



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOİSTATİSTİK VE TIP BİLİŞİMİ ANABİLİM DALI

**GLUKAGON BENZERİ PEPTİT 1 RESEPTÖR
AGONİSTLERİ VE DİPEPTİDİL PEPTİDAZ 4
İNHİBİTÖRLERİ İLE ANTİDİYABETİK
BİTKİLERİN ETKİLEŞİMLERİNİN İN SİLİKO
ANALİZ İLE BELİRLENMESİ**

Ayşe Banu PAK

DOKTORA TEZİ

Doç. Dr. Mustafa Emre ERCİN

TRABZON-2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yapıldığını ve yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

31.07.2024

Ayşe Banu PAK

İthaf

Bu doktora tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan sevgili aileme ithaf ediyorum.



TEŐEKKÖR

Bu tez çalışmasının planlanmasında, araştırılmasında, yÖrÖtÖlmesinde ve oluşumunda desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrÖbelerinden yararlandığım, yÖnlendirme ve bilgilendirmeleriyle bu çalışmayı bilimsel temeller ışığında şekillendirmeme yardımcı olan, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı Önemini unutmayacağı saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Mustafa Emre ERCİN'e, çalışmam boyunca bana destek olan arkadaşım Işık ÇAKMAK'a ve çalışma sÖrecim boyunca tÖm zorlukları benimle göğÖsleyen ve hayatımın her evresinde bana maddi ve manevi destek olan canım aileme teőekkÖr ederim.

Ayşe Banu PAK

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK SAYFASI

ONAY

BEYAN

İthaf

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

vi

TABLolar DİZİNİ

x

ŞEKİLLER DİZİNİ

xiii

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

xvi

ÖZET

xviii

ABSTRACT

xix

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1

2. GENEL BİLGİLER

5

2.1. Diabetes Mellitus

5

2.1.1. Diabetes Mellitus (DM)

5

2.1.2. DM Komplikasyonları

8

2.1.3. Diabetes Mellitus Türleri

9

2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)

10

2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)

11

2.1.3.3. Diğer Spesifik Tipler

14

2.1.3.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

15

2.1.4. T2DM için Tedavi Yöntemleri

15

2.1.5. İnkretin, İnkretin Etki

20

2.1.6. İnkretin Bazlı Tedavi Yöntemleri

23

2.1.6.1. GLP-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1 RA)

24

2.1.6.2. Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri (DPP4-i)

25

2.2. Bitki

27

2.2.1. Bitkilerin Hastalıkların Tedavisinde Kullanılması

32

2.3. Moleküler Kenetlenme Analizi

33

2.3.1. Moleküler Kenetlenme Formları

36

2.3.1.1. Katı (Rigid) Kenetlenme

36

2.3.1.2. Yarı Esnek Kenetlenme (Semi-Flexible Docking)	36
2.3.1.3. Esnek Kenetlenme (Flexible Docking)	37
2.3.2. Moleküler Kenetlenme Analizinde Kullanılan Yazılımlar	37
2.3.3. Kenetlenme Analizinde Yapay Zeka	39
2.4. ADME/T Tahmini	41
2.4.1. ADMET Analiz Araçları	43
2.4.2. SwissADME	44
3. GEREÇ ve YÖNTEM	47
3.1. Protein Hedeflerin (Reseptörlerin) Belirlenmesi	47
3.1.1. GLP-1 Reseptörünün Belirlenmesi	50
3.1.2. DPP-4 İnhibitörlerinin Reseptörünün Belirlenmesi	51
3.2. Bitkilerin ve Bitki Bileşiklerinin Belirlenmesi	53
3.2.1. Bitkilerin Belirlenmesi ve Bitkilerin Sınıflandırılması	53
3.2.2. Hastalık ile İlişkili olan Bitkilerin Belirlenmesi	55
3.2.3. Biyoaktiflerinin Belirlenmesi	56
3.2.4. Bileşiklerin PubChem CID, SMILES Özelliklerinin Belirlenmesi	57
3.3. Ligandların Belirlenmesi	58
3.3.1. Kontrol Grubu Ligandların Belirlenmesi	58
3.3.2. Test Grubu Ligandların Belirlenmesi	58
3.4. Moleküler Kenetlenme Analizine Hazırlık	58
3.4.1. Proteinlerin Kenetlenme Analizine Hazırlanması	58
3.4.2. Ligandların Moleküllerin Kenetlenme Analizine Hazırlanması	60
3.4.2.1. Kontrol Ligandların Hazırlanması	61
3.4.2.2. Bitki Fitokimyasallarının Hazırlanması	62
3.5. Proteinlerin Aktif Bağlanma Bölgesinin Belirlenmesi	63
3.6. Moleküler Kenetlenme Analizi	64
3.6.1. AutoDock Vina ile Kenetlenme Analizi	65
3.7. Moleküler Kenetlenme Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi	65
3.8. İlaç Benzerliği ve ADME Tahmini	66
3.9. Moleküler Kenetlenme Analiz Sonuçlarının Yorumlanması ve En Uygun Moleküllerin Önerilmesi ve Görselleştirilmesi	70
4. BULGULAR	71
4.1. Hedeflere (Reseptörlerin) Yönelik Proteinlerin Belirlenmesi	71

4.1.1. GLP-1 için Proteinlerin Belirlenmesi	71
4.1.2. DPP4 için Proteinlerin Belirlenmesi	73
4.2. Bitkilerin ve Bitki Bileşiklerinin Belirlenmesi	76
4.2.1. Bitkilerin Belirlenmesi ve Bitkilerin Sınıflandırılması	77
4.2.2. Bitkilerin İlişkili Olduğu Hastalıkların Belirlenmesi	79
4.2.2.1. T2DM ile İlişkili olan Bitkilerin Belirlenmesi	80
4.2.3. Biyoaktiflerinin Belirlenmesi	85
4.3. Ligandların Belirlenmesi	94
4.3.1. Kontrol Grubu Ligandların Belirlenmesi	94
4.3.2. Test Grubu Ligandların Belirlenmesi	99
4.4. Kenetlenme Analizine Hazırlık	99
4.4.1. Proteinlerin Kenetlenme Analizine Hazırlanması	99
4.4.2. Ligandların Moleküllerin Kenetlenme Analizine Hazırlanması	100
4.4.2.1. Kontrol Ligandların Hazırlanması	101
4.4.2.2. Bitki Fitokimyasallarının Hazırlanması	102
4.5. Proteinlerin Aktif Bağlanma Bölgelerinin Belirlenmesi	102
4.6. Moleküler Kenetlenme Analizi	104
4.7. Autodock Vina ile Moleküler Kenetlenme Analizi ve Sonuçları	105
4.7.1. GLP-1 için Moleküler Kenetlenme Analiz Sonuçları	108
4.7.2. DPP-4 için Moleküler Kenetlenme Analiz Sonuçları	112
4.8. İlaç Benzerliği ve ADME Tahmini	115
4.8.1. İlaç Benzerliği Tahmini	117
4.8.2. ADME Tahmini	122
4.9. Protein-Ligand Etkileşimlerin İncelenmesi	126
4.10. Moleküler Kenetlenme Analizi Özet	127
4.11. Protein-Ligand Etkileşimlerinin Görselleştirilmesi	128
4.11.1. 1X70 ile Kuwanon D Bileşiğinin Etkileşimin İncelenmesi	129
4.11.2. 2ONC ile 8-Isomulberrin hydrate Bileşiğinin Etkileşimin İncelenmesi	130
4.11.3. 2RGU ile Mulberranol Bileşiğinin Etkileşimin İncelenmesi	131
4.11.4. 3BJM ile Coniferin Bileşiğinin Etkileşimin İncelenmesi	131
4.11.5. 3G0B ile Episesaminone Bileşiğinin Etkileşimin İncelenmesi	132
4.11.6. 3W2T ile Limonin Bileşiğinin Etkileşimin İncelenmesi	133

4.11.7. 6B1E ile Pinostilbenoside Bileşiğinin Etkileşimin İncelenmesi	134
4.11.8. 6B1O ile Morusinol Bileşiğinin Etkileşimin İncelenmesi	134
4.11.9. Antidiyabetik Aday Olarak Seçilen Bileşiklerin Listesi	136
4.12. DPP4'a yönelik Belirlenen Proteinlere Yönelik Seçilen Bitkiler	139
4.12.1. 1X70 Proteinini ile Etkileşim İçerisinde Olan Bitkiler	139
4.12.2. 6B1E Proteinini ile Etkileşim İçerisinde Olan Bitkiler	140
4.12.3. 6B1O Proteinini ile Etkileşim İçerisinde Olan Bitkiler	141
4.12.4. 3W2T Proteinini ile Etkileşim İçerisinde Olan Bitkiler	142
4.12.5. 3BJM Proteinini ile Etkileşim İçerisinde Olan Bitkiler	144
4.12.6. 2ONC Proteinini ile Etkileşim İçerisinde Olan Bitkiler	146
4.12.7. 3G0B Proteinini ile Etkileşim İçerisinde Olan Bitkiler	146
4.12.8. 2RGU Proteinini ile Etkileşim İçerisinde Olan Bitkiler	148
4.12.9. Özet DPP4	148
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	150
6. KAYNAKLAR	158
EKLER	195
EK 1. Belirlenen bitkiler ve sınıflandırılması	196
EK 2. DLAD4U analiz sonucuna göre 585 tane bitkinin ilişkili olduğu hastalıkların listesi	225
EK 3. Kenetlenme analizine dahil edilen ligandların PubChem ID bilgilerine göre listesi	247
EK 4. Moleküler kenetlenme analiz sonucunda referans ligandın bağlanma enerjilerinden daha iyi bağlanma enerjisine sahip moleküller ve enerji bilgileri	255
EK 5. swissADME analizine dahil edilen moleküllerin kanonik SMILES Bilgisi	275
EK 6. Biyoyararlanım radarına göre ilaç olabilirliği düşünülen moleküllere ait 2D yapıları ve radar haritaları	292
EK 7. Ligandların hedeflenen proteinler (1X70, 6B1E, 6B1O, 3W2T, 3BJM, 3G0B, 2ONC, 2RGU) ile bağlanma afinitesi ve kapsamlı moleküller arası etkileşim	321
ÖZGEÇMİŞ	351

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. IDF ve DSÖ'nün yıllara göre diyabetli hasta sayısı	7
Tablo 2. DM komplikasyonları	9
Tablo 3. Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflaması (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2023)	10
Tablo 4. T2DM'in potansiyel bazı komplikasyonları ve açıklamaları	13
Tablo 5. Diğer spesifik tipleri	14
Tablo 6. T2DM için önerilen tedavi seçenekleri ve antidiyabetik ilaçları	16
Tablo 7. GIP ve GLP-1'in amino asit dizisi ve moleküler formülü	21
Tablo 8. GLP-1 RA ilaçları	25
Tablo 9. DPP-4 i ilaçları	27
Tablo 10. Moleküllerin farmokokinetik özellikleri	43
Tablo 11. T2DM tedavisine yönelik kullanılan hedefler ve bunlara karşılık gelen ilaç grupları	49
Tablo 12. Bitkiler üzerinde yapılan işlemler	52
Tablo 13. Proteinlerin kenetlenme analizine hazırlık adımları	59
Tablo 14. Ligandların kenetlenme analizine hazırlık protokolü	60
Tablo 15. Moleküler kenetlenme analiz adımları	64
Tablo 16. İlaç benzerlik kuralları ve özellikleri	67
Tablo 17. GLP-1 hedefi için belirlenen proteinler ve bazı özellikleri	72
Tablo 18. DPP-4 hedefi için belirlenen proteinler ve bazı özellikleri	74
Tablo 19. Bitkilerin belirlenmesi ve bitkiler üzerinde yapılan işlemler	77
Tablo 20. DLAD4U analiz sonucuna göre T2DM ile ilişkili olduğu belirlenen bitkilerin listesi	80
Tablo 21. Biyoaktif bileşiklerinin belirlendiği bitkiler ve bulundukları çalışmalar	87
Tablo 22. GLP-1 RA için kontrol ligandları	95
Tablo 23. DPP4 inhibitörleri	97
Tablo 24. Moleküler kenetlenme analizi için hazırlanan proteinlerin listesi	99
Tablo 25. Hazırlanan referans ligand tablosu	101
Tablo 26. Belirlenen proteinlerin aktif bağlanma bölge bilgileri	103

Tablo 27. GLP-1 proteinlerine yönelik moleküler kenetlenme analiz sonucu en düşük bağlanma enerjisi ve referans liganda ait bağlanma enerjisi bilgisi	106
Tablo 28. DPP-4 proteinlerine yönelik moleküler kenetlenme analiz sonucu en yüksek bağlanma enerjisi ve referans liganda ait bağlanma enerjisi bilgisi	107
Tablo 29. GLP-1 ve DPP-4 ortak moleküler kenetlenme analiz sonuçları tablosu	107
Tablo 30. GLP-1 hedefine yönelik en iyi bağlanma enerjisi gösteren ilk 20 bileşik bilgisi	110
Tablo 31. DPP-4 hedefine yönelik en iyi bağlanma enerjisi gösteren ilk 20 bileşik bilgisi	114
Tablo 32. Belirlenen fitokimyasalların ilaç benzerliğinin araştırılması	118
Tablo 33. Fitokimyasalların hesaplanan moleküler özelliklerinin tablosu	122
Tablo 34. Referans ligandların hedeflenen proteinler (1X70, 6B1E, 6B1O, 3W2T, 3BJM, 3G0B, 2ONC, 2RGU) ile etkileşim alanları	129
Tablo 35. Antidiyabetik aday olduğu düşünülen molekül listesi ve moleküllere ait bazı bilgiler	136
Tablo 36. 1X70 protein hedefi ile etkileşime giren bileşiklerin aile ve bitki isimleri	139
Tablo 37. 6B1E protein hedefi ile etkileşime giren bileşiklerin aile ve bitki isimleri	141
Tablo 38. 6B1O protein hedefi ile etkileşime giren bileşiklerin aile ve bitki isimleri	142
Tablo 39. 3W2T protein hedefi ile etkileşime giren bileşiklerin aile ve bitki isimleri	143
Tablo 40. 3BJM protein hedefi ile etkileşime giren bileşiklerin aile ve bitki isimleri	145
Tablo 41. 2ONC protein hedefi ile etkileşime giren bileşiklerin aile ve bitki isimleri	146
Tablo 42. 3G0B protein hedefi ile etkileşime giren bileşiklerin aile ve bitki isimleri	147

Tablo 43. 2RGU protein hedefi ile etkileşime giren bileşiklerin aile ve bitki isimleri

148



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa
Şekil 1. UDF'nin raporuna göre dünya genelinde şeker hastalığının tahmini artış oranları (IDF web sayfasından adapte edilmiştir- idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/)	6
Şekil 2. Oral antidiyabetik ilaçların etki mekanizmaları (Şekil hazırlanırken (58) numaralı kaynaktan yararlanılmıştır.)	19
Şekil 3. İnsülin hormonlarının hücresel mekanizması (Şekil hazırlanırken (60) numaralı kaynaktan yararlanılmıştır)	20
Şekil 4. (a) GLP-1 (7-36) amino asit dizisi, (b) GLP-1 (7-37) amino asit dizisi	22
Şekil 5. Diyabet ve İnsülin etkisi (Şekil hazırlanılırken (76) numaralı kaynaktan yararlanılmıştır)	23
Şekil 6. İnsülin bazı ilaçların şematik etki mekanizması (Şekil hazırlanırken (60) numaralı kaynaktan yararlanılmıştır)	24
Şekil 7. GLP 1 ve DPP4 etki mekanizması	31
Şekil 8. Kuersetin (Quercetin) molekülüne ait PubChemden alınan 2 boyutlu ve 3 boyutlu yapısı (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280343)	31
Şekil 9. Hedef ile ligand molekülünün kenetlenmesi (Şekil hazırlanırken (125) numaralı kaynaktan yararlanılmıştır)	34
Şekil 10. ADME/T parametreleri	41
Şekil 11. (a). Boiled-egg grafiği ve (b). Biyoyararlanım radarı (http://www.swissadme.ch/index.php)	44
Şekil 12. SwissADME biyoyararlanım radarı (http://www.swissadme.ch/index.php)	46
Şekil 13. UniProt anasayfa görünümü (https://www.uniprot.org/) ve protein belirleme	48
Şekil 14. PDB anasayfa görünümü (https://www.rcsb.org/)	49
Şekil 15. The PLANT List veritabanında bulunan bitki sayısı (http://www.theplantlist.org/)	53
Şekil 16. WFO Plant List web sitesinin anasayfa görünümü (https://wfoplantlist.org/)	54
Şekil 17. DLAD4U ana giriş paneli (http://dlad4u.zhang-lab.org/index.php)	55

Şekil 18.	DLAD4U analiz çıktı sonuçları görünüm sayfası (http://dlad4u.zhang-lab.org/index.php)	56
Şekil 19.	DLAD4U ana giriş paneli	63
Şekil 20.	Moleküler kenetlenme çalışmalarının temel prensibi (Şekil hazırlanırken (125) numaralı kaynaktan yararlanılmıştır)	65
Şekil 21.	SwissADME analiz aracı (http://www.swissadme.ch/index.php)	66
Şekil 22.	Lipinski'nin beş kuralı(Şekil hazırlanırken (194) numaralı kaynaktan yararlanılmıştır)	69
Şekil 23.	Bitkilerin belirlenmesi ve Türkçe isim karşılıklarının belirlenmesi	76
Şekil 24.	DLAD4U analizi yardımıyla <i>T2DM</i> ile ilişkili olan bitkilerin ve sayısının belirlenmesi	79
Şekil 25.	Bitki ve fitokimyasallarının belirlenme süreci	94
Şekil 26.	Moleküler kenetlenme analiz sonucu en iyi bağlanma enerjileri	105
Şekil 27.	GLP-1'e yönelik bağlanma enerjisi değişim aralığı	109
Şekil 28.	GLP-1 hedefine yönelik analiz sonucunda moleküllerin ait olduğu bitki isimleri	110
Şekil 29.	DPP-4 hedefine yönelik moleküler kenetlenme analizi sonucu bağlanma enerjileri	112
Şekil 30.	DPP-4 hedefine yönelik analiz sonucunda moleküllerin ait olduğu bitki isimleri	113
Şekil 31.	Etkileşim sonucunda seçilen ligand moleküllerine ait bitki isimleri	127
Şekil 32.	1X70 proteini ile Kuwanon D ile kenetlenmesinin 3B ve 2B görselleştirilmesi	130
Şekil 33.	2ONC proteini ile 8-Isomulberrin hydrate ile kenetlenmesinin 3B ve 2B görselleştirilmesi	130
Şekil 34.	2RGU proteini ile Mulberranol ile kenetlenmesinin 3B ve 2B görselleştirilmesi	131
Şekil 35.	2ONC proteini ile 8-Isomulberrin hydrate ile kenetlenmesinin 3B ve 2B görselleştirilmesi	132
Şekil 36.	3G0B proteini ile Mulberranol ile kenetlenmesinin 3B ve 2B görselleştirilmesi	133
Şekil 37.	3W2T proteini ile Mulberranol ile kenetlenmesinin 3B ve 2B görselleştirilmesi	133

Şekil 38. 6B1E proteini ile Mulberranol ile kenetlenmesinin 3B ve 2B görselleştirilmesi	134
Şekil 39. 6B1O proteini ile Mulberranol ile kenetlenmesinin 3B ve 2B görselleştirilmesi	135



KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ADME/T	Emilim, Dağılım, Metabolizma ve Eliminasyon/ Toksikite (Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion/ Toksikite)
BE	Bağlanma Enerjisi
CAPRI	Critical Assessment of Predicted Interactions (Tahmin edilen Etkileşimlerin Kritik Değerlendirilmesi)
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DPP-4	Dipeptidil peptidaz 4 enzimi
DPP-4 i	Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EM	Elektron Mikroskobu
GDM	<i>Gestasyonel Diabetes Mellitus</i>
GI	Gastrointestinal
GIP	Gastrik İnhibitör Peptit/Gastric Inhibitory Peptide
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptit 1 - Glucagon-like peptide-1
GLP-1 RA	Glukagon Benzeri Peptit 1 Reseptör Agonisti
HBA	Number of Hydrogen Acceptor (Hidrojen Alıcı Sayısı)
HBD	Number of Hydrogen Donor (Hidrojen Verici Sayısı)
HIA	Human Intestinal Absorption (İnsan Bağırsak Absorpsiyon)
IDF	International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
KBB	Kan Beyin Bariyeri
LogP	Partition Coefficient (Ayrılım katsayısı)
LogS	Çözünürlük Katsayısı (Solubility Coefficient)
LGA	Lamarckian Genetik Algoritması (Lamarckian Genetic Algorithm)
log Kp	Cilt Geçirgenlik Katsayıları
MD	Moleküler Dinamik

MR	Refractivity Molar (Molar Kırılma)
MW	Molecular Weight (Moleküler Ağırlık)
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
nRB	Dönebilen Bağ Sayısı
PDB	Protein Data Bank (Protein Veri Bankası)
P-gp	Permeability – glikoprotein
P-gpi	P-glycoprotein Inhibitör
PPARγ	Peroksizom Proliferatör-Aktifleştirilen Reseptör-Gamma
RMSD	Root Mean Square Deviation
RMSF	Root Mean Square Fluctuation
SGLT-2	Sodyum-Glukoz Ortak Taşıyıcı 2
T1DM	<i>Tip 1 Diabetes Mellitus</i>
T2DM	<i>Tip 2 Diabetes Mellitus</i>
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TPSA	Topological Polar Surface Area (Toplam Polar Yüzey Alanı)
vb.	Ve Benzeri

Simgeler

β	: <i>Beta</i>
α	: <i>alfa</i>
$\text{\AA}^2$	: <i>Angstrom²</i>
ΔG	: Gibbs serbest enerjisi

ÖZET

Glukagon Benzeri Peptit 1 Reseptör Agonistleri ve Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri ile Antidiyabetik Bitkilerin Etkileşimlerinin İn Siliko Analiz ile Belirlenmesi

Tip 2 diyabet mellitus, diyabetin en yaygın formudur ve bu hastalığın ortaya çıkardığı komplikasyonlar, bireylerin yaşam kalitesini derinlemesine azaltmakta ve erken ölüm artırma riskini yükseltmektedir. Ayrıca, bu durumla başa çıkan bireyler, genellikle çeşitli sosyal, ekonomik ve psikolojik olumsuz etkilerle karşılaşmaktadır. Bu acil sağlık sorunu karşısında, farklı etki mekanizmalarına dayanan çeşitli tedavi yöntemleri geliştirilmiş ve hâlâ araştırılmaya devam edilmektedir. Bu müdahalelerin temel hedefleri, optimal glisemik kontrol sağlamak, potansiyel komplikasyonları önlemek, yaşam kalitesini artırmak ve erken ölüm oranlarını azaltmaktır. Bu tedavi stratejileri arasında, inkretin bazlı tedaviler özellikle önem taşımaktadır, zira bu yöntemler, pankreastan GIP ve GLP-1 salgılanma mekanizmalarını taklit ederek vücudun doğal süreçlerinden faydalanmaktadır. Ayrıca, bu yerleşik tedavilere paralel olarak, son yıllarda bitkisel bazlı ilaçlara olan ilgi giderek artmaktadır.

Bu çalışmada, Türkiye'de yetişen antidiyabetik özelliklere sahip bitkiler ve fitokimyasal bileşenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda, moleküler kenetlenme analizi kullanılarak ilaç tasarımı ve geliştirme süreçlerinde kritik bir yöntem-bu bitki kökenli bileşenlerin GLP-1 reseptör agonistleri ve DPP-4 inhibitörleri ile ilişkili protein hedefleriyle olan etkileşimleri incelenmiştir.

Moleküler kenetlenme analizinin sonuçları, GLP-1 için 1.740 ve DPP-4 için 818 aday molekül ortaya koymuştur. Bu aday moleküllerin SwissADME analizi sonucunda, GLP-1 için 864 molekülün biyoyararlanım radarında, DPP-4 için ise 228 molekülün bulunduğu tespit edilmiştir. DPP-4 hedefi için belirlenen aday moleküllerin daha detaylı bir incelenmesi, toplamda 36 farklı bileşenin 13 farklı bitkiden türediğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, in siliko yöntemlerle bu moleküllerin diyabet tedavisinde kullanılma potansiyelini göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma, 1.914 fitokimyasal ve mevcut antidiyabetik ilaçların karşılaştırmalı analizi aracılığıyla, 13 bitkiden 36 antidiyabetik potansiyele sahip bileşiğin başarılı bir şekilde belirlenmesini sağlayarak, yeni ilaç adaylarının keşfine değerli katkılarda bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: ADMET, Antidiyabetik ilaç, Biyoinformatik, Diabetes mellitus, İncretin mimetikleri, Moleküler kenetlenme,

ABSTRACT

Determination of Interactions of Antidiabetic Plants with Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors by In Silico Analysis

Type 2 diabetes mellitus stands as the most prevalent variant of diabetes, presenting a myriad of complications that profoundly diminish the quality of life for affected individuals and elevate the risk of premature mortality. Furthermore, those grappling with this condition frequently endure a range of adverse social, economic, and psychological repercussions. In response to this pressing health challenge, a diverse array of treatment modalities, founded upon distinct mechanisms of action, have been developed and continue to be explored. The overarching aims of such interventions are to achieve optimal glycemic control, avert potential complications, enhance the quality of life, and mitigate early mortality rates. Among these therapeutic strategies, incretin-based therapies hold particular significance, as they harness the body's innate processes by emulating the secretion mechanisms of GIP and GLP-1 from the pancreas. In parallel to these established treatments, there has been a burgeoning interest in herbal-based medicines, which have garnered increasing attention in recent years. In the present study, we undertook the identification of plants and phytochemical compounds possessing antidiabetic properties, specifically those native to Turkey. To this end, we employed molecular docking analysis—a pivotal approach in the realms of drug design and development—to scrutinize the interactions between these plant-derived compounds and the protein targets associated with GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors utilized in incretin-based therapies. The results of our molecular docking analysis yielded an impressive 1,740 candidate molecules for GLP-1 and 818 candidate molecules for DPP-4. Subsequent SwissADME analysis of these candidates revealed that 864 were situated within the bioavailability radar for GLP-1, while 228 were identified for DPP-4. A more granular examination of the candidate molecules targeting DPP-4 ultimately revealed 36 distinct compounds derived from 13 different plant sources. These findings suggest a promising potential for these molecules in the treatment of diabetes, as demonstrated through in silico methodologies. In conclusion, this study successfully identified a total of 36 phytochemicals from 13 plants endowed with antidiabetic potential through a rigorous comparative analysis of 1,914 phytochemicals and existing antidiabetic pharmacotherapies, thus contributing valuable insights into the quest for novel drug candidates.

Keywords: ADMET, Antidiabetic drug, Bioinformatic, Diabetes mellitus, Incretin mimetics, Molecular docking

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), günümüzde en sık karşılaşılan sağlık sorunları arasında yer almaktadır. *DM*, *Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)*, *Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)*, *Gestational Diabetes Mellitus (GDM)* ve diğer spesifik diyabet tipleri olmak üzere 4 ana sınıfa ayrılmaktadır. *T2DM*, dünyada en yaygın olarak görülen hastalıklar içerisinde yer almaktadır. Bu hastalığı önemli kılan hastalığın görülme oranının yüksek olması ve beraberinde gelişen komplikasyonların insan yaşamını olumsuz yönde etkilemesidir. Hastalık ile gelişen komplikasyonlar insanların yaşam kalitesini düşürmekte ve daha erken ölüm riskine neden olmaktadır. Hastalığın tedavisinde farklı tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Tedavi seçimi diyabet tipine bağlı olarak değişmektedir. Bu tedavi seçeneklerinin avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. *T2DM* kullanılan tedavi yöntemleri kan şekeri seviyesini düşürmeyi hedef almaktadır. Hastalığın tedavisindeki temel amaç; glisemik kontrolü sağlamak, oluşabilecek komplikasyonları önlemek, insanların yaşam kalitesine katkı sağlamak, hipergliseminin vücuda verdiği zararı azaltmak ve erken ölüm oranlarının önüne geçebilmektir. Kullanılan tedavi yöntemleri arasında yer alan inkretin bazlı yöntemleri, hastalığın tedavisinde, insan vücudunun kendi salgılanma mekanizmasını (pankreas GIP (Gastric İnhibitör Peptidi/Gastric Inhibitory Peptide) ve GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1/Glukagon Benzeri Peptit 1) taklit ederek vücudun doğal süreçlerinden faydalandığı için ayrı bir önem kazandığı düşünülmektedir. İncretin bazlı tedavilerde GLP-1 reseptör agonistleri ve Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri kullanılmaktadır. Her ikisi de kan şekeri seviyesini düşürmeye yönelik geliştirilmiştir. İncretin hormonları antidiyabetik tedavilerin yeni bir sınıfını oluşturmaktadır. İncretin hormonu, insülin salgılanmasını uyarabilen bir bağırsak hormonudur. Bu çalışma kapsamında *T2DM* kullanılan tedavi yöntemleri arasında yer alan inkretin bazlı tedavi seçeneği ele alınmıştır. Çalışmamızda bunlara yönelik protein hedefleri belirlenerek bitkilere ait moleküller ile etkileşimi incelenerek hastalık üzerindeki moleküler mekanizması araştırılmıştır. Moleküler mekanizmaların araştırılmasında moleküler kenetlenme analizi için geliştirilmiş ve açık erişime sahip ücretsiz bir yazılım olan AutoDock Vina kullanılmıştır. Ücretsiz yazılımın kullanılması çalışmamızın sınırlılıkları içerisinde yer almaktadır.

Bitkiler geçmişten günümüze kadar çeşitli (besin, tedavi vb.) amaçlarda kullanılmış ve kullanılmaya devam etmektedir. Başta besin kaynağı olarak kullanımının yanında

rahatsızlıkları, hastalıkları tedavi edici araç olarak da kullanılmışlardır. Hastalığın tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçlara zamanla direnç oluşmaktadır ve farklı yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Hastalığı tedavi etmek için sentetik ilaçlar geliştirilmiştir. Hastalığın tedavisinde geliştirilen yöntemler için önerilen sentetik ilaçların daha az yan etkisinden ve maliyetinden dolayı bitkisel tabanlı ilaçlar önem kazanmaktadır. Tedavilerde kullanılan sentetik ilaçların yerini almak için şifalı bitkilerden elde edilen yeni antidiyabetik ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bitkiler, birçok hastalığın tedavisinde ve antidiyabetik ilaç keşfinde önemli bir yer tutmaktadır. Şifalı bitkiler geleneksel ilaçlar için zengin biyolojik kaynak olduğu düşünülmektedir. Geçmişten günümüze kadar bitkisel ilaçların kullanımına olan ilgi ve kullanım artmıştır. Çeşitli bitkilerden elde edilen bileşikler/fitokimyasallar, diyabet dahil olmak üzere çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde gerekli olan tıbbi faaliyetlere önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Tıbbi bitkiler yararlı etkileri, yan etkilerinin minimum olması ve maliyetlerinin düşük olması nedeniyle *DM* tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir.

Hastalığın yaygınlığı, hastalığa eşlik eden komplikasyonlar ve bitkilerin tedavi amaçlı kullanılabilir olması bu çalışmayı tercih edilmesinin ana nedenleri arasında yer almaktadır. Antidiyabetik bitkilerin etki mekanizması hakkında çok az şey bilinmektedir, bu da onların standart diyabet bakımında kullanılmalarını engellediği düşünülmektedir. *T2DM*'yi tedavi edebilecek tam olarak bir ilaç tanımlanmamıştır. Ancak mevcut ilaçlar kan şekeri seviyesindeki artışı kontrol ederek, vücudun insüline duyarlılığını artırarak ve hipergliseminin vücuda verdiği zararı azaltarak etki etmektedirler. Bu nedenle, *T2DM* için daha etkili ilaçların veya terapilerin tanımlanmasına veya geliştirilmesine araştırmacılar tarafından farklı bir ilgi vardır. Günümüzde hastalığın tedavisinde kullanılan GLP-1 reseptör agonistleri ve DPP-4 inhibitörlerinin kan şekeri seviyesini düşürmeye yönelik yeni yaklaşımları geliştirilmek istenmektedir. Bu kapsamda çalışmamızda antidiyabetik bitkilerin etki mekanizması incelenmiştir. Bu çalışmamızın özgünlüğünü oluşturmaktadır.

Çalışmamızda alanyazında antidiyabetik etkisi olduğu bilinen ve *T2DM* tedavisinde kullanılan bitki bileşiklerinin moleküler mekanizması araştırılmıştır. Bu bitkilerin inkretin etkisi üzerindeki etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir. İncretin etkisi ile ilişkilendirilmiş bitkiler antidiyabetik yeni ilaç keşfi için önemli kaynak niteliği taşıyacak olduğu düşünülmektedir. Bu kapsamda çalışmamızda *T2DM*'nin tıbbi tedavisini desteklemek için antidiyabetik etkisi olduğu bilinen bitkilerin inkretin tedavisinde kullanılan yöntemler ile belirlenen bitki bileşiklerinin benzer antidiyabetik özellikleri araştırılmıştır. Böylece

çalışmanın sonucunda elde edilen bilgilere göre inkretin bazlı tedavi seçeneği hedeflerine yeni seçenekler olarak bitki ve bitki fitokimyasalları önerilmiştir. Bir adım ötesi önerilen bileşiklerin prelinik, in vivo ve in vitro çalışmalar ile desteklenerek ilaç tasarımıyla kullanılabilir olduğu düşünülmektedir. Çalışmamız sonucunda belirlenen fitokimyasalların inkretin bazlı tedavi seçeneğinde kullanılan GLP-1 ve DPP-4 inhibitörlerini benzer özellik gösterebileceği ifade edilmiştir. Günümüzde diyabet için daha çok tercih edilmeye başlanıldığı düşünülen inkretin etkisi üzerine yeni bileşiklerin tanımlanması, hastalığın tedavisinde önemli yer kapsadığı düşünülmektedir. Bu kapsamda insülin salgılanmasını artıran veya teşvik edici yeni bitki biyoaktif bileşiklerinin tanımlanması ve moleküler mekanizmaları hakkında bilgi sunulması çalışmamızda yer almaktadır. Tüm bu bilgilerden çalışmanın amacı *T2DM*'de kullanılan tedavi seçeneği ile aynı etki mekanizmasını gösteren yeni bitki biyoaktif bileşiklerinin tanımlanması yer almaktadır. Belirlenen bu biyoaktif bileşiklerin daha ayrıntılı incelenmeleri sonucunda yeni ilaç adayı olarak önerilmiştir. Bu kapsamda *T2DM* hedeflerinin belirlenen bitkilerden izole edilen biyoaktif bileşiklerle moleküler etkileşimleri incelenmiştir. Tanımlanan fitokimyasalların kan şekeri düzeylerini azaltabileceği düşünülmektedir. Bitkilerden izole edilen birçok biyoaktif molekülün antidiyabetik etkileri olduğu bildirilmiştir. Ancak bunların moleküler mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın tedavisindeki amaç kan şekeri seviyelerinin normal düzeylere indirilmesi ve hastalığın bilinen diğer olumsuz etkilerini en alt düzeye çekmektir.

Çalışmamızda inkretin bazlı tedavilerde kullanılan GLP-1 reseptör agonistleri ve DPP-4 inhibitörleri yönelik belirlenen proteinler ile bitki bileşiklerinin etkileşimleri biyoinformatikte önemli analizlerden biri olan moleküler kenetlenme analizi kullanılarak araştırılmıştır. Bu analiz ilaç tasarımının ön çalışmalarında tercih edilen önemli analizler içerisinde yer almaktadır. Çalışmamızın beklenen sonuçları arasında yeni bitki kökenli antidiyabetik bileşiklerin tanımlanacak olması yer almaktadır. Bunun yanı sıra çalışmada belirlenen yeni bitki kökenli bileşikler aracılığıyla ilaç benzerliği çalışmalarına önemli ölçüde katkı sağlayacak olması yer almaktadır. Böylece, geliştirilecek yeni ilaç yaklaşımlarında ve tedavi yaklaşımlarında araştırmacılar için önemli ölçüde ışık tutacak ön kaynak elde edilecek olması yer almaktadır. Çalışmamız sonucunda alanyazın incelemesine göre yan etkilerinin minimum olabileceği düşünülen bitkisel kaynaklı ilaç keşfi için yeni antidiyabetik özellik gösteren bileşiklerin tanımlanması ve yerli ilaç geliştirilmesine aracı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca yerli ve milli ilaç geliştirme alanında Türkiye Sağlık

Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) ve Sağlık Türkiye (Health Turkey)'nin katkılarıyla, çalışmamızın sonucunda belirlenen fitokimyasalların, bitkisel kaynaklı ilaçların yan etkilerinin minimum olabileceği düşünülen yeni antidiyabetik özellik gösteren aday bileşiklerin tanımlanması mümkün olabilir. Bu keşif, yerli ve milli ilaç geliştirme sürecinde önemli bir adım olabilir ve aynı zamanda yerli aşı geliştirmeyi de destekleyebilir nitelikte olabilir olduğu düşünülmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Diabetes Mellitus (DM)

Diabetes Mellitus (DM) günümüz insanların büyük bir çoğunluğunun muzdarip olduğu, önemli sağlık sorunları arasında yer alan ve yaşam boyu süren kronik bir hastalık türü olarak tanımlanmaktadır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) kılavuzuna göre, insülin eksikliği ya da insülin etkisinde oluşan bozukluklar nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020). Bu tanımın yanında *DM* için tanımlanmış farklı tanımlar da mevcuttur. Bu tanımlardan bazılarını bu çalışmada yer verilmiştir. *DM*, insülinin etki veya salgılanmasındaki kusurlardan kaynaklanan, artan kan şekeri (hiperglisemi) ile karakterize edilen metabolik bir hastalıktır (1). *DM*, insülinin üretim ve/veya etki mekanizmasındaki bozukluklardan kaynaklanan ve sonuçta hiperglisemiye yol açan bir grup metabolik değişikliktir (2). *DM*, dünya çapında yaygın ve yüksek kan şekeri seviyeleri ile ilişkili bir metabolik bozukluktur (3). *DM*, vücudun yeterli insülin üretememesi veya üretilen insülinin uygun şekilde kullanılmasındaki yetersizliğin etkileri sonucunda kan şekerinin yükselmesine neden olmaktadır (4). Bu hastalığı önemli kılan hasta bireylerde görülen yüksek kan şekeri seviyelerinin neden olduğu farklı hastalıkların veya komplikasyonların oluşmasıdır. Bu hastalık Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayınlanan dünya çapında (global) endokrin hastalıkları listesi içerisinde yer almaktadır (5). Ayrıca 2020 yılında DSÖ göre *DM*, ilk 10 ölüm nedeni listesi arasında yer almıştır (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>). *DM*'nin başlıca semptomları arasında poliüri (tekrarlayan veya sık idrara çıkma), polidipsi (artan susuzluk), polifaji (artan açlık), hiperglisemi ve kilo kaybı yer almaktadır (6, 7).

Hastalığın seyrinin gözlemlenmesi için Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation-IDF) ve DSÖ belli dönemlerde diyabetli hasta sayısını açıklamakta ve gelecek yıllar için tahminlerde bulunmaktadır. Fakat tahmin oranları çoğunlukla diyabetli hasta sayısının altında kalmaktadır. Örneğin; IDF diyabet atlasına göre dünyada diyabetli hasta sayısı 2011 yılında 366 milyon ve 2030 yılında tahminen 552 milyon olacağı yönündedir. IDF tarafından 2015 yılında yaklaşık 415 milyon kişinin (8) diyabet hastası olduğu ve 2040 yılında toplam diyabetli yetişkin sayısının 640 milyonun üzerinde

olacağı yönündedir (9, 10, 11). Bir başka çalışmada ise Dünyada 2015 yılında 20-79 yaş arası 415 milyon kişi diyabet hastalığı ile mücadele ettiği bilgisi yer almaktadır (12, 13). Yapılan güncel çalışmalarda IDF'in son verileri göre, 2015 yılında dünya çapında 20-79 yaşarası tahmini 415 milyon yetişkinin *DM* hastası olduğunu ve bu sayının 2040 yılında 642 milyona çıkacağını ve prevalansın %8.8'den %10.4'e çıkacağını göstermiştir (14). 2020 yılındaki IDF verilerine göre 463 milyon insan diyabet ile mücadele etmektedir. 2022 yılında IDF verilerine göre 463 milyon insan diyabet hastalığına sahip ve bu oranın 2045 yılında 700 milyon diyabetli insanın olacağı yönündedir (15, 16). 2021 yılında IDF verilerine göre yaklaşık 537 milyon yetişkin (20-79 yaş arası) diyabet hastalığına sahip olarak yaşamaktadır (<https://idf.org/>). 2023 IDF verileri incelendiğinde "2030'a kadar 643 milyon diyabetle yaşayan toplam insan sayısının 2030'da 643 milyona, 2045'te ise 783 milyona çıkacağı tahmin ediliyor." şeklinde tahmin yapılmaktadır (<https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>). Günümüze gelindiğinde (Mart 2024 yılında) IDF verilerine göre 540 milyon insanın diyabet ile yaşadığı bilgisi yer almaktadır. Her 10 kişiden 1'i diyabetle yaşamaktadır (Mart 2024). IDF, diyabetin önümüzdeki yirmi yılda dünya çapında yaklaşık 700 milyon insanı etkileyeceğini, bunun önemli bir ekonomik etkiye yol açacağını tahmin etmektedir (17). *DM* görülme sıklığı dünyadaki her popülasyonda gün geçtikçe artmaktadır (6). Ayrıca hastalıkla eşlik eden komplikasyonlar erken ölümlere neden olmaktadır. 2019 yılında bu hastalıktan ölen kişi sayısı 5.2 milyon ölümle şu anda hem ABD'de hem de dünya genelinde yedinci önde gelen ölüm nedeni haline gelmiştir. Bu nedenle hastalığa yeni müdahale yöntemlerinin, ilaçların geliştirmesine ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.



Şekil 1. UDF'nin raporuna göre dünya genelinde şeker hastalığının tahmini artış oranları (IDF web sayfasından adapte edilmiştir-idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/)

Yayınlanan en son verilere göre 540 milyon kişi bu hastalıkla mücadele etmektedir. Ancak geçmiş yıllardaki sürekli artışlar dikkate alındığında 2030 ve 2045 yılı için tahmin edilen diyabetli hasta sayısına kısa sürede ulaşılacağı ön görülmektedir. Ayrıca tahmin edilen veriler incelendiğinde ve bir sonraki dönemde ulaşılan diyabetli hasta sayısı incelendiğinde hastalığın ne kadar dikkate alınması gerektiğinin bir işareti olarak düşünülmektedir. Hastalığın seyrindeki bu artış eğilimi hastalığın tedavisinde yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Yeni tedavi yöntemlerinin yanı sıra, yan etkisi daha az ilaç seçeneklerin önerilmesi, geliştirilmesi gerektiği de düşünülmektedir. Araştırmacılar bu hastalığa sahip bireylerin sürekli artışların önüne geçebilmek adına bilimsel çalışmalarını artırarak sürdürmektedir. Bu çalışmaların hem hastalar hem de ülkelerin ekonomileri için de ayrı bir önem taşıdığı düşünülmektedir. Hastalıktaki hızlı ilerleme ülkelere ekstra ekonomik yük oluşturmaktadır. Hastalığın erken teşhis edilmesi veya tedavi seçeneğinin kişiye özel belirlenmesi, hastaların yaşam kaliteleri için de ayrı bir önem taşıdığı düşünülmektedir. IDF'nin misyonu diyabetle yaşayan insanların yaşamlarını iyileştirmek ve risk altında olan kişilerde diyabetin önlenmesini sağlamak yer almaktadır. IDF'nin raporuna göre, 2045 yılında dünya genelindeki diyabetli hasta kişi sayısının %46 (<https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>) oranında artması beklenilmektedir. Aşağıdaki şekildi dünya genelinde şeker hastalığının tahmini artış oranları (2021-2030-2045) (<https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>) yer almaktadır (Şekil 1). Yapılan alanyazın taramasında IDF ve DSÖ'nün verilerine göre *DM*'ye sahip hasta sayısı gün geçtikçe üstel olarak arttığı görülmektedir (Tablo 1). Teknolojinin insan yaşamına sağladığı avantajların yanında aynı zamanda teknolojinin getirdiği olanaklar insanları hareketsiz yaşama yönelterek kısmen olarak bu artışı katkı sağladığı düşünülmektedir.

Tablo 1. IDF ve DSÖ'nün yıllara göre diyabetli hasta sayısı

Yıllar	Hasta Sayısı	Tahmin edilen hasta sayısı	Referans
2011 – 2030	366 milyon	552 milyon	IDF verisi
2015 - 2040	415 milyon	640 milyonun	(8), (9), (10)
2020	463 milyon		IDF verisi
2022 – 2045	463 milyon	700 milyon	(15)
2024	540 milyon	700 milyon	(15), IDF verisi

Ulusal Diyabet İstatistik Raporu (National Diabetes Statistics Report)'na göre günümüzde (Mayıs 2024) 38.4 milyon kişi diyabet hastası, teşhis edilen 29.4 milyonu yetişkin olmak üzere 29.7 milyon kişi ve teşhis edilmemiş 8.7 milyon kişi olduğunun bilgisi yer almaktadır (<https://www.cdc.gov/diabetes/php/data-research/index.html>). Bu rapor diyabet ve prediyabetin yaygınlığı ve görülme sıklığı, komplikasyon risk faktörleri, akut ve uzun vadeli komplikasyonlar, ölümler ve maliyetler hakkında güncel bilgiler sağlamaktadır.

2.1.2. DM Komplikasyonları

DM'nin, dünya çapında yaygın metabolik bozukluk olduğu bilinmekte ve bu metabolik bozukluklar, beraberinde bazı komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır (18). Ayrıca diyabetin erken dönem olarak adlandırdığımız çocukluk ve ergenlik döneminde başlaması da çok sayıda farklı komplikasyon ile ilişkilendirilmektedir (19). Hastalıkta görülen hiperglisemi başta kan damarları ve sinirler olmak üzere çeşitli doku ve organlarda ciddi hasara neden olarak farklı komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu komplikasyonlar kendi içerisinde akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere iki alt başlıkta toplanmaktadır (Tablo 2) (20). Kronik komplikasyonlar ise kendi içerisinde makrovasküler ve mikrovasküler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (21). Makrovasküler komplikasyonlar; koroner kalp hastalığı (22), kalp yetmezliği, inme, vb. kardiyovasküler rahatsızlıkları içermektedir. Mikrovasküler komplikasyonlar ise retinopati (körlük), nöropati, nefropati (böbrek yetmezliği) vb. rahatsızlıkları içermektedir (12, 22, 23). Her iki komplikasyon erken ölüm riskini arttırmaktadır (24). T2DM hastalığında yüksek kan şekeri düzeyleri kalbi, gözleri, böbrekleri ve sinir sistemini etkileyen ve çeşitli komplikasyonlara yol açan mikrovasküler ve makrovasküler hastalıklara eğilimlidir (5). Retinopati, nöropati, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar T2DM ile ilişkili komplikasyonlardan bazılarıdır ve yılda yaklaşık 1.5 milyon ölüme neden olmaktadır (23, 25, 26).

Hastalığın komplikasyonlarının önlenmesi ve yönetiminde, kan şekeri seviyelerinin düzenli izlenmesi ve kontrol altına alınması, düzenli doktor kontrolleri, önerilen ilaçların düzenli kullanımı ve tedavi planına uyulması, dengeli beslenme, düzenli egzersiz, sigara ve alkol kullanımının azaltılması, sağlıklı kilonun korunması, diyabet hakkında bilgi sahibi olmak ve belirtileri tanımak yer almaktadır. Bunların yapılması komplikasyonların erken teşhis edilmesine yardımcı olmaktadır. Hastalığın yönetimi ve komplikasyonların önlenmesi, disiplinli bir yaklaşım ile yaşam tarzı değişiklikleri gerektirmektedir.

Tablo 2. DM komplikasyonları

<i>Diabetes Mellitus</i> Komplikasyonları		
Kronik Komplikasyonlar		Akut
Mikro	Makro	Komplikasyonlar
Retinopati, Nöropati, Nefropati vb.	Kardiyovasküler hastalıklar (kalp damar hastalıkları) (koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği), İnme, vb. Periferik dolaşım, Diyabetik ayak vb.	Hipoglisemi (düşük kan şekeri), Hiperglisemi (yüksek kan şekeri), ketoasidoz), Laktik asidoz, Hipertansiyon vb.

Bu komplikasyonlar hastalık için oldukça önemli sorunlar teşkil eden önüne geçilmesi gereken durumlar olarak görülmektedir. Bu komplikasyonlar içerisinde yer alan retinopati, nöropati, kardiyovasküler komplikasyonlar ve ülserasyon tedavi edilmeyen diyabet vakalarıyla/durumlarıyla ilişkilidir (4). Bu komplikasyonlar, bireylerin fonksiyonel kapasitelerini ve yaşam kalitesini etkileyerek erken ölümlerine neden olmaktadır (27). Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar hipergliseminin şiddeti ve süresi ile yakından ilişkilidir (28). Diyabet hastalığı doğrudan erken ölüme neden olmamaktadır ancak hastalığa eşlik eden beraberinde getirdiği komplikasyonlar erken ölüme neden olduğu düşünülmektedir. Öyle ki, bu hastalığa bağlı ölümlerin sayısının, akciğer kanseri nedenleri arasında yer alan sigaraya bağlı ölümlerden bile daha fazla olduğu düşünülmektedir. Günümüzde hastaların maruz kaldığı kanser hastalıkları gibi bu hastalıklıkla birlikte gelişen komplikasyonlarının seyri yavaş yavaş ilerleyip geliştiği için hastalığın tedavisinde geç kalındığı düşünülmektedir. Bu nedenle, hastalığı önemli kılan, hastalığa eşlik eden komplikasyonların, hastaların yaşam kalitesini etkileyerek erken ölüme neden olması ve sosyal, ekonomik, psikolojik olumsuz etkiler yaratmasıdır.

2.1.3. Diabetes Mellitus Türleri

DM'nin etiyolojik sınıflaması, Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2023 göre *Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)*, *Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)*, diğer spesifik tipleri ve *Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)* olmak üzere 4 ana sınıfa (Tablo 3) ayrılmaktadır (2023 Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi). Ancak Amerikan Diyabet Derneği diyabeti *Tip 1*, *Tip 2* ve gebelik diyabeti olmak üzere 3 tipe ayırmaktadır (29). Bu sınıflar içerisindeki DM'li

hastaların büyük bir çoğunluğunda *T2DM* görülmektedir. Yaygın görülmesi bu hastalığın daha ayrıntılı araştırılmayı değer olduğu düşünülmektedir.

Tablo 3. *Diabetes Mellitus*'un etiyolojik sınıflaması (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2023)

<i>Diabetes Mellitus Türleri</i>
<i>Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)</i>
<i>Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)</i>
Diğer Spesifik Tipler
<i>Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)</i>

Aşağıda sırası ile *DM* türleri hakkında kısa bilgiler verilmiştir. *T2DM* araştırma kapsamı içerisinde yer aldığı için daha ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)

T1DM, pankreas adacık beta (β) hücrelerinin kaybının bir sonucu olarak ortaya çıkan, insülin eksikliğine (30) bağlı olarak artan kan glukoz seviyeleri (hiperglisemi) ile karakterize kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (22). Bir başka ifade ile β hücre başarısızlığı nedeniyle dolaşımdaki düşük insülin miktarı ile ilişkilendirilmektedir (21). Hastalığın β hücrelerinin kusuru/bozukluğu sonucunda pankreasın insülin üretememesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (3, 31). Hastalığın patogenezi modeli, β hücre ile ilişkili antijenlere karşı kendi kendine tolerans kaybı ile ilişkilendirilmektedir (32). Pankreas β hücrelerinde üretilmesi gereken insülinin üretim başarısızlığı sonucunda bu hastalık oluşmaktadır. *T1DM*, *T2DM*'nin aksine insülin üretilmesinde sorun olduğu bilinmektedir. *T1DM*'nin tedavi seçeneği içerisinde insülin yer almaktadır. Hastalıkta enjekte edilen insülin, endojen insülin ile aynı şekilde etki etmektedir (33).

T1DM, daha çok çocukluk çağında görülen endokrin ve metabolik durumlardan birini oluşturmaktadır (22). Hastalığın daha çok çocuklarda ve gençlerde görüldüğü bilinmesine rağmen, son yıllarda yetişkinlerde de görüldüğü ifade edilmektedir (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2021). Bu diyabet türü için bilinen bir önleme müdahalesi yoktur (19). Ancak hastalığın seyrini yavaşlatan veya oluşumunu geciktiren tedavi müdahaleleri vardır. Hastalığın temel oluşum nedeni insülin üretilmemesinden kaynaklandığı için hastalığın tedavisinde ilk tercih olarak insülin kullanımı yer almaktadır. Halk arasında bu

hastalık insüline bağımlı bir hastalık olarak bilinmektedir. Hastalığın tedavisinde öncelikle insülin kullanımı yer almaktadır.

2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin genelinde görülen ve önemli bir sağlık sorunları arasında yer alan (34) *T2DM*, günümüzde insanların mücadele ettiği en yaygın diyabet türü olarak bilinmektedir. Dünyada toplam *DM* hastalarının büyük bir çoğunluğunu (%90-95'ini) oluşturmaktadır (23, 35-37). *T2DM*'li hasta sayısı sürekli artış eğilimi göstermektedir.

2000 yılında, *T2DM*'nin tüm dünyada yetişkinler arasında yaygınlığının yaklaşık 171 milyon olduğu tahmin edilirken, 2015 yılında bu sayı 415 milyona yükselmiştir (6). Küresel olarak dünya çapında 400 milyondan fazla kişi *T2DM*'den etkilenmektedir (38). Günümüzde ülkemizde 540 milyon kişi bu hastalık ve beraberinde getirdiği komplikasyonlar ile mücadele etmektedir (<https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>). 2021 yılında yaklaşık 6.7 milyon yetişkin *DM* veya komplikasyonları nedeniyle ölmüştür (37). Hastalığın bu kadar yaygın olarak görülmesi, prevalansındaki genişlik, ülkelere ve ülkemize fazladan ekonomik yük olması ve ölüm oranlarının yüksek olması araştırmacıları bu alan üzerinde özel ve daha ayrıntılı çalışmalar yapmaya sürükleyen önemli etkenler arasında görülmektedir. Yapılan çalışmalarda *T2DM*, modern toplumun karşı karşıya olduğu en maliyetli tıbbi durumlardan biri olduğunu ve ayrı bir ekonomik yük getirdiğini vurgulamaktadır (29, 38). Hastalığın seyrini değiştirecek yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamız bu ihtiyacı karşılamaya yönelik ileriki dönemlerde yapılacak olan çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

T2DM, pankreas β hücre görev bozukluğunun neden olduğu yetersiz/göreceli insülin üretimi eksikliği veya insülin direnci ile karakterize edilen bir hastalıktır (3, 23, 39, 40). Bir başka ifade ile pankreas β hücreleri tarafından bozulmuş insülin sekresyonu ve/veya hedef dokulardaki insülin direncine bağlı olarak hiperglisemi olarak bilinen kanda sürekli yüksek şeker (glukoz) seviyeleri ile karakterize edilmektedir (41). Ayrıca karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının düzensizliği ile karakterize olan bu hastalık, bozulmuş insülin salınımı, insülin direnci veya her ikisinin bir kombinasyonundan kaynaklandığı bilinmektedir (28). Bu hastalık insüline bağımlı olmayan diyabet olarak bilinmektedir (42). Ancak hastalığın temelinde insülin direnci ve bozulmuş insülin salgılama sistemi yer almaktadır (43). Hastalık insülin salgılanmasındaki eksiklikler ve insülin etkisindeki

kusurlardan kaynaklanan metabolik bir bozukluk olarak bilinmektedir (43, 44). Bu hastalık aynı zamanda insüline bağımlı periferik dokulardaki insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir (21). Hastalık ile insülin direncinin ilişkilendirilebilmesi için β hücrelerinin azalmış insülin duyarlılığını tamamen telafi edememesi yer almaktadır (46). Ayrıca inkretin etkilerini düzenleme yeteneğinin bozulması ile karakterize edilen bir hastalıktır (47). *T2DM* tanısı alan bireylerde insülin reseptör duyarlılığında azalma görülmektedir ve bu da glukoz regülasyonunda zorluğa yol açmaktadır (29). Bunların yanında hastalığın önemli bir nedeni olarak inkretin hormonlarının inaktivasyonu nedeniyle insülin uyarılmasının engellenmesi görülmektedir (48).

T2DM ise insülin üretiminde sorun olmadığı fakat üretilen insülinin yeterince üretilmediği ya da üretilen insülinin verimli bir şekilde kullanılamamasından kaynaklandığı bilinmektedir. *T2DM*, uzun dönemli komplikasyonlar ile belirti gösterdiği ve bu komplikasyonların gelişmesi yavaş olduğu için daha çok yetişkinlerde görülmektedir. Fakat 2021 diyabet tanı ve tedavi rehberinde genç ve adölesan (ergenlik) yaşlarda görüldüğünü ifadesi de yer almaktadır (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2021). Ayrıca *T1DM* için ailede diyabet öyküsünün olup olmaması önemli değildir fakat *T2DM* için ailede diyabet öyküsünün olması önem teşkil etmektedir.

Hastalığın mekanizmasında, insülin salgısı bozulur, açlık plazma glukagon üretim seviyeleri artar ve yemekten sonra normal olarak baskılanamaz, kas glukoz alımı bozulur, açlık plazma serbest yağ asidi seviyeleri artar ve yemekten sonra normal olarak baskılanamaz, Glukagon Benzeri Peptit Reseptör-1 (GLP-1) ve Gastrik İnhibitör Peptit (GIP)'deki yemek sonrası artış normaldir veya orta derecede azalmıştır (28). Hastalığın iki metabolik sorunu vardır; birincisi insülin direnci (karaciğer, kas ve yağ dokusunda insülin etkisinin duyarlılığının bozulduğu durumlarda), ikincisi ise yeterli insülin üretme (pankreas β hücrelerinin insülin duyarlılığı kaybını telafi etmek için) yeteneğinin bozulması olarak ifade edilmektedir (49). Bu hastalıkta insülin direnci, göreceli insülin yetmezliği ve ilerleyici insülin kusuru yer almaktadır.

Tip 2 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

T2DM, yetersiz insülin üretimi ve vücudun insülini etkili bir şekilde kullanamaması sonucu yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterize edilmektedir (5). Yüksek kan şekeri seviyeleri zamanla ciddi sağlık komplikasyonlarına (Tablo 4) yol açabilmektedir. *T2DM*, *Kardiyovasküler Hastalıklar*, *Nöropati (Sinir Hasarı)*, *Retinopati (Göz Hastalıkları)*,

Nefropati (Böbrek Hastalığı), Diyabetik Ayak Problemleri, Diyabetik Ketoasidoz, Diyabetik Hiperosmolar Sendrom (HHS), Enfeksiyonlar, Depresyon ve Anksiyete gibi mikrovasküler ve makrovasküler hastalıklara neden olmakta ve bu hastalıklar ölüm ve sakatlıkların ana nedeni olarak görülmektedir (5).

Tablo 4. *T2DM*’in potansiyel bazı komplikasyonları ve açıklamaları

Komplikasyonlar	Açıklaması
Kardiyovasküler Hastalıklar	Kardiyovasküler hastalık dolaşım sistemini etkileyen herhangi bir hastalığı tanımlamaktadır. <i>T2DM</i> ’de en önemli ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (2023 Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi).
Nöropati	<i>DM</i> ’nin en yaygın görülen kronik komplikasyonu diyabetik nöropatidir. Diyabetik nöropati, sinir sisteminin farklı bölümlerini etkileyerek, periferik ve/veya otonom sinir sistemi ile ilgili farklı klinik bulgular oluşturmaktadır (2023 Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi).
Retinopati	Diyabetik retinopati, sistemik hastalığa bağlı olarak gelişen, ilerleyici, retinada hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklere yol açan nörovasküler bir hastalıktır (2023 Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi).
Nefropati	Diyabetik Böbrek Hastalığı (Diyabetik nefropati,) glomerül içi arteriollerin hasarına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının ilerleyici olarak bozulması ile ortaya çıkan, diyabetin mikrovasküler komplikasyonudur (2023 Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi). Böbrek yetmezliğine yol açmaktadır.
Diyabetik Ayak Problemleri	Diyabet, özellikle alt ekstremitede motor, duyuşal ve otonom nöropatiye bağlı ayak deformiteleri, biyomekanik anormallikler, koruyucu duyunun kaybı ile terlemenin azalması kuru deri ve kallus oluşumuna neden olmaktadır. Kallus oluşunca, tekrarlayıcı ve küçük travmalar ve periferik arter hastalığının da katkısı ciltaltı kanamalara yol açmaktadır. Sonuçta diyabetik ayak olarak tanımlanan ayak ülseri, lezyonları ortaya çıkmaktadır (2023 Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi).
Diğer Komplikasyonlar	Bu verilen komplikasyonlar dışında kalan komplikasyonları içermektedir.

Bu komplikasyonlar, *T2DM*’nin kontrol altına alınamadığı veya tedavi edilememesi durumunda ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, hastalık teşhisi konulmuş olan bireylerin düzenli olarak takip edilmesi önerilmektedir.

2.1.3.3. Diğer Spesifik Tipler

Yukarıda açıklanan diyabet türlerinin dışındaki diyabet türleri, diğer spesifik diyabet türleri olarak adlandırılmaktadır. Diyabetin diğer spesifik tipleri/türleri kendi içerisinde farklı sınıflarda sınıflandırılmaktadır (Tablo 5). Örneğin; LADA (yetişkinlerde gizli otoimmün diyabet), gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabeti (MODY), pankreatit gibi çeşitli patolojik durumlara bağlı sekonder diyabet ve belirli ilaçlara duyarlı ikincil diyabet gibi farklı/başka *DM* türleri de vardır (21).

Tablo 5. Diğer spesifik tipleri

Diyabet Tipleri	Örnekleri	Alıntı
Beta Hücre Fonksiyonunun Genetik Defektleri	MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)), Mitokondrial DNA, Diğerleri,	Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2023
İnsülin Etkisindeki Genetik Defektler	Tip A insülin direnci, Leprechaunis, Rabson-Mendenhall, Sendromu Lipoatrofik diyabet, Diğerleri	Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2023
Ekzokrin Pankreas Hastalıkları	Pankreatit, Travma/pankreotektomi, Neoplazi, Kistik fibrozis, Hemokromatozis, Fibrokalkülöz pankreatopati, Diğerleri	Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2023
Endokrinopatiler	Akromegali, Cushing Sendromu, Glukagonoma, Feokromasitoma, Hipertiroidi, Somatostatinoma, Aldosteronoma, Diğerleri	Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2023
İlaç ve Kimyasal Maddelerle Oluşan Diyabet	Pentamidin, Nikotinik asit, Glukokortikoidler, Diazoksid, Beta-adrenerjik agonistler, Tiazid diüretikler, Antipsikotik ilaçlar, Fenitoin Statinler, Diğerleri	Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2023
İnfeksiyonlar	Konjenital kızamıkçık, Sitomegalovirus, Koksaki B, Kabakulak, Adenovirüsler, Diğerleri	Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2023
İmmün İlişkili Diyabetin Sık Olmayan Formları	“Stiff-man” Sendromu, Antiinsülin reseptör antikoru, Diğerleri	Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2023
Diyabetle Birlikte Görülebilen Diğer Genetik Sendromlar	Down Sendromu, Klinefelter Sendromu, Turner Sendromu, Wolfram Sendromu, Friedreich Ataksisi, Myotonik Distrofi, Huntington, Koresi Diğerleri	Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2023

2.1.3.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

GDM, hamilelik döneminde hormonal değişikliklere bağlı olarak hamile kadınlarda ortaya çıkan *DM*'nin üçüncü bir türüdür (21). Genellikle gebeliğin ileri evrelerinde görülen ve tedavisinde öncelikle özel diyet planları ve düzenli fiziksel aktiviteyi içeren ve bazen normal kan şekeri seviyelerini korumak için birkaç antidiyabetik ilaç ile tedavi edilen bir hastalıktır (31). Gestasyonel diyabet, daha önce diyabet geçmişi olmayan ve hamilelik döneminde görülen diyabet türü olarak bilinmektedir. Bu hastalıkta gebelik sırasında yüksek kan şekeri seviyeleri görülmektedir. Bu hastalık gebelik döneminde tanımlanan karbonhidrat intoleransı ile ilişkilendirilmektedir. *GDM*'li hastalar ileri dönemlerde *T2DM*'ye yatkınlığı oluşmaktadır. Bu nedenle bu hastaların belli dönemlerde kontrollerini yaptırmaları önerilmektedir.

2.1.4. *T2DM* için Tedavi Yöntemleri

DM türlerinin klinik belirtileri farklı olduğu gibi pratikte uygulanan tedavi yöntemleri de farklılık göstermektedir (9). Diyabetin türlerine özgü farklı tedavi yöntemleri önerilmekte geliştirilmekte ve uygulanmaktadır. *DM*'nin, özellikle de *T2DM*'nin tedavisi, dünya çapındaki araştırmacılar ve klinisyenler için her zaman birinci öncelik sırasında olduğu bilinmektedir (37). Hastalığın tedavisi temelde yaşam tarzı değişikliklerini ve oral antidiyabetiklerin kullanımını içermektedir. *DM* tedavisine yönelik Meglitinidler, Biguanidler, Sülfonilüreler, Tiyazolidinedionlar, Alfa (α)-Glukosidaz İnhibitörleri, Dipeptidil Peptidaz-4 inhibitörleri gibi çok sayıda sentetik ilaç mevcuttur (6). Bu çalışma kapsamında *T2DM* için kullanılan tedavi yöntemleri ele alınacaktır. Kan şekeri, *T2DM* ilerledikçe, bu ilerleme ile aynı doğrultuda kademeli olarak artma eğilimini göstermektedir ve hiperglisemi kontrol tedavisinin yoğunluğu da bu eğilime göre artırılmaktadır (50). *T2DM* kullanılan tedavi yöntemleri kan şekeri seviyesini düşürmeyi hedef almaktadır. Hastalığın tedavisindeki amaç yüksek kan şekeri seviyelerini normal sınırlar (tokluk kan şekeri: 180 mg/dL (10.0 mmol/L), açlık kan şekeri: 80-130 mg/dL (4.4-7.2 mmol/L)) arasında tutulmasını sağlamaktır (51). Tedavide kullanılan insülin glisemik kontrolün sağlanması için gereklidir (51).

Hastalığın tedavisinde ilk aşamasında fiziksel yaşam tarzı değişiklikleri (sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz, kilo kontrolü, sigara ve alkol kısıtlaması) önerilmektedir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde genellikle başlangıçta bir veya iki oral antidiyabetik ilaç/lar (Tablo 6) tercih edilmektedir (52). Bazı durumlarda oral ilaçlar yeterli olmadığı

durumlarda insülin tedavisi önerilmektedir. Bunların yanında başka ilaçlar ile de tedavi edilmektedir. Kolesterol seviyelerini düşürmek, kan basıncını kontrol etmek ve böbrek fonksiyonlarını korumak için farklı ilaçlar ile de tedavi edilebilmektedir. Bunların yanında hastalığa sahip bireylerin düzenli kan şekeri ölçümü yapmaları önerilmektedir. Beslenme, egzersiz ve kullanılan ilaç tedavisinin etkilerini değerlendirmek ve gerektiğinde değişiklikler yapmak için düzenli olarak kan şekeri testi yapılması önemlidir. 2023 Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberine göre tüm dönemlerde vazgeçilmez tedavi bileşeni yaşam tarzı değişikliği olarak nitelendirilmektedir. Ayrıca bu rehberde göre yaşam tarzı değişikliğinin yerini tutacak hiçbir ilaç bulunmamaktadır (2023 Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi).

Hastalığın tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçlar etki mekanizmalarına göre insülin salgılatıcı ilaçlar (sülfonilüreler-sulfonylureas, meglitinidler), biguanidler, insülin duyarlılığını artıran ilaçlar (tiyazolidindionlar- thiazolidinediones veya glitazonlar), glukoz emilimini yavaşlatan ilaçlar, amilin analogu, safra asidi bağlayıcılar, inkretin bazlı ilaçlar yani inkretin artırıcı (incretin amplifier) (Glukagon Benzeri Peptit Reseptör-1 Agonistleri (GLP-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1 RA) ve Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri), ve Sodyum-Glukoz Ortak Taşıyıcı 2 (SGLT-2) (Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2)) inhibitörleri gibi farklı sınıflara ayrılmakta (51, 53, 54) ve bu sınıflara ait farklı çok sayıda sentetik ilaçlar bulunmaktadır (6). Kan şekeri seviyelerini kontrol etmeye yönelik mevcut antidiyabetik ilaçlar, biguanidler, sülfonilüreler, tiyazolidindionlar, α -glukosidaz inhibitörleri, dipeptidil-4 inhibitörü, enjekte edilebilir inkretin analogları ve sodyum olarak kategorize edilmektedir. (55). Kullanılan mevcut oral antidiyabetik ajanların/ilaçların ciddi yan etkileri vardır (4, 55). Bundan dolayı bu sentetik ilaçların yerini almak için şifalı bitkilerden elde edilen yeni antidiyabetik ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır (57). Mevcut ilaçlar kan şekeri seviyesindeki artışı kontrol ederek, vücudun insüline duyarlılığını artırarak ve hipergliseminin vücuda verdiği zararı azaltarak etki etmektedir (3).

Tablo 6. T2DM için önerilen tedavi seçenekleri ve antidiyabetik ilaçları

İlaç Sınıfı	İlaç	Etki Mekanizması
Biguanidler	Metformin,	Biguanidlerin ana etki mekanizması, karaciğerde glukoz üretimini azaltmak ve periferik dokularda (özellikle kaslar) insülin duyarlılığını artırmaktır.

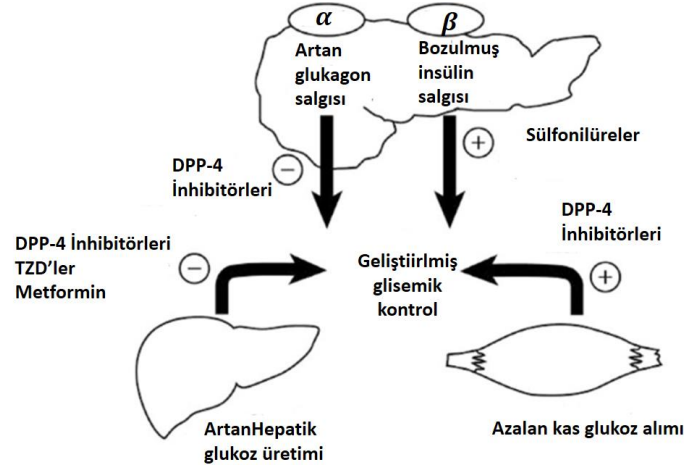
Tablo 6. (Devam)

İlaç Sınıfı	İlaç	Etki Mekanizması
Sülfonilüreler	Glipizid, Gliklazid, Glibenklamid, Glibornurid, Glimepid,	Sülfonilürer, pankreas β hücrelerinden insülin salgılanmasını artırarak kan şekeri seviyelerini düşürmeye katkı sağlamaktadırlar. Bu ilaçlar, hem açlık kan şekeri seviyelerini hem de postprandiyal (yemek sonrası) kan şekeri seviyelerini düşürmek için etkili ilaçlardır.
Glinidler (Meglitinidler)	Repaglinid, Nateglinid,	Glinidler, yemek sonrası kan şekeri seviyelerinin kontrol edilmesine yardımcı olmak için kısa etkili insülin salgılayıcıları olarak işlev göstermektedir. Bu ilaçlar, pankreas β hücrelerindeki ATP-bağımlı potasyum kanallarını kapatarak hücre zarında depolarizasyona neden olmaktadır. Glinidler, <i>T2DM</i> hastalarında, özellikle de HbA1c düzeylerini kontrol altına almakta zorluk çeken ve postprandiyal hiperglisemi problemi yaşayan hastalarda kullanılmaktadır.
Glitazonlar	Pioglitazon, Rosiglitazon.	<i>T2DM</i> tedavisinde kullanılan oral antidiabetik ilaçlar olan bu ilaçlar, insülin direncini azaltarak kan şekeri seviyelerini düşürmeye yardımcı olmaktadır. Glitazonlar, hücre çekirdeğinde bulunan PPAR γ (yağ hücreleri, karaciğer ve kas hücrelerinde bulunan bir nükleer reseptördür.) üzerine etki etmektedirler. Glitazonlar, kas ve yağ dokularında insülin duyarlılığını artırarak, hücrelerin glukozu daha etkili bir şekilde almasına ve kullanmasına olanak tanımaktadır.
α -glukozidaz inhibitörleri	Akarboz, Miglitol, Vogliboz,	Karbonhidratların sindirimini ve emilimini yavaşlatarak postprandiyal kan şekeri seviyelerinin kontrol edilmesine yardımcı olan α -Glukozidaz inhibitörleri, ince bağırsakta bulunan ve di- ve poli-sakkaritlerin glukoz ve diğer monosakkaritlere parçalanmasını sağlayan α -glukozidaz enzimini inhibe etmektedir. α -Glukozidaz inhibitörleri, kompleks karbonhidratların basit şekerlere parçalanmasını engelleyerek, glukozun bağırsaktan emilimini yavaşlatarak, kan şekerinin ani yükselmesini önlemektedir.

Tablo 6. (Devam)

İlaç Sınıfı	İlaç	Etki Mekanizması
DPP-4 inhibitörleri		Bu ilaçlar, inkretin hormonlarının yıkımını engelleyerek kan şekeri seviyelerini düzenlemeye yardımcı olmaktadır. DPP-4 inhibitörleri, DPP-4 enzimini (DPP-4 enzimi, inkretin hormonları yıkımından sorumlu olan enzim) inhibe etmektedir.
	Sitagliptin,	Bu inhibitörler, DPP-4 enzimini bloke ederek, GLP-1 ve GIP hormonlarının kan dolaşımında daha uzun süre aktif kalmasını sağlamaktadır. Ayrıca bu hormonlar glukagon salınımını baskıyarak, karaciğerden glukoz salınımının azalmasına neden olmaktadır. DPP-4 inhibitörleri, insülin sekresyonunu artırırken glukagon salınımını azaltarak yemek sonrası ve açlık kan şekeri seviyelerini düzenlemektedirler. Bu ilaçlar hedefi, vücutta insülin ve glukagon hormonlarının dengelenmesine yardımcı olmaktadır.
	Vildagliptin,	
	Saksagliptin,	
	Linagliptin,	
	Alogliptin vb.	
Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri	Eksenatid, Liraglutid, Dulaglutid, Liksisenatid, Semaglutid vb.	Bu ilaçlar, GLP-1 hormonunun etkilerini taklit ederek kan şekeri seviyelerinin kontrolüne yardımcı olmaktadır. GLP-1 RA, pankreastaki β hücrelerinden glukoz bağımlı insülin salınımını artırmaktadırlar ve α hücrelerinden glukagon salınımını baskılamaktadırlar. GLP-1 RA, glukagon salınımını azaltarak karaciğerin glukoz üretimini düşürmektedir.
Sodyum glukoz ortak taşıyıcı (SGLT-2) inhibitörleri	Kanagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, Kanagliflozin vb.	Bu ilaçlar, böbreklerde bulunan SGLT-2 proteinini hedef alır ve glukozun idrarda atılmasını arttırarak kan şekeri seviyelerini düşürmektedirler. SGLT-2 inhibitörleri, SGLT-2 proteinleri (idrarda glukozun geri emilimini sayayan protein) hedef alarak glukozun idrarla atılmasını arttırarak, kan dolaşımındaki glukoz seviyelerini düşürmektedir.

Yukarıda verilen ilaçlardan Biguanidler (Metformin gibi), Sülfonilüreler (Glimepirid gibi), Glinidler (Meglitinidler olarak da bilinir), Glitazonlar (Tiyazolidindionlar olarak da bilinir), α -Glukozidaz inhibitörleri (Akarboz gibi), DPP-4 inhibitörleri oral antidiyabetik ilaç olarak kullanılmaktadır. (GLP-1 agonistleri) ve (SGLT-2 inhibitörleri) parenteral (invüzyon, intravenöz) antidiyabetik ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların ilaç mekanizmaları aşağıda şekilde (Şekil 2) verilmiştir.



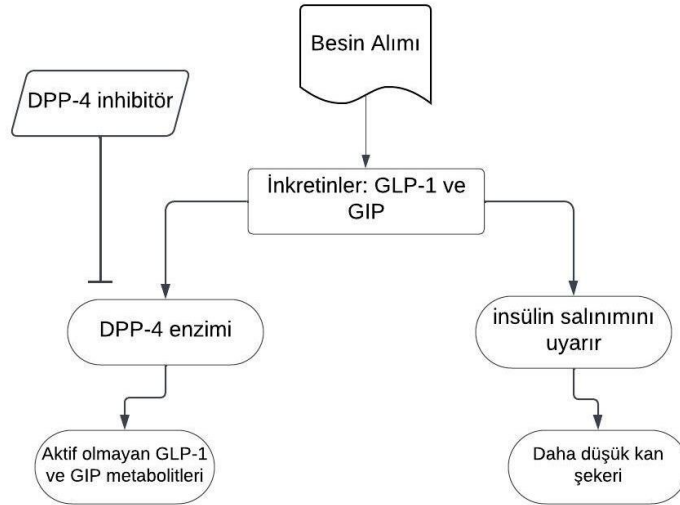
Şekil 2. Oral antidiyabetik ilaçların etki mekanizmaları (Şekil hazırlanırken (58) numaralı kaynaktan yararlanılmıştır)

T2DM tedavisinin öncelikle kişiye özel belirlenmesi gerektiği düşünülmektedir. Bu nedenle her hasta için farklı tedavi planı uygulanmalı olduğu düşünülmektedir. Günümüzde birçok hastalık (kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar, nörolojik bozukluklar ve enfeksiyon hastalıkları vb.) için kişiselleştirilmiş (kişiye özel) tedavi seçenekleri uygulanmaktadır. Kişiye özel geliştirilmiş tedavi seçeneklerinin önemi bu hastalık türünde de vurgulanmaktadır. Tedavi planı, hastanın yaşam tarzı, sağlık durumu, yaşı ve diğer faktörlere bağlı olarak belirlenmektedir. Hastalar belirlenen tedavi planlarını düzenli olarak değerlendirilmeli ve gerektiğinde değiştirilmeli olduğu düşünülmektedir.

Son dönemlerde hastalığın tedavisinde oral antidiyabetik ilaçlar içerisinde yer alan inkretin temelli/bazlı tedavilerin ön planda olduğu düşünülmektedir. Bu kapsamda yukarıda tabloda verilen ilaç sınıfları içerisinde yer alan inkretin bazlı tedavi seçeneği ele alınmıştır. Bu çalışma kapsamında inkretin bazlı tedavi seçeneği içerisinde yer alan ilaçlar (GLP-1 RA ilaçları ve DPP-4 i ilaçları) temel alınarak bir sonraki bölümde daha ayrıntılı olarak açıklanmıştır. İncretin bazlı tedavi seçeneğinin ele alınmasının nedeni doğal inkretin hormonlarının etkisinin taklit edilmesi ile geliştirilmeleridir. Besin alımına yanıt olarak inkretin hormonları insülin salgılanmasını tetiklemektedir. İncretin hormonunun kendisi vücutta insülin salgılanmasını uyarabilen bir bağırsak hormonudur (34). Bu kapsamda çalışmamızda öylece bitkilerden elde edilen bileşikler içerisinde benzer veya aynı etkiyi sahip bileşiklerin belirlenmesi hedeflenmektedir. Etkin ve güvenli tıbbi tedavilerin sağlanamaması, metabolik sendromun patogenezi tam olarak anlayamamamızın bir sonucudur (Horizon 2020- Targeting hypothalamic inflammation in obesity and diabetes).

2.1.5. İnkretin, İnkretin Etki

Bağırsak metabolik hormonu (18) olan inkretin; enteroendokrin L ve K hücrelerinden salgılanan gastrointestinal (bağırsak) peptit grubudur (59). İnkretin, intravenöz glukoz infüzyonundan sonra elde edilen plazma insülin seviyelerine karşı, oral glukoz alımından sonra ortaya çıkan daha yüksek plazma insülin seviyelerinden sorumlu tüm faktörleri ele almaktadır (60). Glukagon Benzeri Peptit-1/Glukagon-Like Peptide-1 (GLP-1) ve Gastrik İnhibitör Peptit/Gastric Inhibitory Peptide (GIP) olmak üzere iki önemli inkretin hormonunun olduğu bilinmektedir (61). Fakat 2021 yılında Radbakhsh vd. tarafından yapılan bilimsel bir çalışmada inkretin hormonlarını Glukagon Benzeri Peptit-1 (GLP-1), Glukagon Benzeri Peptit-2 (GLP-2) ve Glukoza Bağımlı İnsülinotropik Polipeptit (GIP) olmak üzere üç sınıfta verilmiştir (59). İnkretin aktivitesinden sorumlu olan bu hormonlar, yemek sonrası insülin salgılanmasını artırmaktadırlar (62). İnsülin salgılanmasında önemli rolü olan inkretin hormonlarından biri de GLP-1'dir (35). GLP-1 yemekten sonra salınan bir inkretin hormonudur (35). İnkretin hormonlarının çalışma prensibi Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. İnkretin hormonlarının hücresel mekanizması (Şekil hazırlanırken (60) numaralı kaynaktan yararlanılmıştır)

İnkretinler; glukagon salınımı inhibisyonu, insülin salınımı, gecikmiş mide boşalması, iştah bastırma, bağırsak besinlerinin emilimini azaltma, lipid metabolizmasını iyileştirme ve pankreas β hücrelerinin işlevini geliştirme dahil olmak üzere hipoglisemik etkilerini çeşitli yollarla etkilemektedir (18). Bu hormonlar insülin salgılanmasının

düzenlenmesinden sorumlu tutulmaktadır. Aynı zamanda değişik mekanizmalar yoluyla hiperglisemiye azaltığı da bilinmektedir (21).

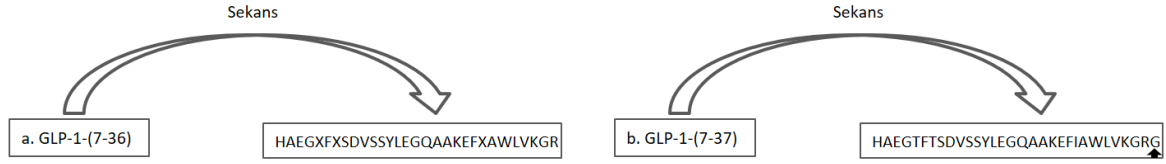
İnkretin faktörünün kimliği ilk inkretin hormonu olan GIP'nin 1970'lerde saflaştırılmasına kadar belirsiz kalmıştır (63). Daha sonra 1971 yılında, ilk inkretin olan GIP izole edilip ve sekanslanmıştır (64) ve etkisi üzerine çalışmalar hız kazanarak artmıştır. Baskın uyarıcı besin alımı olan GIP (63), besin alımı ile uyarılmaktadır ve açlık durumunda dolaşımdaki seviyeleri/konsantrasyonları düşüktür (65). Besin alımından birkaç dakika sonra yükselmektedir. GIP, K hücrelerinde üretilen 42 amino asitli bir peptid olarak tanımlanmaktadır (65, 66). Bu hormon ince bağırsak hücrelerinden salınan ve glukoz düzeyine bağlı bir şekilde insülin salınımını artırmak için β adacık hücrelerindeki GIP reseptörlerini uyarmaktadır (68). Ayrıca GIP; ilk zamanlarda Gastrik İnhibitör Polipeptid olarak bilinirken, günümüzde Glukoz Bağımlı İnsülinotropik Polipeptid olarak kullanılmaktadır (69). Bu hormon, DPP-4 enzimi tarafından parçalanmaktadır (68). GIP ve GLP-1'in amino asit dizisi ve moleküler formülü aşağıdaki tabloda (Tablo 7) yer almaktadır.

Tablo 7. GIP ve GLP-1'in amino asit dizisi ve moleküler formülü

Hormon	Sekans	Moleküler Formül
GIP	Y A E G X F X S D Y S X A M D K X H Q Q D F V N W L L A Q K G K K N D W K H N X X Q	C₂₂₆H₃₃₈N₆₀O₆₆S
GLP-1-(7-36)	H A E G X F X S D V S S Y L E G Q A A K E F X A W L V K G R	C₁₅₁H₂₃₀N₄₀O₄₇
GLP-1-(7-37)	H A E G T F T S D V S S Y L E G Q A A K E F I A W L V K G R G	C₁₅₁H₂₂₈N₄₀O₄₇

İkinci inkretin hormonu olarak GLP-1, 1985 yılında tanımlanmıştır (64). GLP-1, 30 (amino asitten oluşan, proglukagon geninin bir parçasıdır ve iki formda bulunur; GLP-1 (7-37) (Şekil 4.a) ve GLP-1 (7-36) amid (Şekil 4.b) (67). Bu formlar arasında tek bir amino asit farklılık görülmektedir (70). GLP-1, sindirilen besin maddelerine yanıt olarak gastrointestinal sistem boyunca dağılan K, L hücrelerinden salındığı bilinmektedir (71). GLP-1'in çoğunluğu ileum ve kolonda bulunan L hücrelerinde sentezlenmektedir (70). Bir başka ifadeyle besin alımına yanıt olarak bağırsak L hücrelerinden salınan endojen bir hormondur (68). GLP-1, besin alımına yanıt olarak insülin salgısının %70'inden sorumlu tutulmaktadır

(72). Doğal GLP-1'in yarı ömrü kısadır ve yarı ömrünü uzatmak için çeşitli yaklaşımlar kullanılmaktadır (72).



Şekil 4. (a) GLP-1 (7-36) amino asit dizisi, (b) GLP-1 (7-37) amino asit dizisi

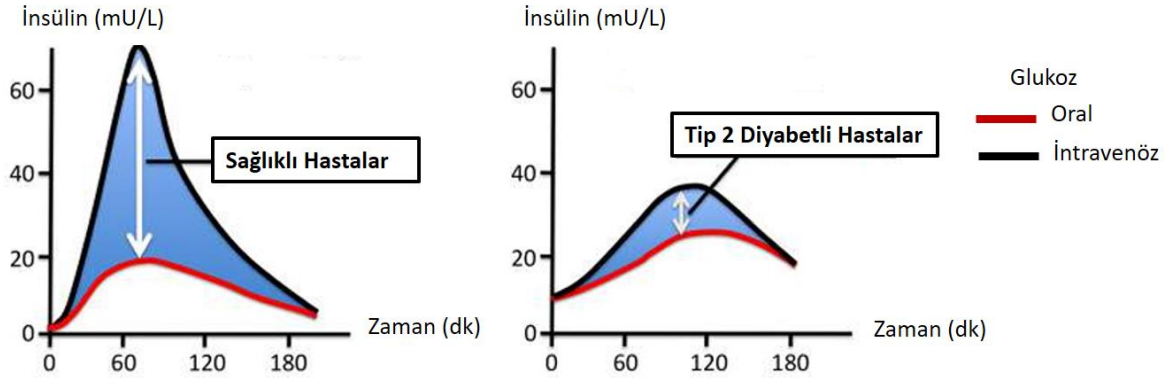
Bu çalışma kapsamında inkretin hormonlarından GLP-1'in etki mekanizması ele alınmıştır. GLP-1, pankreasta insülin salgısını artırırken, glukagon salgısını azaltırken, mide boşalmasını yavaşlatırken ve tokluk hissini artırırken, GIP, pankreasta insülin salgısını artırmaktadır. Son kanıtlar, GIP'in sağlıklı insanlarda, tokluk insülin salgılanmasına GLP-1'den daha büyük bir katkı sağladığını göstermektedir ancak *T2DM* bireylerde etkisi GLP-1'e göre sessizdir (65). Özellikle GIP, yemeklerle uyarılır ve açlık durumunda konsantrasyonlar düşüktür.

İnkretin hormonları pankreas β hücrelerinden insülin salgılanmasını glukoz bağımlı olarak artırmaktadır. Bu inkretin hormonları adacık β hücreleri üzerindeki farklı reseptörlerine bağlanarak insülin salgılanmasını doğrudan aktive eden, glukagon peptit üst ailesinin üyeleridir ve önemli amino asit kimliğini paylaşmaktadırlar (69, 72). Bu hormonlar glukoz-bağımlı etkilerinden dolayı hipoglisemiye yol açmamaktadırlar. GLP-1 glukagon salgılanmasını uyarmaktadır fakat insülin salgılanmasını artırıcı etkisi nedeni ile doğrudan olmayan yolla glukagonu baskılamaktadır. Bu etkilerden dolayı inkretin bazlı tedavi yöntemleri önemli görülmektedir.

İnkretin hormonları, glukagonun inhibisyonu, insülin salgılanmasının uyarılması, mide boşalmasının geciktirilmesi, iştahın bastırılması, bağırsak besinlerinin emiliminin azalması, lipid metabolizmasının iyileştirilmesi ve pankreatik β hücre etkinliğinin teşvik edilmesi dahil olmak üzere çeşitli yollarla hiperglisemiye azaltmaktadır (21). Her iki inkretin hormonunun yarı ömrü kısadır ve DPP-4 enzimi tarafından parçalanmaktadır (59).

İnkretin etki insülin salınımının artırılmasıdır. Ayrıca oral yoldan alınan glukoz, aynı plazma glukoz profillerinde intravenöz glukozla göre daha büyük bir insülin tepkisi ortaya çıkarmasıyla tanımlanmaktadır (Şekil 5) (73). Oral yoldan uygulanan glukozun, intravenöz

yoldan uygulanan glukozu göre çok daha yüksek insülin seviyelerine ulaştığı bilinmektedir (74). Bu etki, glukoz alımından sonra salgılanan insülin miktarının yaklaşık %50-70'ini oluşturmaktadır (75).

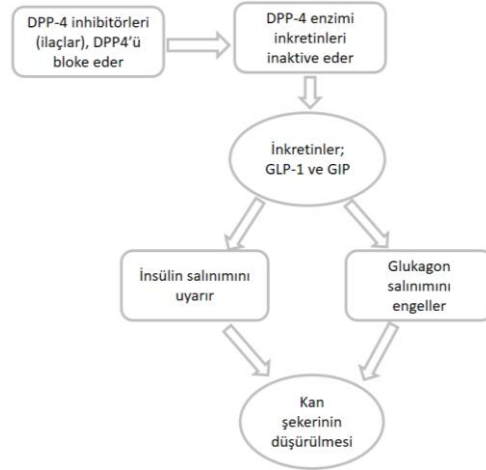


Şekil 5. Diyabet ve İncretin etkisi (Şekil hazırlanılırken (76) numaralı kaynaktan yararlanılmıştır)

T2DM hastalarda inkretin etkisi büyük ölçüde azalmış (30, 31) veya bozulmuş olarak tanımlanmaktadır (32, 33). Bu nedenle yeni tanımlanacak bitki bileşikleri/fitokimyasalları ile inkretin etkisinin artırılması hedeflenmektedir. Böylece inkretin etkisini artıran bitkisel kaynaklı ilaç geliştirilebilir olduğu düşünülmektedir.

2.1.6. İncretin Bazlı Tedavi Yöntemleri

İncretin hormonlarının metabolik etkilerini taklit ederek tasarlanan GLP-1 RA ve inkretinlerin parçalanmasını inhibe eden Dipeptidil Peptidaz-4 inhibitörleri, *T2DM* tedavisinde kullanılan antidiyabetik ilaç sınıflarıdır (18, 21). GLP-1 RA ve DPP-4 inhibitörlerinin her ikisi de *T2DM* için inkretin bazlı tedavilerdir (3). GLP-1 RA ve DPP-4 inhibitörlerinin kan şekeri seviyesini düşürmeye yönelik geliştirilmiştir (3). İncretin bazlı tedavi yöntemlerinin optimal glisemik kontrol sağlaması, hipoglisemi oranının düşük olması ve kilo kaybını sağlaması önemli avantajları olarak bilinmektedir (77). Hastalığın tedavisinde kullanılan birçok farklı tedavi mevcut olmasına rağmen, bunlar hastalığı tamamen iyileştiremez ve ayrıca hastalarda bazı yan etkileri görülmektedir (78). Ancak mevcut tedavi yöntemleri oluşabilecek komplikasyonları hafifletmektedir. Her yıl binlerce yeni diyabet ilacı sentezleniyor olmasına rağmen bu ölümcül hastalıktan kurtulmanın çok zor olduğu ifade edilmektedir (31). GLP-1 ve DPP-4 ilaçların basit şematik gösterimi ve etki mekanizması aşağıdaki görsellerde yer almaktadır (Şekil 6).



Şekil 6. İncretin bazlı ilaçların şematik etki mekanizması (Şekil hazırlanırken (60) numaralı kaynaktan yararlanılmıştır)

DPP-4'ün inhibisyonunu dolaşımdaki GLP-1 ve GIP miktarını arttırdığını, bunun da insülin salgılanmasını iyileştirdiğini ve pankreasta glukagon salınımını azalttığını gösterilmiştir (79). GLP-1 kısa etkili GLP-1 RA (eksenatid ve liksisenatid gibi), mide boşalmasını geciktirerek ağırlıklı olarak tokluk glukoz seviyelerini ve insülin konsantrasyonlarını düşürmektedir. Uzun etkili GLP-1 reseptör agonistleri (albiglutid, dulaglutid, exenatid uzun etkili salım ve liraglutid gibi), insülin sekresyonunu uyararak ve glukagon düzeylerini azaltarak ağırlıklı olarak kan glukoz düzeylerini düşürmektedir.

2.1.6.1. GLP-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1 RA)

GLP-1 RA, *T2DM* tedavisinde glukoz düşürücü ajan/ilaç olarak tercih edilmektedir. *T2DM*'nin uzun süreli tedavisi için 2-3 saat ile birkaç gün arasında yarı ömürleri olan bir dizi sentetik GLP-1 reseptör agonisti geliştirilmiştir. GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas β hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırır, insülin salgılanmasını artırır, alfa (α) hücrelerinde glukagon salgılanmasını baskılar veya azaltır ve gastrik/mide boşalmasını yavaşlatır veya geciktirir ve doyma hissini artırma yeteneğine sahip olarak görev yapmaktadır (77, 78). Ayrıca insülin salgılanmasını artırarak kan şekeri seviyesini glukoz bağımlı bir şekilde düşürme yeteneğine sahiptir (80). Bunlar doğal inkretin hormonları GIP (Gastrik İnhibitör Peptit/Gastric Inhibitory Peptide) ve GLP-1 gibi etki göstermektedirler. Doğal inkretin hormonlarından esinlenerek GLP-1 RA'ları geliştirilmiştir. Protein GLP-1, bağırsakta enteroendokrin L hücrelerinden, yemek yedikten veya kandaki glikozu artırdıktan kısa bir süre sonra üretilen inkretin hormonlarından birini oluşturmaktadır (35). Yapılan

çalışmalar GLP-1 reseptör agonistlerinin, antidiyabetik ilaçlar için terapötik bir hedef olarak araştırıldığını göstermektedir (81).

GLP-1 RA, GLP-1 reseptörüne doğrudan bağlanarak hipoglisemik etkilerini modüle ederken, DPP-4 i endojen GLP-1'in parçalanmasını engellemektedir (18). GLP-1 RA, GLP-1 reseptörlerinin uyarılması yoluyla inkretin hormonlarının etkilerini taklit ederek antihiperglisemik etkiler sağlayan bir antidiyabetik ilaç sınıfıdır (21). *T2DM'nin* uzun süreli tedavisi için 2-3 saat ile birkaç gün arasında yarı ömürleri olan bir dizi sentetik GLP-1 reseptör agonisti geliştirilmiştir (82).

T2DM tedavisinin kullanımı için onaylanmış eksenatide/LAR (Exenatide/LAR (exendin-4)), Albiglutide, Liraglutide, Lixisenatide (Lixisenatide), Semaglutide, (Dulaglutide) gibi enjekte (72) edilebilir, GLP-1 reseptör agonistleri bulunmaktadır (Tablo 8) (21, 68). Bunlar kısa ve uzun etkili olarak iki sınıfa ayrılmaktadır (68). Kısa etkili olan ilaçlar; Eksenatid (günde iki kez) ve Lixisenatide (günde bir kez)'dir (68, 82). Bunlar dışında olanlar uzun etkilidir; Eksenatide (Exendin-4) (haftada bir), Liraglutide (günde bir kez), Albiglutide (haftada bir), Dulaglutide (haftada bir) ve Semaglutide (haftada bir) içermektedir (66, 82). En yeni GLP-1 reseptör agonisti Semaglutid'dir (68). Bu ilaçların genel görevi; insülin salgılanmasını artırarak kan şekeri seviyelerini düşürmek, glukagon salınımını azaltmak, yemek sonrası tokluk hissini artırmak ve kilo kaybını sağlamaktır.

Tablo 8. GLP-1 RA ilaçları

GLP-1 RA	
İlaç	Onaylanma Yılı
Eksenatid (Exenatide)	2005,
Liraglutid (Liraglutide)	2010,
Dulaglutid (Dulaglutide)	2014,
Lixisenatid (Lixisenatide)	2015,
Semaglutid (Semaglutide)	2017-2019.

2.1.6.2. Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri (DPP-4-i)

İnkretin hormonları (GIP ve GLP-1), *T2DM* gelişiminde ve tedavisinde önemli yer tuttuğu bilinmektedir. Bu hormonlar, DPP-4 enzimi tarafından yıkılmaktadır (75). DPP-4, GIP ve GLP-1 gibi inkretinlerin katalitik bozunmasından sorumlu anahtar enzimdir (84)

(84). Aynı zamanda bu enzim, GLP-1 inaktivasyonundan sorumludur. *DM*'nin patojenezlerinden biri, vücutta glukoz metabolizmasının bozulmasına neden olan DPP-4 enziminin aktivitesinde bir artış olduğu bilinmektedir (85). Bu nedenle DPP-4 inhibitörleri, DPP-4 enzimini inhibe ederek etki göstermektedir (62). DPP-4 inhibitörleri, diyabete karşı geleneksel bir ilaç olarak kullanılmaktadır. DPP-4 inhibitörleri 1967 yılında keşfedilmiştir (33).

DPP-4 inhibitörlerinin hücresel mekanizmasındaki aktivitesi DPP-4 enzim aktivitesini inhibe ederek yemek sonrası inkretin (GLP-1, GIP) konsantrasyonlarını arttırıp insülin salınımını arttırmak ve glukagon salınımını azaltmaktır (86). DPP-4'ün inhibisyonunun dolaşımdaki GLP-1 ve GIP miktarını arttırdığını, bunun da insülin salgılanmasını iyileştirdiğini ve pankreasta glukagon salınımını azalttığını göstermiştir (79). DPP-4 inhibitörleri, inkretinlerin, GLP-1 ve GIP'nin bozulmasını engellemektedir (85). Bu inhibitörler, aktif GLP-1 seviyelerini artırarak antihiperglisemik etkiler sağlamaktadır (21). DPP-4 inhibitörleri glukoz seviyelerini belli bir dengede tutmak için DPP-4 enzimini inhibe ederek inkretin hormonların (GIP ve GLP-1) seviyelerinin yükselmesine ve böylece hastalarda glukoz seviyelerinin düşürülmesini sağlamaktadır.

DPP-4 inhibitörlerin 1995'li yıllarda antihiperglisemik ajan olarak kullanılmaya başlanıldığı bilinmektedir (87) ve günümüzde *T2DM* tedavisinde antidiyabetik ajanlar olarak kullanılmaya devam etmektedir. *T2DM* tedavisi için DPP-4 inhibitörleri ve DPP-4 dirençli GLP-1 analogları geliştirilmektedir (61). DPP-4 inhibitörlerinin aktif GLP-1 seviyelerini artırarak antihiperglisemik etkiler sağlamasından dolayı GLP-1 RA'ya benzer ancak daha az güçlü etkileri mevcuttur (21). DPP-4 inhibisyonu, *T2DM* tedavisinde önemli bir popülerlik kazanan gliptin ilaç ailesinin bir özelliğidir (88).

En çok bilinen DPP-4 inhibitörleri; Sitagliptin, Saksagliptin, Linagliptin, Vildagliptin, Anagliptin, Teneligliptin, Alogliptin olmasına rağmen mevcutta onaylanmış beş tane DPP-4 inhibitörü (Sitagliptin, Saxagliptin, Linagliptin, Alogliptin (ABD ve Avrupa'da) ve Vildagliptin (yalnızca Avrupa'da) (Tablo 9) vardır (68). Bu inhibitörlerin emilim ve metabolizma, etki gücü ve süresi açısından farklılık gösterebilir de, onaylanmış tüm gliptinlerin benzer ve orta düzeyde antiglisemik etkileri vardır (68). Ayrıca bu DPP-4 inhibitörlerinin önemli hipoglisemik etkileri vardır (85).

Tablo 9. DPP-4 i ilaçları

DPP-4 i	
İlaç	Onaylanma Yılı
Sitagliptin	2006
Vildagliptin	2008
Saxagliptin	2009
Alogliptin	2010
Linagliptin	2011

Temel görevleri arasında kan şekeri seviyelerini kontrol altında tutmaya yardımcı olmak yer almaktadır. DPP-4 inhibitörleri, DPP-4 enziminin aktivitesini engelleyerek GLP-1 ve GIP hormonlarının daha uzun süre aktif kalmasını sağlar ve kan şekeri seviyelerinin düşmesine yardımcı olmaktadır. Buna ek olarak glukagon salınımını azaltarak, karaciğerde glukoz üretimini baskılar ve kan şekeri seviyelerinin düşmesine katkıda bulunmaktadır.

Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Alogliptin, Linagliptin gibi ilaçlar, DPP-4 inhibitörleri olarak bilinen GLP-1 hormonunun yıkımını inhibe ederek kan şekeri seviyelerini düşürmeye yardımcı olan ilaçlardır. İlaç kullanımında en çok görülen problem ilaç yan etkileridir. *T2DM*'yi tedavi etmek için kullanılan bu ilaçlar zamanla hastalarda baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, ishal, şişkinlik, kan şekeri seviyelerinde ani düşüşler (hipoglisemi), hepatotoksisite, soğuk algınlığı ve boğaz ağrısı (üst solunum yolu enfeksiyonları) gibi enfeksiyonlar görülmektedir (17). En önemli yan etkileri arasında hastalığın tedavisinde kullanılan bu ilaçların zamanla hipoglisemiye neden olması yer almaktadır. Bu nedenle hastalığın tedavisi için yeni alternatif yollar keşfedilmeye yönelik araştırmalar yapılmaktadır. Zamanla kullanılan ilaçlara direnç oluşmaktadır. Bu nedenlerden dolayı yeni ilaç keşfi hastalık için önemli görülmektedir. Mevcut kullanılan ilaçlar insülin direncini azaltmadığı bilinmektedir. *T2DM*, hedeflenen dokuların çoğunda periferik glukoz alımının azalmasından kaynaklanan insülin direnci özelliklerini taşıyan bir diyabet hastalığı türüdür (89).

2.2. Bitki

Bitkiler, hem besin kaynağı olarak hem de tedavi edici araç olarak geçmişten günümüze kadar farklı amaçlarda kullanılmıştır (90). Günümüzde de kullanılmaya devam etmektedir. Bitkilerin insanlık için kullanılma tarihi insanlığın başlangıcı kadar eski olduğu

ifade edilmektedir (91). Ülkemizin bulunduğu konum etkisi (36–42° Kuzey enlemleri ve 26–45° Doğu boylamları arası) ile bitki çeşitliliği bakımından zengin bir ülkedir. Ülkemizde doğal olarak yetişen yaklaşık 11.700 kadar bitki taksonu bulunmaktadır (92). Ülkemizde bu bitkilerin yaklaşık %33'ü endemik bitki olarak tanımlanmaktadır (93). Güncel veriler incelendiğinde günümüzde (Mart 2024) yaklaşık 11.400 civarlarında bitki taksonu olduğuna dahil bilgi yer almaktadır. Bu bitkilerin 1/3'ünün ise endemik olduğu bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yaklaşık 21.000 bitki, dünya çapında çeşitli hastalıkların tedavisi için tercih edilmektedir (94). Gelişmemiş ülkelerde ve modern ülkelerde bitkiler tedavi yöntemi olarak günümüzde ise geleneksel tıp/alternatif tıp (91, 95) adı altında kullanılmaktadır. Örneğin; *Ficus benghalensis* (banyana), *Ficus religiosa* (peepal), *Ficus racemosa* (gular), *Thespesia populnea*, (paras peepal) ve *Ficus lacorbuch* (pakar) gibi birçok bitki geleneksel tıpta şifalı bitki olarak kullanılmaktadır (6). Yapılan bilimsel çalışmalar bu bilgileri desteklemektedir ve bitkilerin hastalıkların tedavisinde önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir. Tıbbi bitkiler, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, küresel sağlık sisteminde hayati rol oynayan “küresel kültürel miras” olarak kabul edilmektedir (96). Bitkilerin bu kadar değerli görülmesi bilimsel olarak bitkilerin moleküler düzeyde araştırılması gerektiği düşünülmektedir. Bu kapsamda ülkemizde farklı üniversitelerinde tarım fakülteleri, eczacılık ve biyoloji bölümlerine ek olarak bitkilerin daha ayrıntılı incelenmesine yönelik, bilimsel vurgulanmasına yönelimi artırmak adına bitki bilimi veya botanik alanında yeni bölümler açılarak bitkiler üzerinde farklı bilimsel çalışmaların artırılarak yapıldığı düşünülmektedir. Bu bölümlerin yerli/milli ürün geliştirmeye katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu hedefe hizmet olarak ülkemizde bazı üniversitelerinde Türkiye'de tamamlayıcı tıp eğitimi veren üniversiteler genellikle tıp fakülteleri ve sağlık bilimleri fakülteleri bünyesinde çeşitli programlar sunmaktadır. Bu programlar arasında fitoterapi, akupunktur, osteopati, homeopati, ve manuel terapi/tedavi gibi alanlar yer almaktadır. Tamamlayıcı tıp eğitimi veren üniversitelere örnek olarak İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Gazi Üniversitesi, Ankara Üniversitesi, Ege Üniversitesi, Hacettepe Üniversitesi, Yeditepe Üniversitesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi ve Lokman Hekim Üniversitesi verilebilir. Bunlara ek olarak bölgemizde bulunan Karadeniz Teknik Üniversitesinde Apiterapi ve Doğa Araştırma Grubu yer almaktadır.

Günümüzde sentetik ilaçların oluşturduğu yan etkiler ve maliyetinden dolayı bitkisel kaynaklı ilaçlara olan ilgi artmaktadır. Bitkisel kaynaklı ilaçların daha düşük maliyet ve olası minimum yan etkileri geleneksel ilaç arayışının önemini artırmaktadır (96, 97). Bitkisel ilaçların sentetik ilaçlara göre daha az yan etkilerinin olduğu kabul edilmektedir (98). Ayrıca güvenli olmaları ve düşük maliyetleri nedeniyle yıllar içinde bitki türevi ilaçlara olan ilgi artmıştır (23). Bitkisel ilaçların kolay bulunabilirliği, düşük maliyeti ile hastalık ve rahatsızlıkların tedavisinde tercih edildiği bilinmektedir. Son zamanlarda antidiyabetik ilaçların yan etkileri ve rahatsızlıklarına ilişkin endişeler, doğal ürünlerin kullanımına olan ilginin artmasına neden olmuştur (99). Bitkisel ilaçlarda görülen yan etkiler arasında alerjik reaksiyonlar, mide rahatsızlıkları, kanama, nörolojik rahatsızlıklar, karaciğer ve böbrek sorunları yer almaktadır. Sentetik ilaçlarda ise benzer yan etkiler görülmektedir ve bazen ölüme neden olan yan etkiler oluşabilmektedir. Fakat burada bilinmesi gereken önemli nokta sentetik ilaçlar genellikle daha fazla belgelenmiş ve öngörülebilir yan etkilere sahipken, bitkisel ilaçlar daha az belgelenmiş olabilir ve bu da yan etkilerin tam olarak bilinmemesine ve sentetik ilaçlara göre daha az yan etkisinin olduğu düşünülmektedir. Ayrıca unutmamak gerekir ki her ilaç yanlış kullanıldığı sürece zehirli ve tehlikelidir.

Bitkisel ilaçlar, yan etkilerinin az olması, kolay temin edilebilmesi ve düşük maliyeti nedeniyle hastalık ve bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır (6). Bitkisel ilaçlar, birçok hastalığın tedavisinde birinci basamak tedavi edici araç olarak kullanılmaktadır (100). Ayrıca bilgisayar bilimindeki ilerlemeler nedeniyle, bilgisayar destekli ilaç tasarımı yaklaşımları kullanılarak doğal kaynaklardan üretilen birçok etkili ilaç keşfedilmektedir (101). Örneğin Aspirin (söğüt ağacı kabuğu), Morfin (haşhaş bitkisi), Atropin (belladonna bitkisi), Digoksin (yüksükotu bitkisi) ve Quinine (kınakına ağacı kabuğu) vb. ilaçlar bitkilerden elde edilen ilaçlara örnek verilebilir. Bitkiler çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde önemli olan biyoaktif (bitkilerde doğal olarak bulunan ve biyolojik aktivite gösteren bileşikler) bileşenleri içermektedir (102). Biyoaktif bileşikler, canlı organizmalarda biyolojik etkiler gösteren kimyasal maddelerdir. Biyoaktif bileşikler, doğada oluşan, besin zincirinin bir parçası olan ve insan sağlığı üzerinde etkisi olduğu gösterilebilen esansiyel ve esansiyel olmayan bileşikler olarak da tanımlanmaktadır (103). Bitkisel gıdalar, flavonoidler, bitki sterolleri/stanoliteri, salisilatlar ve glukozinolatlar dahil olmak üzere sağlık potansiyeli açısından aktif olarak araştırılan bir dizi biyoaktif bileşik içermektedir (104). Biyoaktif bileşenler, fizyolojik ve hücrel aktiviteleri etkileyerek sağlık üzerine

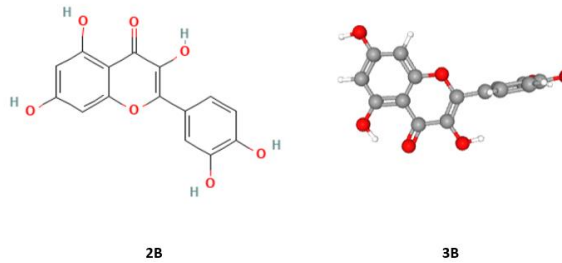
olumlu etkiler sağlayan ikincil metabolitler olarak tanımlanmaktadır. Bitkiler; alkaloidler, aminoasitler, aminler ve karboksilik asit türevleri, antranoidler, karbonhidratlar, glikozitler, mineraller, vitaminler ve inorganik bileşikler, peptidoglikanlar, polifenol ve türevleri, saponinler, uçucu yağlar, sekoiridoidler, fenolik asit, ksantonlar, polifenoller metanol ekstraktları, bitkisel içecekler, karotenoidler, flavonoidler, kumarinler, alkaloidler, poliasetilenler, saponinler ve terpenoidler gibi tıbbi değerleri olan çok sayıda kimyasal bileşik içermektedir. Bunlardan flavonoidler ve triterpenoid çoğunlukla antidiyabetik aktivite göstermektedir (105). Flavonoidler, meyve ve sebzelerde yaygın olarak bulunan çeşitli doğal fenolik bileşikler ailesidir (51). Şifalı/Tıbbi bitkiler, kan şekeri seviyesini normalleştirebilen güçlü antidiyabetik özelliklere sahip kimyasal gruplar (Örneğin fenolik asitler, flavonoidler, triterpenoidler, alkaloidler ve karbonhidratlar) içermektedir (6). Örneğin; *Phyllanthus emblica*, subtropikal bölgelerde yaygın olarak tüketilen, polifenoller ve diğer besin maddeleri açısından zengin bir bitkidir (5). Antik çağda bitkisel bitkilerin kullanımı aslında biyoaktif moleküllerin tarihini göstermektedir (91).

Bitkiler aynı kökenden geldiği kabul edilen farklı ailelere göre sınıflandırmaktadır. Basit düzeyde genelden öze doğru Alem (Kingdom) → Bölüm (Division) → Sınıf (Class) → Takım (Order) → Familya (Family) → Cins (Genus) → Tür (Species) olarak bitkiler sınıflandırılmaktadır. Bitkinin ortak özelliklerini paylaşan bitki türlerini içeren bir cins adı belirlenir. Örneğin, "Rosa" cinsi gül bitkilerini içerir. Cins adının ardından, belirli bir bitki türünü tanımlayan bir tür epiteti (epiteti, biyolojik isimlendirmede tür adını belirten ikinci kelimedir) eklenir. Bu genellikle Latince veya Latince kökenli bir kelime veya kelime öbeği olabilir. Örneğin, *Rosa canina*, "koyun gülü" anlamına gelir. Bitkinin bulunduğu daha büyük taksonomik grubu belirten bir aile adı belirlenir. Örneğin, gül bitkileri Rosaceae (gülgiller) familyasına aittir. Örnek isimlendirme: "Plantae" (Bitkiler Alemi) → Magnoliophyta (Kapalı Tohumlular) Magnoliidae (Manolya alt sınıfı) → Rosaceae (Gülgiller) → Rosa (gül) → *Rosa canina* (Kuşburnu) olarak isimlendirilmektedir (Şekil 7).

Plantae / Bitkiler Alemi	Regnum / Alem	
Magnoliophyta / Tohumlu bitkiler	Divisio / Bölüm	
Magnoliidae / Manolya alt sınıfı	Subclassis / Alt sınıf	
Rosaceae / Gül giller	Familia / Familiya	
Rosa / Gül	Genus / Cins	
Rosa canina / kuşburnu	Species / Tür	

Şekil 7. Bizim Bitkiler (<https://bizimbitkiler.org.tr/list.html>) web aracı kullanılarak *Rosa canina* bitkisinin sınıflandırılması örneği

Aynı ailede olan bitkiler benzer özelliklere sahip oldukları bilinmektedir. Örneğin Solanaceae (Patlıcangiller) ailesi içerisinde yer alan Patates (*Solanum tuberosum*) bitkisinin tohum kısmından elde edilen quercetin molekülü/fitokimyasalı bulunmaktadır. Aynı aile içerisinde yer alan Patlıcan (*Solanum melongena*) bitkisinin yaprağında quercetin molekülü bulunmaktadır. Benzer aile içerisinde yer alan farklı bitkilerin benzer özellik ve biyoaktif bileşik gösterdiği bilinmektedir (Şekil 8).



Şekil 8. Kuersetin (Quercetin) molekülüne ait PubChemden alınan 2 boyutlu ve 3 boyutlu yapısı (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280343>)

Çalışmamızda, doğal bir kaynaktan elde edilen biyoaktif bileşikler ve türevleri ile *T2DM*'yi tedavi edecek yeni biyoaktif bileşiklerin tanımlanması gerçekleştirilecektir. Benzer ailede yer alan biyoaktif bileşik temel alınarak yeni bileşik tasarlanmasında kullanılabilir olduğu düşünülmektedir.

Bitkiler, botanikte belirli karakteristik özelliklere sahip oldukları düşünülen ailelere göre sınıflandırılmaktadır. Bitkilerin familyalarına göre sınıflandırılması kompleks bir süreçtir ve her bir familyanın altında birçok tür ve cins bulunmaktadır. Bitkiler dünya genelinde farklı familyalara ayrılarak sınıflandırılmaktadır. Bitki familya sayısı ise yeni

bitkiler keşfedildikçe değişmektedir. Her familya altında çok sayıda bitki türü bulunmaktadır. Botanik araştırmalarında bitki sınıflandırması oldukça ayrıntılıdır ve bitki bilimciler tarafından sürekli olarak güncellenmektedir. Bu nedenle, bitki türlerini veya familyalarını kesin olarak sınıflandırmak için güncel botanik alanyazını takip etmek önemlidir.

2.2.1. Bitkilerin Hastalıkların Tedavisinde Kullanılması

Tıbbi bitkiler, birçok hastalığa karşı aktivite gösteren biyoaktif bileşikler olarak deneysel olarak kanıtlanmış bir dizi ikincil metabolite sahiptir (106). Doğal ürünler eski çağlardan beri hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır. (107). Klinik ilaçların çoğunluğunun kökeni doğal ürünlerden geldiği bilinmektedir. Yapılan alanyazın taramasında birçok farklı bitkinin hastalıkların tedavisinde alternatif olarak kullanıldığı görülmüştür. Örneğin *Phyllanthus emblica* (amlı) bitkisi, soğuk algınlığı ve ateşin tedavisinde, idrar söktürücü, müshil, karaciğer toniği, mide ilacı, onarıcı, ateş düşürücü ve saç toniği olarak ve bunlara ek olarak ülser ve hazımsızlığı önlemek için kullanılmaktadır (96). *Viscum combreticola* bitkisinin başta diyabet olmak üzere farklı hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (23). *Zanthoxylum chalybeum* bitkisi, diyabet tedavisinde kullanılmaktadır (108). *Phyllanthus emblica*, diyabetik komplikasyonları kontrol etmek için kullanılmaktadır (5). Bitkiler antidiyabetik, antikanser, antioksidan vb. olarak rahatsızlıklarda tedavi edici olarak kullanılmaktadır. Örneğin, *Momordica charantia*'nın antiobezite, antimikrobiyal, antinflamatuar ve antikanser özelliklerini gösterdiği bildirilen çalışmalar mevcuttur (110, 111). Benzer şekilde *Phyllanthus emblica* antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuar, antidiyabetik özellikler göstermektedir (96). *Galega officinalis*, diyabet semptomlarının tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (16). *Galega*'nin kan şekerini düşürme özelliği çok geçmiş dönemlerde (1920'li yıllarda) keşfedilmiştir (16). Benzer şekilde dut yaprakları dünya çapında şeker hastalığının tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (110). Tarih boyunca, farklı insanlar şeker hastalığını tedavi etmek için çeşitli bitki ilaçları kullanmışlardır (111).

Hastalıkların tedavisinde bitkiler, bitkilerin değişik kısımları ve değişik kullanım yöntemleri ile kullanılmaktadır. Geleneksel tıpta bazı bitkilerin yenilebilir ve yenilmeyen kök, gövde, yaprak, çiçek, meyve vb. gibi çeşitli kısımlarının antidiyabetik olarak kullanıldığını destekleyen çalışmalar mevcuttur (101, 110-113). Kullanım şekli olarak en çok dekoksiyon, çay tüketim ve infüzyon kullanımları yer almaktadır. Ayrıca yörelere göre

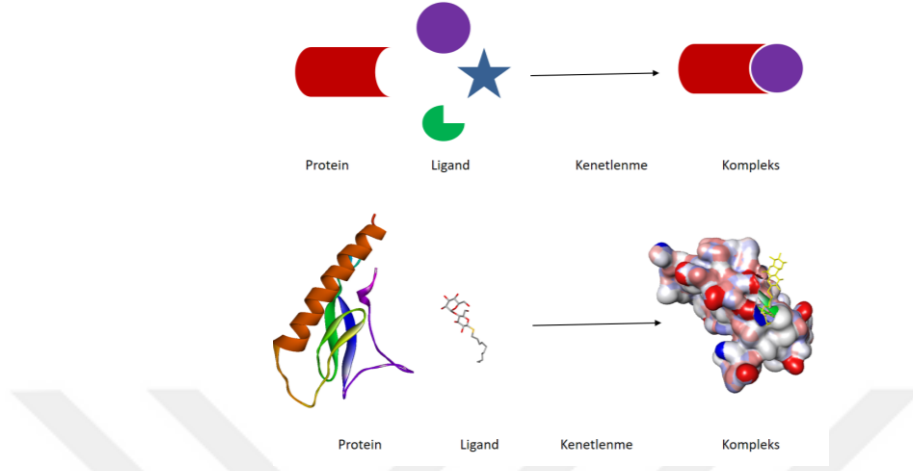
ezilerek, pişirerek, suyu sıkılarak, haşlanarak vb. şeklinde de kullanılmaktadır. Ancak bitkilerin yanlış kullanımları çeşitli olumsuz yan etkilerle ilişkilendirilmiştir (114). Çalışmada ele alınan *DM* tedavisinde birçok doğal bitkisel kökenli ilaçlar önerilmektedir (115). Günümüzde araştırmacılar *DM* tedavisinde öncelikle etkili, yan etki profili az olan tedavi edici ilaçların bulunması üzerinde durmaktadır. Bitkisel ilaçlar geleneksel olarak genel sağlığı ve refahı korumak için kullanılmaktadır (109). Bitkiler hastalıkların tedavilerinde farklı kullanımları ile bilinmektedir ancak bazı yan etkilerinden dolayı günümüzde bitki biyoaktif bileşiklerine yönelik çalışmaların arttığı görünmektedir. (114). Birçok tıbbi veya besleyici bitki ve bunların bileşenleri, yalnızca tedavi edici ajanlar olarak değil, aynı zamanda birçok kronik hastalığın zararlı etkilerini geciktiren ve azaltan önleyici ilaçlar olarak hareket edebildiği bilinmektedir (96). Araştırmacılar tıbbi bitkilerden elde edilen ve diyabete karşı tedavi edici özelliklere sahip bileşikler aramaktadır (4). Sentetik ilaçların yerini almak için şifalı bitkilerden elde edilen yeni antidiyabetik ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır (57).

2.3. Moleküler Kenetlenme Analizi

Moleküler kenetlenme, küçük bir molekül (ligand) ile reseptör olarak adlandırılan makromoleküler hedef arasındaki etkileşimi, bağlanma pozisyonları atomik düzeyde tahmin edilmesinde kullanılan bir yöntem olarak tanımlanmaktadır (116, 117). Bu analiz, biyoinformatik alanında önemli bir yeri olan bilgisayar destekli modern ilaç tasarımı önemli düzeyde kullanılmaktadır. En önemli avantajlarından biri ligand ve reseptör arasındaki yapı temelli etkileşimleri inceleyerek ilaç keşfini hızlandırmaktadır (8). Moleküler kenetlenme, bir bileşiğin bağlanma modunu ve hedef reseptör bölgesine bağlanma enerjisini tahmin etmeye yardımcı olan standart bir hesaplama aracıdır (118). Günümüzde ilaç tasarımı çalışmalarında ön koşul adımı olarak düşünülmektedir. İlaç keşfi ve moleküler modelleme uygulamalarında anahtar bir araç olarak kullanılmaktadır (119).

Moleküler kenetlenme, temelinde küçük bir molekül ile reseptör arasındaki anahtar-kilit bağlanma ilişkisinin araştırılmasında kullanılmaktadır (120, 121). Anahtar-Kilit kavramını ilk kenetlenme yöntemini öneren, 1984 yılında Fischer tarafından kullanılmıştır (122, 123). İki molekül veya moleküller arasındaki etkileşimleri inceleyen bir yöntem olarak kabul edilmektedir (124). Moleküller birbirine bağlanırken anahtar kilit uyumunu sağlayacak en optimal doğruluk değeri ile bağlanma konformasyonunu belirlemektedir (Şekil 9) (121). Analiz esnasında birden fazla farklı konformasyon belirlenerek en optimal

olan tahmin edilmeye çalışılmaktadır. Daha sonra bu en optimal bağlanmayı sağlayan yapı bir sonraki çalışmalara (in vivo veya in vitro) dahil edilmek üzere seçilmektedir. Kenetlenmeyi daha iyi anlamak için aşağıdaki görsel (Şekil 9) incelenebilir.



Şekil 9. Hedef ile ligand molekülünün kenetlenmesi (Şekil hazırlanırken (125) numaralı kaynaktan yararlanılmıştır)

Moleküller arasında etkileşim olup olmadığını in vivo veya in vitro ortamda belirleme çalışmaları zaman ve maliyet açısından araştırmacılara ekstra bir yük olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle kenetlenme analizi sayesinde bileşiklerin aktif formları veya anahtar kilit uyum ilişkisi in vitro veya in vivo ortamda belirlemeye göre in siliko olarak çok daha kısa sürede ve kolaylıkla belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu amaçla yeni bileşik keşfinde ve moleküller arasındaki etkileşimin incelenmesinde moleküler kenetlenme yöntemi in siliko olarak gerçekleştirilmektedir (126).

Yeni bileşik keşfinde veya bileşikler arasındaki etkileşim incelenmek istenildiğinde deneysel yöntemlere göre daha ekonomik, daha az zaman alıcı ve yöntem olarak kolay olması nedeniyle moleküler kenetlenme analizi, moleküllerin kompleks yapılarının tanımlanmasında tercih edilmektedir. Yeni bileşik ve ilaç keşfi için kenetlenme analizi bir tarama tekniği olarak kullanılmaktadır (126). Böylece bilimsel çalışmalar için önemli olan zaman ve maliyet kavramından tasarruf sağlanılmaktadır. Moleküler kenetlenme analizlerinin avantajları arasında maliyet, zaman, hata payının düşük olması, tutarlı sonuçların elde edilmesi, in vivo ve in vitro deney sayısının azaltılması görülmektedir.

Moleküler kenetlenme analizleri; protein-protein ve protein-ligand olmak üzere farklı şekilde gerçekleştirilmektedir. Her iki yöntemdeki amaç ligand ile reseptör

(hedef/protein) arasındaki etkileşimin tahmin edilmesidir. Bu çalışma kapsamında protein-ligand kenetlenme analizi tercih edilmiştir. Protein-ligand kenetlenmesinin amacı, bilinen üç boyutlu bir yapıya sahip bir proteine bir ligandın bağlandığında baskın bağlanma modunu/modlarını keşfedilmesidir.

Moleküler kenetlenme özet olarak makromolekül ve mikromolekül olarak isimlendirilen iki molekül (protein-ligand) arasındaki etkileşiminin in siliko olarak incelendiği süreçtir. Bu süreçte, ifade edilen makromolekül protein reseptörüdür. Mikromolekül ise bir inhibitör/aktivatör olarak hareket edebilen ligand molekülüdür. Yapılan alanyazın taramalarına göre moleküler kenetlenme yöntemi ilaç geliştirme çalışmalarında önemli bir araç olduğu yönündedir.

Sanal tarama işlemi olarak da adlandırılan moleküler kenetlenmede, moleküllerin aktif bağlanma bölgelerinin ve diğer parametrelerinin belirlenmesi gerekmektedir (15). Bu tarama tekniğinde birçok farklı kombinasyonlar denenerek amaç en kararlı yapıyı oluşturacak en optimal konformasyonu belirlemektir. Ligandlar reseptörün aktif bağlanma bölgesine kenetlenmektedir ve bağlanma enerjisi tahmin edilmektedir. Proteinlerin aktif bölgesinin bilinmesi kenetlenme analizinin daha verimli yapılmasını sağlamaktadır. Aktif bağlanma bölgesinin (aktif bağlanma bölgesi, proteinin spesifik bir ligandla etkileşime girmesini sağlayan belirli amino asit dizilimlerini içeren bölgeyi temsil etmektedir) belirlenmesi moleküler kenetlenme süresini azaltmaktadır ve ligand/lar hedeflenen bölgeye bağlanmaktadır. Proteinlerdeki aktif bölge ve bölgeleri belirlemeye yardımcı birçok program ve çevrimiçi araç vardır (127). Bunlara; GRID (128), POCKET (129), SURFNET (130), PASS (Spheres ile Varsayılan Aktif Siteler) (131) ve MMC (makromoleküler topografinin haritalandırılması) (122, 127) örnek verilebilir. Bunlara ek olarak aktif bölge AutoDock Tools, Discovery Studio, UCSF Chimera vb. yazılımları kullanılarak da belirlenebilir. Birden fazla olası konumlandırma/eşleştirme tahminleri yapılır, bunların arasından birbiri ile en iyi eşleşmesi söz konusu olan yapılar seçilmektedir. İki molekül birbirlerine bağlanma bölgelerinden bağlanarak kararlı bir kompleks yapı oluşturmaktadır. Moleküler kenetlenme analizinde önemli olan küçük molekülün proteinin aktif bölgesine bağlanması ve en düşük bağlanma enerjisine sahip olmasıdır. Bağlanma enerjisi en düşük ligandlar en iyi olarak kabul edilmektedir. Bir başka ifade ile bağlanma enerjisi ne kadar en düşük ise bağlanma afinitesi o kadar güçlüdür.

Moleküler kenetlenme çeşitli bilgisayar yazılımları aracılığıyla ilaç-protein, enzim-substrat, ilaç-nükleit asit, protein-nükleit asit, protein-protein etkileşimlerinin bağlanma modunu hesaplamayı yönelik kullanılmaktadır. Protein-Ligand kenetlenmesi, ligand ile reseptör (hedef/protein) arasındaki etkileşimi tahmin etmeyi amaçlamaktadır. Bu çalışma kapsamında protein-ligand kenetlenme analizi tercih edilmiştir. Protein-ligand kenetlenmesinin amacı, bilinen üç boyutlu bir yapıya sahip bir proteine bir ligandın bağlandığında baskın bağlanma modunu/modlarını keşfetmektir. Ligand ile protein arasında bir veya birden fazla hidrojen bağı kurulması etkileşimin kuvvetli bir etkileşim olduğu anlamına gelmektedir.

2.3.1. Moleküler Kenetlenme Formları

Moleküler kenetlenme analizinde reseptör ve ligandın hangi formda bulunduğu analizin hassaslığı için önem taşımaktadır. “Katı-Rigid” kenetlenme, “Yarı-Esnek- Semi-Flexible” kenetlenme ve “Esnek-Flexible” kenetlenme olmak üzere moleküler kenetlenme üç temel sınıfa/forma ayrılmaktadır (132). Reseptör ve ligand’ın durumunun seçim pozisyonuna göre birçok farklı kombinasyonda kenetlenme işlemi gerçekleştirilmektedir. Reseptörün esnekliği kenetlenme sürecinde önemlidir (132) fakat bazı zorluklarından dolayı daha çok reseptör’ün “katı”, ligand’ın esnek olduğu durum tercih edilmektedir. Çalışmalar reseptör ve ligandın her ikisinin de esnek olduğu şekilde yapılmak istenilir fakat bazı zorluklardan dolayı bu durum biraz daha geliştirilmeye ihtiyaç duymaktadır. Günümüzde daha çok reseptörün katı (sert-rigid) ve ligandın esnek olduğu durum tercih edilmektedir. Kenetlenme analizinde kullanılan yazılımların çoğu da kenetlenme analizini reseptörün katı, ligand’ın esnek olduğu durumlar için geliştirilmiştir. Reseptörün esnekliği, moleküler kenetlenme işlemi sırasında önemli olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada reseptörler “rigid”, ligandlar esnek olarak seçilmiştir.

2.3.1.1. Katı (Rigid) Kenetlenme

Katı Kenetlenme, kenetlenme sisteminin (reseptör ve ligand) yapısının değişmediği anlamına gelmektedir (132). Çalışmalarda çoğunlukla tercih edilmemektedir.

2.3.1.2. Yarı Esnek Kenetlenme (Semi-Flexible Docking)

Yarı Esnek Kenetlenme analizinde, ligandın yapısı değiştirilirken, sabit reseptörün yapısı değişmeden kalmaktadır. Bu proteinler veya nükleik asitler ve küçük ligand molekülleri gibi küçük moleküllerin ve makromoleküllerin yerleştirilmesi için uygundur

(132). Çalışmalarda daha çok yarı esnek kenetlenme tercih edilmektedir. Aslında en güzeli her ikisinin de esnek seçilip kenetlenme analizinin yapılmasıdır. Bu çalışma kapsamında da yarı-esnek kenetlenme tercih edilmiştir.

2.3.1.3. Esnek Kenetlenme (Flexible Docking)

Esnek kenetlenme genellikle moleküller arasındaki etkileşimi doğru bir şekilde incelemek için kullanılmaktadır (132). Yapılan çalışmalarda en iyi sonuç hem reseptörün hem de ligandın esnek olarak seçilmiş durumlarda yapılan kenetlenme olduğu bilinmektedir. Fakat esneklik durumunda yaşanan zorlukların nedeni günümüzde hala araştırılmaktadır (127).

2.3.2. Moleküler Kenetlenme Analizinde Kullanılan Yazılımlar

İlk 1982’de moleküler kenetlenme programının geliştirildiği bilinmektedir (132). Alanyazında, hem akademik hem de ticari kullanım için 60’tan fazla farklı moleküler kenetlenme aracı, programı ve yazılımı mevcuttur (117, 127, 132). Moleküler kenetlenme analizinde kullanılan yazılımların temelinde biyokimya ve moleküler biyolojideki karmaşık sistemlerin anlaşılması için ligand ile reseptör arasındaki serbest bağlanma enerjisini Van der Waals, hidrojen bağı, elektrostatik ve hidrofobik dahil olmak üzere moleküller arası çekim kuvvetlerinin toplam enerjisinin tahmini hesaplamaktadır (133). Kenetlenme analizinde kullanılan bu yazılımların birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları vardır. Moleküler kenetlenme analizlerinde akademik ve ticari olarak kullanılan bazı yazılımlara; AutoDock/Vina, DOCK, GOLD, FlexX, Glide, Surflex, Affinity, LigandFit, Discovery Studio (132), ZDOCK, pyDock, SwarmDock, HADDOCK (yarı esnek bir kenetlenme (134), 3D-Dock, FRED, SwissDock örnek verilebilir. Bu yazılımların çoğunda ligand yapısı esnek, proteinlerin yapısı ise esnek olmayan bir yapı olarak kabul edilmektedir. Bu durumda ligand, protein üzerindeki tüm konformasyonlarını denemekte ve en optimal bölgeyi seçerek en optimal bölgeye bağlanmaktadır. Bu yazılımlar içerisinde yaygın olarak kullanılan kenetlenme yazılımı öncelikle AutoDock (135) devamında DOCK (136), GOLD (137), FlexX (138), AutoDock Vina (139), ICM (140), Glide (141), Surflex (142), LeDock (143) ve Affinity (132, 144) yer almaktadır. Bu tez çalışması kapsamında AutoDock Vina kullanımı tercih edilmiştir.

AutoDock, ilaç molekülleri ve substrat gibi küçük moleküller ile protein etkileşimlerini tahmin etmek için kullanılan otomatik bir protein-ligand kenetlenme araçları

paketidir (145). Proteinin belirtilen hedef bölgesindeki ligand moleküllerinin etkileşimini analiz etmek için kullanılmaktadır (145). Autodock; en çok tercih edilen moleküler kenetlenme araçlarından bir tanesini oluşturmaktadır (146). Autodock Vina, moleküler kenetlenme, ilaç keşfi ve sanal tarama için kullanılan yüksek performans ile geliştirilmiş verimli doğruluğa sahip ve kolay kullanımı olan moleküler kenetlenme yazılımı olarak kullanılmaktadır. Autodock programından geliştirilmiştir ve Autodock'a göre daha hızlı çalışmakta ve bağlanma modu tahminlerinde daha yüksek güvenilirlikte sonuçlar sunmaktadır (139). AutoDock 4.2.6, yarı esnek kenetlenme için moleküler kenetlenme yazılımı olarak kullanılmaktadır (12, 139). AutoDock, Lamarck Genetik Algoritması (Lamarckian Genetic Algorithm (LGA)) kullanılmaktadır. AutoDock Vina, Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno algoritmalarını kullanılmaktadır. AutoDock yarı esnek kenetlenme yazılımı, AutoGrid ve AutoDock olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır (132).

Küçük moleküllerin reseptörlere bağlanma tahmini büyük bir öneme sahiptir. Bundan dolayı bağlanma tahminini en verimli ve kısa sürede yapmayı hedefleyen yazılımlar geliştirilmekte veya mevcut yazılımlar sürekli güncellenmektedir. Autodock/Vina moleküler kenetlenme simülasyonları için yaygın olarak kullanılan, ücretsiz, açık kaynaklı yazılımlardan biridir. Günümüzde teknolojik gelişmeler ve artan alanyazın bilgi birikimine bağlı olarak yeni kenetlenme analiz yazılımları ve programları geliştirilebilir olduğu düşünülmektedir. Ayrıca avantajı ve doğruluk derecesinin yüksek olması nedeniyle reseptör ve ligandın esnek olduğu yazılımların geliştirilmesine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Moleküler kenetlenme programlarının/yazılımlarının birbirine göre üstünlüklerinin değerlendirilmesinde bazı program veya yazılımlar kullanılmaktadır. Örneğin moleküler kenetlenme programların performans değerlendirmesini CAPRI (Critical Assessment of Predicted Interactions) altı ayda bir toplanarak yapmaktadır (147). Bazı araştırmacılar tarafından bu yazılımların karşılaştırmalı analizlerini yapmaktadır.

Moleküler kenetlenme programları, ligandın konformasyonlarını belirlenen sayıda iterasyonlar (farklı denenecek konformasyon sayısı) ile değerlendirilen her programın kendine özgü ve benzer kullandıkları arama algoritmaları göre gerçekleştirilmektedir (127). Moleküler kenetlenme programları, minimum enerjiye ulaşılan kadar ligandın yapısının özyinelemeli olarak değerlendirildiği bir arama algoritması gerçekleştirmektedir. Aday pozları elektrostatik ve Van Der Waals enerjilerinin toplamı olarak sıralamak için bir afinite puanlama işlevi, Gibbs serbest enerjisi (ΔG) [kcal/mol cinsinden toplam U]

kullanılmaktadır. Bu programlar aracılığıyla seçilen bileşikler içerisinde ligand taraması sonrasında moleküllerin bağlanma enerjisine göre en iyi bağlanma afinitesi/enerjisi gösteren bileşikler sonraki aşamalarda kullanılmaktadır. Bu çalışma kapsamında sanal tarama işlemi için ücretsiz yazılım olan AutoDock Vina yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

2.3.3. Moleküler Kenetlenme Analizinde Yapay Zeka

Yapay Zeka (YZ) (Artificial Intelligence (AI)) için tanımlanmış farklı tanımlar bulunmaktadır. Bu tanımlardan biri dijital bir makinenin genellikle akıllı varlıklar tarafından gerçekleştirilen görevleri yerine getirme yeteneği olarak tanımlanabilir (148). "Yapay zeka, bir makinenin, insanın öğrenmesine ve karar vermeye eşdeğer görevleri yerine getirme yeteneğini ifade eder." tanımı ise birçok araştırmacı tarafından kabul edilmiş tanımı oluşturmaktadır (148).

Farklı bilim alanlarında yapay zeka farklı amaçları yerine getirmek için kullanılmaktadır. Sağlık alanında biyoinformatiğin katkılarıyla birlikte hastalıkların teşhisine yardımcı olma, cerrahi müdahelerde kullanılma vb. görevleri yerine getirmek için kullanılmaktadır. 21. yy'da gelişen bilgi teknolojisinin ve bilgi birikiminin sağladığı avantajlar kullanılarak yapay zeka, etkin ve kullanışlı olarak birçok bilim alanında olduğu gibi sağlık alanında da kullanılmaktadır. Yapay zeka bu alandaki kullanımı hem umut verici hemde endişe verici olduğu düşünülmektedir. Birçok araştırmacı kendi alanına özgü YZ uygulamaları geliştirmektedir. Yinede de araştırmacılar YZ'nin gelecekteki yerinden endişe duymaktadır. Örneğin; araştırmacıların farklı soruları şuanda cevapsız kalmaktadır. Sağlık alanındaki sorulara örnek olarak YZ, hekimlerin yerine alacak mı? Tamamen YZ sistemlerine güvenilebilecek mi? Ve en önemlisi YZ dünyayı ele geçirecek mi vb. sorular yer almaktadır.

YZ'nin farklı uygulama alanları vardır. Bu kullanımlarına sağlık hizmetleri, otomotiv endüstrisi, perakende ve e-ticaret, eğitim, güvenlik ve savunma, doğal dil işleme ve konuşma tanıma vb. örnek verilebilir. Sağlık sektöründe yapay zeka uygulamaları, hastalık teşhisi, tedavi planlaması ve hasta bakımında önemli ilerlemelere yol açmaktadır. Sağlık alanındaki kullanımın tüm alanların kullanımından daha önemli olduğu düşünülmektedir. Günümüzde birçok hekim hastaların tedavi yöntemini planlar iken YZ uygulaması olan chatGPT'ten faydalanmaktadır. Henüz tamamen aldıkları yanıtlara güvenemeselerde belki de bundan 10 sene sonra tamamen YZ uygulamalarından gelen yanıtlara güvenerek önerilen yanıtlar hastalıkların tedavisinde protokol olarak kabul edilip

tedavilerde kullanılacaktır. Bazı durumlarda yardımcı kaynak olarak YZ uygulamaları sağlık alanında hastalık teşhisinde ön çıkarımlarında kullanılmaktadır.

Biyoinformatik alanında YZ kullanılarak geliştirilmiş olan en önemli gelişim olarak AlphaFold (<https://alphafold.ebi.ac.uk/>) görülmektedir. AlphaFold, DeepMind tarafından geliştirilen, yapısı bilinmeyen proteinlerin üç boyutlu yapılarını tahmin etmek için kullanılan bir YZ sistemidir. Protein yapı tahmini, proteinlerin amino asit dizilerinden üç boyutlu katlanma biçimlerini tahmin etme işlemidir ve biyolojinin en büyük zorluklarından biridir. AlphaFold, bu sorunu çözmek için derin öğrenme tekniklerini kullanarak, protein dizisini girdiler ve çıkış olarak da proteinlerin olası 3D yapılarını tahmin etmektedir. Örneğin, kenetlenme analizine dahil edilmek istenen bir proteinin kristalize edilmiş üç boyutlu yapısına sahip değil ise AlphaFold kullanılabilir. AlphaFold proteinin üç boyutlu yapısının tahmin edilmesinde kullanılmaktadır. SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu küresel bir salgın olan COVID-19 döneminde vaka sayılarında uzun zaman sonra artış olan ve yeni bir pandemik risk olarak görülen Maymun çiçeği virüsü (MPXV- Monkeypox Virus) için yapılan bir çalışmada, MPXV çekirdek sistein proteinazının protein yapısı, AlphaFold (149) kullanılarak tahmin edilmiştir (150). AlphaFold'a benzer bazı yapay zeka tabanlı biyoinformatik araçları ve projeleri: RoseTTAFold, trRosetta, D-I-TASSER, ProSPR, Cryo-EM and AI Tools ve EVcouplings vb. protein-protein etkileşimleri ve kompleks yapıları anlamada yer almaktadır. Bunlara ek olarak DeepVariant, Rosetta, BioBERT, Deep Genomics uygulamaları da örnek verilebilir. Bu projeler içerisinde yer alan EVcouplings protein-protein etkileşimleri ve kompleks yapıları anlamaya yardımcı olmaktadır. Çalışmamız sonucunda belirlenen fitokimyasallar kullanılarak yapay zeka destekli ilaç protein-ligand etkileşimini araştıran bir proje geliştirilebilir olduğu düşünülebilir. Bu bileşikler kullanılarak benzer ve daha güçlü etkileşimlere sahip yeni fitokimyasal türevlerinin geliştirilmesinde YZ kullanılabilir. Ayrıca moleküler kenetlenme analizi, yapay zeka ile entegre edildiğinde, doğru ve hızlı tahminler yapılmasını sağlayarak daha etkili ilaç adaylarının belirlenmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda, yapay zeka (YZ) ilaç geliştirmede popüler bir konu haline gelmiştir. Bilgisayar destekli tasarım ilaç geliştirmeyi hızlandırmış ve başarı oranını artırmıştır; bu YZ'nin ilaç geliştirmede popüler bir konu haline gelmesiyle yakından ilişkilidir.

Günümüzde yapay zeka kullanılarak *T2DM* hastalığının tedavisine, teşhisine yönelik yeni stratejiler geliştirilmektedir. Bunlara örnek olarak AI-HEALS Program (151), Chest X-Ray Analysis, Skin Scanner Using AI, Implantable Device for Insulin Production verilebilir.

2.4. ADME/T Tahmini

ADMET; Emilim, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon ve Toksisite anlamına gelmektedir. Emilim, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon ve Toksisite, vücuda alınan maddelerin vücuda alındığı andan vücuttan atıldığı ana kadar olan sürecini içermektedir. İnsan vücuduna alınan maddeler aşağıdaki şekilde (Şekil 10) verilen süreçleri takip ederek ilerlemekte ve sonra vücuttan atılmaktadır.



Şekil 10. ADME/T parametreleri

İlaç tasarımının erken aşamalarında etki faktörü olmasına rağmen, sonuçta farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi, ilacın insan vücudundaki davranışını incelemek için gereklidir (96). Farmakokinetik ilaçların vücutta zaman içerisindeki hareketini inceleyen bilim dalıdır. ADMET analizi, ilaç adayı moleküllerin, ilaç adayı benzerliğini ve farmakokinetik özelliklerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (152-154). Klinik deneylerden önce ADMET analizin yapılmasına günümüzde önem gösterilmektedir. Klinik deneyler yoluyla ilaç geliştirme hem yüksek maliyet (154) gerektirir hem de başarısızlık ile sonuçlanabilmektedir (155). Bu analizin amacı, in vitro veya in

vivo ADMET deneylerinin genel sayısını azaltmanın yanında, klinik araştırmalarda en uygun molekül üzerinde odaklamayı sağlamaktır (156). ADMET analizlerinin gerçekleştirilmesi maliyet oranını dūřürmekte, klinik deneylerde başarısız olan bileşiklerin sayısını ve genel başarısızlık oranını azaltmaktadır (157). Bir başka ifade ile analizin amacı kaynakların potansiyel ilaç adaylarına odaklanmasına izin veren ilaç geliştirmenin erken aşamalarında zayıf ilaç adayları üzerinde odaklanmayı engellemektedir (158, 159). İstenmeyen farmakokinetik özellikler ve kabul edilemeyen toksisite, klinik deneylerde ilaç adaylarının başarısız olmasının ana nedenleri arasında yer almaktadır (159).

Kimyasalların ADMET özelliklerinin deneysel olarak değerlendirilmesi maliyetli ve zaman alıcı olduğu bilinmektedir (159). Araştırmacılar, başarısızlığın önüne geçebilmek adına, ADMET ile birlikte iyi bir güç dengesine sahip uygun adayların seçilmesini bilimsel bir ihtiyaç olarak görmektedir. Bu amaçla klinik öncesi ADME özelliklerinin incelenmesi, kaynakların potansiyel ilaç adaylarına odaklanmasına izin vererek, ilaç geliştirmenin erken aşamalarında zayıf ilaç adaylarını ortadan kaldırmaktadır (160). Sentezlenen ilaçların çoęu, ADMET'leri ilaç benzerliği, ilaç skoru ve biyoaktivite profili hakkında yetersiz bilgi nedeniyle başarısız olduğu bilinmektedir. Ayrıca bazen kullanılan organizmanın acı çekmesine neden olan hayvanların kullanımını da içermektedir (157). Hayvan haklarında hayvanların acı çekmesi istenilen bir durum değildir. ADMET analizi klinik araştırmalarda başarısızlık oranı azaltılmakta, maliyet oranları dūřürölmekte, zamandan tasarruf sağlamakta ve gereksiz hayvan kullanımının/israfının önüne geçmektedir. Bu nedenle in siliko olarak gerçekleştirilen ADMET analizleri, zaman, maliyet, iř yükü ve en uygun bileşikleri belirleme açısından araştırmacılara çeşitli olumlu avantaj sağlamaktadır. Analiz sonucunda en uygun seçilen bileşikler/moleküller klinik deneylere taşınmaktadır.

ADME/T analizinin önemi molekülün klinik deneylere girme ve klinik deneylerden başarılı geçme şansını artırarak ilgili ilaç adayı molekülü üzerine yoğunlaşmayı sağlamaktadır. Hesaplamalı programlar aracılığıyla, bir farmakolojik bileşiğin emilimini, dağılımını, metabolizmasını ve atılımını tahmin etmek veya değerlendirmek mümkündür. Moleküllerin farmakokinetik özellikleri aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır (Tablo 10).

Tablo 10. Moleküllerin farmokokinetik özellikleri

Özellikler	Kriter Aralığı
Temel fizikokimyasal özellik	○ LogP (ayrılım katsayısı) (log mol/L) ▪ Optimal: $0 < \text{LogP} < 3$ ▪ $\text{LogP} < 0$: zayıf lipit çift tabaka geçirgenliği ▪ $\text{LogP} > 3$: zayıf sulu çözünürlük ○ Papp (Caco-2 geçirgenlik) (cm/s) ▪ Optimal: daha büyük -5.15 veya -4.70
Emilim	○ HIA (İnsan Bağırsak Emilimi - Human Intestinal Absorption -) (%) ▪ > 0.5: HIA + ▪ < 0.5: HIA -
Dağılım	○ PPB (Plazma protein bağlanması) (%) ▪ 90%: Proteinlere yüksek oranda bağlanan ve terapötik indeksi düşük olan ilaçlarda anlamlıdır ○ KBB (Kan Beyin Bariyeri-Blood brain barrier) (%) ▪ ≥ 0.1: KBB + ▪ < 0.1: KBB -
Metabolizma	○ CYP1A2-İnhibitör ○ CYP1A2-Substrat ○ CYP3A4-İnhibitör ○ CYP3A4-Substrat ○ hERG (hERG engelleyiciler)
Toksosite	○ H-HT (İnsan Hepatotoksitesi) ○ AMES (Ames mutajenitesi)

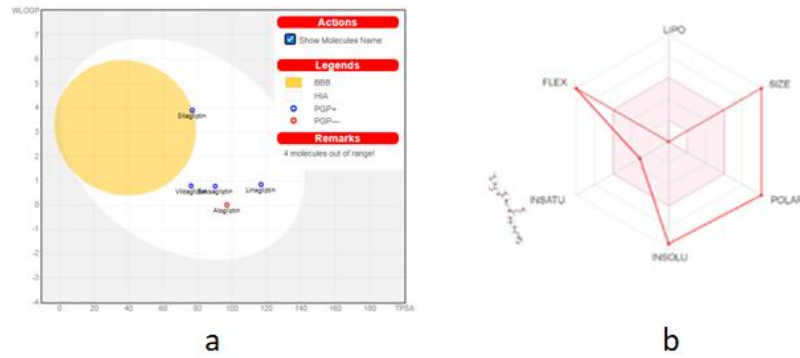
2.4.1. ADMET Analiz Araçları

ADMET özelliklerinin tahmin edilmesine yardımcı çevrimiçi araçlar, yazılımlar veya programlar geliştirilmiştir (153). Bunlara, admetSAR, PreADMET, SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>), pkCSM, Molinspiration örnek verilebilir. Bu programlar in siliko ilaç benzerliği çalışmalarının ön adımını kolaylaştırmaktadır (159). ADMET profillerinin tahmin edilmesinde ve analizinde kullanılan (161) bu programların, ilaç keşfi ve ADMET profillerinin tahmininin doğruluğu için kritik öneme sahip olduğu bilinmektedir (162). Ayrıca bu programlar moleküllerin fizikokimyasal özelliklerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. PreADMET sunucusu (<http://preadmet.bmdrc.org/>) ve SwissADME

(<http://www.swissadme.ch>) kullanılarak, farmakolojik olarak ilgili özellikler kolaylıkla tahmin edilmektedir (161). Hesaplamalı programlar aracılığıyla, bir farmakolojik bileşiğin emilimini, dağılımını, metabolizmasını ve atılımını tahmin etmek veya değerlendirmek mümkündür. ADMET analizlerinin yapılmasına imkan sağlayan ve bu çalışma kapsamında kullanılan araçlara aşağıda yer verilmiştir.

2.4.2. SwissADME

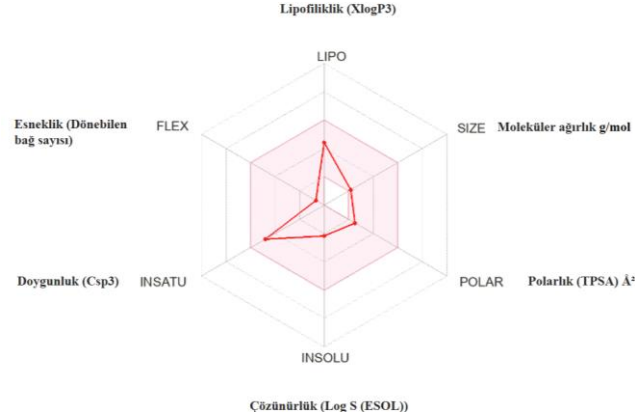
SwissADME, klinik deneylere devam etmek için küçük moleküllerin fizikokimyasal özelliklerini, emilimini, dağılımını, metabolizmasını, eliminasyonunu, farmakokinetiğini, ilaç benzerliği, tıbbi kimyaya uygunluğunu değerlendiren ve ilgili parametrelerin tahminini sağlayan bir yazılım aracıdır (157, 160, 163). İlaç keşfini desteklemek için araştırmacıya molekül ile ilgili özellikleri (fizikokimyasal özelliği, su çözünürlüğünü, farmakokinetik özelliği, lipofilikliği, ilaç benzerliği ve tıbbi kimyası vb.) içeren bilgileri sunmaktadır (164). Esneklik, lipofiliklik, doyumluk, boyut, polarite ve çözünürlük gibi en önemli olan altı fizikokimyasal özelliği dikkate almaktadır. Bunların yanında ilaç olabilirliğinin hızlıca değerlendirilmesi sağlayan Boiled-egg grafiği (Şekil 11.a) ve Biyoyararlanım radarı (Şekil 11.b) da araştırmacıya sunmaktadır.



Şekil 11. (a). Boiled-egg grafiği ve (b). Biyoyararlanım radarı
(<http://www.swissadme.ch/index.php>)

Boiled-egg grafiği, WLOGP ve TPSA'yı dikkate alarak moleküller hakkında hızlı, verimli bir çıkarım yapmayı sağlamanın yanında pasif GI absorpsiyonunu tahmin edilmesine yardımcı olan görseli sunmaktadır (Şekil 11 a). TPSA değeri molekülün vücut tarafından rahatça kullanılabilirliğinin bir göstergesidir. Bu değer 140 Å² den büyük olması hücre membranlarından geçişi zorlaştırdığı bilinmektedir. Burada en iyi emilim gösteren

moleküller egan yumurtası olarak tanımlanan eliptik bölge içerisinde yer almaktadır (164, 165). Bu bölge dışına düşen moleküller genelde tercih edilmemektedir. Egan yumurtası içerisinde sarı ve beyaz olmak üzere iki alan yer almaktadır. Bu alan "Boiled-Egg-Haşlanmış Yumurta", küçük moleküllerin lipofilitesini ve polaritesini hesaplayarak oluşturulmaktadır. HIA (beyaz alan) ve KBB (sarı alan) geçirgenliğine ilişkin tahminler Boiled-egg modeline bakılarak yapılmaktadır (157). Boiled-egg grafiği pratik olarak molekül/ler hakkında yorum yapmayı sağlamaktadır. Sarı alan (Yumurta Sarısı) - KBB: beyne nüfuz etme olasılığı en yüksek olan moleküllerin fizikokimyasal alanını temsil etmektedir (164, 165). Beyaz alan - HIA: gastrointestinal sistem tarafından emilme olasılığı en yüksek olan, moleküllerin fizikokimyasal alanını temsil etmektedir (165). GI yolu tarafından daha fazla absorpsiyona sahip moleküllerin alanı olarak bilinmektedir (164). Eliptik bölge dışarısında bulunan, Gri bölge, Düşük absorpsiyon ve sınırlı beyin geçirgenliği kategorisine giren molekülleri ifade etmektedir (166). Grafiğin kenarında bulunan "Legends" kısmında bulunan renkler; Gri alanda Kırmızı Nokta, molekülün gastrointestinal sistem tarafından emilim/absorbe gösteremediği ve dolayısıyla kan beyin bariyerinden geçemediğini ifade etmektedir. Beyaz alanda Kırmızı Nokta, ise gastrointestinal emiliminin/absorpsiyonun yüksek olduğu fakat molekülün kan beyin bariyerinden geçemeyeceği ifade etmektedir. Sarı alanda Kırmızı Nokta ise molekülün gastrointestinal emiliminin/absorpsiyonun yüksek ve kan beyin bariyerinden rahatça geçebildiği ifade etmektedir. Burada bilinmesi gereken önemli bir nokta ilaçların molekül büyüklüğü ile absorpsiyon hızları ters orantılı olduğudur, molekül büyüdükçe absorpsiyon hızı düşmekte, molekül küçüldükçe absorpsiyon hızı artmaktadır. Geçirgenlik glikoproteini (P-gp) substratı, biyolojik zardan aktif akışı değerlendirmek için kullanılmaktadır (157). Molekülün biyolojik zarlardan aktif akış yeteneği P-glikoprotein (PGP) olarak tahmin edilmektedir (166). Aşağıda görselde SwissADME biyoyayarlanım radarı görseli verilmiştir (Şekil 12).



Şekil 12. SwissADME biyoyayarılanım radarı (<http://www.swissadme.ch/index.php>)

Biyoyayarılanım radarı LIPO (lipofilite) (-0.7 ile +5.0 aralığında), SIZE (moleküler boyut) (150 g/mol ile 500 g/mol aralığında), POLAR (polarite), FLEX (esneklik) (0-9), INSATU (doygunluk) (0.25 ile 1 aralığında), INSOLU (çözünürlük) (0 ile 6 aralığında) gibi altı fizikokimyasal özellik dikkate alarak oluşturulmaktadır (157). Burada renkli bölge oral biyoyayarılanım için uygun fizikokimyasal alanı oluşturmaktadır. Bu radar ilgilenilen moleküllerin ilaç benzerliği özellikleri (altı özellik) için hızlıca bir ön bakış sağlamaktadır. Güzel uyum için bu radarın pembe alan sınırları içerisinde oluşması beklenmektedir. Pembe alan dışında küçük sapmalar bazı durumlarda kabul edilebilir olduğu düşünülmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızın yöntemi aşağıdaki adımları takip edilerek tamamlanmıştır. Bu adımların her biri sırası ile ilgili alt başlıkta ve ilgili alt başlıkta kullanılan yöntemler açıklanmıştır.

Adımlar:

1. Protein Hedeflerin (Reseptörlerin) Belirlenmesi,
2. Bitkilerin ve Bileşiklerinin Belirlenmesi,
3. Ligandların Belirlenmesi,
4. Moleküler Kenetlenme Analizine Hazırlanması,
5. Aktif Bağlanma Bölgelerinin Belirlenmesi,
6. Moleküler Kenetlenme Analizi,
7. İlaç Olabilirliğinin Değerlendirilmesi,
8. ADMET Analizi,
9. Sonuçların Değerlendirilmesi,
10. Kopleks Yapıların Görselleştirilmesi, Etkileşim Alanlarının Gösterilmesi.

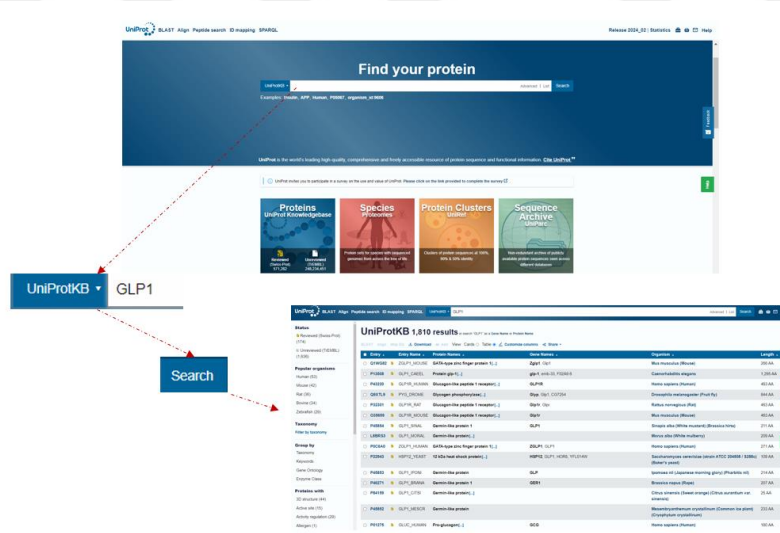
3.1. Protein Hedeflerin (Reseptörlerin) Belirlenmesi

Vücudun yeterli miktarda insülin üretemediği, hiperglisemi, hipertansiyon, ateroskleroz vb. gibi anormal durumlarla sonuçlanan *T2DM* (167), insülin salgılanması ve insülin etkisindeki kusurlardan ve inkretin etkilerini düzenleme yeteneğinin bozukluğu ile karakterize edilen bir hastalıktır. İnsülin salınımının artırılmasında etkili olan GLP-1 RA ve DPP-4 inhibitörlerinin her ikisi de inkretin artırıcı tedavi seçeneği içerisinde kullanılmaktadır.

Çalışmamızda GLP-1 RA ve DPP-4 inhibitörleri hedef (reseptör, büyük molekül) olarak belirlenmiştir. Hedef proteinlerin belirlenmesinde alanyazın, UniProt (<https://www.uniprot.org/>) ve Protein Veri Bankası (Protein Data Bank-PDB) (<https://www.rcsb.org>) veritabanları kullanılmaktadır. UniProt, protein bilgi kaynağı veritabanıdır (168). Bu veritabanı büyük ve farklı kaynaklardan gelen bilgilerin depolanması ve birbirine bağlanması için merkezi bir kaynak olarak protein dizisi ve fonksiyonel açıklamaların kapsamlı kataloğunu oluşturmaktadır (169). UniProt'un bileşenlerinden biri olan Bilgi Bankası (UniProtKB), birden fazla kaynağa çapraz referanslar içeren entegre protein bilgileri için merkezi bir erişim noktası olan, ustalıkla seçilmiş bir veritabanıdır

(169). PDB, biyolojik makromoleküllerin üç boyutlu (3B) yapılarını arşivlemek amacıyla 1971 yılında kurulmuştur (170). Bu veri bankası, proteinlerin ve nükleik asitlerin (DNA, RNA) deneysel olarak belirlenmiş yapılarını bünyesinde barındırmaktadır.

UniProt (<https://www.uniprot.org/>) kullanılarak protein belirlenmesinde Şekil 13'te verilen UniProt anasayfası kullanılmaktadır (Şekil 13). Burada “UniProtKB” yanında bulunan metin kutucuğuna araştırılmak istenen protein ismi yazılmaktadır ve “search” butonuna tıklanılmaktadır. Search sonrasında sonuçları “Cards” ve “Table” olarak nasıl görüntülenmesi istenildiği sorulmaktadır. “Cards” ve “Table” biri seçilmektedir ve “View results” tıklanarak sonuçlar görüntülenmektedir. Gelen sonuçlar içerisinde ilgilenilen protein ve organizmasına göre seçim yapılmaktadır. Seçim sonrasında sol köşede bulunan “Structure” seçilmektedir ve “Structure” başlığı altında protein listesi gelmektedir. Burada kaynak olarak “PDB” ve Method olarak “X-ray” seçilerek ilk filtreleme yapılmaktadır. Filtreleme sonrasında kalan proteinler içerisinde çözünürlüklerine ve içerisinde ligand yapısının olmasına özen gösterilerek çalışılmak istenen protein veya proteinler belirlenmektedir.



Şekil 13. UniProt anasayfa görünümü (<https://www.uniprot.org/>) ve protein belirleme

Protein Veri Bankası (Protein Data Bank-PDB) (<https://www.rcsb.org/>) kullanılarak protein belirlenmesinde aşağıda Şekil 14'te verilen PDB anasayfası kullanılmaktadır (Şekil 14). “3D Structures” kısmına araştırılmak istenen protein ismi yazılır ve search edilmektedir. Burada UniProt'a kıyasla daha fazla protein gelmektedir. Sayfanın sol köşesinde bulunan

“Refinements” kısmı kullanılarak gelen sonuçlar filtrelenerek araştırma kapsamına veya çalışılmak istenen proteine göre özelleştirilmektedir.



Şekil 14. PDB anasayfa görünümü (<https://www.rcsb.org/>)

Çalışmamızda inkretin bazı tedavi seçeneğine ait diyabetik proteinlerin elde edilmesinde hem UniProt hemde PDB kullanılmıştır. Belirlenen proteinler içerisinde yer alan ligand molekülleri kontrol ligand olarak kullanılmıştır. Çalışma kapsamında önceliğimiz GLP-1 RA ve DPP-4 hedeflerine yönelik geliştirilmiş ve kullanılan ilaçlar ile etkileşimde bulunan ligandların kontrol grubu ligand olarak belirlenmesidir. *T2DM* hastalığının tedavisinde kullanılan GLP-1 RA ve DPP-4 inhibitörlerine karşılık gelen ilaçlar aşağıda tabloda verilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. *T2DM* tedavisine yönelik kullanılan hedefler ve bunlara karşılık gelen ilaç grupları

Protein (Hedefler)	Kontrol Grubu (Ligandlar)
GLP-1 RA	Eksenatid (Exenatide) (2005),
	Liraglutid (Liraglutide) (2010),
	Dulaglutid (Dulaglutide) (2014),
	Liksisenatid (Lixisenatide) (2015),
	Semaglutid (Semaglutide) (2017-2019).

Tablo 11. (Devam)

Protein (Hedefler)	Kontrol Grubu (Ligandlar)
DPP-4 i	Sitagliptin (2006), Vildagliptin (2008), Saksagliptin (Saxagliptin) (2009), Alogliptin (2010), Linagliptin (2011).

Bu tabloda verilen hedef proteinlere yönelik kontrol ligandları, protein ile kompleks halinde bulunan ilaç moleküllerin seçilmesi planlanmıştır. Ancak yukarıda tabloda verilen proteinler ile ilaç grupları arasında kompleks yapısı olmayan proteinler mevcuttur. Bu durumda protein içerisinde yer alan ligand kontrol grubu ligand olarak seçilmiştir.

3.1.1. GLP-1 Reseptörünün Belirlenmesi

Reseptör olarak seçilmesi planlanan proteinlerin moleküler yapısı yukarıda açıklanan RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>) ve UniProt (<https://www.uniprot.org/>) kullanılarak belirlenebilir. RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>) veritabanı kullanılarak belirlenmesinde araştırmak istenen proteine yönelik anahtar kelime/kelimeler kullanılarak tarama yapılabilir. Örneğin; bu veritabanında anahtar kelime olarak "GLP-1", "GLP-1 RA", GLP-1 receptor agonist" yazılarak tarama yapılmıştır. Tarama sonucunda birden fazla farklı ID'lere sahip farklı 3B yapıları içeren moleküller gelmiştir. PDB sayfasında arama kısmına ilgili anahtar kelimeler girilerek arama yapıldığında, "Search Summary" kısmında sorgu kelimesi ile eşleşen farklı sayıda protein sayısı gelmektedir. Örneğin;

- "GLP-1" sorgu kelimesi ile tarama yapıldığında toplam 214.458 yapı sorgu kelimemiz ile eşleşmiştir (This query matches 214.458 Structures.).
- "GLP-1 RA" sorgu kelimesi ile tarama yapıldığında toplam 474 yapı sorgu kelimemiz ile eşleşmiştir (This query matches 474 Structures.).
- "GLP-1 receptor agonist" sorgu kelimesi ile tarama yapıldığında toplam 214.458 yapı sorgu kelimemiz ile eşleşmiştir (This query matches 214.458 Structures.).

Gelen bu sorgu sonuçları PDB sayfasının sol tarafında bulunan "Refinements" kısmı kullanılarak arama/tarama özelleştirilebilmektedir. Çalışmamız kapsamında

“Refinements” kısmında bulunan “Scientific Name of Source Organism (“Homo sapiens”)", “Experimental Method (“X-RAY Diffraction -X-ray kırılımı”)", “Refinement Resolution - arıtma çözünürlüğü (Å) (“1.80 – 3.0” aralığı)” ve “Polymer Entity Type (Protein)” alt seçenekleri kullanılarak gelen sonuçlarının filtrelenmesinde/özelleştirilmesi yapılmıştır. Bu filtrelemelere uygun moleküller, yapılan bilimsel çalışmalarda moleküler kenetlenme analizinde hedef olarak kullanılmak üzere seçilmektedir. Böyle bir filtrelemede çok sayıda protein belirlenebiliyor. Ancak bunların belirlenmesi UniProt’a göre daha uzun ve meşegatli bir süreci oluşturduğu düşünülmektedir. Bunun yanısıra daha basit, kolay ve kullanışlı olarak UniProt kullanılarak da araştırılan hedef ile ilişkili proteinler belirlenmektedir. Uniprot daha spesifik olarak istenilen yöntem ve yapıdaki proteinlerin belirlenmesi sağlamaktadır. RCSB PDB veritabanına benzer anahtar kelime kullanılarak UniProt veritabanında tarama yapılmıştır. UniProt anasayfasında bulunan UniProtKB kısmına araştırılmak istenen protein ismi yazılmıştır. Gelen arama sonucunda araştırmaya dahil edilmek istenen organizma seçilerek bu organizmaya ait farklı çözünürlük değerlerine sahip proteinlerin PDB yapıları elde edilmiştir. UniProt kullanılarak protein PDB yapılarının belirlenmesi, Öncelikle “GLP1” sorgu ifadesi ile arama yapılmıştır. Arama sonucunda gelen sonuçlardan çalışma kapsamında dahil edilecek Glucagon-like peptide 1 receptor (Homo sapiens (Human)) proteini seçildi. Glucagon-like peptide 1 receptor” proteini için kaynak olarak “PDB” ve yöntem olarak “X-Ray” seçilerek farklı PDB yapıları belirlenmiştir. Bu belirlenen proteinlerin çözünürlükleri 1.80 Å-3.00 Å aralığında değişmektedir. Proteinler belirlenirken düşük çözünürlükte olması istenmektedir.

3.1.2. DPP-4 İnhibitörlerinin Reseptörünün Belirlenmesi

DPP-4 inhibitörü için diyabetik hedef proteinin belirlenmesinde GLP-1 RA için hedef proteinlerin belirlenmesinde kullanılan yöntemle benzer adımlar kullanılarak belirlenmektedir. Daha spesifik proteinlerin belirlenmesinde kolaylık sağladığı için UniProt kullanılarak proteinler belirlenmiştir. UniProt kullanılarak protein PDB yapılarının belirlenmesi, öncelikle “DPP-4” sorgu ifadesi ile arama yapılmıştır. Arama sonucunda gelen sonuçlardan organizması “Homo sapiens” olan ve çalışma kapsamında dahil edilecek “Dipeptidyl Peptidase 4” proteini seçilmiştir. Bu seçim sonrası gelen sonuçlardan yapının kaynağı olarak “PDB” ve yöntem olarak “X-Ray” seçilerek PDB yapıları belirlenmiştir. Bu proteinlerin arıtma çözünürlüğü (Refinement Resolution) (Å) çözünürlüğü “1.77 Å – 2.60 Å” aralığında değişmektedir.

Aynı proteinlerin belirlenmesinde RCSB PDB veritabanı da kullanılmıştır. RCSB PDB veritabanında "DPP-4" reseptörü için tarama yapıldığında birden fazla farklı ID'lere sahip farklı 3D yapılara sahip birden fazla protein bulunmaktadır. Bu moleküller içerisinde filtreleme işlemi yapılarak DPP-4 için proteinler belirlenmiştir. Veritabanından hedef belirlenirken farklı anahtar kelimeler kullanılabilir. Çalışmamızda tarama yapılırken RCSB PDB sayfasında "DPP4, "DPP-4", "DPP-4 inhibitör" yazılarak tarama yapılmıştır. Filtreleme yapılırken kaynak organizmasının bilimsel adı "Homo sapiens", deneysel yöntem olarak "X-RAY Diffraction -X-ray kırılımı", arıtma çözünürlüğü (Refinement Resolution) (Å) çözünürlüğü "1.5 Å - 3.0 Å" aralığında seçilmiştir. Bu seçime uygun DPP-4 molekülleri hedef protein olarak belirlenmiştir.

3.2. Bitkilerin ve Bitki Bileşiklerinin Belirlenmesi

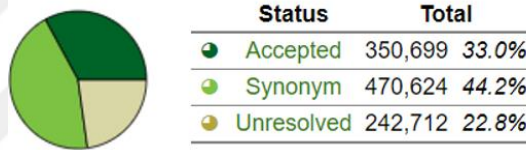
Çalışmadaki amacımız antidiyabetik etkisi olduğu bilenen bitkilerin belirlenmesi ve bu bitkilere ait bileşiklerin belirlenmesi sonucunda yeni ilaç adayı bitki bileşiklerinin/moleküllerin önerilmesi ve moleküler mekanizmalarının incelenmesidir. Antidiyabetik bitkilerin etki mekanizması hakkında çok az şey bilinmektedir, bu da onların standart diyabet bakımında kullanılmalarını engellemektedir (171). Bitkilerin belirlenmesinden bitkilere ait fitokimyasallarının belirlenmesine kadar ki süreçte yapılan işlemler aşağıdaki tabloda (Tablo 12) özetlenmiştir.

Tablo 12. Bitkiler üzerinde yapılan işlemler

1. Bitkilerin belirlenmesi
• Alanyazın taraması
2. Bitkilerin sınıflandırılması, Türkçe İsim Karşılıklarının Yazılması, Bilimsel İsimlerinin Yazılması
• Alanyazın taraması
• Veritabanı kullanılarak
3. Hastalık ile ilişkili olan bitkilerin belirlenmesi,
• DLAD4U kullanılarak
4. Bileşiklerin belirlenmesi
• Alanyazın taraması
• Veritabanları kullanılarak
5. Fitokimyasal kütüphanesinin oluşturulması

3.2.1. Bitkilerin Belirlenmesi ve Bitkilerin Sınıflandırılması

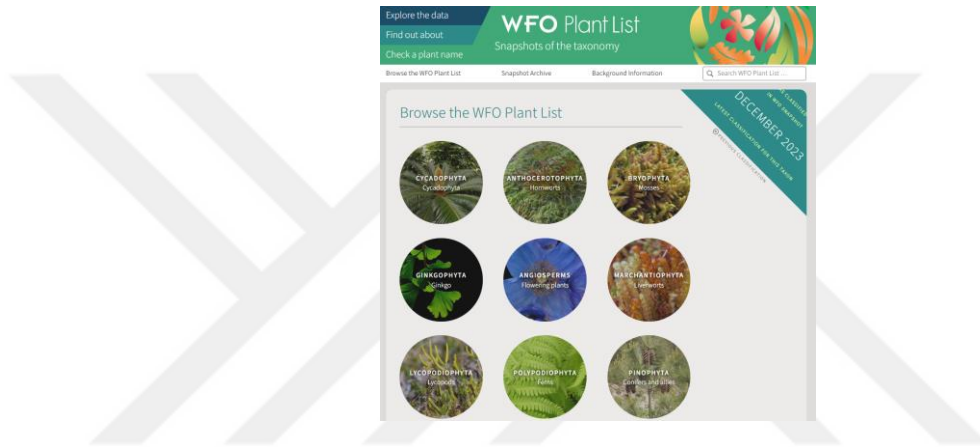
Araştırma kapsamına uygun bitkilerin belirlenmesinde alanyazın taraması kullanılmıştır. Belirlenen bitkilerin bilimsel tür isimleri The PLANT List veritabanı (<http://www.theplantlist.org/>), WFO Plant List (<https://wfoplantlist.org/>) ve Bizim Bitkiler (<https://bizimbitkiler.org.tr/list.html>) web sayfaları kullanılarak belirlenmiştir. Günümüzde The PLANT List veritabanı erişimi kapatılmıştır. Ancak bu çalışma kapsamında bilimsel tür isimlerinin belirlenmesi aşamasında aktif olarak kullanılmaktaydı. The Plant List veri tabanına “<http://www.theplantlist.org/>” adresi kullanılarak erişim sağlanmaktadır. 2002-2010 Küresel Bitki Koruma Stratejisinin (GSPC) Hedef 1'ine yanıt olarak botanik topluluğu tarafından üretilen bilinen tüm bitki türlerinin bir çalışma listesini sunmaktadır. The Plant List, 1.64.035 türlerin bilimsel bitki isimleri sıralamasını içermektedir. Bunların 350.699'u kabul edilen tür isimleridir (Şekil 15).



Şekil 15. The PLANT List veritabanında bulunan bitki sayısı (<http://www.theplantlist.org/>)

Günümüzde Ekim 2023 yılında bu veritabanı yerine WFO Plant List (<https://wfoplantlist.org/plant-list/>) kullanılmaktadır (Şekil 16). Bu veritabanı The Plant List yerine geliştirilmiştir. The Plant List veritabanına Ocak 2024 yılında erişim sağlanamamaktadır. World Flora Online (WFO), Bitki Listesi, damarlı bitkiler (çiçekli bitkiler, kozalaklı ağaçlar, eğrelti otları ve bunların müttefikleri) ve briyofitlerin (yosunlar, boynuzotları ve karaciğerotları) en kapsamlı ve yetkili listesini araştırmacıya sunmaktadır (<https://wfoplantlist.org/>). WFO Bitki Listesi, tüm taksonlar için (aileler, cinsler, türler vb.) kabul edilen bilimsel adı, taksonun bulunduğu tüm eşanlamlılara bağlantılar ve her birinin sınıflandırmadaki konumunu sağlamaktadır (<https://wfoplantlist.org/>). Küresel Bitki Koruma Stratejisinin Birinci Hedefi, 2020 yılına kadar bilinen tüm bitkilerin çevrimiçi florasını tamamlamaktı, bu hedefe ulaşmak için, 36 katılımcı kurumun dahil olduğu Dünya Flora Konseyi oluşturulmuştur (172). WFO Plant List (World Flora Online Plant List), dünya genelindeki bitki türlerini sistematik ve taksonomik bir şekilde listelemek amacıyla oluşturulmuş bir veritabanıdır (ChatGPT). WFO, briyofitler, pteridofitler, açık tohumlular

ve kapalı tohumlular hakkında titizlikle bir araya getirilmiş, bilimsel olarak doğrulanmış biyolojik çeşitlilik verilerinin ücretsiz olarak erişilebilen çevrimiçi bir kaynağıdır (173). Bu veritabanı tüm bitki türlerinin yanı sıra diğer takson kategorilerinin (aileler, cinsler, alt türler vb.) derlenmiş ve güncellenebilir eşanlamlı bir kontrol listesini araştırmacıya sunmaktadır. WFO çevrimiçi portalı, bitki türleri, adları, tanımları, dağılımları ve koruma durumları hakkında bilgilerin keşfedilmesine yönelik ilk kapsamlı küresel kaynak olması için oluşturulmuştur (173). Bu çalışma kapsamında belirlenen bitkilerin ailelerinin teyit edilmesinde kullanılmıştır.



Şekil 16. WFO Plant List web sitesinin anasayfa görünümü (<https://wfoplantlist.org/>)

Bitkiler ülkelere, ülkelerde bulunan bölge/yörelere göre farklı isimler kullanılarak adlandırılmaktadır. Ancak bilimsel olarak bitkinin tanılabilirliğini ifade etmek ve dünyanın tüm ülkelerinde aynı kabul edilmiş olan bilimsel tür adları/isimleri ile anılmaktadırlar. Bu kapsamda bitkiler botanikçiler tarafından isimlendirilmektedir. Çalışmamız kapsamında belirlenen bitkilerin Türkçe isim karşılığı Bizim Bitkiler (<https://www.bizimbitkiler.org.tr/list.html>) veritabanı kullanılarak belirlenmiştir. Bu veritabanında Türkiye’de yetişen bitkilerin isim karşılıkları yer almaktadır. Listede arama yapılırken “Damarlı Bitkiler” menüsü seçilerek Türkçe isim karşılıklarının belirlenmesine imkan sağlamaktadır. Bitkiler farklı taksonomik sıralamada ve sınıflarda yer almaktadır. Bitkiler gösterdikleri özelliklere göre farklı familya içerisinde yer almaktadır. Bitkilerin daha ayrıntılı anlaşılır incelenebilir ve yorumlanabilir olması adına belirlenen bitkiler ailelerine göre sınıflandırılmıştır. Bitkilerin ailelerine göre sınıflandırılmasında The PLANT List veritabanı ve Bizim Bitkiler veritabanı kullanılmıştır. Bu sınıflandırılmanın yapılmasının

nedeni hem benzer ailede bulunan bitkilerin benzer özelliği göstermesi hem de biyoaktif bileşiğine ulaşamayan bitkiler için aynı ailede (family) bulunan ve biyoaktif bileşiği belirlenmiş bitki biyoaktif bileşiklerine benzer bileşik tasarlanabilir amacıyla yapılmıştır. Aynı ailede bulunan bitkiler benzer özellik içeren biyoaktif bileşikler içerdiği düşünülmektedir. Aynı ailede benzer bileşiklerin ve aynı bitkinin farklı kısımlarında benzer bileşenlerin varlığını desteklemektedir (118).

3.2.2. Hastalık ile İlişkili olan Bitkilerin Belirlenmesi

Belirlenen bitkilerin hastalık ile ilişkili olup olmadığı DLAD4U - Disease List Automatically Derived For You (<http://dlad4u.zhang-lab.org/index.php>) yardımıyla belirlenmektedir. DLAD4U veri tabanına “<http://dlad4u.zhang-lab.org/index.php>” adresi kullanılarak erişim sağlanmaktadır (Şekil 17). Seçilen bitkilerin metin madenciliği analizi ve hastalık ilişkilendirmesi bu veritabanı kullanılarak yapılmaktadır. Bitkilerin hastalık ile ilişkisinin belirlenmesinde bitki isimleri DLAD4U sayfasında “query” kısmına yazılarak “search” edilmektedir. (Şekil 17). Çalışma kapsamına dahil edilen bitkilerin her biri teker teker DLAD4U sayfasında “query” kısmına yazılarak “search” edilmiştir. Analiz sonucunda analiz edilen bitkilerin birden fazla farklı hastalık ile ilişkili olduğu gözlenmektedir. Bu hastalıklar ile ilişkisinin derecesi bir skor ile ifade edilmektedir. Bu çalışmanın amacına uygun olarak *T2DM* ile ilişkili olan bitkiler seçilmiştir. Bitkilerin filtrelenmesinde *T2DM* ilişkinin olup olmadığı bu veritabanı yardımı ile desteklenmiştir.

Şekil 17. DLAD4U ana giriş paneli (<http://dlad4u.zhang-lab.org/index.php>)

DLAD4U'yu (Disease List Automatically Derived For You - Sizin İçin Otomatik Olarak Oluşturulan Hastalık Listesi), PubMed alanyazını temel alan hastalık arama motorudur (174). Disease List Automatically Derived For You (DLAD4U)

(<http://dlad4u.zhang-lab.org/index.php>) PubMed alanyazınına dayalı hastalık bulma ve önceliklendirme için geliştirilmiş çevrimiçi bir araçtır. Geçmişten günümüze kadar farklı hastalıkların tedavisinde bitkilerin kullanıldığı bilinmektedir. Bu araç bitkilerin PubMed alanyazını ile ilişlendirdiği hastalık ilişkilerini araştırmacılara sunmaktadır. Ancak araştırmacılara hastalık ilişkisi sunmanın yanında farklı bilgilerde sunmaktadır. Tüm geçerli sorguları kabul eden DLAD4U, hesaplama verimliliği sağlamak için NCBI'deki mevcut kaynaklardan yararlanan ve doğruluğu sağlamak için istatistiksel analizleri kullanan yeni, sezgisel bir hastalık arama motorudur (174). Burada önemli olan arama yapılırken kullanılan sorgu ifadesinin ne olduğudur. DLAD4U, PubMed için tüm geçerli sorguları kabul etmektedir ve çıktı sonuçları, sıralanmış bir hastalık listesini (Şekil 18), her hastalıkla ilişkili bilgileri, kronolojik olarak sıralanmış destekleyici yayınları, çalışmanın bir özetini ve dosya aktarımına yönelik bağlantıları içermektedir (174).

→ Your DLAD4U search took 45.29s. [close]

DLAD4U - Disease List Automatically Derived For You

Home | News/Updates | Documentation | Contact Us | Ticket number: 1jh3528en805edn0dtvkrr4s7

Summary
Generated on: January 3, 2024
Query: Allium sativum (Parameters used: 100 diseases per page, 10 publications per disease, 5 page links per page)
Number of publications retrieved: 8,519
Number of publications containing disease MeSH (among the 8,519) : 2,250
Number of diseases in these 2,250 publications: 735

Page 1 - Page 2 - Page 3 - Page 4 - Page 5 >> Next

Related Disease in your query from highest to lowest scores:
(all links will open in new windows)
Expand all publications

1. Neoplasms
score: 1148, show the first 10 out of the 148 supporting publications
2. Cardiovascular Diseases
score: 1103, show the first 10 out of the 103 supporting publications
3. Hypertension
score: 1084, show the first 10 out of the 84 supporting publications

Şekil 18. DLAD4U analiz çıktı sonuçları görünüm sayfası (<http://dlad4u.zhang-lab.org/index.php>)

3.2.3. Biyoaktiflerinin Belirlenmesi

Fitokimyasallar olarak bilinen bitkilerden elde edilen bileşikler, çeşitli tıbbi özelliklere sahip oldukları için değerli olarak görülmektedir (175). Hastalık ve bozuklukların/rahatsızlıkların iyileştirilmesinde kullanılan, yan etkisi daha az, kolay ulaşılabilir ve ekonomik açıdan ucuz olan, şifalı bitkilerden elde edilen doğal kimyasal bileşiklerin önemli olduğu düşünülmektedir (176). Bitkilere ait biyoaktif bileşikler farklı yöntemleri kullanılarak belirlenmektedir. Örneğin; Bitki bileşikleri/fitokimyasalları

Kromatografi Teknikleri (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC), Gaz Kromatografisi (GC) Kütle Spektrometrisi Bağlantılı Kromatografi (LC-MS ve GC-MS)) yöntemler kullanılarak belirlenebilir. Fakat bu şekilde bitkilere ait bileşiklerin belirlenmesi maliyetli ve zaman alıcıdır. Bu yöntemler ile bitki biyoaktiflerinin veya fitokimyasallarının belirlenmesi oldukça uzun zaman almakta ve maliyetli bir süreci içermektedir. Bir başka ifade ile bitki bileşiklerin belirlenmesi meşakatli ve uzun bir süreci kapsamaktadır. Ancak bitkilere ait belirlenen bileşikler bitki veritabanlarında veya alanyazında yer alan bilimsel çalışmalarda yer almaktadır. Bu çalışma kapsamında bitki bileşiklerinin belirlenmesinde alanyazın taraması ve veritabanları taraması yapılarak belirlenmiştir. Bitki bileşiklerinin belirlenmesinde yardımcı olarak IMPPAT: Indian Medicinal Plants, Phytochemistry And Therapeutics (<https://cb.imsc.res.in/imppat/help>), North East India Medical Plants Database (NEI-MPDB) (<https://neist.res.in/neimpdb/>), ChemFaces (<https://www.chemfaces.com/>) ve Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases (<https://phytochem.nal.usda.gov/>), http://www.knapsackfamily.com/KNAPSAck_Family/ vb. veritabanları kullanılmaktadır. Bu çalışma kapsamından bitki biyoaktif bileşiklerinin belirlenmesinde alanyazın taraması ve bu veritabanları kullanılmıştır.

3.2.4. Bileşiklerin PubChem CID, SMILES Özelliklerinin Belirlenmesi

Belirlenen biyoaktif bileşiklerin sonraki analizlerde kullanılmak üzere PubChem CID, Canonical SMILES özellikleri bilgisine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu özellikler PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), DrugBank (<https://go.drugbank.com/>) vb. veritabanı yardımıyla belirlenmektedir. Küçük molekül olan ligandların 2 boyutlu yapısı (2B), 3 boyutlu yapısı (3B), PubChem CID, Canonical (Kanonik) SMILES vb.bazı özellikleri PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) yardımıyla belirlenmiştir. PubChem, kimyasal maddeler ve kimyasal maddelerin biyolojik aktiviteleri hakkında bilgi sunan kimyasal bilgi kaynağıdır (176, 177).

Çalışmamızda öncelikle moleküler kenetlenme analizinde dahil edilecek bitkilerin PubChem CID'leri belirlenmiştir. Sonrasında moleküler kenetlenme analizi sonucuna göre uygun gelen moleküllerin kanonik SMILES bilgisi belirlenmiştir. Kanonik SMILES bilgisine, ilaç benzerliği özelliklerinin belirlenmesinde ve ADME özelliklerinin belirlenmesinde ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca PubChem CID'ler ise moleküler kenetlenme analizinde kullanılacak moleküllerin tanımlayıcı isimleri olarak kullanılmak üzere belirlenmiştir. Moleküllerin birden fazla ismi olabilir örneğin tymol molekülünün sinonim

isimleri arasında “acetaminophen”, “paracetamol”, “4-acetamidophenol”, “tylenol” yer almaktadır ancak hepsine ait tanımlanmış tek bir PubChem CID’si vardır. Çalışmamızda PubChem CID’leri kullanılarak bileşikler filtrelenmiştir.

3.3. Ligandların Belirlenmesi

3.3.1. Kontrol Grubu Ligandların Belirlenmesi

Belirlenen proteinler ile kompleks halinde bulunan ligand molekülleri kontrol grubu ligandlar olarak belirlenmiştir. Bu ligandlar, bitki bileşiklerinin bağlanma etkileşiminin veya yeteneğinin karşılaştırılmasında kullanılmak üzere belirlenmiştir. İncretin bazlı tedavi seçeneği içerisinde yer alan GLP-1 reseptör agonistleri ve DPP-4 inhibitörlerine yönelik proteinler içerisinde yer alan ligandlar kontrol ligandlar olarak seçilmiştir. Kontrol ligandların belirlenmesinde RCSB PDB veritabanı, PubChem ve Discovery Studio kullanılmıştır. GLP-1 reseptör agonistleri için kontrol grupları; Eksenatid (Exenatide) (2005), Liraglutid (Liraglutide) (2010), Dulaglutid (Dulaglutide) (2014), Liksisenatid (Lixisenatide) (2015), Semaglutid (Semaglutide) (2017-2019) oluşturmaktadır. DPP-4inhibitörleri için kontrol grupları; Sitagliptin (2006), Vildagliptin (2008), Saksagliptin (Saxagliptin) (2009), Alogliptin (2010), Linagliptin (2011) oluşturmaktadır.

3.3.2. Test Grubu Ligandların Belirlenmesi

Çalışmamızda bitkilerden elde edilen fitokimyasallar moleküler kenetlenme analizinde kullanılmak üzere alanyazın taramasından ve bitki veritabanlarından yararlanılarak belirlenmiştir. Biyoaktiflerin belirlenmesi başlığı altında belirlenme aşamaları açıklanmıştır.

3.4. Moleküler Kenetlenme Analizine Hazırlık

3.4.1. Proteinlerin Kenetlenme Analizine Hazırlanması

Proteinlerin moleküler kenetlenme analizine dahil edilebilmesi için öncelikle hazırlık aşamalarının tamamlanması gerekmektedir. Bu kapsamda moleküler kenetlenme analizi için protein hedeflerinin 3 boyutlu yapıları, Yapısal Biyoinformatik Araştırma İşbirliği (RCSB) protein veri bankasından (PDB) (www.pdb.org) indirilmiştir. RCSB PDB veritabanı hedef proteinlerin moleküler yapılarının farklı formatlarda (pdb, sdf, mol2 vb.) indirilmesine imkan sağlamaktadır. RCSB Protein Veri Bankası evrensel olarak yaşam bilimleri, temel biyoloji, biyotıp, biyoteknoloji, biyomühendislik gibi temel ve uygulamalı araştırmalar için

gerekli olan temel bir veri kaynağı olarak kabul edilmektedir (179). PDB, 3 boyutlu biyomoleküler yapı verilerinin küresel arşivini oluşturmaktadır (180). Reseptörlerin/Hedeflerin, üç boyutlu kristal yapıları RCSB PDB (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Databank) (www.rcsb.org) veritabanı kullanılarak indirilmektedir. Bir molekülün 3B yapısını elde etmek için X-ışını, Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) ve Elektron Mikroskopu (EM) temelli vb. yöntemler kullanılmaktadır (181). Çalışmada X-ışını kristalografisi ile elde edilen üç boyutlu yapılar tercih edilmiştir. Yapısı bilinmeyen makromoleküller homoloji modeli gibi farklı yöntemler kullanılarak belirlenmektedir. Homoloji modeli yapısı bilinen bir protein üzerinden yapısı bilinmeyen bir proteinin üç boyutlu yapısının tahmin edilmesidir. Çalışmamızda seçilen proteinlerin 3B yapı bilgisi mevcuttur. Belirlenen proteinlerin pdb yapıları bu veritabanı kullanılarak indirilmiştir. Bu yapıda olan protein/ler kullanılacak olan kenetlenme analiz yazılımına uygun formatta, farklı programlar, yazılımlar ve çevrimiçi araçlar kullanılarak kenetlenme analizine hazırlanmaktadır. Örneğin; proteinlerin hazırlanmasında Discovery Studio, Autodock Tools, Pymol, UCSF Chimera vb. programlar kullanılmaktadır.

Moleküler kenetlenme analizi için genel olarak proteinin hazırlama adımları aşağıda tabloda (Tablo 13) verilen adımları içermektedir.

Tablo 13. Proteinlerin kenetlenme analizine hazırlık adımları

Proteinlerin Kenetlenme Analizine Hazırlık Adımları

Adım 1. Protein/lerin X-ışını kristal yapısının PDB (<https://www.rcsb.org/>) veri bankasından elde edilmesi

- “protein.pdb”

Adım 2. Proteinin kenetlenme analizine hazırlanması,

- Başlangıç durumunda mevcut ise su moleküllerinin temizlenmesi,
 - Bağlı tüm ligandların silinmesi,
 - İyonların silinmesi,
 - Eksik (missing) atomların tamamlanması,
 - Hidrojen atomlarının eklenmesi,
 - Uygun yüklerin eklenmesi,
- vb. hazırlıkların tamamlanması,

Adım 3. Hazırlanan proteinin “protein.pdbqt” olarak kayıt edilmesi.

Reseptörlerin moleküler kenetlenme analizine dahil edilebilmeleri için yapı içerisinde bulunan protein dışı moleküllerin (su ligand, aktif olmayan zincirler) temizlenmesi ve kenetlenme analizinde ihtiyaç duyulan bağların ve yüklerin eklenmesi gerekmektedir. Devamında kenetlenme analizi için hazırlanan proteinin protein.pdbqt olarak kayıt edilmesi gerekmektedir. “protein.pdbqt” olarak kayıt edilen protein artık kenetlenme analizinde kullanılmak üzere hazırlanmış olduğu anlamına gelmektedir. Bu hazırlık aşamalarında Discovery Studio, Autodock Tools, Pymol, UCSF Chimera, vb. programlar/yazılımlar kullanılmaktadır.

3.4.2. Ligandların Moleküllerin Kenetlenme Analizine Hazırlanması

Küçük molekül olan ligandların, kenetlenme analizine hazırlanabilmesi için 2B veya 3B yapılarına ihtiyaç duyulmaktadır. Ligand moleküllerinin 3B yapıları PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), DrugBank (<https://go.drugbank.com/>) ve farklı veritabanları kullanılarak indirilmektedir. PubChem, kimyasal maddeler ve kimyasal maddelerin biyolojik aktiviteleri hakkında bilgi sunan kimyasal bilgi kaynağıdır (176, 177). PubChemde 2B yapısı olmayan ligand molekülleri 3B yapıya dönüştürülerek moleküler kenetlenme analizinde kullanılmaktadır. Ligand moleküllerinin 2B yapıdan 3B yapıya dönüştürülmesinde ChemDraw, Avogadro, Open Babel, RDKit, Schrödinger, ve AutoDock Tools, MolView ve LigandScout gibi araçlar/yazılımlar kullanılmaktadır.

Ligand moleküllerinin, moleküler kenetlenme analizine hazırlanması aşamasında PubChem, DrugBank, ChemDraw, Open Babel, UCSF Chimera, Autodock Tools, Discovery Studio, Online SMILES Translator vb. araçlar kullanılmaktadır. Moleküler kenetlenme analizi için genel olarak ligandların hazırlanma protokolü aşağıda tabloda (Tablo 14) verilen adımları içermektedir (Tablo 14).

Tablo 14. Ligandların kenetlenme analizine hazırlık protokolü

Ligandların Kenetlenme Analizine Hazırlık Protokolü

Adım 1. Belirlenen ligandların 2B veya 3B yapısının elde edilmesi,

- PubChem, Drugbank vb. veritabanları yardımıyla,
- sdf, mol2, pdb olarak ligand molekülleri indirilebilir,

Tablo 14. (Devam)

Ligandların Kenetlenme Analizine Hazırlık Protokolü

Adım 2. İndirilen ligand molekülün kullanılacak moleküler kenetlenme analiz yazılımına/programına uygun formata dönüştürülmesi,

- Örneğin; sdf, mol2, pdb

Adım 3. Enerji minimizasyonunun yapılması,

Adım 4. Ligandların moleküler kenetlenme analizine hazırlanması

- Ligand molekülüne kök belirlenmesi, Dönebilen bağların eklenmesi vb.

Adım 4. Hazırlanan ligand moleküllerinin ligand.pdbqt olarak kayıt edilmesi

- ligand.pdbqt olarak kayıt edilmesi

Çalışmamızda ligand moleküllerini proteinler içerisinde yer alan ligand molekülleri ve bitkilerden elde edilen fitokimyasallar oluşturmaktadır.

Ligand moleküllerinin, moleküler kenetlenme analizine hazırlanması aşamasında PubChem, DrugBank, ChemDraw, Open Babel, UCSF Chimera, Autodock Tools, Discovery Studio, Online SMILES Translator vb. araçlar kullanılmaktadır. Bu araçların kullanımlarında farklı hazırlık aşamaları mevcuttur. Örneğin Discovery Studio kullanılarak protein içerisinde yer alan ligand molekülü yalnız bırakılarak sdf olarak kayıt edilmektedir. Sonrasında Open Babel, AutoDockTools, UCSF Chimera vb. yazılımlar kullanılarak hazırlanmaktadır. Veya protein içerisinde yer alan ligand PubChem veritabanından sdf olarak indirilmektedir ve hazırlanmaktadır. AutoDockTools kullanılarak kontrol grubu ligandın hazırlanmasında hidrojen grubu eklenir, polar olmayan grup birleştirilir ve Gasteiger yükü artırılır, kökü tespit edilir ve seçilir, burulma seçilir ve burulma sayısını ayarlanır adımları kullanılarak hazırlanmaktadır. Ligandların hazırlanmasında komut satırı da kullanılmaktadır. Open Babel kullanılarak komut sistemi üzerinde de ligand molekülleri hazırlanabilmektedir.

3.4.2.1. Kontrol Ligandların Hazırlanması

Kontrol grubu olarak belirlenen ligandlar, protein yapısı içerisinde ayrıştırılabilir veya PubChem sayfasından indirilerek kullanılabilir. Çalışma kapsamında her ikisini de yapılmıştır. Ve sonrasında protein hedefi ile moleküler kenetlenme analizi

gerçekleştirilmiştir. Ligand moleküllerinin hazırlık aşaması kullanılan moleküler kenetlenme analiz programına göre bazı değişiklikler göstermektedir. Genel olarak Tablo 14'te verilen adımlar uygulanarak ligand molekülleri hazırlanmaktadır (Tablo 14). Ligand moleküllerinin hazırlanmasında Open Babel, AutoDockTools, UCSF Chimera vb. yazılımlar kullanılmaktadır. Ligand ve protein verilerinin hazırlığının ardından bağlanma yerlerinin belirlenmesi ve sınırlandırılması gerekmektedir. Ligandların hazırlanmasında enerji minimizasyonunun yapılması önemlidir. Çünkü en optimal konformasyonuna moleküler kenetlenme analizinin yapılması daha tutarlı sonuçları vermektedir.

3.4.2.2. Bitki Fitokimyasallarının Hazırlanması

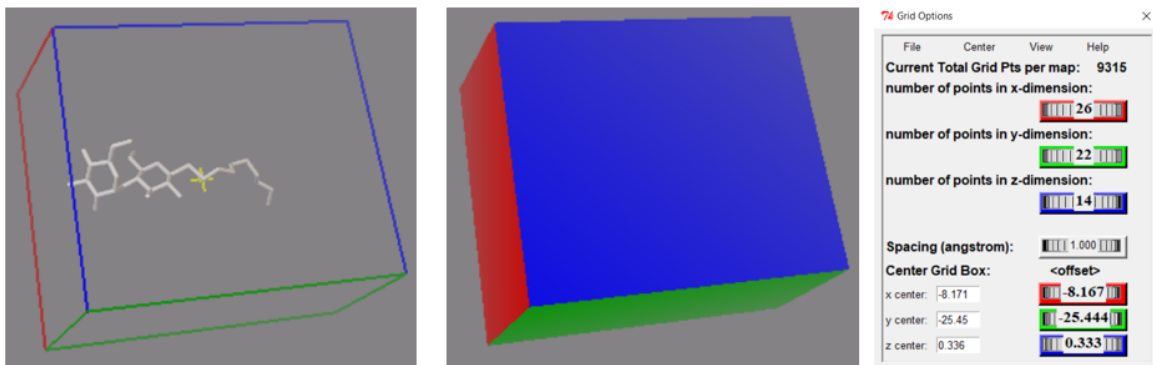
Kenetlenme analizinde kullanılacak bitki bileşiklerinin/fitokimyasallarının analiz öncesinde analize uygun şekilde hazırlanması gerekmektedir. Çalışmada bitki bileşikleri ligand olarak seçilmiştir ve bu ligandların kenetlenme analizi öncesinde reseptörlerde olduğu gibi hazırlık aşamasından geçmesi gerekmektedir. Bu aşamalarda ilk olarak yapılması gereken, kullanılacak bitkilerin bileşiklerinin 3 boyutlu yapısının sdf yapı formatında veya farklı formatta elde edilmesidir. Bu çalışma kapsamında bitki bileşiklerinin 3 boyutlu yapıları PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)'den sdf formatında indirilmiştir. Sonra gerekli optimizasyon işlemleri yapılarak ligandlar moleküler kenetlenme analizine hazırlanmıştır. Ligandların kenetlenme analizine hazırlanmasında enerji minimizasyonu, dönebilen bağ sayısının ayarlanması, burkulma noktasının belirlenmesi vb. ayarlamalar yapılarak hazırlanmaktadır.

UCSF Chimera programı, ligand moleküllerine enerji minimizasyonu yapılmasına imkan sağlamaktadır. AutoDock Tools'da ligand moleküllerinin hazırlanmasında kullanılmaktadır. Bu programda hazırlanan bitki bileşikleri/ligandlar pdb formatında kaydedilmesi gerekmektedir. Ardından ligand yapısı AutoDockTools yazılımı aracılığıyla bazı ayarlamalar (aromatik karbonları ile dönebilen bağları tanımlanarak) yapılarak pdbqt formatında kaydedilmektedir. Böylece ligand moleküler kenetlenme analizi için hazırlanmıştır. AutoDock Tools kullanılarak aromatik karbonları ile dönebilen bağlar tanımlanabilir. Ligand moleküllerin kenetlenme analizine dahil olabilmesi için hazırlık aşamasından sonra "ligand.pdbqt" formatında kaydedilmiş olması gerekmektedir.

3.5. Proteinlerin Aktif Bağlanma Bölgesinin Belirlenmesi

Ligand ve protein moleküllerinin hazırlığının ardından proteinlerin aktif bağlanma yerlerinin/bölgelerinin belirlenmesi ve sınırlandırılması gerekmektedir. Moleküler kenetlenme analizinde kenetlenme bölgesi, x, y ve z koordinatlarında ortalanmış bir ızgara alanı (grid box) oluşturularak seçilmektedir (182). Proteinlerin olası aktif bağlanma bölgelerinin belirlenmesinde Autodock Tools, Discovery Studio, CDD BLAST Metapocket (<http://projects.biotech.tudresden.de/metapocket/>), CAVER programı, UCSF Chimera, PocketQuery, (<https://metapocket.eml.org/>), CASTp sunucusu (<http://sts.bioe.uic.edu/castp/index.html?3jgg>), MOE (Molecular Operating Environment) yazılımını (<https://www.computabio.com/applications-of-molecular-operating-environment-moe-software.html>) vb. araçlar kullanılmaktadır.

Protein hedefleri olarak GLP-1 ve DPP-4 seçilmiştir. Proteinlerin aktif bağlanma bölgeleri yapı içerisinde yer alan liganda göre belirlenmektedir. Yapı içerisinde ligand yok ise bütün ligandı kapsayan moleküler kenetlenme uygulanarak “blind docking” yani kör kenetlenme yapılarak ligandın en çok konformasyon yaptığı bölge aktif bölge olarak belirlenmektedir. Aktif bağlanma bölgesinin belirlenmesinde UCSF Chimera, Discovery Studio, Autodock Tools vb. yazılımlar kullanılmaktadır. Bu çalışma kapsamında aktif bağlanma bölgesinin belirlenmesinde Discovery Studio ve Autodock Tools kullanılmıştır (Şekil 19).



Şekil 19. AutoDockTools-1.5.7 kullanılarak örnek aktif bölge alanı

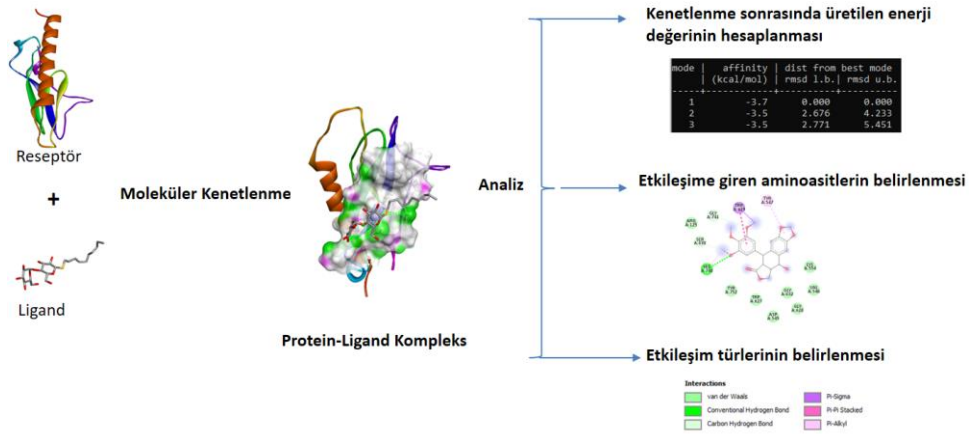
3.6. Moleküler Kenetlenme Analizi

Moleküler kenetlenme hesaplamalı yapıya dayalı ilaç tasarım yöntemidir ve 1980'lerin başından beri yaygın olarak kullanılmaktadır (183). Moleküler kenetlenme analizi farklı programlar kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Bu programlara/yazılımlara Autodock Vina, Ledock, PLANTS, GOLD, GLIDE, CDocker, SwissDock, FRED, FlexX, Discovery Studio, AutoDock4, AutoDock4 Zn, Quick Vina 2, ve UCSF DOCK6 vb. örnek verilebilir. Bu yazılımların bir kısmı ücretsiz bir kısmı ücretli olarak kullanılmaktadır. Moleküler kenetlenme analizinde önemli olan analiz öncesinde protein ve ligand moleküllerinin kullanılacak yazılıma göre uygun formatta hazırlanmış olmasıdır. Moleküler kenetlenme analizinde genel olarak takip edilmesi gereken adımlar aşağıda tabloda (Tablo 15) listelenmiştir.

Tablo 15. Moleküler kenetlenme analiz adımları

Adım1. Protein/lerin Belirlenmesi	Adım6. Moleküler Kenetlenme Analizinin Gerçekleştirilmesi
Adım2. Ligand/ların Belirlenmesi	Adım7. Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi
Adım3. Aktif Bağlanma Bölgesinin Belirlenmesi	Adım8. Protein-Ligand Kompleks Yapılarının Etkileşimlerinin İncelenmesi
Adım4. Proteinin Hazırlanması • protein.pdb → protein.pdbqt	Adım9. ADMET ve İlaç Benzerliği Tahmini
Adım5. Ligandların Hazırlanması • ligand.sdf → ligand.pdbqt	Adım10. Bileşiklerin önerilmesi

Çalışmamızda seçilmiş protein yapıları ile aday ligand molekülleri arasında moleküler kenetlenme analizi Autodock Vina kullanarak gerçekleştirilmiştir. Moleküler kenetlenme analizi öncesinde yukarıda verilen ilk beş adımın tamamlanması gerekmektedir. Sonrasında ise diğer verilen adımlar tamamlanmaktadır. Moleküler kenetlenme analizinin temel çalışma prensibi aşağıdaki görselde özetlenmiştir (Şekil 20).



Şekil 20. Moleküler kenetlenme çalışmalarının temel prensibi (Şekil hazırlanırken (125) kaynaktan yararlanılmıştır)

3.6.1. AutoDock Vina ile Kenetlenme Analizi

AutoDock Vina (139) ile moleküler kenetlenme analizinde Tablo 19’da verilen moleküler kenetlenme analiz adımları kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Tablo 19). Burada önemli olan Autodock Vina ile moleküler kenetlenme analizinde aktif bölge belirlenirken boşluk (spacing) (Angstrom)’un 1 olarak ayarlamamız gerektiğidir.

3.7. Moleküler Kenetlenme Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Moleküler kenetlenme sonuçlarının değerlendirilmesi bağlanma enerjisi kullanılarak yapılmıştır, En düşük bağlanma enerji değere sahip ligandlar en iyi olarak kabul edilmiştir. Analiz sonuçlarının değerlendirmesinde referans ligandların ait olduğu protein ile göstermiş olduğu bağlanma enerji bilgisi kullanılmıştır. Referans ligandlardan daha düşük bağlanma enerjisine sahip moleküller seçilerek sonraki aşamalara aktarılmıştır. Bu çalışma kapsamında fazlaca molekül olduğundan ve sonrasında ilaç benzerliğinin araştırılacak olmasından dolayı referans ligandların bağlanma enerjisinden daha küçük bağlanma enerjisine sahip moleküllerin önce ilaç benzerliği özellikleri araştırıldı, sonrasında etkileşim alanları incelenmiştir. Ayrıca etkileşim alanlarının incelenmesinde proteine özgü birden fazla ligandın etkileşimlerinin incelenmesine yönelik bir yazılıma ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Gelişen YZ uygulamaları bu ihtiyaca yönelik program veya yazılım geliştirilebilir olduğu düşünülmektedir.

3.8. İlaç Benzerliği ve ADME Tahmini

İlaç başarısızlığı zayıf ADME (Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Atılım) özellikleriyle ilişkilendirilmektedir. ADME/T özelliklerinin belirlenmesinde admetSAR, PreADMET, SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>), pkCSM, Molinspiration araçları kullanılmaktadır. Bu çalışma kapsamında uygun adayların seçilmesinde, ADMET özelliklerinin belirlenmesinde birden fazla molekülün aynı anda analiz edilmesini imkan sağlayan, “boiled-egg grafiği” ve “biyoyararlanım radarı” bilgisini de araştırmacıya sunması nedeniyle SwissADME aracı tercih edilmiştir. Analiz çıktısında yer alan “BOILED-Egg” grafiğine bakarak tüm moleküllerin uygunluğu hakkında ön bir fikir oluşturmaktadır. Devamında “Structure and bioavailability radar”/yapı ve biyoyararlanım radarına ve diğer özelliklere bakılarak moleküllerin uygun ilaç adayı olup olmadığı hakkında öngöründe bulunmayı sağlamaktadır. SwissADME analizi (basitleştirilmiş moleküler giriş hattı) kanonik SMILES formatları veya sdf dosyası veya 2 boyutlu yapısının çizdirilmesi ile analiz başlatılmaktadır. İlgili moleküllerin kanonik kanonik SMILES formatları ve sdf yapısı PubChem (<https://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov/>) yardımıyla belirlenmektedir. Marvin JS çizim programı yardımıyla 2 boyutlu yapısının çizdirilmesi imkan sağlanmaktadır. Bu çalışma kapsamında moleküllerin sdf yapıları kullanılmıştır. SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>) anasayfasında yer alan “Enter a list of SMILES here” kısmına moleküllerin SMILES formatları girilmektedir ve “Run” butonuna tıklanarak analiz başlatılmaktadır (Şekil 21).

Şekil 21. SwissADME analiz aracı (<http://www.swissadme.ch/index.php>)

SwissADME analiz sonuçlarının değerlendirilmesinde uygun molekülün seçilmesinde farklı ilaç firmalarının sunduğu bazı kurallar kriterler kullanılmaktadır (158, 183). İlk olarak 1997 yılında önerilen Lipinski'nin beş kuralı, analiz sonuçlarının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır (6, 160, 184). Lipinski'nin beş kuralı, bir ilacın insan vücudundaki Emilim, Dağılım, Metabolizma ve Atılımı (ADME) dahil olmak üzere farmakokinetiği için önemli olan moleküler özelliklerini tanımlamaktadır. Bu kuralın dışında Ghose vd. (186), Oprea vd.(187), Veber vd. (188) ve Muegge vd. (189) gibi basit moleküler özelliklere dayalı çeşitli ilaç benzerliği kuralları geliştirilmiştir ve kullanılmaktadır (159). Bu kuralların kriterleri aşağıdaki tabloda yer almaktadır (183, 189) (Tablo 16). İlaç benzerlik parametreleri, in vivo aktiviteye sahip olmak için takip edilmesi gereken farmakokinetik özellikler ve biyolojik aktiviteler arasındaki ilişkiyi belirleyen bazı ilaç firmalarının koyduğu birkaç kural kullanılarak çalışılabilir (157). Lipinski kuralı, Egan, Muegge, Opera, Veber vb. ilaç benzerliği ön çalışmaları için kullanılan kural ve özellikleri aşağıdaki tabloda (Tablo 16) verilmiştir. Lipinski, Ghose, Veber, Egan ve Muegge dahil olmak üzere beş farklı ilaca benzerlik standardı kullanılmaktadır.

Tablo 16. İlaç benzerlik kuralları ve özellikleri

Kuralın Adı	Özellik	Kural	Referans
Lipinski'nin kuralı	Moleküler Ağırlık	≤ 500	(157)
	Lipofilisite (LogP)	≤ 5	
	H bağ alıcı	≤ 10	
	H bağ verici	≤ 5	
Ghose'un kuralı	Moleküler Ağırlık	$180 < MW < 480$	(157)
	Lipofilisite (LogP)	$-0.4 < \text{LogP} < +5.6$	
	Molar kırılma (MR)	$40 < MR < 130$	
	Toplam atom sayısı	$20 < \text{atom} < 70$	
Opera'nın kuralı	Halkasal Yapı Sayısı	≥ 3	(190)
	Rijit Bağ Sayısı	≥ 18	
	Dönebilen Bağ Sayısı	≥ 6	
Veber'in kuralı	H bağ alıcı	≤ 12	(190)
	H bağ verici	≤ 12	
	Dönebilen Bağ Sayısı	≥ 10	
	TPSA	≤ 140	

Tablo 16. (Devam)

Kuralın Adı	Özellik	Kural	Referans
Varma'nın kuralı	Moleküler Ağırlık	≤ 500	(190)
	H bağ alıcı	≤ 9	
	H bağ verici	≤ 9	
	TPSA	$\leq 125 // \leq 150$	
	Moleküler Ağırlık	200-600 D	
	Lipofilisite (LogP)	$-2 < \log P < +5$	
Muegge'un kuralı	H bağ alıcı	> 10	(157)
	H bağ verici	≤ 5	
	Dönebilen Bağ Sayısı	< 15	
	TPSA	< 150	
	Moleküler Ağırlık	≥ 500	
Egan'ın kuralı	Lipofilisite (LogP)	≤ 5.88	(157)
	Dönebilen Bağ Sayısı	< 10	
	TPSA	$\leq 131.6 // \leq 140$	

Bu kurallar, belirli bir aralığa dahil olan bileşiklerin “ilaç benzeri” olduğunu göstermektedir (159). Bu kuralların avantajı ilaç benzeri bileşikleri hızlıca filtreleyebilmektedir. Dezavantajı ise bireysel fizikokimyasal özellikler için basit sınırların çok katı olmasıdır. Burada önemli olan bir veya iki özellik kriter sınırlarının dışında olması başarılı ilaç adayının gözden kaçabilir olduğudur. Bu nedenle, yalnızca bir veya iki özellik kriter sınırlarının dışında kalırsa, muhtemelen başarılı bir ilaç gözden kaçabilir. Bu durumun önüne geçebilmek için yarı nicel ve nicel tahmin yaklaşım yöntemleri geliştirilmiştir (159).

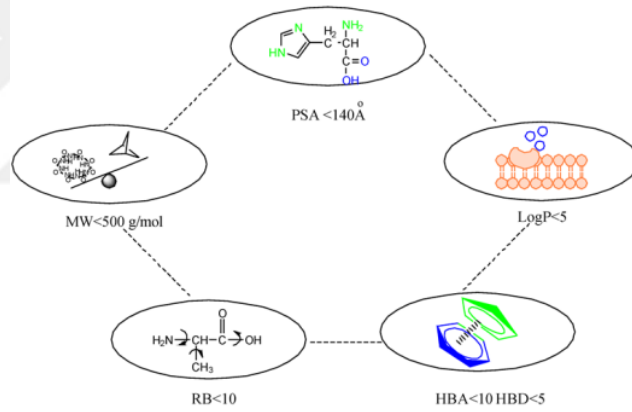
Uygun bileşiklerin seçiminde aşağıda verilen kriterler temel alınabilir.

- Moleküler ağırlık (g/mol) $\rightarrow 150 < MW < 500$,
- H-bağı verici sayılar $\rightarrow HDA \leq 5$,
- H-bağı alıcıları sayılar $\rightarrow HBA \leq 10$,
- Lipofiliklik/lipofilite (logP veya clogP) $\rightarrow -0.7 < \log P < +5$
 - Dönebilen bağ sayısı $\rightarrow RB < 10$,
 - Topolojik kutuplaşmış yüzey alanı $\rightarrow 20 \text{ \AA}^2 < TPSA < 140 \text{ \AA}^2$,
 - Çözünürlük $\rightarrow -6 < \log S < 0$
 - Doymamışlık fraksiyonu $\rightarrow 0.25 < C_{sy3} < 1.0$

5. $MR \rightarrow 40 < MR < 130$

(Bu maddelerin ilk dördünü lipinski'nin beş kuralını içermektedir)

Bu maddeler Lipinski'nin beş kuralı, Akshay R. Yadav ve Shrinivas K. Mohite (153), Ishola vd. (156), Özkan (154), Mishra (160), Mahanthesh MT ve ark. (164), Rashid (185), Lipinski (191), Temiz-Arpaci vd. (192), Khamouli vd. (193), yapmış oldukları çalışmalarda kullanılan kriterler de esas alınarak ilaç adayı olmaya uygun moleküllerin seçiminde kullanılabilir (154-158, 164, 184, 190-192). Lipinski'nin beş kuralı bileşiklerin özelliklerinin olması gereken değer aralıkları aşağıda şekilde verilmektedir (Şekil 22) (156 - 160, 166, 186, 192-194). Çeşitli hesaplama yazılımları, Lipinski'nin beş kuralına uyarak ADME ve oral biyoyararlanım özelliklerini tahmin etme fikrini paylaşmaktadır (166). Lipinski beş kuralı, farmakokinetik ve fizikokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır (156) (Şekil 22).



Şekil 22. Lipinski'nin beş kuralı (Şekil hazırlanırken (194) numaralı kaynaktan yararlanılmıştır)

Lipinski'nin beş kuralı 500 Dalton'dan düşük moleküler ağırlık ($MW < 500$), 5'ten az donör/verici hidrojen bağı sayısı ($HBD < 5$), 10'dan az alıcı hidrojen bağı sayısı ($HBA < 10$) ve 5'ten daha düşük yağ suyu dağılım katsayısı ($MiLogP$) - ($Logp: < 5$), 10'dan daha küçük dönenilen bağı sayısı (RB) – ($RB < 10$) içermektedir (191, 193).

ADME analizi sonucunda bir moleküle ait başta fizikokimsayal olmak üzere birçok parametre hesaplanmaktadır. Bu parametreler, ilacın uygulama yolu, dozu ve doz aralıkları gibi özelliklerinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır. ADME çalışmaları için fizikokimyasal hesaplamaların in siliko ortamda yapılıyor olabilmesi laboratuvar/klinik

çalışmaları için başlangıç noktası oluşturmaktadır. İn siliko olarak ADME çalışmaları ile moleküle ait molekül ağırlığı, lipofilite ve iyonizasyon derecesi gibi parametreler belirlenebilmektedir. Bu çalışma kapsamında Lipinski'nin beş kuralı ve Akshay R. Yadav ve Shrinivas K. Mohite (153), Mohammad Rashid (185), Hamdi Özkan (154), Shweta Mishra (160), Mahanthesh MT ve ark. (164) yapmış oldukları çalışmalarda kullanılan kriterler de esas alınarak ilaç adayı olmaya uygun moleküller seçilmiştir.

3.9. Moleküler Kenetlenme Analiz Sonuçlarının Yorumlanması ve En Uygun

Moleküllerin Önerilmesi ve Görselleştirilmesi

Moleküler kenetlenme analizi sonuçlarının yorumlanmasında referans ligandların bağlanma enerjisi dikkate alınmaktadır. Bağlanma enerjisinden daha düşük/küçük bağlanma enerjisine sahip ligand molekülleri belirlenerek etkileşim alanları incelenmekte ve aday molekül/ler olarak önerilmektedir. Ancak çalışmamız kapsamında önce ilaç olabilirliği ve ADME tahmini değerlendirilmiş sonrasında etkileşimleri incelenmiştir.

Referans ligandın bağlanma enerjisinden daha iyi bağlanma (daha düşük) enerjisine sahip moleküller aday diyabetik moleküller olarak önerilmektedir. Çalışmamızda bağlanma enerjisinden daha küçük bağlanma enerjisine sahip ligand molekülleri belirlenmiştir. Sonrasında bu bitki bileşikleri SwissADME analizi kullanılarak ilaç olabilirliği ve ADME tahmini değerlendirilmiştir. SwissADME analizi sonucunda belirlenen kriterler uygun ligand moleküllerinin görselleştirilmesi ve etkileşim alanlarının incelenmesi yapılmıştır. ADMET analizi sonucunda kenetlenme analizinin yorumlanmasında hedef protein ile bitki fitokimyasalları arasındaki bağlanma enerjisi, referans ligandın bağlanma enerjisinden küçük olan moleküllerin ilaç benzerliği incelenmiştir ve ilaç olabilirliği olan moleküllerin etkileşim alanları incelenmiştir ve görselleştirilmiştir. Bileşik ile hedef protein arasındaki kenetlenme puanlarının mutlak değeri ne kadar büyükse, kenetlenme afinitesi de o kadar yüksek olduğu anlamına gelmektedir (195).

4. BULGULAR

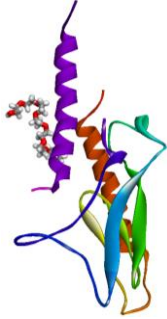
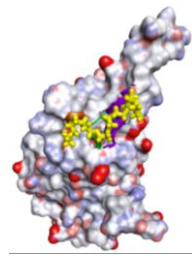
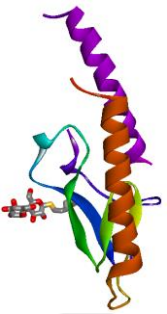
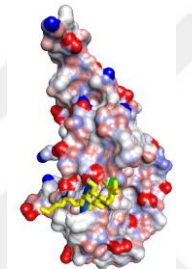
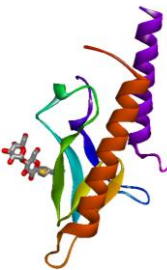
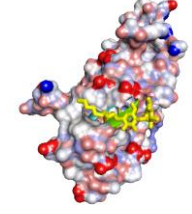
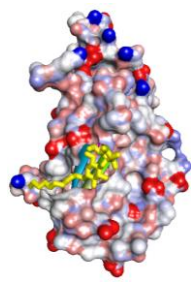
4.1. Hedeflere (Reseptörlerin) Yönelik Proteinlerin Belirlenmesi

4.1.1. GLP-1 için Proteinlerin Belirlenmesi

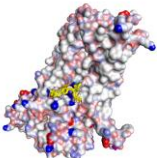
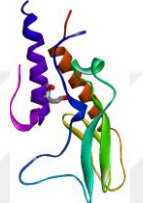
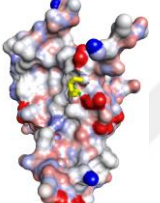
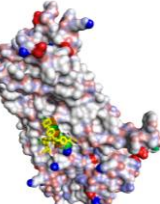
UniProt kullanılarak GLP-1 hedefine yönelik on dört adet protein belirlenmiştir. Bu belirlenen proteinlerden yedi adet (PDB Kimliği (ID): 4ZGM, PDB Kimliği: 3IOL, PDB Kimliği: 3C5T, PDB Kimliği: 3C59, PDB Kimliği: 5VEW, PDB Kimliği: 6GB1, PDB Kimliği: 5VEX) çalışmamızda kullanılmak üzere seçilmiştir (Tablo 17). Seçim yapılırken protein içerisinde ligand olmasına özen gösterilmiştir. Seçilen proteinlerin çözünürlükleri 1.80 Å - 3.00 Å aralığında değişmektedir. Ek olarak PDB kullanılarak GLP-1 (<https://www.uniprot.org/uniprotkb/P43220/entry#structure>) molekülü için aynı yedi adet molekül (PDB Kimliği: 4ZGM, PDB Kimliği: 3IOL, PDB Kimliği: 3C5T, PDB Kimliği: 3C59, PDB Kimliği: 5VEW, PDB Kimliği: 6GB1, PDB Kimliği: 5VEX) hedef protein olarak seçilmiştir (Tablo 17). Seçilen bu moleküllerin kaynak organizması “Homo sapiens”, deneysel yöntemi “X-ray kırılımı”, arıtma çözünürlüğü (“Refinement Resolution (Å)”) “1.80 Å – 3.00 Å” aralığı ve Polimer Varlık Türü protein’dir. PDB’den seçim yapılırken “Macromolecule” olarak Glucagon (protein) ve Glucagon-like peptide 1 receptor (protein) olanlar ve yapı içerisinde ligand molekülü olanlar tercih edilmiştir.

Çalışmadaki asıl amacımız GLP-1 RA’leri olarak kullanılan ilaçların kontrol grubu ligand olarak kullanılmasıydı ancak ilaçlar ile kompleks halinde bulunan protein olmadığı için belirlenen protein yapı içerisindeki ligandlar kontrol grubu ligand olarak seçilmiştir. Hem UniProt hemde RCSB PDB kullanılarak seçilen proteinleri; PDB Kimliği: 4ZGM, PDB Kimliği: 3IOL, PDB Kimliği: 3C5T, PDB Kimliği: 3C59, PDB Kimliği: 5VEW, PDB Kimliği: 6GB1, PDB Kimliği: 5VEX oluşturmaktadır (Tablo 15). Bu proteinlerden sadece PDB ID: 4ZGM, Semaglutide ile kompleks halindedir. Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptörü olarak tanımlanan bu proteinler insülin sekresyonunu artırmaktadır (118). Bu hedefler ile etkileşime giren ligand moleküllerinin insülin salımını üzerine etkileri daha ayrıntılı olarak çalışmamız sonrasında incelenmesi önerilmektedir.

Tablo 17. GLP-1 hedefi için belirlenen proteinler ve bazı özellikleri

PDB ID	İsim	Ligand	3B Görüntü	3B Görüntü	Çözünürlük	Alıntı
4ZGM	GLP-1 reseptörü hücre dışı alanı ile kompleks halinde peptid omurgasının kristal yapısı	Semaglutide 32M			1.80 Å	(196)
3IOL	Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptörünün hücre dışı alanıyla kompleks halindeki Glukagon Benzeri Peptid-1'in kristal yapısı	10M			2.10 Å	(197)
3C5T	Ligand bağlı glukagon benzeri peptid-1 reseptör hücre dışı alanının kristal yapısı	10M			2.10 Å	(198)
3C59	Ligand bağlı glukagon benzeri peptid-1 reseptör hücre dışı alanının kristal yapısı	10M			2.30 Å	(198)

Tablo 17. (Devam)

PDB ID	İsim	Ligand	3B Görüntü	3B Görüntü	Çözünürlük	Alıntı
5VEW	Ligand bağlı glukagon benzeri peptid-1 reseptör hücre dışı alanının kristal yapısı	97V			2.70 Å	(199)
6GB1	GLP-1 reseptörü ECD'nin Peptid 11 ile kristal yapısı	HEZ			2.73 Å	(200)
5VEX	NNC0640 ile insan GLP-1 reseptör kompleksinin yapısı	97V			3.00 Å	(199)

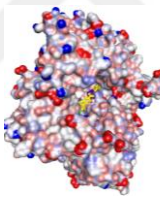
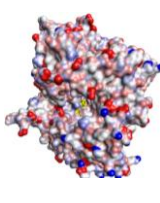
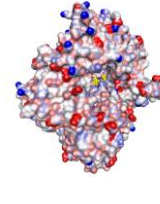
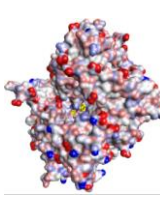
Tabloda (Tablo 17) verilen yedi adet protein hedef olarak belirlenerek moleküler kenetlenme analizine dahil edilmek üzere sonraki aşamalarda hazırlanmıştır.

4.1.2. DPP-4 için Proteinlerin Belirlenmesi

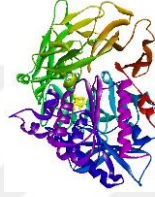
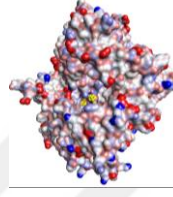
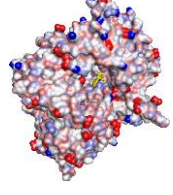
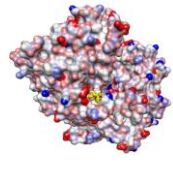
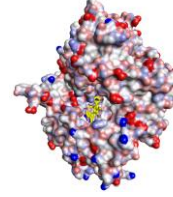
UniProt kullanılarak “Dipeptidyl peptidase 4” için 104 tane protein elde edilmiştir. Belirlenen bu proteinlerin çözünürlükleri 1.62 Å - 3.64 Å aralığında değişmektedir. Bunlar içerisinde *T2DM* tedavisine yönelik hedefler ve bunlara karşılık gelen ilaç grupları tablosunda yer alan ilaç grupları ile kompleks halinde bulunan proteinler öncelikle hedef proteinler olarak belirlenmiştir. Bu proteinler 1.77 Å - 2.60 Å aralığında değişmektedir. Moleküler kenetlenme analizine dahil edilmek üzere ilaçlar ile kompleks halinde bulunan sekiz adet protein belirlenmiştir. Benzer şekilde RCSB PDB veritabanında farklı anahtar kelimeler kullanılarak DPP4-i için tarama yapılmıştır. Tarama sonrasında “Refinements-İyileştirmeler” kısımda bulunan Scientific Name of Source Organism- Kaynak

Organizmanın Bilimsel Adı (Homo sapiens), Experimental Method- Deneysel Yöntem (X-RAY Diffraction -X-ray kırılımı), Arıtma Çözünürlüğü (Refinement Resolution) (Å) (1.77 - 2.60 Å aralığı) ve Polymer Entity Type-Polimer Varlık Türü (Protein) alt seçenekleri kullanılarak yapılan filtrelemede gelen proteinler içerisinde UniProt kullanılarak seçilen proteinler de yer almaktadır. Bu yapılar içerisinde ilaç molekülleri ile kompleks yapıda olanların seçimine özen gösterilerek sekiz adet protein hedefi seçilmiştir (Tablo 18). Hem UniProt hemde RCSB PDB kullanılarak seçilen proteinleri; PDB Kimliği: 1X70, PDB Kimliği: 6B1E, PDB Kimliği: 6B1O, PDB Kimliği: 3W2T, PDB Kimliği: 3BJM, PDB Kimliği: 3G0B, PDB Kimliği: 2ONC, PDB Kimliği: 2RGU oluşturmaktadır (Tablo 18).

Tablo 18. DPP4 hedefi için belirlenen proteinler ve bazı özellikleri

PDB ID	İsim	Ligand	3B Görüntü	3B Görüntü	Çözünürlük	Alıntı
1X70	Bir beta amino asit inhibitörü ile kompleks halinde insan dipeptidil peptidaz IV	715 (Sitagliptin)			2.10 Å	(201)
6B1E	Vildagliptin ile kompleks halinde DPP-4'ün yapısı	LF7 (Vildagliptin)			1.77 Å	(202)
6B1O	Vildagliptin Analog ile kompleks halinde DPP-4'ün yapısı	C8S (Vildagliptin)			1.91 Å	(202)
3W2T	Vildagliptin ile kompleks halinde insan deipeptidil peptidaz IV'ün (DPP-4) kristal yapısı	LF7 (Vildagliptin)			2.36 Å	(203)

Tablo 18. (Devam)

PDB ID	İsim	Ligand	3B Görüntü	3B Görüntü	Çözünürlük	Alıntı
3BJM	(1s,3s, 5s)-2-[(2s)-2-amino-2-(3-hidroksitrikiklo[3.3.1.1 ^{3,7}],7)dec-1-yl)acetil] ile kompleks halinde insan dpp-iv'ün kristal yapısı -2-azabisiklo[3.1.0]heksan-3-karbonitril (cas), (1s,3s,5s)-2-((2s)-2-amino-2-(3-hidroksiadamantan-1-yl)acetil) -2-azabisiklo[3.1.0]heksan-3-karbonitril (iupac), veya bms-477118	BJM (Saxagliptin)			2.35 Å	(204)
3G0B	(TAK-322 ile kompleks halinde dipeptidil peptidaz IV'ün kristal yapısı	T22 (Alogliptin)			2.25 Å	(205)
2ONC	İnsan DPP-4'ün kristal yapısı	SY1 (Alogliptin)			2.55 Å	(206)
2RGU	İnsan DPP-4 ve inhibitör kompleksinin kristal yapısı	356 (Linagliptin)			2.60 Å	(207)

Belirlenen sekiz adet protein, moleküler kenetlenme analizinde dahil edilmek üzere sonraki aşamalarda hazırlanmıştır.

Proteinlerin belirlenmesi aşamasında özet olarak GLP-1 RA ve DPP-4 inhibitörü için toplam on beş adet protein belirlenmiştir. Belirlenen protein yapısı içerisinde ligand olmasına özen gösterilmiştir. Proteinler içerisinde kompleks halinde bulunan ligandlar kontrol/referans ligand olarak kullanılmak üzere belirlenmiştir. Bu ligandlar hem aktif bölgenin belirlenmesinde hem de moleküler kenetlenme analizi sonuçlarının karşılaştırılmasında kullanılmıştır. Moleküler kenetlenme analizlerinde kullanılan protein içerisinde ligand olması araştırmacılar tarafından istenilmeyen bir durumdur. Bu kapsamda moleküler kenetlenme analiz aşamasında yapı içerisinde yer alan ligand ve protein dışı moleküllerin temizlenerek proteinin hazırlık aşamasının tamamlanması gerekmektedir.

4.2. Bitkilerin ve Bitki Bileşiklerinin Belirlenmesi

Çalışmadaki amacımız antidiyabetik etkisi olduğu bilinen bitki bileşikleri belirlenerek ilaç adayı yeni antidiyabetik bitki bileşiklerinin önerilmesidir. Bu kapsamda öncelikle antidiyabetik etkisi olduğu düşünülen bitkiler alanyazın taraması yapılarak belirlenmiştir. Alanyazın taraması yapılırken “bitki”, “antidiyabetik etki”, anahtar kelimeleri kullanılmıştır. Alanyazın yapılarak bitkiler belirlendikten sonra The PLANT List ve Bizim Bitkiler (<https://bizimbitkiler.org.tr/yeni/demos/technical/>) çevrimiçi aracı kullanılarak hem aile bilgileri hemde bilimsel tür isimlendirilmeleri araştırılmıştır (Şekil 23). Türkçe isim karşılıkları Bizim Bitkiler çevrimiçi aracı kullanılarak belirlenmiştir.



Şekil 23. Bitkilerin belirlenmesi ve Türkçe isim karşılıklarının belirlenmesi

Genel olarak bitkilerin belirlenmesinden, bitkilere ait fitokimyasalların belirlenmesi süreci boyunca yapılan işlemler aşağıda tabloda (Tablo 19) özetlenmiştir. Bu aşama bitkilerin belirlenmesi ile başlayarak, moleküler kenetlenme analizi sonucunda belirlenen bileşik sayısı ile bitmiştir.

Tablo 19. Bitkilerin belirlenmesi ve bitkiler üzerinde yapılan işlemler

Yapılan işlem	Sayı
Belirlenen ortak bitki sayısı	648
Aynı olan bitkiler filtrelendi	585
Aynı kökenden gelen fakat farklı isimlendirilmiş bitkiler filtrelendi	367
Belirlenen tüm bitkiler ailelerine sınıflandırıldı	67
Hastalık ile ilişkisi olduğu düşünülen bitki sayısı (585)	318
DM ile İlişkili Olan Bitki Sayısı	176
DM ile İlişkili Olmayan Bitki Sayısı	142
T2DM ile İlişkili Olan Bitki Sayısı	92
T2DM ile ilişkili olan bitkilerin familyalarına göre sınıfı	35
Bitkilerden belirlenen fitokimsayal sayısı	1.914
	GLP-1: 1.740
Moleküler kenetlenme analizi sonucuna belirlenen bileşik sayısı	DPP-4: 818

4.2.1. Bitkilerin Belirlenmesi ve Bitkilerin Sınıflandırılması

Alanyazın taraması sonucunda antidiyabetik etkisi olduğu bilinen bitki listeleri belirlenmiştir (92, 208, 209). Bitki listelerinin dışında antidiyabetik etkisi olduğu bilinen bitkilere ait bilimsel çalışmalar mevcuttur. Ancak çalışmamızda toplu listelerin olduğu bu üç çalışma alınmıştır. Bu çalışmalarda yer alan bitkiler farklı çalışmalarda da antidiyabetik etkisi olduğu bilgisi yer almaktadır. Bu üç bilimsel çalışmada ortak olarak toplam 648 tane

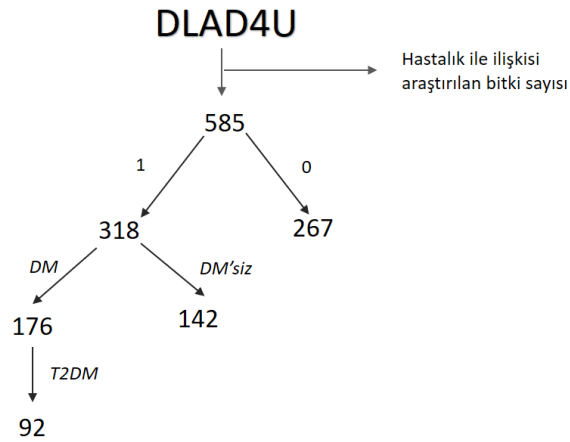
bitki belirlenmiştir. Bu bitkiler içerisinde aynı isimlendirilmiş olan bitkiler filtrelenerek 585 tane (Ek 1) bitki belirlenmiştir. Farklı çalışmalardan bitki isimleri belirlendiği için bu bitkiler içerisinde aynı bitkiyi ifade eden fakat farklı isimlendirilmiş bitkiler bulunmaktadır. Örneğin *Allium cepa* ve *Allium cepa* L. şeklinde isimlendirilmiş bitkiler yer almaktadır. Bu bitkiler filtrelenerek farklı isimlendirilmiş fakat aynı aile içerisinde ve aynı kökenden gelen bitki sayısı 367 tane olarak belirlenmiştir. Bu bitkiler 67 ailede sınıflandırılmıştır. Bitkilerin bulunduğu aileler; Adoxaceae, Amaranthaceae, Amaryllidaceae, Anacardiaceae, Apiaceae, Araceae, Araliaceae, Asparagaceae, Aspleniaceae, Asteraceae, Berberidaceae, Boraginaceae, Brassicaceae, Capparaceae, Caprifoliaceae, Caryophyllaceae, Cistaceae, Cornaceae, Cucurbitaceae, Cupressaceae, Dioscoreaceae, Caprifoliaceae, Ebenaceae, Elaeagnaceae, Equisetaceae, Ericaceae, Euphorbiaceae, Fabaceae, Gentianaceae, Geraniaceae, Hypericaceae, Juglandaceae, Lamiaceae, Linaceae, Loranthaceae, Lythraceae, Malvaceae, Moraceae, Myrtaceae, Oleaceae, Orchidaceae, Paeoniaceae, Papaveraceae, Pedaliaceae, Pinaceae, Platanaceae, Poaceae, Polygonaceae, Portulacaceae, Punicaceae, Ranunculaceae, Rhamnaceae, Rosaceae, Rutaceae, Salicaceae, Santalaceae, Scrophulariaceae, Simaroubaceae, Smilacaceae, Solanaceae, Styracaceae, Urticaceae, Vitaceae, Xanthorrhoeaceae, Zygophyllaceae'den oluşmaktadır. Belirlenen bu bitkiler The PLANT List veritabanı (<http://www.theplantlist.org/>) kullanılarak aileleri ve bilimsel tür adlarıyla eşleştirilmesi yapılmıştır. Bizim Bitkiler (<https://www.bizimbitkiler.org.tr/list.html>) veritabanı yardımıyla Bizim Bitkiler sayfasında geçerli olan isimleri ve Türkçe isim karşılıkları belirlenerek ekte sunulan tabloya yazılmıştır (Ek 1). Belirlenen bitkilerin ailesi, makalelerde kullanılan isimleri, Bizim Bitkiler veritabanında geçerli isimleri ve Türkçe isim karşılıkları aşağıda Ek 1'de yer almaktadır (Ek 1).

Ek 1'de verilen bitkilerin her biri kullanılarak hastalık ile ilişkisi araştırılmıştır. Hastalık ilişkisinin araştırılmasında kullanılan anahtar kelimeye göre farklı hastalık sayısı gelmektedir. Örneğin “*Tribulus terrestris*” ve “*Tribulus terrestris* L.” kullanılarak araştırılan hastalık sayılarında farklılık görülmektedir. Bu nedenle bitkilerin isimleri Ek 1'de verildiği şekilde tablolaştırılmıştır. Tabloda bitkilerin geçerli isimleri de yer almaktadır. Yukarıda ifade edildiği gibi bitkilerin geçerli isim karşılığı ve Türkçe isim karşılığı Bizim Bitkiler kullanılarak belirlenmiştir. Geçerli isim ve Türkçe isim karşılıkları Ek 1'de “Bitki Adı” sütunu altında yazan isimlendirmeler kullanılarak belirlenmiştir. Burada dikkat edilmesi

gereken önemli nokta Bizim Bitkiler kullanılarak Türkçe isim karşılıkları belirlenirken sorgu kelimesinde bitki isminde yer alan “L.” ifadesinin olmaması gerektiğidir. Örneğin *Sambucus ebulus* sorgu ifadesi kullanılarak geçerli isim ve Türkçe isim sırasıyla *Sambucus ebulus* L. ve mürverotu olarak belirlenebilir. Ancak *Sambucus ebulus* L. sorgu ifadesi kullanılarak geçerli isim ve Türkçe isim belirlenmek istenildiğinde sonuç çıkmamaktadır. Tabloda bu durum 0/mürverotu şeklinde verilmiştir. Bizim Bitkilerde kullanılan sorgu ifadesinin önemli olduğuna dikkat etmemiz gerektiği düşünülmektedir.

4.2.2. Bitkilerin İlişkili Olduğu Hastalıkların Belirlenmesi

DLAD4U (<http://dlad4u.zhang-lab.org/index.php>) veritabanı kullanılarak 585 tane bitkinin hastalıklar ile tek tek ilişkisi araştırılmıştır. Burada 585 tane bitki içerisinde aynı bitki farklı isimlendirilmiş olarak bulunduğunu unutmamamız gerekir. Bu 585 tane bitkinin 318 tanesinin hastalıklar ile ilişkisinin olduğu belirlenmiştir (Ek 2). Bu 585 tane bitkiden 267 tanesinin herhangi bir hastalık ile ilişkisi olduğu sonucuna ulaşamamıştır (Erişim tarihi: Mayıs 2021). Hastalıklar ile ilişkisi olduğu belirlenen 318 tane bitki içerisinde **176** tanesinin ise *DM*’nin bazı türleri ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (Ek 2). 142 bitkisinin ise *DM* türlerinin kapsamayan farklı hastalıklar ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu 176 tane bitki içerisinde ise 92 tanesinin *T2DM* ile ilişkili olduğu belirlenmiştir ve “*T2DM* ile İlişkili olan Bitkilerin Belirlenmesi” başlığı altında bu bitkilere yer verilmiştir. Aşağıdaki gibi bu süreç görselleştirilmiştir (Şekil 24). Şekil 24 üzerindeki 1 herhangi bir hastalık ile ilişkisi var, 0 herhangi bir hastalık ile ilişkisi yok anlamında kullanılmıştır.



Şekil 24. DLAD4U analizi yardımıyla *T2DM* ile ilişkili olan bitkilerin ve sayısının belirlenmesi

4.2.2.1. T2DM ile İlişkili olan Bitkilerin Belirlenmesi

Belirlenen bitkilere uygulanan DLAD4U analizi sonucunda 92 tanesinin T2DM ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Tablo 20). Bu 92 tane bitki, 35 ailede sınıflandırılmıştır. T2DM ile ilişkili olduğu belirlenen 92 tanesinin listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 20). Sonraki aşamalarda 35 ailede sınıflandırılan ve T2DM ile ilişkili olduğu belirlenen 92 tane bitkinin bileşikleri kenetlenme analizinde kullanılmak üzere biyoaktiflerin belirlenmesi başlığı altında belirlenmiştir.

Tablo 20. DLAD4U analiz sonucuna göre T2DM ile ilişkili olduğu belirlenen bitkilerin listesi

S. No	Aile İsmi	Bitki Adı	Hastalık Sayısı	DLAD4U	En yüksek ilişkili hastalık ismi ve skoru
1	Adoxaceae	<i>Sambucus Nigra</i>	222	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/18sk6vl8pfqd5e0meufv9e4bg3/18sk6vl8pfqd5e0meufv9e4bg3_index.html	Colonic Neoplasms score: 25.0616
2	Amaranthaceae	<i>Beta Vulgaris</i>	377	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/k8hiqep81ffkvnlrk6l3jjfo45/k8hiqep81ffkvnlrk6l3jjfo45_index.html	Acne Vulgaris score: 325.8303
3	Amaryllidaceae	<i>Allium Ampeloprasum</i>	390	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/jvaoft0a32c5qedlh5rc1cl0t4/jvaoft0a32c5qedlh5rc1cl0t4_index.html	Chromosome Aberrations score: 231.5597
3	Amaryllidaceae	<i>Allium Cepa</i>	403	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/o8ecbdarq3onra3r0ujo4od3a6/o8ecbdarq3onra3r0ujo4od3a6_index.html	Chromosome Aberrations score: 386.9738
3	Amaryllidaceae	<i>Allium Sativum</i>	735	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/48f1hhuhh3jtrh5jagavotn7c3/48f1hhuhh3jtrh5jagavotn7c3_index.html	Neoplasms
3	Amaryllidaceae	<i>Allium Sativum L.</i>	182	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/vvv84rr8tl88khqq79r969t56/vvv84rr8tl88khqq79r969t56_index.html	Hypercholesterolemia score: 30.3975
4	Anacardiaceae	<i>Pistacia Vera</i>	124	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/3hgec4asns3nehf6ktuih0hjj5/3hgec4asns3nehf6ktuih0hjj5_index.html	Nut Hypersensitivity score: 38.1876
4	Anacardiaceae	<i>Rhus Coriaria</i>	9	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/mfclnq19eh9al25kohtsv7h4d7/mfclnq19eh9al25kohtsv7h4d7_index.html	Diabetes Mellitus, Experimental
5	Apiaceae	<i>Apium Graveolens</i>	94	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/8q2u1d2unmlr14sccpuqe0n3v3/8q2u1d2unmlr14sccpuqe0n3v3_index.html	Food Hypersensitivity score: 114.7363
5	Apiaceae	<i>Daucus Carota</i>	192	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/tuji087jj201u0v9kl1p4n1jq6/tuji087jj201u0v9kl1p4n1jq6_index.html	Taste
5	Apiaceae	<i>Daucus Carota L.</i>	38	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/4h5utgd7ujp8do2hq8ag2cpv17/4h5utgd7ujp8do2hq8ag2cpv17_index.html	Taste score: 43.4810
5	Apiaceae	<i>Laser Trilobum</i>	3703	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/pbol7dicn0rce1a88mm8315eo2/pbol7dicn0rce1a88mm8315eo2_index.html	Visual Acuity

Tablo 20. (Devam)

S. No	Aile İsmi	Bitki Adı	Hastalık Sayısı	DLAD4U	En yüksek ilişkili hastalık ismi ve skoru
6	Asteraceae	<i>Achillea Millefolium</i>	103	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/cep4s8utngg7j655ujl7q00ht2/cep4s8utngg7j655ujl7q00ht2_index.html	Polyploidy score: 26.1477
6	Asteraceae	<i>Artemisia Absinthium</i>	60	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/acle0j8poqk940bbv2h2v36j66/acle0j8poqk940bbv2h2v36j66_index.html	Haemonchiasis score: 10.7861
6	Asteraceae	<i>Artemisia Chamaemelifolia</i>	392	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/30svr58pb214t1bmomdvi3ebi5/30svr58pb214t1bmomdvi3ebi5_index.html	Rhinitis, Allergic, Seasonal
6	Asteraceae	<i>Artemisia Vulgaris</i>	392	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/5t40o0phuqhco0sr64cdvjafe7/5t40o0phuqhco0sr64cdvjafe7_index.html	Rhinitis, Allergic, Seasonal score: 256.5419
6	Asteraceae	<i>Artemisia Vulgaris L.</i>	392	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/oke9neucgdjadc01j5a60akul4/oke9neucgdjadc01j5a60akul4_index.html	Rhinitis, Allergic, Seasonal score: 256.5419
6	Asteraceae	<i>Cichorium Intybus</i>	130	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/btji0r77lab6l1akkfap2t9p0/btji0r77lab6l1akkfap2t9p0_index.html	Taste
6	Asteraceae	<i>Helianthus Tuberosus</i>	236	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/32ogktn9gr406b6bkaac99na01/32ogktn9gr406b6bkaac99na01_index.html	Hemolysis
6	Asteraceae	<i>Helichrysum Plicatum Ssp. Plicatum</i>	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/7igrjku8tdghv3h4jppqhhjc267/7igrjku8tdghv3h4jppqhhjc267_index.html	Diabetes Mellitus, Experimental score: 7.1334
6	Asteraceae	<i>Helichrysum Plicatum Ssp. Pseudoplicatum</i>	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/9mp0aanh5dge5bhrq6loe8d9b7/9mp0aanh5dge5bhrq6loe8d9b7_index.html	Diabetes Mellitus, Experimental score: 7.1334
6	Asteraceae	<i>Taraxacum Macrolepium</i>	109	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/0go11hom4n98d1kfmao70t98l6/0go11hom4n98d1kfmao70t98l6_index.html	Polyploidy score: 35.9373
7	Brassicaceae	<i>Brassica Elongata</i>	620	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/21sqeism0tbotbfm5ehda61b0/21sqeism0tbotbfm5ehda61b0_index.html	Polyploidy score: 1121
7	Brassicaceae	<i>Brassica Nigra</i>	329	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/d67ke9m6sp50gmvcrogogs1q7/d67ke9m6sp50gmvcrogogs1q7_index.html	Pain score: 146.4214
8	Capparaceae	<i>Capparis Spinosa</i>	30	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/8d0emi4d82862kja2isa9rnv7/8d0emi4d82862kja2isa9rnv7_index.html	Edema score: 7.5457
9	Cucurbitaceae	<i>Momordica Charantia</i>	146	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/6v8jjnditclfp7llvhhkoimhp3/6v8jjnditclfp7llvhhkoimhp3_index.html	Diabetes Mellitus, Experimental score: 204.3454
10	Ebenaceae	<i>Diospyros Kaki</i>	29	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/gbmu1rv616fa1k62jl3uo4kaa7/gbmu1rv616fa1k62jl3uo4kaa7_index.html	Food Hypersensitivity score: 8.6837
11	Ericaceae	<i>Arbutus Unedo</i>	14	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/matlu64uhrbnqea0vg43jj4d7/matlu64uhrbnqea0vg43jj4d7_index.html	Hypertension score: 6.2745
11	Ericaceae	<i>Vaccinium Myrtillus</i>	110	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/gb568fu1huvagl1h05ob6cgg70/gb568fu1huvagl1h05ob6cgg70_index.html	Metabolic Syndrome X score: 13.3330

Tablo 20. (Devam)

S. No	Aile İsmi	Bitki Adı	Hastalık Sayısı	DLAD4U	En yüksek ilişkili hastalık ismi ve skoru
12	Fabaceae	<i>Astragalus Bustillosii</i>	853	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/8gk7rgfu6pds1e565r0h48in96/8gk7rgfu6pds1e565r0h48in96_index.html	Fractures, Bone score: 2021
12	Fabaceae	<i>Ceratonia Siliqua</i>	13	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/gq40plirhdq1v9n05mn7tvvi44/gq40plirhdq1v9n05mn7tvvi44_index.html	Haemonchiasis score: 8.1591
12	Fabaceae	<i>Galega Officinalis L.</i>	11	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/tsdcbjgvtlcupi0g0sceroi4e0/tsdcbjgvtlcupi0g0sceroi4e0_index.html	Plant Poisoning score: 12.0294
12	Fabaceae	<i>Glycyrrhiza Glabra</i>	547	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/mnpe0cl1ld1oocrggca1ase1j0/mnpe0cl1ld1oocrggca1ase1j0_index.html	Hypertension score: 1172
12	Fabaceae	<i>Lupinus Albus</i>	32	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/dqgvq941qkq0kc8766p41koj07/dqgvq941qkq0kc8766p41koj07_index.html	Food Hypersensitivity score: 27.1131
12	Fabaceae	<i>Lupinus Angustifolius L.</i>	14	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/bdbfgsa1d18agftga4iu99jdl2/bdbfgsa1d18agftga4iu99jdl2_index.html	Disease Resistance score: 19.1703
12	Fabaceae	<i>Phaseolus Vulgaris</i>	340	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/s3ebq63rnf33ig371b1q0a1e92/s3ebq63rnf33ig371b1q0a1e92_index.html	Body Weight score: 92.9281
12	Fabaceae	<i>Trigonella Foenum-Graecum</i>	132	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/236hpdua17civvc3mg11lrbm96/236hpdua17civvc3mg11lrbm96_index.html	Diabetes Mellitus, Experimental score: 212.9938
12	Fabaceae	<i>Trigonella Foenum-Graecum L.</i>	64	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/uqtmkpaj3gpkbcfqvcoft3mu6/uqtmkpaj3gpkbcfqvcoft3mu6_index.html	Diabetes Mellitus, Experimental score: 35.9032
13	Gentianaceae	<i>Centaurium Erythraea</i>	23	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/kuiv6ehc11srpj38mj9reojag6/kuiv6ehc11srpj38mj9reojag6_index.html	Diabetes Mellitus, Type 2 score: 9.2636
13	Geraniaceae	<i>Geranium Robertianum</i>	4	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/9mnc106o8q6j52dpehi1774ud1/9mnc106o8q6j52dpehi1774ud1_index.html	Keratitis, Herpetic score: 4.3278
13	Geraniaceae	<i>Geranium Robertianum L.</i>	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/q4ps950r6kh3vril1doul524v0/q4ps950r6kh3vril1doul524v0_index.html	Dermatitis, Allergic Contact score: 3.8483
14	Hypericaceae	<i>Hypericum Perforatum</i>	396	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/3vrcpt5pod4enn595lomcdpu01/3vrcpt5pod4enn595lomcdpu01_index.html	Depressive Disorder score: 441.5039
15	Juglandaceae	<i>Juglans Regia</i>	168	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/b5lei70tvnbfr2k7lf1dbhmeb2/b5lei70tvnbfr2k7lf1dbhmeb2_index.html	Foot Diseases score: 77.5823
15	Juglandaceae	<i>Juglans Regia L.</i>	52	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/cqjkitd21n83e2aj1mcvb0ppq5/cqjkitd21n83e2aj1mcvb0ppq5_index.html	Prostatic Neoplasms score: 7.6761
16	Lamiaceae	<i>Melissa Officinalis</i>	747	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/dtvtdu9umh167t40tumvu4rj4/dtvtdu9umh167t40tumvu4rj4_index.html	Neoplasms score: 58.8762

Tablo 20. (Devam)

S. No	Aile İsmi	Bitki Adı	Hastalık Sayısı	DLAD4U	En yüksek ilişkili hastalık ismi ve skoru
16	Lamiaceae	<i>Ocimum Basilicum</i>	101	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/he4it5u766q7uj7nmidjlvcoo5/he4it5u766q7uj7nmidjlvcoo5_index.html	Cyclosporiasis score: 21.7105
16	Lamiaceae	<i>Origanum Onites</i>	115	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/odcrvj0to05mg9jejmilfdjkj7/odcrvj0to05mg9jejmilfdjkj7_index.html	Taste score: 44.0539
16	Lamiaceae	<i>Rosmarinus Officinalis</i>	179	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/mgitmqr4c4qpihqfse36r81m2/mgitmqr4c4qpihqfse36r81m2_index.html	Taste score: 30.2280
16	Lamiaceae	<i>Salvia Officinalis</i>	111	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/r3i8na0plfr4d1t4pocok92mg1/r3i8na0plfr4d1t4pocok92mg1_index.html	Alzheimer Disease score: 21.3944
16	Lamiaceae	<i>Satureja Thymbra</i>	5	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/k3hh373mr0vtvajsfu82kour37/k3hh373mr0vtvajsfu82kour37_index.html	Diabetes Mellitus, Experimental score: 3.0907
16	Lamiaceae	<i>Teucrium Polium</i>	67	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/4kp2t3m5hqg5hghn8a2pja0a20/4kp2t3m5hqg5hghn8a2pja0a20_index.html	Diabetes Mellitus, Experimental score: 24.0043
16	Lamiaceae	<i>Teucrium Polium L.</i>	27	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/gk3lu9q3l2gvkk3h0t8qt1f8c7/gk3lu9q3l2gvkk3h0t8qt1f8c7_index.html	Diabetes Mellitus, Experimental score: 10.3375
16	Lamiaceae	<i>Thymus Leucostomus</i>	2547	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/tc76if8cvnn8ivm2snjn43nb81/tc76if8cvnn8ivm2snjn43nb81_index.html	Thymus Neoplasms score: 8998
17	Lauraceae	<i>Cinnamomum Zeylanicum</i>	205	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/3114b0rf33925p9rv6ei1an1o5/3114b0rf33925p9rv6ei1an1o5_index.html	Diabetes Mellitus, Type 2 score: 120.8626
18	Linaceae	<i>Linum Usitatissimum</i>	540	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/vohetlj5k9umleh3tbf99t58s2/vohetlj5k9umleh3tbf99t58s2_index.html	Byssinosis
18	Linaceae	<i>Linum Usitatissimum L.</i>	71	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/mv06jn8rq5uqb2v7kt1r6l26h3/mv06jn8rq5uqb2v7kt1r6l26h3_index.html	Hypercholesterolemia score: 14.5808
19	Lythraceae	<i>Punica Granatum</i>	278	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/umbc0k7s98aif6ehmsi36p4ok3/umbc0k7s98aif6ehmsi36p4ok3_index.html	Prostatic Neoplasms score: 86.5233
20	Malvaceae	<i>Abelmoschus Esculentus</i>	49	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/t6l14673q0gkptfj882kg7bor4/t6l14673q0gkptfj882kg7bor4_index.html	Diabetic Nephropathies score: 10.3268
20	Malvaceae	<i>Hibiscus Esculentus L.</i>	25	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/d3es94un9jjfpm4vc3eq8nfhr2/d3es94un9jjfpm4vc3eq8nfhr2_index.html	Diabetic Nephropathies score: 8.7302
21	Moraceae	<i>Morus Alba</i>	101	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/t59vfa2ldb3114ug0jceqs1b87/t59vfa2ldb3114ug0jceqs1b87_index.html	Diabetes Mellitus, Experimental score: 43.9291
22	Oleaceae	<i>Olea Europaea</i>	465	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/12bp2n5grn1cndlk179mmajg62/12bp2n5grn1cndlk179mmajg62_index.html	Rhinitis, Allergic, Seasonal score: 307.4261
22	Oleaceae	<i>Olea Europaea L.</i>	89	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/i31lu0sr11me5f9jrn2rq4skm5/i31lu0sr11me5f9jrn2rq4skm5_index.html	Taste score: 36.6872

Tablo 20. (Devam)

S. No	Aile İsmi	Bitki Adı	Hastalık Sayısı	DLAD4U	En yüksek ilişkili hastalık ismi ve skoru
23	Pedaliaceae	<i>Sesamum Indicum</i>	37	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/uvqo6rc156a4094k46v9v3qb21/uvqo6rc156a4094k46v9v3qb21_index.html	Food Hypersensitivity score: 14.2833
23	Pedaliaceae	<i>Sesamum Indicum L.</i>	17	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/9gnvehju8r0aid30ff1cegmd67/9gnvehju8r0aid30ff1cegmd67_index.html	Body Weight score: 6.1468
24	Plantaginaceae	<i>Plantago Lanceolata</i>	187	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/hgr815i1fob4nenvsijap1544/hgr815i1fob4nenvsijap1544_index.html	Constipation score: 70.1495
24	Plantaginaceae	<i>Plantago Lanceolata L.</i>	187	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/pbo7n10fi6tqmfeqohcdqan7/pbo7n10fi6tqmfeqohcdqan7_index.html	Constipation score: 70.1495
25	Poaceae	<i>Avena Sativa</i>	350	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/2e29ogba2sh36i2a8skhi362q5/2e29ogba2sh36i2a8skhi362q5_index.html	Celiac Disease score: 216.6547
25	Poaceae	<i>Hordeum Vulgare</i>	269	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/asdu83bg7ohhv6u9d0d1i0qlt4/asdu83bg7ohhv6u9d0d1i0qlt4_index.html	Disease Resistance score: 295.6020
26	Polygonaceae	<i>Rumex crispus</i>	88	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/6e9lq38nag925oio5qe1redvk2/6e9lq38nag925oio5qe1redvk2_index.html	Rhinitis, Allergic, Seasonal score: 12.8824
26	Polygonaceae	<i>Rheum Ribes</i>	4	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/uiqijb101177vi4jvkb4mvr7/uiqijb101177vi4jvkb4mvr7_index.html	Glucose Intolerance score: 3.7950
26	Polygonaceae	<i>Rheum Ribes L.</i>	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/p4fohkvns9p5fpp9f6euit7fv2/p4fohkvns9p5fpp9f6euit7fv2_index.html	Glucose Intolerance score: 4.2719
26	Polygonaceae	<i>Rumex Acetosella</i>	88	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/udild6p0pgqksaa23kfj6bb814/udild6p0pgqksaa23kfj6bb814_index.html	Rhinitis, Allergic, Seasonal score: 12.8824
27	Portulacaceae	<i>Portulaca Oleracea</i>	66	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/ujh7j1bqk58i2ssvtj0o3um8g4/ujh7j1bqk58i2ssvtj0o3um8g4_index.html	Diabetes Mellitus, Experimental score: 8.9478
27	Portulacaceae	<i>Portulaca Oleracea L.</i>	37	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/93pangb3atkv0dj17hk176m9s3/93pangb3atkv0dj17hk176m9s3_index.html	Insulin Resistance score: 4.5564
28	Punicaceae	<i>Punica Granatum L.</i>	88	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/l6907tbhr06eduvj7snr1s31i3/l6907tbhr06eduvj7snr1s31i3_index.html	Taste score: 17.2108
29	Ranunculaceae	<i>Nigella Sativa</i>	255	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/c447hgaghn97jk2n8i6vncd42/c447hgaghn97jk2n8i6vncd42_index.html	Diabetes Mellitus, Experimental score: 51.1733
30	Rosaceae	<i>Crataegus Monogyna</i>	152	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/gg1jffcv5p9q88gr3b28q5l700/gg1jffcv5p9q88gr3b28q5l700_index.html	Heart Failure score: 121.6850
30	Rosaceae	<i>Eriobotrya Japonica</i>	54	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/01favndjl1pasn78vggjtcfb4/01favndjl1pasn78vggjtcfb4_index.html	Diabetes Mellitus, Experimental score: 14.2435

Tablo 20. (Devam)

S. No	Aile İsmi	Bitki Adı	Hastalık Sayısı	DLAD4U	En yüksek ilişkili hastalık ismi ve skoru
30	Rosaceae	<i>Fragaria Vesca</i>	123	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/df40nsk4oc6f9soufsa97pg9h1/df40nsk4oc6f9soufsa97pg9h1_index.html	Taste score: 92.4899
30	Rosaceae	<i>Fragaria Vesca L.</i>	18	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/t9olo7q96gbka9a1j7svuvk0b2/t9olo7q96gbka9a1j7svuvk0b2_index.html	Atherosclerosis score: 8.2875
30	Rosaceae	<i>Malus Domestica</i>	279	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/4u1kcm698q3gi11ujtsvlird14/4u1kcm698q3gi11ujtsvlird14_index.html	Food Hypersensitivity score: 265.2528
30	Rosaceae	<i>Prunus Cerasus</i>	31	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/lcjo8mhtppae3a9bv1fe0qolo0/lcjo8mhtppae3a9bv1fe0qolo0_index.html	Food Hypersensitivity score: 41.0782
30	Rosaceae	<i>Prunus Cocomilia</i>	355	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/hm0deqk7tocivhjhbqfmr9sr0/hm0deqk7tocivhjhbqfmr9sr0_index.html	Food Hypersensitivity score: 322.8067
30	Rosaceae	<i>Sarcopoterium Spinosum</i>	8	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/e2q7bl9v34o0aumjblatk0so76/e2q7bl9v34o0aumjblatk0so76_index.html	Diabetes Mellitus, Experimental score: 5.9604
30	Rosaceae	<i>Sarcopoterium Spinosum (L.) Spach</i>	5	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/reuvm5a69bt96qri75j9ml744/reuvm5a69bt96qri75j9ml744_index.html	Glucose Intolerance score: 3.9709
31	Rutaceae	<i>Citrus Maxima</i>	943	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/22k9qp4jm7121nhcluod0l3363/22k9qp4jm7121nhcluod0l3363_index.html	Taste score: 1156
32	Solanaceae	<i>Solanum Tuberosum</i>	333	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/o4pggqensvpddih7ho1gm10113/o4pggqensvpddih7ho1gm10113_index.html	Disease Resistance score: 296.2682
33	Urticaceae	<i>Urtica Dioica</i>	115	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/escmmhblrmnqoc5be9tu55g795/escmmhblrmnqoc5be9tu55g795_index.html	Prostatic Hyperplasia
33	Urticaceae	<i>Urtica Dioica L.</i>	30	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/8g8hsoipejc8t8gbnn8ukiebe4/8g8hsoipejc8t8gbnn8ukiebe4_index.html	Diabetes Mellitus, Experimental score: 18.2640
34	Urticaceae	<i>Vaccinium Myrtillus L.</i>	27	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/paplvvs98hgu5vkhvjihiqcil5/paplvvs98hgu5vkhvjihiqcil5_index.html	Reperfusion Injury score: 5.0483
35	Vitaceae	<i>Vitis Vinifera</i>	511	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/2glm5g9lbr7d23v55ljk0mr55/2glm5g9lbr7d23v55ljk0mr55_index.html	Taste score: 1138

4.2.3. Biyoaktiflerinin Belirlenmesi

Ailelerine göre 35 ailede sınıflandırılan 92 tane bitkinin biyoaktif bileşikleri alanyazın taraması, IMPPAT (<https://cb.imsc.res.in/imppat/help>), NEI-MPDB (<https://neist.res.in/neimpdb/>) ve ChemFaces (<https://www.chemfaces.com/>) veritabanları kullanılarak belirlenmiştir. Her familyada bulunan en az bir bitki alınarak bitkilerin

bileşikleri belirlenmiştir. Bu 35 ailede sınıflandırılan ve yukarıda tabloda (Tablo 20) verilen 92 bitkinin 39 tanesinin fitokimyasalları araştırılmıştır. Bileşikleri araştırılan bitkiler ve bulundukları çalışmalara ait bilgiler aşağıda tabloda (Tablo 21) yer almaktadır.



Tablo 21. Biyoaktif bileşiklerinin belirlendiği bitkiler ve bulundukları çalışmalar

S.No	Aile S.No	Family	Bilimsel isim	Türkçe İsmi Yaygın İsim	Bitki Görseli	Bileşiklerin Bulunduğu Kaynaklar
1	1	Adoxaceae	<i>Sambucus nigra L.</i>	Ağaçmürver		(210-220)
2	2	Amaranthaceae	<i>Beta vulgaris L.</i>	Pancar, Şekerpancarı, Yabanpancarı		(221, 222)
3	3	Amaryllidaceae	<i>Allium cepa L.</i>	Soğan		(33, 223-229)
4	3	Amaryllidaceae	<i>Allium sativum L.</i>	Sarmısak		(33, 228, 230-236),
5	4	Anacardiaceae	<i>Pistacia vera L.</i>	Antepfıstığı		(237-240)
6	5	Apiaceae	<i>Laser trilobum L.</i>	Kefekimyonu		(241-244),
7	6	Asteraceae	<i>Artemisia vulgaris L.</i>	Kabayavşan		(245-247)

Tablo 21. (Devam)

S.No	Aile S.No	Family	Bilimsel isim	Türkçe İsmi Yaygın İsim	Bitki Görseli	Bileşiklerin Bulunduğu Kaynaklar
8	7	Brassicaceae	<i>Brassica nigra</i>	Hardal		0
9	8	Capparaceae	<i>Capparis spinosa L.</i>	Kebere		(248)
10	9	Cucurbitaceae	<i>Momordica charantia L.</i>	Kudretnarı		(33, 228, 229, 236)
11	10	Ebenaceae	<i>Diospyros kaki</i>	Trabzon Hurması		(249, 250, 251)
12	11	Ericaceae	<i>Vaccinium myrtillus</i>	Ayıüzümü		(100, 252)
13	12	Fabaceae	<i>Phaseolus vulgaris</i>	Fasülye		(228)
14	12	Fabaceae	<i>Galega officinalis L.</i>	Keçi Sedef Otu		(253)

Tablo 21. (Devam)

S.No	Aile S.No	Family	Bilimsel isim	Türkçe İsmi Yaygın İsim	Bitki Görseli	Bileşiklerin Bulunduğu Kaynaklar
15	12	Fabaceae	<i>Trigonella foenum- graecum L.</i>	Çemen Otu		(229, 236)
16	12	Fabaceae	<i>Ceratonia siliqua</i>	Keçiboynuzu		(254, 255, 256)
17	13	Gentianaceae	<i>Centaurium erythraea</i>	Kırmızıkantaron,...		(257-259, 260)
18	14	Geraniaceae	<i>Geranium robertianum</i>	Turna Gagası		(261, 262)
19	15	Hypericaceae	<i>Hypericum perforatum</i>	Kantaron		(222, 263, 269)
20	16	Juglandaceae	<i>Juglans regia L.</i>	Ceviz		(270- 273)
21	17	Lamiaceae	<i>Melissa officinalis</i>	Oğulotu, Anababakokusu		(2, 274, 275),

Tablo 21. (Devam)

S.No	Aile S.No	Family	Bilimsel isim	Türkçe İsmi Yaygın İsim	Bitki Görseli	Bileşiklerin Bulunduğu Kaynaklar
22	17	Lamiaceae	<i>Ocimum basilicum</i>	Fesleğen		(276)
23	18	Lauraceae	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Tarcin		(277, 278, 279)
24	19	Linaceae	<i>Linum usitatissimum</i>	Keten		(280, 281)
25	20	Lythraceae	<i>Punica granatum L.</i>	Nar		(282), (283) (284) (285) (286)
26	21	Malvaceae	<i>Abelmoschus esculentus</i>	Bamya		(287)
27	22	Moraceae	<i>Morus alba L.</i>	Akdut		(288), (289), (290), (291), (292),
28	23	Oleaceae	<i>Olea europaea L.</i>	Zeytin		(293),

Tablo 21. (Devam)

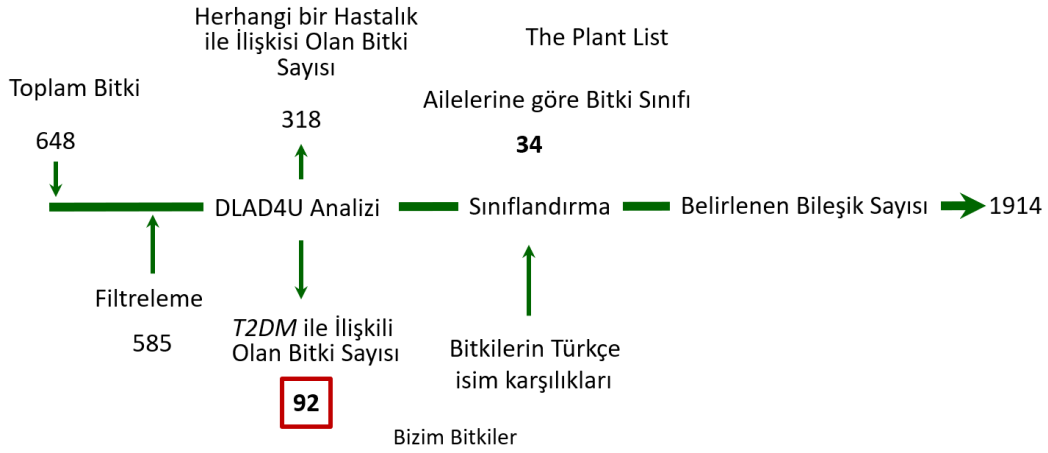
S.No	Aile S.No	Family	Bilimsel isim	Türkçe İsmi Yaygın İsim	Bitki Görseli	Bileşiklerin Bulunduğu Kaynaklar
29	24	Pedaliaceae	<i>Sesamum indicum</i>	Susam		(294), (295), (296), (297), (298)
30	25	Plantaginaceae	<i>Plantago lanceolata</i> L.	Damarlıca		(299), (300), (301)
31	26	Poaceae	<i>Avena sativa</i>	Yulaf		(302), (303), (304), (305)
32	27	Polygonaceae	<i>Rumex crispus</i> L.	labada		(306)
33	28	Portulacaceae	<i>Portulaca oleracea</i> L.	Semizotu		(307-310)
34	29	Ranunculaceae	<i>Nigella sativa</i> L.	Çörekotu		(34, 57, 90, 105, 171, 255, 276),
35	30	Rosaceae	<i>Fragaria vesca</i> L.	Dağçileği		(311, 314),

Tablo 21. (Devam)

S.No	Aile S.No	Family	Bilimsel isim	Türkçe İsmi Yaygın İsim	Bitki Görseli	Bileşiklerin Bulunduğu Kaynaklar
36	31	Rutaceae	<i>Citrus maxima</i>	Şadok		(315, 316)
37	32	Solanaceae	<i>Solanum tuberosum</i>	Patates		(317, 318, 319)
38	33	Urticaceae	<i>Urtica dioica L.</i>	Isırgan		(320, 321)
39	34	Vitaceae	<i>Vitis vinifera</i>	Asma, Üzüm		(222, 322,-324)

Yukarıdaki tabloda (Tablo 21) verilen 39 bitki için alanyazını ve veritabanları kullanılarak toplam 7.338 tane fitokimyasal belirlenmiştir. Belirlenen fitokimyasallar excel tablosuna aktarılmıştır. Excel tablosunda aynı isimli olan fitokimyasallar filtrelenmiş ve benzersiz isme sahip 2.928 tane fitokimyasal belirlenmiştir. Belirlenen bu fitokimyasalların PubChem Compound CID numaraları belirlenmiştir. 2.928 tane fitokimyasaldan 342 tanesinin PubChem Compound CID numarasına erişim sağlanamamıştır. 2.586 tane fitokimyasalın PubChem Compound CID numarasına erişilmiştir. Fitokimyasallar, PubChem Compound CID numaralarına göre küçükten büyüğe doğru sıralanmışlardır. Sıralama sonrasında PubChem ID'leri aynı olan ve PubChem ID'si olmayanlar silinmiştir. Böylece fitokimyasallar için oluşturulan tabloda 2.212 tane bileşik kalmıştır. Bu bileşikler kenetlenme analizinde kullanılmak üzere sdf olarak indirilmiştir. 2.212 tane fitokimyasal PubChemden sdf olarak indirilirken 1.880 tanesinin PubChem CID numarasına erişilmiştir, 282 tanesinin 3B yapısına ulaşılammıştır ve 50 tanesi farklı PubChem CID numarasına sahip olarak indiği fark edilmiştir. Farklı PubChem CID numarasına sahip olan 50 fitokimyasal indirilmiştir ve bunların bazıları 1880 tane fitokimyasal içerisinde aynı ID sahip fitokimyasalların olduğu belirlenmiştir. PubChemden 3D sdf olarak (1.880+50) 1.930 tane fitokimyasal indirilmiştir, bu fitokimyasallar içerisinde aynı PubChem CID'ye fitokimyasallar temizlenmiştir ve 1.914 tane fitokimyasal (Ek 3) kenetlenme analizine dahil edilmek üzere belirlenmiştir.

Özet olarak tüm bu aşamalardan sonra fitokimyasal havuzunda/kütüphanesinde 1.914 tane fitokimyasal kalmıştır. Bu 1.914 tane fitokimyasalın 3B yapıları sdf olarak PubChemden indirilmiştir ve kenetlenme analizine dahil edilmek üzere belirlenmiştir. Bitki bileşiklerinin belirlendiği bilimsel çalışmalar yukarıda tabloda verilmiştir (Tablo 21). Ancak unutmamak gerekir ki yukarıda ismi verilen veritabanları kullanılarak da bileşikler belirlenmiştir. Hem alanyazın çalışmaları hemde veritabanları kullanılarak belirlenen bileşikler ortak bir havuzda toplanmıştır ve yapılan ön işlemler sonrasında kenetlenme analizine dahil edilmek üzere 1.914 tane fitokimyasal yani küçük molekül olarak nitelendirdiğimiz ligand molekülleri belirlenmiştir. Bu fitokimyasalların PubChem CID (Compound Identifier–bileşik tanımlayıcı) bilgisi Ek 3'te yer almaktadır. Bitkilerin belirlenmesinden fitokimyasalların belirlenmesine kadar olan süreç aşağıdaki şekilde verildiği gibi özetlenmiştir (Şekil 25).



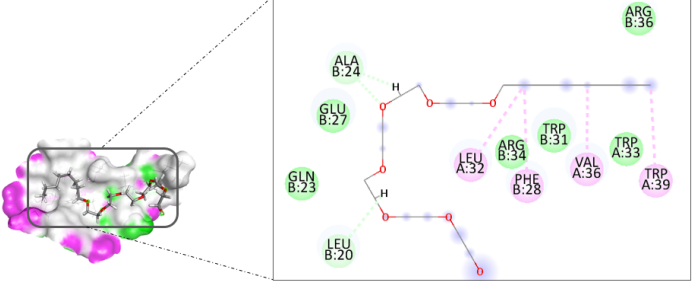
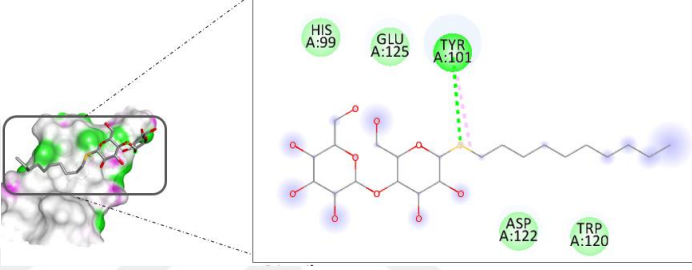
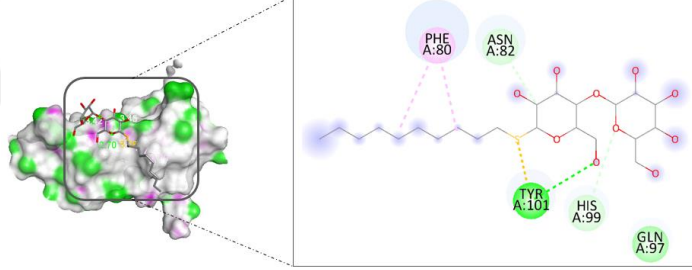
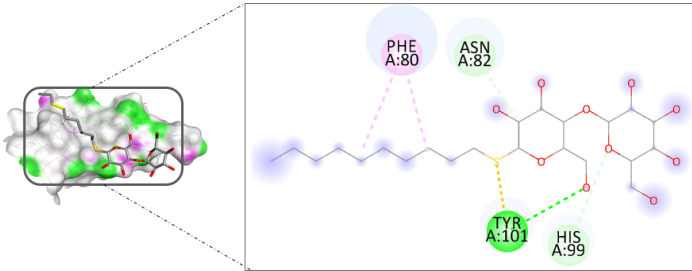
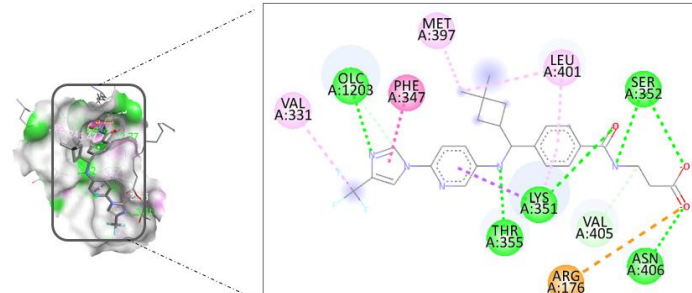
Şekil 25. Bitki ve fitokimyasallarının belirlenme süreci

4.3. Ligandların Belirlenmesi

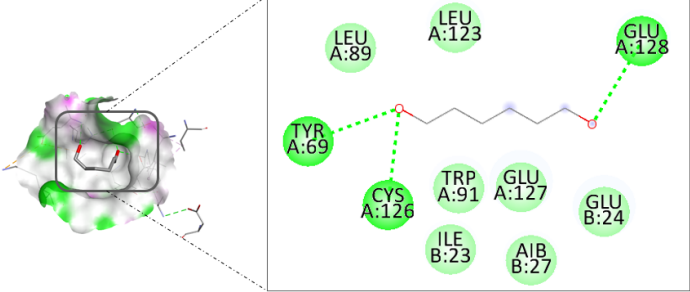
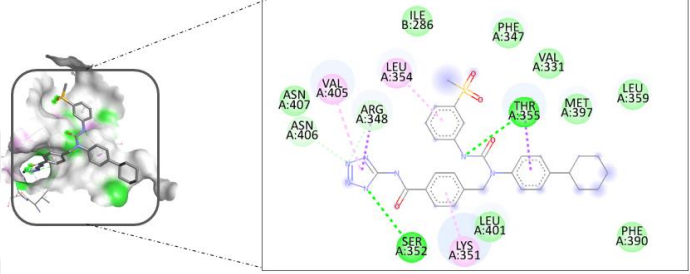
4.3.1. Kontrol Grubu Ligandların Belirlenmesi

İnkretin bazlı tedavi seçeneği içerisinde yer alan GLP-1 reseptör agonistleri ve DPP-4 inhibitörleri için belirlenen proteinler ile kompleks yapıda bulunan ligandlar kontrol grubu ligandlar olarak belirlenmiştir (Tablo 22). GLP-1 reseptör agonistleri için kontrol grupları; Eksenatid (Exenatide) (2005), Liraglutid (Liraglutide) (2010), Dulaglutid (Dulaglutide) (2014), Lixisenatid (Lixisenatide) (2015), Semaglutid (Semaglutide) (2017-2019) oluşturmaktadır. DPP-4 inhibitörleri için kontrol grupları; Sitagliptin (2006), Vildagliptin (2008), Saksagliptin (Saxagliptin) (2009), Alogliptin (2010), Linagliptin (2011) oluşturmaktadır. Referans ligandlar olarak bu ligandlar kullanılmıştır. Bitki bileşiklerinin etkileşimleri bu kontrol grubu ligandlar ile karşılaştırılmıştır. Moleküler kenetlenme analizinde etkileşimlerin incelenmesinde ve karşılaştırılmasında kullanılacak ligandlar aşağıda tabloda verilmiştir (Tablo 22). Referans ligandların iki boyutlu ve üç boyutlu etkileşimleri aşağıdaki tabloda (Tablo 22) yer almaktadır. Bu tabloda PDB Kimliği: 4ZGM proteini için 32M, PDB Kimliği: 3IOL proteini için 10M, PDB Kimliği: 3C5T proteini için 10M, PDB Kimliği: 3C59 proteini için 10M, PDB Kimliği: 5VEW proteini için 97V, PDB Kimliği: 6GB1 proteini için HEZ, PDB Kimliği: 5VEX proteini için 97V referans ligandları oluşturmaktadır.

Tablo 22. GLP-1 RA için kontrol ligandları

Protein PDB Kimliği	Referans Ligand	3B ve 2B Etkileşim
4ZGM	32M	
3IOL	10M	
3C5T	10M	
3C59	10M	
5VEW	97V	

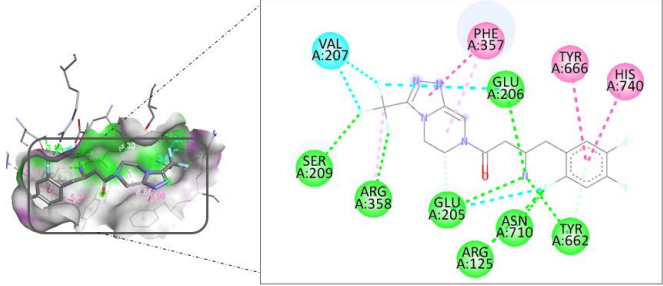
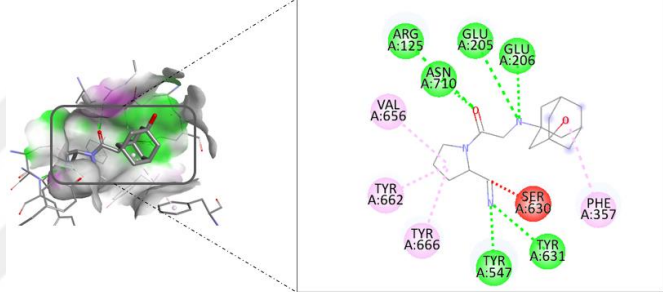
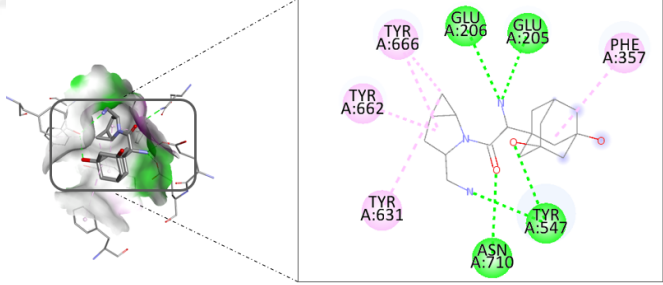
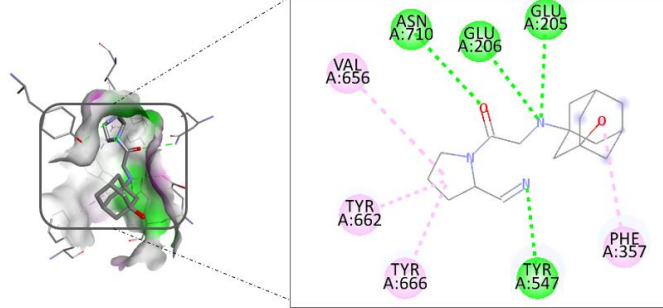
Tablo 22. (Devam)

Protein PDB Kimliği	Referans Ligand	3B ve 2B Etkileşim
6GB1	HEZ	
5VEX	97V	

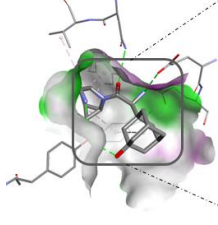
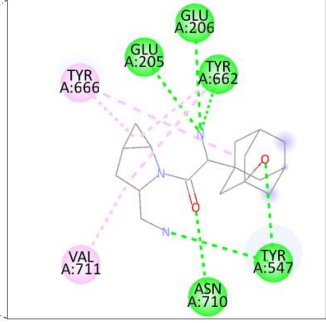
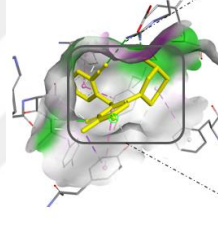
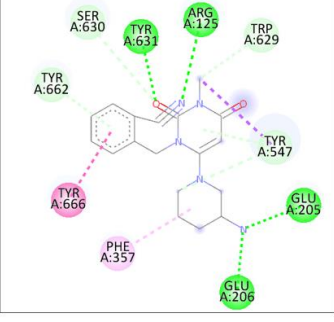
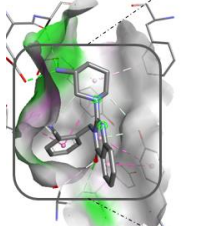
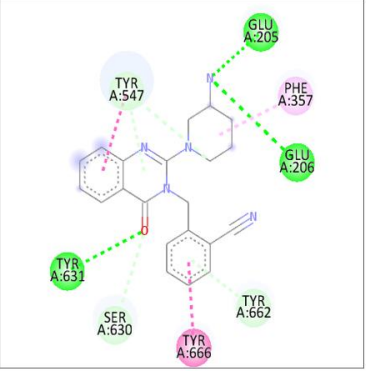
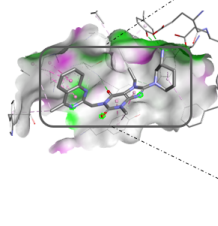
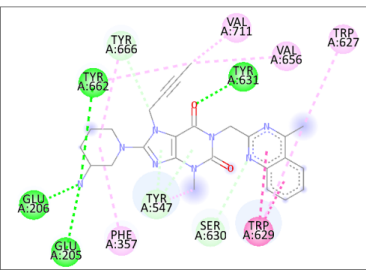
Çalışmamızda GLP-1 RA için geliştirilmiş ve kullanılan ilaçlar ile kompleks halinde bulunan yapıların seçilmesi amaçlanmıştır ancak ilaçlar ile kompleks halinde protein olmadığı için belirlenen yapı içerisindeki ligandlar kontrol grubu/referans ligand olarak seçilmiştir. Yukarıda gösterilen etkileşim alanlarında Hidrojen bağ etkileşimi ve hidrofik etkileşimler yer almaktadır.

DPP-4 inhibitörleri için onaylanmış ilaçların molekülleri ile etkileşim halinde bulunan ligandlar referans ligand olarak seçilmiştir. Aşağıda tabloda (Tablo 23) bu hedef ve hedeflere karşılık gelen kontrol grubu ligandlar yer almaktadır. Bu tabloda PDB Kimliği: 1X70 proteini için 715, PDB Kimliği: 6B1E proteini için LF7, PDB Kimliği: 6B1O proteini için C8S, PDB Kimliği: 3W2T proteini için LF7, PDB Kimliği: 3BJM proteini için BJM, PDB Kimliği: 3G0B proteini için T22, PDB Kimliği: 2ONC proteini için SY1, PDB Kimliği: 2RGU proteini için 356 referans ligandları oluşturmaktadır.

Tablo 23. DPP-4 inhibitörleri

Protein PDB Kimliği	Referans Ligand	3B ve 2B Etkileşim
1X70	715 (Sitagliptin)	
6B1E	LF7 (Vildagliptin)	
6B1O	C8S (Vildagliptin)	
3W2T	LF7 (Vildagliptin)	

Tablo 23. (Devam)

Protein PDB Kimliği	Referans Ligand	3B ve 2B Etkileşim
3BJM	BJM (Saksagliptin)	 
3G0B	T22 (Alogliptin)	 
2ONC	SY1 (Alogliptin)	 
2RGU	356 (Linagliptin)	 

4.3.2. Test Grubu Ligandların Belirlenmesi

Çalışmamızda bitkilerden elde edilen fitokimyasallar moleküler kenetlenme analizinde kullanılmak üzere alanyazın taramasından ve bitki veritabanlarından yararlanılarak 1.914 tane olarak belirlenmiştir. Biyoaktiflerin belirlenmesi başlığı altında belirlenme aşamaları verilmiştir. Belirlenen bu ligandlar, moleküler kenetlenme analizinde kullanılmıştır. Kenetlenme analizine dahil edilmek üzere belirlenen bu ligandların PubChem CID bilgileri Ek 3’te verilmiştir.

4.4. Kenetlenme Analizine Hazırlık

4.4.1. Proteinlerin Kenetlenme Analizine Hazırlanması

Belirlenen proteinler “Proteinlerin Kenetlenme Analizine Hazırlanması” başlığı altında verilen adımlar takip edilerek hazırlanmıştır. Bu hazırlık aşamasında UCSF Chimera 1.16 (325) ve AutoDockTools-1.5.7 (326) kullanılmıştır. Hazırlanan proteinlerin listesi aşağıda tabloda yer almaktadır (Tablo 24).

Reseptör molekül olarak PDB Kimlikleri 4ZGM, 3IOL, 3C5T, 3C59, 5VEW, 6GB1, 5VEX, 1X70, 6B1E, 6B1O, 3W2T, 3BJM, 3G0B, 2ONC, 2RGU olan protein yapıları belirlenerek Protein Data Bank veritabanı aracılığıyla her proteine ait X-ışını kristal yapısı ‘pdb’ formatında indirilmiştir. Bu aşamada proteinlerin her biri, protein dışı yapılardan temizlenmiştir (iyon, su, ligand vb.), Hidrojen (H) atomları eklenmiştir, eksik (missing) atom varsa tamamlanmış ve yapı tek zincirli olarak kayıt edilmiştir. Burada UCSF Chimera 1.16 programı içerisinde yer alan Dockprep modülü kullanılarak gerekli eklemeler (bağlar, yükler) ve çıkarmalar (ligand, su, iyon vb. moleküller) yapılarak protein.pdb olarak kayıt edilmiştir. Sonrasında AutoDockTools-1.5.7 kullanılarak eksik/missing atomların kontrolü yapılmıştır ve proteinlerin her biri “protein.pdbqt” formatında kayıt edilmiştir. Böylece proteinler kenetlenme analizine hazırlanmıştır (Tablo 24). Belirlenen proteinlerin bazıları tek zincirli değil birden fazla zincirli kristal yapı içermektedir. Bu durumda birden fazla zincire sahip ve her iki zincirde de ligand molekülü var ise proteinlerin A zinciri kullanılarak moleküler kenetlenme analizi yapılmıştır.

Tablo 24. Moleküler kenetlenme analizi için hazırlanan proteinlerin listesi

S.No	ProteinPDB ID	PDB’den indirilen protein	Hazırlanan protein ismi
1	4ZGM	1_4zgm.pdb	1_4zgm.pdbqt

Tablo 24. (Devam)

S.No	ProteinPDB ID	PDB'den indirilen protein	Hazırlanan protein ismi
2	3IOL	2_3iol.pdb	2_3iol.pdbqt
3	3C5T	3_3c5t.pdb	3_3c5t.pdbqt
4	3C59	4_3c59.pdb	4_3c59.pdbqt
5	5VEW	5_5vew.pdb	5_5vew.pdbqt
6	6GB1	6_6gb1.pdb	6_6gb1.pdbqt
7	5VEX	7_5vex.pdb	7_5vex.pdbqt
8	1X70	8_1x70.pdb	8_1x70.pdbqt
9	6B1E	9_6b1e.pdb	9_6b1e.pdbqt
10	6B1O	10_6b1o.pdb	10_6b1o.pdbqt
11	3W2T	11_3w2t.pdb	11_3w2t.pdbqt
12	3BJM	12_3bjm.pdb	12_3bjm.pdbqt
13	3G0B	13_3g0b.pdb	13_3g0b.pdbqt
14	2ONC	14_2onc.pdb	14_2onc.pdbqt
15	2RGU	15_2rgu.pdb	15_2rgu.pdbqt

Hazırlanan proteinler pdbqt formatında kaydedilmiş ve sonraki adımlarda kullanılmıştır.

4.4.2. Ligandların Moleküllerin Kenetlenme Analizine Hazırlanması

Hem kontrol grubu hem de bitkilerden belirlenen ligand molekülleri UCSF Chimera 1.16 ve OpenBabel kullanılarak hazırlanmıştır. Komut sistemi üzerinde ligand hazırlık aşaması gerçekleştirilmiştir. Ligandların enerji minimizasyonu Genel Amber Kuvvet Alanı (General Amber Force Field – GAFF) algoritması kullanılarak yapılmıştır. Moleküllerin en düşük bağlanma enerjili konformasyonlarını bulmak ve daha doğru sonuçlar elde etmek için enerji minimizasyonu yapılmıştır. Enerji minimizasyonu, ligandların en düşük enerjili ve en kararlı konformasyonlarını bulmamıza yardımcı olmaktadır. Ligandın doğru konformasyon yapısının kullanılabilmesi için de yapılmaktadır.

Bileşiklerin (ligandların) 3B yapıları NCBI'daki PubChem bileşik veritabanından SDF formatında elde edilmiştir. Daha sonra bu SDF formatlı yapılar çalışmamızda PDB formatına dönüştürülmeden hazırlanarak PDBQT formatına dönüştürülmüştür. Enerji minimizasyonu sonrasında Open Babel kullanılarak hazırlanan ligandlar PDBQT'ye

dönüştürülmüştür. Analize hazır ligand molekülleri ligand.pdbqt olarak kayıt edilmiştir. Bu çalışma kapsamında ligand moleküllerinin hazırlanması komut sistemi yardımıyla tamamlanmıştır.

4.4.2.1. Kontrol Ligandların Hazırlanması

Protein içerisinde yer alan ligand molekülleri kontrol grubu ligand olarak belirlenmiştir. Ligand molekülleri, Discovery Studio 2021 Client kullanılarak su moleküllerinden ve protein molekülünden ayrıştırılarak yalnız bırakılmış ve “ligand.sdf” dosya formatında kaydedilmiştir. Ligand hazırlanma aşamaları uygulanarak kontrol grubu ligandlarımız da kenetlenme analizine hazırlanmıştır. Ligand moleküllerinin en stabil yapıda kalması için enerji minimizasyonu yapılmaktadır. Ligandların enerji minimizasyonu GAFF algoritması kullanılarak yapılmıştır. Open Babel kullanılarak kenetlenme analizine hazırlanan ligandlar “ligand.pdbqt” dosya formatında kaydedilmiştir. Hazırlanan ligandlar aşağıda tabloda yer almaktadır (Tablo 25).

Tablo 25. Hazırlanan referans ligand tablosu

S.No	Protein PDB ID	Referans Ligand İsmi	PubChemden indirilen ligand molekülü	Discovery kullanılarak ayrıştırılan ligand molekülü	PDB’den indirilen ligand molekülleri
1	4ZGM	32M	0	4zgm_dis.sdf	4zgm_C_32M.sdf
2	3IOL	10M	Conformer3D_COMPOUND_C ID_10345813.sdf	3iol_dis.sdf	3iol_C_10M.sdf
3	3C5T	10M	Conformer3D_COMPOUND_C ID_10345813.sdf	3c5t_dis.sdf	3c5t_C_10M.sdf
4	3C59	10M	Conformer3D_COMPOUND_C ID_10345813.sdf	3c59_dis.sdf	3c59_C_10M.sdf
5	5VEW	97V	Conformer3D_COMPOUND_C ID_68178630.sdf	5vew_dis.sdf	5vew_C_97V.sdf
6	6GB1	HEZ, SO4	Conformer3D_COMPOUND_C ID_12374.sdf	6gb1_dis.sdf	6gb1_E_HEZ.sdf
7	5VEX	97V	Conformer3D_COMPOUND_C ID_23549991.sdf	5vex_dis.sdf	5vex_C_97V.sdf

Tablo 25. (Devam)

S.No	Protein PDB ID	Referans Ligand İsmi	PubChemden indirilen ligand molekülü	Discovery kullanılarak ayrıştırılan ligand molekülü	PDB'den indirilen ligand molekülleri
8	1X70	715	Conformer3D_COMPOUND_CID_4369359.sdf	1x70_dis.sdf	1x70_P_715.sdf
9	6B1E	LF7	Conformer3D_COMPOUND_CID_71307931.sdf	6b1e_dis.sdf	6b1e_J_LF7.sdf
10	6B1O	C8Sx	0	6b1o_dis.sdf	6b1o_N_C8S.sdf
11	3W2T	LF7	Conformer3D_COMPOUND_CID_71307931.sdf	3w2t_dis.sdf	3w2t_K_LF7.sdf
12	3BJM	BJM	Conformer3D_COMPOUND_CID_44629644.sdf	3bjm_dis.sdf	3bjm_H_BJM.sdf
13	3G0B	T22,	Conformer3D_COMPOUND_CID_11450633.sdf	3g0b_dis.sdf	3g0b_AA_T22.sdf
14	2ONC	SY1	Conformer3D_COMPOUND_CID_23647311.sdf	2onc_dis.sdf	2onc_AA_SY1.sdf
5	2RGU	356	Conformer3D_COMPOUND_CID_10096344.sdf	2rgu_dis.sdf	2rgu_G_356.sdf

4.4.2.2. Bitki Fitokimyasallarının Hazırlanması

Bitkilerden belirlenen fitokimyasalların hazırlanması için öncelikle bitkilerin bileşiklerinin 3 boyutlu yapısı PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)'den sdf formatında indirilmiştir. Benzer şekilde ligandların enerji minimizasyonunda GAFF algoritması kullanılarak yapılmıştır. Open Babel kullanılarak pdbqt'ye dönüştürülmüştür. Ubuntu terminali kullanılarak ligand molekülleri hazırlanmıştır. Kenetlenme analizine dahil edilmek üzere toplam 1914 tane ligand molekülü hazırlanmıştır.

4.5. Proteinlerin Aktif Bağlanma Bölgelerinin Belirlenmesi

Ligand ve protein moleküllerinin hazırlığının ardından bağlanma yerlerinin belirlenmesi ve sınırlandırılması gerekmektedir. Grid haritası kenetlenme puanının hesaplanmasına yardımcı olmaktadır. Aktif bağlanma bölgenin belirlenmesinde ihtiyaç duyulan ve kenetlenme analizinde kullanılan X, Y, Z koordinatları, Protein Data Bank üzerinde belirlenen farklı PDB kodlu protein yapıların, Discovery Studio 2021 Client ve

AutoDockTools-1.5.7 programlarının incelenmesi sonucunda elde edilmiştir. Çalışmada kullanılmak üzere belirlenen farklı pdb kodlu yapı ligandlarının koordinat bilgisi aşağıda tabloda (Tablo 26) verilmiştir. Kutunun (grid box) hazırlanması sırasında aralık (spacing) parametresi 1 angström (Å) olarak ayarlanmıştır. Aktif bölge X, Y, Z merkez koordinat bilgisi ve X, Y, Z boyut/büyükliği bilgisi aşağıda tabloda (Tablo 26) yer almaktadır. Bu koordinatlar ilgili proteinin aktif bölge alanını göstermektedir. Aktif bağlanma bölgesi/grid haritası, ligandın üç boyutlu matrisine sığacak şekilde oluşturulmuştur. Her proteine özgü bağlanma bölge bilgisi protein_name_grid.txt olarak kayıt edilmiştir.

Tablo 26. Belirlenen proteinlerin aktif bağlanma bölge bilgileri

Hedef	Ligand	Koordinatlar (X, Y, Z)	Grid Kutu Büyüklüğü (X Å, Y Å, Z Å)
4ZGM	32M	-5.391, 62.778, 3.505	40, 40, 40
3IOL	10M	-8.154, -24.701, 0.784	24, 24, 16
3C5T	10M	-31.0, 31.504, 2.777	20, 20, 16
3C59	10M	8.25, 49.951, -3.894	32, 22, 20
5VEW	97Y	22.197, 29.17, 26.925	28, 22, 22
6GB1	HEZ	-19.56, -8.168, -18.723	14, 12, 14
5VEX	97V	21.991, -24.215, -31.917	32, 32, 32
6B1E	LF7	35.919, 50.397, 35.836	16, 18, 18
6B1O	C8S	5.219, 0.641, 34.064	14, 14, 12
6Y0F	356	43.784, -70.139, 86.392	14, 18, 18
3W2T	LF7	53.707, 63.814, 32.777	20, 12, 18
1X70	715	40.479, 51.254, 35.541	22, 10, 8
3G0B	T22	42.04, 34.618, 13.862	12, 10, 10
2ONC	SY1	-31.201, -14.29, 30.329	30, 34, 38
3BJM	BJM	46.287, 49.811, 34.87	20, 18, 24

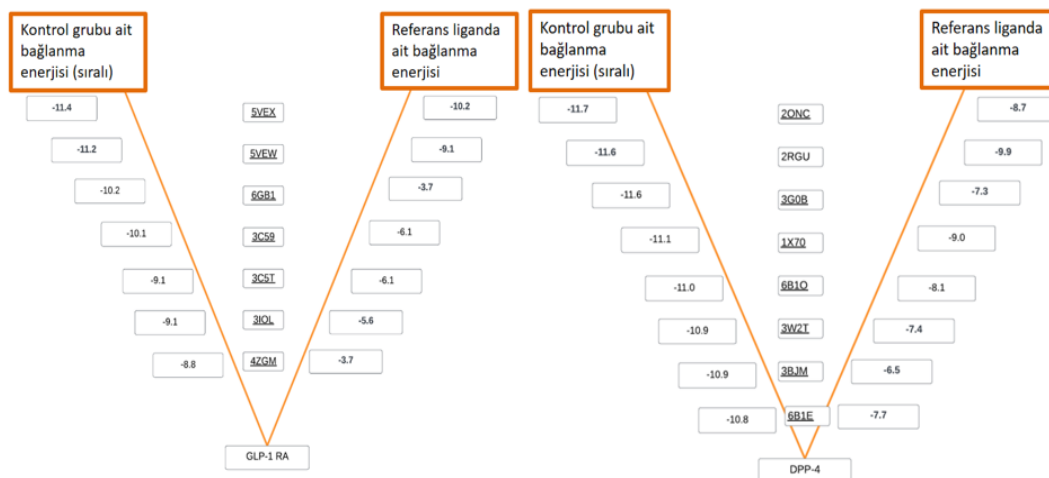
Yukarıda tabloda verilen proteinlerin aktif bölge koordinatları merkez ve boyut bilgileri olarak tanımlanmıştır. PDB Kimliği: 4ZGM proteini için ($x = -5.391$, $y = 62.778$, $z = 3.505$) ve ($40 \times 40 \times 40$ Å) olarak tanımlanmıştır. PDB Kimliği: 3IOL için ($x = -8.154$, $y = -24.701$, $z = 0.784$) ve ($24 \times 24 \times 16$ Å) olarak tanımlanmıştır. PDB Kimliği: 3C59 için ($x = -31.0$, $y = 31.504$, $z = 2.777$) ve ($20 \times 20 \times 16$ Å) olarak tanımlanmıştır. PDB Kimliği: 3C5T için ($x = -31.0$, $y = 31.504$, $z = 2.777$) ve ($20 \times 20 \times 16$ Å) olarak tanımlanmıştır. PDB Kimliği: 5VEW için ($x = 22.197$, $y = 29.17$, $z = 26.925$) ve ($28 \times 22 \times 22$ Å) olarak tanımlanmıştır. PDB Kimliği: 6GB1 için (-19.56 , -8.168 , -18.723) ve ($14 \times 12 \times 14$ Å) olarak tanımlanmıştır. PDB Kimliği: 6B1E için ($x = 35.919$, $y = 50.397$, $z = 35.836$) ve ($16 \times 18 \times 18$ Å) olarak tanımlanmıştır. PDB Kimliği: 6B1O için ($x = 5.219$, $y = 0.641$, $z = 34.064$) ve ($14 \times 14 \times 12$ Å) olarak tanımlanmıştır. PDB Kimliği: 6Y0F için ($x = 43.784$, $y = -70.139$, $z = 86.392$) ve ($14 \times 18 \times 18$ Å) olarak tanımlanmıştır. PDB Kimliği: 3W2T için ($x = 53.707$, $y = 63.814$, $z = 32.777$) ve ($20 \times 12 \times 18$ Å) olarak tanımlanmıştır. PDB Kimliği: 1X70 için ($x = 40.479$, $y = 51.254$, $z = 35.541$) ve ($22 \times 10 \times 8$ Å) olarak tanımlanmıştır. PDB Kimliği: 3G0B için ($x = 42.04$, $y = 34.618$, $z = 13.862$) ve ($12 \times 10 \times 10$ Å) olarak tanımlanmıştır. PDB Kimliği: 2ONC için ($x = -31.201$, $y = -14.29$, $z = 30.329$) ve ($30 \times 34 \times 38$ Å) olarak tanımlanmıştır. PDB Kimliği: 3BJM için ($x = 46.287$, $y = 49.811$, $z = 34.87$) ve ($20 \times 18 \times 24$ Å) olarak tanımlanmıştır.

4.6. Moleküler Kenetlenme Analizi

Moleküler kenetlenme analizini öncesinde yapılması gereken ön hazırlık aşamaları tamamlandıktan sonra AutoDock Vina 1.1.2 (<https://autodock.scripps.edu/>) (139) kullanılarak moleküler kenetlenme analizi gerçekleştirilmiştir. AutoDock Vina bilgisayar destekli ilaç keşfinde yaygın olarak kullanılan moleküler kenetleme programlarından birini oluşturmaktadır. Belirlenen ligandların her biri ayrı ayrı belirlenen protein hedefleri ile kenetlenmiştir. Kenetlenme analiz sonucunda ligand-protein kompleksi için en iyi bağlanma (en düşük) enerjisine sahip kenetlenme pozları incelenmiştir. Yani hedef proteinler (15 protein) ile test ligandları (1.914 ligand) arasındaki bağlanma etkileşimleri tahmin edilmiştir. Analiz sonuçlarının değerlendirilmesinde referans ligandların bağlanma enerjisinden daha düşük bağlanma enerjisine sahip moleküller seçilmiştir. Komut sistemi üzerinden bağlanma enerjileri hesaplandıktan sonra elde edilen sonuçlar BIOVIA Discovery Studio programı kullanılarak analiz edilmiştir. Ligand molekülleri, hazırlanan proteinlerin büyük bir kısmının kristal yapısının A zincirine kenetlenmiştir.

4.6.1. Autodock Vina ile Moleküler Kenetlenme Analizi ve Sonuçları

Seçilmiş T2DM'nin protein heheflerine yönelik moleküler kenetlenme analizinde kullanılmak üzere belirlenen 1.914 tane bileşik için AutoDock Vina (139) kullanılarak moleküler kenetlenme analizi gerçekleştirilmiştir. Autodock Vina, bitkilerden elde edilen aday ligand moleküllerinin (1.914 bileşik) uygun hedef bağlanma bölgesi içindeki hedef ligandların konformasyonunu tahmin etmek için kullanılmıştır. On beş hedefin her biri için en düşük bağlanma enerjisine sahip fitokimyasallar seçilmiştir. 1.914 fitokimyasalın tümü protein hedeflerine kenetlendirilmiştir ve bağlanma enerjilerine göre sıralanmıştır. Bileşiklerin çoğu -7.1 kcal/mol ile -9.9 kcal/mol spektrumunda kenetlenme skoru/puanı göstermiştir. Autodock Vina kullanılarak gerçekleştirilen moleküler kenetlenme analiz sonucunda GLP-1 proteini ve DPP-4 proteinine yönelik seçilen proteinlerin en iyi bağlanma yani en düşük bağlanma enerjilerinin bilgisi aşağıdaki Şekil 26'da yer almaktadır. Unutmamak gerekir ki ligandların bağlanma enerjilerinde daha negatif değer olması, daha yüksek afiniteyi ifade ettiğidir. GPL-1'e yönelik belirlenen proteinler hedefleri en düşük olarak -8.8 kcal/mol ile -11.4 kcal/mol arasında bağlanma enerjisi göstermişlerdir. DPP-4'e yönelik belirlenen proteinler hedefleri en düşük olarak -10.8 kcal/mol ile -11.7 kcal/mol arasında bağlanma enerjisi göstermiştir. Kenetlenme analizine dahil edilen 1.914 tane fitokimyasalın büyük bir çoğunluğu GLP-1 terapötik hedef proteinleri ile uyumlu bağlanma enerjisi sergilediği görülmüştür. Ancak belirlenen ligand moleküllerimiz yani bitki fitokimyasalları DPP-4 ile daha düşük bağlanma enerjisine sahip oldukları görülmüştür. Ligandların bağlanma enerjilerinde daha negatif değere sahip olması, daha yüksek afiniteyi ifade etmektedir.



Şekil 26. Moleküler kenetlenme analiz sonucu en iyi bağlanma enerjileri

GLP-1 proteine yönelik moleküler kenetlenme analizinde fitokimyasalların bağlanma enerjileri -8.8 kcal/mol ile -11.4 kcal/mol arasında değişmektedir. Şekilde (Şekil 26) kontrol grubu bağlanma enerjisi, analiz sonucunda fitokimyasalların sahip olduğu en düşük bağlanma enerjisini göstermektedir. DPP-4 protein hedeflerine yönelik moleküler kenetlenme analizinde bağlanma enerjileri -10.8 kcal/mol ile -11.7 kcal/mol arasında değişmektedir. Moleküler kenetlenme analizi sonucunda GLP-1 hedef proteinine yönelik toplam 5.400 tane fitokimyasalın referans ligandın bağlanma enerjisinden daha düşük bağlanma enerjisine sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 27). Benzer şekilde DPP-4 protein hedefine yönelik 3.137 tane fitokimyasalın referans ligandın bağlanma enerjisinden daha düşük bağlanma enerjisine sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 28). Benzersiz olarak GLP-1 hedef proteinine yönelik toplam 1.740 tane ve DPP-4 proteinine yönelik 818 tane molekülün/fitokimyasalın referans ligandların bağlanma enerjisinden daha iyi bağlanma enerjisine sahip ligand olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 27).

Tablo 27. GLP-1 proteinlerine yönelik moleküler kenetlenme analiz sonucu en düşük bağlanma enerjisi ve referans liganda ait bağlanma enerji bilgisi

PDB ID	Bağlanma Afinitesi (kcal/mol)	Referans Ligand ait Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Bağlanma Enerjileri Değişim Aralığı	Referans ligandın bağlanma enerjisinden daha küçük bağlanma enerjisine sahip molekül sayısı
GLP-1 RA				
4ZGM	-8.8	-3.7	-8.8, -1.3	1649
3IOL	-9.1	-5.6	-9.1, -1.4	751
3C5T	-9.1	-6.1	-9.1, -1.7	615
3C59	-10.1	-6.1	-10.1, -1.8	616
5VEW	-11.2	-9.1	-11.2, -1.8	29
6GB1	-10.2	-3.7	-10.2, -1.8	1739
5VEX	-11.4	-10.2	-11.4, -1.8	1
Toplam				5400
				Benzersiz 1740

Tablo 28. DPP-4 proteinlerine yönelik moleküler kenetlenme analiz sonucu en yüksek bağlanma enerjisi ve referans liganda ait bağlanma enerjisi bilgisi

PDB ID	Bağlanma Afinitesi (kcal/mol)	Referans Ligand ait Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Bağlanma Enerjileri Değişim Aralığı	Referans ligandın bağlanma enerjisinden daha küçük bağlanma enerjisine sahip molekül sayısı
DPP-4 i				
1X70	-11.1	-9	-11.1 -- -1.5	69
6B1E	-10.8	-7.7	-10.8 -- -1.5	448
6B1O	-11	-8.1	-11 -- -2.0	370
3W2T	-10.9	-7.4	-10.9 -- -1.7	545
3BJM	-10.9	-6.5	-10.9 -- -1.8	814
3G0B	-11.6	-7.3	-11.6 -- -1.8	585
2ONC	-11.7	-8.7	-11.7 -- -2.1	250
2RGU	-11.6	-9.9	-11.6 -- -2.2	56
Toplam				3137 Benzersiz 818

Tablo 29’da fitokimyasallar içerisinde en iyi bağlanma enerjisine sahip fitokimyasalın bağlanma enerji bilgisi ve referans ligandın bağlanma enerji bilgisi yer almaktadır. Bağlanma enerjisi bilgisine göre bu moleküllerin antidiyabetik adaylar olduğu düşünülebilir. Aşağıdaki tabloda GLP-1 ve DPP-4 proteinine yönelik en düşük bağlanma enerji bilgisi ve referans ligandların bağlanma enerjisi bilgisi yer almaktadır (Tablo 29).

Tablo 29. GLP-1 ve DPP-4 ortak moleküler kenetlenme analiz sonuçları tablosu

GLP-1 için			DPP-4 i için		
PDB ID	Kenetlenme puanı (kcal/mol))	Referans Ligand Kenetlenme Puanı	PDB ID	Kenetlenme puanı (kcal/mol))	Referans Ligand Kenetlenme Puanı
GLP-1			DPP-4 i		
4ZGM	-8.8	-3.7	1X70	-11.1	-9
3IOL	-9.1	-5.6	6B1E	-10.8	-7.7
3C5T	-9.1	-6.1	6B1O	-11	-8.1

Tablo 29. (Devam)

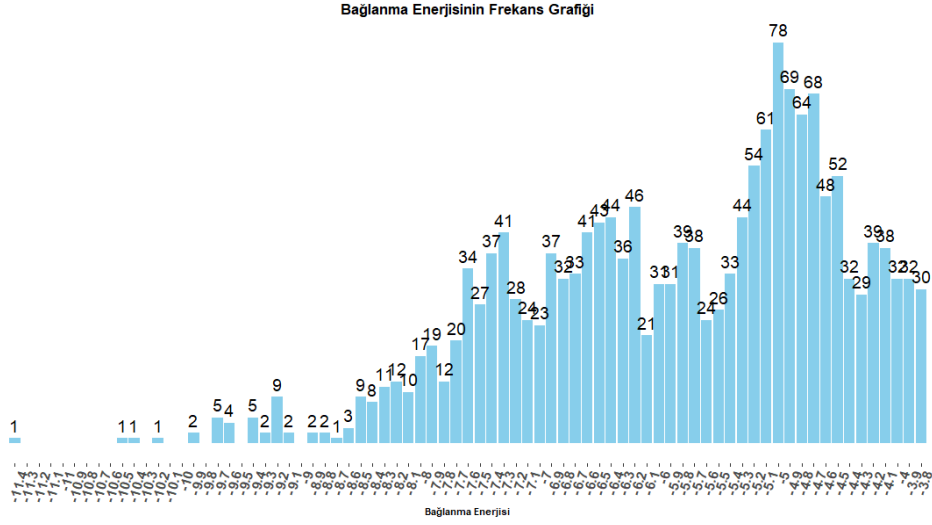
GLP-1 için			DPP-4 i için		
PDB ID	Kenetlenme puanı (kcal/mol))	Referans Ligand Kenetlenme Puanı	PDB ID	Kenetlenme puanı (kcal/mol))	Referans Ligand Kenetlenme Puanı
GLP-1			DPP-4 i		
3C59	-10.1	-6.1	3W2T	-10.9	-7.4
5VEW	-11.2	-9.1	3BJM	-10.9	-6.5
6GB1	-10.2	-3.7	3G0B	-11.6	-7.3
5VEX	-11.4	-10.2	2ONC	-11.7	-8.7
			2RGU	-11.6	-9.9

AutoDock Vina'dan elde edilen bağlanma enerjisi değerleri içerisinde referans ligandların bağlanma enerjisinden daha iyi bağlanma enerjisine sahip moleküllerin listesi Ek 4'te verilmiştir (Ek 4). Ek 4'te en düşük kenetlenme puanına sahip bileşikler, en yüksek bağlanma afinitesine sahip ligandlar olarak tanımlanarak daha ileri analizde kullanılmıştır.

4.6.1.1. GLP-1 için Moleküler Kenetlenme Analiz Sonuçları

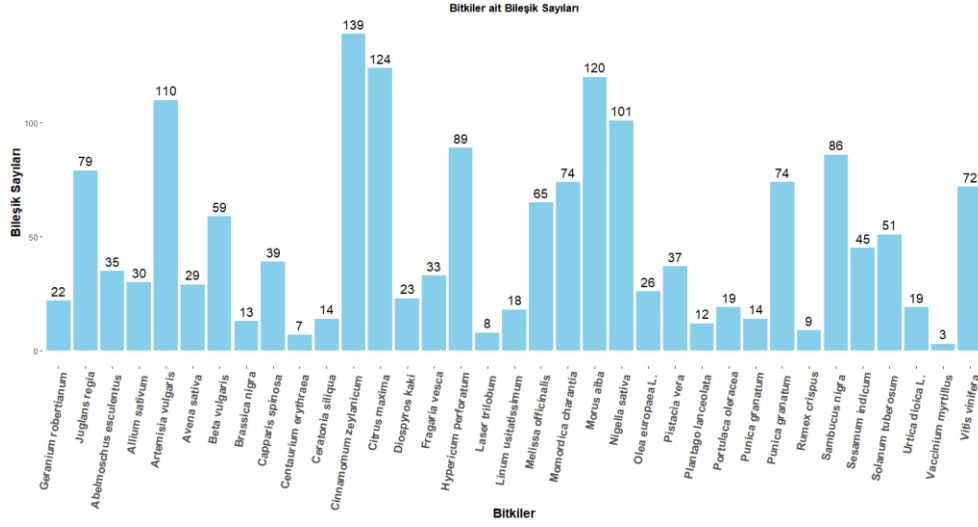
GLP-1 hedefine yönelik belirlenen proteinlerin belirlenen ligandlar ile moleküler kenetlenme analizi gerçekleştirilmiştir. Analiz sonucunda proteinlere yönelik belirlenen en iyi bağlanma enerji bilgisi, protein içerisinde yer alan referans ligandın bağlanma enerjisi bilgisi, bağlanma enerjisi değişim aralığı ve referans ligandların bağlanma enerjisinden daha düşük bağlanma enerjisine sahip moleküllerin bilgisi yukarıda Tablo 27'de yer almaktadır.

Moleküler kenetlenme analiz sonucunda bağlanma enerjilerinden daha iyi bağlanma enerjisine sahip moleküller belirlenmiştir. Bu moleküllerin bağlanma enerjisi -3.8 kcal/mol ile -11.4 kcal/mol arasında değişmektedir (Şekil 27).



Şekil 27. GLP-1'e yönelik bağlanma enerjisi değişim aralığı

Kenetlenme analizi sonrasında GLP-1 hedeflerine yönelik belirlenen proteinlerin bağlanma enerjisinden daha iyi bağlanma enerjisine sahip bitkiler ve bunlara yönelik bileşik sayısı aşağıda görselleştirilmiştir (Şekil 28). Bu moleküllerin bulundukları bitki ailelerinin içerisinde en fazla Lauraceae ailesinde bulunan *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın) bitkisine ait bileşikler ile etkileşim gösterdiği görülmüştür. Tarçından sonra sırasıyla *Citrus maxima* (şadok) ve *Morus alba* (beyaz dut) yer almaktadır. Yani bu bitkiler referans ligandın bağlanma enerjisinden daha iyi bağlanma enerjisi sahip en fazla bileşiğe sahip bitkilerdir. Bu bitkilerin tersine *Vaccinium myrtillus* (ayı üzümü) bitkisine ait 3 tane fitokimyasal ile uyumlu ilişki göstermiştir. *Vaccinium myrtillus* (ayı üzümü) ait bu 3 fitokimyasalı Lavandulyl acetate, pterostilbene ve 7-Isopropyl-7-methyl-nona-3,5-diene-2,8-dione oluşturmaktadır.



Şekil 28. GLP-1 hedefine yönelik analiz sonucunda moleküllerin ait olduğu bitki isimleri

GLP-1 protein hedefine yönelik 5.400 tane fitokimyasalın referans ligandın bağlanma enerjisinden daha büyük bağlanma enerjisine sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 27). Burada benzersiz olarak 1.740 tane bileşiğin referans ligandların bağlanma enerjisinden daha iyi bağlanma enerjisi görülmüştür. Bu 1.740 bileşik 35 bitkiye ait bileşikleridir. Bu 35 bitki antidiyabetik özelliği olduğu bilinen bitkiler olarak belirlenmiştir. Aşağıdaki tabloda (Tablo 30) en iyi bağlanma enerjisine sahip ilk 20 molekül bilgisi ve enerjisi yer almaktadır.

Tablo 30. GLP-1 hedefine yönelik en iyi bağlanma enerjisi gösteren ilk 20 bileşik bilgisi

Bileşik ID	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Protein	Aile	Bitki İsmi	Fitokimyasal ismi
90473021	-11.4	5VEX	Juglandaceae	<i>Juglans regia</i> /L. (Ceviz)	Cyclotrijuglone
3663	-10.5	5VEW	Hypericaceae	<i>Hypericum perforatum</i> /L. (Kantaron)	Hypericin
5319932	-10.4	5VEW	Moraceae	<i>Morus alba</i> /L. (Beyaz Dut)	Mulberrofuran P
5281600	-10.2	5VEW	Adoxaceae	<i>Sambucus nigra</i> (Ağaçmürver)	Amentoflavone
10621	-9.9	5VEW	Portulacaceae	<i>Portulaca oleracea</i> /L. (Semizotu)	Hesperidin
10621	-8.8	3C59	Lamiaceae	<i>Melissa officinalis</i> (Oğulotu)	Hesperidin
10621	-8.6	3C5T	Rutaceae	<i>Citrus maxima</i> (Şadok)	Hesperidin

Tablo 30. (Devam)

Bileşik ID	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Protein	Aile	Bitki İsmi	Fitokimyasal ismi
4978	-9.9	5VEW	Hypericaceae	<i>Hypericum perforatum/L. (Kantaron)</i>	Pseudohypericin
131752903	-9.7	5VEW	Lamiaceae	<i>Melissa officinalis (Oğulotu)</i>	Melitric Acid B
21637737	-9.7	5VEW	Moraceae	<i>Morus alba/L. (Beyaz Dut)</i>	Kuwanon Q
5281613	-9.7	5VEW	Rutaceae	<i>Citrus maxima (Şadok)</i>	Diosmin
5284419	-9.7	5VEW	Hypericaceae	<i>Hypericum perforatum/L. (Kantaron)</i>	Methyl Hesperidin
64982	-9.7	5VEW	Hypericaceae	<i>Hypericum perforatum/L. (Kantaron)</i>	Baicalin
101421537	-9.6	5VEW	Moraceae	<i>Morus alba/L. (Beyaz Dut)</i>	Mulberrofuran S
157143	-9.6	5VEW	Moraceae	<i>Morus alba/L. (Beyaz Dut)</i>	Mulberrofuran C
16760075	-9.6	5VEW	Rutaceae	<i>Citrus maxima (Şadok)</i>	Didymin
185617	-9.6	5VEW	Plantaginaceae	<i>Plantago lanceolata (Damarlıca)</i>	Scutellarin
102150173	-9.4	5VEW	Moraceae	<i>Morus alba/L. (Beyaz Dut)</i>	Dimoracin
11273224	-9.4	5VEW	Moraceae	<i>Morus alba/L. (Beyaz Dut)</i>	Albafuran C
5282160	-9.4	5VEW	Geraniaceae	<i>Geranium robertianum/L. (Turna gagası)</i>	Quercimeritrin
5320623	-9.4	5VEW	Plantaginaceae	<i>Plantago lanceolata (Damarlıca)</i>	Plantagin
91072206	-9.4	5VEW	Punicaceae	<i>Punica granatum/L. (Nar)</i>	Ellagic Acid Hexoside

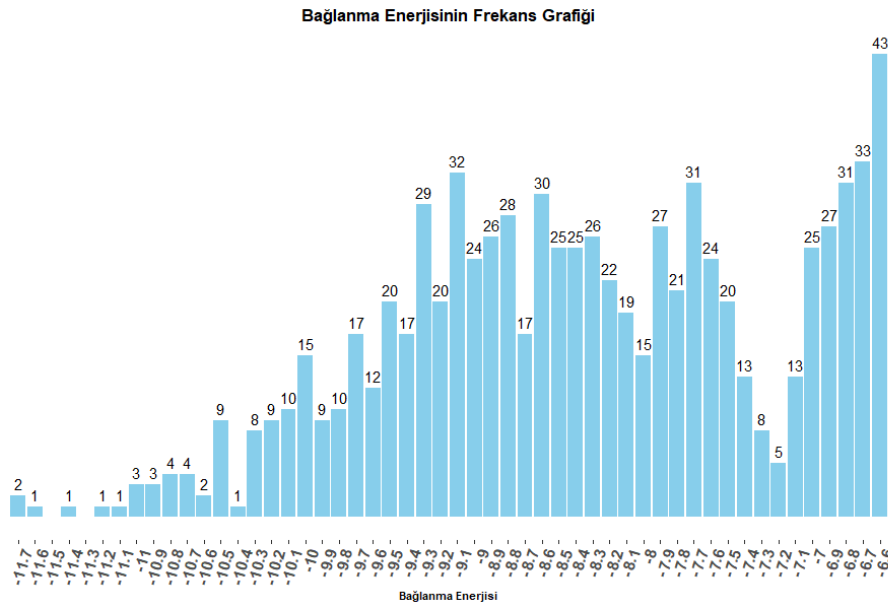
En iyi bağlanma enerjisine sahip moleküllerin listesi ve ait oldukları bitki isimleri yukarıda tabloda verilmiştir. En iyi bağlanma enerjisine sahip fitokimyasalların bulundukları bitkiler; Çörek Otu, Turna gagası, Ceviz, Yulaf, Pancar, Keçiboynuzu, Şadok, Kantaron, Oğulotu, Beyaz Dut, Damarlıca, Semizotu, Nar, Ağaçmürver, Susam'dan oluşturmaktadır. Moleküler kenetlenme analizine dahil edilecek fitokimyasalların belirlenmesinde toplam 39 bitki kullanılmıştır. Kenetlenme analizi sonrasında bu 39 bitkiden 35 tanesinin fitokimyasalları ile iyi bağlanma enerjisi (kcal/mol) sergilemiştir. Geriye kalan 4 bitkinin fitokimyasalları ile uygun bağlanma enerjisi göstermemiştir. *Allium cepa* (soğan), *Ocimum*

basilicum (fesleğen), *Phaseolus vulgaris* (fasülye), *Trigonella foenum-graecum* (çemenotu) bitkilerine ait fitokimyaların GLP-1'e yönelik belirlenen proteinler ile referans ligandlar ile karşılaştırıldığında etkileşimi kabul edilebilir fitokimyasal belirlenmemiştir. Bu bitki bileşikleri antidiyabetik olarak tanımlanmıştır. Ancak çalışmada belirlenen proteinlerin referans ligandlarından daha iyi etkileşim göstermemiştir.

4.6.1.2. DPP-4 için Moleküler Kenetlenme Analiz Sonuçları

DPP-4 hedefine yönelik belirlenen proteinlerin belirlenen ligandlar ile moleküler kenetlenme analizi gerçekleştirilmiştir. Analiz sonucunda proteinlere yönelik belirlenen en iyi bağlanma enerji bilgisi, protein içerisinde yer alan referans ligandın bağlanma enerji bilgisi, bağlanma enerjisi değişim aralığı ve referans ligandların bağlanma enerjisinden daha düşük bağlanma enerjisine sahip moleküllerin bilgisi yukarıdaki tabloda yer almaktadır (Tablo 28).

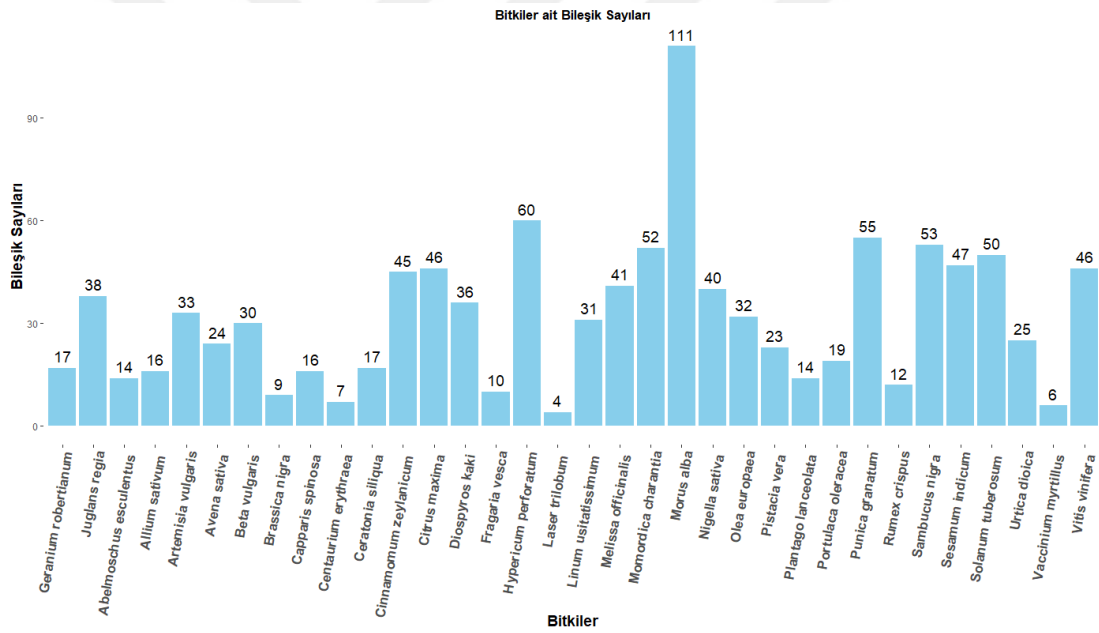
Moleküler kenetlenme analizi sonucunda bağlanma enerjilerinden daha iyi bağlanma enerjisine sahip moleküller belirlenmiştir. Bu moleküllerin bağlanma enerjisi -6.6 kcal/mol ile -11.7 kcal/mol arasında değişmektedir (Şekil 29).



Şekil 29. DPP-4 hedefine yönelik moleküler kenetlenme analizi sonucu bağlanma enerjileri

Bu moleküllerin bulundukları bitki aileleri içerisinde en fazla Moraceae ailesinde bulunan *Morus alba* (beyaz dut) bitkisine ait bileşikler ile etkileşim gösterdiği görülmüştür

(Şekil 30). Sonrasında *Punice granatum*, *Sambunus nigra*, *Citrus maxima*, *Hypericum perforatum* bitkilerine ait bileşikler ile etkileşim içerisinde oldukları görülmüştür. Moleküler kenetlenme analizi sonucunda aşağıda görselde bağlanma enerjisi referans ligandın bağlanma enerjisinden daha düşük olan moleküllerin ait oldukları bitkiler verilmiştir. *Laser trilobum* (kefekiymonu) bitkisine ait sadece 4 bileşiğin referans ligandların bağlanma enerjisinden daha iyi bağlanma enerjisine sahip olduğu görülmüştür. Bu dört bileşiği eudesmane, laserolide, trilobolide ve isolaserolide oluşturmaktadır. Fitokimyasalları belirlenen 6 bitkinin ise fitokimyasalların hedef proteinler ile kabul edilebilir etkileşime sahip olmadığı görülmüştür. Bu 6 bitkiyi *Allium cepa* (soğan), *Ocimum basilicum* (fesleğen), *Phaseolus vulgaris* (fasülye), *Trigonella foenum-graecum* (çemen Otu), *Galega officinalis* (keçi sedef otu) ve *Pistacia vera* (antepfıstığı) oluşturmaktadır.



Şekil 30. DPP-4 hedefine yönelik analiz sonucunda moleküllerin ait olduğu bitki isimleri

DPP-4 protein hedefine yönelik 3.137 tane fitokimyasalın referans ligandın bağlanma enerjisinden daha büyük bağlanma enerjisine sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 28). Burada benzersiz olarak 818 tane bileşiği referans ligandların yani Sitagliptin (715), Vildagliptin (LF7, C8S), Saksagliptin (BJM), Alogliptin (T22, SY1) ve Linagliptin (356)'den daha iyi bağlanma enerjisi gösterdiğiidir. Bu 818 bileşik 34 bitkiye ait bileşikleri içermektedir. Bu 33 bitki antidiyabetik özelliği olduğu bilinen bitkiler olarak belirlenmiştir.

Aşağıda tabloda (Tablo 31) en iyi bağlanma enerjisine sahip ilk 20 molekül bilgisi ve enerji bilgisi yer almaktadır.

Tablo 31. DPP-4-1 hedefine yönelik en düşük bağlanma enerjisine sahip ilk 20 bileşik bilgisi

Bileşik ID	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Protein	Aile	Bitki İsmi	Fitokimyasal ismi
90473021	-11.7	2ONC	Adoxaceae	<i>Sambucus nigra</i> (Ağaçmürver)	3,4-Dihydroxyphenylacetic acid
5281600	-10.8	6B1O	Adoxaceae	<i>Sambucus nigra</i> (Ağaçmürver)	Amentoflavone
102150173	-11.6	3G0B	Amaranthaceae	<i>Beta vulgaris</i> / L. (Pancar)	hydrocaffeic-acid
99474	-10.7	2RGU	Cucurbitaceae	<i>Momordica charantia</i> /L. (Kudretnarı)	Diosgenin
3663	-11.1	1X70	Hypericaceae	<i>Hypericum perforatum</i> /L. (Kantaron)	Hypericin
164660	-10.9	2ONC	Hypericaceae	<i>Hypericum perforatum</i> /L. (Kantaron)	Protohypericin
4978	-10.7	1X70	Hypericaceae	<i>Hypericum perforatum</i> /L. (Kantaron)	Pseudohypericin
196583	-11.2	2RGU	Juglandaceae	<i>Juglans regia</i> /L. (Ceviz)	Berberine
5319933	-11	6B1O	Moraceae	<i>Morus alba</i> /L. (Beyaz Dut)	Mulberrofuran Q
45485203	-11	2ONC	Moraceae	<i>Morus alba</i> /L. (Beyaz Dut)	Kuwanon v
101421537	-11	2RGU	Moraceae	<i>Morus alba</i> /L. (Beyaz Dut)	Mulberrofuran s
21594954	-10.9	3G0B	Moraceae	<i>Morus alba</i> /L. (Beyaz Dut)	Kuwanon z
45485202	-10.8	2ONC	Moraceae	<i>Morus alba</i> /L. (Beyaz Dut)	Kuwanon R
480819	-10.8	2RGU	Moraceae	<i>Morus alba</i> /L. (Beyaz Dut)	Albanol B
100930829	-10.7	2RGU	Moraceae	<i>Morus alba</i> /L. (Beyaz Dut)	Mulberrofuran e
5319932	-10.7	2RGU	Moraceae	<i>Morus alba</i> /L. (Beyaz Dut)	Mulberrofuran p
21594897	-11.7	2ONC	Punicaceae	<i>Punica granatum</i> L (Nar)	Coumaric acid
73330	-10.9	3W2T	Punicaceae	<i>Punica granatum</i> L (Nar)	Strictinin
442985	-10.8	2RGU	Solanaceae	<i>Solanum tuberosum</i> (Patates)	Solasodine
139597845	-11.4	2ONC	Vitaceae	<i>Vitis vinifera</i> (Asma-Üzüm)	Benzyl benzoate

En iyi bağlanma enerjisine sahip moleküllerin listesi ve ait oldukları bitki isimleri yukarıda tabloda verilmiştir. En iyi bağlanma enerjisine sahip fitokimyasalların bulundukları bitkiler; Ağaçmürver, Pancar, Kudretnarı, Kantaron, Ceviz, Beyaz Dut, Nar, Patates, Asma-Üzüm bitkilerinden oluşmaktadır.

Moleküler kenetlenme analizine dahil edilecek fitokimyasalların belirlenmesinde toplam 39 bitki kullanılmıştır. Moleküler kenetlenme analizi sonrasında bu 39 bitkiden 33 tanesinin fitokimyasalları ile uyumlu bağlanma enerjisi sergilemiştir. Geriye kalan 6 bitkinin fitokimyasalları ile uygun bağlanma enerjisi göstermemiştir. Bu 6 bitki *Allium cepa* (soğan), *Ocimum basilicum* (fesleğen), *Phaseolus vulgaris* (fasülye), *Trigonella foenum-graecum* (çemen Otu), *Galega officinalis* (keçi sedef otu) ve *Pistacia vera* (antepfıstığı) bitkilerine ait fitokimyasalların DPP-4'e yönelik belirlenen proteinler ile referans ligandlar ile karşılaştırıldığında bağlanma enerjisi uyumlu fitokimyasal belirlenememiştir. Bu 6 bitki dışındaki bitki bileşikleri antidiyabetik olarak tanımlanabilir.

4.7. İlaç Benzerliği ve ADME Tahmini

Moleküler kenetlenme analizi *T2DM*'nin 2 terapötik (GLP-1 ve DPP-4) hedefine karşı gerçekleştirilmiştir. Moleküler kenetlenme analiz sonuçları incelendiğinde DPP-4 protein hedefleri ile bitkilerden elde edilen biyoaktif bileşikler arasından daha düşük bağlanma afinitisine olduğu görülmüştür. Bu nedenle DPP-4 ile etkileşime giren bileşiklerin ilaç benzerliği ve ADME tahmini daha ayrıntılı araştırılmıştır.

DPP-4 terapötik molekül hedeflerine karşılık (8 protein), referans ligandın bağlanma enerjisinden daha iyi bağlanma enerjisine sahip 3137 tane biyoaktif bileşik belirlenmiştir. Belirlenen fitokimyasalların ilaç benzerliği ve ADME tahmini, çevrimiçi ADME tahmin araçlarından biri olan SwissADME (<http://www.swissadme.ch>) kullanılarak yapılmıştır. Mükemmel bir ilacın, hedefle en iyi bağlanma etkileşimine sahip olmasının yanında ligandın farmakokinetik özelliklerini, yani ADME (Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma Ve Atılım) insan sistemindeki aktiviteleri açısından değerlendirmesine klinik deneyler öncesinde çalışmalarda ihtiyaç duyulmaktadır. Bu kapsamda ADME tahmini SwissADME aracı kullanılarak yapılmıştır. İlaç başarısızlığı zayıf ADME özellikleriyle ilişkilendirilmektedir (327). Bu çalışmada SwissADME, fitokimyasalların ilaç benzeri ve farmakokinetik özelliklerini tahmin etmek için kullanılmıştır.

İlaç benzerliği araştırılmak üzere 8 hedef proteine karşılık toplam 3.137 tane molekül belirlenmiştir. Ancak burada aynı PubChem CID'ye sahip olan moleküller filtrelenerek 818 tane molekülün ilaç olabilirliğini araştırılmak üzere SwissADME analizine dahil edilmiştir (Ek 5). Ek 5'te SwissADME analizine dahil edilen fitokimyasalların Ligand ID, PubChem CID ve kanonik SMILES bilgisi yer almaktadır (Ek 5). Aynı ligand molekülü birden fazla protein hedefi ile etkileşim gösterdiğinden aynı molekül için birden fazla kere SwissADME analizine dahil etmek yerine bir tanesi alınıp analiz yapılmıştır. Böylece SwissADME analiz hızı artırılmıştır. Analiz sonrasında seçilen moleküllerin hangi hedefler ile etkileşime sahip ise o hedefe karşılığı yazılmış ve sonrasında ligand molekülü ait olduğu bitkiler ile eşleştirilmesi yapılmıştır. SwissADME analiz sonuçlarında fitokimyasalların önce ilaç benzerliği araştırılmış sonrasında ADME özellikleri incelenmiştir. Fitokimyasalların farmakokinetik (ADME) özellikleri, insan vücudundaki aktivitelerini belirlemek için değerlendirilmiştir.

Çalışmamız kapsamında SwissADME analiz sonuçlarının değerlendirilmesinde biyoyararlanım radarı kullanılmıştır. Biyoyararlanım radarı ilaç olabilirliğinin ön değerlendirilmesinde araştırmacılar tarafından kullanılmaktadır. Bu radarda pembe alan içerisinde olan moleküllerin ilaç olabilir olduğu düşünülmektedir. Elimizde çok fazla bileşik olduğu için öncelikle biyoyararlanım radarında pembe alan içerisinde yer alan moleküller belirlenmiştir (Ek 6). Daha sonra bu moleküller üzerinden ilaca benzerlikleri ve ADME özellikleri araştırılmıştır. Çalışmamızda GLP-1 ve DPP-4 hedeflerine yönelik gerçekleştirilen SwissADME analizi sonucunda biyoyararlanım radarı içerisinde yer alan moleküllerin sayısı sırası ile 864 (1.740 molekül içerisinde) ve 228 (818 molekül içerisinde) olarak belirlenmiştir.

Moleküllerin ilaca benzerlik özellikleri yöntem kısmında verilen Lipinskinin ilaç benzerliğinde kullanılan beş kuralı, VEBER kuralı ve diğer bazı parametrelere göre analiz edilmiştir. Lipinski'nin beş kuralı (Ro5), kimyasal bileşiklerin ve potansiyel ilaçların ilaca benzer olup olmadığını belirlemeye yönelik bir yöntemdir. Ro5, benzersiz moleküller için ilaç benzerliği temel kurallarını belirlemektir (328). ADME özelliklerinin belirlenmesinde Molar kırılma (MR), cilt geçirgenlik katsayıları ($\log K_p$ (cm/s)), dönebilen bağ sayısı (nRotB), Gastrointestinal (GI) emilim, KBB geçirgenliği/permeant, Pgp substrat/substrate, CYP1A2 inhibitor, CYP2C19 inhibitor ve CYP2C9 inhibitorleri için öngörücü absorpsiyon özellikleri de incelenmiştir. SwissADME analizi sonucunda biyoyararlanım radarına göre

uygun olduğu düşünölen 228 tane ligand molekül belirlenmiştir. Bu moleküllere ait 2B ve biyoyararlanım radar haritaları ekte (Ek 6) yer almaktadır.

Ek 6’da verilen 228 tane molekülün ilaç benzerliğı ve ADME tahmini sırası ile yapılmıştır. Biyoyararlanım radarına göre isabetli bileşiklerin tümü pembe alan içerisinde yer almıştır. Bu bileşiklerin tümü biyoyararlanım radarına göre ilaca benzerliğın tüm temel kurallarını karşıladığı söylenebilir. Bu fitokimyasallar, Lipinski kuralını karşılayarak seçilen proteinlere karşı ilaç adayları olarak potansiyel gösterebilir.

4.7.1. İlaç Benzerliğı Tahmini

Biyoyararlanım radarına göre belirlenen moleküllerin ilaç benzerliğı özelliğı Lipinski’s Ro5 kuralı kullanılarak araştırılmıştır. Bu kuralın yanında Veber kuralı da kullanılarak bileşikler araştırılmıştır. Bu her iki kuralın yanında ilaç benzerliğinde kullanılan önemli kriterler olan MR, Log S, RB, Fraction Csp3 kriterleri de kullanılarak bileşikler araştırılmıştır. İlaç benzerliğini desteklemek ve bileşik sayısını azaltmak için bu özelliklerde incelenmiştir. Lipinski'nin Ro5'i, 500 g/mol'den az molekül ağırlık, bölme katsayısının logaritması (log P) 5'ten az, 10'dan az H-bağ alıcısı ve 5'ten az H-bağ vericisi gerektirir ve bu özelliklere sahip olan kimyasal bileşiklerin farmasötik olarak kullanılması gerektiğini belirtmektedir.

Analiz sonuçlarının değerlendirmesinde aşağıda verilen kriterler kullanılarak moleküllerin ilaç benzerliğı araştırılmıştır ve uygun olduğu düşünölen moleküller tablolaştırılmıştır (Tablo 32). Moleküllerin ilaç benzerliğinin araştırılmasında bu çalışma kapsamında kullanılan kriter değerleri sırasıyla; MW (150 < MW < 500), nHBA (<=10), nHBD (<=5), logP (<5), TPSA (20 < TPSA < 140), nRB (<10)’dır. Bu filtrelemeler sonrasında 154 tane fitokimyasal belirlenmiştir. Bu kriterlere ek olarak MR (40 < MR < 130), Fraction Csy3 (0.25 < Csy3 < 1), ESOL log S (-6 < LogS < 0) kriterlerine de bakılmıştır ve tabloda verilen 129 tane molekülün ilaç olabilirliğine uygun olduğu gösterilmiştir. Lipofilikliğinin belirlenmesinde iLOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP’in hepsinin 5 değerinden küçük olması incelenmiştir. Ayrıca tabloda (Tablo 32) bu moleküllerin ilaç olabilirlik değerleri de verilmiştir. Tabloda verilen bileşiklerin tümü Lipinski Kuralı ve Veber Kuralına uygundur. Bu fitokimyasallar, Lipinski kuralını ve Veber kuralını karşılayarak seçilen proteinlere karşı ilaç adayları olarak potansiyel gösterebileceğı düşünölmektedir.

Tablo 32. Belirlenen fitokimyasalların ilaç benzerliğinin araştırılması

ID	Formül	MW	HBA	HBD	iLOGP	TPSA	MR	Log S	RB	Csp3	Bio- Skor
M634	C ₂₂ H ₃₄ O ₈	426.5	8	5	2.71	136.68	105.19	-2.12	3	0.95	0.55
M669	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₅	268.23	7	4	-0.12	133.49	61.1	-0.9	2	0.5	0.55
M786	C ₈ H ₁₁ N ₅ O ₃	225.2	5	3	0.48	119.05	55.68	-0.41	4	0.38	0.55
M533	C ₂₂ H ₃₂ O ₇	408.49	7	3	1.08	113.29	104.89	-2.32	3	0.82	0.55
M748	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₄	227.22	5	3	1.09	110.6	54.69	-0.28	2	0.56	0.55
M672	C ₁₀ H ₁₅ N ₅ O	221.26	4	3	1.15	86.72	61.38	-1.86	5	0.5	0.55
M746	C ₁₃ H ₁₈ O ₈	302.28	8	5	1.18	128.84	69.1	-1.11	4	0.54	0.55
M622	C ₁₄ H ₁₇ N ₆ O	295.29	7	4	1.27	123.17	69.51	-1.17	4	0.5	0.55
M657	C ₁₄ H ₁₇ N ₆ O	295.29	7	4	1.27	123.17	69.51	-1.17	4	0.5	0.55
M605	C ₁₇ H ₂₂ O ₉	370.35	9	4	1.32	134.91	88.07	-1.69	7	0.47	0.55
M496	C ₁₅ H ₁₆ O ₈	324.28	8	4	1.34	129.59	76.63	-1.53	3	0.4	0.55
M290	C ₁₉ H ₂₂ O ₆	346.37	6	3	1.5	104.06	86.87	-2.07	1	0.68	0.56
M586	C ₁₆ H ₂₀ O ₉	356.32	9	4	1.51	134.91	80.45	-1.01	4	0.56	0.56
M668	C ₁₀ H ₁₀ O ₃	178.18	3	2	1.53	57.53	47.48	-1.99	0	0.3	0.55
M520	C ₁₅ H ₁₈ O ₅	278.3	5	4	1.53	97.99	71.88	-2.05	0	0.53	0.55
M648	C ₁₃ H ₁₈ O ₆	270.28	6	4	1.6	99.38	64.95	-1.04	4	0.54	0.55
M782	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	246.26	3	1	1.71	64.23	68.15	-2.55	1	0.38	0.85
M354	C ₂₁ H ₂₀ O ₈	400.38	8	4	1.71	129.59	102.07	-3.24	4	0.29	0.55
M491	C ₁₈ H ₁₈ O ₄	298.33	4	2	1.84	66.76	83.15	-3.92	4	0.28	0.55
M478	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	354.31	9	4	1.91	138.82	83.12	-1.41	4	0.44	0.55
M307	C ₂₀ H ₂₄ O ₇	376.4	7	3	1.92	113.29	92.31	-1.47	0	0.7	0.55
M771	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	196.2	4	2	1.95	66.76	51.7	-2.72	2	0.3	0.55
M674	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	264.32	4	2	1.97	74.6	73.59	-2.3	3	0.47	0.85
M695	C ₁₇ H ₂₂ O ₉	370.35	9	4	1.97	134.91	88.67	-1.1	7	0.47	0.55
M529	C ₂₀ H ₂₈ O ₆	364.43	6	3	2	104.06	93.89	-2.2	1	0.8	0.55
M441	C ₁₉ H ₂₂ O ₅	330.37	5	2	2.01	83.83	85.67	-2.89	1	0.68	0.56
M626	C ₁₆ H ₂₂ O ₈	342.34	8	5	2.14	128.84	83.14	-0.95	6	0.5	0.55
M528	C ₁₆ H ₂₂ O ₉	358.34	9	4	2.24	134.91	80.92	-1.22	4	0.69	0.56
M534	C ₂₀ H ₃₀ O ₇	382.45	7	4	2.24	124.29	95.56	-1.86	1	0.9	0.55
M600	C ₁₉ H ₃₀ O ₈	386.44	8	5	2.28	136.68	96.23	-1.24	5	0.74	0.55
M661	C ₁₃ H ₁₄ O ₅	250.25	5	1	2.3	57.15	60.61	-2.08	1	0.54	0.55
M423	C ₂₀ H ₂₆ O ₅	346.42	5	0	2.34	69.67	91.57	-3.53	3	0.75	0.55
M434	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	360.4	6	4	2.35	99.38	97.33	-3.38	5	0.4	0.55
M66	C ₂₅ H ₂₆ O ₆	422.47	6	3	2.37	96.22	114.92	-5.45	1	0.48	0.55
M413	C ₁₈ H ₂₂ O ₂	270.37	2	1	2.4	37.3	80.06	-3.71	0	0.61	0.55
M761	C ₁₅ H ₁₆ O ₄	260.29	4	0	2.44	56.51	73.37	-3.18	4	0.33	0.55
M404	C ₂₀ H ₂₄ O ₄	328.4	4	0	2.46	68.28	91.24	-3.05	2	0.6	0.55
M458	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	358.39	6	2	2.47	85.22	96.13	-4.06	6	0.35	0.55
M770	C ₁₂ H ₁₆ O ₂	192.25	2	0	2.48	26.3	56.73	-3.12	5	0.42	0.55
M405	C ₂₁ H ₂₄ O ₈	404.41	8	5	2.52	128.84	104.47	-3.13	6	0.33	0.55
M765	C ₁₅ H ₁₆ O ₃	244.29	3	0	2.53	39.44	67.91	-3.39	1	0.4	0.55
M689	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	234.33	2	2	2.57	40.46	70.59	-3.42	1	0.6	0.55

Tablo 32. (Devam)

ID	Formül	MW	HBA	HBD	iLOGP	TPSA	MR	Log S	RB	Csp3	Bio-Skor
M566	C18H18N2O2	294.35	2	1	2.57	47.16	88.65	-3.95	1	0.28	0.55
M589	C19H22O8	378.37	8	3	2.57	122.52	94.89	-2.55	8	0.37	0.56
M638	C15H24O2	236.35	2	1	2.59	37.3	70.62	-3.19	1	0.8	0.55
M414	C18H24O2	272.38	2	2	2.59	40.46	81.03	-4.28	0	0.67	0.55
M283	C19H18O5	326.34	5	3	2.61	83.06	90.66	-4.33	1	0.26	0.55
M525	C16H20O8	340.33	8	4	2.61	125.68	81.58	-1.58	6	0.44	0.55
M621	C20H24O7	376.4	7	4	2.63	108.61	98.25	-3.29	6	0.4	0.55
M494	C20H22O6	358.39	6	2	2.67	77.38	94.9	-3.58	4	0.4	0.55
M519	C20H22O6	358.39	6	2	2.67	77.38	94.9	-3.58	4	0.4	0.55
M497	C20H24O7	376.4	7	4	2.67	108.61	98.25	-2.92	6	0.4	0.55
M715	C14H22O2	222.32	2	2	2.69	40.46	66.56	-2.37	1	0.71	0.55
M502	C17H19NO3	285.34	4	2	2.69	52.93	82.27	-2.3	0	0.53	0.55
M543	C18H25NO5	335.39	6	1	2.69	76.07	91.93	-2.6	0	0.67	0.55
M217	C26H32O8	472.53	8	1	2.76	115.57	118.36	-4.07	1	0.73	0.55
M588	C16H22O7	326.34	7	4	2.79	108.61	81.19	-1.68	6	0.5	0.55
M718	C15H26O2	238.37	2	2	2.83	40.46	71.58	-2.91	1	0.87	0.55
M569	C15H16O4	260.29	4	0	2.83	51.97	72.18	-3.19	3	0.4	0.55
M306	C22H22O8	414.41	8	1	2.83	92.68	103.85	-3.71	4	0.41	0.55
M455	C22H22O8	414.41	8	1	2.83	92.68	103.85	-3.71	4	0.41	0.55
M56	C26H30O7	454.51	7	0	2.83	95.34	116.73	-4.69	1	0.65	0.55
M400	C19H18O5	326.34	5	3	2.86	83.06	90.66	-4.26	2	0.26	0.55
M399	C24H40O5	408.57	5	4	2.87	97.99	113.76	-3.38	4	0.96	0.56
M199	C26H30O8	470.51	8	0	2.87	104.57	116.17	-3.92	1	0.73	0.55
M710	C15H24O	220.35	1	1	2.88	20.23	68.34	-3.17	0	0.87	0.55
M779	C15H24O	220.35	1	1	2.89	20.23	68.34	-2.86	0	0.87	0.55
M255	C19H22O6	346.37	6	1	2.92	82.06	88.13	-2.88	2	0.58	0.56
M738	C15H24O	220.35	1	1	2.93	20.23	68.04	-3.41	0	0.87	0.55
M778	C15H16O3	244.29	3	0	2.93	39.44	72.7	-3.97	3	0.27	0.55
M288	C19H28O2	288.42	2	1	2.93	37.3	85.36	-3.72	0	0.84	0.55
M606	C15H14O4	258.27	4	0	2.94	48.67	73.1	-3.53	1	0.27	0.55
M389	C20H18O7	370.35	7	1	2.94	83.45	92.61	-3.42	4	0.35	0.55
M646	C15H24O	220.35	1	1	2.95	20.23	68.04	-3.3	0	0.87	0.55
M682	C15H22O	218.33	1	1	2.96	20.23	69.11	-3.61	1	0.6	0.55
M652	C15H24O	220.35	1	1	2.96	20.23	69.94	-3.02	1	0.73	0.55
M808	C13H16O4	236.26	4	0	2.99	44.76	65.22	-2.88	6	0.31	0.55
M807	C15H26O	222.37	1	1	3.02	20.23	72.36	-3.53	1	0.73	0.55
M570	C20H24O5	344.4	5	2	3.03	68.15	95.93	-4.15	6	0.4	0.55
M749	C15H26O	222.37	1	1	3.04	20.23	70.46	-3.43	1	0.87	0.55
M644	C20H32O4	336.47	4	3	3.04	69.92	95.31	-2.64	5	0.8	0.55
M77	C20H18O7	370.35	7	1	3.04	75.61	92.02	-3.79	2	0.4	0.55
M198	C20H18O7	370.35	7	1	3.04	75.61	92.02	-3.79	2	0.4	0.55
M640	C15H26O	222.37	1	1	3.06	20.23	70.46	-3.51	1	0.87	0.55

Tablo 32. (Devam)

ID	Formül	MW	HBA	HBD	iLOGP	TPSA	MR	Log S	RB	Csp3	Bio-Skor
M523	C18H16O6	328,32	6	0	3,07	63,22	84,55	-3,72	3	0,28	0,55
M769	C15H26O	222,37	1	1	3,08	20,23	72,36	-3,13	1	0,73	0,55
M505	C19H24O5	332,39	5	2	3,09	79,9	94,13	-3,52	7	0,42	0,55
M812	C15H26O	222,37	1	1	3,1	20,23	72,06	-3,76	0	0,73	0,55
M642	C19H22N2O	294,39	3	1	3,11	36,36	93,24	-3,49	3	0,42	0,55
M602	C21H30O5	362,46	5	3	3,11	94,83	103,79	-4,34	7	0,52	0,56
M597	C20H22O6	358,39	6	3	3,14	88,38	97,31	-3,21	6	0,3	0,55
M671	C15H26O	222,37	1	1	3,15	20,23	70,72	-3,26	1	0,87	0,55
M714	C15H26O	222,37	1	1	3,15	20,23	70,72	-3,26	1	0,87	0,55
M704	C15H26O	222,37	1	1	3,15	20,23	70,46	-3,29	1	0,87	0,55
M539	C20H24O6	360,4	6	3	3,16	88,38	97,09	-3,53	6	0,4	0,55
M658	C15H26O	222,37	1	1	3,18	20,23	70,46	-3,36	1	0,87	0,55
M665	C15H26O	222,37	1	1	3,18	20,23	70,46	-3,36	1	0,87	0,55
M768	C15H26O	222,37	1	1	3,18	20,23	70,46	-3,36	1	0,87	0,55
M726	C15H26O	222,37	1	1	3,19	20,23	70,46	-3,41	1	0,87	0,55
M637	C14H18O3	234,29	3	0	3,19	39,44	68,49	-3,27	2	0,5	0,55
M252	C20H19NO5	353,37	6	0	3,19	57,23	97,49	-4,13	0	0,35	0,55
M469	C21H24N2O3	352,43	4	1	3,2	54,56	103,47	-3,88	2	0,48	0,55
M281	C25H28O7	440,49	7	4	3,21	120,36	123,19	-5,33	4	0,4	0,55
M712	C22H30O6	390,47	6	0	3,22	78,9	105,85	-4,7	7	0,59	0,55
M248	C20H18O4	322,35	4	1	3,24	47,92	90,79	-4,45	0	0,3	0,55
M358	C20H20O6	356,37	6	1	3,25	66,38	92,45	-3,76	3	0,4	0,55
M798	C15H26O	222,37	1	1	3,29	20,23	70,72	-3,09	1	0,87	0,55
M96	C20H20O2	292,37	2	0	3,32	34,14	89,25	-4,38	3	0,3	0,55
M357	C27H42O4	430,62	4	2	3,35	74,6	125,18	-4,51	6	0,85	0,55
M818	C15H24O2	236,35	2	0	3,41	26,3	72,48	-3,07	5	0,67	0,55
M560	C22H30O6	390,47	6	0	3,43	78,9	106,11	-4,06	5	0,59	0,55
M801	C15H26O	222,37	1	1	3,46	20,23	72,36	-3,34	4	0,73	0,55
M60	C20H18O6	354,35	6	0	3,46	55,38	90	-3,93	2	0,4	0,55
M98	C20H18O6	354,35	6	0	3,46	55,38	90	-3,93	2	0,4	0,55
M111	C20H18O6	354,35	6	0	3,46	55,38	90	-3,93	2	0,4	0,55
M116	C20H18O7	370,35	7	0	3,54	64,61	91,52	-4,14	3	0,4	0,55
M387	C20H20O7	372,37	7	1	3,54	75,61	93,98	-3,96	4	0,4	0,55
M568	C20H36O2	308,5	2	2	3,56	40,46	95,43	-4,59	4	0,9	0,55
M439	C21H24O6	372,41	6	2	3,56	93,04	103,9	-3,93	7	0,38	0,55
M350	C25H26O7	438,47	7	4	3,58	120,36	123,5	-5,28	4	0,32	0,55
M231	C21H20O7	384,38	7	0	3,61	64,61	96,49	-4,01	3	0,43	0,55
M406	C21H22O6	370,4	6	0	3,67	55,38	96,92	-3,97	4	0,43	0,55
M75	C21H20O7	384,38	7	0	3,77	64,61	96,49	-4,01	3	0,43	0,55
M59	C25H26O7	438,47	7	4	3,85	120,36	122,67	-5,57	4	0,32	0,55
M706	C21H22O8	402,39	8	0	3,96	85,59	106,87	-4,18	7	0,29	0,55
M508	C21H23NO5	369,41	5	2	3,97	80,92	107,73	-5,29	4	0,29	0,55

Tablo 32. (Devam)

ID	Formül	MW	HBA	HBD	iLOGP	TPSA	MR	Log S	RB	Csp3	Bio-Skor
M498	C21H28O5	360.44	5	1	4.05	68.9	103.66	-4.1	9	0.48	0.55
M490	C23H28O6	400.46	6	1	4.18	82.04	113.44	-4.52	9	0.43	0.55
M57	C27H42O4	430.62	4	2	4.24	58.92	122.79	-5.24	1	0.93	0.55

Tabloda verilen tüm bileşiklerin Lipinski'nin beş kuralına uyduğunu, dolayısıyla mükemmel ilaç benzeri özelliklere sahip olduğunu düşünülmektedir. Lipinski'nin beş kuralına göre yukarıda tabloda verilen (Tablo 32) fitokimyasalların hidrojen bağı donörleri 5'i geçmediği, hidrojen bağı alıcıları 10'u geçmediği, moleküler ağırlık 500 Da'yı geçmediği ve oktanol-su bölüşüm katsayısı (log P) 5'i geçmediği görülmektedir. Tablo 32'de gösterilen, belirlenen fitokimyasallar için ilaca benzerlik tahminlerinin sonuçları, Ro5 testini geçtiğini, dolayısıyla iyi geçirgenlik veya absorpsiyon özelliklerine sahip olduklarını göstermektedir. İncelenen kriterler dışında kalan moleküllerin/fitokimyasalların ilaç olarak oral yoldan biyoyararlanıma sahip olma olasılığının düşük olduğu düşünülmektedir. Birden fazla Ro5 parametresinin ihlali, fitokimyasalların muhtemelen zayıf geçirgenliğe veya absorpsiyona sahip olmasını sağlamaktadır. Bu çalışma kapsamında bir veya iki kural ihlali olan moleküller alınmamıştır. Tamamen kullanılan kriterleri sağlayan moleküllere odaklanılmıştır. Çalışmaların hassasiyetine ve araştırmacının incelemek istediği özelliğe göre bazen bir, iki kriteri sağlamayan moleküller ile de çalışılabilir. Çalışmamızda birden fazla eleyici faktör kullanılmıştır ve tamamen kullanılan kriterlere uygun moleküllere odaklanılmıştır. Ancak unutmamak gerekir ki günümüzde kullanılan bazı ilaç moleküllerinin bazı kriterlerinde, kriterlerin dışında sapmalar gösterdiği. Çalışmanın hassasiyetine göre bir iki kural ihlali yapan moleküllerde daha sonra araştırılabilir.

Tablo 32'de gösterilen MW, topolojik polar yüzey alanı (TPSA) ve iLogP katsayısı değerleri, bileşiklerin iyi membran geçirgenliği ve oral biyoyararlanımının göstergeleridir; dönebilen bağların sayısı (nRotb) ise iyi bağırsak kullanılabilirliğini hesaba katmaktadır. Tabloda belirlenen iLogP değerleri -0.12 ile 4.24 arasında olup Lipinski Ro5 tarafından önerilen değerden düşüktür (Lipinski 2004). TPSA'nın $20 \text{ \AA}^2 < \text{TPSA} < 140 \text{ \AA}^2$ aralığındaki değerleri, sırasıyla mükemmel bağırsak emiliminin ve iyi kan-beyin bariyeri penetrasyonunun göstergeleridir. Tablodaki bileşikler $20.23 \text{ \AA}^2$ ile $130.82 \text{ \AA}^2$ arasındadır. Lipinski kuralları ADME parametrelerinden emilim ile ilgili olan kısımdır. Bu kurala göre moleküler ağırlık 500 Dalton'dan büyük olmamalıdır. Çünkü büyük moleküllerin bağırsak

ve kan bariyer geçirgenliğinin yavaş olması ve membrandan geçememesidir. Tabloda yer alan bileşiklerin moleküler ağırlıkları 178.18 g/mol ile 472.53 g/mol arasında değişmektedir. Bu moleküllerin bağırsak ve kan bariyer geçirgenliğinin ideal aralıkta olduğunu göstermektedir. LogP; bileşiğin hidrofiliğinin iyi bilinen bir ölçüsüdür. LogP değeri oktanol çözünürlüğün su çözünürlüğüne oranı (lipofiliklik) olarak ifade edilmektedir. Bu değer 5'in üzerinde olmamalıdır. Bu değer yüksek olması suda çözünme oranını azaltacağından molekülün kan dolaşımına katılmasını engeller, düşük olması ise membran geçirgenliğini azaltmaktadır. Tabloda moleküllerimizin logP değeri 5 değerinden küçüktür. Fitobileşiklerin biyoaktivite skorları 5.0 ile 0.0 arasında ise orta düzeyde biyolojik aktiviteyi öngördüğü anlamına gelmektedir (329). Çalışmamızda biyoaktivite skorları 5.0 ile 6.0 arasında yer almaktadır. Belirlenen fitokimyasalların orta düzeyin üzerinde biyolojik aktivite gösterdiği söylenebilir.

4.7.2. ADME Tahmini

İlaç benzerliği araştırıldıktan sonra belirlenen 129 tane fitokimyasalın ADME özellikleri araştırılmıştır. Araştırma sonuçları aşağıdaki tabloda yer almaktadır (Tablo 33). Tablo 33'te sunulan fitokimyasallar, ADME özelliklerinin değerlerinin tümü izin verilen aralıklar içerisindedir. Tabloda verilen bileşiklerin büyük bir çoğunluğu yüksek gastrointestinal emilim göstermektedir. ADME özelliklerinin belirlenmesinde MR, log Kp (cm/s), RB, KBB geçirgenliği, Pgp substrate, GI absorption, CYP1A2 inhibitor, CYP2C19 inhibitor, CYP2C9 inhibitor parametreleri kullanılmıştır. Tabloda verilen fitokimyasalların log Kp değerleri $-8,0 < \log Kp < -1,0$ kabul edilebilir aralığı içindedir.

Tablo 33. Fitokimyasalların hesaplanan moleküler özelliklerinin tablosu

Ligand ID	Formül	MR	log Kp (cm/s)	RB	KBB	Pgp	GI	CYP1A2 inhibitör	CYP2C19 inhibitör	CYP2C9 inhibitör
M672	C10H15N5O	61.38	-7.02	5	Hayır	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M520	C15H18O5	71.88	-7.7	0	Hayır	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M441	C19H22O5	85.67	-7.12	1	Hayır	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M255	C19H22O6	88.13	-7.26	2	Hayır	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M400	C19H18O5	90.66	-5.96	2	Hayır	Evet	Yüksek	Evet	Evet	Hayır
M283	C19H18O5	90.66	-5.96	1	Hayır	Evet	Yüksek	Evet	Evet	Hayır
M543	C18H25NO5	91.93	-7.58	0	Hayır	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M389	C20H18O7	92.61	-7.19	4	Hayır	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M505	C19H24O5	94.13	-6.33	7	Hayır	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M589	C19H22O8	94.89	-7.79	8	Hayır	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M458	C20H22O6	96.13	-6.17	6	Hayır	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M539	C20H24O6	97.09	-6.79	6	Hayır	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M597	C20H22O6	97.31	-7.13	6	Hayır	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır

Tablo 33. (Devam)

Ligand ID	Formül	MR	log Kp (cm/s)	RB	KBB	Pgp	GI	CYP1A2 inhibitör	CYP2C19 inhibitör	CYP2C9 inhibitör
M434	C20H24O6	97.33	-7.04	5	Hayır	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M497	C20H24O7	98.25	-7.68	6	Hayır	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M621	C20H24O7	98.25	-7.26	6	Hayır	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M354	C21H20O8	102.07	-7.87	4	Hayır	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M602	C21H30O5	103.79	-5.45	7	Hayır	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Evet
M306	C22H22O8	103.85	-7.4	4	Hayır	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M455	C22H22O8	103.85	-7.4	4	Hayır	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M439	C21H24O6	103.9	-6.44	7	Hayır	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Evet
M405	C21H24O8	104.47	-7.78	6	Hayır	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M712	C22H30O6	105.85	-5.41	7	Hayır	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Evet
M560	C22H30O6	106.11	-6.28	5	Hayır	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Evet
M706	C21H22O8	106.87	-6.62	7	Hayır	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Evet
M508	C21H23NO5	107.73	-5.13	4	Hayır	Hayır	Yüksek	Evet	Evet	Evet
M490	C23H28O6	113.44	-5.97	9	Hayır	Hayır	Yüksek	Hayır	Evet	Evet
M399	C24H40O5	113.76	-7.36	4	Hayır	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M66	C25H26O6	114.92	-5.75	1	Hayır	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M199	C26H30O8	116.17	-7.91	1	Hayır	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M56	C26H30O7	116.73	-6.83	1	Hayır	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M217	C26H32O8	118.36	-7.76	1	Hayır	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M59	C25H26O7	122.67	-5.7	4	Hayır	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Evet
M281	C25H28O7	123.19	-6	4	Hayır	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M350	C25H26O7	123.5	-6.03	4	Hayır	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Evet
M357	C27H42O4	125.18	-6.23	6	Hayır	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M668	C10H10O3	47.48	-6.6	0	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M771	C10H12O4	51.7	-5.84	2	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M770	C12H16O2	56.73	-5.1	5	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M661	C13H14O5	60.61	-7.25	1	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M808	C13H16O4	65.22	-5.81	6	Evet	Hayır	Yüksek	Evet	Evet	Hayır
M715	C14H22O2	66.56	-6.29	1	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M765	C15H16O3	67.91	-5.65	1	Evet	Hayır	Yüksek	Evet	Evet	Hayır
M646	C15H24O	68.04	-5.29	0	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Evet
M738	C15H24O	68.04	-5.16	0	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Evet	Evet
M782	C13H14N2O3	68.15	-6.82	1	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M779	C15H24O	68.34	-5.78	0	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M710	C15H24O	68.34	-5.44	0	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Evet	Hayır
M637	C14H18O3	68.49	-5.65	2	Evet	Hayır	Yüksek	Evet	Evet	Hayır
M682	C15H22O	69.11	-5.15	1	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M652	C15H24O	69.94	-5.53	1	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M704	C15H26O	70.46	-5.25	1	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M658	C15H26O	70.46	-5.17	1	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M665	C15H26O	70.46	-5.17	1	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M768	C15H26O	70.46	-5.17	1	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır

Tablo 33. (Devam)

Ligand ID	Formül	MR	log Kp (cm/s)	RB	KBB	Pgp	GI	CYP1A2 inhibitör	CYP2C19 inhibitör	CYP2C9 inhibitör
M726	C15H26O	70.46	-5.11	1	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Evet
M749	C15H26O	70.46	-5.09	1	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Evet
M640	C15H26O	70.46	-5	1	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Evet
M689	C15H22O2	70.59	-5.55	1	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M638	C15H24O2	70.62	-5.55	1	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M798	C15H26O	70.72	-5.48	1	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M671	C15H26O	70.72	-5.29	1	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Evet	Hayır
M714	C15H26O	70.72	-5.29	1	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Evet	Hayır
M718	C15H26O2	71.58	-5.89	1	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M812	C15H26O	72.06	-4.79	0	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Evet
M569	C15H16O4	72.18	-6.15	3	Evet	Hayır	Yüksek	Evet	Evet	Hayır
M769	C15H26O	72.36	-5.43	1	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M801	C15H26O	72.36	-4.97	4	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Evet
M807	C15H26O	72.36	-4.98	1	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Evet
M818	C15H24O2	72.48	-5.38	5	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M778	C15H16O3	72.7	-5.09	3	Evet	Hayır	Yüksek	Evet	Evet	Evet
M606	C15H14O4	73.1	-5.89	1	Evet	Hayır	Yüksek	Evet	Evet	Evet
M761	C15H16O4	73.37	-6.08	4	Evet	Hayır	Yüksek	Evet	Evet	Hayır
M674	C15H20O4	73.59	-6.77	3	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M413	C18H22O2	80.06	-5.73	0	Evet	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M414	C18H24O2	81.03	-5.11	0	Evet	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M502	C17H19NO3	82.27	-7.5	0	Evet	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M491	C18H18O4	83.15	-5.76	4	Evet	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M523	C18H16O6	84.55	-6.41	3	Evet	Evet	Yüksek	Evet	Evet	Evet
M288	C19H28O2	85.36	-5.7	0	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M566	C18H18N2O2	88.65	-6.02	1	Evet	Evet	Yüksek	Evet	Hayır	Hayır
M96	C20H20O2	89.25	-5.02	3	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Evet	Evet
M60	C20H18O6	90	-6.56	2	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Evet	Hayır
M98	C20H18O6	90	-6.56	2	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Evet	Hayır
M111	C20H18O6	90	-6.56	2	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Evet	Hayır
M248	C20H18O4	90.79	-5.74	0	Evet	Evet	Yüksek	Evet	Evet	Hayır
M404	C20H24O4	91.24	-6.83	2	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M116	C20H18O7	91.52	-6.44	3	Evet	Hayır	Yüksek	Evet	Hayır	Evet
M423	C20H26O5	91.57	-6.45	3	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M77	C20H18O7	92.02	-6.91	2	Evet	Hayır	Yüksek	Evet	Hayır	Hayır
M198	C20H18O7	92.02	-6.91	2	Evet	Hayır	Yüksek	Evet	Hayır	Hayır
M358	C20H20O6	92.45	-6.71	3	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M642	C19H22N2O	93.24	-6.19	3	Evet	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M387	C20H20O7	93.98	-6.6	4	Evet	Hayır	Yüksek	Evet	Hayır	Hayır
M494	C20H22O6	94.9	-6.87	4	Evet	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M519	C20H22O6	94.9	-6.87	4	Evet	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M644	C20H32O4	95.31	-7.17	5	Evet	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır

Tablo 33. (Devam)

Ligand ID	Formül	MR	log Kp (cm/s)	RB	KBB	Pgp	GI	CYP1A2 inhibitör	CYP2C19 inhibitör	CYP2C9 inhibitör
M568	C20H36O2	95.43	-4.68	4	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M570	C20H24O5	95.93	-5.91	6	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M75	C21H20O7	96.49	-6.76	3	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M231	C21H20O7	96.49	-6.76	3	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M406	C21H22O6	96.92	-6.56	4	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M252	C20H19NO5	97.49	-6.47	0	Evet	Evet	Yüksek	Evet	Hayır	Evet
M469	C21H24N2O3	103.47	-6.5	2	Evet	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır
M498	C21H28O5	103.66	-5.86	9	Evet	Hayır	Yüksek	Hayır	Hayır	Evet
M57	C27H42O4	122.79	-5.77	1	Evet	Evet	Yüksek	Hayır	Hayır	Hayır

Not: MR = molar kırılma; nRotb = dönebilen bağların sayısı; log Kp = deri geçirgenliğinin logaritması; KBB = kan-beyin bariyeri penetrasyonu; P-gp = geçirgenlik glikoprotein substratı; GI = gastrointestinal emilim; CYP450 = sitokrom P450 enzimleri; CYP1A2, CYP2C9 ve CYP2C19 inhibitörleri.

ADME özelliğine dayanarak, bileşik M400, CYP1A2, CYP2C19'u inhibe etme yeteneğine sahiptir ve bir geçirgenlik-glikoprotein (P-gp) substratı olarak davranmaktadır, dolayısıyla iyi ilaçlanabilirlik potansiyeline sahiptir. Tüm bileşiklerin MR'si 47.48 ile 125.18 aralığındadır, dönebilen bağ sayısının 9 değerinden küçük olduğu bulunmuştur, log Kp değerleri $-8,0 < \log Kp < -1,0$ kabul edilebilir aralığı içindedir. Dönebilen bağ sayısı: moleküler esnekliğin bir ölçüsüdür. Tabloda yer alan moleküllerin ilaç benzerliği özelliklerinin ve ADME özelliklerinin incelenmesi sonrasında bu moleküllerin istenilen sınırlar içerisinde yer aldığı gösterilmiştir. Dolayısıyla, bu fitokimyasallar listelenen tüm kriterleri karşılamaktadır ve bunların daha iyi bir ilacın geliştirilmesi için potansiyel antidiyabetik adaylar olduğunu öne sürebiliriz.

ADMET analizi veya ilaç benzerliği özellikleri belirlenmesini sonucunda seçilen bileşikler görselleştirilmiştir. Sonuç olarak bu fitokimyasalların *T2DM*'a karşı yeni inhibitörler olarak değerlendirilebilir ve diyabete karşı uygun bir ilacın geliştirilmesi amacıyla ilave in vitro ve in vivo çalışmalar için seçilebilir olduğu düşünülmektedir. Bu bağlamda, ilaç keşfine yönelik hesaplamalı veya in siliko yaklaşımlar, daha hızlı ve daha etkili bir öncü bileşik/bileşiklerin tanımlanması yoluyla bu ilgili maliyetlerin azaltılmasına yönelik paha biçilmez katkı sağladığı düşünülmektedir. Belirlenen moleküller, diyabetle mücadele için yeni antidiyabetik terapötikler olarak tanımlanabilir.

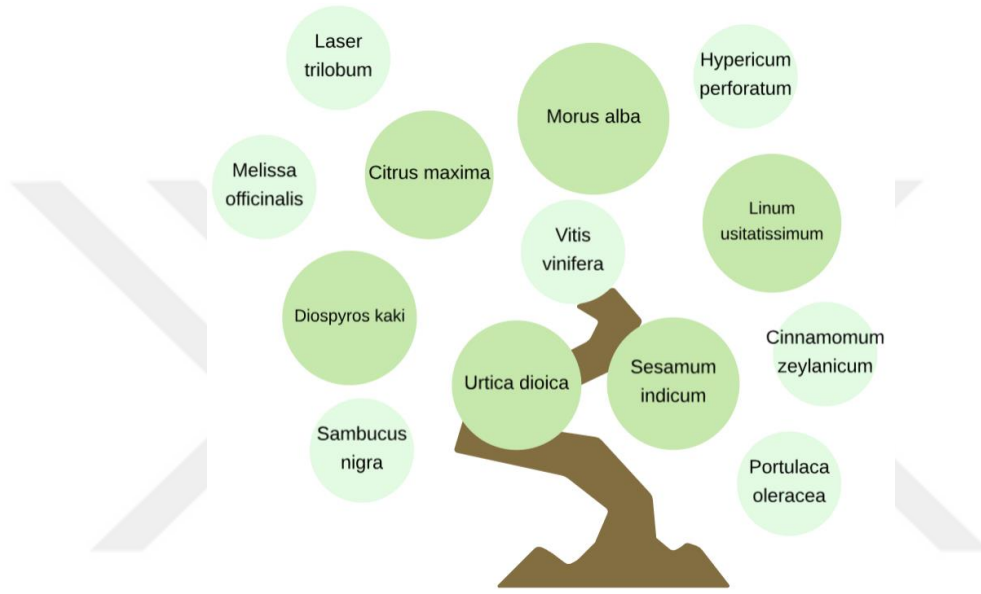
4.8. Protein-Ligand Etkileşimlerin İncelenmesi

Bu çalışma, seçilmiş *DM* hedeflerinin belirlenen 39 bitkiden izole edilen biyoaktif bileşikler ile moleküler etkileşimleri incelenmiştir. Kenetlenme analizi sonucunda referans ligandın bağlanma enerjisinden daha iyi bağlanma enerjisine sahip moleküllere SwissADME analizi uygulanarak moleküllerin ilaç olabilirliği ve ADME özellikleri araştırılmıştır. Bu araştırma sonucunda belirlenen bileşiklerin etkileşimleri ve yaptıkları H bağları belirlenmiştir (Ek 7). Etkileşimde; ne kadar çok H bağı var ise etkileşimin o kadar iyi olduğu anlamına gelmektedir. Etkileşim haritaları çalışılan ligand moleküllerinin proteinin aktif bölge çevre amino asitleriyle olan etkileşimlerini nitelemektedir. Protein-ligand etkileşimlerinin incelenmesinde Discovery Studio kullanılmıştır. Yapılan analizlerde protein ligand etkileşim haritaları çıkartılmış olup bu haritalarda ligand molekülünün hedef proteinin aktif bölge çevresindeki amino asitlerle yaptığı bağ türleri, H bağ sayısı, Hidrofilik bağ bilgileri daha detaylı analiz ve yorumlamalar için tablo haline getirilmiştir (Ek 7). Bu seçilen bileşiklerin moleküler kenetlenme analiz sonucundaki bağlanma enerjileri, etkileşim haritası ve amino asitle ilgili etkileşimleri, ekte yer alan tabloda (Ek 7) verilmiştir. İlaç benzerliği araştırılan ve ilaç benzerliğine uygun olduğu düşünülen moleküllerin H bağ sayısı ve etkileşim alanı incelenmiştir. KBB geçirgenliği olmayanlar ve GI emilimi yüksek olanlar moleküllerin protein-ligand etkileşimleri incelenmiştir. Aşağıdaki tabloda referans ligandlar ile benzer etkileşime sahip olduğu düşünülen moleküllere yer verilmiştir. Protein-ligand etkileşimleri, Discovery Studio 2021 Client kullanılarak görselleştirilmiştir.

Yukarıda tabloda verilen protein-ligand etkileşimlerinden etkileşimi güçlü olduğu düşünülen ligandların bazılarının görselleştirmelerine aşağıda yer verilmiştir. Ekteki tabloda verilen bileşiklerin fazla H bağına sahip olması etkileşimlerin güçlü olduğunu göstermektedir. Etkileşimler, bağlanma enerjisi ve reseptör kalıntıları (residuesleri) (kcal/mol) içermesi esas alınarak hesaplanmıştır. Moleküler kenetlenme analizi, ilaç benzerliği ve ADME tahmini ve protein-ligand etkileşimlerinin incelenmesi sonrasında yüksek bağlanma enerjilerine sahip ve ilaç olabilirliği olduğu düşünülen aday ligand moleküllerin etkileşim alanlarının görselleştirilmesine “Protein-ligand etkileşimlerinin Görselleştirilmesi” başlığı altında aşağıda yer verilmiştir.

Etkileşim alanları incelenen ligand moleküllerinin ait olduğu bitkiler *Morus alba* (beyaz dut), *Citrus maxima* (şadok), *Linum usitatissimum* (keten), *Diospyros kaki* (trabzon hurması), *Sesamum indicum* (susam), *Urtica dioica* (ısırgan), *Vitis vinifera* (asma-üzüm),

Cinnamomum zeylanicum (tarcin), *Hypericum perforatum* (kantaron), *Melissa officinalis* (oğulotu), *Sambucus nigra* (ağaçmürver), *Laser trilobum* (kefekimyonu), *Portulaca oleracea* (semizotu)'dır. Bu bitkilerin DPP-4 hedefine yönelik kullanılan ilaç moleküllerine alternatif olarak daha fazla araştırılması önerilmektedir. Protein-ligand etkileşimlerinin sonucunda belirlenen ligand moleküllerine ait bitki isimleri aşağıdaki şekilde (Şekil 31) yer almaktadır.



Şekil 31. Etkileşim sonucunda seçilen ligand moleküllerine ait bitki isimleri

4.9. Moleküler Kenetlenme Analizi Özet

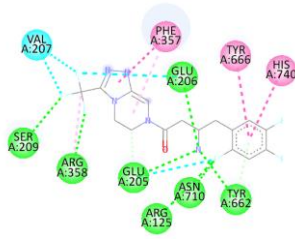
Yapıya dayalı ilaç keşfinde etkili bir araç olan moleküler kenetlenme (330), analizi sonrasında yapılan işlemler özet olarak, başlangıçta her iki hedef proteine yönelik belirlenen proteinler ile 1.914 tane molekül, moleküler kenetlenme analizine dahil edilmiştir. Bu 1.914 tane fitokimyasal GLP-1 hedefine yönelik belirlenen yedi proteinin referans ligandlarının bağlanma enerjisinden daha düşük bağlanma enerjisine sahip 1.740 tane fitokimyasal belirlenmiştir. Bu kenetlenme analizine dahil edilen fitokimyasalın yüzde 90'ını oluşturmaktadır. Kenetlenme analizine dahil edilen 1.914 tane fitokimyasal DPP-4 hedefine yönelik belirlenen sekiz proteinin referans ligandlarının bağlanma enerjisinden daha düşük bağlanma enerjisine sahip 818 tane fitokimyasal belirlenmiştir. Analiz sonuçları bağlanma enerjilerine göre incelendiğinde 818 tane fitokimyasalın belirlen sekiz protein hedefleri ile daha düşük yani daha iyi bağlanma enerjisi gösterdiği görülmüştür. Bu nedenle

çalışmamızda DPP-4 hedefine yönelik belirlenen proteinler ile etkileşime giren 818 ligand molekülü üzerinden çalışma ilerlemiştir. Bu 818 tane fitokimyasal SwissADME analizine dahil edilerek ilaç benzerliği ve ADME tahmini yapılmıştır. İlaç benzerliği ve ADME tahmininden önce SwissADME analiz sonucunda araştırmacıya sunulan biyoyararlanım radarından faydalanılarak 818 tane fitokimyasal 228 tane fitokimyasala indirgenmiştir. Biyoyararlanım radarı 6 özelliği dikkate alarak ilaç benzerliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Biyoyararlanım radarının pembe alanı içerisinde yer alan moleküllere odaklanılmıştır. Bu moleküllerin önce ilaç benzerliği tahmini yukarıda verilen kriterler kullanılarak yapılmış ve 129 tane molekülün ilaç benzerliği olabilirliği belirlenmiştir. Bu moleküllerin ADME tahmini yapılmıştır ve 106 tane molekülün uygun olabileceği görülmüştür. Son aşama olarak bu 106 tane molekül içerisinde yer alan ve KBB geçirgenliği olmayanlar ve GI emilimi yüksek olanlar moleküllerin protein-ligand etkileşimleri incelenmiştir. *Morus alba* (beyaz dut), *Citrus maxima* (şadok), *Linum usitatissimum* (keten), *Diospyros kaki* (trabzon hurması), *Sesamum indicum* (susam), *Urtica dioica* (ısırgan), *Vitis vinifera* (asma-üzüm), *Cinnamomum zeylanicum* (tarcin), *Hypericum perforatum* (kantaron), *Melissa officinalis* (oğulotu), *Sambucus nigra* (ağaçmürver), *Laser trilobum* (kefekimyonu), *Portulaca oleracea* (semizotu) bitkilerine ait fitokimyalların hedef proteinler ile etkileşimi incelenmiştir. Ayrıca bu moleküllerin referans ligandlar ile çakıştığı noktalar, AutoDockTools-1.5.7 yazılımı kullanılarak üst üste çakıştırılarak benzer bölgelere kenetlenip kenetlenmediği incelenmiştir.

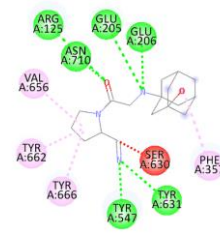
4.10. Protein-Ligand Etkileşimlerinin Görselleştirilmesi

Her protein hedefine özgü bir tane ligand molekülünün etkileşiminin 3B ve 2B görüntüsü görselleştirilmiştir ve etkileşimleri açıklanmıştır. Referans ligandların etkileşim alanları aşağıda tabloda (Tablo 34) verilmiştir. DPP-4 hedefine yönelik belirlenen protein hedeflerinin görselleştirilmesine bu kısımda yer verilmiştir. “Protein-Ligand Etkileşimlerin İncelenmesi” başlığı altında yer alan her hedefe yönelik bir aday molekülün görselleştirilmesi yapılmıştır.

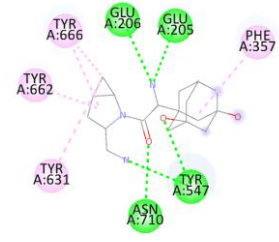
Tablo 34. Referans ligandların hedeflenen proteinler (1X70, 6B1E, 6B1O, 3W2T, 3BJM, 3G0B, 2ONC, 2RGU) ile etkileşim alanları



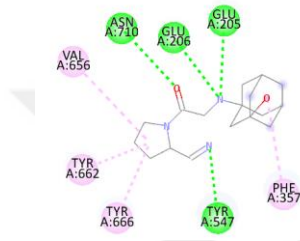
1X70 ile 715 (Sitagliptin) arasındaki etkileşimi



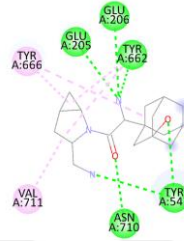
6B1E ile LF7 (Vildagliptin) arasındaki etkileşimi



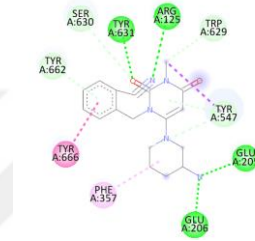
6B1O ile C8S (Vildagliptin) arasındaki etkileşimi



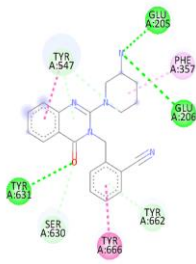
3W2T ile LF7 (Vildagliptin) arasındaki etkileşimi



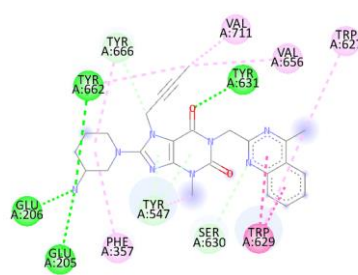
3BJM ile BJM (Saksagliptin) arasındaki etkileşimi



3G0B ile T22 (Alogliptin) arasındaki etkileşimi



2ONC ile SY1 (Alogliptin) etkileşimi

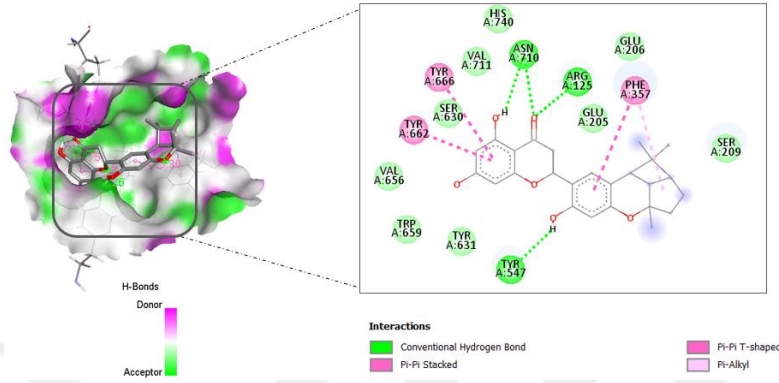


2RGU ile 356 (Linagliptin) etkileşimi

4.10.1. 1X70 ile Kuwanon D Bileşiğinin Etkileşimin İncelenmesi

Diyabetik protein hedefi olarak belirlenen PDB ID: 1X70 proteini ile Kuwanon D (PubChem ID: 3081548) bileşiğinin protein-ligand etkileşimi incelendiğinde aralarında güçlü bir etkileşimin olduğu görülmüştür (Şekil 32). Bu bileşik **Moraceae** ailesine ait *Morus alba* (beyaz dut) bitkisine aittir. Bağlanma enerjisi -9.6 kcal/mol olan Kuwanon D (PubChem ID: 3081548) ligandının, diyabetik protein hedefinin yapısındaki ARG125, ASN710, TYR547 ile Hidrojen bağı (Conventional Hydrogen Bond), PHE357 ile pi-alkil bağ, PHE357 ve TYR662 ile pi-pi bağ (Pi-Pi Stacked), TYR666 ile Pi-Pi T (Pi-Pi T-shaped) bağ etkileşimleri oluşmuştur (Şekil 32). Bu etkileşimlerin ligandın (molekülün/enzimin)

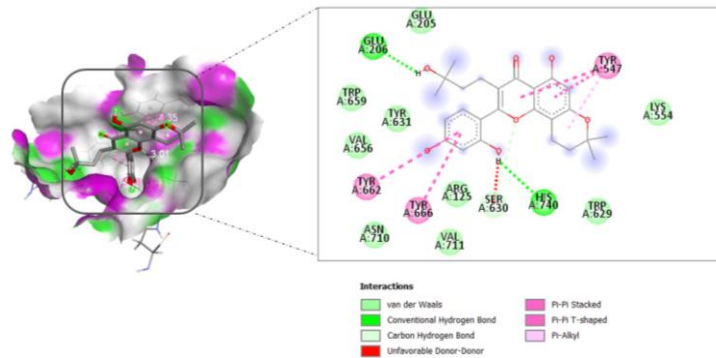
aktivitesi için önemli role sahip olduğu düşünülmektedir. Burada Conventional Hydrogen Bond, Carbon Hydrogen Bond, Pi-Pi Stacked, Pi-Pi T-shaped, Pi-Alkyl bu bağlar ile etkileşim göstermektedirler.



Şekil 32. 1X70 proteini ile Kuwanon D ile kenetlenmesinin 3B ve 2B görselleştirilmesi

4.10.2. 2ONC ile 8-Isomulberrin hydrate Bileşiğinin Etkileşimin İncelenmesi

Diyabetik protein hedefi olarak belirlenen PDB ID: 2ONC proteini ile 8-Isomulberrin hydrate (PubChem ID: 10200511) bileşiğinin protein-ligand etkileşimi incelendiğinde aralarında güçlü bir etkileşimin olduğu görülmüştür (Şekil 33). Bu bileşik Moraceae ailesine ait Morus alba/L. (beyaz dut) bitkisine aittir. Bağlanma enerjisi -8.9 kcal/mol olan 8-Isomulberrin hydrate ligandının, diyabetik protein hedefinin yapısındaki HIS740, GLU206, SER630 ile Hidrojen bağı (Conventional Hydrogen Bond ve Carbon Hydrogen Bond), bu bağlar dışında Hidrofobik etkileşime sahipler; TYR547, TYR662 ile pi-pi bağı (Pi-Pi Stacked), TYR666 ile Pi-Pi T (Pi-Pi T-shaped) etkileşimleri olmuştur (Şekil 35).

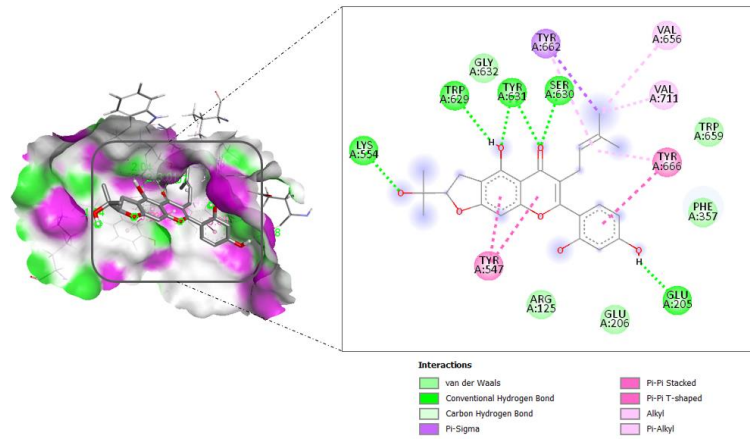


Şekil 33. 2ONC proteini ile 8-Isomulberrin hydrate ile kenetlenmesinin 3B ve 2B görselleştirilmesi

Şekil incelendiğinde 8-Isomulberrin hydrate bileşiğinin 2ONC proteini etkileşimin referans ligandın etkileşim bölgesi (TYR631, GLU205, GLU205, GLU206, SER630, TYR547, SY1800, TYR547, TYR662) ile benzerlik gösterdiği görülmektedir. Bileşiğimiz, amino kalıntıları arasında beş hidrojen bağı oluşturulmuştur. Diğer hidrofobik etkileşimlerle birlikte hidrojen bağları, aktif bileşiklerin gözlemlenen yüksek kenetlenme skorundan sorumludur. Bu hidrojen bağları etkileşimleri, protein reseptörü ve ligand arasındaki mükemmel stabiliteden sorumludur.

4.10.3. 2RGU ile Mulberranol Bileşiğinin Etkileşimin İncelenmesi

Diyabetik protein hedefi olarak belirlenen PDB ID: 2RGU proteini ile Mulberranol (PubChem ID: 71438979) bileşiğinin protein-ligand etkileşimi incelendiğinde aralarında güçlü bir etkileşimin olduğu görülmüştür (Şekil 36). Bu bileşik de **Moraceae** ailesine ait *Morus alba* (beyaz dut) bitkisine aittir. Bağlanma enerjisi -10.1 kcal/mol olan Mulberranol (PubChem ID: 71438979) ligandının, diyabetik protein hedefinin yapısındaki LYS554, SER630, TYR631, TYR631, GLU205, TRP629, SER630 ile Hidrojen bağı (Hydrogen Bond), TYR662 ile Pi-Sigma, TYR547 ile pi-pi bağı (Pi-Pi Stacked), TYR666 ile Pi-Pi T (Pi-Pi T-shaped), VAL656 ve VAL711 ile alkil (Alkyl), TYR662 ve TYR666 ile pi-alkil gibi hidrofobik etkileşimler oluşmuştur (Şekil 34).

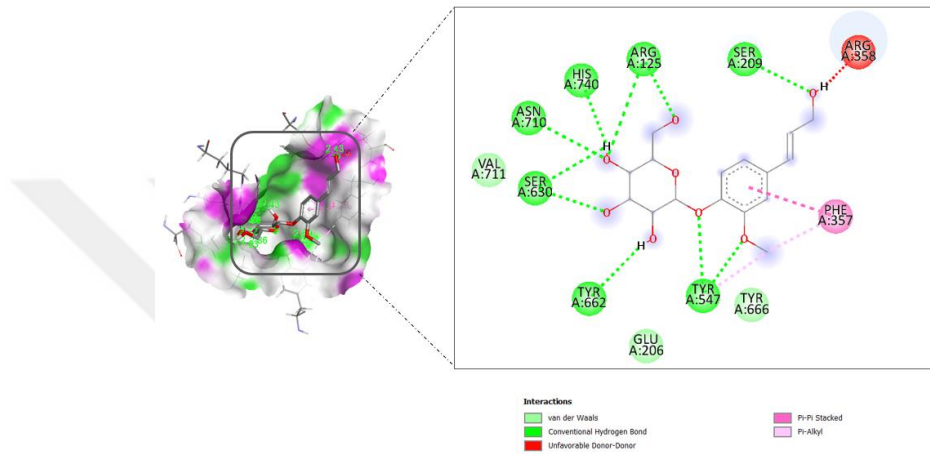


Şekil 34. 2RGU proteini ile Mulberranol ile kenetlenmesinin 3B ve 2B görselleştirilmesi

4.10.4. 3BJM ile Coniferin Bileşiğinin Etkileşimin İncelenmesi

Diyabetik protein hedefi olarak belirlenen PDB ID: 3BJM proteini ile Coniferin (PubChem ID: 5280372) bileşiğinin protein-ligand etkileşimi incelendiğinde aralarında

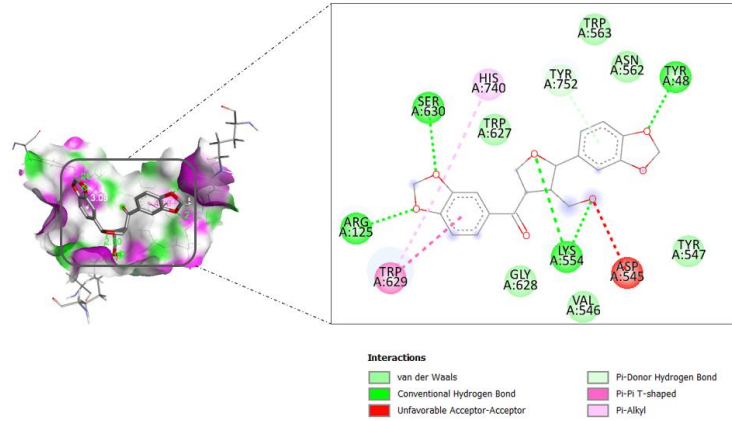
güçlü bir etkileşimin olduğu görülmüştür (Şekil 35). Bu bileşik Linaceae ailesine ait *Linum usitatissimum* (keten) bitkisine aittir. Bağlanma enerjisi -7.4 kcal/mol olan Coniferin (PubChem ID: 5280372) ligandının, diyabetik protein hedefinin yapısındaki ARG125, ARG125, ARG125, SER209, TYR547, TYR547, SER630, ASN710, SER630, HIS740, TYR662, UNL1 ile Hidrojen bağı (Conventional Hydrogen Bond), PHE357 ile pi-pi bağ (Pi-Pi Stacked), PHE357 ve TYR547 ile pi-alkil gibi hidrofobik etkileşimler oluşmuştur.



Şekil 35. 3BJM proteini ile Coniferin ile kenetlenmesinin 3B ve 2B görselleştirilmesi

4.10.5. 3G0B ile Episesaminone Bileşiğinin Etkileşimin İncelenmesi

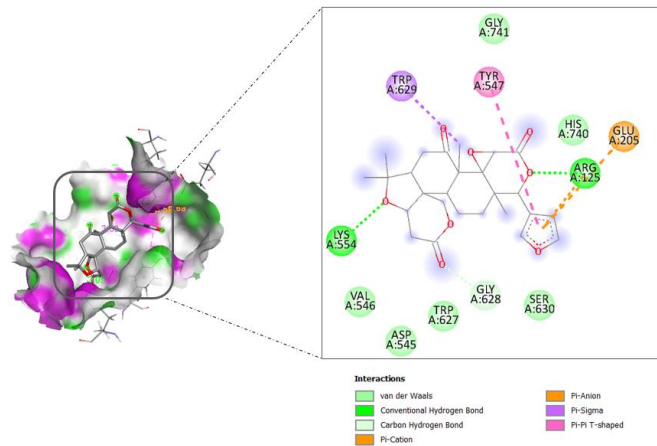
Diyabetik protein hedefi olarak belirlenen PDB ID: 3G0B proteini ile Episesaminone (PubChem ID: 53462696) bileşiğinin protein-ligand etkileşimi incelendiğinde aralarında güçlü bir etkileşimin olduğu görülmüştür (Şekil 36). Bu bileşik Pedaliaceae ailesine ait *Sesamum indicum* (susam) bitkisine aittir. Bağlanma enerjisi -8.5 kcal/mol olan Episesaminone (PubChem ID: 53462696) ligandının, diyabetik protein hedefinin yapısındaki TYR48, ARG125, LYS554, LYS554, SER630, TYR752 ile Hidrojen bağı (Conventional Hydrogen Bond), TRP629 ile Pi-Pi T (Pi-Pi T-shaped), TRP629 ve HIS740 ile alkil (Alkyl) etkileşimleri oluşmuştur (Şekil 36).



Şekil 36. 3G0B proteini ile Mulberranol ile kenetlenmesinin 3B ve 2B görselleştirilmesi

4.10.6. 3W2T ile Limonin Bileşiğinin Etkileşimin İncelenmesi

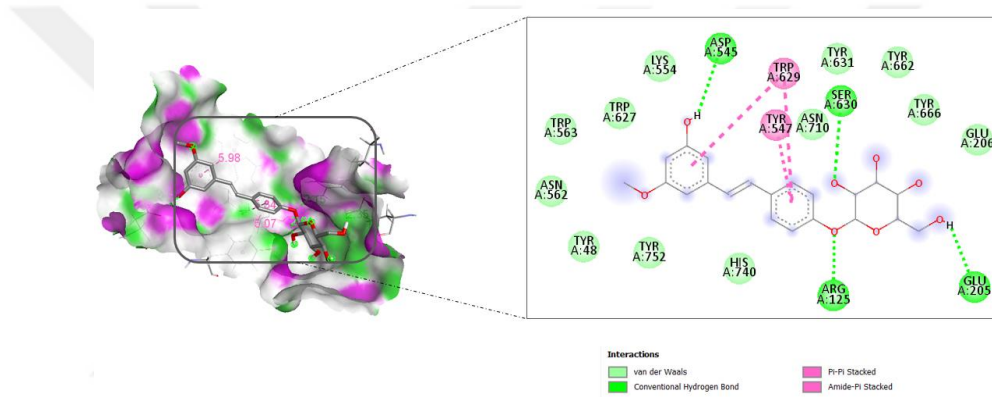
Diyabetik protein hedefi olarak belirlenen PDB ID: 3W2T proteini ile Limonin (PubChem ID: 179651) bileşiğinin protein-ligand etkileşimi incelendiğinde aralarında güçlü bir etkileşimin olduğu görülmüştür (Şekil 37). Bu bileşik Rutaceae ailesine ait *Citrus maxima* (şadok) bitkisine aittir. Bağlanma enerjisi -9.2 kcal/mol olan Limonin ligandının, diyabetik protein hedefinin yapısındaki ARG125, LYS554, GLY628 ile Hidrojen bağı (Conventional Hydrogen Bond), TRP629 ile Pi sigma (Pi-Sigma), TYR547 ile Pi-Pi (Pi-Pi T-shaped) etkileşimleri oluşmuştur (Şekil 37).



Şekil 37. 3W2T proteini ile Mulberranol ile kenetlenmesinin 3B ve 2B görselleştirilmesi

4.10.7. 6B1E ile Pinostilbenoside Bileşiğinin Etkileşimin İncelenmesi

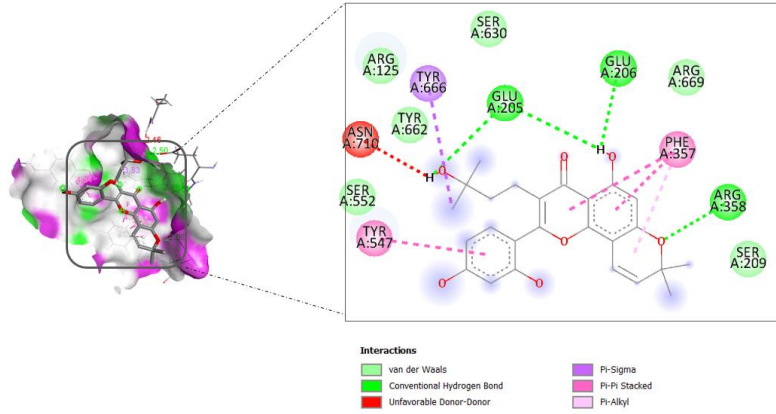
Diyabetik protein hedefi olarak belirlenen PDB ID: 6B1E proteini ile Pinostilbenoside (PubChem ID: 23271974) bileşiğinin protein-ligand etkileşimi incelendiğinde aralarında güçlü bir etkileşimin olduğu görülmüştür (Şekil 38). Bu bileşik Vitaceae ailesine ait *Vitis vinifera* bitkisine aittir. Bağlanma enerjisi -8 kcal/mol olan Pinostilbenoside (PubChem ID: 23271974) ligandının, diyabetik protein hedefinin yapısındaki LYS554, GLU206, GLU205, GLU205 ile Hidrojen bağı (Conventional Hydrogen Bond), TRP629 ve TYR547 ile Pi-Pi T (Pi-Pi T-shaped) etkileşimleri oluşmuştur (Şekil 38).



Şekil 38. 6B1E proteini ile Mulberranol ile kenetlenmesinin 3B ve 2B görselleştirilmesi

4.10.8. 6B1O ile Morusinol Bileşiğinin Etkileşimin İncelenmesi

Diyabetik protein hedefi olarak belirlenen PDB ID: 6B1O proteini ile Morusinol (PubChem ID: 5481968) bileşiğinin protein-ligand etkileşimi incelendiğinde aralarında güçlü bir etkileşimin olduğu görülmüştür (Şekil 39). Bu bileşik Moraceae ailesine ait *Morus alba* (beyaz dut) bitkisine aittir. Bağlanma enerjisi -8.5 kcal/mol olan Morusinol (PubChem ID: 5481968) ligandının, diyabetik protein hedefinin yapısındaki GLU206, GLU205, GLU206 ile Hidrojen bağı (Conventional Hydrogen Bond), TYR666 ile Pi-Sigma, PHE357 ile Pi-Pi (Pi-Pi Stacked), PHE357 ile alkil (Alkyl) etkileşimleri oluşmuştur (Şekil 39).



Şekil 39. 6B1O proteini ile Mulberranol ile kenetlenmesinin 3B ve 2B görselleştirilmesi

Özet olarak yapılan analizler ve etkileşimlerin incelenmesi sonucunda aşağıda tabloda verilen moleküllerin diyabet tedavisinde en uygun ligandlar olabileceği önerilmektedir. 42 şifalı bitkiden 1.914 tane olarak belirlenen biyoaktif bileşiklerden 36 tane molekül seçilmiştir. Bu bileşiklerin daha ileri analizlere taşınabilir olduğu düşünülmektedir. Burada protein-ligand etkileşimleri, hem hidrofobik etkileşimleri hem de geleneksel hidrojen bağlarını ortaya çıkarmıştır. Tüm analizler sonucunda diyabetik aday olduğu düşünülen moleküllerin listesi aşağıda yer almaktadır. Bu tabloda 13 bitkiye ait 36 fitokimyasal bilgisi yer almaktadır. Moleküler kenetlenme sonuçları ve etkileşimin analizinden, 129 bileşikten 36 tanesinin potansiyel antidiyabetik aday olduğu bulunmuştur; bunlar "Anhydrocinnzeylanin", "Benzyl d-glucopyranoside", "Coniferin", "Deacetylnomilin", "Dehydrodiconiferyl alcohol", "Episesaminone", "Eugenyl glucoside", "Flavonol 3-O-D-glucoside", "Grandisinine", "Isolariciresinol", "Kuwanon D", "laserolide", "Limonin", "Marmin", "Matairesinol", "Moracin O", "Moracin P", "Morusinol", "Mulberranol", "Nobiletin", "Obacunone", "Orobanchol", "Pinostilbenoside", "Podophyllin", "Prunasin", "Sambunigrin", "sesamolactol", "Skimmin", "3,5,6-Trihydroxy-2-(2-methylbutanoyl)-4,6-bis(3-methylbut-2-enyl)cyclohexa-2,4-dien-1-one", "3-[4-(beta-D-Glucopyranosyloxy)phenyl]acrylic acid methyl ester", "6',7'-Dihydroxybergamottin", "6'-Hydroxy-7'-ethoxybergamottin", "8-Isomulberrin hydrate", "Ailanthone" bileşikleridir. Bu bileşiklerin ait oldukları bitki isimleri ve etkileşimde oldukları protein isimleri ve bağlanma enerjileri aşağıda tabloda (Tablo 35) verilmiştir.

4.10.9. Antidiyabetik Aday Olarak Seçilen Bileşiklerin Listesi

Aşağıda tabloda (Tablo 35) etkileşimlerinin incelenmesi sonucunda seçilen bileşikler yer almaktadır. Tabloda yer alan bitkiler Ağaçmürver, Kefekiyonu, Trabzon Hurması, Kantaron, Oğulotu, Tarcin, Keten, Beyaz Dut, Susam, Semizotu, Şadok, Isırgan, Asma-Üzüm yer almaktadır. Bu bileşiklerin DPP-4 inhibitörleri gibi benzer aktiviteye sahip yeni bitkisel kaynaklı ilaç tasarımı kullanılabılır olduğunu önerilmektedir. DPP-4, insülin sekresyonunu uyardığı bilinen inkretin hormonlarının bozulmasındaki önemli rolü nedeniyle in siliko ilaç tasarımı araştırmalarında karşımıza çıkmaktadır (331).

Tablo 35. Antidiyabetik aday olduğu düşünülen molekül listesi ve onlara ait bazı bilgiler

Aile	Bitki İsmi	Ligand ID	PubChem Bileşik ID	Bileşik İsmi	Protein PDB ID	Enerji Skoru
Adoxaceae	<i>Sambucus nigra</i> (Ağaçmürver)	M657	91434	Sambunigrin	3BJM	-7.1
		M622	119033	Prunasin	3BJM	-7.4
Apiaceae	<i>Laser trilobum</i> / <i>L.</i> (Kefekimyonu)	M560	5281474	Laserolide	3BJM	-7.7
		M354	11953828	Flavonol 3-O-D-glucoside	6B1E	-8.2
Ebenaceae	<i>Diospyros kaki</i> (Trabzon Hurması)				6B1O	-8.5
					3G0B	-7.4
		M354	11953828	Flavonol 3-O-D-glucoside	3W2T	-8.3
Hypericaceae	<i>Hypericum perforatum</i> /L. (Kantaron)				3BJM	-8.6
		M306	72435	Podophyllin	3W2T	-8.3
Lamiaceae	<i>Melissa officinalis</i> (Oğulotu)	M602	193681	31769-65-0	3W2T	-7.5
		M588	3084296	Eugenyl glucoside	3BJM	-7.6
Lauraceae	<i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Tarcin)				3G0B	-7.4
		M533	101316921	Anhydrocinnzeylanin	3BJM	-7.8
					3W2T	-7.5
Linaceae	<i>Linum usitatissimum</i> (Keten)	M458	119205	Matairesinol	3BJM	-7.6
					3G0B	-8.2
		M626	5280372	Coniferin	3BJM	-7.4
		M255	10665247	Orobanchol	6B1E	-8.6
					3W2T	-8.5
		M525	12311284	3-[4-(beta-D-Glucopyranosyloxy)phenyl]acrylic acid methyl ester	6B1E	-7.8
					3BJM	-7.3
					6B1O	-8.5

Tablo 35. (Devam)

Aile	Bitki İsmi	Ligand ID	PubChem Bileşik ID:	Bileşik İsmi	Protein PDB ID	Enerji
Moraceae	<i>Morus alba/L.</i> (Beyaz Dut)	M496	99693	Skimmin	6B1E	-7.8
					3G0B	-8
					3W2T	-7.6
		M66	3081548	Kuwanon D	1X70	-9.6
		M350	5481968	Morusinol	6B1O	-8.5
					3W2T	-8.6
		M648	11076492	Benzyl d-glucopyranoside	3BJM	-7.1
		M283	25208124	Moracin P	2ONC	-8.9
					3G0B	-8.3
					3W2T	-8.1
		M400	42604718	Moracin O	6B1O	-8.4
					3BJM	-8.3
					6B1O	-8.2
		M445	44593508	Euchrenone	6B1E	-7.8
					3W2T	-7.7
					3BJM	-7.6
		M59	71438979	Mulberranol	2RGU	-10.1
					6B1O	-8.2
					6B1E	-8.6
Pedaliaceae	<i>Sesamum indicum/L.</i> (Susam)	M281	102004511	8-Isomulberrin hydrate	3W2T	-8.6
					6B1O	-8.3
					2ONC	-8.9
		M389	53462696	Episesaminone	6B1E	-8.1
					6B1E	-8
					3G0B	-8.5
		M621	101417415	Sesamolactol	3W2T	-7.9
					3G0B	-7.4
Portulacaceae	<i>Portulaca oleracea/L.</i> (Semizotu)	M307	72965	Ailanthone	3BJM	-7.4
					2ONC	-8.8
		M706	72344	Nobiletin	3BJM	-6.9
					3W2T	-9
Rutaceae	<i>Citrus maxima</i> (Şadok)	M56	119041	Obacunone	2RGU	-10.1
					6B1O	-9
					3G0B	-9.2
					2ONC	-9.7
					6B1E	-9.2

Tablo 35. (Devam)

Aile	Bitki İsmi	Ligand ID	PubChem Bileşik ID:	Bileşik İsmi	Protein PDB ID	Enerji
Rutaceae	<i>Citrus maxima</i> (Şadok)	M439	6440498	6',7'-Dihydroxybergamottin	3W2T	-8.1
					6B1E	-7.9
		M505	6450230	Marmin	3W2T	-7.6
					3BJM	-7.6
		M508	13965866	Grandisinine	3W2T	-7.9
					3G0B	-7.6
		M490	102004510	6'-Hydroxy-7'-ethoxybergamottin	3BJM	-8
					3W2T	-7.5
		M217	139082180	Deacetylnomilin	6B1O	-9.1
		M217			6B1E	-8.9
Urticaceae	<i>Urtica dioica</i> L. (Isırgan)	M434	160521	Isolariciresinol	3G0B	-8.3
					3W2T	-7.5
		M597	5372367	Dehydrodiconiferyl alcohol	3BJM	-7.4
					3G0B	-7.6
		M497	9976812	(+)-Neoolivil	3W2T	-7.7
Vitaceae	<i>Vitis vinifera</i> (Asma-Üzüm)				6B1E	-8
					3W2T	-8.1
		M405	23271974	Pinostilbenoside	3BJM	-8.4
					3G0B	-8.4

Çalışma sonrasında tabloda verilen ligandların diyabet tedavisinde en uygun ligandlar olduğu gözlenmiştir. Bu aday molekülleri, “Şadok- *Citrus maxima*”, “Beyaz Dut- *Morus alba*”, “Keten-Linum Usitatissimum”, “Kantaron-*Hypericum perforatum*”, “Semizotu-*Portulaca Oleracea*”, “Trabzon Hurması-*Diospyros Kaki*”, “Susam-*Sesamum indicum*”, “Üzüm-*Vitis vinifera*”, “Isırgan-*Urtica Dioica*”, “Tarcin-*Cinnamomum Zeylanicum*”, “Kefekimyonu-*Laser trilobum*”, “Oğulotu-*Melissa officinalis*”, “Ağaçmürver-*Sambucus Nigra*” bitkilerine ait fitokimyasalları/bileşikleri/molekülleri içermektedir. Bu bitkilere ait olan bileşikler ise Sambunigrin, Prunasin, Laserolide, Flavonol 3-O-D-glucoside, Podophyllin, 3,5,6-Trihydroxy-2-(2-methylbutanoyl)-4,6-bis(3-methylbut-2-enyl)cyclohexa-2,4-dien-1-one, Eugenyl glucoside, Anhydrocinnzeylanin, Matairesinol, Coniferin, Orobanchol, 3-[4-(beta-D-Glucopyranosyloxy)phenyl]acrylic acid methyl ester, Skimmin, Kuwanon D, Morusinol, Benzyl d-glucopyranoside, Moracin P, Moracin O, (2R)/(2S)-euchrenone, Mulberranol, 8-Isomulberrin hydrate, episesaminone, Sesamolactol, Ailanthone, Nobiletin, Obacunone, Limonin, 6',7'-Dihydroxybergamottin,

Marmin, Grandisinine, 6'-Hydroxy-7'-ethoxybergamottin, Deacetylnomilin, Isolariciresinol, Dehydrodiconiferyl alcohol, (+)-Neoolivil, Pinostilbenoside'in oluşturmaktadır.

Özet olarak *T2DM* hedeflerine karşı DPP-4 ve GLP-1 protein hedeflerine yönelik kenetlenme analiz uygulanmış ve sonuçları araştırılmıştır. Kenetlenme analizi DPP-4 hedefine yönelik benzersiz 818 tane molekül, GLP-1 hedefine yönelik 1740 tane molekül referans ligandların bağlanma enerjilerinden daha iyi bağlanma enerjisi göstermiştir. DPP-4 hedefleri ile daha düşük bağlanma enerjisi gösterdiklerinden bu moleküllere benzer olacağı düşünülerek, bu moleküllerin ilaç benzerliği ve etkileşimleri incelenmiştir. Bağlanma enerjileri küçükten büyüğe doğru sıralanmıştır. Üst sıradaki bileşiklerin ilaca benzerliği ve potansiyel toksisite riskleri de ADMET analizi yoluyla değerlendirilmek üzere belirlenmiştir ve sonrasında bu bileşiklere SwissADME analizi uygulanmıştır. SwissADME analizi uygulanan ligand molekülleri EK1'de yer almaktadır (Ek 1). SwissADME analiz sonuçları önce biyoyararlanım radarına göre incelenmiştir. Pembe radar içerisinde yer alan moleküller sonraki analizlerde kullanılmak üzere belirlenmiştir. Bu radar ilgilenilen moleküllerin ilaç benzerliği özellikleri (altı özellik) için hızlıca bir ön bakışını sağlamaktadır. Sonrasında ilaç olabilirliği, ADME özellikleri ve etkileşimleri incelenmiştir. Etkileşimlerin incelenmesine KBB geçirgenliği olmayan ve GI emilimi yüksek olan moleküller dahil edilmiştir. Tüm bu aşamalardan sonra elde edilen ligand molekülleri yukarıda tabloda yer almaktadır. Bu tabloda yer alan bileşiklerin diyabetik hedef proteine karşı yeni antidiyabetik bileşikler olarak etki gösterdiğini kanıtlanılmıştır ancak bunların, diyabetik hedef proteinlere yönelik klinik uygunluğunu değerlendirmek için klinik araştırmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

4.11.DPP-4'a yönelik Belirlenen Proteinlere Yönelik Seçilen Bitkiler

4.11.1. 1X70 Proteini ile Etkileşim İçerisinde Olan Bitkiler

PDB ID'si 1X70 olan proteinin referans ligandının bağlanma enerjisi -9.0 kcal/mol olarak belirlenmiştir. Yapılan moleküler kenetlenme analizde, bu protein ile etkileşim gösteren bitki bileşiklerinin bağlanma enerjileri -11.1 kcal/mol ile -1.5 kcal/mol arasında değişmektedir. En düşük yani en iyi bağlanma enerjisine sahip ligand molekülün bağlanma enerjisi -11.1 kcal/mol olarak tespit edilmiştir. Bu bağlanma enerjileri referans ligandın bağlanma enerjisi ile karşılaştırıldığında, 69 adet bitki bileşiğinin referans ligandının bağlanma enerjisinden daha iyi bağlanma enerjisine sahip olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 36). Bu bileşikler içerisinde yer alan Kuwanon D (BE -9.9 kcal/mol) istenilen kriterlere uygun olduğu görülmüştür. DPP-4 protein hedefine yönelik seçilen PDB ID: 1X70 proteini

ile bitki bileşikleri arasında yapılan moleküler kenetlenme analizi sonucunda ve kullanılan filtreleme kriterine göre bir ailede (Moraceae) yer alan *Morus alba* (beyaz dut)'nın Kuwanon D molekülü ile güçlü etkileşime sahip olduğu gösterilmiştir. Bu molekül ile -9.6 kcal/mol bağlanma enerjisine sahip olduğu belirlenmiştir. Moraceae ailesinde yer alan *Morus alba* (beyaz dut)'nın bitkisinin Kuwanon D ile -11.1 kcal/mol bağlanma enerjisi ile referans ligandın üzerinde bağlanma enerjisi (-9.9 kcal/mol) ile etkileşime girdiği gözlemlenmiştir. Bu bileşiğin DPP-4 inhibitörleri ile benzer etkileşim gösterdikleri söylenebilir. Bu aday molekülün daha ileri analizlerde kullanılabilir olduğu düşünülmektedir.

Tablo 36. 1X70 protein hedefi ile etkileşime giren bileşiklerin aile ve bitki isimleri

PubChem CID	Bileşik İsmi	Protein	Bağlanma Enerjisi	Aile	Bitki İsmi
3081548	Kuwanon D	1X70	-9,6	Moraceae	<i>Morus alba</i> /L. (Beyaz Dut)

Bu hedef ile bitki bileşiklerinin etkisi in vivo ve in vitro deneylerle araştırılması önerilmektedir. Klinik deneyler ile bu bileşiklerin hedef üzerindeki etkileri yoluyla DM ve komplikasyonlarına karşı etkili olduğu araştırılabilir.

4.11.2. 6B1E Proteini ile Etkileşim İçerisinde Olan Bitkiler

6B1E protein hedefine yönelik seçilen bitki bileşikleri ile yapılan moleküler kenetlenme analizi sonucunda ve kullanılan filtreleme kriterine göre 6 farklı ailede (Ebenaceae, Linaceae, Moraceae, Pedaliaceae, Rutaceae, Vitaceae) yer alan bitki bileşikleri ile etkileşime girdiği görülmüştür (Tablo 37). Moleküler kenetlenme analizinde, PDB ID'si 6B1E olan proteinin referans ligandının bağlanma enerjisi -7.7 kcal/mol olarak belirlenmiştir. Bu protein ile etkileşim gösteren bitki bileşiklerinin bağlanma enerjileri -10.8 kcal/mol ile -1.5 kcal/mol arasında değişmektedir. Referans ligandın bağlanma enerjisi ile karşılaştırıldığında, 13 adet bitki bileşiğinin referans ligandının bağlanma enerjisinden daha iyi bağlanma enerjisine sahip olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 37). Bu bileşikler içerisinde yer alan 13 molekül istenilen kriterlere uygun olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 37. 6B1E protein hedefi ile etkileşime giren bileşiklerin aile ve bitki isimleri

PubChem CID	Bileşik İsmi	Protein	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Aile	Bitki İsmi
119041	Obacunone	6B1E	-9,2	Rutaceae	<i>Citrus maxima</i> (Şadok)
71438979	Mulberranol	6B1E	-8,6	Moraceae	<i>Morus alba/L.</i> (Beyaz Dut)
179651	Limonin	6B1E	-8,9	Rutaceae	<i>Citrus maxima</i> (Şadok)
10665247	Orobanchol	6B1E	-8,6	Linaceae	<i>Linum usitatissimum</i> (Keten)
102004511	8-Isomulberrin hydrate	6B1E	-8,1	Moraceae	<i>Morus alba/L.</i> (Beyaz Dut)
11953828	Flavonol 3-O-D-glucoside	6B1E	-8,2	Ebenaceae	<i>Diospyros kaki</i> (Trabzon Hurması)
53462696	Episesaminone	6B1E	-8	Pedaliaceae	<i>Sesamum indicum/L.</i> (Susam)
23271974	Pinostilbenoside	6B1E	-8	Vitaceae	<i>Vitis vinifera</i> (Asma-Üzüm)
44593508	(2R)/(2S)-euchrenone	6B1E	-7,8	Moraceae	<i>Morus alba/L.</i> (Beyaz Dut)
139082180	Deacetylnomilin	6B1E	-8,9	Rutaceae	<i>Citrus maxima</i> (Şadok)
99693	Skimmin	6B1E	-7,8	Moraceae	<i>Morus alba/L.</i> (Beyaz Dut)
6450230	Marmin	6B1E	-7,9	Rutaceae	<i>Citrus maxima</i> (Şadok)
12311284	3-[4-(beta-D-Glucopyranosyloxy) phenyl]acrylic acid methyl ester	6B1E	-7,8	Linaceae	<i>Linum usitatissimum</i> (Keten)

Klinik deneyler ile bu bileşiklerin hedef üzerindeki etkileri yoluyla *DM* ve komplikasyonlarına karşı etkili olduğu araştırılabilir.

4.11.3. 6B1O Proteinini ile Etkileşim İçerisinde Olan Bitkiler

6B1O protein hedefine yönelik seçilen bitki bileşikleri ile yapılan moleküler kenetlenme analizi sonucunda ve kullanılan filtreleme kriterine göre 3 farklı ailede (Ebenaceae, Moraceae, Rutaceae) yer alan 3 farklı (*Diospyros kaki* (trabzon hurması), *Morus alba/L.* (beyaz dut), *Citrus maxima* (şadok)) bitki bileşikleri ile etkileşime girdiği görülmüştür. PDB ID'si 6B1O olan proteinin referans ligandının bağlanma enerjisi -8.1 kcal/mol olarak belirlenmiştir. Bu protein ile etkileşim gösteren bitki bileşiklerinin bağlanma enerjileri -11.0 kcal/mol ile -2.0 kcal/mol arasında değişmektedir. Yapılan analizde, bu protein ile etkileşim gösteren bitki bileşiklerinden en iyi bağlanma enerjisine sahip ligand molekülün bağlanma enerjisi -11.0 kcal/mol olarak tespit edilmiştir. Referans ligandın bağlanma enerjisi ile karşılaştırıldığında, 370 adet bitki bileşiğinin referans ligandının bağlanma enerjisinden daha iyi bağlanma (daha düşük) enerjisine sahip olduğu

gözlemlenmiştir (Tablo 38). Bu bileşikler içerisinde yer alan 9 adet bileşik istenilen kriterlere uygun olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 38).

Tablo 38. 6B1O protein hedefi ile etkileşime giren bileşiklerin aile ve bitki isimleri

PubChem CID	Bileşik İsmi	Protein	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Aile	Bitki İsmi
179651	Limonin	6B1O	-9,1	Rutaceae	<i>Citrus maxima</i> (Şadok)
139082180	Deacetylnohilin	6B1O	-9,1	Rutaceae	<i>Citrus maxima</i> (Şadok)
119041	Obacunone	6B1O	-9	Rutaceae	<i>Citrus maxima</i> (Şadok)
5481968	Morusinol	6B1O	-8,5	Moraceae	<i>Morus alba/L.</i> (Beyaz Dut)
11953828	Flavonol 3-O-D-glucoside	6B1O	-8,5	Ebenaceae	<i>Diospyros kaki</i> (Trabzon Hurması)
42604718	Moracin O	6B1O	-8,4	Moraceae	<i>Morus alba/L.</i> (Beyaz Dut)
102004511	8-Isomulberrin hydrate	6B1O	-8,3	Moraceae	<i>Morus alba/L.</i> (Beyaz Dut)
71438979	Mulberranol	6B1O	-8,2	Moraceae	<i>Morus alba/L.</i> (Beyaz Dut)
44593508	(2R)/(2S)-euchrenone	6B1O	-8,2	Moraceae	<i>Morus alba/L.</i> (Beyaz Dut)

Klinik deneyler ile bu bileşiklerin hedef üzerindeki etkileri yoluyla DM ve komplikasyonlarına karşı etkili olduğu araştırılabilir.

4.11.4. 3W2T Proteini ile Etkileşim İçerisinde Olan Bitkiler

3W2T protein hedefine yönelik seçilen bitki bileşikleri ile yapılan moleküler kenetlenme analizi sonucunda ve kullanılan filtreleme kriterine göre 9 farklı ailede (Rutaceae, Linaceae, Moraceae, Hypericaceae, Ebenaceae, Pedaliaceae, Vitaceae, Urticaceae, Lauraceae) yer alan 9 farklı bitki (*Citrus maxima* (şadok), *Linum usitatissimum* (keten), *Morus alba* (beyaz dut), *Hypericum perforatum* (kantaron), *Diospyros kaki* (trabzon hurması), *Sesamum indicum* (susam), *Vitis vinifera* (asma-üzüm), *Urtica dioica* (ısırgan), *Cinnamomum zeylanicum* (tarcin)) bileşikleri ile etkileşime girdiği görülmüştür. Bu proteinin referans ligandı Vildagliptin ile kompleks halindedir. Bu molekülleri bu ilaç molekülüne benzer etkileşime sahip olduğu söylenebilir.

Moleküler kenetlenme analizinde, PDB ID'si 3W2T olan proteinin referans ligandının bağlanma enerjisi -7.4 kcal/mol olarak belirlenmiştir. Yapılan analizde, bu protein ile etkileşim gösteren bitki bileşiklerinden en iyi bağlanma enerjisine sahip ligand molekülün

bağlanma enerjisi -10.9 kcal/mol olarak tespit edilmiştir. Bu proteine ile etkileşim gösteren bitki bileşiklerinin bağlanma enerjileri -10.9 kcal/mol ile -1.7 kcal/mol arasında değişmektedir. Referans ligandın bağlanma enerjisi ile karşılaştırıldığında, 545 adet bitki bileşiğinin referans ligandının bağlanma enerjisinden daha iyi bağlanma enerjisine sahip olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 39). Bu bileşikler içerisinde yer alan 20 bileşik istenilen kriterlere uymuştur.

Tablo 39. 3W2T protein hedefi ile etkileşime giren bileşiklerin aile ve bitki isimleri

PubChem CID	Bileşik İsmi	Protein	Bağlanma Enejisi (kcal/mol)	Aile	Bitki İsmi
179651	Limonin	3W2T	-9,2	Rutaceae	<i>Citrus maxima</i> (Şadok)
119041	Obacunone	3W2T	-9	Rutaceae	<i>Citrus maxima</i> (Şadok)
102004511	8-Isomulberrin hydrate	3W2T	-8,6	Moraceae	<i>Morus alba/L.</i> (Beyaz Dut)
5481968	Morusinol	3W2T	-8,6	Moraceae	<i>Morus alba/L.</i> (Beyaz Dut)
10665247	Orobanchol	3W2T	-8,5	Linaceae	<i>Linum usitatissimum</i> (Keten)
72435	Podophyllin	3W2T	-8,3	Hypericaceae	<i>Hypericum perforatum/L.</i> (Kantaron)
11953828	Flavonol 3-O-D-glucoside	3W2T	-8,3	Ebenaceae	<i>Diospyros kaki</i> (Trabzon Hurması)
42604718	Moracin O	3W2T	-8,1	Moraceae	<i>Morus alba/L.</i> (Beyaz Dut)
23271974	Pinostilbenoside	3W2T	-8,1	Vitaceae	<i>Vitis vinifera</i> (Asma-Üzüm)
6440498	6',7'-Dihydroxybergamottin	3W2T	-8,1	Rutaceae	<i>Citrus maxima</i> (Şadok)
53462696	Episesaminone	3W2T	-7,9	Pedaliaceae	<i>Sesamum indicum/L.</i> (Susam)
13965866	Grandisinine	3W2T	-7,9	Rutaceae	<i>Citrus maxima</i> (Şadok)
44593508	(2R)/(2S)-euchrenone	3W2T	-7,7	Moraceae	<i>Morus alba/L.</i> (Beyaz Dut)
9976812	(+)-Neoolivil	3W2T	-7,7	Urticaceae	<i>Urtica dioica L.</i> (Isırgan)
99693	Skimmin	3W2T	-7,6	Moraceae	<i>Morus alba/L.</i> (Beyaz Dut)
6450230	Marmin	3W2T	-7,6	Rutaceae	<i>Citrus maxima</i> (Şadok)
102004510	6'-Hydroxy-7'-ethoxybergamottin	3W2T	-7,5	Rutaceae	<i>Citrus maxima</i> (Şadok)

Tablo 39. (Devam)

PubChem CID	Alanyazın+Veri Tabanları	Protein	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Aile	Bitki İsmi
101316921	Anhydrocinnzeylanin	3W2T	-7,5	Lauraceae	<i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Tarcin)
5372367	Dehydrodiconiferyl alcohol	3W2T	-7,5	Urticaceae	<i>Urtica dioica</i> L. (Isırgan)
193681	3,5,6-Trihydroxy-2-(2-methylbutanoyl)-4,6-bis(3-methylbut-2-enyl)cyclohexa-2,4-dien-1-one	3W2T	-7,5	Hypericaceae	<i>Hypericum perforatum</i> /L. (Kantaron)

Klinik deneyler ile bu bileşiklerin hedef üzerindeki etkileri yoluyla *DM* ve komplikasyonlarına karşı etkili olduğu araştırılabilir.

4.11.5. 3BJM Proteinini ile Etkileşim İçerisinde Olan Bitkiler

3BJM protein hedefine yönelik seçilen bitki bileşikleri ile yapılan moleküler kenetlenme analizi sonucunda ve kullanılan filtreleme kriterine göre 11 farklı ailede (Rutaceae, Ebenaceae, Moraceae, Vitaceae, Linaceae, Lauraceae, Apiaceae, Lamiaceae, Urticaceae, Pedaliaceae, Adoxaceae) yer alan 11 farklı bitki (*Citrus maxima* (şadok), *Diospyros kaki* (trabzon hurması), *Morus alba* (beyaz dut), *Vitis vinifera* (asma-üzüm), *Linum usitatissimum* (keten), *Cinnamomum zeylanicum* (tarcin), *Laser trilobum* (kefekimyonu), *Melissa officinalis* (oğulotu), *Urtica dioica* (ısırgan), *Sesamum indicum* (susam), *Sambucus nigra* (ağaçmürver)) bileşikleri ile etkileşime girdiği görülmüştür.

Moleküler kenetlenme analizinde, PDB ID'si 3BJM olan proteinin referans ligandının bağlanma enerjisi -6.5 kcal/mol olarak belirlenmiştir. Bu protein ile etkileşim gösteren bitki bileşiklerinin bağlanma enerjileri -10.9 kcal/mol ile -1.8 kcal/mol arasında değişmektedir. Yapılan analizde, bu protein ile etkileşim gösteren bitki bileşiklerinden en iyi bağlanma enerjisine sahip ligand molekülün bağlanma enerjisi -10.9 kcal/mol olarak tespit edilmiştir. Referans ligandın bağlanma enerjisi ile karşılaştırıldığında, 814 adet bitki bileşiğinin referans ligandının bağlanma enerjisinden daha iyi bağlanma enerjisine sahip olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 40). Bu bileşikler içerisinde yer alan 19 molekül istenilen kriterlere uymuştur.

Tablo 40. 3BJM protein hedefi ile etkileşime giren bileşiklerin aile ve bitki isimleri

PubChem CID	Bileşik İsmi	Protein	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Aile	Bitki İsmi
179651	Limonin	3BJM	-9	Rutaceae	<i>Citrus maxima</i> (Şadok)
11953828	Flavonol 3-O-D-glucoside	3BJM	-8,6	Ebenaceae	<i>Diospyros kaki</i> (Trabzon Hurması)
42604718	Moracin O	3BJM	-8,3	Moraceae	<i>Morus alba/L.</i> (Beyaz Dut)
23271974	Pinostilbenoside	3BJM	-8,4	Vitaceae	<i>Vitis vinifera</i> (Asma-Üzüm)
44593508	(2R)/(2S)-euchrenone	3BJM	-7,6	Moraceae	<i>Morus alba/L.</i> (Beyaz Dut)
119205	Matairesinol	3BJM	-7,6	Linaceae	<i>Linum usitatissimum</i> (Keten)
102004510	6'-Hydroxy-7'- ethoxybergamottin	3BJM	-8	Rutaceae	<i>Citrus maxima</i> (Şadok)
6450230	Marmin	3BJM	-7,6	Rutaceae	<i>Citrus maxima</i> (Şadok)
12311284	3-[4-(beta-D- Glucopyranosyloxy)phenyl]acrylic acid methyl ester	3BJM	-7,3	Linaceae	<i>Linum usitatissimum</i> (Keten)
101316921	Anhydrocinnzeylanin	3BJM	-7,8	Lauraceae	<i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Tarcin)
5281474	Laserolide	3BJM	-7,7	Apiaceae	<i>Laser trilobum / L.</i> (Kefekimyonu)
3084296	Eugenyl glucoside	3BJM	-7,6	Lamiaceae	<i>Melissa officinalis</i> (Oğulotu)
5372367	Dehydrodiconiferyl alcohol	3BJM	-7,4	Urticaceae	<i>Urtica dioica L.</i> (Isırgan)
101417415	Sesamolactol	3BJM	-7,4	Pedaliaceae	<i>Sesamum indicum/L.</i> (Susam)
119033	Prunasin	3BJM	-7,4	Adoxaceae	<i>Sambucus nigra</i> (Ağaçmürver)
5280372	Coniferin	3BJM	-7,4	Linaceae	<i>Linum usitatissimum</i> (Keten)
11076492	Benzyl d-glucopyranoside	3BJM	-7,1	Moraceae	<i>Morus alba/L.</i> (Beyaz Dut)
91434	Sambunigrin	3BJM	-7,1	Adoxaceae	<i>Sambucus nigra</i> (Ağaçmürver)
72344	Nobiletin	3BJM	-6,9	Rutaceae	<i>Citrus maxima</i> (Şadok)

Klinik deneyler ile bu bileşiklerin hedef üzerindeki etkileri yoluyla DM ve komplikasyonlarına karşı etkili olduğu araştırılabilir.

4.11.6. 2ONC Proteini ile Etkileşim İçerisinde Olan Bitkiler

2ONC protein hedefine yönelik seçilen bitki bileşikleri ile yapılan moleküler kenetlenme analizi sonucunda ve kullanılan filtreleme kriterine göre 3 farklı ailede (Rutaceae, Moraceae, Portulacaceae) yer alan 3 farklı bitki (*Citrus maxima* (şadok), *Morus alba* (beyaz dut), *Portulaca oleracea* (semizotu)) bileşikleri ile etkileşime girdiği görülmüştür. PDB ID'si 2ONC olan proteinin referans ligandının bağlanma enerjisi -8.7 kcal/mol olarak belirlenmiştir. Yapılan analizde, bu protein ile etkileşim gösteren bitki bileşiklerinden en iyi bağlanma enerjisine sahip ligand molekülün bağlanma enerjisi -11.7 kcal/mol olarak tespit edilmiştir. Bu proteine ile etkileşim gösteren bitki bileşiklerinin bağlanma enerjileri -11.7 kcal/mol ile -2.1 kcal/mol arasında değişmektedir.

Referans ligandın bağlanma enerjisi ile karşılaştırıldığında 250 adet bitki bileşiğinin referans ligandının bağlanma enerjisinden daha iyi bağlanma enerjisine sahip olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 41). Bu bileşikler içerisinde yer alan 4 molekül istenilen kriterlere uygun olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 41. 2ONC protein hedefi ile etkileşime giren bileşiklerin aile ve bitki isimleri

PubChem CID	Bileşik İsmi	Protein	Bağlanma Enerjisi	Aile	Bitki İsmi
119041	Obacunone	2ONC	-9.7	Rutaceae	Citrus maxima (Şadok)
102004511	8-Isomulberrin hydrate	2ONC	-8.9	Moraceae	Morus alba/L. (Beyaz Dut)
25208124	Moracin P	2ONC	-8.9	Moraceae	Morus alba/L. (Beyaz Dut)
72965	Ailanthone	2ONC	-8.8	Portulacaceae	Portulaca oleracea/L. (Semizotu)

Klinik deneyler ile bu bileşiklerin hedef üzerindeki etkileri yoluyla DM ve komplikasyonlarına karşı etkili olduğu araştırılabilir.

4.11.7. 3G0B Proteini ile Etkileşim İçerisinde Olan Bitkiler

3G0B protein hedefine yönelik seçilen bitki bileşikleri ile yapılan moleküler kenetlenme analizi sonucunda ve kullanılan filtreleme kriterine göre 8 farklı ailede (Rutaceae, Moraceae, Ebenaceae, Pedaliaceae, Vitaceae, Urticaceae, Linaceae, Lamiaceae) yer alan 8 farklı bitki (*Citrus maxima* (şadok), *Morus alba* (beyaz dut), *Diospyros kaki* (trabzon hurması), *Sesamum indicum* (susam), *Vitis vinifera* (asma-üzüm), *Urtica dioica*

(ısırgan), *Linum usitatissimum* (keten), *Melissa officinalis* (oğulotu)) bileşikleri ile etkileşime girdiği görülmüştür.

Moleküler kenetlenme analizinde, PDB ID'si 3G0B olan proteinin referans ligandının bağlanma enerjisi -7.3 kcal/mol olarak belirlenmiştir. Bu proteine ile etkileşim gösteren bitki bileşiklerinin bağlanma enerjileri -11.6 kcal/mol ile -1.8 kcal/mol arasında değişmektedir. Yapılan analizde, bu protein ile etkileşim gösteren bitki bileşiklerinden en iyi bağlanma enerjisine sahip ligand molekülün bağlanma enerjisi -11.6 kcal/mol olarak tespit edilmiştir. Referans ligandın bağlanma enerjisi ile karşılaştırıldığında, 585 adet bitki bileşiğinin referans ligandının bağlanma enerjisinden daha iyi bağlanma enerjisine sahip olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 42). Bu bileşikler içerisinde yer alan 13 molekül istenilen kriterlere uygun olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 42. 3G0B protein hedefi ile etkileşime giren bileşiklerin aile ve bitki isimleri

PubChem CID	Alanyazın+Veri Tabanları	Protein	Bağlanma Enerjisi	Aile	Bitki İsmi
11953828	Flavonol 3-O-D-glucoside	3G0B	-7.4	Ebenaceae	Diospyros kaki (Trabzon Hurması)
3084296	Eugenyl glucoside	3G0B	-7.4	Lamiaceae	Melissa officinalis (Oğulotu)
119205	Matairesinol	3G0B	-8.2	Linaceae	Linum usitatissimum (Keten)
25208124	Moracin P	3G0B	-8.3	Moraceae	Morus alba/L. (Beyaz Dut)
99693	Skimmin	3G0B	-8	Moraceae	Morus alba/L. (Beyaz Dut)
53462696	Episesaminone	3G0B	-8.5	Pedaliaceae	Sesamum indicum/L. (Susam)
101417415	Sesamolactol	3G0B	-7.4	Pedaliaceae	Sesamum indicum/L. (Susam)
119041	Obacunone	3G0B	-9.2	Rutaceae	Citrus maxima (Şadok)
179651	Limonin	3G0B	-8.9	Rutaceae	Citrus maxima (Şadok)
102004510	6'-Hydroxy-7'-ethoxybergamottin	3G0B	-7.6	Rutaceae	Citrus maxima (Şadok)
160521	Isolariciresinol	3G0B	-8.3	Urticaceae	Urtica dioica L. (Isırgan)
5372367	Dehydrodiconiferyl alcohol	3G0B	-7.6	Urticaceae	Urtica dioica L. (Isırgan)
23271974	Pinostilbenoside	3G0B	-8.4	Vitaceae	Vitis vinifera (Asma-Üzüm)

Klinik deneyler ile bu bileşiklerin hedef üzerindeki etkileri yoluyla DM ve komplikasyonlarına karşı etkili olduğu araştırılabilir.

4.11.8. 2RGU Proteini ile Etkileşim İçerisinde Olan Bitkiler

2RGU protein hedefine yönelik seçilen bitki bileşikleri ile yapılan moleküler kenetlenme analizi sonucunda ve kullanılan filtreleme kriterine göre 2 farklı ailede (Rutaceae, Moraceae) yer alan 2 farklı bitki (*Citrus maxima* (şadok), *Morus alba* (beyaz dut)) bileşikleri ile etkileşime girdiği görülmüştür. PDB ID'si 2RGU olan proteinin referans ligandının bağlanma enerjisi -9.9 kcal/mol olarak belirlenmiştir. Bu protein ile etkileşim gösteren bitki bileşiklerinin bağlanma enerjileri -11.6 kcal/mol ile -2.2 kcal/mol arasında değişmektedir. Yapılan analizde, bu protein ile etkileşim gösteren bitki bileşiklerinden en iyi bağlanma enerjisine sahip ligand molekülün bağlanma enerjisi -11.6 olarak tespit edilmiştir. Referans ligandın bağlanma enerjisi ile karşılaştırıldığında, 56 adet bitki bileşiğinin referans ligandının bağlanma enerjisinden daha iyi bağlanma enerjisine sahip olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 43). Bu bileşikler içerisinde yer alan 2 molekül istenilen kriterlere uygun olduğu görülmüştür.

Tablo 43. 2RGU protein hedefi ile etkileşime giren bileşiklerin aile ve bitki isimleri

Compound CID	Bileşik İsmi	Protein	Binding Energy (kcal/mol)	Aile	Bitki İsmi
119041	Obacunone	2RGU	-10.1	Rutaceae	Citrus maxima (Şadok)
71438979	Mulberranol	2RGU	-10.1	Moraceae	Morus alba/L. (Beyaz Dut)

Klinik deneyler ile bu bileşiklerin hedef üzerindeki etkileri yoluyla *DM* ve komplikasyonlarına karşı etkili olduğu araştırılabilir.

Bu bulgular, mevcut tedavi seçeneklerine göre daha güvenli ve potansiyel olarak daha etkili bir alternatif sunabilecek doğal bitki bazlı antidiyabetik tedavilerin gelecekteki araştırma ve geliştirmelerinin yolunu açacak olduğu düşünülmektedir.

4.11.9. Özet DPP-4

Özet olarak DPP-4 hedefine yönelik sekiz tane protein ile belirlenen 1.914 tane bitki bileşiğinin moleküler kenetlenme analizi ile etkileşimi incelenmiştir. Toplam 3138 (818 benzersiz ligand) tane bileşiğin referans ligandların bağlanma enerjisinden büyük bağlanma enerjisi sergilediği gözlemlenmiştir. İlaç benzerliği özelliklerinin araştırılması ve ADME özelliklerinin incelenmesi sonucunda ligandlar belirlenmiştir. Bu moleküllerinin de

etkileşim alanları incelenmiştir ve 36 tane bileşik önerilmiştir. *Morus alba*/L. (Beyaz Dut), *Citrus maxima* (Şadok), *Linum usitatissimum* (Keten), *Diospyros kaki* (Trabzon Hurması), *Sesamum indicum*/L. (Susam), *Vitis vinifera* (Asma-Üzüm), *Hypericum perforatum*/L. (Kantaron), *Urtica dioica* L. (Isırgan), *Cinnamomum zeylanicum* (Tarcin), *Laser trilobum* / L. (Kefekimyonu), *Melissa officinalis* (Oğulotu), *Sambucus nigra* (Ağaçmürver), *Portulaca oleracea*/L. (Semizotu) bitkilerine ait bileşiklerin hastalığın tedavisine antidiyabetik ajan olarak önemli bir değere sahiptir.



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

T2DM, tüm dünyada, tüm yaş gruplarında ve her iki cinsiyette görülen önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. Hastalığın tedavisi için önerilen çok sayıda sentetik oral antidiyabetik ilaç bulunmasına rağmen, araştırmacılar artık daha iyi antidiyabetik aktiviteye sahip doğal aktif fitokimyasalları bulmak için dikkatlerini farklı şifalı bitkilere yöneltmişlerdir. Şifalı bitkiler geleneksel ilaçlar için zengin biyolojik kaynakları oluşturmaktadır. Tarih boyunca, insanlar şeker hastalığını tedavi etmek için çeşitli etki mekanizmasına sahip bitki ilaçları kullanmışlardır. Bitkiler kullanılarak ilaç geliştirilme çalışmaları günümüzde daha ön plana çıktığı düşünülmektedir. COVID-19 döneminin ardından, potansiyel çözümler sunan bitki bazlı ilaçlara olan ilgi yeniden canlanmıştır (332). Araştırma kapsamına dahil edilen *T2DM*, ülkemizi ve diğer ülkeleri etkileyen hem önemli sağlık sorunlarından birini hem de önemli ekonomik yük oluşturmaktadır.

Günümüzde, farmasötik açıdan önemli bileşiklerin hedefleriyle etkileşimini bulmak amacıyla ilaç tanımlamasında in silico çalışmalar önem kazanarak hergün bir önceki günden daha fazla önemle tercih edildiği düşünülmektedir. Bu çalışmada ilaç hedefi için yaygın olarak bilinen hesaplama aracı olan, çeşitli algoritmalar kullanan moleküler kenetleme (333) kullanılarak bitki bileşiklerinin *T2DM*'e karşı etkisinin moleküler mekanizmasını araştırılmıştır. Tıbbi bitkiler olarak adlandırılan bitkiler, halk ilaçları, modern terapötik ilaçlar ve sentetik ilaçların kimyasal varlığı için verimli biyolojik kaynaklar olarak bilinmektedir (118).

Bitki molekülleri üzerinde yapılan bu çalışmada ligand-protein etkileşimleri araştırılmıştır. Genel olarak, moleküler kenetlenme sonuçları analiz edildiğinde, diyabetin hedeflenen reseptörler ile iyi bir bağlanma afinitesi gösterildiği gözlemlenilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre moleküler kenetlenme analizi sonucunda dikkat çekici önemli bir nokta belirlenen fitokimyasalların büyük bir çoğunluğunun güncel olarak kullanılan ilaç moleküllerinin bağlanma enerjisi, referans ligandın bağlanma enerjisinden daha iyi (daha düşük) bağlanma afinitesine sahip olduğudur. Belirlenen 1.914 tane molekül içerisinde araştırma kapsamında kullanılan kriterlere uygun olarak DPP-4 inhibitörlerine yönelik 36 tane aday molekül belirlenmiştir. Bunun sebebi, çalışmamızda birden fazla eleyici faktörün kullanılmış olmasıdır. Ancak moleküler kenetlenme analiz sonucuna göre referans ligand olarak kullanılan referans ligandlarının bağlanma enerji skorları ile karşılaştırıldığında DPP-4 inhibitörlerine yönelik 818 tane aday (Ek 4) molekül, GLP-1 için 1.740 tane aday (Ek 4)

molekül belirlenmiştir. Eleyici faktörlerin seçim kriterlerine göre bu moleküllerin de ilaç olabilirliği düşünülmektedir ve ayrıca farklı çalışmalarda araştırılmaları gerektiği önerilmektedir. Çalışmamızda moleküler arası etkileşimin sonuçlarına ve afinite düzeylerine dayanarak, DPP-4 hedef proteinlerine yönelik belirlenen 36 fitokimyasalların (13 bitki) antidiyabetik olarak potansiyele sahip olduğu anlaşılmaktadır.

Çalışma özetlenecek olursa, çalışmamızda moleküler kenetlenme analizi öncesinde antidiyabetik etkisi olduğu düşünülen bitkiler belirlenmiştir. Belirlenen bu bitkilerin *T2DM* hedefleri ile ilişkisi araştırılmıştır. *T2DM* ile ilişkili olan bitkilerin fitokimyasalları belirlenmiştir. Belirlenen fitokimyasallar içerisinde PubChem CID'ye sahip moleküllere odaklanılmıştır. GLP-1 reseptör agonistleri ve DPP-4 inhibitörleri, *T2DM* hedef alan potansiyel antidiyabetik adaylar olarak belirlenmiştir. Bu adaylara yönelik 15 tane protein hedefi seçilmiştir. Bu proteinler ile 1.914 tane fitokimyasal arasında moleküler kenetlenme analizi gerçekleştirilmiştir. Referans ligandın bağlanma enerjisinden daha küçük yani daha iyi bağlanma enerjisine sahip aday moleküllere odaklanılmıştır. Kenetlenme puanları, amino asitler ve ligandlar arasındaki hidrojen bağı uzunluğu ve etkileşim temelinde, belirlenen fitokimyasalların, *T2DM*'nin iki reseptörünün büyük bir çoğunluğu ile iyi bağlanma enerjisi göstermiştir ve bunlar, ilgili hedeflerin daha iyi ligandları olabilir olduğu vurgulanmıştır. Ancak GLP-1 ve DPP-4 reseptörlerinden DPP-4 ile daha yüksek bağlanma enerjisine sahip fitokimyasallar belirlenmiştir. Bu nedenle bu fitokimyasalların DPP-4 hedefine daha benzer oldukları düşünülmektedir. Bu bağlamda DPP-4 protein hedefleri ile daha iyi bağlanma enerjisine sahip fitokimyasallara odaklanılarak bu fitokimyasallara SwissADME analizi uygulanmıştır ve SwissADME analiz sonucunda biyoyararlanım radarına göre belirlenen aday moleküllerin önce ilaç benzerliği sonrasında ADME özellikleri araştırılmıştır. Böylece taranan 1.914 fitokimyasaldan 228 tanesi ilaca benzerlik kuralına, LogS'ye ve biyoyararlanım radarına uygun olduğu belirlenmiştir. Biyoyararlanım radarında pembe alan içerisinde kalan fitokimyasalların ilaç benzerliği araştırılmıştır. İlaç benzerliği olan 129 tane molekül belirlenmiştir. Bu moleküller içerisinde yer alan KBB geçirgenliği olmayan ve GI emilimi yüksek olan moleküllerin protein-ligand etkileşimi araştırılmıştır. Moleküler kenetlenme analizi sonucunda etkileşim enerjilerinin hesaplanmasından elde edilen sonuçlara dayanarak amacımız, proteinin aktif bölgesi ile nispeten daha güçlü etkileşimler sergileyen ligandları belirlemektir. Referans bileşiklerle karşılaştırıldığında, DPP-4 hedefine yönelik potansiyel antidiyabetik ilaç adayı olan 129 fitokimyasal 36 (13 bitkiye ait)

belirlenmiştir. Bu 36 tane fitokimyasalın aday (Tablo 35) molekül olacağı gösterilmiştir. Bunlar *Sambucus nigra* (Ağaçmürver), *Laser trilobum* (Kefekimyonu), *Diospyros kaki* (Trabzon Hurması), *Hypericum perforatum* (Kantaron), *Melissa officinalis* (Oğulotu), *Cinnamomum zeylanicum* (Tarcin), *Linum usitatissimum* (Keten), *Morus alba* (Beyaz Dut), *Sesamum indicum* (Susam), *Portulaca oleracea* (Semizotu), *Citrus maxima* (Şadok), *Urtica dioica* (Isırgan), *Vitis vinifera* (Asma-Üzüm)'dür. Moleküler kenetlenme sonuçları analiz edildiğinde, bu bitkilerin diyabetin hedeflenen reseptörleri ile iyi bir bağlanma afinitesi gösterdiği görülmüştür. Moleküller arası etkileşimin sonuçlarına ve bağlanma afinite düzeylerine dayanarak, bu bitki fitokimyasallarının antidiyabetik potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda *T2DM*'li bireylerin GLP-1 hedefine yönelik 35, DPP-4 hedefine yönelik 34 bitki tespit edilmiştir. Bunlar arasında moleküler kenetlenme analizi sonrasında en iyi bağlanma enerjisine sahip fitokimyasalları içeren ilk 3 bitki tartışmaya dahil edilmiştir (Tablo 30 ve Tablo 31). *T2DM*, insülin üretiminden bağımsız olsa da, hedef hücrelerin insülin uyarısına yanıt vermeme davranışıyla ilişkilidir (334). GLP-1 protein hedefi ile referans ligandın bağlanma enerjisinden daha iyi bağlanma enerjisine sahip fitokimyasalları içeren ilk üç bitkiyi *Juglans regia* (ceviz), *Hypericum perforatum* (kantaron), *Morus alba* (beyaz dut) oluşturmaktadır. DPP-4 protein hedefi ile referans ligandın bağlanma enerjisinden daha iyi bağlanma enerjisine sahip fitokimyasalları içeren ilk üç bitkiyi *Sambucus nigra* (ağaçmürver), *Beta vulgaris* (pancar) ve *Momordica charantia* (kudretnarı) oluşturmaktadır. *Sambucus nigra* (ağaçmürver) ayrıca etkileşimlerinin incelenmesi sonucunda belirlenen bitkiler içerisinde yer almaktadır.

Sambucus nigra (Ağaç mürver, kara mürver), çiçekli bitkilerden oluşan Adoxaceae familyasına ait bir bitki türüdür. Ciocoiu ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada mürver meyvesinden (*Sambucus nigra*) elde edilen bazı doğal polifenolik ekstraktlarının diyabetik etkisi, glikozile hemoglobin değerleri antidiyabetik ve polifenoller ile korunan grup kullanılarak karşılaştırılmıştır ve glikokize hemoglobinin diyabetik grupta çok daha yüksek olduğunu, polifenollerle korunan grupta ise anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişlerdir (335). *Sambucus nigra* özlerinin in vitro glukoz alımı üzerinde insülin benzeri bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (335). Doğal polifenolik ekstraktın uygulanması, deneysel diyabette HDL'de önemli bir artış ve LDL'de önemli bir azalma tespit edilmektedir. Alanyazında *Sambucus nigra* ekstraktı (meyve özütü) kullanılarak ve erkek

Wistar sıçanlarında streptozotosin uygulanmasıyla indüklenen diyabetin hiperglisemi açısından tarandığında elde edilen sonuçların, çoğunlukla inflamatuvar parametrelerde önemli değişiklikler olduğunu ve uzun vadede altın nanopartikülleri ile yapılan tedavinin sıçanlardaki diyabetik duruma faydalı olacağını gösterilmiştir (111). Streptozotosin-diyabetik fareler üzerinde mürverin sulu bir ekstraktı kullanılarak yapılan çalışmada klonal pankreatik β hücrelerinden insülin salgılanmasının adım adım uyarılmasını tetiklediği gösterilmiştir bu antidiyabetik bitki *Sambucus nigra*'da insülin salgılayan ve insülin benzeri aktivitenin varlığını göstermektedir (336). Hipergliseminin kontrolü ve önlenmesine yönelik yaklaşımlar, diyabet tedavisinin merkezinde yer almaktadır. Çalışmamızda *Sambucus nigra* (ağaçmürver) bitkisine ait 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid, Amentoflavone fitokimyasallarının GLP-1 ve DPP-4 inhibitörleri ile yüksek bağlanma enerjisine sahip olduğu görülmüştür. Bu durum bu bitkiye ait bileşiklerin GLP-1 reseptör agonistlerine ve DPP-4 inhibitörlerine benzer biyolojik mekanizma gösterdiği söylenebilir. *Sambucus nigra*'nın antidiyabetik etkilerini gösterdiği birincil mekanizmalar arasında glukoz metabolizmasının modülasyonu, insülin duyarlılığının artırılması ve antioksidan özellikler yer almaktadır. Mürver özlerinin α -amilaz ve α -glukozidaz gibi enzimleri inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu enzimler karbonhidratların glukozu parçalanmasında rol oynamaktadır. Mürver, bu enzimleri inhibe ederek, sindirim sisteminden glukoz emilim oranını azaltabilir ve bu da yemek sonrası kan şekeri seviyelerinin düşmesine yol açmaktadır. Bazı çalışmalar, mürverde bulunan bileşiklerin, pankreasın β hücrelerinden insülin salgılanmasını artırabildiğini ileri sürmektedir. Mürverin diyabet tedavisindeki etkinliğini ve güvenliğini tam olarak belirlemek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Mürverin potansiyel antidiyabetik etkileri öncelikle önemli sindirim enzimlerini inhibe etme, oksidatif stresi azaltma ve inflamasyonu azaltma yeteneğine atfedilmektedir. Moleküler kenetlenme çalışmalarından elde edilen umut verici sonuçlar, mürver fitokimyasallarının diyabet tedavisindeki terapötik potansiyelini vurgulamaktadır. Ancak bu faydaların insan deneklerde tam olarak anlaşılması ve doğrulanması için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Karadeniz bölgesinde yaygın olarak tüketilen *Beta vulgaris* (pancar) (337) Amaranthaceae ailesinin bir üyesidir. Thiruvengadam ve ark. yapmış oldukları bir çalışmalarında (2024 yılı) *Beta vulgaris* (pancar)'nin antidiyabetik etkisi araştırılmıştır ve incelenen çalışmalarda pancarın tamamında ve aktif bileşiğinde, ana biyoaktif bileşiği olan

betanin fitokimyasalının etkili bir şekilde kan şekerini düşürdüğünü, enzimleri modüle ettiğini ve glikojeni uyardığını, böylece antidiyabetik bir etki gösterdi vurgulanmıştır (338). Pancar ve bileşiklerinin, glikolitik enzimleri artırarak, glukoneojenik enzimleri azaltarak, glikojeni artırarak ve *T2DM*'yi etkili bir şekilde inhibe ederek plazma glukozunu, insülini ve glikosile edilmiş hemoglobini düzenlediği iyi bilinmektedir (338). İn vivo toksisite testi, *Beta vulgaris* ekstraktının, 5.000 mg/kgw'den daha yüksek bir dozda ekstraktın tekli oral uygulamasında ölümcül etkilere yol açmadığını ortaya çıkarılmıştır (339). Başka bir çalışmada, pancar çeşitlerinin, α -amilaz (kırmızı pancar için %16 ve beyaz pancar için %19) enzim inhibisyonunda β -glukosidazdan daha etkili olduğunu gösterilmiştir (340). Pancar suyunun kan şekerini düşürücü etkisi, 16 sağlıklı gönüllü üzerinde yürütülen tek kör, çapraz bir çalışmanın, 225 ml ticari olarak temin edilebilen neobetanin açısından zengin pancar içeceğinin tüketiminde, tokluk insülin ve glukoz tepkisi üzerinde, eşleştirilmiş kontrol içeceği ile karşılaştırıldığında olumlu bir etki gösterdiği gösterilmiştir (341). Pancarın antidiyabetik etkilerini gösterdiği mekanizmalar çok yönlüdür ve glukoz metabolizması, insülin duyarlılığı, oksidatif stres ve inflamasyon üzerindeki etkisini içermektedir. Araştırmalar, pancar suyu tüketiminin, insülin duyarlılığını artırarak ve dokular tarafından glukoz alımını artırarak kan şekeri düzeylerini düşürebildiğini göstermiştir (342). Pancar ekstraktlarının, karmaşık karbonhidratları basit şekerlere parçalamaktan sorumlu olan α -amilaz ve α -glukosidaz gibi enzimlerin aktivitesini inhibe ettiği bulunmuştur. Bu inhibisyon, glukozun kan dolaşımına daha yavaş salınmasına neden olabilir, böylece yemek sonrası kan glukozunda ani artışlar azalabilir. Bazı çalışmalar, pancar özlerinin pankreası daha fazla insülin üretmesi için uyurabileceğini ve bunun da kan şekeri seviyelerini daha etkili bir şekilde yönetmeye yardımcı olabileceğini öne sürülmektedir. Çalışmamızda in siliko analiz sonuçlarına dayanarak bu bilgiler desteklenmektedir.

Yaygın olarak dut olarak bilinen *Morus alba*, Moraceae familyasının bir üyesidir (343). *Morus alba*, *DM* tedavisinde faydalı tıbbi etkilerinden dolayı, araştırmacılara tarafından daha fazla ilgi görmektedir (344). Yapılan alanyazın incelemesinde bu bitkinin fazlaca araştırıldığı gözlemlenmiştir. Güncel olarak yeni yapılan bir çalışmsa *Morus alba*'nın kök kabuğunun, güçlü α -glukosidaz inhibitörleri ve potansiyel antidiyabetik ajanlar olarak son derece zengin bir flavonoid kaynağı olduğunu gösterilmiştir (345). Bu durum *Morus alba*'yı diyabetin önlenmesi ve tedavisi için yeni doğal ilaçlar geliştirmek için umut verici bir aday tür haline getirmektedir (345). Mevcut çalışmada *Morus alba* kök kabuğunun

etanolik ekstraktının mükemmel in vivo antihiperglisemik etkisini doğrulamıştır (345). Çalışmamıza GLP-1 ve DPP-4 terapötik hedeflerine karşı etki mekanizması araştırılmıştır. *Morus alba*'nın kimyasal bileşenleri üzerine yapılan çalışmalar yarım yüzyıl öncesine dayanmaktadır (346). *Morus alba*'dan yeni biyoaktif bileşenlerin araştırılmasında hala büyük bir potansiyelin bulunması beklenmektedir. Antidiyabetik etkisiyle ünlü olan *Morus alba*'ın kuru meyvesinin baş dönmesi, kulak çınlaması, uykusuzluk, erken beyazlama ve şeker hastalığının tedavisinde geleneksel Çin tıbbında kullanıldığı bilinmektedir (343, 347). Yukun Jiao ve ark. yapmış oldukları çalışmalarında *Morus alba* meyve polisakkaritlerinin *T2DM*'lu sıçanlarında iyi antihiperglisemik aktiviteye, antihiperlipidemik etkilere ve pankreas koruyucu etkilere sahip olduğunu kanıtlamıştır (343). Yapılan alanyazın çalışmalarında daha çok dut yapraklarının çalışılmış olduğu görülmüştür (343, 348). Yakın zamanda Olufolabo ve ark. *Morus alba*'ın bir türünün (*Morus mesozygia*'nın) kök kabuğu ekstraktlarının biyolojik ve fitokimyasal özelliğin araştırmasını in vitro ve in siliko çalışmaların kullanılarak değerlendirilmiştir ve α -glukosidazın daha iyi inhibitörleri, α -amilaza karşı aktif olmadığı ve DPP-4'ün orta derecede inhibisyonunu gösterilmiştir (349). Bizim çalışmamızda *Morus alba*'dan belirlenen fitokimyasalların GLP-1 ve DPP-4 inhibitörleri ile benzer özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. *Morus alba*, *DM*'li kişilerin en çok kullandığı şifalı bitkiler arasında yer almaktadır. Çalışmamızda da bu bitkinin fitokimyasallarının en iyi bağlanma enerjilerine sahip olduğu görülmüştür (2). Lei, L., ve ark. *Morus alba*'dan ekstrakte edilen alkaloidleri kullanarak yapmış oldukları çalışmalarında, *T2DM* hiperglisemiye iyileştirdiği gösterilmişlerdir ve klinikte diyabet tedavisi için onaylanmıştır (350). Son olarak dut yaprakları dünya çapında şeker hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (110).

Binlerce yıldır çeşitli tıbbi durumlar için güçlü bir bitkisel ilaç olarak kullanılan *Nigella sativa* Ranunculaceae ailesinin bir üyesidir. Çalışmamızda antidiyabetik özelliğe sahip bitkiler arasında belirlediğimiz bu bitki tarihi ve dini açıdan önemli bir bitkidir (351). Çalışmamızda belirlenen bitkiler hastalığın tedavisinde kullanıldığı bilenen *Nigella Sativa* bitkisinden daha iyi bağlanma enerjisi göstermiştir. *Nigella sativa* diyabet dahil birçok farklı hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (34). *Nigella sativa* tohumlarında bulunan en önemli bileşiği timokinondur. Çalışmamızda dikkat edici bir nokta timokinon DPP-4 hedefine yönelik belirlenen proteinler içerisinde yer alan referans ligandların bağlanma enerjisinden daha yüksek bağlanma enerjisi göstermiştir. Ancak GLP-1 hedeflerine yönelik belirlenen

protein içerisinde yer alan referans ligandların bağlanma enerjisinden daha düşük bağlanma enerjisi göstermiştir.

Ağızdan alınan ilaçlar ve intravenöz insülinin istenmeyen hipoglisemiye neden olduğu göz önüne alındığında, bu hastalık için etkili ilaç tedavisi hala gecikmektedir (23). Yapılan alanyazın çalışmalarında çoğunlukla bitkilerin meyvelerinin, yağının, kökünün vb. farklı kısımlarının tüketiminin antidiyabetik özelliği incelenmiştir. Çalışmamızda bitkilerin farklı kısımlarından elde edilen bileşikler üzerinden odaklanarak antidiyabetik özellikleri in siliko olarak incelenmiştir. Bu kapsamda çalışmamızda belirlenen bileşiklerin yeni ilaç adayı olabilecekleri düşünülmektedir. Bitkisel ilaçlar, çeşitli hastalıkların tedavisinde birinci basamak tedavi olarak kullanılmıştır. Belirlenen bitkilerden elde edilen bileşiklerin diyabete alternatif ilaç olarak daha fazla araştırılması ve geliştirilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda belirlenen bileşiklerin antidiyabetik ilaçlar olarak potansiyel kullanımının bir göstergesi olarak, açlık kan şekerini düşürdüğü ve insülin duyarlılığını önemli ölçüde arttırdığına yönelik in vitro çalışmaların yapılması gerektiği önerilmektedir. Belirlenen bitki fitokimyasallarının şeker (glukoz) düşürücü etkileri olduğu gösterilebilir.

Özet olarak çalışmamızda Ek4'te yer alan fitokimyasalların/bileşiklerin moleküller arası etkileşimlerinin daha ayrıntılı incelenmesi önerilmektedir. Moleküler kenetlenme analizi ücretsiz yazılım olan AutoDock Vina kullanılarak gerçekleştirilmiştir. AutoDock Vina dışında ücretli bir yazılım ile analizin gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Antidiyabetik etkisi olduğu bitkilerin, bitki özelinde araştırılması ve çalışılması önerilmektedir. Antidiyabetik etkisi olarak belirlenen bitkiler içerisinde bileşikler belirlenmeyen bitkilerin çalışılması önerilmektedir. Belirlenen bileşikler içerisinde PubChem'de 3B yapısı olan bileşiklere odaklanılmıştır. Bu nedenle çalışmamızda belirlenen ve 3B yapısı olmayan bileşiklerin analiz edilmesi önerilmektedir. Belirlenen fitokimyasalların DM'nin diğer türleri üzerindeki etkisinin araştırılması önerilmektedir. Belirlenen fitokimyasallardan esinlenerek etkili olabilecek yeni fitokimyasallar tasarlanması önerilmektedir. Yapay zeka araçları kullanılarak kenetlenme analizinin gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Moleküler Dinamik (Molecular Dynamics) simülasyon kullanılarak bileşiklerin moleküler düzeyde daha ayrıntılı araştırılmasını önerilmektedir. Ligand-protein etkileşimlerinin kararlılığını belirlemek için, ligand-protein kompleks yapıları MD simülasyonuna tabi tutulmaktadır. Daha spesifik etki mekanizmalarının anlaşılması için in vitro ve in vivo çalışmalarının yapılması önerilmektedir. Son olarak çalışmamızda in vitro ve in vivo yöntemler ile antidiyabetik

olarak belirlenen bileşiklerinin daha fazla araştırılması için çalışmamızı bir referans olarak öneriyoruz.



6. KAYNAKLAR

1. Moghimi S, Toolabi M, Salarinejad S, Firoozpour L, Ebrahimi SES, Safari F, Mojtabavi S, Faramarzi MA, Foroumadi A (2020). Design and synthesis of novel pyridazine N-aryl acetamides: In-vitro evaluation of α -glucosidase inhibition, docking, and kinetic studies. *Bioorganic Chemistry* 102: 104071.
2. Salgueiro ACF, Folmer V, Bassante FEM, Cardoso MHS, da Rosa HS, Puntel GO (2018). Predictive antidiabetic activities of plants used by persons with Diabetes mellitus. *Complementary Therapies in Medicine* 41: 1–9.
3. Yan J, Zhao J, Yang R, Zhao W (2019). Bioactive peptides with antidiabetic properties: a review. *International Journal of Food Science & Technology* 54: 1909–1919.
4. Shah M, Bashir S, Jaan S, Nawaz H, Nishan U, Abbasi SW, Jamal SB, Khan A, Afridi SG, Iqbal A (2021). Computational analysis of plant-derived terpenes as α -glucosidase inhibitors for the discovery of therapeutic agents against type 2 diabetes mellitus. *South African Journal of Botany* 143: 462–473.
5. Huang H, Qiu M, Lin J, Li M, Ma X, Ran F, Luo C, Wei X, Xu R, Tan P (2021). Potential effect of tropical fruits *Phyllanthus emblica* L. for the prevention and management of type 2 diabetic complications: a systematic review of recent advances. *European Journal of Nutrition* 1–18.
6. Singh P, Singh VK, Singh AK (2019). Molecular docking analysis of candidate compounds derived from medicinal plants with type 2 diabetes mellitus targets. *Bioinformation* 15: 179.
7. Gupta MK, Gouda G, Sultana S, Puneekar SM, Vadde R, Ravikiran T (2023). Structure-related relationship: Plant-derived antidiabetic compounds. *Studies in Natural Products Chemistry* 77: 241–295.
8. Arif R, Ahmad S, Mustafa G, Mahrosh HS, Ali M, Tahir ul Qamar M, Dar HR (2021). Molecular docking and simulation studies of antidiabetic agents devised from hypoglycemic polypeptide-p of *Momordica charantia*. *BioMed Research International* 2021.
9. Xu G, Liu B, Sun Y, Du Y, Snetselaar LG, Hu FB, Bao W (2018). Prevalence of

diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study. *Bmj* 362.

10. Musoev A, Numonov S, You Z, Gao H (2019). Discovery of novel DPP-IV inhibitors as potential candidates for the treatment of type 2 diabetes mellitus predicted by 3D QSAR pharmacophore models, molecular docking and de novo evolution. *Molecules* 24: 2870.
11. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M (2018). Complications of diabetes 2017. *Journal of Diabetes Research* 2018.
12. Yin B, Bi Y-M, Fan G-J, Xia Y-Q (2020). Molecular mechanism of the effect of huanglian jiedu decoction on type 2 diabetes mellitus based on network pharmacology and molecular docking. *Journal of Diabetes Research* 2020.
13. Zheng Y, Ley SH, Hu FB (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology* 14: 88–98.
14. Glovaci D, Fan W, Wong ND (2019). Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Current Cardiology Reports* 21: 21.
15. Sharma P, Joshi T, Joshi T, Chandra S, Tamta S (2020). In silico screening of potential antidiabetic phytochemicals from *Phyllanthus emblica* against therapeutic targets of type 2 diabetes. *Journal of ethnopharmacology* 248: 112268.
16. Mata R, Flores-Bocanegra L, Ovalle-Magallanes B, Figueroa M (2023). Natural products from plants targeting key enzymes for the future development of antidiabetic agents. *Natural Product Reports*.
17. Khodakhah A, Mohammadi H, Abdoli S, Zarei I, Palimi M, Ekhtiari Z, Talebi M, Biglar M, Khorramizadeh MR, Amanlou M (2024). Synthesis and molecular docking studies of new aryl imeglimin derivatives as a potent antidiabetic agent in a diabetic zebrafish model. *Scientific Reports* 14: 9410.
18. Yaribeygi H, Maleki M, Atkin SL, Jamialahmadi T, Sahebkar A (2021). Impact of incretin-based therapies on adipokines and adiponectin. *Journal of Diabetes Research* 2021.
19. Divers J, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Isom S, Dabelea D, Dolan L, Imperatore G, Marcovina S, Pettitt DJ, Pihoker C (2020). Trends in incidence of type 1 and type 2

- diabetes among youths—selected counties and Indian reservations, United States, 2002–2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 69: 161.
20. Baynes HW (2015). Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J Diabetes Metab* 6: 1–9.
 21. Yaribeygi H, Maleki M, Sathyapalan T, Jamialahmadi T, Sahebkar A (2021). Antioxidative potentials of incretin-based medications: a review of molecular mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2021.
 22. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, Jacobsen LM, Schatz DA, Lernmark Å (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers* 3: 1–17.
 23. Moyo B, Madala NE (2024). Appraisal of the anti-diabetic potential of polyphenolic compounds from *Viscum combreticola* Engl.: In vitro α -glucosidase inhibition, LC-ESI-QTOF-MS coupled to pre-column DPPH antioxidative assay, network pharmacology and molecular docking analysis. *South African Journal of Botany* 165: 1–13.
 24. EROĞLU N (2018). DIABETES MELLITUS'UN KOMPLİKASYONLARI. *Izmir Democracy University Health Sciences Journal* 1: 6–12.
 25. Pan L, Li Z, Wang Y, Zhang B, Liu G, Liu J (2020). Network pharmacology and metabolomics study on the intervention of traditional Chinese medicine Huanglian Decoction in rats with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Ethnopharmacology* 258: 112842.
 26. Xu X, Niu L, Liu Y, Pang M, Lu W, Xia C, Zhu Y, Yang B, Wang Q (2020). Study on the mechanism of Gegen Qinlian Decoction for treating type II diabetes mellitus by integrating network pharmacology and pharmacological evaluation. *Journal of Ethnopharmacology* 262: 113129.
 27. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J (2020). Epidemiology of type 2 diabetes—global burden of disease and forecasted trends. *Journal of Epidemiology and Global Health* 10: 107.
 28. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, Hu FB, Kahn CR, Raz I, Shulman GI (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews*

Disease primers 1: 1–22.

29. Roxas JDP, San Juan MAD, Villagrancia ARC, Espiritu RA (2024). An in silico analysis of the interaction of marine sponge-derived bioactive compounds with type 2 diabetes mellitus targets DPP-4 and PTP1B. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 1–14.
30. Maraschin J de F (2013). Classification of diabetes. *Diabetes* 12–19.
31. Dowarah J, Singh VP (2020). Anti-diabetic drugs recent approaches and advancements. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 28: 115263.
32. Black L, Zorina T (2020). Cell-based immunomodulatory therapy approaches for type 1 diabetes mellitus. *Drug Discovery Today* 25: 380–391.
33. Missoun F, Bouabdelli F, Awatif B, Amari N, Djebli N (2018). Antidiabetic bioactive compounds from plants. *Medical Technologies Journal* 2: 199–214.
34. Benhaddou-Andaloussi A, Martineau LC, Vallerand D, Haddad Y, Afshar A, Settaf A, Haddad PS (2010). Multiple molecular targets underlie the antidiabetic effect of *Nigella sativa* seed extract in skeletal muscle, adipocyte and liver cells. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 12: 148–157.
35. Sumaryada T, Roslia AW, Afifah A, Wahyudi ST, Kartono A (2021). In-Silico Design of Novel Glucagon-Like Peptide 1 Mutants as Candidate for New Peptide Agonist Drugs. *HAYATI Journal of Biosciences* 28: 92.
36. Sahlan M, Al Faris MNH, Aditama R, Lischer K, Khayrani AC, Pratami DK (2020). Molecular docking of south Sulawesi propolis against fructose 1, 6-bisphosphatase as a type 2 diabetes mellitus drug. *International Journal of Technology* 11: 910–920.
37. Gao H, Wang Z, Zhu D, Zhao L, Xiao W (2024). Dioscin: Therapeutic potential for diabetes and complications. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 170: 116051.
38. Lucey M, Ashik T, Marzook A, Wang Y, Goulding J, Oishi A, Broichhagen J, Hodson DJ, Minnion J, Elani Y (2021). Acylation of the incretin peptide exendin-4 directly impacts glucagon-like peptide-1 receptor signaling and trafficking. *Molecular Pharmacology* 100: 319–334.
39. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ (2017). Type 2 diabetes. *The lancet* 389: 2239–2251.

40. Sangeetha KN, Sujatha S, Muthusamy VS, Anand S, Shilpa K (2017). Current trends in small molecule discovery targeting key cellular signaling events towards the combined management of diabetes and obesity. *Bioinformation* 13: 394.
41. Mphahlele MJ, Nkoana JK, Gildenhuys S, Elhenawy AA (2024). Structure and biological property studies of the fluorinated sulfonic esters derived from 2-hydroxy-4-(hydroxy/methoxy) acetophenone as inhibitors of biochemical targets linked to type 2 diabetes mellitus. *Journal of Fluorine Chemistry* 273: 110233.
42. Rana M, Rana M, Kumar A (2024). In silico molecular docking and in (vivo/vitro) studies of bioactive compounds of Indian medicinal plant: A metadata review. *Antidiabetic Medicinal Plants* 367–383.
43. Zahra S, Zaib S, Khan I (2024). Identification of isobenzofuranone derivatives as promising antidiabetic agents: Synthesis, in vitro and in vivo inhibition of α -glucosidase and α -amylase, computational docking analysis and molecular dynamics simulations. *International Journal of Biological Macromolecules* 129241.
44. DeFronzo RA (1999). Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Annals of internal medicine* 131: 281–303.
45. Li B, Fu L, Kojima R, Yamamoto A, Ueno T, Matsui T (2021). Theaflavins prevent the onset of diabetes through ameliorating glucose tolerance mediated by promoted incretin secretion in spontaneous diabetic Torii rats. *Journal of Functional Foods* 86: 104702.
46. Kahn SE (2001). The importance of β -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86: 4047–4058.
47. Bagger JI, Knop FK, Lund A, Vestergaard H, Holst JJ, Vilsbøll T (2011). Impaired regulation of the incretin effect in patients with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96: 737–745.
48. Sivaraman SA, Sabareesh V (2024). An Update on Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibiting Peptides. *Current Protein & Peptide Science*.
49. Koia JH, Shepherd P (2020). The Potential of Anti-Diabetic Rākau Rongoā (Māori Herbal Medicine) to Treat Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Mate Huka: A Review.

50. Force IDFCGT (2006). Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabetic Medicine* 23: 579–593.
51. Zhang J, Wu J, Shi X, Li D, Yang S, Zhang R, Xia B, Yang G (2024). A Propolis-Derived Small Molecule Tectochrysin Ameliorates Type 2 Diabetes in Mice by Activating Insulin Receptor β . *Molecular Nutrition & Food Research* 68: 2300283.
52. Men P, Qu S, Song Z, Liu Y, Li C, Zhai S (2020). Lixisenatide for Type 2 Diabetes Mellitus Patients Inadequately Controlled on Oral Antidiabetic Drugs: A Mixed-Treatment Comparison Meta-analysis and Cost–Utility Analysis. *Diabetes Therapy* 11: 1745–1755.
53. Murphy GJ, Holder JC (2000). PPAR- γ agonists: therapeutic role in diabetes, inflammation and cancer. *Trends in Pharmacological Sciences* 21: 469–474.
54. YAVUZ HÇ, AYÇİÇEK B (2020). Diabetes Mellitus Hastalarında Kullanılan Antidiyabetik İlaçlar. *Türkiye Klinikleri Cardiology-Special Topics* 13: 10–12.
55. Malini M, Thilagavathi R, Kumar Singh S, Pravin A, Selvam C (2023). Structure-Based Drug Design: Identification of Glucokinase Activators from Natural Compounds for the Treatment of Type 2 Diabetes. *ChemistrySelect* 8: e202204909.
56. Jung M, Park M, Lee HC, Kang Y-H, Kang ES, Kim SK (2006). Antidiabetic agents from medicinal plants. *Current Medicinal Chemistry* 13: 1203–1218.
57. Vijayakumar S, Divya M, Vaseeharan B, Chen J, Biruntha M, Silva LP, Duran-Lara EF, Shreema K, Ranjan S, Dasgupta N (2021). Biological Compound Capping of Silver Nanoparticle with the Seed Extracts of Blackcumin (*Nigella sativa*): A Potential Antibacterial, Antidiabetic, Anti-inflammatory, and Antioxidant. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials* 31: 624–635.
58. Freeman JS (2010). Managing hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus: rationale for the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination with other oral antidiabetic drugs. *Journal of Osteopathic Medicine* 110: 528–537.
59. Radbakhsh S, Atkin SL, Simental-Mendia LE, Sahebkar A (2021). The role of incretins and incretin-based drugs in autoimmune diseases. *International Immunopharmacology* 98: 107845.

60. Creutzfeldt W, Ebert R (1985). New developments in the incretin concept. *Diabetologia* 28: 565–573.
61. Sansome DJ, Xie C, Veedfald S, Horowitz M, Rayner CK, Wu T (2020). Mechanism of glucose-lowering by metformin in type 2 diabetes: Role of bile acids. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 22: 141–148.
62. Holst JJ (2006). Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia* 49: 253–260.
63. Drucker DJ (2006). The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism* 3: 153–165.
64. Kim W, Egan JM (2008). The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacological Reviews* 60: 470–512.
65. El K, Gray SM, Capozzi ME, Knuth ER, Jin E, Svendsen B, Clifford A, Brown JL, Encisco SE, Chazotte BM (2021). GIP mediates the incretin effect and glucose tolerance by dual actions on α cells and β cells. *Science Advances* 7: eabf1948.
66. Fehmann H-C, Göke R, Göke B (1995). Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocrine Reviews* 16: 390–410.
67. Drucker DJ, Nauck MA (2006). The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet* 368: 1696–1705.
68. Girges C, Vijiaratnam N, Athauda D, Auld G, Gandhi S, Foltynie T (2021). The Future of Incretin-Based Approaches for Neurodegenerative Diseases in Older Adults: Which to Choose? A Review of Their Potential Efficacy and Suitability. *Drugs & Aging* 38: 355–373.
69. Mentlein R (2009). Mechanisms underlying the rapid degradation and elimination of the incretin hormones GLP-1 and GIP. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 23: 443–452.
70. Drucker DJ (2003). Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes care* 26: 2929–2940.
71. Chia CW, Egan JM (2008). Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93: 3703–3716.

72. Knudsen LB, Lau J (2019). The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Frontiers in Endocrinology* 10: 155.
73. Knop FK, Aaboe K, Vilsbøll T, Vølund A, Holst JJ, Krarup T, Madsbad S (2012). Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonaemia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 14: 500–510.
74. Ørskov Cathrine JJH (2001). Incretin hormones-an update. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 61: 75–85.
75. Gautier J-F, Choukem S-P, Girard J (2008). Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism* 34: S65–S72.
76. Nauck MK, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W (1986). Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 29: 46–52.
77. Göksu UA, Ünal A (n.d.). Diabetes Mellitus Tip 2’de İncretin Temelli Tedaviler. *KAFKAS* 174.
78. Jini D, Sharmila S (2020). Green synthesis of silver nanoparticles from *Allium cepa* and its in vitro antidiabetic activity. *Materials Today: Proceedings* 22: 432–438.
79. Sharma P, Joshi T, Mathpal S, Chandra S, Tamta S (2022). In silico identification of antidiabetic target for phytochemicals of *A. marmelos* and mechanistic insights by molecular dynamics simulations. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 40: 10543–10560.
80. Weber AE (2004). Dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of diabetes. *Journal of Medicinal Chemistry* 47: 4135–4141.
81. Sha Y, Shi Y, Niu B, Chen Q (2017). Cochinchinenin C, a potential nonpolypeptide anti-diabetic drug, targets a glucagon-like peptide-1 receptor. *RSC advances* 7: 49015–49023.
82. Meier JJ (2012). GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 8: 728–742.
83. Neumiller JJ, White JR, Campbell RK (2010). Sodium-glucose co-transport inhibitors. *Drugs* 70: 377–385.

84. Paul RK, Nath V, Kumar V (2021). Structure based virtual screening of natural compounds and molecular dynamics simulation: Butirosin as Dipeptidyl peptidase (DPP-IV) inhibitor. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology* 35: 102042.
85. Rendi IP, Maranata GJ, Chaerunisa H, Nugrahaeni N, Alfathonah SS (2021). Molecular Docking of Compounds in *Moringa oleifera* Lam with Dipeptidyl Peptidase-4 Receptors as Antidiabetic Candidates. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia Vol 8*: 242.
86. Association AD (2018). 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care* 41: S73.
87. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ (1995). Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 44: 1126–1131.
88. Mechchate H, Es-Safi I, Bourhia M, Kyrylchuk A, El Moussaoui A, Conte R, Ullah R, Ezzeldin E, Mostafa GA, Grafov A (2020). In-vivo antidiabetic activity and in-silico mode of action of LC/MS-MS identified flavonoids in oleaster leaves. *Molecules* 25: 5073.
89. Zabidi NA, Ishak NA, Hamid M, Ashari SE, Mohammad Latif MA (2021). Inhibitory evaluation of *Curculigo latifolia* on α -glucosidase, DPP (IV) and in vitro studies in antidiabetic with molecular docking relevance to type 2 diabetes mellitus. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 36: 109–121.
90. Wannes WA, Marzouk B (2016). Research progress of Tunisian medicinal plants used for acute diabetes. *Journal of Acute Disease* 5: 357–363.
91. Azmir J, Zaidul ISM, Rahman MM, Sharif KM, Mohamed A, Sahena F, Jahurul MHA, Ghafoor K, Norulaini NAN, Omar AKM (2013). Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. *Journal of food engineering* 117: 426–436.
92. KARAMAN Ö, ELGİN CEBE G (2016). Diyabet ve Türkiye’de antidiyabetik olarak kullanılan bitkiler.
93. KARAKAYA S, Polat A, AKSAKAL Ö, SÜMBÜLLÜ YZ, İNCEKARA Ü (2020).

- Ethnobotanical Study of Medicinal Plants in Aziziye District (Erzurum, Turkey). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences* 17: 211.
94. Meher B, Roy A (2020). Some Essential Herbal Drugs Use for Treatment of Diabetes mellitus. *Advanced Journal of Bioactive Molecules* 25–39.
 95. Tangkiatkumjai M, Boardman H, Walker D-M (2020). Potential factors that influence usage of complementary and alternative medicine worldwide: a systematic review. *BMC Complementary Medicine and Therapies* 20: 1–15.
 96. Saini R, Sharma N, Oladeji OS, Sourirajan A, Dev K, Zengin G, El-Shazly M, Kumar V (2022). Traditional uses, bioactive composition, pharmacology, and toxicology of *Phyllanthus emblica* fruits: A comprehensive review. *Journal of Ethnopharmacology* 282: 114570.
 97. Bawa G, Mahajan R, Mehta M, Satija S, Vyas M, Sharma N, Khurana N (2019). Herbal drugs for the treatment of opioid withdrawal syndrome: a mini review. *Plant Archives* 19: 1005–1011.
 98. Gupta R, Bajpai KG, Johri S, Saxena AM (2008). An overview of Indian novel traditional medicinal plants with anti-diabetic potentials. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines* 5: 1.
 99. Mahomoodally MF, Aumeeruddy MZ, Legoabe LJ, Montesano D, Zengin G (2022). *Nigella sativa* L. and its active compound thymoquinone in the clinical management of diabetes: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences* 23: 12111.
 100. Zafar A, Alruwaili NK, Panda DS, Imam SS, Alharbi KS, Afzal M, Shalaby K, Kazmi I, Alshehri S (2021). Potential of Natural Bioactive Compounds in Management of Diabetes: Review of Preclinical and Clinical Evidence. *Current Pharmacology Reports* 1–16.
 101. DE S (2024). Integrating in silico molecular docking, ADMET analysis of *C. verticillata* with diabetic markers and in vitro anti-inflammatory activity. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* 10: 1–14.
 102. Guex CG, Reginato FZ, de Jesus PR, Brondani JC, Lopes GHH, de Freitas Bauermann L (2019). Antidiabetic effects of *Olea europaea* L. leaves in diabetic rats

- induced by high-fat diet and low-dose streptozotocin. *Journal of ethnopharmacology* 235: 1–7.
103. Biesalski H-K, Dragsted LO, Elmadfa I, Grossklaus R, Müller M, Schrenk D, Walter P, Weber P (2009). Bioactive compounds: Definition and assessment of activity. *Nutrition* 25: 1202–1205.
 104. Hooper L, Cassidy A (2006). A review of the health care potential of bioactive compounds. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 86: 1805–1813.
 105. Parveen A, Farooq MA, Kyunn WW (2020). A New Oleanane Type Saponin from the Aerial Parts of *Nigella sativa* with Anti-Oxidant and Anti-Diabetic Potential. *Molecules* 25: 2171.
 106. Mandal M, Mandal S (2024). Metadynamics approach elucidating the free energy landscape and binding modes of vomicine with virulence factor towards anti-mpox drug discovery. *Chemical Physics Letters* 846: 141355.
 107. Hayes JM, Kantsadi AL, Leonidas DD (2014). Natural products and their derivatives as inhibitors of glycogen phosphorylase: potential treatment for type 2 diabetes. *Phytochemistry Reviews* 13: 471–498.
 108. Kimani CN, Reuter H, Kotzé SH, Venter P, Ramharack P, Muller CJF (2024). Pancreatic beta cell regenerative potential of *Zanthoxylum chalybeum* Engl. Aqueous stem bark extract. *Journal of Ethnopharmacology* 320: 117374.
 109. Ménil-Mamert V, Ponce-Mora A, Sylvestre M, Lawrence G, Bejarano E, Cebrián-Torrejón G (2022). Antidiabetic potential of plants from the Caribbean basin. *Plants* 11: 1360.
 110. Hussain F, Rana Z, Shafique H, Malik A, Hussain Z (2017). Phytopharmacological potential of different species of *Morus alba* and their bioactive phytochemicals: A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 7: 950–956.
 111. Opris R, Tatomir C, Olteanu D, Moldovan R, Moldovan B, David L, Nagy A, Decea N, Kiss ML, Filip GA (2017). The effect of *Sambucus nigra* L. extract and phytosynthesized gold nanoparticles on diabetic rats. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 150: 192–200.
 112. Srinivasan K (2005). Plant foods in the management of diabetes mellitus: spices as

- beneficial antidiabetic food adjuncts. *International journal of Food Sciences and Nutrition* 56: 399–414.
113. Fan M, Kim E-K, Choi Y-J, Tang Y, Moon S-H (2019). The role of *Momordica charantia* in resisting obesity. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16: 3251.
 114. Saki M, Seyed-Mohammadi S, Montazeri EA, Siahpoosh A, Moosavian M, Latifi SM (2020). In vitro antibacterial properties of *Cinnamomum zeylanicum* essential oil against clinical extensively drug-resistant bacteria. *European Journal of Integrative Medicine* 37: 101146.
 115. Singh M, Nayak P, Mishra V (2020). HERBAL APPROACHES FOR THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS. *Plant Archives* 20: 3221–3228.
 116. Halperin I, Ma B, Wolfson H, Nussinov R (2002). Principles of docking: An overview of search algorithms and a guide to scoring functions. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 47: 409–443.
 117. Solis-Vasquez L, Tillack AF, Santos-Martins D, Koch A, LeGrand S, Forli S (2022). Benchmarking the performance of irregular computations in AutoDock-GPU molecular docking. *Parallel Computing* 109: 102861.
 118. Archana TM, Haridas KR, Muhammed TKS, Raghi KR, Sudheesh S (2024). Isolation, structural characterization and in silico molecular docking studies of phytochemicals from *Anacardium occidentale* roots against selected therapeutic antidiabetic targets. *South African Journal of Botany* 164: 386–400.
 119. Li J, Fu A, Zhang L (2019). An overview of scoring functions used for protein–ligand interactions in molecular docking. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences* 11: 320–328.
 120. Solis-Vasquez L, Santos-Martins D, Koch A, Forli S (2020). Evaluating the Energy Efficiency of OpenCL-accelerated AutoDock Molecular Docking. *2020 28th Euromicro International Conference on Parallel, Distributed and Network-Based Processing (PDP) IEEE*, pp 162–166.
 121. Ferreira LG, Dos Santos RN, Oliva G, Andricopulo AD (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules* 20: 13384–13421.

122. Mezei M (2003). A new method for mapping macromolecular topography. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 21: 463–472.
123. Śledź P, Caflisch A (2018). Protein structure-based drug design: from docking to molecular dynamics. *Current Opinion in Structural Biology* 48: 93–102.
124. Lengauer T, Rarey M (1996). Computational methods for biomolecular docking. *Current Opinion in Structural Biology* 6: 402–406.
125. Fan J, Fu A, Zhang L (2019). Progress in molecular docking. *Quantitative Biology* 1–7.
126. Shoichet BK, McGovern SL, Wei B, Irwin JJ (2002). Lead discovery using molecular docking. *Current Opinion in Chemical Biology* 6: 439–446.
127. Pagadala NS, Syed K, Tuszynski J (2017). Software for molecular docking: a review. *Biophysical Reviews* 9: 91–102.
128. Goodford PJ (1985). A computational procedure for determining energetically favorable binding sites on biologically important macromolecules. *Journal of Medicinal Chemistry* 28: 849–857.
129. Levitt DG, Banaszak LJ (1992). POCKET: a computer graphics method for identifying and displaying protein cavities and their surrounding amino acids. *Journal of Molecular Graphics* 10: 229–234.
130. Laskowski RA (1995). SURFNET: a program for visualizing molecular surfaces, cavities, and intermolecular interactions. *Journal of Molecular Graphics* 13: 323–330.
131. Brady GP, Stouten PFW (2000). Fast prediction and visualization of protein binding pockets with PASS. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 14: 383–401.
132. Tao X, Huang Y, Wang C, Chen F, Yang L, Ling L, Che Z, Chen X (2020). Recent developments in molecular docking technology applied in food science: a review. *International Journal of Food Science & Technology* 55: 33–45.
133. Jacob RB, Andersen T, McDougal OM (2012). Accessible high-throughput virtual screening molecular docking software for students and educators. *PLoS Comput Biol* 8: e1002499.

134. Porter KA, Desta I, Kozakov D, Vajda S (2019). What method to use for protein–protein docking? *Current Opinion in Structural Biology* 55: 1–7.
135. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, Olson AJ (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry* 30: 2785–2791.
136. Allen WJ, Balias TE, Mukherjee S, Brozell SR, Moustakas DT, Lang PT, Case DA, Kuntz ID, Rizzo RC (2015). DOCK 6: Impact of new features and current docking performance. *Journal of Computational Chemistry* 36: 1132–1156.
137. Verdonk ML, Cole JC, Hartshorn MJ, Murray CW, Taylor RD (2003). Improved protein–ligand docking using GOLD. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 52: 609–623.
138. Rarey M, Kramer B, Lengauer T, Klebe G (1996). A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm. *Journal of Molecular Biology* 261: 470–489.
139. Trott O, Olson AJ (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry* 31: 455–461.
140. Schapira M, Abagyan R, Totrov M (2003). Nuclear hormone receptor targeted virtual screening. *Journal of Medicinal Chemistry* 46: 3045–3059.
141. Friesner RA, Banks JL, Murphy RB, Halgren TA, Klicic JJ, Mainz DT, Repasky MP, Knoll EH, Shelley M, Perry JK (2004). Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *Journal of Medicinal Chemistry* 47: 1739–1749.
142. Jain AN (2003). Surflex: fully automatic flexible molecular docking using a molecular similarity-based search engine. *Journal of medicinal chemistry* 46: 499–511.
143. Liu N, Xu Z (2019). Using LeDock as a docking tool for computational drug design. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 218), IOP Publishing, p 12143.
144. Ring CS, Sun E, McKerrow JH, Lee GK, Rosenthal PJ, Kuntz ID, Cohen FE (1993).

- Structure-based inhibitor design by using protein models for the development of antiparasitic agents. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 90: 3583–3587.
145. Srivastava N, Garg P, Srivastava P, Seth PK (2021). A molecular dynamics simulation study of the ACE2 receptor with screened natural inhibitors to identify novel drug candidate against COVID-19. *PeerJ* 9: e11171.
 146. Yadava U (2018). Search algorithms and scoring methods in protein-ligand docking. *Endocrinology&Metabolism International Journal* 6: 359–367.
 147. Kanguane P, Nilofer C (2018). Protein-protein docking: Methods and tools. *Protein-Protein and Domain-Domain Interactions* Springer, pp 161–168.
 148. Chiu TKF, Ahmad Z, Ismailov M, Sanusi IT (2024). What are artificial intelligence literacy and competency? A comprehensive framework to support them. *Computers and Education Open* 6: 100171.
 149. Jumper J, Evans R, Pritzel A, Green T, Figurnov M, Ronneberger O, Tunyasuvunakool K, Bates R, Židek A, Potapenko A (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature* 596: 583–589.
 150. Rabaan AA, Alshahrani FS, Garout M, Alissa M, Mashraqi MM, Alshehri AA, Alsaleh AA, Alwarthan S, Sabour AA, Alfaraj AH (2024). Repositioning of anti-infective compounds against monkeypox virus core cysteine proteinase: a molecular dynamics study. *Molecular Diversity* 1–23.
 151. Wu Y, Min H, Li M, Shi Y, Ma A, Han Y, Gan Y, Guo X, Sun X (2023). Effect of Artificial Intelligence-based Health Education Accurately Linking System (AI-HEALS) for Type 2 diabetes self-management: protocol for a mixed-methods study. *BMC Public Health* 23: 1325.
 152. Seeliger D, de Groot BL (2010). Ligand docking and binding site analysis with PyMOL and Autodock/Vina. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 24: 417–422.
 153. Yadav A, Mohite S (2020). ADME analysis of phytochemical constituents of Psidium guajava. *Asian J Res Chem* 2020; 13 (5): 373 375.
 154. ÖZKAN H (2019). N-Alkillenmiş Tetrazol Türevi Bileşiklerin Absorpsiyon,

Dağılım, Metabolizma ve Atılım (ADME) Özelliklerinin Araştırılması. *Suleyman Demirel University Journal of Science* 14.

155. Sertkaya A, Wong H-H, Jessup A, Beleche T (2016). Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States. *Clinical Trials* 13: 117–126.
156. Ishola AA, Oyinloye BE, Ajiboye BO, Kappo AP (n.d.). Molecular Docking Studies of Flavonoids from *Andrographis paniculata* as Potential Acetylcholinesterase, Butyrylcholinesterase and Monoamine Oxidase Inhibitors Towards the Treatment of Neurodegenerative Diseases.
157. Mishra S, Dahima R (2019). IN VITRO ADME STUDIES OF TUG-891, A GPR-120 INHIBITOR USING SWISS ADME PREDICTOR. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 9: 366–369.
158. Kaitin KI (2008). Obstacles and opportunities in new drug development. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 83: 210–212.
159. Jia C-Y, Li J-Y, Hao G-F, Yang G-F (2020). A drug-likeness toolbox facilitates ADMET study in drug discovery. *Drug Discovery Today* 25: 248–258.
160. Mishra Shweta DR (2019). In-vitro ADME studies of TUG-891, a GPR-120 inhibitor using Swiss ADME predictor. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics* 9: 266–369.
161. Viana Nunes AM, das Chagas Pereira de Andrade F, Filgueiras LA, de Carvalho Maia OA, Cunha RLOR, Rodezno SVA, Maia Filho ALM, de Amorim Carvalho FA, Braz DC, Mendes AN (2020). preADMET analysis and clinical aspects of dogs treated with the Organotellurium compound RF07: A possible control for canine visceral leishmaniasis? *Environmental Toxicology and Pharmacology* 80: 103470.
162. Kar S, Leszczynski J (2020). Open access in silico tools to predict the ADMET profiling of drug candidates. *Expert Opinion on Drug Discovery* 1–15.
163. Daina A, Michielin O, Zoete V (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports* 7: 42717.
164. Mahanthesh MT, Ranjith D, Raghavendra Yaligar JR, Narappa G, Ravi M V (2020). Swiss ADME prediction of phytochemicals present in *Butea monosperma* (Lam.) Taub. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 9: 1799–1809.

165. Daina A, Zoete V (2016). A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *ChemMedChem* 11: 1117.
166. Bakchi B, Krishna AD, Sreecharan E, Ganesh VBJ, Niharika M, Maharshi S, Puttagunta SB, Sigalapalli DK, Bhandare RR, Shaik AB (2022). An Overview on Applications of SwissADME Web Tool in the Design and Development of Anticancer, Antitubercular and Antimicrobial agents: A Medicinal Chemist's Perspective. *Journal of Molecular Structure* 132712.
167. Paul BM, Jagadeesan G, Kannan G, Raj FJ, Annadurai Y, Piramanayagam S, Thangaraj P (2024). Exploring the hypoglycaemic efficacy of bio-accessed antioxidative polyphenolics in thermally processed *Cucumis dipsaceus* fruits—An in vitro and in silico study. *Food Chemistry* 435: 137577.
168. Bairoch A, Apweiler R, Wu CH, Barker WC, Boeckmann B, Ferro S, Gasteiger E, Huang H, Lopez R, Magrane M (2005). The universal protein resource (UniProt). *Nucleic Acids Research* 33: D154–D159.
169. Consortium U (2007). The universal protein resource (UniProt). *Nucleic Acids Research* 36: D190–D195.
170. Burley SK, Berman HM (2021). Open-access data: A cornerstone for artificial intelligence approaches to protein structure prediction. *Structure* 29: 515–520.
171. Coman C, Rugina OD, Socaciu C (2012). Plants and natural compounds with antidiabetic action. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca* 40: 314–325.
172. Kindt R (2020). WorldFlora: An R package for exact and fuzzy matching of plant names against the World Flora Online taxonomic backbone data. *Applications in Plant Sciences* 8: e11388.
173. Borsch T, Berendsohn W, Dalcin E, Delmas M, Demissew S, Elliott A, Fritsch P, Fuchs A, Geltman D, Güner A (2020). World Flora Online: Placing taxonomists at the heart of a definitive and comprehensive global resource on the world's plants. *Taxon* 69: 1311–1341.
174. Shen J, Vasaikar S, Zhang B (2018). DLAD4U: deriving and prioritizing disease lists from PubMed literature. *BMC Bioinformatics* 19: 29–37.
175. Chaudry SN, Hussain W, Rasool N (2021). Analyzing Phytochemicals as Inhibitors

- of Diabetes Mellitus 2 Causing Proteins based on Computer-Aided Drug Discovery Protocols. *The Natural Products Journal* 11: 383–391.
176. Thamaraiselvi L, Selvankumar T, Wesely EG, Nathan VK (2021). In Silico Molecular Docking on Bioactive Compounds from Indian Medicinal Plants against Type 2 Diabetic Target Proteins: A Computational Approach. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 83.
 177. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, Li Q, Shoemaker BA, Thiessen PA, Yu B (2019). PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *Nucleic Acids Research* 47: D1102–D1109.
 178. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, Han L, He J, He S, Shoemaker BA (2016). PubChem substance and compound databases. *Nucleic Acids Research* 44: D1202–D1213.
 179. Rose Y, Duarte JM, Lowe R, Segura J, Bi C, Bhikadiya C, Chen L, Rose AS, Bittrich S, Burley SK (2020). RCSB Protein Data Bank: Architectural Advances Towards Integrated Searching and Efficient Access to Macromolecular Structure Data from the PDB Archive. *Journal of Molecular Biology* 166704.
 180. Goodsell DS, Burley SK (2020). RCSB Protein Data Bank tools for 3D structure-guided cancer research: human papillomavirus (HPV) case study. *Oncogene* 39: 6623–6632.
 181. Crampon K, Giorkallos A, Deldossi M, Baud S, Steffenel LA (2021). Machine-learning methods for ligand–protein molecular docking. *Drug Discovery Today*.
 182. Abo-Bakr AM, Alsoghier HM, Abdelmonsef AH (2022). Molecular docking, modeling, semiempirical calculations studies and in vitro evaluation of new synthesized pyrimidin-imide derivatives. *Journal of Molecular Structure* 1249: 131548.
 183. Stanzione F, Giangreco I, Cole JC (2021). Use of molecular docking computational tools in drug discovery. *Progress in Medicinal Chemistry* 60: 273–343.
 184. Knoll KE, van der Walt MM, Loots DT (2022). In silico drug discovery strategies identified ADMET properties of decoquinatone RMB041 and its potential drug targets against Mycobacterium tuberculosis. *Microbiology Spectrum* 10: e02315-21.

185. Rashid M (2020). Design, synthesis and ADMET prediction of bis-benzimidazole as anticancer agent. *Bioorganic Chemistry* 96: 103576.
186. Ghose AK, Viswanadhan VN, Wendoloski JJ (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *Journal of Combinatorial Chemistry* 1: 55–68.
187. Oprea TI (2000). Property distribution of drug-related chemical databases. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 14: 251–264.
188. Veber DF, Johnson SR, Cheng H-Y, Smith BR, Ward KW, Kopple KD (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry* 45: 2615–2623.
189. Muegge I, Heald SL, Brittelli D (2001). Simple selection criteria for drug-like chemical matter. *Journal of Medicinal Chemistry* 44: 1841–1846.
190. Muhammad A, Katsayal BS, Forcados GE, Malami I, Abubakar IB, Idris AM, Yusuf S, Musa SM, Monday N, Umar ZS (2020). In silico predictions on the possible mechanism of action of selected bioactive compounds against breast cancer. *In silico Pharmacology* 8: 1–13.
191. Lipinski CA (2004). Lead-and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug discovery today: Technologies* 1: 337–341.
192. Temiz-Arpaci O, Zeyrek CT, Arisoy M, Erol M, Celik I, Kaynak-Onurdag F (2021). Synthesis, quantum mechanical calculations, antimicrobial activities and molecular docking studies of five novel 2, 5-disubstituted benzoxazole derivatives. *Journal of Molecular Structure* 1245: 131084.
193. Khamouli S, Belaidi S, Ouassaf M, Lanez T, Belaaouad S, Chtita S (2022). Multi-combined 3D-QSAR, docking molecular and ADMET prediction of 5-azaindazole derivatives as LRRK2 tyrosine kinase inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 40: 1285–1298.
194. Chagas CM, Moss S, Alisaraie L (2018). Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *International Journal of Pharmaceutics* 549: 133–149.

195. Li Q, Zhao C, Zhang Y, Du H, Xu T, Xu X, Zhang J, Kuang T, Lai X, Fan G (2020). ¹H NMR-based metabolomics coupled with molecular docking reveal the anti-diabetic effects and potential active components of berberis verna on type 2 diabetic rats. *Frontiers in Pharmacology* 11: 932.
196. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, Madsen K, Knudsen LB, McGuire J, Steensgaard DB (2015). Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *Journal of Medicinal Chemistry* 58: 7370–7380.
197. Underwood CR, Garibay P, Knudsen LB, Hastrup S, Peters GH, Rudolph R, Reedtz-Runge S (2010). Crystal structure of glucagon-like peptide-1 in complex with the extracellular domain of the glucagon-like peptide-1 receptor. *Journal of Biological Chemistry* 285: 723–730.
198. Runge S, Thøgersen H, Madsen K, Lau J, Rudolph R (2008). Crystal structure of the ligand-bound glucagon-like peptide-1 receptor extracellular domain. *Journal of Biological Chemistry* 283: 11340–11347.
199. Song G, Yang D, Wang Y, de Graaf C, Zhou Q, Jiang S, Liu K, Cai X, Dai A, Lin G (2017). Human GLP-1 receptor transmembrane domain structure in complex with allosteric modulators. *Nature* 546: 312–315.
200. Evers A, Bossart M, Pfeiffer-Marek S, Elvert R, Schreuder H, Kurz M, Stengelin S, Lorenz M, Herling A, Konkar A (2018). Dual glucagon-like peptide 1 (GLP-1)/glucagon receptor agonists specifically optimized for multidose formulations. *Journal of Medicinal Chemistry* 61: 5580–5593.
201. Kim D, Wang L, Beconi M, Eiermann GJ, Fisher MH, He H, Hickey GJ, Kowalchick JE, Leiting B, Lyons K (2005). (2 R)-4-Oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5, 6-dihydro [1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] pyrazin-7 (8 H)-yl]-1-(2, 4, 5-trifluorophenyl) butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of Medicinal Chemistry* 48: 141–151.
202. Berger JP, SinhaRoy R, Pocai A, Kelly TM, Scapin G, Gao Y, Pryor KAD, Wu JK, Eiermann GJ, Xu SS (2018). A comparative study of the binding properties, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitory activity and glucose-lowering efficacy of the DPP-4 inhibitors alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin and vildagliptin in

- mice. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism* 1: e00002.
203. Nabeno M, Akahoshi F, Kishida H, Miyaguchi I, Tanaka Y, Ishii S, Kadowaki T (2013). A comparative study of the binding modes of recently launched dipeptidyl peptidase IV inhibitors in the active site. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 434: 191–196.
 204. Metzler WJ, Yanchunas J, Weigelt C, Kish K, Klei HE, Xie D, Zhang Y, Corbett M, Tamura JK, He B (2008). Involvement of DPP-IV catalytic residues in enzyme–saxagliptin complex formation. *Protein Science* 17: 240–250.
 205. Zhang Z, Wallace MB, Feng J, Stafford JA, Skene RJ, Shi L, Lee B, Aertgeerts K, Jennings A, Xu R (2011). Design and synthesis of pyrimidinone and pyrimidinedione inhibitors of dipeptidyl peptidase IV. *Journal of Medicinal Chemistry* 54: 510–524.
 206. Feng J, Zhang Z, Wallace MB, Stafford JA, Kaldor SW, Kassel DB, Navre M, Shi L, Skene RJ, Asakawa T (2007). Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. *Journal of Medicinal Chemistry* 50: 2297–2300.
 207. Eckhardt M, Langkopf E, Mark M, Tadayyon M, Thomas L, Nar H, Pfrengle W, Guth B, Lotz R, Sieger P (2007). 8-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3, 7-dihydropurine-2, 6-dione (BI 1356), a highly potent, selective, long-acting, and orally bioavailable DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of Medicinal Chemistry* 50: 6450–6453.
 208. ARITULUK ZC, Nurten E (2012). Halk Arasında Diyabete Karşı Kullanılan Bitkiler Türkiye-II. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* 179–208.
 209. Ozturk M, Altay V, Latiff A, Ziaee MA, Choudhry MI, Shaheen F, Durmuşkahya C (2018). A comparative analysis of the medicinal plants used for diabetes mellitus in the traditional medicine in Turkey, Pakistan, and Malaysia. *Plant and Human Health, Volume 1* Springer, pp 409–461.
 210. Putra WE, Rifa'i M (2020). EVALUATING THE MOLECULAR INTERACTION OF SAMBUCUS PLANT BIOACTIVE COMPOUNDS TOWARD TNF-R1 AND TRAIL-R1/R2 AS POSSIBLE ANTI-CANCER THERAPY BASED ON TRADITIONAL MEDICINE: THE BIOINFOTMATICS STUDY. *Scientific Study*

& Research Chemistry & Chemical Engineering, Biotechnology, Food Industry 21: 357–365.

211. Salvador ÂC, Król E, Lemos VC, Santos SAO, Bento FPMS, Costa CP, Almeida A, Szczepankiewicz D, Kulczyński B, Krejpcio Z (2017). Effect of elderberry (*Sambucus nigra* L.) extract supplementation in STZ-induced diabetic rats fed with a high-fat diet. *International Journal of Molecular Sciences* 18: 13.
212. Christensen KB, Petersen RK, Kristiansen K, Christensen LP (2010). Identification of bioactive compounds from flowers of black elder (*Sambucus nigra* L.) that activate the human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ . *Phytotherapy Research* 24: S129–S132.
213. Raafat K, El-Lakany A (2015). Acute and subchronic in-vivo effects of *Ferula hermonis* L. and *Sambucus nigra* L. and their potential active isolates in a diabetic mouse model of neuropathic pain. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 15: 1–14.
214. Bhattacharya S, Christensen KB, Olsen LCB, Christensen LP, Grevsen K, Færgeman NJ, Kristiansen K, Young JF, Oksbjerg N (2013). Bioactive components from flowers of *Sambucus nigra* L. increase glucose uptake in primary porcine myotube cultures and reduce fat accumulation in *Caenorhabditis elegans*. *Journal of agricultural and food chemistry* 61: 11033–11040.
215. Vujanović M, Majkić T, Zengin G, Beara I, Tomović V, Šojić B, Đurović S, Radojković M (2020). Elderberry (*Sambucus nigra* L.) juice as a novel functional product rich in health-promoting compounds. *RSC Advances* 10: 44805–44814.
216. Tundis R, Loizzo MR, Bonesi M, Sicari V, Ursino C, Manfredi I, Conidi C, Figoli A, Cassano A (2018). Concentration of bioactive compounds from elderberry (*Sambucus nigra* L.) juice by nanofiltration membranes. *Plant Foods for Human Nutrition* 73: 336–343.
217. Młynarczyk K, Walkowiak-Tomczak D, Łysiak GP (2018). Bioactive properties of *Sambucus nigra* L. as a functional ingredient for food and pharmaceutical industry. *Journal of functional foods* 40: 377–390.
218. Domínguez R, Zhang L, Rocchetti G, Lucini L, Pateiro M, Munekata PES, Lorenzo

- JM (2020). Elderberry (*Sambucus nigra* L.) as potential source of antioxidants. Characterization, optimization of extraction parameters and bioactive properties. *Food Chemistry* 330: 127266.
219. Milena V, Tatjana M, Gökhan Z, Ivana B, Aleksandra C, Mohammad MF, Marija R (2019). Advantages of contemporary extraction techniques for the extraction of bioactive constituents from black elderberry (*Sambucus nigra* L.) flowers. *Industrial Crops and Products* 136: 93–101.
 220. Krüger S, Mirgos M, Morlock GE (2015). Effect-directed analysis of fresh and dried elderberry (*Sambucus nigra* L.) via hyphenated planar chromatography. *Journal of Chromatography A* 1426: 209–219.
 221. Mohammed HS, Abdel-Aziz MM, Abu-Baker MS, Saad AM, Mohamed MA, Ghareeb MA (2019). Antibacterial and potential antidiabetic activities of flavone C-glycosides isolated from *Beta vulgaris* subspecies *cicla* L. var. *flavescens* (Amaranthaceae) cultivated in Egypt. *Current pharmaceutical biotechnology* 20: 595–604.
 222. Chandran H, Meena M, Barupal T, Sharma K (2020). Plant tissue culture as a perpetual source for production of industrially important bioactive compounds. *Biotechnology Reports* 26: e00450.
 223. Vu NK, Kim CS, Ha MT, Ngo Q-MT, Park SE, Kwon H, Lee D, Choi JS, Kim JA, Min BS (2020). Antioxidant and antidiabetic activities of flavonoid derivatives from the outer skins of *Allium cepa* L. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 68: 8797–8811.
 224. Chakraborty P (2018). Development of new anti-diabetic drug from medicinal plant-genomic research. *J Diabetol* 2018; 2 (1): 6-7 *J Diabetol* 2018 Volume 2 Issue 1.
 225. Galavi A, Hosseinzadeh H, Razavi BM (2021). The effects of *Allium cepa* L.(onion) and its active constituents on metabolic syndrome: A review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 24: 3.
 226. Augustine I (2020). Airaodion., et al.“Hypolipidaemic and Antidiabetic Potency of *Allium cepa* (Onions) Bulb in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Acta Scientific Nutritional Health* 4: 1–8.

227. Akash MSH, Rehman K, Chen S (2014). Spice plant *Allium cepa*: Dietary supplement for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nutrition* 30: 1128–1137.
228. Tran N, Pham B, Le L (2020). Bioactive compounds in anti-diabetic plants: From herbal medicine to modern drug discovery. *Biology* 9: 252.
229. Nazarian-Samani Z, Sewell RDE, Lorigooini Z, Rafieian-Kopaei M (2018). Medicinal plants with multiple effects on diabetes mellitus and its complications: a systematic review. *Current Diabetes Reports* 18: 1–13.
230. El-Saber Batiha G, Magdy Beshbishy A, G Wasef L, Elewa YHA, A Al-Sagan A, El-Hack A, Mohamed E, Taha AE, M Abd-Elhakim Y, Prasad Devkota H (2020). Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A review. *Nutrients* 12: 872.
231. Țigu AB, Moldovan CS, Toma V-A, Farcaș AD, Moț AC, Jurj A, Fischer-Fodor E, Mircea C, Pârvu M (2021). Phytochemical analysis and in vitro effects of *Allium fistulosum* L. and *Allium sativum* L. extracts on human normal and tumor cell lines: a comparative study. *Molecules* 26: 574.
232. Sabiu S, Madende M, Ajao AA, Aladodo RA, Nurain IO, Ahmad JB (2019). The Genus *Allium* (Amaryllidaceae: Alloideae): Features, phytoconstituents, and mechanisms of antidiabetic potential of *Allium cepa* and *Allium sativum*. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes* 137–154.
233. Grover JK, Yadav S, Vats V (2002). Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *Journal of Ethnopharmacology* 81: 81–100.
234. Shang A, Cao S-Y, Xu X-Y, Gan R-Y, Tang G-Y, Corke H, Mavumengwana V, Li H-B (2019). Bioactive compounds and biological functions of garlic (*Allium sativum* L.). *Foods* 8: 246.
235. Bharti SK, Krishnan S, Kumar A, Kumar A (2018). Antidiabetic phytoconstituents and their mode of action on metabolic pathways. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 9: 81–100.
236. Ota A, Ulrich NP (2017). An overview of herbal products and secondary metabolites used for management of type two diabetes. *Frontiers in Pharmacology* 8: 436.
237. D'Evoli L, Lucarini M, Gabrielli P, Aguzzi A, Lombardi-Boccia G (2015).

- Nutritional value of Italian pistachios from Bronte (*Pistacia vera*, L.), their nutrients, bioactive compounds and antioxidant activity. *Food and Nutrition Sciences* 6: 1267.
238. EMLIK H, SIMITCIOGLU B, CAKIR A, KILIC IH, KARAGOZ ID (2020). Evaluation of *Pistacia vera* Sap Waste Sections and Its Potential Role on Treatment. *The Eurasia Proceedings of Science Technology Engineering and Mathematics* 10: 12–16.
 239. Smeriglio A, D'Angelo V, Denaro M, Trombetta D, Germanò MP (2021). The Hull of Ripe Pistachio Nuts (*Pistacia vera* L.) as a Source of New Promising Melanogenesis Inhibitors. *Plant Foods for Human Nutrition* 76: 111–117.
 240. Arjeh E, Akhavan H-R, Barzegar M, Carbonell-Barrachina ÁA (2020). Bio-active compounds and functional properties of pistachio hull: A review. *Trends in Food Science & Technology* 97: 55–64.
 241. Parlatan A, Sariçoban C, Özcan MM (2009). Chemical composition and antimicrobial activity of the extracts of Kefe cumin (*Laser trilobum* L.) fruits from different regions. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 60: 606–617.
 242. Baser KHC, Özek T, Kirimer N (1993). The essential oil of *Laser trilobum* fruit of Turkish origin. *Journal of Essential Oil Research* 5: 365–369.
 243. Harmatha J, Buděšínský M, Vokáč K, Kostecká P, Kmoníčková E, Zídek Z (2013). Trilobolide and related sesquiterpene lactones from *Laser trilobum* possessing immunobiological properties. *Fitoterapia* 89: 157–166.
 244. Masoudi S, Ameri N, Rustaiyan A, Moradalizadeh M, Azar PA (2005). Volatile constituents of three Umbelliferae herbs: *Azilia eryngioedes* (Pau) Hedge et Lamond, *Laser trilobum* (L.) Borkh. and *Falcaria falcarioides* (Bornm. et Wolff) growing wild in Iran. *Journal of Essential Oil Research* 17: 98–100.
 245. Abad MJ, Bedoya LM, Apaza L, Bermejo P (2012). The *Artemisia* L. genus: a review of bioactive essential oils. *Molecules* 17: 2542–2566.
 246. Nigam M, Atanassova M, Mishra AP, Pezzani R, Devkota HP, Plygun S, Salehi B, Setzer WN, Sharifi-Rad J (2019). Bioactive compounds and health benefits of *Artemisia* species. *Natural Product Communications* 14: 1934578X19850354.
 247. Abiri R, Silva ALM, de Mesquita LSS, de Mesquita JWC, Atabaki N, de Almeida Jr

- EB, Shaharuddin NA, Malik S (2018). Towards a better understanding of *Artemisia vulgaris*: Botany, phytochemistry, pharmacological and biotechnological potential. *Food Research International* 109: 403–415.
248. Vahid H, Rakhshandeh H, Ghorbani A (2017). Antidiabetic properties of *Capparis spinosa* L. and its components. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 92: 293–302.
 249. Yaqub S, Farooq U, Shafi A, Akram K, Murtaza MA, Kausar T, Siddique F (2016). Chemistry and functionality of bioactive compounds present in persimmon. *Journal of Chemistry* 2016.
 250. Xie C, Xie Z, Xu X, Yang D (2015). Persimmon (*Diospyros kaki* L.) leaves: a review on traditional uses, phytochemistry and pharmacological properties. *Journal of Ethnopharmacology* 163: 229–240.
 251. Rauf A, Uddin G, Patel S, Khan A, Halim SA, Bawazeer S, Ahmad K, Muhammad N, Mubarak MS (2017). *Diospyros*, an under-utilized, multi-purpose plant genus: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 91: 714–730.
 252. Shi M, Loftus H, McAinch AJ, Su XQ (2017). Blueberry as a source of bioactive compounds for the treatment of obesity, type 2 diabetes and chronic inflammation. *Journal of Functional Foods* 30: 16–29.
 253. da Costa Silva T, Justino AB, Prado DG, Koch GA, Martins MM, de Souza Santos P, de Moraes SAL, Goulart LR, Cunha LCS, de Sousa RMF (2019). Chemical composition, antioxidant activity and inhibitory capacity of α -amylase, α -glucosidase, lipase and non-enzymatic glycation, in vitro, of the leaves of *Cassia bakeriana* Craib. *Industrial Crops and Products* 140: 111641.
 254. Rtibi K, Selmi S, Grami D, Amri M, Eto B, El-Benna J, Sebai H, Marzouki L (2017). Chemical constituents and pharmacological actions of carob pods and leaves (*Ceratonia siliqua* L.) on the gastrointestinal tract: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 93: 522–528.
 255. Bouyahya A, El Omari N, Elmenyiy N, Guaouguaou F-E, Balahbib A, Belmehdi O, Salhi N, Imtara H, Mrabti HN, El-Shazly M (2021). Moroccan antidiabetic medicinal plants: Ethnobotanical studies, phytochemical bioactive compounds, preclinical investigations, toxicological validations and clinical evidences; challenges, guidance

and perspectives for future management of diabetes worldw. *Trends in Food Science & Technology*.

256. Corsi L, Avallone R, Cosenza F, Farina F, Baraldi C, Baraldi M (2002). Antiproliferative effects of *Ceratonia siliqua* L. on mouse hepatocellular carcinoma cell line. *Fitoterapia* 73: 674–684.
257. El Menyiy N, Guaouguaou F-E, El Baaboua A, El Omari N, Taha D, Salhi N, Shariati MA, Aaniz T, Benali T, Zengin G (2021). Phytochemical properties, biological activities and medicinal use of *Centaurium erythraea* Rafn. *Journal of Ethnopharmacology* 114171.
258. Kumarasamy Y, Nahar L, Cox PJ, Jaspars M, Sarker SD (2003). Bioactivity of secoiridoid glycosides from *Centaurium erythraea*. *Phytomedicine* 10: 344–347.
259. Aberham A, Pieri V, Croom Jr EM, Ellmerer E, Stuppner H (2011). Analysis of iridoids, secoiridoids and xanthenes in *Centaurium erythraea*, *Frasera caroliniensis* and *Gentiana lutea* using LC–MS and RP-HPLC. *Journal of pharmaceutical and Biomedical Analysis* 54: 517–525.
260. Matekalo D, Skorić M, Nikolić T, Novaković L, Lukić M, Božunović J, Aničić N, Filipović B, Mišić D (2018). Organ-specific and genotype-dependent constitutive biosynthesis of secoiridoid glucosides in *Centaurium erythraea* Rafn, and its elicitation with methyl jasmonate. *Phytochemistry* 155: 69–82.
261. Graça VC, Ferreira ICFR, Santos PF (2016). Phytochemical composition and biological activities of *Geranium robertianum* L.: A review. *Industrial Crops and Products* 87: 363–378.
262. Graça VC, Barros L, Calhella RC, Dias MI, Ferreira ICFR, Santos PF (2017). Bio-guided fractionation of extracts of *Geranium robertianum* L.: Relationship between phenolic profile and biological activity. *Industrial Crops and Products* 108: 543–552.
263. Velingkar VS, Gupta GL, Hegde NB (2017). A current update on phytochemistry, pharmacology and herb–drug interactions of *Hypericum perforatum*. *Phytochemistry Reviews* 16: 725–744.
264. Jiang L, Numonov S, Bobakulov K, Qureshi MN, Zhao H, Aisa HA (2015). Phytochemical profiling and evaluation of pharmacological activities of *Hypericum*

- scabrum L. *Molecules* 20: 11257–11271.
265. Tusevski O, Krstikj M, Stanoeva JP, Stefova M, Simic SG (2018). Phenolic profile and biological activity of *Hypericum perforatum* L.: Can roots be considered as a new source of natural compounds? *South African Journal of Botany* 117: 301–310.
 266. Šola I, Bok VV, Pinterić M, Auer S, Ludwig-Müller J, Rusak G (2020). Improving the phytochemical profile and bioactivity of Chinese cabbage sprouts by interspecific transfer of metabolites. *Food Research International* 137: 109726.
 267. Silva BA, Ferreres F, Malva JO, Dias ACP (2005). Phytochemical and antioxidant characterization of *Hypericum perforatum* alcoholic extracts. *Food Chemistry* 90: 157–167.
 268. Sun P, Kang T, Xing H, Zhang Z, Yang D, Zhang J, Paré PW, Li M (2019). Phytochemical Changes in Aerial Parts of *Hypericum perforatum* at Different Harvest Stages. *Records of Natural Products* 13.
 269. Hernández-Saavedra D, Pérez-Ramírez IF, Ramos-Gómez M, Mendoza-Díaz S, Loarca-Pina G, Reynoso-Camacho R (2016). Phytochemical characterization and effect of *Calendula officinalis*, *Hypericum perforatum*, and *Salvia officinalis* infusions on obesity-associated cardiovascular risk. *Medicinal Chemistry Research* 25: 163–172.
 270. Croitoru A, Fikai D, Craciun L, Fikai A, Andronescu E (2019). Evaluation and exploitation of bioactive compounds of walnut, *Juglans regia*. *Current Pharmaceutical Design* 25: 119–131.
 271. Romano R, Aiello A, Meca G, De Luca L, Pizzolongo F, Masi P (2021). Recovery of bioactive compounds from walnut (*Juglans regia* L.) green husk by supercritical carbon dioxide extraction. *International Journal of Food Science & Technology*.
 272. Fernández-Agulló A, Castro-Iglesias A, Freire MS, González-Álvarez J (2020). Optimization of the extraction of bioactive compounds from walnut (*Juglans major* 209 x *Juglans regia*) leaves: Antioxidant capacity and phenolic profile. *Antioxidants* 9: 18.
 273. Fizeşan I, Rusu ME, Georgiu C, Pop A, Ştefan M-G, Muntean D-M, Mirel S, Vostinaru O, Kiss B, Popa D-S (2021). Antitussive, Antioxidant, and Anti-

Inflammatory Effects of a Walnut (*Juglans regia* L.) Septum Extract Rich in Bioactive Compounds. *Antioxidants* 10: 119.

274. Shakeri A, Sahebkar A, Javadi B (2016). *Melissa officinalis* L.—A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of ethnopharmacology* 188: 204–228.
275. Pereira RP, Fachinetto R, de Souza Prestes A, Puntel RL, Da Silva GNS, Heinzmann BM, Boschetti TK, Athayde ML, Bürger ME, Morel AF (2009). Antioxidant effects of different extracts from *Melissa officinalis*, *Matricaria recutita* and *Cymbopogon citratus*. *Neurochemical Research* 34: 973–983.
276. Choudhury H, Pandey M, Hua CK, Mun CS, Jing JK, Kong L, Ern LY, Ashraf NA, Kit SW, Yee TS (2018). An update on natural compounds in the remedy of diabetes mellitus: A systematic review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 8: 361–376.
277. Sharifi-Rad J, Dey A, Koirala N, Shaheen S, El Omari N, Salehi B, Goloshvili T, Silva NCC, Bouyahya A, Vitalini S (2021). *Cinnamomum* Species: Bridging Phytochemistry Knowledge, Pharmacological Properties and Toxicological Safety for Health Benefits. *Frontiers in pharmacology* 12.
278. Wariyapperuma WANM, Kannangara S, Wijayasinghe YS, Subramaniam S, Jayawardena B (2020). In vitro anti-diabetic effects and phytochemical profiling of novel varieties of *Cinnamomum zeylanicum* (L.) extracts. *PeerJ* 8: e10070.
279. Saeed M, Kamboh AA, Syed SF, Babazadeh D, Suheryani I, Shah QA, Umar M, Kakar I, Naveed M, Abd El-Hack ME (2018). Phytochemistry and beneficial impacts of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) as a dietary supplement in poultry diets. *World's Poultry Science Journal* 74: 331–346.
280. Shim YY, Gui B, Arnison PG, Wang Y, Reaney MJT (2014). Flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) bioactive compounds and peptide nomenclature: A review. *Trends in Food Science & Technology* 38: 5–20.
281. Wang H, Wang J, Qiu C, Ye Y, Guo X, Chen G, Li T, Wang Y, Fu X, Liu RH (2017). Comparison of phytochemical profiles and health benefits in fiber and oil flaxseeds (*Linum usitatissimum* L.). *Food Chemistry* 214: 227–233.

282. Fourati M, Smaoui S, Hlima H Ben, Elhadek K, Braïek O Ben, Ennouri K, Mtibaa AC, Mellouli L (2020). Bioactive compounds and pharmacological potential of pomegranate (*Punica granatum*) seeds-a review. *Plant Foods for Human Nutrition* 1–10.
283. Ranjha MMAN, Shafique B, Wang L, Irfan S, Safdar MN, Murtaza MA, Nadeem M, Mahmood S, Mueen-ud-Din G, Nadeem HR (2021). A comprehensive review on phytochemistry, bioactivity and medicinal value of bioactive compounds of pomegranate (*Punica granatum*). *Advances in Traditional Medicine* 1–21.
284. Arunkumar J, Rajarajan S (2018). Study on antiviral activities, drug-likeness and molecular docking of bioactive compounds of *Punica granatum* L. to Herpes simplex virus-2 (HSV-2). *Microbial Pathogenesis* 118: 301–309.
285. Kumar AKK, Krishnamurthi V, Moorthy S, Malaiyandi J (2022). Studies on NF- κ B docking with common bioactive compounds in *Punica granatum* peel and *Vitis vinifera* seeds.
286. Maphetu N, Unuofin JO, Masuku NP, Olisah C, Lebelo SL (2022). Medicinal uses, pharmacological activities, phytochemistry, and the molecular mechanisms of *Punica granatum* L.(pomegranate) plant extracts: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 153: 113256.
287. Durazzo A, Lucarini M, Novellino E, Souto EB, Daliu P, Santini A (2019). *Abelmoschus esculentus* (L.): Bioactive components' beneficial properties—Focused on antidiabetic role—For sustainable health applications. *Molecules* 24: 38.
288. Hunyadi A, Martins A, Hsieh T-J, Seres A, Zupkó I (2012). Chlorogenic acid and rutin play a major role in the in vivo anti-diabetic activity of *Morus alba* leaf extract on type II diabetic rats. *PloS one* 7: e50619.
289. Chan EW-C, Phui-Yan LYE, Siu-Kuin W (2016). Phytochemistry, pharmacology, and clinical trials of *Morus alba*. *Chinese journal of natural medicines* 14: 17–30.
290. Hunyadi A, Veres K, Danko B, Kele Z, Weber E, Hetenyi A, Zupko I, Hsieh T (2013). In vitro anti-diabetic activity and chemical characterization of an apolar fraction of *Morus alba* leaf water extract. *Phytotherapy Research* 27: 847–851.
291. Zhang M, Chen M, Zhang H-Q, Sun S, Xia B, Wu F-H (2009). In vivo hypoglycemic

- effects of phenolics from the root bark of *Morus alba*. *Fitoterapia* 80: 475–477.
292. Singab ANB, El-Beshbishy HA, Yonekawa M, Nomura T, Fukai T (2005). Hypoglycemic effect of Egyptian *Morus alba* root bark extract: effect on diabetes and lipid peroxidation of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology* 100: 333–338.
 293. Özcan MM, Matthäus B (2017). A review: benefit and bioactive properties of olive (*Olea europaea* L.) leaves. *European Food Research and Technology* 243: 89–99.
 294. Şahin S, Elhussein EAA (2018). Assessment of sesame (*Sesamum indicum* L.) cake as a source of high-added value substances: from waste to health. *Phytochemistry Reviews* 17: 691–700.
 295. Dossou SSK, Xu F, Cui X, Sheng C, Zhou R, You J, Tozo K, Wang L (2021). Comparative metabolomics analysis of different sesame (*Sesamum indicum* L.) tissues reveals a tissue-specific accumulation of metabolites. *BMC Plant Biology* 21: 1–14.
 296. Afroz M, Zihad SMNK, Uddin SJ, Rouf R, Rahman MS, Islam MT, Khan IN, Ali ES, Aziz S, Shilpi JA (2019). A systematic review on antioxidant and antiinflammatory activity of Sesame (*Sesamum indicum* L.) oil and further confirmation of antiinflammatory activity by chemical profiling and molecular docking. *Phytotherapy Research* 33: 2585–2608.
 297. Majdalawieh AF, Massri M, Nasrallah GK (2017). A comprehensive review on the anti-cancer properties and mechanisms of action of sesamin, a lignan in sesame seeds (*Sesamum indicum*). *European journal of pharmacology* 815: 512–521.
 298. Andargie M, Vinas M, Rathgeb A, Möller E, Karlovsky P (2021). Lignans of Sesame (*Sesamum indicum* L.): a comprehensive review. *Molecules* 26: 883.
 299. Navarrete S, Kemp PD, Pain SJ, Back PJ (2016). Bioactive compounds, aucubin and acteoside, in plantain (*Plantago lanceolata* L.) and their effect on in vitro rumen fermentation. *Animal Feed Science and Technology* 222: 158–167.
 300. Box LA, Judson HG (2018). The concentration of bioactive compounds in *Plantago lanceolata* is genotype specific. *Journal of New Zealand Grasslands* 113–118.
 301. Gonda S, Kiss A, Emri T, Batta G, Vasas G (2013). Filamentous fungi from *Plantago*

- lanceolata L. leaves: Contribution to the pattern and stability of bioactive metabolites. *Phytochemistry* 86: 127–136.
302. Wei M, Tang M, Wang L, Cheng X, Wu Y, Ouyang J (2021). Endogenous bioactive compounds of naked oats (*Avena nuda* L.) inhibit α -amylase and α -glucosidase activity. *LWT* 111902.
 303. Jiang G, Ibrahim MS, Ibrahim MK, Zhao C, Butt M, Ameer K, Ahmad A, Mumtaz A, Anjum Murtaza M, Ahmed Khalil A (2021). Profiling and characterization of oat cultivars (*Avena sativa* L.) with respect to bioactive compounds, pesticide residues and mycotoxin. *International Journal of Food Properties* 24: 1187–1201.
 304. Singh S, Kaur M, Sogi DS, Purewal SS (2019). A comparative study of phytochemicals, antioxidant potential and in-vitro DNA damage protection activity of different oat (*Avena sativa*) cultivars from India. *Journal of Food Measurement and Characterization* 13: 347–356.
 305. Singh R, De S, Belkheir A (2013). *Avena sativa* (Oat), a potential nutraceutical and therapeutic agent: an overview. *Critical reviews in food science and nutrition* 53: 126–144.
 306. Uzun M, Guvenalp Z, Kazaz C, Demirezer LO (2020). Matrix metalloproteinase inhibitor and sunscreen effective compounds from *Rumex crispus* L.: isolation, identification, bioactivity and molecular docking study. *Phytochemical Analysis* 31: 818–834.
 307. Petropoulos S, Karkanis A, Martins N, Ferreira ICFR (2016). Phytochemical composition and bioactive compounds of common purslane (*Portulaca oleracea* L.) as affected by crop management practices. *Trends in food science & technology* 55: 1–10.
 308. Naeem F, Khan SH (2013). Purslane (*Portulaca oleracea* L.) as phytochemical substance—A review. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants* 19: 216–232.
 309. Zhou Y-X, Xin H-L, Rahman K, Wang S-J, Peng C, Zhang H (2015). *Portulaca oleracea* L.: a review of phytochemistry and pharmacological effects. *BioMed Research International* 2015.
 310. Iranshahy M, Javadi B, Iranshahi M, Jahanbakhsh SP, Mahyari S, Hassani FV, Karimi

- G (2017). A review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Portulaca oleracea* L. *Journal of Ethnopharmacology* 205: 158–172.
311. Dias MI, Barros L, Sousa MJ, Oliveira MBPP, Santos-Buelga C, Ferreira ICFR (2017). Enhancement of nutritional and bioactive compounds by in vitro culture of wild *Fragaria vesca* L. vegetative parts. *Food Chemistry* 235: 212–219.
 312. Dias MI, Barros L, Morales P, Cámara M, Alves MJ, Oliveira MBPP, Santos-Buelga C, Ferreira ICFR (2016). Wild *Fragaria vesca* L. fruits: a rich source of bioactive phytochemicals. *Food & Function* 7: 4523–4532.
 313. Özşen D, Erge HS (2013). Degradation kinetics of bioactive compounds and change in the antioxidant activity of wild strawberry (*Fragaria vesca*) pulp during heating. *Food and Bioprocess Technology* 6: 2261–2267.
 314. Dias MI, Barros L, Fernandes IP, Ruphuy G, Oliveira MBPP, Santos-Buelga C, Barreiro MF, Ferreira ICFR (2015). A bioactive formulation based on *Fragaria vesca* L. vegetative parts: Chemical characterisation and application in κ -carrageenan gelatin. *Journal of Functional Foods* 16: 243–255.
 315. Gandhi GR, Vasconcelos ABS, Wu D-T, Li H-B, Antony PJ, Li H, Geng F, Gurgel RQ, Narain N, Gan R-Y (2020). Citrus flavonoids as promising phytochemicals targeting diabetes and related complications: A systematic review of in vitro and in vivo studies. *Nutrients* 12: 2907.
 316. Abirami A, Nagarani G, Siddhuraju P (2014). In vitro antioxidant, anti-diabetic, cholinesterase and tyrosinase inhibitory potential of fresh juice from *Citrus hystrix* and *C. maxima* fruits. *Food Science and Human Wellness* 3: 16–25.
 317. Rodríguez-Pérez C, Gómez-Caravaca AM, Guerra-Hernández E, Cerretani L, García-Villanova B, Verardo V (2018). Comprehensive metabolite profiling of *Solanum tuberosum* L.(potato) leaves by HPLC-ESI-QTOF-MS. *Food Research International* 112: 390–399.
 318. De Masi L, Bontempo P, Rigano D, Stiuso P, Carafa V, Nebbioso A, Piacente S, Montoro P, Aversano R, D'Amelia V (2020). Comparative phytochemical characterization, genetic profile, and antiproliferative activity of polyphenol-rich extracts from pigmented tubers of different *Solanum tuberosum* varieties. *Molecules*

25: 233.

319. Ashmawy NA, Behiry SI, Al-Huqail AA, Ali HM, Salem MZM (2020). Bioactivity of selected phenolic acids and hexane extracts from *Bougainvillea spectabilis* and *Citharexylum spinosum* on the growth of *Pectobacterium carotovorum* and *Dickeya solani* Bacteria: An opportunity to save the environment. *Processes* 8: 482.
320. Repajić M, Cegledi E, Zorić Z, Pedisić S, Elez Garofulić I, Radman S, Palčić I, Dragović-Uzelac V (2021). Bioactive Compounds in Wild Nettle (*Urtica dioica* L.) Leaves and Stalks: Polyphenols and Pigments upon Seasonal and Habitat Variations. *Foods* 10: 190.
321. Jafari Z, Samani SA, Jafari M (2020). Insights into the bioactive compounds and physico-chemical characteristics of the extracted oils from *Urtica dioica* and *Urtica pilulifera*. *SN Applied Sciences* 2: 1–8.
322. Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H (2016). Review of the pharmacological effects of *Vitis vinifera* (Grape) and its bioactive constituents: an update. *Phytotherapy Research* 30: 1392–1403.
323. Kadhim MJ, Al-Rubaye AF, Hameed IH (2017). Determination of bioactive compounds of methanolic extract of *Vitis vinifera* using GC-MS. *International Journal of Toxicological and Pharmacological Research* 9: 113–126.
324. Handoussa H, Hanafi R, Eddiasty I, El-Gendy M, El Khatib A, Linscheid M, Mahran L, Ayoub N (2013). Anti-inflammatory and cytotoxic activities of dietary phenolics isolated from *Corchorus olitorius* and *Vitis vinifera*. *Journal of functional foods* 5: 1204–1216.
325. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, Ferrin TE (2004). UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry* 25: 1605–1612.
326. Huey R, Morris GM, Forli S (2012). Using AutoDock 4 and AutoDock vina with AutoDockTools: a tutorial. *The Scripps Research Institute Molecular Graphics Laboratory* 10550: 1000.
327. Ibrahim ZY, Uzairu A, Shallangwa GA, Abechi SE (2021). Application of QSAR method in the design of enhanced antimalarial derivatives of Azetidine-2-

- carbonitriles, their molecular docking, drug-likeness, and SwissADME properties. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR* 20: 254.
328. Ibrahim ZY, Uzairu A, Shallangwa GA, Abechi SE, Isyaku S (2022). MOLECULAR DOCKING, DRUG-LIKENESS AND SWISSADME EVALUATIONS OF THE INTERACTIONS OF 2'-SUBSTITUTED TRICLOSAN DERIVATIVES WITH *Plasmodium falciparum* ENOYL-ACYL CARRIER PROTEIN REDUCTASE. *Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences* 20: 51–64.
 329. Jayabal D, Jayanthi S, Thirumalaisamy R, Karthika R, Iqbal MN (2023). Comparative anti-Diabetic potential of phytocompounds from Dr. Duke's phytochemical and ethnobotanical database and standard antidiabetic drugs against diabetes hyperglycemic target proteins: an in silico validation. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 41: 15137–15149.
 330. Mohapatra RK, Mahal A, Ansari A, Kumar M, Guru JP, Sarangi AK, Abdou A, Mishra S, Aljeldah M, AlShehail BM (2023). Comparison of the binding energies of approved mpox drugs and phytochemicals through molecular docking, molecular dynamics simulation, and ADMET studies: An in silico approach. *Journal of Biosafety and Biosecurity* 5: 118–132.
 331. Ahmed SS, Rahman MO (2024). From Flora to Pharmaceuticals: 100 new additions to angiosperms of Gafargaon subdistrict in Bangladesh and unraveling antidiabetic drug candidates targeting DPP4 through in silico approach. *Plos one* 19: e0301348.
 332. Shaik M, Pasumarthy SM (2024). A Review on Different Types of Therapy for Diabetes Mellitus. *Journal of Pharma Insights and Research* 2: 24–30.
 333. Sympli HD (2021). Estimation of drug-likeness properties of GC–MS separated bioactive compounds in rare medicinal *Pleione maculata* using molecular docking technique and SwissADME in silico tools. *Network Modeling Analysis in Health Informatics and Bioinformatics* 10: 1–36.
 334. Rafeeq MM, Haque S, Sain ZM, Alzamami A, Alturki NA, Mashraqi MM, Alghamdi YS, Alniwaider RA, Patel A (2021). Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors as modulator of dipeptidyl peptidase-4 in diabetes. *Ind J Pharm Edu Res* 55: 1008–1016.
 335. Ciocoiu M, Mirón A, Mares L, Tutunaru D, Pohaci C, Groza M, Badescu M (2009).

- The effects of *Sambucus nigra* polyphenols on oxidative stress and metabolic disorders in experimental diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Biochemistry* 65: 297–304.
336. Gray AM, Abdel-Wahab YHA, Flatt PR (2000). The traditional plant treatment, *Sambucus nigra* (elder), exhibits insulin-like and insulin-releasing actions in vitro. *The Journal of Nutrition* 130: 15–20.
 337. Üst Ö, Yalçın E, Çavuşoğlu K, Özkan B (2024). LC–MS/MS, GC–MS and molecular docking analysis for phytochemical fingerprint and bioactivity of *Beta vulgaris* L. *Scientific Reports* 14: 7491.
 338. Thiruvengadam M, Chung I-M, Samynathan R, Chandar SRH, Venkidasamy B, Sarkar T, Rebezov M, Gorelik O, Shariati MA, Simal-Gandara J (2024). A comprehensive review of beetroot (*Beta vulgaris* L.) bioactive components in the food and pharmaceutical industries. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 64: 708–739.
 339. NUGRAHA SEKA, KELIAT JM, SYAHPUTRA RA (2024). INVESTIGATING THE TOXICITY OF BETALAIN COMPOUNDS: IN SILICO ANALYSIS AND IN VIVO PREDICTIONS FOR STANDARDIZED BETA VULGARIS L. EXTRACT. *Int J App Pharm* 16: 118–123.
 340. Koss-Mikołajczyk I, Kusznierevich B, Wiczowski W, Sawicki T, Bartoszek A (2019). The comparison of betalain composition and chosen biological activities for differently pigmented prickly pear (*Opuntia ficus-indica*) and beetroot (*Beta vulgaris*) varieties. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 70: 442–452.
 341. Bashir R, Tabassum S, Adnan A, Rashid A, Adnan A (2024). Bioactive profile, pharmacological attributes and potential application of *Beta vulgaris*. *Journal of Food Measurement and Characterization* 1–12.
 342. Wootton-Beard PC, Ryan L (2011). A beetroot juice shot is a significant and convenient source of bioaccessible antioxidants. *Journal of Functional Foods* 3: 329–334.
 343. Jiao Y, Wang X, Jiang X, Kong F, Wang S, Yan C (2017). Antidiabetic effects of *Morus alba* fruit polysaccharides on high-fat diet-and streptozotocin-induced type 2

- diabetes in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 199: 119–127.
344. Qiu F, Chen Y-P, Wu H-Y, Sun J-H (2024). Network Pharmacology Prediction and Metabolomics Validation of the Novel Targets of *Morus alba* L. against High-Fat Diet-Induced Diabetes Mellitus in C57/6J Mice. *Journal of Food Biochemistry* 2024.
 345. Tian L-L, Bi Y-X, Wang C, Zhu K, Xu D-F, Zhang H (2024). Bioassay-guided discovery and identification of new potent α -glucosidase inhibitors from *Morus alba* L. and the interaction mechanism. *Journal of Ethnopharmacology* 322: 117645.
 346. Deshpande VH, Parthasarathy PC, Venkataramn K (1968). Four analogues of artocarpin and cyclotocarpin from *Morus alba*. *Tetrahedron Letters* 9: 1715–1719.
 347. Commission CP, Commission SP (2015). Pharmacopoeia of the people's republic of china 2015. (No Title).
 348. Wu Q, Hu Y (2021). Systematic evaluation of the mechanisms of mulberry leaf (*Morus alba* Linne) acting on diabetes based on network pharmacology and molecular docking. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* 24: 668–682.
 349. Olufolabo KO, Lüersen K, Oguntimehin SA, Nchiozem-Ngnitedem V-A, Agbebi EA, Faloye KO, Nyamboki DK, Rimbach G, Matasyoh JC, Schmidt B (2024). In vitro and in silico studies reveal antidiabetic properties of arylbenzofurans from the root bark of *Morus mesozygia* Stapf. *Frontiers in Pharmacology* 15: 1338333.
 350. Lei L, Huan Y, Liu Q, Li C, Cao H, Ji W, Gao X, Fu Y, Li P, Zhang R (2022). *Morus alba* L.(Sangzhi) alkaloids promote insulin secretion, restore diabetic β -cell function by preventing dedifferentiation and apoptosis. *Frontiers in Pharmacology* 13: 841981.
 351. Alu'datt MH, Rababah T, Al-u'datt DGF, Gammoh S, Alkandari S, Allafi A, Alrosan M, Kubow S, Al-Rashdan HK (2024). Designing novel industrial and functional foods using the bioactive compounds from *Nigella sativa* L.(black cumin): Biochemical and biological prospects toward health implications. *Journal of Food Science* 89: 1865–1893.



EKLER

Ek 1. Belirlenen bitkiler ve sınıflandırılması

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
1	1	Adoxaceae	<i>Sambucus ebulus</i>	<i>Sambucus Ebulus L.</i>	Mürverotu
2	1	Adoxaceae	<i>Sambucus ebulus L.</i>	<i>Sambucus Ebulus L.</i>	0/Mürverotu
3	1	Adoxaceae	<i>Sambucus nigra</i>	<i>Sambucus Nigra L.</i>	Ağaç Mürver
4	1	Adoxaceae	<i>Sambucus nigra L.</i>	<i>Sambucus Nigra L.</i>	0/Ağaç Mürver
5	1	Adoxaceae	<i>Viburnum lantana</i>	<i>Viburnum Lantana L.</i>	Germişe
6	1	Adoxaceae	<i>Viburnum lantana L.</i>	<i>Viburnum Lantana L.</i>	Germişe
7	1	Adoxaceae	<i>Viburnum opulus</i>	<i>Viburnum Opulus L.</i>	Gilaburu
8	1	Adoxaceae-	<i>Viburnum opulus L.</i>	<i>Viburnum Opulus L.</i>	0/Gilaburu
9	2	Amaranthaceae	<i>Beta vulgaris</i>	<i>Beta Vulgaris L.</i>	Pancar
10	3	Amaryllidaceae	<i>Allium akaka</i>	<i>Allium Akaka S.G.Gmel. Ex Schult. & Schult.F.</i>	Yer Soğanı
11	3	Amaryllidaceae	<i>Allium ampeloprasum</i>	<i>Allium Ampeloprasum L.</i>	Pırasa
12	3	Amaryllidaceae	<i>Allium cepa</i>	<i>Allium Cepa L.</i>	Soğan
13	3	Amaryllidaceae	<i>Allium cepa L.</i>	<i>Allium Cepa L.</i>	0/Soğan
14	3	Amaryllidaceae	<i>Allium porrum L.</i>	0	0
15	3	Amaryllidaceae	<i>Allium sativum</i>	<i>Allium Sativum L.</i>	Sarımsak
16	3	Amaryllidaceae	<i>Allium sativum L.</i>	<i>Allium Sativum L.</i>	0/Sarımsak
17	3	Amaryllidaceae	<i>Polygonatum verticillatum (L.) All.</i>	<i>Polygonatum Verticillatum (L.) All.</i>	Bol Boğum
18	3	Amaryllidaceae	<i>Ruscus hypoglossum L.</i>	<i>Ruscus Hypoglossum L.</i>	0/Atdili
19	3	Amaryllidaceae	<i>Smilax excelsa L.</i>	<i>Smilax Excelsa L.</i>	0/ Dikenucu
20	4	Anacardiaceae	<i>Cotinus coggygia</i>	<i>Cotinus Coggygia Scop.</i>	Boyacısumağı

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
21	4	Anacardiaceae	<i>Cotinus coggyria Scop.</i>	<i>Cotinus Coggygria Scop.</i>	0/Boyacısumağı
22	4	Anacardiaceae	<i>Pistacia terebinthus</i>	<i>Pistacia Terebinthus L.</i>	Menengiç
23	4	Anacardiaceae	<i>Pistacia terebinthus L. ssp. palaestina (Boiss.) Engler</i>	<i>Pistacia Terebinthus L.</i>	0/Menengiç
24	4	Anacardiaceae	<i>Pistacia vera</i>	<i>Pistacia Vera L.</i>	Antepfıstığı
25	4	Anacardiaceae	<i>Rhus coriaria</i>	<i>Rhus Coriaria L.</i>	Sumak
26	4	Anacardiaceae	<i>Rhus coriaria L.</i>	<i>Rhus Coriaria L.</i>	0/ Sumak
27	5	Apiaceae	<i>Ammi visnaga</i>	<i>Ammi Visnaga (L.) Lam.</i>	Hıltan
28	5	Apiaceae	<i>Apium graveolens</i>	<i>Apium Graveolens L.</i>	Kereviz
29	5	Apiaceae	<i>Chaerophyllum bulbosum</i>	<i>Chaerophyllum Bulbosum L.</i>	0/ Handok
30	5	Apiaceae	<i>Daucus carota</i>	<i>Daucus Carota L.</i>	Yabani Havuç
31	5	Apiaceae	<i>Daucus carota L.</i>	<i>Daucus Carota L.</i>	0/Yabani Havuç
32	5	Apiaceae	<i>Diplotaenia cachrydifolia</i>	<i>Diplotaenia Cachrydifolia Boiss.</i>	0/ Köseotu
33	5	Apiaceae	<i>Echinophora tenuifolia- ssp. Sibthorpiana</i>	<i>Echinophora Tenuifolia L./ Echinophora Tenuifolia Subsp. Sibthorpiana (Guss.) Tutin</i>	0/Sarı Çördük
34	5	Apiaceae	<i>Eryngium campestre L. var. virens Link.</i>	<i>Eryngium Campestre Var. Virens Link</i>	0/ Yerkestanesi
35	5	Apiaceae	<i>Eryngium campestre var. virens</i>	<i>Eryngium Campestre L. / Eryngium Campestre Var. Virens Link</i>	0/ Yerkestanesi
36	5	Apiaceae	<i>Ferula caspica</i>	<i>Ferula Caspica M.Bieb.</i>	Kırmızıbolu
37	5	Apiaceae	<i>Ferula caspica Bieb.</i>	<i>Ferula Caspica M.Bieb.</i>	0/ Kırmızıbolu
38	5	Apiaceae	<i>Ferula orientalis</i>	<i>Ferula Orientalis L.</i>	Kıngor
39	5	Apiaceae	<i>Ferula orientalis L.</i>	<i>Ferula Orientalis L.</i>	0/ Kıngor
40	5	Apiaceae	<i>Ferula rigidula</i>	<i>Ferula Rigidula Fisch. Ex DC.</i>	Siyabu

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
41	5	Apiaceae	<i>Ferula rigidula</i> DC. ssp. <i>rigidula</i>	<i>Ferula Rigidula</i> Fisch. Ex DC.	0/ Siyabu
42	5	Apiaceae	<i>Foeniculum vulgare</i>	<i>Foeniculum Vulgare</i> Mill.	Rezene
43	5	Apiaceae	<i>Heracleum persicum</i>	<i>Heracleum Persicum</i> Desf.	Suh
44	5	Apiaceae	<i>Laser trilobum</i>	<i>Laser Trilobum</i> (L.) Borkh.	Kefekimyonu
45	5	Apiaceae	<i>Petroselinum crispum</i>	<i>Petroselinum Crispum</i> (Mill.) A.W.Hill	Maydanoz
46	5	Apiaceae	<i>Petroselinum crispum</i> (Miller) A.W. Hill	<i>Petroselinum Crispum</i> (Mill.) A.W.Hill	0/Maydanoz
47	5	Apiaceae	<i>Petroselinum sativum</i> Hoffm.	0	0
48	5	Apiaceae	<i>Peucedanum longifolium</i>	<i>Peucedanum Longifolium</i> Waldst. & Kit.	Domuzrezenesi
49	5	Apiaceae	<i>Peucedanum longifolium</i> Waldst. & Kit. Ç	<i>Peucedanum Longifolium</i> Waldst. & Kit.	0/ Domuzrezenesi
50	5	Apiaceae	<i>Prangos ferulacea</i>	<i>Prangos Ferulacea</i> (L.) Lindl.	Eşekçakşırı
51	5	Apiaceae	<i>Prangos ferulacea</i> (L.) Lindley	<i>Prangos Ferulacea</i> (L.) Lindl.	0/Eşekçakşırı
52	5	Apiaceae	<i>Prangos pabularia</i>	<i>Prangos Pabularia</i> Lindl.	0/Beyik
53	5	Apiaceae	<i>Scandix pecten-veneris</i>	<i>Scandix Pecten-Veneris</i> L.	Zühretarağı
54	5	Apiaceae	<i>Smyrnum connatum</i>	<i>Smyrnum Connatum</i> Boiss. & Kotschy	Yabanikereviz
55	5	Apiaceae	<i>Zosima absinthifolia</i>	<i>Zosima Absinthifolia</i> (Vent.) Link	Peynirotu
56	5	Apiaceae	<i>Zosima absinthifolia</i> Link	<i>Zosima Absinthifolia</i> (Vent.) Link	0/Peynirotu
57	6	Araceae	<i>Arum conophalloides</i> Kotschy ex Schott.	0	0
58	6	Araceae	<i>Arum dentructum</i> C.A. Mey. ex Schott var. <i>videscens</i> (Stapf.) K. Alpınar & Miller	0	0
59	6	Araceae	<i>Arum rupicola</i> var. <i>virescens</i>	<i>Arum Rupicola</i> Var. <i>Virescens</i> (Stapf) P.C.Boyce	0
60	6	Araceae	<i>Arum sp.R.</i> Mill.	0	0
61	7	Araliaceae	<i>Hedera helix</i>	<i>Hedera Helix</i> L.	Duvarsarmaşığı

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
62	7	Araliaceae	<i>Hedera helix L.</i>	<i>Hedera Helix L.</i>	0/Duvarsarmaşığ 1
63	8	Asparagaceae	<i>Asparagus acutifolius</i>	<i>Asparagus Acutifolius L.</i>	Tilkişen
64	8	Asparagaceae	<i>Polygonatum multiflorum</i>	<i>Polygonatum Multiflorum (L.) All.</i>	Mührüsüleyman
65	9	Aspleniaceae	<i>Asplenium scolopendrium</i>	<i>Asplenium Scolopendrium L.</i>	Geyikdili
66	9	Aspleniaceae	<i>Ceterach officinarum</i>	0	0
67	9	Aspleniaceae	<i>Ceterach officinarum DC.</i>	0	0
68	10	Asteraceae	<i>Achillea arabica</i>	<i>Achillea Arabica Kotsch</i>	Hanzabel
69	10	Asteraceae	<i>Achillea millefolium</i>	<i>Achillea Millefolium L.</i>	Civanperçemi
70	10	Asteraceae	<i>Achillea schischkinii</i>	<i>Achillea Schischkinii Sosn.</i>	Deli Civanperçemi
71	10	Asteraceae	<i>Achillea tenuifolia</i>	<i>Achillea Tenuifolia Lam.</i>	Çobankirpiği
72	10	Asteraceae	<i>Achillea tenuifolia Lam.</i>	<i>Achillea Tenuifolia Lam.</i>	0/Çobankirpiği
73	10	Asteraceae	<i>Anthemis cotula</i>	<i>Anthemis Cotula L.</i>	Hozançiçeği
74	10	Asteraceae	<i>Anthemis cotula L.</i>	<i>Anthemis Cotula L.</i>	0/ Hozançiçeği
75	10	Asteraceae	<i>Anthemis tinctoria L. var. tinctoria DC.</i>	0/ <i>Anthemis Tinctoria L.</i>	
76	10	Asteraceae	<i>Anthemis tinctoria L. var. tinctoria L.</i>	0/ <i>Anthemis Tinctoria L.</i>	
77	10	Asteraceae	<i>Arctium tomentosum Mill. var. glabrum (Koern.) Area.</i>	<i>Arctium Tomentosum Mill.</i>	Hanımyaması
78	10	Asteraceae	<i>Artemisia absinthium</i>	<i>Artemisia Absinthium L.</i>	Acı Pelin
79	10	Asteraceae	<i>Artemisia absinthium L.</i>	<i>Artemisia Absinthium L.</i>	0/Acı Pelin
80	10	Asteraceae	<i>Artemisia annua</i>	<i>Artemisia Annua L.</i>	Kâbesüpürgesi
81	10	Asteraceae	<i>Artemisia annua L.</i>	<i>Artemisia Annua L.</i>	0/ Kâbesüpürgesi
82	10	Asteraceae	<i>Artemisia chamaemelifolia</i>	<i>Artemisia Chamaemelifolia Vill.</i>	Köse Yavşan

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
83	10	Asteraceae	<i>Artemisia chamaemellifolia</i> Vill.	<i>Artemisia Chamaemellifolia</i> Vill.	0/Köse Yavşan
84	10	Asteraceae	<i>Artemisia santonicum</i> L.	<i>Artemisia Santonicum</i> L.	0/ Deniz Yavşanı
85	10	Asteraceae	<i>Artemisia vulgaris</i>	<i>Artemisia Vulgaris</i> L.	Kaba Yavşan
86	10	Asteraceae	<i>Artemisia vulgaris</i> L.	<i>Artemisia Vulgaris</i> L.	0/Kaba Yavşan
87	10	Asteraceae	<i>Carduus acanthoides</i>	<i>Carduus Acanthoides</i> L.	Sakadikeni
88	10	Asteraceae	<i>Carduus acanthoides</i> L. ssp. <i>acanthoides</i>	<i>Carduus Acanthoides</i> Subsp. <i>Acanthoides</i> L.	0/Sakadikeni
89	10	Asteraceae	<i>Carduus acanthoides</i> L. subsp. <i>acanthoides</i> E.	<i>Carduus Acanthoides</i> L.	0/Sakadikeni
90	10	Asteraceae	<i>Carduus nutans</i> L. subsp. <i>leiophyllus</i> (Petr.) Stoj. et Stef.	<i>Carduus Nutans</i> L./ <i>Carduus Nutans</i> Subsp. <i>Leiophyllus</i> (Petrovič) Stoj. & Stef.	0/ Kerbeş
91	10	Asteraceae	<i>Carduus nutans</i> ssp. <i>leiophyllus</i>	<i>Carduus Nutans</i> L./ <i>Carduus Nutans</i> Subsp. <i>Leiophyllus</i> (Petrovič) Stoj. & Stef.	0/ Kerbeş
92	10	Asteraceae	<i>Carduus pycnocephalus</i>	<i>Carduus Pycnocephalus</i> L.	Soymaç
93	10	Asteraceae	<i>Carduus pycnocephalus</i> L.	<i>Carduus Pycnocephalus</i> L.	0/ Soymaç
94	10	Asteraceae	<i>Centaurea benedicta</i>	0	0
95	10	Asteraceae	<i>Centaurea iberica</i>	<i>Centaurea Iberica</i> Trev. Ex Spreng.	Deligözdikeni
96	10	Asteraceae	<i>Centaurea virgata</i>	<i>Centaurea Virgata</i> Lam.	Acısüpürge
97	10	Asteraceae	<i>Centaurea virgata</i> Lam.	<i>Centaurea Virgata</i> Lam.	0/ Acısüpürge
98	10	Asteraceae	<i>Cichorium intybus</i>	<i>Cichorium İntybus</i> L.	Hindiba
99	10	Asteraceae	<i>Cichorium intybus</i> L.	<i>Cichorium İntybus</i> L.	0/Hindiba
100	10	Asteraceae	<i>Cirsium hypoleucum</i>	<i>Cirsium Hypoleucum</i> DC.	Vişnekangalı
101	10	Asteraceae	<i>Cirsium hypoleucum</i> DC.	<i>Cirsium Hypoleucum</i> DC.	0/ Vişnekangalı
102	10	Asteraceae	<i>Cirsium vulgare</i>	<i>Cirsium Vulgare</i> (Savi) Ten.	Yayginkangal
103	10	Asteraceae	<i>Cnicus benedictus</i> L. var. <i>benedictus</i>	<i>Cnicus Benedictus</i> L.	0/ Topdiken

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
104	10	Asteraceae	<i>Cnicus benedictus</i> <i>L.var.benedictus L.</i>	<i>Cnicus Benedictus L.</i>	0/ Topdiken
105	10	Asteraceae	<i>Cota austriaca</i>	<i>Cota Austriaca (Jacq.) Sch.Bip.</i>	Babuçça
106	10	Asteraceae	<i>Cota tinctoria</i>	<i>Cota Tinctoria (L.) J.Gay</i>	Boyacıpapatyası
107	10	Asteraceae	<i>Cota wiedemanniana</i>	<i>Cota Wiedemanniana (Fisch. & C.A.Mey.) Holub</i>	Bodur Babuçça
108	10	Asteraceae	<i>Cynara scolymus</i>	0	0
109	10	Asteraceae	<i>Filago arvensis</i>	<i>Filago Arvensis L.</i>	Keçetotu
110	10	Asteraceae	<i>Gundelia tournefortii</i>	<i>Gundelia Tournefortii L.</i>	Kenger
111	10	Asteraceae	<i>Gundelia tournefortii L. var. tourneforti</i>	<i>Gundelia Tournefortii Var. Tournefortii L.</i>	0/ Kenger
112	10	Asteraceae	<i>Helianthus tuberosus</i>	<i>Helianthus Tuberosus L.</i>	Yerelması
113	10	Asteraceae	<i>Helianthus tuberosus L.</i>	<i>Helianthus Tuberosus L.</i>	0/ Yerelması
114	10	Asteraceae	<i>Helichrysum arenarium (L.) Moench</i>	<i>Helichrysum Arenarium (L.) Moench</i>	0/Ölmezçiçek
115	10	Asteraceae	<i>Helichrysum armenium</i>	<i>Helichrysum Arenarium (L.) Moench</i>	0/Ölmezçiçek
116	10	Asteraceae	<i>Helichrysum plicatum DC. ssp. plicatum</i>	<i>Helichrysum Plicatum DC.</i>	0/ Mantuvar
117	10	Asteraceae	<i>Helichrysum plicatum DC.subsp.plicatum DC.</i>	<i>Helichrysum Plicatum DC.</i>	0/ Mantuvar
118	10	Asteraceae	<i>Helichrysum plicatum ssp. Plicatum</i>	<i>Helichrysum Plicatum Subsp. Plicatum DC.</i>	0/ Mantuvar
119	10	Asteraceae	<i>Helichrysum plicatum ssp. Pseudoplicatum</i>	<i>Helichrysum Plicatum Subsp. Pseudoplicatum (Nábělek) P.H.Davis & Kupicha</i>	0/Bozoğlan
120	10	Asteraceae	<i>Helichrysum rubicundum</i>	0	0
121	10	Asteraceae	<i>Jurinea moschus ssp. pinnatisecta</i>	0	0
122	10	Asteraceae	<i>Jurinella moschus (Habl.) Bobrov ssp. pinnatisecta (Boiss.) Danin & Davis</i>	0	0
123	10	Asteraceae	<i>Matricaria chamomilla</i>	<i>Matricaria Chamomilla L.</i>	Almanpapatyası
124	10	Asteraceae	<i>Matricaria chamomilla L.</i>	<i>Matricaria Chamomilla L.</i>	0/Almanpapatya sı

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
125	10	Asteraceae	<i>Matricaria chamomilla</i> L. var. <i>recutita</i> (L.) Grierson	<i>Matricaria Chamomilla</i> L.	0/Almanpapatya s1
126	10	Asteraceae	<i>Onopordum acanthium</i>	<i>Onopordum Acanthium</i> L.	Galagan
127	10	Asteraceae	<i>Onopordum acanthium</i> L.	<i>Onopordum Acanthium</i> L.	0/Galagan
128	10	Asteraceae	<i>Onopordum tauricum</i>	<i>Onopordum Tauricum</i> Willd.	Atdikeni
129	10	Asteraceae	<i>Onopordum tauricum</i> Willd	<i>Onopordum Tauricum</i> Willd.	0/Atdikeni
130	10	Asteraceae	<i>Scolymus hispanicus</i>	<i>Scolymus Hispanicus</i> L.	Şevketibostan
131	10	Asteraceae	<i>Scolymus hispanicus</i> L.	<i>Scolymus Hispanicus</i> L.	0/Şevketibostan
132	10	Asteraceae	<i>Scorzonera cinerea</i>	<i>Scorzonera Cinerea</i> Boiss.	Bozkonak
133	10	Asteraceae	<i>Scorzonera mollis</i> ssp. <i>Szovitzii</i>	<i>Scorzonera Mollis</i> Subsp. <i>Szowitzii</i> (DC.) D.F.Chamb.	0/ Goftigoda
134	10	Asteraceae	<i>Scorzonera semicana</i>	<i>Scorzonera Semicana</i> DC.	Kıvrım
135	10	Asteraceae	<i>Scorzonera semicana</i> DC.	<i>Scorzonera Semicana</i> DC.	0/Kıvrım
136	10	Asteraceae	<i>Tanacetum aureum</i>	<i>Tanacetum Aureum</i> (Lam.) Greuter, M.V.Agab. & Wagenitz	Ekşi Pireotu
137	10	Asteraceae	<i>Tanacetum polycephalum</i> ssp. <i>Argyrophyllum</i>	<i>Tanacetum Polycephalum</i> Subsp. <i>Argyrophyllum</i> (K.Koch) Podlech	Yalın Pireotu
138	10	Asteraceae	<i>Taraxacum campylodes</i>	0	0
139	10	Asteraceae	<i>Taraxacum farinosum</i>	<i>Taraxacum Farinosum</i> Hausskn. & Bornm. Ex Hand.-Mazz.	Cırtlık
140	10	Asteraceae	<i>Taraxacum hyberniforme</i> Soest.	<i>Taraxacum Hyberniforme</i> Soest	Marmaraçitlığı
141	10	Asteraceae	<i>Taraxacum macrolepium</i>	<i>Taraxacum Macrolepium</i> Schischk.	Karsçitlığı
142	10	Asteraceae	<i>Taraxacum macrolepium</i> Schischkin	<i>Taraxacum Macrolepium</i> Schischk.	0/Karsçitlığı
143	10	Asteraceae	<i>Taraxacum officinale</i> F.H. Wigg.	0	0
144	10	Asteraceae	<i>Taraxacum officinale</i> Webb.	0	0
145	10	Asteraceae	<i>Taraxacum stevenii</i>	<i>Taraxacum Stevenii</i> DC.	Gelingöbeği

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
146	10	Asteraceae	<i>Tripleurospermum parviflorum</i>	<i>Tripleurospermum Parviflorum</i> (Willd.) Pobed.	Beybunik
147	10	Asteraceae	<i>Xanthium strumarium</i>	<i>Xanthium Strumarium</i> L.	Koca Pıtrak
148	11	Berberidaceae	<i>Berberis crataegina</i>	<i>Berberis Crataegina</i> DC.	Karamuk
149	11	Berberidaceae	<i>Berberis crataegina</i> DC.	<i>Berberis Crataegina</i> DC.	0/ Karamuk
150	11	Berberidaceae	<i>Berberis integerrima</i>	<i>Berberis İntegerrima</i> Bunge	Sarıçalı
151	11	Berberidaceae	<i>Berberis integerrima</i> Bunge	<i>Berberis İntegerrima</i> Bunge	Sarıçalı
152	11	Berberidaceae	<i>Berberis vulgaris</i>	<i>Berberis Vulgaris</i>	Kızıl Karamuk
153	11	Berberidaceae	<i>Berberis vulgaris</i> L.	<i>Berberis Vulgaris</i>	0/ Kızıl Karamuk
154	11	Berberidaceae	<i>Bongardia chrysogonum</i>	<i>Bongardia Chrysogonum</i> (L.) Spach	Çatlakotu
155	11	Berberidaceae	<i>Bongardia chrysogonum</i> (L.) Spach.	<i>Bongardia Chrysogonum</i> (L.) Spach	0/Çatlakotu
156	12	Boraginaceae	<i>Anchusa azurea</i>	<i>Anchusa Azurea</i> Mill.	Sığırdili
157	12	Boraginaceae	<i>Anchusa undulata</i> ssp. <i>Hybrida</i>	0	0
158	13	Brassicaceae	<i>Brassica elongata</i>	<i>Brassica Elongata</i> Ehrh.	Uzun Şalgam
159	13	Brassicaceae	<i>Brassica nigra</i>	<i>Brassica Nigra</i> (L.) W.D.J.Koch	Karahardal
160	13	Brassicaceae	<i>Brassica nigra</i> (L.) Koch.	<i>Brassica Nigra</i> (L.) W.D.J.Koch	0/ Karahardal
161	13	Brassicaceae	<i>Brassica oleracea</i>	<i>Brassica Oleracea</i> L.	Lahana
162	13	Brassicaceae	<i>Capsella bursa-pastoris</i>	<i>Capsella Bursa-Pastoris</i> (L.) Medik.	Çobançantası
163	13	Brassicaceae	<i>Capsella bursa-pastoris</i> (L.) Medik.	<i>Capsella Bursa-Pastoris</i> (L.) Medik.	0/ Çobançantası
164	13	Brassicaceae	<i>Eruca vesicaria</i>	<i>Eruca Vesicaria</i>	Roka
165	13	Brassicaceae	<i>Lepidium sativum</i>	<i>Lepidium Sativum</i> L.	Tere
166	13	Brassicaceae	<i>Nasturtium officinale</i>	<i>Nasturtium Officinale</i> R.Br.	Suteresi

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
167	13	Brassicaceae	<i>Nasturtium officinale R. BR.</i>	<i>Nasturtium Officinale R.Br.</i>	0/Suteresi
168	13	Brassicaceae	<i>Raphanus raphanistrum</i>	<i>Raphanus Raphanistrum L.</i>	Eşek Turpu
169	13	Brassicaceae	<i>Sinapis alba</i>	<i>Sinapis Alba L.</i>	Mamanık
170	13	Brassicaceae	<i>Sinapis arvensis</i>	<i>Sinapis Arvensis L.</i>	Hardal
171	14	Capparaceae	<i>Capparis spinosa</i>	<i>Capparis Spinosa L.</i>	Kebere
172	15	Caprifoliaceae	<i>Dipsacus laciniatus</i>	<i>Dipsacus Laciniatus L.</i>	Fesçitarağı
173	16	Caryophyllaceae	<i>Dianthus carmelitarum</i>	<i>Dianthus Carmelitarum Reut. Ex Boiss.</i>	Samsu
174	17	Cistaceae	<i>Cistus creticus</i>	<i>Cistus Creticus L.</i>	Laden
175	17	Cistaceae	<i>Cistus laurifolius</i>	<i>Cistus Laurifolius L.</i>	Karağan
176	17	Cistaceae	<i>Cistus laurifolius L.</i>	<i>Cistus Laurifolius L.</i>	0/ Karağan
177	17	Cistaceae	<i>Cistus salviifolius</i>	<i>Cistus Salviifolius L.</i>	Kartli
178	18	Cornaceae	<i>Cornus mas</i>	<i>Cornus Mas L.</i>	Kızılcık
179	18	Cornaceae	<i>Cornus mas L.</i>	<i>Cornus Mas L.</i>	0/Kızılcık
180	19	Cucurbitaceae	<i>Cucumis sativus</i>	<i>Cucumis Sativus L.</i>	Hıyar
181	19	Cucurbitaceae	<i>Cucurbita moschata</i>	<i>Cucurbita Moschata Duchesne</i>	Bal Kabağı
182	19	Cucurbitaceae	<i>Cucurbita moschata Duch.</i>	<i>Cucurbita Moschata Duchesne</i>	Bal Kabağı
183	19	Cucurbitaceae	<i>Ecballium elaterium</i>	<i>Ecballium Elaterium (L.) A.Rich.</i>	Eşekhiyarı
184	19	Cucurbitaceae	<i>Momordica charantia</i>	<i>Momordica Charantia L.</i>	Kudretnarı
185	20	Cupressaceae	<i>Cupressus sempervirens</i>	<i>Cupressus Sempervirens L.</i>	Servi
186	20	Cupressaceae	<i>Cupressus sempervirens L.</i>	<i>Cupressus Sempervirens L.</i>	0/Servi
187	20	Cupressaceae	<i>Juniperus communis</i>	<i>Juniperus Communis L.</i>	Ardıç

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
188	20	Cupressaceae	<i>Juniperus drupacea</i>	<i>Juniperus Drupacea</i> Labill.	Andız
189	20	Cupressaceae	<i>Juniperus excelsa</i>	<i>Juniperus Excelsa</i> M.Bieb.	Boz Ardıç
190	20	Cupressaceae	<i>Juniperus foetidissima</i>	<i>Juniperus Foetidissima</i> Willd.	Kokar Ardıç
191	20	Cupressaceae	<i>Juniperus foetidissima</i> Willd.	<i>Juniperus Foetidissima</i> Willd.	Kokar Ardıç
192	20	Cupressaceae	<i>Juniperus oxycedrus</i>	<i>Juniperus Oxycedrus</i> L.	Katran Ardıcı
193	20	Cupressaceae	<i>Juniperus oxycedrus</i> L.	<i>Juniperus Oxycedrus</i> L.	0/Katran Ardıcı
194	20	Cupressaceae	<i>Juniperus oxycedrus</i> L. ssp. <i>oxycedrus</i>	<i>Juniperus Oxycedrus</i> Subsp. <i>Oxycedrus</i>	0/ Katranardıcı
195	20	Cupressaceae	<i>Juniperus oxycedrus</i> L. subsp. <i>Oxycedrus</i> L.	<i>Juniperus Oxycedrus</i> Subsp. <i>Oxycedrus</i>	0/ Katran Ardıcı
196	20	Cupressaceae	<i>Juniperus pachyphloe</i> (Torr.) Martinez	0	0
197	20	Cupressaceae	<i>Juniperus sabina</i>	<i>Juniperus Sabina</i> L.	Saçaçacı
198	20	Cupressaceae	<i>Juniperus sabina</i> L.	<i>Juniperus Sabina</i> L.	0/Saçaçacı
199	21	Dioscoreaceae	<i>Dioscorea communis</i>	<i>Dioscorea Communis</i> (L.) Caddick & Wilkin	Dolanbaç
200	22	Caprifoliaceae	<i>Dipsacus laciniatus</i> L.	<i>Dipsacus Laciniatus</i> L.	0/ Fesçitarağı
201	23	Ebenaceae	<i>Diospyros kaki</i>	<i>Diospyros Kaki</i> Thunb.	Trabzonhurması
202	24	Elaeagnaceae	<i>Elaeagnus angustifolia</i>	<i>Elaeagnus Angustifolia</i> L.	İğde
203	24	Elaeagnaceae	<i>Elaeagnus angustifolia</i> L.	<i>Elaeagnus Angustifolia</i> L.	0/ İğde
204	25	Equisetaceae	<i>Equisetum arvense</i>	<i>Equisetum Arvense</i> L.	Atkuyruğu
205	25	Equisetaceae	<i>Equisetum ramosissimum</i>	0	0
206	26	Ericaceae	<i>Arbutus andrachne</i>	<i>Arbutus Unedo</i> L.	Kocayemiş
207	26	Ericaceae	<i>Arbutus unedo</i>	<i>Vaccinium Myrtillus</i> L.	Ayıüzümü
208	26	Ericaceae	<i>Vaccinium myrtillus</i>	<i>Ricinus Communis</i> L.	Hintyağı

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
209	27	Euphorbiaceae	<i>Euphorbia rigida</i>	<i>Euphorbia Rigida M.Bieb.</i>	Sütleşen
210	27	Euphorbiaceae	<i>Euphorbia rigida Bieb</i>	<i>Euphorbia Rigida M.Bieb.</i>	0/Sütleşen
211	27	Euphorbiaceae	<i>Ricinus communis</i>	<i>Ricinus Communis L.</i>	Hintyağı
212	28	Fabaceae	<i>Astracantha gummiifera</i>	0	0
213	28	Fabaceae	<i>Astragalus brevicalyx</i>	0	0
214	28	Fabaceae	<i>Astragalus bustillosii</i>	0	0
215	28	Fabaceae	<i>Astragalus ceramicus var. Filifolius</i>	0	0
216	28	Fabaceae	<i>Astragalus gummiifer Lab.</i>	<i>Astragalus Gummiifer Labill.</i>	0/Sakızlı Geven
217	28	Fabaceae	<i>Castanea sativa</i>	<i>Castanea Sativa Mill.</i>	Kestane
218	28	Fabaceae	<i>Ceratonia siliqua</i>	<i>Ceratonia Siliqua L.</i>	Keçiboynuzu
219	28	Fabaceae	<i>Galega officinalis</i>	<i>Galega Officinalis L.</i>	Keçisedefi
220	28	Fabaceae	<i>Galega officinalis L.</i>	<i>Galega Officinalis L.</i>	0/Keçisedefi
221	28	Fabaceae	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	<i>Glycyrrhiza Glabra L.</i>	Meyan
222	28	Fabaceae	<i>Glycyrrhiza glabra L.</i>	<i>Glycyrrhiza Glabra L.</i>	0/ Meyan
223	28	Fabaceae	<i>Lathyrus sativus</i>	<i>Lathyrus Sativus L.</i>	Mürdümük
224	28	Fabaceae	<i>Lathyrus tuberosus</i>	<i>Lathyrus Tuberosus L.</i>	Koşkoz
225	28	Fabaceae	<i>Lathyrus tuberosus L.</i>	<i>Lathyrus Tuberosus L.</i>	0/ Koşkoz
226	28	Fabaceae	<i>Lupinus albus</i>	<i>Lupinus Albus L.</i>	Termiye
227	28	Fabaceae	<i>Lupinus albus L. ssp. albus</i>	<i>Lupinus Albus Subsp. Albus L.</i>	0/ Termiye
228	28	Fabaceae	<i>Lupinus angustifolius L.</i>	<i>Lupinus Angustifolius L.</i>	0/ Acıbakla
229	28	Fabaceae	<i>Lupinus angustifolius ssp. Angustifolius</i>	<i>Lupinus Angustifolius Subsp. Angustifolius L.</i>	0/ Acıbakla

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
230	28	Fabaceae	<i>Lupinus pilosus</i>	<i>Lupinus Pilosus L.</i>	Gâvurbaklası
231	28	Fabaceae	<i>Phaseolus vulgaris</i>	<i>Phaseolus Vulgaris L.</i>	Fasülye
232	28	Fabaceae	<i>Quercus brantii</i>	<i>Quercus Brantii Lindl.</i>	Kara Meşe
233	28	Fabaceae	<i>Quercus cerris</i>	<i>Quercus Cerris L.</i>	Saçlı Meşe
234	28	Fabaceae	<i>Quercus coccifera</i>	<i>Quercus Coccifera L.</i>	Kermes Meşesi
235	28	Fabaceae	<i>Quercus coccifera L.</i>	<i>Quercus Coccifera L.</i>	0/Kermes Meşesi
236	28	Fabaceae	<i>Quercus infectoria Olivier ssp. boissieri (Reuter) O. Schwarz</i>	<i>Quercus Infectoria Oliv.</i>	0/Mazı Meşesi
237	28	Fabaceae	<i>Quercus infectoria ssp. Veneris</i>	<i>Quercus Infectoria Subsp. Veneris (A.Kern.) Meikle</i>	0/Zindiyen
238	28	Fabaceae	<i>Quercus ithaburensis ssp. Macrolepis</i>	<i>Quercus Infectoria Oliv.</i>	0/Mazı Meşesi
239	28	Fabaceae	<i>Quercus petraea ssp. Pinnatiloba</i>	<i>Quercus Petraea Subsp. Pinnatiloba (K.Koch) Menitsky</i>	Koca Pelit
240	28	Fabaceae	<i>Quercus robur</i>	<i>Quercus Robur L.</i>	Saplı Meşe
241	28	Fabaceae	<i>Robinia pseudoacacia</i>	<i>Robinia Pseudoacacia L.</i>	Yalancıakasya
242	28	Fabaceae	<i>Robinia pseudoacacia L.</i>	<i>Robinia Pseudoacacia L.</i>	0/Yalancıakasya
243	28	Fabaceae	<i>Trigonella foenum-graecum</i>	<i>Trigonella Foenum-Graecum L.</i>	Çemen Otu
244	28	Fabaceae	<i>Trigonella foenum-graecum L.</i>	<i>Trigonella Foenum-Graecum L.</i>	0/Çemenotu
245	28	Fabaceae	<i>Vicia ervilia</i>	<i>Vicia Ervilia (L.) Willd.</i>	Küşne
246	28	Fabaceae	<i>Vicia ervilia (L.) Willd.</i>	<i>Vicia Ervilia (L.) Willd.</i>	0/Küşne
247	28	Fabaceae	<i>Vicia faba</i>	<i>Vicia Faba L.</i>	Bakla
248	29	Gentianaceae	<i>Centaurium erythraea</i>	<i>Centaurium Erythraea Rafn.</i>	Kırmızıkantaron
249	29	Gentianaceae	<i>Centaurium erythraea Rafn. ssp. erythraea</i>	<i>Centaurium Erythraea Rafn.</i>	Kırmızıkantaron
250	29	Gentianaceae	<i>Gentiana olivieri</i>	<i>Gentiana Olivieri Griseb.</i>	Afat

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
251	29	Gentianaceae	<i>Gentiana olivieri</i> Griseb.	<i>Gentiana Olivieri</i> Griseb.	0/Afat Otu
252	30	Geraniaceae	<i>Erodium cedrorum</i> ssp. <i>Salmoneum</i>	<i>Erodium Cedrorum</i> Subsp. <i>Salmoneum</i> (P.H.Davis & Roberts) P.H.Davis	0/Gül İğnelik
253	30	Geraniaceae	<i>Erodium cicutarium</i>	<i>Erodium Cicutarium</i> (L.) L Hér.	İğnelik
254	30	Geraniaceae	<i>Erodium gruinum</i>	<i>Erodium Gruinum</i> (L.) L Hér.	Kargadıdağı
255	30	Geraniaceae	<i>Erodium pelargoniflorum</i>	<i>Erodium Pelargoniflorum</i> Boiss. & Heldr.	Has İğnelik
256	30	Geraniaceae	<i>Geranium robertianum</i>	<i>Geranium Robertianum</i> L.	Dağ Itır
257	30	Geraniaceae	<i>Geranium robertianum</i> L.	<i>Geranium Robertianum</i> L.	0/Dağ Itır
258	30	Geraniaceae	<i>Geranium tuberosum</i>	<i>Geranium Tuberosum</i> L.	Çakmuz
259	30	Geraniaceae	<i>Pelargonium graveolens</i>	0	0
260	31	Hypericaceae	<i>Hypericum adenotrichum</i>	<i>Hypericum Adenotrichum</i> Spach	Kızılçikotu
261	31	Hypericaceae	<i>Hypericum empetrifolium</i>	<i>Hypericum Empetrifolium</i> Willd.	Çobanyapağı
262	31	Hypericaceae	<i>Hypericum perforatum</i>	<i>Hypericum Perforatum</i> L.	Kantaron
263	31	Hypericaceae	<i>Hypericum perforatum</i> L.	<i>Hypericum Perforatum</i> L.	0/Kantaron
264	31	Hypericaceae	<i>Hypericum scabrum</i>	<i>Hypericum Scabrum</i> L.	Karahasançayı
265	31	Hypericaceae	<i>Hypericum tetrapterum</i>	<i>Hypericum Tetrapterum</i> Fr.	Çizgili Kantaron
266	31	Hypericaceae	<i>Hypericum triquetrifolium</i>	<i>Hypericum Triquetrifolium</i> Turra	Pırpırotu
267	32	Juglandaceae	<i>Juglans regia</i>	<i>Juglans Regia</i> L.	Ceviz
268	32	Juglandaceae	<i>Juglans regia</i> L.	<i>Juglans Regia</i> L.	0/Ceviz
269	33	Lamiaceae	<i>Ajuga chamaepitys</i> ssp. <i>Chia</i>	<i>Ajuga Chamaepitys</i> Subsp. <i>Chia</i> (Schreb.) Arcang.	0/ Acıgıcı
270	33	Lamiaceae	<i>Lamium amplexicaule</i>	<i>Lamium Amplexicaule</i> L.	Baltutan
271	33	Lamiaceae	<i>Lavandula stoechas</i>	<i>Lavandula Stoechas</i> L.	Karabaş

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
272	33	Lamiaceae	<i>Lavandula stoechas</i> L.	<i>Lavandula Stoechas</i> L.	0/Karabaş
273	33	Lamiaceae	<i>Lavandula stoechas</i> L. subsp. <i>stoechas</i> L.	<i>Lavandula Stoechas</i> Subsp. <i>Stoechas</i> L.	0/Karabaş
274	33	Lamiaceae	<i>Linum hirsutum</i> L. subsp. <i>pseudoanatolicum</i> P.H. Davis	<i>Linum Hirsutum</i> Subsp. <i>Pseudoanatolicum</i> P.H. Davis	0/ Bozkır Keteni
275	33	Lamiaceae	<i>Melissa officinalis</i>	<i>Melissa Officinalis</i> L.	Oğulotu
276	33	Lamiaceae	<i>Melissa officinalis</i> L.	<i>Melissa Officinalis</i> L.	0/Oğulotu
277	33	Lamiaceae	<i>Melissa officinalis</i> L. ssp. <i>officinalis</i>	<i>Melissa Officinalis</i> Subsp. <i>Officinalis</i> L.	0/Oğulotu
278	33	Lamiaceae	<i>Melissa officinalis</i> L. subsp. <i>altissima</i> (SM.) Arcang.	<i>Melissa Officinalis</i> L.	0/Oğulotu
279	33	Lamiaceae	<i>Mentha aquatica</i>	<i>Mentha Aquatica</i> L.	Su Nanesi
280	33	Lamiaceae	<i>Mentha aquatica</i> L.	<i>Mentha Aquatica</i> L.	0/Su Nanesi
281	33	Lamiaceae	<i>Mentha longifolia</i>	<i>Mentha Longifolia</i> (L.) L.	Pünk
282	33	Lamiaceae	<i>Mentha pulegium</i>	<i>Mentha Pulegium</i> L.	Yarpuz
283	33	Lamiaceae	<i>Mentha spicata</i>	<i>Mentha Spicata</i> L.	Eşek Nanesi
284	33	Lamiaceae	<i>Mentha spicata</i> L. var. <i>L. spicata</i>	<i>Mentha Spicata</i> L.	0/Eşek Nanesi
285	33	Lamiaceae	<i>Micromeria cristata</i> ssp. <i>Orientalis</i>	<i>Micromeria Cristata</i> Subsp. <i>Orientalis</i> P.H. Davis	0/Kılıboğumcuk
286	33	Lamiaceae	<i>Micromeria juliana</i>	<i>Micromeria Juliana</i> (L.) Benth. Ex Rchb.	Topukçayı
287	33	Lamiaceae	<i>Ocimum basilicum</i>	<i>Ocimum Basilicum</i> L.	Fesleğen
288	33	Lamiaceae	<i>Origanum majorana</i>	<i>Origanum Majorana</i> L.	Mercanköşk
289	33	Lamiaceae	<i>Origanum majorana</i> L.	<i>Origanum Majorana</i> L.	0/Mercanköşk,
290	33	Lamiaceae	<i>Origanum onites</i>	<i>Origanum Onites</i> L.	Bilyalıkekik
291	33	Lamiaceae	<i>Origanum onites</i> L.	<i>Origanum Onites</i> L.	0/Bilyalıkekik
292	33	Lamiaceae	<i>Origanum vulgare</i> L. ssp. <i>gracile</i>	0	Kekik Otu, Keklik Otu, Ayaklı Kekik

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
293	33	Lamiaceae	<i>Origanum vulgare</i> L. ssp. <i>hirtum</i> (Link) Ietswaart	<i>Origanum Vulgare</i> L.// <i>Origanum Vulgare</i> Subsp. <i>Vulgare</i> L.	Karakınık
294	33	Lamiaceae	<i>Origanum vulgare</i> L. ssp. <i>vulgare</i>	<i>Origanum Vulgare</i> Subsp. <i>Vulgare</i> L.	Karakınık
295	33	Lamiaceae	<i>Origanum vulgare</i> L. subsp. <i>hirtum</i> (Link.) Ietswaart	<i>Origanum Vulgare</i> Subsp. <i>Gracile</i> (K.Koch) Ietsw.	Kuşzemulu
296	33	Lamiaceae	<i>Origanum vulgare</i> L. subsp. <i>vulgare</i> L.	<i>Origanum Vulgare</i> Subsp. <i>Vulgare</i> L.	Karakınık
297	33	Lamiaceae	<i>Origanum vulgare</i> ssp. <i>Gracile</i>	<i>Origanum Vulgare</i> L.	Karakınık
298	33	Lamiaceae	<i>Origanum vulgare</i> ssp. <i>Hirtum</i>	<i>Origanum Vulgare</i> L.// <i>Origanum Vulgare</i> Subsp. <i>Hirtum</i> (Link) Ietsw.	Karamercan
299	33	Lamiaceae	<i>Origanum vulgare</i> ssp. <i>Vulgare</i>	<i>Origanum Vulgare</i> Subsp. <i>Vulgare</i> L.	Karakınık
300	33	Lamiaceae	<i>Phlomis linearis</i>	<i>Phlomis Linearis</i> Boiss. & Balansa	Yaylaotu
301	33	Lamiaceae	<i>Rosmarinus officinalis</i>	<i>Rosmarinus Officinalis</i> L.	Biberiye
302	33	Lamiaceae	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	<i>Rosmarinus Officinalis</i> L.	0/Biberiye
303	33	Lamiaceae	<i>Salvia cyanescens</i>	<i>Salvia Cyanescens</i> Boiss. & Balansa	Mor Galabor
304	33	Lamiaceae	<i>Salvia fruticosa</i>	<i>Salvia Fruticosa</i> Mill.	Adaçayı
305	33	Lamiaceae	<i>Salvia hydrangea</i>	<i>Salvia Hydrangea</i> DC. Ex Benth.	Koç Şalba
306	33	Lamiaceae	<i>Salvia multicaulis</i>	<i>Salvia Multicaulis</i> Vahl	Kürtreyhanı
307	33	Lamiaceae	<i>Salvia multicaulis</i> Vahl	<i>Salvia Multicaulis</i> Vahl	0/Kürtreyhanı
308	33	Lamiaceae	<i>Salvia officinalis</i>	0	0
309	33	Lamiaceae	<i>Salvia virgata</i>	<i>Salvia Virgata</i> Jacq.	Fatmanaotu
310	33	Lamiaceae	<i>Satureja cuneifolia</i>	<i>Satureja Cuneifolia</i> Ten.	Kayakekiği
311	33	Lamiaceae	<i>Satureja thymbra</i>	<i>Satureja Thymbra</i> L.	Halilibrahimzahteri
312	33	Lamiaceae	<i>Sideritis congesta</i>	<i>Sideritis Congesta</i> P.H.Davis & Hub.-Mor.	Başakçayı
313	33	Lamiaceae	<i>Sideritis lanata</i>	<i>Sideritis Lanata</i> L.	İpekçayı

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
314	33	Lamiaceae	<i>Sideritis perfoliata</i>	<i>Sideritis Perfoliata L.</i>	Fincançayı
315	33	Lamiaceae	<i>Stachys annua</i>	<i>Stachys Annua (L.) L.</i>	Hacıosmanotu
316	33	Lamiaceae	<i>Stachys annua (L.) L. ssp. annua var. lycaonica Battacharjee</i>	<i>Stachys Annua (L.) L.</i>	0/ Hacıosmanotu
317	33	Lamiaceae	<i>Stachys annua (L.) L. subsp. annua (L.) L. var. lycaonica Battacharjee</i>	<i>Stachys Annua (L.) L.</i>	0/ Hacıosmanotu
318	33	Lamiaceae	<i>Stachys cretica</i>	<i>Stachys Cretica L.</i>	Deliçay
319	33	Lamiaceae	<i>Teucrium chamaedrys L. ssp. tauricolum Rech. fil.</i>	<i>Teucrium Chamaedrys L.</i>	0/ Kısamahmut
320	33	Lamiaceae	<i>Teucrium chamaedrys ssp. Chamaedrys</i>	<i>Teucrium Chamaedrys Subsp. Chamaedrys</i>	0/ Kısamahmut
321	33	Lamiaceae	<i>Teucrium chamaedrys ssp. Lydium</i>	<i>Teucrium Chamaedrys Subsp. Lydium O. Schwarz</i>	0/Bodurmahmut
322	33	Lamiaceae	<i>Teucrium chamaedrys ssp. Sinuatum</i>	<i>Teucrium Chamaedrys Subsp. Sinuatum (Celak.) Rech.F.</i>	0/ Sancıotu
323	33	Lamiaceae	<i>Teucrium chamaedrys ssp. Tauricola</i>	<i>Teucrium Chamaedrys Subsp. Tauricola Rech.F.</i>	0/ Çobansargısı
324	33	Lamiaceae	<i>Teucrium polium</i>	<i>Teucrium Polium L.</i>	Acıyavşan
325	33	Lamiaceae	<i>Teucrium polium L.</i>	<i>Teucrium Polium L.</i>	0/ Acıyavşan
326	33	Lamiaceae	<i>Thymbra capitata</i>	<i>Thymbra Capitata (L.) Cav.</i>	Acıkekik
327	33	Lamiaceae	<i>Thymbra spicata</i>	<i>Thymbra Spicata L.</i>	Zahter
328	33	Lamiaceae	<i>Thymbra spicata L.</i>	<i>Thymbra Spicata L.</i>	0// Zahter
329	33	Lamiaceae	<i>Thymbra spicata L. var. spicata</i>	<i>Thymbra Spicata L.</i>	0// Zahter
330	33	Lamiaceae	<i>Thymus cilicicus</i>	<i>Thymus Cilicicus Boiss. & Balansa</i>	Kılçıkkekiği
331	33	Lamiaceae	<i>Thymus fallax</i>	<i>Thymus Fallax Fisch. & C.A.Mey.</i>	Catri
332	33	Lamiaceae	<i>Thymus fallax Fisch. & Mey</i>	<i>Thymus Fallax Fisch. & C.A.Mey.</i>	0/ Catri
333	33	Lamiaceae	<i>Thymus kotschyanus Boiss. & Hohen. var. glabrescens Boiss</i>	<i>Thymus Kotschyanus Boiss. & Hohen.</i>	0/ Kekik
334	33	Lamiaceae	<i>Thymus kotschyanus Boiss. & Hohen. var. Kotschyanus</i>	<i>Thymus Kotschyanus Boiss. & Hohen.</i>	0/ Kekik

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
335	33	Lamiaceae	<i>Thymus kotschyanus</i> ssp. <i>Kotschyanus</i>	<i>Thymus Kotschyanus</i> Subsp. <i>Kotschyanus</i> Boiss. & Hohen.	0/ Kekik
336	33	Lamiaceae	<i>Thymus leucostomus</i>	<i>Thymus Leucostomus</i> Hausskn. & Velen.	Ana Kekik
337	33	Lamiaceae	<i>Thymus longicaulis</i> C. Presl ssp. <i>longicaulis</i> var. <i>subisophyllus</i> (Borbas) J alas	<i>Thymus Longicaulis</i> C.Presl	0/ Dağkekiği
338	33	Lamiaceae	<i>Thymus longicaulis</i> C. Presl.subsp. <i>longicaulis</i> C. Presl.var. <i>subisophyllus</i> (Borbas.)	<i>Thymus Longicaulis</i> C.Presl	0/ Dağkekiği
339	33	Lamiaceae	<i>Thymus longicaulis</i> ssp. <i>Chaubardii</i>	<i>Thymus Longicaulis</i> Subsp. <i>Chaubardii</i> (Rchb.F.) J alas	0/ Dağkekiği
340	33	Lamiaceae	<i>Thymus nummularius</i>	<i>Thymus Nummularius</i> M.Bieb.	Limonkekiği
341	33	Lamiaceae	<i>Thymus praecox</i> Opiz ssp. <i>skorpilii</i> (Velen.) J alas var. <i>scorpilii</i>	<i>Thymus Praecox</i> Opiz	0/Yaylakekiği
342	33	Lamiaceae	<i>Thymus praecox</i> ssp. <i>Jankae</i>	<i>Thymus Praecox</i> Opiz	0/Yaylakekiği
343	33	Lamiaceae	<i>Thymus sipyleus</i>	<i>Thymus Sipyleus</i> Boiss.	0/ Sipilkekiği
344	33	Lamiaceae	<i>Thymus sipyleus</i> Boiss. ssp. <i>rosulans</i> (Borbás) J alas	<i>Thymus Sipyleus</i> Boiss.	0/ Sipilkekiği
345	33	Lamiaceae	<i>Thymus</i> sp.	0	0
346	33	Lamiaceae	<i>Thymus zygioides</i>	<i>Thymus Zygioides</i> Griseb.	Bodurkekiği
347	33	Lamiaceae	<i>Thymus zygioides</i> Griseb	<i>Thymus Zygioides</i> Griseb.	0/ Bodurkekiği
348	33	Lamiaceae	<i>Thymus zygioides</i> Griseb. var. <i>lycaonicus</i> (Čelak.) Ronniger	<i>Thymus Zygioides</i> Griseb.	0/ Bodurkekiği
349	33	Lamiaceae	<i>Thymus zygioides</i> Griseb. var. <i>zygioides</i>	<i>Thymus Zygioides</i> Griseb.	0/ Bodurkekiği
350	33	Lamiaceae	<i>Thymus zygioides</i> Griseb.var. <i>lycaonicus</i> (Čelak.) Ronn.	<i>Thymus Zygioides</i> Griseb.	0/ Bodurkekiği
351	33	Lamiaceae	<i>Thymussipyleus</i> Boiss.subsp. <i>rosulans</i> (Borbas.)	0	0
352	33	Lamiaceae	<i>Vitex agnus-castus</i>	<i>Vitex Agnus-Castus</i> L.	Hayıt
353	33	Lamiaceae	<i>Vitex agnus-castus</i> L.	<i>Vitex Agnus-Castus</i> L.	0/Hayıt
354	34	Lauraceae	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	0	0

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
355	34	Lauraceae	<i>Laurus nobilis</i>	<i>Laurus Nobilis L.</i>	Defne
356	34	Lauraceae	<i>Laurus nobilis L.</i>	<i>Laurus Nobilis L.</i>	0/ Defne
357	34	Linaceae	<i>Linum hirsutum</i>	<i>Linum Hirsutum L.</i>	Saçlı Keten
358	34	Linaceae	<i>Linum tenuifolium</i>	<i>Linum Tenuifolium L.</i>	Narin Keten
359	34	Linaceae	<i>Linum tenuifolium L.</i>	<i>Linum Tenuifolium L.</i>	0/Narin Keten
360	34	Linaceae	<i>Linum usitatissimum</i>	<i>Linum Usitatissimum L.</i>	Keten
361	34	Linaceae	<i>Linum usitatissimum L.</i>	<i>Linum Usitatissimum L.</i>	0/Keten
362	35	Loranthaceae	<i>Viscum album L. ssp. album</i>	<i>Viscum Album L.//Viscum Album Subsp. Album L.</i>	0/Ökseotu
363	35	Loranthaceae	<i>Viscum album L. subsp. album L.</i>	<i>Viscum Album L.//Viscum Album Subsp. Album L.</i>	0/Ökseotu
364	35	Loranthaceae	<i>Viscum album L. subsp. austriacum (Wiesb.) Vollm.</i>	<i>Viscum Album L.//Viscum Album Subsp. Album L.</i>	0/Ökseotu
365	36	Lythraceae	<i>Punica granatum</i>	<i>Punica Granatum L.</i>	Nar
366	37	Malvaceae	<i>Abelmoschus esculentus</i>	<i>Abelmoschus Esculentus (L.) Moench</i>	Bamya
367	37	Malvaceae	<i>Hibiscus esculentus L.</i>	<i>Hibiscus Esculentus L.</i>	0/
368	37	Malvaceae	<i>Malva neglecta</i>	<i>Malva Neglecta Wallr.</i>	0/Çobançöreği
369	37	Malvaceae	<i>Malva neglecta Wallr</i>	0	0
370	37	Malvaceae	<i>Malva sylvestris</i>	<i>Malva Sylvestris L.</i>	Ebegümeci
371	37	Malvaceae	<i>Malva sylvestris L.</i>	<i>Malva Sylvestris L.</i>	0/Ebegümeci
372	38	Moraceae	<i>Ficus carica</i>	<i>Ficus Carica L.</i>	İncir
373	38	Moraceae	<i>Ficus carica L.</i>	<i>Ficus Carica L.</i>	0/İncir
374	38	Moraceae	<i>Morus alba</i>	<i>Morus Alba L.</i>	Ak Dut
375	38	Moraceae	<i>Morus alba L.</i>	<i>Morus Alba L.</i>	0/Ak Dut

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
376	38	Moraceae	<i>Morus nigra</i>	<i>Morus Nigra L.</i>	Kara Dut
377	38	Moraceae	<i>Morus nigra L.</i>	<i>Morus Nigra L.</i>	0/Kara Dut
378	38	Moraceae	<i>Morus rubra</i>	<i>Morus Rubra L.</i>	Mor Dut
379	38	Moraceae	<i>Morus rubra L.</i>	<i>Morus Rubra L.</i>	0/Kara Dut
380	39	Myrtaceae	<i>Eucalyptus camaldulensis</i>	<i>Eucalyptus Camaldulensis Dehnh.</i>	Sıtma ağacı
381	39	Myrtaceae	<i>Myrtus communis</i>	<i>Myrtus Communis L.</i>	Mersin
382	39	Myrtaceae	<i>Myrtus communis L.</i>	<i>Myrtus Communis L.</i>	0/ Mersin
383	39	Myrtaceae	<i>Myrtus communis L. ssp. communis</i>	<i>Myrtus Communis Subsp. Communis L.</i>	0/ Mersin
384	39	Myrtaceae	<i>Myrtus communis L. subsp. communis L.</i>	<i>Myrtus Communis Subsp. Communis L.</i>	0/ Mersin
385	40	Oleaceae	<i>Jasminum officinale</i>	<i>Jasminum Officinale L.</i>	Yasemin
386	40	Oleaceae	<i>Olea europaea</i>	<i>Olea Europaea L.</i>	Zeytin
387	40	Oleaceae	<i>Olea europaea L.</i>	<i>Olea Europaea L.</i>	0/Zeytin
388	40	Oleaceae	<i>Olea europaea L. var. europaea</i>	<i>Olea Europaea L.</i>	0/Zeytin
389	40	Oleaceae	<i>Olea europaea L. var. Europaea L.</i>	<i>Olea Europaea L.</i>	0/Zeytin
390	40	Oleaceae	<i>Phillyrea latifolia</i>	<i>Phillyrea Latifolia L.</i>	Akçakesme
391	40	Oleaceae	<i>Phillyrea latifolia L.</i>	<i>Phillyrea Latifolia L.</i>	0/Akçakesme
392	41	Orchidaceae	<i>Orchis simia</i>	<i>Orchis Simia Lam.</i>	Saleppüskülü
393	41	Orchidaceae	<i>Orchis simia Lam.</i>	<i>Orchis Simia Lam.</i>	0/Saleppüskülü
394	42	Paeoniaceae	<i>Paeonia arietina</i>	<i>Paeonia Arietina G.Anderson</i>	Şakayık
395	42	Paeoniaceae	<i>Paeonia mascula (L.) Miller subsp. arietina (Anders.) Cullen & Heywood</i>	<i>Paeonia Mascula (L.) Mill.</i>	Ayığülü
396	43	Papaveraceae	<i>Fumaria officinalis</i>	<i>Fumaria Officinalis L.</i>	Şahtere

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
397	43	Papaveraceae	<i>Papaver argemone</i>	<i>Papaver Argemone L.</i>	Kumhaşhaşı
398	43	Papaveraceae	<i>Papaver dubium ssp. Lecoqii</i>	<i>Papaver Dubium L./Papaver Dubium Subsp. Lecoqii Lamotte</i>	Sabuncuk
399	43	Papaveraceae	<i>Papaver rhoeas</i>	<i>Papaver Rhoeas L.</i>	Gelincik
400	43	Papaveraceae	<i>Papaver rhoeas L.</i>	<i>Papaver Rhoeas L.</i>	0/Gelincik
401	44	Pedaliaceae	<i>Sesamum indicum</i>	<i>Sesamum Indicum L.</i>	Susam
402	44	Pedaliaceae	<i>Sesamum indicum L.</i>	<i>Sesamum Indicum L.</i>	0/ Susam
403	45	Pinaceae	<i>Cedrus libani</i>	<i>Cedrus Libani A.Rich.</i>	Katranağacı
404	45	Pinaceae	<i>Cedrus libani A. Rich.</i>	<i>Cedrus Libani A.Rich.</i>	0/Katranağacı
405	45	Pinaceae	<i>Pinus brutia</i>	<i>Pinus Brutia Ten.</i>	Kızılçam
406	45	Pinaceae	<i>Pinus brutia Ten.</i>	<i>Pinus Brutia Ten.</i>	Kızılçam
407	45	Pinaceae	<i>Pinus nigra Arn. ssp. pallasiana</i>	<i>Pinus Nigra J.F.Arnold</i>	Kara Çam
408	45	Pinaceae	<i>Pinus nigra ssp. Pallasiana</i>	<i>Pinus Nigra Subsp. Pallasiana (Lamb.) Holmboe</i>	Kara Çam
409	45	Pinaceae	<i>Pinus sylvestris</i>	<i>Pinus Sylvestris L.</i>	Sarı Çam
410	45	Pinaceae	<i>Pinus sylvestris L.</i>	<i>Pinus Sylvestris L.</i>	0/ Sarı Çam
411	46	Plantaginaceae	<i>Plantago lanceolata</i>	<i>Plantago Lanceolata L.</i>	Damarlıca
412	46	Plantaginaceae	<i>Plantago lanceolata L.</i>	<i>Plantago Lanceolata L.</i>	0/ Damarlıca
413	46	Plantaginaceae	<i>Plantago major L. ssp. major</i>	<i>Plantago Major Subsp. Major L.</i>	Sinirotu
414	46	Plantaginaceae	<i>Plantago major L.subsp.indermidia (Gilib.) Lange</i>	<i>Plantago Major Subsp. Intermedia (Gilib.) Lange</i>	0/Yedi Damarotu
415	46	Plantaginaceae	<i>Plantago major L. subsp.major L.</i>	<i>Plantago Major Subsp. Major L.</i>	0/Sinirotu
416	46	Plantaginaceae	<i>Plantago major ssp. Intermedia</i>	<i>Plantago Major Subsp. Intermedia (Gilib.) Lange</i>	0/Yedi Damarotu
417	46	Plantaginaceae	<i>Plantago major ssp. Major</i>	<i>Plantago Major Subsp. Major L.</i>	0/Sinirotu

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
418	47	Platanaceae	<i>Platanus orientalis</i>	<i>Platanus Orientalis L.</i>	Çınar
419	47	Platanaceae	<i>Platanus orientalis L.</i>	<i>Platanus Orientalis L.</i>	0/Çınar
420	48	Poaceae	<i>Agropyron repens (L.) P. Beauv</i>	0	0
421	48	Poaceae	<i>Agropyron repens L.</i>	0	0
422	48	Poaceae	<i>Avena barbata</i>	<i>Avena Barbata Pott Ex Link</i>	Narin Yulaf
423	48	Poaceae	<i>Avena sativa</i>	<i>Avena Sativa L.</i>	Yulaf
424	48	Poaceae	<i>Cynodon dactylon</i>	<i>Cynodon Dactylon (L.) Pers.</i>	Köpekdişi
425	48	Poaceae	<i>Elymus repens</i>	<i>Elymus Repens (L.) Gould</i>	Sabankıran
426	48	Poaceae	<i>Hordeum vulgare</i>	<i>Hordeum Vulgare L.</i>	Arpa
427	49	Polygonaceae	<i>Polygonum cognatum</i>	<i>Polygonum Cognatum Meissn.</i>	Madımak
428	49	Polygonaceae	<i>Polygonum cognatum Meissn.</i>	<i>Polygonum Cognatum Meissn.</i>	0/Madımak
429	49	Polygonaceae	<i>Rheum ribes</i>	<i>Rheum Ribes L.</i>	Işgın
430	49	Polygonaceae	<i>Rheum ribes L.</i>	<i>Rheum Ribes L.</i>	0/Işgın
431	49	Polygonaceae	<i>Rumex acetosella</i>	<i>Rumex Acetosella L.</i>	Kuzukulağı
432	49	Polygonaceae	<i>Rumex acetosella L.</i>	<i>Rumex Acetosella L.</i>	0/ Kuzukulağı
433	49	Polygonaceae	<i>Rumex conglomeratus Murr.</i>	<i>Rumex Conglomeratus Murray</i>	Ekşikulak
434	49	Polygonaceae	<i>Rumex crispus</i>	<i>Rumex Crispus L.</i>	Labada
435	49	Polygonaceae	<i>Rumex crispus L.</i>	<i>Rumex Crispus L.</i>	0/ Labada
436	49	Polygonaceae	<i>Rumex pulcher</i>	<i>Rumex Pulcher L.</i>	Ekşilik
437	49	Polygonaceae	<i>Rumex pulcher L.</i>	<i>Rumex Pulcher L.</i>	0/Ekşilik
438	49	Polygonaceae	<i>Rumex scutatus</i>	<i>Rumex Scutatus L.</i>	Ekşimen

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
439	49	Polygonaceae	<i>Rumex scutatus L.</i>	<i>Rumex Scutatus L.</i>	0/Ekşimen
440	49	Polygonaceae	<i>Rumex sp.</i>	0	Efelek, Labada
441	49	Polygonaceae	<i>Rumex tuberosus</i>	<i>Rumex Tuberosus L.</i>	Kuzukıkırdağı
442	49	Polygonaceae	<i>Rumex tuberosus L.</i>	<i>Rumex Tuberosus L.</i>	0/ Kuzukıkırdağı
443	49	Polygonaceae	<i>Rumex tuberosus L. ssp. tuberosus</i>	<i>Rumex Tuberosus Subsp. Tuberosus L.</i>	0/ Kuzukıkırdağı
444	49	Polygonaceae	<i>Rumex tuberosus L. subsp.tuberosus</i>	<i>Rumex Tuberosus Subsp. Tuberosus L.</i>	0/ Kuzukıkırdağı
445	50	Portulacaceae	<i>Portulaca oleracea</i>	<i>Portulaca Oleracea L.</i>	Semizotu
446	50	Portulacaceae	<i>Portulaca oleracea L.</i>	<i>Portulaca Oleracea L.</i>	0/Semizotu
447	51	Punicaceae	<i>Punica granatum L.</i>	<i>Punica Granatum L.</i>	0/Nar
448	52	Ranunculaceae	<i>Nigella sativa</i>	<i>Nigella Sativa L.</i>	Çörekotu
449	52	Ranunculaceae	<i>Nigella segetalis</i>	<i>Nigella Segetalis M.Bieb.</i>	Kara Çörekotu
450	52	Ranunculaceae	<i>Nigella segetalis Bieb.</i>	<i>Nigella Segetalis M.Bieb.</i>	0/Kara Çörekotu
451	53	Rhamnaceae	<i>Paliurus spina-christi</i>	<i>Paliurus Spina-Christi P. Mill.</i>	Karaçalı
452	53	Rhamnaceae	<i>Paliurus spina-christi Mill.</i>	<i>Paliurus Spina-Christi P. Mill.</i>	0/ Karaçalı
453	53	Rhamnaceae	<i>Paliurus spina-christi Miller</i>	<i>Paliurus Spina-Christi P. Mill.</i>	0/ Karaçalı
454	53	Rhamnaceae	<i>Rhamnus lycioides ssp. Oleoides</i>	<i>Rhamnus Lycioides Subsp. Oleoides (L.) Jahandiez & Maire</i>	0/Top Cehri
455	53	Rhamnaceae	<i>Ziziphus jujuba</i>	<i>Ziziphus Jujuba Mill.</i>	Hünnap
456	53	Rhamnaceae	<i>Zizyphus jujuba Mill.</i>	<i>Ziziphus Jujuba Mill.</i>	0/Hünnap
457	53	Rhamnaceae	<i>Zizyphus jujuba Miller</i>	<i>Ziziphus Jujuba Mill.</i>	0/Günnap, Hünnap
458	54	Rosaceae	<i>Alchemilla compactilis</i>	<i>Alchemilla Compactilis Juz.</i>	Aslanpençesi
459	54	Rosaceae	<i>Amygdalus communis L.</i>	<i>Amygdalus Communis L.</i>	0/Badem,

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
460	54	Rosaceae	<i>Amygdalus orientalis</i> Miller	<i>Amygdalus Orientalis</i> Mill.	Payam
461	54	Rosaceae	<i>Cerasus mahaleb</i> (L.) Mill.	<i>Cerasus Mahaleb</i> (L.) Mill.	0/Mahlep
462	54	Rosaceae	<i>Cerasus mahaleb</i> (L.) Mill. var. <i>mahaleb</i>	<i>Cerasus Mahaleb</i> (L.) Mill.	0/Mahlep
463	54	Rosaceae	<i>Cerasus vulgaris</i> Miller	<i>Cerasus Vulgaris</i> Mill.	Vişne
464	54	Rosaceae	<i>Cotoneaster nummularia</i> Fisch. & C.A.Mey.	0	0
465	54	Rosaceae	<i>Cotoneaster nummularius</i>	<i>Cotoneaster Nummularius</i> Fisch. & C.A.Mey.	Dağmuşmulası
466	54	Rosaceae	<i>Crataegus aronia</i> (L.) Bosc. ex DC. var. <i>aronia</i>	0	0
467	54	Rosaceae	<i>Crataegus azoralus</i> var. <i>Aronia</i>	0	0
468	54	Rosaceae	<i>Crataegus meyeri</i>	<i>Crataegus Meyeri</i> Pojark.	Roğuk
469	54	Rosaceae	<i>Crataegus meyeri</i> Pojark.	<i>Crataegus Meyeri</i> Pojark.	0/ Roğuk
470	54	Rosaceae	<i>Crataegus monogyna</i>	<i>Crataegus Monogyna</i> Jacq.	Yemişen
471	54	Rosaceae	<i>Crataegus monogyna</i> Jacq.	<i>Crataegus Monogyna</i> Jacq.	0/ Yemişen
472	54	Rosaceae	<i>Crataegus orientalis</i> ssp. <i>Orientalis</i>	<i>Crataegus Orientalis</i> Subsp. <i>Orientalis</i>	Alıç
473	54	Rosaceae	<i>Crataegus orientalis</i> ssp. <i>Szovitsii</i>	<i>Crataegus Orientalis</i> Subsp. <i>Szovitsii</i> (Pojark.) K.I.Chr.	Koyun Alıcı
474	54	Rosaceae	<i>Crataegus tanacetifolia</i>	<i>Crataegus Tanacetifolia</i> (Poir.) Pers.	Kotan Alıcı
475	54	Rosaceae	<i>Crataegus tanacetifolia</i> (Lam.) Pers	<i>Crataegus Tanacetifolia</i> (Poir.) Pers.	Kotan Alıcı
476	54	Rosaceae	<i>Cydonia oblonga</i>	<i>Cydonia Oblonga</i> Mill.	Ayva
477	54	Rosaceae	<i>Cydonia oblonga</i> Mill.	<i>Donia Oblonga</i> Mill.	0/Ayva
478	54	Rosaceae	<i>Cydonia oblonga</i> Miller	<i>Cydonia Oblonga</i> Mill.	0/Ayva
479	54	Rosaceae	<i>Eriobotrya japonica</i>	<i>Eriobotrya Japonica</i> (Thunb.) Lindl.	Yenidünya
480	54	Rosaceae	<i>Fragaria vesca</i>	<i>Fragaria Vesca</i> L.	Dağ Çileği

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
481	54	Rosaceae	<i>Fragaria vesca L.</i>	<i>Fragaria Vesca L.</i>	0/Dağ Çileği
482	54	Rosaceae	<i>Fragaria viridis</i>	<i>Fragaria Viridis Duchesne</i>	Yer Çileği
483	54	Rosaceae	<i>Fragaria viridis Duch.</i>	<i>Fragaria Viridis Subsp. Viridis Ducheste</i>	Yer Çileği
484	54	Rosaceae	<i>Laurocerasus officinalis Roem.</i>	<i>Laurocerasus Officinalis M.Roem.</i>	0/Karayemiş
485	54	Rosaceae	<i>Laurocerasus officinalis Roemer</i>	<i>Laurocerasus Officinalis M.Roem.</i>	0/Karayemiş
486	54	Rosaceae	<i>Malus domestica</i>	0	
487	54	Rosaceae	<i>Malus pumila</i>	<i>Malus Pumila Mill.</i>	Elma
488	54	Rosaceae	<i>Malus sylvestris Mill.subsp.orientalis (A. Uglitzk) Browicz</i>	<i>Malus Sylvestris (L.) Mill.</i>	0/Yaban Elması
489	54	Rosaceae	<i>Malus sylvestris Miller ssp. orientalis (A. Uglitzkich) Browicz var. orientalis</i>	<i>Malus Sylvestris (L.) Mill.</i>	0/Yaban Elması
490	54	Rosaceae	<i>Malus sylvestris ssp. orientalis var. Orientalis</i>	<i>Malus Sylvestris Subsp. Orientalis Var. Orientalis (Uglitzk.) Browicz</i>	0/Acı Elma
491	54	Rosaceae	<i>Mespilus germanica</i>	<i>Mespilus Germanica L.</i>	Muşmula
492	54	Rosaceae	<i>Mespilus germanica L.</i>	<i>Mespilus Germanica L.</i>	0/Muşmula
493	54	Rosaceae	<i>Prunus armeniaca</i>	0	////
494	54	Rosaceae	<i>Prunus avium</i>	0	
495	54	Rosaceae	<i>Prunus cerasus</i>	0	Eşisimler Kısımında İsmi Var
496	54	Rosaceae	<i>Prunus cocomilia</i>	<i>Prunus Cocomilia Ten.</i>	Dağ Eriği
497	54	Rosaceae	<i>Prunus divaricata Ledeb. ssp. ursina (Kotschy) Browicz</i>	<i>Prunus Divaricata Ledeb.</i>	0/ Yunus Eriği
498	54	Rosaceae	<i>Prunus divaricata Ledeb. subsp.ursina (Kotschy) Browicz</i>	<i>Prunus Divaricata Ledeb.</i>	0/ Yunus Eriği
499	54	Rosaceae	<i>Prunus divaricata var. Divaricata</i>	<i>Prunus Divaricata Ledeb.</i>	0/ Yunus Eriği
500	54	Rosaceae	<i>Prunus dulcis</i>	0	0

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
501	54	Rosaceae	<i>Prunus laurocerasus</i>	0	0
502	54	Rosaceae	<i>Prunus mahaleb</i>	0	0
503	54	Rosaceae	<i>Prunus orientalis</i>	0	0
504	54	Rosaceae	<i>Prunus persica</i>	0	0
505	54	Rosaceae	<i>Prunus spinosa</i> L. subsp. <i>dasyphylla</i> (Schur.) Domin.	<i>Prunus Spinosa</i> L.	0/Çakal Eriği
506	54	Rosaceae	<i>Prunus spinosa</i> ssp. <i>Dasphylla</i>	<i>Prunus Spinosa</i> L.	0/Çakal Eriği
507	54	Rosaceae	<i>Pyrus amygdaliformis</i> var. <i>Amygdaliformis</i>	<i>Pyrus Amygdaliformis</i> Var. <i>Amygdaliformis</i> Vill.	0/Çöğür Armudu
508	54	Rosaceae	<i>Pyrus amygdaliformis</i> var. <i>Lanceolata</i>	<i>Pyrus Amygdaliformis</i> Var. <i>Lanceolata</i> Diap.	0
509	54	Rosaceae	<i>Pyrus amygdaliformis</i> Vill. var. <i>amygdaliformis</i>	<i>Pyrus Amygdaliformis</i> Vill.	0/Çöğür Armudu
510	54	Rosaceae	<i>Pyrus amygdaliformis</i> Vill. var. <i>lanceolata</i>	<i>Pyrus Amygdaliformis</i> Vill.	0/Çöğür Armudu
511	54	Rosaceae	<i>Pyrus amygdaliformis</i> Vill. var. <i>amygdaliformis</i> Vill.	<i>Pyrus Amygdaliformis</i> Vill.	0/Çöğür Armudu
512	54	Rosaceae	<i>Pyrus bulgarica</i>	0	0
513	54	Rosaceae	<i>Pyrus bulgarica</i> Kuthath. et Sachok.	0	0
514	54	Rosaceae	<i>Pyrus communis</i> L. ssp. <i>caucasica</i> (Fed.) Browicz	<i>Pyrus Communis</i> L.	0/Armut
515	54	Rosaceae	<i>Pyrus communis</i> L. subsp. <i>caucasica</i> (Fed.) Browicz	<i>Pyrus Communis</i> L.	0/Armut
516	54	Rosaceae	<i>Pyrus communis</i> ssp. <i>Caucasica</i>	<i>Pyrus Communis</i> Subsp. <i>Caucasica</i> (Fed.) Browicz	0/Kaf Armudu
517	54	Rosaceae	<i>Pyrus communis</i> ssp. <i>Communis</i>	<i>Pyrus Communis</i> Subsp. <i>Communis</i> L.	0/Bey Armudu
518	54	Rosaceae	<i>Pyrus elaeagnifolia</i> Pallas. subsp. <i>elaegnifolia</i> Pallas.	<i>Pyrus Elaeagnifolia</i> Pall.	0/Ahlat
519	54	Rosaceae	<i>Pyrus elaeagnifolia</i> ssp. <i>Elaegnifolia</i>	<i>Pyrus Elaeagnifolia</i> Subsp. <i>Elaegnifolia</i> Pall.	0/Ahlat
520	54	Rosaceae	<i>Pyrus malus</i> L.	0	0
521	54	Rosaceae	<i>Rosa boissieri</i>	<i>Rosa Boissieri</i> Crép.	Has Gül

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
522	54	Rosaceae	<i>Rosa canina</i>	<i>Rosa Canina L.</i>	Kuşburnu
523	54	Rosaceae	<i>Rosa canina L.</i>	<i>Rosa Canina L.</i>	0/Kuşburnu
524	54	Rosaceae	<i>Rosa mollis</i>	<i>Rosa Mollis Sm.</i>	Cazı Gülü
525	54	Rosaceae	<i>Rosa phoenicia</i>	<i>Rosa Phoenicia Boiss.</i>	Fenike Gülü
526	54	Rosaceae	<i>Rubus caesius L.</i>	<i>Rubus Caesius L.</i>	0/Büküzümü
527	54	Rosaceae	<i>Rubus canascens L.</i>	0	0
528	54	Rosaceae	<i>Rubus canescens</i>	<i>Rubus Canescens DC.</i>	Çobankösteği
529	54	Rosaceae	<i>Rubus canescens DC.</i>	<i>Rubus Canescens DC.</i>	0/ Çobankösteği
530	54	Rosaceae	<i>Rubus canescens DC. var. glabratus (Gordon) Davis & Meikle</i>	<i>Rubus Canescens Var. Glabratus (Godr.) Davis & Meikle</i>	0
531	54	Rosaceae	<i>Rubus canescens DC. var. glabratus (Godr.) Davis et Meikle</i>	<i>Rubus Canescens Var. Glabratus (Godr.) Davis & Meikle</i>	0
532	54	Rosaceae	<i>Rubus canescens DC. var. canescens DC.</i>	<i>Rubus Canescens Var. Canescens DC.</i>	0/ Çobankösteği
533	54	Rosaceae	<i>Rubus discolor Weihe et Nees.</i>	0	0
534	54	Rosaceae	<i>Rubus hirtus</i>	<i>Rubus Hirtus Waldst. & Kit.</i>	Tüntürük
535	54	Rosaceae	<i>Rubus hirtus Waldst. & Kit</i>	<i>Rubus Hirtus Waldst. & Kit.</i>	0/Tüntürük
536	54	Rosaceae	<i>Rubus ibericus</i>	<i>Rubus Ibericus Juz.</i>	Malina
537	54	Rosaceae	<i>Rubus idaeus</i>	<i>Rubus İdaeus L.</i>	Ahududu
538	54	Rosaceae	<i>Rubus sanctus</i>	<i>Rubus Sanctus Schreb.</i>	Böğürtlen
539	54	Rosaceae	<i>Rubus sanctus Schreber</i>	0	0
540	54	Rosaceae	<i>Sarcopoterium spinosum</i>	<i>Sarcopoterium Spinosum (L.) Spach</i>	Abdestbozan
541	54	Rosaceae	<i>Sarcopoterium spinosum (L.) Spach</i>	<i>Sarcopoterium Spinosum (L.) Spach</i>	0/ Abdestbozan
542	54	Rosaceae	<i>Sorbus aucuparia</i>	<i>Sorbus Aucuparia L.</i>	Kuş Üvezi

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
543	54	Rosaceae	<i>Sorbus aucuparia L.</i>	<i>Sorbus Aucuparia L.</i>	0/Kuş Üvezi
544	54	Rosaceae	<i>Sorbus domestica</i>	0	
545	54	Rosaceae	<i>Sorbus domestica L.</i>	0	0
546	54	Rosaceae	<i>Sorbus torminalis</i>	<i>Sorbus Torminalis (L.) Crantz</i>	Pitlicen
547	54	Rosaceae	<i>Sorbus torminalis (L.) Crantz var. torminalis</i>	<i>Sorbus Torminalis (L.) Crantz</i>	0/ Pitlicen
548	54	Rosaceae	<i>Sorbus torminalis (L.) Crantz var. torminalis (L.) Crantz</i>	<i>Sorbus Torminalis (L.) Crantz</i>	0/ Pitlicen
549	54	Rosaceae	<i>Sorbus umbellata var. cretica</i>	<i>Sorbus Umbellata Fritsch</i>	0/ Geyikeması
550	54	Rosaceae	<i>Sorbus umbellata var. umbellata</i>	<i>Sorbus Umbellata Fritsch</i>	0/ Geyikeması
551	55	Rubiaceae	<i>Galium aparine</i>	<i>Galium Aparine L.</i>	Çobansüzgeci
552	56	Rutaceae	<i>Citrus maxima</i>	<i>Citrus Maxima (Burm.) Osbeck</i>	Şadok
553	57	Salicaceae	<i>Populus tremula</i>	<i>Populus Tremula L.</i>	Titrek Kavak
554	57	Salicaceae	<i>Populus tremula L.</i>	<i>Populus Tremula L.</i>	0/TitreK Kavak
555	57	Salicaceae	<i>Salix alba</i>	<i>Salix Alba L.</i>	Ak Söğüt
556	57	Salicaceae	<i>Salix alba L.</i>	<i>Salix Alba L.</i>	0/ Ak Söğüt
557	58	Santalaceae	<i>Viscum albüm ssp. abietis</i>	<i>Viscum Album Subsp. Abietis (Wiesb.) Abromerit</i>	Göknargüveligi
558	58	Santalaceae	<i>Viscum albüm ssp. album</i>	<i>Viscum Album L.</i>	Ökseotu
559	58	Santalaceae	<i>Viscum albüm ssp. austriacum</i>	<i>Viscum Album Subsp. Austriacum (Wiesb.) Vollman</i>	Çamgüveleği
560	59	Scrophulariaceae	<i>Verbascum macrurum</i>	<i>Verbascum Macrurum Ten.</i>	Yokuş Sığırkuyruğu
561	59	Scrophulariaceae	<i>Verbascum macrurum Ten.</i>	<i>Verbascum Macrurum Ten.</i>	0/ Yokuş Sığırkuyruğu
562	59	Scrophulariaceae	<i>Verbascum stenostachyum</i>	<i>Verbascum Stenostachyum Hub.-Mor.</i>	Kaytan Sığırkuyruğu
563	59	Scrophulariaceae	<i>Verbascum stenostachyum Hub.-Mor.</i>	<i>Verbascum Stenostachyum Hub.-Mor.</i>	0/Kaytan Sığırkuyruğu

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
564	60	Simaroubaceae	<i>Quassia amara</i>	0	
565	61	Smilacaceae	<i>Smilax excelsa</i>	<i>Smilax Excelsa L.</i>	Dikenucu
566	62	Solanaceae	<i>Physalis alkekengi</i>	<i>Physalis Alkekengi L.</i>	Güveyfeneri
567	62	Solanaceae	<i>Solanum tuberosum</i>	<i>Solanum Tuberosum L.</i>	Patates
568	63	Styracaceae	<i>Styrax officinalis</i>	<i>Styrax Officinalis L.</i>	Ayıfındığı
569	64	Urticaceae	<i>Parietaria judaica</i>	<i>Parietaria Judaica L.</i>	Duvarfesleğeni
570	64	Urticaceae	<i>Parietaria judaica L.</i>	<i>Parietaria Judaica L.</i>	0/ Duvarfesleğeni
571	64	Urticaceae	<i>Parietaria officinalis</i>	<i>Parietaria Officinalis L.</i>	Bozsırçaotu
572	64	Urticaceae	<i>Urtica dioica</i>	<i>Urtica Dioica L.</i>	Isırgan
573	64	Urticaceae	<i>Urtica dioica L.</i>	<i>Urtica Dioica L.</i>	0/Isırgan,
574	64	Urticaceae	<i>Urtica pilulifera</i>	<i>Urtica Pilulifera L.</i>	Dalağan
575	64	Urticaceae	<i>Urtica pilulifera L.</i>	<i>Urtica Pilulifera L.</i>	0/ Dalağan
576	64	Urticaceae	<i>Urtica urens</i>	<i>Urtica Urens L.</i>	Cılağan
577	64	Urticaceae	<i>Urtica urens L.</i>	<i>Urtica Urens L.</i>	Cılağan
578	64	Urticaceae	<i>Vaccinium myrtillus L.</i>	<i>Vaccinium Myrtillus L.</i>	0/Isırgan
579	65	Vitaceae	<i>Vitis vinifera</i>	<i>Vitis Vinifera L.</i>	Asma
580	65	Vitaceae	<i>Vitis vinifera L.</i>	<i>Vitis Vinifera L.</i>	0/Asma
581	66	Xanthorrhoeaceae	<i>Asphodelus aestivus</i>	<i>Asphodelus Aestivus Brot.</i>	Kirgiçkökü
582	66	Xanthorrhoeaceae	<i>Eremurus spectabilis</i>	<i>Eremurus Spectabilis M.Bieb.</i>	Çiriş
583	66	Xanthorrhoeaceae	<i>Eremurus spectabilis Bieb.</i>	<i>Eremurus Spectabilis M.Bieb.</i>	0/Çiriş
584	67	Zygophyllaceae	<i>Tribulus terrestris</i>	<i>Tribulus Terrestris L.</i>	Çobançökerten

S. No	Aile Sıra No	Aile	Bitki Adı	Geçerli İsim	Türkçe İsim
585	67	Zygophyllaceae	<i>Tribulus terrestris L.</i>	<i>Tribulus Terrestris L.</i>	0/Çobançökerten



Ek 2. DLAD4U analiz sonucuna göre 585 tane bitkinin ilişkili olduğu hastalıkların listesi

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
1	Adoxaceae	<i>Sambucus Ebulus</i>	Mürverotu	14	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/t8tjadvadu6ejhje95nimevv5/t8tjadvadu6ejhje95nimevv5_index.html
1	Adoxaceae	<i>Sambucus Ebulus L.</i>	0/Mürverotu	4	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/gfrqrk0iqtdqcdsrj65e1efu24/gfrqrk0iqtdqcdsrj65e1efu24_index.html
1	Adoxaceae	<i>Sambucus Nigra</i>	Ağaç Mürver	222	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/18sk6vl8pfqd5e0meufv9e4bg3/18sk6vl8pfqd5e0meufv9e4bg3_index.html
1	Adoxaceae	<i>Sambucus Nigra L.</i>	0/Ağaç Mürver	42	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/ocbi0r6bsqsi3psc21vh7fi0q6/ocbi0r6bsqsi3psc21vh7fi0q6_index.html
1	Adoxaceae	<i>Viburnum Lantana</i>	Germeşe	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/2la6u6nfjoogecb5ht7op6oq27/2la6u6nfjoogecb5ht7op6oq27_index.html
1	Adoxaceae	<i>Viburnum Opulus</i>	Gilaburu	7	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/879dljao0n6ior0a83gkoruv70/879dljao0n6ior0a83gkoruv70_index.html
1	Adoxaceae-	<i>Viburnum Opulus L.</i>	0/Gilaburu	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/56h2smvc7l6m612vd6i5p9ke31/56h2smvc7l6m612vd6i5p9ke31_index.html
2	Amaranthaceae	<i>Beta Vulgaris</i>	Pancar	377	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/k8hiqep81ffkvnlrk6l3jjfo45/k8hiqep81ffkvnlrk6l3jjfo45_index.html
3	Amaryllidaceae	<i>Allium Ampeloprasum</i>	Pırasa	390	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/jvaof0a32c5qedlh5rc1cl0t4/jvaof0a32c5qedlh5rc1cl0t4_index.html
3	Amaryllidaceae	<i>Allium Cepa</i>	Soğan	403	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/o8ecbdarq3onra3r0ujo4od3a6/o8ecbdarq3onra3r0ujo4od3a6_index.html
3	Amaryllidaceae	<i>Allium Cepa L.</i>	0/Soğan	77	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/r252l3e3apvj50fr4hsaca8qc7/r252l3e3apvj50fr4hsaca8qc7_index.html
3	Amaryllidaceae	<i>Allium Porrum L.</i>	0	65	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/6gqq3a5ilr9u8hroate98k8qi5/6gqq3a5ilr9u8hroate98k8qi5_index.html
3	Amaryllidaceae	<i>Allium Sativum</i>	Sarımsak	735	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/48f1hhuhh3jtrh5jagavotn7c3/48f1hhuhh3jtrh5jagavotn7c3_index.html
3	Amaryllidaceae	<i>Allium Sativum L.</i>	0/Sarımsak	182	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/vvv84rr8tl188khqq79r969t56/vvv84rr8tl188khqq79r969t56_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
4	Anacardiaceae	<i>Cotinus</i> <i>Coggygria</i>	Boyacısumağı	4	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/fe7gq83immultt7pvq22jg6092/fe7gq83immultt7pvq22jg6092_index.html
4	Anacardiaceae	<i>Cotinus</i> <i>Coggyria</i> <i>Scop.</i>	0/Boyacısumağı	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/jiibic3np4j0fh56nqbce7uh77/jiibic3np4j0fh56nqbce7uh77_index.html
4	Anacardiaceae	<i>Pistacia</i> <i>Terebinthus</i>	Menengiç	10	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/pj553ap4estl4bh7jsia3dd94/pj553ap4estl4bh7jsia3dd94_index.html
4	Anacardiaceae	<i>Pistacia Vera</i>	Antepfıstığı	124	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/3hgec4asns3nehf6ktuih0hj5/3hgec4asns3nehf6ktuih0hj5_index.html
4	Anacardiaceae	<i>Rhus</i> <i>Coriaria</i>	Sumak	9	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/mfclnq19eh9al25kohtsv7h4d7/mfclnq19eh9al25kohtsv7h4d7_index.html
4	Anacardiaceae	<i>Rhus</i> <i>Coriaria L.</i>	0/ Sumak	6	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/9182m57otei7s9kpg3185je1d0/9182m57otei7s9kpg3185je1d0_index.html
5	Apiaceae	<i>Ammi</i> <i>Visnaga</i>	Hıltan	92	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/14dqil5o82b3n6akbddgcav31/14dqil5o82b3n6akbddgcav31_index.html
5	Apiaceae	<i>Apium</i> <i>Graveolens</i>	Kereviz	94	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/8q2u1d2unmlr14sccpuqe0n3v3/8q2u1d2unmlr14sccpuqe0n3v3_index.html
5	Apiaceae	<i>Daucus</i> <i>Carota</i>	Yabani Havuç	192	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/tuji087jj201u0v9kl1p4n1jq6/tuji087jj201u0v9kl1p4n1jq6_index.html
5	Apiaceae	<i>Daucus</i> <i>Carota L.</i>	0/Yabani Havuç	38	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/4h5utgd7ujp8do2hq8ag2cpvl7/4h5utgd7ujp8do2hq8ag2cpvl7_index.html
5	Apiaceae	<i>Foeniculum</i> <i>Vulgare</i>	Rezene	98	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/5916fqjfmk56k28e9area6qdb7/5916fqjfmk56k28e9area6qdb7_index.html
5	Apiaceae	<i>Heracleum</i> <i>Persicum</i>	Suh	5	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/mprg47d9s7hodq8jj14pd43bv4/mprg47d9s7hodq8jj14pd43bv4_index.html
5	Apiaceae	<i>Laser</i> <i>Trilobum</i>	Kefekimyonu	3703	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/pbol7dicn0rce1a88mm8315eo2/pbol7dicn0rce1a88mm8315eo2_index.html
5	Apiaceae	<i>Petroselinum</i> <i>Crispum</i>	Maydanoz	57	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/ispvhmdjle8s1u7dpqn8gmm15/ispvhmdjle8s1u7dpqn8gmm15_index.html
5	Apiaceae	<i>Petroselinum</i> <i>Sativum</i> <i>Hoffm.</i>	0	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/bpic7nvgupjtj805e0qikr5s27/bpic7nvgupjtj805e0qikr5s27_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
5	Apiaceae	<i>Prangos</i> <i>Ferulacea</i>	Eşekçakşırı	4	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/7hcgkm5j383bv3ugrrbai79ab3/7hcgkm5j383bv3ugrrbai79ab3_index.html
7	Araliaceae	<i>Hedera Helix</i>	Duvarsarmaşığı	196	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/ppd30is6mcj3ug4uln8cdrc1p3/ppd30is6mcj3ug4uln8cdrc1p3_index.html
7	Araliaceae	<i>Hedera Helix</i> <i>L.</i>	0/Duvarsarmaşığı	27	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/hf8b898uhkffufodc28rtp1el0/hf8b898uhkffufodc28rtp1el0_index.html
8	Asparagaceae	<i>Asparagus</i> <i>Acutifolius</i>	Tilkişen	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/jau528es9h0mnhlvb9l81050/jau528es9h0mnhlvb9l81050_index.html
8	Asparagaceae	<i>Polygonatum</i> <i>Multiflorum</i>	Mührüstüyleman	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/iu2419rv05n59imo4d3vru5cg0/iu2419rv05n59imo4d3vru5cg0_index.html
9	Aspleniaceae	<i>Asplenium</i> <i>Scolopendrium</i>	Geyikdili	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/hd5u57cmgs67ui39i25qjes903/hd5u57cmgs67ui39i25qjes903_index.html
9	Aspleniaceae	<i>Ceterach</i> <i>Officinatum</i>	0	8	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/k2tb8f8qb3jli8itatnm1ggbk7/k2tb8f8qb3jli8itatnm1ggbk7_index.html
10	Asteraceae	<i>Achillea</i> <i>Millefolium</i>	Civanperçemi	103	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/cep4s8utmgg7j655ujl7q00ht2/cep4s8utmgg7j655ujl7q00ht2_index.html
10	Asteraceae	<i>Anthemis</i> <i>Cotula</i>	Hozançiçeği	13	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/cq7la86mrr2nc3ej9jbq02u491/cq7la86mrr2nc3ej9jbq02u491_index.html
10	Asteraceae	<i>Anthemis</i> <i>Cotula L.</i>	0/ Hozançiçeği	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/jh2i214ao44md8l9ajel1pau66/jh2i214ao44md8l9ajel1pau66_index.html
10	Asteraceae	<i>Artemisia</i> <i>Absinthium</i>	Acı Pelin	60	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/acle0j8poqk940bbv2h2v36j66/acle0j8poqk940bbv2h2v36j66_index.html
10	Asteraceae	<i>Artemisia</i> <i>Absinthium L.</i>	0/Acı Pelin	23	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/tpntp46pnvo5ruij6kqslgcogg5/tpntp46pnvo5ruij6kqslgcogg5_index.html
10	Asteraceae	<i>Artemisia</i> <i>Annua</i>	Kâbesüpürgesi	103	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/qmvgv5k9u28bfdeg30km76kji6/qmvgv5k9u28bfdeg30km76kji6_index.html
10	Asteraceae	<i>Artemisia</i> <i>Annua L.</i>	0/ Kâbesüpürgesi	64	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/r2n10rbvfkfj2g0mna0t6tu8c5/r2n10rbvfkfj2g0mna0t6tu8c5_index.html
10	Asteraceae	<i>Artemisia</i> <i>Chamaemeliifolia</i>	Köse Yavşan	392	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/30svr58pb214t1bmomdvi3ebi5/30svr58pb214t1bmomdvi3ebi5_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
10	Asteraceae	<i>Artemisia Santonicum L.</i>	0/ Deniz Yavşanı	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/k7hsj11be9nb1briqvato0v0ne5/k7hsj11be9nb1briqvato0v0ne5_index.html
10	Asteraceae	<i>Artemisia Vulgaris</i>	Kaba Yavşan	392	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/5t40o0phuqhco0sr64cdvjafe7/5t40o0phuqhco0sr64cdvjafe7_index.html
10	Asteraceae	<i>Artemisia Vulgaris L.</i>	0/Kaba Yavşan	392	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/oke9neucgdjadc01j5a60akul4/oke9neucgdjadc01j5a60akul4_index.html
10	Asteraceae	<i>Carduus Acanthoides</i>	Sakadikeni	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/d60ka2261opkekc1c0vebgbt85/d60ka2261opkekc1c0vebgbt85_index.html
10	Asteraceae	<i>Centaurea Iberica</i>	Deligözdikeni	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/8uhj6geivuukflu6gh17v139b0/8uhj6geivuukflu6gh17v139b0_index.html
10	Asteraceae	<i>Cichorium Intybus</i>	Hindiba	130	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/bttji0r77lab6l1akkfap2t9p0/bttji0r77lab6l1akkfap2t9p0_index.html
10	Asteraceae	<i>Cichorium Intybus L.</i>	0/Hindiba	33	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/3ssrd54hen1udl6f6245pm2o34/3ssrd54hen1udl6f6245pm2o34_index.html
10	Asteraceae	<i>Cirsium Vulgare</i>	Yayginkangal	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/k6tvr38nvhkgk4ssq7cnpnmnr3/k6tvr38nvhkgk4ssq7cnpnmnr3_index.html
10	Asteraceae	<i>Cynara Scolymus</i>	0	79	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/9fjaqn0mtuficmc8r2ir34a2b2/9fjaqn0mtuficmc8r2ir34a2b2_index.html
10	Asteraceae	<i>Gundelia Tournefortii</i>	Kenger	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/c83vr2vs4p18pht6gdvdh0cb40/c83vr2vs4p18pht6gdvdh0cb40_index.html
10	Asteraceae	<i>Helianthus Tuberosus</i>	Yerelması	236	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/32ogktn9gr406b6bkaac99na01/32ogktn9gr406b6bkaac99na01_index.html
10	Asteraceae	<i>Helianthus Tuberosus L.</i>	0/ Yerelması	36	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/mouocfa8qqsbtu64o7lu56cvd2/mouocfa8qqsbtu64o7lu56cvd2_index.html
10	Asteraceae	<i>Helichrysum Plicatum DC.Subsp.Plicatum DC.</i>	0/ Mantuvar	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/92pu5osbbrib08lojr1a3sl4h0/92pu5osbbrib08lojr1a3sl4h0_index.html
10	Asteraceae	<i>Helichrysum Plicatum Ssp. Plicatum</i>	0/ Mantuvar	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/7igrjku8tdghv3h4jpqqhjc267/7igrjku8tdghv3h4jpqqhjc267_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
10	Asteraceae	<i>Helichrysum Plicatum Ssp. Pseudoplicatum</i>	0/Bozoğlan	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/9mp0aanh5dge5bhrq6loe8d9b7/9mp0aanh5dge5bhrq6loe8d9b7_index.html
10	Asteraceae	<i>Matricaria Chamomilla</i>	Almanpapatyası	134	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/lbipu72fnbar6rhfi8jtme1as2/lbipu72fnbar6rhfi8jtme1as2_index.html
10	Asteraceae	<i>Matricaria Chamomilla L.</i>	0/Almanpapatyası	52	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/ipnpvirebgjmsocb2turmqr5u2/ipnpvirebgjmsocb2turmqr5u2_index.html
10	Asteraceae	<i>Onopordum Acanthium</i>	Galagan	5	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/cuv4d8gfu9cmhp73nc84tdldc6/cuv4d8gfu9cmhp73nc84tdldc6_index.html
10	Asteraceae	<i>Onopordum Acanthium L.</i>	0/Galagan	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/cnm1chriplui71sbkqr3um2c4/cnm1chriplui71sbkqr3um2c4_index.html
10	Asteraceae	<i>Scolymus Hispanicus</i>	Şevketibostan	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/ngrutnbo1hn41p9l1pbgf5rbr2/ngrutnbo1hn41p9l1pbgf5rbr2_index.html
10	Asteraceae	<i>Scolymus Hispanicus L.</i>	0/Şevketibostan	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/q0posikjh1efetp3gondadoq07/q0posikjh1efetp3gondadoq07_index.html
10	Asteraceae	<i>Scorzonera Cinerea</i>	Bozkonak	4	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/96tb49bssqulm15vik81sve8s3/96tb49bssqulm15vik81sve8s3_index.html
10	Asteraceae	<i>Scorzonera Mollis Ssp. Szovitzii</i>	0/ Goftigoda	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/u07pgmgicdqr9ch810gtc3a16/u07pgmgicdqr9ch810gtc3a16_index.html
10	Asteraceae	<i>Scorzonera Semicana</i>	Kıvrım	10	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/vkbunkr30cu416nq60101ab161/vkbunkr30cu416nq60101ab161_index.html
10	Asteraceae	<i>Taraxacum Macrolepium</i>	Karsçıtılığı	109	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/0go11hom4n98d1kfmao70t98l6/0go11hom4n98d1kfmao70t98l6_index.html
10	Asteraceae	<i>Xanthium Strumarium</i>	Koca Pıtrak	49	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/e31dcqtiummlccv9ho3444tt56/e31dcqtiummlccv9ho3444tt56_index.html
11	Berberidaceae	<i>Berberis Crataegina</i>	Karamuk	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/6o5r3tkhfg7v6bj8qpub83a1h2/6o5r3tkhfg7v6bj8qpub83a1h2_index.html
11	Berberidaceae	<i>Berberis Crataegina DC.</i>	0/ Karamuk	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/dlh9827j0u16p2vu50s3j92275/dlh9827j0u16p2vu50s3j92275_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
11	Berberidaceae	<i>Berberis Integerrima</i>	Sarıçalı	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/sch3madn8t5etbefeue6ene5h01/sch3madn8t5etbefeue6ene5h01_index.html
11	Berberidaceae	<i>Berberis Vulgaris</i>	Kızıl Karamuk	50	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/3k1b08gmnpem8vm0d5s5la165/3k1b08gmnpem8vm0d5s5la165_index.html
11	Berberidaceae	<i>Berberis Vulgaris L.</i>	0/ Kızıl Karamuk	15	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/hfsi2ksa4k5epjvra0k96grg67/hfsi2ksa4k5epjvra0k96grg67_index.html
11	Berberidaceae	<i>Bongardia Chrysogonum</i>	Çatlakotu	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/ka5mriakb8lbboknfnn3e7rlu1/ka5mriakb8lbboknfnn3e7rlu1_index.html
13	Brassicaceae	<i>Brassica Elongata</i>	Uzun Şalgam	620	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/21sqeism0tbotbfmd5ehda61b0/21sqeism0tbotbfmd5ehda61b0_index.html
13	Brassicaceae	<i>Brassica Nigra</i>	Karahardal	329	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/d67ke9m6sp50gmvcrogogs1q7/d67ke9m6sp50gmvcrogogs1q7_index.html
13	Brassicaceae	<i>Brassica Nigra (L.) Koch.</i>	0/ Karahardal	5	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/gs99gtbl057hn6kmttj8ejs3n7/gs99gtbl057hn6kmttj8ejs3n7_index.html
13	Brassicaceae	<i>Brassica Oleracea</i>	Lahana	85	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/ee28cvess5l4or6f5onagnf046/ee28cvess5l4or6f5onagnf046_index.html
13	Brassicaceae	<i>Capsella Bursa-Pastoris</i>	Çobançantası	26	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/jtual9101ev0j1frkkijprnto2/jtual9101ev0j1frkkijprnto2_index.html
13	Brassicaceae	<i>Capsella Bursa-Pastoris (L.) Medik.</i>	0/ Çobançantası	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/bgajqss2c2lgr9id6bfbdv5j0/bgajqss2c2lgr9id6bfbdv5j0_index.html
13	Brassicaceae	<i>Eruca Vesicaria</i>	Roka	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/d8q8b7m36623p51ul9ah92lh83/d8q8b7m36623p51ul9ah92lh83_index.html
13	Brassicaceae	<i>Lepidium Sativum</i>	Tere	29	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/9ntofb7o6o7imjncclqfg051b3/9ntofb7o6o7imjncclqfg051b3_index.html
13	Brassicaceae	<i>Nasturtium Officinale</i>	Suteresi	50	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/b72nf5s56pokqgpe00l39i3ss2/b72nf5s56pokqgpe00l39i3ss2_index.html
13	Brassicaceae	<i>Nasturtium Officinale R. BR.</i>	0/Suteresi	6	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/e73nu8qg1mcpcb5o9883ehiva1/e73nu8qg1mcpcb5o9883ehiva1_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
13	Brassicaceae	<i>Raphanus Raphanistrum</i>	Eşek Turpu	75	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/8sm2g85t6ss6553ql3lscf68e3/8sm2g85t6ss6553ql3lscf68e3_index.html
13	Brassicaceae	<i>Sinapis Alba</i>	Mamanık	43	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/7dhom6ru2iko9b33dns7407so7/7dhom6ru2iko9b33dns7407so7_index.html
13	Brassicaceae	<i>Sinapis Arvensis</i>	Hardal	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/g3igac4dvkuojprp89tcrmm7t6/g3igac4dvkuojprp89tcrmm7t6_index.html
14	Capparaceae	<i>Capparis Spinosa</i>	Kebere	30	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/8d0emi4d82862kja2isa9rmv7/8d0emi4d82862kja2isa9rmv7_index.html
17	Cistaceae	<i>Cistus Creticus</i>	Laden	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/sqe4a9l0kqv259hntcsc89o801/sqe4a9l0kqv259hntcsc89o801_index.html
17	Cistaceae	<i>Cistus Laurifolius</i>	Karağan	9	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/cr5tj1j1icmemaugt1iq5a3dl5/cr5tj1j1icmemaugt1iq5a3dl5_index.html
17	Cistaceae	<i>Cistus Laurifolius L.</i>	0/ Karağan	5	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/dukllnkk5lauqj2u9a7f7neb1/dukllnkk5lauqj2u9a7f7neb1_index.html
18	Cornaceae	<i>Cornus Mas</i>	Kızılcık	11	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/9kugkf3lrve9h22b5i40cn576/9kugkf3lrve9h22b5i40cn576_index.html
19	Cucurbitaceae	<i>Cucumis Sativus</i>	Hıyar	77	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/8rgghi4a25ioaulpljp3pc3je4/8rgghi4a25ioaulpljp3pc3je4_index.html
19	Cucurbitaceae	<i>Cucurbita Moschata</i>	Bal Kabağı	25	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/o1h23t2qjf7cmt7k6mb3knbd5/o1h23t2qjf7cmt7k6mb3knbd5_index.html
19	Cucurbitaceae	<i>Ecballium Elaterium</i>	Eşekhıyarı	25	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/nlalm2d7egcps55r6lctg8kp2/nlalm2d7egcps55r6lctg8kp2_index.html
19	Cucurbitaceae	<i>Momordica Charantia</i>	Kudretnarı	146	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/6v8jjnditclfp7llvhhkoimhp3/6v8jjnditclfp7llvhhkoimhp3_index.html
20	Cupressaceae	<i>Cupressus Sempervirens</i>	Servi	24	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/dig4kadhc2sklh234634jb3216/dig4kadhc2sklh234634jb3216_index.html
20	Cupressaceae	<i>Cupressus Sempervirens L.</i>	0/Servi	8	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/5ph0tq8129ha45v1102eep6dm2/5ph0tq8129ha45v1102eep6dm2_index.html
20	Cupressaceae	<i>Juniperus Communis</i>	Ardıç	126	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/75jdcc8s4npa9smk5kgo2b8l72/75jdcc8s4npa9smk5kgo2b8l72_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
20	Cupressaceae	<i>Juniperus Drupacea</i>	Andız	5	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/1dr9mnn7bmlihq65sj52n0ocl0/1dr9mnn7bmlihq65sj52n0ocl0_index.html
20	Cupressaceae	<i>Juniperus Excelsa</i>	Boz Ardıç	10	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/en59sbobi39sng93puv9ipfqk0/en59sbobi39sng93puv9ipfqk0_index.html
20	Cupressaceae	<i>Juniperus Oxycedrus</i>	Katran Ardıcı	126	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/ouj9tv9c04pm0rch98fvesvpv2/ouj9tv9c04pm0rch98fvesvpv2_index.html
20	Cupressaceae	<i>Juniperus Oxycedrus L.</i>	0/Katran Ardıcı	23	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/sltckp70gssekb6cn5h2dohoh1/sltckp70gssekb6cn5h2dohoh1_index.html
20	Cupressaceae	<i>Juniperus Oxycedrus L. Ssp.</i>	0/ Katranardıcı	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/klbfhcfbs6ddsugvmr6p5aetq7/klbfhcfbs6ddsugvmr6p5aetq7_index.html
20	Cupressaceae	<i>Juniperus Oxycedrus L. Subsp.</i>	0/ Katran Ardıcı	4	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/mbt1m3eq3isgnf6m07abatdj7/mbt1m3eq3isgnf6m07abatdj7_index.html
20	Cupressaceae	<i>Juniperus Sabina</i>	Saç ağacı	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/dqhksa6uplv1kurik2tkibtb3/dqhksa6uplv1kurik2tkibtb3_index.html
21	Dioscoreaceae	<i>Dioscorea Communis</i>	Dolanbaç	59	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/8fqe5q26jdr8eg218e6405v713/8fqe5q26jdr8eg218e6405v713_index.html
23	Ebenaceae	<i>Diospyros Kaki</i>	Trabzonhurmaşı	29	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/gbmu1rv616fa1k62jl3uo4kaa7/gbmu1rv616fa1k62jl3uo4kaa7_index.html
24	Elaeagnaceae	<i>Elaeagnus Angustifolia</i>	İğde	12	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/1vpl5rf1235b2g0gki9ikns020/1vpl5rf1235b2g0gki9ikns020_index.html
24	Elaeagnaceae	<i>Elaeagnus Angustifolia L.</i>	0/ İğde	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/t9k7cg2kmij423mfmlhpreli1/t9k7cg2kmij423mfmlhpreli1_index.html
25	Equisetaceae	<i>Equisetum Arvense</i>	Atkuyruğu	29	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/cn67ansomi4opq1pk5ndk29gf1/cn67ansomi4opq1pk5ndk29gf1_index.html
25	Equisetaceae	<i>Equisetum Ramosissimum</i>	0	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/podnpvtt71p3hr0gsj7gtscmj6/podnpvtt71p3hr0gsj7gtscmj6_index.html
26	Ericaceae	<i>Arbutus Unedo</i>	Ayıüzümü	14	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/matlul64uhrbnqea0vg43jj4d7/matlul64uhrbnqea0vg43jj4d7_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
26	Ericaceae	<i>Vaccinium Myrtillus</i>	Hintyağı	110	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/gb568fu1huvagllh05ob6cgg70/gb568fu1huvagllh05ob6cgg70_index.html
27	Euphorbiaceae	<i>Euphorbia Rigida</i>	Sütleğen	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/cfo6kjib7un5pqn1i6t15427/cfo6kjib7un5pqn1i6t15427_index.html
27	Euphorbiaceae	<i>Ricinus Communis</i>	Hintyağı	675	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/jht21i26ilc3n2ge1tlbq67l44/jht21i26ilc3n2ge1tlbq67l44_index.html
28	Fabaceae	<i>Astragalus Bustillosii</i>	0	853	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/8gk7rgfu6pds1e565r0h48in96/8gk7rgfu6pds1e565r0h48in96_index.html
28	Fabaceae	<i>Castanea Sativa</i>	Kestane	24	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/1n8m4s8bncj8acjqe2thnup451/1n8m4s8bncj8acjqe2thnup451_index.html
28	Fabaceae	<i>Cerantonia Siliqua</i>	Keçiboynuzu	13	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/gq40plirhdqlv9n05mn7tvvi44/gq40plirhdqlv9n05mn7tvvi44_index.html
28	Fabaceae	<i>Galega Officinalis L.</i>	0/Keçisedefi	11	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/tsdcbjgvltcupi0g0sceroi4e0/tsdcbjgvltcupi0g0sceroi4e0_index.html
28	Fabaceae	<i>Glycyrrhiza Glabra</i>	Meyan	547	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/mnpe0cl1ld1oocrggca1ase1j0/mnpe0cl1ld1oocrggca1ase1j0_index.html
28	Fabaceae	<i>Glycyrrhiza Glabra L.</i>	0/ Meyan	102	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/pofgt93p44gp1v3rj6prf8j812/pofgt93p44gp1v3rj6prf8j812_index.html
28	Fabaceae	<i>Lathyrus Sativus</i>	Mürdümük	68	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/kreurems0jr17t4tfiehgy2q6/kreurems0jr17t4tfiehgy2q6_index.html
28	Fabaceae	<i>Lupinus Albus</i>	Termiye	32	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/dqgvq941qkq0kc8766p41kojo7/dqgvq941qkq0kc8766p41kojo7_index.html
28	Fabaceae	<i>Lupinus Angustifolius L.</i>	0/ Acıbakla	14	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/dbfgsa1d18agftga4iu99jdl2/dbfgsa1d18agftga4iu99jdl2_index.html
28	Fabaceae	<i>Phaseolus Vulgaris</i>	Fasülye	340	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/s3ebq63rnf33ig371b1q0a1e92/s3ebq63rnf33ig371b1q0a1e92_index.html
28	Fabaceae	<i>Quercus Coccifera</i>	Kermes Meşesi	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/a2fb2rj2jbbbm5gmc5ieh09e57/a2fb2rj2jbbbm5gmc5ieh09e57_index.html
28	Fabaceae	<i>Quercus Robur</i>	Saplı Meşe	32	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/lqghhr014hqgm0fhjinn3cb3h3/lqghhr014hqgm0fhjinn3cb3h3_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
28	Fabaceae	<i>Robinia Pseudoacacia</i>	Yalancıakasya	63	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/sta4qbim63fpk3h0gsl810v115/sta4qbim63fpk3h0gsl810v115_index.html
28	Fabaceae	<i>Robinia Pseudoacacia L.</i>	0/Yalancıakasya	13	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/epbve3n4hp6g2n9ov76vh7vpa5/epbve3n4hp6g2n9ov76vh7vpa5_index.html
28	Fabaceae	<i>Trigonella Foenum-Graecum</i>	Çemen Otu	132	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/236hpdua17civvc3mg11lrbm96/236hpdua17civvc3mg11lrbm96_index.html
28	Fabaceae	<i>Trigonella Foenum-Graecum L.</i>	0/Çemenotu	64	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/uqtmkpaj3gpkbcfqvcoft3mu6/uqtmkpaj3gpkbcfqvcoft3mu6_index.html
28	Fabaceae	<i>Vicia Ervilia</i>	Küşne	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/8vffo28t2vn9b9od0gc0r1bcg3/8vffo28t2vn9b9od0gc0r1bcg3_index.html
28	Fabaceae	<i>Vicia Faba</i>	Bakla	100	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/rp89kda384vbu1al7due3c8tl5/rp89kda384vbu1al7due3c8tl5_index.html
29	Gentianaceae	<i>Centaurium Erythraea</i>	Kırmızı kantaron	23	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/kuiv6ehc11srpj38mj9reojag6/kuiv6ehc11srpj38mj9reojag6_index.html
29	Gentianaceae	<i>Gentiana Olivieri</i>	Afat	4	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/i69m1874r8rc59g4aeaglpb9o4/i69m1874r8rc59g4aeaglpb9o4_index.html
29	Gentianaceae	<i>Gentiana Olivieri Griseb.</i>	0/Afat Otu	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/f402a3buduq3l463m959flk106/f402a3buduq3l463m959flk106_index.html
30	Geraniaceae	<i>Erodium Cicutarium</i>	İğnelik	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/3dqr99kqg20bk9eku2go5atnv4/3dqr99kqg20bk9eku2go5atnv4_index.html
30	Geraniaceae	<i>Geranium Robertianum</i>	Dağ İtırı	4	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/9mnc106o8q6j52dpehi1774ud1/9mnc106o8q6j52dpehi1774ud1_index.html
30	Geraniaceae	<i>Geranium Robertianum L.</i>	0/Dağ İtırı	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/q4ps950r6kh3vril1doul524v0/q4ps950r6kh3vril1doul524v0_index.html
30	Geraniaceae	<i>Geranium Tuberosum</i>	Çakmuz	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/hv23prkp5auom5npkpr5uacce6/hv23prkp5auom5npkpr5uacce6_index.html
30	Geraniaceae	<i>Pelargonium Graveolens</i>	0	13	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/e9vmhsi3ksktncl2l5urddl7/e9vmhsi3ksktncl2l5urddl7_index.html
31	Hypericaceae	<i>Hypericum Adenotrichum</i>	Kızıl cıkotu	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/ddeh1itqun1cmpv1vhg958hhe3/ddeh1itqun1cmpv1vhg958hhe3_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
31	Hypericaceae	<i>Hypericum Empetrifolium</i>	Çobanyaprağı	4	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/ap6fgsh9v4h70giegsgag5udo7/ap6fgsh9v4h70giegsgag5udo7_index.html
31	Hypericaceae	<i>Hypericum Perforatum</i>	Kantaron	396	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/3vrcpt5pod4enn595lomcdpu01/3vrcpt5pod4enn595lomcdpu01_index.html
31	Hypericaceae	<i>Hypericum Perforatum L.</i>	0/Kantaron	98	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/b75333rushv29iofie3bu7ig5/b75333rushv29iofie3bu7ig5_index.html
31	Hypericaceae	<i>Hypericum Scabrum</i>	Karahasançay 1	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/2gbmr6al joe07119k0err2be71/2gbmr6al joe07119k0err2be71_index.html
31	Hypericaceae	<i>Hypericum Triquetrifolium</i>	Pirpirotu	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/i3ggqk1t99k8bjhbuq5tadjs63/i3ggqk1t99k8bjhbuq5tadjs63_index.html
32	Juglandaceae	<i>Juglans Regia</i>	Ceviz	168	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/b5lei70tvnbfr2k7lf1dbhmeb2/b5lei70tvnbfr2k7lf1dbhmeb2_index.html
32	Juglandaceae	<i>Juglans Regia L.</i>	0/Ceviz	52	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/cqjkitd21n83e2aj1mcvb0ppq5/cqjkitd21n83e2aj1mcvb0ppq5_index.html
33	Lamiaceae	<i>Lamium Amplexicaule</i>	Baltutan	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/1c9d12u7slsiu5cl8el6534hm6/1c9d12u7slsiu5cl8el6534hm6_index.html
33	Lamiaceae	<i>Lavandula Stoechas</i>	Karabaş	9	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/uce4ajb3ejfimbvini4tfc75/uce4ajb3ejfimbvini4tfc75_index.html
33	Lamiaceae	<i>Lavandula Stoechas L.</i>	0/Karabaş	7	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/g26p470fvueh3lugss2vj9rdj2/g26p470fvueh3lugss2vj9rdj2_index.html
33	Lamiaceae	<i>Melissa Officinalis</i>	Oğulotu	747	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/dtvtddcu9umh167t40tumvu4rj4/dtvtddcu9umh167t40tumvu4rj4_index.html
33	Lamiaceae	<i>Melissa Officinalis L.</i>	0/Oğulotu	110	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/1sbn07srh69r185bon10e6ls6/1sbn07srh69r185bon10e6ls6_index.html
33	Lamiaceae	<i>Mentha Aquatica</i>	Su Nanesi	11	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/cjqvj5dl9bvliqa8mp4ok6aud1/cjqvj5dl9bvliqa8mp4ok6aud1_index.html
33	Lamiaceae	<i>Mentha Longifolia</i>	Pünk	22	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/d0i2uaik9m6i8tdutuu6ad262/d0i2uaik9m6i8tdutuu6ad262_index.html
33	Lamiaceae	<i>Mentha Pulegium</i>	Yarpuz	16	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/v0ukmci1fdp6ubjovo0qq0dup2/v0ukmci1fdp6ubjovo0qq0dup2_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
33	Lamiaceae	<i>Mentha Spicata</i>	Eşek Nanesi	65	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/b61sv14lr5o728pivo4mdn8ro6/b61sv14lr5o728pivo4mdn8ro6_index.html
33	Lamiaceae	<i>Ocimum Basilicum</i>	Fesleğen	101	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/he4it5u766q7uj7nmidjlvcoo5/he4it5u766q7uj7nmidjlvcoo5_index.html
33	Lamiaceae	<i>Origanum Majorana L.</i>	0/Mercanköşk ,	47	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/cbb2cpt461mcqvkdv7plpgfv76/cbb2cpt461mcqvkdv7plpgfv76_index.html
33	Lamiaceae	<i>Origanum Onites</i>	Bilyalıkekik	115	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/odcrvj0to05mg9jejmilfdjkj7/o-dcrvj0to05mg9jejmilfdjkj7_index.html
33	Lamiaceae	<i>Origanum Onites L.</i>	0/Bilyalıkekik	47	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/5i98e3v9altia0fm0hkloupg2/5i98e3v9altia0fm0hkloupg2_index.html
33	Lamiaceae	<i>Origanum Vulgare L.</i>	Karakınık	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/56s68if8d7qvp8vqirr6oob564/56s68if8d7qvp8vqirr6oob564_index.html
33	Lamiaceae	<i>Ssp. Hirtum (Link) Iestwaart</i>	Karakınık	6	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/n33b67hc50r9to0hngb6cvhg65/n33b67hc50r9to0hngb6cvhg65_index.html
33	Lamiaceae	<i>Origanum Vulgare Ssp.</i>	Karamercan	6	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/a8856et61lopiuogoomvotdfm1/a8856et61lopiuogoomvotdfm1_index.html
33	Lamiaceae	<i>Hirtum Origanum Vulgare Ssp.</i>	Karakınık	6	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/gflrq4bm1cn76650ahpfll5m43/gflrq4bm1cn76650ahpfll5m43_index.html
33	Lamiaceae	<i>Rosmarinus Officinalis</i>	Biberiye	179	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/mgitmqfrc4qpihqflse36r81m2/mgitmqfrc4qpihqflse36r81m2_index.html
33	Lamiaceae	<i>Rosmarinus Officinalis L.</i>	0/Biberiye	77	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/8ml7l2rl6ldfq1c7fqtevm3u2/8ml7l2rl6ldfq1c7fqtevm3u2_index.html
33	Lamiaceae	<i>Salvia Cyanescens</i>	Mor Galabor	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/hqk10gr5frmd37sctkui064oh7/hqk10gr5frmd37sctkui064oh7_index.html
33	Lamiaceae	<i>Salvia Fruticosa</i>	Adaçayı	13	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/0m43hf1gnak416shvrjou74af7/0m43hf1gnak416shvrjou74af7_index.html
33	Lamiaceae	<i>Salvia Hydrangea</i>	Koç Şalba	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/2t2geahdac3be39avc8mgeurp7/2t2geahdac3be39avc8mgeurp7_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
33	Lamiaceae	<i>Salvia Officinalis</i>	0	111	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/r3i8na0plfr4d1t4pocok92mg1/r3i8na0plfr4d1t4pocok92mg1_index.html
33	Lamiaceae	<i>Satureja Cuneifolia</i>	Kayakekiği	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/39hfrk9vp34hj10j6glgg92hs5/39hfrk9vp34hj10j6glgg92hs5_index.html
33	Lamiaceae	<i>Satureja Thymbra</i>	Halilibrahimz ahteri	5	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/k3hh373mr0vtvajsfu82kour37/k3hh373mr0vtvajsfu82kour37_index.html
33	Lamiaceae	<i>Sideritis Perfoliata</i>	Fincançayı	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/366q0i9qec1rcb01t3jo61pq01/366q0i9qec1rcb01t3jo61pq01_index.html
33	Lamiaceae	<i>Stachys Annuu</i>	Hacıosmanotu	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/t7db6t14ktvce0bte62fanrob1/t7db6t14ktvce0bte62fanrob1_index.html
33	Lamiaceae	<i>Teucrium Polium</i>	Acıyavşan	67	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/4kp2t3m5hqq5hghn8a2pia0a20/4kp2t3m5hqq5hghn8a2pia0a20_index.html
33	Lamiaceae	<i>Teucrium Polium L.</i>	0/ Acıyavşan	27	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/gk3lu9q3l2gvkk3h0t8qt1f8c7/gk3lu9q3l2gvkk3h0t8qt1f8c7_index.html
33	Lamiaceae	<i>Thymbra Spicata</i>	Zahter	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/836vv9pvu3bbt05bufun7poqh0/836vv9pvu3bbt05bufun7poqh0_index.html
33	Lamiaceae	<i>Thymbra Spicata L.</i>	0// Zahter	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/m6n3j2ve3hd2nkol1eli4n4vv6/m6n3j2ve3hd2nkol1eli4n4vv6_index.html
33	Lamiaceae	<i>Thymbra Spicata L. Var. Spicata</i>	0// Zahter	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/jcamg54dcv93j1fcpm3pdo3i87/jcamg54dcv93j1fcpm3pdo3i87_index.html
33	Lamiaceae	<i>Thymus Leucostomus</i>	Ana Kekik	2.547	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/tc76if8cvnn8ivm2snjn43nb81/tc76if8cvnn8ivm2snjn43nb81_index.html
33	Lamiaceae	<i>Thymus Sp.</i>	0	177	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/jkvvtvgai1h5ji1n80tg1ts4a2/jkvvtvgai1h5ji1n80tg1ts4a2_index.html
33	Lamiaceae	<i>Vitex Agnus-Castus</i>	Hayıt	123	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/p95ii7dvoa1mc1t698sn4mt8n3/p95ii7dvoa1mc1t698sn4mt8n3_index.html
33	Lamiaceae	<i>Vitex Agnus-Castus L.</i>	0/Hayıt	49	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/rg2matdbjdia2ctosmdfqc13i4/rg2matdbjdia2ctosmdfqc13i4_index.html
34	Lauraceae	<i>Cinnamomum Zeylanicum</i>	0	205	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/3114b0rf33925p9rv6ei1an1o5/3114b0rf33925p9rv6ei1an1o5_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
34	Lauraceae	<i>Laurus Nobilis L.</i>	0/ Defne	24	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/vhoo7ell5ple9rmch4v87qjt24/vhoo7ell5ple9rmch4v87qjt24_index.html
34	Linaceae	<i>Linum Tenuifolium</i>	Narin Keten	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/oo70e17rcltl3bcqgfhli32c3/oo70e17rcltl3bcqgfhli32c3_index.html
34	Linaceae	<i>Linum Tenuifolium L.</i>	0/Narin Keten	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/ckveqs71i2j9pta982qe08h6m7/ckveqs71i2j9pta982qe08h6m7_index.html
34	Linaceae	<i>Linum Usitatissimum</i>	Keten	540	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/vohetlj5k9umleh3tfb99t58s2/vohetlj5k9umleh3tfb99t58s2_index.html
34	Linaceae	<i>Linum Usitatissimum L.</i>	0/Keten	71	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/mv06jn8rq5uqb2v7kt1r6l26h3/mv06jn8rq5uqb2v7kt1r6l26h3_index.html
35	Loranthaceae	<i>Viscum Album L. Ssp. Album</i>	0/Ökseotu	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/un5shrhorr7vocsgvltacet3b6/un5shrhorr7vocsgvltacet3b6_index.html
36	Lythraceae	<i>Punica Granatum</i>	Nar	278	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/umbc0k7s98aif6ehmsi36p4ok3/umbc0k7s98aif6ehmsi36p4ok3_index.html
37	Malvaceae	<i>Abelmoschus Esculentus</i>	Bamya	49	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/t6l14673q0gkptfj882kg7bor4/t6l14673q0gkptfj882kg7bor4_index.html
37	Malvaceae	<i>Hibiscus Esculentus L.</i>	0/	25	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/d3es94un9jffpm4vc3eq8nfhr2/d3es94un9jffpm4vc3eq8nfhr2_index.html
37	Malvaceae	<i>Malva Neglecta</i>	0/Çobançöregi	5	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/fl2igdqtblm52t4rqkfsqk4t74/fl2igdqtblm52t4rqkfsqk4t74_index.html
37	Malvaceae	<i>Malva Neglecta Wallr</i>	0	5	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/5ngq1fvgk2dlkdgmov7jasl172/5ngq1fvgk2dlkdgmov7jasl172_index.html
37	Malvaceae	<i>Malva Sylvestris</i>	Ebegümeci	8	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/9mndi0qg291flc3bnaiin11uu7/9mndi0qg291flc3bnaiin11uu7_index.html
37	Malvaceae	<i>Malva Sylvestris L.</i>	0/Ebegümeci	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/tv0gmukb0vbve66s8fg1oi1bj6/tv0gmukb0vbve66s8fg1oi1bj6_index.html
38	Moraceae	<i>Ficus Carica</i>	İncir	61	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/tmmsv7lton33vg6gpulbou60j6/tmmsv7lton33vg6gpulbou60j6_index.html
38	Moraceae	<i>Ficus Carica L.</i>	0/İncir	15	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/7go71ur0l2pvk7ptec6rrgm1j7/7go71ur0l2pvk7ptec6rrgm1j7_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
38	Moraceae	<i>Morus Alba</i>	Ak Dut	101	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/t59vfa2ldb3114ug0jceqs1b87/t59vfa2ldb3114ug0jceqs1b87_index.html
38	Moraceae	<i>Morus nigra</i>	Kara Dut	13	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/ol65c5qomol9o36k2fmr81uuk7/ol65c5qomol9o36k2fmr81uuk7_index.html
38	Moraceae	<i>Morus Rubra</i>	Mor Dut	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/qnhbsocs3q4212g1tf6k4hc673/qnhbsocs3q4212g1tf6k4hc673_index.html
38	Moraceae	<i>Morus Rubra</i> L.	0/Kara Dut	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/5h2gbhf1qerkm636bk61but382/5h2gbhf1qerkm636bk61but382_index.html
39	Myrtaceae	<i>Eucalyptus Camaldulensis</i>	Sıtma ağacı	24	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/2kciibo7qpl5d1s0gqbv0apjp7/2kciibo7qpl5d1s0gqbv0apjp7_index.html
39	Myrtaceae	<i>Myrtus Communis</i>	Mersin	25	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/h5qdud2f7oue9l01nl7rdr6h76/h5qdud2f7oue9l01nl7rdr6h76_index.html
39	Myrtaceae	<i>Myrtus Communis</i> L.	0/ Mersin	13	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/360tb2c269hm0ipu4phlv56e1l/360tb2c269hm0ipu4phlv56e1l_index.html
40	Oleaceae	<i>Jasminum Officinale</i>	Yasemin	4	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/tcm6fbdninjovoeill525km281/tcm6fbdninjovoeill525km281_index.html
40	Oleaceae	<i>Olea Europaea</i>	Zeytin	465	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/l2bp2n5grn1cndlk179mmajg62/l2bp2n5grn1cndlk179mmajg62_index.html
40	Oleaceae	<i>Olea Europaea</i> L.	0/Zeytin	89	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/i31lu0sr11me5f9jrn2rq4skm5/i31lu0sr11me5f9jrn2rq4skm5_index.html
40	Oleaceae	<i>Phillyrea Latifolia</i>	Akçakesme	6	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/m6pe93se7tio9cdavfhvcnif12/m6pe93se7tio9cdavfhvcnif12_index.html
40	Oleaceae	<i>Phillyrea Latifolia</i> L.	0/Akçakesme	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/h4m6ipbmrn0b5haco0bvlhjce1/h4m6ipbmrn0b5haco0bvlhjce1_index.html
43	Papaveraceae	<i>Fumaria Officinalis</i>	Şahtere	26	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/g86c47ufpgbjuvoloqt5h1csd6/g86c47ufpgbjuvoloqt5h1csd6_index.html
43	Papaveraceae	<i>Papaver Argemone</i>	Kumhaşhaşı	4	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/piaq2acjvdtjegi4r3fu0s7r36/piaq2acjvdtjegi4r3fu0s7r36_index.html
43	Papaveraceae	<i>Papaver Rhoeas</i>	Gelincik	11	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/k6b99nenhn1dc62rpesgv495d2/k6b99nenhn1dc62rpesgv495d2_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
43	Papaveraceae	<i>Papaver Rhoeas L.</i>	0/Gelincik	4	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/5gud1bvd0ejrovelvii3ocva16/5gud1bvd0ejrovelvii3ocva16_index.html
44	Pedaliaceae	<i>Sesamum Indicum</i>	Susam	37	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/uvqo6rc156a4094k46v9v3qb21/uvqo6rc156a4094k46v9v3qb21_index.html
44	Pedaliaceae	<i>Sesamum Indicum L.</i>	0/ Susam	17	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/9gnvehju8r0aid30ff1cegmd67/9gnvehju8r0aid30ff1cegmd67_index.html
45	Pinaceae	<i>Cedrus Libani</i>	Katranağacı	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/dp2g0tpcqm4d6q8nin5m2j4766/dp2g0tpcqm4d6q8nin5m2j4766_index.html
45	Pinaceae	<i>Pinus Brutia</i>	Kızılçam	4	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/t8mvinfelpiic14jtslm3i2b82/t8mvinfelpiic14jtslm3i2b82_index.html
45	Pinaceae	<i>Pinus Brutia Ten.</i>	Kızılçam	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/j5dt2ja0p9n98siqcb5hm3c0q5/j5dt2ja0p9n98siqcb5hm3c0q5_index.html
45	Pinaceae	<i>Pinus Nigra Ssp. Pallasiana</i>	Kara Çam	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/7ku16fvs43g236klq4uuhah772/7ku16fvs43g236klq4uuhah772_index.html
45	Pinaceae	<i>Pinus Sylvestris</i>	Sarı Çam	38	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/51c0tt9h7nvqvbhqolp8p881n5/51c0tt9h7nvqvbhqolp8p881n5_index.html
45	Pinaceae	<i>Pinus Sylvestris L.</i>	0/ Sarı Çam	17	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/vvvs106og8h1q1q4h5gaspeie3/vvvs106og8h1q1q4h5gaspeie3_index.html
46	Plantaginaceae	<i>Plantago Lanceolata</i>	Damarlıca	187	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/hgr815i1fob4nenvsijap1544/hgr815i1fob4nenvsijap1544_index.html
46	Plantaginaceae	<i>Plantago Lanceolata L.</i>	0/ Damarlıca	187	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/pbo7n10fi6tqmfeqohcdqanf7/pbo7n10fi6tqmfeqohcdqanf7_index.html
47	Platanaceae	<i>Platanus Orientalis</i>	Çınar	4	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/3jiekhpthrkg92hq00vuqikt5/3jiekhpthrkg92hq00vuqikt5_index.html
48	Poaceae	<i>Agropyron Repens L.</i>	0	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/t3mqgb98rn98hdo1a2d4tu7md1/t3mqgb98rn98hdo1a2d4tu7md1_index.html
48	Poaceae	<i>Avena Barbata</i>	Narin Yulaf	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/dk8ritrmbuv5s4leuhuph00gr0/dk8ritrmbuv5s4leuhuph00gr0_index.html
48	Poaceae	<i>Avena Sativa</i>	Yulaf	350	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/2e29ogba2sh36i2a8skhi362q5/2e29ogba2sh36i2a8skhi362q5_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
48	Poaceae	<i>Cynodon Dactylon</i>	Köpekdişi	60	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/5nshjsb6748pbl6avcg0g8odv3/5nshjsb6748pbl6avcg0g8odv3_index.html
48	Poaceae	<i>Elymus Repens</i>	Sabankıran	4	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/h8vbhnisq8gbj51ac1an4449i4/h8vbhnisq8gbj51ac1an4449i4_index.html
48	Poaceae	<i>Hordeum Vulgare</i>	Arpa	269	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/asdu83bg7ohhv6u9d0d1i0qlt4/asdu83bg7ohhv6u9d0d1i0qlt4_index.html
49	Polygonaceae	<i>Rheum Ribes</i>	Işgın	4	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/uigijb101177vi4jvkb4mvr7/uigijb101177vi4jvkb4mvr7_index.html
49	Polygonaceae	<i>Rheum Ribes L.</i>	0/Işgın	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/p4fohkvns9p5fpp9f6euit7fv2/p4fohkvns9p5fpp9f6euit7fv2_index.html
49	Polygonaceae	<i>Rumex Acetosella</i>	Kuzukulağı	88	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/udild6p0pgqksaa23kfj6bb814/udild6p0pgqksaa23kfj6bb814_index.html
49	Polygonaceae	<i>Rumex Acetosella L.</i>	0/ Kuzukulağı	22	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/ijde38015p7bnul5qocp549iu4/ijde38015p7bnul5qocp549iu4_index.html
49	Polygonaceae	<i>Rumex Crispus</i>	Labada	88	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/jdd40m65llu5fhba1j2h8kb782/jdd40m65llu5fhba1j2h8kb782_index.html
49	Polygonaceae	<i>Rumex Crispus L.</i>	0/ Labada	22	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/jm8gimc1f582us19derlcbd9s4/jm8gimc1f582us19derlcbd9s4_index.html
49	Polygonaceae	<i>Rumex Scutatus</i>	Ekşimen	88	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/fvn4kqgmjup62cj71oikkl61s5/fvn4kqgmjup62cj71oikkl61s5_index.html
49	Polygonaceae	<i>Rumex Scutatus L.</i>	0/Ekşimen	22	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/jocsl9h60335ke7cfos3k3n7s4/jocsl9h60335ke7cfos3k3n7s4_index.html
49	Polygonaceae	<i>Rumex Sp.</i>	Efelek, Labada	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/gceo09i5i9kej9fojvlj8nfbe1/gceo09i5i9kej9fojvlj8nfbe1_index.html
50	Portulacaceae	<i>Portulaca Oleracea</i>	Semizotu	66	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/ujh7j1bqk58i2ssvtj0o3um8g4/ujh7j1bqk58i2ssvtj0o3um8g4_index.html
50	Portulacaceae	<i>Portulaca Oleracea L.</i>	0/Semizotu	37	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/93pangb3atk0djl7hk176m9s3/93pangb3atk0djl7hk176m9s3_index.html
51	Punicaceae	<i>Punica Granatum L.</i>	0/Nar	88	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/l6907tbhr06eduvj7snr1s31i3/l6907tbhr06eduvj7snr1s31i3_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
52	Ranunculaceae	<i>Nigella Sativa</i>	Çörekotu	255	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/c447hgaghn97jk2n8i6vncd422/c447hgaghn97jk2n8i6vncd422_index.html
53	Rhamnaceae	<i>Ziziphus Jujuba</i>	Hünnap	45	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/4apkqcs900bo7ud3ig2bm3jld6/4apkqcs900bo7ud3ig2bm3jld6_index.html
53	Rhamnaceae	<i>Zizyphus Jujuba Mill.</i>	0/Hünnap	9	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/sh80o323t62er0qn21lhqdh671/sh80o323t62er0qn21lhqdh671_index.html
53	Rhamnaceae	<i>Zizyphus Jujuba Miller</i>	0/Günnap, Hünnap	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/mcu6c3v6t6jqijdbqpt19idk62/mcu6c3v6t6jqijdbqpt19idk62_index.html
54	Rosaceae	<i>Amygdalus Communis L.</i>	0/Badem,	11	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/vpu3jkrm0vhptd2ruonjb0qrf7/vpu3jkrm0vhptd2ruonjb0qrf7_index.html
54	Rosaceae	<i>Crataegus Azoralus Var. Aronia</i>	0	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/64sp6u8va8v00mcbapr87amkg2/64sp6u8va8v00mcbapr87amkg2_index.html
54	Rosaceae	<i>Crataegus Meyeri</i>	Roğuk	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/t2f0r1m32h5pu0ifp8p5gg8pc7/t2f0r1m32h5pu0ifp8p5gg8pc7_index.html
54	Rosaceae	<i>Crataegus Meyeri Pojark.</i>	0/ Roğuk	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/20ot0s9r31thhiebpupj4afhs2/20ot0s9r31thhiebpupj4afhs2_index.html
54	Rosaceae	<i>Crataegus Monogyna</i>	Yemişen	152	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/gg1jffcv5p9q88gr3b28q5l700/gg1jffcv5p9q88gr3b28q5l700_index.html
54	Rosaceae	<i>Crataegus Monogyna Jacq.</i>	0/ Yemişen	8	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/oen63p4g90356rrtpc7hbgd86/oen63p4g90356rrtpc7hbgd86_index.html
54	Rosaceae	<i>Crataegus Orientalis Ssp. Orientalis</i>	Alıç	5	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/6gclb7secam0fv12pt7c7tnc85/6gclb7secam0fv12pt7c7tnc85_index.html
54	Rosaceae	<i>Crataegus Tanacetifolia</i>	Kotan Alıcı	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/e3561a7s7p29b2rtntinn7ona3/e3561a7s7p29b2rtntinn7ona3_index.html
54	Rosaceae	<i>Cydonia Oblonga</i>	Ayva	21	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/odj3gdmei2brgl4i6i906j5jr4/odj3gdmei2brgl4i6i906j5jr4_index.html
54	Rosaceae	<i>Cydonia Oblonga Mill.</i>	0/Ayva	5	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/vo9o76ke7u1190ois5hhim22v4/vo9o76ke7u1190ois5hhim22v4_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
54	Rosaceae	<i>Cydonia Oblonga</i> Miller	0/Ayva	11	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/ulnpodntvov26950l8p7v4c882/ulnpodntvov26950l8p7v4c882_index.html
54	Rosaceae	<i>Eriobotrya Japonica</i>	Yenidünya	54	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/01favnfj11pasn78vvggjtcfb4/01favnfj11pasn78vvggjtcfb4_index.html
54	Rosaceae	<i>Fragaria Vesca</i>	Dağ Çileği	123	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/df40nsk4oc6f9soufsa97pg9h1/df40nsk4oc6f9soufsa97pg9h1_index.html
54	Rosaceae	<i>Fragaria Vesca</i> L.	0/Dağ Çileği	18	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/t9olo7q96gbka9a1j7svuvk0b2/t9olo7q96gbka9a1j7svuvk0b2_index.html
54	Rosaceae	<i>Laurocerasus Officinalis</i> Roem.	0/Karayemiş	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/6aeotvjd79ik57oombm26nprm6/6aeotvjd79ik57oombm26nprm6_index.html
54	Rosaceae	<i>Malus Domestica</i>		279	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/4u1kcm698q3gi11ujtsvlird14/4u1kcm698q3gi11ujtsvlird14_index.html
54	Rosaceae	<i>Malus Pumila</i>	Elma	10	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/v0edmqcdue94etmmq0ijkaqgp2/v0edmqcdue94etmmq0ijkaqgp2_index.html
54	Rosaceae	<i>Prunus Armeniaca</i>	////	23	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/r8idon0sbh994durlrp1l45d10/r8idon0sbh994durlrp1l45d10_index.html
54	Rosaceae	<i>Prunus Avium</i>		18	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/c0c4bhj1l93bbf8mhng9nge6a0/c0c4bhj1l93bbf8mhng9nge6a0_index.html
54	Rosaceae	<i>Prunus Cerasus</i>	Eşisimler Kısımında İsmi Var	31	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/lcjo8mhtppae3a9bv1fe0qolo0/lcjo8mhtppae3a9bv1fe0qolo0_index.html
54	Rosaceae	<i>Prunus Cocomilia</i>	Dağ Eriği	355	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/hm0deqk7tocivhjghbqfmr9sr0/hm0deqk7tocivhjghbqfmr9sr0_index.html
54	Rosaceae	<i>Prunus Dulcis</i>	0	25	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/8p7am0s4mp3qneabc51emsirj3/8p7am0s4mp3qneabc51emsirj3_index.html
54	Rosaceae	<i>Prunus Laurocerasus</i>	0	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/0irqn timerp2l53a5pdfups5rkha02/0irqn timerp2l53a5pdfups5rkha02_index.html
54	Rosaceae	<i>Prunus Orientalis</i>	0	4	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/91u2i9s7ihfjst64lfjfn817/91u2i9s7ihfjst64lfjfn817_index.html
54	Rosaceae	<i>Prunus Persica</i>	0	45	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/2ck22055v4b9075ca4b8pl0rh6/2ck22055v4b9075ca4b8pl0rh6_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
54	Rosaceae	<i>Pyrus Malus L.</i>	0	34	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/10convkbiaggqis1lcojpvsh6/10convkbiaggqis1lcojpvsh6_index.html
54	Rosaceae	<i>Rosa Canina</i>	Kuşburnu	31	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/571p6anbm1jt02am02fmln100/571p6anbm1jt02am02fmln100_index.html
54	Rosaceae	<i>Rosa Canina L.</i>	0/Kuşburnu	17	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/rkkvor2npatesiqkvt4tgd8c5/rkkvor2npatesiqkvt4tgd8c5_index.html
54	Rosaceae	<i>Rosa Mollis</i>	Cazı Gülü	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/je6hlifj39klrm7j2qh56saqn4/je6hlifj39klrm7j2qh56saqn4_index.html
54	Rosaceae	<i>Rubus Hirtus</i>	Tüntürük	5	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/2m6lufim06rg0b624k4qib4ku4/2m6lufim06rg0b624k4qib4ku4_index.html
54	Rosaceae	<i>Rubus İdaeus</i>	Ahududu	132	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/8omb3sujctvmj3egp968a75ev7/8omb3sujctvmj3egp968a75ev7_index.html
54	Rosaceae	<i>Rubus Sanctus</i>	Böğürtlen	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/uqf4mo1n2r25fe0i2ap1uve952/uqf4mo1n2r25fe0i2ap1uve952_index.html
54	Rosaceae	<i>Sarcopoterium Spinosum</i>	Abdestbozan	8	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/e2q7b19v34o0aumjblatk0so76/e2q7b19v34o0aumjblatk0so76_index.html
54	Rosaceae	<i>Sarcopoterium Spinosum (L.) Spach</i>	0/Abdestbozan	5	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/reuvm5a69bt96qri75j9ml744/reuvm5a69bt96qri75j9ml744_index.html
54	Rosaceae	<i>Sorbus Aucuparia</i>	Kuş Üvezi	10	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/ui0p8s4mn00gat1najgd4ssro7/ui0p8s4mn00gat1najgd4ssro7_index.html
54	Rosaceae	<i>Sorbus Domestica</i>		2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/11nuert7mr6ejkee2qhl835dp4/11nuert7mr6ejkee2qhl835dp4_index.html
54	Rosaceae	<i>Sorbus Domestica L.</i>	0	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/s9jjen2li4vhs1v0m3pv60fff6/s9jjen2li4vhs1v0m3pv60fff6_index.html
54	Rosaceae	<i>Sorbus Torminalis</i>	Pitlicen	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/25d3hsvkh658fi7aft7goc2o2/25d3hsvkh658fi7aft7goc2o2_index.html
55	Rubiaceae	<i>Galium Aparine</i>	Çobansüzgeci	40	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/5k4mjt8qse0c4ka7i0e7ifbc13/5k4mjt8qse0c4ka7i0e7ifbc13_index.html
56	Rutaceae	<i>Citrus Maxima</i>	Şadok	943	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/22k9qp4jm7121nhcluod0l3363/22k9qp4jm7121nhcluod0l3363_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
57	Salicaceae	<i>Populus Tremula</i>	Titrek Kavak	25	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/qidfjgm19gdmh2seq0na31qf50/qidfjgm19gdmh2seq0na31qf50_index.html
57	Salicaceae	<i>Populus Tremula L.</i>	0/TitreK Kavak	7	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/m2d5cql7eo7v3on110l9hh1781/m2d5cql7eo7v3on110l9hh1781_index.html
57	Salicaceae	<i>Salix Alba</i>	Ak Söğüt	125	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/664h8h64rs2of7r1gs13as32v0/664h8h64rs2of7r1gs13as32v0_index.html
57	Salicaceae	<i>Salix Alba L.</i>	0/ Ak Söğüt	18	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/q22185125bsn8ink7lbqn9a104/q22185125bsn8ink7lbqn9a104_index.html
58	Santalaceae	<i>Viscum Album Ssp. Abietis</i>	Göknargüveli ği	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/f01d1ocvmkeona0fi93mm57f35/f01d1ocvmkeona0fi93mm57f35_index.html
58	Santalaceae	<i>Viscum Album Ssp. Album</i>	Ökseotu	3	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/nkkkdsbotckbcf3s3l0lapmqd6/nkkkdsbotckbcf3s3l0lapmqd6_index.html
58	Santalaceae	<i>Viscum Album Ssp. Austriacum</i>	Çamgüveleği	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/qcpuu2lpvsfs960hclp3iqno56/qcpuu2lpvsfs960hclp3iqno56_index.html
60	Simaroubaceae	<i>Quassia Amara</i>		18	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/uiclnn7onqngghvg4td5gcphp4/uiclnn7onqngghvg4td5gcphp4_index.html
61	Smilacaceae	<i>Smilax Excelsa</i>	Dikenucu	1	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/msmcrpkh2f9o3h49gkf9e3rdl6/msmcrpkh2f9o3h49gkf9e3rdl6_index.html
62	Solanaceae	<i>Physalis Alkekengi</i>	Güveyfeneri	8	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/mh6rnskpl6j26acudla3sqto2/mh6rnskpl6j26acudla3sqto2_index.html
62	Solanaceae	<i>Solanum Tuberosum</i>	Patates	333	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/o4pggqensvpddih7ho1gm10113/o4pggqensvpddih7ho1gm10113_index.html
64	Urticaceae	<i>Parietaria Judaica</i>	Duvarfesleğeni	31	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/7vqr0jmpd64bbofeol1kq7t297/7vqr0jmpd64bbofeol1kq7t297_index.html
64	Urticaceae	<i>Parietaria Judaica L.</i>	0/Duvarfesleğeni	9	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/hhcbk2115odieqa5krs9vjkn02/hhcbk2115odieqa5krs9vjkn02_index.html
64	Urticaceae	<i>Parietaria Officinalis</i>	Bozsırçaotu	13	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/t583flik10hs6uqdk3nsg8nkq6/t583flik10hs6uqdk3nsg8nkq6_index.html
64	Urticaceae	<i>Urtica Dioica</i>	Isırgan	115	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/escmmhblrmnqoc5be9tu55g795/escmmhblrmnqoc5be9tu55g795_index.html

Sıra No	Aile (Family)	Bitki Adı	Türkçe İsim	Hastalık Sayısı	DLAD4U
64	Urticaceae	<i>Urtica Dioica</i> L.	0/Isırgan,	30	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/8g8hsoipejc8t8gbnn8ukiebe4/8g8hsoipejc8t8gbnn8ukiebe4_index.html
64	Urticaceae	<i>Urtica Pilulifera</i>	Dalağan	5	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/2c744o02llqb4ttg0b2otcur62/2c744o02llqb4ttg0b2otcur62_index.html
64	Urticaceae	<i>Urtica Pilulifera</i> L.	0/ Dalağan	2	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/0ld4phl1sd9pl4n1dk9of167c4/0ld4phl1sd9pl4n1dk9of167c4_index.html
64	Urticaceae	<i>Urtica Urens</i>	Cılağan	16	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/qksprhgc4hu5jfbkmtjvhr312/qksprhgc4hu5jfbkmtjvhr312_index.html
64	Urticaceae	<i>Urtica Urens</i> L.	Cılağan	6	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/3noea7m5tqgfnptg1q5ep1vn24/3noea7m5tqgfnptg1q5ep1vn24_index.html
64	Urticaceae	<i>Vaccinium Myrtillus</i> L.	0/Isırgan	27	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/paplvvs98hgu5vkhvijhiqci5/paplvvs98hgu5vkhvijhiqci5_index.html
65	Vitaceae	<i>Vitis Vinifera</i>	Asma	511	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/2glm5g9lbr7d23v55ljk0mr55/2glm5g9lbr7d23v55ljk0mr55_index.html
65	Vitaceae	<i>Vitis Vinifera</i> L.	0/Asma	103	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/eu1e1g7i2ha4fa3shru2e5hp37/eu1e1g7i2ha4fa3shru2e5hp37_index.html
67	Zygophyllaceae	<i>Tribulus Terrestris</i>	Çobançökerten	107	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/562b9ikkjcd04ckpt0jo1qplh3/562b9ikkjcd04ckpt0jo1qplh3_index.html
67	Zygophyllaceae	<i>Tribulus Terrestris</i> L.	0/Çobançöker ten	31	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/cn05lkqd776d1c986rvalaemr6/cn05lkqd776d1c986rvalaemr6_index.html

Ek 3. Kenetlenme analizine dahil edilen ligandların PubChem ID bilgilerine göre listesi

S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID
1	51	320	8857	639	69816	958	441784	1277	5284503	1596	12303066
2	72	321	8858	640	70483	959	441828	1278	5284507	1597	12303662
3	107	322	8864	641	70759	960	441839	1279	5284607	1598	12303902
4	119	323	8892	642	71552	961	441900	1280	5288826	1599	12304196
5	126	324	8900	643	72259	962	441975	1281	5315406	1600	12304250
6	127	325	8908	644	72276	963	442048	1282	5315468	1601	12304273
7	135	326	8914	645	72277	964	442261	1283	5315832	1602	12304985
8	177	327	9017	646	72281	965	442343	1284	5315892	1603	12305301
9	178	328	9064	647	72300	966	442347	1285	5315912	1604	12306046
10	179	329	9261	648	72303	967	442353	1286	5316316	1605	12306047
11	180	330	9309	649	72307	968	442359	1287	5316463	1606	12306048
12	187	331	9469	650	72320	969	442383	1288	5316673	1607	12306155
13	190	332	9750	651	72326	970	442393	1289	5317284	1608	12308846
14	196	333	9862	652	72344	971	442399	1290	5317287	1609	12309055
15	204	334	9895	653	72435	972	442402	1291	5317319	1610	12309449
16	227	335	9958	654	72965	973	442406	1292	5317564	1611	12309636
17	232	336	10006	655	73081	974	442428	1293	5317570	1612	12309890
18	239	337	10205	656	73145	975	442435	1294	5317844	1613	12311284
19	240	338	10208	657	73160	976	442439	1295	5318042	1614	12313020
20	243	339	10225	658	73170	977	442456	1296	5318566	1615	12313704
21	244	340	10228	659	73299	978	442461	1297	5318587	1616	12313974
22	247	341	10231	660	73330	979	442463	1298	5318599	1617	12314974
23	261	342	10248	661	73399	980	442484	1299	5318645	1618	12315151
24	262	343	10263	662	73480	981	442495	1300	5318717	1619	12315486
25	263	344	10279	663	73568	982	442497	1301	5318759	1620	12371414
26	264	345	10281	664	73571	983	442619	1302	5318763	1621	12442794
27	273	346	10321	665	73635	984	442668	1303	5318767	1622	12443122
28	284	347	10326	666	73659	985	442985	1304	5319292	1623	12444324
29	289	348	10363	667	74918	986	442988	1305	5319609	1624	12446728
30	305	349	10364	668	75552	987	443019	1306	5319706	1625	12480741
31	309	350	10393	669	76168	988	443162	1307	5319754	1626	12642438
32	311	351	10394	670	76354	989	443178	1308	5319887	1627	12795733
33	323	352	10408	671	76922	990	443181	1309	5319888	1628	12815182
34	325	353	10416	672	77528	991	443648	1310	5319889	1629	12960505
35	326	354	10442	673	77547	992	443650	1311	5319890	1630	12971708
36	332	355	10446	674	78066	993	443651	1312	5319891	1631	13193018
37	338	356	10451	675	78151	994	443917	1313	5319932	1632	13213649
38	340	357	10453	676	78435	995	444305	1314	5319933	1633	13254473
39	342	358	10465	677	78828	996	444539	1315	5320128	1634	13369486
40	359	359	10466	678	79025	997	444679	1316	5320250	1635	13845961
41	370	360	10494	679	79035	998	444899	1317	5320439	1636	13874489
42	379	361	10545	680	79038	999	445070	1318	5320623	1637	13892722
43	424	362	10550	681	79044	1000	445154	1319	5320844	1638	13894537

S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID
44	454	363	10607	682	79545	1001	445354	1320	5320863	1639	13915428
45	460	364	10621	683	79784	1002	445580	1321	5320946	1640	13918681
46	464	365	10639	684	80048	1003	445638	1322	5321278	1641	13935024
47	547	366	10659	685	80309	1004	445639	1323	5321950	1642	13962928
48	612	367	10680	686	80354	1005	445858	1324	5322022	1643	13965865
49	650	368	10686	687	80421	1006	446611	1325	5323574	1644	13965866
50	660	369	10694	688	80790	1007	448438	1326	5324489	1645	13991590
51	681	370	10695	689	81722	1008	449093	1327	5327011	1646	14014430
52	702	371	10703	690	82142	1009	449290	1328	5351619	1647	14035447
53	712	372	10719	691	82755	1010	449293	1329	5352470	1648	14088350
54	743	373	10724	692	84532	1011	451674	1330	5352484	1649	14105907
55	750	374	10742	693	84849	1012	452707	1331	5352653	1650	14136859
56	753	375	10797	694	84880	1013	453214	1332	5352808	1651	14137570
57	760	376	10812	695	85567	1014	457801	1333	5352847	1652	14150057
58	774	377	10819	696	85568	1015	471119	1334	5352855	1653	14157910
59	780	378	10870	697	86374	1016	473252	1335	5352875	1654	14162621
60	798	379	10976	698	86472	1017	480819	1336	5352876	1655	14237687
61	800	380	10993	699	86608	1018	483522	1337	5352907	1656	14252428
62	802	381	11005	700	86749	1019	493570	1338	5353011	1657	14311152
63	807	382	11006	701	86786	1020	517326	1339	5354833	1658	14334307
64	836	383	11027	702	86895	1021	519323	1340	5355853	1659	14403175
65	849	384	11124	703	87310	1022	519379	1341	5355856	1660	14412241
66	854	385	11128	704	87691	1023	519764	1342	5357650	1661	14539879
67	867	386	11142	705	87839	1024	519782	1343	5362583	1662	14539881
68	876	387	11168	706	88268	1025	519843	1344	5362620	1663	14543446
69	892	388	11173	707	88297	1026	519857	1345	5362830	1664	14564587
70	896	389	11230	708	88302	1027	519872	1346	5362889	1665	14754405
71	931	390	11251	709	88556	1028	520148	1347	5363229	1666	14779570
72	936	391	11304	710	88708	1029	520384	1348	5363388	1667	14842006
73	938	392	11328	711	89560	1030	521064	1349	5363397	1668	15098633
74	947	393	11449	712	89594	1031	521496	1350	5363633	1669	15133708
75	957	394	11458	713	89664	1032	521569	1351	5363685	1670	15241411
76	971	395	11463	714	89989	1033	521710	1352	5363881	1671	15558507
77	978	396	11467	715	90351	1034	521973	1353	5364448	1672	15560275
78	984	397	11468	716	90805	1035	521985	1354	5364752	1673	15560276
79	985	398	11508	717	91195	1036	522039	1355	5364919	1674	15560278
80	996	399	11517	718	91354	1037	523035	1356	5364941	1675	15690922
81	998	400	11527	719	91434	1038	524198	1357	5365650	1676	15800949
82	999	401	11545	720	91457	1039	526611	1358	5365872	1677	15825654
83	1031	402	11552	721	91458	1040	526762	1359	5365910	1678	15825655
84	1032	403	11583	722	91472	1041	527191	1360	5365927	1679	15825656
85	1054	404	11594	723	91520	1042	527424	1361	5365982	1680	15959353
86	1057	405	11597	724	91572	1043	527428	1362	5366074	1681	16070023
87	1060	406	11605	725	92097	1044	529302	1363	5366264	1682	16072922
88	1130	407	11610	726	92110	1045	529621	1364	5366552	1683	16126513
89	1136	408	11617	727	92138	1046	529752	1365	5366856	1684	16212782

S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID
90	1140	409	11622	728	92139	1047	530406	1366	5367382	1685	16760075
91	1148	410	11635	729	92158	1048	530428	1367	5367423	1686	17750979
92	1182	411	11747	730	92215	1049	535250	1368	5367531	1687	17751019
93	1183	412	11903	731	92231	1050	537574	1369	5367706	1688	17751024
94	1198	413	12020	732	92313	1051	537697	1370	5367744	1689	18314639
95	1245	414	12072	733	92323	1052	545235	1371	5367785	1690	18632430
96	1254	415	12097	734	92729	1053	545626	1372	5368821	1691	18702583
97	1669	416	12100	735	92762	1054	546286	1373	5368956	1692	18946530
98	1738	417	12127	736	92776	1055	567149	1374	5369061	1693	20055075
99	2214	418	12180	737	92782	1056	572949	1375	5369956	1694	20055523
100	2345	419	12232	738	92784	1057	577062	1376	5370101	1695	20056162
101	2353	420	12248	739	92794	1058	580057	1377	5371102	1696	20056239
102	2355	421	12296	740	92802	1059	583124	1378	5371122	1697	20481740
103	2368	422	12297	741	92812	1060	584223	1379	5372367	1698	20841681
104	2519	423	12367	742	93009	1061	589365	1380	5378597	1699	20843363
105	2537	424	12388	743	93046	1062	595385	1381	5379096	1700	21116836
106	2758	425	12389	744	93073	1063	595928	1382	5386591	1701	21122581
107	2775	426	12391	745	93081	1064	633024	1383	5387771	1702	21123844
108	2796	427	12397	746	94143	1065	637237	1384	5458461	1703	21201348
109	2879	428	12398	747	94147	1066	637511	1385	5458462	1704	21263742
110	2969	429	12489	748	94164	1067	637518	1386	5458714	1705	21591195
111	3026	430	12514	749	94204	1068	637523	1387	5459879	1706	21591197
112	3102	431	12529	750	94221	1069	637541	1388	5460291	1707	21594897
113	3220	432	12530	751	94254	1070	637542	1389	5463721	1708	21594954
114	3314	433	12613	752	94266	1071	637563	1390	5464032	1709	21594964
115	3469	434	12649	753	94275	1072	637566	1391	5464156	1710	21600408
116	3496	435	12756	754	94409	1073	637758	1392	5470187	1711	21603201
117	3503	436	12777	755	94672	1074	637760	1393	5480249	1712	21630845
118	3663	437	12921	756	94715	1075	637775	1394	5481224	1713	21630872
119	3806	438	13204	757	95376	1076	637776	1395	5481663	1714	21637592
120	3893	439	13357	758	95779	1077	637796	1396	5481882	1715	21637737
121	4055	440	13367	759	95978	1078	638011	1397	5481958	1716	21668201
122	4114	441	13379	760	96191	1079	638014	1398	5481961	1717	21674978
123	4133	442	13381	761	97747	1080	638072	1399	5481968	1718	21717951
124	4276	443	13388	762	99474	1081	638088	1400	5481969	1719	22082179
125	4277	444	13621	763	99477	1082	638122	1401	5481970	1720	22212495
126	4381	445	13711	764	99693	1083	638500	1402	5487461	1721	22340683
127	4650	446	13849	765	99973	1084	639665	1403	5488919	1722	22952976
128	4685	447	14069	766	100197	1085	641298	1404	5490064	1723	23242592
129	4970	448	14072	767	100332	1086	641376	1405	5491630	1724	23271974
130	4971	449	14079	768	100780	1087	641378	1406	5491657	1725	23623867
131	4978	450	14092	769	101153	1088	643731	1407	5494826	1726	23671158
132	5054	451	14104	770	101257	1089	643779	1408	5742590	1727	23724573
133	5144	452	14257	771	101379	1090	643820	1409	5951616	1728	24721401
134	5202	453	14260	772	101680	1091	643941	1410	6075631	1729	25107528
135	5204	454	14328	773	101690	1092	667639	1411	6321372	1730	25201902

S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID
136	5570	455	14505	774	101744	1093	688492	1412	6324775	1731	25203018
137	5634	456	14525	775	101746	1094	689043	1413	6325833	1732	25203064
138	5793	457	14529	776	101761	1095	821388	1414	6419725	1733	25208124
139	5806	458	14896	777	101975	1096	853433	1415	6427071	1734	25243357
140	5870	459	14985	778	102024	1097	969516	1416	6427091	1735	25243361
141	5950	460	15076	779	102443	1098	1201518	1417	6427110	1736	25244198
142	5951	461	15146	780	102491	1099	1252759	1418	6427135	1737	25791064
143	5960	462	15268	781	102553	1100	1268111	1419	6427501	1738	42604718
144	5961	463	15270	782	103653	1101	1268122	1420	6427504	1739	42605185
145	5962	464	15394	783	107217	1102	1268142	1421	6428442	1740	42608158
146	5971	465	15406	784	107876	1103	1549018	1422	6428458	1741	42608172
147	5988	466	15504	785	107905	1104	1549025	1423	6428782	1742	42614008
148	5997	467	15512	786	108064	1105	1549026	1424	6428926	1743	44256622
149	6013	468	15600	787	108065	1106	1549095	1425	6428994	1744	44256718
150	6027	469	15605	788	108410	1107	1549107	1426	6428995	1745	44257696
151	6036	470	15606	789	111037	1108	1549109	1427	6429022	1746	44258015
152	6047	471	15782	790	111440	1109	1549778	1428	6429048	1747	44258295
153	6054	472	15979	791	112255	1110	1549992	1429	6429076	1748	44258296
154	6057	473	16265	792	112733	1111	1550607	1430	6429077	1749	44259222
155	6106	474	16315	793	114522	1112	1551480	1431	6429217	1750	44259357
156	6137	475	16441	794	114776	1113	1711945	1432	6429301	1751	44263331
157	6140	476	16486	795	114829	1114	1712086	1433	6429302	1752	44427231
158	6175	477	16590	796	115149	1115	1712087	1434	6429303	1753	44445566
159	6184	478	16591	797	115244	1116	1742210	1435	6429304	1754	44445567
160	6251	479	16664	798	115250	1117	1794426	1436	6430313	1755	44559448
161	6262	480	16666	799	117419	1118	1794427	1437	6430608	1756	44560360
162	6274	481	16741	800	119033	1119	1803558	1438	6430738	1757	44576009
163	6276	482	16871	801	119034	1120	2723720	1439	6430833	1758	44577792
164	6287	483	16928	802	119041	1121	2723872	1440	6431015	1759	44593508
165	6288	484	16997	803	119205	1122	2723895	1441	6431301	1760	45485202
166	6305	485	17000	804	119258	1123	3033866	1442	6431302	1761	45485203
167	6306	486	17072	805	119301	1124	3034394	1443	6431477	1762	46173964
168	6322	487	17095	806	119393	1125	3037212	1444	6432005	1763	46173965
169	6341	488	17100	807	119533	1126	3081548	1445	6432025	1764	46173968
170	6351	489	17121	808	121536	1127	3082856	1446	6432154	1765	46173969
171	6466	490	17525	809	121719	1128	3083632	1447	6432173	1766	46173970
172	6508	491	17697	810	121739	1129	3084296	1448	6432240	1767	46211767
173	6544	492	17739	811	122045	1130	3084311	1449	6432254	1768	46240058
174	6549	493	17868	812	122484	1131	3084331	1450	6432312	1769	46902093
175	6557	494	18027	813	122635	1132	3084796	1451	6432404	1770	51039168
176	6558	495	18554	814	122724	1133	3084995	1452	6432474	1771	51351731
177	6560	496	18591	815	122738	1134	3716971	1453	6432475	1772	52931448
178	6561	497	18635	816	123115	1135	3806114	1454	6438311	1773	53462696
179	6568	498	18646	817	124017	1136	4227422	1455	6440397	1774	53477901
180	6570	499	18818	818	124021	1137	4452795	1456	6440408	1775	54070565
181	6584	500	18827	819	124024	1138	5273469	1457	6440498	1776	54670067

S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID
182	6590	501	18950	820	124062	1139	5274585	1458	6440605	1777	54675850
183	6613	502	19309	821	124886	1140	5275520	1459	6440635	1778	54678486
184	6616	503	19310	822	128861	1141	5276890	1460	6440670	1779	54714260
185	6631	504	19602	823	131828	1142	5279245	1461	6440982	1780	56841626
186	6654	505	19725	824	133337	1143	5280343	1462	6441280	1781	56842347
187	6736	506	19844	825	135191	1144	5280372	1463	6441498	1782	56972723
188	6780	507	20534	826	136440	1145	5280373	1464	6441593	1783	57330179
189	6781	508	20725	827	145742	1146	5280389	1465	6442290	1784	57330180
190	6826	509	20745	828	145745	1147	5280435	1466	6443484	1785	57357909
191	6877	510	20928	829	145858	1148	5280441	1467	6444291	1786	57505033
192	6949	511	20995	830	146798	1149	5280443	1468	6445771	1787	58219327
193	6986	512	22201	831	147299	1150	5280445	1469	6449780	1788	59518515
194	6987	513	22278	832	150636	1151	5280450	1470	6450230	1789	68473438
195	6989	514	22311	833	151261	1152	5280459	1471	6450302	1790	69131015
196	6998	515	22386	834	151730	1153	5280460	1472	6450812	1791	69620814
197	7041	516	22556	835	155248	1154	5280462	1473	6450832	1792	70555932
198	7043	517	22629	836	155976	1155	5280489	1474	6451196	1793	70686443
199	7118	518	23235	837	156149	1156	5280507	1475	6452061	1794	70689651
200	7127	519	23415	838	156656	1157	5280535	1476	6454747	1795	70699351
201	7136	520	23518	839	157143	1158	5280536	1477	6476139	1796	71308199
202	7150	521	24020	840	159287	1159	5280537	1478	6476333	1797	71338689
203	7165	522	24408	841	159360	1160	5280598	1479	6536796	1798	71407359
204	7193	523	24473	842	159514	1161	5280633	1480	6537198	1799	71438979
205	7194	524	24838	843	160482	1162	5280637	1481	6540685	1800	71597391
206	7219	525	25310	844	160491	1163	5280666	1482	6552009	1801	71717036
207	7222	526	25311	845	160512	1164	5280704	1483	6602304	1802	71720840
208	7237	527	25797	846	160521	1165	5280791	1484	6602378	1803	72193669
209	7247	528	25913	847	160799	1166	5280794	1485	6602484	1804	73331190
210	7284	529	26049	848	160920	1167	5280804	1486	6857447	1805	73554048
211	7302	530	26331	849	161036	1168	5280805	1487	6916005	1806	73755142
212	7304	531	26447	850	161276	1169	5280841	1488	6918391	1807	73981555
213	7311	532	27938	851	161716	1170	5280863	1489	6918774	1808	85791314
214	7335	533	28930	852	162350	1171	5280896	1490	6950273	1809	89262164
215	7342	534	29025	853	162384	1172	5280899	1491	7009567	1810	90472998
216	7344	535	29435	854	162458	1173	5280934	1492	9548595	1811	90473021
217	7351	536	29838	855	162464	1174	5280961	1493	9548637	1812	90677199
218	7361	537	30247	856	162747	1175	5281115	1494	9548702	1813	91072206
219	7362	538	30914	857	163263	1176	5281119	1495	9548703	1814	91666355
220	7406	539	31161	858	164544	1177	5281126	1496	9548705	1815	91723653
221	7410	540	31211	859	164592	1178	5281133	1497	9548706	1816	91727711
222	7420	541	31225	860	164619	1179	5281166	1498	9548708	1817	91746528
223	7424	542	31226	861	164633	1180	5281167	1499	9548802	1818	91746561
224	7427	543	31234	862	164642	1181	5281168	1500	9548870	1819	91747125
225	7428	544	31242	863	164660	1182	5281176	1501	9576416	1820	91748749
226	7431	545	31244	864	167551	1183	5281204	1502	9576738	1821	91748781
227	7438	546	31252	865	167642	1184	5281223	1503	9793905	1822	91749511

S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID
228	7439	547	31253	866	167673	1185	5281224	1504	9794494	1823	91749627
229	7460	548	31256	867	169223	1186	5281230	1505	9798666	1824	91749818
230	7461	549	31260	868	170833	1187	5281235	1506	9838995	1825	91750164
231	7462	550	31265	869	171335	1188	5281238	1507	9855795	1826	91752502
232	7463	551	31272	870	171548	1189	5281243	1508	9862769	1827	91753440
233	7469	552	31276	871	173183	1190	5281244	1509	9881148	1828	91753527
234	7478	553	31277	872	173398	1191	5281247	1510	9882882	1829	91753567
235	7500	554	31283	873	176440	1192	5281297	1511	9882981	1830	91810602
236	7501	555	31289	874	176457	1193	5281326	1512	9898760	1831	91810628
237	7600	556	31291	875	176983	1194	5281327	1513	9917980	1832	91810654
238	7654	557	31404	876	179651	1195	5281328	1514	9930064	1833	91825842
239	7655	558	31553	877	180537	1196	5281331	1515	9932254	1834	91884853
240	7668	559	32021	878	181804	1197	5281332	1516	9945785	1835	91885064
241	7705	560	32735	879	182210	1198	5281343	1517	9963735	1836	91895415
242	7707	561	33032	880	182278	1199	5281365	1518	9976812	1837	91895422
243	7710	562	33936	881	182677	1200	5281416	1519	10009317	1838	92475771
244	7714	563	35408	882	182689	1201	5281417	1520	10095180	1839	100925187
245	7720	564	39742	883	183073	1202	5281426	1521	10100905	1840	100930829
246	7749	565	51283	884	184877	1203	5281474	1522	10104370	1841	100949538
247	7752	566	60999	885	185199	1204	5281503	1523	10151874	1842	101003963
248	7762	567	61024	886	185617	1205	5281515	1524	10155076	1843	101019708
249	7778	568	61098	887	185848	1206	5281516	1525	10220146	1844	101042548
250	7797	569	61130	888	188320	1207	5281517	1526	10247670	1845	101138945
251	7799	570	61185	889	193299	1208	5281519	1527	10252339	1846	101243279
252	7800	571	61262	890	193681	1209	5281520	1528	10290867	1847	101293615
253	7803	572	61275	891	196583	1210	5281522	1529	10291003	1848	101297663
254	7809	573	61290	892	221493	1211	5281534	1530	10315987	1849	101306938
255	7824	574	61303	893	222284	1212	5281535	1531	10316935	1850	101316886
256	7858	575	61325	894	222536	1213	5281544	1532	10321055	1851	101316921
257	7895	576	61346	895	222656	1214	5281553	1533	10325532	1852	101417415
258	7909	577	61370	896	226486	1215	5281600	1534	10356745	1853	101421537
259	7929	578	61586	897	227829	1216	5281607	1535	10394343	1854	101447827
260	7938	579	61780	898	228129	1217	5281612	1536	10394485	1855	101603288
261	7945	580	61926	899	229385	1218	5281613	1537	10394786	1856	101638269
262	7947	581	62321	900	237332	1219	5281616	1538	10398656	1857	101670394
263	7962	582	62335	901	241572	1220	5281621	1539	10414856	1858	101685339
264	7991	583	62367	902	246728	1221	5281640	1540	10459878	1859	101688189
265	7997	584	62378	903	246983	1222	5281643	1541	10607083	1860	101689889
266	8009	585	62385	904	248934	1223	5281647	1542	10651175	1861	101690823
267	8028	586	62433	905	249286	1224	5281654	1543	10655819	1862	101701144
268	8029	587	62434	906	259846	1225	5281656	1544	10665247	1863	101701145
269	8038	588	62465	907	261491	1226	5281670	1545	10685477	1864	101743788
270	8042	589	62566	908	282014	1227	5281671	1546	10696347	1865	102004509
271	8048	590	62572	909	287064	1228	5281672	1547	10704181	1866	102004510
272	8050	591	62913	910	289151	1229	5281701	1548	10726905	1867	102004511
273	8051	592	64685	911	308140	1230	5281702	1549	10800304	1868	102004523

S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID	S.No	CID
274	8063	593	64689	912	329584	1231	5281703	1550	10821969	1869	102004611
275	8091	594	64945	913	330573	1232	5281712	1551	10856614	1870	102004667
276	8093	595	64971	914	332427	1233	5281717	1552	10889018	1871	102004789
277	8094	596	64982	915	339816	1234	5281718	1553	10895555	1872	102016333
278	8103	597	65036	916	348154	1235	5281727	1554	10899521	1873	102150173
279	8125	598	65064	917	356063	1236	5281733	1555	10903113	1874	102303030
280	8129	599	65084	918	381152	1237	5281761	1556	10910653	1875	102401026
281	8130	600	65188	919	382831	1238	5281766	1557	10931629	1876	102601165
282	8158	601	65252	920	398941	1239	5281788	1558	10953718	1877	129636358
283	8163	602	65289	921	429241	1240	5281792	1559	11016019	1878	129668924
284	8164	603	65373	922	434768	1241	5281793	1560	11064813	1879	129704166
285	8174	604	65575	923	439195	1242	5281800	1561	11076492	1880	129715912
286	8175	605	65727	924	439215	1243	5281855	1562	11106485	1881	129829804
287	8181	606	65728	925	439242	1244	5281860	1563	11116492	1882	129846247
288	8182	607	66021	926	439246	1245	5281953	1564	11126441	1883	131675253
289	8184	608	66282	927	439250	1246	5282102	1565	11127402	1884	131750990
290	8186	609	66548	928	439260	1247	5282108	1566	11195296	1885	131751401
291	8193	610	66654	929	439514	1248	5282109	1567	11228693	1886	131751786
292	8194	611	67249	930	439531	1249	5282110	1568	11241545	1887	131752903
293	8207	612	67678	931	439533	1250	5282149	1569	11250133	1888	131847106
294	8209	613	68077	932	439570	1251	5282150	1570	11252129	1889	131852234
295	8257	614	68081	933	439655	1252	5282151	1571	11273224	1890	131877549
296	8294	615	68082	934	439709	1253	5282154	1572	11326520	1891	133110026
297	8314	616	68099	935	439711	1254	5282159	1573	11402337	1892	134693642
298	8363	617	68111	936	439944	1255	5282160	1574	11580745	1893	134693643
299	8365	618	68148	937	440140	1256	5282738	1575	11586487	1894	135398513
300	8442	619	68213	938	440221	1257	5282745	1576	11594069	1895	135398592
301	8452	620	68245	939	440308	1258	5282747	1577	11625818	1896	135398634
302	8468	621	68252	940	440453	1259	5282748	1578	11630737	1897	135398635
303	8500	622	68255	941	440667	1260	5282799	1579	11742872	1898	135398641
304	8530	623	68289	942	440735	1261	5282820	1580	11830550	1899	135398658
305	8615	624	68313	943	440833	1262	5282947	1581	11830551	1900	135413509
306	8635	625	68316	944	440909	1263	5283316	1582	11858788	1901	135413566
307	8655	626	68346	945	440917	1264	5283321	1583	11869417	1902	135414245
308	8658	627	68374	946	441005	1265	5283324	1584	11883891	1903	135438590
309	8680	628	68382	947	441072	1266	5283325	1585	11953828	1904	135438599
310	8697	629	68484	948	441298	1267	5283335	1586	11962143	1905	135438600
311	8723	630	68570	949	441430	1268	5283345	1587	11996452	1906	135449343
312	8748	631	68960	950	441467	1269	5283349	1588	12046149	1907	135764904
313	8768	632	69144	951	441473	1270	5283356	1589	12110705	1908	136828302
314	8785	633	69378	952	441667	1271	5283361	1590	12112747	1909	139030828
315	8792	634	69403	953	441674	1272	5283376	1591	12281224	1910	139082180
316	8815	635	69446	954	441676	1273	5283640	1592	12300073	1911	139597845
317	8834	636	69505	955	441688	1274	5284369	1593	12300148	1912	157009953
318	8835	637	69550	956	441765	1275	5284419	1594	12302182	1913	162639199
319	8842	638	69714	957	441774	1276	5284421	1595	12302243	1914	163183896

*CID: Bileşik PubChem CID



Ek 4. Moleküler kenetlenme analiz sonucunda referans ligandın bağlanma enerjilerinden daha iyi bağlanma enerjisine sahip moleküller ve enerji bilgileri

S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	DPP4 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
1	90473021	-11.4	871	5280896	-5.7	1	21594897	-11.7
2	3663	-10.5	872	5352484	-5.7	2	90473021	-11.7
3	5319932	-10.4	873	5357650	-5.7	3	102150173	-11.6
4	5281600	-10.2	874	6175	-5.7	4	139597845	-11.4
5	10621	-9.9	875	6429302	-5.7	5	196583	-11.2
6	4978	-9.9	876	6429303	-5.7	6	3663	-11.1
7	131752903	-9.7	877	6432312	-5.7	7	5319933	-11
8	21637737	-9.7	878	65373	-5.7	8	45485203	-11
9	5281613	-9.7	879	660	-5.7	9	101421537	-11
10	5284419	-9.7	880	69131015	-5.7	10	73330	-10.9
11	64982	-9.7	881	86608	-5.7	11	21594954	-10.9
12	101421537	-9.6	882	90351	-5.7	12	164660	-10.9
13	157143	-9.6	883	91748781	-5.7	13	5281600	-10.8
14	16760075	-9.6	884	11076492	-5.6	14	45485202	-10.8
15	185617	-9.6	885	6445771	-5.6	15	442985	-10.8
16	102150173	-9.4	886	80048	-5.6	16	480819	-10.8
17	11273224	-9.4	887	100332	-5.6	17	4978	-10.7
18	5282160	-9.4	888	100925187	-5.6	18	100930829	-10.7
19	5320623	-9.4	889	101670394	-5.6	19	5319932	-10.7
20	91072206	-9.4	890	102024	-5.6	20	99474	-10.7
21	10095180	-9.3	891	10446	-5.6	21	10621	-10.6
22	10151874	-9.3	892	10726905	-5.6	22	10325532	-10.6
23	164660	-9.2	893	111440	-5.6	23	20841681	-10.5
24	11016019	-9.2	894	12300073	-5.6	24	122724	-10.5
25	196583	-9.2	895	135438590	-5.6	25	131752903	-10.5
26	20056162	-9.2	896	1549109	-5.6	26	171335	-10.5
27	440308	-9.2	897	1742210	-5.6	27	308140	-10.5
28	452707	-9.2	898	20843363	-5.6	28	52931448	-10.5
29	5282150	-9.2	899	21600408	-5.6	29	124017	-10.5
30	633024	-9.2	900	2775	-5.6	30	440308	-10.5
31	21594897	-9.2	901	323	-5.6	31	71717036	-10.5
32	91472	-9.1	902	444899	-5.6	32	12303066	-10.4
33	119393	-9.1	903	5281176	-5.6	33	11273224	-10.3
34	21594954	-8.9	904	638014	-5.6	34	119393	-10.3
35	92097	-8.9	905	6918391	-5.6	35	6440670	-10.3
36	480819	-8.8	906	7193	-5.6	36	14334307	-10.3
37	124017	-8.8	907	94254	-5.6	37	15558507	-10.3
38	441676	-8.7	908	119033	-5.5	38	441900	-10.3
39	3081548	-8.6	909	3084296	-5.5	39	5284419	-10.3
40	6454747	-8.6	910	5367785	-5.5	40	65727	-10.3
41	9548595	-8.6	911	102443	-5.5	41	21123844	-10.2

S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	DPP4 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
42	5319933	-8.5	912	10694	-5.5	42	10394786	-10.2
43	101685339	-8.5	913	112733	-5.5	43	14539879	-10.2
44	12303066	-8.5	914	1148	-5.5	44	20056162	-10.2
45	171335	-8.5	915	12309890	-5.5	45	21122581	-10.2
46	21123844	-8.5	916	1245	-5.5	46	156656	-10.2
47	440453	-8.5	917	1268122	-5.5	47	157143	-10.2
48	115250	-8.5	918	13369486	-5.5	48	442428	-10.2
49	12306155	-8.5	919	135438599	-5.5	49	44445567	-10.2
50	139082180	-8.5	920	13621	-5.5	50	114776	-10.1
51	20841681	-8.4	921	14564587	-5.5	51	6443484	-10.1
52	31553	-8.4	922	161276	-5.5	52	101243279	-10.1
53	5281238	-8.4	923	33936	-5.5	53	12313704	-10.1
54	22212495	-8.4	924	5280460	-5.5	54	5281613	-10.1
55	246983	-8.4	925	5281535	-5.5	55	101689889	-10.1
56	382831	-8.4	926	5371102	-5.5	56	119041	-10.1
57	444679	-8.4	927	595928	-5.5	57	440453	-10.1
58	9548870	-8.4	928	6305	-5.5	58	44445566	-10.1
59	139597845	-8.3	929	7219	-5.5	59	71438979	-10.1
60	441900	-8.3	930	7335	-5.5	60	11869417	-10
61	52931448	-8.3	931	7431	-5.5	61	10321055	-10
62	101243279	-8.3	932	94164	-5.5	62	16760075	-10
63	11742872	-8.3	933	9882882	-5.5	63	452707	-10
64	12313704	-8.3	934	11241545	-5.4	64	9548870	-10
65	21122581	-8.3	935	11962143	-5.4	65	124024	-10
66	5281331	-8.3	936	13213649	-5.4	66	3081548	-10
67	73170	-8.3	937	167551	-5.4	67	101379	-10
68	92158	-8.3	938	5284507	-5.4	68	10151874	-10
69	99474	-8.3	939	10220146	-5.4	69	21637737	-10
70	184877	-8.2	940	10326	-5.4	70	31553	-10
71	20056239	-8.2	941	11463	-5.4	71	442439	-10
72	5276890	-8.2	942	11468	-5.4	72	442456	-10
73	5742590	-8.2	943	12921	-5.4	73	73568	-10
74	73330	-8.2	944	135438600	-5.4	74	91895422	-10
75	91895415	-8.2	945	16265	-5.4	75	12315486	-9.9
76	101379	-8.2	946	22082179	-5.4	76	44259222	-9.9
77	10321055	-8.2	947	31404	-5.4	77	94672	-9.9
78	10651175	-8.2	948	520148	-5.4	78	6454747	-9.9
79	442985	-8.2	949	5281426	-5.4	79	115250	-9.9
80	65727	-8.2	950	5282108	-5.4	80	12306155	-9.9
81	73145	-8.2	951	5282947	-5.4	81	70686443	-9.9
82	73659	-8.1	952	5355856	-5.4	82	44259357	-9.9
83	10414856	-8.1	953	5806	-5.4	83	5480249	-9.9
84	156656	-8.1	954	637796	-5.4	84	162350	-9.8
85	5281224	-8.1	955	6432173	-5.4	85	25203018	-9.8

S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	DPP4 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
86	10325532	-8.1	956	6450832	-5.4	86	382831	-9.8
87	119041	-8.1	957	69144	-5.4	87	64945	-9.8
88	12442794	-8.1	958	69550	-5.4	88	73659	-9.8
89	259846	-8.1	959	69620814	-5.4	89	73145	-9.8
90	64945	-8.1	960	70759	-5.4	90	73170	-9.8
91	92110	-8.1	961	7427	-5.4	91	10459878	-9.8
92	107905	-8	962	8442	-5.4	92	441676	-9.8
93	124024	-8	963	896	-5.4	93	5320863	-9.8
94	176458	-8	964	92138	-5.4	94	135764904	-9.7
95	5281235	-8	965	95376	-5.4	95	156149	-9.7
96	5281243	-8	966	9573169	-5.4	96	18314639	-9.7
97	5318767	-8	967	10812	-5.3	97	329584	-9.7
98	9898760	-8	968	5281416	-5.3	98	5204	-9.7
99	6440670	-8	969	5362830	-5.3	99	6440605	-9.7
100	6918774	-8	970	7311	-5.3	100	12442794	-9.7
101	70686443	-8	971	10364	-5.3	101	5481969	-9.7
102	92802	-8	972	10686	-5.3	102	5282150	-9.7
103	10895555	-8	973	111037	-5.3	103	10009317	-9.7
104	12302182	-8	974	11128	-5.3	104	89262164	-9.7
105	15558507	-8	975	14529	-5.3	105	155248	-9.7
106	5481969	-8	976	161716	-5.3	106	21591197	-9.7
107	6321372	-8	977	162747	-5.3	107	440221	-9.7
108	89262164	-8	978	23235	-5.3	108	5458461	-9.7
109	9932254	-8	979	26049	-5.3	109	70699351	-9.7
110	12960505	-7.9	980	3026	-5.3	110	91895415	-9.7
111	5281793	-7.9	981	3033866	-5.3	111	72307	-9.6
112	10394786	-7.9	982	325	-5.3	112	10494	-9.6
113	441674	-7.9	983	348154	-5.3	113	5281788	-9.6
114	442439	-7.9	984	442461	-5.3	114	10394485	-9.6
115	443917	-7.9	985	464	-5.3	115	22212495	-9.6
116	5281223	-7.9	986	5280462	-5.3	116	101746	-9.6
117	6419725	-7.9	987	5281534	-5.3	117	16072922	-9.6
118	5378597	-7.9	988	529752	-5.3	118	5319609	-9.6
119	73568	-7.9	989	5387771	-5.3	119	57330179	-9.6
120	101690823	-7.9	990	547	-5.3	120	65064	-9.6
121	101761	-7.9	991	583124	-5.3	121	92097	-9.6
122	10494	-7.9	992	584223	-5.3	122	92158	-9.6
123	12112747	-7.9	993	6047	-5.3	123	11169452	-9.5
124	12313974	-7.9	994	62335	-5.3	124	5280637	-9.5
125	14543446	-7.9	995	6431301	-5.3	125	73981555	-9.5
126	179651	-7.9	996	6736	-5.3	126	6441498	-9.5
127	434768	-7.9	997	68252	-5.3	127	14035447	-9.5
128	44263331	-7.9	998	68473438	-5.3	128	5280805	-9.5
129	119034	-7.8	999	7136	-5.3	129	92802	-9.5

S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	DPP4 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
130	11464648	-7.8	1000	7247	-5.3	130	5487461	-9.5
131	122724	-7.8	1001	78435	-5.3	131	12112747	-9.5
132	13991590	-7.8	1002	802	-5.3	132	12313974	-9.5
133	23242592	-7.8	1003	80790	-5.3	133	13193018	-9.5
134	442456	-7.8	1004	836	-5.3	134	20056239	-9.5
135	5280489	-7.8	1005	8748	-5.3	135	259846	-9.5
136	5280899	-7.8	1006	88268	-5.3	136	441674	-9.5
137	5323574	-7.8	1007	8835	-5.3	137	443917	-9.5
138	6443484	-7.8	1008	88556	-5.3	138	51039168	-9.5
139	11869417	-7.8	1009	93009	-5.3	139	5281671	-9.5
140	4970	-7.8	1010	9548802	-5.3	140	5742590	-9.5
141	5319890	-7.8	1011	10453	-5.2	141	6440408	-9.5
142	14334307	-7.7	1012	129846247	-5.2	142	71597391	-9.5
143	101447827	-7.7	1013	1549107	-5.2	143	10696347	-9.4
144	10459878	-7.7	1014	519379	-5.2	144	157009953	-9.4
145	12137508	-7.7	1015	519782	-5.2	145	146798	-9.4
146	12137509	-7.7	1016	524198	-5.2	146	5318767	-9.4
147	122738	-7.7	1017	5281126	-5.2	147	101761	-9.4
148	440221	-7.7	1018	5282820	-5.2	148	13991590	-9.4
149	46211767	-7.7	1019	5315912	-5.2	149	17751019	-9.4
150	5280805	-7.7	1020	62385	-5.2	150	6325833	-9.4
151	5281247	-7.7	1021	10281	-5.2	151	5481663	-9.4
152	5281327	-7.7	1022	10607083	-5.2	152	91072206	-9.4
153	6441498	-7.7	1023	10703	-5.2	153	9932254	-9.4
154	71308199	-7.7	1024	108410	-5.2	154	107876	-9.4
155	100930829	-7.7	1025	11903	-5.2	155	12960505	-9.4
156	44560360	-7.7	1026	129829804	-5.2	156	25243361	-9.4
157	5281230	-7.7	1027	14104	-5.2	157	5281800	-9.4
158	6476333	-7.7	1028	14525	-5.2	158	5283640	-9.4
159	10665247	-7.7	1029	162639199	-5.2	159	91472	-9.4
160	167673	-7.7	1030	17100	-5.2	160	10895555	-9.3
161	5281244	-7.7	1031	1738	-5.2	161	11016019	-9.3
162	54714260	-7.7	1032	176983	-5.2	162	13254473	-9.3
163	94204	-7.7	1033	188320	-5.2	163	44560360	-9.3
164	101701144	-7.6	1034	22278	-5.2	164	451674	-9.3
165	102004511	-7.6	1035	22629	-5.2	165	471119	-9.3
166	44256718	-7.6	1036	2368	-5.2	166	5281238	-9.3
167	57330179	-7.6	1037	2796	-5.2	167	102401026	-9.3
168	101019708	-7.6	1038	441467	-5.2	168	11250133	-9.3
169	10312147	-7.6	1039	442484	-5.2	169	122738	-9.3
170	12137511	-7.6	1040	442497	-5.2	170	5281701	-9.3
171	14035447	-7.6	1041	443162	-5.2	171	5281793	-9.3
172	441699	-7.6	1042	5144	-5.2	172	6918774	-9.3
173	44259357	-7.6	1043	526762	-5.2	173	101701144	-9.3

S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	DPP4 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
174	443648	-7.6	1044	527424	-5.2	174	5276890	-9.3
175	443915	-7.6	1045	5280435	-5.2	175	5281247	-9.3
176	44445566	-7.6	1046	5280450	-5.2	176	11625818	-9.3
177	471119	-7.6	1047	5281166	-5.2	177	5320844	-9.3
178	5318763	-7.6	1048	5281343	-5.2	178	91885064	-9.3
179	5481663	-7.6	1049	5316316	-5.2	179	101701145	-9.3
180	6325833	-7.6	1050	5355853	-5.2	180	10316935	-9.3
181	6440408	-7.6	1051	5363685	-5.2	181	107905	-9.3
182	6602304	-7.6	1052	5367706	-5.2	182	14754405	-9.3
183	71597391	-7.6	1053	54070565	-5.2	183	21591195	-9.3
184	10009317	-7.6	1054	61262	-5.2	184	44256718	-9.3
185	442428	-7.6	1055	61780	-5.2	185	46211767	-9.3
186	71717036	-7.6	1056	6427071	-5.2	186	5323574	-9.3
187	72320	-7.6	1057	6781	-5.2	187	56841626	-9.3
188	101690	-7.6	1058	68382	-5.2	188	72320	-9.3
189	10394343	-7.6	1059	68484	-5.2	189	5282160	-9.2
190	13193018	-7.6	1060	7655	-5.2	190	5322022	-9.2
191	163183896	-7.6	1061	79044	-5.2	191	6476333	-9.2
192	21591195	-7.6	1062	7947	-5.2	192	184877	-9.2
193	23724573	-7.6	1063	800	-5.2	193	108065	-9.2
194	448438	-7.6	1064	8500	-5.2	194	444679	-9.2
195	45485203	-7.6	1065	99477	-5.2	195	57505033	-9.2
196	5281297	-7.6	1066	10870	-5.1	196	6540685	-9.2
197	5281326	-7.6	1067	12444324	-5.1	197	12309055	-9.2
198	5870	-7.6	1068	14896	-5.1	198	14150057	-9.2
199	65252	-7.6	1069	18818	-5.1	199	179651	-9.2
200	91825842	-7.6	1070	326	-5.1	200	441772	-9.2
201	91885064	-7.6	1071	5282110	-5.1	201	102004611	-9.2
202	90677199	-7.5	1072	6430833	-5.1	202	135398658	-9.2
203	11250133	-7.5	1073	7461	-5.1	203	167673	-9.2
204	147299	-7.5	1074	7462	-5.1	204	434768	-9.2
205	440833	-7.5	1075	7463	-5.1	205	44258295	-9.2
206	441667	-7.5	1076	8864	-5.1	206	53477901	-9.2
207	443654	-7.5	1077	10231	-5.1	207	6324775	-9.2
208	44577792	-7.5	1078	102553	-5.1	208	91666355	-9.2
209	5280637	-7.5	1079	10659	-5.1	209	101603288	-9.1
210	5280791	-7.5	1080	10742	-5.1	210	44256622	-9.1
211	5281621	-7.5	1081	10899521	-5.1	211	5280704	-9.1
212	5281643	-7.5	1082	10953718	-5.1	212	5281647	-9.1
213	5318759	-7.5	1083	11142	-5.1	213	91825842	-9.1
214	5481882	-7.5	1084	11635	-5.1	214	92110	-9.1
215	101689889	-7.5	1085	121719	-5.1	215	14539881	-9.1
216	44258295	-7.5	1086	12642438	-5.1	216	46240058	-9.1
217	5319609	-7.5	1087	12649	-5.1	217	139082180	-9.1

S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	DPP4 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
218	56841626	-7.5	1088	135398513	-5.1	218	25201902	-9.1
219	72326	-7.5	1089	13918681	-5.1	219	5280445	-9.1
220	12795733	-7.5	1090	14088350	-5.1	220	64982	-9.1
221	173183	-7.5	1091	14092	-5.1	221	9898760	-9.1
222	18314639	-7.5	1092	160920	-5.1	222	101019708	-9.1
223	329584	-7.5	1093	171548	-5.1	223	10651175	-9.1
224	441975	-7.5	1094	183073	-5.1	224	4971	-9.1
225	443019	-7.5	1095	243	-5.1	225	5320439	-9.1
226	5280794	-7.5	1096	31211	-5.1	226	92794	-9.1
227	5281328	-7.5	1097	31225	-5.1	227	115149	-9.1
228	5283640	-7.5	1098	31226	-5.1	228	131828	-9.1
229	53477901	-7.5	1099	330573	-5.1	229	14162621	-9.1
230	91666355	-7.5	1100	4276	-5.1	230	147299	-9.1
231	10394485	-7.4	1101	443178	-5.1	231	163183896	-9.1
232	14150057	-7.4	1102	443181	-5.1	232	23242592	-9.1
233	21591197	-7.4	1103	446611	-5.1	233	442619	-9.1
234	5281718	-7.4	1104	54675850	-5.1	234	5280794	-9.1
235	5487461	-7.4	1105	637541	-5.1	235	5281328	-9.1
236	101746	-7.4	1106	6427501	-5.1	236	5281712	-9.1
237	10196837	-7.4	1107	6430313	-5.1	237	73554048	-9.1
238	10315987	-7.4	1108	6432475	-5.1	238	90677199	-9.1
239	14162621	-7.4	1109	6631	-5.1	239	9548595	-9.1
240	443650	-7.4	1110	6654	-5.1	240	99973	-9.1
241	443651	-7.4	1111	6877	-5.1	241	185617	-9
242	44445567	-7.4	1112	688492	-5.1	242	21603201	-9
243	5316498	-7.4	1113	6950273	-5.1	243	246983	-9
244	5319888	-7.4	1114	6989	-5.1	244	633024	-9
245	5484292	-7.4	1115	7165	-5.1	245	73299	-9
246	5491657	-7.4	1116	7438	-5.1	246	101257	-9
247	641378	-7.4	1117	7460	-5.1	247	5318759	-9
248	65064	-7.4	1118	7600	-5.1	248	91572	-9
249	73299	-7.4	1119	78066	-5.1	249	9838995	-9
250	91572	-7.4	1120	8365	-5.1	250	441688	-9
251	92782	-7.4	1121	85568	-5.1	251	5488811	-9
252	131828	-7.4	1122	8615	-5.1	252	4970	-9
253	135398658	-7.4	1123	8792	-5.1	253	6450302	-9
254	139030828	-7.4	1124	91746561	-5.1	254	10414856	-9
255	441688	-7.4	1125	94221	-5.1	255	10665247	-9
256	5281800	-7.4	1126	9895	-5.1	256	12137508	-9
257	102004667	-7.4	1127	12100	-5	257	25243357	-9
258	10316935	-7.4	1128	124886	-5	258	3084995	-9
259	12303662	-7.4	1129	1549778	-5	259	441667	-9
260	156149	-7.4	1130	2723720	-5	260	441699	-9
261	16072922	-7.4	1131	29025	-5	261	44427231	-9

S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	DPP4 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
262	308140	-7.4	1132	445858	-5	262	5281327	-9
263	42604718	-7.4	1133	5371122	-5	263	5316498	-9
264	45485202	-7.4	1134	637775	-5	264	94204	-9
265	5204	-7.4	1135	7406	-5	265	72193669	-8.9
266	5319891	-7.4	1136	8042	-5	266	10100906	-8.9
267	641376	-7.4	1137	84532	-5	267	440735	-8.9
268	70699351	-7.4	1138	8680	-5	268	44263331	-8.9
269	72307	-7.4	1139	10363	-5	269	5279245	-8.9
270	91884853	-7.4	1140	10545	-5	270	5281332	-8.9
271	9862769	-7.4	1141	107	-5	271	5317284	-8.9
272	13254473	-7.3	1142	107217	-5	272	5491657	-8.9
273	25201902	-7.3	1143	10931629	-5	273	64971	-8.9
274	57505033	-7.3	1144	11027	-5	274	119258	-8.9
275	11169452	-7.3	1145	11230	-5	275	176458	-8.9
276	114776	-7.3	1146	11467	-5	276	442988	-8.9
277	17750979	-7.3	1147	117419	-5	277	5281244	-8.9
278	25208124	-7.3	1148	12072	-5	278	10800304	-8.9
279	44256622	-7.3	1149	123115	-5	279	119034	-8.9
280	44258015	-7.3	1150	15268	-5	280	101685339	-8.9
281	44259222	-7.3	1151	15782	-5	281	102004511	-8.9
282	5281647	-7.3	1152	162458	-5	282	12137511	-8.9
283	5281671	-7.3	1153	164592	-5	283	25208124	-8.9
284	5281788	-7.3	1154	17739	-5	284	5280459	-8.9
285	5282149	-7.3	1155	181804	-5	285	5281243	-8.9
286	5282159	-7.3	1156	21201348	-5	286	5281672	-8.9
287	5316673	-7.3	1157	21263742	-5	287	5320623	-8.9
288	5319292	-7.3	1158	2214	-5	288	6013	-8.9
289	5480249	-7.3	1159	22311	-5	289	641376	-8.9
290	5481958	-7.3	1160	227	-5	290	6466	-8.9
291	5481968	-7.3	1161	24473	-5	291	441765	-8.8
292	91895422	-7.3	1162	261491	-5	292	5318717	-8.8
293	10100906	-7.3	1163	27938	-5	293	139030828	-8.8
294	101603288	-7.3	1164	28930	-5	294	13915428	-8.8
295	101743788	-7.3	1165	32021	-5	295	182689	-8.8
296	102004611	-7.3	1166	3314	-5	296	5274585	-8.8
297	107876	-7.3	1167	338	-5	297	5281855	-8.8
298	17751019	-7.3	1168	4133	-5	298	5282102	-8.8
299	4971	-7.3	1169	439250	-5	299	71308199	-8.8
300	5488811	-7.3	1170	439260	-5	300	10196837	-8.8
301	64971	-7.3	1171	439570	-5	301	5281612	-8.8
302	65728	-7.3	1172	444539	-5	302	6419725	-8.8
303	73981555	-7.3	1173	449093	-5	303	91884853	-8.8
304	101257	-7.3	1174	449290	-5	304	10394343	-8.8
305	135764904	-7.3	1175	519323	-5	305	5282159	-8.8

S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	DPP4 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
306	146798	-7.3	1176	519764	-5	306	72435	-8.8
307	157009953	-7.3	1177	5202	-5	307	72965	-8.8
308	160482	-7.3	1178	527428	-5	308	11464648	-8.8
309	222284	-7.3	1179	5280934	-5	309	160482	-8.8
310	241572	-7.3	1180	5281115	-5	310	439533	-8.8
311	445354	-7.3	1181	5282748	-5	311	442668	-8.8
312	451674	-7.3	1182	6057	-5	312	443650	-8.8
313	5317564	-7.3	1183	6140	-5	313	46937938	-8.8
314	5951616	-7.3	1184	62465	-5	314	5280343	-8.8
315	91727711	-7.3	1185	637237	-5	315	5280441	-8.8
316	99973	-7.3	1186	637542	-5	316	5281223	-8.8
317	101701145	-7.2	1187	637563	-5	317	5281326	-8.8
318	102401026	-7.2	1188	637758	-5	318	72326	-8.8
319	5280389	-7.2	1189	637776	-5	319	101690823	-8.7
320	5281712	-7.2	1190	6427504	-5	320	12302182	-8.7
321	6540685	-7.2	1191	6428442	-5	321	10095180	-8.7
322	92794	-7.2	1192	6452061	-5	322	173183	-8.7
323	11625818	-7.2	1193	65289	-5	323	442048	-8.7
324	14539879	-7.2	1194	689043	-5	324	44257696	-8.7
325	162350	-7.2	1195	6986	-5	325	5281331	-8.7
326	182689	-7.2	1196	7410	-5	326	443648	-8.7
327	25203018	-7.2	1197	7420	-5	327	443654	-8.7
328	3084995	-7.2	1198	7439	-5	328	448438	-8.7
329	442619	-7.2	1199	798	-5	329	5280804	-8.7
330	5280459	-7.2	1200	81722	-5	330	5281643	-8.7
331	5320863	-7.2	1201	85567	-5	331	5282149	-8.7
332	5322022	-7.2	1202	94266	-5	332	5319292	-8.7
333	5481224	-7.2	1203	95779	-5	333	10315987	-8.7
334	94672	-7.2	1204	999	-5	334	5317287	-8.7
335	2723895	-7.2	1205	10819	-4.9	335	73160	-8.7
336	441772	-7.2	1206	122484	-4.9	336	12795733	-8.6
337	5280704	-7.2	1207	15406	-4.9	337	5281544	-8.6
338	57330180	-7.2	1208	1549018	-4.9	338	5318763	-8.6
339	6780	-7.2	1209	440917	-4.9	339	9917980	-8.6
340	72193669	-7.2	1210	5319706	-4.9	340	12303662	-8.6
341	44258296	-7.2	1211	73331190	-4.9	341	5281718	-8.6
342	457801	-7.2	1212	8834	-4.9	342	5316673	-8.6
343	5279245	-7.2	1213	101153	-4.9	343	5318645	-8.6
344	53462696	-7.2	1214	10465	-4.9	344	5378597	-8.6
345	5372367	-7.2	1215	10550	-4.9	345	5458462	-8.6
346	12315486	-7.1	1216	1130	-4.9	346	5491630	-8.6
347	14237687	-7.1	1217	12315151	-4.9	347	101447827	-8.6
348	441828	-7.1	1218	12389	-4.9	348	101743788	-8.6
349	5281701	-7.1	1219	1254	-4.9	349	44258015	-8.6

S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	DPP4 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
350	5281855	-7.1	1220	127	-4.9	350	5481968	-8.6
351	68570	-7.1	1221	131751786	-4.9	351	5490064	-8.6
352	72277	-7.1	1222	13849	-4.9	352	6602304	-8.6
353	10208	-7.1	1223	16070023	-4.9	353	10312147	-8.6
354	11953828	-7.1	1224	16666	-4.9	354	11953828	-8.6
355	14136859	-7.1	1225	226486	-4.9	355	443651	-8.6
356	46937938	-7.1	1226	23518	-4.9	356	54714260	-8.6
357	5458462	-7.1	1227	25107528	-4.9	357	101316886	-8.6
358	5481961	-7.1	1228	25913	-4.9	358	10247670	-8.6
359	5490064	-7.1	1229	332	-4.9	359	135449343	-8.6
360	6324775	-7.1	1230	3469	-4.9	360	14543446	-8.6
361	68111	-7.1	1231	39742	-4.9	361	222284	-8.6
362	72965	-7.1	1232	442463	-4.9	362	23724573	-8.6
363	73554048	-7.1	1233	520384	-4.9	363	5319888	-8.6
364	101316886	-7.1	1234	5275520	-4.9	364	5488919	-8.6
365	119258	-7.1	1235	5282745	-4.9	365	641378	-8.6
366	5997	-7.1	1236	5282799	-4.9	366	443915	-8.5
367	10247670	-7.1	1237	5283376	-4.9	367	5321278	-8.5
368	155248	-7.1	1238	5320128	-4.9	368	18702583	-8.5
369	44593508	-7.1	1239	5363881	-4.9	369	457801	-8.5
370	483522	-7.1	1240	5459879	-4.9	370	5481882	-8.5
371	6013	-7.1	1241	5988	-4.9	371	5481970	-8.5
372	6440605	-7.1	1242	60999	-4.9	372	101293615	-8.5
373	6440635	-7	1243	61130	-4.9	373	5280791	-8.5
374	13915428	-7	1244	61275	-4.9	374	5319890	-8.5
375	5488919	-7	1245	62378	-4.9	375	6440635	-8.5
376	10252339	-7	1246	641298	-4.9	376	15959353	-8.5
377	108065	-7	1247	6428926	-4.9	377	439531	-8.5
378	131750990	-7	1248	6432474	-4.9	378	44577792	-8.5
379	25243357	-7	1249	6449780	-4.9	379	5280899	-8.5
380	441765	-7	1250	6616	-4.9	380	5281230	-8.5
381	46240058	-7	1251	6826	-4.9	381	5281621	-8.5
382	5281332	-7	1252	68374	-4.9	382	5282151	-8.5
383	5281544	-7	1253	7127	-4.9	383	5951616	-8.5
384	5321278	-7	1254	71338689	-4.9	384	102016333	-8.5
385	6466	-7	1255	71407359	-4.9	385	441647	-8.5
386	14754405	-7	1256	7150	-4.9	386	44258296	-8.5
387	339816	-7	1257	7237	-4.9	387	443019	-8.5
388	429241	-7	1258	7424	-4.9	388	5281860	-8.5
389	9917980	-7	1259	7428	-4.9	389	53462696	-8.5
390	10696347	-7	1260	7705	-4.9	390	5997	-8.5
391	135449343	-7	1261	77547	-4.9	391	11742872	-8.4
392	16126513	-7	1262	780	-4.9	392	14136859	-8.4
393	21603201	-7	1263	79035	-4.9	393	2723895	-8.4

S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	DPP4 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
394	221493	-7	1264	8468	-4.9	394	5281417	-8.4
395	25243361	-7	1265	853433	-4.9	395	101690	-8.4
396	398941	-7	1266	8635	-4.9	396	10356745	-8.4
397	14539881	-6.9	1267	87839	-4.9	397	12137509	-8.4
398	1550607	-6.9	1268	8785	-4.9	398	17750979	-8.4
399	31161	-6.9	1269	90472998	-4.9	399	221493	-8.4
400	3220	-6.9	1270	93073	-4.9	400	42604718	-8.4
401	5280445	-6.9	1271	9309	-4.9	401	5484292	-8.4
402	5281672	-6.9	1272	94715	-4.9	402	57330180	-8.4
403	5320844	-6.9	1273	9548637	-4.9	403	241572	-8.4
404	65084	-6.9	1274	10394	-4.8	404	398941	-8.4
405	101138945	-6.9	1275	10408	-4.8	405	23271974	-8.4
406	10903113	-6.9	1276	16441	-4.8	406	182278	-8.4
407	115149	-6.9	1277	17000	-4.8	407	282014	-8.4
408	2353	-6.9	1278	1712086	-4.8	408	3220	-8.4
409	440735	-6.9	1279	439711	-4.8	409	441701	-8.4
410	442261	-6.9	1280	5368821	-4.8	410	5280666	-8.4
411	51039168	-6.9	1281	637511	-4.8	411	5281607	-8.4
412	5282151	-6.9	1282	637518	-4.8	412	5281616	-8.4
413	5315832	-6.9	1283	6427135	-4.8	413	5870	-8.4
414	5320439	-6.9	1284	6429076	-4.8	414	68570	-8.4
415	6602378	-6.9	1285	68148	-4.8	415	9882981	-8.4
416	439533	-6.9	1286	7668	-4.8	416	12309895	-8.3
417	440909	-6.9	1287	7929	-4.8	417	3503	-8.3
418	71438979	-6.9	1288	94147	-4.8	418	14237687	-8.3
419	72276	-6.9	1289	10248	-4.8	419	5281297	-8.3
420	9576416	-6.9	1290	10279	-4.8	420	5481224	-8.3
421	101293615	-6.9	1291	11630737	-4.8	421	6432025	-8.3
422	101744	-6.9	1292	134693642	-4.8	422	10252339	-8.3
423	13965865	-6.9	1293	14260	-4.8	423	339816	-8.3
424	173398	-6.9	1294	14328	-4.8	424	5282154	-8.3
425	18646	-6.9	1295	15270	-4.8	425	5319891	-8.3
426	441430	-6.9	1296	15979	-4.8	426	6537198	-8.3
427	44427231	-6.9	1297	17868	-4.8	427	9798666	-8.3
428	46173964	-6.9	1298	18027	-4.8	428	100780	-8.3
429	46173965	-6.9	1299	180537	-4.8	429	31161	-8.3
430	5280537	-6.9	1300	204	-4.8	430	68111	-8.3
431	5281612	-6.9	1301	21116836	-4.8	431	101138945	-8.3
432	5317284	-6.9	1302	232	-4.8	432	11580745	-8.3
433	5352653	-6.9	1303	244	-4.8	433	14842007	-8.3
434	637760	-6.9	1304	2537	-4.8	434	160521	-8.3
435	12306046	-6.8	1305	370	-4.8	435	16126513	-8.3
436	102016333	-6.8	1306	440667	-4.8	436	5280389	-8.3
437	114829	-6.8	1307	4452795	-4.8	437	5280863	-8.3

S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	DPP4 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
438	124062	-6.8	1308	445639	-4.8	438	5379096	-8.3
439	439531	-6.8	1309	526611	-4.8	439	6440498	-8.3
440	5280961	-6.8	1310	5282738	-4.8	440	70689651	-8.3
441	5282154	-6.8	1311	5284421	-4.8	441	92782	-8.3
442	73571	-6.8	1312	5315892	-4.8	442	128861	-8.2
443	96191	-6.8	1313	589365	-4.8	443	65084	-8.2
444	12309055	-6.8	1314	6102807	-4.8	444	1794426	-8.2
445	1794426	-6.8	1315	62367	-4.8	445	44593508	-8.2
446	182278	-6.8	1316	637566	-4.8	446	5280489	-8.2
447	23271974	-6.8	1317	6427110	-4.8	447	5281656	-8.2
448	24721401	-6.8	1318	6428458	-4.8	448	969516	-8.2
449	44257696	-6.8	1319	6432254	-4.8	449	124021	-8.2
450	5280441	-6.8	1320	643779	-4.8	450	131750990	-8.2
451	6537198	-6.8	1321	6508	-4.8	451	2353	-8.2
452	10291003	-6.8	1322	6544	-4.8	452	5281792	-8.2
453	441784	-6.8	1323	6613	-4.8	453	6441280	-8.2
454	5281474	-6.8	1324	681	-4.8	454	65252	-8.2
455	70689651	-6.8	1325	72	-4.8	455	10607	-8.2
456	102004510	-6.8	1326	7501	-4.8	456	65728	-8.2
457	10607	-6.8	1327	7654	-4.8	457	91727711	-8.2
458	10719	-6.8	1328	79545	-4.8	458	119205	-8.2
459	3503	-6.8	1329	821388	-4.8	459	124062	-8.2
460	42605185	-6.8	1330	82755	-4.8	460	173398	-8.2
461	5281607	-6.8	1331	84880	-4.8	461	185848	-8.2
462	5281616	-6.8	1332	85791314	-4.8	462	429241	-8.2
463	72281	-6.8	1333	8815	-4.8	463	5481961	-8.2
464	91354	-6.8	1334	91195	-4.8	464	12971708	-8.1
465	91753527	-6.8	1335	92784	-4.8	465	1794427	-8.1
466	94275	-6.8	1336	93046	-4.8	466	6321372	-8.1
467	10639	-6.7	1337	94143	-4.8	467	128853	-8.1
468	122635	-6.7	1338	97747	-4.8	468	441774	-8.1
469	18702583	-6.7	1339	12398	-4.7	469	441975	-8.1
470	439246	-6.7	1340	1549095	-4.7	470	5281953	-8.1
471	5280343	-6.7	1341	162384	-4.7	471	9064	-8.1
472	5280443	-6.7	1342	18632430	-4.7	472	10291003	-8.1
473	5281792	-6.7	1343	22340683	-4.7	473	441430	-8.1
474	5481970	-6.7	1344	31242	-4.7	474	441784	-8.1
475	9882981	-6.7	1345	5280507	-4.7	475	5281224	-8.1
476	11580745	-6.7	1346	5280535	-4.7	476	10208	-8.1
477	442988	-6.7	1347	5280536	-4.7	477	162464	-8.1
478	453214	-6.7	1348	5282747	-4.7	478	439514	-8.1
479	5274585	-6.7	1349	572949	-4.7	479	5316463	-8.1
480	5281670	-6.7	1350	6428995	-4.7	480	72281	-8.1
481	5282102	-6.7	1351	71552	-4.7	481	92475771	-8.1

S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	DPP4 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
482	5458461	-6.7	1352	7500	-4.7	482	9862769	-8.1
483	72435	-6.7	1353	7707	-4.7	483	72277	-8
484	9064	-6.7	1354	101680	-4.7	484	10903113	-8
485	101417415	-6.7	1355	10466	-4.7	485	13965865	-8
486	101688189	-6.7	1356	11005	-4.7	486	159287	-8
487	10856614	-6.7	1357	11116492	-4.7	487	24721401	-8
488	12309636	-6.7	1358	12388	-4.7	488	5280633	-8
489	12309895	-6.7	1359	1252759	-4.7	489	5317564	-8
490	13965866	-6.7	1360	134693643	-4.7	490	102004510	-8
491	5318717	-6.7	1361	135	-4.7	491	10685477	-8
492	639665	-6.7	1362	14403175	-4.7	492	5315832	-8
493	6429077	-6.7	1363	15241411	-4.7	493	6602378	-8
494	9838995	-6.7	1364	1669	-4.7	494	73399	-8
495	102303030	-6.7	1365	16741	-4.7	495	5281640	-8
496	119205	-6.7	1366	16928	-4.7	496	99693	-8
497	136828302	-6.7	1367	17697	-4.7	497	9976812	-8
498	441701	-6.7	1368	19844	-4.7	498	102004509	-7.9
499	5280373	-6.7	1369	20055523	-4.7	499	12443122	-7.9
500	5316463	-6.7	1370	21668201	-4.7	500	21630845	-7.9
501	92231	-6.7	1371	23623867	-4.7	501	5284607	-7.9
502	10356745	-6.6	1372	240	-4.7	502	5288826	-7.9
503	10800304	-6.6	1373	249286	-4.7	503	5320946	-7.9
504	14157910	-6.6	1374	2519	-4.7	504	5481958	-7.9
505	442048	-6.6	1375	26447	-4.7	505	6450230	-7.9
506	442668	-6.6	1376	287064	-4.7	506	9576738	-7.9
507	5280666	-6.6	1377	30247	-4.7	507	96191	-7.9
508	5281860	-6.6	1378	31234	-4.7	508	13965866	-7.9
509	101316921	-6.6	1379	3496	-4.7	509	3084796	-7.9
510	10155076	-6.6	1380	35408	-4.7	510	5281654	-7.9
511	102004523	-6.6	1381	439215	-4.7	511	5281702	-7.9
512	10685477	-6.6	1382	519843	-4.7	512	440833	-7.9
513	155976	-6.6	1383	523035	-4.7	513	440909	-7.9
514	15959353	-6.6	1384	5280841	-4.7	514	453214	-7.9
515	5280804	-6.6	1385	5315406	-4.7	515	5281235	-7.9
516	5318645	-6.6	1386	5327011	-4.7	516	5281503	-7.9
517	5458714	-6.6	1387	5366264	-4.7	517	5281670	-7.9
518	5491630	-6.6	1388	546286	-4.7	518	91520	-7.9
519	6450230	-6.6	1389	6054	-4.7	519	12309636	-7.9
520	6476139	-6.6	1390	61024	-4.7	520	131751401	-7.9
521	73635	-6.6	1391	61303	-4.7	521	18646	-7.9
522	10680	-6.6	1392	6322	-4.7	522	42605185	-7.9
523	13892722	-6.6	1393	6432154	-4.7	523	442261	-7.9
524	282014	-6.6	1394	64685	-4.7	524	80309	-7.9
525	5281503	-6.6	1395	6552009	-4.7	525	12311284	-7.8

S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	DPP4 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
526	5320946	-6.6	1396	66654	-4.7	526	14157910	-7.8
527	68081	-6.6	1397	69714	-4.7	527	11326520	-7.8
528	73399	-6.6	1398	6987	-4.7	528	161036	-7.8
529	92762	-6.6	1399	7469	-4.7	529	46173965	-7.8
530	10225	-6.6	1400	7478	-4.7	530	46173968	-7.8
531	11304	-6.6	1401	7809	-4.7	531	5458714	-7.8
532	11996452	-6.6	1402	86374	-4.7	532	9576416	-7.8
533	12302243	-6.6	1403	8658	-4.7	533	101316921	-7.8
534	12971708	-6.6	1404	89594	-4.7	534	46173964	-7.8
535	14842007	-6.6	1405	978	-4.7	535	91753527	-7.8
536	160799	-6.6	1406	985	-4.7	536	10155076	-7.8
537	182210	-6.6	1407	11126441	-4.6	537	102004523	-7.8
538	5281365	-6.6	1408	11622	-4.6	538	20481741	-7.8
539	5379096	-6.6	1409	1549025	-4.6	539	332427	-7.8
540	7194	-6.6	1410	1549026	-4.6	540	5280373	-7.8
541	80309	-6.6	1411	17095	-4.6	541	5280537	-7.8
542	90805	-6.6	1412	31283	-4.6	542	5281204	-7.8
543	91749818	-6.6	1413	445638	-4.6	543	5281733	-7.8
544	5284607	-6.5	1414	5363397	-4.6	544	5281766	-7.8
545	6429022	-6.5	1415	638011	-4.6	545	5464032	-7.8
546	6450302	-6.5	1416	89664	-4.6	546	102004667	-7.7
547	12443122	-6.5	1417	9017	-4.6	547	441773	-7.7
548	128853	-6.5	1418	10393	-4.6	548	441828	-7.7
549	5281656	-6.5	1419	1183	-4.6	549	441839	-7.7
550	5281703	-6.5	1420	1201518	-4.6	550	44559448	-7.7
551	9576738	-6.5	1421	12110705	-4.6	551	9945785	-7.7
552	11326520	-6.5	1422	15504	-4.6	552	10639	-7.7
553	12314974	-6.5	1423	15512	-4.6	553	11228693	-7.7
554	135398640	-6.5	1424	169223	-4.6	554	13892722	-7.7
555	185848	-6.5	1425	170833	-4.6	555	13894537	-7.7
556	46173970	-6.5	1426	2723872	-4.6	556	13962928	-7.7
557	5280633	-6.5	1427	2758	-4.6	557	21637592	-7.7
558	5280863	-6.5	1428	3037212	-4.6	558	46173969	-7.7
559	5281733	-6.5	1429	309	-4.6	559	46173970	-7.7
560	5288826	-6.5	1430	42614008	-4.6	560	5281474	-7.7
561	6427091	-6.5	1431	439195	-4.6	561	6476139	-7.7
562	6440498	-6.5	1432	522039	-4.6	562	91458	-7.7
563	68213	-6.5	1433	5281119	-4.6	563	92323	-7.7
564	73160	-6.5	1434	5283361	-4.6	564	114829	-7.7
565	9798666	-6.5	1435	5464156	-4.6	565	122635	-7.7
566	99693	-6.5	1436	580057	-4.6	566	136828302	-7.7
567	12304196	-6.5	1437	6036	-4.6	567	1550607	-7.7
568	46173969	-6.5	1438	61098	-4.6	568	163263	-7.7
569	5281654	-6.5	1439	637523	-4.6	569	1803558	-7.7

S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	DPP4 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
570	5318566	-6.5	1440	6431477	-4.6	570	182210	-7.7
571	102004509	-6.5	1441	643820	-4.6	571	5280443	-7.7
572	10655819	-6.5	1442	6602484	-4.6	572	5280961	-7.7
573	11328	-6.5	1443	68255	-4.6	573	5319889	-7.7
574	119301	-6.5	1444	68313	-4.6	574	6440982	-7.7
575	145858	-6.5	1445	68316	-4.6	575	72303	-7.7
576	160512	-6.5	1446	6998	-4.6	576	76168	-7.7
577	20481741	-6.5	1447	7009567	-4.6	577	101688189	-7.6
578	4227422	-6.5	1448	77528	-4.6	578	11458	-7.6
579	440140	-6.5	1449	8655	-4.6	579	483522	-7.6
580	441005	-6.5	1450	88297	-4.6	580	493570	-7.6
581	441298	-6.5	1451	88302	-4.6	581	5281761	-7.6
582	5273469	-6.5	1452	8842	-4.6	582	6440397	-7.6
583	5317570	-6.5	1453	892	-4.6	583	65188	-7.6
584	5319889	-6.5	1454	998	-4.6	584	71720840	-7.6
585	56842347	-6.5	1455	1140	-4.5	585	72276	-7.6
586	92475771	-6.5	1456	12391	-4.5	586	88708	-7.6
587	92729	-6.5	1457	1712087	-4.5	587	3082856	-7.6
588	92776	-6.5	1458	23415	-4.5	588	3084296	-7.6
589	9794494	-6.5	1459	2879	-4.5	589	56842347	-7.6
590	6857447	-6.4	1460	32735	-4.5	590	87691	-7.6
591	14985	-6.4	1461	342	-4.5	591	10680	-7.6
592	162464	-6.4	1462	519872	-4.5	592	131847107	-7.6
593	439514	-6.4	1463	5281553	-4.5	593	3034394	-7.6
594	5281702	-6.4	1464	5320250	-4.5	594	439246	-7.6
595	6444291	-6.4	1465	5365910	-4.5	595	5273469	-7.6
596	11064813	-6.4	1466	6075631	-4.5	596	5284369	-7.6
597	11228693	-6.4	1467	8181	-4.5	597	5372367	-7.6
598	131751401	-6.4	1468	8294	-4.5	598	54678486	-7.6
599	439242	-6.4	1469	100197	-4.5	599	73571	-7.6
600	44559448	-6.4	1470	10416	-4.5	600	9930064	-7.6
601	493570	-6.4	1471	112255	-4.5	601	101042548	-7.5
602	5281417	-6.4	1472	11252129	-4.5	602	193681	-7.5
603	5319887	-6.4	1473	114522	-4.5	603	5281703	-7.5
604	9930064	-6.4	1474	11883891	-4.5	604	5319887	-7.5
605	9945785	-6.4	1475	135398634	-4.5	605	6444291	-7.5
606	9976812	-6.4	1476	151730	-4.5	606	66548	-7.5
607	133110026	-6.4	1477	15605	-4.5	607	68213	-7.5
608	135413509	-6.4	1478	164619	-4.5	608	73081	-7.5
609	1794427	-6.4	1479	18950	-4.5	609	10821969	-7.5
610	332427	-6.4	1480	21630872	-4.5	610	441298	-7.5
611	441774	-6.4	1481	228129	-4.5	611	442435	-7.5
612	46173968	-6.4	1482	25310	-4.5	612	51351731	-7.5
613	51351731	-6.4	1483	25311	-4.5	613	639665	-7.5

S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	DPP4 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
614	86472	-6.4	1484	439709	-4.5	614	6857447	-7.5
615	969516	-6.4	1485	5282109	-4.5	615	145858	-7.5
616	10104370	-6.4	1486	530406	-4.5	616	155976	-7.5
617	101638269	-6.4	1487	5365982	-4.5	617	441473	-7.5
618	10398656	-6.4	1488	5570	-4.5	618	5281520	-7.5
619	10910653	-6.4	1489	57357909	-4.5	619	6780	-7.5
620	11586487	-6.4	1490	5793	-4.5	620	73635	-7.5
621	11830551	-6.4	1491	5961	-4.5	621	101417415	-7.4
622	12308846	-6.4	1492	6027	-4.5	622	119033	-7.4
623	128861	-6.4	1493	61586	-4.5	623	135398635	-7.4
624	21717951	-6.4	1494	62321	-4.5	624	135438600	-7.4
625	440832	-6.4	1495	6274	-4.5	625	2355	-7.4
626	442406	-6.4	1496	64689	-4.5	626	5280372	-7.4
627	5284369	-6.4	1497	68346	-4.5	627	5318566	-7.4
628	529621	-6.4	1498	7222	-4.5	628	11328	-7.4
629	5317844	-6.4	1499	7714	-4.5	629	16871	-7.4
630	5353011	-6.4	1500	7778	-4.5	630	3806	-7.4
631	62566	-6.4	1501	79025	-4.5	631	4055	-7.4
632	6431015	-6.4	1502	80354	-4.5	632	445354	-7.4
633	6432404	-6.4	1503	8207	-4.5	633	5494826	-7.4
634	65188	-6.4	1504	8768	-4.5	634	101306938	-7.3
635	92139	-6.4	1505	91753567	-4.5	635	135398640	-7.3
636	91753440	-6.3	1506	9750	-4.5	636	13935024	-7.3
637	441647	-6.3	1507	9958	-4.5	637	15825655	-7.3
638	5281761	-6.3	1508	11594069	-4.4	638	21717951	-7.3
639	5281953	-6.3	1509	12530	-4.4	639	529621	-7.3
640	5318587	-6.3	1510	340	-4.4	640	91457	-7.3
641	6429301	-6.3	1511	6441593	-4.4	641	92729	-7.3
642	6441280	-6.3	1512	1054	-4.4	642	101744	-7.2
643	160521	-6.3	1513	1198	-4.4	643	289151	-7.2
644	21630845	-6.3	1514	12127	-4.4	644	46902093	-7.2
645	21637592	-6.3	1515	121739	-4.4	645	65575	-7.2
646	3034394	-6.3	1516	122045	-4.4	646	91749627	-7.2
647	5281766	-6.3	1517	1268111	-4.4	647	101003963	-7.1
648	5464032	-6.3	1518	129636358	-4.4	648	11076492	-7.1
649	6440982	-6.3	1519	129715912	-4.4	649	119533	-7.1
650	71720840	-6.3	1520	15076	-4.4	650	1268142	-7.1
651	9963735	-6.3	1521	311	-4.4	651	530428	-7.1
652	3082856	-6.3	1522	31253	-4.4	652	5352484	-7.1
653	5352847	-6.3	1523	439944	-4.4	653	5470187	-7.1
654	100780	-6.3	1524	51	-4.4	654	6429301	-7.1
655	101306938	-6.3	1525	521973	-4.4	655	667639	-7.1
656	10821969	-6.3	1526	5362583	-4.4	656	72300	-7.1
657	119533	-6.3	1527	5368956	-4.4	657	91434	-7.1

S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	DPP4 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
658	12304273	-6.3	1528	545626	-4.4	658	92762	-7.1
659	12306048	-6.3	1529	54670067	-4.4	659	9548702	-7.1
660	14014430	-6.3	1530	6430738	-4.4	660	10704181	-7
661	1549992	-6.3	1531	68289	-4.4	661	11064813	-7
662	193299	-6.3	1532	70555932	-4.4	662	11127402	-7
663	4055	-6.3	1533	7118	-4.4	663	11586487	-7
664	441839	-6.3	1534	79038	-4.4	664	119301	-7
665	5367423	-6.3	1535	7962	-4.4	665	12304196	-7
666	6429304	-6.3	1536	8194	-4.4	666	129829804	-7
667	667639	-6.3	1537	849	-4.4	667	131751786	-7
668	92313	-6.3	1538	936	-4.4	668	13369486	-7
669	9548702	-6.3	1539	938	-4.4	669	135398641	-7
670	9548703	-6.3	1540	5370101	-4.3	670	135438599	-7
671	9548706	-6.3	1541	984	-4.3	671	3084311	-7
672	9548708	-6.3	1542	10290867	-4.3	672	32021	-7
673	11106485	-6.2	1543	1057	-4.3	673	442406	-7
674	445154	-6.2	1544	12281224	-4.3	674	5280896	-7
675	521496	-6.2	1545	12397	-4.3	675	5281133	-7
676	6432025	-6.2	1546	126	-4.3	676	5281416	-7
677	13935024	-6.2	1547	12613	-4.3	677	5281717	-7
678	159287	-6.2	1548	12777	-4.3	678	5317844	-7
679	5281640	-6.2	1549	135191	-4.3	679	5463721	-7
680	5317287	-6.2	1550	145745	-4.3	680	69620814	-7
681	101042548	-6.2	1551	229385	-4.3	681	91354	-7
682	101297663	-6.2	1552	237332	-4.3	682	91749818	-7
683	11402337	-6.2	1553	31244	-4.3	683	9548706	-7
684	13874489	-6.2	1554	3893	-4.3	684	99477	-7
685	161036	-6.2	1555	4381	-4.3	685	10655819	-6.9
686	227829	-6.2	1556	449293	-4.3	686	10726905	-6.9
687	3084796	-6.2	1557	5283349	-4.3	687	11996452	-6.9
688	441773	-6.2	1558	5363633	-4.3	688	12304985	-6.9
689	638088	-6.2	1559	5367382	-4.3	689	12314974	-6.9
690	73081	-6.2	1560	5369956	-4.3	690	12446728	-6.9
691	76168	-6.2	1561	537574	-4.3	691	135398592	-6.9
692	42608158	-6.2	1562	56972723	-4.3	692	135413566	-6.9
693	46902093	-6.2	1563	61290	-4.3	693	135438590	-6.9
694	6949	-6.2	1564	67678	-4.3	694	14985	-6.9
695	72344	-6.2	1565	68099	-4.3	695	25791064	-6.9
696	87691	-6.2	1566	74918	-4.3	696	439242	-6.9
697	10205	-6.2	1567	79784	-4.3	697	440832	-6.9
698	108064	-6.2	1568	8209	-4.3	698	442353	-6.9
699	12046149	-6.2	1569	11006	-4.2	699	442393	-6.9
700	12304985	-6.2	1570	22556	-4.2	700	519764	-6.9
701	131847107	-6.2	1571	31291	-4.2	701	5280460	-6.9

S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	DPP4 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
702	135398635	-6.2	1572	5367531	-4.2	702	5281515	-6.9
703	15098633	-6.2	1573	5634	-4.2	703	6429077	-6.9
704	1803558	-6.2	1574	643731	-4.2	704	6432005	-6.9
705	185199	-6.2	1575	6549	-4.2	705	68081	-6.9
706	3084331	-6.2	1576	14069	-4.2	706	72344	-6.9
707	442343	-6.2	1577	15600	-4.2	707	7427	-6.9
708	442393	-6.2	1578	164633	-4.2	708	8363	-6.9
709	473252	-6.2	1579	16664	-4.2	709	91749511	-6.9
710	5362889	-6.2	1580	17121	-4.2	710	92231	-6.9
711	5365872	-6.2	1581	18591	-4.2	711	9963735	-6.9
712	6430608	-6.2	1582	190	-4.2	712	101297663	-6.8
713	6438311	-6.2	1583	19309	-4.2	713	10225	-6.8
714	6450812	-6.2	1584	196	-4.2	714	10398656	-6.8
715	6536796	-6.2	1585	25797	-4.2	715	108064	-6.8
716	8363	-6.2	1586	29435	-4.2	716	11106485	-6.8
717	91749511	-6.2	1587	2969	-4.2	717	11830551	-6.8
718	91750164	-6.2	1588	33032	-4.2	718	14137570	-6.8
719	91752502	-6.2	1589	356063	-4.2	719	15098633	-6.8
720	93081	-6.2	1590	424	-4.2	720	160491	-6.8
721	5281727	-6.1	1591	460	-4.2	721	1742210	-6.8
722	86895	-6.1	1592	4685	-4.2	722	25203064	-6.8
723	135398592	-6.1	1593	5351619	-4.2	723	323	-6.8
724	13962928	-6.1	1594	5352876	-4.2	724	42608158	-6.8
725	441473	-6.1	1595	5960	-4.2	725	42608172	-6.8
726	54678486	-6.1	1596	5962	-4.2	726	442347	-6.8
727	5494826	-6.1	1597	6251	-4.2	727	445154	-6.8
728	595385	-6.1	1598	69505	-4.2	728	5281343	-6.8
729	10228	-6.1	1599	7041	-4.2	729	5352470	-6.8
730	12480741	-6.1	1600	7043	-4.2	730	54070565	-6.8
731	1268142	-6.1	1601	72259	-4.2	731	637760	-6.8
732	15560275	-6.1	1602	7710	-4.2	732	638088	-6.8
733	16871	-6.1	1603	84849	-4.2	733	6431015	-6.8
734	442359	-6.1	1604	86786	-4.2	734	6949	-6.8
735	5281519	-6.1	1605	8697	-4.2	735	800	-6.8
736	5365927	-6.1	1606	87310	-4.2	736	836	-6.8
737	66548	-6.1	1607	89989	-4.2	737	86895	-6.8
738	68077	-6.1	1608	11517	-4.1	738	91748781	-6.8
739	72300	-6.1	1609	14252428	-4.1	739	91752502	-6.8
740	91747125	-6.1	1610	20745	-4.1	740	92313	-6.8
741	91748749	-6.1	1611	24838	-4.1	741	92812	-6.8
742	91749627	-6.1	1612	5352875	-4.1	742	9855795	-6.8
743	12303902	-6	1613	537697	-4.1	743	100925187	-6.7
744	124021	-6	1614	61185	-4.1	744	11195296	-6.7
745	289151	-6	1615	8048	-4.1	745	11830550	-6.7

S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	DPP4 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
746	121536	-6	1616	8158	-4.1	746	11962143	-6.7
747	12311284	-6	1617	8163	-4.1	747	12308846	-6.7
748	5281515	-6	1618	8186	-4.1	748	13711	-6.7
749	5281516	-6	1619	86749	-4.1	749	14105907	-6.7
750	92323	-6	1620	996	-4.1	750	15560275	-6.7
751	11858788	-6	1621	102491	-4.1	751	15560276	-6.7
752	13894537	-6	1622	115244	-4.1	752	15560278	-6.7
753	14137570	-6	1623	13204	-4.1	753	161276	-6.7
754	15825656	-6	1624	14079	-4.1	754	182677	-6.7
755	18946530	-6	1625	164642	-4.1	755	193299	-6.7
756	193681	-6	1626	17525	-4.1	756	2345	-6.7
757	21674978	-6	1627	20995	-4.1	757	440140	-6.7
758	25203064	-6	1628	289	-4.1	758	442399	-6.7
759	25244198	-6	1629	444305	-4.1	759	442402	-6.7
760	3102	-6	1630	4650	-4.1	760	446611	-6.7
761	4114	-6	1631	5283321	-4.1	761	473252	-6.7
762	5281522	-6	1632	5283325	-4.1	762	5281176	-6.7
763	5281717	-6	1633	5283356	-4.1	763	5281727	-6.7
764	530428	-6	1634	5364448	-4.1	764	5315468	-6.7
765	5366074	-6	1635	5366856	-4.1	765	5318587	-6.7
766	545235	-6	1636	5369061	-4.1	766	5353011	-6.7
767	577062	-6	1637	5460291	-4.1	767	6047	-6.7
768	6431302	-6	1638	62433	-4.1	768	6428994	-6.7
769	6432005	-6	1639	62913	-4.1	769	6432240	-6.7
770	65575	-6	1640	73480	-4.1	770	7655	-6.7
771	68082	-6	1641	7800	-4.1	771	78435	-6.7
772	72303	-6	1642	78828	-4.1	772	91750164	-6.7
773	9470	-6	1643	8174	-4.1	773	94715	-6.7
774	9548705	-6	1644	854	-4.1	774	9548802	-6.7
775	11830550	-5.9	1645	9862	-4.1	775	9573169	-6.7
776	6428994	-5.9	1646	19602	-4	776	10104370	-6.6
777	6429048	-5.9	1647	5054	-4	777	101670394	-6.6
778	442435	-5.9	1648	5283324	-4	778	10228	-6.6
779	59518515	-5.9	1649	5283335	-4	779	102303030	-6.6
780	88708	-5.9	1650	5283345	-4	780	10719	-6.6
781	101003963	-5.9	1651	5362620	-4	781	10910653	-6.6
782	12300148	-5.9	1652	8193	-4	782	11402337	-6.6
783	12304250	-5.9	1653	1136	-4	783	12303902	-6.6
784	12313020	-5.9	1654	11527	-4	784	133110026	-6.6
785	12446728	-5.9	1655	12097	-4	785	134693643	-6.6
786	14412241	-5.9	1656	13379	-4	786	135398513	-6.6
787	15560276	-5.9	1657	145742	-4	787	135413509	-6.6
788	15800949	-5.9	1658	151261	-4	788	14014430	-6.6
789	15825655	-5.9	1659	15825654	-4	789	1549095	-6.6

S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	DPP4 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
790	20725	-5.9	1660	16997	-4	790	160920	-6.6
791	2345	-5.9	1661	222536	-4	791	164619	-6.6
792	2355	-5.9	1662	29838	-4	792	17751024	-6.6
793	3084311	-5.9	1663	30914	-4	793	18946530	-6.6
794	442347	-5.9	1664	31276	-4	794	19725	-6.6
795	5281204	-5.9	1665	31277	-4	795	20055075	-6.6
796	5281520	-5.9	1666	379	-4	796	20843363	-6.6
797	5315468	-5.9	1667	441072	-4	797	21674978	-6.6
798	5352470	-5.9	1668	5352808	-4	798	227829	-6.6
799	5470187	-5.9	1669	6106	-4	799	25107528	-6.6
800	6432240	-5.9	1670	6288	-4	800	4227422	-6.6
801	8530	-5.9	1671	66021	-4	801	442343	-6.6
802	91457	-5.9	1672	70483	-4	802	5144	-6.6
803	91723653	-5.9	1673	743	-4	803	521710	-6.6
804	92812	-5.9	1674	8050	-4	804	527191	-6.6
805	9855795	-5.9	1675	8184	-4	805	5281519	-6.6
806	182677	-5.8	1676	95978	-4	806	5281522	-6.6
807	91520	-5.8	1677	9793905	-4	807	5352847	-6.6
808	11458	-5.8	1678	11605	-3.9	808	5387771	-6.6
809	14105907	-5.8	1679	17072	-3.9	809	547	-6.6
810	21594964	-5.8	1680	20534	-3.9	810	595385	-6.6
811	6440397	-5.8	1681	5354833	-3.9	811	62566	-6.6
812	91434	-5.8	1682	7720	-3.9	812	6429048	-6.6
813	10321	-5.8	1683	101975	-3.9	813	6429302	-6.6
814	10704181	-5.8	1684	11449	-3.9	814	6430608	-6.6
815	11195296	-5.8	1685	1182	-3.9	815	6450832	-6.6
816	12305301	-5.8	1686	12756	-3.9	816	79025	-6.6
817	12306047	-5.8	1687	129668924	-3.9	817	86472	-6.6
818	12309449	-5.8	1688	13381	-3.9	818	88556	-6.6
819	135398641	-5.8	1689	14257	-3.9			
820	1551480	-5.8	1690	15606	-3.9			
821	15560278	-5.8	1691	222656	-3.9			
822	160491	-5.8	1692	359	-3.9			
823	19725	-5.8	1693	3806114	-3.9			
824	20055075	-5.8	1694	439655	-3.9			
825	3083632	-5.8	1695	529302	-3.9			
826	381152	-5.8	1696	5318599	-3.9			
827	442353	-5.8	1697	5363388	-3.9			
828	442402	-5.8	1698	6262	-3.9			
829	442495	-5.8	1699	6306	-3.9			
830	445070	-5.8	1700	69378	-3.9			
831	521569	-5.8	1701	7351	-3.9			
832	527191	-5.8	1702	7797	-3.9			
833	5280598	-5.8	1703	8091	-3.9			

S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	GLP-1 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	S.No	DPP4 için PubChem CID bilgisi	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
834	5281133	-5.8	1704	8125	-3.9			
835	5281517	-5.8	1705	8164	-3.9			
836	5317319	-5.8	1706	8175	-3.9			
837	567149	-5.8	1707	8182	-3.9			
838	638072	-5.8	1708	8914	-3.9			
839	638500	-5.8	1709	89560	-3.9			
840	6429217	-5.8	1710	11594	-3.8			
841	6442290	-5.8	1711	12367	-3.8			
842	69447	-5.8	1712	5364941	-3.8			
843	91458	-5.8	1713	76354	-3.8			
844	91746528	-5.8	1714	7799	-3.8			
845	931	-5.8	1715	10976	-3.8			
846	1711945	-5.7	1716	11508	-3.8			
847	17751024	-5.7	1717	11610	-3.8			
848	442399	-5.7	1718	12815182	-3.8			
849	5280372	-5.7	1719	14505	-3.8			
850	135413566	-5.7	1720	150636	-3.8			
851	163263	-5.7	1721	15133708	-3.8			
852	25791064	-5.7	1722	18827	-3.8			
853	5463721	-5.7	1723	248934	-3.8			
854	100949538	-5.7	1724	31289	-3.8			
855	10263	-5.7	1725	444266	-3.8			
856	103653	-5.7	1726	521064	-3.8			
857	10695	-5.7	1727	5283316	-3.8			
858	10724	-5.7	1728	5319754	-3.8			
859	10889018	-5.7	1729	5324489	-3.8			
860	11127402	-5.7	1730	5363229	-3.8			
861	13711	-5.7	1731	5367744	-3.8			
862	15690922	-5.7	1732	61325	-3.8			
863	3806	-5.7	1733	61346	-3.8			
864	42608172	-5.7	1734	61370	-3.8			
865	4277	-5.7	1735	6287	-3.8			
866	442383	-5.7	1736	6428782	-3.8			
867	445580	-5.7	1737	7824	-3.8			
868	44576009	-5.7	1738	8093	-3.8			
869	519857	-5.7	1739	8094	-3.8			
870	521710	-5.7	1740	82142	-3.8			

Ek 5. swissADME analizine dahil edilen moleküllerin kanonik SMILES Bilgisi

Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi	Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi
M1	21594897	<chem>CC12CC(C3=C(O1)C=C(C=C3)O)C4=C(C2=O)C5=C(O4)C=C(C=C5OC(=O)C6=C(C=C(C=C6)O)O)C7=CC8=C(O7)C=C(C=C8)O</chem>	M410	5280666	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>
M2	90473021	<chem>C1=CC2=C(C(=C1)O)C(=O)C3=C4C(=C5C(=C3C2=O)C(=O)C6=C(C5=O)C=CC=C6O)C(=O)C7=C(C4=O)C=CC=C7O</chem>	M411	5281607	<chem>C1=CC=C(C=C1)C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O</chem>
M3	102150173	<chem>CC1=CC2C(C(OC3=CC(=CC(=C23)O)C4=CC5=C(O4)C=C(C=C5)O)C6=C(C=C(C=C6O)C7=CC8=C(O7)C=C(C=C8)O)O)C(C1)C</chem>	M412	5281616	<chem>C1=CC=C(C=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>
M4	139597845	<chem>CCC(C)C1C(C=CC2(O1)CC3CC(O2)CC=C(C(C(C=CC=C4COC5C4(C(C=C(C5O)C)C(=O)O3)O)C)O)C)C</chem>	M413	5870	<chem>CC12CCC3C(C1CCC2=O)CCC4=C3C=CC(=C4)O</chem>
M5	196583	<chem>CC1=CC2C3C(C1)C4=C(C=C(C=C4)O)OC3(OC5=CC(=CC(=C25)O)C6=CC7=C(O6)C=C(C=C7)O)C8=C(C=C(C=C8)O)O</chem>	M414	68570	<chem>CC12CCC3C(C1CCC2O)CCC4=C3C=CC(=C4)O</chem>
M6	3663	<chem>CC1=CC(=O)C2=C(C3=C(C=C(C4=C3C5=C2C1=C6C(=CC(=O)C7=C(C8=C(C=C(C4=C8C5=C67)O)O)O)C)O)O</chem>	M415	9882981	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C(=C3)O)O)O)O</chem>
M7	5319933	<chem>CC12CC(C3=C(O1)C=C(C=C3)O)C45C(C2=O)C6=C(C=C(C=C6OC4(O5)C7=C(C=C(C=C7)O)O)C8=CC9=C(O8)C=C(C=C9)O)O</chem>	M416	12309895	<chem>C1=CC(=CC2=[O+])C=C(C(C=C21)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>
M8	45485203	<chem>CC1=CC(C(C(C1)C2=CC=C(C=C2)O)C(=O)C3=C(C(=C(C=C3)O)CC=C(C(C)O)C4=C(C=CC(=C4O)C(=O)C=CC5=CC=C(C=C5)O)O)O</chem>	M417	3503	<chem>CC1=CC2=C(C(C=C(C=C2C(C)C)O)O)C(=O)C(=C1C3=C(C4=C(C=C3C)C(=C(C=C4C=O)O)O)C(C)O)O</chem>
M9	101421537	<chem>CC12C=C3C(=C(OC4=CC(=CC(=C43)O)C5=CC6=C(O5)C=C(C=C6)O)C7=C(C=C(C=C7)O)O)C(C1O)C8=C(O2)C=C(C=C8)O</chem>	M418	14237687	<chem>CC(=CCCC(=CCCC=C(C=C(C=C1O)C2=CC3=C(O2)C=C(C=C3)O)O)C)C</chem>
M10	73330	<chem>C1C2C(C(C(C(O2)OC(=O)C3=CC(=C(C(=C3)O)O)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C(=C4C5=C(C(C(=C5C(=O)O1)O)O)O)O)O</chem>	M419	5281297	<chem>CC(=CCCC(=CCCC=C(C=C(C=C1O)O)C2=CC3=C(O2)C=C(C(=C3)O)C)C</chem>
M11	21594954	<chem>CC12CC(C3=C(O1)C=C(C=C3)O)C45C(C2=O)C6=C(C=C(C=C6OC4(O5)C7=C(C=C(C=C7)O)O)C=CC8=C(C=C(C=C8)O)O)O</chem>	M420	5481224	<chem>C1C(C(C(C(O1)OC2=C(OC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)C4=C(C=C(C=C4)O)O)O)O</chem>
M12	164660	<chem>CC1=CC(=O)C2=C(C3=C(C=C(C4=C3C(=C5C6=CC(=CC(=O)C6=C(C7=C(C=C(C4=C57)O)O)O)C)C2=C1)O)O</chem>	M421	6432025	<chem>CC1(CCCC2(C1CCC3(C2CCC(O3)(C)C=C)C)C)C</chem>
M13	5281600	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C(O2)C(=C(C=C3)O)O)C4=C(C=CC(=C4)C5=CC(=O)C6=C(C(C=C6O5)O)O)O</chem>	M422	10252339	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(O4)CO)O)O)O</chem>
M14	45485202	<chem>CC1=CC(C(C(C1)C2=C(C=C(C=C2)O)O)C(=O)C3=CC(=C(C(=C3)O)CC=C(C(C)O)C4=C(C=CC(=C4O)C(=O)C=CC5=CC=C(C=C5)O)O</chem>	M423	339816	<chem>CCCC3C1(C)CCC4CC(=O)OC4</chem>
M15	442985	<chem>CC1CCC2(C(C3C(O2)CC4C3(CCC5C4CC=C6C5(CCC(C6)O)C)C)NC1</chem>	M424	5282154	<chem>COC1=CC(=CC(=C1O)O)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>
M16	480819	<chem>CC1=CC2=C3C(=C1)C4=C(C=C(C=C4OC3(OC5=C2C=CC(=C5)O)C6=C(C=C(C=C6)O)O)C7=CC8=C(O7)C=C(C=C8)O)O</chem>	M425	5319891	<chem>CC1=CCC2=C3C(=C(C=C2OC1)OC)C=C(O3)C4=CC(=CC(=C4)O)O</chem>
M17	4978	<chem>CC1=CC(=O)C2=C(C3=C(C=C(C4=C3C5=C2C1=C6C(=CC(=O)C7=C(C8=C(C=C(C4=C8C5=C67)O)O)O)CO)O)O</chem>	M426	6537198	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CC(=NOS(=O)(=O)O)SC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O</chem>
M18	100930829	<chem>CC1=CC(C(C(C1)C2=CC=C(C=C2)O)C(=O)C3=C(C(=C(C3)O)CC=C(C(C)O)C4=C(C=C(C=C4O)C5=CC6=C(O5)C=C(C=C6)O)O</chem>	M427	9798666	<chem>C1C(C(C(C(C1(C(=O)O)O)O)O)C(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O</chem>
M19	5319932	<chem>CC1=CC2=C3C(=C1O)C4=C(C=C(C=C4)O)OC3(OC5=CC(=CC(=C52)O)C6=CC7=C(O6)C=C(C=C7)O)C8=C(C=C(C=C8)O)O</chem>	M428	100780	<chem>CC1=CC2=C(C(=CC=C2)O)C(=C1C(=O)C)O</chem>
M20	99474	<chem>CC1CCC2(C(C3C(O2)CC4C3(CCC5C4CC=C6C5(CCC(C6)O)C)C)OC1</chem>	M429	31161	<chem>COC1=C(C=C2C(=C1)OC(=C2=O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>

Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi	Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi
M21	10621	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=CC(=C4C(=O)CC(OC4=C3)C5=CC(=C(C=C5)OC)O)O)O)O)O)O)O</chem>	M430	68111	<chem>CC1=CC2=C(C(=C1)O)C(=O)C3=C(C2)C=CC=C3O</chem>
M22	10325532	<chem>C1C(C(OC2=C1C(=C(C(=C2)O)C3C(C(OC4=C3C=CC(=C4)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)C6=CC(=C(C=C6)O)O)O</chem>	M431	101138945	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)CC(CO)C(CC2=CC(=C(C(=C2)O)OC)CO C3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)O COC1=C(C2=C3C(=C1)C(=O) OC4=C3C(=CC(=C4O)OC)C(=O)O2)O</chem>
M23	20841681	<chem>CC1CCC2C(C3C(N2C1)CC4C3(CCC5C4CC=C6C5(CCC(C6)OC7C(C(C(C(O7)CO)O)O)O)C)C)C</chem>	M432	11580745	<chem>COC1=C(C(=C(C(=C1)C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2)O)O)O COC1=C(C=C2C(C(C(C2=C1)CO)CO)C3=CC(=C(C=C3)O)OC)O</chem>
M24	122724	<chem>CC1=C(C(=O)C=C2C1=CC=C3C2(CCC4(C3(CCC5(C4CC(C5)(C)C(=O)O)C)C)C)O C1=CC(=C(C=C1CC(C(=O)O)OC(=O)C=CC2=CC3=C(C=C2)OC(=CC4=CC(=C(C=C4)O)O)C(=O)O3)O)O</chem>	M433	14842007	<chem>C1=CC(=CC=C1C=NNC(=O)C C2=CSC3=NC(=CN23)C4=CC=C(C=C4)Br)F</chem>
M25	131752903	<chem>CC1=CC(=O)C2=C(C3=C(C=C(C4=C3C(=C5C6=CC(=CC(=O)C6=C(C7=C(C=C(C4=C57)O)O)O)C)O)C2=C1)O)O)O</chem>	M434	160521	<chem>COC1=C2C(=C3C4C=COC4O C3=C1)OC5=CC=CC(=C5C2=O)O</chem>
M26	171335	<chem>CC1=CC2=C(C(=C1)O)C(=O)C=C(C2=O)C3=C(C4=C(C=C3C)C(=O)C=CC4=O)O</chem>	M435	16126513	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O COC1=C(C=CC(=C1)C2=CC(=O)C3=C(O2)C=C(C(=C3O)OC)O)O</chem>
M27	308140	<chem>CC1=CC2=C(C(=C1)O)C(=O)C=C(C2=O)C3=C(C4=C(C=C3C)C(=O)C=CC4=O)O</chem>	M436	5280389	<chem>CC(=CCOC1=C2C=CC(=O)OC2=CC3=C1C=CO3)CCC(C(C)(C)O)O</chem>
M28	52931448	<chem>CC1CC(C2(C(C3C(O2)CC4C3(CCC5C4CC(C6C5(CCC(C6)O)C)O)C)OC1)O C1C(C(OC2=C1C(=C(C(=C2)O)C3C(C(OC4=CC(=CC(=C34)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)C6=CC(=C(C=C6)O)O)O</chem>	M437	5280863	<chem>CC(=CCOC1=C2C=CC(=O)OC2=CC3=C1C=CO3)CCC(C(C)(C)O)O</chem>
M29	124017	<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)C(=O)OCC2C(C(C(C(O2)OC(=O)C3=CC(=C(C(=C3)O)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C(=C4)O)O)O)O)O CC(CC=CC(C)(C)O)C1CCC2(C1(CCC34C2C=CC5(C3CCC(C5(C)C)OC6C(C(C(C(O6)CO)O)O)O)OC4)C)C</chem>	M438	5379096	<chem>CC12C(C=CC3(C1C(C45C3CC(C4)C(=C)C5)C(=O)O)OC2=O)O</chem>
M30	440308	<chem>CC1CCC2(C(C3C(O2)CC4C3(CCC5C4CC(C6C5(CCC(C6)O)C)O)C)OC1</chem>	M439	6440498	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2O)O)O)O)O</chem>
M31	71717036	<chem>CC1=CC(C(C(C1)C2=C(C=C(C=C2)O)O)C(=O)C3=C(C(=C(C3)O)CC=C(C(C(=C3)O)O)O)O)O CC(CC=CC(C)(C)O)C1CCC2(C1(CCC34C2C=CC5(C3CCC(C5(C)C)OC6C(C(C(C(O6)CO)O)O)O)OC4)C)C</chem>	M440	70689651	<chem>C1C(C(C(C(C1)C(=O)[O-])O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O</chem>
M32	12303066	<chem>CC1CCC2(C(C3C(O2)CC4C3(CCC5C4CC(C6C5(CCC(C6)O)C)O)C)OC1</chem>	M441	92782	<chem>CC(=CCC1=C(C=CC2=C1OC(C2=O)C3=C(C=C(C3)O)O)O)C</chem>
M33	11273224	<chem>CC1=CC(C(C(C1)C2=C(C=C(C=C2)O)O)C(=O)C3=C(C(=C(C3)O)O)C4=C(C=C5C(=C4)C=C(C(O5)C6=CC(=CC(=C6)O)O)O</chem>	M442	128861	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C(=C3)O)O)O)O</chem>
M34	119393	<chem>CC1CCC2C(C3C(N2C1)CC4C3(CCC5C4CC=C6C5(CCC(C6)OC7C(C(C(C(O7)CO)O)O)OC8C(C(C(C(O8)C)O)O)O)C)C</chem>	M443	65084	<chem>C1C(C(C(C(C1)C(=O)[O-])O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O</chem>
M35	6440670	<chem>CC1=CC(C(C(C1)C2=C(C=C(C=C2)O)O)C(=O)C3=C(C(=C(C3)O)CC=C(C(C)O)C4=C(C=CC(=C4)O)C(=O)C=CC5=C(C=C(C=C5)O)O)O</chem>	M444	1794426	<chem>CC(=CCC1=C(C=CC2=C1OC(C2=O)C3=C(C=C(C=C3)O)O)O)C</chem>
M36	14334307	<chem>CC1=CC(C(C(C1)C2=C(C=C(C=C2)O)O)C(=O)C3=C(C=C(C=C3)O)O)C4=C(C=C(C=C4O)C=CC5=C(C=C(C=C5)O)O)O</chem>	M445	44593508	<chem>CC1=C(C(CCC1)(C)C)C=CC(=CC=CC(=CC=CC(C)C)C=CC(C)C)C=CC2=C(CCC2(C)C)C)C</chem>
M37	15558507	<chem>CC1CCC2(C(C3C(O2)CC4C3(CCC5C4CCC6(C5(C(C(C6)O)O)C)O)C)OC1</chem>	M446	5280489	<chem>C1=C(C=C2C(=C1O)C(=O)C3=CC(=C(C=C3O2)O)O)O</chem>
M38	441900	<chem>CC1CCC2(C(C3C(O2)CC4C3(CCC5C4CC=C6C5(CCC(C6)O)C)C)OC1</chem>	M447	5281656	<chem>COC1=C(C(=CC(=C1)C=CC(=O)CC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)OC)O</chem>
M39	5284419	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=CC(=C4C(=O)CC(OC4=C3)C5=CC(=C(C=C5)OC)OC)O)O)O)O)O</chem>	M448	969516	<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C(=O)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O</chem>
M40	65727	<chem>CC1CCC2C(C3C(N2C1)CC4C3(CCC5C4CC=C6C5(CCC(C6)O)C)C)C</chem>	M449	124021	<chem>CC1(C=CC2=C(O1)C=C(C3=C2N(C4=C(C3=O)C=CC(=C4O)OC)O)C</chem>
M41	21123844	<chem>CC1CCC2C(C3C(N2C1)CC4C3(CCC5C4CC=C6C5(CCC(C6)OC7C(C(C(C(O7)CO)O)O)O)C)C)C</chem>	M450	131750990	<chem>COC1=C(C2=C[N+]=C(C=C2C=C1)C4=CC5=C(C=C4CC3)OCO5)OC</chem>
M42	10394786	<chem>CC1=CC(C(C(C1)C2=C(C=C(C=C2)O)O)C(=O)C3=C(C(=C(C3)O)CC=C(C(C)O)C4=C(C=CC(=C4)O)C(=O)C=CC5=C(C=C(C=C5)O)O)O</chem>	M451	2353	

Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi	Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi
M43	14539879	<chem>CC(=CCCC1(C=CC2=C(C3=C(C=C2O1)OC(CC3=O)C4=C(C=C(C=C4)O)O)O)C)C</chem>	M452	5281792	<chem>C1=CC(=C(C=C1CC(C(=O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O)O</chem>
M44	20056162	<chem>CC12CC(CC(=C1)C3=C(C=C(C=C3O)C4=CC5=C(O4)C=C(C=C5)O)O)C6=C(O2)C=C(C=C6)O</chem>	M453	6441280	<chem>C1C(C(C(C1(C(=O)O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O</chem>
M45	21122581	<chem>CC1CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CC(C(C5(C)C)O)O)C)C2C1(C)O)C(=O)OC6C(C(C(C(O6)CO)O)O)O</chem>	M454	65252	<chem>CC1C2CCC3=C(C2(CCC1O)C)CCC4(C3(CCC4C(C)CC(=C)C(C)C)C)C</chem>
M46	156656	<chem>CC1CC(C2(C(C3C(O2)CC4C3(CCC5C4CC(C6C5(CCC(C6)O)C)O)C)C)OC1)O</chem>	M455	10607	<chem>COC1=CC(=CC(=C1OC)OC)C2C3C(COC3=O)C(C4=CC5=C(C=C24)OCO5)O</chem>
M47	157143	<chem>CC1=CC(C(C(C1)C2=C(C=C(C=C2)O)O)C(=O)C3=C(C=C(C=C3)O)O)C4=C(C=C(C=C4O)C5=CC6=C(O5)C=C(C=C6)O)O</chem>	M456	65728	<chem>CC(C)CCCC(C)C1CCC2C1(CC3C2=CCC4C3(CCC(C4)O)C)C</chem>
M48	442428	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2C(C(C(OC2OC3=CC(=C4C(=O)CC(OC4=C3)C5=CC=C(C=C5)O)O)CO)O)O)O)O</chem>	M457	91727711	<chem>CC1=CC=CC=C1C=NOCC2=C(C(=C(C(=C2F)F)F)F)F</chem>
M49	44445567	<chem>CC(C=CC(C)(C)O)C1CCC2(C1(CCC34C2C=CC5(C3CCC(C5(C)C)OC6C(C(C(C(O6)CO)O)O)O)OC4)C)C</chem>	M458	119205	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)CC2COC(=O)C2CC3=CC(=C(C=C3)O)OC)O</chem>
M50	114776	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(O2)C=C(C(=C3O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O)O</chem>	M459	124062	<chem>CC1=C(C=C2C(=C1O)C(=O)C3=CC=CC=C3C2=O)O</chem>
M51	6443484	<chem>C1=CC(=C(C=C1OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O)O)O)C=CC3=CC(=CC(=C3)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>	M460	173398	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C=CC(=C2N=NC3=CC=CC=C3O)O</chem>
M52	101243279	<chem>C1C2C(COC2C3=CC4=C(C=C3OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)OC6C(C(C(C(O6)CO)O)O)O)OCOC4(C(O1)C7=CC8=C(C=C7)OCOC8</chem>	M461	185848	<chem>C1=CC2=C(C=C1O)OC(=C2)C3=CC(=CC(=C3)O)O</chem>
M53	12313704	<chem>CC1(CCCC(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(=O)C5(C)C)C)C2C1)C)C(=O)O)C</chem>	M462	429241	<chem>CC1=CC2=C(C(=C1O)O)C(=O)C3=CC=CC=C3C2=O</chem>
M54	5281613	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2C(C(C(C(O2)OC3=CC(=C4C(=C3)OC(=CC4=O)C5=CC(=C(C=C5)OC)O)O)O)O)O)O)O</chem>	M463	5481961	<chem>CC(=CCC1=C(C(OC2=CC(=CC(=C2C1=O)O)O)C3=C(C=C(C=C3)O)O)C</chem>
M55	101689889	<chem>CCC(C=CC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)C)C)C)C</chem>	M464	12971708	<chem>CCOC(=O)C1=CC=C(C=C1)C#CC2=CC3=C(C=C2)C(CCC3(C)C)NC4CC4</chem>
M56	119041	<chem>CC1(C2CC(=O)C3(C(C2(C=CC(=O)O1)C)CCC4(C35C(O5)C(=O)OC4C6=CO=C6)C)C)C</chem>	M465	1794427	<chem>C1C(C(C(C1(C(=O)O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O)O</chem>
M57	440453	<chem>CC1C2C(CC3C2(CCC4C3CC=C5C4(CCC(C5)O)C)C)OC16CCC(O6)(C)CO</chem>	M466	6321372	<chem>CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2=CC4C3(CCC(C4)O)C)C(=C)C</chem>
M58	44445566	<chem>CC(C=CC(C)(C)OC)C1CCC2(C1(CCC34C2C=CC5(C3CCC(C5(C)C)OC6C(C(C(C(O6)CO)O)O)O)O)C4)C)C</chem>	M467	128853	<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2O)O)O</chem>
M59	71438979	<chem>CC(=CCC1=C(C(OC2=CC3=C(C(C(O3)C(C)(C)O)C(=C2C1=O)O)C4=C(C=C(C=C4)O)O)C</chem>	M468	441774	<chem>COC1=CC(=CC(=C1O)O)C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2O)O)O</chem>
M60	11869417	<chem>C1C2C(COC2C3=CC4=C(C=C3)OCO4)C(O1)C5=CC6=C(C=C5)OCO6</chem>	M469	441975	<chem>CC1C2CN3CCC4=C(C3CC2C(=CO1)C(=O)OC)NC5=CC=CC=C45</chem>
M61	10321055	<chem>CC1(CCCC(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(C5(C)C)O)C)C)C2C1)C)C=O)C</chem>	M470	5281953	<chem>COC1=CC(=CC(=C1O)OC)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>
M62	16760075	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=CC(=C4C(=O)CC(OC4=C3)C5=CC=C(C=C5)OC)O)O)O)O)O)O</chem>	M471	9064	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>
M63	452707	<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C(=O)OCC2C(C(C(C(O2)OC(=O)C3=CC(=C(C(=C3)O)O)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O</chem>	M472	10291003	<chem>CC(=CCC1=C(C=CC2=C1OC(C2=O)C3=C(C=C(C=C3)O)O)O)C</chem>
M64	9548870	<chem>CC1CCC2(CCC3(C(C2C1C)CCC4C3(CCC5C4(CC(C5(C)C)C)C)C)C)C</chem>	M473	441430	<chem>C(C1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OCC3C(C(C(O3)(CO)O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O)O)O)O)O)O</chem>

Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi	Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi
M65	124024	<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C(=O)OCC2C(C(C(O2)O)(COC(=O)C3=CC(=C(C(=C3O)O)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C(=C4)O)O)O</chem>	M474	441784	<chem>CCC(C)C(=O)OC1C2C(C(C3(C4C2(CO3)C(CC5C4(C(C(=O)C=C5C)O)C)OC1=O)O)O)C</chem>
M66	3081548	<chem>CC1(C2CCC3(C2C1C4=C(O3)C=C(C(=C4)C5CC(=O)C6=C(C=C(C(=C6O5)O)O)O)C)C</chem>	M475	5281224	<chem>CC1=C(C(C(C(=O)O)(C)C)C=CC(=CC=CC(=CC=CC(C(C)C=CC(C(C)C=CC2=C(C(=O)C(C(C2(C)C)O)C)C</chem>
M67	101379	<chem>CC1CCC2C(C3C(N2C1)CC4C3(CCC5C4CCC6C5(CCC(C6)O)C)C</chem>	M476	10208	<chem>CC1=CC2=C(C(=C1)O)C(=O)C3=C(C2=O)C=CC=C3O</chem>
M68	10151874	<chem>C1=C2C3=C(C(=C1O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C(=C43)OC2=O)O)OC5=C(C(=C(C(=C5C(=O)O)O)O)O</chem>	M477	162464	<chem>COCC1=C(C(=CC(=C1)C2=CC(=O)C3=C(C(=C(C3O)CC=C(C(C)O)C4=C(C=CC(=C4O)C(=O)C=CC5=C(C(=C(C5)O)O)O</chem>
M69	21637737	<chem>CC1=CC(C(C(C1)C2=CC=C(C(=C2)O)C(=O)C3=C(C(=C(C3O)CC=C(C(C)O)C4=C(C=CC(=C4O)C(=O)C=CC5=C(C(=C(C5)O)O)O</chem>	M478	439514	<chem>COCC1=C(C(=CC2=C(C(=C1)O)C(=O)C3=C(C2=O)C=CC=C3O</chem>
M70	31553	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2C(OC3=C(O2)C=C(C(=C3)C4C(C(=O)C5=C(C(=C(C(=C5O4)O)O)O)O)O</chem>	M479	5316463	<chem>COCC1=CC(=CC(=C1O)C)C2=CC(=CC(=C2O)C3=C(C(=C(C3O)CC=C(C(C4=C5C(=C(C(=C42)O)O)O)O)O</chem>
M71	442439	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2C(C(C(OC2OC3=CC(=C4C(=O)CC(OC4=C3)C5=CC(=C(C(=C5)OC)O)O)O)O)O)O</chem>	M480	72281	<chem>COCC1=C(C(=C(C(=C1)C2CC(=O)C3=C(C(=C(C(=C3O2)O)O)O</chem>
M72	442456	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2C(C(C(OC2OC3=CC(=C4C(=O)CC(OC4=C3)C5=CC(=C(C(=C5)OC)O)O)O)O)O</chem>	M481	92475771	<chem>C1=CC(=CC=C1C=CC2=CC(=CC(=C2)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)O</chem>
M73	73568	<chem>C1C2C(C(C(C(O2)OC(=O)C3=CC(=C(C(=C3)O)O)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C(=C4C5=C(C(=C(C5C(=O)O1)O)O)O)O)O)O</chem>	M482	9862769	<chem>CC(=CCCC1=C(C=CC(=C1O)C(=O)C=CC2=C(C(=C(C2)O)O)O)C</chem>
M74	91895422	<chem>CC(CC=CC(C)(C)OC)C1CCC2(C1(CCC34C2C=CC5(C3CCC(C5(C)C)OC6C(C(C(C(O6)CO)O)O)O)O)O)C4)C</chem>	M483	72277	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C(=C3)O)O)O)O</chem>
M75	12315486	<chem>COC1=CC2=C(C(=C1C3C4COC(C4CO3)C5=CC6=C(C(=C5)OCO6)OCO2</chem>	M484	10903113	<chem>C1=CC(=C(C(=C1C=CC2=C(C=CC(=C2O)O)C=CC(=O)O)O)O</chem>
M76	44259222	<chem>C1=CC(=C(C(=C1C2=C(C(=O)C3=C(O2)C=C(C(=C3OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O)O</chem>	M485	13965865	<chem>CC1(C=CC2=C(O1)C=C3C(=C2O)C(=O)C4=C(N3C)C(=C(C(=C4)O)OC)C</chem>
M77	94672	<chem>C1C2C(COC2C3=CC4=C(C(=C3O)OCO4)C(O1)C5=CC6=C(C(=C5)OCO6</chem>	M486	159287	<chem>COCC1=CC(=CC(=C1O)OC)C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2O)O)O</chem>
M78	6454747	<chem>CC1(CCCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(=O)C5(C)C)C)C2C1)C)C)C</chem>	M487	24721401	<chem>CC=C1C(C(=COC1OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O)C(=O)OC)C(=O)OCCC3=CC(=C(C(=C3)O)O</chem>
M79	115250	<chem>CC1C2C3CCC4C5(CCC(C(C5CCC4(C3(CCC2(CC1=C)C)C)C)C)O)C</chem>	M488	5280633	<chem>C1C(C(C(C(C1(C(=O)O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C(=C2)O)O)O)O</chem>
M80	12306155	<chem>CC1CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(=O)C5(C)C)C)C2C1)C)C</chem>	M489	5317564	<chem>CC(=CCCC(=CCOC1=C2C(=C3=C1OC=C3)C=CC(=O)O2)C)C</chem>
M81	70686443	<chem>C1C2C(COC2C3=CC4=C(C(=C3OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)OCO4)C(O1)C6=CC7=C(C(=C6)OCO7</chem>	M490	102004510	<chem>CCOC(C)(C)C(CCC(=CCOC1=C2C=CC(=O)OC2=CC3=C1C=CO3)C)O</chem>
M82	44259357	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C(=C(C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O</chem>	M491	10685477	<chem>C1C(C(C(=O)O1)CC2=CC(=C(C(=C2)O)CC3=CC(=CC=C3)O</chem>
M83	5480249	<chem>C1=CC(=C(C(=C1C2=C(C(=O)C3=C(C(=C(C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)OC(=O)C5=CC(=C(C(=C5)O)O)O)O</chem>	M492	5315832	<chem>C1C(C(C(C(C1(C(=O)O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C(=C2)O)O)O)O</chem>
M84	162350	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(O2)C=C(C(=C3O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>	M493	6602378	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CC(=NOS(=O)(=O)O)SC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O</chem>
M85	25203018	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=CC(=O)C3=C(O2)C=C(C(=C3[O-])C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>	M494	73399	<chem>COCC1=C(C(=CC(=C1)C2C3CO(C3CO2)C4=CC(=C(C(=C4)O)OC)O</chem>
M86	382831	<chem>CC1CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(C5(C)C)O)C)C2C1(C)O)C)C(=O)O</chem>	M495	5281640	<chem>COCC1=CC2=C(C(=C1)OC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O</chem>

Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi	Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi
M87	64945	<chem>CC1CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(C5(C)O)C)C)C2C1C)C(=O)O</chem>	M496	99693	<chem>C1=CC(=CC2=C1C=CC(=O)O2)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O</chem>
M88	73659	<chem>CC1(CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(C5(C)C)O)O)C)C)C2C1)C)C(=O)O)C</chem>	M497	9976812	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2C(C(C(O2)C3=CC(=C(C=C3)O)OC)CO)O</chem>
M89	73145	<chem>CC1(CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(C5(C)C)O)C)C)C2C1)C)C)C</chem>	M498	102004509	<chem>CCOC(C)(C)C(CCC(=CCOC1=CC2=C(C=C1)C=CC(=O)O2)C)O</chem>
M90	73170	<chem>CC1CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(C5(C)C)O)C)C)C2C1)C)C</chem>	M499	12443122	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=CC(=O)C3=C(C(C(=C(C3O2)OC)O)OC)O)O</chem>
M91	10459878	<chem>C1=CC(=C(C=C1CC(C(=O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)OC(=CC3=CC(=C(C=C3)O)O)C(=O)O)O)O)O</chem>	M500	21630845	<chem>CC(=CCCC(=CCOC1C(C(C(C(O1)COC2C(C(CO2)(CO)O)O)O)O)C)C</chem>
M92	441676	<chem>CC(=CCCC(C)(C1CCC2(C1CCC3C2(CCC4C3(CCC(=O)C4(C)C)C)C)O)C</chem>	M501	5284607	<chem>CC1=C(C(C(=O)C2=CC=CC=C2C1=O)CC=C(C)CCCC(C)CCCC(C)CCCC(C)C</chem>
M93	5320863	<chem>C1C(C(C(C(O1)OC2=C(OC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O)O</chem>	M502	5288826	<chem>CN1CCC23C4C1CC5=C2C(=C(C=C5)O)OC3C(C=C4)O</chem>
M94	135764904	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=O)OC(=N2)C=CC=CC3=CC=C(C=C3)O</chem>	M503	5320946	<chem>COC1=CC(=C2C(=C1)OC(=C(C2=O)O)C3=CC=C(C=C3)O)O</chem>
M95	156149	<chem>CC(=CCCC1(C=CC2=CC(=C(C=C2O1)O)C3CC(=O)C4=C(C=C(C=C4O3)O)O)C)C</chem>	M504	5481958	<chem>CC(=CCCC1=C2C(=C(C=C1O)O)C3=CC(=CC(=C3)O)O)CC=C(C)C)C</chem>
M96	18314639	<chem>CC(=CCCC1=CCC2=C(C1)C(=O)C3=CC=CC=C3C2=O)C</chem>	M505	6450230	<chem>CC(=CCOC1=CC2=C(C=C1)C=CC(=O)O2)CCC(C(C)(C)O)O</chem>
M97	329584	<chem>C1=CC2=C(C(=C1)O)C(=O)C(=CC2=O)C3=CC(=O)C4=C(C3=O)C(=CC=C4)O</chem>	M506	9576738	<chem>COC1=CC=CC2=C1C(=CN2)C(C(=NOS(=O)(=O)O)SC3(C(C(C(O3)CO)O)O)O</chem>
M98	5204	<chem>C1C2C(COC2C3=CC4=C(C=C3)OCO4)C(O1)C5=CC6=C(C=C5)OCO6</chem>	M507	96191	<chem>CC1=C(C(C=C2C(=C1OC)C(=O)C3=CC=CC=C3C2=O)O</chem>
M99	6440605	<chem>COC1=CC=CC(=C1)C=CC2=NC3=CC=CC=C3C(=O)O2</chem>	M508	13965866	<chem>CC(=CCCC1=C(C=C(C2=C1N(C3=C(C2=O)C=CC(=C3OC)O)C)O)OC)C</chem>
M100	12442794	<chem>CC(C)C1CCC2C1(CCC3(C2(CCC4(C3CC=C5C4C(C(C5(C)C)O)C)C)C)C</chem>	M509	3084796	<chem>C1=CC(C=C1O)(CCOC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O)O</chem>
M101	5481969	<chem>CC(=CC1C2=C(C3=C(O1)C=C(C=C3)O)OC4=C(C2=O)C(=CC5=C4C=CC(O5)(C)C)O)C</chem>	M510	5281654	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>
M102	5282150	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2C(C(C(OC2OC(=O)C=CC3(=C3)OC(=CC4=O)C5=CC=C(C=C5)O)O)CO)O)O)O)O</chem>	M511	5281702	<chem>COC1=CC(=CC(=C1O)OC)C2=CC(=O)C3=C(C(C=C3O2)O)O</chem>
M103	10009317	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2C(C(OC2OC(=O)C=CC3=CC(=C(C=C3)O)O)CO)OCC(C4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O)O)O</chem>	M512	440833	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2C(C(C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O)O</chem>
M104	89262164	<chem>CC1(CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(=O)C5(C)C)C)C2C1)C)C=O)C</chem>	M513	440909	<chem>CC1(CCC2(C1CCC3=CC(CC32)(C)C=C)C)C</chem>
M105	155248	<chem>CC(=CCC1=C(C=C(C=C1O)C2=CC3=C(O2)C=C(C=C3)O)O)C</chem>	M514	453214	<chem>COC(=O)C1=COC(C2C1C=CC23C=C(C(=O)O3)CO)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O</chem>
M106	21591197	<chem>CC(=CCCC(=CCC1=C(C2=C(C=C1O)OC(=CC2=O)C3=C(C=C(C=C3)O)O)O)C)C</chem>	M515	5281235	<chem>CC1=C(C(C(CCC1)(C)C)C=CC(=CC=CC(=CC=C(C)C=CC=C(C)C=CC2=C(C(C(C2)C)O)C)C</chem>
M107	440221	<chem>C1=C(C=C(C(C=C1O)O)O)C(=O)OCC2C(C(C(C(O2)OC(=O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O)O)O)O</chem>	M516	5281503	<chem>CCC(C)C(=O)OC1CC(C2CC(C(=C2C3C1(C(C(=O)O3)(C)O)O)C)OC(=O)C(=CC)C(C)OC(=O)C</chem>
M108	5458461	<chem>CC(C)C=CC1=C(C=C2C(=C1O)C(=O)C(=C(O2)C3=C(C=C(C=C3)O)O)CC=C(C)C)OC</chem>	M517	5281670	<chem>C1=CC(=C(C=C1O)O)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>

Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi	Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi
M109	70699351	<chem>CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)C)C(C)C</chem>	M518	91520	<chem>C1=COC(C2C1C(C3C2(O3)C(O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O</chem>
M110	91895415	<chem>CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)C)C(C)C</chem>	M519	12309636	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2C3CO(C(C3CO2)C4=CC(=C(C=C4)O)OC)O</chem>
M111	72307	<chem>C1C2C(COC2C3=CC4=C(C=C3)OCO4)C(O1)C5=CC6=C(C=C5)OCO6</chem>	M520	131751401	<chem>CC1=CC2=C(C=C1O)C(=O)C(C3C2C(C(C3)O)O)O</chem>
M112	10494	<chem>CC1(CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(C5(C)C)O)C)C2C1)C)C(=O)O)C</chem>	M521	18646	<chem>COC1=CC2=C(C=C1)C(=O)C3=CC=CC3C2=O</chem>
M113	5281788	<chem>C1=CC(=C(C=C1CCOC2C(C(C(C(O2)CO)OC(=O)C=CC3=CC(=C(C=C3)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>	M522	42605185	<chem>CC(=CCC1=C(C(C(=CC2=C1C=C(O2)C3=CC(=CC(=C3)O)O)O)OC)C</chem>
M114	10394485	<chem>C1C(C(OC(=O)C2=CC(=C(C(=C2C3=C(C(=C(C=C3C(=O)O1)O)O)O)O)O)C(C(C(=O)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C(=C4)O)O)O</chem>	M523	442261	<chem>COC1=C(C=CC=C1C(=O)C3=CC(=CC(=C3O2)OCO4)OC</chem>
M115	22212495	<chem>CC1C2CCC3=C(C2(CCC1O)C)CCC4(C3CCC4C(C)CCC=C(C)C)C</chem>	M524	80309	<chem>COC1=C(C=CC2=C1C(=O)C3=CC=CC3C2=O)O</chem>
M116	101746	<chem>C1C2C(COC2OC3=CC4=C(C=C3)OCO4)C(O1)C5=CC6=C(C=C5)OCO6</chem>	M525	12311284	<chem>COC(=O)C=CC1=CC=C(C=C1)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O</chem>
M117	16072922	<chem>CC1=CC2=C(C(=C1)O)C(=O)C(=CC2=O)C3=C4C(=O)C=CC(=O)C4=C(C=C3C)O</chem>	M526	14157910	<chem>COC1=C(C(=C(C(=C1)C2CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC)O)OCCOC(=O)C1(CC(C(C(C1)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O)O)O</chem>
M118	5319609	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2=C(C=C3C4=C2OC(=O)C5=CC(=C(C(=C54)OC3=O)OC)O)O)O)O)O</chem>	M527	11326520	<chem>C=CC1C2CCOC(=O)C2=COC1OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O</chem>
M119	57330179	<chem>CC(CC=CC(C)(C)O)C1CCC2(C1(CCC34C2C=CC5(C3CCC(C5(C)C)O)OC4=O)C)C</chem>	M528	161036	<chem>CC1CCC2(C3(CC4(C(C(=CC3=O)C(C)C)(C(=O)C2(C1O)O4)C)O)C)O</chem>
M120	65064	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C(=C3)O)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C(=C4)O)O)O</chem>	M529	46173965	<chem>CC(CO)C1CC2C3(CC4(C1(C2(C(O4)C5C3CC5(C)O)O)C)O)C</chem>
M121	92097	<chem>CC1(CCC2(CC=C3C4(CCC5C(C(CCC5(C4CCC3(C2C1)C)C)O)(C)C)C)C)C</chem>	M530	46173968	<chem>C1=CC(=C(C=C1O)O)C2C(C(=O)C3=C(C=C(C(=C3O2)O)O)O</chem>
M122	92158	<chem>CC(=C)C1CCC2(C1C3CCC4C5(CCC(=O)C(C5CC4(C3(CC2)C)C)(C)C)C)C</chem>	M531	5458714	<chem>CON1C=C(C2=CC=CC=C21)CC(=NOS(=O)(=O)O)SC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O</chem>
M123	11169452	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=[O+])C3=CC(=CC(=C3C=C2OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O)O)O</chem>	M532	9576416	<chem>CC1CCC2(C3(CC(=O)OC2(C1OC(=O)C)C4(C3(CC(=C4C)C(C)O)O)O)O</chem>
M124	5280637	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O)O</chem>	M533	101316921	<chem>CC1CCC2(C3(CC4(C(C(=O)C2(C1O)O4)(C(CC3=O)(C(C)C)O)C)O)C)O</chem>
M125	73981555	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=[O+])C3=CC(=CC(=C3C=C2O)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O</chem>	M534	46173964	<chem>CC1CCC2(C3(CC4(C(C(=O)C2(C1O)O4)(C(CC3=O)(C(C)C)O)C)O)C)O</chem>
M126	6441498	<chem>C1=CC(=C(C=C1CC(C(=O)O)OC(=O)C=CC2=C3C(C(OC3=C(C=C2)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)C(=O)O)O)O</chem>	M535	91753527	<chem>CC1(CCC2(C(C1)CCC3(C2CC3C=C)C)C)C=C</chem>
M127	14035447	<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C(=O)OC(CO)C(C2C3C(C4=C(C(=C(C(=C4C(=O)O3)C5=C(C(=C(C=C5C(=O)O2)O)O)O)O)O)O)O</chem>	M536	10155076	<chem>CC1C2C(CC(O1)O)C(=COC2OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)C(=O)OC</chem>
M128	5280805	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O</chem>	M537	102004523	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C=C3C=CC(=CC3=[O+])2)O)O</chem>
M129	92802	<chem>CC1CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(C5(C)C)O)C)C2C1C)C)CO</chem>	M538	20481741	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2COC(C2CO)C3=CC(=C(C=C3)O)O)C</chem>
M130	5487461	<chem>C1C(C(C(C(O1)OC2=C(C3=C4C(=C2)C(=O)OC5=C4C(=CC(=C5O)O)C(=O)O3)O)O)O)O</chem>	M539	332427	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=COC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O</chem>
M131	12112747	<chem>CC(=CC=CC(C)C=CC=C(C)C1C=C2C(CC(C2(O1)C)O)(C)C)C=CC=C(C)C=CC34C(CC(CC3(O4)C)O)(C)C</chem>	M540	5280373	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C=CC(=O)NCCC2=CC=C(C=C2)O)O</chem>
M132	12313974	<chem>CC(CCC=C(C)C)C1CCC2(C1(CC=C3C2CCC4C3(C(C(C4(C)C)O)C)C)C</chem>	M541	5280537	

Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi	Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi
M133	13193018	<chem>CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2C(C=C4C3(CCC(C4)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)C)C(C)C</chem>	M542	5281204	<chem>C1CC(=O)C(C1CC(=O)O)CC=CCCOC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O</chem>
M134	20056239	<chem>C1=C(C=C(C(C=C1O)O)O)C(=O)OCC(C(C2C3C(C4=C(C(C=C(C(C=C4C(=O)O3)C5=C(C(C=C(C5C(=O)O2)O)O)O)O)O)O)O)O</chem>	M543	5281733	<chem>CC=C1CC(C(C(=O)OCC2=CCN3C2C(CCC3)OC1=O)(C)O)C</chem>
M135	259846	<chem>CC(=C)C1CCC2(C1C3CCC4C5(CCC(C(C5CCC4(C3(CC2)C)C)(C)C)O)C)C</chem>	M544	5281766	<chem>C1C(C(C(C1(C(=O)O)O)O)O)C(=O)C=CC2=CC=C(C=C2)O)O</chem>
M136	441674	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=CC4=C(C=C(C=C4[O+]=C3C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O)O)O</chem>	M545	5464032	<chem>C1=CC=C(C=C1)CCC(=NOS(=O)(=O)O)SC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O</chem>
M137	443917	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=CC4=C(C=C(C=C4[O+]=C3C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O)O)O</chem>	M546	102004667	<chem>CC1=CCCC(=CCC2(CCC(O2)(C(C1)O)C)C(C)C)C</chem>
M138	51039168	<chem>C1=CC(=CC=C1C(=O)C2=C(C(C(C=C2O)C3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>	M547	441773	<chem>COC1=C(C(C(C=C1)C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2O)O)O)O</chem>
M139	5281671	<chem>CC(=CCC1=C(OC2=C(C1=O)C(=CC3=C2C=CC(O3)(C)C)O)C4=C(C(C=C4)O)O)C</chem>	M548	441828	<chem>CC(CCC(C(C)(C1CCC2(C1(CC3C2=CC(=O)C4C3(CC(C(C4)O)O)C)O)O)O)O)CO</chem>
M140	5742590	<chem>CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)C)C(C)C</chem>	M549	441839	<chem>COC1=CC2=C(C(C(O2)C3=C(C=CC(=C3)O)O)C(=C1)OC</chem>
M141	6440408	<chem>CC(=CCCC(=CCC1=CC(=C(C=C1O)O)C2CC(=O)C3=C(C(C=C(C3O2)O)O)C)C</chem>	M550	44559448	<chem>CC1CCC2(C3(CC4(C5(C(CCC(C5(C2(C1O)O4)O)O)(C(C)C)O)C)O)O</chem>
M142	71597391	<chem>CC1(CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CC=C5C4(CC(C(C5)O)O)O)C)C2C1)C)C(=O)O)C</chem>	M551	9945785	<chem>C1C(C(C(C1(C(=O)O)O)OC(=O)C=CC2=CC=C(C=C2)O)O)O</chem>
M143	10696347	<chem>C1C(C(C(C2=C1C=C(C(C=C2O)O)C3=C(C(C(C=C3)O)O)C4=CC(=CC(=C4)O)O)C5=C(C(C=C(C5)O)O</chem>	M552	10639	<chem>CC1=CC2=C(C(C=C1)O)C(=O)C3=C(C2=O)C=C(C=C3O)OC</chem>
M144	157009953	<chem>CCC(C=CC(C)C1CCC2C1(CCC3C2=CCC4C3(CCC(C4)O)C)C)C(=C)C</chem>	M553	11228693	<chem>CC1C2C(CC(O1)O)C(=COC2OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)C(=O)OC</chem>
M145	146798	<chem>C1C(C(OC2=C1C(=CC(=C2C3C(C(OC4=CC(=CC(=C34)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)C6=CC(=C(C=C6)O)O)O</chem>	M554	13892722	<chem>CC1(CC(C2C1C(OC=C2C(=O)OC)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)O)O</chem>
M146	5318767	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O</chem>	M555	13894537	<chem>CC1=CCCC(=CC2C(C2(C)C)C1)C</chem>
M147	101761	<chem>CC1(CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(C5(C)C)O)C)C)C2C1)C)O)C</chem>	M556	13962928	<chem>COC1=C(C(C(C=C1)C=CC(=O)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O)O</chem>
M148	13991590	<chem>C1=CC(=C(C=C1CC(C(=O)O)OC(=O)C=CC2=C3C=C(OC3=C(C=C2)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O</chem>	M557	21637592	<chem>CC1(C2C(C(C1O)O)C(=COC2OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)C(=O)OC)O</chem>
M149	17751019	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)OC)O)O)O)O)O</chem>	M558	46173969	<chem>CC(CO)C1CC2C3(CC4(C1(C2(C(O4)C5C3(CCC5(C)O)O)O)C)O)C</chem>
M150	6325833	<chem>C1C(NC(=CC1=CC=[N+])2C(CCC3=CC(=C(C=C32)O)OC4C(C(C(C(O4)COS(=O)(=O)[O-])O)O)O)C(=O)O)C(=O)O)C(=O)O</chem>	M559	46173970	<chem>CC1C(CC2(C1C3C4(C5C2(CC(C4(C(C5)C(C)CO)C)(O3)O)C)O)O</chem>
M151	5481663	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)OC)O)O)O)O)O</chem>	M560	5281474	<chem>CC=C(C)C(=O)OC1(C2C(CCC(=CCCC(=CC2OC1=O)C)C)OC(=O)C)C</chem>
M152	91072206	<chem>C1=C2C3=C(C(C=C1O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C=C43)OC2=O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O</chem>	M561	6476139	<chem>COC(=O)C1(CC(C(C(C1)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O)O)O</chem>
M153	9932254	<chem>CC1(CCC2(CCC3(C4CC=C5C(C4(CCC3(C2C1)C)C)CCC(C5(C)C)O)C)C)C</chem>	M562	91458	<chem>C1=COC(C2C1C(C=C2CO)O)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O</chem>
M154	107876	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)OC4(C(C(C5=C(C=C(C=C5O4)O)O)O)O)O)C6=CC(=C(C=C6)O)O</chem>	M563	92323	<chem>C1=CC(=CC(=C1)O)C(C#N)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O</chem>

Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi	Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi
M155	12960505	<chem>CCC(C=CC(C)C1CCC2C1(CCC3C2=CCC4C3(CCC(C4)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)C)C(C)C</chem>	M564	114829	<chem>C1C(OC2=C(C1=O)C=CC(=C2)O)C3=CC=C(C=C3)O</chem>
M156	25243361	<chem>CC(C(C(=O)C=C(C(C)C)C1CCC2(C1(CCC3(C2C(C=CC3CCC(C4(C(C)C)O)C=O)C)C</chem>	M565	122635	<chem>CC1=CC2=C(C(=C1)O)C(=O)C3=C(C2)C=C(C=C3)O</chem>
M157	5281800	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2C(C(OC(C2OC(=O)C=CC3=CC(=C(C=C3)O)O)CO)OCCC4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O)O</chem>	M566	136828302	<chem>CC1=CC(=O)C2=C(N3CCCCN3C2=C1)C4=CC=C(C=C4)O</chem>
M158	5283640	<chem>CC1C(CCC2(C1CC=C3C2CCC4(C3CCC4C(C)CCC(=C)C(C)C)C)C)O</chem>	M567	1550607	<chem>CC(=CCCC(=CCOC1=CC2=C(C=C1)C=CC(=O)O2)C)C</chem>
M159	91472	<chem>CC1C(=O)CCC2C1(CCC3C2(CCC4(C3(CCC5(C4CC(C5)(C)C)C)C)C)C</chem>	M568	163263	<chem>CC1(CCCC2(C1CCC(C2CCC(C(C=C)O)(C)O)C)C</chem>
M160	10895555	<chem>CC(=CCCC(C)(C1CCC2(C1CCC3C2(CCC4C3(CCC(C4(C)C)O)C)C)O)C</chem>	M569	1803558	<chem>CC1(C(O1)CC2=C(C=CC3=C2OC(=O)C=C3)OC)C</chem>
M161	11016019	<chem>COC1=C(C=C(C=C1)C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>	M570	182210	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(C2COC2CC3=CC(=C(C=C3)O)OC)O</chem>
M162	13254473	<chem>C1C(OC2=CC(=CC(=C2C1=O)O)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O</chem>	M571	5280443	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>
M163	44560360	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2=C(C3=C4C(=C2)C(=O)OC5=C4C(=CC(=C5OC)C)C(=O)O3)O)O)O</chem>	M572	5280961	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=COC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)O</chem>
M164	451674	<chem>CC1(CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(C5(C)COS(=O)(=O)O)O)C)C2C1)C)C(=O)O)C</chem>	M573	5319889	<chem>COC1=C(C=C2C(=C1)C=C(C(O2)C3=CC(=CC(=C3)O)O)OC</chem>
M165	471119	<chem>C1C(C(OC(=O)C2=CC(=C(C(=C2C3=C(C(=C(C=C3C(=O)O1)O)O)O)O)C(C(C=O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O</chem>	M574	6440982	<chem>CC(=CCNC1=C2C(=NC=N1)N(C=N2)C3C(C(C(O3)CO)O)O)CO</chem>
M166	5281238	<chem>CC1=CC(CC(C1C=CC(=CC=CC(=CC=CC(C)C=CC=C(C)C2C=C3C(CC(C3(O2)C)O)(C)C)C)C)C)O</chem>	M575	72303	<chem>C=CCC1=CC(=C(C=C1)O)C2=CC(=C(C=C2)O)CC=C</chem>
M167	102401026	<chem>C1C(N(C2=CC(=C(C=C21)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)C=CC4=CC(=NC(=C4)C(=O)O)C(=O)O)C(=O)O</chem>	M576	76168	<chem>CN1C(=O)CN=C(C2=C1C=CC(=C2)C)C3=CC=CC=C3Cl</chem>
M168	11250133	<chem>C1C(C(OC2=C1C(=CC(=C2C3C(C(OC4=CC(=CC(=C34)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)C6=CC(=C(C=C6)O)O)O</chem>	M577	101688189	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC(C(C=O)O)C(C(CO)O)OC(=O)C=CC2=C(C(=C(C=C2)O)O)O)O)O</chem>
M169	122738	<chem>C1C(C(OC2=C1C(=CC(=C2C3C(C(OC4=CC(=CC(=C34)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)C6=CC(=C(C=C6)O)O)O</chem>	M578	11458	<chem>C(C1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)O)O)O)O)O)O)O</chem>
M170	5281701	<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O</chem>	M579	483522	<chem>COC1=CN=C2C=CC(=O)N3C2=C1C4=CC=CC=C43</chem>
M171	5281793	<chem>C1=CC(=C(C=C1CC(C(=O)O)OC(=O)C=CC2=C(C(=C(C=C2)O)O)C=CC3=CC(=C(C=C3)O)O)O)O</chem>	M580	493570	<chem>CC1=CC2=C(C(C=C1)N(C3=NC(=O)NC(=O)C3=N2)CC(C(C(CO)O)O)O</chem>
M172	6918774	<chem>CC1CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(C(C(C(C5(C)C)O)O)C)C2C1)C)C(=O)O</chem>	M581	5281761	<chem>C1=CC(=C(C=C1C=CC(=O)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O)O</chem>
M173	101701144	<chem>CC(CC=CC(C)C)O)C1CCC2(C1(CCC34C2C=CC5(C3CCC(C5(C)C)O)OC4O)C)C</chem>	M582	6440397	<chem>C1=CC(=C(C=C1C=CC(=O)OC(C(C(=O)O)O)C(=O)O)O</chem>
M174	5276890	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C(=C3)O)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C=C4)O)O</chem>	M583	65188	<chem>CC1(C=CC2=C(O1)C=C3C(=C2)C=CC(=O)O3)C</chem>
M175	5281247	<chem>CC(=CC=CC(C)C)C=CC(C)C=C=C1C(CC(C(C1(C)O)O)(C)C)C=CC(C)C=CC23C(CC(C2(O3)C)O)(C)C</chem>	M584	71720840	<chem>COC(=O)C1(CC(C(C1)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O</chem>
M176	11625818	<chem>CCC(C1=NC2=C(C(=CC(=C2)F)C(=O)N1C3=CC=CC(=C3)NC4=NC=NC5=C4NC=N5</chem>	M585	72276	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>
M177	5320844	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O</chem>	M586	88708	<chem>C=CC1C(OC=C2C1=CCOC2=O)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O</chem>
M178	91885064	<chem>CC(=CCOC1=C2C=CC(=O)OC2=CC3=C1C=CO3)CCC4C(OC(O4)(C)C)C</chem>	M587	3082856	<chem>CC12C3C(OC=C(C3(C(C1O2)O)O)C(=O)OC)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O</chem>
M179	101701145	<chem>CC(CC=CC(C)C)OC)C1CCC2(C1(CCC34C2C=CC5(C3CCC(C5(C)C)O)OC4OC)C)C</chem>	M588	3084296	<chem>COC1=C(C=C(=C1)CC=C)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O</chem>
M180	10316935	<chem>CC1(C2CC3=C(C4=C2C(=C(C=C4O)O)O1)OC5=CC(=CC(=C5C3=O)O)O)C</chem>	M589	56842347	<chem>CC=C1C(C(=COC1O)C(=O)O)CC(=O)OCCC2=CC(=C(C=C2)O)O</chem>

Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi	Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi
M181	107905	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C(=C4)O)O)O</chem>	M590	87691	<chem>CC1C(CC2C1C(OC=C2C(=O)OC)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)O</chem>
M182	14754405	<chem>C1=C(C(=C(C(=C1O)O)O)C2=C(C(=C3C4=C2C(=O)OC5=C(C(=C(C(=C45)C(=O)O3)C6=C(C(=C(C(=C6C(=O)O)O)O)O)O)O)O)O)C(=O)O</chem>	M591	10680	<chem>C1=CC=C(C(=C1)C2=CC(=O)C3=CC=CC=C3O2</chem>
M183	21591195	<chem>CC(=CCCC(=CCC1=C(C2=C(C(=C1O)OC(=CC2=O)C3=CC=C(C(=C3)O)O)C)C</chem>	M592	131847107	<chem>COC1=CC=C(C(=C1)C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2O)O)O</chem>
M184	44256718	<chem>C1=CC(=C(C(=C1C2=C(C(=C3C(=CC(=CC3=[O+])2)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O</chem>	M593	3034394	<chem>CC1(CCCC2(C1CCC(=C)C2CC(C(C)(C=C)O)C)C</chem>
M185	46211767	<chem>CC(=CCCC(=CCC1=CC(=C(C(=C1O)O)C2=CC(=O)C3=C(C(=C(C(=C3O2)O)O)C)C</chem>	M594	439246	<chem>C1C(OC2=CC(=CC(=C2C1=O)O)O)C3=CC=C(C(=C3)O</chem>
M186	5323574	<chem>CC=C1C2CC(=O)OCC(OCC3C(C(C(C(O3)OC1OC=C2C(=O)OC)O)O)C4=CC(=C(C(=C4)O)O</chem>	M595	5273469	<chem>C1=CC=C(C(=C1)COC(=O)C=C2=CC=CC=C2</chem>
M187	56841626	<chem>C1C(NC(=CC1=CC=[N+])2C(CC3=CC(=C(C(=C32)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)C(=O)[O-])C(=O)O)C(=O)O</chem>	M596	5284369	<chem>C1=CC=C(C(=C1)C=CCOC(=O)C2=CC=CC=C2N</chem>
M188	72320	<chem>CC(=O)OC1CC(=O)OC(C2C1(C3CCCC4(C(OC(=O)C5C4(C3(C(=O)C2)C)O5)C6=COC(=C6)C)C)C(C)C</chem>	M597	5372367	<chem>COC1=CC(=CC2=C1OC(C2C)O)C3=CC(=C(C(=C3)O)OC)C=CCO</chem>
M189	5282160	<chem>C1=CC(=C(C(=C1C2=C(C(=O)C3=C(C(=C(C(=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O)O)O</chem>	M598	54678486	<chem>CC(=O)CC(C1=CC=CC=C1)C2=C(C3=CC=CC=C3OC2=O)OCOC1=CC(=C2C(=O)CC(OC2=C1)C3=CC=C(C(=C3)O)O</chem>
M190	5322022	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2C(C(OC(C2O)OCC3=CC(=C(C(=C3)O)O)COC(=O)C=CC4=CC(=C(C(=C4)O)O)O)O)O)O</chem>	M599	73571	<chem>CC1=CC(=O)CC(C1(C=CC(C)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O)C(=O)O)CC(=O)O</chem>
M191	6476333	<chem>CC1=CC(C(C(C1)C2=C(C(=C(C(=C2)O)O)C(=O)C3=C(C(=C(C(=C3)O)O)C4=C(C(=CC(=C4O)C5CC(=O)C6=C(C(=C(C(=C6O5)O)O)O</chem>	M601	101042548	<chem>CCC(C)C(=O)C1=C(C(=C(C(C1=O)(CC=C(C)C)O)O)CC=C(C)C)O</chem>
M192	184877	<chem>COC1=C(C(=C(C(=C1O)C2C(CC3=C(O2)C(=C(C(=C3O)C4C(C(OC5=CC(=CC(=C45)O)O)C6=CC=C(C(=C6)O)O)O)O</chem>	M602	193681	<chem>COC1=C(C(=C(C2=C1OC(=CC2=O)C3=CC=CC=C3)O)O</chem>
M193	108065	<chem>CC(C)C(C)C=CC(C)C1CCC2C1(CCC3C2=CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C</chem>	M603	5281703	<chem>COC1=CC(=CC(=C1)O)C2=CC3=CC(=C(C(=C3O2)OC)O</chem>
M194	444679	<chem>C1C(N=C(C(=C1C=CN2C(CC3=CC(=C(C(=C32)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)C(=O)O)C(=O)O)C(=O)O</chem>	M604	5319887	<chem>COC1=CC(=CC(=C1)C=CC(=O)OC)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O</chem>
M195	57505033	<chem>C1C(N=C(C(=C1C=CN2C(CC3=CC(=C(C(=C32)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)C(=O)O)C(=O)O)C(=O)O</chem>	M605	6444291	<chem>CC1(C=CC2=C(O1)C=C3C(=C2OC)C=CC(=O)O3)CC1=CC(=C(C(=C1C(=O)C2=C(C(=C(C(=C2O)O)O)O)O</chem>
M196	6540685	<chem>C1C(N=C(C(=C1C=CN2C(CC3=CC(=C(C(=C32)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)C(=O)O)C(=O)O)C(=O)O</chem>	M606	66548	<chem>C1C(C(C(C(C1)C(=O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C(=C2)O)O)O</chem>
M197	12309055	<chem>CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)C)C(C)C</chem>	M607	68213	<chem>C1C(C(C(C(C1)C(=O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C(=C2)O)O)O</chem>
M198	14150057	<chem>C1C2C(COC2C3=CC4=C(C(=C3O)OCO4)C(O1)C5=CC6=C(C(=C5)OCO6</chem>	M608	73081	<chem>CC1=C(C(=O)C2=C(C1=O)C=CC=C2O)C</chem>
M199	179651	<chem>CC1(C2CC(=O)C3(C(C24COC(=O)CC4O1)CCC5(C36C(O6)C(=O)OC5C7=COC(=C7)C)C)C</chem>	M609	10821969	<chem>CC(C)C(=O)C12C(=O)C(=C(C(C1=O)(CC(C2(C)CCC=C(C)C)CC=C(C)C)CC=C(C)C)C</chem>
M200	441772	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=C3C(=CC(=CC3=[O+])2)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O</chem>	M610	441298	<chem>C=CC1C(OC=C2C1(CCOC2=O)O)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O</chem>
M201	102004611	<chem>COC1=CC=C(C(=C1)C2CC(=O)C3=C(C(=C(C(=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>	M611	442435	<chem>C(C1C(C(C(C(O1)O)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)O</chem>
M202	135398658	<chem>C1=CC(=CC=C1C(=O)NC(CCC(=O)O)C(=O)O)NCC2=CN=C3C(=N2)C(=O)NC(=N3)N</chem>	M612	51351731	<chem>CC(=CCC1=C(C(=C(C(=C1O)O)C(=O)C3=CC(=O)C4=C(C(=C(C(=C4)C)O</chem>
M203	167673	<chem>CC1=CC2=C(C(=C1)O)C(=O)C(=CC2=O)C3=CC(=O)C4=C(C(=C3)O)C(=CC(=C4)C)O</chem>	M613	639665	<chem>CC(=CCC1=C(C(=C(C(=C1O)O)C(=O)C3=CC(=O)C=CC2=CC=C(C(=C2)O)O)C</chem>
M204	434768	<chem>CC1=CC(C(C(C1)C2=C(C(=C(C(=C2)O)O)C(=O)C3=C(C(=C(C(=C3)O)CC=C(C)C)O)C4=C(C(=C(C(=C4O)C5=CC6=C(O5)C(=C(=C6)O)O</chem>			

Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi	Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi
M205	44258295	<chem>CC(=CCC1=C(OC2=CC(=CC(=C2C1=O)O)O)C3=C(C4=C(C=C3)OC(C=C4)(C)C)O)C</chem>	M614	6857447	<chem>CC1=CC(=C(C2=C1OC(CC2)(C)CCCC(C)CCCC(C)CCCC(C)C)C)O</chem>
M206	53477901	<chem>CC(C)C(=C)CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C</chem>	M615	145858	<chem>C1=CC=C(C=C1)C2=[O+]C3=CC=CC=C3C=C2</chem>
M207	6324775	<chem>C1C(NC(=CC1=CC=[N+])2C(CC3=CC(=C(C=C32)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)C(=O)[O-]))C(=O)O)C(=O)O</chem>	M616	155976	<chem>CC(=CCC1=C(C=C(C=C1OC)O)C2=CC3=C(O2)C=C(C=C3)O)C</chem>
M208	91666355	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C=CC(=O)OC2C(CC(CC2OC(=O)C=CC3=CC(=C(C=C3)O)O)(C(=O)OC)O)O)O</chem>	M617	441473	<chem>C1=CC(=CC(=C1)O)C(C#N)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O</chem>
M209	101603288	<chem>CC(CCC=C(C)C)C1CCC2(C1(CCC3=C2CCC4C3(C(C(=O)C4(C)C)C)C)C</chem>	M618	5281520	<chem>CC1=CCC(C=CCC(=CCC1)C)(C)C</chem>
M210	44256622	<chem>C1C(C(C(C(O1)OC2C(C(C(OC2OC3=CC4=C(C=C(C=C4[O+]=C3C5=CC=C(C=C5)O)O)O)C)O)O)O)O)O</chem>	M619	6780	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=O)C3=C(C=CC=C3C2=O</chem>
M211	5280704	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>	M620	73635	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>
M212	5281647	<chem>C1=C2C(=CC(=C1O)O)OC3=C(C2=O)C(=C(C(=C3)O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>	M621	101417415	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)CC2C(C(OC2O)C(C3=CC(=C(C=C3)O)OC)O)O</chem>
M213	91825842	<chem>CC(=CCC1=C(C=CC(=C1)C2=CC(=O)C3=C(C=C(C(=C3O2)CC=C(C)C)O)O)C</chem>	M622	119033	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(C#N)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O</chem>
M214	92110	<chem>CC(CCC=C(C)C)C1CCC2(C1(CCC34C2CCC5C3(C4)CCC(C5(C)C)O)C)C</chem>	M623	135398635	<chem>C1=NC2=C(C(N1C3C(C(C(O3)C)O)O)N=C(NC2=O)N</chem>
M215	14539881	<chem>CC(=CCCC(=CCC1=CC(=C(C=C1O)O)C=CC(=O)C2=C(C=C(C=C2)O)O)C)C</chem>	M624	135438600	<chem>C1C(NC(=CC1=CC=NC(CCC(=O)O)C(=O)O)C(=O)O)C(=O)O</chem>
M216	46240058	<chem>C1=CC(=C(C=C1OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O)O)C=CC3=CC(=CC(=C3)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>	M625	2355	<chem>COC1=C2C=CC(=O)OC2=CC3=C1C=CO3</chem>
M217	139082180	<chem>CC1(C2CC(=O)C3(C(C2(C(C(=O)O1)O)C)CCC4(C35C(O5)C(=O)OC4C6=COC=C6)C)C</chem>	M626	5280372	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C=CCO)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O</chem>
M218	25201902	<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C2=C(C=C3C(=CC(=O)C=C3OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O2)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O</chem>	M627	5318566	<chem>COC1=C(C(=C2C(=C1)C=CC(=O)O2)OC)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O</chem>
M219	5280445	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>	M628	11328	<chem>CC1=CC2=CC=CC(=C2C=C1)C</chem>
M220	64982	<chem>C1=CC=C(C=C1)C2=CC(=O)C3=C(C(=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)C(=O)O)O)O)O)O)O</chem>	M629	16871	<chem>COC1=CC(=O)C2=CC=CC=C2C1=O</chem>
M221	9898760	<chem>CC1CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CC(C(C5(C)CO)O)O)C)C2C1C)C)C(=O)O</chem>	M630	3806	<chem>C1=CC2=C(C(=O)C=CC2=O)C(=C1)O</chem>
M222	101019708	<chem>CC(CC(C=C(C)C)OC1C(C(C(C(O1)CO)O)O)O)C2CCC3(C2(CCC4(C3C(C=C5C4CCC(C5(C)C)O)O)C=O)C)C</chem>	M631	4055	<chem>CC1=CC(=O)C2=CC=CC=C2C1=O</chem>
M223	10651175	<chem>C1C(=O)OC2(C1(C3C=C(C2C(C3C4=CC(=C(C=C4)O)O)C(=O)O)C=CC(=O)OC(C5=CC(=C(C=C5)O)O)C(=O)O)O)O</chem>	M632	445354	<chem>CC1=C(C(CCC1)(C)C)C=CC(=CC=CC(=CCO)C)C</chem>
M224	4971	<chem>CC1=C(C2=CC3=NC(=CC4=NC(=CC5=C(C(=C(N5)C=C1N2)C=C)C)C(=C4CCC(=O)O)C)C(=C3C)C(C(=O)O)C=C</chem>	M633	5494826	<chem>CN1C2=C(C(=CC(=C2)OC)O)C(=O)C3=C1C(=C(C=C3)OC)O</chem>
M225	5320439	<chem>COC1=C(C(=C2C(=C1)OC(=CC2=O)C3=CC(=C(C(=C3)O)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>	M634	101306938	<chem>CC1CCC2(C3(CC4(C5(C(C3(C5(C2(C1OC(=O)C)O4)O)O)(C(C)C)O)C)O)C)O</chem>
M226	92794	<chem>C1C(OC2=CC(=CC(=C2C1=O)O)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)C4=CC=C(C=C4)O</chem>	M635	135398640	<chem>C1=NC2=C(C(=O)N1)N=CN2C3C(C(C(O3)COP(=O)(O)O)O)O</chem>
M227	115149	<chem>C=CC1C2CCOC(=O)C2=COC1OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)OC(=O)C4=C(C=C(C=C4O)O)C5=CC(=CC=C5)O</chem>	M636	13935024	<chem>CC(=CCNC1=C2C(=NC=N1)N(C=N2)C3C(C(C(O3)CO)O)O)CO</chem>
M228	131828	<chem>CC(C1CCC2(C1(CCC3(C2CC=C4C3CCC(C4(C)C)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)C)C)C(C(C(C(C)C)O)O)O)O</chem>	M637	15825655	<chem>CCC(C)C1=CC2=C(C=CC(O2)(C)C)C(=O)O1</chem>
M229	14162621	<chem>CC1(C=CC2=C(O1)C=C(C3=C2OC(=CC3=O)C4=CC=C(C=C4)O)O)C</chem>	M638	21717951	<chem>CC1CC(CC2C1(CC(CC2=O)C(=C)C)C)O</chem>

Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi	Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi
M230	147299	<chem>C1C(C(OC2=C1C(=CC(=C2C3C(C(OC4=CC(=CC(=C34)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)C6=CC(=C(C=C6)O)O)O</chem>	M639	529621	<chem>CC1=CC2=C(C=C1)C(=C)CCC2C(C)C</chem>
M231	163183896	<chem>COC1=C(C2=C(C=C1)OC(=O)C3C4COC(C4CO3)C5=CC6=C(C=C5)OC(=O)O</chem>	M640	91457	<chem>CC12CCCC(=C)C1CC(C2)C(C)(C)O</chem>
M232	23242592	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2C(OC3=C4C(=CC(=C3O2)OC)C(=O)C5=CC=CC=C5O4)CO)O</chem>	M641	92729	<chem>CC1=C(C=C2CCC(OC2=C1C)(C)CCCC(C)CCCC(C)CCCC(C)C)O</chem>
M233	442619	<chem>C1C(C(C(C(O1)C2=C3C(=C(C=C2O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)C(=O)C=C(O3)C5=CC=C(C=C5)O)O)O</chem>	M642	101744	<chem>C=CC1CN2CCC1CC2C(C3=C C=NC4=CC=CC=C34)O</chem>
M234	5280794	<chem>CCC(C=CC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C(C)C</chem>	M643	289151	<chem>CC1(CCCC2(C3C1C(C2=C)CC3)C)C</chem>
M235	5281328	<chem>CC=C(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C(C)C</chem>	M644	46902093	<chem>CC1CC(C23CC(=CCCC2C1(CO3)CCC(=CCO)CO)C)O</chem>
M236	5281712	<chem>C1=CC(=C(C=C1C=CC2=CC(=CC(=C2)OC3C(C(C(O3)CO)O)O)O)O)O</chem>	M645	65575	<chem>CC1CCC2C13CCC(C(C3)C2(C)(C)O</chem>
M237	73554048	<chem>CC(=CCCC(=CCC1=C(C=CC(=C1O)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)CC=C(C(C)O)C)C</chem>	M646	91749627	<chem>CC1CC2C(C3CC2(C1)C(C3=C)O)(C)C</chem>
M238	90677199	<chem>CC(CC=CC(=C)C)C1CCC2(C1(CCC34C2C=CC5(C3CCC(C5(C)C)O)OC4O)C)C</chem>	M647	101003963	<chem>CCC(C)(CC(=NOS(=O)(=O)O)SC1C(C(C(C(O1)CO)O)O)O)O</chem>
M239	9548595	<chem>CC=C(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2=CCC4C3(CCC(C4C)O)C)C(C)C</chem>	M648	11076492	<chem>C1=CC=C(C=C1)COC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O</chem>
M240	99973	<chem>C1=C2C(=C(C=C1O)O)O)C3=C4C(=C(C(=C3O)O)O)C5=C6C(=C(C(=C5O)O)O)C(C(C(C(OC2=O)CO)O)OC4=O)OC6=O)O</chem>	M649	119533	<chem>CC1CC(=O)C=C2C1(CC(CC2)C(=C)C)C</chem>
M241	185617	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C(=C(C3O2)OC4C(C(C(C(O4)C(=O)O)O)O)O)O)O</chem>	M650	1268142	<chem>CC1=CC(=O)C2C3C1C2(CCC(C3)C)C</chem>
M242	21603201	<chem>C1=CC=C(C=C1)C=CC(=O)OCC23C4C(C=COC4OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)C(C2O3)O</chem>	M651	530428	<chem>CC1=CCCC(=C)C2CC(C2CC1)(C)CO</chem>
M243	246983	<chem>CC(CCC=C(C)C)C1CCC2(C1(CCC3=C2CCC4C3(C(C(C4(C)C)O)C)C)C</chem>	M652	5352484	<chem>CC1=CCC(C=CC(=O)C(=CCC1)C)C</chem>
M244	633024	<chem>CC1=CC(=O)C2=C(C=CC(=C2C1=O)C3=C4C(=C(C=C3)O)C(=O)C=C(C4=O)C)O</chem>	M653	5470187	<chem>CC1=CCCC(=C)C2CC(C2CC1)(C)C</chem>
M245	73299	<chem>CC1(CCC2(CCC3(C(=CC4C3(CCC5C4(CCC(C5(C)CO)O)C)C2C1)C)C(=O)O)C</chem>	M654	6429301	<chem>C1=CC(=C(C=C1C=CC2=CC(=CC(=C2)O)O)O</chem>
M246	101257	<chem>CC(CCC=C(C)C)C1CCC2(C1(CCC3=C2CCC4C3(C(C(C4(C)C)O)C)C)C</chem>	M655	667639	<chem>C=CCC1=CC(=C(C=C1O)C2=C(C=CC(=C2)CC=C)O</chem>
M247	5318759	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C(=C(C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)C(=O)O)O)O)O</chem>	M656	72300	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(C#N)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O</chem>
M248	91572	<chem>CC1(C=CC2=C(O1)C=CC3=C2OC4C3COC5=C4C=CC(=C5)O)C</chem>	M657	91434	<chem>CC1=CCCC2(C1CC(C2)C(C)(C)O)C</chem>
M249	9838995	<chem>C1C(C2=C(C1=O)OC(=O)C3=CC(=C(C(=C32)O)O)O)C(=O)O</chem>	M658	92762	<chem>CC1CCC23CC1C(C2CCC3C)(C)C</chem>
M250	441688	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C=C3C(=CC(=CC3=[O+])2)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O</chem>	M659	9548702	<chem>CC1=CCC(C=CCC2(C(O2)CC1)C)C</chem>
M251	5488811	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=C(C=C3C(=CC(=CC3=[O+])2)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O</chem>	M660	10704181	<chem>C1C2C(COC2O)C(O1)C3=CC4=C(C=C3)OCO4</chem>
M252	4970	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C=C2C(=O)CC4=C(C1)C5=C(C=C4)OCO5)OCO3</chem>	M661	11064813	<chem>CC1(CCC=C2C13CCC(C3)C2(C)C)C</chem>
M253	6450302	<chem>CC=C1C(C(=COC1OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O)C(=O)O)CC(=O)OCCC3=CC(=C(C=C3)O)O</chem>	M662	11127402	<chem>CC1=CC2C(=C(CCCC2(C)C)C)CC1</chem>
M254	10414856	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(O2)C(=C(C=C3O)O)C4=C(OC5=CC(=CC(=C5C4=O)O)O)C6=CC(=C(C=C6)O)O</chem>	M663	11586487	<chem>CC(C)(C#N)OC1C(C(C(C(O1)COC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O)O)O</chem>
M255	10665247	<chem>CC1=CC(OC1=O)OC=C2C3C(C4=C(C3OC2=O)C(CCC4)(C)C)O</chem>	M664	119301	<chem>CC1=CCCC2(C1CC(C2)C(C)(C)O)C</chem>
M256	12137508	<chem>C1C(C(C(C(O1)OC2=CC3=C(C=C(C=C3[O+])=C2C4=CC(=C(C(=C4)O)O)O)O)O)O)O</chem>	M665	12304196	<chem>C(C1C(C(C(C(O1)C(CO)C(C2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O)O)O)O)O)O)O</chem>
M257	25243357	<chem>CC(CC=CC(=C)C)C1CCC2(C1(CCC3(C2C(C=C4C3CCC(C4(C)C)O)O)C=O)C)C</chem>	M666	129829804	

Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi	Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi
					C(C(C(O3)CO)O)O)O)O)O)O)O)O)O
M258	3084995	C1C(C(C(C(O1)C2=C(C(=C3C(=C2O)C(=O)C=C(O3)C4=CC=C(C(=C4)O)C5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O)O)O)O)O	M667	131751786	COC(=O)C(CO)OC(C(C(=O)O)O)OC(C#N)C1=CC=CC=C1
M259	441667	C1=CC(=C(C=C1C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O)O)O)O	M668	13369486	C1CC(=O)C2=C(C1O)C=CC=C2O
M260	441699	C1=CC(=C(C=C1C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O)O)O)O	M669	135398641	C1=NC2=C(C(=O)N1)N=CN2C3C(C(C(O3)CO)O)O
M261	44427231	CC(C)C(=O)C12C(=O)C(=C3C(C1=O)(CC(C2(C)C)CC=C(C)C)CC=C(C)C)CC(O3)C(C)(C)O)CC=C(C)C	M670	135438599	C1C(NC(=CC1=CC=NC(CCC(=O)N)C(=O)O)C(=O)O)C(=O)O
M262	5281327	CC(C)C(C)C=CC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C	M671	3084311	CC1=CC2C(CCC(C2CC1)(C)O)C(C)C
M263	5316498	C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O)O	M672	32021	CC(CCN1=NC=NC2=C1NC=N2)CO
M264	94204	CC(C)C(=C)CCC(C)C1CCC2(C1(CCC34C2CCC5C3(C4)CCC(C5(C)C)O)C)C	M673	442406	CC1CC(=O)C=C(C12CCC(=C(C)C)C2)C
M265	72193669	C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(C(=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)C5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O)O)O	M674	5280896	CC1=CC(=O)CC(C1(C=CC(=C(C(=O)O)C)O)(C)C
M266	10100906	C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C2=C(C=C3C(=CC(=CC3=[O+]2)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O	M675	5281133	CC(=NOS(=O)(=O)O)SC1C(C(C(C(O1)CO)O)O)O
M267	440735	C1C(OC2=CC(=CC(=C2C1=O)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O	M676	5281416	C1=CC(=O)OC2=CC(=C(C=C21)O)O
M268	44263331	CC=C(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2=CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C)C(C)C	M677	5281717	C1=CC(=C(C=C1O)O)C=CC2=CC(=CC(=C2)O)O
M269	5279245	C1=CC(=CC(=C1C=CC2=C3C(C(OC3=CC(=C2)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)C5=CC(=CC(=C5)O)O)O)O	M678	5317844	CC1CCC(C2=C1CCC2C)C(=C)C
M270	5281332	CC(=CCCC(=CCC1=C(C=C(C=C1OC)O)C2=CC3=C(O2)C=C(C=C3)O)C)C	M679	5463721	CC1=CCC(C=CCC2(C(O2)CC1)C)C
M271	5317284	COC1=C(C2=C(C=C1O)OC(=CC2=O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O	M680	69620814	C1C(C(C(C(O1)OC2C(C(C(OC2O)CO)O)O)O)O)O
M272	5491657	CC1C(C(C(C(O1)OC2C(C(C(OC2OC3=C(OC4=C(C=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)CO)O)O)O)O	M681	91354	CC1CCC2C1C3C(C3(C)C)CCC2=C
M273	64971	CC(=C)C1CCC2(C1C3CCC4C5(CCC(C(C5CCC4(C3(CC2)C)C)C)O)C)C(=O)O	M682	91749818	CC1=CC2=C(C=C1)C(CCC2C(C)C)C)O
M274	119258	CC1C(C(C(C(O1)OC2C(OC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O)O	M683	9548706	CC1=CCCC(=CCC(CC1)C(=C)C)C
M275	176458	C1=CC(=C(C=C1C2=C(C=C3C(=CC(=O)C=C3O2)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O	M684	99477	C1=CC2=C(C=CC(=O)O2)C=C1O
M276	442988	C1C(C(C(C(C1(C=O)O)O)OC(=O)C2=CC(=C(C(=C2)O)O)O)O)O	M685	10655819	CC(=C1CCC2(CCCC(=C)C2C1)C)C
M277	5281244	CC1=CC(CC(C1C=CC(=CC=CC(=CC=CC(C)C)=CC=C(C)C=CC23C(CC(C2(O3)C)O)(C)C)C)(C)C)O	M686	10726905	CC1=CCCC2(C1CC(C2)C(=C)C)C
M278	10800304	C1=CC2=C(C=C1O)OC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O	M687	11996452	CC1CCC2C1C3C(C3(C)C)CCC2(C)O
M279	119034	CC1CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(C(C(C5(C)CO)O)O)C)C2C1C)C)C(=O)O	M688	12304985	CC1CCC2C1C3C(C3(C)C)CCC2(C)O
M280	101685339	CC1=CC(C(C(C1)C2=C(C=C(C=C2)O)O)C(=O)C3=C(C(=C(C=C3)O)CC=C(C)C)O)C4=C(C=C(C=C4)O)C=CC5=C(C=C(C=C5)O)O)O	M689	12314974	CC1=C2CC(C(C2=C(C=C1)C)O)C(C)C)O
M281	102004511	CC1(CCC2=C(O1)C=C(C3=C2OC(=C3=O)CCC(C)C)O)C4=C(C=C(C=C4)O)O)O)C	M690	12446728	C1C=CC2=CC=CC=C2C1=O
M282	12137511	COC1=CC(=CC(=C1O)OC)C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2OC4C(C(C(C(O4)O)O)O)O)O)O	M691	135398592	C1C(C(OC1N2C=NC3=C2N=C(NC3=O)N)CO)O
M283	25208124	CC1(C(C2=C(O1)C=C3C(=C2)C=C(O3)C4=CC(=CC(=C4)O)O)O)C	M692	135413566	C(C1C(C(C(C(O1)OC2=C(N=C(NC2=O)N)N)O)O)O)O
M284	5280459	CC1C(C(C(C(O1)OC2=C(OC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O)O	M693	135438590	C1C(NC(=CC1=CC=NC(CCCO)C(=O)O)C(=O)O)C(=O)O

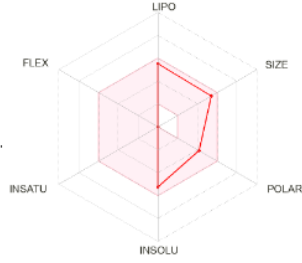
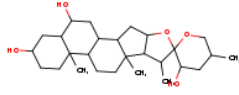
Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi	Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi
M285	5281243	<chem>CC1=C(C(C(C(C1)O)(C)C)C=CC(=CC=CC(=CC=CC(=C(C)C=CC=C(C)C=CC2C(=CC(C2(C)O)O)C)C</chem>	M694	14985	<chem>CC1=C(C2=C(C(CCC(O2)(C)CCC(C(C)CCCC(C)CCCC(C)C)(C(=C1O)C)COC1=CC(=CC(=C1OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)OC)C=CC=O</chem>
M286	5281672	<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>	M695	25791064	<chem>C(C1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3(C(C(C(O3)CO)O)O)CO)O)O)O)O)O)O</chem>
M287	5320623	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C(=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>	M696	439242	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=[O+][C3=C(C(=CC3=C2O)O)O)O</chem>
M288	6013	<chem>CC12CCC3C(C1CCC2O)CCC4=CC(=O)CCC34C</chem>	M697	440832	<chem>CC1=CCC2(CC1)C(=C)CCCC2(C)C</chem>
M289	641376	<chem>CC(=CCC1=C(C=C2C(=C1)C=C(O2)C3=CC(=CC(=C3)O)O)O)C</chem>	M698	442353	<chem>CC(=C)C1CCC2(CCCC(=C)C2C1)C</chem>
M290	6466	<chem>CC12C(C=CC3(C1C(C45C3CCC(C4)(C(=C)C5)O)C(=O)O)OC2=O)O</chem>	M699	442393	<chem>CC(=C)C1CCC2(CCCC(=C)C2C1)C</chem>
M291	441765	<chem>COC1=CC(=CC(=C1O)OC)C2=C(C=C3C(=CC(=C3=[O+])2)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O</chem>	M700	519764	<chem>CC(CCC=C(C)C)C1CCC(=C)C=C1</chem>
M292	5318717	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C(=C(C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O</chem>	M701	5280460	<chem>COC1=C(C=C2C(=C1)C=CC(=O)O2)O</chem>
M293	139030828	<chem>CC(=CCCC(=CC(=O)C1=C(C(=C(C2=C1OC(=CC2=O)C3=CC=C(C=C3)O)O)O)C)C</chem>	M702	5281515	<chem>C1=CCCC(=C)C2CC(C2CC1)(C)C</chem>
M294	13915428	<chem>COC1=C(C=C2C3=C1OC(=O)C4=CC(=C(C(=C43)OC2=O)O)O)O</chem>	M703	6429077	<chem>CC1CCC(C2=C1C=CC(=C2)C)C(C)C</chem>
M295	182689	<chem>C1C(C(C(C(O1)C2=C3C(=C(C(=C2O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)C(=O)C=C(C(O3)C5=CC=C(C(=C5)O)O)O)O</chem>	M704	6432005	<chem>CC1=C2CC(CCC2(CCC1)C)C(C)C</chem>
M296	5274585	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)C(=O)O)O)O)O)O</chem>	M705	68081	<chem>CC(=CCOC1=C2C=CC(=O)OC2=CC3=C1C=CO3)C</chem>
M297	5281855	<chem>C1=C2C3=C(C(=C1O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C(=C43)OC2=O)O)O</chem>	M706	72344	<chem>COC1=C(C=C(C(=C1)C2=CC(=O)C3=C(O2)C(=C(C(=C3OC)OC)OC)OC)OC</chem>
M298	5282102	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C(=C(C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>	M707	7427	<chem>C(C1C(C(C(C(O1)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O)O)O)O</chem>
M299	71308199	<chem>C1=C2C3=C(C(=C1C4=C(C(=C(C=C4C(=O)O)O)O)OC(=O)C5=CC(=C(C(=C53)OC2=O)O)O</chem>	M708	8363	<chem>C1=CC=C(C(=C1)COC(=O)C2=CC=CC=C2O</chem>
M300	10196837	<chem>C1C(C(C(C(O1)OC2C(C(C(OC2OC3=CC4=C(C=C4[O+]=C3C5=CC(=C(C(=C5)O)O)O)O)C)O)O)O)O</chem>	M709	91749511	<chem>CC1CCC2C13CCC4(CO4)C(C3)C2(C)C</chem>
M301	5281612	<chem>COC1=C(C=C(C(=C1)C2=CC(=O)C3=C(C(=C(C3O2)O)O)O</chem>	M710	92231	<chem>CC1(C2C1C3C(CCC3(C)O)C(=C)CC2)C</chem>
M302	6419725	<chem>CC1=C(C(C(C(C1)(C)C)C=CC(=CC=CC(=CC=CC(=C(C)C=CC=C(C)C=CC2C(=CCCC2(C)C)C)C)C</chem>	M711	9963735	<chem>CCC(C)C(=O)C12C(=O)C(=C(C(C1=O)(CC(C2(C)CCC=C(C)C)CC=C(C)C)CC=C(C)O)CC=C(C)C</chem>
M303	91884853	<chem>CC(CC=CC(C)(C)OC)C1CCC2(C1(CCC34C2C=CC5(C3CCC(C5(C)C)O)OC4)C)C</chem>	M712	101297663	<chem>CC=C(C)C(=O)OC1CC(C(C2C1C(C(=O)O2)(C)OC(=O)C)C(=C)C)C=C</chem>
M304	10394343	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2C(C(OC(C2OC(=O)C=CC3=CC(=C(C=C3)O)OC)CO)OCC4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O)O</chem>	M713	10225	<chem>CC1=CC2=C(C(=CC(=C2C=C1)C)C)C</chem>
M305	5282159	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)COC(=O)CC(=O)O)O)O)O</chem>	M714	10398656	<chem>CC1=CC2C(CCC(C2CC1)(C)O)C(C)C</chem>
M306	72435	<chem>COC1=CC(=CC(=C1OC)OC)C2C3C(COC3=O)C(C4=CC5=C(C=C24)OC5)O</chem>	M715	108064	<chem>CC1C(C(C2=C1CC(C2C)C(=C)C)O)O</chem>
M307	72965	<chem>CC1=CC(=O)C(C2(C1CC3C45C2C(C(C(=C)C4CC(=O)O3)O)(OC5)O)C)O</chem>	M716	11106485	<chem>CC1CCC2C13CCC(=C)C(C3)C2(C)C</chem>
M308	11464648	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2=CC3=C(C(=C(C3[O+]=C2C4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O)O)O</chem>	M717	11830551	<chem>CC1=CC2C(CC1)C(=C)CCCC2(C)C</chem>
M309	160482	<chem>CC1C(CCC2(C1CC=C3C2CCC4(C3CCC4C(C)CCC(C)C)C)C)O</chem>	M718	14137570	<chem>CC(C)C1CCC2(C(CCC(=C)C2C1O)O)C</chem>
M310	439533	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2C(C(=O)C3=C(C(=C(C3O2)O)O)O)O</chem>	M719	15098633	<chem>CC1=CC2=C(C(=C1)C(=C)CCC2(C)C</chem>

Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi	Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi
M311	442668	<chem>COC1=C2C(=CC3=C1OC3)OC=C(C2=O)C4=C</chem> <chem>C=CC=C4O</chem>	M720	160491	<chem>CC1CCC2C(C2(C)C)C3=C(C(=O)CC13)C</chem>
M312	443650	<chem>C1=C(C=C(C(C=C1O)O)O)C2=[O+]C3=CC=CC(=</chem> <chem>C3C=C2OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>	M721	1742210	<chem>CC1(CC2C1CCC3(C(O3)CCC2=C)C)C</chem>
M313	46937938	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2=CC3=C(C=C(C3[O+]=C</chem> <chem>2C4=CC(=C(C(=C4)O)O)O)O)O)O</chem>	M722	25203064	<chem>CC1(CCCC2(C3C1C2C(=C)CC3)C)C</chem>
M314	5280343	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C3O2</chem> <chem>)O)O)O)O</chem>	M723	323	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C=CC(=O)O2</chem>
M315	5280441	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C(O2)C(=C(C3</chem> <chem>O)O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>	M724	42608158	<chem>CC1CCC2C1C3C(C3(C)C)CCC2=C</chem>
M316	5281223	<chem>CC1=C(C(C(C(C1)O)(C)C)C=CC(=CC(=CC=CC</chem> <chem>=C(C)C=CC=C(C)C=CC23C(CC(C2(O3)C)O)(C)C)C</chem>	M725	42608172	<chem>CC(C)C1CCC2(C1CC(=C)CCC2=O)C</chem>
M317	5281326	<chem>CC=C(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC</chem> <chem>(C4)O)C)C)C(C)C</chem>	M726	442347	<chem>CC1=CCC2(CCC(C2(CC1)O)C(C)C)C</chem>
M318	72326	<chem>CC(=C)C1CCC2(C1C3CCC4C5(CCC(C(C5CCC4(C</chem> <chem>3(CC2)C)C)(C)C)O)C)CO</chem>	M727	445154	<chem>C1=CC(=CC=C1C=CC2=CC(=CC(=C2)O)O)O</chem>
M319	101690823	<chem>CC1=C2C(=CC=C1)OC(=O)C(=C2O)C(C)C3=C(C</chem> <chem>4=C(C=C=CC4OC3=O)C)O</chem>	M728	5281343	<chem>C1=COCC=CC(=CC(=C2C1=O)O)O</chem>
M320	12302182	<chem>CC(CCC=C(C)C)C1CCC2(C1(CCC3C2=CCC4C3(C</chem> <chem>CC(C4(C)C)O)C)C</chem>	M729	5352470	<chem>CC1=CCCC2(C(O2)CC(C=CC1)C)C</chem>
M321	10095180	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C3O2)</chem> <chem>OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>	M730	54070565	<chem>C1C(C(C(C(O1)C(=O)C(C(C(C(CO)O)O)O)O)O)O</chem>
M322	173183	<chem>CC(C)C(C)CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(</chem> <chem>CCC(C4)O)C)C</chem>	M731	637760	<chem>C1=CC=C(C=C1)C=CC(=O)C2=CC=CC=C2</chem>
M323	442048	<chem>CC1(CCC2C(=CCC3C2(CCCC3(C)C(=O)O)C)C1)</chem> <chem>C=C</chem>	M732	638088	<chem>C1=CC=C(C=C1)C=CC2=CC=CC=C2</chem>
M324	44257696	<chem>C1C(C(C(C(O1)OC2C(C(C(OC2C3=C(C=C(C4=C</chem> <chem>3OC(=CC4=O)C5=CC=C(C=C5)O)O)O)O)O)O</chem>	M733	6431015	<chem>CC1CCC2C13CC=C(C(C3)C2(C)C)C</chem>
M325	5281331	<chem>CCC(C=CC(C)C1CCC2C1(CCC3C2=CCC4C3(CCC</chem> <chem>(C4)O)C)C)C(C)C</chem>	M734	6949	<chem>CC1CCC(=C(C)C)CC2=C1CCC2C</chem>
M326	443648	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2O</chem> <chem>C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>	M735	800	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CC=O</chem>
M327	443654	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=</chem> <chem>C2OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>	M736	836	<chem>C1=CC(=C(C=C1CC(C(=O)O)N)O)O</chem>
M328	448438	<chem>CC(=CC=CC=C(C)C=CC=C(C)C=CC12C(CC(C1(</chem> <chem>O2)C)O)(C)C)C=CC=C(C)C=CC34C(CC(C3(O4)C)O)(C)C</chem>	M737	86895	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C2(CCCC2(C)C)C</chem>
M329	5280804	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C3O2</chem> <chem>)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>	M738	91748781	<chem>CC1=CC(C2C3C1C2(CCCC3(C)C)C)O</chem>
M330	5281643	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C3O2</chem> <chem>)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>	M739	91752502	<chem>CC(=O)OC1C2C3CCC1(C3(CCCC2(C)C)C)C</chem>
M331	5282149	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C3O2)</chem> <chem>O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>	M740	92313	<chem>CC1=CC2C(CC1)C(=C)CCC2C(C)C</chem>
M332	5319292	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2C(C(OC(C2OC(=O)C=CC3=</chem> <chem>CC(=C(C=C3)O)OC)CO)OCC4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O)O</chem>	M741	92812	<chem>CC1CCC2C1C3C(C3(C)C)CCC2(C)O</chem>
M333	10315987	<chem>CC(=CC1C2=C(C3=C(O1)C=C(C=C3)O)OC4=CC(</chem> <chem>=CC(=C4C2=O)O)O)C</chem>	M742	9855795	<chem>CC1CCC=C2C1(CC(C2)C(=C)C)C</chem>
M334	5317287	<chem>COC1=C(C=C(C=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C(C(C=</chem> <chem>C3O2)OC)OC)O)O)O</chem>	M743	100925187	<chem>CCC(C)C(=O)C12C(=O)C(=C(C(C1=O)(CC(C2(C)CCC=C(C)C)CC=C(C)C)CC=C(C)O)CC=C(C)C</chem>
M335	73160	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C</chem> <chem>3)O)O)O</chem>	M744	11195296	<chem>CC1=CC(=O)C=C(C12CCC(C2)C(=C)C)C</chem>
M336	12795733	<chem>CC=C(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2=CCC4C3(CCC</chem> <chem>(C4)O)C)C)C(C)C</chem>	M745	11830550	<chem>CC(C)C1CCC2(C3C1C(C2=C)CC3)C</chem>
M337	5281544	<chem>CC=C1C(C(=COC1OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)C</chem> <chem>(=O)OC)CC(=O)OCC3=CC(=C(C=C3)O)O</chem>	M746	11962143	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O)O</chem>
M338	5318763	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2=C(C(OC3=CC(=CC(=C3C2=</chem> <chem>O)O)O)C4=CC=C(C=C4)O)O)O)O</chem>	M747	12308846	<chem>CC1=C2C=C(CCC2(CCC1)C)C(C)C</chem>
M339	9917980	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)CC(COC2C(C(C(C(O2)CO)O</chem> <chem>)O)O)C(CC3=CC(=C(C=C3)O)OC)COC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>	M748	13711	<chem>C1C(C(OC1N2C=CC(=NC2=O)N)CO)O</chem>

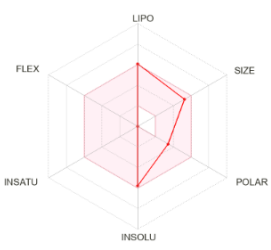
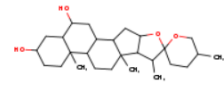
Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi	Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi
M340	12303662	CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C(C)C	M749	14105907	CC1CCC(C12CCC(=CC2)C(C)C)C)O
M341	5281718	C1=CC(=CC=C1C=CC2=CC(=CC(=C2)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)O	M750	15560275	CC1CCC2C(C2(C)C)C3=C(CC(C13)C
M342	5316673	CC1C(C(C(C(O1)OC2=C(OC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)C4=CC=C(C=C4)O)O)O	M751	15560276	CC1CCC2C(C2(C)C)C3=C(CC(C13)C
M343	5318645	COC1=C(C=CC(=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O	M752	15560278	CC1CCC=C2C1(C3C(C3(C)C)CC2)C
M344	5378597	C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O	M753	161276	COC(=O)C1=COC(C(C1CC=O)C=C)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O
M345	5458462	CC(C)C=CC1=C(C=C2C(=C1O)C(=O)C3=C(O2)C4=C(C=C(C=C4)O)OC3C=C(C(C)C)OC	M754	182677	CCC(C)CCC1(C(CCC2(C1CCC2(C)C)C
M346	5491630	COC1=C(C=CC(=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)C(=O)O)O)O)O	M755	193299	CC1CCC2(C1CC(C2)C(C)C)C
M347	101447827	CC(C=CC(=C)C)C1CCC2(C1(CCC3(C2C(C=C4C3CCC(C4(C)C)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)C=O)C)C	M756	2345	C1=CC=C(C=C1)COC(=O)C2=CC=CC=C2
M348	101743788	CC(C=CC(C)(C)O)C1CCC2(C1(CCC3(C2C(C=C4C3CCC(C4(C)C)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)C=O)C)C	M757	440140	C(C1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(O2)CO)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)O)O)O)O
M349	44258015	COC1=C(C=CC(=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O	M758	442399	CC1CC(=O)C=C(C12CCC(C2)C(=C)C)C
M350	5481968	CC1(C=CC2=C(O1)C=C(C3=C2OC(=C(C3=O)CC(C)(C)O)C4=C(C=C(C=C4)O)O)C	M759	442402	CC1=CCC2(CCCC(C23C1C3)(C)C)C
M351	5490064	C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(O4)CO)O)O)O	M760	446611	C1=CC(=C(C=C1O)O)C=CC(=O)O
M352	6602304	C1C(C(C(C(O1)OC2C(C(C(OC2OC3=CC4=C(C=C(C=C4[O+]=C3C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)CO)O)O)O)O	M761	473252	CC(C)C(=O)CC1=C(C=CC2=C1OC(=O)C=C2)OC
M353	10312147	C1C(C(C(C(O1)OC2C(C(C(OC2OC3=CC4=C(C=C(C=C4[O+]=C3C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O)O	M762	5281176	C1C(NC(=CC1=CC=O)C(=O)O)C(=O)O
M354	11953828	C1=CC=C(C=C1)C2=C(C(=O)C3=CC=CC=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O	M763	5281727	COC1=CC(=CC(=C1)C=CC2=CC=C(C=C2)O)OC
M355	443651	COC1=CC(=CC(=C1O)O)C2=[O+] C3=CC(=CC(=C3C=C2OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O	M764	5315468	CC1=CCC(C1)C(=CCC=C(C)C)C
M356	54714260	CC1=C2C(=CC=C1)OC(=O)C(=C2O)CC3=C(C4=C(C=C=C4OC3=O)C)O	M765	5318587	CC1=COC2=C1C3C(C(=C)C(=O)O3)C(C2)(C)C=C
M357	101316886	CC(CCC(=O)C(C)C1C(=O)CC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)CO	M766	5353011	CC(=CCCC(=CCOC(=O)C1=C C=CC=C1)C)C
M358	10247670	COC1=C(C=CC(=C1)C2C3COC(C3CO2)C4=CC5=C(C=C4)OCO5)O	M767	6047	C1=CC(=C(C=C1CC(C(=O)O)N)O)O
M359	135449343	C1C(N=C(C=C1C=CN2C(CC3=CC(=C(C=C32)O)O)C(=O)O)C(=O)O)C(=O)O	M768	6428994	CC1=CCCC2(C1CC(C2)C(C)(C)O)C
M360	14543446	CC(CCC=C(C)C)C1CCC2(C1(CCC3(C2CC=C4C3CC(C4(C)C)O)C)C	M769	6432240	CC1=CCCC(=CCC(C1)C(C)(C)O)C
M361	222284	CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C(C)C	M770	7655	CC(C)C(=O)OCCC1=CC=CC=C1
M362	23724573	CC(C)C(=C)CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C	M771	78435	CC1=CC(=C(C(=C1C(=O)OC)O)C)O
M363	5319888	CC1(C=CC2=C(C=C(C=C2O1)O)C3=CC4=C(O3)C=C(C=C4)O)C	M772	91750164	CC1CCC2C13CCC(C2(C)C)C(=C)C3
M364	5488919	COC1=C(C=C2C3=C1OC(=O)C4=CC(=C(C(=C43)OC2=O)OC)O)O	M773	94715	C1(C(C(OC(C1O)O)C(=O)O)O)O
M365	641378	CC1(C=CC2=C(C=C(C=C2O1)C3=CC4=C(O3)C=C(C=C4)O)O)C	M774	9548802	C(C1C(C(C(C(O1)OC2C(OC(C(C2O)O)O)CO)O)O)O)O
M366	443915	C1=CC(=C(C=C1C2=[O+] C3=CC(=CC(=C3C=C2OC4C(C(C(C(O4)COC(=O)CC(=O)O)O)O)O)O)O	M775	9573169	C=CCC(=NOS(=O)(=O)O)SC1C(C(C(C(O1)CO)O)O)O
M367	5321278	C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(O4)CO)O)O)O	M776	10104370	CC1=CCC(C1)C(=C)CCC=C(C)C
M368	18702583	COC1=C(C2=C(C=C1)OC(=CC2=O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O	M777	101670394	CC1CCC2C13CCC(C3(OC2(C)C)O)C

Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi	Ligand ID	PubChem CID	Kanonik SMILES Bilgisi
M399	221493	<chem>CC(CCC(=O)O)C1CCC2C1(C(CC3C2C(CC4C3(CC(C4)O)C)O)O)C</chem>	M808	5387771	<chem>CC(=O)OCC=CC1=CC(=C(C=C1)OC)OC</chem>
M400	42604718	<chem>CC(C)(C1CC2=C(O1)C=C3C(=C2)C=C(O3)C4=C(C=CC(=C4)O)O)O</chem>	M809	547	<chem>C1=CC(=C(C=C(C1CC(=O)O)O)O)O</chem>
M401	5484292	<chem>COC1=CC(=CC(=C1O)OC)C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>	M810	595385	<chem>CC1CCC(=C2C1CCC(=C2)C)C(C)C</chem>
M402	57330180	<chem>CC(CC=CC(C)(C)OC)C1CCC2(C1(CCC3(C2C(C=C4C3CCC(C4(C)C)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)C=O)C)C</chem>	M811	62566	<chem>CC(C)C1CCC2(C1C3C2CCC3=C)C</chem>
M403	241572	<chem>CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CCC4C3(CCC(C4)O)C)C(C)C</chem>	M812	6429048	<chem>CC1(CCCCC(=C)C(CCC(=C)CC1)O)C</chem>
M404	398941	<chem>CC(C)C1=CC(=O)C2(C(C1=O)C3(C2C(=O)C(=CC3=O)C(C)C)C)C</chem>	M813	6429302	<chem>CC1=CCC2CC1C2(C)CCC=C(C)C</chem>
M405	23271974	<chem>COC1=CC(=CC(=C1)O)C=CC2=CC=C(C=C2)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O</chem>	M814	6430608	<chem>CC1CCC2C1C3C(C3(C)C)CCC24CO4</chem>
M406	182278	<chem>COC1=C(C=C(C=C1)C2C3COC(C3CO2)C4=CC5=C(C=C4)OCO5)OC</chem>	M815	6450832	<chem>CC1CCC2(O1)C(=C)C=CCC2(C)C</chem>
M407	282014	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC=C(C=C3)O)O</chem>	M816	79025	<chem>C(C1C(C(C(C(O1)O)O)O)O)O</chem>
M408	3220	<chem>CC1=CC2=C(C(=C1)O)C(=O)C3=C(C2=O)C=C(C=C3O)O</chem>	M817	86472	<chem>CC1=C(C(=C(C2=C1OC(CC2)(C)CCCC(C)CCCC(C)CCCC(C)C)OC(=O)C)C</chem>
M409	441701	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2)O)O)O)O</chem>	M818	88556	<chem>CC(C1CCC(O1)(C)C=C)C(=O)CC=C(C)C</chem>

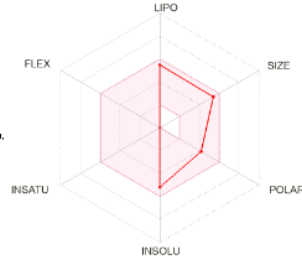
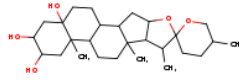
Ek 6. Biyoyararlanım radarına göre ilaç olabilirliği düşünülen moleküllere ait 2D yapıları ve radar haritaları



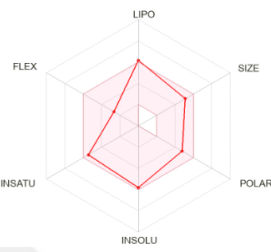
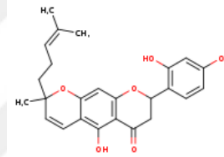
M28 - 52931448



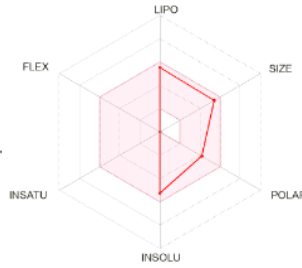
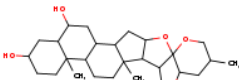
M28 - 52931448



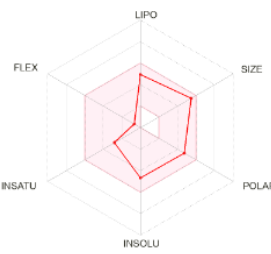
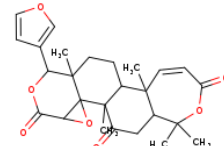
M37-15558507



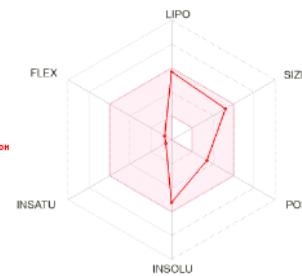
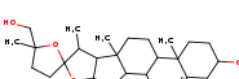
M43-14539879



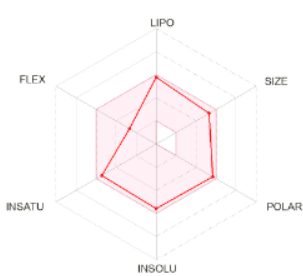
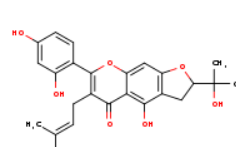
M46-156656



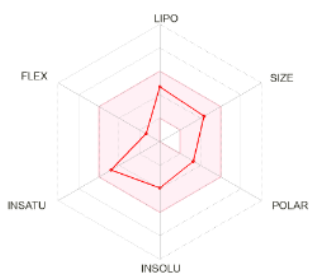
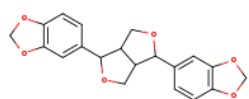
M56-119041



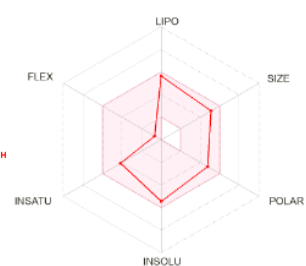
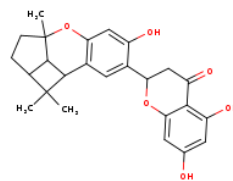
M57-440453



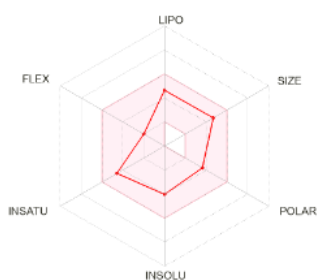
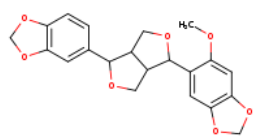
M59-87691



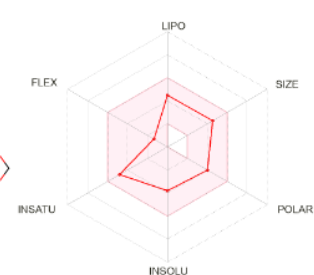
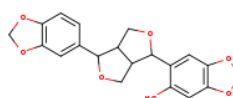
M60-11869417



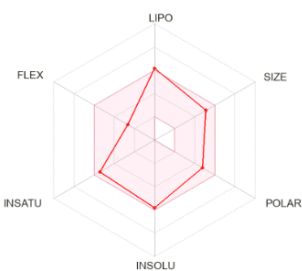
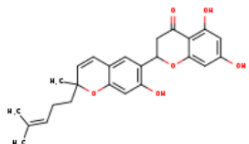
M66-3081548



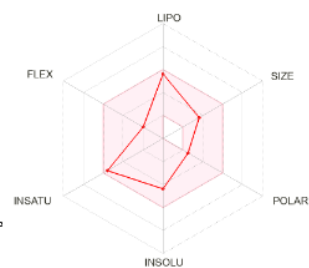
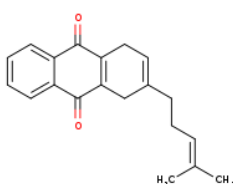
M75- 12315486



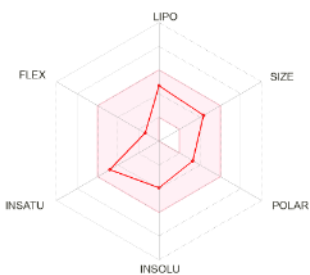
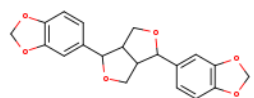
M77- 94672



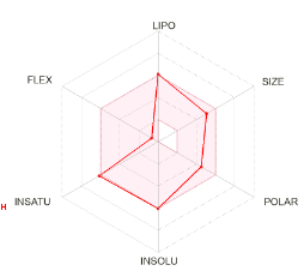
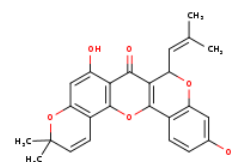
M95- 156149



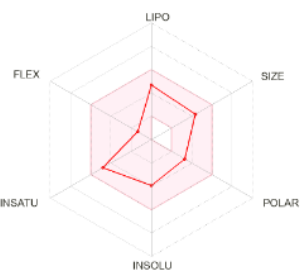
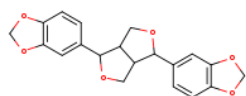
M96- 18314639



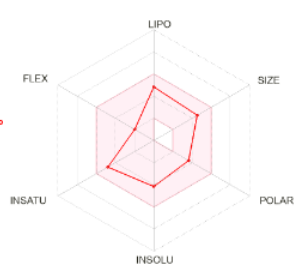
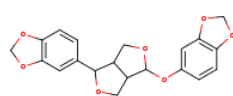
M98- 5204



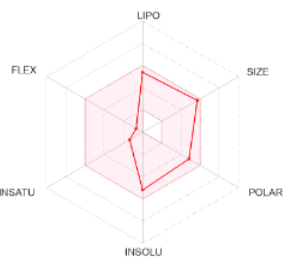
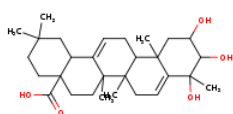
M101-5481969



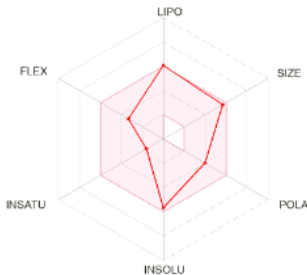
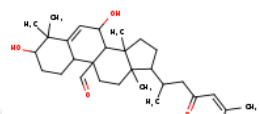
M111- 72307



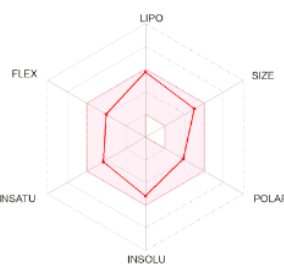
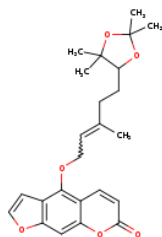
M116- 101746



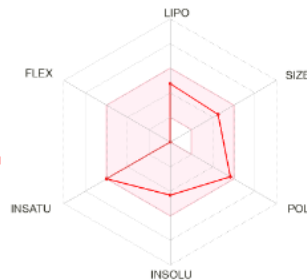
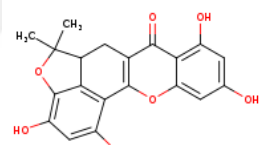
M142- 71597391



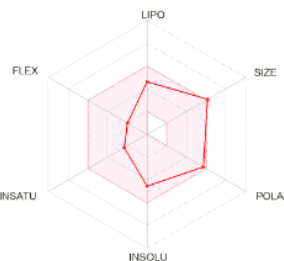
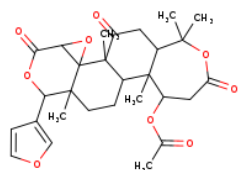
M156- 25243361



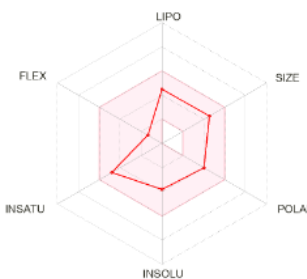
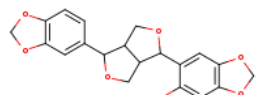
M178- 91885064



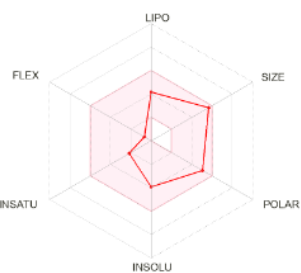
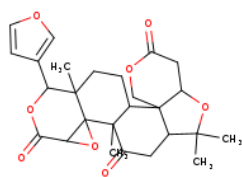
M180- 10316935



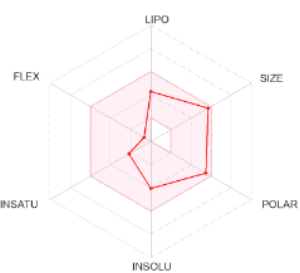
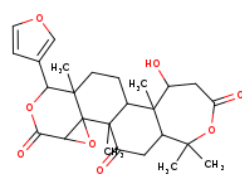
M188- 72320



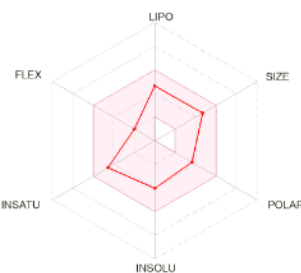
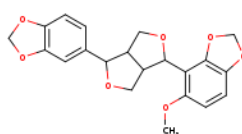
M198- 14150057



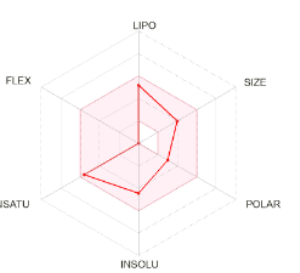
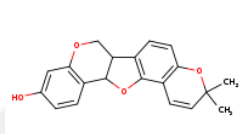
M199- 179651



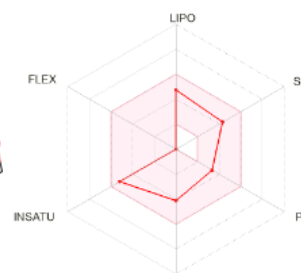
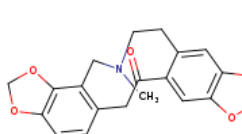
M217- 139082180



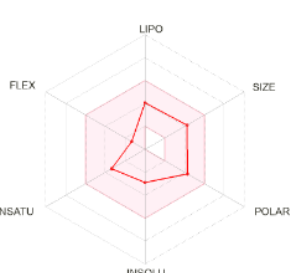
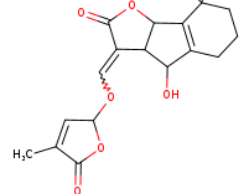
M231- 163183896



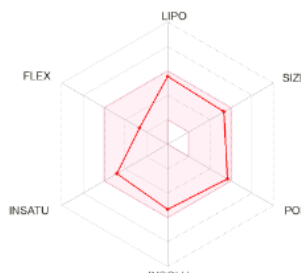
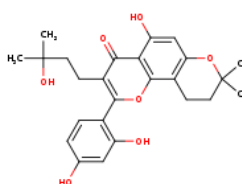
M248- 91572



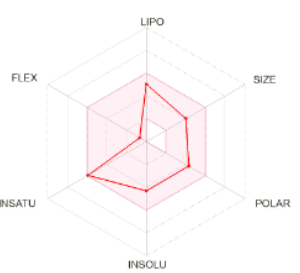
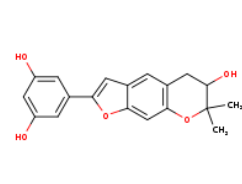
M252- 4970



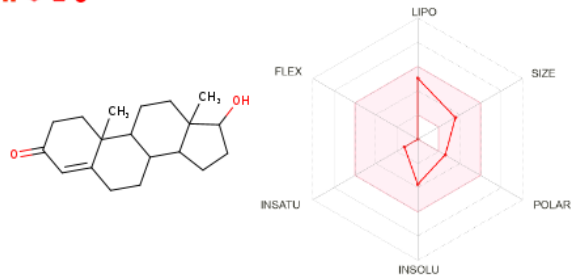
M255- 10665247



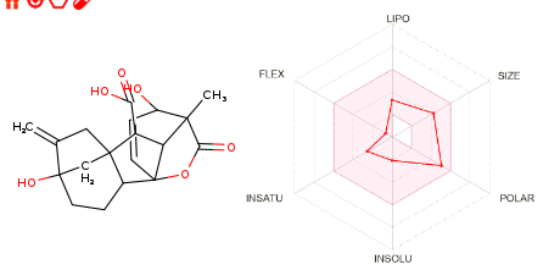
M281- 102004511



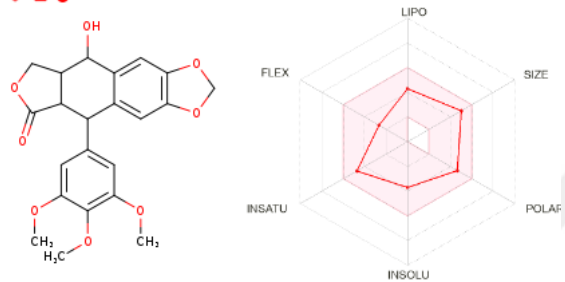
M283- 25208124



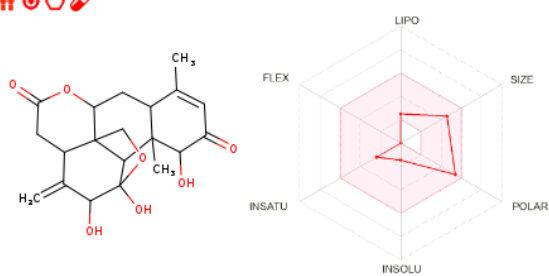
M288- 6013



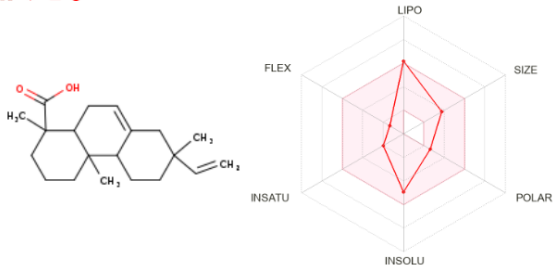
M290- 6466



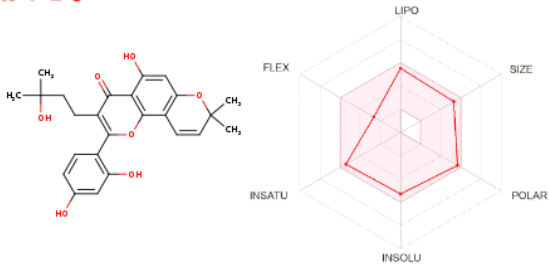
M306- 72435



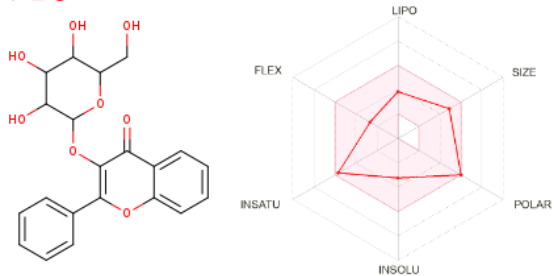
M307- 72965



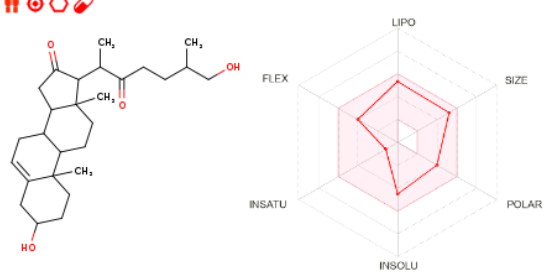
M323- 442048



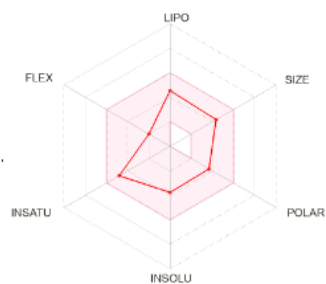
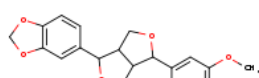
M350- 5481968



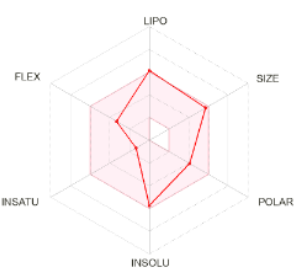
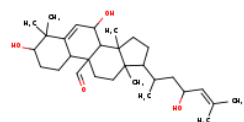
M354- 11953828



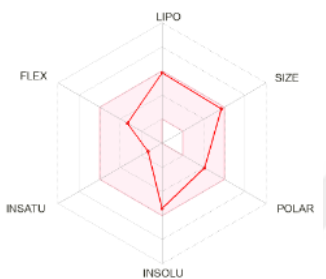
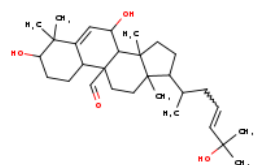
M357- 101316886



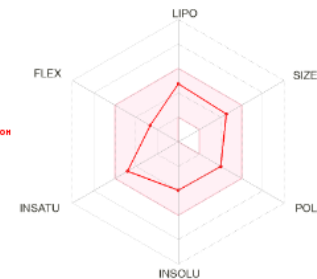
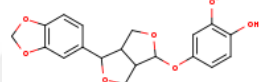
M358- 10247670



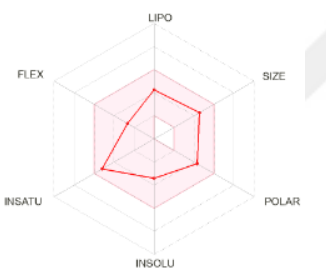
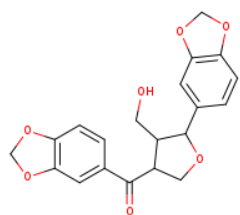
M372- 101293615



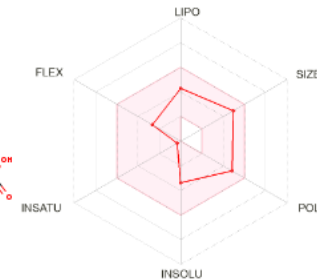
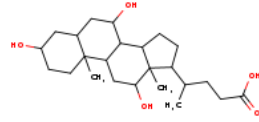
M378- 44577792



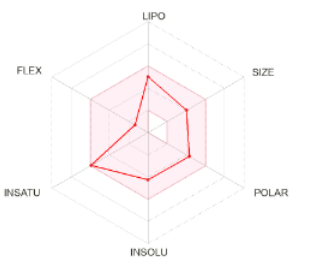
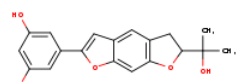
M387- 443019



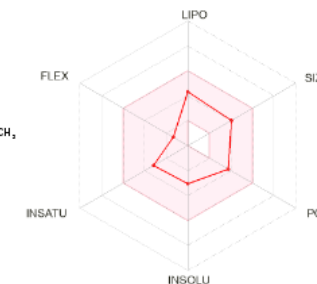
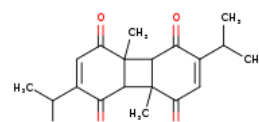
M389- 53462696



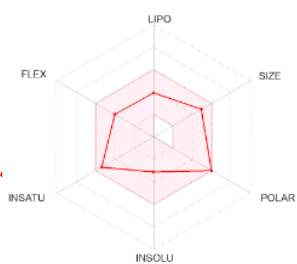
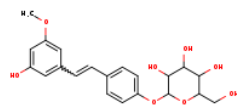
M399- 221493



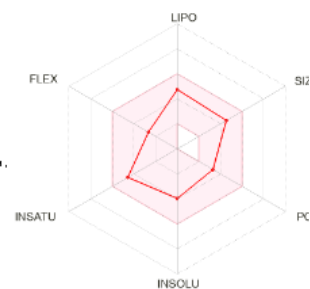
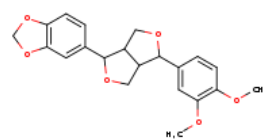
M400- 42604718



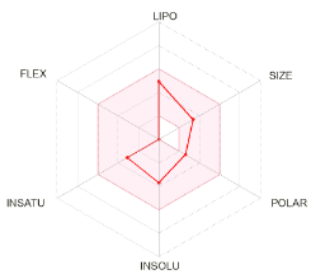
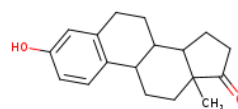
M404- 398941



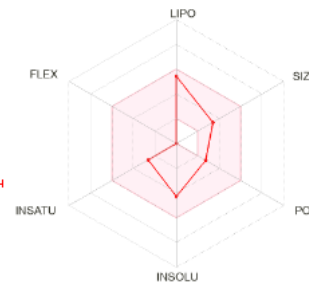
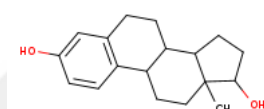
M405 - 23271974



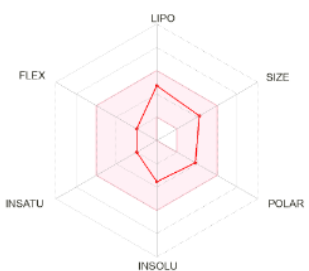
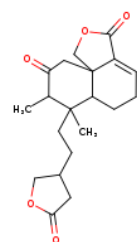
M406- 182278



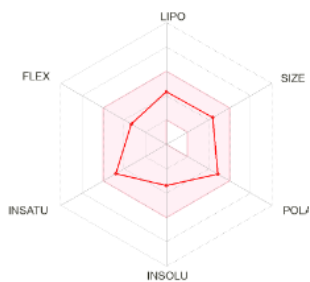
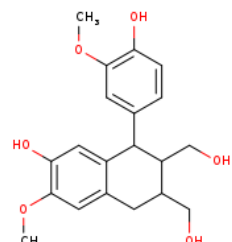
M413- 5870



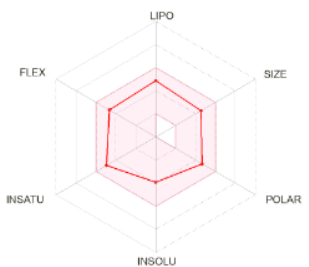
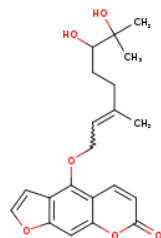
M414- 68570



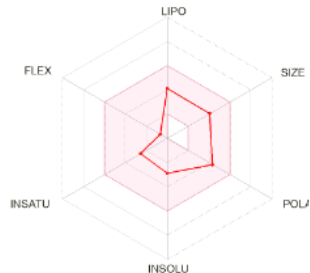
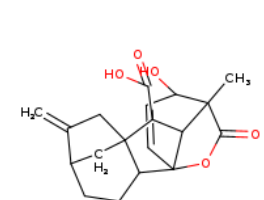
M423- 339816



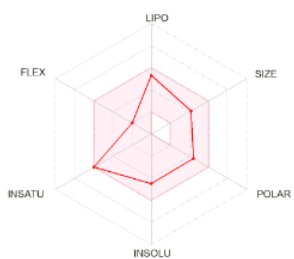
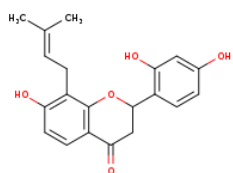
M434- 160521



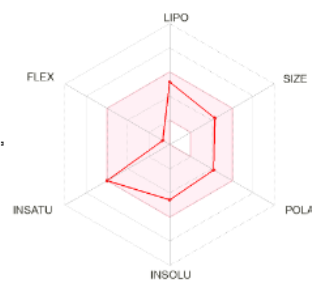
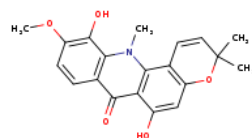
M439- 6440498



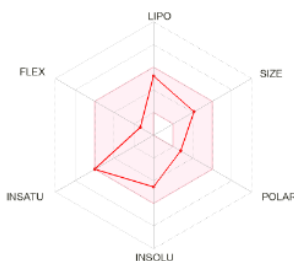
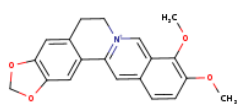
M441- 92782



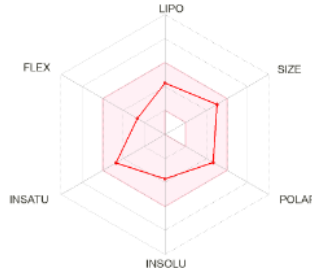
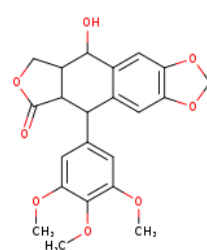
M445- 44593508



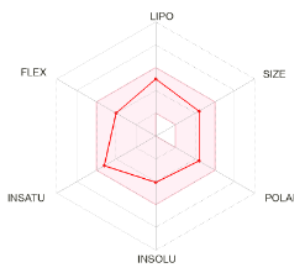
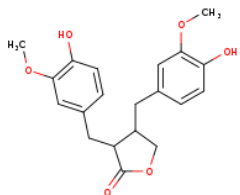
M450- 131750990



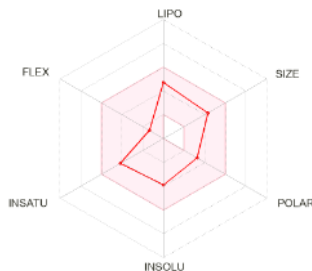
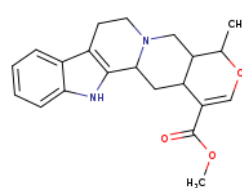
M451- 2353



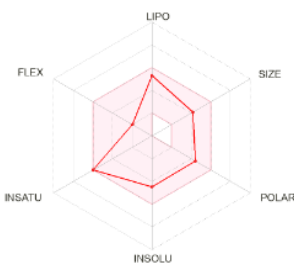
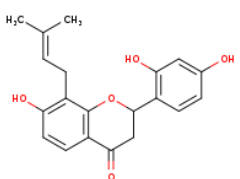
M455- 10607



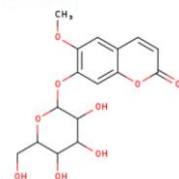
M458- 119205



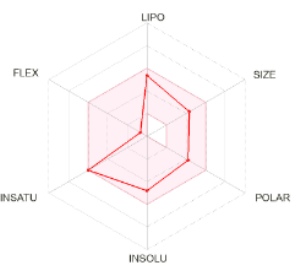
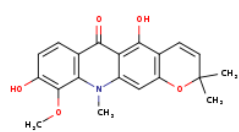
M469- 441975



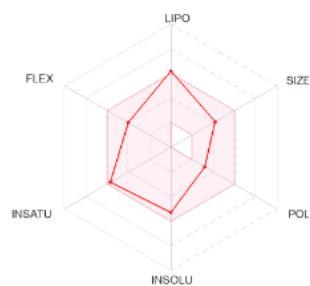
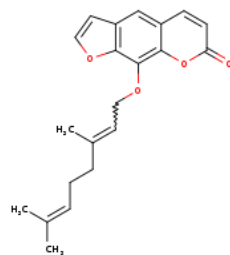
M472- 10291003



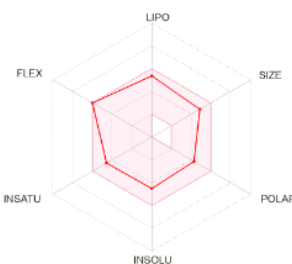
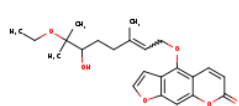
M478- 439514



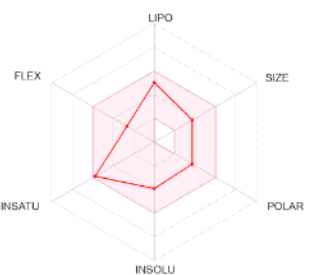
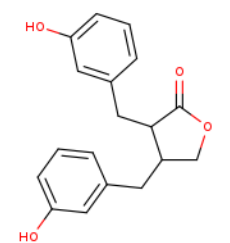
M485- 13965865



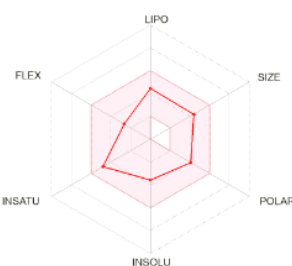
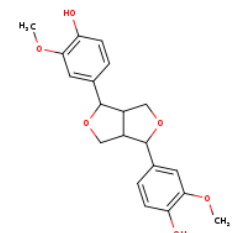
M489 - 5317564



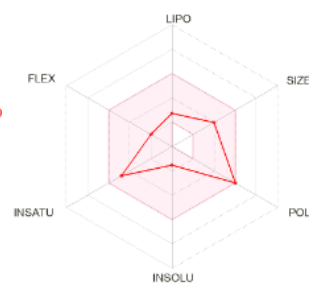
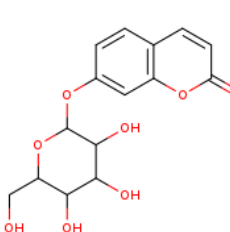
M490- 102004510



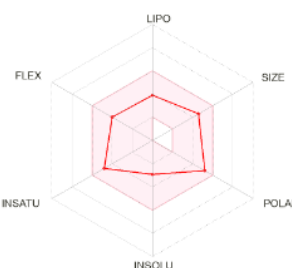
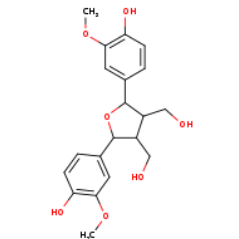
M491- 10685477



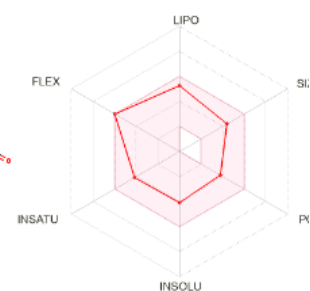
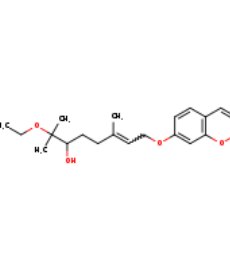
M494- 73399



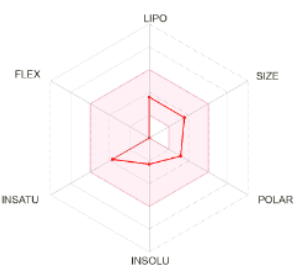
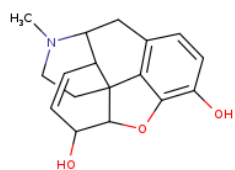
M496- 99693



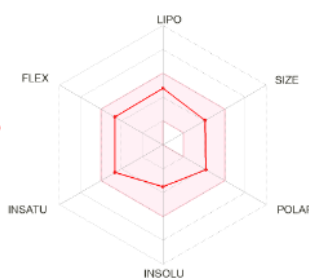
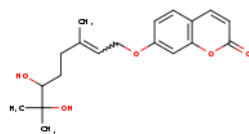
M497- 9976812



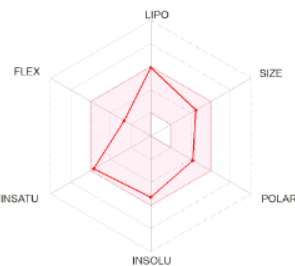
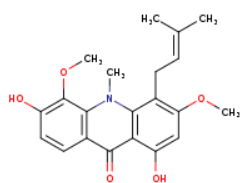
M498- 102004509



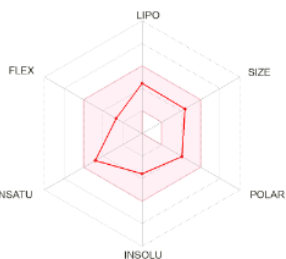
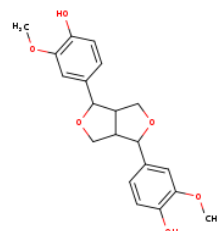
M502- 5288826



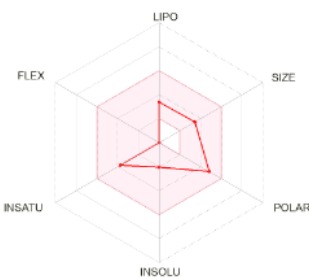
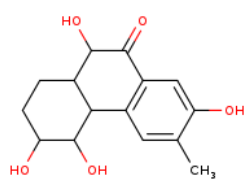
M505- 6450230



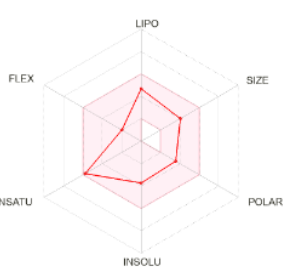
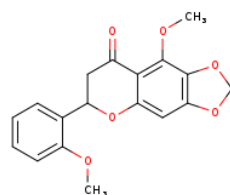
M508- 13965866



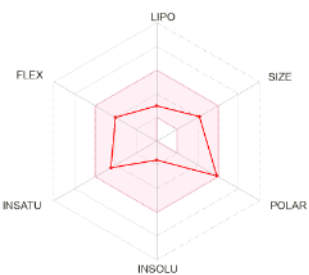
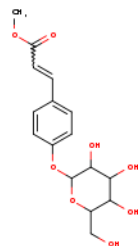
M519- 12309636



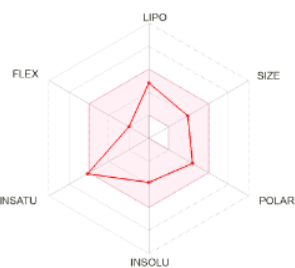
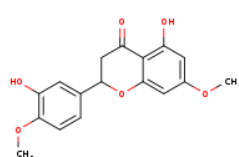
M520- 131751401



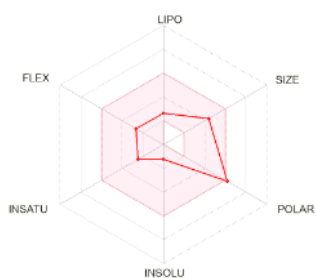
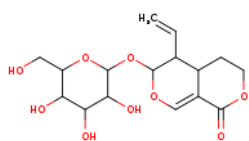
M523- 442261



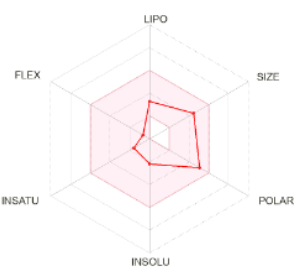
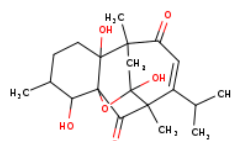
M525- 12311284



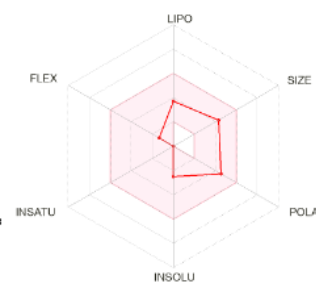
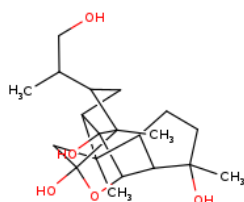
M526- 14157910



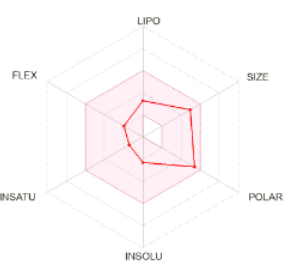
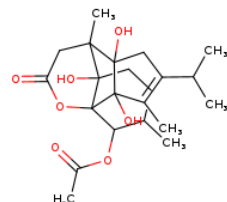
M528- 161036



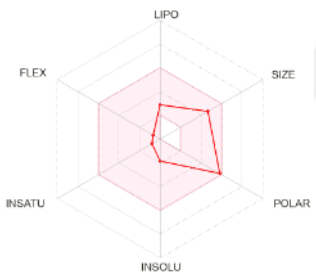
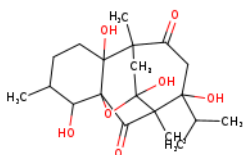
M529- 46173965



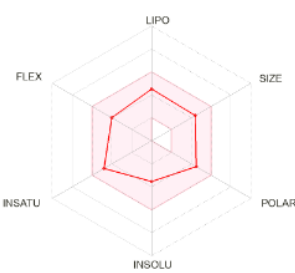
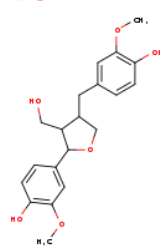
M530- 46173968



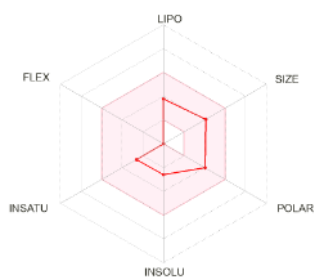
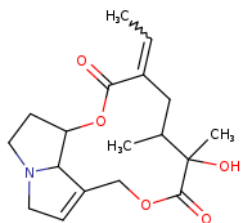
M533- 101316921



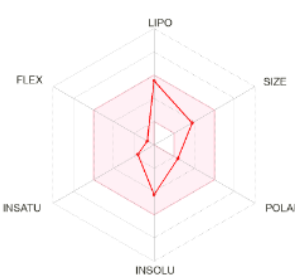
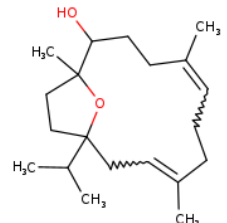
M534- 46173964



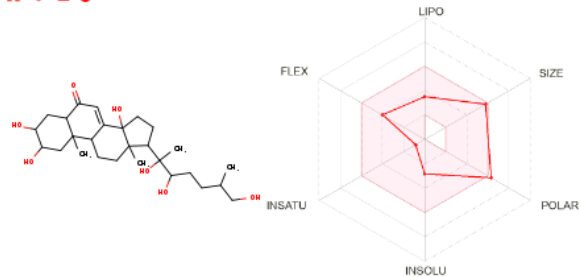
M539- 332427



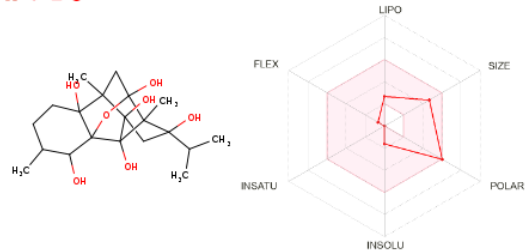
M543- 5281733



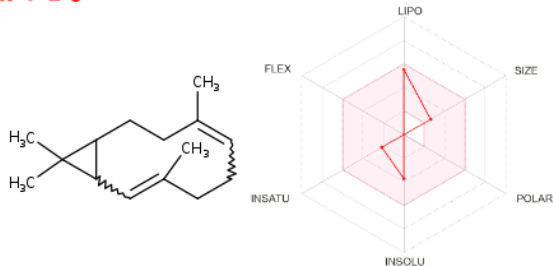
M546- 102004667



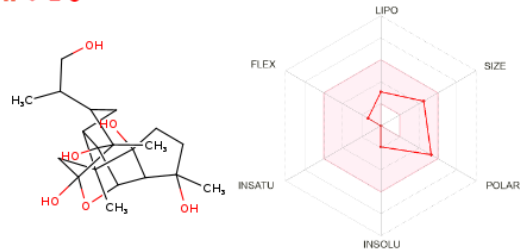
M548 - 441828



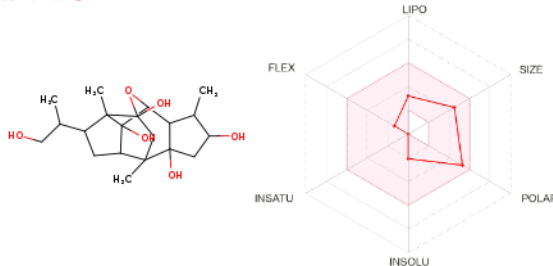
M550- 44559448



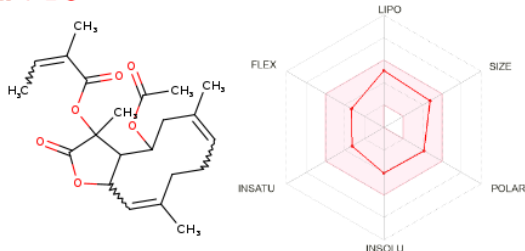
M555- 13894537



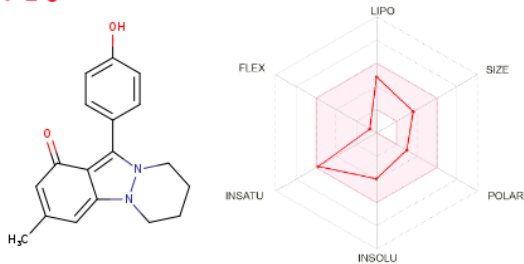
M558- 46173969



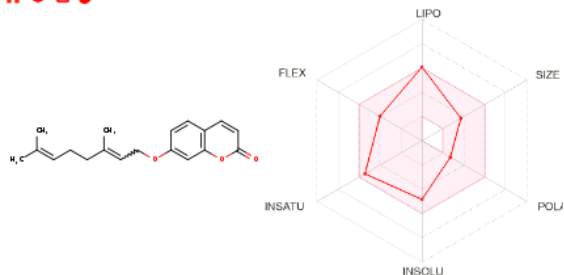
M559- 46173970



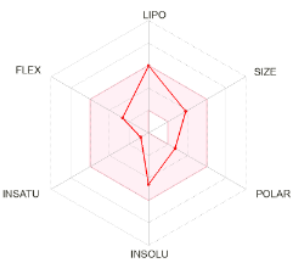
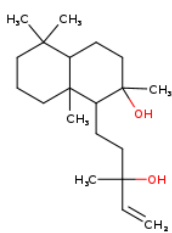
M560- 5281474



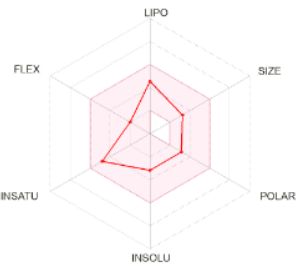
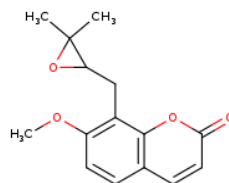
M566- 136828302



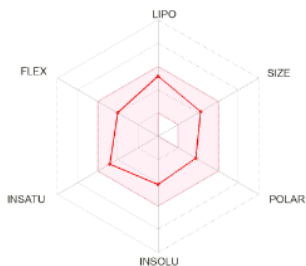
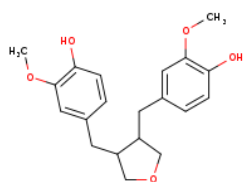
M567 - 1550607



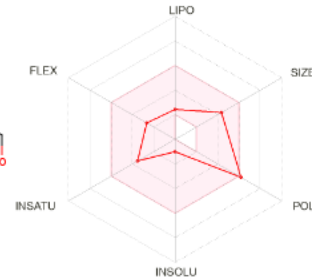
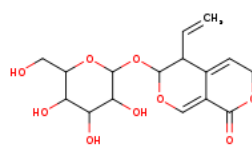
M568- 163263



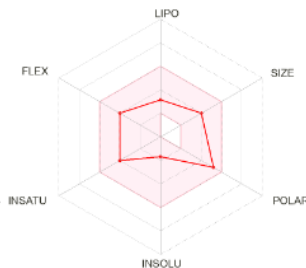
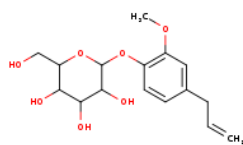
M569- 1803558



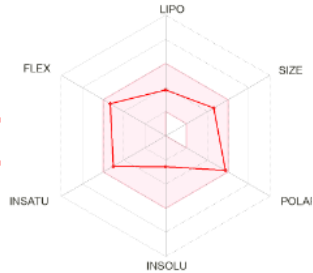
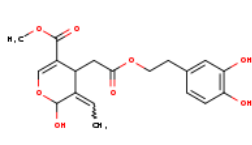
M570- 182210



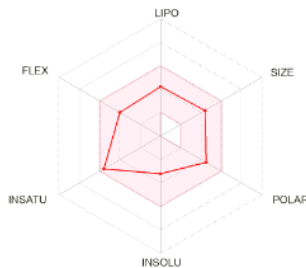
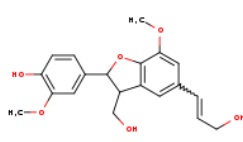
M586- 88708



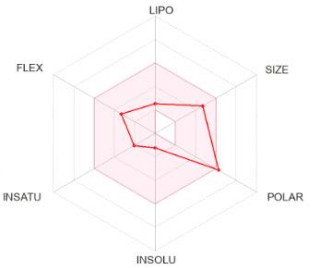
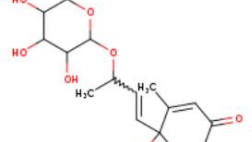
M588- 3084296



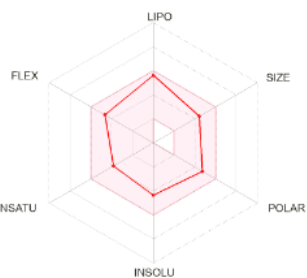
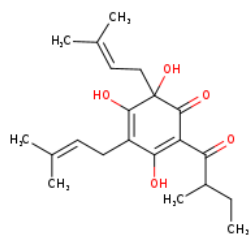
M589- 56842347



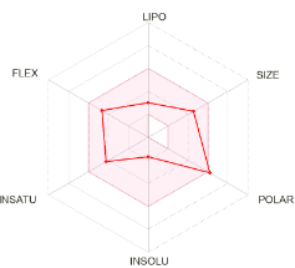
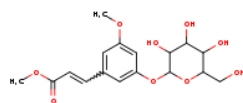
M597- 5372367



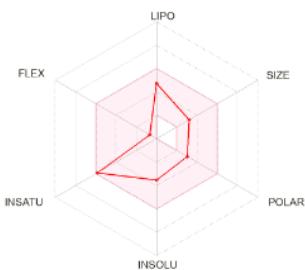
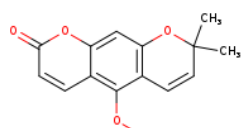
M600- 9930064



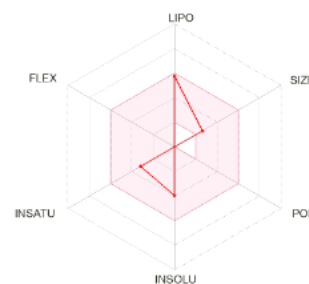
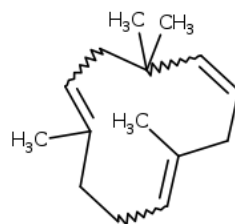
M602- 193681



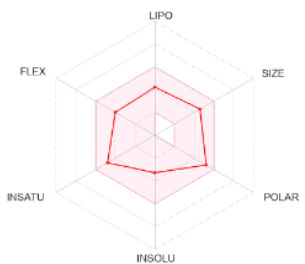
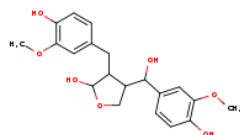
M605- 6444291



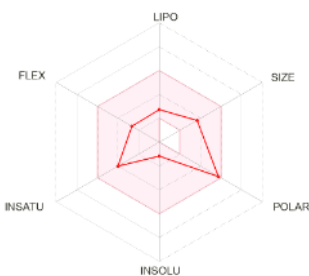
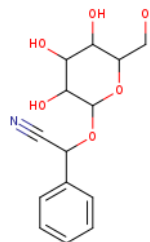
M606- 66548



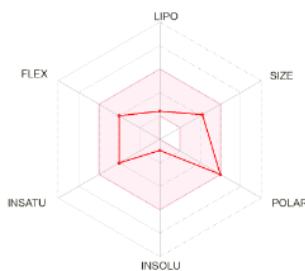
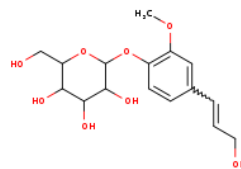
M618- 5281520



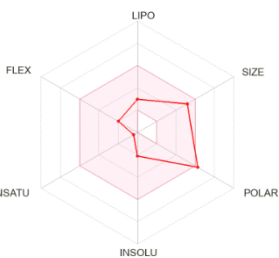
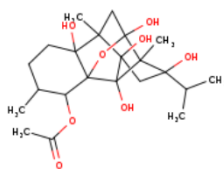
M621- 101417415



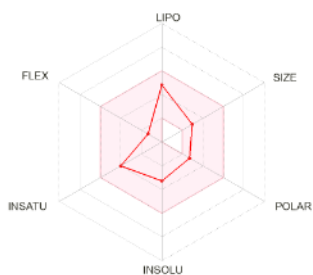
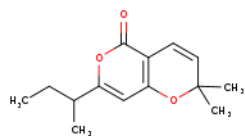
M622- 119033



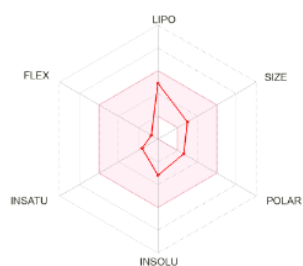
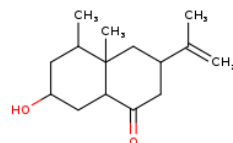
M626- 5280372



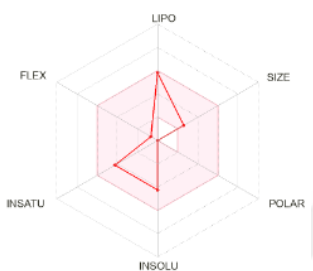
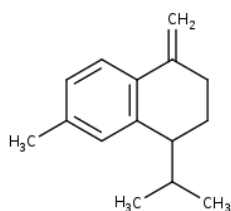
M634- 101306938



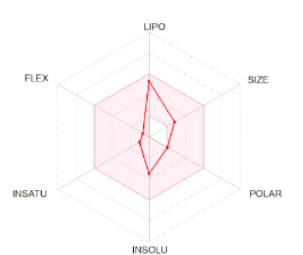
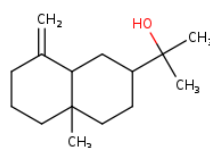
M637- 15825655



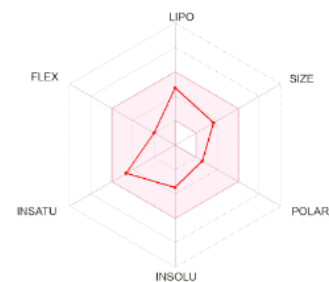
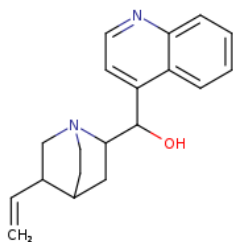
M638- 21717951



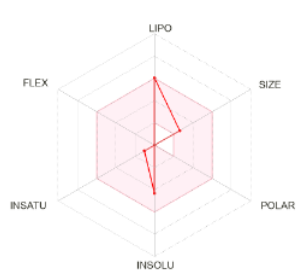
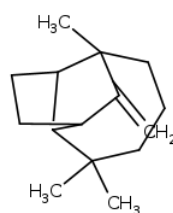
M639- 529621



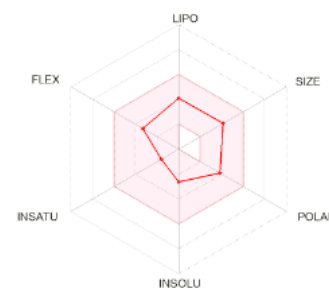
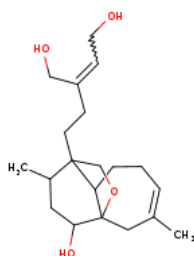
M640- 91457



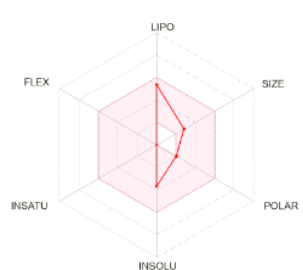
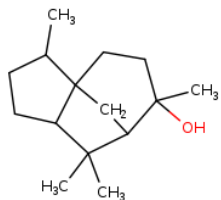
M642- 101744



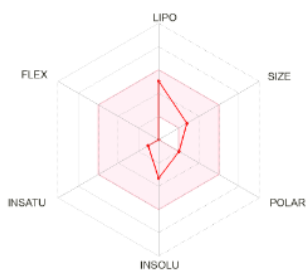
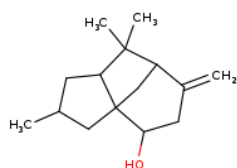
M643- 289151 -



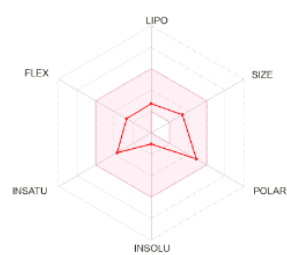
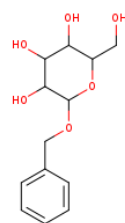
M644- 46902093



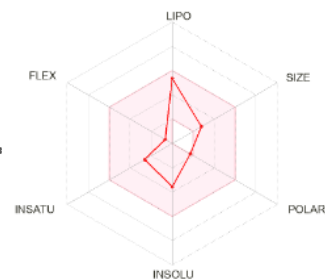
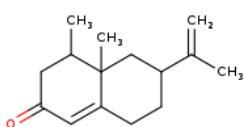
M645- 65575



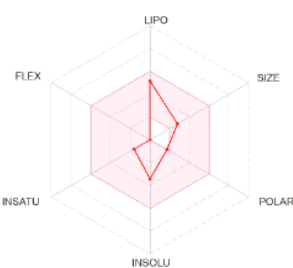
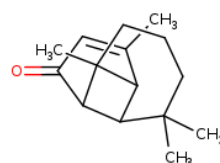
M646- 91749627



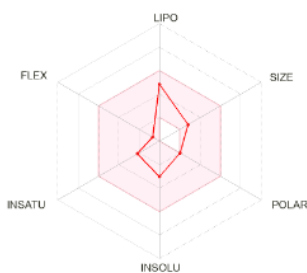
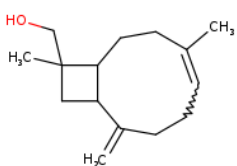
M648- 11076492



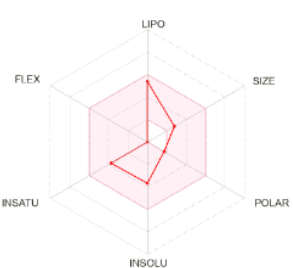
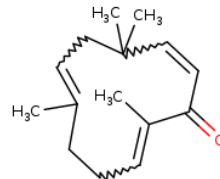
M650- 1268142



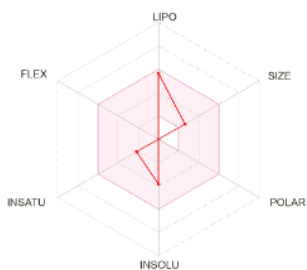
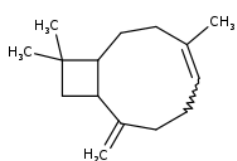
M651- 530428



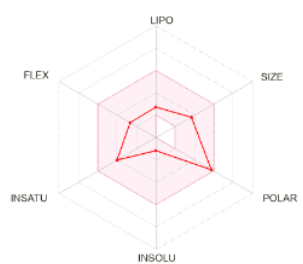
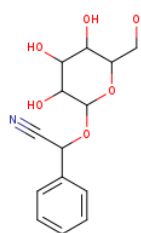
M652- 5352484



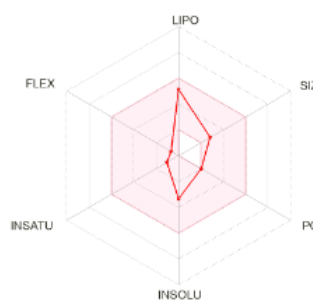
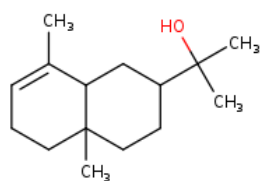
M653- 5470187



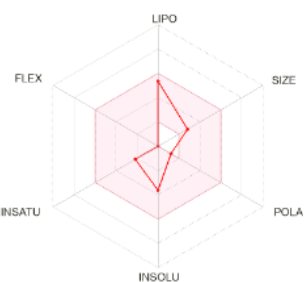
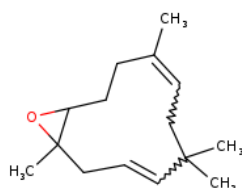
M654- 6429301



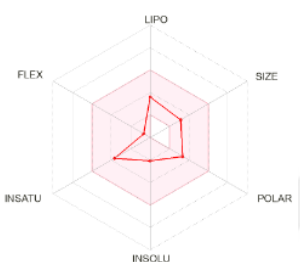
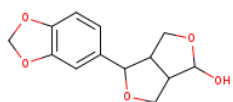
M657- 91434



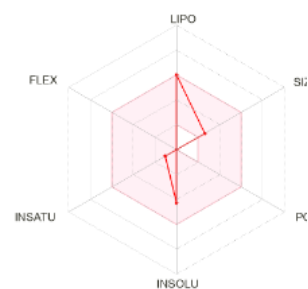
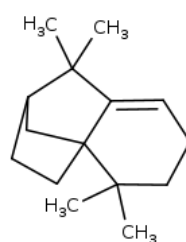
M658- 92762



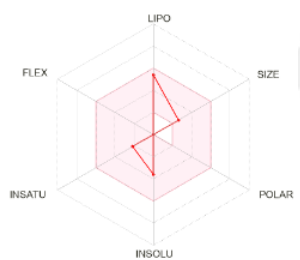
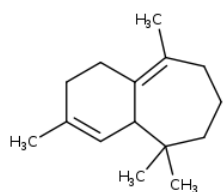
M660- 10704181



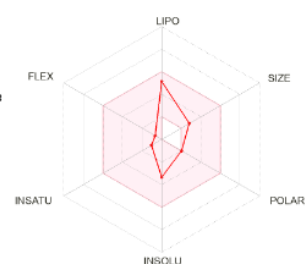
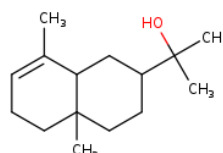
M661- 11064813



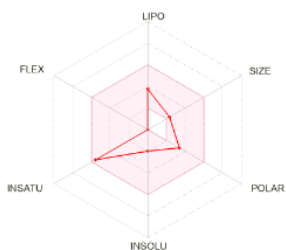
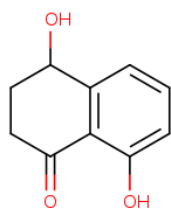
M662 - 11127402



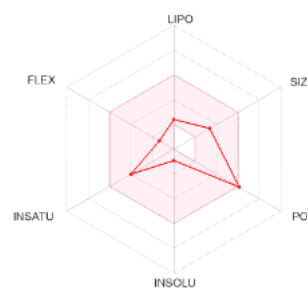
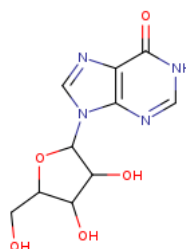
M663- 11586487



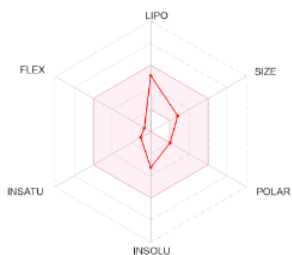
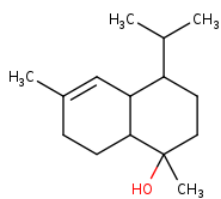
M665- 12304196



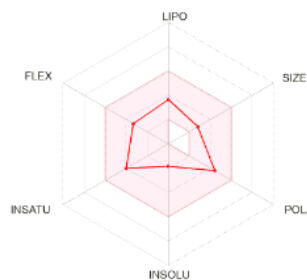
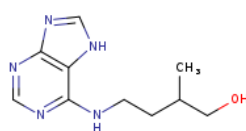
M668- 13369486



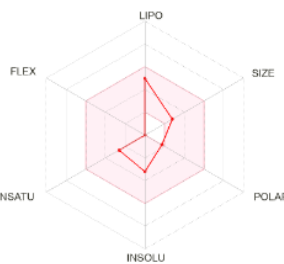
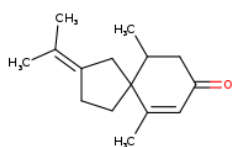
M669- 135398641



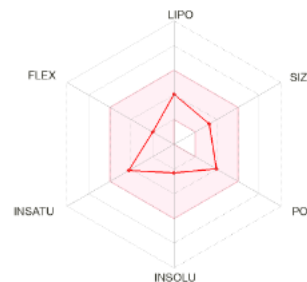
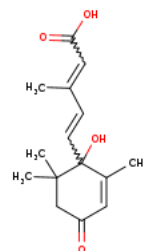
M671- 3084311



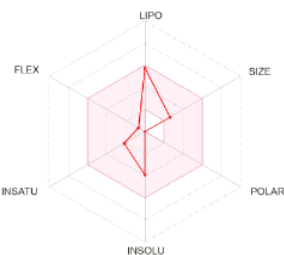
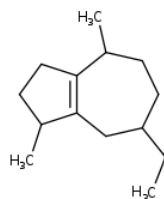
M672- 32021



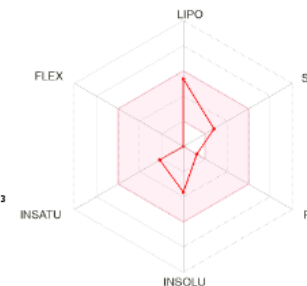
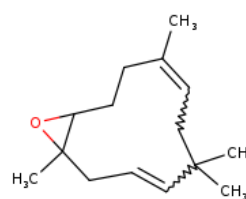
M673- 442406



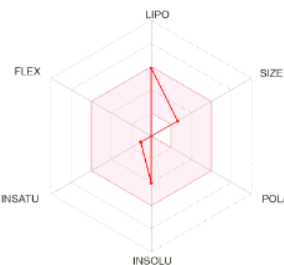
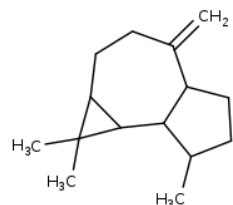
M674- 5280896



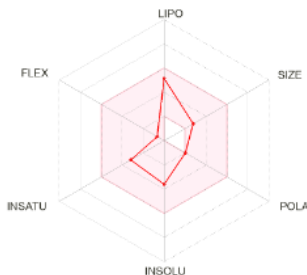
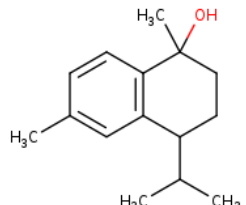
M678- 5317844



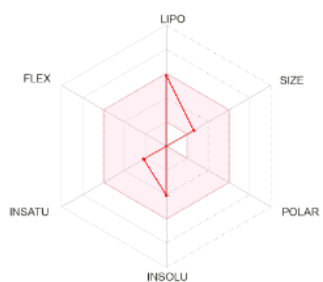
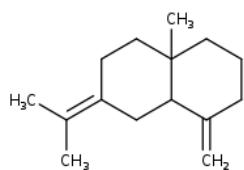
M679- 5463721



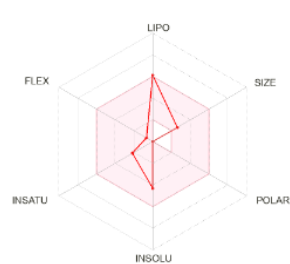
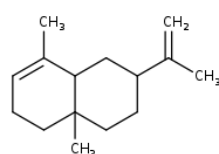
M681- 91354



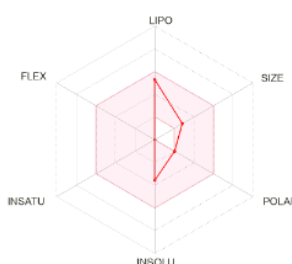
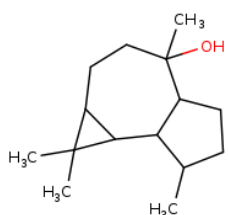
M682- 91749818



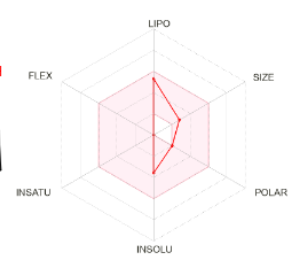
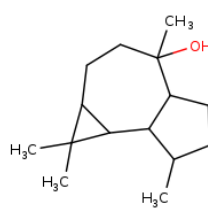
M685- 10655819



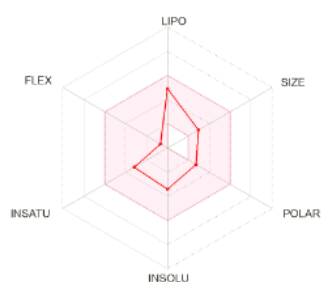
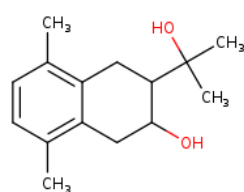
M686- 10726905



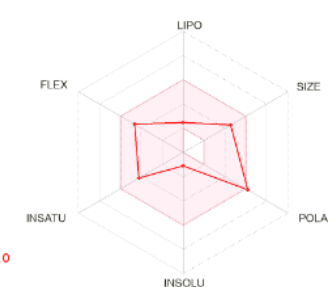
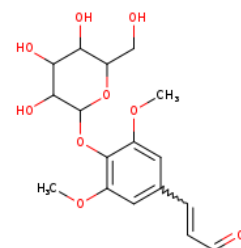
M687- 11996452



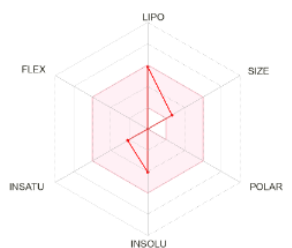
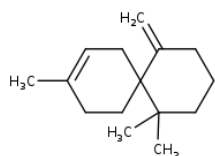
M688- 12304985



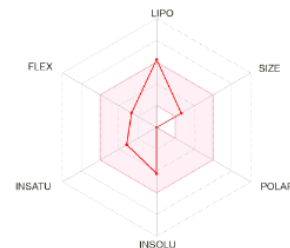
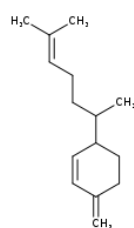
M689- 12314974



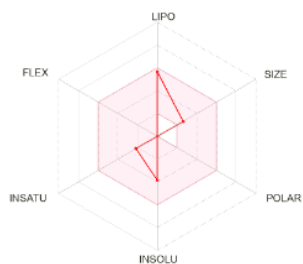
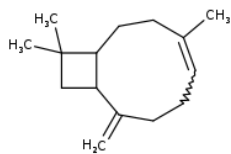
M695- 25791064



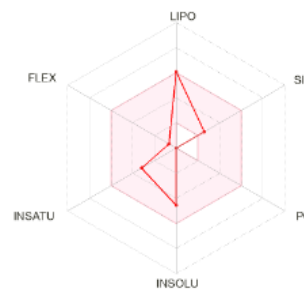
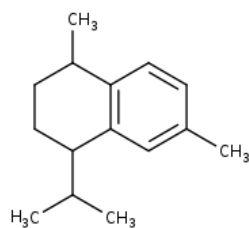
M698- 442353



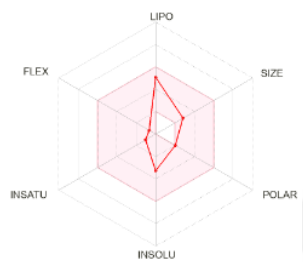
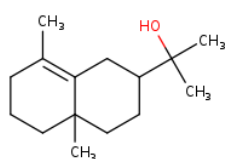
M700- 519764



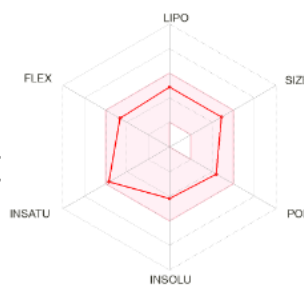
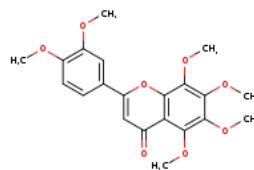
M702- 5281515



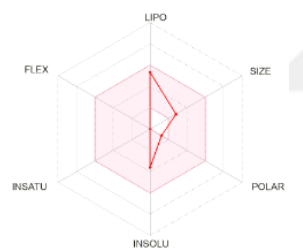
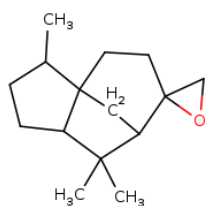
M703 - 6429077



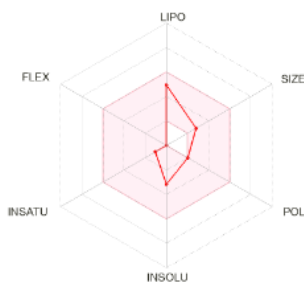
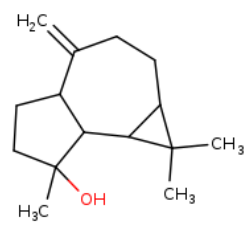
M704- 6432005



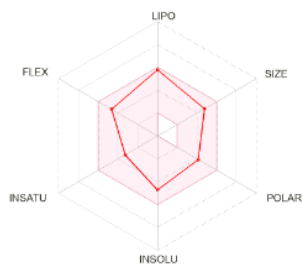
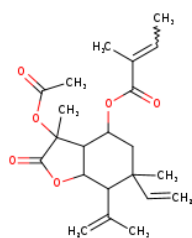
M706- 72344



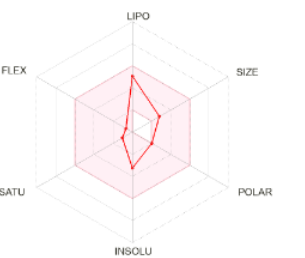
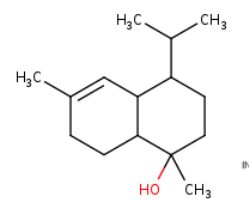
M709- 91749511



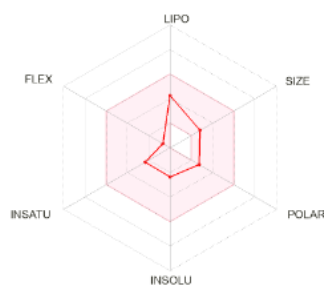
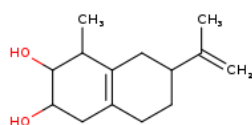
M710- 92231



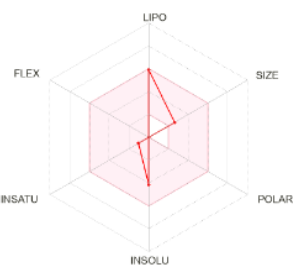
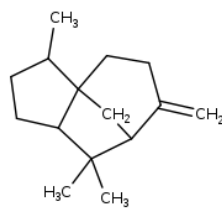
M712- 101297663



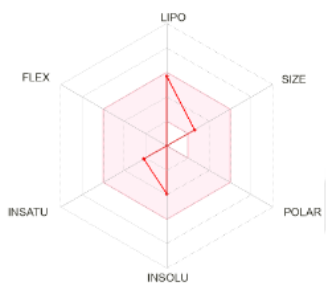
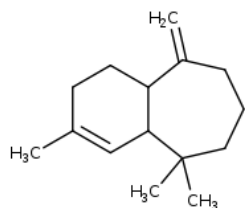
M714- 10398656



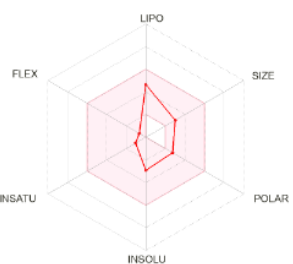
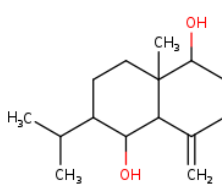
M715- 108064



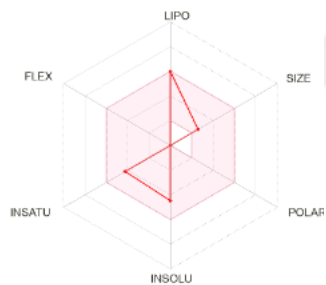
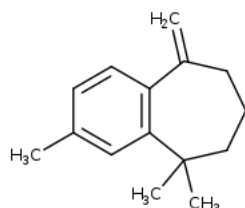
M716- 11106485



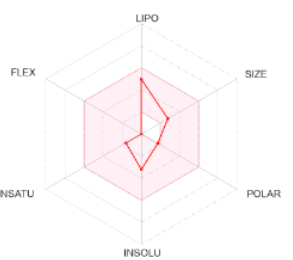
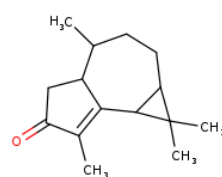
M717- 11830551



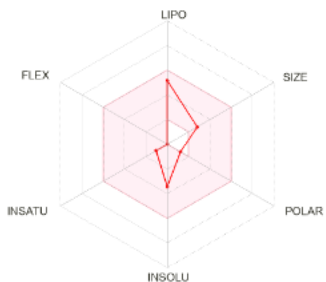
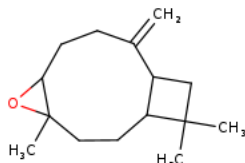
M718- 14137570



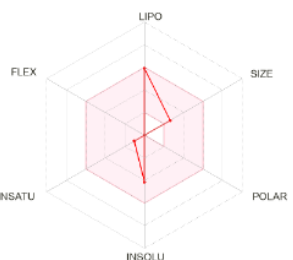
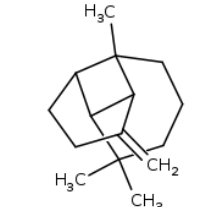
M719- 15098633



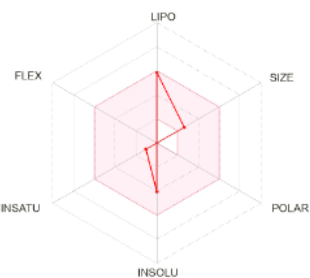
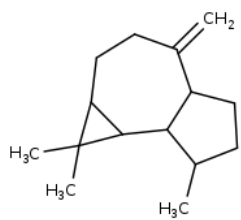
M720- 160491



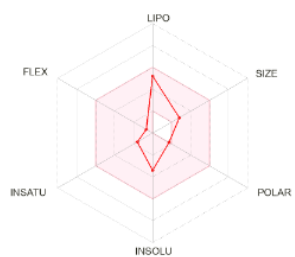
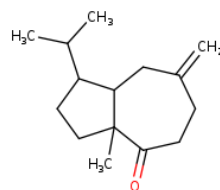
M721- 1742210



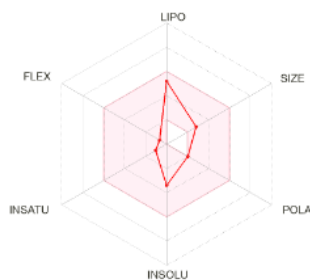
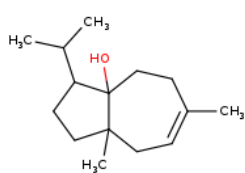
M722- 25203064



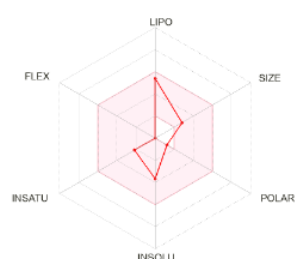
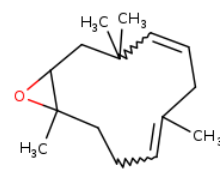
M724- 42608158



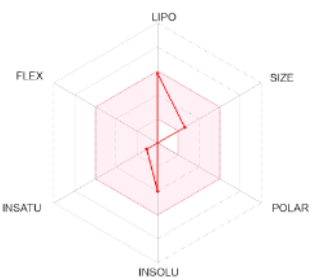
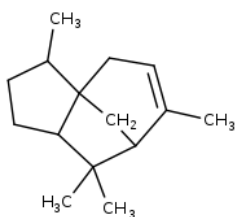
M725- 42608172



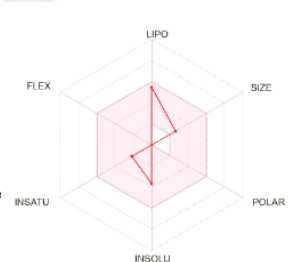
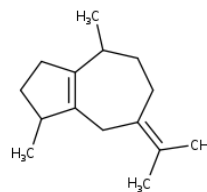
M726- 442347



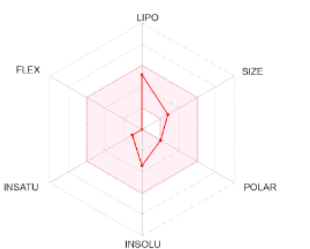
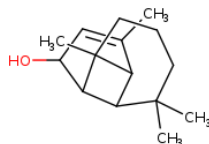
M729- 5352470



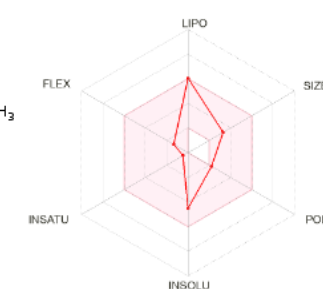
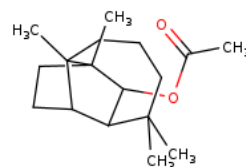
M733- 6431015



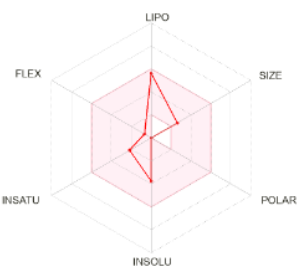
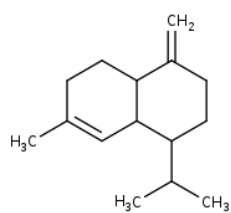
M734- 6949



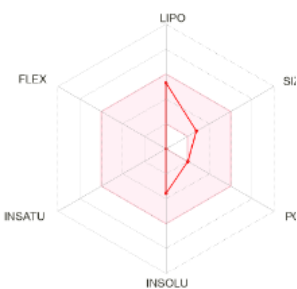
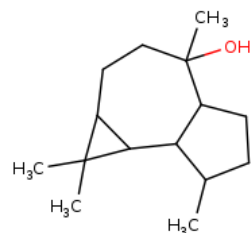
M738- 91748781



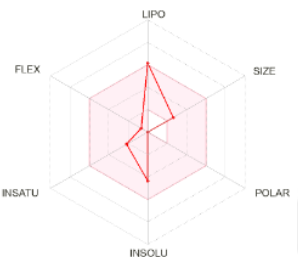
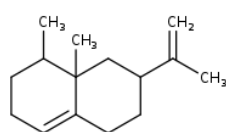
M739 - 91752502



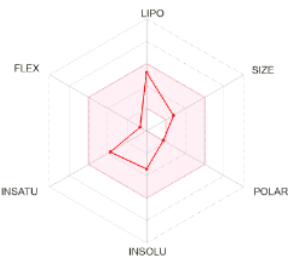
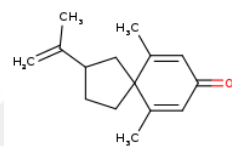
M740- 92313



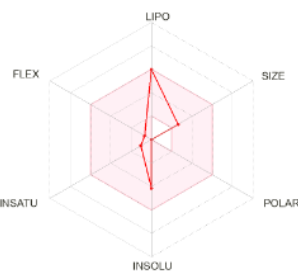
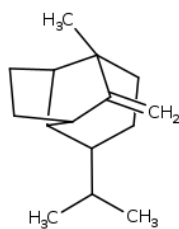
M741- 92812



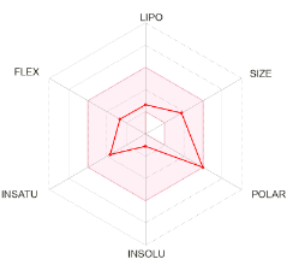
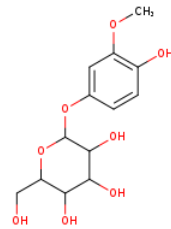
M742 - 9855795



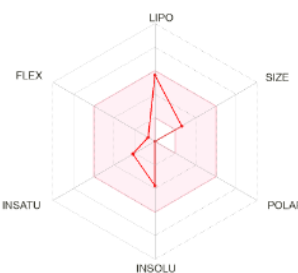
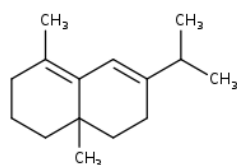
M744- 11195296



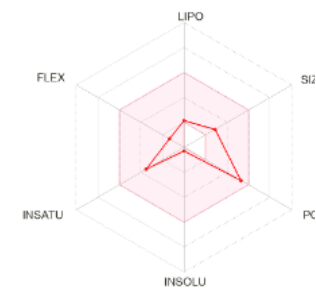
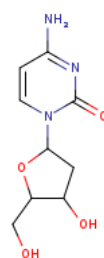
M745- 11830550



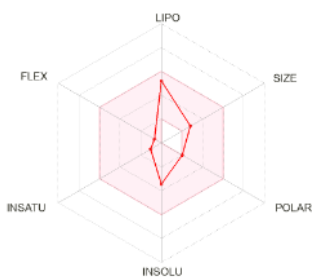
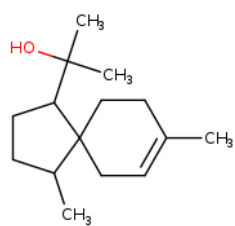
M746 - 11962143



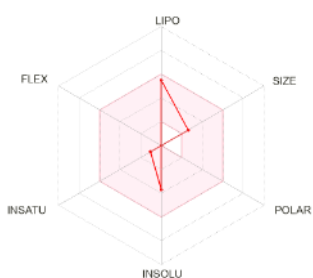
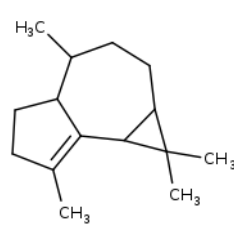
M747- 12308846



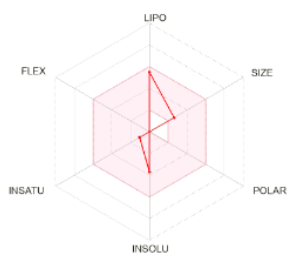
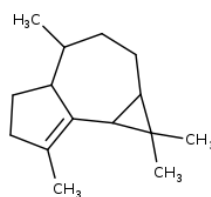
M748- 13711



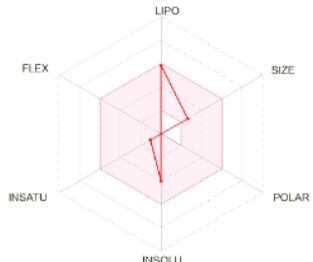
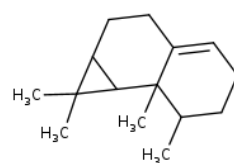
M749- 14105907



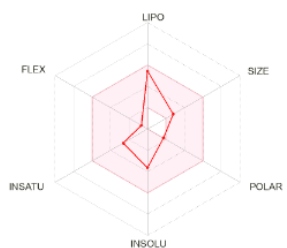
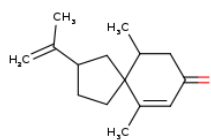
M750- 15560275



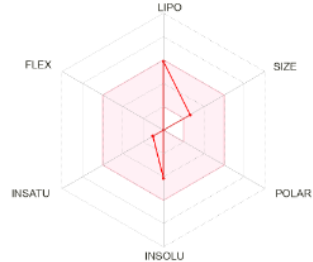
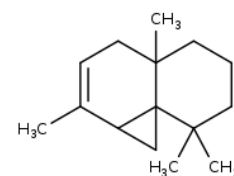
M751- M751



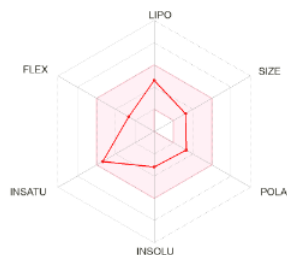
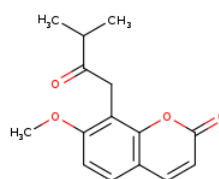
M752- 15560278



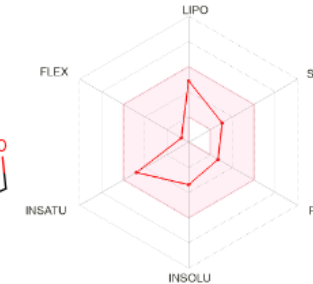
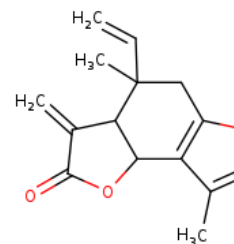
M758- 442399



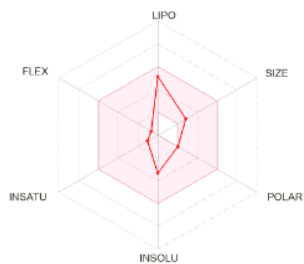
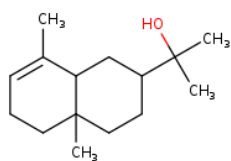
M759- 442402



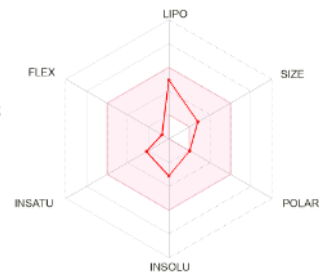
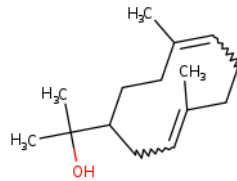
M761- 473252



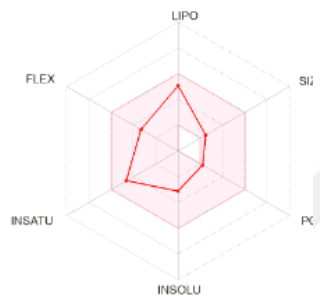
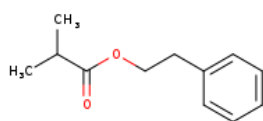
M765- 5318587



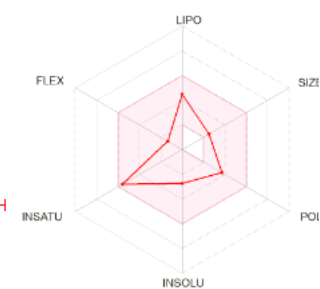
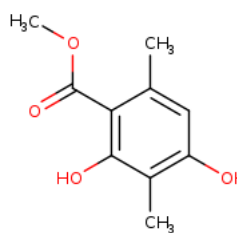
M768- 6428994



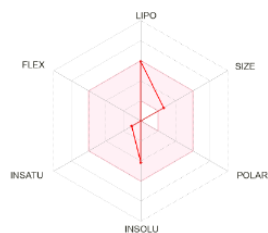
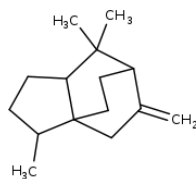
M769- 6432240



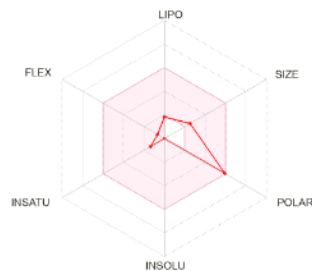
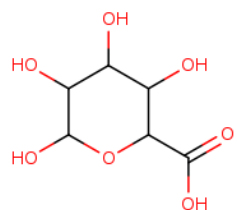
M770- 7655



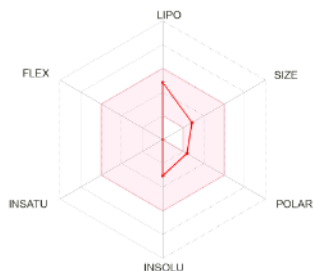
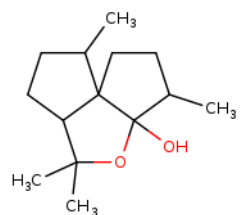
M771- 78435



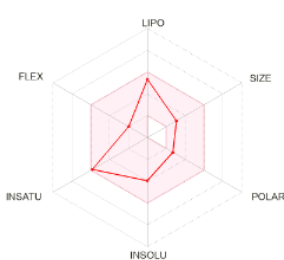
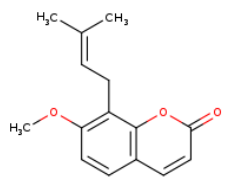
M772- 91750164



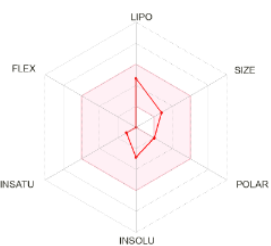
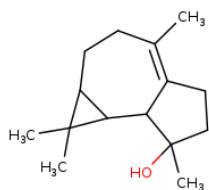
M773 - 94715



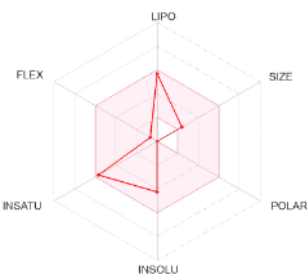
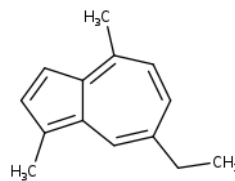
M777- 101670394



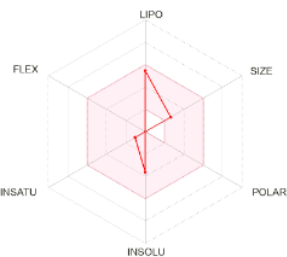
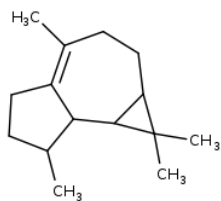
M778- 10228



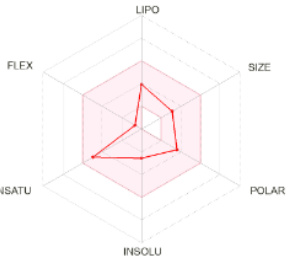
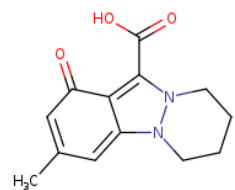
M779- 102303030



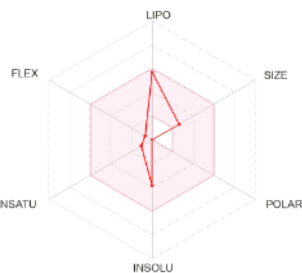
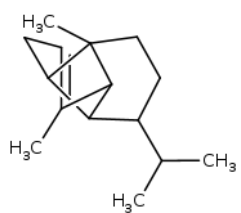
M780- 10719



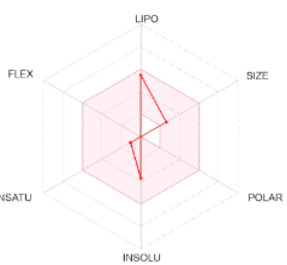
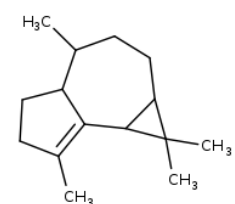
M781- 10910653



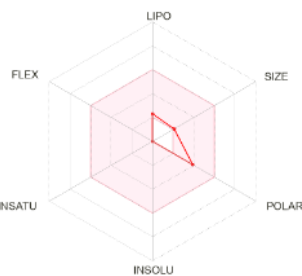
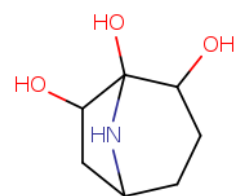
M782- 11402337



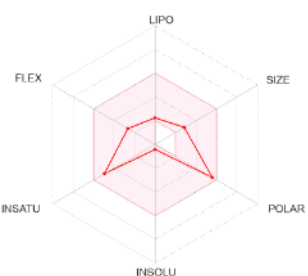
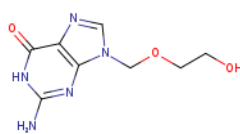
M783- 12303902



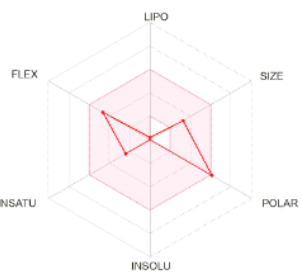
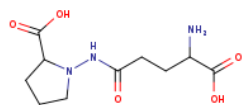
M784- 133110026



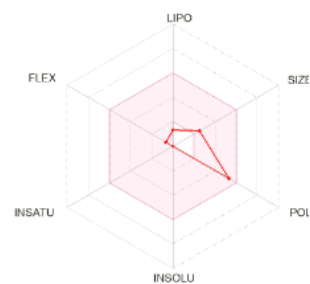
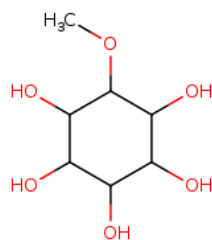
M785- 134693643



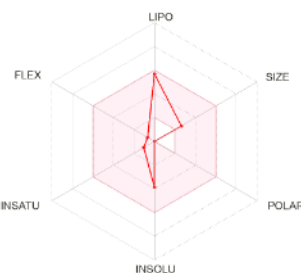
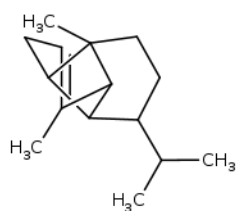
M786- 135398513



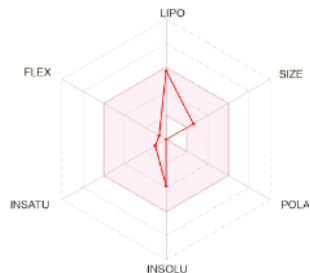
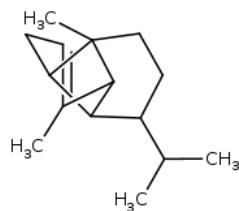
M790- 160920



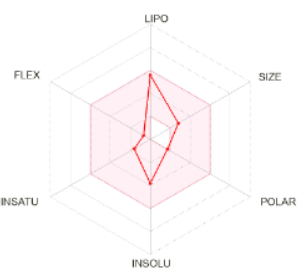
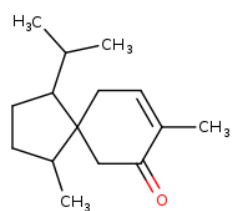
M791- 164619



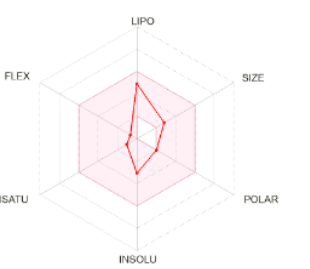
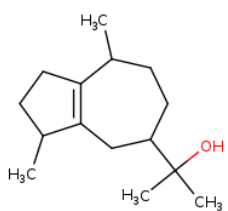
M794- 19725



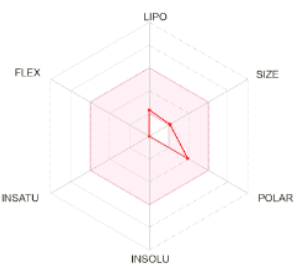
M795- 20055075



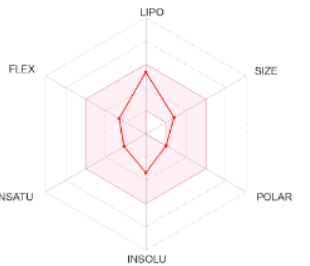
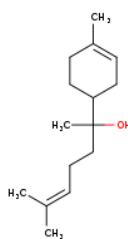
M797- 21674978



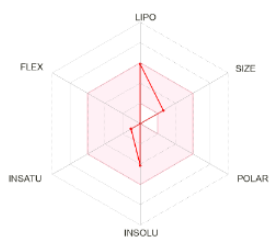
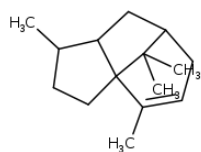
M798- 227829



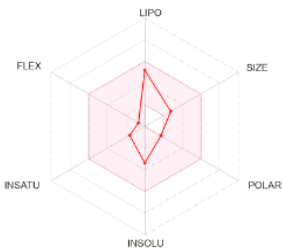
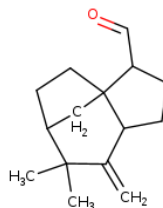
M799- 25107528



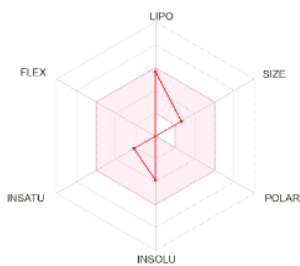
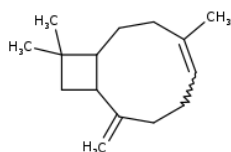
M801- 442343



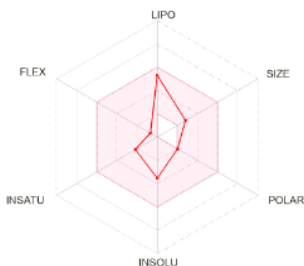
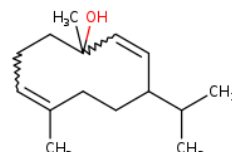
M803- 521710



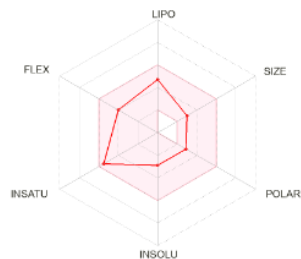
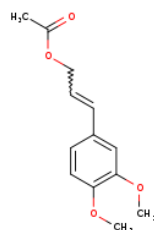
M804- 527191



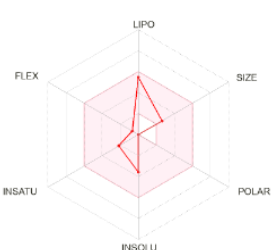
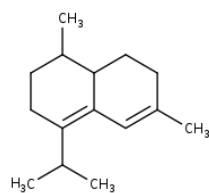
M806- 5281522



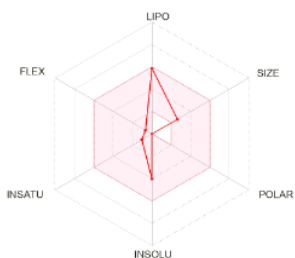
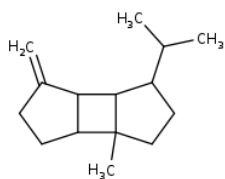
M807- 5352847



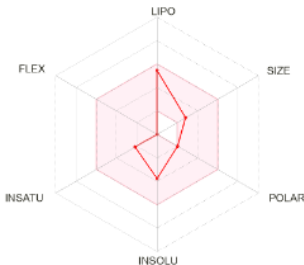
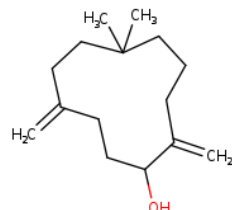
M808- 5387771



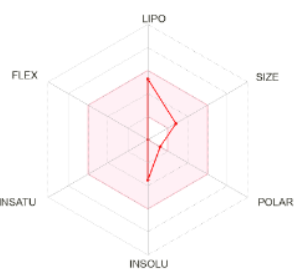
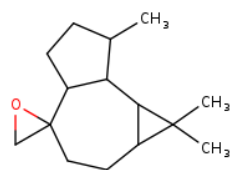
M810- 595385



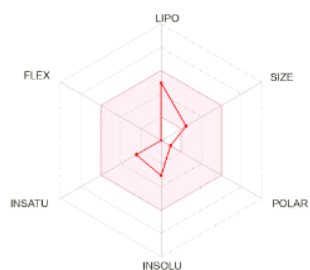
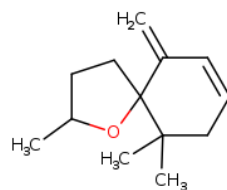
M811- 62566



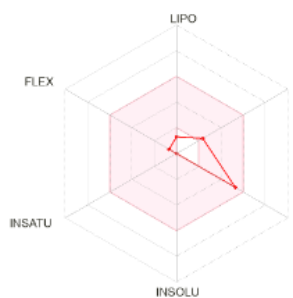
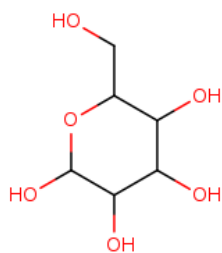
M812- 6429048



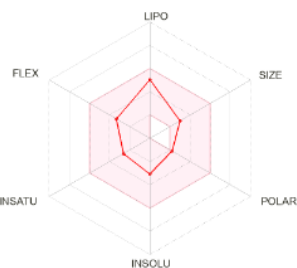
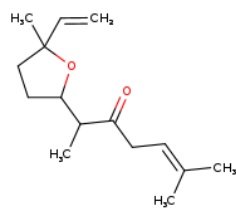
M814- 6430608



M815- 6450832

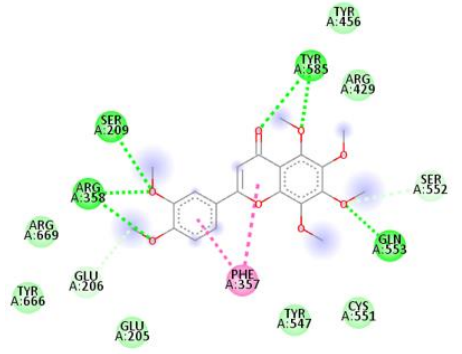
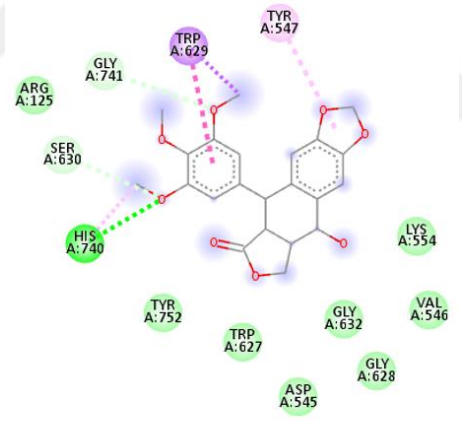


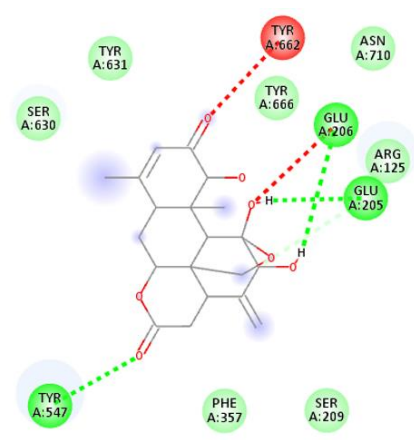
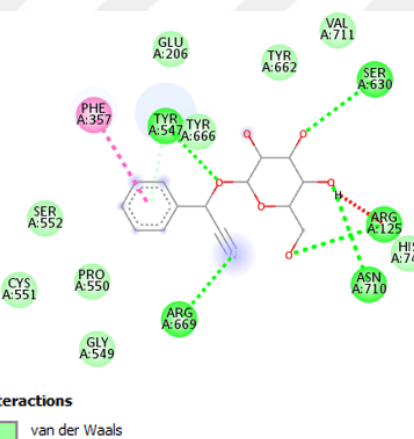
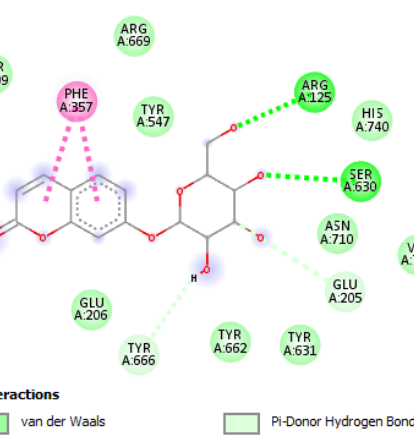
M816-79025

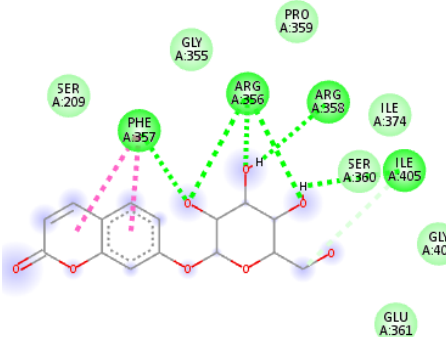
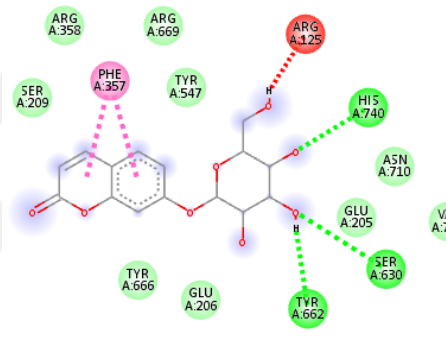
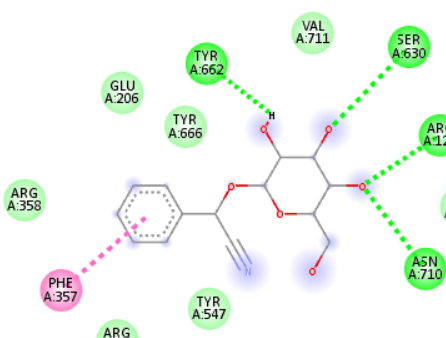


M818-88556

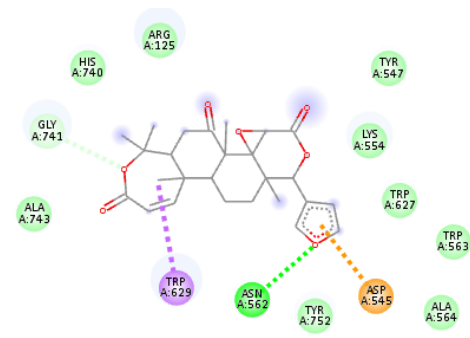
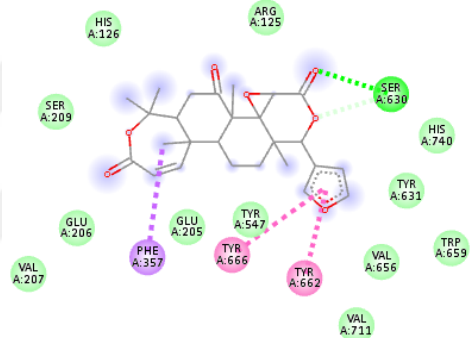
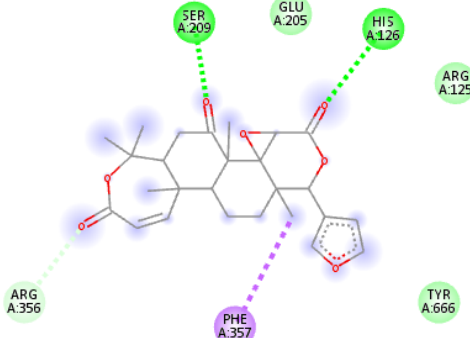
Ek 7. Ligandların hedeflenen proteinler (1X70, 6B1E, 6B1O, 3W2T, 3BJM, 3G0B, 2ONC, 2RGU) ile bağlanma afinitesi ve kapsamlı moleküller arası etkileşim

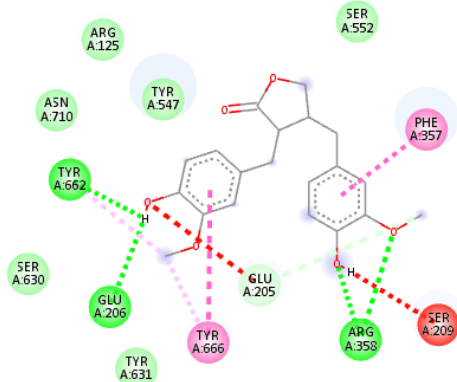
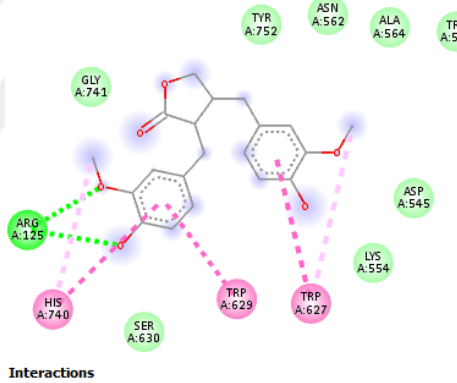
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3BJM	72344	-6,9	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked	SER209, ARG358, ARG358, GLN553, TYR585, TYR585, GLU206	PHE357
3W2T	72435	-8,3	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Sigma - Pi-Pi Stacked - Pi-Alkyl	HIS740, SER630, GLY741	TRP629, TRP629, TRP629, TYR547, HIS740

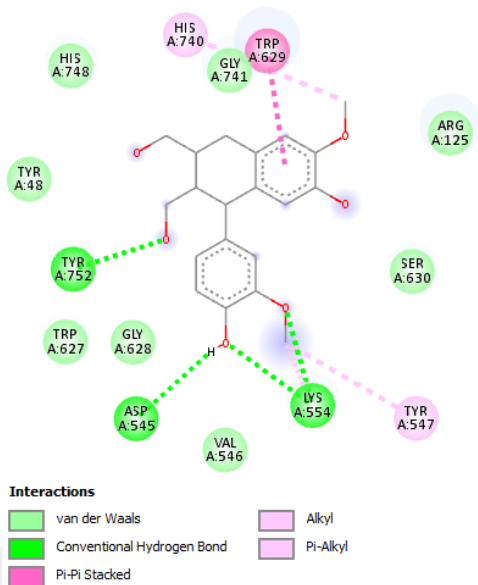
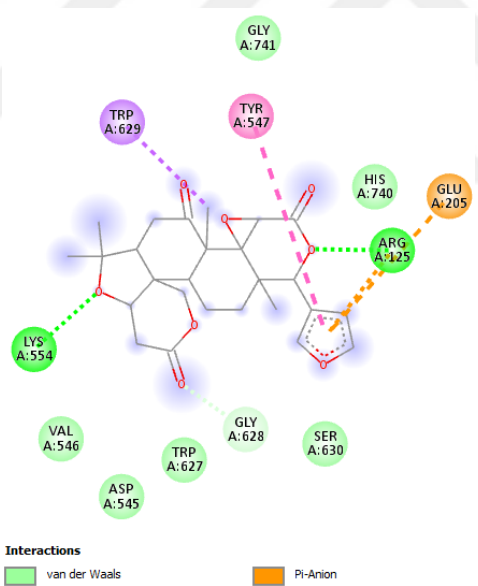
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
2ONC	72965	-8,8	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Unfavorable Acceptor-Acceptor	TYR547, GLU205, GLU206, GLU205	0
3BJM	91434	-7,1	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Unfavorable Donor-Donor - Pi-Donor Hydrogen Bond - Pi-Pi T-shaped	ARG125, TYR547, SER630, ARG669, ASN710, TYR547	PHE357, TYR547
6B1E	99693	-7,8	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Donor Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked	ARG125, ARG125, SER630, GLU205, TYR666	PHE357, PHE357

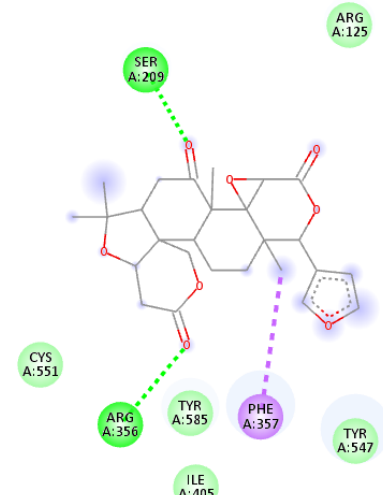
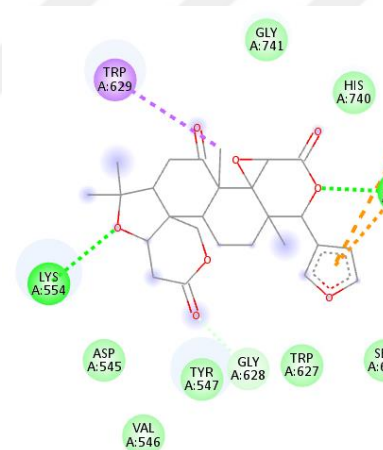
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3G0B	99693	-8	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked	ARG356, ARG356, ARG356, PHE357, ARG358, ILE405, ILE405	PHE357, PHE357
3W2T	99693	-7,6	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Unfavorable Donor-Donor - Pi-Pi Stacked	SER630, HIS740, TYR662, UNL1	PHE357, PHE357
3BJM	119033	-7,4	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked	ARG125, SER630, ASN710, TYR662	PHE357

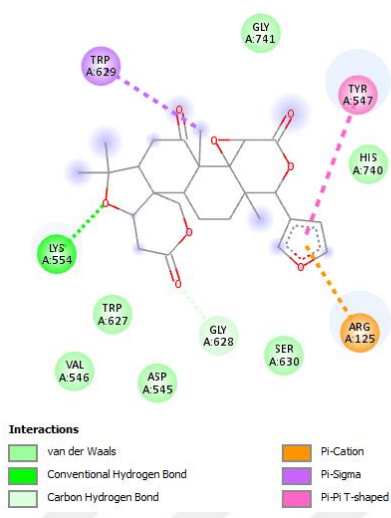
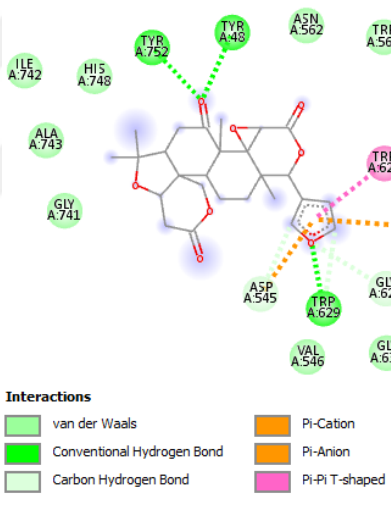
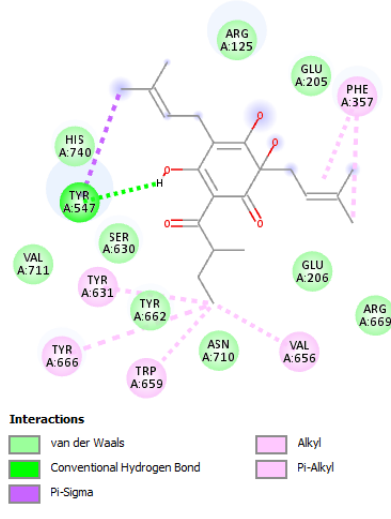
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3W2T	119041	-9	Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Pi T-shaped	HIS126, GLN553, ARG669, ARG669, SER209, GLU206, GLU206	PHE357
2RGU	119041	-10,1	Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond	SER209, ARG358, SER630, GLU206	0
6B1O	119041	-9	Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Pi-Sigma	SER209, ARG358, ARG358, TYR547	PHE357

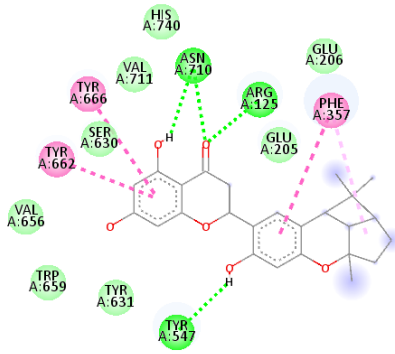
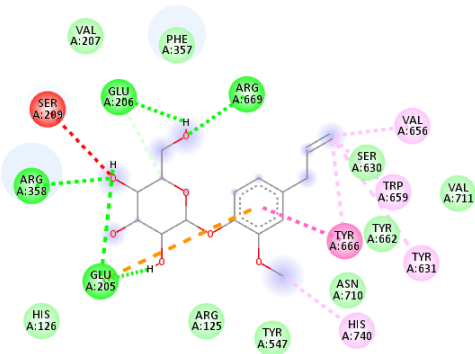
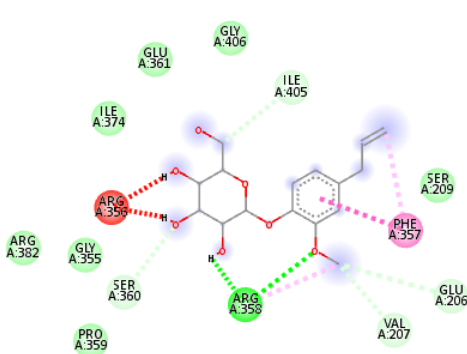
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3G0B	119041	-9,2	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Anion - Pi-Sigma	ASN562, GLY741, GLY741	ASP545, TRP629, TRP629
2ONC	119041	-9,7	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Sigma - Pi-Pi Stacked - Pi-Pi T-shaped	SER630, SER630	PHE357, TYR662, TYR666
6B1E	119041	-9,2	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Sigma	HIS126, SER209, ARG356	PHE357

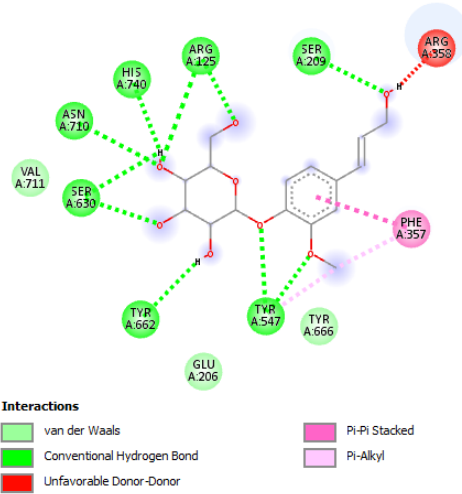
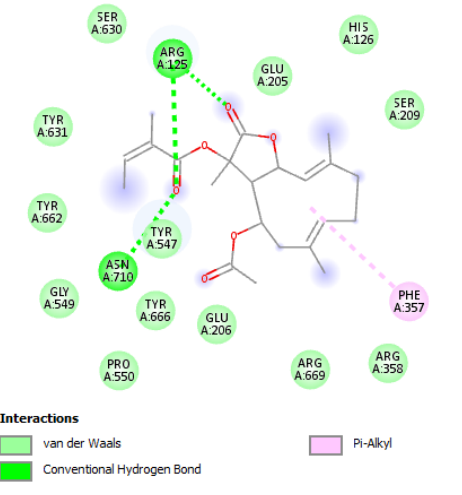
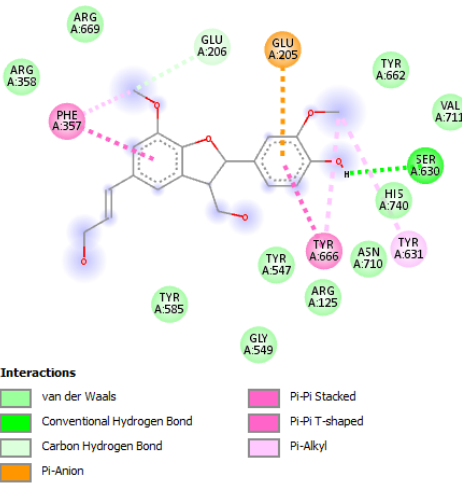
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3BJM	119205	-7,6	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Unfavorable Donor-Donor - Unfavorable Acceptor-Acceptor - Pi-Pi Stacked - Pi-Alkyl	ARG358, ARG358, GLU206, TYR662, GLU205	PHE357, TYR666, TYR662, TYR666
3G0B	119205	-8,2	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked - Pi-Pi T-shaped - Pi-Alkyl	ARG125, ARG125, ARG125	TRP627, TRP629, TRP629, HIS740, TRP627, HIS740

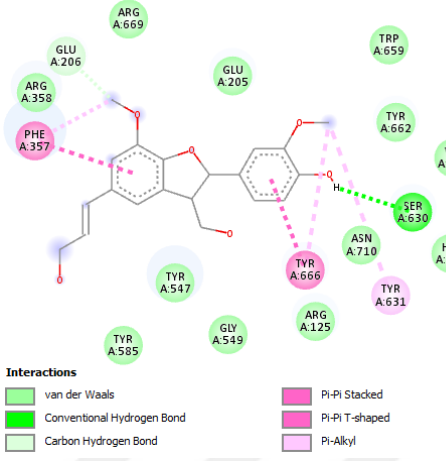
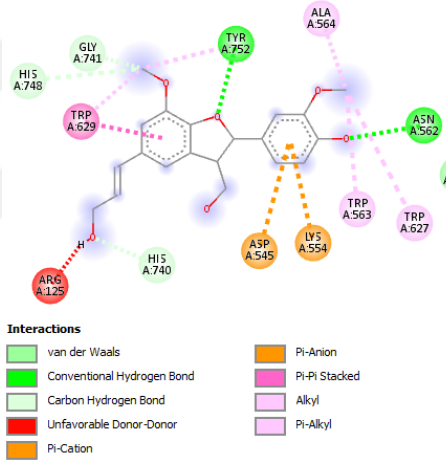
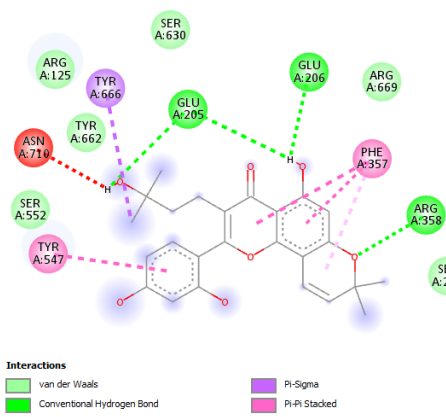
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3G0B	160521	-8,3	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked - Alkyl - Pi-Alkyl	LYS554, LYS554, TYR752, ASP545	TRP629, TRP629, LYS554, TYR547, HIS740
3W2T	179651	-9,2	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Cation - Pi-Anion - Pi-Sigma - Pi-Pi T-shaped	ARG125, LYS554, GLY628	TRP629, TYR547

Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
6B1E	179651	-8,9	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Sigma	SER209, ARG356, ARG356	PHE357
6B1O	179651	-9,1	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Cation - Pi-Anion - Pi-Sigma	ARG125, LYS554, LYS554, GLY628	TRP629

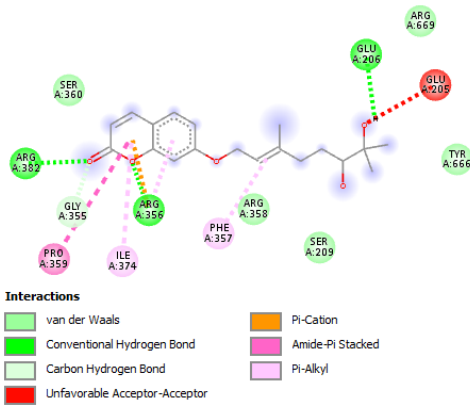
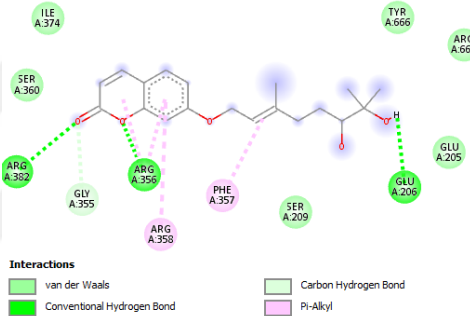
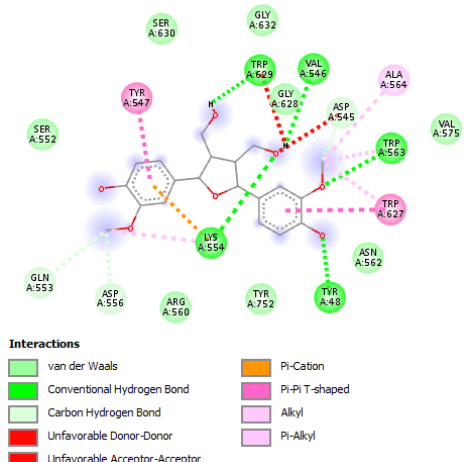
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3BJM	179651	-9	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Cation - Pi-Sigma - Pi-Pi T-shaped	LYS554, GLY628	TRP629, TYR547
3G0B	179651	-8,9	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Cation - Pi-Anion - Pi-Pi T-shaped	TYR48, TRP629, TYR752, GLY628, ASP545, TRP629	TRP627
3W2T	193681	-7,5	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Pi-Sigma - Alkyl - Pi-Alkyl	TYR547	TYR547, VAL656, PHE357, PHE357, TYR631, TRP659, TYR666

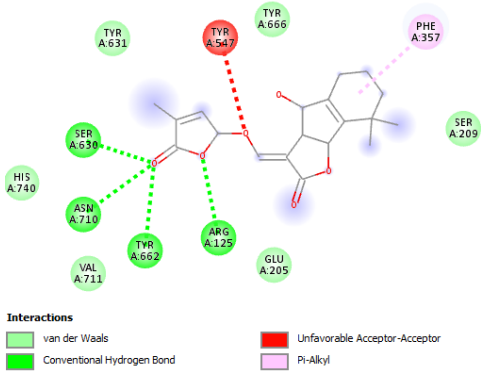
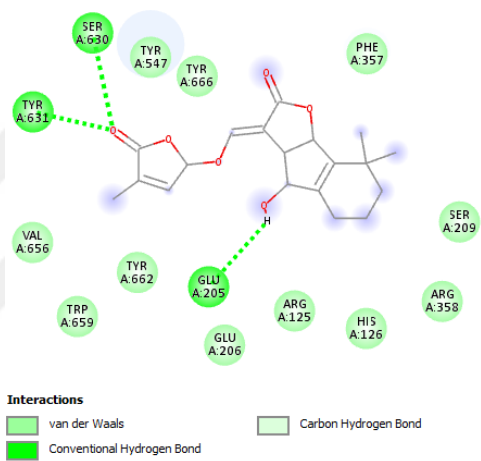
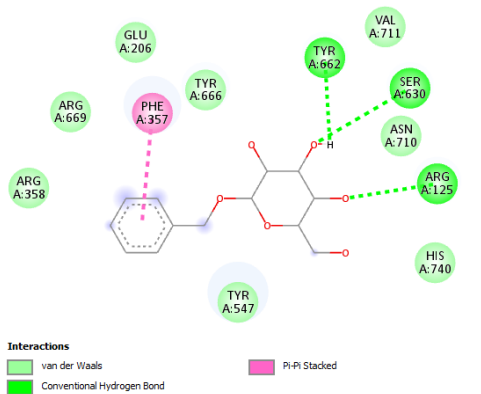
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
1X70	3081548	-9,6	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked - Pi-Pi T-shaped - Pi-Alkyl	ARG125, ASN710, ASN710, UNL1, TYR547	PHE357, TYR662, TYR666, PHE357
3BJM	3084296	-7,6	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Unfavorable Acceptor-Acceptor - Pi-Anion - Pi-Pi T-shaped - Alkyl - Pi-Alkyl	ARG358, ARG669, ARG669, GLU205, GLU205, GLU206, GLU206	TYR666, VAL656, TYR631, TRP659, TYR666, HIS740
3G0B	3084296	-7,4	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Unfavorable Donor-Donor - Pi-Pi Stacked - Alkyl - Pi-Alkyl	ARG358, ARG358, SER360, SER360, GLU206, VAL207, ILE405	PHE357, ARG358, PHE357

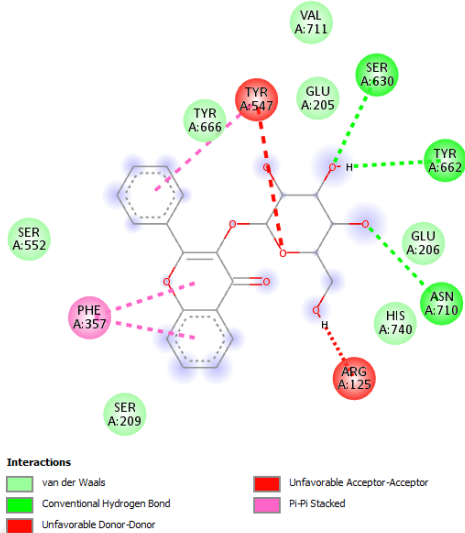
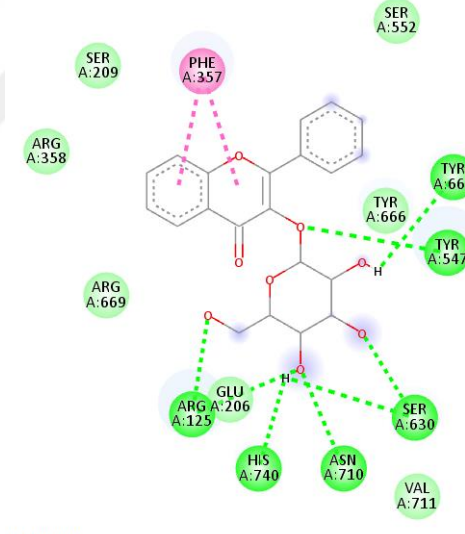
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3BJM	5280372	-7,4	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Unfavorable Donor-Donor - Pi-Pi Stacked - Pi-Alkyl	ARG125, ARG125, ARG125, SER209, TYR547, TYR547, SER630, ASN710, SER630, HIS740, TYR662, UNL1	PHE357, PHE357, TYR547
3BJM	5281474	-7,7	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Pi-Alkyl	ARG125, ARG125, ARG125, ASN710	PHE357
3W2T	5372367	-7,5	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Anion - Pi-Pi Stacked - Pi-Pi T-shaped - Pi-Alkyl	SER630, GLU206	PHE357, TYR666, PHE357, TYR631, TYR666

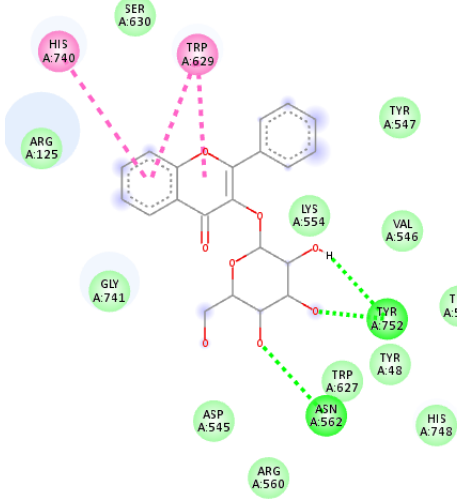
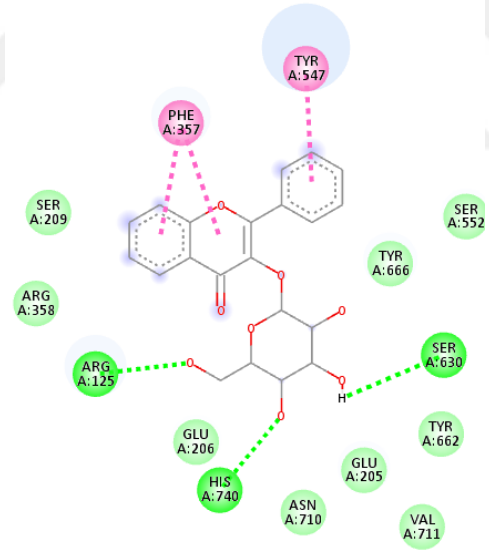
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3BJM	5372367	-7,4	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked - Pi-Pi T-shaped - Pi-Alkyl	SER630, TYR666, PHE357, TYR631, TYR666	SER630, GLU206, GLU206	
3G0B	5372367	-7,6	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Unfavorable Donor-Donor - Pi-Cation - Pi-Anion - Pi-Pi Stacked - Alkyl - Pi-Alkyl	ASN562, TYR752, HIS740, GLY741, HIS748	TYR752, HIS740, GLY741, HIS748	TRP629, ALA564
6B1O	5481968	-8,5	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Unfavorable Donor-Donor - Pi-Sigma - Pi-Pi Stacked - Pi-Alkyl	ARG358, TYR666, PHE357, PHE357, TYR547, PHE357	ARG358, TYR666, PHE357, TYR547, PHE357	

Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3W2T	5481968	-8,6	Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Sigma - Pi-Pi Stacked	GLU206, UNL1, GLU205, GLU206	TYR666, PHE357, PHE357, TYR547
3W2T	6440498	-8,1	Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Unfavorable Acceptor-Acceptor - Pi-Sigma - Pi-Pi Stacked - Pi-Alkyl	ARG125, TYR752, GLU205, HIS748	TYR666, TRP629, TRP629, TRP629, TRP629, HIS740
6B1E	6450230	-7,9	Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Alkyl	GLU206, GLU205, GLU206, GLY355, SER360	PHE357, ARG356, ARG356

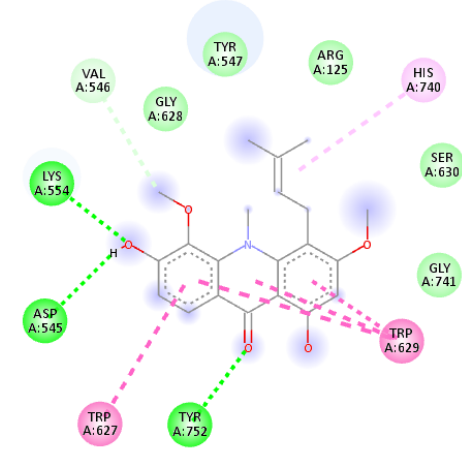
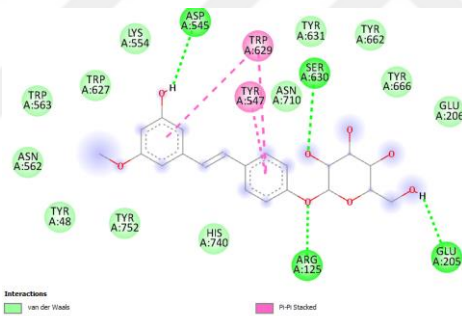
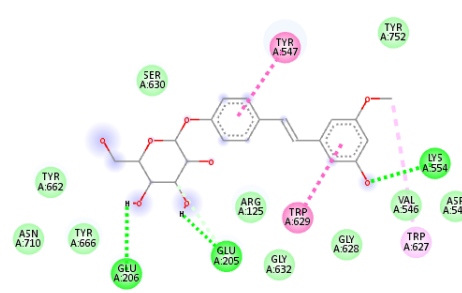
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3W2T	6450230	-7,6	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Unfavorable Acceptor-Acceptor - Pi-Cation - Amide-Pi Stacked - Pi-Alkyl	ARG356, ARG382, GLU206, GLY355	PRO359, PHE357, ARG356, ILE374, ARG356
3BJM	6450230	-7,6	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Alkyl	ARG356, ARG382, GLU206, GLY355	PHE357, ARG356, ARG356, ARG358
3W2T	9976812	-7,7	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Unfavorable Donor-Donor - Unfavorable Acceptor-Acceptor - Pi-Cation - Pi-Pi T-shaped - Alkyl - Pi-Alkyl	TYR48, LYS554, TRP563, VAL546, TRP629, ASP545, GLN553	TRP627, ALA564, LYS554, TRP563, TRP563, TRP627, TRP627, LYS554

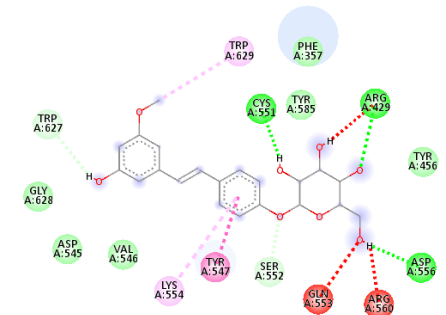
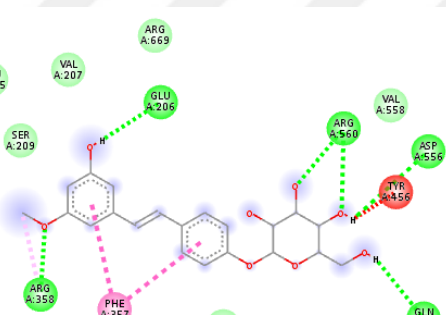
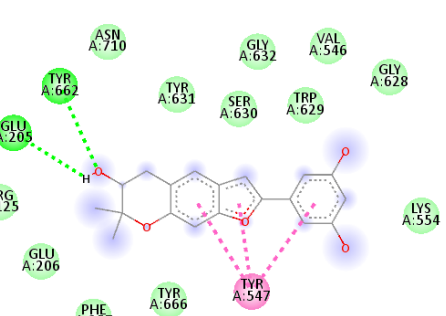
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
6B1E	10665247	-8,6	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Unfavorable Acceptor-Acceptor - Pi-Alkyl	ARG125, ARG125, SER630, TYR662, ASN710	PHE357
3W2T	10665247	-8,5	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond	SER630, TYR631, GLU205, SER630	0
3BJM	11076492	-7,1	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked	ARG125, SER630, TYR662	PHE357

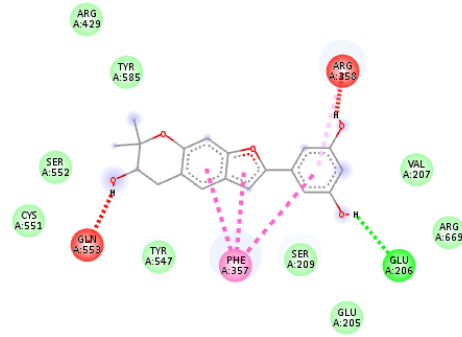
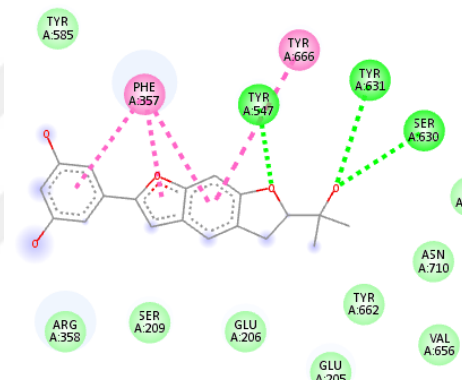
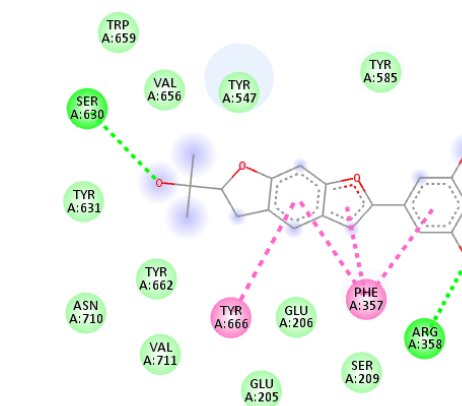
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
6B1E	11953828	-8,2	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Unfavorable Donor-Donor - Unfavorable Acceptor-Acceptor - Pi-Pi Stacked	SER630, ASN710, TYR662	PHE357, PHE357, TYR547
6B1O	11953828	-8,5	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked	ARG125, ARG125, TYR547, SER630, ASN710, SER630, HIS740, TYR662, UNL1	PHE357, PHE357

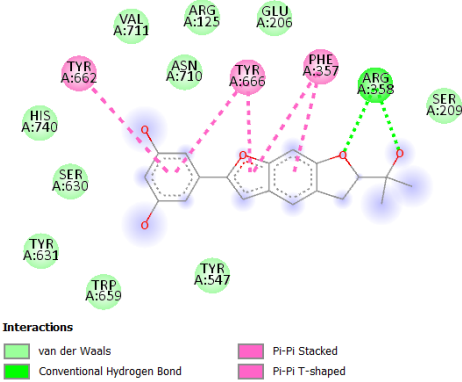
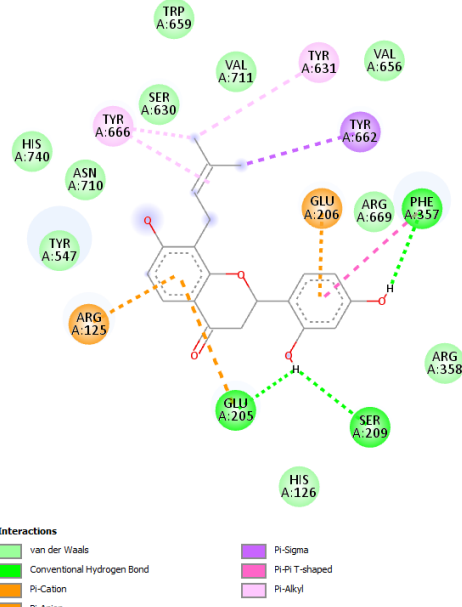
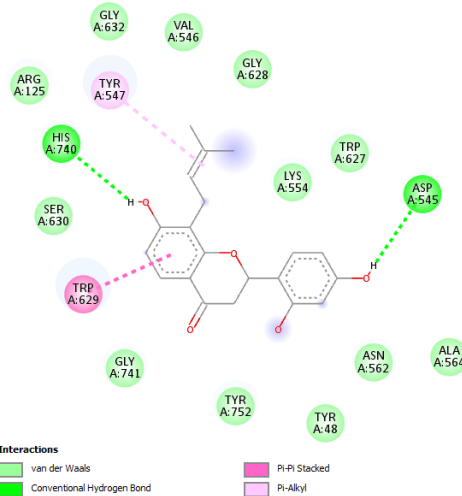
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3G0B	11953828	-7,4	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked - Pi-Pi T-shaped	ASN562, TYR752, TYR752	TRP629, TRP629, TRP629, HIS740
3W2T	11953828	-8,3	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked	ARG125, ARG125, HIS740, SER630, UNL1, HIS740	PHE357, PHE357, TYR547

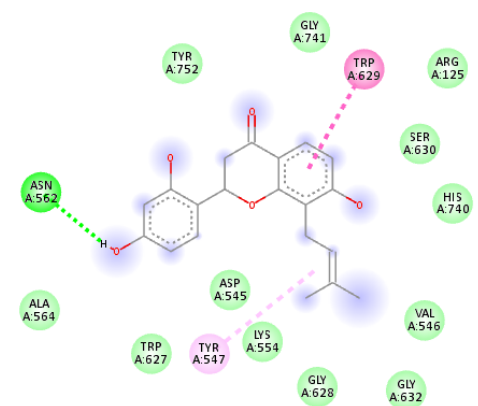
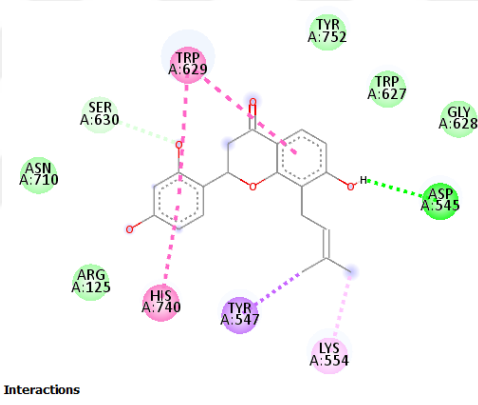
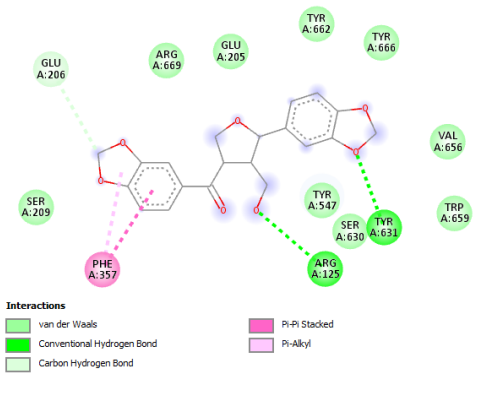
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3BJM	11953828	-8,6	Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Pi-Donor Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked	ARG125, ASN710, SER630, GLU206, HIS740	PHE357, TYR547, TYR547
6B1E	12311284	-7,8	Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Unfavorable Donor-Donor - Unfavorable Acceptor-Acceptor - Pi-Pi Stacked	ARG125, ARG125, SER630, TYR662	PHE357
3BJM	12311284	-7,3	Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Unfavorable Donor-Donor - Pi-Donor Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked	SER209, ARG358, TYR547, ASN710, SER630, TYR666	PHE357

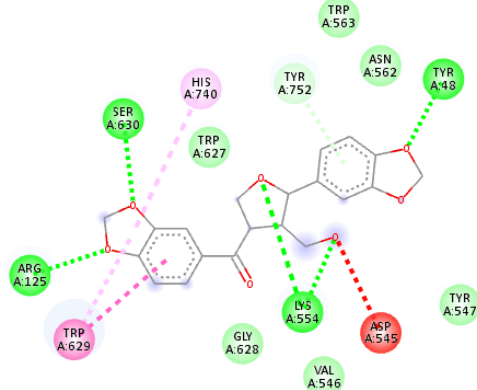
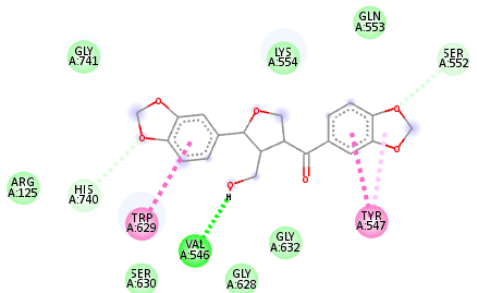
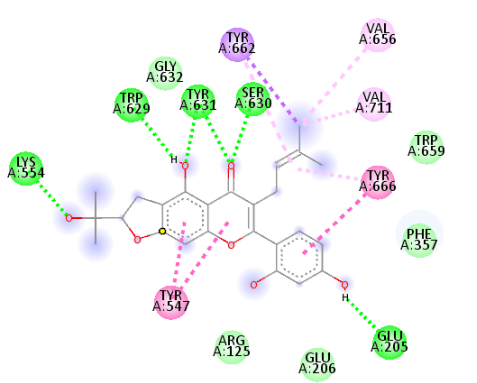
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3W2T	13965866	-7,9	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked - Pi-Pi T-shaped - Pi-Alkyl	TYR752, UNL1, ASP545, VAL546	TRP629, TRP629, TRP629, TRP629, TRP627, HIS740
6B1E	23271974	-8	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked - Amide Pi Stacked	ARG125, SER630, ASP545, GLU205	TYR547, TRP629, TRP629
3W2T	23271974	-8,1	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked - Pi-Alkyl	LYS554, GLU206, GLU205, GLU205	TYR547, TRP629, TRP627

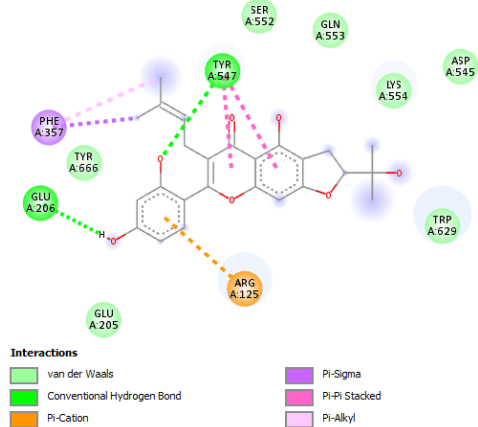
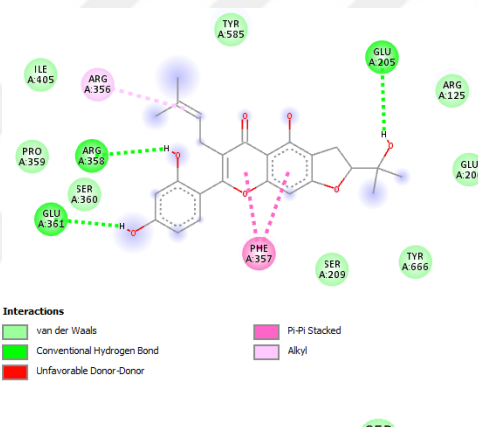
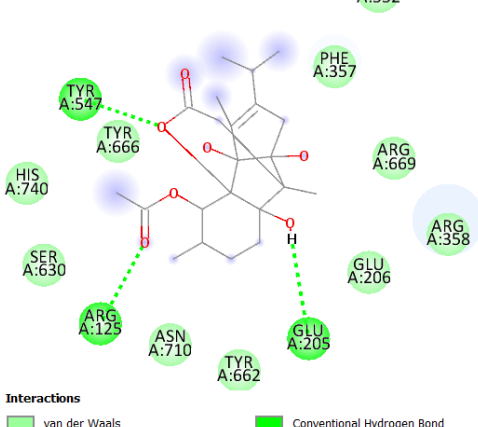
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3BJM	23271974	-8,4	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Unfavorable Donor-Donor - Unfavorable Acceptor-Acceptor - Pi-Donor Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked - Pi-Alkyl	ARG429, CYS551, ASP556, SER552, TRP627	TYR547, TRP629, TRP629, LYS554
3G0B	23271974	-8,4	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Unfavorable Donor-Donor - Pi-Pi Stacked - Alkyl	ARG358, ARG560, ARG560, GLU206, ASP556, GLN553	PHE357
2ONC	25208124	-8,9	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked	TYR662, GLU205	TYR547, TYR547, TYR547

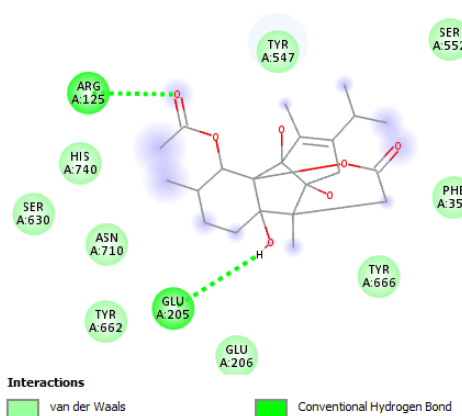
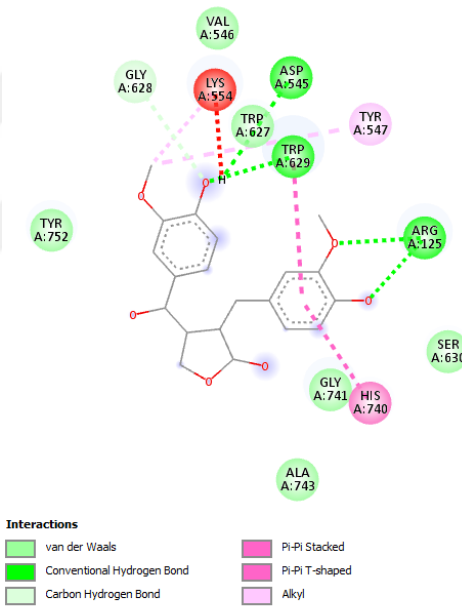
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3G0B	25208124	-8,3	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Unfavorable Donor-Donor - Pi-Pi Stacked - Pi-Alkyl	GLU206	PHE357, PHE357, PHE357, ARG358	
3W2T	42604718	-8,1	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked	TYR547, SER630, TYR631	PHE357, PHE357, TYR666, PHE357	
6B1O	42604718	-8,4	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked	ARG358, ARG358, SER630	PHE357, PHE357, TYR666, PHE357	

Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3BJM	42604718	-8,3		ARG358, ARG358	PHE357, TYR662, PHE357, TYR666, TYR666
6B1O	44593508	-8,2		GLU205, SER209, PHE357	TYR662, PHE357, TYR631, TYR666, TYR666
6B1E	44593508	-7,8		ASP545, HIS740, TRP629	TRP629, TYR547

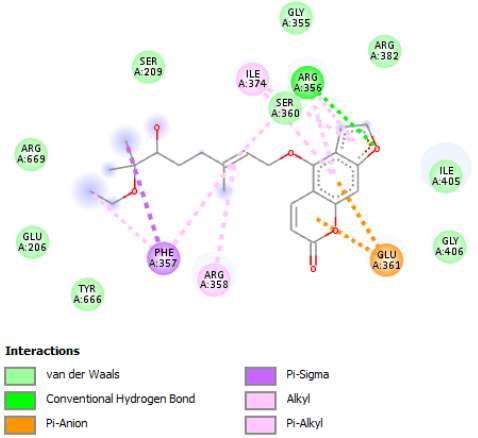
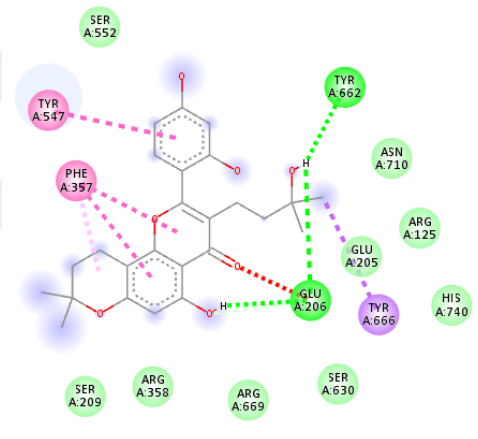
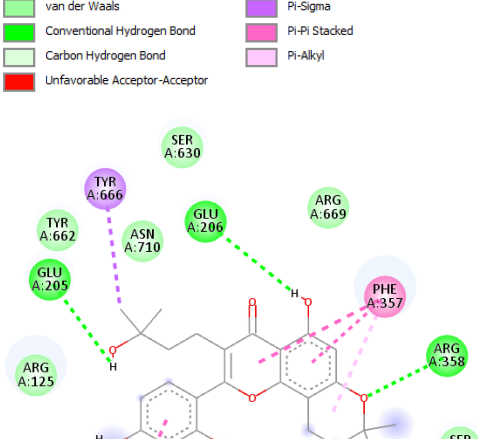
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3W2T	44593508	-7,7	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked - Pi-Alkyl	ASN562	TRP629, TRP629, TYR547
3BJM	44593508	-7,6	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Sigma - Pi-Pi Stacked - Pi-Pi T-shaped - Alkyl	UNL1, ASP545, SER630	TYR547, TRP629, TRP629, TRP629, HIS740, LYS554
6B1E	53462696	-8	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked - Pi-Alkyl	ARG125, TYR631, GLU206	PHE357, PHE357

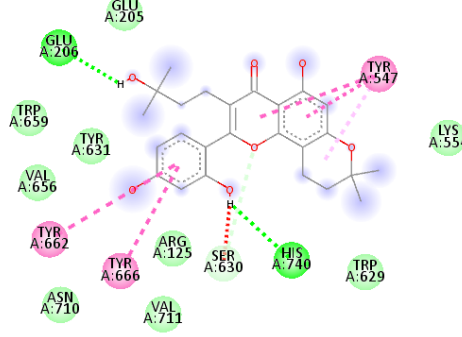
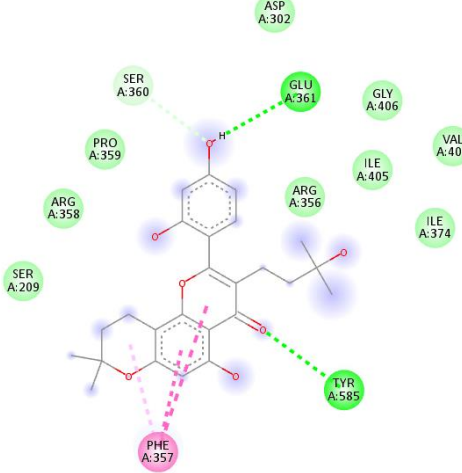
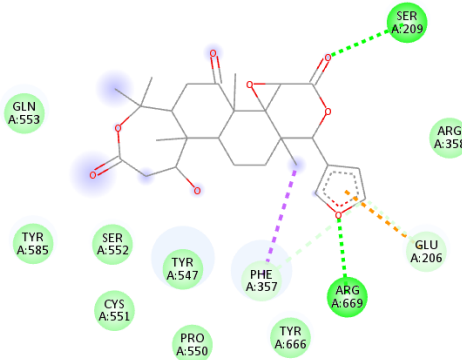
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3G0B	53462696	-8,5	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Unfavorable Acceptor-Acceptor - Pi-Donor Hydrogen Bond - Pi-Pi T-shaped - Pi-Alkyl	TYR48, ARG125, LYS554, LYS554, SER630, TYR752	TRP629, TRP629, HIS740
3W2T	53462696	-7,9	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked - Pi-Alkyl	VAL546, SER552, HIS740	TYR547, TRP629, TRP629, TYR547
2RGU	71438979	-10,1	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Sigma - Pi-Pi Stacked - Pi-Pi T-shaped - Alkyl - Pi-Alkyl	LYS554, SER630, TYR631, TYR631, GLU205, TRP629, SER630	TYR662, TYR547, TYR547, TYR666, VAL656, VAL711, TYR662, TYR666

Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
6B1O	71438979	-8,2		TYR547, GLU206	TYR547, TYR547, PHE357
6B1E	71438979	-8,6		ARG358, GLU361, GLU205, UNL1	PHE357, PHE357, ARG356
3BJM	101316921	-7,8		ARG125, ARG125, TYR547, GLU205, UNL1	0

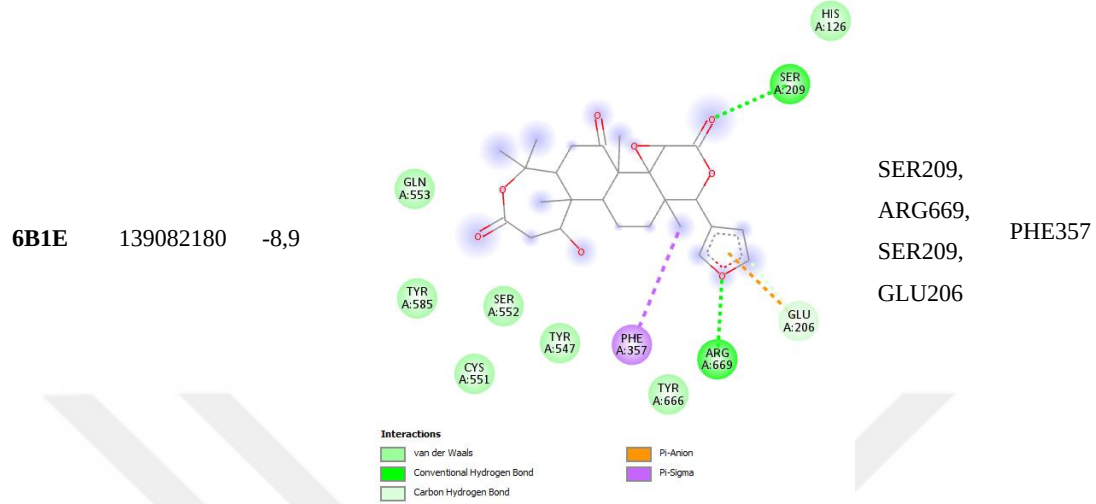
Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3W2T	101316921	-7,5	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond	ARG125, ARG125, GLU205	0
3G0B	101417415	-7,4	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Unfavorable Donor-Donor - Pi-Pi Stacked - Pi-Pi T-shaped - Alkyl - Pi-Alkyl	ARG125, ARG125, ARG125, TRP629, ASP545, GLY628	TRP629, TRP629, HIS740, LYS554, TYR547

Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3BJM	101417415	-7,4	Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Unfavorable Acceptor-Acceptor - Pi-Pi Stacked - Pi-Pi T-shaped - Pi-Alkyl	SER209, GLU205, SER630	TYR662, TYR666, PHE357
3G0B	102004510	-7,6	Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Anion - Pi-Sigma - Alkyl - Pi-Alkyl	LYS122, LYS122, ARG125, TRP124, ARG125	TRP629, LYS554, TYR547, TRP629, HIS740, ALA743, ARG125, ARG125
3BJM	102004510	-8	Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked - Alkyl - Pi-Alkyl	LYS554, ASN710, GLU205, GLY741, SER630	TRP629, TRP629, TRP629, TRP629, VAL656, TRP659, TYR662, TYR666, HIS740

Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
3W2T	102004510	-7,5	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Pi-Anion - Pi-Sigma - Alkyl - Pi-Alkyl	ARG356	PHE357, ARG356, ARG358, PHE357, PHE357, ARG356, ILE374, ARG356, ILE374
3W2T	102004511	-8,6	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Unfavorable Acceptor-Acceptor - Pi-Sigma - Pi-Pi Stacked - Pi-Alkyl	GLU206, UNL1, GLU206, TYR662, GLU206	TYR666, PHE357, PHE357, TYR547, PHE357
6B1O	102004511	-8,3	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Pi-Donor Hydrogen Bond - Pi-Sigma - Pi-Pi Stacked - Pi-Alkyl	ARG358, GLU206, GLU205, UNL1, TYR547	TYR666, PHE357, PHE357, TYR547, PHE357

Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ
2ONC	102004511	-8,9	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Unfavorable Donor-Donor - Pi-Pi Stacked - Pi-Pi T-shaped - Pi-Alkyl	HIS740, GLU206, SER630	TYR547, TYR547, TYR662, TYR666, TYR547
6B1E	102004511	-8,1	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked - Pi-Alkyl	TYR585, GLU361, UNL1, SER360	UNL1, PHE357, PHE357, PHE357
6B1O	139082180	-9,1	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Anion - Pi-Sigma	SER209, ARG669, SER209, GLU206, PHE357	PHE357

Protein	PubChem CID	BE (kcal/mol)	Etkileşim Haritası	Amino Asitle İlgili Etkileşim	
				Hidrojen bağı	Hidrofobik Bağ



*BE: Bağlanma enerjisi

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Ayşe Banu PAK
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Doğum Tarihi :
Telefon (İş) :
E-Posta :
Yazışma Adresi (İş)

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2024
Yüksek Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2017
Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2014
Lise	Akçaabat 17 Şubat Anadolu Lisesi	2009

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
1. Öğretim Görevlisi	Trabzon Üniversitesi	2021, +
.		

YABANCI DİL

B2 seviyesi

UZMANLIK ALANI

İstatistik, Biyoistatistik, Uygulamalı İstatistik, Biyoinformatik.

YAYINLAR

BİLDİRİLER

- Diospyros Kaki Fitokimyasalların Basit Fizikokimyasal Farmakokinetik ve İlaç Benzerliği Özelliklerinin Belirlenmesi: swissADME Analizi Ayşe Banu Pak*, Mustafa Emre Ercin - [Tıp Bilişimi Derneği 14. Tıp Bilişimi Kongresi \(TurkMIA2023\)](#),
Allium Sativum as Antidiabetic Agent via GLP-1 Agonists Mechanism: Molecular Docking Analysis - // [International Congress on Information Technologies in Medicine, Pharmacy, Agriculture, Food, Forestry, Environment, and Engineering \(INFTEC - 2024\) Tokat / Turkey, 08-10 May 2024](#)
Türkiye’de Endemik Olduğu Bilinen Scorzonera Semicana Bitkisinin ilişkili Olduğu Hastalıkların Belirlenmesi - [International Congress on Information Technologies in Medicine, Pharmacy, Agriculture, Food, Forestry, Environment, and Engineering \(INFTEC - 2024\) Tokat / Turkey, 08-10 May 2024](#)
In Silico Screening of Momordica Charantia Compounds for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: Molecular Docking, Ayşe Banu PAK, Işık ÇAKMAK and Mustafa Emre ERCİN - [Tıp Bilişimi Derneği 15. Tıp Bilişimi Kongresi \(TurkMIA2024\)](#),
In Silico Screening Of The Interaction Of Factor Xa And Melilotus Officinalis Phytochemicals, Işık ÇAKMAK, Ayşe Banu PAK and Mustafa Emre ERCİN - [Tıp Bilişimi Derneği 15. Tıp Bilişimi Kongresi \(TurkMIA2024\)](#),

ÖDÜLLER / TEŞVİKLER/ BURSLAR

YÖK 100/2000 Bursu-2017-2021

•

HOBİLER

Doğa yürüyüşü yapmak, Karakalem resim yapmak

•