

ARTICLE TYPE: RESEARCH ARTICLE

Kardiyovasküler Hastalıklarda Doğal Ürünler: Kurkumin ve Quercetin Moleküler Docking
Natural Products in Cardiovascular Diseases: Curcumin and Quercetin Molecular DockingAdem Necip^{1*}^{*1} Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Eczane Hizmetleri, Şanlıurfa, Türkiye,
ademnecip@harran.edu.tr, 0000-0002-2092-7829

ÖZET

Amaç: Kardiyovasküler hastalıklar; koroner arter hastalıkları, felç, hipertansiyon, kalp yetmezliği, doğumsal kalp hastalıkları ve damar hastalıkları gibi çeşitli bozuklukları içerir. 2030 yılına kadar dünya nüfusunun beşte biri 65 yaşın üzerinde olacak ve kardiyovasküler hastalık oranı katlanarak artacaktır. Yaşla ilişkili kardiyovasküler hastalık ardındaki oksidatif stres mekanizmalarının anlaşılması, önleme konusunda bir dönüşüme yol açmıştır.

Materyal ve Metot: Kurkumin ve quercetin'nin belirli proteinlere karşı aktivitelerini değerlendirmek için moleküler yerleştirme hesaplamaları yapılmıştır. Daha sonra, bu moleküllerin insan metabolizması bağlamındaki etkilerini ve reaksiyonlarını değerlendirmek için ADME/T hesaplamaları yapılmıştır.

Bulgular: Kurkumin ve quercetin moleküllerinin moleküler doking yardımı ile docking score değerleri sırasıyla -3,206 ve -4,530 olarak bulunmuştur.

Tartışma ve Sonuç: Tıbbi ve aromatik bitkiler, güvenlik profilleri nedeniyle kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde büyük avantajlara sahiptir. Tıbbi ve aromatik bitkilerin hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz ve kronik kalp yetmezliği gibi hastalıklarda ve ayrıca kardiyovasküler riskin genel olarak azaltılmasında olumlu etkileri açıklanmıştır. Kurkumin ve quercetin tıbbi ve aromatik bitkilerde bulunan iki önemli bileşendir. Kurkumin, kan damarlarında peroksit oluşumunu azaltarak oksidatif stresi engeller, vasküler direnci azaltır, vasküler reaktiviteyi onarır ve hipertansiyonun ortaya çıkmasını ve gelişmesini engeller. Antioksidan özellikleri sayesinde kalp-damar hastalıklarının tedavi etmek için kullanılan şifalı bitkilerin dikkat çekici etkilere sahip olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Kardiyovasküler hastalıklar, Moleküler Doking, Antioksidan, Oksidatif stres

ABSTRACT

Objective: Cardiovascular diseases include various disorders such as coronary artery disease, stroke, hypertension, heart failure, congenital heart disease and vascular disease. By 2030, one fifth of the world's population will be over 65 years of age and the rate of cardiovascular disease will increase exponentially. Understanding the oxidative stress mechanisms behind age-related cardiovascular disease has led to a transformation in prevention.

Materials and Methods: Molecular docking calculations were performed to evaluate the activities of curcumin and quercetin against specific proteins. ADME/T calculations were then performed to evaluate the effects and reactions of these molecules in the context of human metabolism.

Results: The docking score values of curcumin and quercetin molecules with the help of molecular docking were found to be -3.206 and -4.530, respectively.

Discussion and Conclusion: Medicinal and aromatic plants have great advantages in the treatment of cardiovascular diseases due to their safety profile. The positive effects of medicinal and aromatic plants have been described in diseases such as hypertension, hyperlipidemia, atherosclerosis and chronic heart failure, as well as in the overall reduction of cardiovascular risk. Curcumin and quercetin are two important components found in medicinal and aromatic plants. Curcumin inhibits oxidative stress by reducing peroxide formation in blood vessels, reduces vascular resistance, restores vascular reactivity and prevents the occurrence and development of hypertension. Thanks to their antioxidant properties, we can say that medicinal plants used to treat cardiovascular diseases have remarkable effects.

Keywords: Cardiovascular diseases, Molecular Docking, Antioxidant, Oxidative stress

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Eczane Hizmetleri, Şanlıurfa, Türkiye, ademnecip@harran.edu.tr, 0000-0002-2092-7829

Atf /Cite: Necip A. Kardiyovasküler hastalıklarda doğal ürünler: kurkumin ve quercetin moleküler docking. Mehes Journal. 2024 (2); 1: 1-9



The journal is licensed under a [Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyada ölüm nedenlerini temsil eden çok faktörlü bozukluklardır. Kardiyovasküler hastalıklar, koroner arter hastalıkları, felç, hipertansiyon, kalp yetmezliği, doğumsal kalp hastalıkları ve damar hastalıkları gibi çeşitli bozuklukları içerir. Kardiyovasküler hastalıklar için ana risk faktörleri obezite, diyabet, sigara içimi, hareketsiz ve sağlıksız yaşam tarzı ve genetik yatkınlıktır (1). Yaşlanma ise diğer bir risk faktörüdür çünkü esas olarak oksidatif hasarın birikmesi nedeniyle kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığını artmaktadır. 2030 yılına kadar dünya nüfusunun beşte biri 65 yaşın üzerinde olacak ve kardiyovasküler hastalık oranı katlanarak artacaktır. Yaşla ilişkili kardiyovasküler hastalık ardındaki oksidatif stres mekanizmalarının anlaşılması, önleme konusunda bir dönüşüme yol açmıştır (2). Birçok kardiyovasküler hastalık kısmen veya tamamen oksidatif stresle ilişkilendirilmiştir. Yaşlanmanın oksidatif stres teorisi, yaşa bağlı doku fonksiyon kaybının, makromoleküllerde (DNA, proteinler ve lipitler) oksidatif hasarın birikmesinden kaynaklandığı hipotezine dayanmaktadır (3). Bu hasarlara, indirgeyici bir ürünün bir oksidana bir elektron vererek oksitlendiği redoks reaksiyonlarında oluşan serbest radikaller aracılık eder. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen (RNS) gibi serbest radikaller, dış kabuktaki bir veya daha fazla eşleşmemiş elektronla redoks reaksiyonunun ürünleri olarak üretilir (8). Biyolojik sistemlerimiz oksidatif stresi nötralize edecek mekanizmalara sahiptir, ancak bunlar yaşlanma süreciyle birlikte azalır ve bu da ROS üretimi ve temizlenmesi arasındaki dengesizliğe katkıda bulunarak ROS aracılı hasarı artırır (4).

Oksidatif stresin ateroskleroz, kalp yetmezliği, kardiyak aritmi ve miyokardiyal iskemi-reperfüzyon (I/R) hasarı gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (3,4). Miyokard I/R hasarı, oksijenden yoksun organlara kan akışının yeniden sağlanmasıyla karakterize edilir. Kan akışının hızlı bir şekilde yeniden sağlanması, oksijen patlamasına ve ROS'un aşırı üretimine yol açar (5).

Tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanımı son yıllarda hızla yaygınlaşmıştır. Teknolojik gelişmeler şifalı bitkilerin kullanımının artmasına büyük katkı sağlamıştır. Küresel tıbbi pazardaki ilaçların %25'i bitkisel ilaçlardır (6). Ayrıca antikanser ilaçlarının %60'ı ve bulaşıcı hastalıkların tedavisine yönelik ilaçların %75'i şifalı bitkilerden kaynaklanmaktadır (7). Doğal ürünlerden elde edilen güvenli ve etkili ilaçları bulmak, kardiyovasküler hastalık alanında henüz yeni bir konudur (8). Tıbbi ve aromatik bitkiler, güvenlik profilleri nedeniyle kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde büyük avantajlara sahiptir (9). Tıbbi ve aromatik bitkilerin hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz ve kronik kalp yetmezliği gibi

hastalıklarda ve ayrıca kardiyovasküler riskin genel olarak azaltılmasında olumlu etkileri açıklanmıştır (10).

Kalp damar hastalığı olan hastaların şifalı bitkilerin yararları konusunda bilgilendirilmesi iyileşmeleri yönünde önemli bir yere sahiptir. Örneğin hipertansiyonu etkili bir şekilde kontrol etmek için şifalı bitki içeren diyetler kullanılabilir (11). Meyvelerin, sebzelerin, kuruyemişlerin, kırmızı şarabın, kahvenin ve diğerlerinin yeterli miktarda alınması da kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasını etkili bir şekilde önleyebilir (12). Bunun nedeni bu tür gıdaların sıklıkla antioksidan biyolojik aktivitelere sahip olmasıdır. Kardiyovasküler dokudaki oksidatif hasarı azaltmak amacıyla klinikte doğal antioksidan olarak şifalı bitki kullanılmaktadır. Antioksidan aktiviteye sahip aktif bileşenler çeşitli tıbbi ve aromatik bitkilerden izole edilebilir.

Polifenoller hidroksil serbest radikallerinin oluşumunu engeller, endojen süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini artırır, lipid peroksidasyonunu inhibe eder ve hücrel enerji metabolizmasını artırır (13). Polifenoller, meyvelerde (üzüm, elma, armut, kiraz ve meyveler gibi), sebzelerde, tahıllarda, çayda ve kahvede bulunan fenol yapısal birimlerinin büyük katlarının varlığı ile karakterize edilen bitkilerin ikincil metabolitleridir. Önemli sayıda mekanik çalışma, polifenollerin kalp korumasıyla ilişkili antioksidan veya antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (14). Deneysel çalışmalar kurkuminin güçlü antioksidan etkisini ortaya koymuştur. Kurkumin, kan damarlarında peroksit oluşumunu azaltarak oksidatif stresi engeller, vasküler direnci azaltır, vasküler reaktiviteyi onarır ve hipertansiyonun ortaya çıkmasını ve gelişmesini engeller (15). Quercetin en bilinen flavonoidlerden biridir.

MATERYAL VE METOD

Moleküler Docking

Moleküler yerleştirme, yapısal moleküler biyoloji ve bilgisayar destekli ilaç tasarımında önemli bir araçtır. Ligand-protein kenetlenmesinin amacı, bilinen üç boyutlu yapıya sahip bir protein ile bir ligandın baskın bağlanma modlarını tahmin etmektir. Kurkumin ve quercetin nin belirli proteinlere karşı aktivitelerini değerlendirmek için moleküler yerleştirme hesaplamaları yapılmıştır. Daha sonra, bu moleküllerin insan metabolizması bağlamındaki etkilerini ve reaksiyonlarını değerlendirmek için ADME/T hesaplamaları yapılmıştır. 1HD2'nin kristal yapısı PDB veri tabanından (<http://www.rcsb.org/pdb>) alındı. Moleküler kenetlenme hesaplamaları Schrödinger's Maestro Moleküler modelleme platformu ile yapılmaktadır (16-

18). Bu yöntemle yapılan hesaplamalarda moleküllerin aktif bölgeleri hakkında yorum yapmak mümkündür. Hesaplamalar birkaç adımdan oluşmaktadır. İlk olarak proteini hazırlamak için protein hazırlama modülünü, sonra molekülü hazırlamak için LigPrep modülü kullanılır. Hazırlanan proteinler ve moleküller de Glide ligand docking ile birbirleriyle etkileşime sokulur. Son olarak, incelenen moleküllerin insan metabolizması üzerindeki etki ve etkilerini incelemek amacıyla ADME/T analizi yapılırken Schrödinger yazılımının Qik-prop modülü kullanılmıştır (19-21).

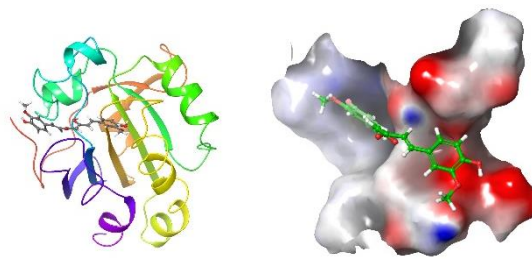
SONUÇ

Moleküler modelleme, moleküler kenetlenme hesaplamaları yoluyla moleküllerin proteinlerle etkileşimlerini inceleyen önemli bir yöntemdir. Bu yöntem, moleküllerin proteinlere karşı aktivitesini ve aralarındaki etkileşimi belirler ve bu etkileşim arttıkça moleküllerin aktivitesi de artar. Teorik hesaplama sonuçları Tablo 1’de verilmiştir.

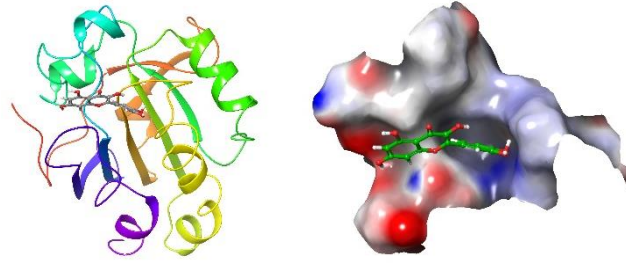
Tablo 1. Moleküllerin 1HD2 ile docking parametre değerleri

	docking score	gscore	glide emodel
Kurkumin	-3,206	-4,412	-38,058
Quercetin	-4,530	-4,570	-37,791

Hesaplamalar sonucunda birçok parametre hesaplanmıştır ve hesaplanan her bir parametre moleküllerin farklı özellikleri hakkında bilgi vermektedir. Bu parametreler incelendiğinde moleküllerin aktivitelerini belirleyen ilk parametre docking score parametresidir. Ayrıca diğer parametreler moleküller ve proteinler arasındaki etkileşimlerin sayısal değerlerini vermektedir.



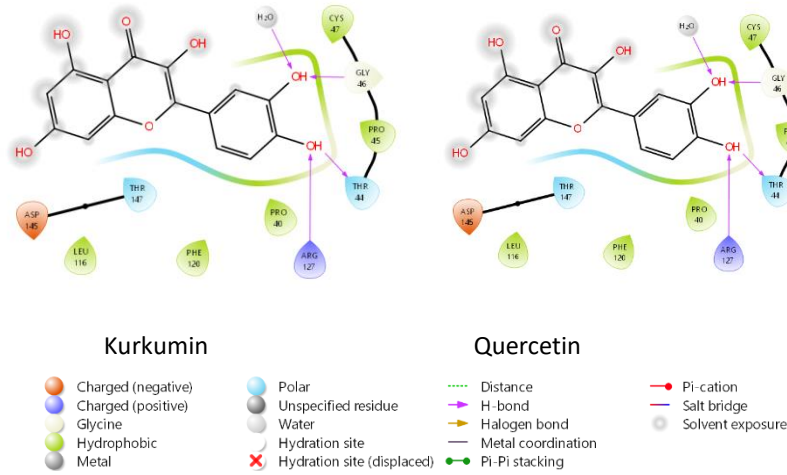
Kurkumin



Quercetin

Şekil 1. Moleküllerin 1HD2 ile 3D gösterimi

Moleküllerin proteinlerle etkileşimi nedeniyle proteinlerin inhibe edildiği bilinmektedir. İyi bilinmelidir ki moleküller ve proteinler arasındaki etkileşim arttıkça moleküllerin aktivitesi de artmaktadır. Bu etkileşimler genellikle kimyasal etkileşimlerdir ve bunlar hidrojen bağları, polar ve hidrofobik etkileşimler, π - π ve halojendir. Bu modelde aktiviteyi belirleyen en önemli faktör molekül ile protein arasındaki etkileşimdir. Moleküller ve proteinler arasındaki etkileşim Şekil 1'de verilmiş olup, bu etkileşimde curcumin molekülündeki benzen halkasına bağlı -OH grubu ile ARG 142 ve THR 48 arasında, quercetin molekülünde ise OH grubu ile GLY 46, ARG 142 ve THR 48 arasında hidrojen bağı oluştuğu görülmektedir.



Şekil 2. Moleküllerin 1HD2 ile etkileşimleri

Kurkumin ve Quercetin'in insan metabolizmasındaki etkilerini ve yanıtlarını incelemek için ADME/T analizi (emilim, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite) yapılmıştır. Bu analiz ile moleküllerin insan metabolizması tarafından emilimi, insan metabolizmasındaki dağılımı, metabolizmadan atılımı ve son olarak metabolizmadaki toksisite değerleri hesaplanmıştır. Mol_MW (moleküllerin mol kütlesi), dipol (dipol momenti), SASA (çözücü erişilebilir yüzey alanı), hacim (molekül hacmi), donorHB ve acptHB (bir molekülün aldığı ve verdiği hidrojen bağı sayısı) gibi moleküllerin kimyasal özelliklerini inceleyen birçok parametre hesaplanmaktadır. Öte yandan moleküllerin biyolojik özelliklerini inceleyen birçok parametre bulunmaktadır ki bunlar QPlogHERG (HERG K⁺ kanallarının blokajı için öngörülen IC₅₀ değeri), QPPCaco ve QPPMDCK (kan-beyin ve kan-bağırsak bariyerleri), QPlogKp (öngörülen deri geçirgenliği), QPlogKhsa (insan serum albüminine bağlanma öngörüsü) ve Human Oral Absorption (öngörülen kalitatif insan oral emilimi)'dir . Bunların dışında Rule Of Five ve Rule Of Three gibi moleküllerin ilaç fizibilitesini inceleyen ve Rule Of Five olarak bilinen iki parametre bulunmaktadır. Lipinski'nin Beş Kuralı ve Üç Kuralı'na uyulmadığı durumların sayısı bazen Jorgensen'in Üç Kuralı'nın ihlal sayısı olarak adlandırılır. Tablo 2'de verilen değerler, bu bileşiklerin tahmini özelliklerinin insan metabolizması için potansiyel uygunluklarını gösterdiğini ortaya koymaktadır (22,23).

Tablo 2. ADME Sonuçları

Mol MW	368,385	302,24
dipole	2,171	4,721
SASA	704,182	519,281
donorHB	2	4
acptHB	7	5,25
QlogPw	11,607	14,428
QlogP0/w	2,803	0,367
QPlogHERG	-6,267	-5,109
QPPCaCo	151,728	18,199
QplogBB	-2,248	-2,419
QPPMDCK	64,444	6,511
QPlogKp	-3,007	-5,544
QPlogKhsa	0,001	-0,343
Percent Human Oral Absorption	82,392	51,649

Chekalina ve arkadaşları, koroner kalp hastalığı olan 85 hasta üzerinde yaptıkları klinik bir çalışma sonucunda, quercetin'in stabil koroner kalp hastalığı olan hastaların merkezi hemodinamik parametrelerini ayarlayabildiğini ve miyokard iskemisini iyileştirebildiğini bulmuşlardır (24). ADME/T hesaplamaları, moleküllerin insan metabolizmasında ilaç olarak kullanılabilmesi için yapılmaktadır. Yapılan inceleme sonucunda moleküllerin molar kütleleri, moleküllerin dipol momenti, moleküllerin aldığı ve verdiği hidrojen bağları gibi kimyasal parametreler ile moleküllerin bağırsak ve kan bariyerlerinden Emilimi, deriden Emilimi veya ağızdan Emiliminin sayısal değerleri gibi biyolojik parametrelere göre ilaç olarak kullanılmasında bir sakınca olmadığı görülmektedir

Geleneksel Çin tıbbi antioksidan etkilere sahip çeşitli aktif bileşenler içerir. Şifalı bitkiler, antioksidan özellikleri sayesinde kalp-damar hastalıklarını tedavi etmek için kullanılıyor ve dikkat çekici etkileri olduğu belirtiliyor. Aktif bileşen uygulamasının dozajı ve zamanlaması daha fazla çalışma gerektirir. Doğal ilaçların ve bunların etkili etken maddelerinin klinik etkinliğini ve güvenliğini doğrulamak için geniş çaplı klinik çalışmalar yapılmalıdır.

Bilimsel Sorumluluk Beyanı

Yazarlar, çalışma tasarımı, veri toplama, analiz ve yorumlama dahil olmak üzere makalenin bilimsel içeriğinden, yazımdan, ana çizginin bir kısmından veya içeriğinin hazırlanmasından, bilimsel olarak gözden geçirilmesinden ve makalenin son halinin onaylanmasından sorumlu olduklarını beyan ederler.

Etik Onay

Çalışmamızda etik onaya ihtiyaç duyulmamıştır.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar), bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması ile ilgili herhangi bir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Yazar Katkıları

Adem Necip: Makale hipotez, Literatür tarama, Yazma.

Mali Destek/Finansman

Yok

KAYNAKLAR

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR Deo R, et al. Kalp Hastalığı ve İnme İstatistikleri-2017 Güncellemesi: Amerikan Kalp Derneği'nden Bir Rapor. *Dolaşım* 2017;(135):146–e603.
2. Senoner T, & Dichtl W. Oxidative stress in cardiovascular diseases: still a therapeutic target?. *Nutrients*, 2019;11(9):2090.
3. Beckman K.B, & Ames B. N. The free radical theory of aging matures. *Physiological reviews* 1998.
4. Sudheesh N.P, Ajith T.A, Ramnath V & Janardhanan K. K. Therapeutic potential of *Ganoderma lucidum* (Fr.) P. Karst. against the declined antioxidant status in the mitochondria of post-mitotic tissues of aged mice. *Clinical Nutrition*, 2010;29(3):406-412.
5. Hausenloy D.J. & Yellon D. M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *The Journal of clinical investigation*, 2013;123(1): 92-100.
6. Calixto J.B. The role of natural products in modern drug discovery. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 2019;(91), 20190105.
7. Slovinski A.P, Hajjar L. A. & Ince C. Microcirculation in cardiovascular diseases. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 2019;33(12): 3458-3468.
8. Schrödinger Release 2021-3: Maestro. New York (NY): Schrödinger, LLC; 2021.
9. Hao P. P, & Zhang Y. Clinical trials of integrated Chinese and Western medicine in treating cardiovascular disease: the past and the future. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*, 2019;47(9), 697-702.
10. Sun Y. Q, Jiang A. L, Chen S. M, Li H, Xing H. Y, & Wang F. Quality of life and self-care in elderly patients with cardiovascular diseases: The effect of a Traditional Chinese Medicine health educational intervention. *Applied Nursing Research*, 2017;38: 134-140.
11. Sun Y. Q, Jiang A. L, Chen S. M, Li H, Xing H. Y, & Wang F. Quality of life and self-care in elderly patients with cardiovascular diseases: The effect of a Traditional Chinese Medicine health educational intervention. *Applied Nursing Research*, 2017;38: 134-140.
12. Xiao J. B, & Hogger P. Dietary polyphenols and type 2 diabetes: current insights and future perspectives. *Current medicinal chemistry*, 2015;22(1): 23-38.
13. Chei C. L, Loh J. K, Soh A, Yuan J.M, & Koh W. P. Coffee, tea, caffeine, and risk of hypertension: The Singapore Chinese Health Study. *European journal of nutrition*, 2018;(57); 1333-1342.
14. Banez MJ, Geluz MI, Chandra A, Hamdan T, Biswas OS, Bryan NS, et al. ER Resveratrol, kurkumin ve diyet nitrik oksit takviyesinin insan kardiyovasküler sağlığı üzerindeki antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri üzerine sistemik bir inceleme. *Nutr. Res.* 2020;(78):11–26.
15. Nakmareong S, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, Donpunha W, Kukongviriyapan V, Kongyingyoes B, et al. Antioxidant and vascular protective effects of curcumin and tetrahydrocurcumin in rats with L-NAME-induced hypertension. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 2011; 383; 519-529.
16. Schrödinger Release 2021-3: Maestro. New York (NY): Schrödinger, LLC; 2021.

17. Singh A, Sharma S, Arora S, Attri S, Kaur P, Kaur Gulati H, et al. New coumarin–benzotriazole based hybrid molecules as inhibitors of acetylcholinesterase and amyloid aggregation. *Bioorg Med Chem Lett*. 2020;30(20):127477.
18. Singh A, Kaur H, Singh H, Singh B, Bedi PMS, Kaur S. Ameliorative effects of *Grewia asiatica* leaves in animal models of pain and inflammation. *J Herbs Spices Med Plants*. 2022;29(1):63–72.
19. Schrödinger Release 2021-3: protein preparation wizard. New York (NY)/New York (NY)/New York (NY): Epik, Schrödinger, LLC/Impact, Schrödinger, LLC/Prime, Schrödinger, LLC; 2021.
20. Schrödinger Release 2021-3: LigPrep. New York (NY): Schrödinger, LLC; 2021.
21. Shahzadi I, Zahoor AF, Tüzün B, Mansha A, Anjum MN, Rasul A, Irfan A, Kotwica-Mojzych K, Mojzych M. Repositioning of acefylline as anti-cancer drug: synthesis, anticancer and computational studies of azomethines derived from acefylline tethered 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazole. *PLOS One*. 2022;17(12):e0278027.
22. 15- M.-Q. Zhang, B. Wilkinson. Drug discovery beyond the ‘rule-of-five’ *Curr. Opin. Biotechnol.*, 18 (2007), pp. 478-488,
23. Colombo S. Applications of artificial intelligence in drug delivery and pharmaceutical development, in: *Artificial Intelligence in Healthcare*. Elsevier, pp. 2010;85–116.
24. Chekalina N, Trybrat T, Burmak Y, Petrov Y, Manusha Y. & Kazakov Y. (2017). Effect of quercetin on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease.