

T.C.
BİLECİK ŞEYH EDEBALI ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

***Momordica charantia* BİTKİSİNİN İÇERDİĞİ TRİTERPENLERİN
VASKÜLARİZASYONDA GÖREVLİ PROTEİNLERLE
ETKİLEŞİMLERİNİN *in silico* OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BÜŞRA SEVİM

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ONUR EROĞLU

BİLECİK, 2020
REFERANS NUMARASI
10358600

T.C.
BİLECİK ŞEYH EDEBALI ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

***Momordica charantia* BİTKİSİNİN İÇERDİĞİ TRİTERPENLERİN
VASKÜLARİZASYONDA GÖREVLİ PROTEİNLERLE
ETKİLEŞİMLERİNİN *in silico* OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BÜŞRA SEVİM

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ONUR EROĞLU

BİLECİK, 2020
REFERANS NUMARASI
10358600

BEYAN

Momordica charantia BİTKİSİNİN İÇERDİĞİ TRİTERPENLERİN VASKÜLARİZASYONDA GÖREVLİ PROTEİNLERLE ETKİLEŞİMLERİNİN *in silico* OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ adlı yüksek lisans tezi hazırlık ve yazımı sırasında bilimsel ahlak kurallarına uyduğumu, başkalarının eserlerinden yararlandığım bölümlerde bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezin herhangi bir kısmının Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Bu çalışmam, Bilimsel Araştırmalar Projeleri (BAP), TÜBİTAK veya benzeri kuruluşlarca desteklenmesi durumunda; projenin ve destekleyen kurumun adı proje numarası ile birlikte beyan edilmelidir.			
DESTEK ALINMIŞTIR		DESTEK ALINMAMIŞTIR	
Destek alındı ise;			
Destekleyen Kurum:			
Desteğin Türü		Proje Numarası	
1- BAP (Bilimsel Araştırma Projesi)			
2- TÜBİTAK			
Diğer;			

Öğrenci Adı ve Soyadı

Büşra SEVİM

Tarih

.....

İmza

.....

ÖNSÖZ

Bu tezi hazırlanırken benden akademik alandaki bilgisi, deneyimi, yorumlarını esirgemeyen, değerleri görüşleri ile bana çıktığım bu zorlu yolda yön veren, lisans dönemimden bu yana ekibinde olmaktan mutluluk duyduğum, laboratuvarındaki çalışmalarda eğitim hayatım boyunca tecrübe edinmeme fırsat veren çok değerli danışmanım Doç. Dr. Onur EROĞLU'na teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Yaşamımın bu dönemine kadar benden maddi ya da manevi desteklerini asla esirgememiş, bana her zaman cesaret veren, bugüne kadar attığım her adım için bana güvenip arkamda duran sevgili babam Özkan SEVİM'e; yaşadığım zorlu süreçlerde her zaman destekçim olup elimi hiç bırakmayan, pes etmeden bu günlere gelmemi sağlayan, her zaman benim için bir anneden daha fazlası olmaya çabalayan ve derdime her zaman ortak olan annem Şükran SEVİM'e;

Yaptığım bu çalışma sürecinde ve lisans dönemimden beri laboratuvar çalışmalarımızda benden desteğini asla esirgemeyen değerli Arş. Gör. Hacer KAYA'ya;

Araya giren mesafelere rağmen dostluğunu bir adım ötemde hissettiren, kaybolduğum anlarda bana hayallerime bir adım uzaklıkta olduğumu hatırlatmaktan asla bıkmayan, düşünceleri ile bana her daim destek olan dostum Merve BAŞOL'a;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

***Momordica charantia* BİTKİSİNİN İÇERDİĞİ TRİTERPENLERİN VASKÜLARİZASYONDA GÖREVLİ PROTEİNLERLE ETKİLEŞİMLERİNİN *in silico* OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Anjiyogenez; tümör oluşum sürecinde yer alan oldukça önemli bir süreçtir. Bu süreçte yer alan ve tirozin kinaz reseptör ailesinin bir üyesi olan VEGFR1, tümör hücrelerinde VEGFA, VEGFB gibi ligandların reseptörü olarak bilinmektedir. SPARC proteini ise son zamanlarda çeşitli kanser türlerindeki metastazın etkeni olarak gösterilmektedir ve ayrıca anjiyogenezde de VEGF ligandlarının reseptörü olabileceği de gösterilmiştir. Agresif tümörlerde bu iki proteinin ekspresyonunun yüksek olduğu bilinmektedir. *Momordica charantia*; geleneksel tıpta oldukça sık kullanılan değerli bir bitkidir. Bitkinin çeşitli bölgelerinden elde edilen triterpenlerin, *in vitro* kanser çalışmalarında ümit vaad ettiği görülmektedir. Çalışmamızda; bu bitkideki olası triterpenlerin belirlenmesi adına literatür taraması yapılmış; meyve ve çekirdekte bulunan triterpenler seçilmiştir. Bu triterpenlerin 3D yapı dosyaları PubChem'den elde edilmiştir. Ligandların yapı dosyaları çeşitli programlar ile (Molecular Operating Environment, Chimera) hazırlanmış ve uygun dosya formatına çevrilmiştir. VEGFR1 ve SPARC proteinlerinin X-ray Difraksiyon ile oluşturulmuş yapı dosyaları RCSB Protein Data Bank'ten elde edilmiştir. Bu yapı dosyaları uygun programlar kullanılarak (Chimera, AutoDock Tools, Discovery Studio Visualizer) moleküler doking çalışmasına uygun hale getirilmiştir. AutoDock Tool ile doking işlemi gerçekleştirilmiş ve AutoDock Vina programı kullanarak sonuçlar skorlanmış, uygun pozlar seçilmiştir. *In silico* analizler sonucunda ortaya çıkan verilere göre; *M.charantia* bitkisinden elde edilebilecek çeşitli triterpenlerin, VEGFR1 ve SPARC proteinlerini ortak olarak inhibe edebileceği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler

Anjiyogenez; VEGFR1; SPARC; *Momordica charantia*; Moleküler Doking; *In silico*

ABSTRACT

EVALUATION OF INTERACTIONS OF TRITERPENES IN *Momordica charantia* WITH PROTEINS INVOLVED IN VASCULARIZATION IN *in silico*

Angiogenesis is important process that play active role in tumorigenesis. VEGFR1, a member of the tyrosine kinase receptor family involved in this process, is known as the receptor for VEGF ligands in tumor cells. SPARC protein has recently been shown to play a role in metastasis in various types of cancer. *Momordica charantia*; is a valuable plant used quite often in traditional medicine. Triterpenes from various regions of that plant appear to be promising in *in vitro* cancer studies. In our study; literature was searched to identify possible triterpenes in this plant; triterpenes in fruit and seed were selected. The 2D and 3D structure files of these triterpenes were obtained from PubChem. The structure files of the ligands were prepared with various programs (Molecular Operating Environment, Chimera) and converted to the appropriate file format. X-ray diffraction structure files of proteins were obtained from RCSB PDB. These structure files were made suitable for molecular docking studies. Docking was performed with the AutoDock Tool and the results were scored using the Vina program to select the appropriate poses. According to the *in silico* analysis; It has been found that various triterpenes which can be obtained from *M. charantia* plant can co-inhibit VEGFR1 and SPARC proteins. These results show that these triterpenes are promising in terms of new therapeutic routes for aggressive cancer therapy.

Key Words

Angiogenesis; VEGFR1; SPARC; *Momordica charantia*; Molecular Docking; *In Silico*

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	xvi
1. GİRİŞ	1
1.1. Kanser	1
1.1.1. Kanser Gelişimi	2
1.1.2. Kanser Nedenleri	3
1.2. Anjiyogenez	5
1.2.1. Anjiyogenez Tarihçesi	5
1.2.2. Anjiyogenez Oluşum Basamakları ve Kanser	6
1.3. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü- 1 (VEGFR1).....	8
1.4. Secreted Protein Acidic And Cysteine Rich (SPARC)	9
1.4.1. SPARC Proteinin Yapısı.....	10
1.4.2. SPARC Proteinin Kanser ve Anjiyogenez Sürecindeki Rolü.....	11
1.5. Bilgisayar-Destekli İlaç Geliştirme Çalışmaları.....	12
1.5.1. Moleküler Doking	12
1.5.2. AutoDock Programı	13
1.6. <i>Momordica charantia</i> ve Triterpenler	14
1.6.1. <i>Momordica charantia</i>	14
1.6.2. Triterpenler ve Kanser	16
1.7. Amaç.....	17
2. MATERYAL METHOD	17
2.1. Kullanılan Veri Bankaları ve Yazılımlar.....	17

2.1.1. PubChem.....	17
2.1.2. SwissADME	18
2.1.3. The Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank (RCSB PDB)	19
2.1.4. Molecular Operating Environment (MOE).....	20
2.1.5. UCSF Chimera ve Discovery Studio Visualizer.....	21
2.1.6. AutoDock Tools.....	22
2.1.7. Discovery Studio Visualizer	23
2.2. Ligandlar	24
2.2.1. SwissADME ile Ligandların Farmakolojik Özelliklerinin Belirlenmesi.....	34
2.3. Reseptörlerin (VEGFR1 & SPARC) Yapılarının Doking İçin Hazırlanması.....	34
2.4. Ligand Yapılarının Doking için Hazırlanması.....	35
2.5. AutoDock Tools ile Moleküler Doking.....	35
2.6. Genel İş Akış Şeması.....	37
3. BULGULAR.....	39
3.1. Ligandların SwissADME Aracında Yapılan İlaç-Benzerlik Özellikleri.....	39
3.2. SPARC Proteini İle Yapılan Doking Çalışmaları.....	44
3.2.1. SPARC – β -Amyrin Doking Sonuçları.....	44
3.2.2. SPARC – Taraxerol Doking Sonuçları	44
3.2.3. SPARC – Gypsogenin Doking Sonuçları	45
3.2.4. SPARC – Erytrodiol Doking Sonuçları	46
3.2.5. SPARC – Karounodiol Doking Sonuçları	47
3.2.6. SPARC – Cucurbitacin A Doking Sonuçları	47
3.2.7. SPARC – Cucurbitacin B Doking Sonuçları	48
3.2.8. SPARC – Cucurbitacin C Doking Sonuçları	49
3.2.9. SPARC – Cucurbitacin E Doking Sonuçları	50
3.2.10. SPARC – Cucurbitacin F Doking Sonuçları.....	51
3.2.11. SPARC – Cucurbitacin H Doking Sonuçları	52
3.2.12. SPARC – Cucurbitacin I Doking Sonuçları.....	52

3.2.13.	SPARC – Cucurbitacin J Doking Sonuçları	53
3.2.14.	SPARC – Cucurbitacin K Doking Sonuçları	53
3.2.15.	SPARC – Cucurbitacin L Doking Sonuçları	53
3.2.16.	SPARC – Cucurbitacin O Doking Sonuçları	53
3.2.17.	SPARC – Cucurbitacin P Doking Sonuçları	54
3.2.18.	SPARC – Cucurbitacin R Doking Sonuçları	55
3.2.19.	SPARC – Cucurbitacin S Doking Sonuçları	55
3.2.20.	SPARC – Cucurbitacin U Doking Sonuçları	55
3.2.21.	SPARC – Cucurbitacin Q Doking Sonuçları	56
3.2.22.	SPARC – Multiflorenol Doking Sonuçları	57
3.2.23.	SPARC – Goyaglycoside A Doking Sonuçları	57
3.2.24.	SPARC – Goyaglycoside B Doking Sonuçları	59
3.2.25.	SPARC – Goyaglycoside C Doking Sonuçları	60
3.2.26.	SPARC – Goyaglycoside D Doking Sonuçları	61
3.2.27.	SPARC – Momordicoside F1 Doking Sonuçları	62
3.2.28.	SPARC – Momordicoside F2 Doking Sonuçları	63
3.2.29.	SPARC – Momordicoside G Doking Sonuçları	64
3.2.30.	SPARC – Momordicoside I Doking Sonuçları	65
3.2.31.	SPARC – Momordicin Doking Sonuçları	66
3.2.32.	SPARC – Euferol Doking Sonuçları	67
3.2.33.	SPARC – Momordol Doking Sonuçları	67
3.2.34.	SPARC – Momordicin I Doking Sonuçları	67
3.2.35.	SPARC – Karavilagenin A Doking Sonuçları	67
3.2.36.	SPARC – Karavilagenin B Doking Sonuçları	67
3.2.37.	SPARC – Karavilagenin C Doking Sonuçları	68
3.2.38.	SPARC – Karavilagenin D Doking Sonuçları	69
3.2.39.	SPARC – Karavilagenin E Doking Sonuçları	69
3.2.40.	SPARC – Kuguacin J Doking Sonuçları	69
3.2.41.	SPARC – Octanorcucurbitacin A Doking Sonuçları	70
3.2.42.	SPARC – Octanorcucurbitacin B Doking Sonuçları	71
3.2.43.	SPARC – Octanorcucurbitacin C Doking Sonuçları	71

3.2.44.	SPARC – Octanorcucurbitacin D Doking Sonuçları	72
3.2.45.	Hedef Bölgeye Bağlanan Triterpen Yapılarının Bağlanma Afiniteleri ve RMSD (Root-Mean Square Deviation) Değerleri.....	72
3.3.	VEGFR1 Doking Sonuçları.....	73
3.3.1.	VEGFR1 – β -Amyrin Doking Sonuçları	74
3.3.2.	VEGFR1 – Taraxerol Doking Sonuçları.....	74
3.3.3.	VEGFR1 – Gypsogenin Doking Sonuçları.....	74
3.3.4.	VEGFR1 – Erytrodiol Doking Sonuçları.....	74
3.3.5.	VEGFR1 – Karounodiol Doking Sonuçları.....	74
3.3.6.	VEGFR1 – Cucurbitacin A Doking Sonuçları.....	75
3.3.7.	VEGFR1 – Cucurbitacin B Doking Sonuçları.....	76
3.3.8.	VEGFR1 – Cucurbitacin C Doking Sonuçları.....	77
3.3.9.	VEGFR1 – Cucurbitacin E Doking Sonuçları	78
3.3.10.	VEGFR1 – Cucurbitacin F Doking Sonuçları	79
3.3.11.	VEGFR1 – Cucurbitacin H Doking Sonuçları.....	80
3.3.12.	VEGFR1 – Cucurbitacin I Doking Sonuçları	80
3.3.13.	VEGFR1 – Cucurbitacin J Doking Sonuçları	81
3.3.14.	VEGFR1 – Cucurbitacin K Doking Sonuçları.....	81
3.3.15.	VEGFR1 – Cucurbitacin L Doking Sonuçları	82
3.3.16.	VEGFR1 – Cucurbitacin O Doking Sonuçları.....	82
3.3.17.	VEGFR1 – Cucurbitacin P Doking Sonuçları	82
3.3.18.	VEGFR1 – Cucurbitacin R Doking Sonuçları.....	83
3.3.19.	VEGFR1 – Cucurbitacin S Doking Sonuçları	83
3.3.20.	VEGFR1 – Cucurbitacin U Doking Sonuçları.....	84
3.3.21.	VEGFR1 – Cucurbitacin Q Doking Sonuçları.....	84
3.3.22.	VEGFR1 – Multiflorenol Doking Sonuçları.....	84
3.3.23.	VEGFR1 – Goyaglycoside A Doking Sonuçları	84
3.3.24.	VEGFR1 – Goyaglycoside B Doking Sonuçları	84
3.3.25.	VEGFR1 – Goyaglycoside C Doking Sonuçları	85
3.3.26.	VEGFR1 – Goyaglycoside D Doking Sonuçları	85
3.3.27.	VEGFR1 – Momordicoside F1 Doking Sonuçları.....	85

3.3.28.	VEGFR1 – Momordicoside F2 Doking Sonuçları.....	85
3.3.29.	VEGFR1 – Momordicoside G Doking Sonuçları.....	85
3.3.30.	VEGFR1 – Momordicoside I Doking Sonuçları	86
3.3.31.	VEGFR1 – Momordicin Doking Sonuçları	86
3.3.32.	VEGFR1 – Momordicin I	86
3.3.33.	VEGFR1 – Euferol Doking Sonuçları	86
3.3.34.	VEGFR1 – Momordol Doking Sonuçları	87
3.3.35.	VEGFR1 – Karavilagenin A Doking Sonuçları.....	88
3.3.36.	VEGFR1 – Karavilagenin B Doking Sonuçları.....	88
3.3.37.	VEGFR1 – Karavilagenin C Doking Sonuçları.....	89
3.3.38.	VEGFR1 – Karavilagenin D Doking Sonuçları.....	90
3.3.39.	VEGFR1 – Karavilagenin E Doking Sonuçları	90
3.3.40.	VEGFR1 – Kuguacin J Doking Sonuçları	90
3.3.41.	VEGFR1 – Octanorcucurbitacin A Doking Sonuçları.....	91
3.3.42.	VEGFR1 – Octanorcucurbitacin B Doking Sonuçları.....	92
3.3.43.	VEGFR1 – Octanorcucurbitacin C Doking Sonuçları.....	93
3.3.44.	VEGFR1 – Octanorcucurbitacin D Doking Sonuçları.....	93
3.3.45.	Hedef Bölgeye Bağlanan Triterpen Yapılarının Bağlanma Afiniteleri ve RMSD (Root-Mean-Square Deviation) Değerleri	94
4.	TARTIŞMA	95
5.	SONUÇ.....	101
	KAYNAKÇA	102
	ÖZGEÇMİŞ.....	109

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1 <i>M.charantia</i> bitkisinin çeşitli bölgelerinden elde edilmiş ve literatüre göre (Taylor, 2004) belirlenmiş triterpenlerin PubChem künyesi; PubChem ID, 2D yapısı, UIPAC isimlendirmesi ve sinonimleri.	25
Tablo 3.1. Lipinski ve arkadaşları tarafından belirlenen, bir bileşiğin ilaç benzeri olması için gerekli olan özellikler. Bu özellikler şu an Pfizer firmasının ilaç geliştirme amacıyla baz aldığı özelliklerdir	39
Tablo 3.2. Ligandların SwissADME biyoinformatik aracında yapılan analizler sonucu elde edilen ilaç-benzerlik özelliklerinin künyesi; ilaç-benzerlik durumu, uyarılar. (MW: Moleküler ağırlık, MLogP: Lipofilisite, N ya da O: Hidrojenle bağ yapabilecek atomlar, NH ya da OH: Hidrojen bağı bulunan gruplar).....	40
Tablo 3.3. SPARC üzerindeki aktif bölgeyle etkileşimi olan triterpen ligand yapılarının bağlama afiniteleri ve RMSD değerleri.....	73
Tablo 3.4. VEGFR1 üzerindeki aktif bölgeyle etkileşimi olan triterpen ligand yapılarının bağlama afiniteleri ve RMSD değerleri.....	95

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1. Kanserin tıbbi betimlemesine dair ilk bulgular M.Ö 2600 yıllarından günümüze kalan, Antik Mısır medeniyetinde elde edilen bulgulara dayanarak yazılmış olan Edwin Smith papirüsünde görülmektedir. Tedavinin tartışıldığı kısımda, “Tedavisi yok” ibaresi dikkat çekmektedir..... 1

Şekil 1.2. Kanserde klonal evrimin şematize edilişi. Projenitör ya da kanser kök hücresi adı verilen tekli hücrede başlayan değişim sonucu oluşan farklı genetik yapılara sahip ekosistemler (Ekosistem1, Eko2, Eko3 ve Eko4) ve genetik mutasyonların çoğalması ile malignitenin artışı (T: Tedavi). 3

Şekil 1.3. Dünya çapında bildirilen tüm kanser vakalarının yaş ortalamalarına göre sınıflandırılarak sayısal olarak tablolaştırılması..... 5

Şekil 1.4. Anjiyogenik anahtarın şematize olarak gösterimi. Dormant bir hücreden başlayarak tümör vaskülarizasyonuna kadar olan prosesin tamamı şematize edilmiştir 7

Şekil 1.5. VEGF/VEGFR sisteminin anjiyogenezdaki etkisinin şematize edilmesi. (Büşra Sevim tarafından biorender.com üzerinde çizilmiştir.)..... 8

Şekil 1.6. VEGFR1 proteininin yapısı. A) Reseptörün tüm yapısal domainlerinin şematize edilmiş hali. D1-7 protein üzerindeki immunoglobulin homoloji bölgelerini göstermektedir. Bu homoloji bölgelerinden D2-3, VEGF’lerin bağlanma bölgesidir B) Çalışmada kullanılan X-ray kristalize VEGFR1 yapısının (5T89) ve ligandı olan VEGFA’nın Chimera programından alınan görüntüsü. 8

Şekil 1.7. A) D2 ve D3 immunoglobulin homoloji bölgelerinin animasyon görüntüsü (reseptör bölgeleri sarı olarak gösterilmiştir). VEGFA zincirleri turuncu ve mor renkle gösterilmiştir. B) VEGFR1’in VEGFA monomerleri üzerindeki loop bölgeleri ile yaptığı bağlantılar şematize edilmiştir. C) VEGFR1 ve VEGFA arasında oluşan bağların hangi amino asitler arasında olduğu şematize edilmiştir 9

Şekil 1.8. SPARC proteininin yapısal gösterimi. Asidik bölge; düşük afiniteli Ca^{+2} bağlama bölgesi olarak da bilinmesinin yanı sıra Transglutaminaz cross-link bölgesi olmasının yanı sıra hücre yayılımını inhibe eden bölge olarak bilinmektedir. Follastatin benzeri bölge proliferasyon inhibitörü sekanslar içermesinin yanı sıra fokal adezyonu ortadan kaldıran ve anjiyogenez ve proliferasyonu uyaran sekanslar içermektedir. Ekstrasellüler domain ise; fokal adezyonu ortadan kaldıran, hücre yayılımını ve proliferasyonu inhibe eden sekansların yanı sıra Ca^{+2} ’ye yüksek afinite ile bağlanan sekanslar içermektedir..... 11

Şekil 1.9. AutoDock Tools grafik arayüzünden alınmış görüntü 14

Şekil 1.10. *Momordica charantia* bitkisi; a) bitkinin çiçekleri b) olgunlaşmış meyve görüntüsü 15

Şekil 1.11. <i>M.charantia</i> ekstraktlarının etki mekanizmaları	16
Şekil 2.1. PubChem veri bankası anasayfasının görüntüsü	18
Şekil 2.2. SwissADME biyoinformatik aracının website üzerindeki anasayfa görüntüsü	19
Şekil 2.3. RCSB PDB veri bankasının web sitesindeki anasayfadan görüntü.....	20
Şekil 2.4. MOE programının grafik arayüzü	21
Şekil 2.5. UCSF Chimera programından bir görsel. Program kullanılarak moleküler yapıların yüksek çözünürlüklü görüntüleri elde edilebilmektedir.	22
Şekil 2.6. Discovery Studio Visualizer programının grafik arayüzünden bir görüntü.	24
Şekil 2.7. 5T89 yapısı kullanılarak yapılacak moleküler doking işlemi için oluşturulan konfigürasyon dosyası. “center” ve “size” parametreleri GridBox oluşturulurken kullanılan parametreleri göstermektedir.	37
Şekil 2.8. 1BMO yapısı kullanılarak yapılacak moleküler doking işlemi için oluşturulan konfigürasyon dosyası. “center” ve “size” parametreleri GridBox oluşturulurken kullanılan parametreleri göstermektedir.	37
Şekil 2.9. Bu çalışma için kullanılan iş-akış şeması.....	38
Şekil 3.1. Taraxerol triterpeninin PRO81, LYS100, PHE102, HIS107, LEU115 ve LEU124 pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Taraxerol üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.	45
Şekil 3.2. Erytrodiol triterpeninin LYS123, ILE135 ve HIS232 pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Erytrodiol üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.....	46
Şekil 3.3. Cucurbitacin A triterpeninin ASN97, LYS123, ASP127, ILE135, PRO137 ve HIS232 pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin A üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.	48
Şekil 3.4. Cucurbitacin B triterpeninin ASN97, LYS123, ILE135, PRO137, THR250 ve LYS262 pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin B üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.	49
Şekil 3.5. Cucurbitacin C triterpeninin ASP127, HIS247, THR250 ve ARG251 pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin C üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.	50

Şekil 3.6. Cucurbitacin E triterpeninin **LYS123, HIS125, ASP127, ILE135, HIS232 ve LYS262** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin E üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 51

Şekil 3.7. Cucurbitacin I triterpeninin **LYS123, HIS125, ASP127, ILE135, HIS232 ve LYS262** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin I üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 52

Şekil 3.8. Cucurbitacin O triterpeninin **ASP98, LYS100, THR101, PHE102 ve LEU124** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin O üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar mor, pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 54

Şekil 3.9. Cucurbitacin U triterpeninin **LYS123, HIS232 ve THR250** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin U üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 56

Şekil 3.10. Cucurbitacin Q triterpeninin **ASP127, ILE135, PRO137 ve HIS232** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin Q üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 57

Şekil 3.11. Goyaglycoside A triterpeninin **HIS58, LYS61, CYS76, HIS122 PRO225, SER231 ve TYR263** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Goyaglycoside A üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 58

Şekil 3.12. Goyaglycoside B triterpeninin **VAL94, SER105, ILE129, GLN217 ve PRO237** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Goyaglycoside B üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 59

Şekil 3.13. Goyaglycoside C triterpeninin **ASN99, LYS123, TYR128, LYS133, HIS232 ve LYS262** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Goyaglycoside C üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 60

Şekil 3.14. Goyaglycoside D triterpeninin **LYS100, PHE102, THR111, LEU115, LYS120, LYS123 ve LEU124** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Goyaglycoside D üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 61

Şekil 3.15. Momordicoside F1 triterpeninin **ASN99, LYS123, ASP127, TYR128, LYS133, HIS232 ve LYS262** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Momordicoside F1

üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 63

Şekil 3.16. Momordicoside F2 triterpeninin **HIS125, CYS138 ve HIS247** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Momordicoside F2 üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 64

Şekil 3.17. Momordicoside G triterpeninin **ASN99, LYS123, ASP127, TYR128, HIS232 ve LYS262** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Momordicoside G üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 65

Şekil 3.18. Momordicoside I triterpeninin **ASP98, LYS100, PHE102, ASP103, LEU115, LYS120 ve LEU124** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Momordicoside I üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 66

Şekil 3.19. Karavilagenin C triterpeninin **ASP127, TYR128, ILE135, PRO136 ve PRO137** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Karavilagenin C üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 68

Şekil 3.20. Kuguacin J triterpeninin **ASP127, TYR128, ILE135, PRO136 ve PRO137** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Kuguacin J üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 70

Şekil 3.21. Octanorcucurbitacin A triterpeninin **TYR128, ILE135, CYS138 ve ARG251** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Octanorcucurbitacin A üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 71

Şekil 3.22. Karounodiol triterpeninin **ARG261, VAL278 ve ARG280** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Karounodiol üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 75

Şekil 3.23. Cucurbitacin A triterpeninin **TRP266, ALA276, VAL278 ve ARG280** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin A üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 76

Şekil 3.24. Cucurbitacin B triterpeninin **GLU150, ARG224, LEU258 ve HIS288** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin B üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 77

Şekil 3.25. Cucurbitacin C triterpeninin **ARG261, VAL262, MET264, VAL278, ARG280 ve PHE292** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin C üzerindeki

grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 78

Şekil 3.26. Cucurbitacin E triterpeninin **ARG261, VAL262, MET264, VAL278, ARG280 ve PHE292** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin E üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 79

Şekil 3.27. Cucurbitacin I triterpeninin **ARG261, VAL262, MET264, VAL278 ve PHE292** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin I üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 81

Şekil 3.28. Cucurbitacin P triterpeninin **ASN227, ARG261, VAL278, ARG280, PHE292 ve SER315** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin P üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 83

Şekil 3.29. Euferol triterpeninin **ARG261, MET264, VAL278, ARG280 ve PHE292** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Euferol üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. . 87

Şekil 3.30. Momorodol triterpeninin **VAL262, TYR268 ve TYR293** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Momordol üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 88

Şekil 3.31. Karavilagenin B triterpeninin **VAL262, THR265, TRP266, TYR268, ALA276 ve VAL278** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Karavilagenin B üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 89

Şekil 3.32. Kuguacin J triterpeninin **LYS241, LEU242, VAL359, ALA361, PHE362, PRO363 ve TYR388** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Kuguacin J üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 91

Şekil 3.33. Octanorcucurbitacin A triterpeninin **VAL262, MET264, VAL278, ARG280 ve PHE292** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Octanorcucurbitacin A üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 92

Şekil 3.34. Octanorcucurbitacin B triterpeninin **MET264, VAL278, ARG280 ve PHE292** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Octanorcucurbitacin B üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir. 93

Şekil 3.35. Octanorcucurbitacin D triterpeninin **ARG224** ve **THR226** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Octanorcucurbitacin D üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir..... 94



KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

Simgeler

K_i	: İnhibisyon Konsantrasyonu
ΔG°	: Gibbs Enerjisi, Bağlanma Afinitesi
R	: Evrensel Gaz Sabiti
T	: Kelvin cinsinden sıcaklık
K	: Kelvin
UV	: Ultraviyole
GHK	: Bağlanma bölgesindeki tek harf kodu ile amino asit dizisi
MLogP	: Moriguchi octanol-water partition coefficient
Ca^{+2}	: Kalsiyum iyonu
Cu^{+2}	: Bakır iyonu

Kısaltmalar

VEGFR1	: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1
SPARC	: Secreted Protein Acidic And Cysteine Rich
<i>M.charantia</i>	: <i>Momordica charantia</i>
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
VEGFA	: Vascular Endothelial Growth Factor A
ECM	: Extracellular Matriks
MW	: Molecular Weight
MOE	: Molecular Operating Environment
RCSB	: Research Collaboratory for Structural Bioinformatics
PDB	: Protein Data Bank

1. GİRİŞ

1.1. Kanser

Kanser, oldukça geniş bir terimdir ve kanser hakkındaki ilk tıbbi betimlemeye M.Ö 2600 yıllarında Antik Mısır kaynaklı bir papirüs üzerinde rastlanır (Şekil 1.1.) (Nall, 2018) (Mukherjee, 2012) (Manna, 2017). Genel bir tanım olarak kanser; hücrelerin normal davranış mekanizmalarında moleküler dinamiklerin bozulması ile ortaya çıkan kümülatif bir hastalıktır (Cooper ve Hausman, 2016: 723-769) (Pecorino, 2012: 2-5). Kanser, bir hastalık grubu olarak kabul edilmektedir (Pecorino, 2012: 2-5). Bir grup hastalığın tamamının kanser olarak adlandırılmasının sebebi ise hepsinin ortak ve tanımlayıcı bir özelliğe sahip oluşudur; anormal kontrolsüz hücre çoğalması (Mukherjee, 2012).



Şekil 1.1. Kanserin tıbbi betimlemesine dair ilk bulgular M.Ö 2600 yıllarından günümüze kalan, Antik Mısır medeniyetinde elde edilen bulgulara dayanarak yazılmış olan Edwin Smith papirüsünde görülmektedir. Tedavinin tartışıldığı kısımda, “Tedavisi yok” ibaresi dikkat çekmektedir

Kaynak: (Mukherjee, 2012) (Manna, 2017)

Bugüne kadar 100’den fazla kanser çeşidi tanımlanmıştır. Bu çeşitler, orijin aldıkları dokunun tipine ve patolojik durumlarına göre farklı özellikler kazanmaktadırlar (Pecorino, 2012: 2-5) (Cooper ve Hausman, 2016: 723-769). Kanser patolojisindeki en elzem konulardan biri tümörün benign ya da malign türde olup olmadığını anlayabilmektir. Benign tümörler normal dokuya ya da vücudun uzak bölgelerine yayılma eğilimi göstermeyen ve oldukları yerde kalan

tümör türleridir. Malign tümörler ise bunun tam tersi olarak hem çevredeki normal dokuya hem de vücuttaki uzak dokulara kan ve lenfatik sistem aracılığıyla metastaz yapma özelliğine sahiptir (Cooper ve Hausman, 2016: 723-769).

Kanserde malign ve benign ayrımının yanı sıra tümörün kaynaklandığı dokulara bakılarak da ayrım gerçekleştirilmektedir. Kanser olgularının yaklaşık %85'i epitel hücrelerinde meydana gelir ve karsinom şeklinde sınıflandırılırlar. Mezodermal hücrelerden ileri gelen kanser olguları (örneğin; kemik, kas doku) sarkomalar olarak tanımlanırken, glandular dokulardan (örneğin; meme) meydana gelen kanserler adenokarsinomlar olarak adlandırılmaktadır (Pecorino, 2012: 2-5).

Kanser oluşumunda dokuların farkı kadar, kanser oluşumuna etken mekanizmaların farkı da önemlidir. Örneğin; yüksek ultraviyole (UV) maruziyeti deri kanserinin gelişiminde rol oynuyorken, sigara kullanımı ya da sanayi atık gazlarının solunması akciğer kanserinin gelişiminde daha fazla rol oynamaktadır (Pecorino, 2012: 2-5).

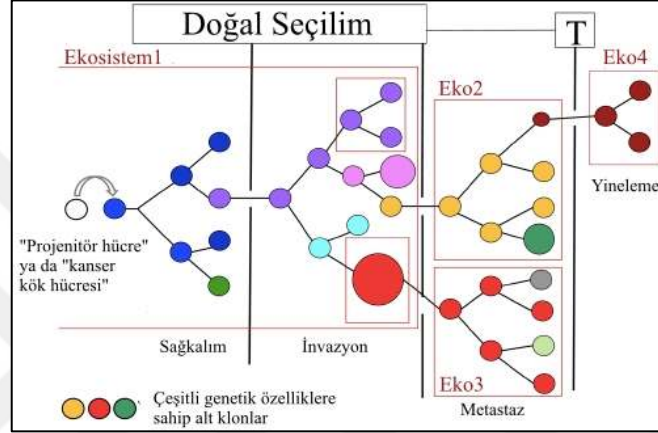
Farklı kanser tipleri ve farklı oluşum sebeplerinin yanı sıra; kanser üzerine uygulanacak tedavi yöntemleri de çeşitli etmenlere bağlı olarak değişmektedir. Kanser alanında yapılan araştırmaların çoğalması; hücrenin moleküler dinamiklerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamanın yanı sıra, kanser tedavisinde kişiye özgü tedaviye doğru gidilmesinin de yolunu aydınlatmaktadır.

1.1.1. Kanserinin Gelişimi

Klonal evrim tanımı, ilk kez 1976 yılında Peter Nowell tarafından ortaya konulmuştur. Bu özet tanıma göre; kanser oluşumu, ardışık genetik mutasyonlar tarafından yönlendirilen evrimsel bir süreçtir. Bu açıdan evrim geçiren bir türün bireylerine benzetilen kanser hücreleri, Darwin'ci evrim tanımıyla paralel bir şekilde ardışık mutasyonlar geçirerek gelişmektedir (Şekil 1.2.) (Greaves ve Maley, 2012: 306-309).

Klonal evrim modeli, normal olarak işleyen bir hücrenin indüklenmiş veya spontan (kendiliğinden) bir genetik değişime uğradığını, dolayısıyla “neoplastik proliferasyon” geçirdiğini öne sürmektedir. Daha sonra, bu neoplastik hücrelerdeki rastgele genetik değişimlerin değişken formda yeni mutant hücreler yarattığı gözlemlenmektedir ve oluşan hücresel popülasyon bir seçilimden geçer ve buna klonal seçilim adı verilir (Ding vd., 2013: 2) (Cooper ve Hausman, 2016: 723-769). Spesifik olarak genetik varyantların çoğu zararlıdır ve ilişkili hücreler, kaynak rekabeti yoluyla elimine edilir veya konak organizmanın immün sistemi tarafından inhibe edilirler. Bu eliminasyon yöntemleri Darwin'ci evrimdeki doğal seçilim ile paralellik gösterir. Bazen genetik

bir değişim, baskın bir alt popölasyona yol açabilecek tümör hücresine seçici avantaj sağlar. Sıralı bir şekilde çeşitlenme ve doğal seleksiyon, tümörün malignitesinin artmasına doğru ilerleyen bir yol açar. Bu tanımlamanın üzerinden geçen yaklaşık 40 yılın ardından, gelişen moleküler genetik teknikleri sayesinde klonal evrim modelinin kanıtları birçok tümör hücresinde gösterilmiştir (Ding vd., 2013: 2).



Şekil 1.2. Kanserde klonal evrimin şematize edilişi. Projenitör ya da kanser kök hücresi adı verilen tekli hücrede başlayan değişim sonucu oluşan farklı genetik yapıya sahip ekosistemler (Ekosistem1, Eko2, Eko3 ve Eko4) ve genetik mutasyonların çoğalması ile malignitenin artışı (T: Tedavi).

Kaynak: (Greaves ve Maley, 2012: 309).

1.1.2. Kanser Nedenleri

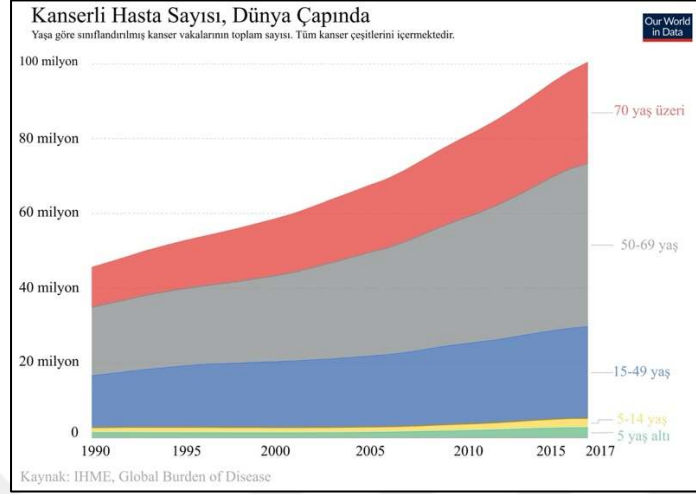
Dünya çapında yapılan araştırmalar göstermiştir ki; kanserin oluşumunu tetikleyen birçok çevresel etmen mevcuttur ve karsinogenez sırasında bunların birine ya da birkaçına maruz kalınmış olabilmektedir (Danaei vd., 2005: 1784). Kansere neden olabilen risk faktörleri arasında beslenme ve fiziksel inaktivite (obezite, fiziksel aktivite yetersizliği, meyve sebze oranı düşük beslenme vb.), zararlı olduğu bilinen bağımlılıklar (alkol ve tütün bağımlılığı), cinsel sağlık, enfeksiyonlar (Örneğin; *Helicobacter pylori* enfeksiyonları, Epstein-Barr virüsü), çevresel riskler (hava kirliliği, iç ortamdaki sigara dumanı ya da katı yakıt maruziyeti) gibi majör faktörler sayılabilmektedir (Danaei vd., 2005: 1784) (Sloan, 2007) (Cooper ve Hausman, 2016: 723-769).

Kansere oluşumuna ve mortalitesine sebep olan en önemli risk faktörlerinden biri tütün ve tütün ürünlerinin kullanımıdır. 2000 yılında yarı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde bildirilen kanser vakalarının yaklaşık 4,9 milyonu bu ürünlerin kullanımına bağlı olarak gösterilmiştir. Tütün

kullanımındaki mevcut eğilimlerin devam etmesi ile birlikte 2020 yılına ulaşıldığında dünya çapında yaklaşık 9 milyon kişinin bu sebeple öleceği tahmin edilmektedir (Sloan, 2007). Sigara dumanında mevcut olan karsinogenler (benzopiren, dimetilnitrozamin ve diğer çeşitli riskli bileşikler) insanda kansere sebep olduğu bilinen etmenlerin başında gelmektedir. Akciğer kanserlerinin %90'ının tartışmasız nedeni olan bu karsinogen maruziyeti aynı zamanda ağız, özofagus, larinks ve daha çeşitli kanserlere de yol açabilmektedir (Cooper ve Hausman, 2016: 723-769).

Beslenme alışkanlıkları ve diyetler çeşitli kanserler üzerinde farklı etkiler gösterebilmektedir. Günlük rutinde alınan bazı besinsel içerikler kanser gelişimine katkı sağlayabiliyorken (alkol tüketimi, yapay tatlandırıcılar, yüksek sıcaklıkta pişen yemeklerde ortaya çıkan heterosiklik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar vb.), bazı besinsel içeriklerin (antioksidanlar, vitamin D, çayın içerdiği polifenoller vb) ise anti-kanser ya da kanser önleyici özellikler gösterdiği de bildirilmektedir (NIH, 2015). Beslenmenin yanı sıra fiziksel aktivite durumu da özellikle üç çeşit kanser gelişimi üzerinde oldukça önemlidir; kolon, meme ve endometriyal kanserler. Kolon kanseri üzerinde yapılan çalışmalarda fiziksel aktivitesi yüksek olan bireylerin kanser riskinin %16-24 oranında daha az olduğu tespit edilmiştir (Kruk ve Czerniak, 2013: 3993-4003) (Wolin vd., 2009: 611-616). Meme kanseri üzerinde yapılan çalışmalarda ise; fiziksel olarak aktif olan kadınların bu kansere yakalanma riskinin %12 daha az olduğunu ve özellikle menopoz sonrası gelişebilecek kanser riskini düşürmede etkili olduğu bildirilmiştir (Wu, vd., 2012: 869-882) (Chen vd., 2019: 126-127) (Eliassen vd., 2010: 1763). Diğer çeşitli kanser türlerinde de fiziksel aktivite üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir ve çeşitli olumlu etkiler gözlemlenmiştir (NIH, 2017).

İnsanların yaşam sürelerinin artışı ile birlikte kanser riski olan çeşitli faktörlere maruz kalma süresi artmakta ve karsinogenez sırasında bu risk faktörlerinin oluşturduğu kümülatif mutasyonlar da artış göstermektedir. Buna bağlı olarak; yaş artışı ile birlikte kanser riskinin de arttığı gözlemlenmektedir (Şekil 1.3.) (Pecorino, 2012: 2-5) (Cooper ve Hausman, 2016: 723-769).



Şekil 1.3. Dünya çapında bildirilen tüm kanser vakalarının yaş ortalamalarına göre sınıflandırılarak sayısal olarak tablolaştırılması

Kaynak: (Roser ve Ritchie, 2015).

1.2. Anjiyogenez

Anjiyogenez; tanımı ilk defa 1787 yılında İngiliz cerrah John Hunter tarafından ortaya atılmıştır ve organizmada mevcut olan damarlardan, yeni damarların oluşması sürecidir (Folkman, 2008: 1-14) (Adair ve Montani, 2010). Organizmada bu sürecin utero döneminde başlayıp, yaşlılık dönemine kadar bu sürecin devam ettiği düşünülmektedir; daha net bir ifade ile anjiyogenez yaşam boyu gerçekleşmekte olan bir prosestir. Bu süreçte oluşan kapiller damarlar yüz mikrometreden daha büyük değıllerdir. Dokularda gerçekleşen besinlerin difüzyonu ve metabolit değışimi gibi olayların sağlanabilmesi için bu kapiller damarlara elzem derecede ihtiyaç duyulmaktadır. Anjiyogenez süreci; organizmadaki metabolik aktivitelerin değışimi sebebiyle etkilenebilmektedir. Anjiyogenez sürecinin regölasyonunda en önemli etmenlerden biri de oksijendir. Hemodinamik faktörler; oluşan vasküler ağların hayatta kalması ve damar duvarlarının adaptasyonu için oldukça büyük önem taşımaktadır (Folkman, 2008: 1-14) (Adair ve Montani, 2010).

1.2.1. Anjiyogenez Tarihçesi

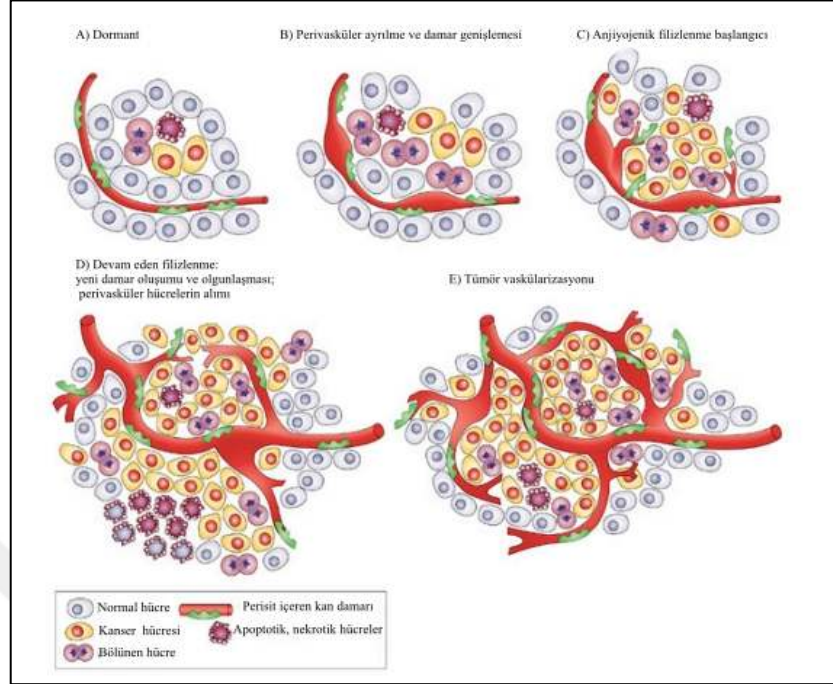
İngiliz cerrah John Hunter'ın 1787'de terminolojiye anjiyogenez terimini kazandırmasının ardından geçen yaklaşık 100 yıllık sürede sadece kısıtlı birkaç anatomik içerikli çalışmanın (1860'ların başında yapılan tümörün vasküler morfolojisine ait çalışmalar gibi) yapıldığı bilinmektedir. 20. Yüzyılda yapılan çalışmalar ise hem hayvanlarda hem de insanlardaki

tümörlerde vasküler morfolojinin çalışılması üzerineydi. Yapılan bu çalışmalar genel anlamda tümörün malign ya da benign olarak gelişimini anlamak üzerineydi (Folkman, 2008: 1-14).

Anjiyogenez üzerine yapılan çalışmalar sonucunda; prosesin kontrolünü sağlayabilmenin terapötik olarak anlamlı olabileceği kanısına varılmıştır (Folkman, 2008: 1-14)(Adair ve Montani, 2010). Anjiyogenezin uyarılmasının çeşitli hastalıklar (iskemik kalp rahatsızlıkları, yara iyileşmesi vb.) adına tedavi amaçlı kullanılabileceği görülmüştür (Adair ve Montani, 2010). Bunun tam tersi olarak anjiyogenez prosesinin inhibisyonunun kanser başta olmak üzere romatoid artrit gibi çeşitli hastalıklarda terapötik olabileceği gözlemlenmiştir (Adair ve Montani, 2010). Anjiyogenezin terapötik anlamlılığının ortaya çıkmasının ardından; 1970 yılında sadece iki adet yayın yapılmışken geçen yıllarla yayın sayısı artmış ve sadece 2019 yılında 2992 yayın anjiyogenez araştırmaları üzerine gerçekleştirilmiştir (Adair ve Montani, 2010) (NCBI, 2019).

1.2.2. Anjiyogenez Oluşum Basamakları ve Kanser

Anjiyogenezin başlaması “anjiyogenik anahtar” adı verilen mekanizmanın tetiklenmesi ile ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizma hipoksi, hipoglisemi, mekanik stres ve iltihaplanma gibi durumların ortaya çıkması ile tetiklenebilmektedir. Bu anahtar birbirini takip eden çeşitli adımlardan oluşur; perivasküler ayrılma ve damar genişlemesi, anjiyogenik filizlenme, yeni damar oluşum ve gelişimi, perivasküler hücrelerin güçlenmesi. Tümör hücrelerinin anjiyogenik molekülleri salması ile perisit içeren kan damarları üzerinden yeni bir damarlaşma oluşumu gözlemlenir ve hücreler bu damar ile beslenmeye başlarlar (Şekil 1.4.) (Loizzi vd., 2017: 1-11).

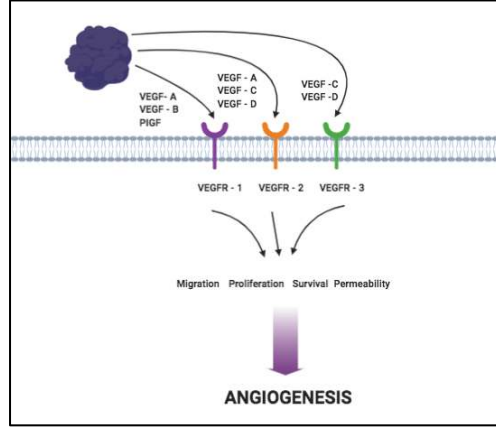


Şekil 1.4. Anjiyogenik anahtarın şematize olarak gösterimi. Dormant bir hücreden başlayarak tümör vaskülarizasyonuna kadar olan prosesin tamamı şematize edilmiştir

Kaynak: (Loizzi vd., 2017: 1-11)

Anjiyogenik anahtar mekanizmasının yanı sıra, diğer çeşitli mekanizmalar da kanser anjiyogenezinde etkilidir. Bu mekanizmalar; damarın içten bölünme ile mikrovasküler büyüme, glomeruloid anjiyogenez, postnatal vaskülogenez ve vaskülogenik mimikri olarak bilinmektedir. Postnatal vaskülogenez, kemik iliğindeki endotel hücrelerden türeyen endotel projenitör hücrelerin, VEGF ya da PDGF gibi pro-anjiyogenik faktörler ile uyarılması sonucu bu hücrelerin ana damara tutunması ve yeni damarların oluşturulması için transformasyona uğraması sonucu gerçekleştirilir (Loizzi vd., 2017: 1-11).

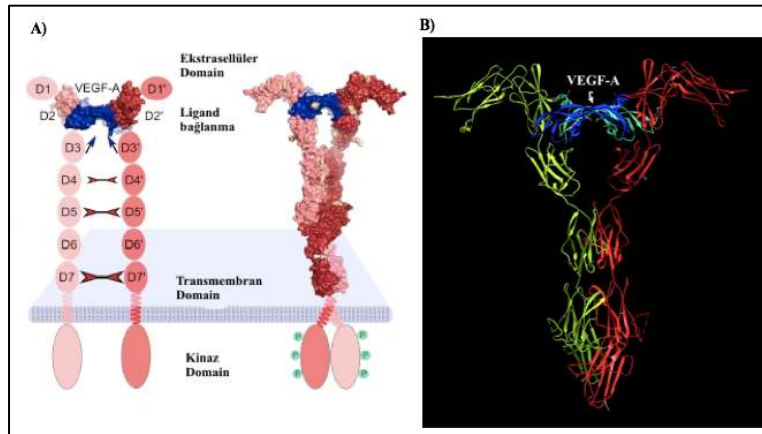
Bu çalışmada; kanser anjiyogenezinde etkili olan mekanizmalardan biri olan postnatal vaskülogenez mekanizmasına odaklanılmıştır. Bu mekanizmada görev alan sistemlerden VEGF/VEGFR sistemi (Şekil 1.5.) içerisindeki reseptörlerden VEGFR1 bu çalışmada odak noktalarımızdan biri olacaktır.



Şekil 1.5. VEGF/VEGFR sisteminin anjiyogenezdeki etkisinin şematize edilmesi. (Büşra Sevim tarafından biorender.com üzerinde çizilmiştir.)

1.3. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü- 1 (VEGFR1)

Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-1 (VEGFR1); kromozom 13q12.3 üzerinde bulunan FLT1 geni tarafından kodlanan, vasküler endotelyal büyüme faktör reseptör (VEGFR) ailesine mensup bir proteindir (Markovic-Mueller vd., 2017: 341-352) (The Human Protein Atlas, 2019a). Reseptörün yapısı ekstrasellüler domain, transmembran domain ve kinaz domaininden oluşur (Şekil 1.6.) (Markovic-Mueller vd., 2017: 341-352).

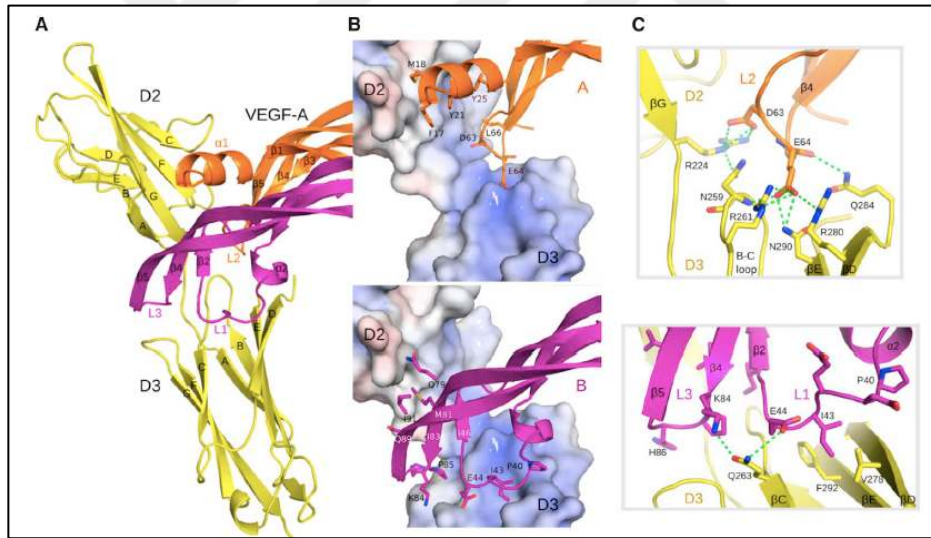


Şekil 1.6. VEGFR1 proteininin yapısı. A) Reseptörün tüm yapısal domainlerinin şematize edilmiş hali. D1-7 protein üzerindeki immunoglobulin homoloji bölgelerini göstermektedir. Bu homoloji bölgelerinden D2-3, VEGF'lerin bağlanma bölgesidir B) Çalışmada kullanılan X-ray kristalize VEGFR1 yapısının (5T89) ve ligandı olan VEGFA'nın Chimera programından alınan görüntüsü.

Kaynak: (Markovic-Mueller vd., 2017: 341-352).

Protein ekstrasellüler domaininde yedi adet immunoglobulin yapısı bulundurmaktadır. Bu homoloji bölgelerinden D2 ve D3 ligand bağlanma bölgeleri olarak kabul edilmektedir. Bu bölgeler üzerindeki ARG224, ASN259, ARG261, GLN263, ARG280, GLN284 ve ASN290 pozisyonlarındaki amino asitler ile VEGFA üzerindeki amino asitler arasında bağ gerçekleşmektedir. Oluşan bu bağ homodimerizasyonu gerçekleştirmekte ve reseptörü aktifleştirmektedir (Markovic-Mueller vd., 2017: 341-352) (Şekil 1.7).

VEGFR1, VEGF/VEGFR sisteminde VEGFA'ya en yüksek afinite gösteren reseptör özelliğini göstermektedir. VEGFA ise bu sistem içerisinde anjiyogenezdeki rolü ve etkisi en iyi bilinen ligandlardan biridir. Bu sebeple bu çalışmada bağlanma afinitesi göz önünde bulundurularak, anjiyogenez sinyalleşmesinde görevli olan VEGFR1 çalışılması uygun görülmüştür.



Şekil 1.7. A) D2 ve D3 immunoglobulin homoloji bölgelerinin animasyon görüntüsü (reseptör bölgeleri sarı olarak gösterilmiştir). VEGFA zincirleri turuncu ve mor renkle gösterilmiştir. B) VEGFR1'in VEGFA monomerleri üzerindeki loop bölgeleri ile yaptığı bağlantılar şematize edilmiştir. C) VEGFR1 ve VEGFA arasında oluşan bağların hangi amino asitler arasında olduğu şematize edilmiştir

Kaynak: (Markovic-Mueller vd., 2017: 341-352).

1.4. Secreted Protein Acidic And Cysteine Rich (SPARC)

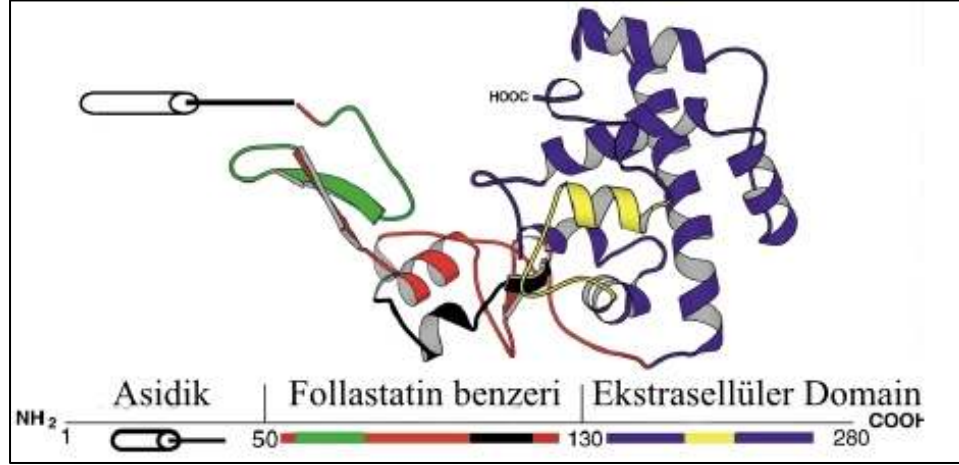
Secreted Protein Acidic and Cysteine Rich (SPARC) (aynı zamanda osteonektin ya da BM-40 olarak da bilinmektedir), insanlarda kromozom 5q31.1 bölgesinde bulunan çok korunmuş tek bir genin glikozillenmiş bir ürünü olan bir ekstrasellüler matriks (ECM) proteinidir (Kelleher vd.,

2004: 153-188) (Said, 2016). İlk olarak kemik yapısının primer bileşenlerinden biri olarak tanımlansa da daha sonra çeşitli dokularda (serebral korteks, adrenal bezler, testisler, akciğerler vb.) ekspresyonunun çok yaygın olduğu gözlemlenmiştir (Bradshaw, 2014: 286) (The Human Protein Atlas, 2019b). SPARC, diğer matrisellüler proteinler gibi, kollajen I-V ve VIII gibi çeşitli ECM proteinlerine ve aynı zamanda PDGF ve VEGF'ye bağlanabilmektedir (Kelleher vd., 2004: 153-188).

SPARC proteini, dokuların yeniden modellenmesinde, yara onarımında, morfogenezde, hücre farklılaşmasında, proliferasyonda, migrasyon ve anjiyogeneze olmak üzere birçok çeşitli biyolojik süreçte rol oynayan multifonksiyonel bir matrisellüler glikoproteindir. Matrisellüler glikoproteinler, hücre-matris etkileşimlerine aracılık eden ve ekstrasellüler matristeki yapısal elemanlarla ilişkilendirilebilen protein ailesidir (Bornstein, 2009: 164). SPARC proteini hem mineralize dokularda hem de mineralize olmayan dokularda ekstrasellüler matriks ile ilişkilidir ve bu dokularda geniş bir şekilde eksprese edildiği gösterilmiştir (Bradshaw, 2012: 2) (Bornstein, 2009: 164).

1.4.1. SPARC Proteinin Yapısı

Olgun bir SPARC proteini üç adet domaine sahiptir; asidik bölge, follastatin benzeri bölge ve ekstrasellüler domain (Bradshaw ve Sage, 2001: 1049)(Chlenski ve Cohn, 2010: 56). (Şekil 1.8.). N-terminus asidik domain; α -helikal yapılı olup, düşük afinitede kalsiyum bağlayan ve kemik osifikasyonunda görev aldığı bilinen bölgedir (Kelleher vd., 2004: 153-188)(Chlenski ve Cohn, 2010: 56). Follastatin benzeri bölge; beş adet disülfid bağıyla sıkı bir şekilde stabilize edilmiş, anjiyogenezi uyaran ve hücre proliferasyonunu artıran sekanslar içeren, bakır bağlayan bir bölgedir (Kelleher vd., 2004: 153-188) (Chlenski ve Cohn, 2010: 56-57). Bu domain üzerinde bulunan bazı peptid bölgelerinin endotelial hücre migrasyonunun ve anjiyogenezin potansiyel bir inhibitörü olduğu, bazı bölgelerin ise (bakır bağlayan sekanslar) anjiyogenezi stimüle ettiği düşünülmektedir (Chlenski ve Cohn, 2010: 56-57). C-terminus bölgesi ise ekstrasellüler bölgede bulunan, kalsiyum bağlayan bölge olarak bilinmektedir (Kelleher vd., 2004: 153-188).



Şekil 1.8. SPARC proteininin yapısal gösterimi. Asidik bölge; düşük afiniteli Ca^{+2} bağlama bölgesi olarak da bilinmesinin yanı sıra Transglutaminaz cross-link bölgesi olmasının yanı sıra hücre yayılımını inhibe eden bölge olarak bilinmektedir. Follastatin benzeri bölge proliferasyon inhibitörü sekanslar içermesinin yanı sıra fokal adezyonu ortadan kaldıran ve anjiyogenez ve proliferasyonu uyaran sekanslar içermektedir. Ekstrasellüler domain ise; fokal adezyonu ortadan kaldıran, hücre yayılımını ve proliferasyonu inhibe eden sekansların yanı sıra Ca^{+2} 'ye yüksek afinite ile bağlanan sekanslar içermektedir

Kaynak: (Bradshaw ve Sage, 2001: 1049)(Chlenski ve Cohn, 2010: 56).

1.4.2. SPARC Proteininin Kansere ve Anjiyogenez Sürecindeki Rolü

SPARC proteininin kanserleşmedeki rolü üzerine yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda, tümör hücrelerinde SPARC proteininin yüksek ekspresyonunun tümör büyümesini artırdığı, metastaza sebep olduğu ve çeşitli malignansilerde zayıf sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür (Said vd., 2008: 1092-1104). SPARC proteininin pankreas kanseri üzerindeki rolünü incelemek amacıyla *Sparc*^{-/-} farelerde yapılan çalışmalarda; proteinin eksikliğinin vasküler bazal membranda bozulmalara yol açtığını ve vasküler fonksiyonların normal farelerle karşılaştırıldığında arttığı görülmüştür (Arnold vd., 2010: 58).

SPARC proteininin amino asit dizisi üzerinde bulunun yüksek afiniteli Cu^{+2} bağlayan amino asit dizilerinin (113-130 arası katyonik bölge) (Şekil 1.8.) bulunduğu GHK bölgesinin mitojen etkiye sahip olduğu ve anjiyogenezi uyardığı gözlemlenmiştir. Buna karşılık bir başka Cu^{+2} bağlayan bölge olan amino asit bölgesi (54-73 arası katyonik bölge) ise anjiyogenez inhibisyonunda etkili bulunamamıştır (Lane vd., 1994: 929-943).

SPARC proteininin yaranma durumundan hemen sonra geçici olarak regresyona uğradığı ve bu durumun VEGFR'in tirozin kinaz aktivitesini geçici olarak inhibe ederek VEGFA sinyalini teşvik ettiği bilinmektedir. Ve bu artış VEGFR1 stimülasyonu yoluyla anjiyogenez aşamasında

proliferasyonu dezavantajlı hale getirmektedir. SPARC'a antagonist olacak her bir bileşimin, bu etkiyi azaltarak proliferasyon yeteneklerini azaltabileceği önerilmektedir (Ambati, 2009: 22). VEGF/VEGFR sistemi ile bu yakın ilişkisinden dolayı SPARC bu çalışmada araştırılması için uygun bulunmuştur.

1.5. Bilgisayar-Destekli İlaç Geliştirme Çalışmaları

Hedef bir molekülün belirlenmesi ve bu hedef molekül temel alınarak çeşitli biyolojik yapılar ya da kimyasalların terapötik anlamda incelenmesi ilaç tasarım sürecinin bir parçasıdır. Bu süreç kapsamında; uygun aday ilaç moleküllerinin tasarımı, bu moleküllerin biyolojik ve farmakolojik etkilerinin araştırılması bu sürecin en önemli kısımlarını oluşturmaktadır. İlaç geliştirme süreci deneysel anlamda zaman ve kaynak kaybı bakımından zahmetli bir süreçtir. Bilgisayar destekli ilaç tasarım modeli; ilaç tasarım süreçlerinin teknolojik olarak modernize edilmiş halidir. Bu yöntem kullanılarak ilaç için aday moleküller *in silico* ortamda analiz edilebilir ve zamandan ve kaynaktan kazandıran bu analizler sonucu elde edilen veriler ile daha kısa sürede hedefe yönelik ilaç geliştirilebilmektedir. Bu doğrultuda bilgisayar destekli ilaç geliştirme modelinin amacı; ilaç adayları olarak tespit edilen moleküllerin seçilen hedefe bağlanıp bağlanmadığını analiz etmek ve uygun aday moleküllerin farmakolojik etkiye neden olup olmadıklarını anlamaktır. Bu amaç doğrultusunda çeşitli biyoinformatik araçlar halen geliştirilmeye devam edilmektedir (Alten, 2011: 28).

1.5.1. Moleküler Doking

Moleküler doking, bir bağlanma modeli oluşturarak iki molekülün etkileşimlerini bilgisayar üzerinde analiz ederek tahmin etme yöntemidir (Prieto-Martinez vd., 2018: 1-23). Birçok doking çalışması; küçük bir molekülün daha büyük bir molekül ile etkileşimini (örneğin protein-ligand etkileşimleri) analiz ederken, son zamanlarda yapılan çalışmalarda iki makro molekülün etkileşimleri (örneğin protein-protein etkileşimleri) de analiz edilebilmektedir (Prieto-Martinez vd., 2018: 1-23). Moleküler doking sayesinde yapılabilen enzim-substrat, ilaç-protein, ilaç-nükleik asit, protein-nükleik asit ve protein-protein etkileşimlerini içeren *in silico* analiz verileri; sinyal iletimi, hücre regülasyonu ve diğer makromoleküler düzenekler gibi birçok biyolojik mekanizmanın anlaşılmasında önemli rol oynar (Huang ve Zou, 2010: 3016).

Protein-ligand doking sistemi iki ana bileşen üzerinde oluşur; örnekleme ve skoreleme. Örnekleme; ligandın, protein üzerindeki bağlantı bölgelerine yakın bağlandığı konformasyonların

oluşturulması temeline dayanmaktadır. Skorlama ise her bir ligandın bağlanma enerjilerinin tahmini üzerine temellenmektedir. En iyi konformasyon olarak, tahmin edilen bağlanma konformasyonları arasından en dūřuk bağlanma enerjisi skoruna sahip olan tercih edilmektedir (Huang ve Zou, 2010: 3017).

1.5.2. AutoDock Programı

AutoDock Tools; moleküler doking çalışmalarında kullanılan bir paket programdır. Substratlar ve aday ilaç yapılarının 3D protein yapısına nasıl bağlandığını tahmin edebilmek amacıyla The Scripps Research Institute tarafından tasarlanmıştır (Dallakyan, 2013).

Program iki temel yazılımdan oluşmaktadır; AutoDock4 ve AutoDock Vina. AutoDock4 iki ana alt programdan oluşmaktadır; “autogrid” ligand ve proteinin etkileşime gireceği bōlgeyi özel bir Kartezyen koordinat sisteminin içine oturtur ve bu alanı hesaplar, “autodock” ise hesaplanan bu Kartezyen koordinat sistemi içerisinde çeşitli pozisyonlarda bir dizi yerleştirme gerçekleştirir (Dallakyan, 2013).

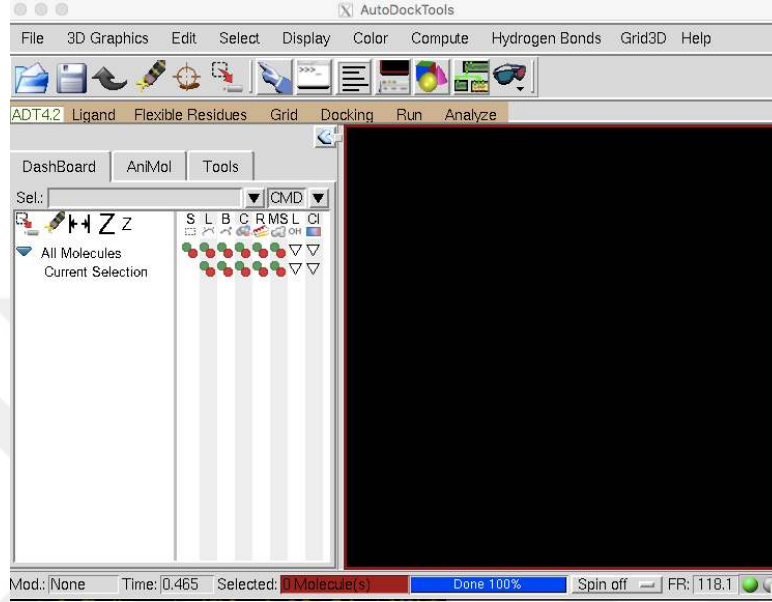
AutoDock Vina 2010 yılında AutoDock ile aynı laboratuvarıda geliştirilen, farklı skorlama sistemine sahip bir doking programıdır. Vina programı bir grafik arayūzūne sahip değildir, aslen Linux platformu için tasarlanmıştır. Bu sebeple AutoDock Tools içerisindeki diğer doking yazılımı olan AutoDock ile karşılaştırıldığında parametrizasyonu biraz daha karışıktır (Trott ve Olson, 2010: 455-461).

Vina programının çalıştırılabilmesi için konfigūrasyon dosyasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu dosya içerisinde AutoDock Tools içerisinde oluşturulan Gridbox verileri (doking işlemi için gereken kartezyan koordinat bilgileri) ve skorlama parametreleri bulunmaktadır (Trott ve Olson, 2010: 455-461).

Vina programının kullandığı skorlama fonksiyonu Xscore fonksiyonunun geliřtirilmiř bir halidir. Xscore lineer regresyona dayana ve sadece molekūl içerisindeki kimyasal etkileřimler ūzerinden hesaplama yapan bir fonksiyondur. Vina programı ise çeřitli parametrizasyon ve terim deėiřikliklerine gidilerek oluřturulmuř, deneysel verilere çok daha yakın molekūl içi kimyasal etkileřim deėerlendirmesi yapan bir skorlama fonksiyonuna sahiptir (Trott ve Olson, 2010: 455-461).

AutoDock Tools için geliřtirilen grafik arayūzū (řekil 1.9.) ile birlikte ligand ūzerindeki dōnūřlū baėların, protein yapılarının, baėlanma bōlgelerinin gōrselleřtirilmesi saėlanarak kullanıcı

dostu bir platform haline getirilmiştir (Dallakyan, 2013). Programa ücretsiz bir şekilde (<http://autodock.scripps.edu/>) adresinden erişilebilmekte ve indirilebilmektedir.

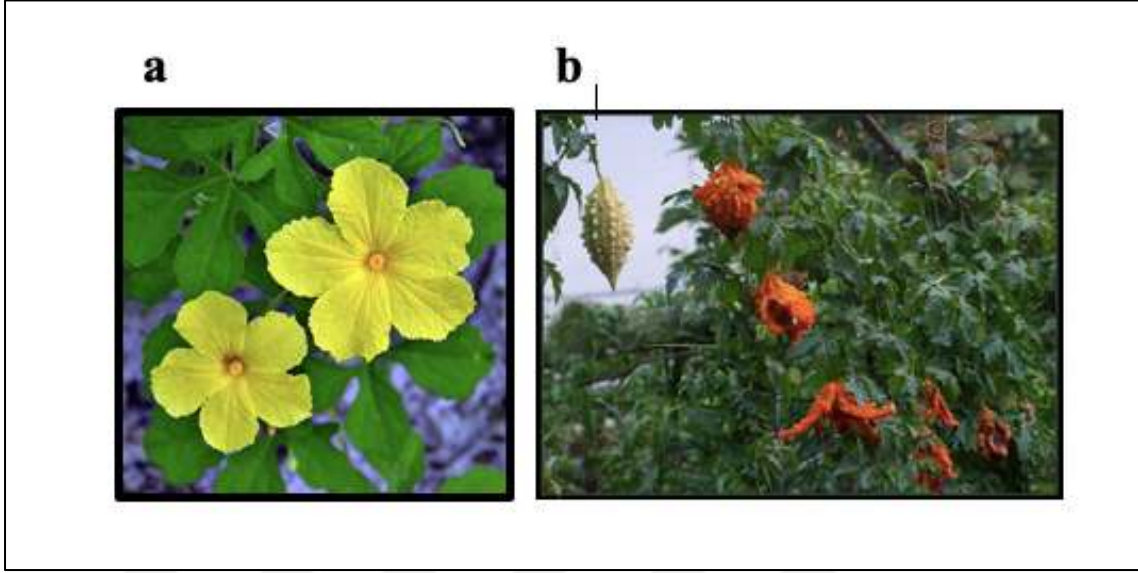


Şekil 1.9. AutoDock Tools grafik arayüzünden alınmış görüntü

1.6. *Momordica charantia* ve Triterpenler

1.6.1. *Momordica charantia*

Momordica charantia (*M. charantia*), Cucurbitaceae ailesine mensup tırmanıcı bir bitkidir ve yaygın olarak acı kavun olarak bilinmesinin yanı sıra, kudret narı, kugua, karela gibi isimlerle de bilinmektedir (Fan vd., 2019: 1). Salatalığa benzeyen meyveler sarmaşık bir bitkinin üzerinde gelişir ve olgunlaştıkça sarı-turuncu renge bürünürler (Şekil 1.10.) (Fan vd., 2019: 1). Bu meyveler genelde Asya, Doğu Afrika, Amazonlar ve Karayipler gibi bölgelerin tropikal ve subtropikal alanlarında yetişmektedir (Giuliani vd., 2016: 1) (Jia vd., 2017: 1).



Şekil 1.10. *Momordica charantia* bitkisi; a) bitkinin çiçekleri b) olgunlaşmış meyve görüntüsü

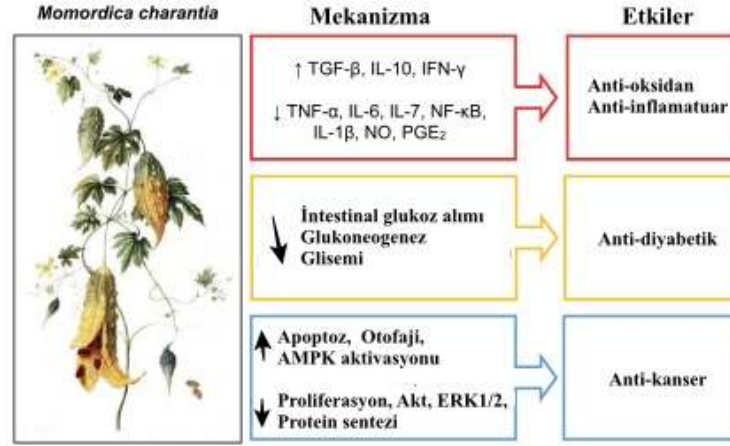
Kaynak: (NCSU, 2019)

Geleneksel olarak *M.charantia* gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde, diyabet başta olmak üzere hipertansiyon, obezite, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar hatta AIDS gibi çeşitli hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılmaktadır (Raina vd., 2016: 116-129) (Bortolotti vd., 2019: 1). Özellikle diyabet konusunda yapılan klinik öncesi çalışmalarda; meyvenin glikoz toleransını artırdığı, kan glukoz seviyelerini azalttığı sonuçlar alınmıştır (Raina vd., 2016: 116-129).

Bitkinin farmakolojik özelliklerinden dolayı meyvesi, çekirdekleri, kökleri, yaprakları ve bitkinin diğer kısımları oldukça büyük öneme sahiptir. Meyvenin suyu çeşitli ağrılı hastalıklarda ve hatta sarılık tedavisinde bile kullanılırken, deri hastalıklarında özellikle de deri inflamasyonlarında anti-inflamatuar olarak lokal olarak uygulanarak tedavi ettiği geleneksel olarak bilinmektedir (Bortolotti vd., 2019: 1). Türk geleneksel tıbbında, meyvenin soyulmuş hali zeytinyağı ile güneşte bekletilerek ve daha sonra bal ile karıştırılarak gastrik ülserlerin tedavisinde sıkça kullanılmaktadır (Gürdal & Kültür, 2013: 115-124).

Çeşitli malignansilerde yapılan çalışmalarda *M.charantia*'nın anti-mutajenik, antioksidan ve anti-kanser etkilerinin olduğu gözlemlenmiştir (Raina vd., 2016: 116-129) (Wang vd., 2017a: 1749-1762). Prostat kanseri (Pitchakarn vd., 2010: 2234-2240) (Pitchakarn vd., 2011: 142-150)(Ru vd., 2011: 2122-2130) lösemi (Kobori vd., 2008: 1515-1516), meme ve kolon kanseri için yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar *M.charantia* ekstraktlarının anti-kanser ve anti-proliferatif özellikte

olduğunu göstermiştir (Bortolotti vd., 2019: 5). *M.charantia*'nın anti-oksidan, anti-inflamatuar, anti-diyabetik ve anti-tümör etkilerini hangi mekanizmalar üzerinden sağladığı kısmen çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (Bortolotti vd., 2019: 3) (Şekil 1.11.).



Şekil 1.11. *M.charantia* ekstraktlarının etki mekanizmaları
Kaynak: (Bortolotti vd., 2019: 3)

1.6.2. Triterpenler ve Kanser

M.charantia'nın içerdiği en değerli fitokimyasal grubundan biri triterpenler ve bunların glikozitleridir (Wang vd., 2017a: 1749-1762). *M.charantia*'nın meyvesi triterpenler açısından; özellikle de “cucurbitane” ve “cucurbitacin” cinsi triterpenler açısından oldukça zengindir (Bortolotti vd., 2019: 2). Triterpenler, terpenler olarak isimlendirilen kimyasal ailenin alt grubudur. Terpenler; antiinflamatuar, antikanserojenik ve hipolipidemik aktivite gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri çalışmalarla gösterilmiş bir gruptur. Triterpenler ise çok yönlü tıbbi değerlerinden dolayı anti-kanser, anti-inflamatuar, anti-oksidatif, anti-viral, anti-bakteriyal gibi özelliklerinin araştırılması için uzun zamandan beri hedef moleküller olarak gösterilmektedirler (Gill vd., 2016: 887-890).

Terpenoid yapılarının tümör hücrelerinde proliferasyonu inhibe ettiği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu inhibisyonu çeşitli kanser-spesifik olguları hedef alarak gerçekleştirmektedirler. Bu hedeflerin proteazomlar, Bcl-2, NF-κB, STAT3, TNF ve PI3K/Akt/mTOR yolağı olduğu yapılan bu çalışmalar ile gösterilmiştir (Gill vd., 2016: 882-887).

1.7. Amaç

Bu çalışmada *M.charantia*, anti-kanser özellikleri çeşitli çalışmalarla birçok kez kanıtlandığı ve son zamanlarda bu bitkinin fitoterapi amaçlı kullanılması hakkında yapılan çalışmaların artması sebebiyle tercih edilmiştir. Aynı zamanda *M.charantia*'nın içerdiği önemli fitokimyasal gruplarından biri olan triterpenlerin de çeşitli çalışmalarla anti-kanser etkinliklerinin gösterilmiş olması, triterpenleri potansiyel anjiyogenez inhibitörü olarak tercih etmemize yol açmıştır. Anjiyogenez tümör gelişiminde oldukça önemli bir süreçtir ve bu süreçte yer alan en önemli reseptör tirozin kinazlardan biri VEGFR1'dir. Multifonksiyonel bir yapıya sahip olup anjiyogenezin uyarılmasında da rol oynayan SPARC proteini de anjiyogenez inhibisyon mekanizmasında önemli rol oynadığı düşünülen proteinlerdendir. Potansiyel ilaç benzeri bileşiklerin *in silico* analizler ile belirlenmesi, gelecek çalışmalarda kaynak tasarrufu sağlanabilmesi adına oldukça önemlidir. Tüm bu bilgiler doğrultusunda bu çalışmanın amacı, *M.charantia* içerisindeki çeşitli triterpen yapılarının *in silico* ortamda VEGFR1 ve SPARC proteinleri ile etkileşimlerinin analiz edilerek, bu analizler sonucunda potansiyel ilaç benzeri inhibitörlerin ortaya çıkarılmasıdır.

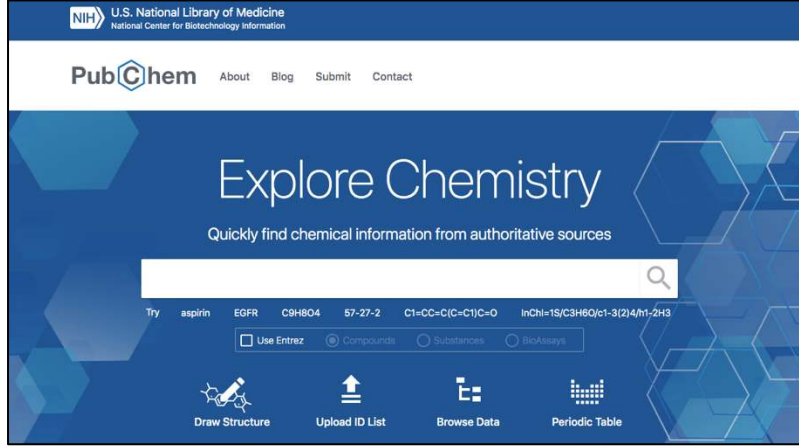
2. MATERYAL METHOD

2.1. Kullanılan Veri Bankaları ve Yazılımlar

2.1.1. PubChem

PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) (Şekil 2.1.), NCBI (National Center for Biotechnology Information) veri tabanı içerisindeki bir kimyasal veri tabanıdır. 2004 yılında ilk defa duyurulduktan sonra biyomedikal, biyokimya, tıbbi kimya ve ilaç keşfi gibi birçok alanda araştırma toplulukları için önemli bir veri kaynağı haline gelmiştir (Kim vd., 2019: D1102). PubChem kullanılarak; kimyasalların 2D ve 3D yapı dosyalarına ulaşılabileceği gibi, ait oldukları kimyasal taksonomik bilgilere, bu kimyasallarla yapılan araştırma verilerine de ulaşılabilir.

Bu çalışmada kullanılacak triterpen yapılarına ait kimyasal bilgilere ve yapı dosyalarına PubChem veri bankası aracılığıyla ulaşılmıştır.

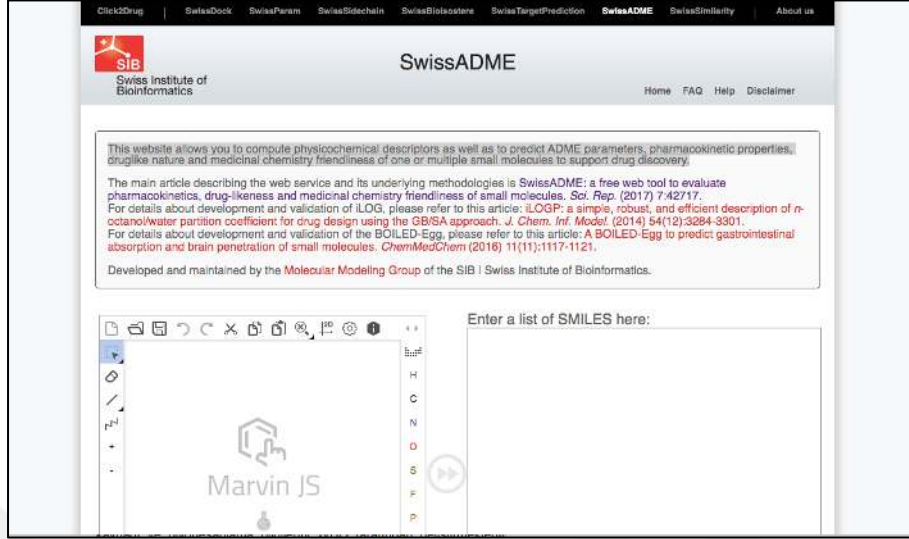


Şekil 2.1. PubChem veri bankası anasayfasının görüntüsü

2.1.2. SwissADME

İlaç adaylarının keşfi sırasında çok sayıda moleküler yapı; hangi yapının nasıl sentezleneceği, hangi testlerden geçeceği ve en iyi adayın nasıl seçileceği konusunda zaman ve kaynak tüketen çok sayıda analize gerek duyulmaktadır. Çok sayıda moleküler yapı, anlamlı farmakolojik özelliklere sahip olabilmesi için çeşitli parametreler açısından değerlendirilmektedir. Hedef molekül düşük toksisite ve yüksek biyoaktivite göstermelidir. Bu özelliklerin yanı sıra farmakolojik olarak anlamlı olabilecek olan bir molekülün, ADME (Emilim, Dağılım, Metabolizma, Boşaltım) özelliklerinin geleneksel yollarla ayrı ayrı parametreler olarak deneysel çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir (Dain, Michielin, & Zoete, 2017: 1).

In silico yaklaşımlar bu zaman ve kaynak kaybını en aza indirmeye çalışan çeşitli biyoinformatik araçların keşfine yol açmıştır. SwissADME bu biyoinformatik araçlardan biridir ve Swiss Institute of Bioinformatics tarafından geliştirilmiştir. Bu araç sayesinde; küçük moleküllerin fizikokimyasal özelliklerinin hesaplanması, ADME parametre özelliklerinin görüntülenebilmesi, farmakokinetik özelliklere erişim ve ilaç benzerliği gibi özelliklere ulaşımın sağlanabilmesi oldukça kolaylaşmıştır (Swiss Institute of Biotechnology, 2019). SwissADME ücretsiz bir biyoinformatik araçtır ve <http://www.swissadme.ch/> adresinden erişim sağlanabilmektedir (Şekil 2.2.)



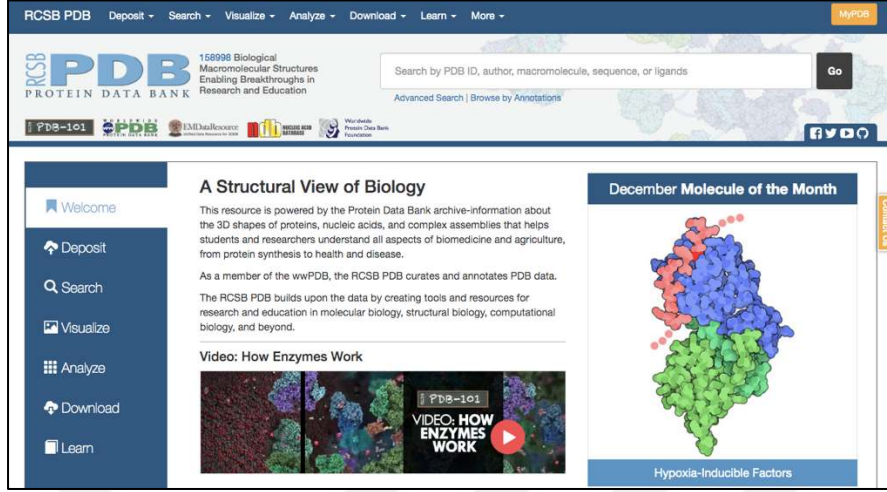
Şekil 2.2. SwissADME biyoinformatik aracının website üzerindeki anasayfa görüntüsü

Kaynak: (Swiss Institute of Biotechnology, 2019)

Bu çalışmada; literatür taramasına göre belirlenmiş ve PubChem üzerinden 2D ve 3D yapı dosyaları indirilmiş olan ligand dosyalarının ilaç benzeri özellikleri bu biyoinformatik araç kullanılarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme için aracın kullandığı veri bilgisi olarak Lipinski'nin kuralları (Lipinski vd , 2001: 3-26) baz alınmıştır.

2.1.3. The Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank (RCSB PDB)

RCSB PDB, 145.000'den fazla moleküler yapının (Protein yapıları, DNA ve RNA yapıları ve bunların kompleksleri gibi) yapı dosyalarını ücretsiz erişime sunan bir veri tabanıdır (Şekil 2.3.). Burada bulunan veriler çeşitli kaynaklardan (kristalografi, NMR spektroskopisi ve 3D elektron mikroskopisi gibi) araştırmacılar tarafından sağlanmaktadır (Burley vd., 2019: D465). Veri tabanına (<https://www.rcsb.org/>) web adresi üzerinden erişim sağlanabilmektedir.



Şekil 2.3. RCSB PDB veri bankasının web sitesindeki anasayfadan görüntü.

Bu çalışmada; proteinlerin kristal yapı dosyalarının moleküler doking çalışmalarında kullanılacak formatta elde edilebilmesi için bu veri tabanı kullanılmıştır. Veri tabanı üzerinden proteinlerin “.pdb” formatındaki yapı dosyalarına erişim sağlanmıştır.

2.1.4. Molecular Operating Environment (MOE)

Molecular Operating Environment (MOE) (Şekil 2.4.), entegre bir ilaç keşif ve moleküler operasyon yazılımıdır. Ayrıca program özellikleri içerisinde çeşitli hesaplama fonksiyonlarının bulunması MOE programını moleküler araştırmacılar için oldukça avantajlı kılmaktadır. Çeşitli kimyasal yapı dosya formatlarını desteklemesi sebebiyle kullanım alanı açısından çok yönlü bir programdır. Çeşitli moleküler işlemlerin (doking, homoloji modelleme, protein oluşturma, enerji minimizasyonu vb.) yapılabileceği bu yazılım özellikle bilgisayar destekli ilaç keşif çalışmalarında yoğunlukla kullanılmaktadır (MOE, 2020).

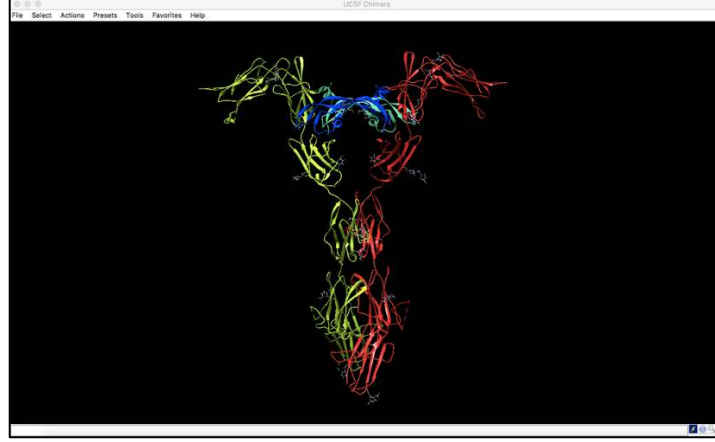
Bu çalışmada; “.sdf” formatındaki ligand dosyalarının 2D ve 3D yapı kontrolleri yapılmıştır. Doking işlemi için uygun dosya formatına çevirme işlemi de bu program sayesinde gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.4. MOE programının grafik arayüzü

2.1.5. UCSF Chimera

UCSF Chimera; yoğunluk haritaları, dizi hizalamaları, supramoleküler ekleme ya da çıkarmalar ve doking sonuçlarının görselleştirilmesi gibi çok çeşitli çalışmaların yapılabilirdiği ve geliştirilmeye açık bir programdır. Program UCSF Resource for Biocomputing, Visualization and Bioinformatics tarafından National Institutes of Health (NIH)'in destekleriyle geliştirilmiştir (Pettersen vd., 2004: 1605-1612). Program kullanılarak moleküller için yüksek kaliteli görüntüler ve çeşitli animasyonlar oluşturulabilmektedir (Şekil 2.5.). Bu program (<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>) adresinden ücretsiz bir şekilde indirilebilmektedir.



Şekil 2.5. UCSF Chimera programından bir görsel. Program kullanılarak moleküler yapıların yüksek çözünürlüklü görüntüleri elde edilebilmektedir.

Bu çalışmada; UCSF Chimera programı kullanılarak protein yapı dosyaları içindeki solvent, iyon ve ligandların uzaklaştırılma işlemi gerçekleştirilmiştir.

2.1.6. AutoDock Tools

Bu çalışmada; molekül doking çalışmaları için ligandların hazırlanması ve doking çalışmalarının yapılması için AutoDock Tools paket programı kullanılmıştır. Vina programının skorum fonksiyonları kullanılarak oluşturulan bağlanma enerjisi değerleri K_i değerlerinin hesaplanması için kullanılmıştır. İnhibitör sabiti (K_i); bir inhibitörün etkisini gösterebilen bir sabittir. Aynı zamanda maksimum inhibisyonun yarısını elde edebilmek için kullanılması gereken konsantrasyondur (University Collage London, 2019). Bu sabit, moleküler doking çalışmalarından sonra Vina programının bir skor çıktısı olarak elde edilen bağlanma enerjisi verileri kullanılarak her bir bileşik için hesaplanabilmektedir. K_i sabitinin hesaplanabilmesi için aşağıdaki formül kullanılmaktadır (MIT, 1999).

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_i$$

Bu formüle göre;

ΔG° : bağlanma enerjisi

$\ln K_i$: $\Delta G^\circ / (R.T)$

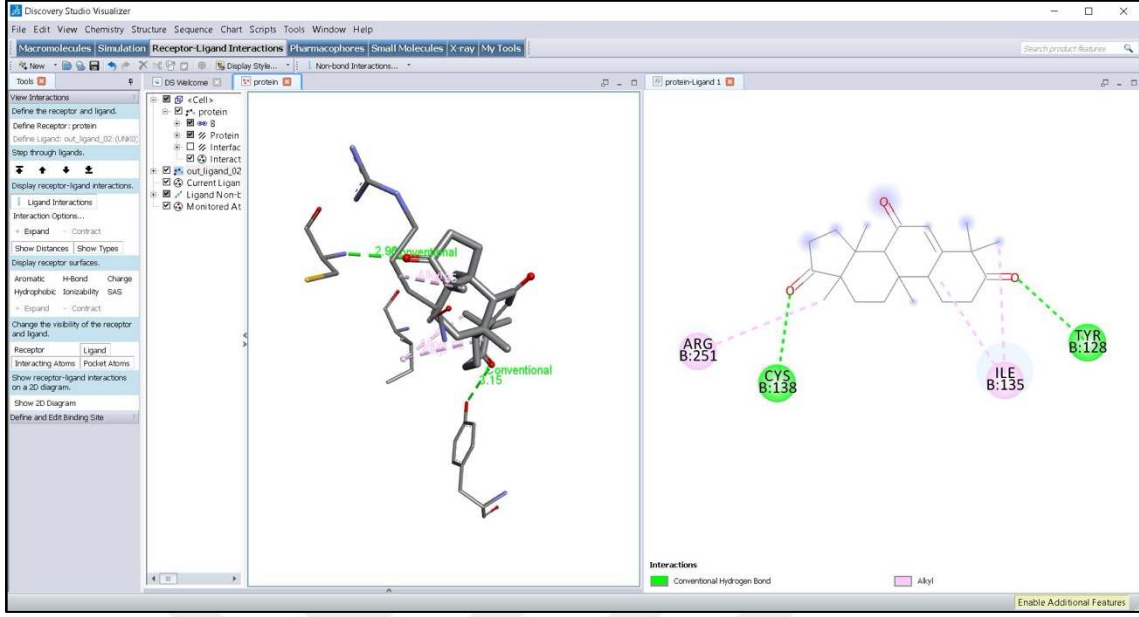
K_i : $\exp (\Delta G^\circ / (R.T))$ şeklinde hesaplama yapılarak bulunmaktadır.

2.1.7. Discovery Studio Visualizer

Discovery Studio Visualizer, Warren Lyford DeLano tarafından geliştirilip ticarileştirilmiş açık kaynaklı, grafik arayüzüne sahip bir moleküler görüntüleme sistemidir (Şekil 2.6.). 2010 yılından itibaren Schrödinger Inc. tarafından kullanıcıların hizmetine sunulmaktadır. Bu program sayesinde makromoleküllerin çeşitli şekillerde (ribbons, dots vb.) yüksek çözünürlüklü görüntülerinin oluşturulabilmesi mümkündür. Açık kaynaklı bir program olması, Python programlama dili üzerine geliştirilebilmesi ve oldukça yüksek çözünürlükte görüntülerin elde edilebilmesi sebebiyle şu anda makromoleküler görüntüler oluşturulması amacıyla en çok kullanılan görüntüleme araçlarından biridir (Yuan vd., 2017: 1-2).

Discovery Studio, moleküler yapıları, sekansları ve yaşam bilimleri araştırmacıları ile ilgili diğer verileri analiz etmek ve modellemek için kapsamlı bir yazılım paketidir. Ürün, temel veri analizi gerçekleştirmek için araçlarla birlikte verileri görüntüleme ve düzenleme işlevlerini içerir. Bu paket içerisinde sunulan Discovery Studio Visualizer eklentisi ise Discovery Studio ve diğer etkileşimli biyoinformatik araçlar tarafından üretilen dosyaların çok amaçlı bir şekilde görüntülenebilmesini sağlayan bir moleküler görüntüleme programıdır (BIOVIA Discovery Studio, 2020).

Discovery Studio Visualizer programı (https://Discovery_Studio_Visualizer.org/2/) web sitesi üzerinden ücretsiz bir şekilde indirilebilmektedir. Bu çalışmada Discovery Studio Visualizer programının 2.3 versiyonu eğitim amaçlı lisans ile docking sonuçlarının görselleştirilmesi amacı ile kullanılmıştır.

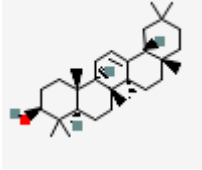
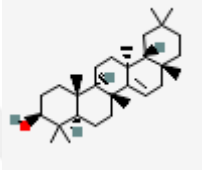
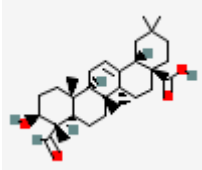
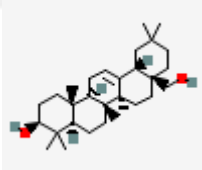
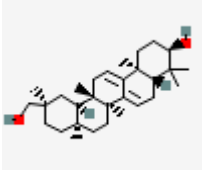
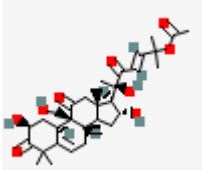
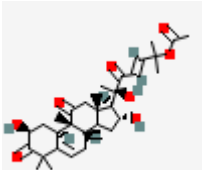


Şekil 2.6. Discovery Studio Visualizer programının grafik arayüzünden bir görüntü.

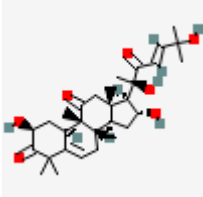
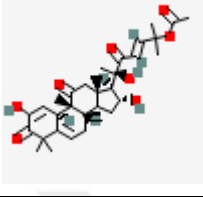
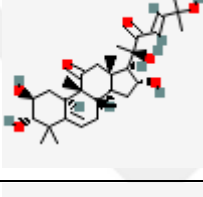
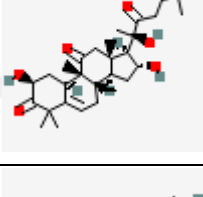
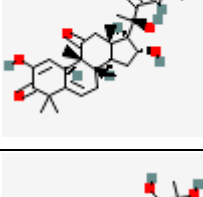
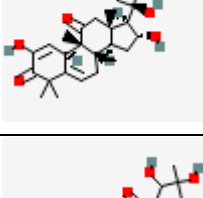
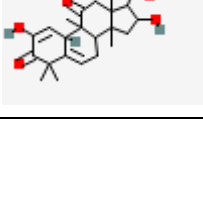
2.2. Ligandlar

M.charantia bitkisinin içerdiği çeşitli bileşikler literatüre göre (Taylor, 2004) belirlenmiştir. Bu bileşikler içerisinde triterpenler tespit edilmiş (Taylor, 2004) ve PubChem veri bankası üzerinden bilgilerine ulaşılarak tablolaştırılmıştır (Tablo 2.1). Bu triterpenlerin yapı dosyaları PubChem üzerinden “.sdf” formatında bilgisayara kaydedilmiştir.

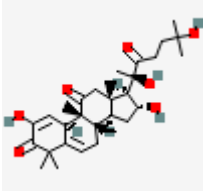
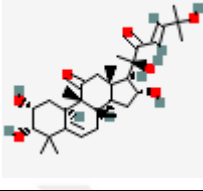
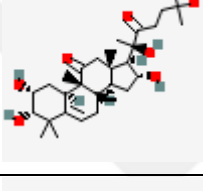
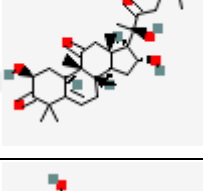
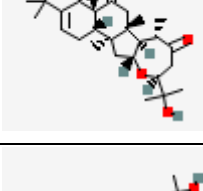
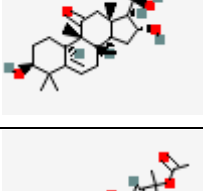
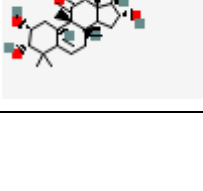
Tablo 2.1 *M.charantia* bitkisinin çeşitli bölgelerinden elde edilmiş ve literatüre göre (Taylor, 2004) belirlenmiş triterpenlerin PubChem künyesi; PubChem ID, 2D yapısı, UIPAC isimlendirmesi ve sinonimleri.

PubChem ID	2D Yapı	UIPAC İsimlendirme	Sinonim
73145		(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>aR</i> ,6 <i>bS</i> ,8 <i>aR</i> ,12 <i>aR</i> ,14 <i>aR</i> ,14 <i>bR</i>)-4,4,6 <i>a</i> ,6 <i>b</i> ,8 <i>a</i> ,11,11,14 <i>b</i> -octamethyl-1,2,3,4 <i>a</i> ,5,6,7,8,9,10,12,12 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> -tetradeceahdropicen-3-ol	β Amyrin
92097		(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i> ,8 <i>aR</i> ,12 <i>aR</i> ,14 <i>aR</i> ,14 <i>bR</i>)-4,4,6 <i>a</i> ,6 <i>a</i> ,8 <i>a</i> ,11,11,14 <i>b</i> -octamethyl-1,2,3,4 <i>a</i> ,5,6,8,9,10,12,12 <i>a</i> ,13,14,14 <i>a</i> -tetradeceahdropicen-3-ol	Taraxerol
92825		(4 <i>aS</i> ,6 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i> ,6 <i>bR</i> ,8 <i>aR</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,12 <i>aR</i> ,14 <i>bS</i>)-9-formyl-10-hydroxy-2,2,6 <i>a</i> ,6 <i>b</i> ,9,12 <i>a</i> -hexamethyl-1,3,4,5,6,6 <i>a</i> ,7,8,8 <i>a</i> ,10,11,12,13,14 <i>b</i> -tetradeceahdropicene-4 <i>a</i> -carboxylic acid	Gypsogenin
101761		(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>aR</i> ,6 <i>bS</i> ,8 <i>aS</i> ,12 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,14 <i>bR</i>)-8 <i>a</i> -(hydroxymethyl)-4,4,6 <i>a</i> ,6 <i>b</i> ,11,11,14 <i>b</i> -heptamethyl-1,2,3,4 <i>a</i> ,5,6,7,8,9,10,12,12 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> -tetradeceahdropicen-3-ol	Erythrodiol
159490		(3 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i> ,6 <i>bS</i> ,8 <i>aS</i> ,11 <i>R</i> ,12 <i>aR</i> ,14 <i>bS</i>)-11-(hydroxymethyl)-4,4,6 <i>a</i> ,6 <i>b</i> ,8 <i>a</i> ,11,14 <i>b</i> -heptamethyl-1,2,3,4 <i>a</i> ,5,7,8,9,10,12,12 <i>a</i> ,13-dodeceahdropicen-3-ol	Karounidiol
5281315		[(<i>E</i> ,6 <i>R</i>)-6-[(2 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>R</i>)-2,16-dihydroxy-9-(hydroxymethyl)-4,4,13,14-tetramethyl-3,11-dioxo-2,7,8,10,12,15,16,17-octahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-17-yl]-6-hydroxy-2-methyl-5-oxohept-3-en-2-yl] acetate	Cucurbitacin A
5281316		[(<i>E</i> ,6 <i>R</i>)-6-[(2 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>R</i>)-2,16-dihydroxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-3,11-dioxo-2,7,8,10,12,15,16,17-octahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-17-yl]-6-hydroxy-2-methyl-5-oxohept-3-en-2-yl] acetate	Cucurbitacin B

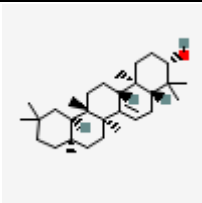
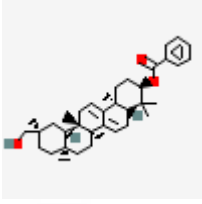
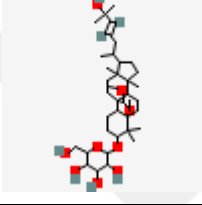
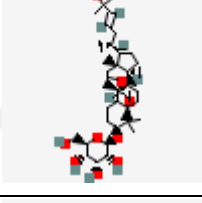
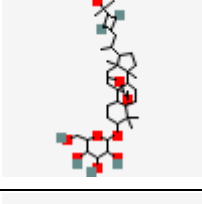
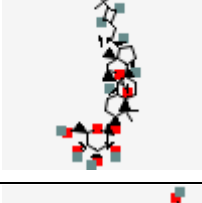
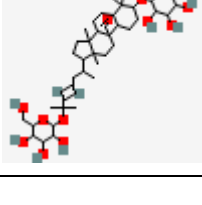
Tablonun devamı (2.1.)

5281318		(2 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>R</i>)-17-[(<i>E</i> ,2 <i>R</i>)-2,6-dihydroxy-6-methyl-3-oxohept-4-en-2-yl]-2,16-dihydroxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-2,7,8,10,12,15,16,17-octahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthrene-3,11-dione	Cucurbitacin C
5281319		[(<i>E</i> ,6 <i>R</i>)-6-[(8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>R</i>)-2,16-dihydroxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-3,11-dioxo-8,10,12,15,16,17-hexahydro-7 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-17-yl]-6-hydroxy-2-methyl-5-oxohept-3-en-2-yl] acetate	Cucurbitacin E
5281320		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>R</i>)-17-[(<i>E</i> ,2 <i>R</i>)-2,6-dihydroxy-6-methyl-3-oxohept-4-en-2-yl]-2,3,16-trihydroxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-1,2,3,7,8,10,12,15,16,17-decahydrocyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-11-one	Cucurbitacin F
441818		(2 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>R</i>)-2,16-dihydroxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-17-[(2 <i>R</i>)-2,5,6-trihydroxy-6-methyl-3-oxoheptan-2-yl]-2,7,8,10,12,15,16,17-octahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthrene-3,11-dione	Cucurbitacin H
5281321		(8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>R</i>)-17-[(<i>E</i> ,2 <i>R</i>)-2,6-dihydroxy-6-methyl-3-oxohept-4-en-2-yl]-2,16-dihydroxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-8,10,12,15,16,17-hexahydro-7 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthrene-3,11-dione	Cucurbitacin I
441819		(8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>R</i>)-2,16-dihydroxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-17-[(2 <i>R</i>)-2,5,6-trihydroxy-6-methyl-3-oxoheptan-2-yl]-8,10,12,15,16,17-hexahydro-7 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthrene-3,11-dione	Cucurbitacin J
270061		2,16-dihydroxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-17-(2,5,6-trihydroxy-6-methyl-3-oxoheptan-2-yl)-8,10,12,15,16,17-hexahydro-7 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthrene-3,11-dione	Cucurbitacin K

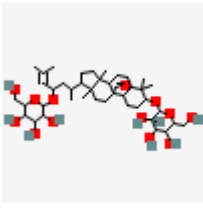
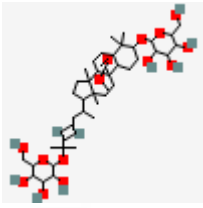
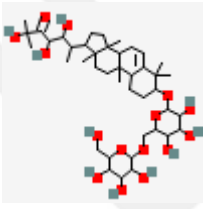
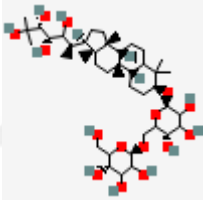
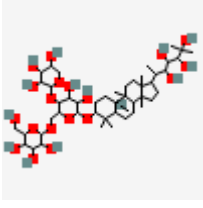
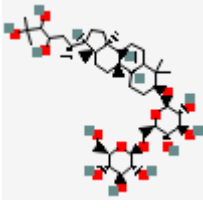
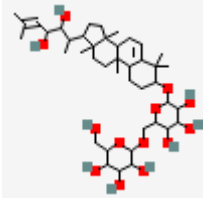
Tablonun devamı (2.1.)

441820		(8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>R</i>)-17-[(2 <i>R</i>)-2,6-dihydroxy-6-methyl-3-oxoheptan-2-yl]-2,16-dihydroxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-8,10,12,15,16,17-hexahydro-7 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthrene-3,11-dione	Cucurbitacin L
5281322		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>R</i>)-17-[(<i>E</i> ,2 <i>R</i>)-2,6-dihydroxy-6-methyl-3-oxohept-4-en-2-yl]-2,3,16-trihydroxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-1,2,3,7,8,10,12,15,16,17-decahydrocyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-11-one	Cucurbitacin O
180535		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>R</i>)-17-[(2 <i>R</i>)-2,6-dihydroxy-6-methyl-3-oxoheptan-2-yl]-2,3,16-trihydroxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-1,2,3,7,8,10,12,15,16,17-decahydrocyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-11-one	Cucurbitacin P
180535		(2 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>R</i>)-17-[(2 <i>R</i>)-2,6-dihydroxy-6-methyl-3-oxoheptan-2-yl]-2,16-dihydroxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-2,7,8,10,12,15,16,17-octahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthrene-3,11-dione	Cucurbitacin R
119287		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,11 <i>R</i> ,14 <i>R</i> ,15 <i>R</i>)-17-hydroxy-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,9,11,14,19,19-hexamethyl-5-oxapentacyclo[12.8.0.0 ^{2,11} .0 ^{4,10} .0 ^{15,20}]docosa-16,20-diene-8,13,18-trione	Cucurbitacin S
101130035		3 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>R</i>)-17-[(2 <i>R</i>)-2,6-dihydroxy-6-methyl-3-oxoheptan-2-yl]-3,16-dihydroxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-1,2,3,7,8,10,12,15,16,17-decahydrocyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-11-one	Cucurbitacin U
5281323		[(<i>E</i> ,6 <i>R</i>)-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-6-[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>R</i>)-2,3,16-trihydroxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-11-oxo-1,2,3,7,8,10,12,15,16,17-decahydrocyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-17-yl]hept-3-en-2-yl] acetate	Cucurbitacin Q

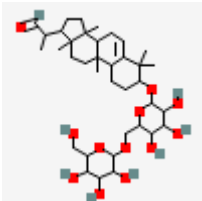
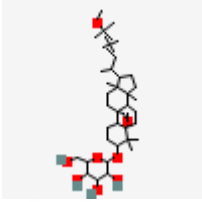
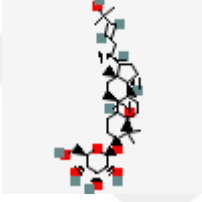
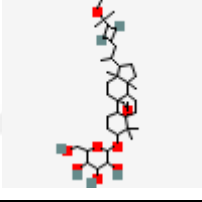
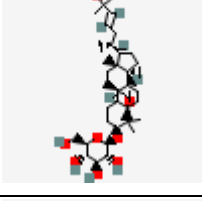
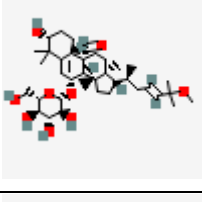
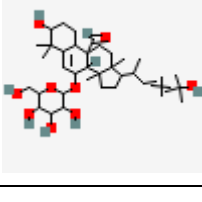
Tablonun devamı (2.1.)

12312990		(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i> ,6 <i>bS</i> ,8 <i>aR</i> ,12 <i>aR</i> ,14 <i>aR</i> ,14 <i>bR</i>)-4,4,6 <i>a</i> ,6 <i>b</i> ,8 <i>a</i> ,11,11,14 <i>b</i> -octamethyl-1,2,3,4 <i>a</i> ,5,7,8,9,10,12,12 <i>a</i> ,13,14,14 <i>a</i> -tetradecahydropicen-3-ol	Multiflorenol
21596186		[(3 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i> ,6 <i>bS</i> ,8 <i>aS</i> ,11 <i>R</i> ,12 <i>aR</i> ,14 <i>bS</i>)-11-(hydroxymethyl)-4,4,6 <i>a</i> ,6 <i>b</i> ,8 <i>a</i> ,11,14 <i>b</i> -heptamethyl-1,2,3,4 <i>a</i> ,5,7,8,9,10,12,12 <i>a</i> ,13-dodecahydropicen-3-yl] benzoate	Karounidiol 3-benzoate
131752339		2-(hydroxymethyl)-6-[[8-[(<i>E</i>)-6-hydroxy-6-methylhept-4-en-2-yl]-19-methoxy-5,9,17,17-tetramethyl-18-oxapentacyclo[10.5.2.0 ^{1,13} .0 ^{4,12} .0 ^{5,9}]nonadec-2-en-16-yl]oxy]oxane-3,4,5-triol	Goyaglycoside A
101077713		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-2-(hydroxymethyl)-6-[[[(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,16 <i>S</i> ,19 <i>R</i>)-8-[(<i>E</i> ,2 <i>R</i>)-6-hydroxy-6-methylhept-4-en-2-yl]-19-methoxy-5,9,17,17-tetramethyl-18-oxapentacyclo[10.5.2.0 ^{1,13} .0 ^{4,12} .0 ^{5,9}]nonadec-2-en-16-yl]oxy]oxane-3,4,5-triol	Goyaglycoside B
131752340		2-(hydroxymethyl)-6-[[19-methoxy-8-[(<i>E</i>)-6-methoxy-6-methylhept-4-en-2-yl]-5,9,17,17-tetramethyl-18-oxapentacyclo[10.5.2.0 ^{1,13} .0 ^{4,12} .0 ^{5,9}]nonadec-2-en-16-yl]oxy]oxane-3,4,5-triol	Goyaglycoside C
44445564		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-2-(hydroxymethyl)-6-[[[(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,16 <i>S</i>)-19-methoxy-8-[(<i>E</i> ,2 <i>R</i>)-6-methoxy-6-methylhept-4-en-2-yl]-5,9,17,17-tetramethyl-18-oxapentacyclo[10.5.2.0 ^{1,13} .0 ^{4,12} .0 ^{5,9}]nonadec-2-en-16-yl]oxy]oxane-3,4,5-triol	Goyaglycoside D
131752164		2-(hydroxymethyl)-6-[[5,9,17,17-tetramethyl-8-[(<i>E</i>)-6-methyl-6-[3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyhept-4-en-2-yl]-18-oxapentacyclo[10.5.2.0 ^{1,13} .0 ^{4,12} .0 ^{5,9}]nonadec-2-en-16-yl]oxy]oxane-3,4,5-triol	Goyaglycoside E

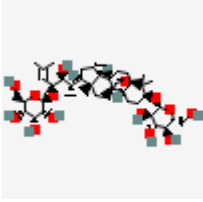
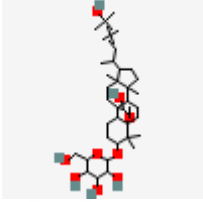
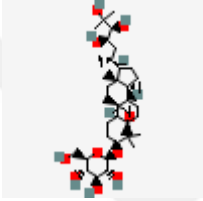
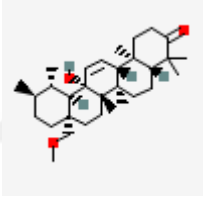
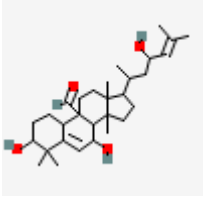
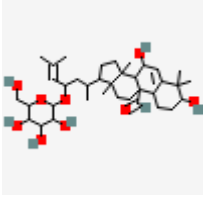
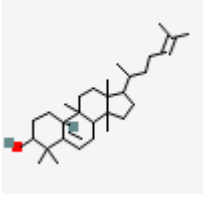
Tablonun devamı (2.1.)

85237911		2-(hydroxymethyl)-6-[[5,9,17,17-tetramethyl-8-[6-methyl-4-[3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyhept-5-en-2-yl]-18-oxapentacyclo[10.5.2.0 ^{1,13} .0 ^{4,12} .0 ^{5,9}]nonadec-2-en-16-yl]oxy]oxane-3,4,5-triol	Goyaglycoside F
131752341		2-(hydroxymethyl)-6-[[19-methoxy-5,9,17,17-tetramethyl-8-[(<i>E</i>)-6-methyl-6-[3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyhept-4-en-2-yl]-18-oxapentacyclo[10.5.2.0 ^{1,13} .0 ^{4,12} .0 ^{5,9}]nonadec-2-en-16-yl]oxy]oxane-3,4,5-triol	Goyaglycoside G
85203191		2,4,5-trihydroxy-2-methyl-6-[4,4,9,13,14-pentamethyl-3-[3,4,5-trihydroxy-6-[[3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxy-2,3,7,8,10,11,12,15,16,17-decahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]heptan-3-one	Goyaglycoside H
101136502		(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-methyl-6-[(3 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>R</i> ,17 <i>R</i>)-4,4,9,13,14-pentamethyl-3-[(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-[(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxy-2,3,7,8,10,11,12,15,16,17-decahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]heptane-2,3,4,5-tetrol	Momordicoside A
131751677		6-[3-[3,4-dihydroxy-6-[[3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxymethyl]-5-(3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl)oxyoxan-2-yl]oxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-2,3,7,8,10,11,12,15,16,17-decahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-2-methylheptane-2,3,4,5-tetrol	Momordicoside B
71717037		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-2-(hydroxymethyl)-6-[[[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[(3 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-4,4,9,13,14-pentamethyl-17-[(2 <i>R</i>)-4,5,6-trihydroxy-6-methylheptan-2-yl]-2,3,7,8,10,11,12,15,16,17-decahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[a]phenanthren-3-yl]oxy]oxan-2-yl]methoxy]oxane-3,4,5-triol	Momordicoside C
131751649		2-[[6-[[17-(3,4-dihydroxy-6-methylhept-5-en-2-yl)-4,4,9,13,14-pentamethyl-2,3,7,8,10,11,12,15,16,17-decahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[a]phenanthren-3-yl]oxy]-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]methoxy]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol	Momordicoside D

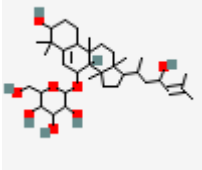
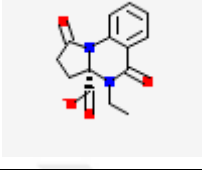
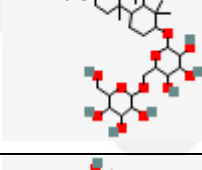
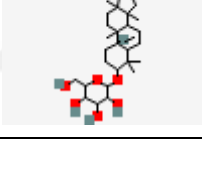
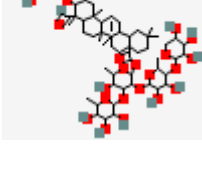
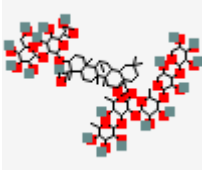
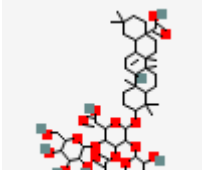
Tablonun devamı (2.1.)

131751850		2-[4,4,9,13,14-pentamethyl-3-[3,4,5-trihydroxy-6-[[3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxy-2,3,7,8,10,11,12,15,16,17-decahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-17-yl]propanal	Momordicoside E
124222288		2-(hydroxymethyl)-6-[[8-(6-methoxy-6-methylhept-4-en-2-yl)-5,9,17,17-tetramethyl-18-oxapentacyclo[10.5.2.0 ^{1,13} .0 ^{4,12} .0 ^{5,9}]nonadec-2-en-16-yl]oxy]oxane-3,4,5-triol	Momordicoside F1
44445567		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-2-(hydroxymethyl)-6-[[[(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,16 <i>S</i>)-8-[(<i>E</i> ,2 <i>R</i>)-6-hydroxy-6-methylhept-4-en-2-yl]-5,9,17,17-tetramethyl-18-oxapentacyclo[10.5.2.0 ^{1,13} .0 ^{4,12} .0 ^{5,9}]nonadec-2-en-16-yl]oxy]oxane-3,4,5-triol	Momordicoside F2
131751868		2-(hydroxymethyl)-6-[[8-[(<i>E</i>)-6-methoxy-6-methylhept-4-en-2-yl]-5,9,17,17-tetramethyl-18-oxapentacyclo[10.5.2.0 ^{1,13} .0 ^{4,12} .0 ^{5,9}]nonadec-2-en-16-yl]oxy]oxane-3,4,5-triol	Momordicoside G
71717036		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-2-(hydroxymethyl)-6-[[[(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,16 <i>S</i>)-8-[(<i>E</i> ,2 <i>R</i>)-6-hydroxy-6-methylhept-4-en-2-yl]-5,9,17,17-tetramethyl-18-oxapentacyclo[10.5.2.0 ^{1,13} .0 ^{4,12} .0 ^{5,9}]nonadec-2-en-16-yl]oxy]oxane-3,4,5-triol	Momordicoside I
133562409		(3 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,17 <i>S</i>)-3-hydroxy-17-[(<i>E</i> ,2 <i>S</i>)-6-methoxy-6-methylhept-4-en-2-yl]-4,4,13,14-tetramethyl-7-[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy-2,3,7,8,10,11,12,15,16,17-decahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthrene-9-carbaldehyde	Momordicoside K
75110901		3-hydroxy-17-(6-hydroxy-6-methylhept-4-en-2-yl)-4,4,13,14-tetramethyl-7-[3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy-2,3,7,8,10,11,12,15,16,17-decahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthrene-9-carbaldehyde	Momordicoside L

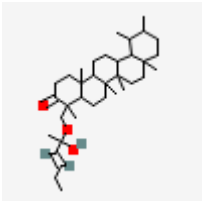
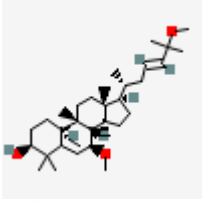
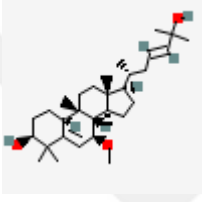
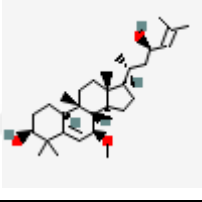
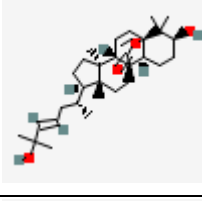
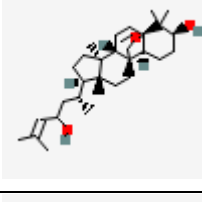
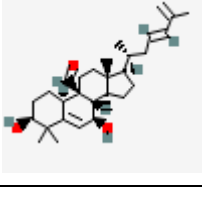
Tablonun devamı (2.1.)

71716433		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-2-(hydroxymethyl)-6-[[[(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,16 <i>S</i>)-8-[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-hydroxy-6-methyl-4-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyhept-5-en-2-yl]-5,9,17,17-tetramethyl-18-oxapentacyclo[10.5.2.0 ^{1,13} .0 ^{4,12} .0 ^{5,9}]nonadec-2-en-16-yl]oxy]oxane-3,4,5-triol	Momordicoside M
137796300		2-[[19-hydroxy-8-(6-hydroxy-6-methylhept-4-en-2-yl)-5,9,17,17-tetramethyl-18-oxapentacyclo[10.5.2.0 ^{1,13} .0 ^{4,12} .0 ^{5,9}]nonadec-2-en-16-yl]oxy]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol	Momordicoside P
132526271		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-2-(hydroxymethyl)-6-[[[(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,16 <i>S</i>)-5,9,17,17-tetramethyl-8-[(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4,5,6-trihydroxy-6-methylheptan-2-yl]-18-oxapentacyclo[10.5.2.0 ^{1,13} .0 ^{4,12} .0 ^{5,9}]nonadec-2-en-16-yl]oxy]oxane-3,4,5-triol	Momordicoside Q
57518366		(4 <i>aR</i> ,6 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i> ,6 <i>bS</i> ,8 <i>aS</i> ,11 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,12 <i>aR</i> ,14 <i>aR</i> ,14 <i>bS</i>)-6 <i>a</i> -hydroxy-8 <i>a</i> -(methoxymethyl)-4,4,6 <i>a</i> ,6 <i>b</i> ,11,12,14 <i>b</i> -heptamethyl-2,4 <i>a</i> ,5,6,7,8,9,10,11,12,12 <i>a</i> ,14 <i>a</i> -dodecahydro-1 <i>H</i> -picen-3-one	Momordicin
14807332		3,7-dihydroxy-17-(4-hydroxy-6-methylhept-5-en-2-yl)-4,4,13,14-tetramethyl-2,3,7,8,10,11,12,15,16,17-decahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthrene-9-carbaldehyde	Momordicin I
131751889		3,7-dihydroxy-4,4,13,14-tetramethyl-17-[6-methyl-4-[3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyhept-5-en-2-yl]-2,3,7,8,10,11,12,15,16,17-decahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthrene-9-carbaldehyde	Momordicin II
634657		4,4,9,13,14-pentamethyl-17-(6-methylhept-5-en-2-yl)-2,3,7,8,10,11,12,15,16,17-decahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-3-ol	Euferol

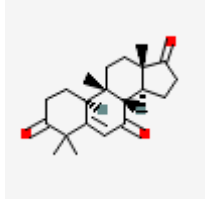
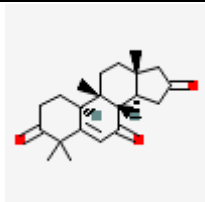
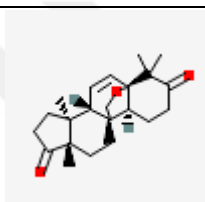
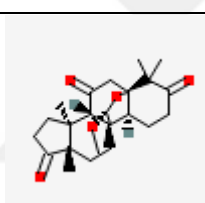
Tablonun devamı (2.1.)

14807326		2-[[3-hydroxy-17-(4-hydroxy-6-methylhept-5-en-2-yl)-4,4,9,13,14-pentamethyl-2,3,7,8,10,11,12,15,16,17-decahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[a]phenanthren-7-yl]oxy]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol	(3b,7b,22x)-Cucurbita-5,24-diene-3,7,23-triol 7-glucoside
7130824		3 <i>aS</i>)-4-ethyl-1,5-dioxo-2,3-dihydropyrrolo[1,2- <i>a</i>]quinazoline-3 <i>a</i> -carboxylate	Momordol
73744219		2-methyl-6-[4,4,9,13,14-pentamethyl-3-[3,4,5-trihydroxy-6-[[3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxy-2,3,7,8,10,11,12,15,16,17-decahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]heptane-2,3,4,5-tetrol	Momorcharaside A
73744218		2-methyl-6-[4,4,9,13,14-pentamethyl-3-[3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy-2,3,7,8,10,11,12,15,16,17-decahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]heptane-2,3,4,5-tetrol	Momorcharaside B
85221492		6-[[8 <i>a</i> -[3-[3,4-dihydroxy-6-methyl-5-(3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl)oxyoxan-2-yl]oxy-5-hydroxy-6-methyl-4-(3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxyoxan-2-yl]oxycarbonyl-4-formyl-4,6 <i>a</i> ,6 <i>b</i> ,11,11,14 <i>b</i> -hexamethyl-1,2,3,4 <i>a</i> ,5,6,7,8,9,10,12,12 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> -tetradecahydricen-3-yl]oxy]-3,4-dihydroxy-5-[3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyoxane-2-carboxylic acid	Goyasaponin I
85279625		-[[8 <i>a</i> -[3-[5-[3,5-dihydroxy-4-(3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl)oxyoxan-2-yl]oxy-3,4-dihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-5-hydroxy-6-methyl-4-(3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxyoxan-2-yl]oxycarbonyl-4-formyl-4,6 <i>a</i> ,6 <i>b</i> ,11,11,14 <i>b</i> -hexamethyl-1,2,3,4 <i>a</i> ,5,6,7,8,9,10,12,12 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> -tetradecahydricen-3-yl]oxy]-3,4-dihydroxy-5-[3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyoxane-2-carboxylic acid	Goyasaponin II
85212362		6-[(8 <i>a</i> -carboxy-4,4,6 <i>a</i> ,6 <i>b</i> ,11,11,14 <i>b</i> -heptamethyl-1,2,3,4 <i>a</i> ,5,6,7,8,9,10,12,12 <i>a</i> ,14,14 <i>a</i> -tetradecahydricen-3-yl]oxy]-4-acetyloxy-3-[3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy-5-(3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl)oxyoxane-2-carboxylic acid	Goyasaponin III

Tablonun devamı (2.1.)

131751092		4-[[<i>(E)</i> -2-hydroxyhex-3-en-2-yl]oxymethyl]-4,6 <i>a</i> ,6 <i>b</i> ,8 <i>a</i> ,11,12,14 <i>b</i> -heptamethyl-1,2,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,7,8,9,10,11,12,12 <i>a</i> ,13,14,14 <i>a</i> -hexadecahydropicen-3-one	Momordicilin
16079963		(3 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-7-methoxy-17-[[<i>(E,2R)</i> -6-methoxy-6-methylhept-4-en-2-yl]-4,4,9,13,14-pentamethyl-2,3,7,8,10,11,12,15,16,17-decahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-3-ol	Karavilagenin A
16079962		(3 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-17-[[<i>(E,2R)</i> -6-hydroxy-6-methylhept-4-en-2-yl]-7-methoxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-2,3,7,8,10,11,12,15,16,17-decahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-3-ol	Karavilagenin B
46182790		(3 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-17-[[<i>(2R,4R)</i> -4-hydroxy-6-methylhept-5-en-2-yl]-7-methoxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-2,3,7,8,10,11,12,15,16,17-decahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-3-ol	Karavilagenin C
57330179		(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,16 <i>S</i>)-16-hydroxy-8-[[<i>(E,2R)</i> -6-hydroxy-6-methylhept-4-en-2-yl]-5,9,17,17-tetramethyl-18-oxapentacyclo[10.5.2.0 ^{1,13} .0 ^{4,12} .0 ^{5,9}]nonadec-2-en-19-one	Karavilagenin D
66559251		(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,16 <i>S</i>)-8-[[<i>(2R)</i> -4-hydroxy-6-methylhept-5-en-2-yl]-5,9,17,17-tetramethyl-18-oxapentacyclo[10.5.2.0 ^{1,13} .0 ^{4,12} .0 ^{5,9}]nonadec-2-en-16-ol	Karavilagenin E
25243357		(3 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-3,7-dihydroxy-4,4,13,14-tetramethyl-17-[[<i>(2R,4E)</i> -6-methylhepta-4,6-dien-2-yl]-2,3,7,8,10,11,12,15,16,17-decahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthrene-9-carbaldehyde	Kuguacin J

Tablonun devamı (2.1.)

46177215		(8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>S</i>)-4,4,9,13,14-pentamethyl-1,2,8,10,11,12,15,16-octahydrocyclopenta[<i>a</i>]phenanthrene-3,7,17-trione	Octanorcucurbitacin A
46177216		(8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i>)-4,4,9,13,14-pentamethyl-1,2,8,10,11,12,15,17-octahydrocyclopenta[<i>a</i>]phenanthrene-3,7,16-trione	Octanorcucurbitacin B
46177217		(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,12 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-5,9,17,17-tetramethyl-18-oxapentacyclo[10.5.2.0 ^{1,13} .0 ^{4,12} .0 ^{5,9}]nonadec-2-ene-8,16-dione	Octanorcucurbitacin C
46177218		(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,19 <i>R</i>)-19-methoxy-5,9,17,17-tetramethyl-18-oxapentacyclo[10.5.2.0 ^{1,13} .0 ^{4,12} .0 ^{5,9}]nonadecane-3,8,16-trione	Octanorcucurbitacin D

2.2.1. SwissADME ile Ligandların Farmakolojik Özelliklerinin Belirlenmesi

Ligand yapısı olarak kullanılacak olan bütün triterpen yapılarının “.sdf” formatındaki yapı dosyaları PubChem üzerinden elde edilmişti. SwissADME web aracına giriş yapılarak (<http://www.swissadme.ch>), ligand yapılarına ait “.sdf” formatındaki dosyalar birer birer sisteme yüklenmiştir. Tüm dosyaların sisteme girildiğinden emin olunduktan sonra “RUN” butonuna basılarak analiz başlatılmıştır. Analiz sonuçları ekranda detaylı bir şekilde görüntülenebilmektedir ancak analiz verilerinin olduğu dosyaya (“.csv” formatlı veri dosyası) yine analiz sonrası bu sayfa üzerinden erişilebilmektedir.

2.3. Reseptörlerin (VEGFR1 & SPARC) Yapılarının Doking İçin Hazırlanması

Reseptör yapısı olarak kullanılacak olan VEGFR1 proteinine ait X-ray kristal yapısı RCSB PDB veri bankası üzerinden “5T89” koduyla “.pdb” dosya formatında indirilmiştir. Chimera programı kullanılarak kristal yapıya ek olarak dosyada kayıtlı olan iyon, ligand ve solvent yapıları

dosyadan silinmiştir ve dosya kaydedilmiştir. Dosya AutoDock Tools program paketi ile açılarak “Edit > Hydrogen > Add” yolağı takip edilerek kristal yapının hidrojen atomlarının eklenmesi sağlanmıştır. Daha sonra “Edit > Hydrogen > Merge Non-Polar” yolağı takip edilerek non-polar yapıdaki hidrojenlerin birleştirilmesi sağlanmıştır. “Edit > Charges > Compute Gasteiger” yolağı takip edilerek elektrostatik etkileşimler için atomların elektronegativite hesaplaması gerçekleştirilmiştir. Dosya moleküler doking işlemi için “.pdbqt” formatında kaydedilmiştir.

Reseptör yapısı olarak kullanılacak olan SPARC proteinine ait X-ray kristal yapısı RCSB PDB veri bankası üzerinden “1BMO” koduyla “.pdb” dosya formatında indirilmiştir. Chimera programı kullanılarak kristal yapıya ek olarak dosyada kayıtlı olan iyon, ligand ve solvent yapıları dosyadan silinmiştir ve dosya kaydedilmiştir. Dosya AutoDock Tools program paketi ile açılarak “Edit > Hydrogen > Add” yolağı takip edilerek kristal yapının hidrojen atomlarının eklenmesi sağlanmıştır. Daha sonra “Edit > Hydrogen > Merge Non-Polar” yolağı takip edilerek non-polar yapıdaki hidrojenlerin birleştirilmesi sağlanmıştır. “Edit > Charges > Compute Gasteiger” yolağı takip edilerek elektrostatik etkileşimler için atomların elektronegativite hesaplaması gerçekleştirilmiştir. Dosya moleküler doking işlemi için “.pdbqt” formatında kaydedilmiştir.

2.4. Ligand Yapılarının Doking için Hazırlanması

Ligandların yapı dosyaları PubChem veri tabanından “.sdf” formatında kaydedilmiştir. MOE programı kullanılarak yapıların kontrolü sağlanmış, enerji minimizasyonları ve kısmi enerji düzenlemeleri yapılarak “.pdb” formatında kaydedilmiştir. Daha sonra dosyalar AutoDock Tools program paketi ile açılarak ligand yapısının kökü belirlenmiş, yapısındaki dönüşlü açılarının sayıları tespit edilmiştir. Dönüşlü bağ sayısı uygun olan ligandlar “.pdbqt” formatında kaydedilerek moleküler doking çalışmasına hazır hale getirilmiştir.

2.5. AutoDock Tools ile Moleküler Doking

AutoDock Tools program paketi açıldıktan sonra “File > Read Molecule “ yolağı takip edilerek reseptör yapısı olarak kullanılacak olan proteininin “.pdbqt” formatı açılmıştır. “Ligand > Input > Open...” yolağı takip edilerek daha önce moleküler doking prosesi için hazırlanmış olan ligandın “.pdbqt” formatındaki yapı dosyası açıldı. “Grid > Macromolecule > Choose” yolağı takip edilerek protein yapısı ve “Grid > Set Map Types > Choose Ligand” yolağı takip edilerek ligand yapısı seçilmiştir. Gridbox verileri için daha önce literatüre göre tespit edilmiş olan bağlanma

bölgeleri baz alınarak moleküler doking işlemini sürdürmek amacıyla bir bağlanma bölgesi belirlenmiştir. Bu bölge 5T89 yapısı için Şekil 2.7.’deki gibi oluşturulmuştur. 1BMO yapısı için ise Şekil 2.8.’de gösterilen veriler ile oluşturulmuştur. Oluşturulan Grid dosyası “grid.gpf” olarak kaydedilmiştir.

Doking işlemi için öncelikle “Doking > Macromolecule > Choose Macromolecule” yolağı takip edilerek protein yapısını, “Doking > Ligand > Choose...” yolağı takip edilerek ligand yapısı seçilmiştir. “Doking > Search Parameters > Genetic Algorithm...” yolağını takip ederek “default” ayarlarda herhangi bir değişiklik yapmadan arama parametresini seçiyoruz. “Doking > Doking Parameters” yolağı takip edilerek “default” ayarlarda kalmak şartıyla moleküler doking süreci için parametreler ayarlanmıştır. Doking dosyası “dock.dpf” formatında kaydedilmiştir.

Terminal ekranı açılarak çalışma dosyasında işlem yapabilmek için “cd” komutu kullanılarak çalışma dosya yolu girilmiştir. Çalışma dosyası içerisindeki “autogrid4” ve “autodock4” programları sırasıyla çalıştırılmıştır. Her bir program için sırasıyla “*autogrid4 -p grid.gpf -l grid.glg*” ve “*autodock4 -p dock.dpf -l dock.dlg*” komutları girilmiştir.

Vina programını çalıştırmak amacıyla aynı terminal ekranında çalışma dosyasının yolağının ardından “*.../vina -- receptor protein.pdbqt -- ligand compound.pdbqt -- config conf.txt --log log.txt -- out out.pdbqt*” komutu yazılmıştır. Bu komut için oluşturulan konfigürasyon dosyaları; 5T89 yapısı için Şekil 2.7.’de, 1BMO yapısı için Şekil 2.8.’de verilmiştir. Bu işlemten sonra çalışma dosyası içerisinde Vina programı tarafından oluşturulan “log.txt” dosyasındaki bağlanma enerjileri, “out.pdbqt” Vina doking çıktı dosyasının Discovery Studio Visualizer ile görüntülenmesi sonrasında seçilen en uygun poza göre değerlendirilmiş ve bağlanma enerjilerine göre K_i değerlerinin hesaplamaları yapılmıştır.

```
receptor = 5t89.pdbqt  
ligand = comp.pdbqt  
out = out.pdbqt  
  
center_x = -74.583  
center_y = 37.015  
center_z = 61.276  
  
size_x = 48  
size_y = 92  
size_z = 58
```

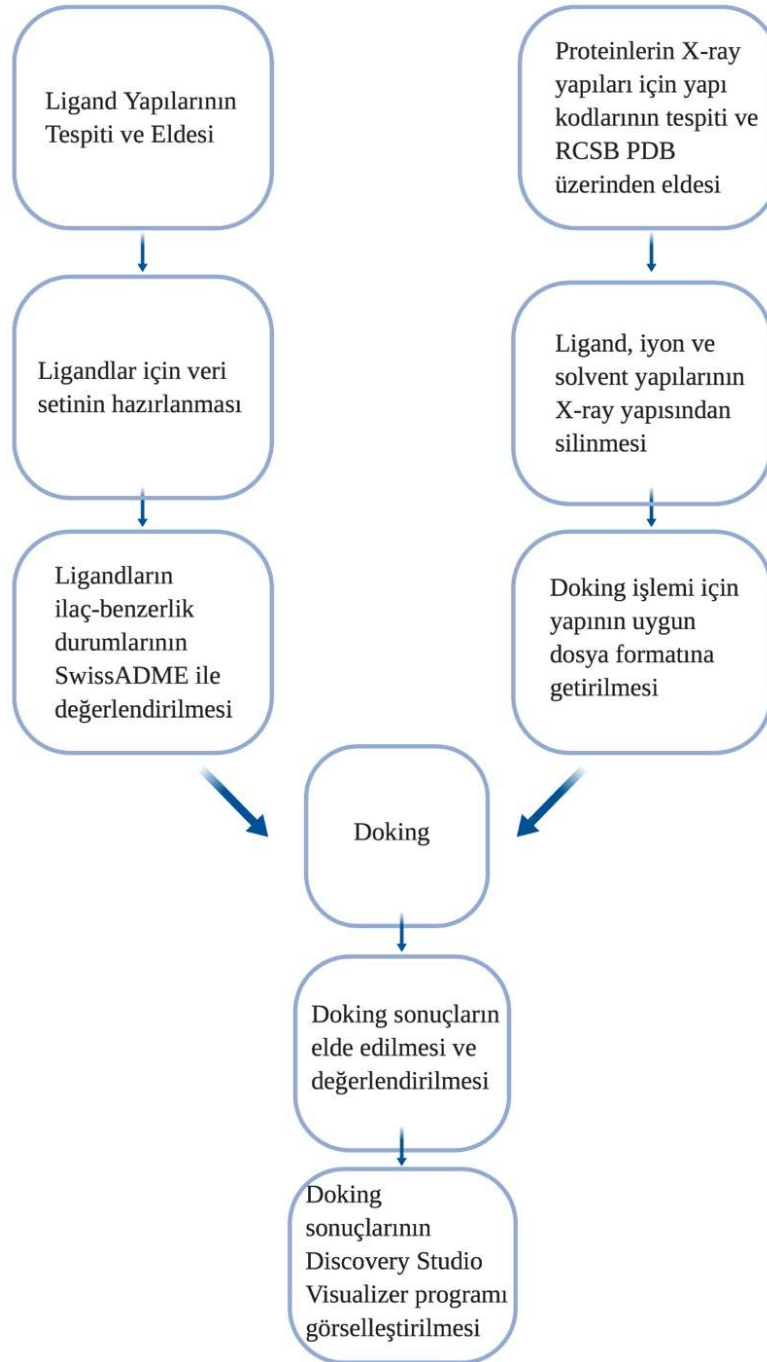
Şekil 2.7. 5T89 yapısı kullanılarak yapılacak moleküler doking işlemi için oluşturulan konfigürasyon dosyası. “center” ve “size” parametreleri GridBox oluşturulurken kullanılan parametreleri göstermektedir.

```
receptor = 1bmo.pdbqt  
ligand = comp1.pdbqt  
out = out.pdbqt  
  
center_x = 61.771  
center_y = 48.506  
center_z = -5.333  
  
size_x = 126  
size_y = 92  
size_z = 88
```

Şekil 2.8. 1BMO yapısı kullanılarak yapılacak moleküler doking işlemi için oluşturulan konfigürasyon dosyası. “center” ve “size” parametreleri GridBox oluşturulurken kullanılan parametreleri göstermektedir.

2.6. Genel İş Akış Şeması

Tez çalışması boyunca yapılan tüm analizler aşama aşama Şekil 2.9.’de şematize edilerek gösterilmiştir.



Şekil 2.9. Bu çalışma için kullanılan iş-akış şeması

3. BULGULAR

3.1. Ligandların SwissADME Aracında Yapılan İlaç-Benzerlik Özellikleri

PubChem veri bankasından elde edilen 68 adet triterpen yapısının her biri SwissADME aracında analiz edilmiştir. Web sitesi üzerindeki ilgili bölüme ligand yapıları “.sdf” dosya formatında yüklenmiştir. Araç üzerinde yapılan analizlerde parametre olarak Lipinski’nin 5 Kural’ı baz alınmıştır (Tablo 3.1.) (Lipinski vd., 2001: 3-26). Bu kurallara göre çalışılan bileşiğin ilaç benzeri yapı olarak kabul edilebilmesi için; yapının moleküler ağırlığı 500 g/mol’den daha az olmalı, lipofilite kat sayısı (log P) 5’in altında olmalı (Pfizer bu kat sayıyı 4.15 olarak kullanmaktadır), hidrojen bağı yapabilecek atomlarının sayısı 10’dan daha az olmalı (-N ya da -O sayısı olarak belirtilmektedir) ve yapıda hidrojen bağı yapmış olan atom sayısı 5’ten daha az olmalıdır (-NH ya da -OH gruplarının sayısı olarak belirtilmektedir) (Lipinski vd., 2001: 3-26) (Swiss Institute of Biotechnology, 2019). Bu sonuçlara göre elde edilen verilen tablolastırılmıştır (Tablo 3.2.).

Tablo 3.1. Lipinski ve arkadaşları tarafından belirlenen, bir bileşiğin ilaç benzeri olması için gerekli olan özellikler. Bu özellikler şu an Pfizer firmasının ilaç geliştirme amacıyla baz aldığı özelliklerdir

Kaynak: (Swiss Institute of Biotechnology, 2019).

Lipinski’nin Baz Aldığı Kurallar	Baz Alınan Kurallar için Uygun Değerler
MW (moleküler ağırlık)	≤ 500
MLogP	≤ 4.15
-N ya da -O’lar	≤ 10
-NH ya da -OH grupları	≤ 5

Tablo 3.2. Ligandların SwissADME biyoinformatik aracında yapılan analizler sonucu elde edilen ilaç-benzerlik özelliklerinin künyesi; ilaç-benzerlik durumu, uyarılar. (MW: Moleküler ağırlık, MLogP: Lipofilisite, N ya da O: Hidrojenle bağ yapabilecek atomlar, NH ya da OH: Hidrojen bağı bulunan gruplar)

Ligand Adı	Lipinski İlaç-Benzerlik Durumu	Uygunsuzluk
β -Amyrin	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MLogP> 4.15 (6.92)
Taraxerol	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MlogP> 4.15 (6.92)
Gypsogenin	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MLogP> 4.15 (4.87)
Erythrodiol	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MLogP> 4.15 (6.00)
Karounodiol	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MLogP> 4.15 (5.89)
Karounodiol-3-benzoat	İlaç benzerliği yoktur (2 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (544.81 g/mol) MLogP>4.15 (7.02)
Cucurbitacin A	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (574.70 g/mol)
Cucurbitacin B	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (558.70 g/mol)
Cucurbitacin C	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (516.67 g/mol)
Cucurbitacin E	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (556.69 g/mol)
Cucurbitacin F	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (518.68 g/mol)
Cucurbitacin H	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (534.68 g/mol)
Cucurbitacin I	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (514.65 g/mol)
Cucurbitacin J	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (532.67 g/mol)
Cucurbitacin K	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (532.67 g/mol)
Cucurbitacin L	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (516.67 g/mol)

Tablonun devamı (3.2.)

Cucurbitacin O	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (518.68 g/mol)
Cucurbitacin P	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (520.70 g/mol)
Cucurbitacin R	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (518.68 g/mol)
Cucurbitacin S	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (Uygunsuzluk bulunmamaktadır)	-
Cucurbitacin U	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (504.70 g/mol)
Cucurbitacin Q	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (560.72 g/mol)
Multiflorenol	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MLogP> 4.15 (6.92)
Euferol	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MLogP> 4.15 (6.82)
Goyaglycoside A	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (648.87 g/mol)
Goyaglycoside B	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (648.87 g/mol)
Goyaglycoside C	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (662.89 g/mol)
Goyaglycoside D	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (662.89 g/mol)
Goyaglycoside E	İlaç benzerliği yoktur (3 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (780.98 g/mol) N ya da O>10 (13) NH ya da OH>5 (8)
Goyaglycoside F	İlaç benzerliği yoktur (3 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (780.98 g/mol) N ya da O>10 (13) NH ya da OH>5 (8)
Goyaglycoside G	İlaç benzerliği yoktur (3 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (811.01 g/mol) N ya da O>10 (14) NH ya da OH>5 (8)
Goyaglycoside H	İlaç benzerliği yoktur (3 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (815.00 g/mol) N ya da O>10 (15) NH ya da OH>5 (10)

Tablonun devamı (3.2.)

Momordicoside A	İlaç benzerliği yoktur (3 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 N ya da O>10 NH ya da OH> 5
Momordicoside B	İlaç benzerliği yoktur (3 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (949.13 g/mol) N ya da O>10 (19) NH ya da OH>5 (13)
Momordicoside C	İlaç benzerliği yoktur (3 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (801.01 g/mol) N ya da O>10 (14) NH ya da OH>5 (11)
Momordicoside D	İlaç benzerliği yoktur (3 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (783.00 g/mol) N ya da O>10 (13) NH ya da OH>5 (9)
Momordicoside E	İlaç benzerliği yoktur (3 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (696.87 g/mol) N ya da O>10 (12) NH ya da OH>5 (7)
Momordicoside F1	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (632.87 g/mol)
Momordicoside F2	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (618.84 g/mol)
Momordicoside G	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (632.87 g/mol)
Momordicoside I	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (618.84 g/mol)
Momordicoside K	İlaç benzerliği yoktur (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (648.87 g/mol)
Momordicoside L	İlaç benzerliği yoktur (2 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (634.84 g/mol) NH ya da OH>5 (6)
Momordicoside M	İlaç benzerliği yoktur (3 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (796.98 g/mol) N ya da O>10 (14) NH ya da OH>5 (9)
Momordicoside P	İlaç benzerliği yoktur (2 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 NH ya da OH> 5
Momordicoside Q	İlaç benzerliği yoktur (2 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (652.86 g/mol) NH ya da OH>5 (7)
Momordicin	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MLogP>4.15 (5.20)

Tablonun devamı (3.2.)

Momordicin I	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (Uygunsuzluk tespit edilmemiştir)	-
Momordicin II	İlaç benzerliği yoktur (2 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (634.84 g/mol) NH ya da OH>5 (6)
Momordol	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (Uygunsuzluk tespit edilmemiştir)	-
Momorcharaside A	İlaç benzerliği yoktur (3 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (817.01 g/mol) N ya da O>10 (15) NH ya da OH>5 (11)
Momorcharaside B	İlaç benzerliği yoktur (2 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (654.87 g/mol) NH ya da OH>5 (8)
Goyasaponin I	İlaç benzerliği yoktur (3 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (1379.49 g/mol) N ya da O>10 (31) NH ya da OH>5 (16)
Goyasaponin II	İlaç benzerliği yoktur (3 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (1511.60 g/mol) N ya da O>10 (35) NH ya da OH>5 (18)
Goyasaponin III	İlaç benzerliği yoktur (3 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (969.12 g/mol) N ya da O>10 (19) NH ya da OH>5 (9)
Momordicilin	İlaç benzerliği yoktur (2 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MW>500 (540.86 g/mol) MLogP>4.15 (6.52)
Karavilagenin A	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MLogP>4.15 (5.20)
Karavilagenin B	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MLogP>4.15 (5.20)
Karavilagenin C	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MLogP>4.15 (5.01)
Karavilagenin D	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MLogP>4.15 (5.39)
Karavilagenin E	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MLogP>4.15 (4.87)
Kuguacin J	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (1 uygunsuzluk bulunmaktadır)	MLogP>4.15 (5.20)
Octanorcucurbitacin A	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (Uygunsuzluk tespit edilmemiştir)	-

Tablonun devamı (3.2.)

Octanorcucurbitacin B	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (Uygunsuzluk tespit edilmemiştir)	-
Octanorcucurbitacin C	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (Uygunsuzluk tespit edilmemiştir)	-
Octanorcucurbitacin D	<u>İlaç benzerliği vardır</u> (Uygunsuzluk tespit edilmemiştir)	-

3.2. SPARC Proteinini ile Yapılan Doking Çalışmaları

SPARC proteininin kristalize yapısı olan 1BMO kullanılarak yapılan doking çalışmalarının sonuçları aşağıdaki bölümlerde verilmiştir. Sadece, SwissADME biyoinformatik aracı kullanılarak yapılan farmakolojik analiz sonucunda Lipinski'nin kurallarına uygun olduğu belirlenen ligandlar ile doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Protein üzerindeki aktif bölge (113-130 arası amino asitler), literatürde, Cu⁺² bağlayan ve anjiyogenezi tetikleyen bölge olduğu belirtilen bölge olarak seçilmiştir (Lane vd., 1994: 929-943).

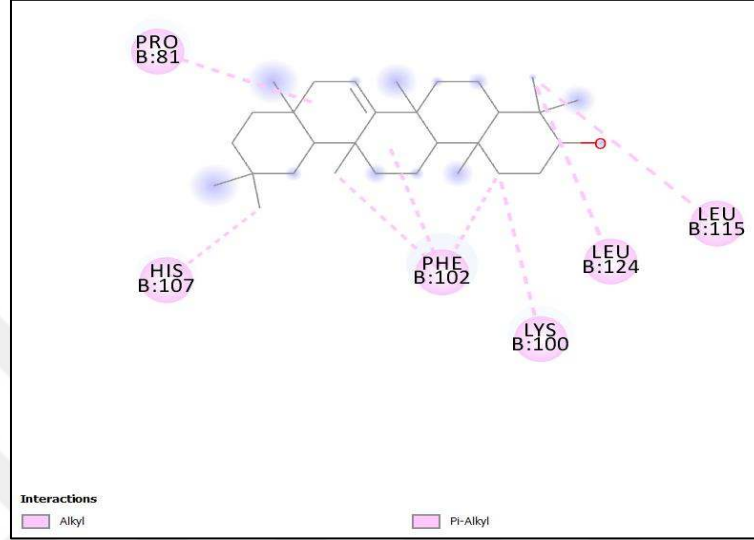
3.2.1. SPARC – β -Amyrin Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve β -Amyrin triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, β -Amyrin triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.2. SPARC – Taraxerol Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Taraxerol triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Taraxerol triterpeninin aktif bölgeye bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 3'üncüsü olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Taraxerol triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **LEU115** pozisyonuna 5.38 Å boyutunda bir alkil bağı ve **LEU124** pozisyonuna 5.20 Å boyutunda bir alkil bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **PRO81** pozisyonuna 5.08 Å boyutunda bir alkil bağı, **LYS100** pozisyonuna 4.22 Å boyutunda bir alkil bağı, **PHE102**

pozisyonuna 4.23 Å, 4.49 Å ve 5.42 Å boyutunda üç pi-alkil bağı ve **HIS107** pozisyonuna 4.24 Å boyutunda bir pi-alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Taraxerol triterpeninin **PRO81**, **LYS100**, **PHE102**, **HIS107**, **LEU115** ve **LEU124** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Taraxerol üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-7,1 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Taraxerol için K_i değeri **6,677 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

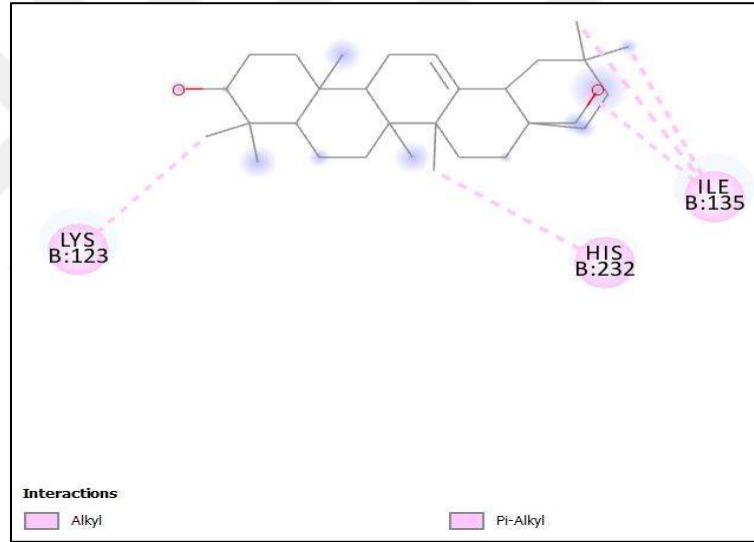
($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.2.3. SPARC – Gypsogenin Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Gypsogenin triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Gypsogenin triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.4. SPARC – Erythrodiol Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Erythrodiol triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Erythrodiol triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 2'ncisi olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Erythrodiol triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **LYS123** pozisyonuna 3.97 Å boyutunda bir alkil bağı, yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **ILE135** pozisyonuna 4.69 Å, 4,83 Å ve 5.06 Å boyutlarında üç alkil bağı ve **HIS232** pozisyonuna 4.26 Å boyutunda bir pi-alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. Erythrodiol triterpeninin **LYS123**, **ILE135** ve **HIS232** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Erythrodiol üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,8 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Erythrodiol için K_i değeri **11,048 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

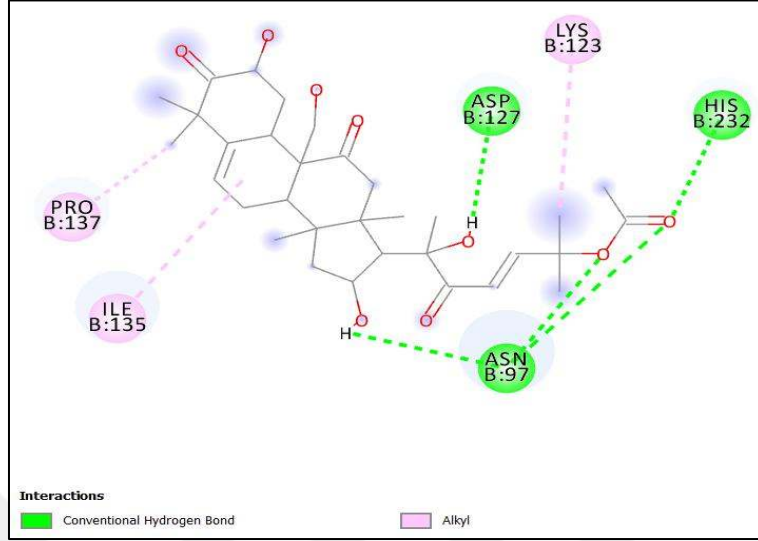
(R = 1,986 cal/mol.K; T = 300 K°)

3.2.5. SPARC – Karounodiol Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Karounodiol triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Karounodiol triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.6. SPARC – Cucurbitacin A Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Cucurbitacin A triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Cucurbitacin A triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 4'üncüsü olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Cucurbitacin A triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **LYS123** pozisyonuna 3.97 Å boyutunda bir alkil bağı ve **ASP127** pozisyonuna 2.91 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **ASN97** pozisyonuna 2.25 Å, 3.05 Å ve 3.13 Å boyutlarında üç konvensiyonel hidrojen bağı, **ILE135** pozisyonuna 5.27 Å boyutunda bir alkil bağı, **PRO137** pozisyonuna 3.94 Å boyutunda bir alkil bağı ve **HIS232** pozisyonuna 3.05 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.3.).



Şekil 3.3. Cucurbitacin A triterpeninin **ASN97**, **LYS123**, **ASP127**, **ILE135**, **PRO137** ve **HIS232** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin A üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,8 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Cucurbitacin A için K_i değeri **11,048 μ M** bulunmuştur.

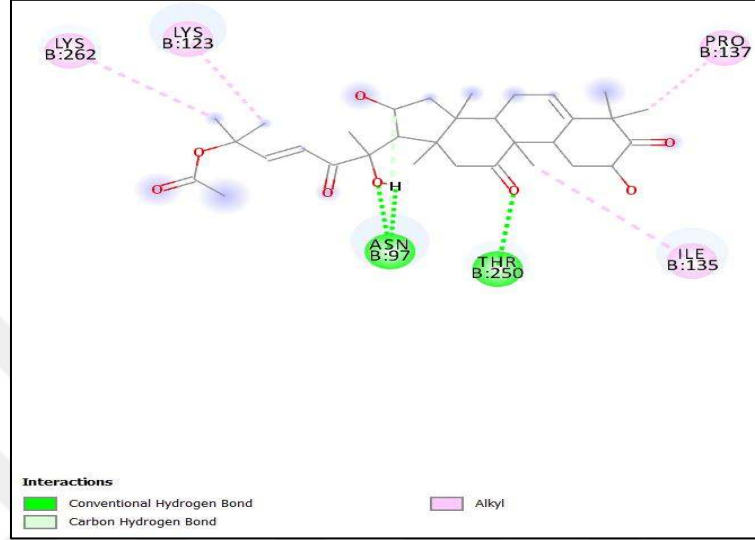
$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

$$(R = 1,986 \text{ cal/mol.K; } T = 300 \text{ K}^\circ)$$

3.2.7. SPARC – Cucurbitacin B Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Cucurbitacin B triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Cucurbitacin B triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 3'üncüsü olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Cucurbitacin B triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **LYS123** pozisyonuna 3.87 Å boyutunda bir alkil bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **ASN97** pozisyonuna 2.01 Å, 3.60 Å boyutunda iki konvensiyonel hidrojen bağı ve 3.36 Å boyutunda bir karbon hidrojen bağı, **ILE135** pozisyonuna 4.30 Å boyutunda bir alkil bağı, **PRO137** pozisyonuna 4.56 Å boyutunda bir alkil bağı, **THR250**

pozisyonuna 3.00 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı ve **LYS262** pozisyonuna 4.72 Å boyutunda bir alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.4.).



Şekil 3.4. Cucurbitacin B triterpeninin **ASN97**, **LYS123**, **ILE135**, **PRO137**, **THR250** ve **LYS262** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin B üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,8 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Cucurbitacin B için K_i değeri **11,048 µM** bulunmuştur.

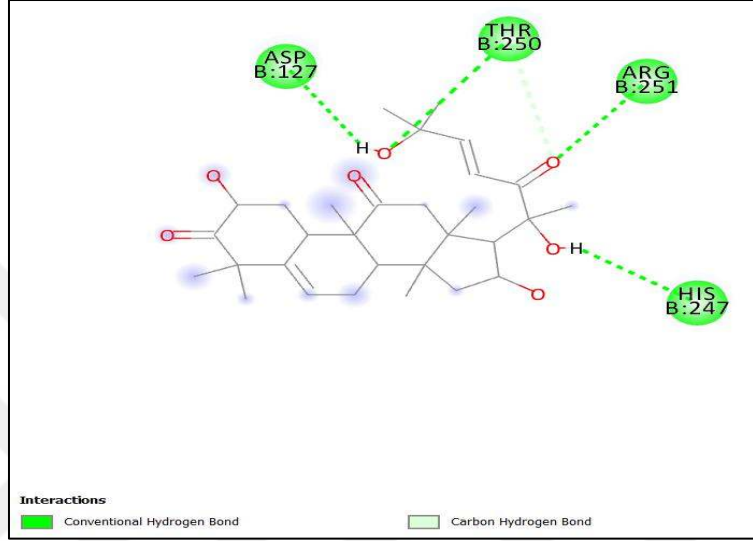
$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.2.8. SPARC – Cucurbitacin C Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Cucurbitacin C triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Cucurbitacin C triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 2'ncisi olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Cucurbitacin C triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **ASP127** pozisyonuna 2.11 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **HIS247** pozisyonuna 2.58 Å

boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı, **THR250** pozisyonuna 2.92 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı ve 3.36 Å boyutunda bir karbon hidrojen bağı ve **ARG251** pozisyonuna 2.91 Å boyutunda bir bağ yaptığı görülmüştür (Şekil 3.5.).



Şekil 3.5. Cucurbitacin C triterpeninin **ASP127**, **HIS247**, **THR250** ve **ARG251** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin C üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-7,1 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Cucurbitacin C için K_i değeri **6,677 µM** bulunmuştur.

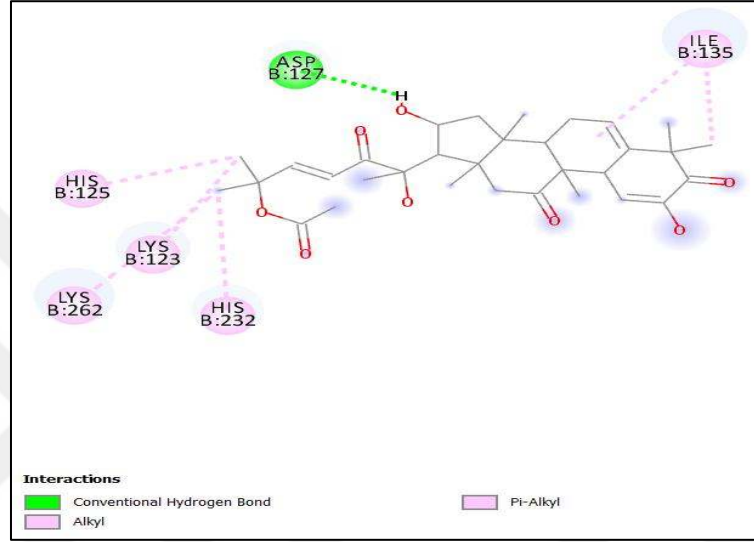
$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.2.9. SPARC – Cucurbitacin E Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Cucurbitacin E triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Cucurbitacin E triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 7'inci olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Cucurbitacin E triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **LYS123** pozisyonuna 4.95 Å boyutunda bir alkil bağı, **HIS125** pozisyonuna 4.90 Å

boyutunda bir pi-alkil bağı ve **ASP127** pozisyonuna 1.97 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **ILE135** pozisyonuna 4.63 Å ve 5.03 Å boyutunda iki alkil bağı, **HIS232** pozisyonuna 4.62 Å boyutunda pi-alkil bağı ve **LYS262** pozisyonuna 4.21 Å boyutunda bir alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.6.).



Şekil 3.6. Cucurbitacin E triterpeninin **LYS123**, **HIS125**, **ASP127**, **ILE135**, **HIS232** ve **LYS262** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin E üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,2 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Cucurbitacin E için K_i değeri **30,245 µM** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.2.10. SPARC – Cucurbitacin F Doking Sonuçları

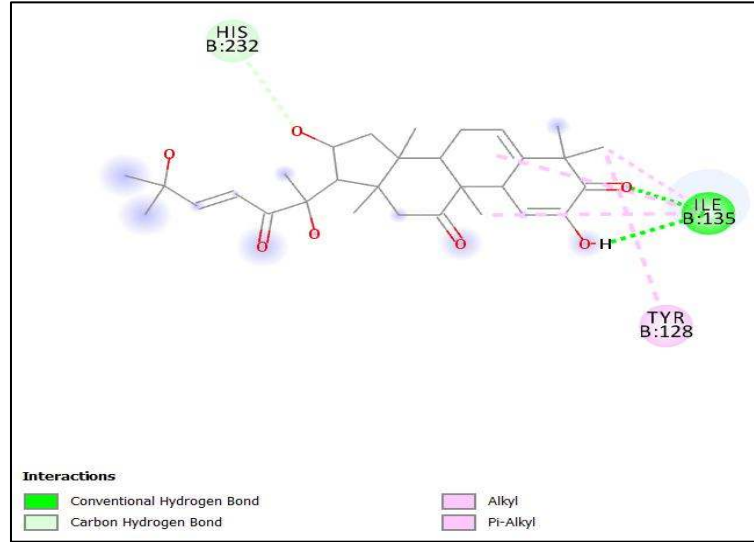
AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Cucurbitacin F triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Cucurbitacin F triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.11. SPARC – Cucurbitacin H Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Cucurbitacin H triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Cucurbitacin H triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.12. SPARC – Cucurbitacin I Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Cucurbitacin I triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Cucurbitacin I triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 2'nci olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Cucurbitacin I triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **TYR128** pozisyonuna 45.38 Å boyutunda bir pi-alkil bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **ILE135** pozisyonuna 4.23 Å, 4.89 Å ve 4.95 Å boyutunda üç alkil bağı ve 2.23 Å ve 2.92 Å boyutunda iki konvensiyonel hidrojen bağı ve **HIS232** pozisyonuna 3.45 Å boyutunda bir karbon hidrojen bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.7.).



Şekil 3.7. Cucurbitacin I triterpeninin **LYS123**, **HIS125**, **ASP127**, **ILE135**, **HIS232** ve **LYS262** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin I üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,2 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Cucurbitacin I için K_i değeri **30,245 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

(R = 1,986 cal/mol.K; T = 300 K°)

3.2.13. SPARC – Cucurbitacin J Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Cucurbitacin J triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Cucurbitacin J triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.14. SPARC – Cucurbitacin K Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Cucurbitacin K triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Cucurbitacin K triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

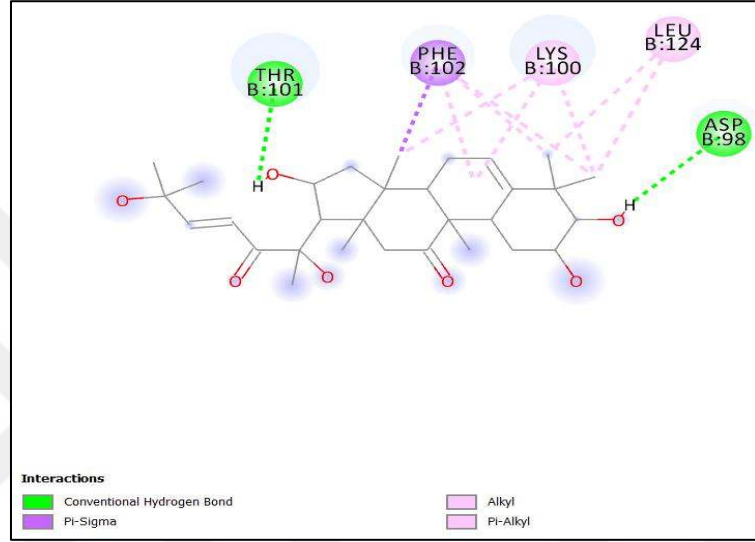
3.2.15. SPARC – Cucurbitacin L Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Cucurbitacin L triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Cucurbitacin L triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.16. SPARC – Cucurbitacin O Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Cucurbitacin O triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Cucurbitacin O triterpeninin aktif bölgeye bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 4'üncüsü olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Cucurbitacin O triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **LEU124** pozisyonuna 4.59 Å° ve 5.49 Å° boyutunda iki alkil bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **ASP98** pozisyonuna 2.70 Å° boyutunda bir konvensiyonel hidrojen

bağı, **LYS100** pozisyonuna 3.91 Å, 4.18Å ve 5.12 Å boyutlarında üç alkil bağı, **THR101** pozisyonuna 2.09 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı ve **PHE102** pozisyonuna 3.67 Å boyutunda bir pi-sigma bağı ve 4.74 Å, 4.91 Å ve 5.07 Å boyutunda üç pi-alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.8.).



Şekil 3.8. Cucurbitacin O triterpeninin **ASP98**, **LYS100**, **THR101**, **PHE102** ve **LEU124** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin O üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar mor, pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,1 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Cucurbitacin O için K_i değeri **35,772 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

$$(R = 1,986 \text{ cal/mol.K; } T = 300 \text{ K}^\circ)$$

3.2.17. SPARC – Cucurbitacin P Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Cucurbitacin P triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Cucurbitacin P triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.18. SPARC – Cucurbitacin R Doking Sonuçları

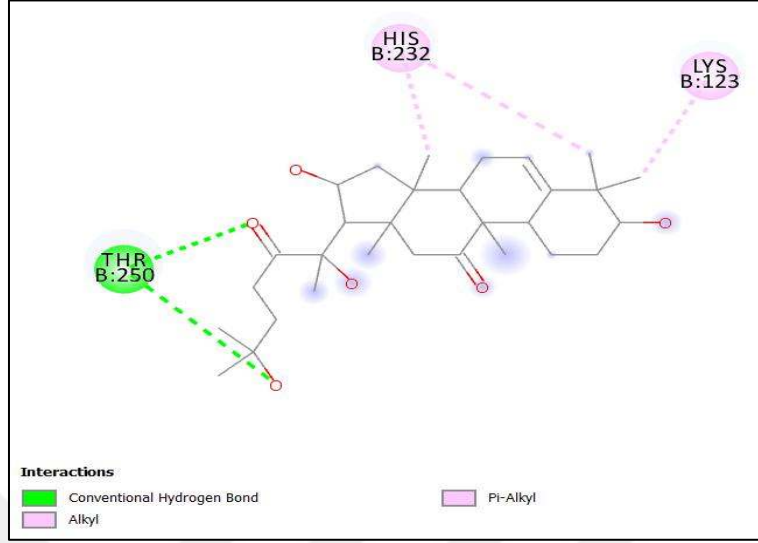
AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Cucurbitacin R triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Cucurbitacin R triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.19. SPARC – Cucurbitacin S Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Cucurbitacin S triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Cucurbitacin S triterpeni ile hedef bağlanma noktasındaki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.20. SPARC – Cucurbitacin U Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Cucurbitacin U triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Cucurbitacin U triterpeninin aktif bölgeye bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 2'ncisi olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Cucurbitacin U triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **LYS123** pozisyonuna 4.14 Å boyutunda bir alkil bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **HIS232** pozisyonuna 4.49 Å ve 4.58 Å boyutunda iki pi-alkil bağı ve **THR250** pozisyonuna 2.85 Å ve 3.28 Å boyutlarında iki konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.9.).



Şekil 3.9. Cucurbitacin U triterpeninin **LYS123**, **HIS232** ve **THR250** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin U üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

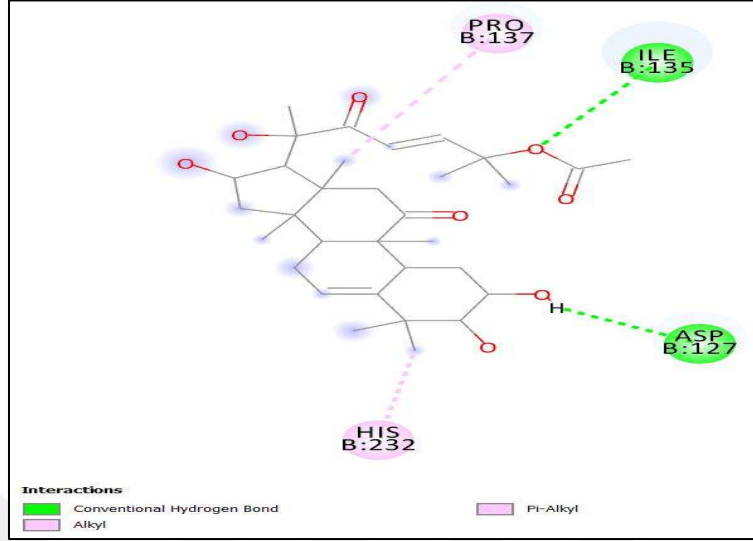
Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,6 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Cucurbitacin U için K_i değeri **15,455 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.2.21. SPARC – Cucurbitacin Q Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Cucurbitacin Q triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Cucurbitacin Q triterpeninin aktif bölgedeki aminoaside bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 3'üncüsü olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Cucurbitacin Q triterpeninin protein üzerindeki hedef bölgede bulunan **ASP127** pozisyonuna 2.40 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, hedef bölgenin dışında bulunan **ILE135** pozisyonuna 3.25 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı, **PRO137** pozisyonuna 4.67 Å boyutunda bir alkil bağı ve **HIS232** pozisyonuna 5.18 Å boyutunda bir pi-alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.10.).



Şekil 3.10. Cucurbitacin Q triterpeninin ASP127, ILE135, PRO137 ve HIS232 pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin Q üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,1 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Cucurbitacin Q için K_i değeri **35,772 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

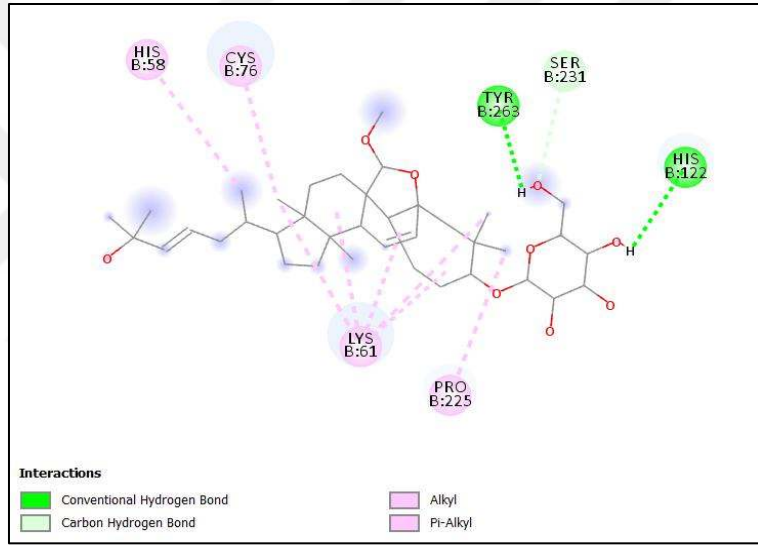
3.2.22. SPARC – Multiflorenol Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Multiflorenol triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Multiflorenol triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.23. SPARC – Goyaglycoside A Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Goyaglycoside A triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Goyaglycoside A triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 4'üncüsü olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer

programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Goyaglycoside A triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **HIS122** pozisyonuna 2.78 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **HIS58** pozisyonuna 5.00 Å boyutunda bir pi-alkil bağı, **LYS61** pozisyonuna 3.99 Å, 4.35 Å, 4.69 Å, 4.86 Å ve 5.36 Å boyutunda beş alkil bağı, **CYS76** pozisyonuna 4.24 Å boyutunda bir alkil bağı, **PRO225** pozisyonuna 4.32 Å boyutunda bir alkil bağı, **SER231** pozisyonuna 3.50 Å boyutunda bir karbon-hidrojen bağı ve **TYR263** pozisyonuna 2.28 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.11.).



Şekil 3.11. Goyaglycoside A triterpeninin **HIS58**, **LYS61**, **CYS76**, **HIS122**, **PRO225**, **SER231** ve **TYR263** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Goyaglycoside A üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

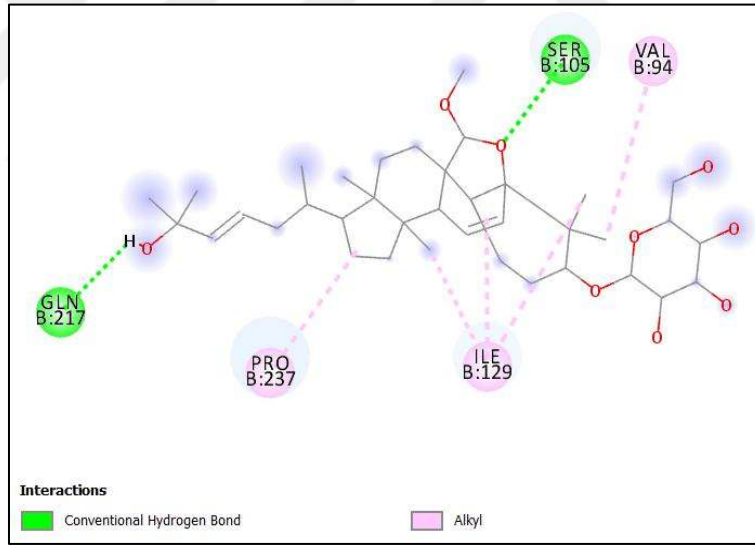
Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-7,0 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Goyaglycoside A için K_i değeri **7,897 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

(R = 1,986 cal/mol.K; T = 300 K°)

3.2.24. SPARC – Goyaglycoside B Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Goyaglycoside B triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Goyaglycoside B triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 3'üncüsü olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Goyaglycoside B triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **ILE129** pozisyonuna 4.27 Å, 4.96 Å ve 5.06 Å boyutlarında üç alkil bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **VAL94** pozisyonuna 5.22 Å boyutunda bir alkil bağı, **SER105** pozisyonuna 3.02 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı, **GLN217** pozisyonuna 2.11 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı ve **PRO237** pozisyonuna 4.67 Å boyutunda bir alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.12.).



Şekil 3.12. Goyaglycoside B triterpeninin **VAL94**, **SER105**, **ILE129**, **GLN217** ve **PRO237** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Goyaglycoside B üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

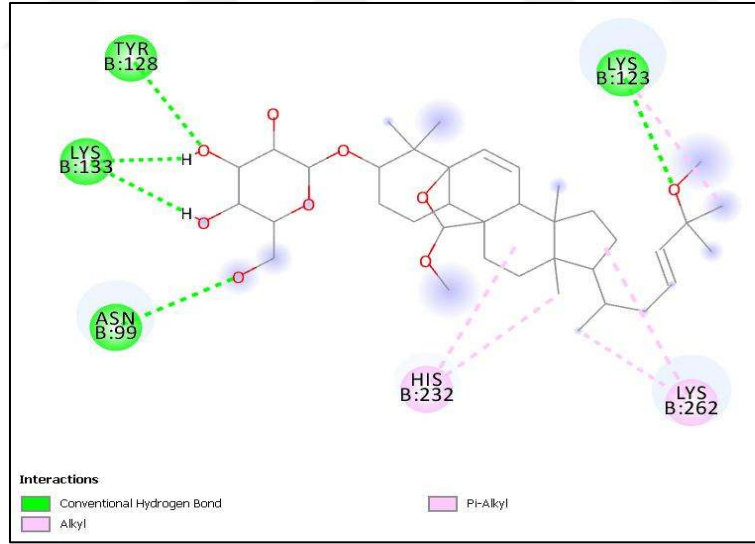
Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-7,0 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Goyaglycoside B için K_i değeri **7,897 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.2.25. SPARC – Goyaglycoside C Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Goyaglycoside C triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Goyaglycoside C triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 2'ncisi olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Goyaglycoside B triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **LY123** pozisyonuna 3.11 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı ve 4.50 Å boyutunda bir alkil bağı ve **TYR128** pozisyonuna 2.70 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **ASN99** pozisyonuna 3.09 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı, **LYS133** pozisyonuna 2.22 Å ve 2.22 Å boyutunda iki konvensiyonel hidrojen bağı, **HIS232** pozisyonuna 4.12 Å ve 5.44 Å boyutunda iki pi-alkil bağı ve **LYS262** pozisyonuna 3.50 Å ve 4.72 Å boyutunda iki alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.13.).



Şekil 3.13. Goyaglycoside C triterpeninin **ASN99**, **LYS123**, **TYR128**, **LYS133**, **HIS232** ve **LYS262** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Goyaglycoside C üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

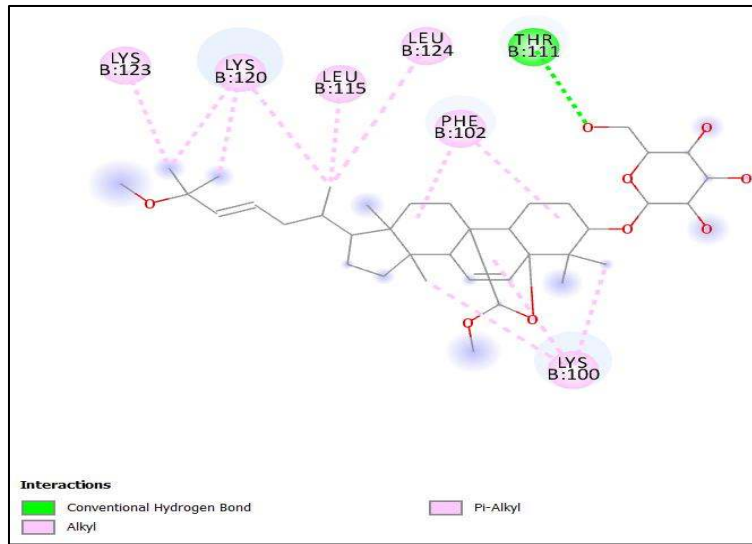
Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,9 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Goyaglycoside C için K_i değeri **9,341 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

(R = 1,986 cal/mol.K; T = 300 K°)

3.2.26. SPARC – Goyaglycoside D Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Goyaglycoside D triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Goyaglycoside D triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 7'ncisi olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Goyaglycoside D triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **LEU115** pozisyonuna 4.50 Å boyutunda bir alkil bağı, **LYS120** pozisyonuna 4.19 Å, 4.21 Å ve 4.99 Å boyutlarında üç alkil bağı, **LYS123** pozisyonuna 3.88 Å boyutunda bir alkil bağı ve **LEU124** pozisyonuna 4.60 Å boyutunda bir alkil bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, hedef bölgenin dışında bulunan **LYS100** pozisyonuna 3.26 Å, 3.67 Å ve 4.36 Å boyutlarında üç alkil bağı, **PHE102** pozisyonuna 4.61 Å ve 5.42 Å boyutunda iki pi-alkil bağı ve **THR111** pozisyonuna 2.83 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.14.).



Şekil 3.14. Goyaglycoside D triterpeninin **LYS100**, **PHE102**, **THR111**, **LEU115**, **LYS120**, **LYS123** ve **LEU124** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Goyaglycoside D üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

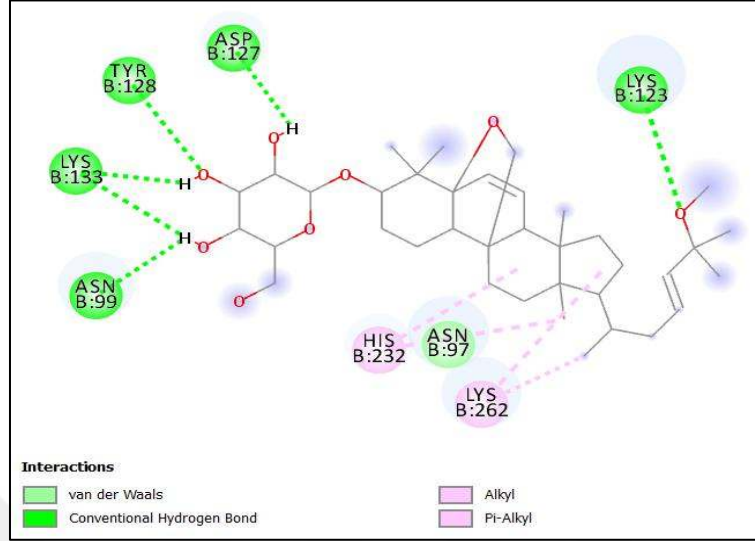
Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,2 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Goyaglycoside D için K_i değeri **30,245 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

(R = 1,986 cal/mol.K; T = 300 K°)

3.2.27. SPARC – Momordicoside F1 Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Momordicoside F1 triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Momordicoside F1 triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 2'ncisi olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Momordicoside F1 triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **LYS123** pozisyonuna 3.17 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı, **ASP127** pozisyonuna 2.40 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı ve **TYR128** pozisyonuna 2.70 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, hedef bölgenin dışında bulunan **ASN99** pozisyonuna 2.26 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı, **LYS133** pozisyonuna 2.40 Å ve 2.88 Å boyutunda iki konvensiyonel hidrojen bağı, **HIS232** pozisyonuna 4.09 Å ve 5.45 Å boyutunda iki pi-alkil bağı ve **LYS262** pozisyonuna 3.45 Å ve 4.75 Å boyutunda iki alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.15.).



Şekil 3.15. Momordicoside F1 triterpeninin ASN99, LYS123, ASP127, TYR128, LYS133, HIS232 ve LYS262 pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Momordicoside F1 üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

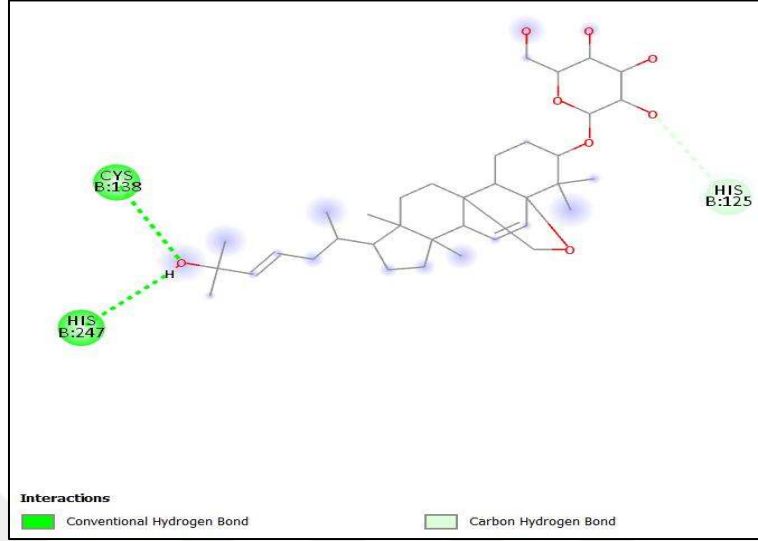
Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,2 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Momordicoside F1 için K_i değeri **30,245 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.2.28. SPARC – Momordicoside F2 Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Momordicoside F2 triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Momordicoside F2 triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 3'üncüsü olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Momordicoside F2 triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **HIS125** pozisyonuna 3.34 Å° boyutunda bir karbon hidrojen bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **CYS138** pozisyonuna 3.17 Å° boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı ve **HIS247** pozisyonuna 2.85 Å° boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.16.).



Şekil 3.16. Momordicoside F2 triterpeninin **HIS125**, **CYS138** ve **HIS247** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Momordicoside F2 üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-7,2 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Momordicoside F2 için K_i değeri **5,645 μ M** bulunmuştur.

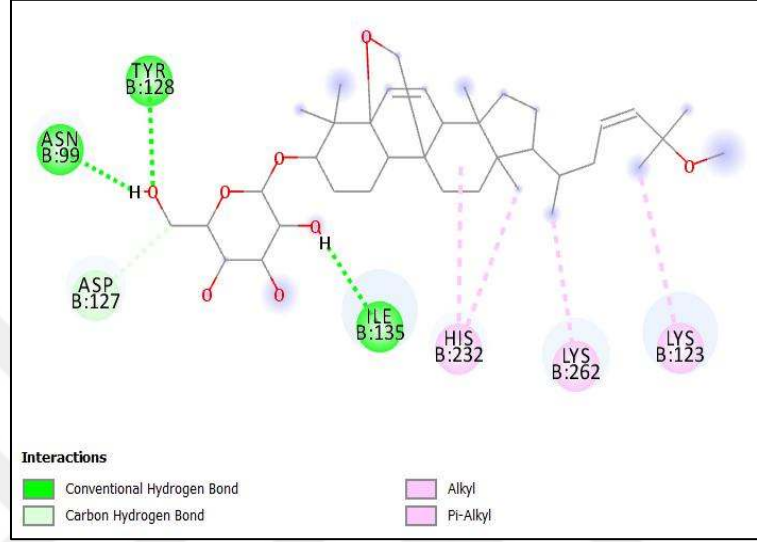
$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.2.29. SPARC – Momordicoside G Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Momordicoside G triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Momordicoside G triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 2'ncisi olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Momordicoside G triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **LYS123** pozisyonuna 4.82 Å° boyutunda bir alkil bağı, **ASP127** pozisyonuna 3.56 Å° boyutunda bir karbon-hidrojen bağı ve **TYR128** pozisyonuna 2.80 Å° boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **ASN99** pozisyonuna 1.79 Å° boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı, **ILE135** pozisyonuna 2.51 Å° boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı, **HIS232** pozisyonuna 4.57 Å° ve 5.32 Å°

boyutlarında iki pi-alkil bağı ve **LYS262** pozisyonuna 3.94 Å boyutunda bir alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.17.).



Şekil 3.17. Momordicoside G triterpeninin **ASN99**, **LYS123**, **ASP127**, **TYR128**, **HIS232** ve **LYS262** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Momordicoside G üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-7,0 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Momordicoside G için K_i değeri **7,897 µM** bulunmuştur.

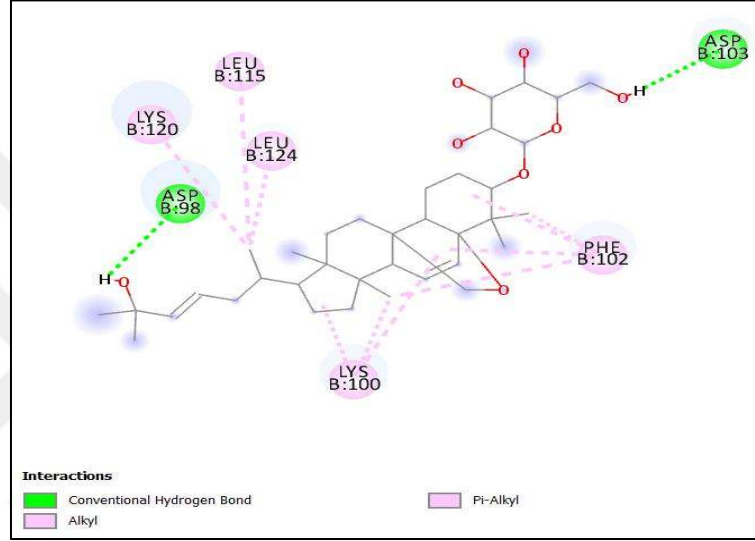
$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.2.30. SPARC – Momordicoside I Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Momordicoside I triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Momordicoside I triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 3'üncüsü olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Momordicoside I triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **LEU115** pozisyonuna 5.26 Å boyutunda bir alkil bağı, **LYS120** pozisyonuna 4.22 Å boyutunda bir alkil bağı ve **LEU124** pozisyonuna 3.85 Å boyutunda bir alkil bağı yaptığı

görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **ASP98** pozisyonuna 2.83 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı, **LYS100** pozisyonuna 3.76 Å, 4.84 Å ve 4.84 Å boyutunda üç alkil bağı, **PHE102** pozisyonuna 4.43 Å, 4.47 Å, 4.61 Å ve 5.32 Å boyutunda dört pi-alkil bağı ve **ASP103** pozisyonuna 2.32 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.18.).



Şekil 3.18. Momordicoside I triterpeninin **ASP98**, **LYS100**, **PHE102**, **ASP103**, **LEU115**, **LYS120** ve **LEU124** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Momordicoside I üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,7 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Momordicoside I için K_i değeri **13,067 µM** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

$$(R = 1,986 \text{ cal/mol.K; } T = 300 \text{ K}^\circ)$$

3.2.31. SPARC – Momordicin Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Momordicin triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Momordicin triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.32. SPARC – Euferol Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Euferol triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Euferol triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.33. SPARC – Momordol Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Momordol triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Momordol triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.34. SPARC – Momordicin I Doking Sonuçları

Autodock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Momordicin I triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış, fakat Momordicin I triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.35. SPARC – Karavilagenin A Doking Sonuçları

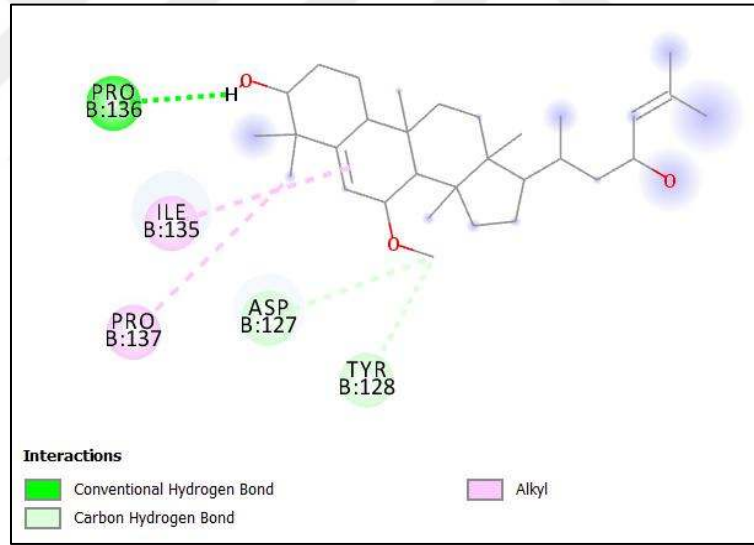
AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Karavilagenin A triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Karavilagenin A triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.36. SPARC – Karavilagenin B Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Karavilagenin B triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Karavilagenin B triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.37. SPARC – Karavilagenin C Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Karavilagenin C triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Karavilagenin C triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 2'ncisi olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Karavilagenin C triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **ASP127** pozisyonuna 3.73 Å boyutunda bir karbon-hidrojen bağı ve **TYR128** pozisyonuna 3.67 Å boyutunda bir karbon-hidrojen bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **ILE135** pozisyonuna 5.09 Å boyutunda bir alkil bağı, **PRO136** pozisyonuna 2.43 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı ve **PRO137** pozisyonuna 4.55 Å boyutunda bir alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.19.).



Şekil 3.19. Karavilagenin C triterpeninin **ASP127**, **TYR128**, **ILE135**, **PRO136** ve **PRO137** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Karavilagenin C üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,6 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Karavilagenin C için K_i değeri **15,455 µM** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.2.38. SPARC – Karavilagenin D Doking Sonuçları

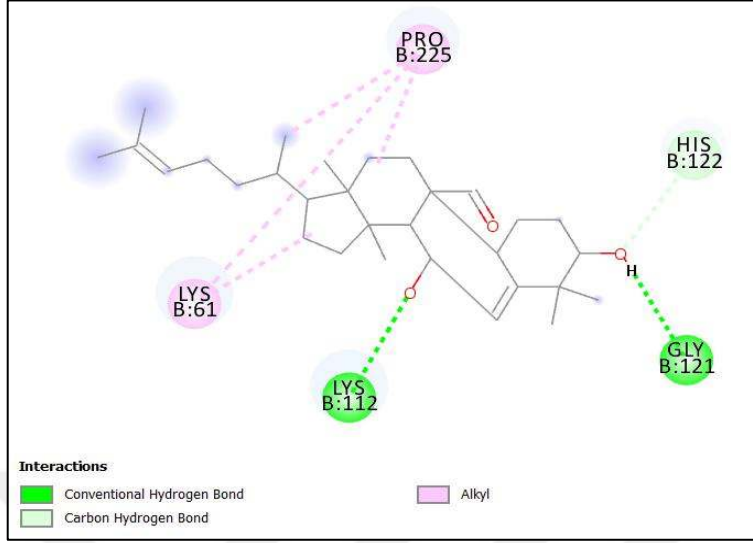
AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Karavilagenin D triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Karavilagenin D triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.39. SPARC – Karavilagenin E Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Karavilagenin E triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Karavilagenin E triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.40. SPARC – Kuguacin J Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Kuguacin J triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Kuguacin J triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 5'inci olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Kuguacin J triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **GLY121** pozisyonuna 2.30 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı ve **HIS122** pozisyonuna 3.10 Å boyutunda bir karbon-hidrojen bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **LYS61** pozisyonuna 4.20 Å ve 4.46 Å boyutunda iki alkil bağı, **LYS112** pozisyonuna 3.27 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı ve **PRO225** pozisyonuna 3.86 Å, 4.10 Å ve 4.27 Å boyutunda üç alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.20.).



Şekil 3.20. Kuguacin J triterpeninin ASP127, TYR128, ILE135, PRO136 ve PRO137 pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Kuguacin J üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

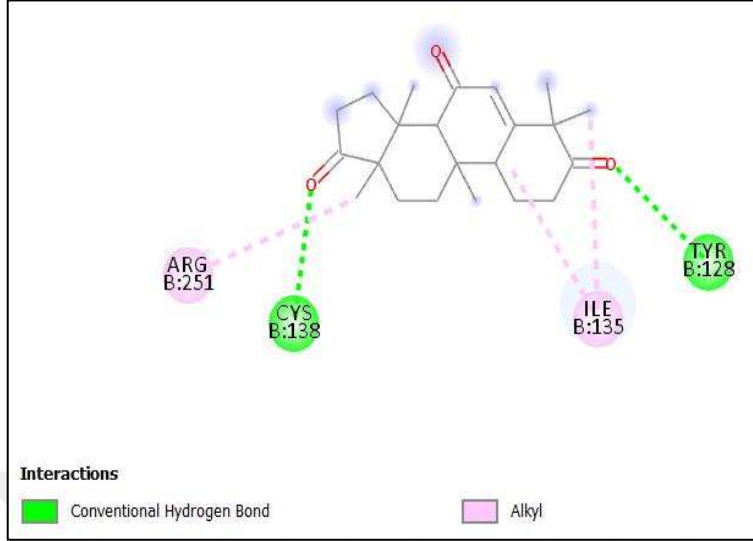
Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,8 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Kuguacin J için K_i değeri **11,048 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

$$(R = 1,986 \text{ cal/mol.K; } T = 300 \text{ K}^\circ)$$

3.2.41. SPARC – Octanorcucurbitacin A Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Octanorcucurbitacin A triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Octanorcucurbitacin A triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 2'ncisi olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Octanorcucurbitacin A triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **TYR128** pozisyonuna 3.15 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **ILE135** pozisyonuna 4.44 Å ve 4.80 Å boyutunda iki alkil bağı, **CYS138** pozisyonuna 2.98 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı ve **ARG251** pozisyonuna 4.35 Å boyutunda bir alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.21.).



Şekil 3.21. Octanorcucurbitacin A triterpeninin TYR128, ILE135, CYS138 ve ARG251 pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Octanorcucurbitacin A üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-7,1 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Octanorcucurbitacin A için K_i değeri **6,677 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.2.42. SPARC – Octanorcucurbitacin B Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Octanorcucurbitacin B triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Octanorcucurbitacin B triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.43. SPARC – Octanorcucurbitacin C Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Octanorcucurbitacin C triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Octanorcucurbitacin C triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.2.44. SPARC – Octanorcucurbitacin D Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak SPARC ve Octanorcucurbitacin A triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Octanorcucurbitacin A triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin baē yapmadıēı tespit edilmiştir.

3.2.45. Hedef Bölgeye Baēlanan Triterpen Yapılarının Baēlanma Afiniteleri ve RMSD (Root-Mean Square Deviation) Deēerleri

AutoDock Vina ile yapılan doking çalışmaları sonucunda SPARC proteini üzerindeki hedef bölge olan 113-130’uncu amino asitler arasındaki bölge ile etkileşime girebilen triterpenlerin baēlanma afiniteleri ve RMSD deēerleri Tablo 3.3.’de verilmiştir. RMSD deēeri; protein modeli ile küçük moleküllerin atomları arasındaki ortalama baē uzunluklarını ölçen bir deēerdir.

Tablo 3.3. SPARC üzerindeki aktif bölgeyle etkileşimi olan triterpen ligand yapılarının bağlama afiniteleri ve RMSD değerleri

Bileşik Adı	Bağlanma afinitesi	RMSD Değerleri
Taraxerol	-7,1 kcal/mol	1.794
Erthrodiol	-6,8 kcal/mol	1.918
Cucurbitacin A	-6,8 kcal/mol	1.616
Cucurbitacin B	-6,8 kcal/mol	1.260
Cucurbitacin C	-7,1 kcal/mol	1.961
Cucurbitacin E	-6,2 kcal/mol	1.442
Cucurbitacin I	-6,9 kcal/mol	1.750
Cucurbitacin O	-6,1 kcal/mol	1.821
Cucurbitacin Q	-6,1 kcal/mol	1.938
Goyaglycoside D	-6,2 kcal/mol	1.508
Momordicoside F2	-7,2 kcal/mol	1.880
Momordicoside I	-6,7 kcal/mol	1.915
Goyaglycoside B	-7,0 kcal/mol	1.586
Cucurbitacin U	-6,6 kcal/mol	1.950
Momordicoside F1	-6,9 kcal/mol	1.614
Momordicoside G	-7,0 kcal/mol	1.809
Goyaglycoside A	-7,0 kcal/mol	1.537
Goyaglycoside C	-6,9 kcal/mol	1.720
Kuguacin J	-6,8 kcal/mol	1.488
Octanorcucurbitacin A	-7,1 kcal/mol	1.638
Karavilagenin C	-6,6 kcal/mol	1.784

3.3. VEGFR1 Doking Sonuçları

VEGFR1 proteininin kristalize yapısı olan 5T89 dosyası kullanılarak yapılan doking çalışmalarının sonuçları aşağıdaki bölümlerde verilmiştir. Sadece, SwissADME biyoinformatik aracı kullanılarak yapılan farmakolojik analiz sonucunda Lipinski'nin kurallarına uygun olduğu belirlenen ligandlar ile doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Protein üzerinde VEGFA için aktif bölge olduğu tespit edilen (224-290 arası amino asitler) bölge, doking işlemi için aktif bölge olarak kullanılmıştır.

3.3.1. VEGFR1 – β -Amyrin Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve β -Amyrin triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, β -Amyrin triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.2. VEGFR1 – Taraxerol Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Taraxerol triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Taraxerol triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.3. VEGFR1 – Gypsogenin Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Gypsogenin triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Gypsogenin triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

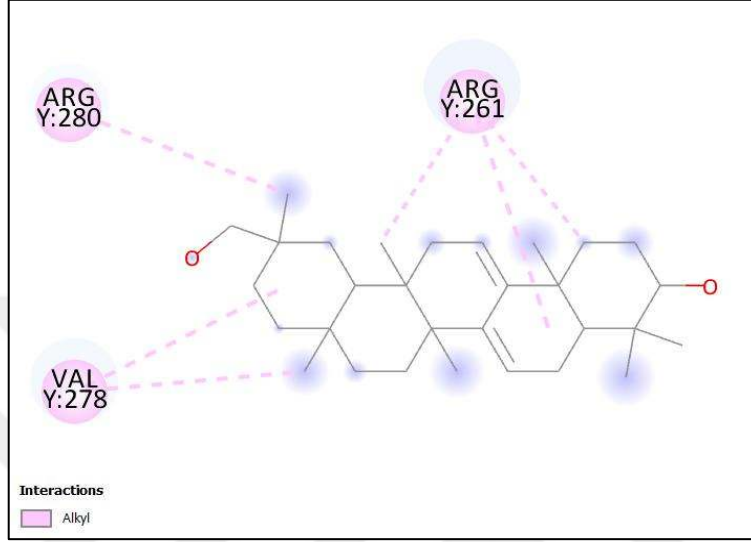
3.3.4. VEGFR1 – Erythrodiol Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Erythrodiol triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Erythrodiol triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.5. VEGFR1 – Karounodiol Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Karounodiol triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Karounodiol triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 20'ncisi olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Karounodiol triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **ARG261** pozisyonuna 4.09 Å, 4.13 Å ve 4.98 Å boyutunda üç alkil bağı, **VAL278** pozisyonuna

4.87 Å ve 5.06 Å boyutunda iki alkil bağı ve **ARG280** pozisyonuna 4.66 Å boyutunda bir alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.22.).



Şekil 3.22. Karounodiol triterpeninin **ARG261**, **VAL278** ve **ARG280** pozisyonundaki amino asitlere bağlantısının görüntüsü. Karounodiol üzerindeki grupların atomları ile amino asitler üzerindeki atomlar arası bağlar pembe kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,2 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Karounodiol için K_i değeri **30,245 μ M** bulunmuştur.

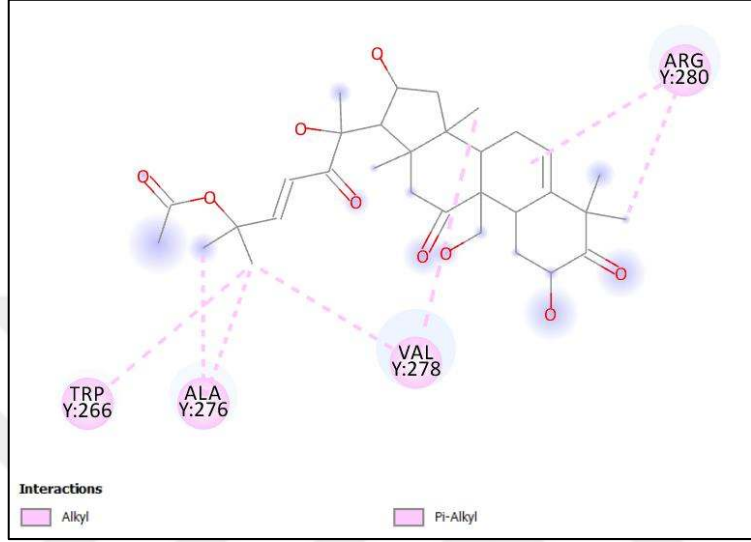
$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.3.6. VEGFR1 – Cucurbitacin A Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Cucurbitacin A triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Cucurbitacin A triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 7'ncisi olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Cucurbitacin A triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **TRP266** pozisyonuna 5.19 Å boyutunda bir pi-alkil bağı, **ALA276** pozisyonuna 3.71 Å ve 3.77 Å boyutunda iki alkil bağı, **VAL278** pozisyonuna 4.28 Å ve 4.59 Å boyutunda

iki alkil bağı ve **ARG280** pozisyonuna 4.25 Å ve 5.10 Å boyutunda iki alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.23.).



Şekil 3.23. Cucurbitacin A triterpeninin **TRP266**, **ALA276**, **VAL278** ve **ARG280** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin A üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,2 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Cucurbitacin A için K_i değeri **30,245 µM** bulunmuştur.

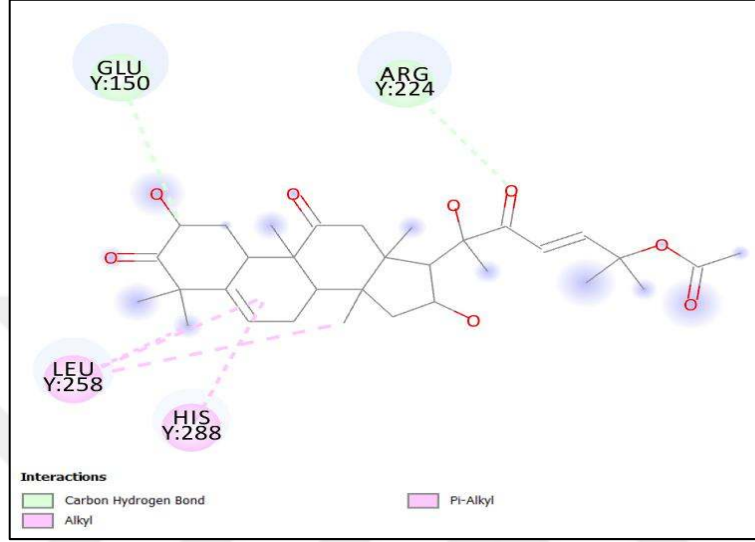
$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.3.7. VEGFR1 – Cucurbitacin B Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Cucurbitacin B triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Cucurbitacin B triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 19'uncusu olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Cucurbitacin B triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **ARG224** pozisyonuna 3.44 Å boyutunda bir karbon-hidrojen bağı, **LEU258** pozisyonuna 5.24 Å, 5.31 Å ve 5.41 Å boyutunda üç alkil bağı ve **HIS288** pozisyonuna 5.14 Å boyutunda

bir pi-alkil bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **GLU150** pozisyonuna 3.75 Å boyutunda bir karbon-hidrojen bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.24.).



Şekil 3.24. Cucurbitacin B triterpeninin **GLU150**, **ARG224**, **LEU258** ve **HIS288** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin B üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-5,4 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Cucurbitacin B için K_i değeri **30,245 µM** bulunmuştur.

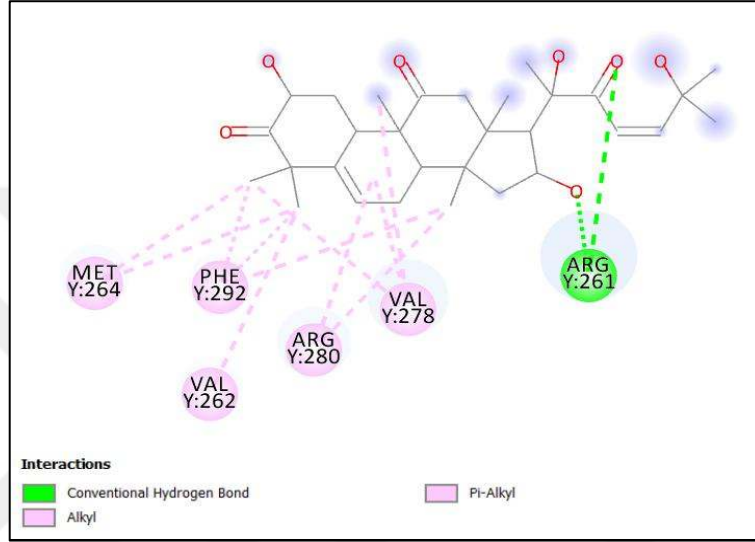
$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.3.8. VEGFR1 – Cucurbitacin C Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Cucurbitacin C triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Cucurbitacin C triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 5'inci olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Cucurbitacin C triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **ARG261** pozisyonuna 3.04 Å, 3.35 Å ve 3.40 Å boyutunda üç konvensiyonel hidrojen bağı, **VAL262** pozisyonuna 4.61 Å boyutunda bir alkil bağı, **MET264** pozisyonuna 4.30 Å ve

4.97 Å boyutunda iki alkil bağı, **VAL278** pozisyonuna 3.86 Å, 4.76 Å ve 4.80 Å boyutunda üç alkil bağı, **ARG280** pozisyonuna 4.48 Å ve 5.41 Å boyutunda iki alkil bağı ve **PHE292** pozisyonuna 4.35 Å, 5.07 Å ve 5.43 Å boyutunda üç pi-alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.25.).



Şekil 3.25. Cucurbitacin C triterpeninin **ARG261**, **VAL262**, **MET264**, **VAL278**, **ARG280** ve **PHE292** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin C üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,4 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Cucurbitacin C için K_i değeri **21,620 µM** bulunmuştur.

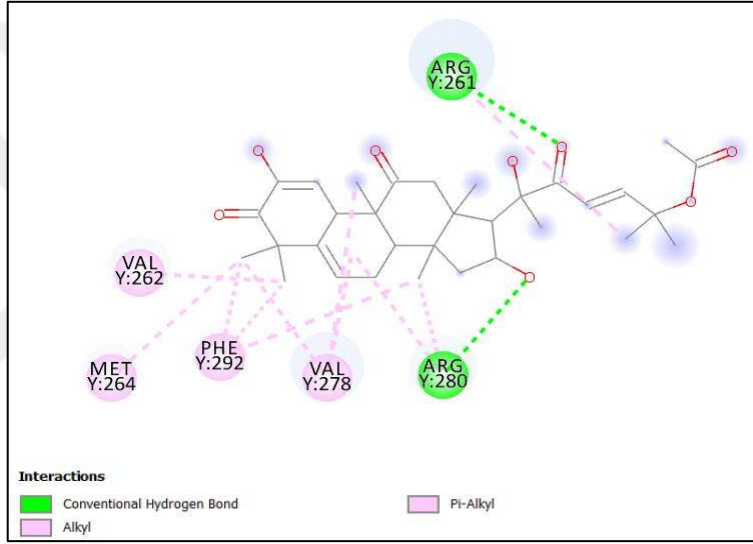
$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.3.9. VEGFR1 – Cucurbitacin E Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Cucurbitacin E triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Cucurbitacin E triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 5'inci olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Cucurbitacin E triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede

bulunan **ARG261** pozisyonuna 3.36 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı ve 3.96 Å boyutunda bir alkil bağı, **VAL262** pozisyonuna 4.72 Å boyutunda bir alkil bağı, **MET264** pozisyonuna 4.38 Å boyutunda bir alkil bağı, **VAL278** pozisyonuna 4.22 Å, 4.81 Å ve 5.07 Å boyutunda üç alkil bağı, **ARG280** pozisyonuna 3.04 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı ve 4.36 Å ve 5.10 Å boyutunda iki alkil bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **PHE292** pozisyonuna 4.67 Å, 5.05 Å ve 5.14 Å boyutunda üç pi-alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.26.).



Şekil 3.26. Cucurbitacin E triterpeninin **ARG261**, **VAL262**, **MET264**, **VAL278**, **ARG280** ve **PHE292** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin E üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,3 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Cucurbitacin E için K_i değeri **25,571 µM** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.3.10. VEGFR1 – Cucurbitacin F Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Cucurbitan F triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio

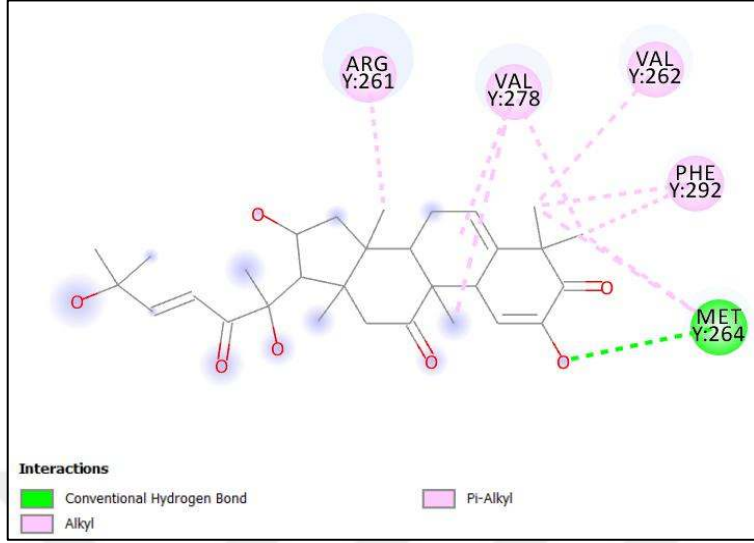
Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Cucurbitacin F triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.11. VEGFR1 – Cucurbitacin H Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Cucurbitacin H triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Cucurbitacin H triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.12. VEGFR1 – Cucurbitacin I Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Cucurbitacin I triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Cucurbitacin I triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 17'ncisi olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Cucurbitacin I triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **ARG261** pozisyonuna 4.20 Å boyutunda bir alkil bağı, **VAL262** pozisyonuna 4.42 Å boyutunda bir alkil bağı, **MET264** pozisyonuna 3.17 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı ve 4.50 Å ve 4.84 Å boyutunda iki alkil bağı, **VAL278** pozisyonuna 3.79 Å, 5.16 Å ve 5.24 Å boyutunda üç alkil bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **PHE292** pozisyonuna 4.52 Å ve 5.40 Å boyutunda iki pi-alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.27.).



Şekil 3.27. Cucurbitacin I triterpeninin ARG261, VAL262, MET264, VAL278 ve PHE292 pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin I üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,2 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Cucurbitacin I için K_i değeri **30,245 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.3.13. VEGFR1 – Cucurbitacin J Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Cucurbitacin J triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Cucurbitacin J triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.14. VEGFR1 – Cucurbitacin K Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Cucurbitacin K triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Cucurbitacin K triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.15. VEGFR1 – Cucurbitacin L Doking Sonuçları

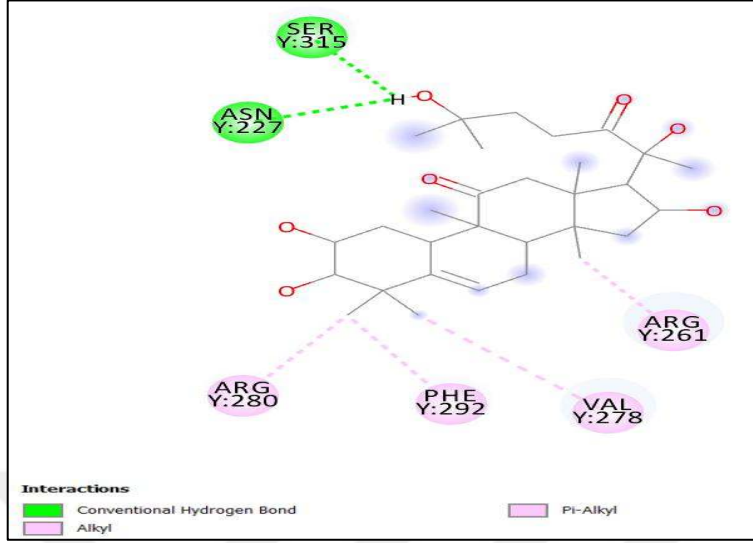
AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Cucurbitacin L triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Cucurbitacin L triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.16. VEGFR1 – Cucurbitacin O Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Cucurbitacin O triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Cucurbitacin O triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.17. VEGFR1 – Cucurbitacin P Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Cucurbitacin P triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Cucurbitacin P triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 4'üncüsü olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Cucurbitacin P triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **ASN227** pozisyonuna 2.32 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı, **ARG261** pozisyonuna 3.93 Å pozisyonuna bir alkil bağı, **VAL278** pozisyonuna 3.97 Å boyutunda bir alkil bağı ve **ARG280** pozisyonuna 4.15 Å boyutunda bir alkil bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **PHE292** pozisyonuna 4.64 Å boyutunda bir pi-alkil bağı ve **SER315** pozisyonuna 1.96 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.28.).



Şekil 3.28. Cucurbitacin P triterpeninin ASN227, ARG261, VAL278, ARG280, PHE292 ve SER315 pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Cucurbitacin P üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,3 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Cucurbitacin P için K_i değeri **25,571 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.3.18. VEGFR1 – Cucurbitacin R Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Cucurbitacin R triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Cucurbitacin R triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.19. VEGFR1 – Cucurbitacin S Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Cucurbitacin S triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Cucurbitacin S triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.20. VEGFR1 – Cucurbitacin U Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Cucurbitacin U triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Cucurbitacin U triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.21. VEGFR1 – Cucurbitacin Q Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Cucurbitacin Q triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Cucurbitacin Q triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.22. VEGFR1 – Multiflorenol Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Cucurbitacin Q triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Cucurbitacin Q triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.23. VEGFR1 – Goyaglycoside A Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Goyaglycoside A triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Goyaglycoside A triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.24. VEGFR1 – Goyaglycoside B Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Goyaglycoside B triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Goyaglycoside B triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.25. VEGFR1 – Goyaglycoside C Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Goyaglycoside C triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Goyaglycoside C triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.26. VEGFR1 – Goyaglycoside D Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Goyaglycoside D triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Goyaglycoside D triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.27. VEGFR1 – Momordicoside F1 Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Momordicoside F1 triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Momordicoside F1 triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.28. VEGFR1 – Momordicoside F2 Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Momordicoside F2 triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Momordicoside F2 triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.29. VEGFR1 – Momordicoside G Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Momordicoside G triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Momordicoside G triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.30. VEGFR1 – Momordicoside I Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Momordicoside I triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Momordicoside I triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.31. VEGFR1 – Momordicin Doking Sonuçları

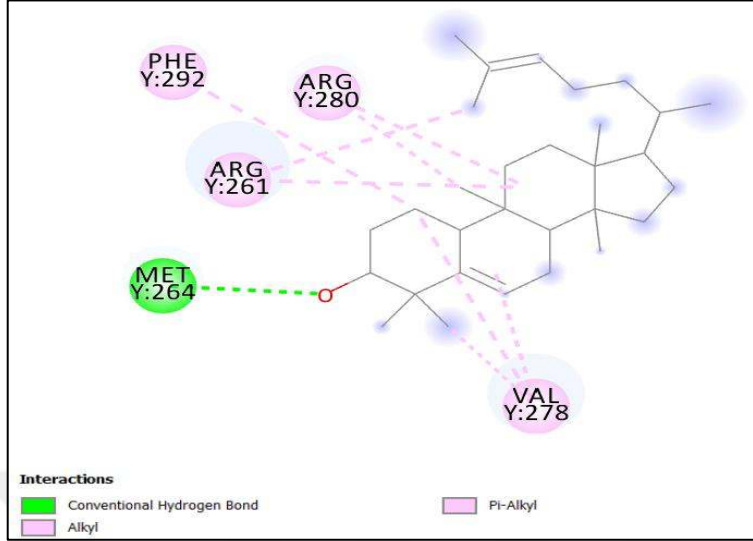
AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Momordicin triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Momordicin triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.32. VEGFR1 – Momordicin I

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Momordicin I triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Momordicin I triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.33. VEGFR1 – Euferol Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Euferol triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Euferol triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 10'uncusu olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Euferol triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **ARG261** pozisyonuna 4.22 Å ve 5.49 Å boyutunda iki alkil bağı, **MET264** pozisyonuna 2.80 Å boyutunda bir konvansiyonel hidrojen bağı, **VAL278** pozisyonuna 3.99 Å, 4.51 Å ve 4.65 Å boyutunda üç alkil bağı, **ARG280** pozisyonuna 4.39 Å ve 5.22 Å boyutunda iki alkil bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **PHE292** pozisyonuna 5.40 Å boyutunda bir pi-alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.29.).



Şekil 3.29. Euferol triterpeninin ARG261, MET264, VAL278, ARG280 ve PHE292 pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Euferol üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

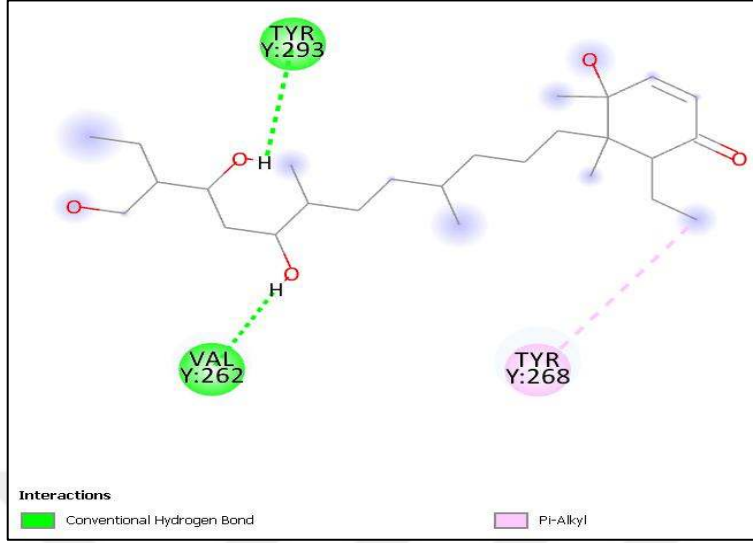
Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,1 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Euferol için K_i değeri **35,772 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.3.34. VEGFR1 – Momordol Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Momordol triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Momordol triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 5'inci olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Momordol triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **VAL262** pozisyonuna 1.77 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı, **TYR268** pozisyonuna 4.89 Å boyutunda bir pi-alkil bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **TY293** pozisyonuna 2.35 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.30.).



Şekil 3.30. Momorodol triterpeninin VAL262, TYR268 ve TYR293 pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Momordol üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-5,4 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Momordol için K_i değeri **115,823 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

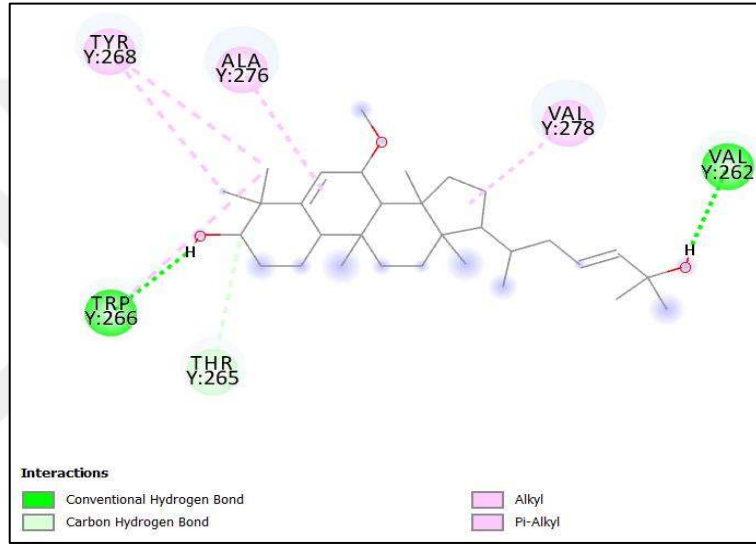
3.3.35. VEGFR1 – Karavilagenin A Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Karavilagenin A triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Karavilagenin A triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.36. VEGFR1 – Karavilagenin B Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Karavilagenin B triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Karavilagenin B triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 16'ncısı olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Karavilagenin B triterpeninin protein üzerindeki aktif

bölgede bulunan **VAL262** pozisyonuna 2.02 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı, **THR265** pozisyonuna 3.77 Å boyutunda bir karbon-hidrojen bağı, **TRP266** pozisyonuna 2.33 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı ve 5.32 Å boyutunda bir pi-alkil bağı, **TYR268** pozisyonuna 4.77 Å ve 5.33 Å boyutunda iki pi-alkil bağı, **ALA276** pozisyonuna 4.54 Å boyutunda bir alkil bağı ve **VAL278** pozisyonuna 4.50 Å boyutunda bir alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.31.).



Şekil 3.31. Karavilagenin B triterpeninin **VAL262**, **THR265**, **TRP266**, **TYR268**, **ALA276** ve **VAL278** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Karavilagenin B üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,0 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Karavilagenin B için K_i değeri **42,309 µM** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

(R = 1,986 cal/mol.K; T = 300 K°)

3.3.37. VEGFR1 – Karavilagenin C Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Karavilagenin C triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının

Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Karavilagenin C triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.38. VEGFR1 – Karavilagenin D Doking Sonuçları

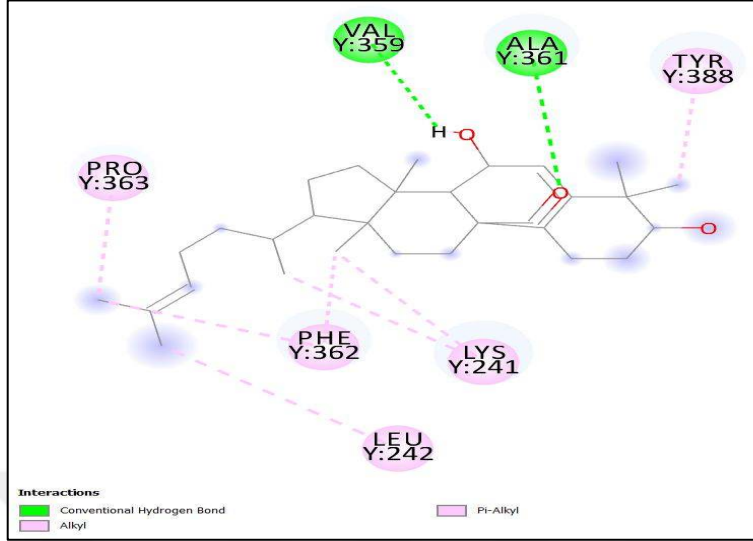
AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Karavilagenin D triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Karavilagenin D triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.39. VEGFR1 – Karavilagenin E Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Karavilagenin E triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Karavilagenin E triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.40. VEGFR1 – Kuguacin J Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Kuguacin J triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Kuguacin J triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 2'ncisi olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Kuguacin J triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **LYS241** pozisyonuna 4.06 Å ve 4.19 Å boyutunda iki alkil bağı, **LEU242** pozisyonuna 5.06 Å boyutunda bir alkil bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **VAL359** pozisyonuna 2.56 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı, **ALA361** pozisyonuna 3.34 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı, **PHE362** pozisyonuna 4.69 Å ve 4.84 Å boyutunda iki pi-alkil bağı, **PRO363** pozisyonuna 4.33 Å boyutunda bir alkil bağı ve **TYR388** pozisyonuna 4.55 Å boyutunda bir pi-alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.32.).



Şekil 3.32. Kuguacin J triterpeninin **LYS241**, **LEU242**, **VAL359**, **ALA361**, **PHE362**, **PRO363** ve **TYR388** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Kuguacin J üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

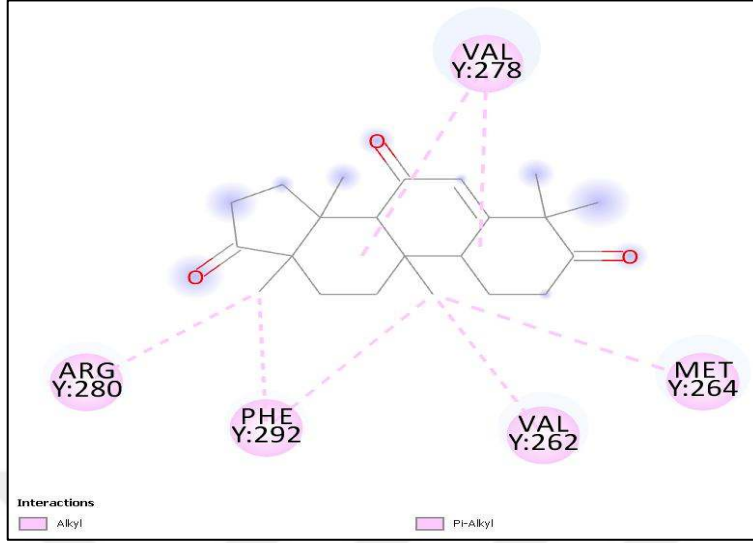
Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,3 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Kuguacin J için K_i değeri **25,571 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.3.41. VEGFR1 – Octanorcucurbitacin A Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Octanorcucurbitacin A triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Octanorcucurbitacin A triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 2'ncisi olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Octanorcucurbitacin A triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **VAL262** pozisyonuna 4.98 Å boyutunda bir alkil bağı, **MET264** pozisyonuna 4.92 Å boyutunda bir alkil bağı, **VAL278** pozisyonuna 4.29 Å ve 4.42 Å boyutunda iki alkil bağı ve **ARG280** pozisyonuna 3.46 Å boyutunda bir alkil bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **PHE292** pozisyonuna 4.75 Å ve 5.29 Å boyutunda iki pi-alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.33.).



Şekil 3.33. Octanorcucurbitacin A triterpeninin VAL262, MET264, VAL278, ARG280 ve PHE292 pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Octanorcucurbitacin A üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

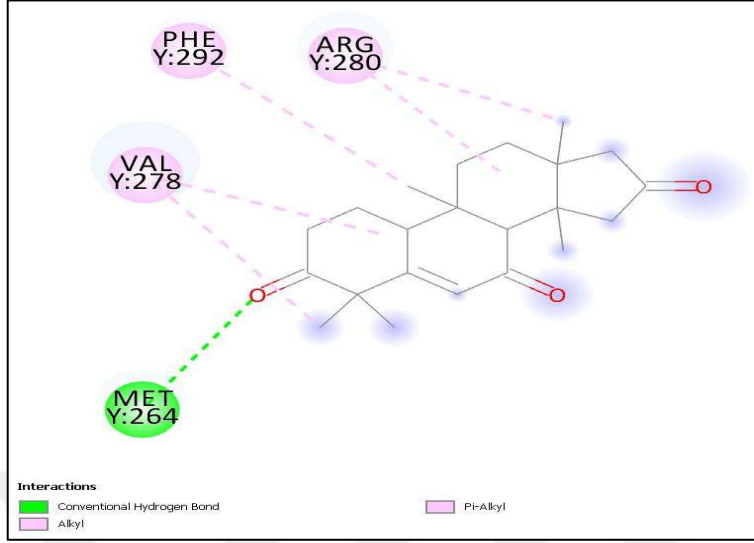
Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-6,0 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Octanorcucurbitacin A için K_i değeri **42,309 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

(R = 1,986 cal/mol.K; T = 300 K°)

3.3.42. VEGFR1 – Octanorcucurbitacin B Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Octanorcucurbitacin B triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Octanorcucurbitacin B triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 19'uncusu olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Octanorcucurbitacin B triterpeninin protein üzerindeki aktif bölgede bulunan **MET264** pozisyonuna 3.27 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı, **VAL278** pozisyonuna 4.27 Å ve 4.69 Å boyutunda iki alkil bağı ve **ARG280** pozisyonuna 3.88 Å ve 4.86 Å boyutunda iki alkil bağı yaptığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, aktif bölgenin dışında bulunan **PHE292** pozisyonuna 4.71 Å boyutunda bir pi-alkil bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.34.).



Şekil 3.34. Octanorcucurbitacin B triterpeninin **MET264**, **VAL278**, **ARG280** ve **PHE292** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Octanorcucurbitacin B üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-5,7 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Octanorcucurbitacin B için K_i değeri **70,003 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

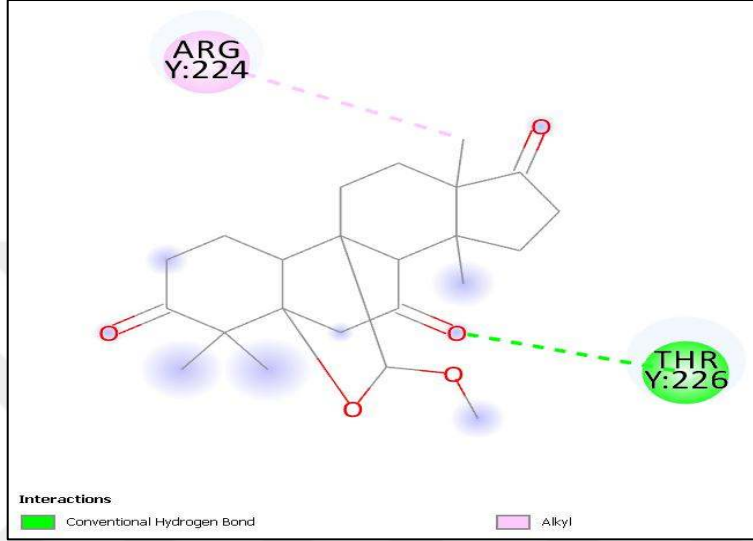
3.3.43. VEGFR1 – Octanorcucurbitacin C Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Octanorcucurbitacin C triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programından alınan poz dosyasının Discovery Studio Visualizer programı ile görselleştirilmesi yapılmış fakat, Octanorcucurbitacin C triterpeni ile aktif bölgedeki amino asitlerin bağ yapmadığı tespit edilmiştir.

3.3.44. VEGFR1 – Octanorcucurbitacin D Doking Sonuçları

AutoDock Tools ve Vina programları kullanılarak VEGFR1 ve Octanorcucurbitacin D triterpeninin doking prosesi gerçekleştirilmiştir. Vina programının çalıştırılmasından sonra elde edilen log dosyasına göre; Octanorcucurbitacin D triterpeninin aktif bölgeye en uygun bağlandığı poz, programla oluşturulan 20 pozdan 11'inci olarak görülmüştür. Poz, Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Octanorcucurbitacin D triterpeninin protein

üzerindeki aktif bölgede bulunan **ARG224** pozisyonuna 4.94 Å boyutunda bir alkil bağı ve **THR226** pozisyonuna 3.35 Å boyutunda bir konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.35.).



Şekil 3.35. Octanorcucurbitacin D triterpeninin **ARG224** ve **THR226** pozisyonundaki amino asitlerle bağlantısının görüntüsü. Octanorcucurbitacin D üzerindeki grupların atomları ile amino asit üzerindeki atomlar arası bağlar pembe ve yeşil kesik çizgiler halinde gösterilmiştir.

Bu pozdaki bağlanma enerjisi ise **-5,8 kcal/mol** olarak hesaplanmıştır. K_i değeri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmış ve Octanorcucurbitacin D için K_i değeri **59,186 μ M** bulunmuştur.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

($R = 1,986 \text{ cal/mol.K}$; $T = 300 \text{ K}^\circ$)

3.3.45. Hedef Bölgeye Bağlanan Triterpen Yapılarının Bağlanma Afiniteleri ve RMSD (Root-Mean-Square Deviation) Değerleri

AutoDock Vina ile yapılan doking çalışmaları sonucunda VEGFR1 proteini üzerindeki hedef bölge olan 224-290'ıncı amino asitler arasındaki bölge ile etkileşime girebilen triterpenlerin bağlanma afiniteleri ve RMSD değerleri Tablo 3.4.'de verilmiştir. RMSD değeri; protein modeli ile küçük moleküllerin atomları arasındaki ortalama bağ uzunluklarını ölçen bir değerdir.

Tablo 3.4. VEGFR1 üzerindeki aktif bölgeyle etkileşimi olan triterpen ligand yapılarının bağlama afiniteleri ve RMSD değerleri

Bileşik Adı	Bağlanma afinitesi	RMSD Değerleri
Euferol	-6,1 kcal/mol	1.263
Cucurbitacin A	-6,2 kcal/mol	1.737
Cucurbitacin B	-5,4 kcal/mol	1.973
Cucurbitacin C	-6,4 kcal/mol	1.393
Cucurbitacin E	-6,3 kcal/mol	1.335
Cucurbitacin_I	-6,2 kcal/mol	1.646
Cucurbitacin P	-6,3 kcal/mol	1.542
Karavilagenin B	-6,0 kcal/mol	1.938
Karounodiol	-6,2 kcal/mol	1.879
Momordol	-5,4 kcal/mol	1.883
Kuguacin J	-6,3 kcal/mol	1.945
Octanorcucurbitacin A	-6,0 kcal/mol	1.987
Octanorcucurbitacin B	-5,7 kcal/mol	1.996
Octanorcucurbitacin D	-5,8 kcal/mol	1.181

4. TARTIŞMA

Momordica charantia; sub-tropikal bölgelerde yetişen, terapötik değeri oldukça yüksek olan ve geleneksel tıpta oldukça fazla kullanılan bir bitkidir (Cao vd., 2018: 1)(Bortolotti vd., 2019: 1). Aynı zamanda ülkemizde de diyabet, mide yaraları ve diğer çeşitli hastalıklar üzerinde kullanılmaktadır ve genel olarak halk arasında “Kudret Narı” olarak bilinmektedir (Gürdal & Kültür, 2013: 115-124). *M.charantia*’nın anti-inflamatuar ve anti-oksidan özellikleri bilinmektedir (Bortolotti vd., 2019: 1). Özellikle kronik inflamasyon ve reaktif oksijen türlerinin oluşması tümör oluşumunu ve progresyonunu etkilemektedir. *M.charantia*’nın anti-inflamatuar ve anti-oksidan olarak çeşitli çalışmalarda etkili olduğunun gösterilmiş olması, aynı zamanda anti-kanser etkilerinin araştırılması için de önemli bir veri kaynağı oluşturmuştur.

M.charantia polisakkaritler, proteinler, flavonoidler, glikozitler, saponinler, steroidler, alkaloidler, esansiyel yağlar ve triterpenler gibi çok çeşitli biyolojik olarak aktif olan

fitokimyasalları içermektedir (Cao vd., 2018: 1). *M.charantia*'nın içerdği çoğu fitokimyasalın anti-tümör, anti-inflamatuar, immün modölatör ve anti-diyabetik etkileri çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır (Cao vd., 2018: 1) (Wang vd., 2012: 3927-3933) (Bortolotti vd., 2019: 6). Bu fitokimyasallar içerisinde; son zamanlarda biyolojik aktiviteleri üzerinde çokça durulan triterpen yapıları anti-kanser özellikleri açısından araştırılmaktadır.

Bilgisayar-destekli ilaç tasarım çalışmaları günümüzde maliyet azaltma ve zamandan kaybettiren deney yoğunluğundan tasarruf edebilme adına oldukça efektif bir yöntem olarak bilinmektedir. Bu çalışmada kullanılan yöntemler dahilinde *M.charantia* içerisinde tespit edilebilmiş çeşitli triterpenlerin bilgisayar-destekli analizleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar gelecekte planlanacak *in vitro* ve *in vivo* analizler için tahmini ön verileri oluşturmaktadır.

Bilgisayar-destekli ilaç tasarımında ilaç adayı olarak analiz edilecek olan bileşiklerin farmakolojik olarak ilaç-benzerliğinin olması planlanacak olan *in vitro* ve *in vivo* deneyler için oldukça önemlidir. ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination and Toxicity) özellikleri, ilaç keşif çalışmalarında oldukça önemli bir basamak olarak görülmektedir (ConnectedLab Staff, 2018). “Absorption”; ilaç adayı olan bileşiğin ne kadarının absorbe edildiği ve bu absorpsiyon sürecinin ne kadar hızlı işlediği ile ilgilenmektedir. “Distribution”; ilaç adayı olan bileşiğin vücudun hangi bölgesine yayıldığını ve bu dağılımın oranının ne olduğu ile ilgilenmektedir. “Metabolism”; ilacın ne kadar hızlı metabolize olduğu, etki mekanizması, metabolit oluşumları ve biyoaktif olup olmadığı ile ilgilenmektedir. “Elimination”; ilacın hangi hızda ve hangi miktarda vücuttan atıldığı, “Toxicity” ise ilacın vücut sistemleri ya da organlar üzerindeki herhangi bir toksik etkisinin olup olmadığı ile ilgilenmektedir (ConnectedLab Staff, 2018). İlaç adayı bileşikler üzerinde yapılan analizlerde kullanılan en önemli özellikler fizikokimyasal özelliklerdir. Bu özelliklere göre (H bağı yapma durumları, H bağı yapan atom sayıları, döner bağları vb) bileşiklerin ilaç-benzerlik durumları çeşitli parametrelere göre hesaplanabilmektedir (Swiss Institute of Biotechnology, 2019).

Bu çalışmada seçilen tüm triterpen yapılarının ADMET özelliklerinin analizi için SwissADME biyoinformatik aracı kullanılmıştır. Bu araç ile yaptığımız analizler sonucunda; bu aracın ve Pfizer şirketinin, araştırılacak bileşiklerin ilaç-benzerlik oranlarının bulunmasında kullandığı kurallar olan “Lipinski'nin 5 Kuralı” baz alınarak çalışma yapılacak triterpen yapıları elemeye tabi tutulmuştur (Lipinski vd., 2001: 3-26) (Swiss Institute of Biotechnology, 2019). Bu

eleme sonucunda ilk başta seçilen 68 adet triterpen yapısından sadece 46 tane triterpen yapısı ilaç-benzeri yapı olarak bulunmuştur (Tablo 3.2.). Bu 46 adet ilaç-benzeri yapının lipofilik gruplarının analiz değerlerine bakıldığında; MLogP değeri için hata vermeyen yapıların hücre içerisine alınma olasılığının, dolayısıyla bağlanma enerjilerinin bu değer ile doğru orantılı bir şekilde arttığı görülmüştür. İlaç-benzerlik analizinin sonuçlarından sonra, moleküler doking analizlerine bu 46 adet ilaç-benzeri triterpen yapısı ile devam edilmesi uygun görülmüştür.

VEGFR1 proteini VEGF/VEGFR sisteminde yer alan, anjiyogeneze görevli önemli reseptör tirozin kinaz proteindir. VEGFA ligandının spesifik reseptörlerinden biri olduğundan dolayı anjiyogeneze sürecinin uyarılmasında oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Kanser progresyonunda anjiyogeneze sürecini tedavi edebilmek adına reseptör tirozin kinaz inhibitörleri (pazopanib, sorafenib, sunitinib vb.) kullanılmaktadır (Drugs.com, 2019). Ancak, sentetik ve yarı sentetik kemoterapötiklerin etkinliğinin yanı sıra yan etkilerinin de bilinmesi kullanım açısından sorun teşkil etmektedir. Bunu önleyebilmek amacıyla, bu çalışmada da yaptığımız üzere doğal kaynaklardaki bileşiklerin inhibitör potansiyellerine dair araştırmalar son yıllarda artış göstermektedir.

VEGFR1 için yaptığımız doking çalışmaları sonucunda, ilaç-benzeri olarak belirlenen 46 triterpen yapısından 14 tanesinin (**Karounodiol, Cucurbitacin A, Cucurbitacin B, Cucurbitacin C, Cucurbitacin E, Cucurbitacin I, Cucurbitacin P, Momordol, Karavilagenin B, Kuguacin J, Octanorcucurbitacin A, Octanorcucurbitacin B ve Octanorcucurbitacin D**) VEGFR1 üzerindeki bağlanma bölgesi ile bağ yaptığı görülmektedir. Bu ilaç-benzeri yapılar, hedef bölgedeki amino asitler ile hidrojen bağları oluşturmanın yanı sıra karbon-hidrojen, alkil ve pi-alkil bağları da oluşturmaktadır. Bu bağlar sayesinde; VEGFA ligandının bağlanma bölgesindeki amino asitlerle bağlanma afiniteleri yüksek protein-ligand etkileşimleri oluşturarak anjiyogeneze süreci için gelen uyarıları engelleme potansiyeline sahip olabilecekleri tahmin edilebilmektedir. Bu triterpen yapıları için elde edilen ilaç-benzerlik analiz sonuçlarına göre görülen uygunsuzluk durumları göz önünde bulundurularak bu değerlerin *in vitro* olarak kontrolleri sağlanmalıdır. VEGF/VEGFR sistemi üzerinden anjiyogeneze inhibisyonu için yapılabilecek ileri *in vitro* deney süreçleri için, VEGFR1 reseptörünün inhibisyonunda bu 14 adet ilaç-benzeri yapının rol oynayabileceği, yaptığımız *in silico* analizden elde edilen tahmini sonuçlar olarak görülmektedir.

SPARC proteini kemikteki kollajen yapılarının kalsifikasyonu için oldukça önemli olan bir proteindir. Ancak multifonksiyonel yapısından dolayı; ekstrasellüler matrisin yeniden modellenmesi ve sentezinde görev alabilirken, aynı zamanda tümör hücrelerinin invazyonu için gereken hücre şekil değişikliklerinin gerçekleşmesini gerektiren metastaz yolağı ile de ilişkilendirilmiştir (Pavanelli vd., 2017: 351-357). Aynı zamanda anjiyogenez sürecinin tümör hücrelerinde düzenlenmesi de SPARC proteininin ekspresyonunun artışı ile ilişkilendirilmiştir (Pavanelli vd., 2017: 351-357). Yüksek metastatik karaktere sahip olan tümör yapılarında (gliomalar, melanomlar, meme ve prostat kanserleri gibi) SPARC proteini yüksek derece eksprese edilmektedir (Feng ve Tang, 2014: 6182). Metastatik karakterli tümör yapılarında yüksek ekspresyonu ve multifonksiyonel yapısı ile anjiyogenezi uyarıyor olabilmesi onu anjiyogenez inhibisyonu için potansiyel hedeflerden biri yapmaktadır.

SPARC proteini ve 46 adet ilaç-benzeri triterpen ile yapılan analizler sonucunda; bu proteinin anjiyogenez ilişkili amino asit dizilerine bağlanarak proteinin anjiyogenez ilişkisini inhibe edebilecek ve ilgili amino asitlere bağlanan toplamda 22 ilaç-benzeri triterpen yapısı bulunmuştur. Bu yapılar en iyi bağlanma afinitelerine göre sırasıyla **Taraxerol, Erythrodiol, Cucurbitacin A, Cucurbitacin B, Cucurbitacin C, Cucurbitacin E, Cucurbitacin I, Cucurbitacin O, Cucurbitacin U, Cucurbitacin Q, Goyaglycoside A, Goyaglycoside B, Goyaglycoside C, Goyaglycoside D, Momordicoside F1, Momordicoside F2, Momordicoside G, Momordicoside ı, Karavilagenin C, Kuguacin J ve Octanorcucurbitacin A** olarak bulunmuştur.

Moleküler doking çalışmaları ile, VEGFR1 ve SPARC proteinlerinin anjiyogenezi önlemek adına ortak inhibisyonunu sağlayabilecek ilaç benzeri yapılar tespit edilmiştir. Buna göre, tüm 46 ilaç-benzeri triterpen yapılarının arasında toplamda 8 tane bileşiğin ko-inhibisyonu sağlayacağı tahmin edilmektedir. Bu bileşikler; **Cucurbitacin A, Cucurbitacin B, Cucurbitacin C, Cucurbitacin E, Cucurbitacin I, Kuguacin J ve Octanorcucurbitacin A**'dır.

Ko-inhibisyonu sağlayabilecek triterpen yapıları incelendiğinde; iki proteini de en yüksek bağlanma enerjisi ile inhibe edebilecek bileşiğin **Cucurbitacin C** olduğu tespit edilmiştir (SPARC proteini için bağlanma afinitesi 7,1 kcal/mol, VEGFR1 proteini için bağlanma afinitesi 6,4 kcal/mol). Cucurbitacin C'yi bağlanma afinitelerinin yüksekliği ile sırasıyla;

Octanorcucurbitacin A, Kuguacin J, Cucurbitacin I, Cucurbitacin A, Cucurbitacin B ve Cucurbitacin E izlemektedir.

Cucurbitacin C ile yapılan çalışmalar literatürde oldukça kısıtlıdır. Anti-kanser özellikleri ile ilgili olarak yapılan tek makale 2019 yılında yayınlanmıştır (Wu vd., 2019: 9-12). Bu çalışmaya göre Cucurbitacin C triterpeni; *in vitro* çalışmalarda düşük doz tedavi uygulandığında, kanser hücrelerinin hücre döngüsünü G1 ya da G2/M evresinde durdurmuş, yüksek doz uygulandığında ise hücreleri apoptoza yöneltmiştir. *In vivo* çalışmalarda ise ksenograft farelerdeki tümör büyümesini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (Wu vd., 2019: 9-12). Bu çalışmanın, özellikle kanser üzerinde yapılan tek çalışma olması sebebiyle, bulguları tahmini sonuçlarımızla karşılaştırıldığında, Cucurbitacin C'nin anjiyogenez inhibitörü olarak da çalışabileceği düşünülmektedir.

Octanorcucurbitacin A ile ilgili yapılan literatür taramasında, spesifik olarak bileşiğe ilişkin anti-kanser özellikte herhangi bir yayın tespit edilememiştir. Fakat elde edilen tahmini değerleri gösterdiği yüksek afinite değerleri (SPARC proteini için 7,1 kcal/mol, VEGFR1 için 6,0 kcal/mol) ve protein-ligand etkileşimlerinde gösterdiği bağ yapıları göz önünde bulundurulduğunda, doğal inhibitör adayı olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, **Kuguacin J** ile yapılan çalışmalarda bu triterpenin antineoplastik ve kanser önleyici özelliklerinin görüldüğü göz önünde bulundurulduğunda (Pitchakarn vd., 2011: 142-150); bu çalışmada Kuguacin J için elde edilen sonuçların ko-inhibisyon için kullanılma ve sonuç alınma durumu, ileride planlanabilecek *in vitro* analizler için ümit vermektedir. Kuguacin J'nin hücre içerisine alımını artıracak olan lipofilik özellikleri, Lipinski'nin 5 kuralına göre düşük olması ko-inhibitör amacıyla kullanılabilmesi için ümit vaad edicidir. Aynı zamanda elde ettiğimiz tahmini verilere göre, nispeten her iki proteine de yüksek bağlanma afinitesi (SPARC proteini için 6,8 kcal/mol, VEGFR1 için 6,3 kcal/mol) göstermesi ile birlikte inhibitör adayı olmak için uygun görülmektedir.

Cucurbitacin I hakkında yapılan çalışmalar, triterpen yapısının çeşitli kanser hücrelerinin canlılığını düşük konsantrasyonlarda önemli derecede azalttığı aynı zamanda önemli onkojenik yolaklardan olan JAK2/STAT3 yolağının da güçlü bir inhibitörü olduğu görülmüştür (Turner vd., 2020: 2073-2084) (Blaskovich vd., 2003: 1277) (Dandawate vd., 2020: 10). Cucurbitacin I triterpeninin kanser üzerindeki bu etkileri göz önünde bulundurulduğunda, elde ettiğimiz tahmini inhibisyon verilerinin anjiyogenez gelişiminde etkili olabileceği görülmektedir. Aynı zamanda iki

proteinle yaptığı alkil bağları ve hidrojen bağları göz önüne alındığında; nispeten yüksek bağlanma afinitesi (SPARC proteini için 6,9 kcal/mol, VEGFR1 için 6,2 kcal/mol) sebebiyle aday anjiyogenez inhibitörü olma konusunda umut vaad eden bileşiklerden olmuştur.

Cucurbitacin A triterpeninin antikanser özellikleri ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; ovaryum kanseri ve akciğer kanseri hücre hatları üzerinde hücre döngüsünü G2/M kontrol noktasında durdurduğu ve DNA hasarına neden olduğu, aynı zamanda da PI3K/AKT/mTOR yolağında görevli proteinlerin ekspresyonları önemli ölçüde inhibe ettiği görülmüştür (Liu vd., 2018: 124-128) (Wang vd., 2017b: 78-82). Aynı zamanda akciğer kanseri hücre hattında sitotoksik etkilerin arttığı ve koloni oluşturma eğiliminin azaldığı görülmüştür (Wang vd., 2017b: 78-82). Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz tahmini veriler ile Cucurbitacin A triterpeninin çeşitli kanserler üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulduğunda, anjiyogenez inhibitörü olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Elde ettiğimiz tahmini bağlanma afiniteleri ise (SPARC proteini için 6,8 kcal/mol, VEGFR1 için 6,2 kcal/mol) bu düşüncüyü destekleyerek aday inhibitör olarak değerlendirilebileceğini ve ilaç geliştirme çalışmalarına açık bir bileşik olduğunu düşündürmektedir.

Cucurbitacin B üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde; çeşitli kanser tiplerinde apoptozu indükleyerek hücre canlılığını azalttığı, çeşitli onkogenlerin (c-Myc, siklin D1 ve survivin) promotörlerinde ağır metilasyona sebep olarak protein ekspresyonunu aşağı yönde regüle ettiği ve oksidatif stresi inhibe ettiği tespit edilmiştir (Dittharot vd., 2017: 372-375) (Sallam vd., 2018: 933-941) (Klungsaeng vd., 2019: 276-277). Bunun yanı sıra meme kanseri üzerinde yapılan araştırmalarda Cucurbitacin B'nin VEGF/FAK/MMP9 sinyal yolağını kısmen aşağı yönde regüle ettiği ve bunun da metastaz ve anjiyogenezin azalmasına yol açtığı tespit edilmiştir (Sinha vd., 2016: 41-56). Elde ettiğimiz sonuçlar da literatür bulgularını desteklemekte ve Cucurbitacin B'nin doğal bir anjiyogenez inhibitörü olma olasılığını yükseltmektedir.

Cucurbitacin E ile ilgili yapılan literatür araştırmalarında; çeşitli kanserler üzerinde apoptozu uyardığı, hücre canlılığını baskıladığı ve sitotoksiteye neden olduğu tespit edilmiştir (He vd., 2017: 4909)(Song vd., 2018: 5-7). Aynı zamanda çoklu ilaç direncine sebep olan P-gp, BCRP proteinlerinin substratı olduğu *in silico* analizlerde tespit edilmiş ve çoklu ilaç direncini tedavi etmeye uygun aday olarak gösterilmiştir (Saeed vd., 2019: 16-19). Yapılan bu çalışmalara istinaden, elde ettiğimiz sonuçlar ve bağlanma afiniteleri (SPARC proteini için 6,2 kcal/mol,

VEGFR1 için 6,2 kcal/mol) doğrultusunda Cucurbitacin E'nin doğal anjiyogenez inhibitör adayı olarak ileri deney tasarımları ile incelenebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda kullandığımız triterpen yapılarının çoğu hakkındaki literatür bilgilerinin yetersizliği ve *in silico* olarak elde ettiğimiz sonuçlar göz önüne alındığında, ileride planlanabilecek olan *in vitro* ve *in vivo* deneyler için terapötik olarak değerli olabilecekleri düşünülmektedir. Bu triterpen yapılarında, elde edilmiş tüm *in silico* değerlerin *in vitro* ve *in vivo* olarak tekrar edilebilirliğinin gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır.

5. SONUÇ

Yapılan *in silico* analizler sonucunda; anjiyogenez sürecinde rol aldığı bilinen VEGFR1 ve SPARC proteinleri için çeşitli ilaç-benzeri triterpen yapıdaki inhibitör adayları (**Cucurbitacin C, Octanorcucurbitacin A, Kuguacin J, Cucurbitacin I, Cucurbitacin A, Cucurbitacin B** ve **Cucurbitacin E**) ortaya konulmuştur. Özellikle ortak inhibisyon özelliği gösteren ilaç-benzeri triterpen yapılarının *in vitro* ve *in vivo* deneyler ile desteklenmesi sonucunda; doğal ürünlerden elde edilebilecek inhibitörlerin ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Ayrıca elde edilen bu sonuçlar, çalışmamızda kullanılan triterpen yapılarının geliştirilerek ilaç-geliştirme süreçlerinde kullanılabileceğini göstermektedir. Elde edilen sonuçların yanı sıra, anjiyogenez sürecinde rol alan diğer VEGF/VEGFR sistem proteinlerinin de *in silico* analizleri ile birlikte, bu triterpen yapılarının anjiyogenez süreci üzerinde etkileri hakkında daha geniş çaplı yorum yapılabileceği düşünülmektedir. Bu sebeple diğer sistem proteinlerinin de analiz edilmesinin gerekliliği bu çalışmanın bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır.

KAYNAKÇA

- Adair, T. H., Montani, J.-P.** (2010). *Overview of Angiogenesis*. [Erişim Tarihi: 24.07.2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53238/>]
- Alten, O.** (2011). *HIV-1 Glikoprotein 41 Molekölünün Aktif Bölgesinin Substrat Bağlayıcı Alanının Moleküler Kenetlenme Yöntemiyle Araştırılması*. (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, s. 28.
- Ambati, J.** (2009). *US7553496B2 - VEGF-A as an inhibitor of angiogenesis and methods of using same*. [Erişim Tarihi: 24.07.2020, <https://patents.google.com/patent/US7553496B2/en>], s. 22.
- Arnold, S., vd.** (2010). Lack of host SPARC enhances vascular function and tumor spread in an orthotopic murine model of pancreatic carcinoma. *Disease Models & Mechanism*, 3(1-2), 57-72.
- Blaskovich, M. A. vd.** (2003). Discovery of JSI-124 (cucurbitacin I), a selective Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway inhibitor with potent antitumor activity against human and murine cancer cells in mice. *Cancer Res.* 63, 1270–1279.
- Bornstein, P.** (2009). Matricellular proteins: an overview. *Journal of Cell Communication and Signalling*, 3(3-4), 163-165.
- Bortolotti, M., Mercatelli, D., & Polito, L.** (2019). Momordica charantia, a Nutraceutical Approach for Inflammatory Related Diseases. *Frontiers in Pharmacology* 10(486).
- Bradshaw, A. D.** (2012). Diverse Biological Functions of the SPARC Family of Proteins. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 44(3), 480-488.
- Bradshaw, A. D.** (2014). *Principles of Tissue Engineering (4th ed.)*. Academic Press, (279-288).
- Bradshaw, A. D., Sage, E. H.** (2001). SPARC, a matricellular protein that functions in cellular differentiation and tissue response to injury. *The Journal of Clinical Investigation*, 107(9), 1049-1054.
- Burley, S. K., vd.** (2019). RCSB Protein Data Bank: biological macromolecular structures enabling research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology and energy. *Nucleic Acid Research*, 47(D1), D464-D474.

- Cao, X., vd.** (2018). Antiaging of Cucurbitane Glycosides from Fruits of *Momordica charantia* L. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
- Chen, X., vd.** (2019). Physical Activity and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis of 38 Cohort Studies in 45 Study Reports. *Value in Health*, 22(1), 104-128.
- Chlenski, A., & Cohn, S. L.** (2010). Modulation of matrix remodelling by SPARC in neoplastic progression. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 21, 55-65.
- Cooper, G. M., Hausman, R. E.** (2016). *Hücre Moleküler Yaklaşım*. İzmir Tıp Kitabevi, 723-769.
- Dain, A., Michielin, O., & Zoete, V.** (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7 (42717).
- Dallakyan, S.** (2013). *AutoDock*. [Erişim Tarihi: 24.01.2020, <http://autodock.scripps.edu/>].
- Danaei, G., vd.** (2005). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*, 366, 1784-93.
- Dandawate, P., vd.** (2020). Cucurbitacin B and I inhibits colon cancer growth by targeting the Notch signaling pathway. *Scientific Reports*, 10(1).
- Ding, L., vd.** (2013). Advances for Studying Clonal Evolution in Cancer. *Cancer Letter*, 340 (2).
- Dittharot, K., vd.** (2018). Cucurbitacin B Induces Hypermethylation of Oncogenes in Breast Cancer Cells. *Planta Medica*, 85(05), 370-378.
- Drugs.com.** (2019). *VEGF/VEGFR inhibitors*. [Erişim Tarihi: 24.07.2020, <https://www.drugs.com/drug-class/vegfr-vegfr-inhibitors.html>]
- BIOVIA Discovery Studio.** (2020). *DS Visualizer*. [Erişim Tarihi: 24.07.2020, <https://www.3dsbiovia.com/products/collaborative-science/biovia-discovery-studio/visualization-download.php>]
- Eliassen, A. H., vd.** (2010). Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Archives of Internal Medicine*, 170(19), 1758-1764.
- Fan, M., vd.** (2019). The Role of *Momordica charantia* in Resisting Obesity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(3251).

- Feng, J., & Tang, L.** (2014). SPARC in Tumor Pathophysiology and as a Potential Therapeutic Target. *Current Pharmaceutical Design*, 20(39), 6182-6190.
- Folkman, J.** (2008). *Angiogenesis An Intergrative Approach From Science to Medicine*. Boston, Springer, 1-14.
- Gürdal, B., & Kültür, S.** (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants in Marmaris (Mugla, Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 146, 113-126.
- Gill, B. S., Kumar, S., & Navgeet.** (2016). Triterpenes in cancer: significance and their influence. *Molecular Biology Reports*, 43(9), 881-896.
- Giuliani, C., Tani, C., & Bini, L. M.** (2016). Micromorphology and anatomy of fruits and seeds of bitter melon (*Momordica charantia* L., Cucurbitaceae). *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, 85(1).
- Greaves, M., & Maley, C. C.** (2012). Clonal Evolution in Cancer. *Nature*, 481 (7381), 306-313.
- He, X., vd.** (2017). Cucurbitacin E induces apoptosis of human prostate cancer cells via cofilin-1 and mTORC1. *Oncology Letters*, 13(6), 4905-4910.
- Huang, S.-Y., & Zou, X.** (2010). Advances and Challenges in Protein-Ligand Docking. *International Journal of Molecular Sciences*, 11, 3016-3034.
- Jia, S., vd.** (2017). Recent Advances in *Momordica charantia*: Functional Components and Biological Activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2555).
- Kelleher, C. M., McLean, S. E., & Mecham, R. P.** (2004). Vascular Extracellular Matrix and Aortic Development. *Current Topics in Developmental Biology*, 62, 153-188.
- Kim, S., vd.** (2019). PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *Nucleic Acid Research*, 47(Database Issue), D1102-D1109.
- Klungsaeng, S., vd.** (2018). Cucurbitacin B induces mitochondrial-mediated apoptosis pathway in cholangiocarcinoma cells via suppressing focal adhesion kinase signaling. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 392(3), 271-278.
- Kobori, M., vd.** (2008). Alpha-eleostearic acid and its dihydroxy derivative are major apoptosis-inducing components of bitter gourd. *The Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(22), 10515-10520.

Kruk, J., & Czerniak, U. (2013). Physical Activity and its Relation to Cancer Risk: Updating the Evidence. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(7), 3993-4003.

Lane, T. F., vd. (1994). SPARC Is a Source of Copper-binding Peptides that Stimulate Angiogenesis. *The Journal of Cell Biology*, 125(4), 929-943.

Liu, J., vd. (2018). Anticancer activity of cucurbitacin-A in ovarian cancer cell line SKOV3 involves cell cycle arrest, apoptosis, and inhibition of mTOR/PI3K/Akt signaling pathway. *Journal of the Balkan Union of Oncology*, 23(1);124-128.

Lipinski, C. A., vd. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46, 3-26.

Loizzi, V., vd. (2017). Biological Pathways Involved in Tumor Angiogenesis and Bevacizumab Based Anti-Angiogenic Therapy with Special References to Ovarian Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1967).

Manna, P. (2017). *Cancer - A Historical Biopsy*. [Erişim Tarihi: 24.07.2020, <https://gmsciencein.com/2017/08/14/cancer-historical-biopsy/>]

Markovic-Mueller, S., vd. (2017). Structure of Full-length VEGFR1 Extracellular Domain in Complex with VEGF-A. *Structure*, 25, 341-352.

Massachusetts Institute of Technology (MIT). (1999). *Review of Chemical Thermodynamics*. [Erişim Tarihi: 24.07.2020, <https://ocw.mit.edu/courses/biology/7-51-graduate-biochemistry-fall-2001/lecture-notes/fa01lec06.pdf>]

Molecular Operating Environment (MOE). (2020) [Erişim Tarihi: 24.07.2020, <https://omictools.com/moe-tool>]

Mukherjee, S. (2012). *Tüm Hastalıkların Şahı Kanserin Biyografisi*. Bkz Yayıncılık.

Nall, R. (2018). *What to know about cancer*. [Erişim Tarihi: 24.07.2020, <https://www.medicalnewstoday.com/articles/323648.php>]

National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2019). *PubMed*. [Erişim Tarihi: 24.07.2020, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>]

NC State University (NCSU). (2015). *Momordica charantia*. [Erişim Tarihi: 24.07.2020, <https://plants.ces.ncsu.edu/plants/momordica-charantia/#poison>]

National Institutes of Health (NIH). (2015). *Diet*. [Erişim Tarihi: 24.07.2020, <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/diet>]

National Institutes of Health (NIH). (2017). *Physical Activity and Cancer*. [Erişim Tarihi: 24.07.2020, <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/physical-activity-fact-sheet>]

Pavanelli, A. C., Mangone, F. R., & Nagai, M. A. (2017). SPARC (secreted protein acidic and cysteinerich). *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, 21(10), 351-357.

Pecorino, L. (2012). *Molecular Biology of Cancer*. Oxford University Press, 2-5.

Pettersen, E. F., vd. (2004). UCSF Chimera--a Visualization System for Exploratory Research and Analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1605-1612.

Pitchakarn, P., vd. (2010). Momordica charantia leaf extract suppresses rat prostate cancer progression in vitro and in vivo. *Cancer Science*, 101(10), 2234-2240.

Pitchakarn, P., vd. (2011). Induction of G1 Arrest and Apoptosis in Androgen-Dependent Human Prostate Cancer by Kuguacin J, a Triterpenoid From Momordica Charantia Leaf. *Cancer Letters*, 306(2), 142-150.

Prieto-Martinez, F. D., Arciniega, M., & Medina-Franco, J. (2018). Molecular Docking: Current Advances and Challenges. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 21 (Supl. 1), 1-23.

Raina, K., Kumar, D., & Agarwal, R. (2016). Promise of bitter melon (Momordica charantia) bioactives in cancer prevention and therapy. *Seminars in Cancer Biology*, 40-41, 116-129.

Roser, M., & Ritchie, H. (2015). *Our World in Data*. [Erişim Tarihi: 24.07.2020, www.ourworlddata.org]

Ru, P., vd. (2011). Bitter melon extract impairs prostate cancer cell-cycle progression and delays prostatic intraepithelial neoplasia in TRAMP model. *Cancer Prevention Research*, 4(12), 2122-2130.

- Saeed, M. E., vd.** (2019). Cytotoxicity of cucurbitacin E from *Citrullus colocynthis* against multidrug-resistant cancer cells. *Phytomedicine*, 62, 152945.
- Said, N.** (2016). *Role of SPARC in Cancer; Friend or Foe*. [Erişim Tarihi: 24.07.2020, <https://austinpublishinggroup.com/carcinogenesis/fulltext/ac-v1-id1003.php>]
- Said, N. A., vd.** (2008). SPARC Ameliorates Ovarian Cancer-Associated Inflammation. *Neoplasia*, 10(10), 1092-1104.
- Sallam, A. M., Esmat, A., & Abdel-Naim, A. B.** (2018). Cucurbitacin-B attenuates CCl₄-induced hepatic fibrosis in mice through inhibition of STAT-3. *Chemical Biology & Drug Design*, 91(4), 933-941.
- Sinha, S., vd.** (2016). Cucurbitacin B inhibits breast cancer metastasis and angiogenesis through VEGF-mediated suppression of FAK/MMP-9 signaling axis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 77, 41-56.
- Sloan, F. A.** (2007), *Cancer Control Opportunities in Low- and Middle-Income Countries*. [Erişim Tarihi: 24.07.2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54017/#summary.s1>]
- Song, H., vd.** (2018). Cucurbitacin E Inhibits Proliferation and Migration of Intestinal Epithelial Cells via Activating Cofilin. *Frontiers in Physiology*, 9:1090.
- Swiss Institute of Biotechnology.** (2019). *SwissADME*. [Erişim Tarihi: 24.07.2020, <http://www.swissadme.ch/>]
- Taylor, L.** (2004). *Presence of Compounds in Bitter Melon (Momordica charantia)*. [Erişim Tarihi: 24.07.2020, <http://www.rain-tree.com/bitter-melon-chemicals.pdf>]
- The Human Protein Atlas.** (2019a). *FLT1*. [Erişim Tarihi: 24.07.2020, <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000102755-FLT1>]
- The Human Protein Atlas.** (2019b). *SPARC*. [Erişim Tarihi: 24.07.2020, <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000113140-SPARC/tissue>]
- Trott, O., & Olson, A. J.** (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455-461.

Turner, A., vd. (2020). Elaeocarpus reticulatus fruit extracts reduce viability and induce apoptosis in pancreatic cancer cells in vitro. *Molecular Biology Reports*, 47(3), 2073-2084.

University Collage London. (2019). *Enzyme inhibitors*. [Erişim Tarihi: 24.07.2020, <https://www.ucl.ac.uk/~ucbcdab/enzass/inhibition.htm#Ki>]

Wang, S., vd. (2017a). Momordica charantia: a popular health-promoting vegetable with multifunctionality. *Food & Function*, 8(5), 1749-1762.

Wang, WD., vd. (2017b). Antitumor And Apoptotic Effects Of Cucurbitacin A In A-549 Lung Carcinoma Cells Is Mediated Via G2/M Cell Cycle Arrest And M-Tor/PI3k/Akt Signalling Pathway. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 14(2):78-82.

Wang, X., vd. (2012). Structures of New Triterpenoids and Cytotoxicity Activities of the Isolated Major Compounds from the Fruit of Momordica charantia L. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 3927-3933.

Wolin, K., vd. (2009). Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *British journal of Cancer*, 100(4), 611-616.

Wu, Y., Zhang, D., & Kang, S. (2012). Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Research and Treatment*, 137(3), 869-882.

Wu, D., vd. (2019). In Vitro and In Vivo Antitumor Activity of Cucurbitacin C, a Novel Natural Product From Cucumber. *Frontiers in Pharmacology*, 10: 1287.

Yuan, S., Chan, H., & Hu, Z. (2017). Using Discovery Studio Visualizer as a platform for computational drug design. *WIREs Computational Molecular Sciences*, e1298.

ÖZGEÇMİŞ

1. Adı Soyadı : Büşra SEVİM

İletişim Bilgileri
Adres : Kemerçeşme Mh. 2. Kuyu Sk. No:29 D:1 Osmangazi/BURSA

Telefon : 05452271995
Mail : busrasevimm@gmail.com

2. Doğum Tarihi : 22/07/1995

3. Unvanı : Moleküler Biyolog

4.Öğrenim Durumu : Yüksek Lisans – Halen Devam Ediyor

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Önlisans	Laborant ve Veteriner Sağlık	Anadolu Üniversitesi (Açıköğretim)	2018- (Devam Ediyor)
Lisans	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi	2013-2017
Yüksek Lisans	Biyoteknoloji	Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi	2017-2020
Doktora			

5. Yayınlar

5.1. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceeding) basılan bildiriler:

- SEVİM BÜŞRA, EROĞLU ONUR, In Silico Evaluation of Interaction of Triterpenes in Momordica caharantia on Proteins Involved in Angiogenesis, 3rd International Conference on Natural Products for Cancer Prevention and Therapy, (18.12.2019 – 20.12.2019)
- EROĞLU ONUR,GÜVENİR ÇELİK ESİN,KAYA HACER,USAÇ GAMZE,ERDOĞAN KÜBRA,SEVİM BÜŞRA, Apoptotic DNA fragmentation triggered by combination therapy of 5-FU and CAPE in A549 cell line, 7th

International Congress on Molecular Biology and Biotechnology, (25.04.2018 - 27.04.2018).

- EROĞLU ONUR,GÜVENİR ÇELİK ESİN,KAYA HACER,ERDOĞAN KÜBRA,SEVİM BÜŞRA,BAŞOL MERVE, Investigation of the Effects of 5-Fluoruracil and Temozolomide Combinations on Cell Survival in SKBR3 Human Breast Cancer Cell Line, 5th Bahçeşehir University Drug Design Congress, (19.10.2017 - 21.10.2017).
- EROĞLU ONUR,GÜVENİR ÇELİK ESİN,KAYA HACER,ERDOĞAN KÜBRA,SEVİM BÜŞRA,BAŞOL MERVE, Comparative effects of monotherapy and polytherapy with CAPE and Cisplatin on SKBR3 Breast cancer cell line, 5th Bahçeşehir University Drug Design Congress, (19.10.2017 – 21.10.2017)
- EROĞLU ONUR,GÜVENİR ÇELİK ESİN,KAYA HACER,ÇELEN MERVE,SEVİM BÜŞRA,BAŞOL MERVE, The effects of combination drug threatment with Caffeeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) and Zebularine (ZEB) on human lung cancer cell line A549, 1st International Cancer and Ion Channels Congress, (21.09.2017 - 23.09.2017).

5.2. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

- EROĞLU ONUR, SEVİM BÜŞRA, The Evaluation of the Effect of Temozolomide on MGMT Gene Expression in MCF-7 and SKBR3 Human Breast Cancer Cell Lines, Journal of Cancer Therapy, (2019)

5.3. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan bildiri kitabında basılan bildiriler

- SEVİM BÜŞRA, GÜVENİR ÇELİK ESİN, KAYA HACER, EROĞLU ONUR, SKBR3 Hücre Hattında Gallik Asit ve Tekamenin Kombine Terapisi ile Apoptotik DNA Fragmentasyonunun Uyarılması, Uluslararası katılımlı 13. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi, (07.11.2018 – 11.11.2018)
- SEVİM BÜŞRA, ÜNLÜ CANAN, DNA'nın Sesi: İnsana Ömür Bıçmek Genetik ve Etik Konulu Proje, 6. Ulusal Tıbbi Etik Proje Yarışması, (05.12.2015)

6. Projeler

- TÜBİTAK 2209-A Üniversite Öğrenci Araştırmaları Destek Programı (2017)
MCF-7 ve SKBR3 İNSAN MEME KANSERİ HÜCRE HATLARINDA TEMOZOLOMİD ETKİSİNİN İNCELENMESİ, Proje Yöneticisi, Proje Numarası: 1919B011601865
- TÜBİTAK 2247/C STAR Stajyer Araştırmacı Burs Programı (2020-Devam Ediyor)
Varolan İlaç Etken Maddelerinin COVID-19'a Karşı Etkinliklerinin In-Siliko, In-Vitro ve In-Vivo Olarak İncelenmesi, Yüksek Lisans Bursiyeri, Proje Numarası: 18AG020