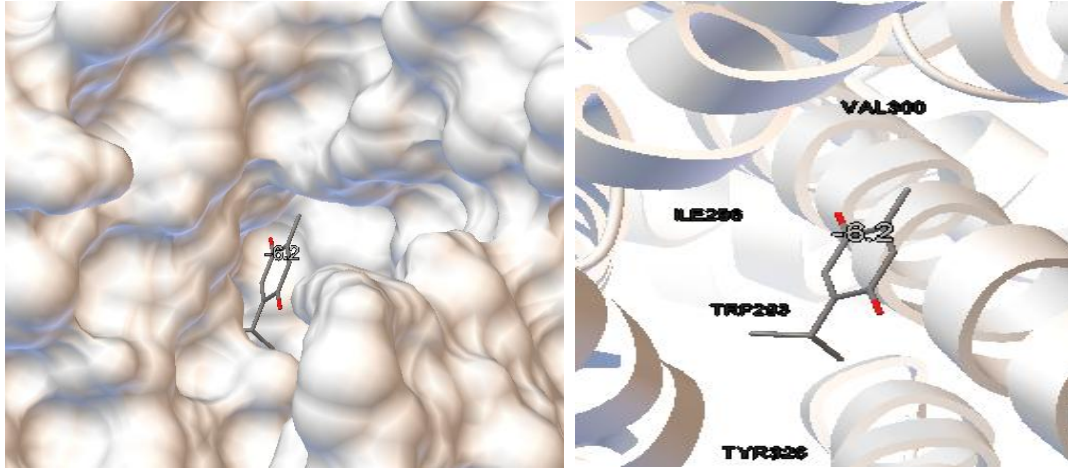
Timokinin yapısının dokingi için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametresi diğer dokingler ile aynı hazırlanarak log dosyasında olabilecek konformasyonlar belirlenmiştir (Şekil 4.114.).



mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	rmsd l.b. rmsd u.b.
1	-6.2	0.000	0.000
2	-6.0	1.894	4.313
3	-5.8	1.524	1.827
4	-5.7	1.150	1.295
5	-5.7	1.057	3.047
6	-5.6	1.383	4.630
7	-5.6	1.738	5.024
8	-5.5	1.891	3.480
9	-5.4	7.965	9.322
10	-5.3	2.087	2.746
11	-5.3	1.912	4.279
12	-5.2	0.820	4.770
13	-5.2	1.522	4.119
14	-5.1	15.309	16.680
15	-5.1	2.000	4.510
16	-5.1	2.424	4.410
17	-5.1	8.413	9.682
18	-5.1	2.789	4.947
19	-5.1	1.869	4.472

4.114. Timokinin log Dosyası

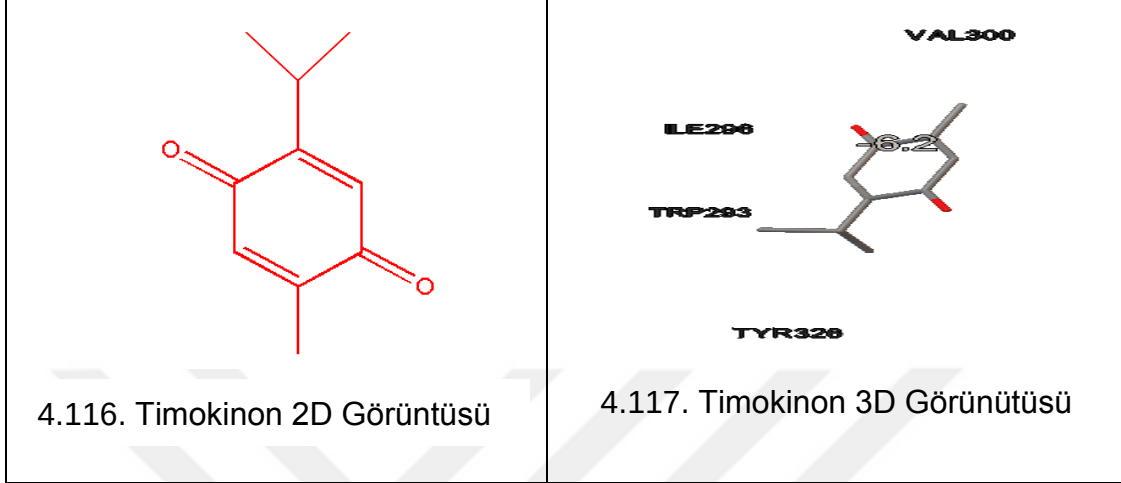
Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.115.).



4.115. Timokinin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; VAL300; ILE296; TYR326 ve TRP293'dür. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu

görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.116. ve Şekil 4.117.). Bağlanma afinitesi ise, **-6.2 kcal/mol**'dür.



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **30.1 μM** bulunmuştur.

4.3.1.4.6. Timohidrokinon

Program tarafından timohidrokinon yapısı için girilen konfigürasyon dosyası ile doking sonrası log dosyası oluşturulmuştur. Log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (Şekil 4.118).

```

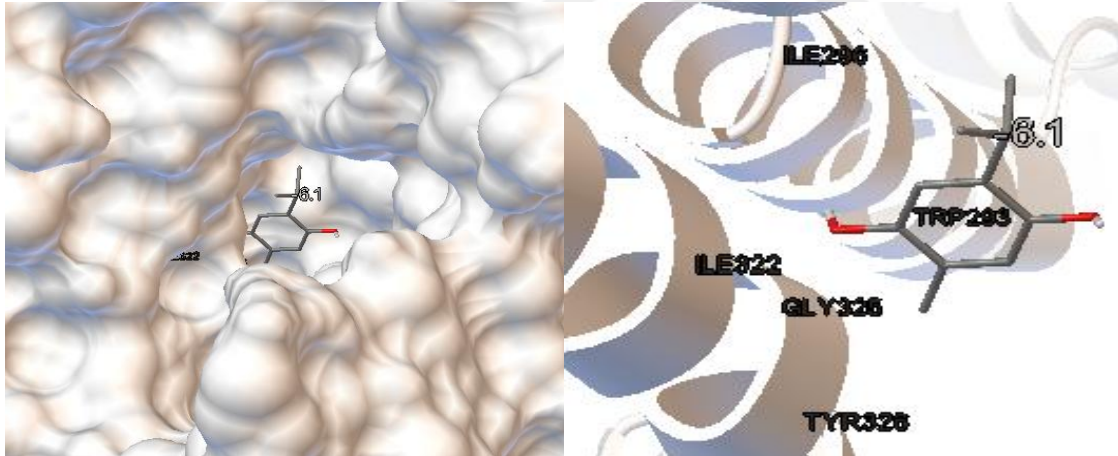
log - Not Defteri
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
# 455-461
# DOI 10.1002/jcc.21334
# Please see http://vina.scripps.edu for m
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -273314556
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----|-----|-----|-----
1     | -6.1      | 0.000     | 0.000
2     | -5.8      | 1.987     | 4.347
3     | -5.8      | 1.890     | 4.316
4     | -5.6      | 1.968     | 4.276
5     | -5.5      | 2.139     | 4.456
6     | -5.5      | 2.575     | 4.062
7     | -5.3      | 1.851     | 4.132
8     | -5.3      | 2.016     | 2.485
9     | -5.3      | 8.189     | 9.489
10    | -5.3      | 2.525     | 5.498
11    | -5.2      | 2.278     | 2.670
12    | -5.2      | 2.821     | 5.426
13    | -5.2      | 1.879     | 3.086
14    | -5.1      | 1.993     | 2.997
15    | -5.1      | 8.707     | 9.669
writing output ... done.

```

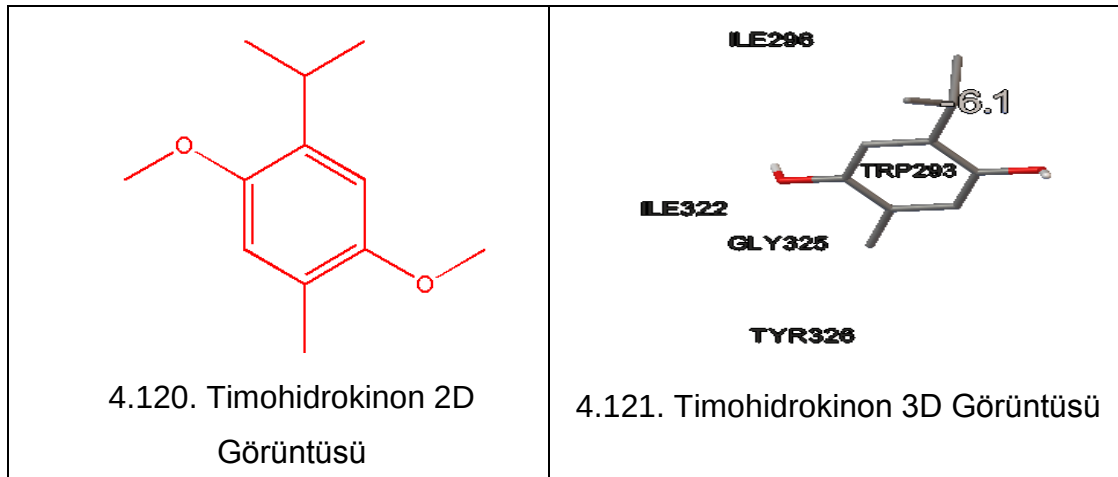
4.118. Timohidrokinon log dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.119.).



4.119. Timohidrokinon Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; VAL300; ILE296; TYR326 ve TRP293'dür. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.120. ve Şekil 4.121.). Bağlanma afinitesi ise, **-6.2 kcal/mol**'dür



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔGB bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta GB = R.T.\ln K_i \quad (R = 1.986 \text{ cal/mol.K; } T = 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **30.1 μM** bulunmuştur.

4.3.1.4.7. Ditimokinon

Tüm dokingler için aynı olarak hazırlanan konfigürasyon dosyası ditimokinon için de hazırlanmıştır. *AutoDock Vina* programı tarafından log dosyası oluşturulmuştur (Şekil 4.122.).

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

#####

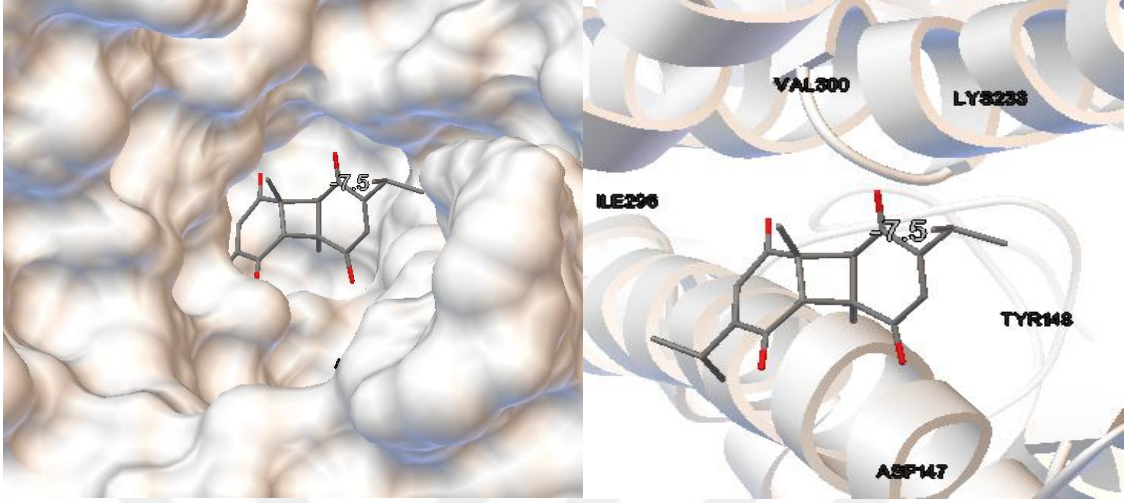
Detected 8 CPUs
 Reading input ... done.
 Setting up the scoring function ... done.
 Analyzing the binding site ... done.
 Using random seed: -621439500
 Performing search ... done.
 Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.
1	-7.5	0.000 0.000
2	-7.1	1.151 6.294
3	-7.1	2.053 4.266
4	-6.9	2.692 5.139
5	-6.9	1.978 2.763
6	-6.9	6.731 8.628
7	-6.9	4.326 6.384
8	-6.9	8.893 10.652
9	-6.7	8.968 10.629
10	-6.7	1.213 6.614
11	-6.6	8.013 10.044
12	-6.6	3.455 6.149
13	-6.6	1.781 6.640
14	-6.6	4.870 7.898
15	-6.6	2.454 5.274
16	-6.6	8.668 10.210
17	-6.5	2.275 6.099
18	-6.5	1.652 6.478
19	-6.5	2.164 6.629
20	-6.4	4.757 7.239

writing output ... done.

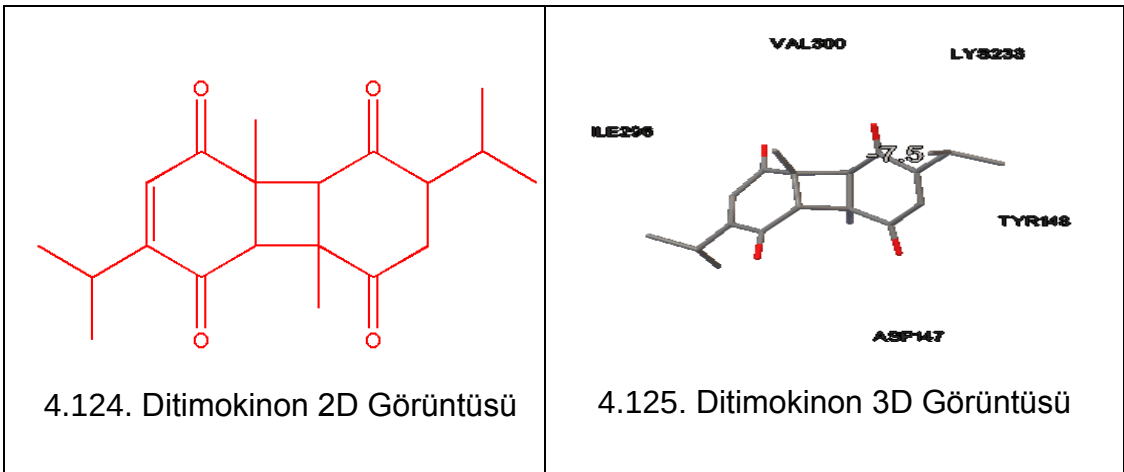
4.122. Ditimokinon log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.123.).



4.123. Ditimokinon Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; VAL300; ILE296; TYR148; ASP147 ve LYS233'dür. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.124. ve Şekil 4.125.). Bağlanma afinitesi ise, **-7.5 kcal/mol**'dür.



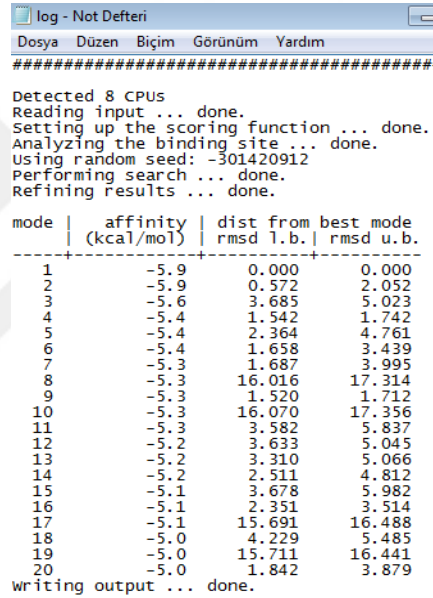
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **3.40 μM** bulunmuştur.

4.3.1.4.8. İzokinon

İzokinon yapısının dokingi için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametresi diğer dokingler ile aynı hazırlanarak log dosyasında olabilecek konformasyonlar belirlenmiştir (Şekil 4.126.).



```

log - Not Defteri
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -301420912
Performing search ... done.
Refining results ... done.

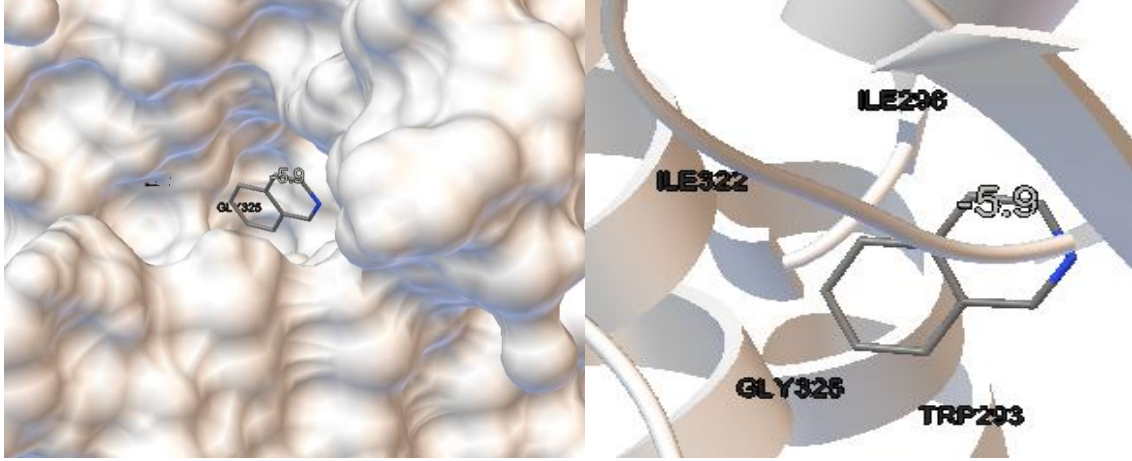
mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      -5.9      0.000      0.000
2      -5.9      0.572      2.052
3      -5.6      3.685      5.023
4      -5.4      1.542      1.742
5      -5.4      2.364      4.761
6      -5.4      1.658      3.439
7      -5.3      1.687      3.995
8      -5.3      16.016     17.314
9      -5.3      1.520      1.712
10     -5.3      16.070     17.356
11     -5.3      3.582      5.837
12     -5.2      3.633      5.045
13     -5.2      3.310      5.066
14     -5.2      2.511      4.812
15     -5.1      3.678      5.982
16     -5.1      2.351      3.514
17     -5.1      15.691     16.488
18     -5.0      4.229      5.485
19     -5.0      15.711     16.441
20     -5.0      1.842      3.879

writing output ... done.

```

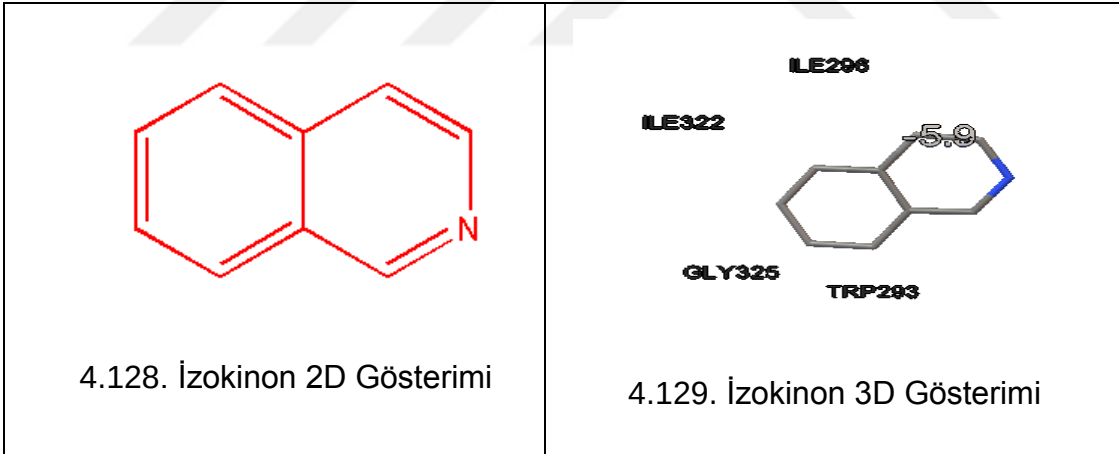
4.126. İzokinon log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.127.).



4.127. İzokinon Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; ILE296; ILE322; GLY325 ve TRP293'dür. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.128. ve Şekil 4.129.). Bağlanma afinitesi ise, **-5.9 kcal/mol**'dür.



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \text{ (R= 1.986 cal/mol.K; T= 300 K)}$$

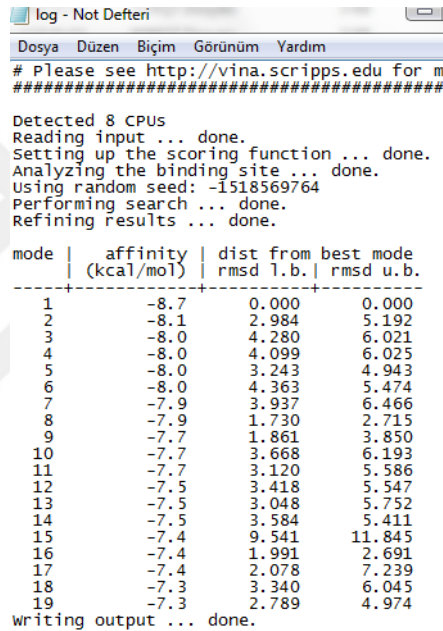
Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **50.1 μM** bulunmuştur.

4.3.2. Agonist hesaplamaları: 5C1M

4.3.2.1. Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum*)

4.3.2.1.1. Kuersetin

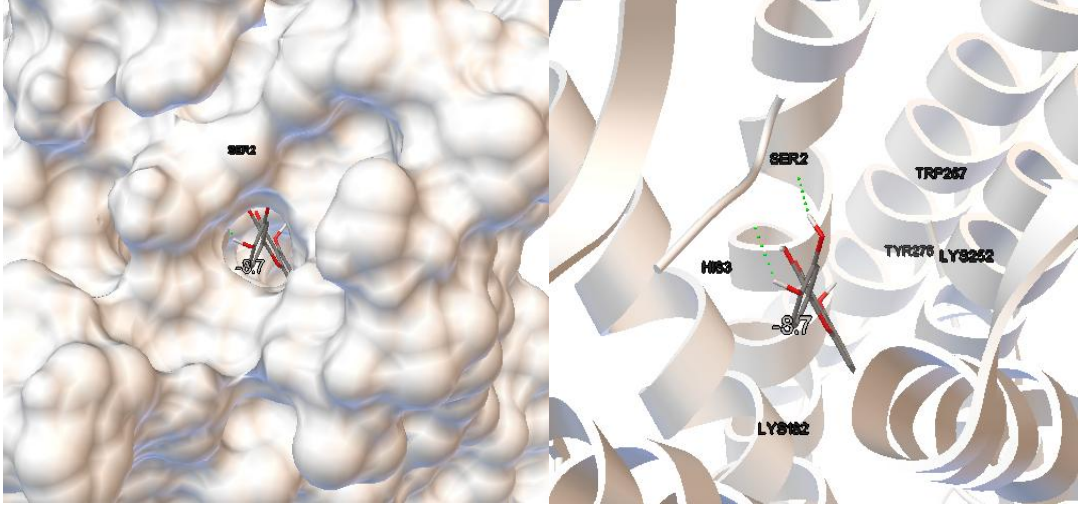
AutoDock Vina programı kullanılarak *Sarı Kantaron* bitkisindeki *Kuersetin* ligandı ile MOR' nün doking hesaplaması yapılmıştır. Doking işlemi sonucunda mümkün olabilecek konformasyonlar *AutoDock Vina* programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4.130.).



mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-8.7	0.000	0.000
2	-8.1	2.984	5.192
3	-8.0	4.280	6.021
4	-8.0	4.099	6.025
5	-8.0	3.243	4.943
6	-8.0	4.363	5.474
7	-7.9	3.937	6.466
8	-7.9	1.730	2.715
9	-7.7	1.861	3.850
10	-7.7	3.668	6.193
11	-7.7	3.120	5.586
12	-7.5	3.418	5.547
13	-7.5	3.048	5.752
14	-7.5	3.584	5.411
15	-7.4	9.541	11.845
16	-7.4	1.991	2.691
17	-7.4	2.078	7.239
18	-7.3	3.340	6.045
19	-7.3	2.789	4.974

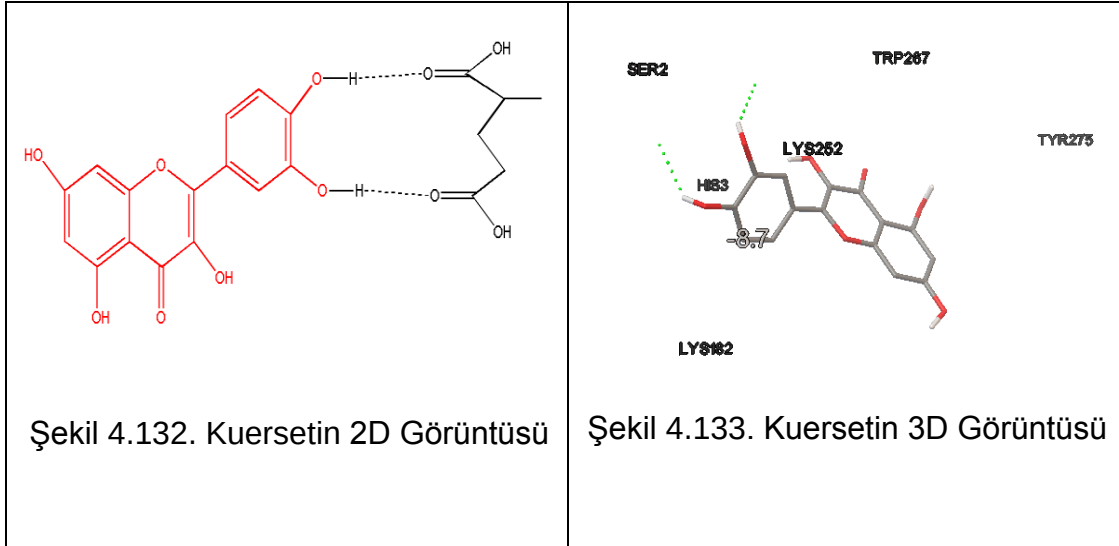
Şekil 4.130. Kuersetin log Dosyası

Sıralanan 19 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.131)



Şekil 4.131. Kuersetin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler SER2; TRP267; LYS252; TYR275; LYS182 ve HIS3'dür. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *kuersetinin* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede iki adet hidrojen bağı yaptığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir. (Şekil 4.132. ve Şekil 4.133.)



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-8.7 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **0.456 μM** bulunmuştur.

4.3.2.1.2. Astilbin

Doking işlemi için *AutoDock Vina* programı kullanılarak *Astilbin* ligandı ile MOR doking hesaplaması yapıldı. Bu hesaplama için aynı validasyonda olduğu gibi bir konfigürasyon dosyası hazırlandı. Doking sonrası program tarafından bir log dosyası oluşturulmuştur. log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (Şekil 4.134) .

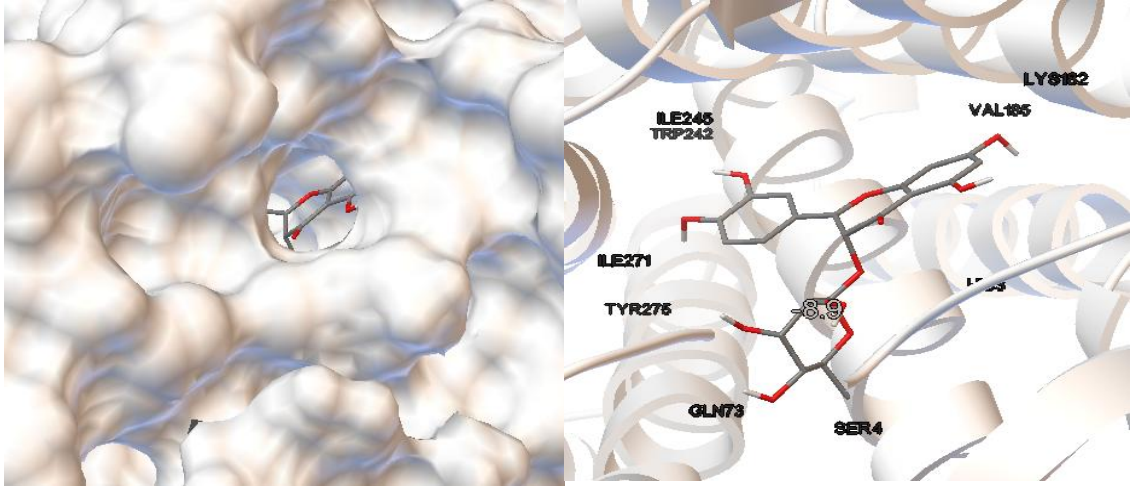
```
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more details.
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 1011775408
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1     | -8.9      | 0.000     | 0.000
2     | -8.7      | 2.555     | 5.990
3     | -8.5      | 2.305     | 8.061
4     | -8.5      | 3.012     | 7.871
5     | -8.4      | 2.126     | 5.582
6     | -8.3      | 1.195     | 1.321
7     | -8.3      | 0.844     | 1.705
8     | -8.2      | 2.588     | 5.605
9     | -8.0      | 2.503     | 7.831
10    | -8.0      | 2.090     | 5.358
11    | -7.4      | 2.432     | 5.369
12    | -7.2      | 2.355     | 6.626
13    | -7.1      | 2.015     | 5.483
14    | -7.0      | 1.921     | 2.482
15    | -6.9      | 2.119     | 7.972
16    | -6.9      | 2.599     | 4.234
17    | -6.8      | 2.554     | 5.267
18    | -6.3      | 13.979    | 17.582

writing output ... done.
```

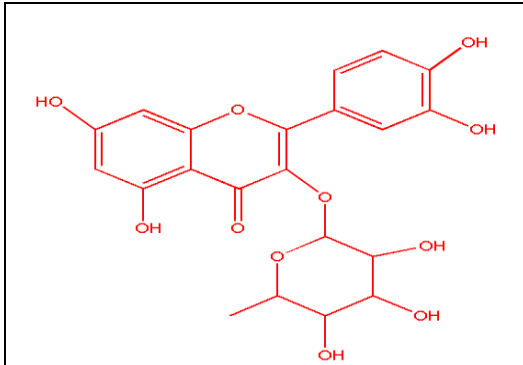
Şekil 4.134. Astilbin log Dosyası

Sıralanan 18 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.135)

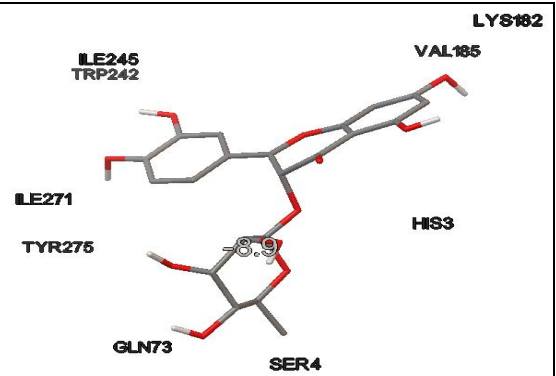


Şekil 4.135. Astilbin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; ILE245; LYS182; VAL185; TRP242; ILE271; HIS3; TYR275; GLN73 VE SER4'dür. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *astilbinin* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede adet hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.136. ve Şekil 4.137.).



Şekil 4.136. Astilbin Konformasyon
2D Gösterimi



Şekil 4.137. Astilbin Konformasyon
3D gösterimi

Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-8.9 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **0.325 μM** bulunmuştur.

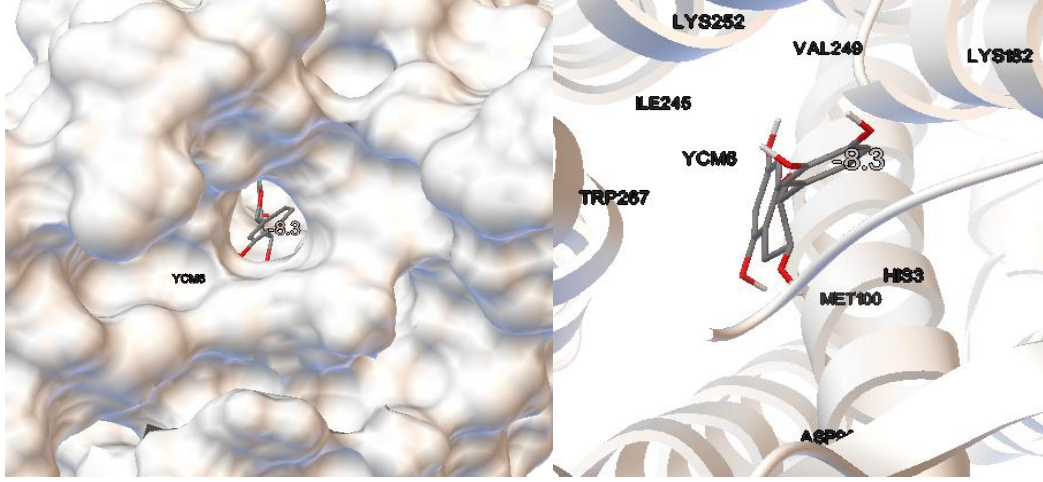
4.3.2.1.3. Katekin

AutoDock Vina programı kullanılarak *Sarı Kantaron* bitkisindeki *Katekin* ligandı ile MOR'nün doking hesaplaması yapılmıştır. Doking işlemi sonucunda mümkün olabilecek konformasyonlar *AutoDock Vina* programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4.138)

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-8.3	0.000	0.000
2	-7.7	3.981	5.691
3	-7.6	3.906	5.459
4	-7.6	3.106	5.624
5	-7.6	3.184	5.493
6	-7.6	3.466	5.446
7	-7.5	2.261	4.071
8	-7.4	1.845	2.177
9	-7.4	3.195	5.702
10	-7.4	3.912	6.672
11	-7.3	1.590	2.165
12	-7.3	3.214	5.734
13	-7.2	3.311	5.592
14	-7.2	3.769	6.889
15	-7.2	4.274	6.141
16	-7.2	3.917	6.556
17	-7.2	3.515	5.230
18	-7.1	1.513	7.030
19	-7.1	3.198	6.314

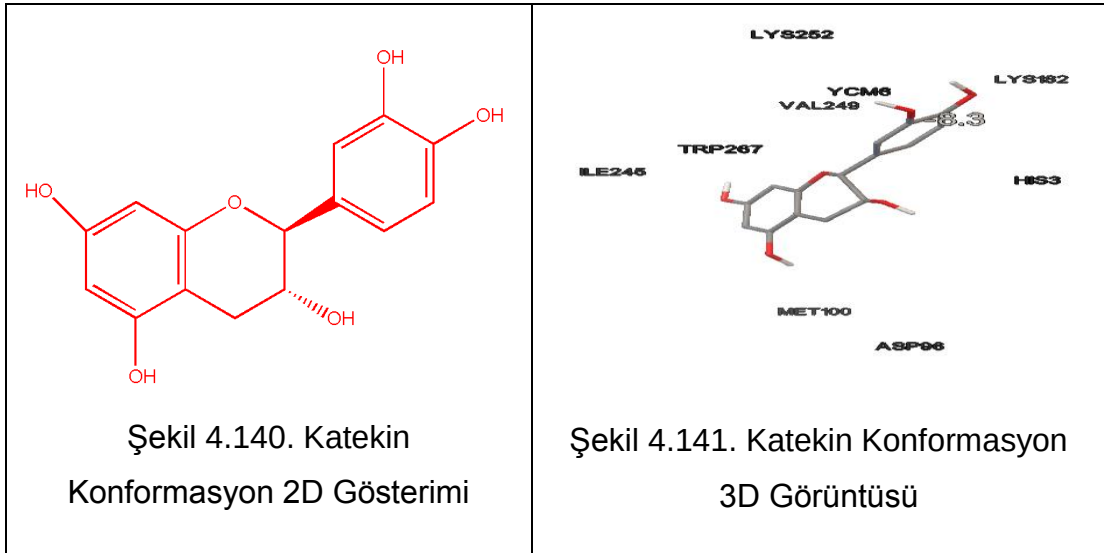
Şekil 4.138. Katekin log Dosyası

Sıralanan 19 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.139)



Şekil 4.139. Katekin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; LYS252; LYS182; YCM6; VAL249; TRP267; ILE245; HIS3; MET100 ve ASP96'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *katekinin* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı bulunmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.140 ve Şekil 4.141).



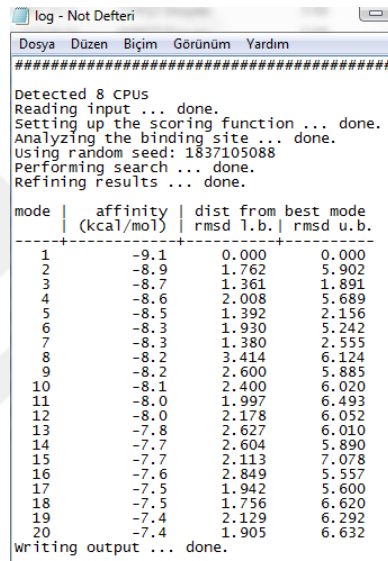
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-8.3 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \text{ (R= 1.986 cal/mol.K; T= 300 K)}$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **0.892 μM** bulunmuştur.

4.3.2.1.4. Hiperozid

Doking işlemi için *AutoDock Vina* programı kullanılarak *Hiperozid* ligandı ile MOR doking hesaplaması yapıldı. Bu hesaplama için aynı validasyonda olduğu gibi bir konfigürasyon dosyası hazırlandı. Doking sonrası program tarafından bir log dosyası oluşturulmuştur. log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır. (Şekil 4.142)



```

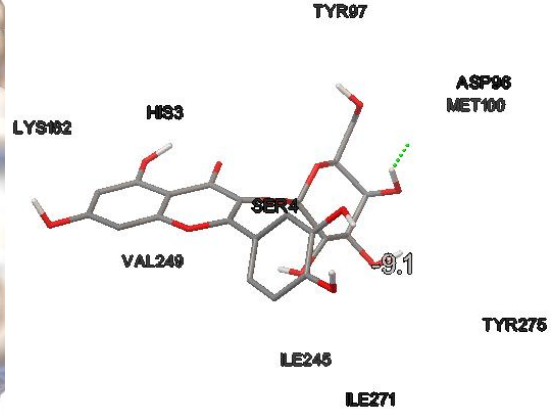
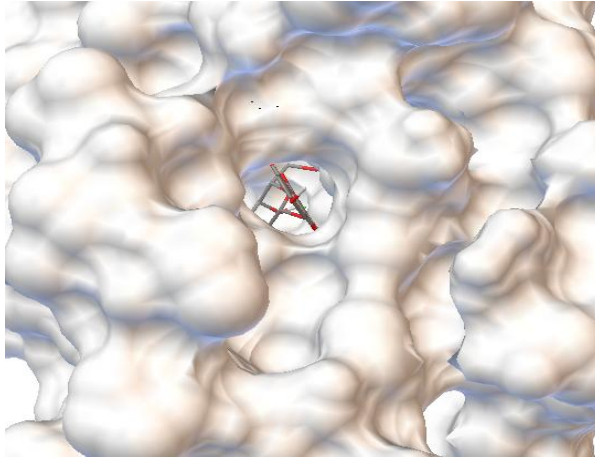
log - Not Defteri
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 1837105088
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1 | -9.1 | 0.000 | 0.000
2 | -8.9 | 1.762 | 5.902
3 | -8.7 | 1.361 | 1.891
4 | -8.6 | 2.008 | 5.689
5 | -8.5 | 1.392 | 2.156
6 | -8.3 | 1.930 | 5.242
7 | -8.3 | 1.380 | 2.555
8 | -8.2 | 3.414 | 6.124
9 | -8.2 | 2.600 | 5.885
10 | -8.1 | 2.400 | 6.020
11 | -8.0 | 1.997 | 6.493
12 | -8.0 | 2.178 | 6.052
13 | -7.8 | 2.627 | 6.010
14 | -7.7 | 2.604 | 5.890
15 | -7.7 | 2.113 | 7.078
16 | -7.6 | 2.849 | 5.557
17 | -7.5 | 1.942 | 5.600
18 | -7.5 | 1.756 | 6.620
19 | -7.4 | 2.129 | 6.292
20 | -7.4 | 1.905 | 6.632
Writing output ... done.

```

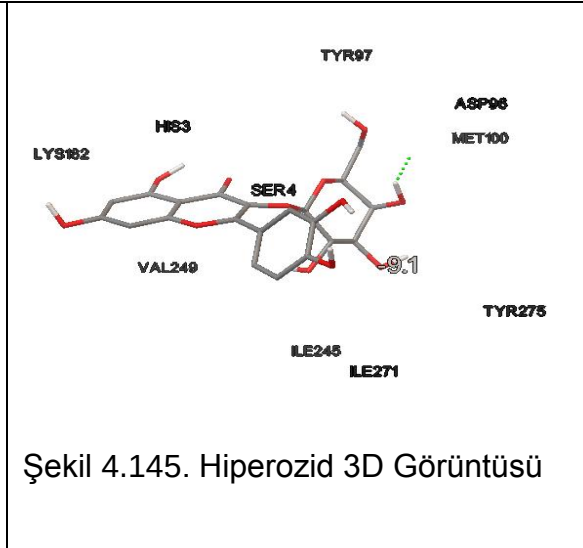
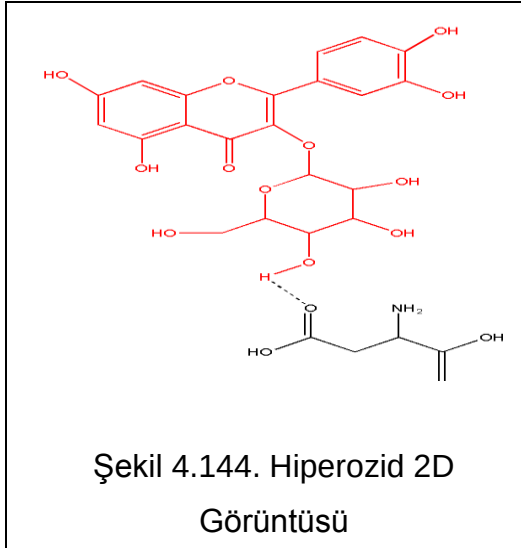
Şekil 4.142. Hiperozid log Dosyası

Sıralanan 20 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.143)



Şekil 4.143. Hiperozid Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; TYR97; ASP96; MET100; HIS3; LYS182; VAL249; SER4; ILE245; ILE271 ve TYR275'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *hiperozid* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede bir adet hidrojen bağı bulunduğu ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.144 ve Şekil 4.145).



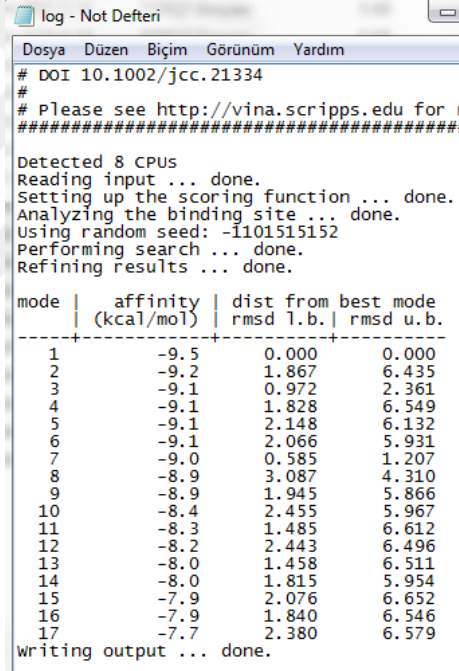
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-9.1 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **0.234 μM** bulunmuştur.

4.3.2.1.5. İzokuersetin

AutoDock Vina programı kullanılarak *Sarı Kantaron* bitkisindeki *İzokuersetin* ligandı ile MOR'nün doking hesaplaması yapılmıştır. Doking işlemi sonucunda mümkün olabilecek konformasyonlar *AutoDock Vina* programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4.146)



```

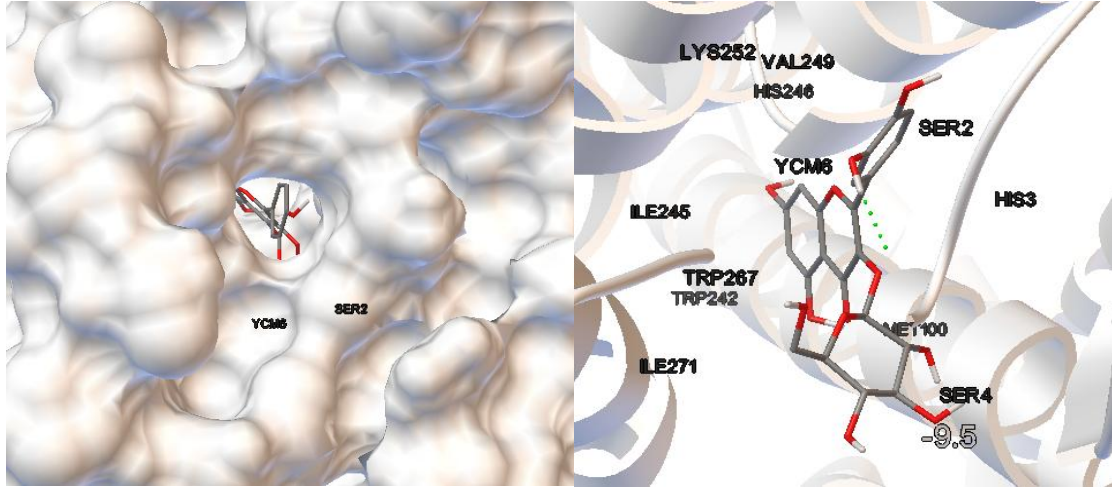
log - Not Defteri
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for n
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -1101515152
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1 | -9.5 | 0.000 | 0.000
2 | -9.2 | 1.867 | 6.435
3 | -9.1 | 0.972 | 2.361
4 | -9.1 | 1.828 | 6.549
5 | -9.1 | 2.148 | 6.132
6 | -9.1 | 2.066 | 5.931
7 | -9.0 | 0.585 | 1.207
8 | -8.9 | 3.087 | 4.310
9 | -8.9 | 1.945 | 5.866
10 | -8.4 | 2.455 | 5.967
11 | -8.3 | 1.485 | 6.612
12 | -8.2 | 2.443 | 6.496
13 | -8.0 | 1.458 | 6.511
14 | -8.0 | 1.815 | 5.954
15 | -7.9 | 2.076 | 6.652
16 | -7.9 | 1.840 | 6.546
17 | -7.7 | 2.380 | 6.579
writing output ... done.

```

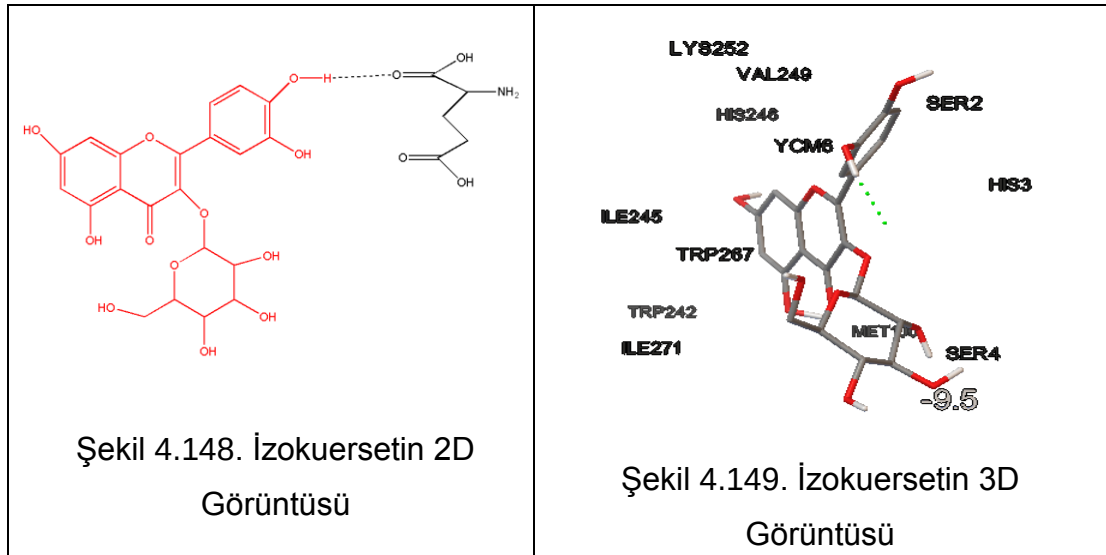
Şekil 4.146. İzokuersetin log Dosyası

Sıralanan 17 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.147)



Şekil 4.147. İzokuersetin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; LYS252; VAL249;HIS245;YCM6; SER2; HIS3 ILE245; TRP267; TRP242 ILE271 MET100 ve SER4'dür. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *isokuersetinin* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede bir adet hidrojen bağı bulunduğu ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.148 ve Şekil 4.149).



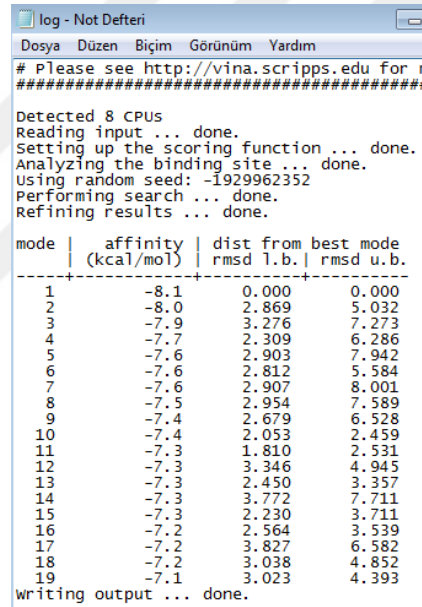
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-9.5 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \text{ (R= 1.986 cal/mol.K; T= 300 K)}$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **0.119 μM** bulunmuştur.

4.3.2.1.6. Kaemferol

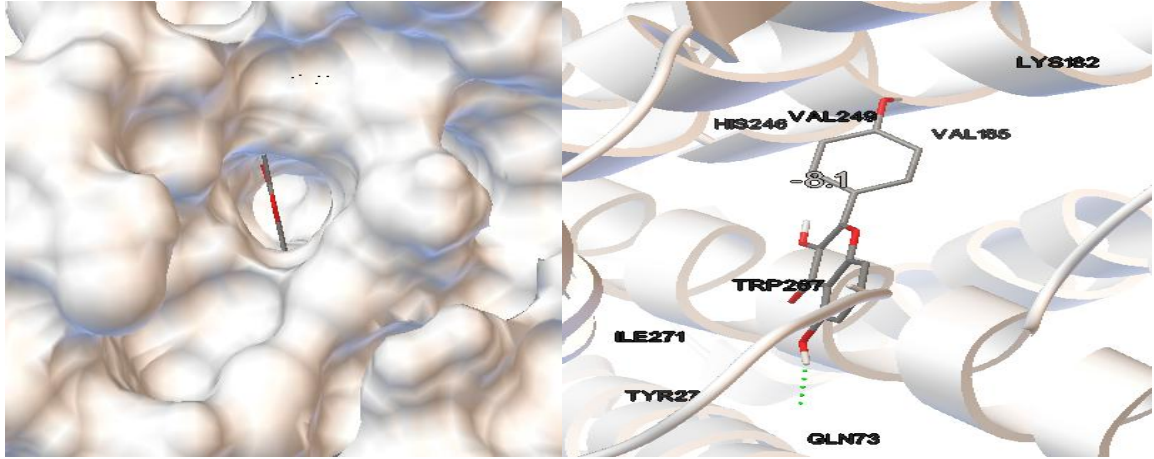
Doking işlemi için *AutoDock Vina* programı kullanılarak *Kaemferol* ligandı ile MOR doking hesaplaması yapıldı. Bu hesaplama için aynı validasyonda olduğu gibi bir konfigürasyon dosyası hazırlandı. Doking sonrası program tarafından bir log dosyası oluşturulmuştur. Log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (Şekil 4.150)



mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-8.1	0.000	0.000
2	-8.0	2.869	5.032
3	-7.9	3.276	7.273
4	-7.7	2.309	6.286
5	-7.6	2.903	7.942
6	-7.6	2.812	5.584
7	-7.6	2.907	8.001
8	-7.5	2.954	7.589
9	-7.4	2.679	6.528
10	-7.4	2.053	2.459
11	-7.3	1.810	2.531
12	-7.3	3.346	4.945
13	-7.3	2.450	3.357
14	-7.3	3.772	7.711
15	-7.3	2.230	3.711
16	-7.2	2.564	3.539
17	-7.2	3.827	6.582
18	-7.2	3.038	4.852
19	-7.1	3.023	4.393

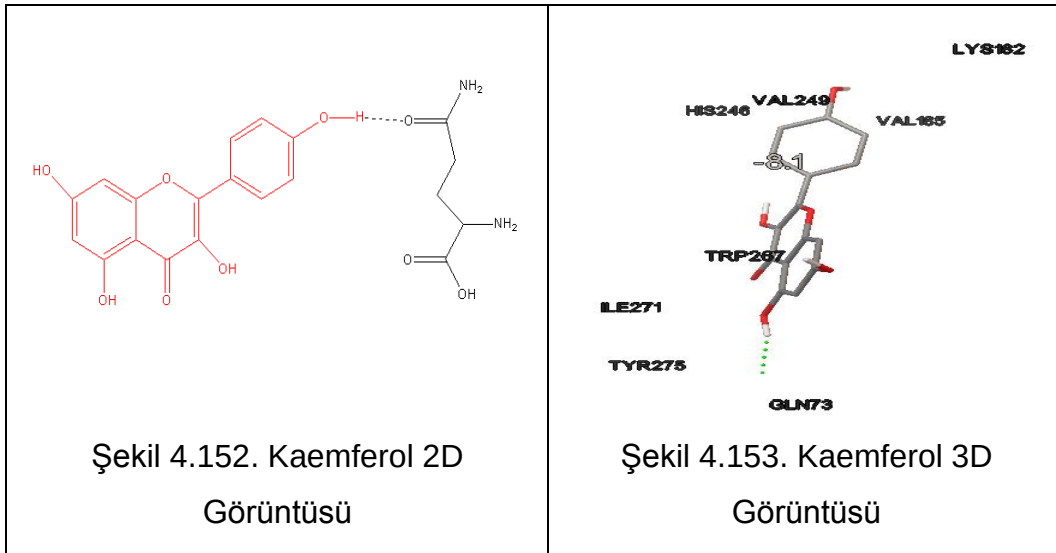
Şekil 4.150. Kaemferol log Dosyası

Sıralanan 19 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.151)



Şekil 4.151. Kaemferol Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; LYS182; VAL249; HIS246; TRP267; ILE271; TYR275 ve GLN73'dür. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *kaemferol* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede bir adet hidrojen bağı bulunduğu ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.152 ve Şekil 4.153).



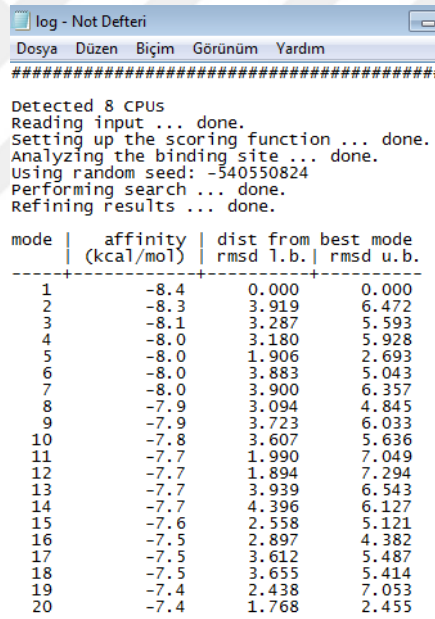
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-8.1 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **1.24 μM** bulunmuştur.

4.3.2.1.7. Epikatekin

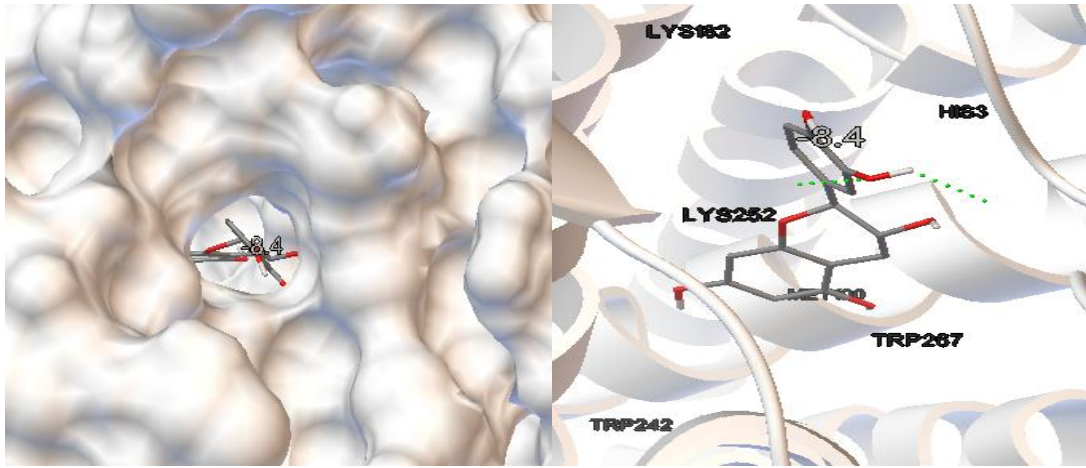
AutoDock Vina programı kullanılarak *Sarı Kantaron* bitkisindeki *Epikatekin* ligandı ile MOR'nün doking hesaplaması yapılmıştır. Doking işlemi sonucunda mümkün olabilecek konformasyonlar *AutoDock Vina* programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4.154)



mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-8.4	0.000	0.000
2	-8.3	3.919	6.472
3	-8.1	3.287	5.593
4	-8.0	3.180	5.928
5	-8.0	1.906	2.693
6	-8.0	3.883	5.043
7	-8.0	3.900	6.357
8	-7.9	3.094	4.845
9	-7.9	3.723	6.033
10	-7.8	3.607	5.636
11	-7.7	1.990	7.049
12	-7.7	1.894	7.294
13	-7.7	3.939	6.543
14	-7.7	4.396	6.127
15	-7.6	2.558	5.121
16	-7.5	2.897	4.382
17	-7.5	3.612	5.487
18	-7.5	3.655	5.414
19	-7.4	2.438	7.053
20	-7.4	1.768	2.455

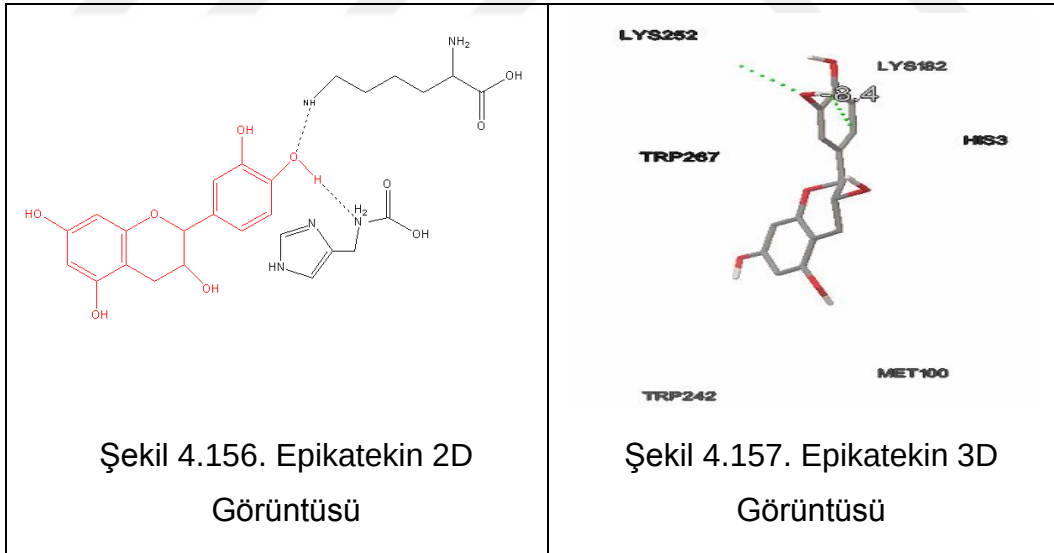
Şekil 4.154. Epikatekin log Dosyası

Sıralanan 20 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.155)



Şekil 4.155. Epikatekin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; LYS182; HIS3; LYS252; MET100; TRP267 ve TRP242'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *epikatekinin* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede iki adet hidrojen bağı yaptığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.156 ve Şekil 4.157).



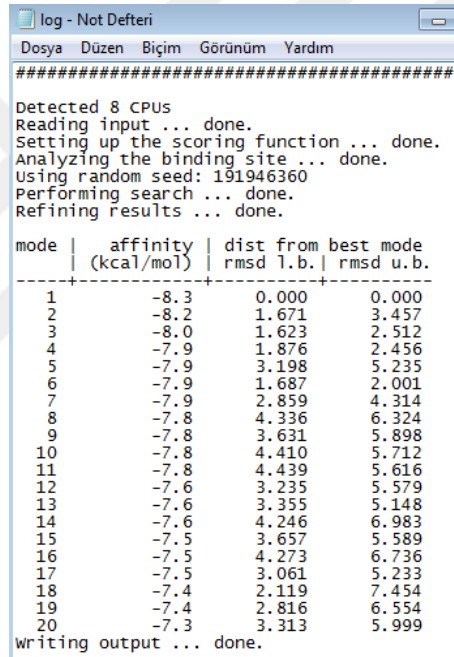
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-8.4 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \text{ (R= 1.986 cal/mol.K; T= 300 K)}$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **0.752 μM** bulunmuştur.

4.3.2.1.8. Luteolin

Doking işlemi için *AutoDock Vina* programı kullanılarak *Luteolin* ligandı ile MOR doking hesaplaması yapıldı. Bu hesaplama için aynı validasyonda olduğu gibi bir konfigürasyon dosyası hazırlandı. Doking sonrası program tarafından bir log dosyası oluşturulmuştur. log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (Şekil 4.158)



```

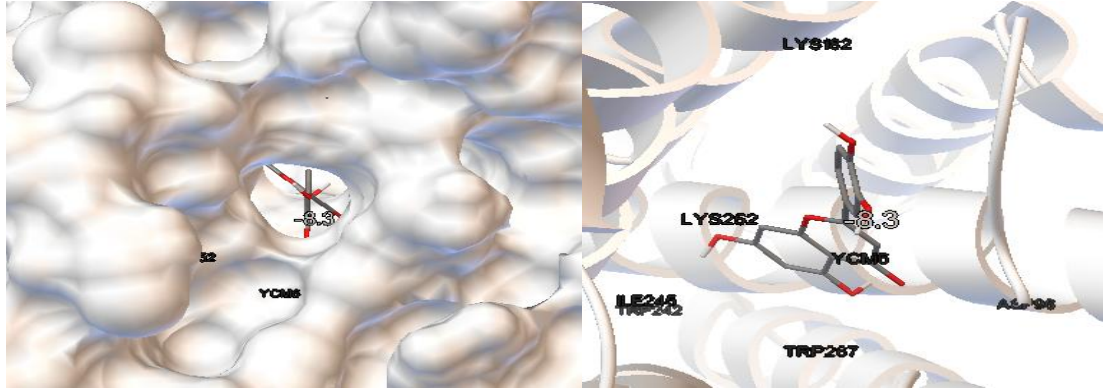
log - Not Defteri
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 191946360
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      -8.3      0.000      0.000
2      -8.2      1.671      3.457
3      -8.0      1.623      2.512
4      -7.9      1.876      2.456
5      -7.9      3.198      5.235
6      -7.9      1.687      2.001
7      -7.9      2.859      4.314
8      -7.8      4.336      6.324
9      -7.8      3.631      5.898
10     -7.8      4.410      5.712
11     -7.8      4.439      5.616
12     -7.6      3.235      5.579
13     -7.6      3.355      5.148
14     -7.6      4.246      6.983
15     -7.5      3.657      5.589
16     -7.5      4.273      6.736
17     -7.5      3.061      5.233
18     -7.4      2.119      7.454
19     -7.4      2.816      6.554
20     -7.3      3.313      5.999
writing output ... done.

```

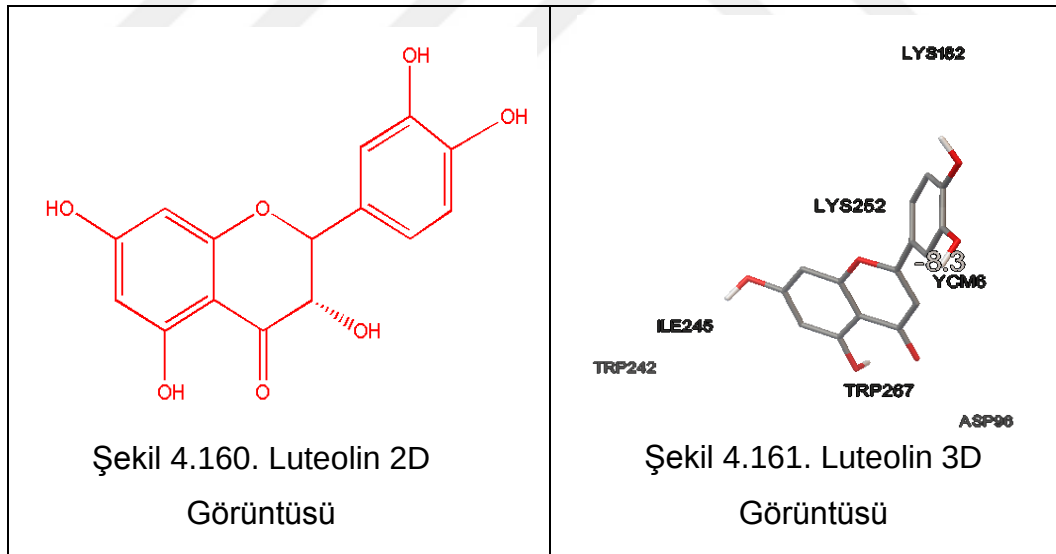
Şekil 4.158. Luteolin log Dosyası

Sıralanan 20 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.159)



Şekil 4.159. Luteolin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; LYS182; LYS252; ILE245; TRP242; TRP267; ASP96 ve YCM6'dır. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *luteolinin* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.160 ve Şekil 4.161).



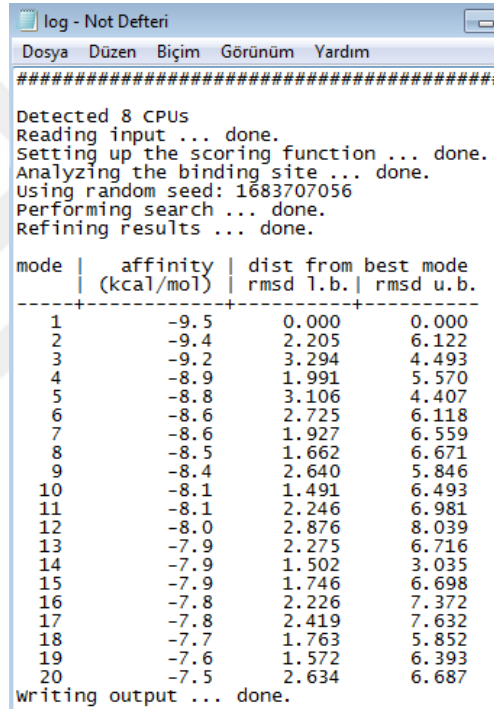
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-8.3 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **0.892 μM** bulunmuştur.

4.3.2.1.9. Mikuelianin

AutoDock *Vina* programı kullanılarak *Sarı Kantaron* bitkisindeki *Mikuelin* ligandı ile MOR'nün doking hesaplaması yapılmıştır. Doking işlemi sonucunda mümkün olabilecek konformasyonlar *AutoDock Vina* programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4.162)

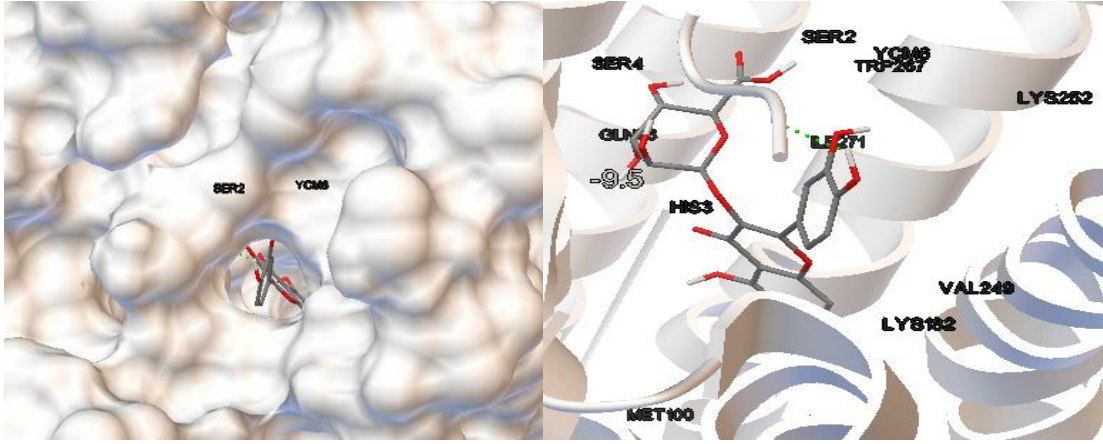


```
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 1683707056
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1     | -9.5      | 0.000     | 0.000
2     | -9.4      | 2.205     | 6.122
3     | -9.2      | 3.294     | 4.493
4     | -8.9      | 1.991     | 5.570
5     | -8.8      | 3.106     | 4.407
6     | -8.6      | 2.725     | 6.118
7     | -8.6      | 1.927     | 6.559
8     | -8.5      | 1.662     | 6.671
9     | -8.4      | 2.640     | 5.846
10    | -8.1      | 1.491     | 6.493
11    | -8.1      | 2.246     | 6.981
12    | -8.0      | 2.876     | 8.039
13    | -7.9      | 2.275     | 6.716
14    | -7.9      | 1.502     | 3.035
15    | -7.9      | 1.746     | 6.698
16    | -7.8      | 2.226     | 7.372
17    | -7.8      | 2.419     | 7.632
18    | -7.7      | 1.763     | 5.852
19    | -7.6      | 1.572     | 6.393
20    | -7.5      | 2.634     | 6.687
writing output ... done.
```

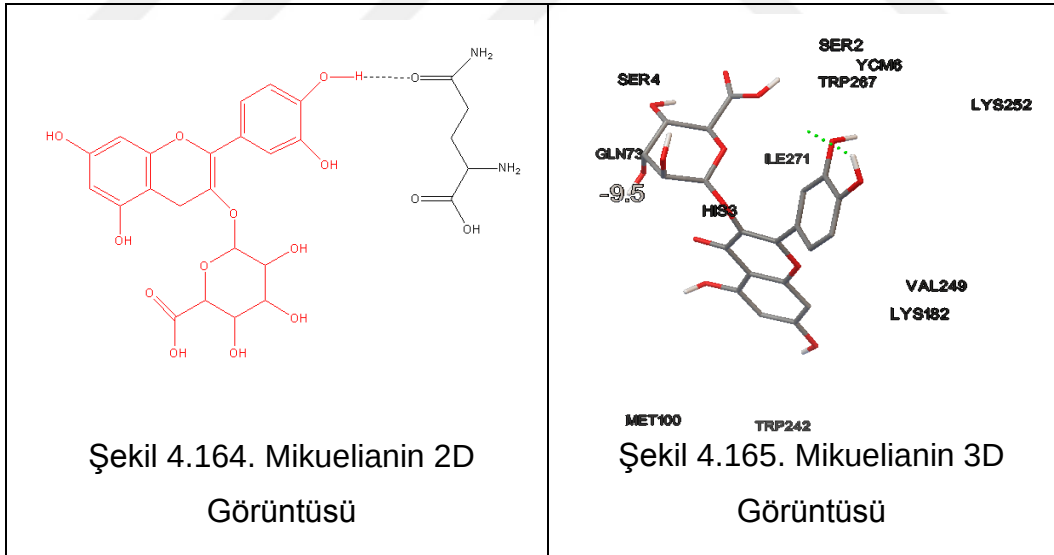
Şekil 4.162. Mikuelin log Dosyası

Sıralanan 20 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.163)



Şekil 4.163. Mikuelianin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; SER2; YCM5; TRP267; SER4 GLN73; HIS3 ILE271; VAL249; LYS182; MET100 ve TRP242'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *mikuelinin* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede bir adet hidrojen bağı yaptığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.164 ve Şekil 4.165).



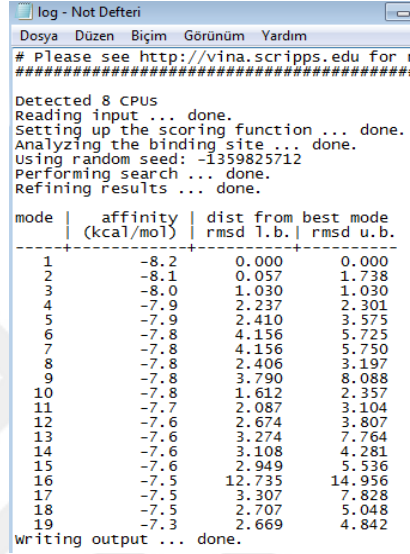
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-9.5 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **0.119 μM** bulunmuştur

4.3.2.1.10. Mirisetin

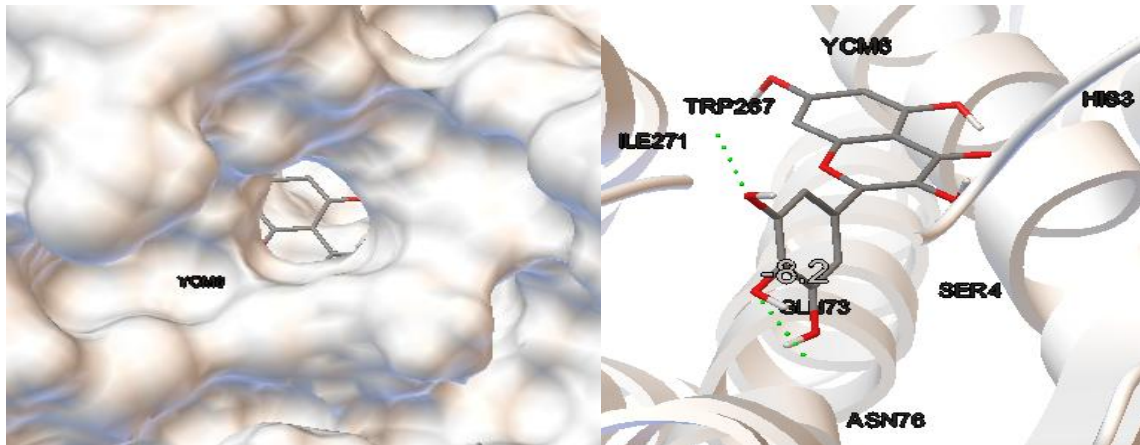
Docking işlemi için *AutoDock Vina* programı kullanılarak *Mirisetin* ligandı ile MOR doking hesaplaması yapıldı. Bu hesaplama için aynı validasyonda olduğu gibi bir konfigürasyon dosyası hazırlandı. Docking sonrası program tarafından bir log dosyası oluşturulmuştur. Log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (Şekil 4.166)



mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.
1	-8.2	0.000 0.000
2	-8.1	0.057 1.738
3	-8.0	1.030 1.030
4	-7.9	2.237 2.301
5	-7.9	2.410 3.575
6	-7.8	4.156 5.725
7	-7.8	4.156 5.750
8	-7.8	2.406 3.197
9	-7.8	3.790 8.088
10	-7.8	1.612 2.357
11	-7.7	2.087 3.104
12	-7.6	2.674 3.807
13	-7.6	3.274 7.764
14	-7.6	3.108 4.281
15	-7.6	2.949 5.536
16	-7.5	12.735 14.956
17	-7.5	3.307 7.828
18	-7.5	2.707 5.048
19	-7.3	2.669 4.842

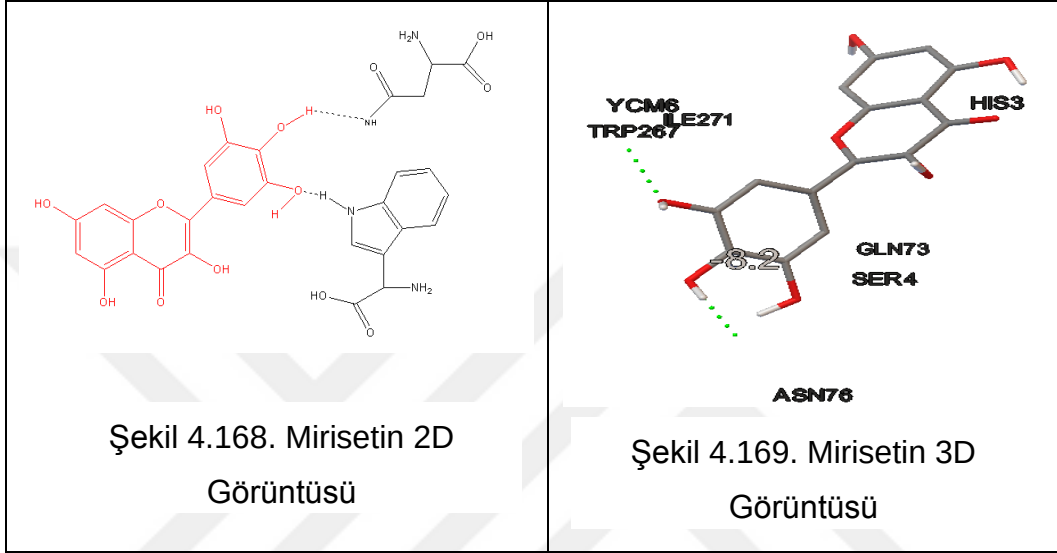
Şekil 4.166. Mirisetin log

Sıralanan 19 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki docking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.167)



Şekil 4.167. Mirisetin Docking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler YCM5; TRP257; ILE271; SER4; HIS3; ASN76 ve GLN73'dür. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *mirisetinin* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede iki adet hidrojen bağı yaptığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.168 ve Şekil 4.169).



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-8.2 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **1.06 μM** bulunmuştur.

4.3.2.1.11. Rutin

AutoDock Vina programı kullanılarak *Sarı Kantaron* bitkisindeki *Rutin* ligandı ile MOR'nün doking hesaplaması yapılmıştır. Doking işlemi sonucunda mümkün olabilecek konformasyonlar *AutoDock Vina* programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4.170)

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

#####

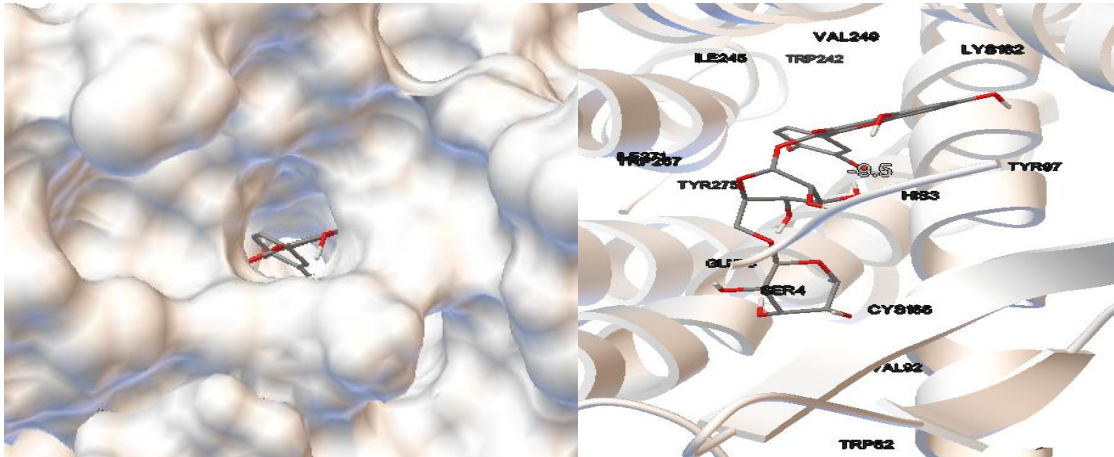
Detected 8 CPUs
 Reading input ... done.
 Setting up the scoring function ... done.
 Analyzing the binding site ... done.
 Using random seed: -1080900908
 Performing search ... done.
 Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-9.5	0.000	0.000
2	-9.3	1.001	1.825
3	-9.1	1.685	2.825
4	-9.0	1.243	2.448
5	-8.8	1.315	2.654
6	-8.7	0.768	1.520
7	-8.7	1.622	2.555
8	-8.3	1.811	5.311
9	-8.3	2.022	3.553
10	-8.2	2.192	8.618
11	-8.1	2.137	4.598
12	-8.1	2.159	3.438
13	-7.9	2.242	8.250
14	-7.8	1.885	3.240
15	-7.7	2.271	3.751
16	-7.7	2.355	8.076
17	-7.3	1.908	3.012
18	-7.2	2.798	5.719
19	-7.1	2.484	8.457
20	-6.9	14.421	17.756

writing output ... done.

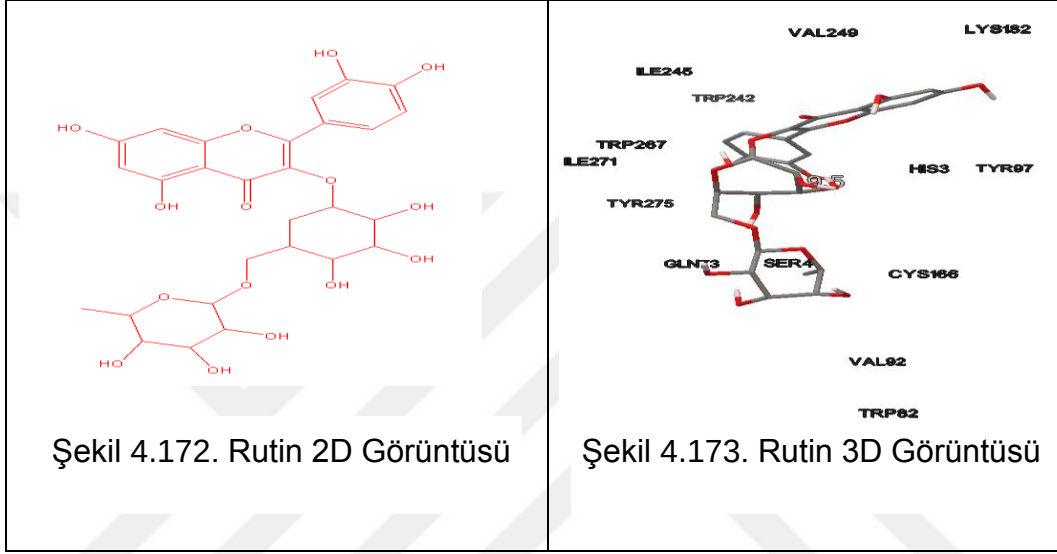
Şekil 4.170. Rutin log Dosyası

Sıralanan 20 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.171)



Şekil 4.171. Rutin Docking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler VAL249; LYS182; ILE245; TRP242; TRP267; ILE271; TYR275; HIS3; TYR97; GLN73; SER4; CYS166; VAL92 ve TRP82'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *rutin* bu aminoasitler ile Van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.172 ve Şekil 4.173).



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-9.5 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **0.119 μM** bulunmuştur

4.3.2.1.12. Kuersitrin

Doking işlemi için *AutoDock Vina* programı kullanılarak *Kuersitrin* ligandı ile MOR doking hesaplaması yapıldı. Bu hesaplama için aynı validasyonda olduğu gibi bir konfigürasyon dosyası hazırlandı. Doking sonrası program tarafından bir log dosyası oluşturulmuştur. Log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (Şekil 4.174)

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

#####

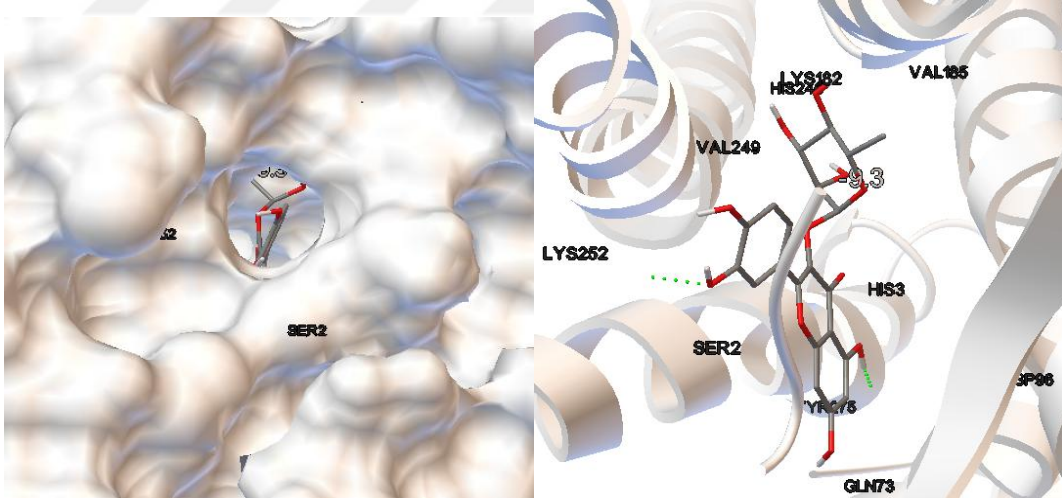
Detected 8 CPUs
 Reading input ... done.
 Setting up the scoring function ... done.
 Analyzing the binding site ... done.
 Using random seed: -322298740
 Performing search ... done.
 Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-9.3	0.000	0.000
2	-9.2	0.827	1.003
3	-9.1	2.284	7.872
4	-9.0	2.155	6.373
5	-8.9	2.708	8.312
6	-8.8	3.021	8.289
7	-8.8	3.044	8.253
8	-8.6	2.787	7.795
9	-8.6	2.072	5.859
10	-8.4	3.847	8.602
11	-8.2	2.056	6.185
12	-8.2	3.640	7.943
13	-8.1	2.100	5.950
14	-8.0	2.168	3.586
15	-8.0	2.612	8.021
16	-8.0	3.176	6.531
17	-7.9	2.081	3.387
18	-7.9	2.518	3.839
19	-7.8	2.858	8.206
20	-7.5	2.554	6.424

writing output ... done.

Şekil 4.174. Kuersitrin log Dosyası

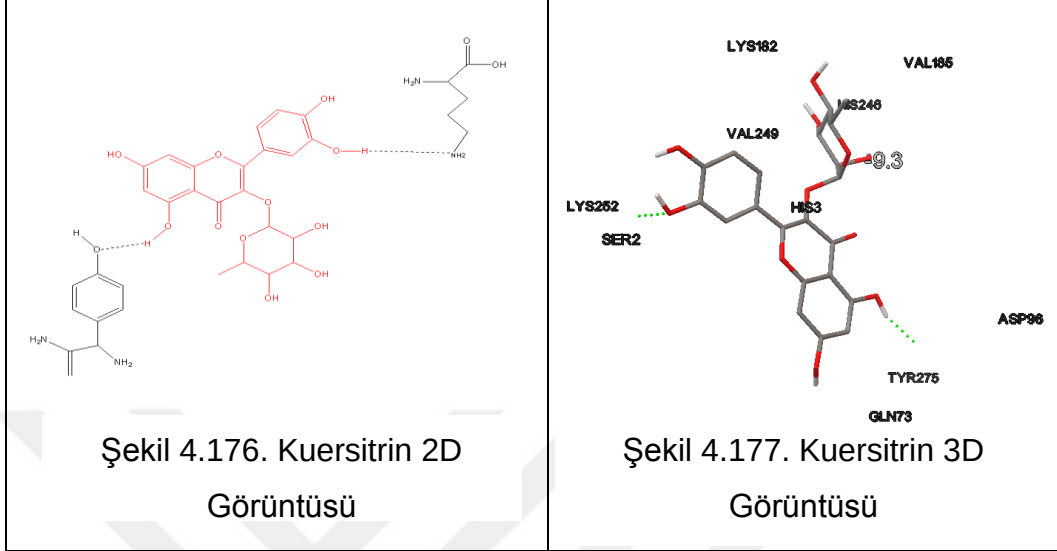
Sıralanan 20 konformasyonda, bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeler dikkate alınmıştır. *AutoDock Vina* kullanıcı ara yüzü yardımıyla en iyi konformasyonu belirlenmiştir ve bu bağlanmanın aktif bölgedeki doking görüntüsü aşağıda verilmiştir (Şekil 4.175)



Şekil 4.175. Kuersitrin log dosyası

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler GLU229; LYS233; TYR146; THR218; LEU219 ve CYS217'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve *kuersitrin* bu aminoasitler ile Van der Waals

etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede iki adet hidrojen bağı yaptığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.176 ve Şekil 4.177).



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini **-9.3 kcal/mol** olarak hesaplamıştır. Bu enerjiden K_i değeri hesaplanabilir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **0.116 μM** bulunmuştur.

4.3.2.2. Üzerlik (*Peganum harmala*)

4.3.2.2.1. Harmin

Doking işlemi için *Vina* programı kullanılarak Üzerlik bitkisindeki harmin ligandı ile MOR doking hesaplaması yapılmıştır. Belirttiğimiz dosyalar oluşturularak doking işlemi yapıldı, mümkün olabilecek konformasyonlar *AutoDock Vina* programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4.178.).

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

#####

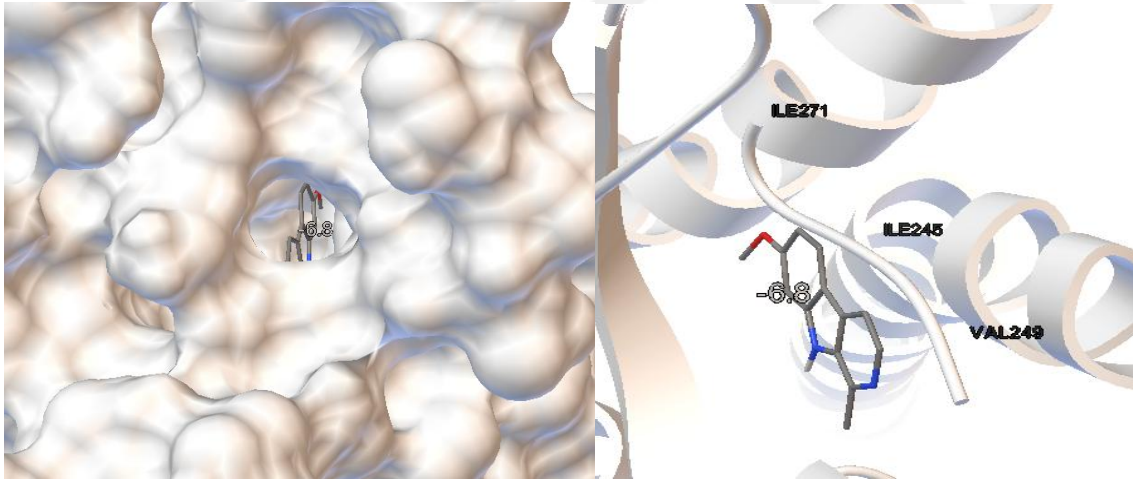
Detected 8 CPUs
 Reading input ... done.
 Setting up the scoring function ... done.
 Analyzing the binding site ... done.
 Using random seed: 299170300
 Performing search ... done.
 Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-6.8	0.000	0.000
2	-6.8	5.926	7.570
3	-6.8	3.500	5.846
4	-6.8	5.591	6.741
5	-6.8	6.067	7.149
6	-6.8	6.388	8.090
7	-6.8	2.878	5.426
8	-6.7	3.998	5.426
9	-6.7	13.717	14.895
10	-6.7	2.415	3.434
11	-6.7	13.025	13.825
12	-6.7	3.516	6.054
13	-6.6	2.408	2.988
14	-6.6	2.708	6.023
15	-6.6	2.803	5.989
16	-6.5	3.018	5.989
17	-6.5	1.346	2.563
18	-6.5	2.723	5.580
19	-6.5	2.336	3.602
20	-6.5	4.036	5.664

writing output ... done.

Şekil 4.178. Harmin log Dosyası

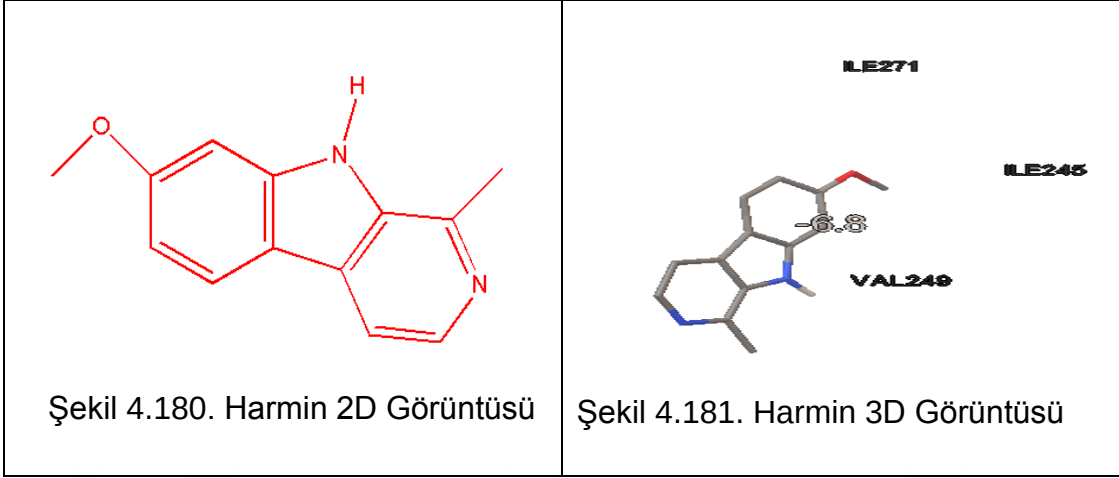
Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun docking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.179.).



Şekil 4.179. Harmin Docking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; ILE271; ILE245 ve VAL249'dur. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü

yardımla gözlenmiştir (Şekil 4.180. ve Şekil 4.181.). Bağlanma afinitesi ise, **-6.8 kcal/mol**'dür.



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **11.1 μM** bulunmuştur.

4.3.2.2.2. Harmalin

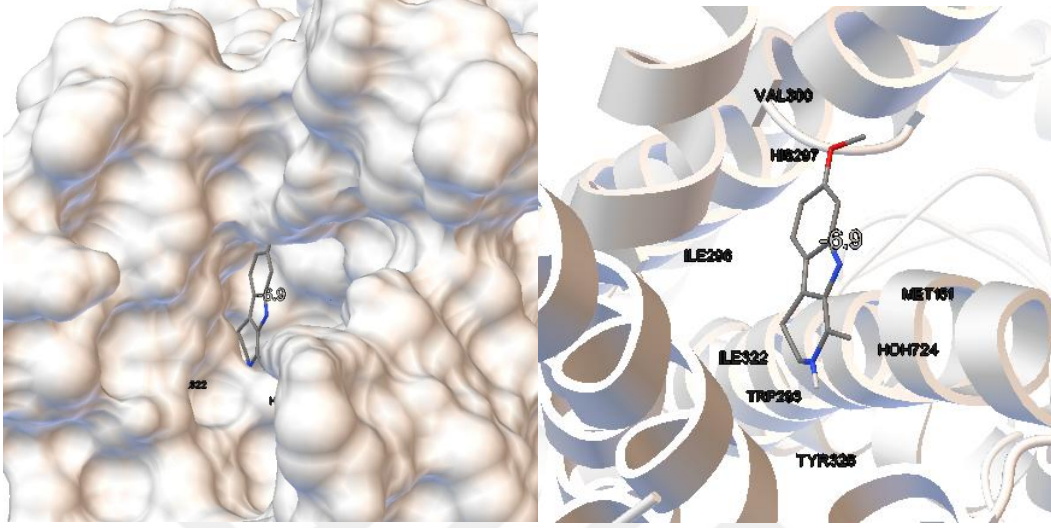
Program tarafından harmalin yapısı için girilen konfigürasyon dosyası ile doking sonrası log dosyası oluşturulmuştur. Log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (Şekil 4.182).

log - Not Defteri

Dosya	Düzen	Biçim	Görünüm	Yardım
# DOI 10.1002/jcc.21334				
# Please see http://vina.scripps.edu for more information				
Detected 8 CPUs				
Reading input ... done.				
Setting up the scoring function ... done.				
Analyzing the binding site ... done.				
Using random seed: -1889002352				
Performing search ... done.				
Refining results ... done.				
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-6.9	0.000	0.000	
2	-6.9	2.729	5.835	
3	-6.7	2.758	5.316	
4	-6.5	2.576	5.438	
5	-6.4	2.891	5.423	
6	-6.0	2.700	4.082	
7	-6.0	2.947	5.322	
8	-6.0	10.593	12.334	
9	-6.0	7.985	9.456	
10	-5.9	2.150	2.651	
11	-5.9	8.555	11.081	
12	-5.9	8.231	8.815	
13	-5.9	1.123	2.513	
14	-5.9	9.659	11.518	
15	-5.8	15.036	16.310	
16	-5.8	8.037	10.579	
17	-5.7	3.186	4.599	
writing output ... done.				

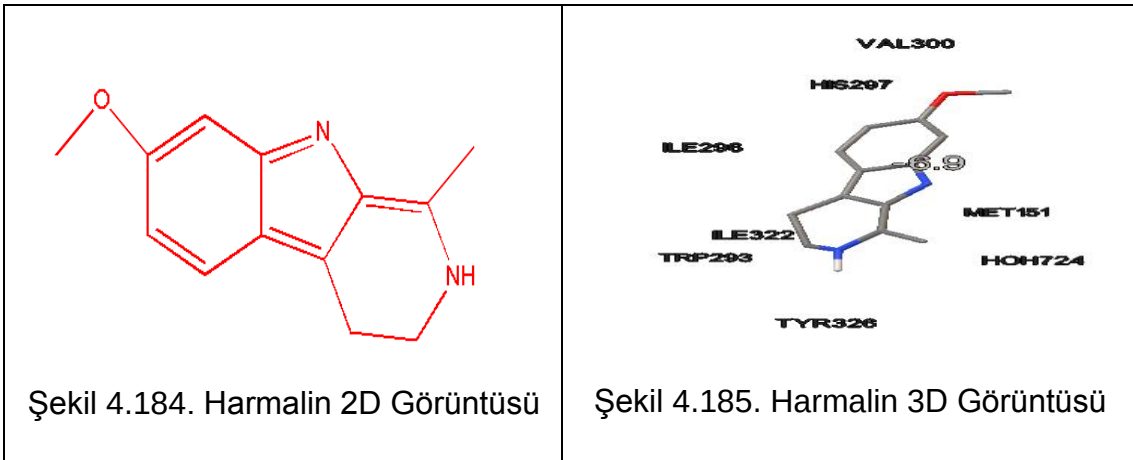
Şekil 4.182. Harmalin log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.183.).



Şekil 4.183. Harmalin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; VAL300; ILE296; TRP293; MET151; ILE322 ve TYR326'dır. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.184. ve Şekil 4.185.). Bağlanma afinitesi ise, **-6.9 kcal/mol**'dür.



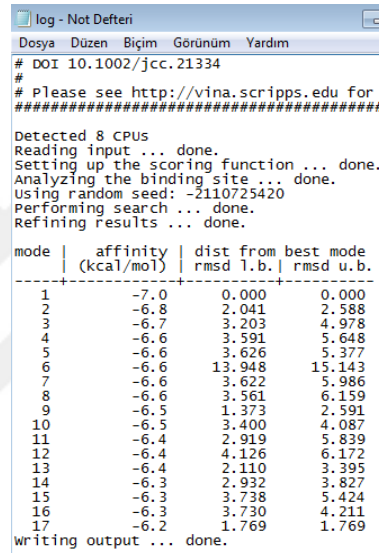
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **9.35 μM** bulunmuştur.

4.3.2.2.3. Tetrahidroharmin

Tetrahidroharmin yapısının dokingi için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametresi diğer dokingler ile aynı hazırlanarak log dosyasında olabilecek konformasyonlar belirlenmiştir (Şekil 4.186.).

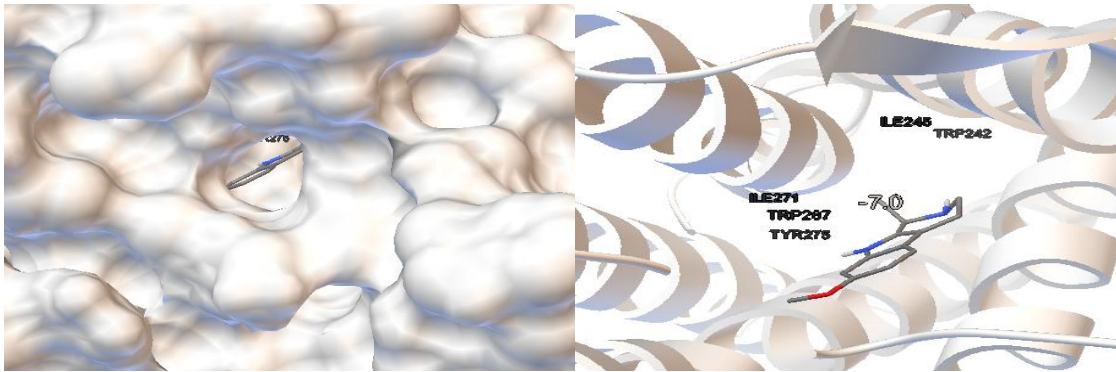


```
# log - Not Defteri
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -2110725420
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----|-----|-----|-----
1     | -7.0      | 0.000     | 0.000
2     | -6.8      | 2.041     | 2.588
3     | -6.7      | 3.203     | 4.978
4     | -6.6      | 3.591     | 5.648
5     | -6.6      | 3.626     | 5.377
6     | -6.6      | 13.948    | 15.143
7     | -6.6      | 3.622     | 5.986
8     | -6.6      | 3.561     | 6.159
9     | -6.5      | 1.373     | 2.591
10    | -6.5      | 3.400     | 4.087
11    | -6.4      | 2.919     | 5.839
12    | -6.4      | 4.126     | 6.172
13    | -6.4      | 2.110     | 3.395
14    | -6.3      | 2.932     | 3.827
15    | -6.3      | 3.738     | 5.424
16    | -6.3      | 3.730     | 4.211
17    | -6.2      | 1.769     | 1.769
writing output ... done.
```

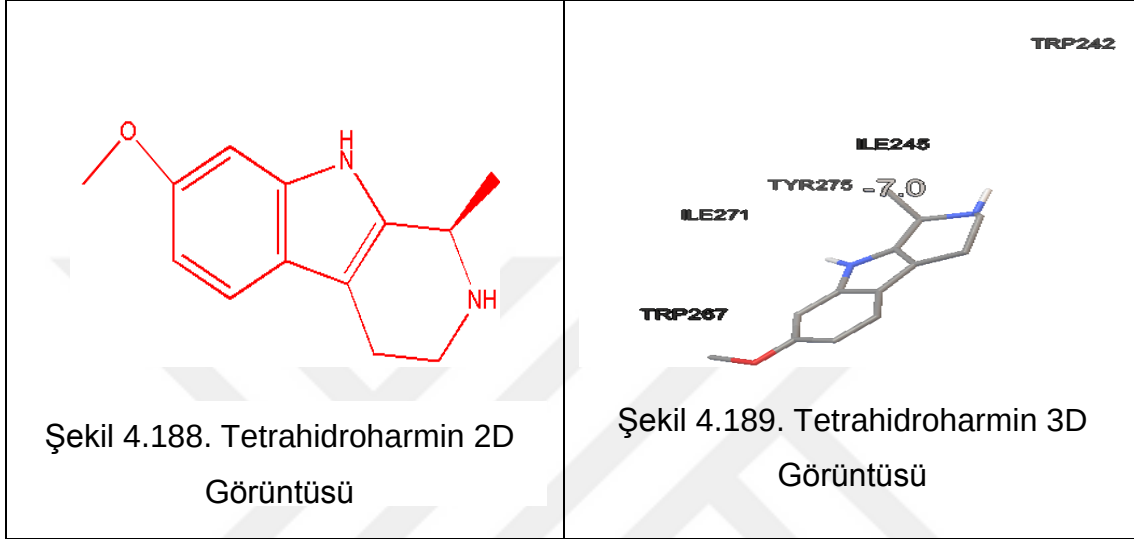
Şekil 4.186. Tetrahidroharminin log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.187.).



Şekil 4.187. Tetrahidroharmin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; TRP242; ILE271; TRP267; ILE245 ve TYR275'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.188. ve Şekil 4.189.). Bağlanma afinitesi ise, **-7.0 kcal/mol**'dür.



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **7.89 μM** bulunmuştur.

4.3.2.2.4. Harmol

Harmol ligandı ile MOR için *AutoDock Vina* ile yapılan doking sonucunda log dosyası elde edilmiştir ve konformasyonların bağlanma afiniteleri en yüksekten en düşüğe olacak şekilde log dosyasında sıralanmıştır (Şekil 4.190).

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

#####

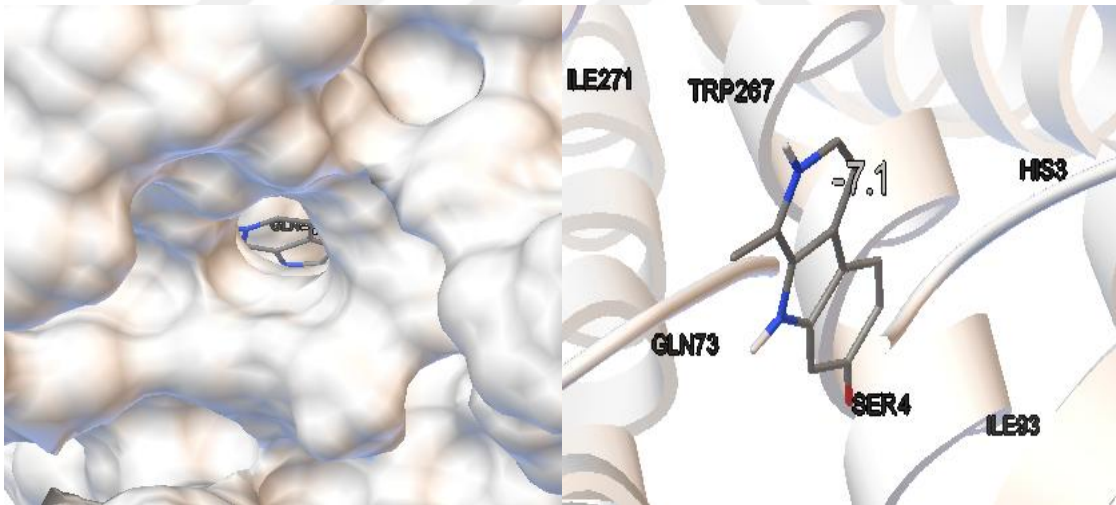
Detected 8 CPUs
 Reading input ... done.
 Setting up the scoring function ... done.
 Analyzing the binding site ... done.
 Using random seed: 397265320
 Performing search ... done.
 Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.
1	-7.1	0.000 0.000
2	-7.0	5.094 6.398
3	-7.0	16.399 16.717
4	-6.9	2.750 5.488
5	-6.9	6.235 7.929
6	-6.9	5.975 7.026
7	-6.8	6.629 8.073
8	-6.8	5.845 7.772
9	-6.8	2.825 5.000
10	-6.8	7.004 8.512
11	-6.7	16.487 17.123
12	-6.7	5.909 7.217
13	-6.7	4.285 5.221
14	-6.7	4.690 5.937
15	-6.7	2.786 4.825
16	-6.7	5.108 6.859
17	-6.7	5.541 6.941
18	-6.6	3.249 5.135
19	-6.6	5.576 6.408
20	-6.6	4.377 5.898

writing output ... done.

Şekil 4.190. Harmol log Dosyası

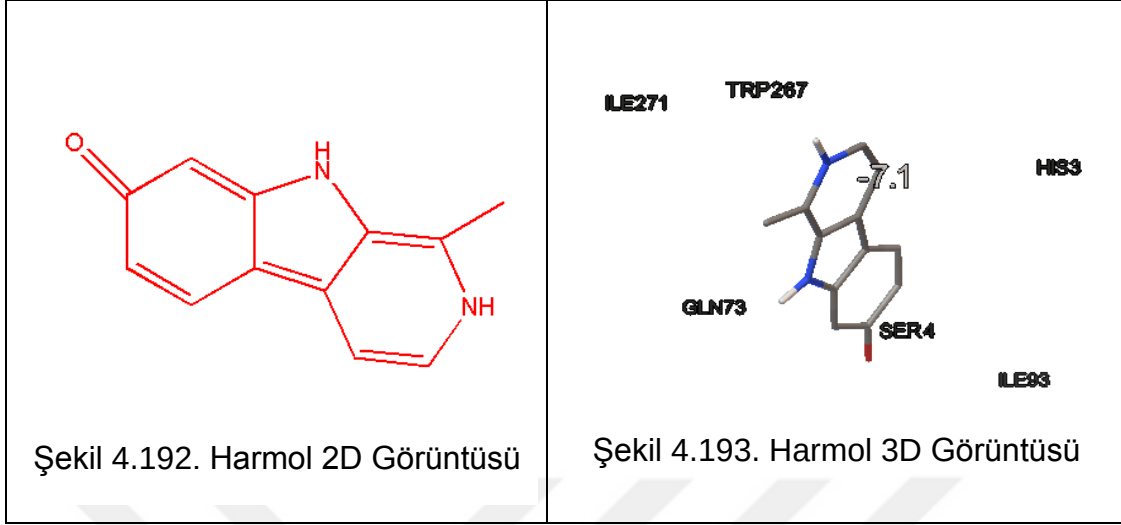
Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.191.).



Şekil 4.191. Harmol Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; TRP267; GLN73; ILE271; SER4 ve ILE93'dır. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede bir hidrojen bağı yaptığı ADT

kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.192. ve Şekil 4.193). Bağlanma afinitesi ise, **-7.1 kcal/mol**'dür.



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **6.65 μM** bulunmuştur.

4.3.2.2.5. Harmalol

Program tarafından harmalol yapısı için girilen konfigürasyon dosyası ile doking sonrası log dosyası oluşturulmuştur. Log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (Şekil 4.194).

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

#####

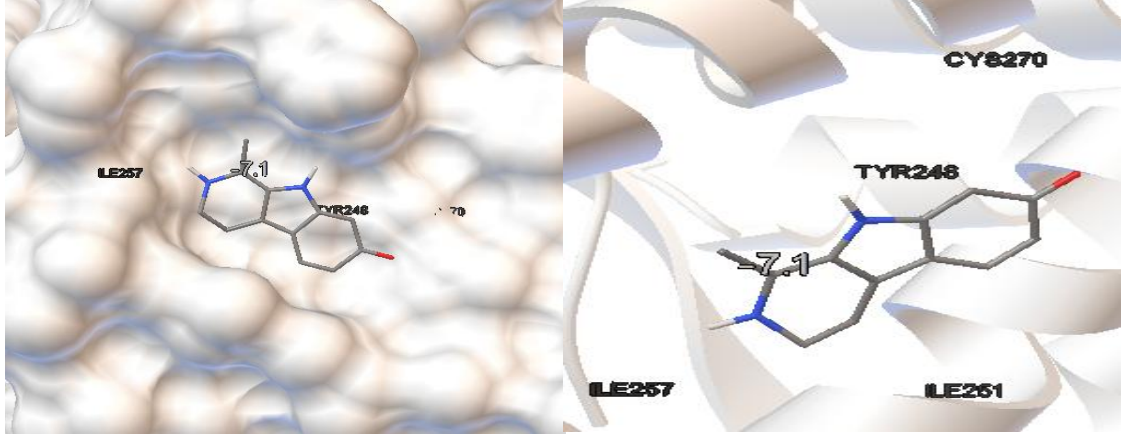
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 775162400
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.
1	-7.1	0.000 0.000
2	-7.1	16.816 17.604
3	-7.1	16.397 16.764
4	-7.0	12.984 13.600
5	-7.0	16.331 17.076
6	-6.9	13.662 15.223
7	-6.9	13.053 14.138
8	-6.8	12.822 14.201
9	-6.8	13.026 14.538
10	-6.8	13.187 14.065
11	-6.7	13.311 15.899
12	-6.7	13.047 13.236
13	-6.6	2.658 4.965
14	-6.6	12.905 13.338
15	-6.6	13.501 14.228
16	-6.5	14.491 15.255
17	-6.5	13.571 14.275
18	-6.4	16.943 17.726
19	-6.4	13.451 14.680
20	-6.4	12.923 13.808

writing output ... done.

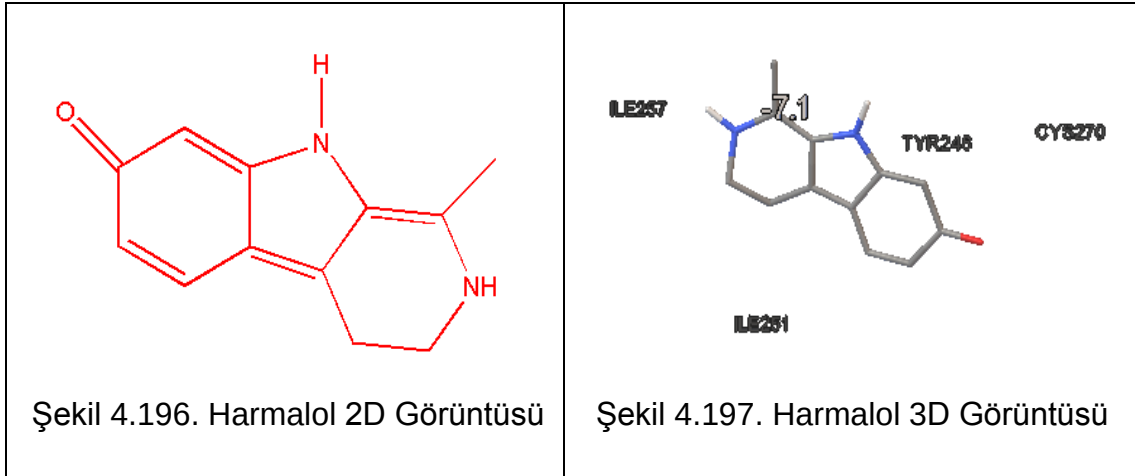
Şekil 4.194. Harmalol log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.195.).



Şekil 4.195. Harmalol Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; ILE257; TYR245; CYS270 ve ILE251'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede bir hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.196. ve Şekil 4.197.). Bağlanma afinitesi ise, **-7.1 kcal/mol**'dür.



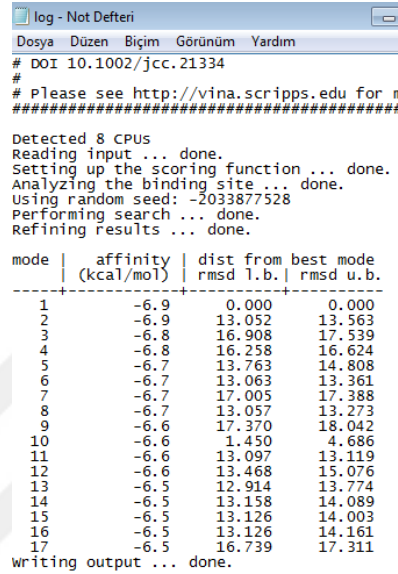
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \text{ (R= 1.986 cal/mol.K; T= 300 K)}$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **6.65 μM** bulunmuştur

4.3.2.2.6. Harman

Harman yapısının dokingi için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametresi diğer dokingler ile aynı hazırlanarak log dosyasında olası konformasyonlar bulunmuştur (Şekil 4.198.).



```

log - Not Defteri
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for n
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -2033877528
Performing search ... done.
Refining results ... done.

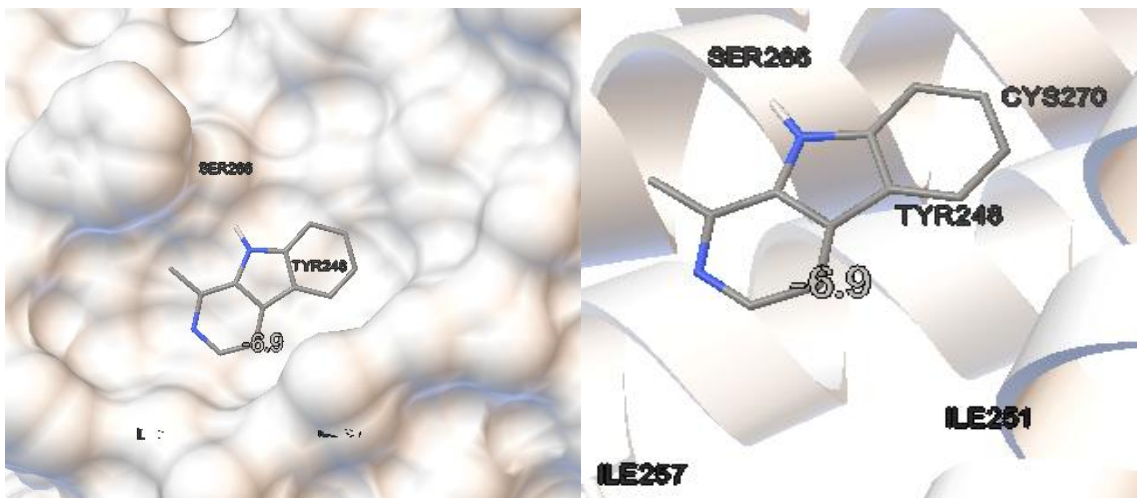
mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1     | -6.9      | 0.000     | 0.000
2     | -6.9      | 13.052    | 13.563
3     | -6.8      | 16.908    | 17.539
4     | -6.8      | 16.258    | 16.624
5     | -6.7      | 13.763    | 14.808
6     | -6.7      | 13.063    | 13.361
7     | -6.7      | 17.005    | 17.388
8     | -6.7      | 13.057    | 13.273
9     | -6.6      | 17.370    | 18.042
10    | -6.6      | 1.450     | 4.686
11    | -6.6      | 13.097    | 13.119
12    | -6.6      | 13.468    | 15.076
13    | -6.5      | 12.914    | 13.774
14    | -6.5      | 13.158    | 14.089
15    | -6.5      | 13.126    | 14.003
16    | -6.5      | 13.126    | 14.161
17    | -6.5      | 16.739    | 17.311

writing output ... done.

```

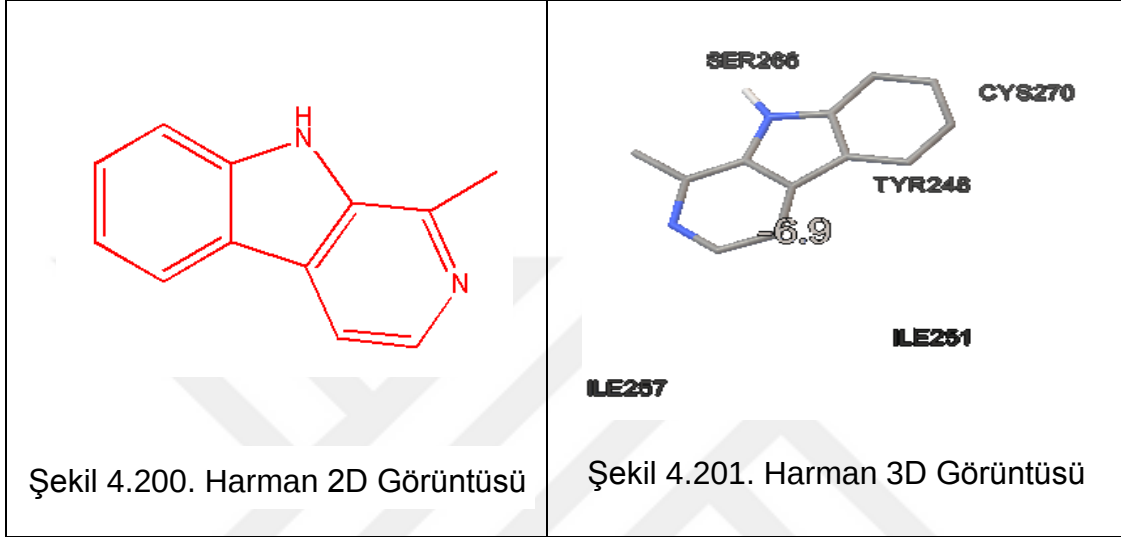
Şekil 4.198. Harman log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.199.).



Şekil 4.199. Harman Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; SER266; CYS270; TYR246; ILE257 ve ILE251'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede bir hidrojen bağı yaptığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.200 ve Şekil 4.201.). Bağlanma afinitesi ise, **-6.9 kcal/mol**'dür.



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \text{ (R= 1.986 cal/mol.K; T= 300 K)}$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **9.35 μM** bulunmuştur.

4.3.2.2.7. Vasisin

Program tarafından vasisin yapısı için girilen konfigürasyon dosyası ile doking sonrası log dosyası oluşturulmuştur. Log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (Şekil 4.202) .

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

#####

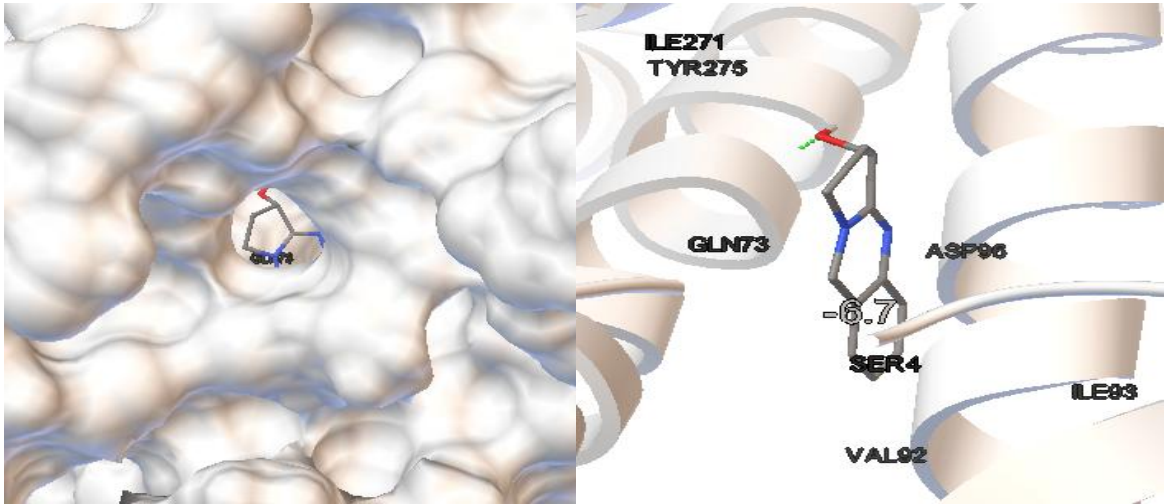
Detected 8 CPUs
 Reading input ... done.
 Setting up the scoring function ... done.
 Analyzing the binding site ... done.
 Using random seed: -1188877184
 Performing search ... done.
 Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-6.7	0.000	0.000
2	-6.5	1.632	2.455
3	-6.4	4.008	6.867
4	-6.4	5.858	6.952
5	-6.4	1.919	5.007
6	-6.3	1.991	4.713
7	-6.3	6.457	7.403
8	-6.2	5.968	6.555
9	-6.2	3.863	6.070
10	-6.2	2.206	4.543
11	-6.2	17.024	17.699
12	-6.2	1.610	1.672
13	-6.1	3.043	6.206
14	-6.1	17.183	17.764
15	-6.1	5.916	7.010
16	-6.1	2.307	5.530
17	-6.1	3.766	6.035
18	-6.1	6.148	7.565
19	-6.0	6.608	7.918
20	-5.9	6.288	8.800

writing output ... done.

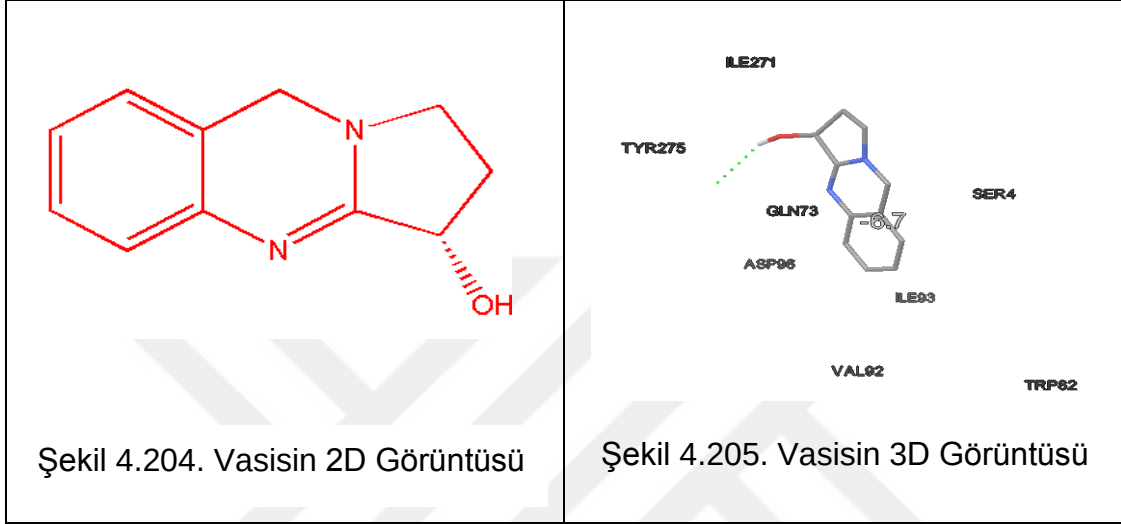
Şekil 4.202. Vasisin log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.203.).



Şekil 4.203. Vasisin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; ILE271; TYR275; GLN73; SER4; ASP96; ILE93; VAL92 ve TRP82'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede bir adet hidrojen bağı yaptığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.204. ve Şekil 4.205.). Bağlanma afinitesi ise, **-6.7 kcal/mol**'dür.



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **13.1 μM** bulunmuştur.

4.3.2.2.8. Vasisinon

Tüm dokingler için aynı olarak hazırlanan konfigürasyon dosyası vasisinon için de hazırlanmıştır. *AutoDock Vina* programı tarafından log dosyası oluşturulmuştur (Şekil 4.206.).

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

Please see <http://vina.scripps.edu> for

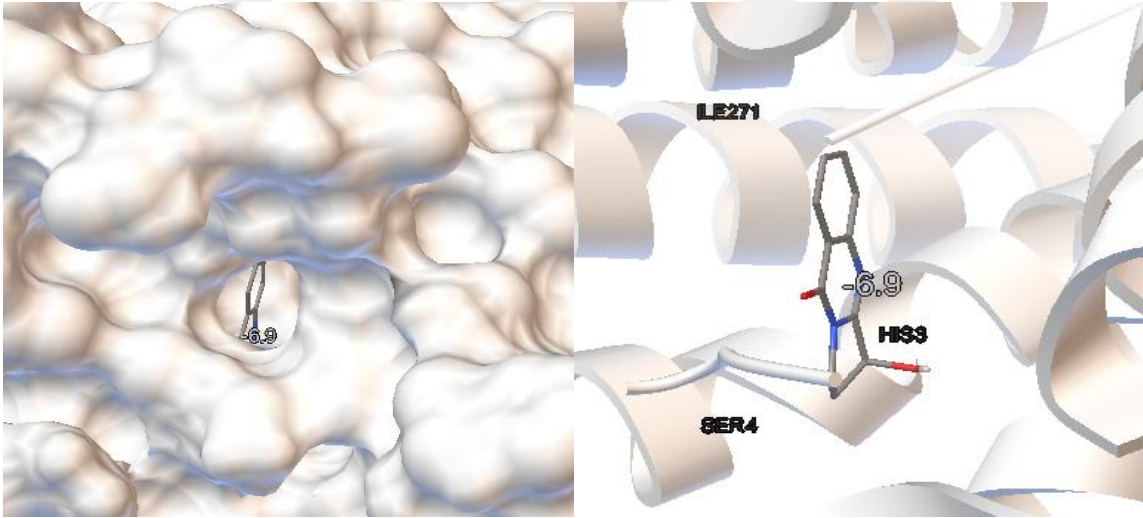
Detected 8 CPUs
 Reading input ... done.
 Setting up the scoring function ... done.
 Analyzing the binding site ... done.
 Using random seed: -1236983128
 Performing search ... done.
 Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.
1	-6.9	0.000 0.000
2	-6.8	1.755 1.848
3	-6.8	2.182 2.896
4	-6.8	1.734 5.033
5	-6.8	2.486 5.177
6	-6.7	3.137 4.198
7	-6.7	4.066 5.161
8	-6.6	2.452 4.821
9	-6.6	3.111 4.171
10	-6.6	5.566 7.035
11	-6.6	4.698 5.854
12	-6.6	4.396 5.293
13	-6.5	4.540 5.605
14	-6.5	3.819 6.111
15	-6.5	2.759 3.482
16	-6.5	15.514 16.306
17	-6.4	4.231 5.332
18	-6.4	4.999 6.376
19	-6.3	3.256 4.957

writing output ... done.

Şekil 4.206. Vasisinon log Dosyası

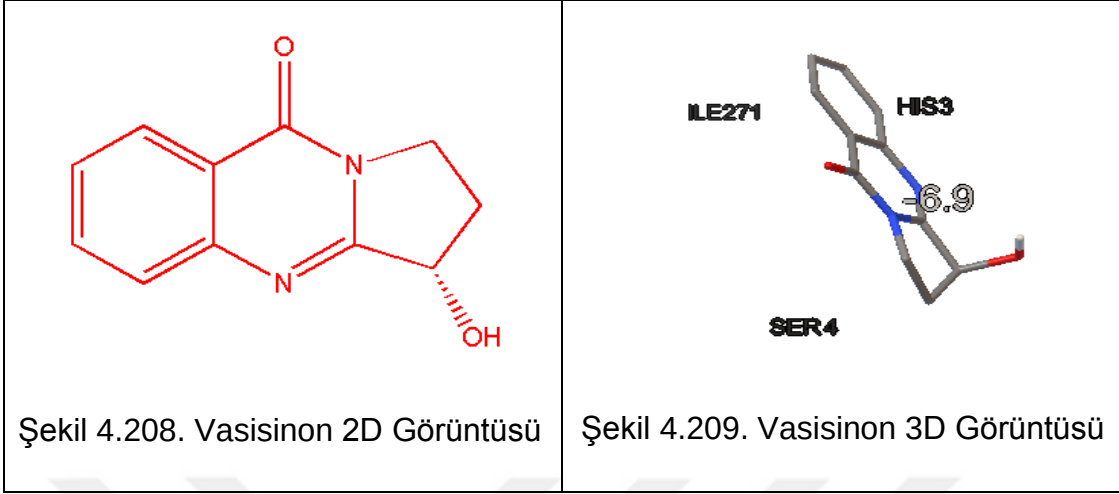
Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.207.).



Şekil 4.207. Vasisinon Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; ILE271; HIS3 ve SER4'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü

yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.208. ve Şekil 4.209.). Bağlanma afinitesi ise, **-6.9 kcal/mol**'dür.



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **9.35 μM** bulunmuştur.

4.3.2.3. Gelincik (Papaver Rose)

4.3.2.3.1. Rodin

Doking işlemi için *Vina* programı kullanılarak Gelincik bitkisindeki rhoeadine ligandı ile MOR doking hesaplaması yapılmıştır. Belirttiğimiz dosyalar oluşturularak doking işlemi yapıldı, mümkün olabilecek konformasyonlar *AutoDock Vina* programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4.210.).

```

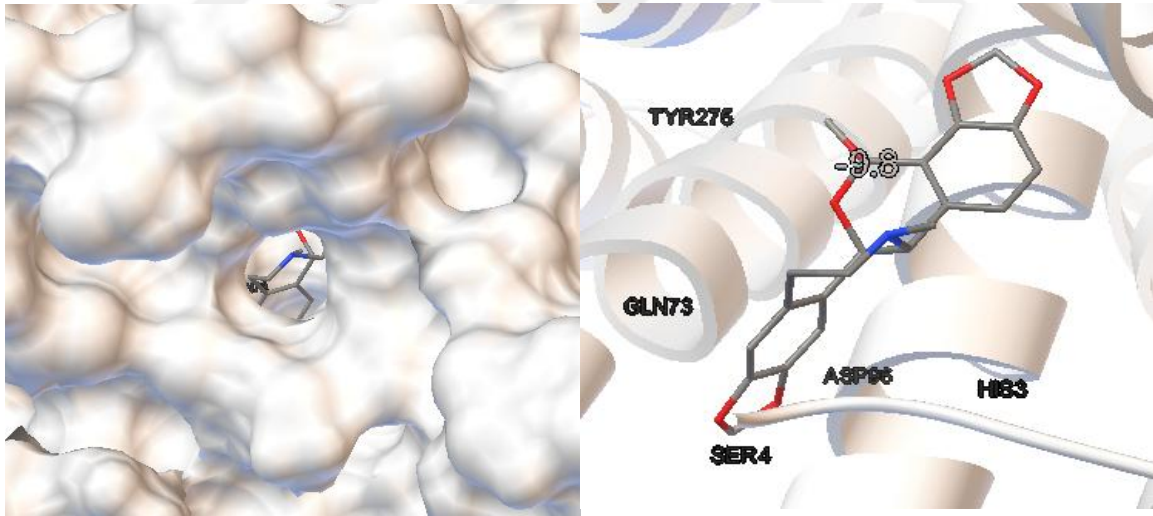
log - Not Defteri
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
#####
# If you used AutoDock vina in your work,
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and a
# with a new scoring function, efficient o
# multithreading, Journal of Computational
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for m
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 1157044096
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1     | -9.8      | 0.000     | 0.000
2     | -9.2      | 2.526     | 4.266
writing output ... done.

```

Şekil 4.210. Rodin log Dosyası

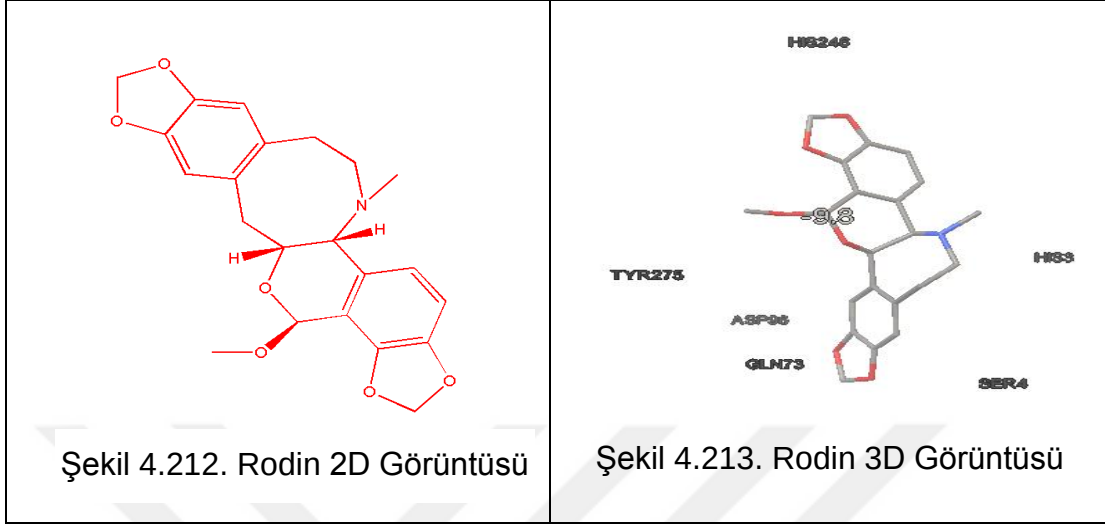
Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.211).



Şekil 4.211. Rodin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; HIS246; TYR275; ASP96; HIS3; GLN73 ve SER4'dür. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT

kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.212. ve Şekil 4.213.). Bağlanma afinitesi ise, **-9.3 kcal/mol**'dür



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **0.0717 μM** bulunmuştur.

4.3.2.3.2. Rojenin

Program tarafından vasisin yapısı için girilen konfigürasyon dosyası ile doking sonrası log dosyası oluşturulmuştur. Log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (Şekil 4.214).

```

log - Not Defteri
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
#####
# If you used AutoDock Vina in your work,
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and a
# with a new scoring function, efficient o
# multithreading, Journal of Computational
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for m
#####

Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -1757470196
Performing search ... done.
Refining results ... done.

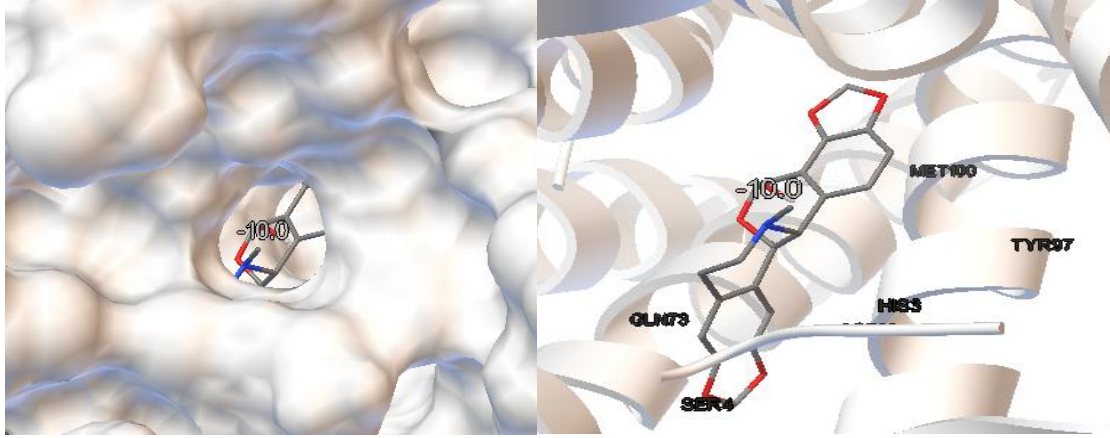
mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      -10.0      0.000      0.000
2      -9.6      2.733      4.322
3      -8.4      3.391      5.912
4      -8.3      3.094      7.724

writing output ... done.

```

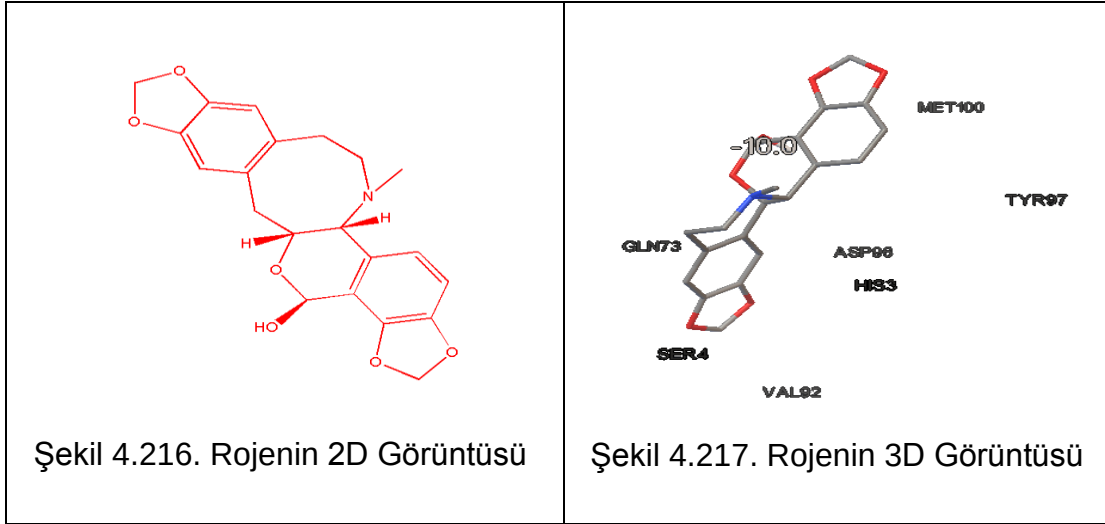
Şekil 4.214. Rojenin log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.215)



Şekil 4.215. Rojenin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; MET100; GLN73; TYR97; ASP96; HIS3; SER4 ve VAL92'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.216. ve Şekil 4.217.). Bağlanma afinitesi ise, **-8.6 kcal/mol**'dür



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **0.0516 μM** bulunmuştur.

4.3.2.3.3. Berberin

Berberine yapısının dokingi için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametresi diğer dokingler ile aynı hazırlanarak log dosyasında olabilecek konformasyonlar belirlenmiştir (Şekil 4.218.).

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

#####

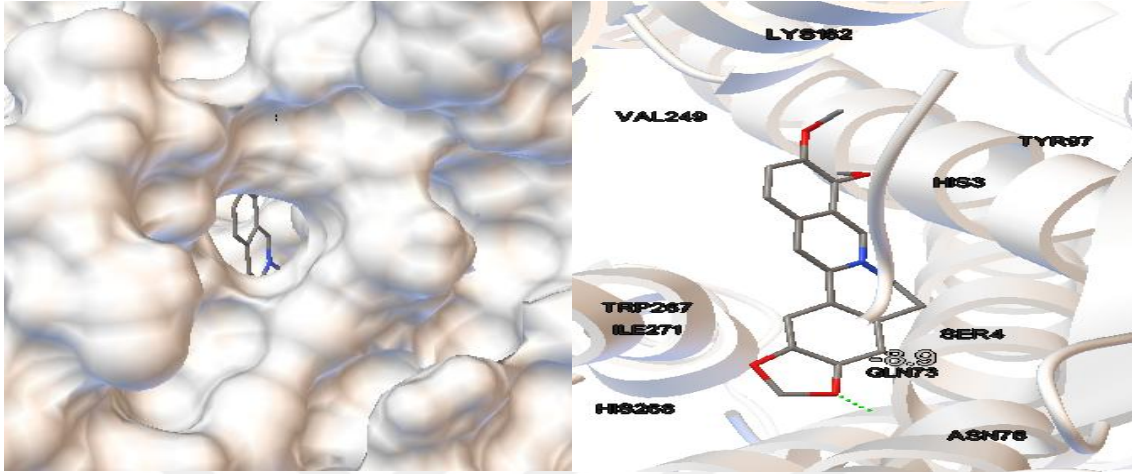
Detected 8 CPUs
 Reading input ... done.
 Setting up the scoring function ... done.
 Analyzing the binding site ... done.
 Using random seed: -1530865328
 Performing search ... done.
 Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.5	0.000	0.000
2	-7.5	3.748	5.637
3	-7.4	4.846	6.899
4	-7.3	13.952	15.341
5	-7.3	2.861	6.934
6	-7.2	1.227	1.517
7	-7.2	5.510	8.627
8	-7.2	5.535	8.530
9	-7.2	1.273	7.599
10	-7.1	9.501	11.458
11	-7.1	1.949	8.182
12	-7.1	1.979	8.264
13	-7.1	14.674	17.497
14	-7.1	10.069	12.350
15	-7.0	14.078	17.043
16	-7.0	5.695	8.738
17	-7.0	2.088	2.870
18	-6.9	6.871	9.687
19	-6.8	7.850	10.102
20	-6.7	3.674	7.945

writing output ... done.

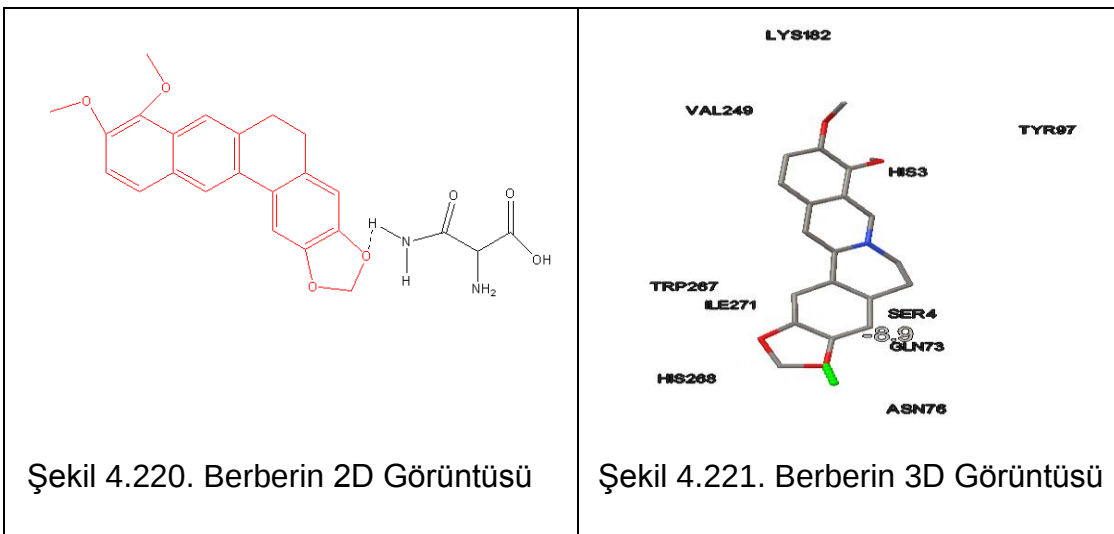
Şekil 4.218. Berberine log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.219.).



Şekil 4.219. Berberin Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; LYS182; VAL249; TYR97; HIS3; TRP267; SER4; GLN73; HIS268 ve ASN76'dır. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede bir adet hidrojen bağı yaptığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.220. ve Şekil 4.221.). Bağlanma afinitesi ise, **-8.9 kcal/mol**'dür



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

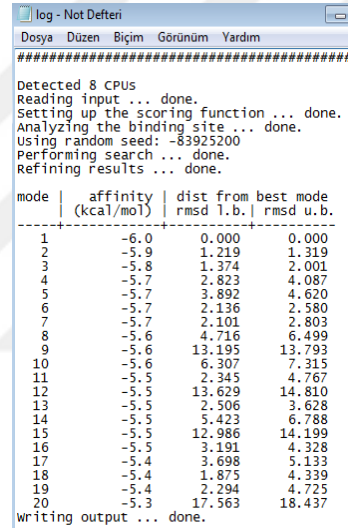
$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **0.325 μM** bulunmuştur.

4.3.2.4. Çörek Otu (*Nigella Sativa*)

4.3.2.4.1. Karvakrol

Doking işlemi için *Vina* programı kullanılarak Çörek otu bitkisindeki karvakrol ligandı ile MOR doking hesaplaması yapılmıştır. Belirttiğimiz dosyalar oluşturularak doking işlemi yapıldı, mümkün olabilecek konformasyonlar *AutoDock Vina* programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4.222.).



```

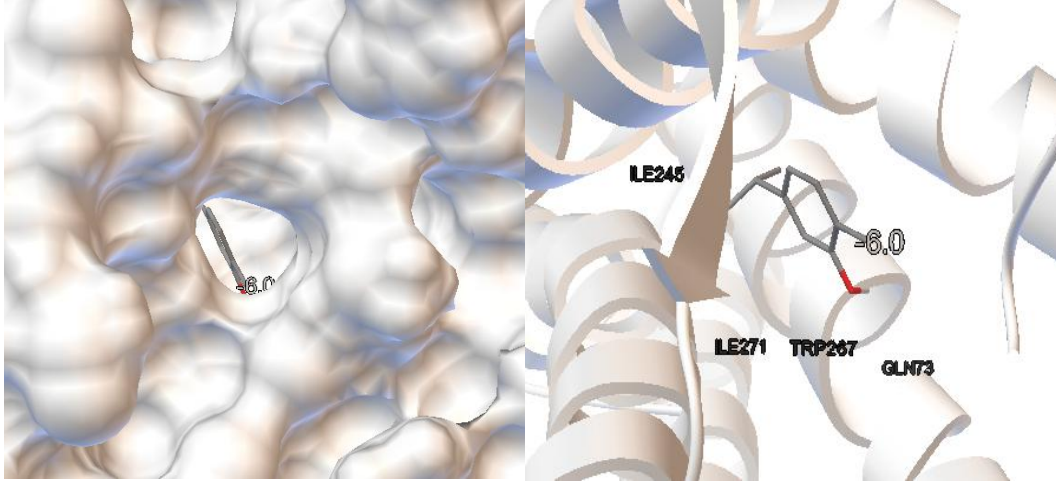
log - Not Defteri
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -83925200
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----|-----|-----|-----
1      | -6.0      | 0.000     | 0.000
2      | -5.9      | 1.219     | 1.319
3      | -5.8      | 1.374     | 2.001
4      | -5.7      | 2.823     | 4.087
5      | -5.7      | 3.892     | 4.620
6      | -5.7      | 2.136     | 2.580
7      | -5.7      | 2.101     | 2.803
8      | -5.6      | 4.716     | 6.499
9      | -5.6      | 13.195    | 13.793
10     | -5.6      | 6.307     | 7.315
11     | -5.5      | 2.345     | 4.767
12     | -5.5      | 13.629    | 14.810
13     | -5.5      | 2.506     | 3.628
14     | -5.5      | 5.423     | 6.788
15     | -5.5      | 12.986    | 14.199
16     | -5.5      | 3.191     | 4.328
17     | -5.4      | 3.698     | 5.133
18     | -5.4      | 1.875     | 4.339
19     | -5.4      | 2.294     | 4.725
20     | -5.3      | 17.563    | 18.437
writing output ... done.

```

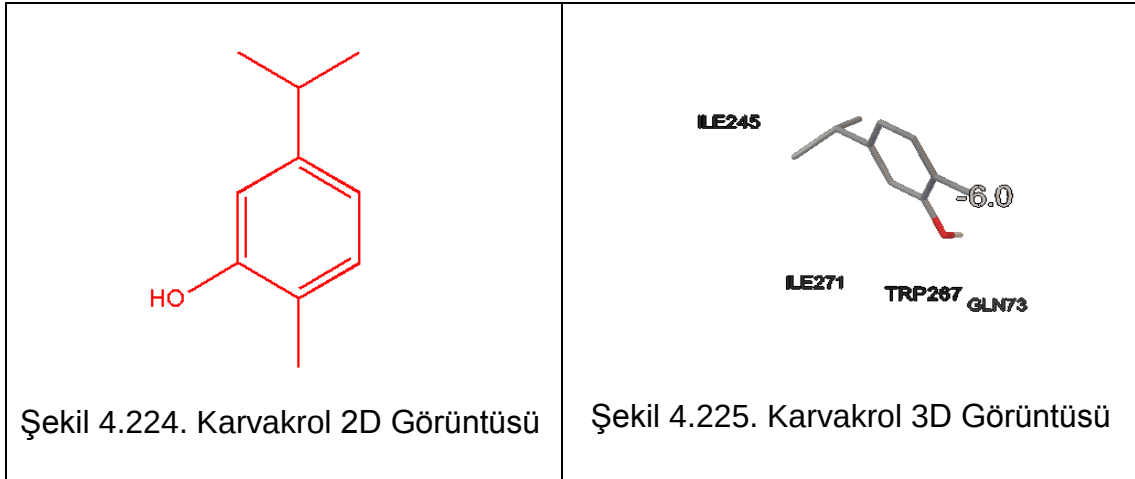
Şekil 4.222. Karvakrol log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.223.).



Şekil 4.223. Karvakrol Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; ILE245; ILE271; TRP267 ve GLN73'dür. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede bir adet hidrojen bağı yaptığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.224. ve Şekil 4.225.). Bağlanma afinitesi ise, **-6.0 kcal/mol**'dür



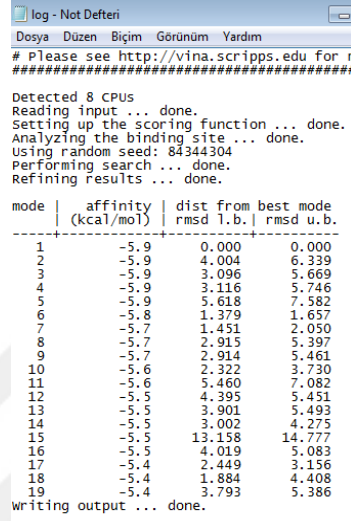
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **42.3 μM** bulunmuştur.

4.3.2.4.2. Karvon

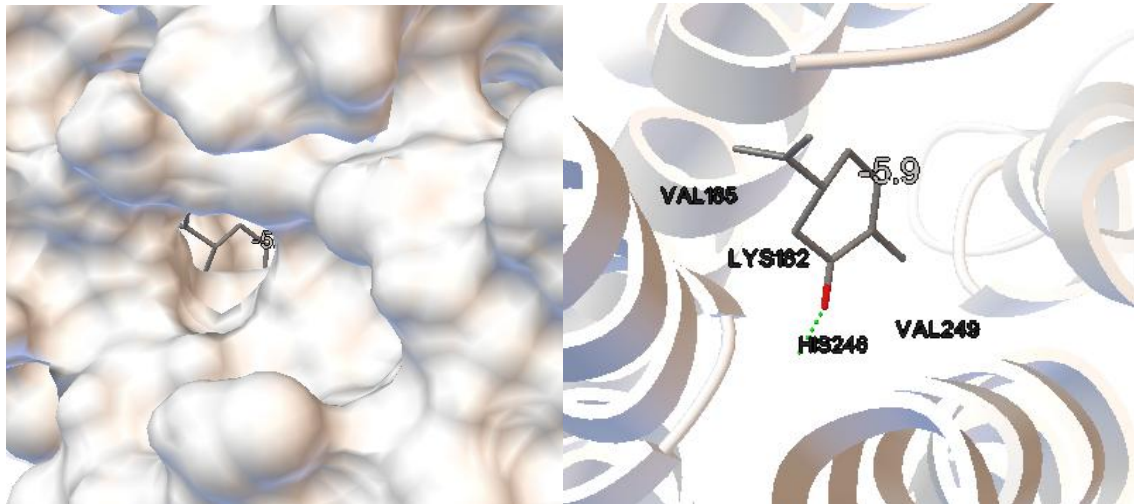
Karvon yapısının dokingi için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametresi diğer dokingler ile aynı hazırlanarak log dosyasında olabilecek konformasyonlar belirlenmiştir (Şekil 4.226.).



mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-5.9	0.000	0.000
2	-5.9	4.004	6.339
3	-5.9	3.096	5.669
4	-5.9	3.116	5.746
5	-5.9	5.618	7.582
6	-5.8	1.379	1.657
7	-5.7	1.451	2.050
8	-5.7	2.915	5.397
9	-5.7	2.914	5.461
10	-5.6	2.322	3.730
11	-5.6	5.460	7.082
12	-5.5	4.395	5.451
13	-5.5	3.901	5.493
14	-5.5	3.002	4.275
15	-5.5	13.158	14.777
16	-5.5	4.019	5.083
17	-5.4	2.449	3.156
18	-5.4	1.884	4.408
19	-5.4	3.793	5.386

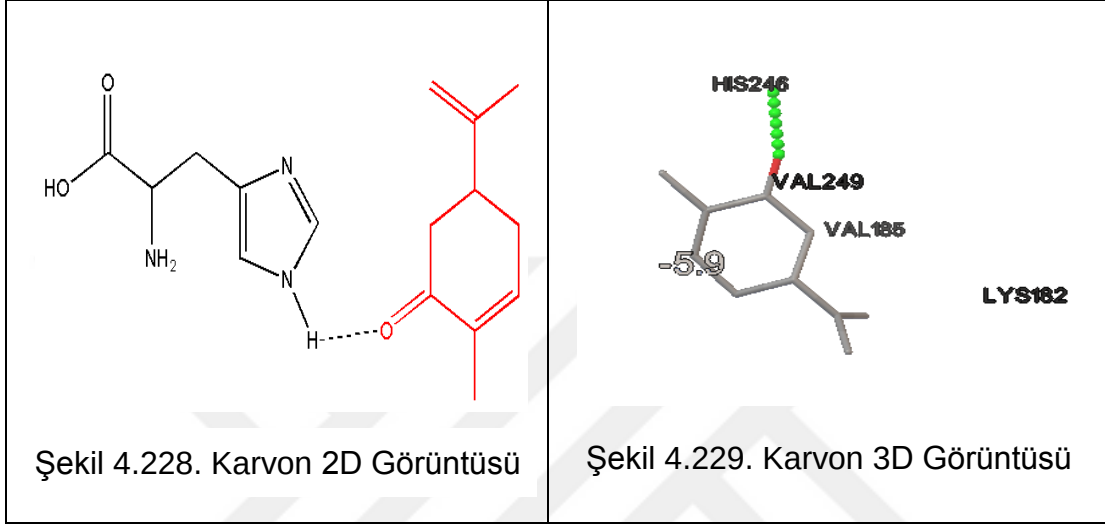
Şekil 4.226. Karvon log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.227)



Şekil 4.227. Karvon doking görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; MET151; ILE296; TRP293; ILE322 ve GLY325'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede bir adet hidrojen bağı yaptığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.163. ve Şekil 4.164.). Bağlanma afinitesi ise, **-5.9 kcal/mol**'dür



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **50.1 μM** bulunmuştur.

4.3.2.4.3. p-Simen

p-cymen yapısının dokingi için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametresi diğer dokingler ile aynı hazırlanarak log dosyasında olabilecek konformasyonlar belirlenmiştir (Şekil 4.230.).

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

#####

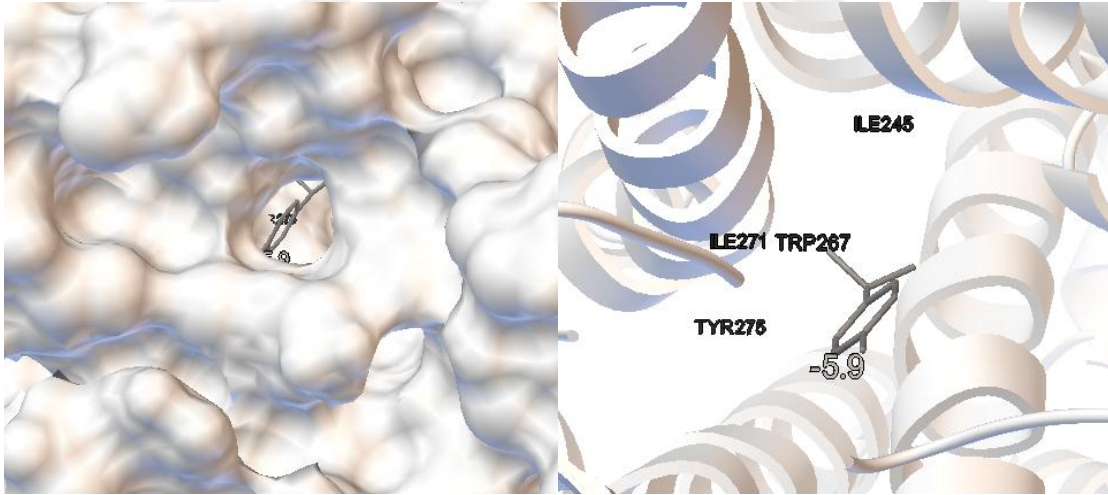
Detected 8 CPUs
 Reading input ... done.
 Setting up the scoring function ... done.
 Analyzing the binding site ... done.
 Using random seed: 570206096
 Performing search ... done.
 Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.
1	-5.9	0.000 0.000
2	-5.9	0.003 1.528
3	-5.8	0.466 1.138
4	-5.8	0.464 1.902
5	-5.7	2.080 4.320
6	-5.7	2.084 4.333
7	-5.7	1.471 2.157
8	-5.7	1.459 2.500
9	-5.6	2.841 4.409
10	-5.6	13.320 14.726
11	-5.6	13.347 14.709
12	-5.5	12.621 13.345
13	-5.5	12.614 13.386
14	-5.5	2.831 4.751
15	-5.4	13.059 14.370
16	-5.4	12.749 14.072
17	-5.4	6.509 7.444
18	-5.4	1.658 4.430
19	-5.4	1.645 4.285
20	-5.4	0.775 4.554

writing output ... done.

Şekil 4.230. p-Simen log Dosyası

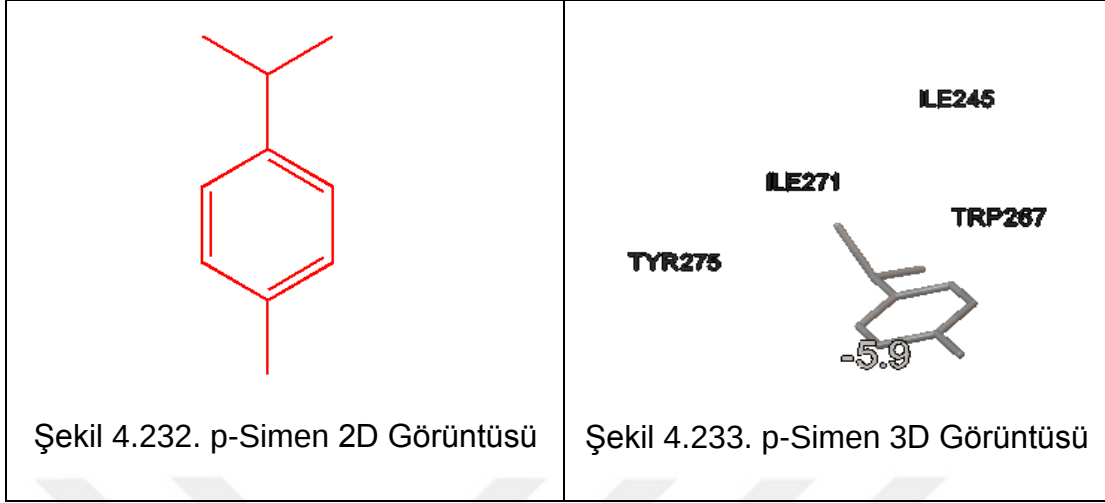
Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.231.).



Şekil 4.231. p-Simen Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; ILE245; ILE271; TRP267 ve TYR275'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT

kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.232. ve Şekil 4.233.). Bağlanma afinitesi ise, **-5.9 kcal/mol**'dür.



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **50.1 μM** bulunmuştur.

4.3.2.4.4. Timol

Timol ligandı ile MOR için *AutoDock Vina* ile yapılan doking sonucunda log dosyası elde edilmiştir ve konformasyonların bağlanma afiniteleri en yüksekten en düşüğe olacak şekilde log dosyasında sıralanmıştır (Şekil 4.234).

```

log - Not Defteri
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
#
# Please see http://vina.scripps.edu for m
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 1587450660
Performing search ... done.
Refining results ... done.

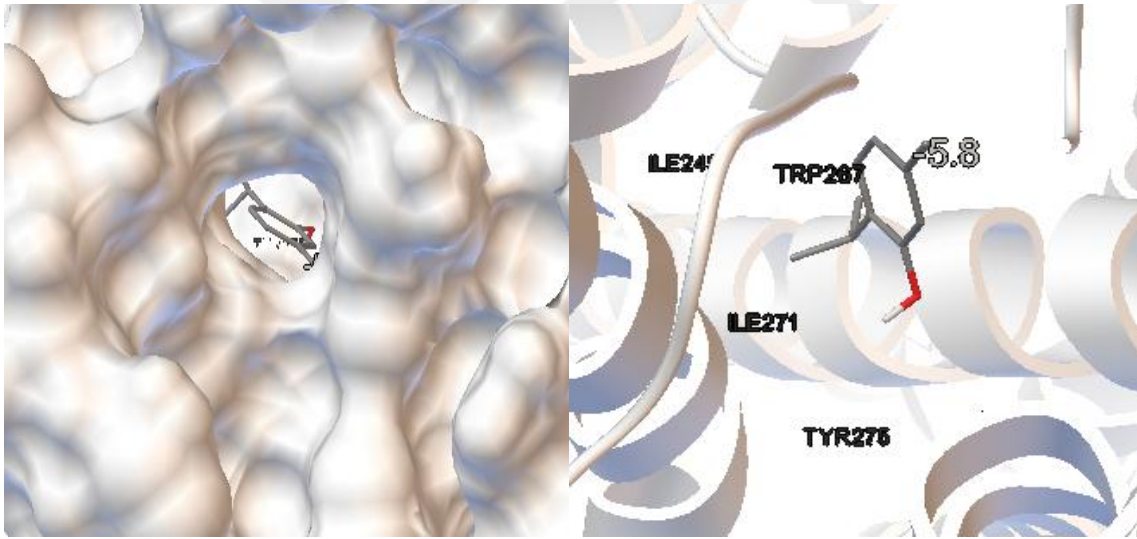
mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----|-----|-----|-----
1      | -5.8      | 0.000     | 0.000
2      | -5.7      | 1.725     | 2.455
3      | -5.7      | 3.063     | 4.298
4      | -5.5      | 6.100     | 7.646
5      | -5.5      | 3.400     | 4.759
6      | -5.5      | 5.432     | 6.342
7      | -5.4      | 6.568     | 7.308
8      | -5.4      | 5.187     | 6.816
9      | -5.4      | 4.461     | 5.569
10     | -5.4      | 2.380     | 4.642
11     | -5.4      | 3.284     | 4.863
12     | -5.4      | 2.259     | 4.445
13     | -5.3      | 1.331     | 4.185
14     | -5.3      | 1.821     | 4.591
15     | -5.3      | 2.677     | 3.614
16     | -5.3      | 3.291     | 3.991
17     | -5.2      | 2.073     | 4.238
18     | -5.2      | 2.772     | 3.952

writing output ... done.

```

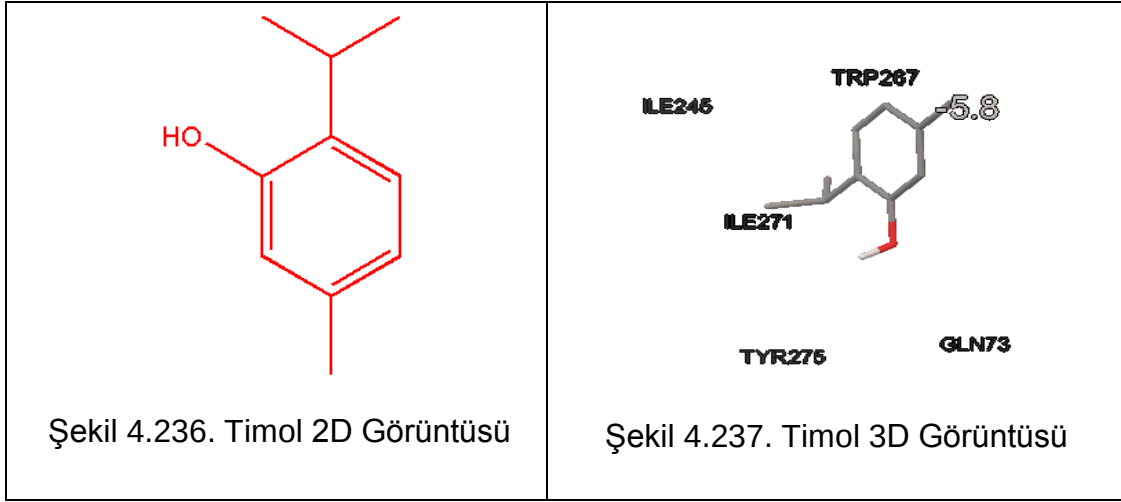
Şekil 4.234. Timol log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.235.)



Şekil 4.235. Timol Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; TRP267; ILE245; ILE271; TYR275 ve GLN73'dür. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.236. ve Şekil 4.237.). Bağlanma afinitesi ise, **-5.8 kcal/mol**'dür.



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **59.4 μM** bulunmuştur.

4.3.2.4.5. Timokinon

Timokinon yapısının dokingi için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametresi diğer dokingler ile aynı hazırlanarak log dosyasında olabilecek konformasyonlar belirlenmiştir (Şekil 4.238.).

log - Not Defteri

Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım

#####

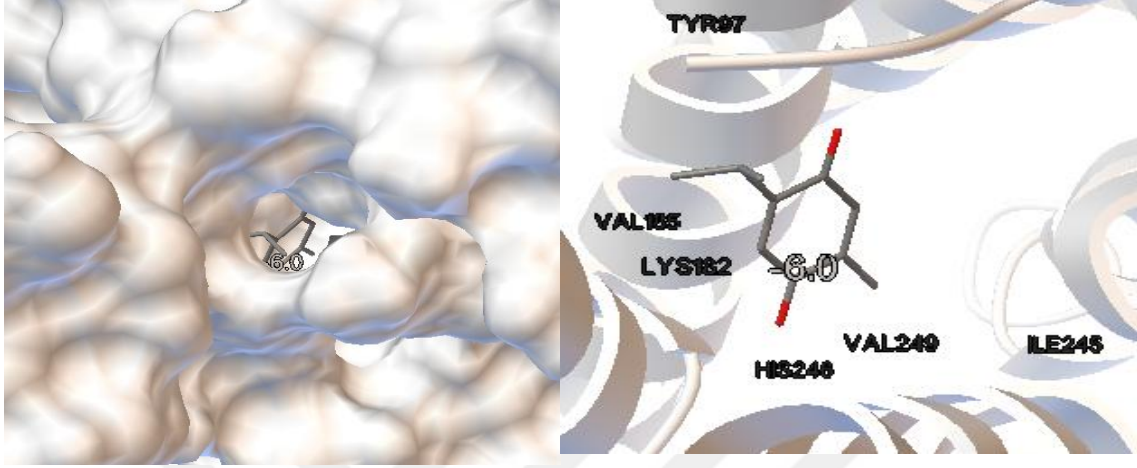
Detected 8 CPUs
 Reading input ... done.
 Setting up the scoring function ... done.
 Analyzing the binding site ... done.
 Using random seed: -862441416
 Performing search ... done.
 Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-6.0	0.000	0.000
2	-6.0	4.336	6.838
3	-6.0	2.734	5.199
4	-5.8	2.432	5.298
5	-5.8	2.384	4.045
6	-5.7	8.667	10.340
7	-5.7	7.584	9.297
8	-5.7	1.394	4.020
9	-5.7	1.765	4.660
10	-5.6	3.127	4.981
11	-5.6	3.802	6.099
12	-5.6	2.595	5.024
13	-5.6	4.838	6.643
14	-5.5	2.715	3.968
15	-5.5	1.626	4.187
16	-5.5	1.209	2.978
17	-5.5	2.601	4.498
18	-5.5	7.461	9.490
19	-5.4	3.151	5.325
20	-5.4	7.303	8.777

writing output ... done.

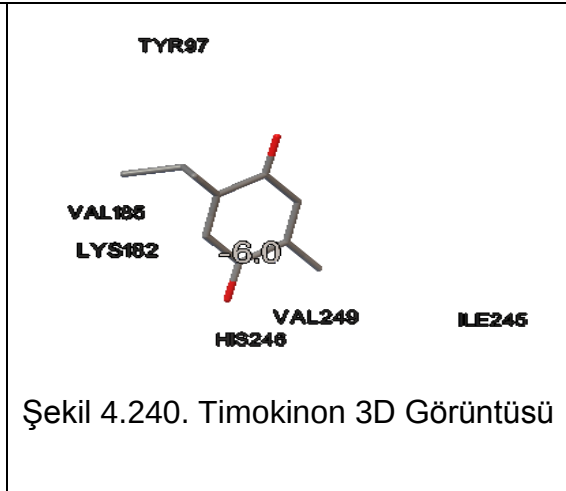
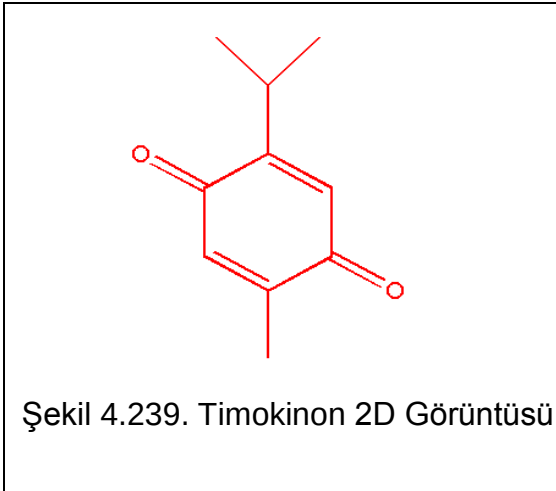
Şekil 4.238. Timokinon log dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.239.).



Şekil 4.239. Timokinon doking görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; TYR97; VAL185; LYS182; HIS246; VAL249 ve ILE245'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.163. ve Şekil 4.164.). Bağlanma afinitesi ise, **-6.0 kcal/mol**'dür



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \quad (R= 1.986 \text{ cal/mol.K; } T= 300 \text{ K})$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **42.3 μM** bulunmuştur.

4.3.2.4.6. Timohidrokinon

Program tarafından timohidrokinon yapısı için girilen konfigürasyon dosyası ile doking sonrası log dosyası oluşturulmuştur. Log dosyasında olası konformasyonlar sıralanmıştır (Şekil 4.241).

```

log - Not Defteri
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -862441416
Performing search ... done.
Refining results ... done.

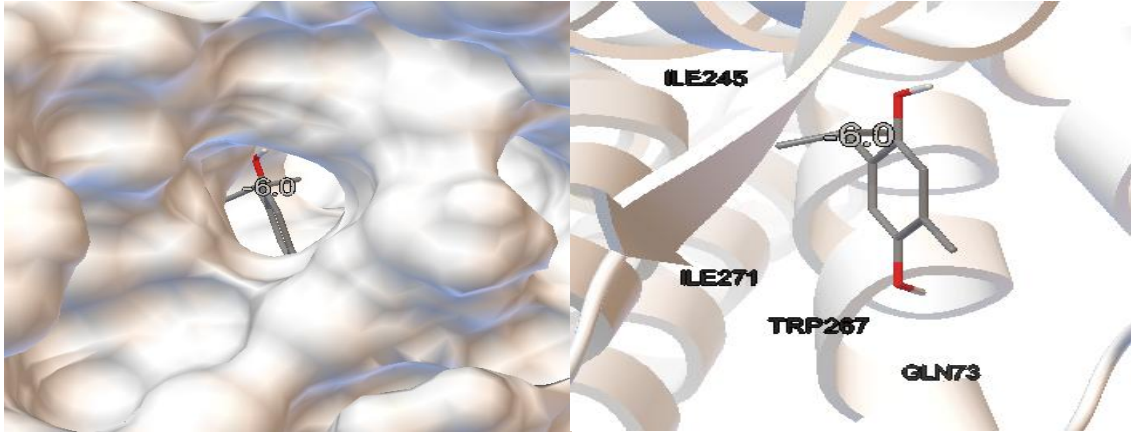
mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1     | -6.0      | 0.000     | 0.000
2     | -6.0      | 4.336     | 6.838
3     | -6.0      | 2.754     | 5.199
4     | -5.8      | 2.452     | 5.298
5     | -5.8      | 2.384     | 4.045
6     | -5.7      | 8.667     | 10.340
7     | -5.7      | 7.584     | 9.297
8     | -5.7      | 1.394     | 4.020
9     | -5.7      | 1.765     | 4.660
10    | -5.6      | 3.127     | 4.981
11    | -5.6      | 3.802     | 6.099
12    | -5.6      | 2.595     | 5.024
13    | -5.6      | 4.838     | 6.643
14    | -5.5      | 2.715     | 3.968
15    | -5.5      | 1.626     | 4.187
16    | -5.5      | 1.209     | 2.978
17    | -5.5      | 2.601     | 4.498
18    | -5.5      | 7.461     | 9.490
19    | -5.4      | 3.151     | 5.325
20    | -5.4      | 7.303     | 8.777

writing output ... done.

```

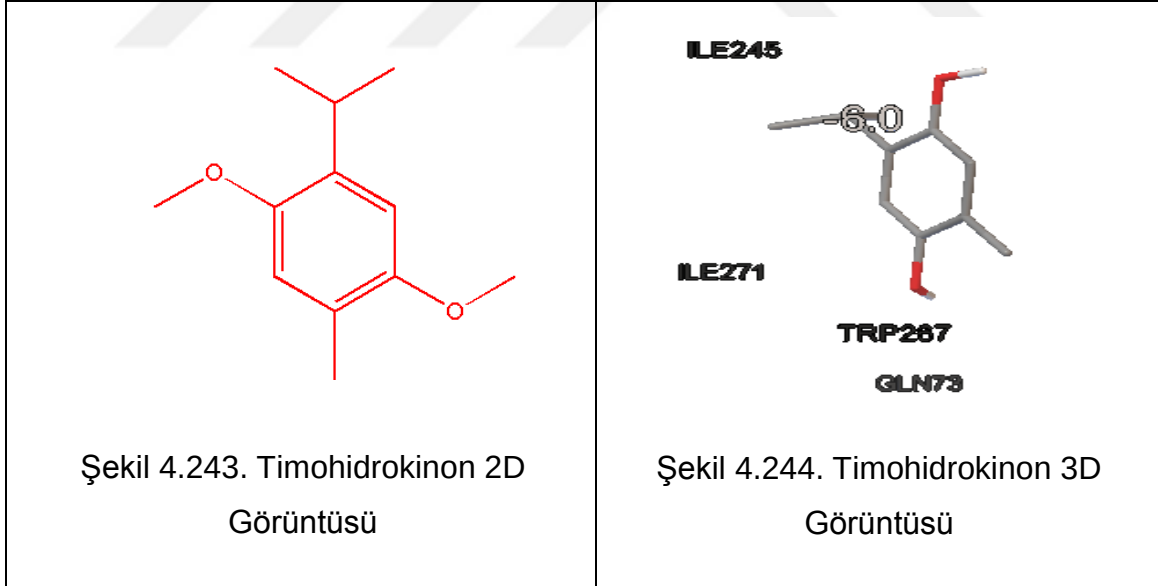
Şekil 4.241. Timohidrokinon log dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.242.).



Şekil 4.242. Timohidrokinon Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; ILE245; ILE271; TRP267 ve GLN73'dür. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.243. ve Şekil 4.244.). Bağlanma afinitesi ise, **-6.0 kcal/mol**'dür.



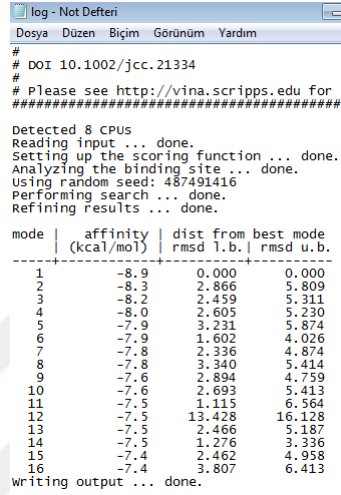
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \text{ (R= 1.986 cal/mol.K; T= 300 K)}$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **42.3 μM** bulunmuştur.

4.3.2.4.7. Ditimokinon

Tüm dokingler için aynı olarak hazırlanan konfigürasyon dosyası ditimokinon için de hazırlanmıştır. *AutoDock Vina* programı tarafından log dosyası oluşturulmuştur (Şekil 4.245.).



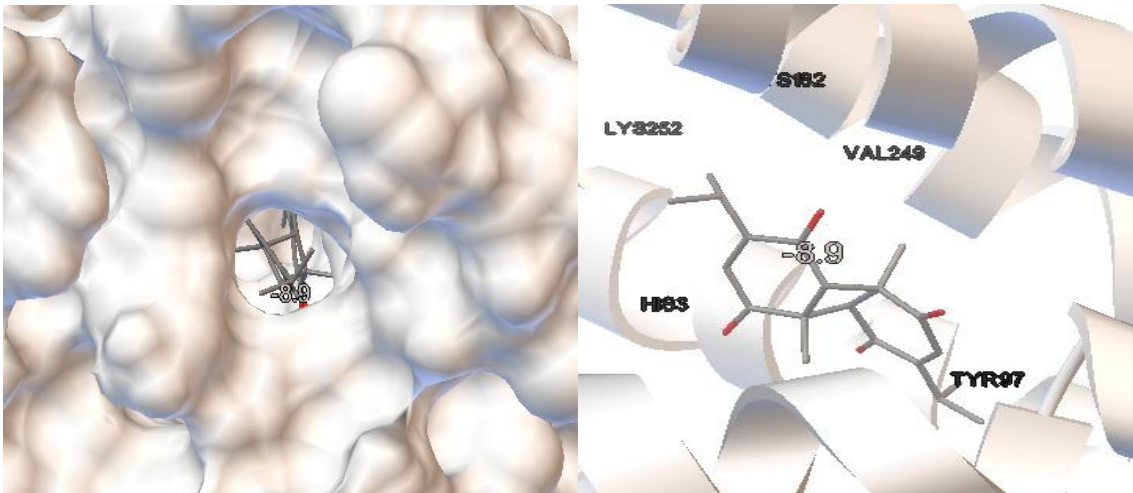
```
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 487491416
Performing search ... done.
Refining results ... done.
```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-8.9	0.000	0.000
2	-8.3	2.866	5.809
3	-8.2	2.459	5.311
4	-8.0	2.605	5.230
5	-7.9	3.231	5.874
6	-7.9	1.602	4.026
7	-7.8	2.336	4.874
8	-7.8	3.340	5.414
9	-7.6	2.894	4.759
10	-7.6	2.693	5.413
11	-7.5	1.115	6.564
12	-7.5	13.428	16.128
13	-7.5	2.466	5.187
14	-7.5	1.276	3.336
15	-7.4	2.462	4.958
16	-7.4	3.807	6.413

```
writing output ... done.
```

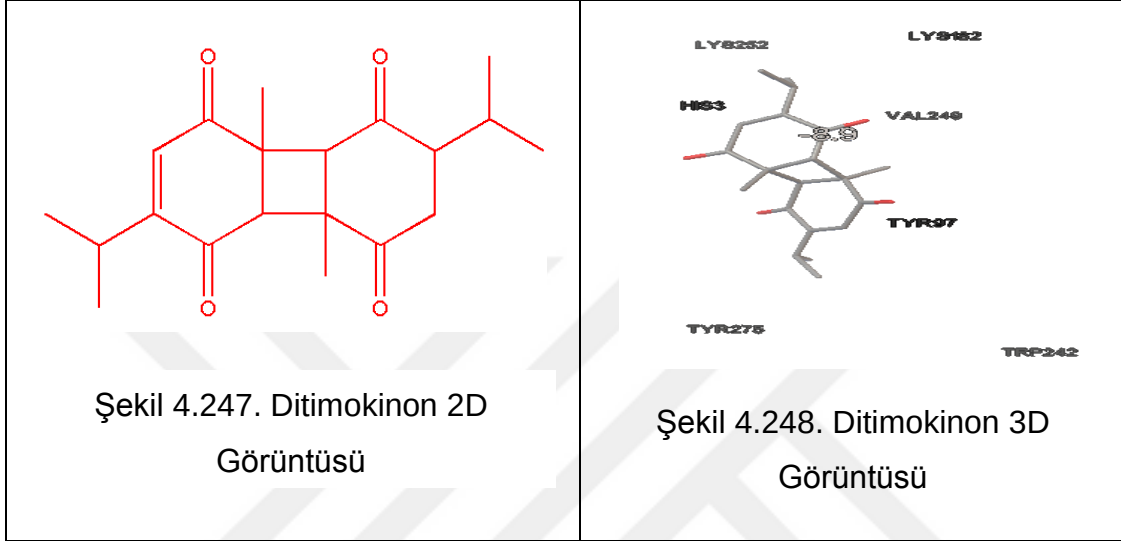
Şekil 4.245. Ditimokinon log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.246.).



Şekil 4.246.Ditimokinon Doking Görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; LYS252; LYS182; HIS3; VAL249; TYR97; TYR275 ve TRP242'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.247. ve Şekil 4.248.). Bağlanma afinitesi ise, **-8.9 kcal/mol**'dür.



Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \text{ (R= 1.986 cal/mol.K; T= 300 K)}$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **0.325 μM** bulunmuştur.

4.3.2.4.8. İzokinon

İsokinon yapısının dokingi için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametresi diğer dokingler ile aynı hazırlanarak log dosyasında olabilecek konformasyonlar belirlenmiştir (Şekil 4.249.).

```

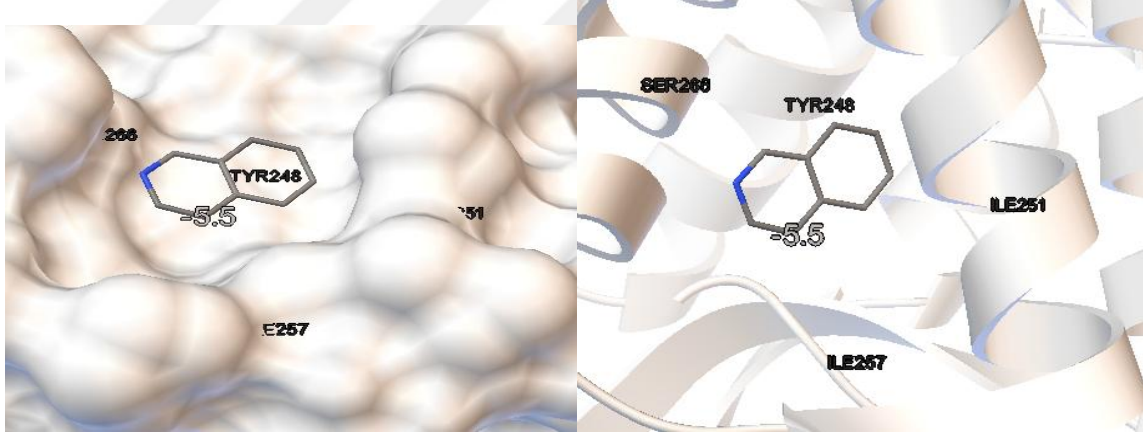
log - Not Defteri
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -301420912
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1     | -5.9      | 0.000     | 0.000
2     | -5.9      | 0.572     | 2.052
3     | -5.6      | 3.685     | 5.023
4     | -5.4      | 1.542     | 1.742
5     | -5.4      | 2.364     | 4.761
6     | -5.4      | 1.658     | 3.439
7     | -5.3      | 1.687     | 3.995
8     | -5.3      | 16.016    | 17.314
9     | -5.3      | 1.520     | 1.712
10    | -5.3      | 16.070    | 17.356
11    | -5.3      | 3.582     | 5.837
12    | -5.2      | 3.633     | 5.045
13    | -5.2      | 3.310     | 5.066
14    | -5.2      | 2.511     | 4.812
15    | -5.1      | 3.678     | 5.982
16    | -5.1      | 2.351     | 3.514
17    | -5.1      | 15.691    | 16.488
18    | -5.0      | 4.229     | 5.485
19    | -5.0      | 15.711    | 16.441
20    | -5.0      | 1.842     | 3.879
writing output ... done.

```

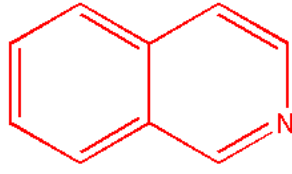
Şekil 4.249. İzokinon log Dosyası

Bu konformasyonların bağlanma enerjileri ve görsel değerlendirmeleri dikkate alındığında uygun konformasyonun doking sonrası görüntüsü ve çevredeki aminoasitleri incelenmiştir (Şekil 4.250.)

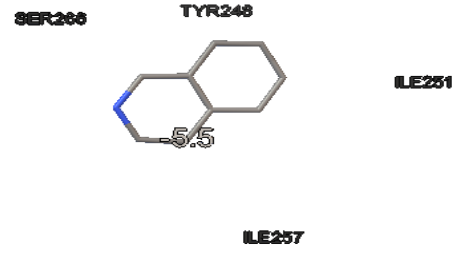


Şekil 4.250. İzokinon doking görüntüsü

Konformasyon incelendiğinde yerleştiği aktif bölgedeki aminoasitler; SER266; TYR248; ILE251 ve ILE257'dir. Konformasyonun aktif bölge cebine tam olarak yerleştiği ve bu aminoasitler ile van der Waals etkileşiminde bulunduğu görülmektedir. Konformasyonun aktif bölgede hidrojen bağı yapmadığı ADT kullanıcı ara yüzü yardımıyla gözlenmiştir (Şekil 4.163. ve Şekil 4.164.). Bağlanma afinitesi ise, **-5.5 kcal/mol**'dür.



Şekil 4.251. İzokinon 2D Görüntüsü



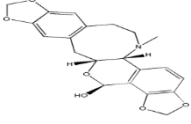
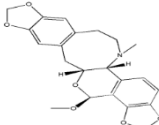
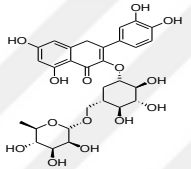
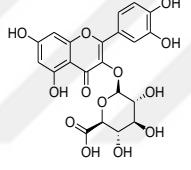
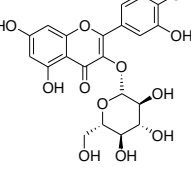
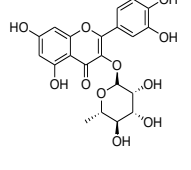
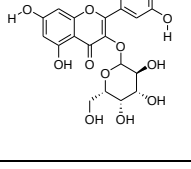
Şekil 4.252. İzokinon 3D Görüntüsü

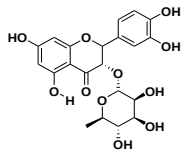
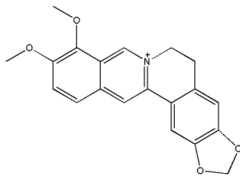
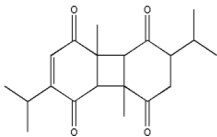
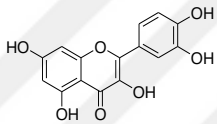
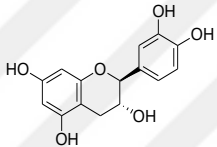
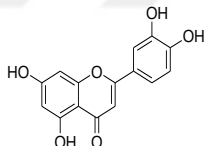
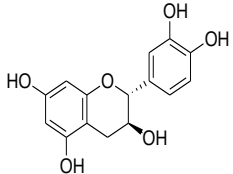
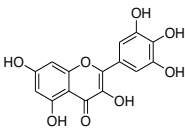
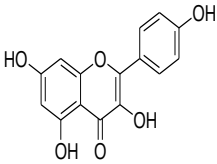
Tüm sonuçlar K_i cinsinden de analiz edilmiştir. *AutoDock Vina* programı log dosyasında bize ΔG_B bağlanma enerjisini vermektedir. Hesaplama için dikkate alınacak formül;

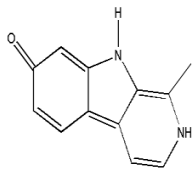
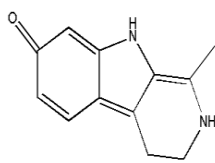
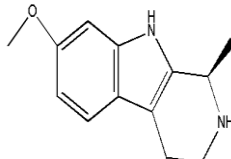
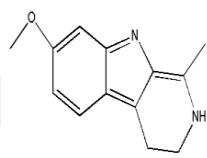
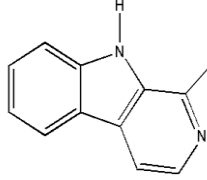
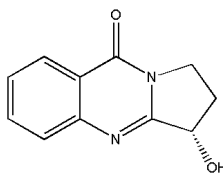
$$\Delta G_B = R.T.\ln K_i \text{ (R= 1.986 cal/mol.K; T= 300 K)}$$

Buradan; *Vina* hesaplamalarına göre K_i değeri **98.1 μM** bulunmuştur.

Tablo 4.2 Fitokimyasalların Seri Halinde 5C1M (Agonist) Sonuçları

Teorik sıra	Bitkideki ligand yapısı	Molekül yapısı	Bağlanma enerjisi (kcal/mol)	Ki (hesaplanan) (μM)
1	Rojenin		-10.0	0.0516
2	Rodin		-9.8	0.0717
3	Rutin		-9.5	0.119
4	Mikuelianin		-9.5	0.119
5	İzokuersetin		-9.5	0.119
6	Kuersitrin		-9.3	0.116
7	Hiperozid		-9.1	0.234

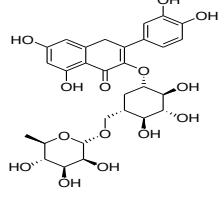
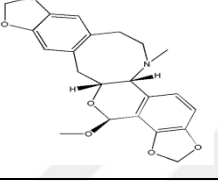
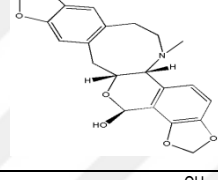
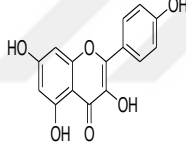
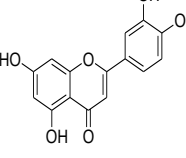
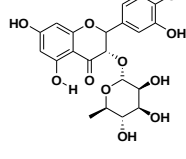
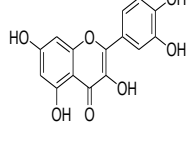
8	Astilbin		-8.9	0.325
9	Berberin		-8.9	0.325
10	Ditimokinon		-8.9	0.325
11	Kuersetin		-8.7	0.456
12	Epikatekin		-8.4	0.752
13	Luteolin		-8.3	0.892
14	Katekin		-8.3	0.892
15	Mirisetin		-8.2	1.06
16	Kaemferol		-8.1	1.24

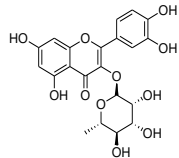
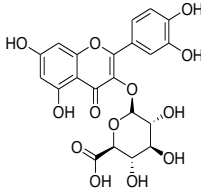
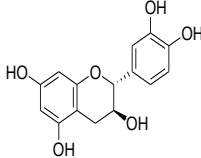
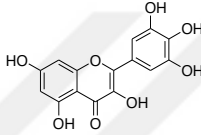
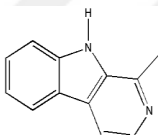
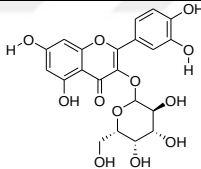
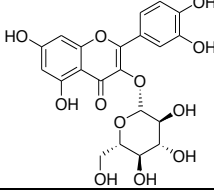
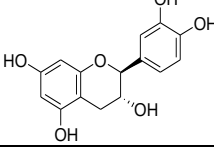
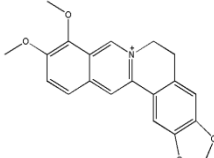
17	Harmol		-7.1	6.65
18	Harmalol		-7.1	6.65
19	Tetrahydroharmin		-7.0	7.89
20	Harmalin		-6.9	9.35
21	Harman		-6.9	9.35
22	Vasisinon		-6.9	9.35

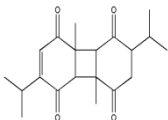
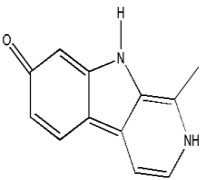
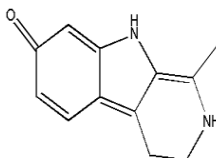
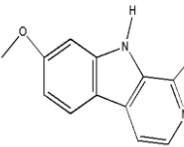
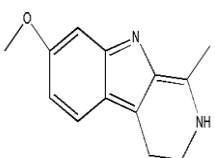
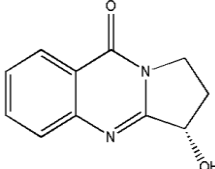
Morfin ΔG_B ; -8.2 kcal/mol

Metadon ΔG_B ; -7.3 kcal/mol

Tablo 4.3 Fitokimyasalların Seri Halinde 4DKL (Antagonist) Sonuçları

Teorik sıra	Bitkideki ligand yapısı	Molekül yapısı	Bağlanma enerjisi kcal/mol	Ki (hesaplanan) (μM)
1	Rutin		-8.8	0.385
2	Rodin		-8.7	0.456
3	Rojenin		-8.6	0.541
4	Kaemferol		-8.1	1.24
5	Luteolin		-8.0	1.47
6	Astilbin		-8.0	1.47
7	Kuersetin		-7.8	2.06

8	Kuersitrin		-7.8	2.06
9	Mikuelianin		-7.8	2.06
10	Katekin		-7.7	2.45
11	Mirisetin		-7.7	2.45
12	Harman		-7.6	2.90
13	Hiperozid		-7.6	2.90
14	İzokuersetin		-7.6	2.90
15	Epikatekin		-7.6	2.90
16	Berberin		-7.5	3.40

17	Ditimokinon		-7.5	3.40
18	Harmol		-7.3	4.78
19	Harmalol		-7.2	5.67
20	Harmin		-7.0	7.89
21	Harmalin		-6.9	9.35
22	Vasisinon		-6.9	9.35

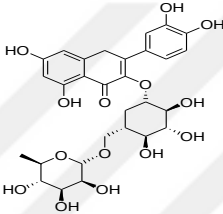
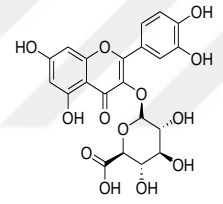
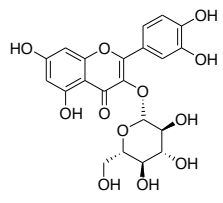
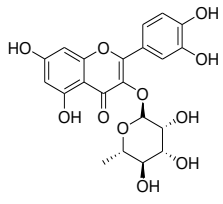
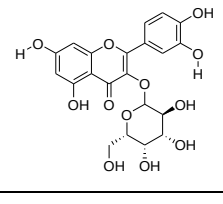
Naltrekson ΔG_B ; -9.2 kcal/mol

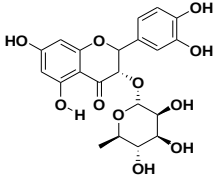
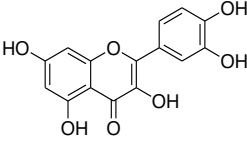
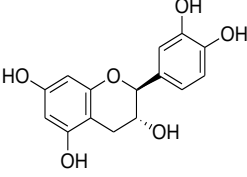
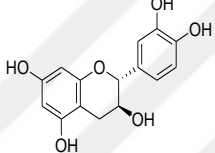
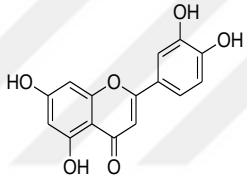
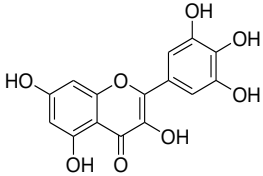
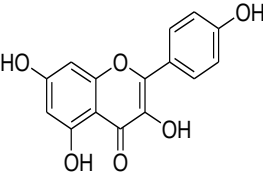
Nalokson ΔG_B ; -8.4 kcal/mol

4.3.1. Karşılaştırma

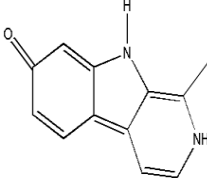
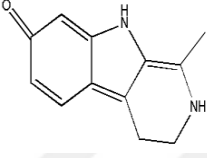
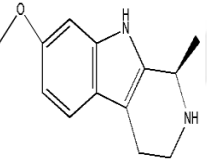
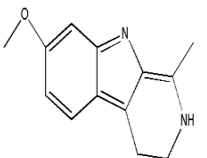
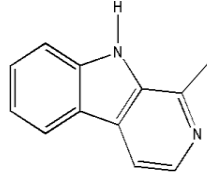
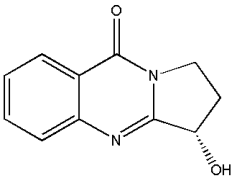
Sarı kantaron, Üzerlik, Gelincik ve Çörek otu bitkilerinin içindeki fitokimyasalların 4DKL (antagonist) ve 5C1m (agonist) pdb kodları ile yapılmış doking sonuçları aşağıdaki tablolarda karşılaştırılmıştır.

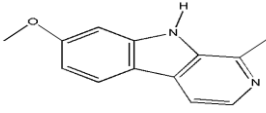
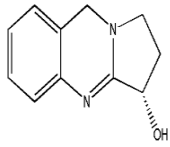
Tablo 4.4 Sarı Kantaron 5C1M (Agonist), 4DKL (Antagonist) Doking Sonuçları

Teorik sıra	Bitkideki ligand yapısı	Molekül yapısı	Bağlanma enerjisi kcal/mol	
			5C1M	4DKL
1	Rutin		-9.5	-8.9
2	Mikuelianin		-9.5	-7.8
3	İzokuersetin		-9.5	-7.6
4	Kuersitrin		-9.3	-7.8
5	Hiperozid		-9.1	-7.6

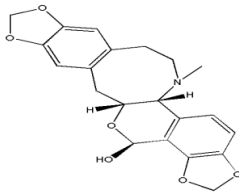
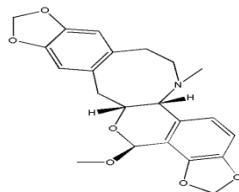
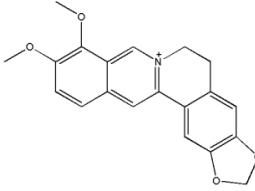
6	Astilbin		-8.9	-8.0
7	Kuersetin		-8.7	-7.8
8	Epikatekin		-8.4	-7.6
9	Katekin		-8.3	-7.7
10	Luteolin		-8.3	-8.0
11	Mirisetin		-8.2	-7.7
12	Kaemferol		-8.1	-8.1

Tablo 4.5. Üzerlik Bitkisi 5C1M (Agonist) ve 4DKL (Antagonist) Doking Sonuçları

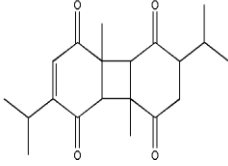
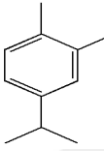
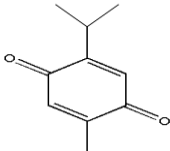
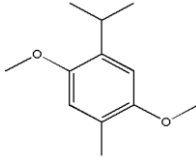
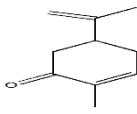
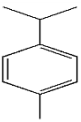
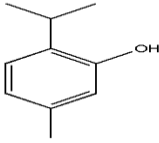
Teorik sıra	Bitkideki ligand yapısı	Molekül yapısı	Bağlanma enerjisi kcal/mol	
			5C1M	4DKL
1	Harmol		-7.1	-7.3
2	Harmalol		-7.1	-7.2
3	Tetrahidroharmin		-7.0	-7.2
4	Harmalin		-6.9	-6.9
5	Harman		-6.9	-7.6
6	Vasisinon		-6.9	-6.9

7	Harmin		-6.8	-7.0
8	Vasisin		-6.7	-6.4

Tablo 4.6. Gelincik Bitkisi 5C1M (Agonist) ve 4DKL (Antagonist) Doking Sonuçları

Teorik sıra	Bitkideki ligand yapısı	Molekül yapısı	Bağlanma enerjisi kcal/mol	
			5C1M	4DKL
1	Rojenin		-10.0	-8.6
2	Rodin		-9.8	-8.7
3	Berberin		-8.9	-7.5

Tablo 4.7. Çörek Otu Bitkisi 5C1M (Agonist) ve 4DKL (Antagonist) Doking Sonuçları

Teorik sıra	Bitkideki ligand yapısı	Molekül yapısı	Bağlanma enerjisi kcal/mol	
			5C1M	4DKL
1	Ditimokinon		-8.9	-7.5
2	Karvakrol		-6.0	-6.2
3	Timokinon		-6.0	-6.2
4	Timohidrokinon		-6.0	-6.1
5	Karvon		-5.9	-5.9
6	p-Simen		-5.9	-5.7
7	Timol		-5.8	-5.9

8	İzokinin		-5.5	-5.9
---	----------	--	------	------

4.4. Sanal Ligand Taraması Sonuçları

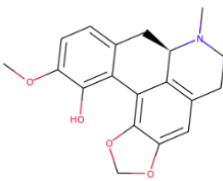
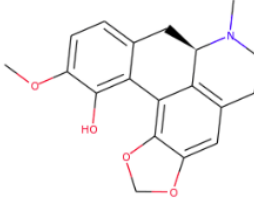
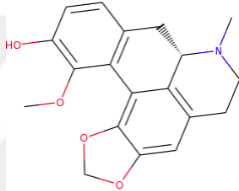
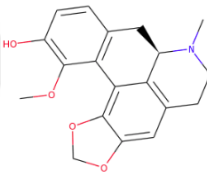
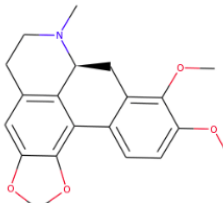
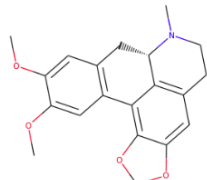
ZINC15 veritabanında potansiyel ligand olabilecek 239 adet bileşiğin **5C1M (agonist)** kodlu *mü opioid reseptörüne* moleküler kenetlenme işlemi *AutoDock Vina* programı ile yapılmıştır. Bu işlemlerin hepsi otomatik komut sistemi ve Cygwin programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Bu işlemin sonucunda *AutoDock Vina*'da kenetlenme işlemi tamamlanan **rojenin** türevi bileşikler arasından en iyi bağlanma afinitesine sahip olan 20 molekül tarafından tespit edilmiştir. ZINC de yapılan arama sonuçlarının bir kısmı Şekil 4.253.'de görülmektedir

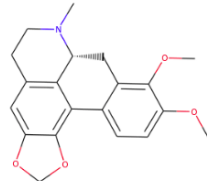
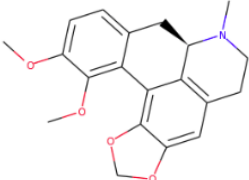
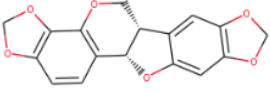
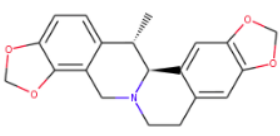
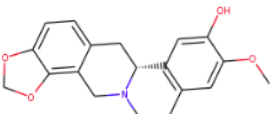
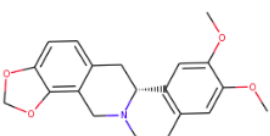
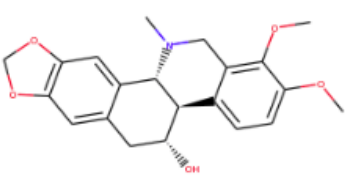
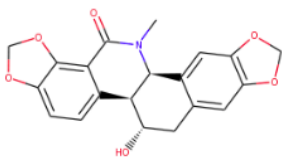
Şekil 4.253. Zinc Arama Görüntüsü

Bağlanma afinitesi değerleri en düşük olan ilk 20 bileşiğin kimyasal yapıları ZINC kodları ile birlikte Çizelge 4.12.'de verilmiştir.

Tablo 4.8. Bağlanma Afinitesi En Küçük 20 Bileşik

No	ZINC kodu	Bağlanma afinitesi (kcal/mol)	Kimyasal yapı
1	5966912	-9.2	
2	14683238	-9.0	
3	14683249	-8.9	
4	898724	-8.9	
5	898765	-8.9	
6	14966496	-8.5	

7	2040886	-8.5	
8	2040886	-8.5	
9	3594859	-8.5	
10	13482688	-8.5	
11	15257558	-8.2	
12	5319	-8.2	

13	1576416	-8.2	
14	1707691	-8.2	
15	14763437	-7.9	
16	14722930	-7.5	
17	14709367	-7.2	
18	14709358	-7.1	
19	14922997	-6.9	
20	14923010	-6.5	

5. YORUMLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışmanın ilk aşamasında *AutoDock Vina* programının validasyon testi yapılmış, ikinci aşamada ise bitkilerin içerdikleri fitokimyasalların 31 bileşik MOR proteini ile doking çalışmaları yapılmış ve K_i değerleri bulunmuştur. Son olarak, sanal ligand taraması yapılmış ve ilaç adayı olabilecek ilk -- bileşik belirlenmiştir.

Çalışmamızın her aşamasında elde edilen sonuçlar analiz edilip özetlenecek olursa;

VALIDASYON ÇALIŞMASINDA;

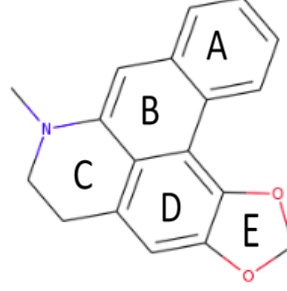
1. *AutoDock Vina* programının **4DKL** ve **5C1M** kodlu MOR proteini kullanılarak doking çalışmaları yapılmasında uygun olduğu tespit edilmiştir.
2. Yapılardan ***beta-funaltreksamin*** ve **BU72** ligandlarının çıkarılması ve tekrar aynı bölgeye doking yapılmasıyla hesaplanan değer (nikotin: 1.0 Å; MLK: 1.2 Å), X-ray verileri ile karşılaştırıldığında 2 Å 'dan daha küçük olması seçilen programın bu protein yapısı için uygun olduğunu göstermektedir.

DOKING ÇALIŞMASINDA;

1. **Gelincik** bitkisi **agonist** özelliğe sahiptir.
2. **Çörek otunda** bulunan 5 bileşik (*timokinon*, *timohidrokinon*, *timol*, *karvakrol*, *isokinon*) **antagonist** özelliğe sahipken, 3 bileşik (*dihidrotimokinon*, *karvon*, *p-simen*) ise **agonist** özelliğe sahip olarak bulunmuştur.
3. **Üzerlik** bitkisinde bulunan 5 bileşik (*harmol*, *harmalol*, *tetrahidroharman*, *harman*, *harmin*) **antagonist** özellik gösterirken, 1 bileşik agonist (*vasisin*), 2 bileşik (*harmalin*, *vasisin*) ise **hem agonist hem de antagonist** özellik göstermektedir.
4. Sarı kantaron bitkisinde *kaemferol* dışındaki bileşiklerin **agonist** özelliğe sahip olduğu hesaplama sonuçlarına göre bulunmuştur.
5. Çalıştığımız 4 bitkiden **gelincik ve kantaron agonist** özelliğe sahipken; **çörek otu ve üzerlik, agonist ile antagonist** özelliklere sahiptir.

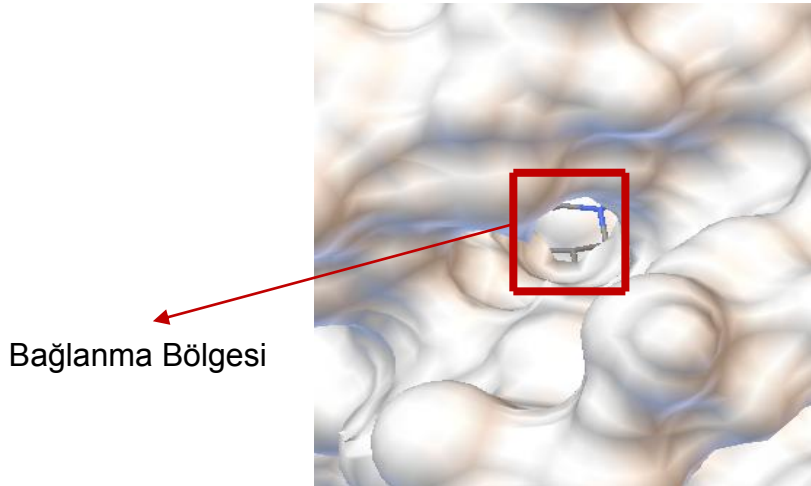
SANAL LİGAND TARAMASINDA;

1. En iyi bağlanmayı gösteren ilk 20 bileşiğe bakıldığında A halkasındaki –OH grubunun sayısı arttıkça bağlanma enerjisinde azalma olduğu görülmüştür.



5.1.ZINC5966912 Molekül Yapısı

2. A halkasındaki –O– grubunun sayısı arttıkça bağlanma enerjisinde azalma olduğu görülmüştür.
3. Belirtilen fonksiyonel gruplar bağlanma bölgesinde H bağı yaparak bağlanma enerjisini artırması beklenebilirdi. Bağlanma bölgesinin dar olması nedeniyle halka ve zincir sayının artmasıyla bölgeye yerleşmeyi zorlaştırdığı için bağlanma enerjisinde azalma olduğu söylenebilir.



5.2. Bağlanma Bölgesi Görüntüsü

6. KAYNAKLAR

- [1] Uzbay,T., *Madde Bağımlılığı*, 1. Baskı, İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık, **2015**
- [2] Yeşilay, <https://www.yesilay.org.tr/tr/bagimlilik/bagimlilik-nedir> (Mayıs, **2018**)
- [3] Uzbay, T., Örtten,R., Çakıl, A., Şencan,N., Çelik, E. *Madde Bağımlılığı*, MİSED, **2009**, <https://www.teb.org.tr/versions/61>
- [4] Moodist Psikiyatri ve Nöroloji Hastanesi, <http://mood.ist/tibbi-hizmetler/televizyon-programlari/eriskin-psikiyatrisi/bagimlilik/> (Mayıs, **2018**)
- [5] Who, *World Drug Report*, **2017**
- [6] Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi, *Avrupa Uyuşturucu Raporu*, Portekiz, **2017**
- [7] Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM), *Türkiye Uyuşturucu Raporu*, Türkiye, **2014**
- [8] Patrick, G.L, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, 4. Baskı, Oxford Yayıncılık, **2009**
- [9] Vivitrol, <https://www.vivitrol.com/opioid-dependence/about-addiction-and-treatment> (Mayıs, **2018**)
- [10] Patrick, G.L, *İlaç Kimyasına Giriş*, (çev: Adar Gürsoy, V.), 5. Baskı, Bilim Yayıncılık, **Ankara, 2018**
- [11] Manglik, A., Andrew ,C., Kobilka, T.S., Thaian, F.S., Mathiesen, J.M. Sunahara R.K., Pardo,L., Wris W.I. Kobilka, B.K., Granier, S., Crystal Structure Of The M-Opioid Receptor Bound To A Morphinan Antagonist Opium, *Nature*, Vol 485, **2012**
- [14] Huang, W., Manglik, A., Venkatakrishnan, A.J., Leareman, T., Feinberg, E.N., Sanborn, A.L., Kato, H.E., Livingston, K.E., Thorsen, T.S. Kling, R.C., Granier, S., Gmeiner, P.,Structural Insights Into M-Opioid Receptor Activation, *Natural*, **2015**
- [15] <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> (Aralık, **2015**)
- [16] National Institute on Drug Abuse (NIDA), *Medications to Treat Opioid Use Disorder* , **2018**
- [17] Tabatabai, S.M, Dashti, S., Doosti, F., Hosseinzadeh, H., Phytotherapy of Opioid Dependence and Withdrawal Syndrome: A Review Phytotherapy Research, *Phytother*, 811–830, **2014**
- [18] Capasso, A., Piacente, S., Pizza C., Sorrentino, L., Flavonoids Reduce Morphine Withdrawal In-Vitro *J. Pharm. ,Pharmacol* 561-564, **1998**
- [19] Subhan,F., Khan N., Sewell, R. D. E., Adulterant Profile of Illicit Street Heroin and Reduction of its Precipitated Physical Dependence Withdrawal Syndrome by Extracts of St John's Wort (*Hypericum perforatum*), *Phytother. Res.* 23, 564–571, **2009**

- [20] Feily A. Ve Abbasi N., The Inhibitory Effect of *Hypericum perforatum* Extract on Morphine Withdrawal Syndrome in Rat and Comparison with Clonidine, *Phytother. Res.* 23: 1549–1552, **2009**
- [21] Katavic, P.L., Lamb, K., Navarro, H., Prisinzano, T.,E., Flavonoids as Opioid Receptor Ligands: Identification and Preliminary Structure-Activity Relationships, *J. Nat. Prod.*, 70, 1278-1282, **2007**
- [22] Cappendijk, S.L.T., Fekkes, D., Dzoljic, R.M., The inhibitory effect of norharman on morphine withdrawal syndrome in rats: Comparison with ibogaine, *Behavioural Brain Research* Volume 65, Issue 1, Pages 117-119, **1994**
- [23] Aricioglu-Kartala, F., Kayir, H., Uzbay, I.T., Effects of harman and harmine on naloxone-precipitated withdrawal syndrome in morphine-dependent rats, *Life Sci.* 19;73(18):2363-71, **2003**.
- [24] Farouk, L., Laroubi, A., Aboufatima, R., Benharref, A., Chait, A., Evaluation of the analgesic effect of alkaloid extract of *Peganum harmala* L.: Possible mechanisms involved, *Journal of Ethnopharmacology* 115 ,449–454, **2008**.
- [25] Farouk, L., Laroubi, A., Aboufatima, R., Benharref, A., Chait, A., , Antinociceptive Activity Of Various Extracts Of *Peganum Harmala* L. And Possible Mechanism Of Action, *Ranian Journal Of Pharmacology & Therapeutics*, 8:29-35, **2009**.
- [26] Khalili , M., Ghosian , M.H., Niknam , A., Study and comparison of the effect of oral administration of *Peganum harmala* seeds and methadone on morphine withdrawal syndrome in rats, *MJMS*, 13(1): 37-46, **2010**
- [27] Kumar, M.R.P., Joshi, S., D., Kulkarni, V.H., Savant C., “Phytochemical screening and evaluation of analgesic, anti- inflammatory activities of *Peganum harmala* Linn., seeds in rodents” *Journal of Applied Pharmaceutical Science* Vol. 5 (05), pp. 052-055, **2015**.
- [28] Sahraei, H., Fatemi ,S. M., Pashaei-Rad, S., Faghih-Monzavi , Z., Salimi, S.H., Kamalinejad, M., Effects of *Papaver rhoeas* extract on the acquisition and expression of morphine-induced conditioned place preference in mice, *Journal of Ethnopharmacology* 103,420–424, **2006**
- [29] Sahraei, H., Shams, J., Faghih-Monzavi, Z., Zardooz, H.,
Pashaei-Rad, S., Pourmotabbed, A., Ghoshooni A., Kamalinejad, M., Effects of *Papaver rhoeas*. Extract on the Development and Expression of Tolerance to Morphine-Induced Locomotor Activity in Mice, *Pharmaceutical Biology*, Vol. 45, No. 6, pp. 475–480, **2007**
- [30] Abdel-Fattah, M., Matsumoto, K., Watanabe, H., Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone, in mice, *European Journal of Pharmacology* 400,89–97,**2000**
- [31] Abdel-Zaher, A.O., Abdel-Rahman, M.S., ELwasei, F.W., Blockade of Nitric Oxide Overproduction and Oxidative Stressby *Nigella sativa* Oil Attenuates Morphine-Induced Tolerance and Dependence in Mice, *Neurochem Res*, 35:1557–1565,**2010**

- [32] Abdel-Zaher, A.O., Abdel-Rahman, M.S., ELwasei, F.W., Protective effect of *Nigella sativa* oil against tramadol-induced tolerance and dependence in mice: Role of nitric oxide and oxidative stress, *NeuroToxicology* 32, 725–733, **2011**
- [33] Adnan, L.H.M., Bakar, N.H.A., Mohamad, N., Opioid dependence and substitution therapy: thymoquinone as potential novel supplement therapy for better outcome for methadone maintenance therapy substitution therapy, *Iran J Basic Med Sci*, Vol. 17, No. 12, Dec **2014**
- [34] Sangi, S., Shahida, P. A., Channa, M., A., Ashfaq, M., Mastoi, S.M., A NEW AND NOVEL TREATMENT OF OPIOID DEPENDENCE: *NIGELLA SATIVA* 500 Mg. , *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 20(2), **2008**
- [35] Adnan, L.H.M., Bakar, N.H.A., Mohamad, N., The effect of thymoquinone on concentration of human μ -opioid receptors mediated by chronic morphine treatment in opioid receptor expressing cell(U87mg) ,*Acta Bioethica* 22(2):1086-1095, **2016**
- [36] Barnes, J., Anderson, L.A., Phillipson, J.D., St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 53, 583-600, **2001**.
- [37] Butterweck, V., Schmidt, M., St. John's wort: Role of active compounds for its mechanism of action and efficacy, *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 157 (13-14), 356–361, **2007**.
- [38] Moloudizargari, M., Mikaili, P., Aghajanshakeri, S., Asghari, M.H., Shayegh, J., Pharmacological and therapeutic effects of *Peganum harmala* and its main alkaloids *Pharmacognosy Reviews*, **2013**
- [39] Soulimani, R., Younos, C., Jarmouni-Idrissi, S., Bousta, D., Khallouki, F., Laila, A., Behavioral and pharmaco-toxicological study of *Papaver Rhoeas* L. in mice. *Journal of Ethnopharmacol.* **2001**
- [40] Ahmad, A., Husain, A., Mujeeb, M., Khan, S., Najmi, A.K., Siddique, N.A., Damanhour, Review on therapeutic potential of *Nigella sativa* (kalonji) seeds. *Journal of Medicinal Plants Research*, **2011**
- [41] Alten, O., HIV-1 Glikoprotein 41 Molekülünün Aktif Bölgesinin Substrat-Bağlayıcı Alanının Moleküler Kenetlenme Yöntemiyle Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2011**.
- [42] Ülgen, O., Trombin İnhibitörlerinin Moleküler Modelleme Çalışmaları, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2012**.
- [43] <http://autodock.scripps.edu/faqs-help/faq/how-autodock-4-converts-binding-energy-kcal-mol-into-ki> (Aralık, **2015**).
- [44] Walters, W.P., Stahl, M.T., Murcko, M., Virtual screening-an overview, *Drug Discovery Today*, 3, 160-178, **1998**.

- [45] Davis, A.M., Teague, S.J., Kleywegt, G.J., Application and limitations of x-ray crystallographic data in structure-based ligand and drug design, *Angewandte Chemie International Edition*, 42, 2718-2736, **2003**.
- [46] Yang, Z., Lasker, K., Schneidman-Duhovny, D., Webb, B., Huang, C.C., Pettersen, E.F., Goddard, T.D., Meng E.C., Sali, A., Ferrin, T.E., UCSF Chimera, MODELLER, and IMP: An integrated modeling system, *Journal of Structural Biology* 179 (3), 269–278, **2012**.
- [47] Trott, O., Olson, A.J., AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading, *Journal of Computational Chemistry*, 31, 445-461, **2010**.
- [48] <https://bidb.metu.edu.tr/380-gaussian-yazilimi> (Mart, **2014**).
- [49] Zhenjiang Li, Honggui Wan, Yuhu Shi, Pingkai Ouyang, Personal Experience with Four Kinds of Chemical Structure Drawing Software: Review on ChemDraw, ChemWindow, ISIS/Draw, and ChemSketch, *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 44, 1886-1890, **2004**.
- [50] <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (Ocak, **2014**).
- [51] http://www.gaussian.com/g_tech/g_ur/u_newzmat.htm (Ocak, **2014**).
- [52] <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> (Aralık, **2013**).

7. EKLER

EK 1: Doking için hazırlanan konfigürasyon dosyası: 4DKL

Validasyon testi;4DKL

receptor = 4dklson.pdbqt

ligand = bfna.pdbqt

out = out.pdbqt

center_x = -27.997

center_y = -13.204

center_z = -11.084

size_x = 20

size_y = 20

size_z = 20

exhaustiveness = 2000

num_modes = 50

Fitokimyasallar için;4DKL

receptor = 4dklson.pdbqt

ligand = sitrin.pdbqt

out = out.pdbqt

center_x = -27.997

center_y = -13.204

center_z = -11.084

size_x = 30

size_y = 30

size_z = 30

exhaustiveness = 2000

num_modes = 50



EK 2: Doking için hazırlanan konfigürasyon dosyası: 5C1M

Validasyon testi;5C1M

receptor = 5c1mop.pdbqt

ligand = sitrin.pdbqt

out = out.pdbqt

center_x = 1.348

center_y = 16.326

center_z = 59.089

size_x = 20

size_y = 20

size_z = 20

exhaustiveness = 1000

num_modes = 50

Fitokimyasallar için;5C1M

receptor = 5c1mop.pdbqt

ligand = sitrin.pdbqt

out = out.pdbqt

center_x = 1.348

center_y = 16.326

center_z = 59.089

size_x = 30

size_y = 30

size_z = 30

exhaustiveness = 1000

num_modes = 50



8. ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı : Hazal GÜRŞÜN

Doğum Yeri : Ankara

Medeni Hali : Bekar

E-posta : hazal_gursun1991@hotmail.com

Adresi : Şehit Osman Avcı Mah. Selçuklular Cad. Göldekent Sit. D/27
Eryaman /ANKARA

Eğitim

Lisans : Hacettepe Üniversitesi , Kimya

Yüksek Lisans: Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı

Yabancı Dil ve Düzeyi: İngilizce iyi

İş Deneyimi

Deneyim Alanları: Teorik Kimya, İlaç Tasarım Programları, Organik Kimya

Tezden Üretilmiş Projeler ve Bütçesi

Tezden Üretilmiş Yayınlar

Tezden Üretilmiş Tebliğ ve/veya Poster Sunumu ile Katıldığı Toplantılar



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

Tarih: 11/06/2018

Tez Başlığı : Moleküler Modelleme Yöntemleri İle Bazı Fitokimyasalların Opioid Reseptörüyle Bağlanma Aktivitelerinin Araştırılması

Yukarıda başlığı gösterilen tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 190 sayfalık kısmına ilişkin, 9/06/2018 tarihinde tez danışmanım tarafından *Turnitin* adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 6 'dır.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kaynakça hariç
- 2- Alıntılar ~~hariç~~/dâhil
- 3- 5 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

X

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Orjinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

Adı Soyadı: Hazal Gürşün
Öğrenci No: N14224057
Anabilim Dalı: Organik Kimya
Programı: Kimya
Statüsü: ☒ Y.Lisans ☐ Doktora ☐ Bütünleşik Dr.

11.06.2018
Tarih ve İmza

DANIŞMAN ONAYI

UYGUNDUR.

Prof. Dr. Vildan GÜRSOY