

**BAZI FLAVONOİDLERİN LEPTİN VE RESİSİTİN PROTEİNLERİ İLE  
ETKİLEŞİMLERİNİN MOLEKÜLER KENETLENME (DOCKING) YÖNTEMİ İLE  
İNCELENMESİ**

**Serkan SUGEÇTİ** , 0000-0003-3412-2367

**Geliş Tarihi/Received**  
22.03.2024

**Kabul Tarihi/Accepted**  
31.08.2024

**Yayın Tarihi/Published**  
02.09.2024

---

*Correspondence:* Serkan SUGEÇTİ, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Çaycuma Gıda ve Tarım Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Zonguldak, Türkiye, e-mail: serkan.sugecti@hotmail.com

---

**ÖZET**

**Amaç:** Obezite dünyada prevalansı hızla artan ve sağlığı tehdit eden önemli bir kronik hastalıktır. Flavonoidler açısından zengin bazı doğal gıdalar obezitenin önlenmesinde önemli bileşiklerdir. Bu çalışmada luteolin, tangeretin ve kaempferol gibi bazı flavonoidler ile obezite belirteçleri (leptin ve resistin) arasındaki etkileşimin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Luteolin, tangeretin ve kaempferol bağlanma afinitelerini hesaplamak için Autodock Vina programı kullanıldı. Leptin (PDB kodu: 1AX8) ve Resistin (PDB kodu: 1RFX) proteinlerinin yapısı RCSB Protein Veri Bankasından alındı. Görselleştirme işlemleri BIOVA Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Bu çalışmada, luteolin, tangeretin ve kaempferolün leptin ve resistin ile düşük bağlanma enerjisiyle etkileşime girdiği tespit edildi. Leptin proteini ile luteolin, tangeretin ve kaempferolün sırayla -6,3, -5,9 ve -6,1 kcal/mol bağlanma enerjileri ile etkileşim kurduğu tespit edildi. Resistin proteini ile ise -6,4, -6,5 ve -6,5 kcal/mol bağlanma enerjileri ile etkileşim kurduğu belirlendi.

**Sonuç:** Bu çalışmada, obezite proteinleri ile etkileşime giren bileşiklerin bağlanma afinitesi ve etkileşim tipleri gösterilmiştir. Luteolin, tangeretin ve kaempferolün leptin ve resistin ile düşük bağlanma enerjisiyle etkileşime girmesi, bu bileşiklerin obezite proteinlerinin bir inhibitörü olma potansiyelini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Luteolin, tangeretin, kaempferolün, obezite, moleküler docking

---

## INVESTIGATION OF THE INTERACTIONS OF SOME FLAVONOIDS WITH LEPTIN AND RESISTIN PROTEINS BY MOLECULAR DOCKING METHOD

### ABSTRACT

**Aim:** Obesity is an important chronic disease whose prevalence is rapidly increasing in the world and threatens health. Some natural foods rich in flavonoids are important compounds in preventing obesity. This study aimed to investigate the interaction between some flavonoids such as luteolin, tangeretin and kaempferol and obesity markers (leptin and resistin).

**Material and Methods:** Autodock Vina program was used to calculate the binding affinities of luteolin, tangeretin and kaempferol. The structure of Leptin (PDB code: 1AX8) and Resistin (PDB code: 1RFX) proteins were taken from the RCSB Protein Data Bank. Visualization processes were carried out using the BIOVA Discovery Studio Visualizer program.

**Results:** In this study, luteolin, tangeretin and kaempferol were found to interact with leptin and resistin with low binding energy. It was determined that leptin protein and luteolin, tangeretin and kaempferol interact with binding energies of -6.3, -5.9 and -6.1 kcal/mol, respectively. It was determined that it interacted with resistin protein with binding energies of -6.4, -6.5 and -6.5 kcal/mol.

**Conclusion:** In this study, the binding affinity and interaction types of compounds interacting with obesity proteins were demonstrated. Luteolin, tangeretin, and kaempferol interact with leptin and resistin with low binding energy, indicating the potential of these compounds as an inhibitor of obesity proteins.

**Key Words:** Luteolin, tangeretin, kaempferol, obesity, molecular docking

### 1. GİRİŞ

Obezite dünyada prevalansı hızla artan ve sağlığı tehdit eden önemli bir kronik hastalıktır. Obezitenin özellikleri arasında vücuttaki yağ dokusu ve organlarında aşırı yağ birikimi, plazma lipit seviyelerinde önemli bir artış, glisemi, yüksek kan basıncı, yüksek trigliserit düzeyi ve inflamasyon yer alır. Aşırı vücut ağırlığı başta tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, yağlanan karaciğere bağlı hastalıkların ve bazı kanser türleri olmak üzere pek çok kronik hastalığın riskini artırır (1-4).

Leptin, Lepob geni tarafından kodlanan bir peptid hormonudur. Beyaz yağ dokusunda sentezlenen leptin, yağ dokusu kütlelerinin homeostatik kontrolünde, gıda alımını ve enerji harcamasını düzenleyen negatif geri besleme döngüsünde afferent bir sinyal olarak görev yapar (5, 6). Son yıllarda yapılan çalışmalar, leptinin vücut ağırlığı kontrolünün yanı sıra üreme, glikoz homeostazisi, hematopoez ve bağışıklık fonksiyonu gibi birçok fizyolojik görevinin olduğunu göstermiştir (7, 8, 9). Leptinin fizyolojik etkilerinin belirlenmesi, obezite ve tip 2 diyabet gibi hastalıkların patofizyolojisinin yanı sıra bunların önlenmesi ve tedavisinin daha iyi anlaşılması açısından kritik öneme sahiptir.

---

Resistin adipoz dokudan salgılanan küçük bir salgı proteindir. Resistin, dolaşım sisteminde bol miktarda bulunur ve sistein açısından zengindir. Bu hormon insülin etkisine direnç gösterir ve kemirgenlerde glukoz homeostazisini bozar (10). Bu fizyolojik durum tip 2 diyabetin gelişmesine yol açar. Yapılan çalışmalarda hem yüksek yağlı diyetle indüklenen hem de genetik obez farelerin serumda yüksek resistin seviyesi ölçülmüştür (11). Ayrıca insanlardan elde edilen resistininin, makrofajlar ve vasküler hücrelerde inflamasyonun etkisini düşürdüğü ve inflamatuvar düzenleyici özelliklerinin olduğu bildirilmiştir (12, 13).

Bitkilerin sekonder metabolitleri olan flavonoidler, yaygın olarak çiçeklerde, meyvelerde, çayda, balda ve şarapta bulunmaktadır. Son yıllarda flavonoidler çeşitli nutrasötik, farmasötik, tıbbi ve kozmetik uygulamalarda kullanılmaktadır (14). Ayrıca flavonoidlerin antioksidan, anti-inflamatuvar ve antimikrobiyal etkilerinin olduğu belirlenmiştir (15, 16, 17). Son yıllarda flavonoidlerin obezitenin tedavisi ve önlenmesi için umut verici bileşikler olduğu ileri sürülmüştür. Çok sayıda çalışma flavonoidlerin obeziteyi ve buna bağlı metabolik bozuklukları etkili bir şekilde önleyebildiğini göstermiştir (18, 19, 20).

Son yıllarda, moleküler kenetlenme yöntemini kullanan *in silico* çalışmaları, yeni ilaç tasarlamak için kullanılan popüler bir tekniktir. Bu teknik, hedef proteinlerde oluşan çeşitli ligand konformasyonlarından oluşan ligand ve makromoleküller arasındaki en iyi bağ çiftlerinin belirlenmesine dayanmaktadır. Ayrıca moleküler kenetleme çalışmaları, aktif bileşiklerin obezite proteini inhibitör ajanları olarak etki mekanizmasının ortaya çıkarılmasına yardımcı olan önemli bir yöntemdir (21, 22). Bu nedenle, bu çalışmada luteolin, tangeretin ve kaempferol ile obezite belirteçleri (leptin ve resistin) arasındaki etkileşimin araştırılması amaçlandı.

## 2. YÖNTEM VE GEREÇLER

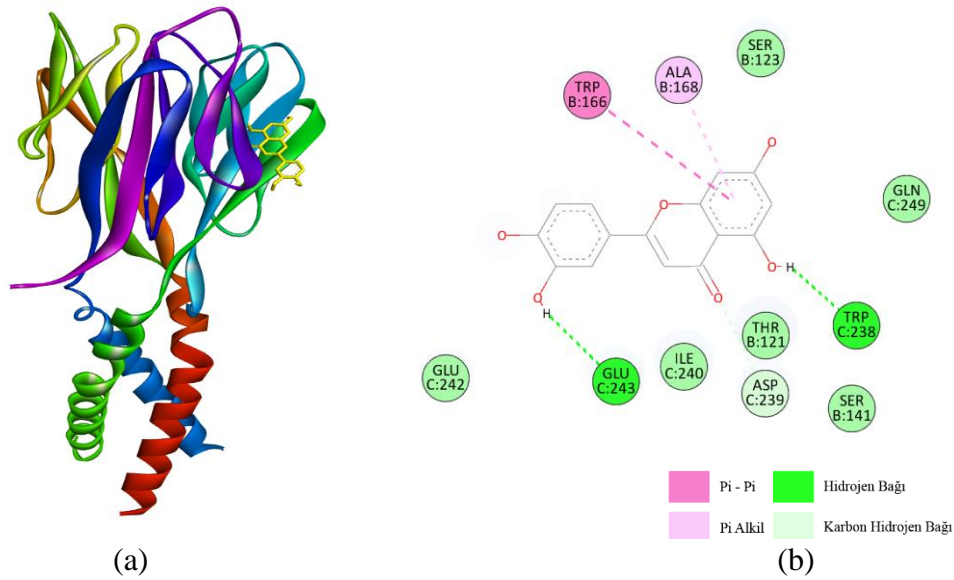
Luteolin, tangeretin ve kaempferol bağlanma afinitelerini hesaplamak için Autodock Vina (23) programı kullanıldı. Leptin (PDB kodu: 1AX8) (24) ve Resistin (PDB kodu: 1RFX) (25) proteinlerinin yapısı RCSB Protein Veri Bankasından (<https://www.rcsb.org>) alındı. Moleküler kenetlenme çalışmalarından önce protein yapısından su molekülleri çıkarıldı, polar hidrojenler ve Kollman yükleri eklendi. Otomatik olarak her ligand molekülünün kökü tespit edildi ve burulmalar seçildi. Ligandın burulmalarının dönmesine izin verildi ve seçilen kalıntılar test edildi. Proteinlerin aktif bölgesindeki amino asitler, BIOVA Discovery Studio Visualizer 2021 (26) programı kullanılarak belirlendi. Görselleştirme işlemleri BIOVA Discovery Studio Visualizer 2021 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Moleküler docking

çalışmaları sonucu, ligand-protein bağlanma enerjileri, ligand-protein arasında oluşabilecek hidrojen bağ bölgeleri, bağ uzunlukları ve sayıları tespit edildi.

### 3. BULGULAR

#### Luteolin, tangeretin ve kaempferolün resistin proteini ile etkileşiminin moleküler docking yöntemi ile incelenmesi

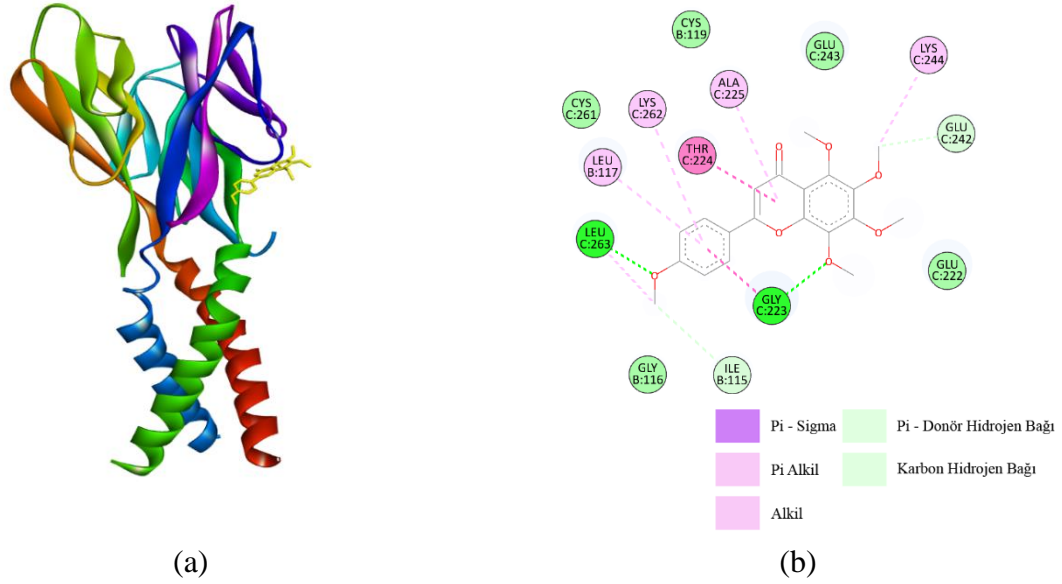
Bu çalışmada, Luteolin, tangeretin ve kaempferolün resistin ile düşük bağlanma enerjisiyle etkileşime girdiği tespit edildi. Luteolinin resistin proteini ile bağlanma enerjisi -6.4 kcal/mol olarak hesaplandı. Resistin ile luteolin arasında hidrojen bağı, karbon hidrojen bağı,  $\pi$ -  $\pi$  (t şeklinde) ve  $\pi$ -alkil etkileşimlerinin olduğu tespit edildi (Tablo 1). Yapılan çalışmada luteolinin GLU243, TRP238, ASP239, TRP166 ve ALA168 amino asitleri ile etkileşim kurduğu belirlendi (Şekil 1).



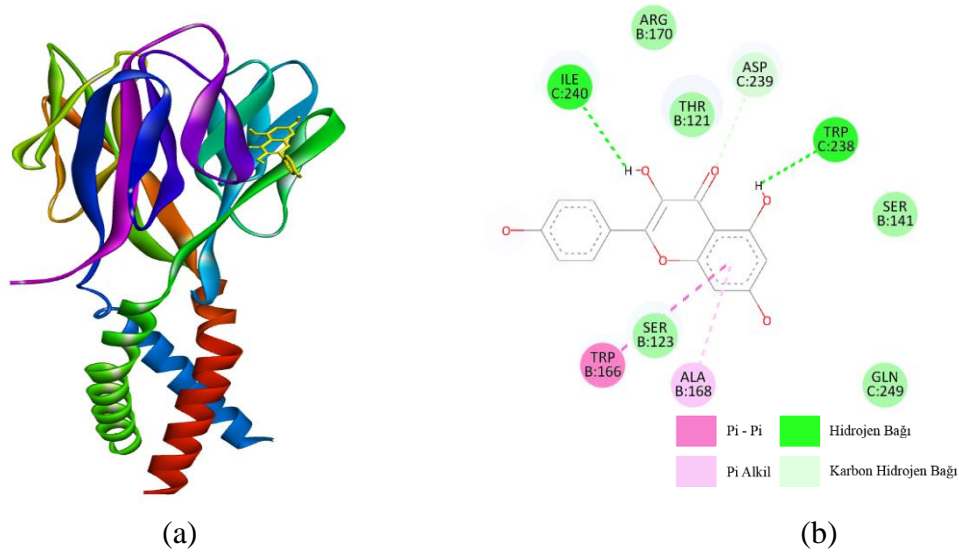
**Şekil 1.** Luteolinin resistin proteini ile bağlanması (a), Luteolinin resistin proteini ile etkileşiminin 2 boyutlu gösterimi (b)

Tangeretin ile resistin arasındaki bağlanma enerjisi -6.5 kcal/mol olarak hesaplandı. Tangeretin ile resistin arasında hidrojen bağı, karbon hidrojen bağı,  $\pi$ -amid, alkil ve  $\pi$ -alkil etkileşimlerinin olduğu tespit edildi (Tablo 1). Moleküler kenetlenme çalışmalarının sonuçlarına göre tangeretin LEU263, GLY223, ILE115, GLU242, THR224, LEU263, LEU117, LYS262, ALA225, LYS244 amino asitleri ile farklı uzunluklarda bağ kurdukları tespit edildi (Tablo 1 ve Şekil 2). Yapılan çalışmada, kaempferol ile resistin proteini arasında -6.5 kcal/mol bağlanma enerjisi olduğu tespit edildi. Ayrıca kaempferol ile resistin proteini

arasında hidrojen bağı, karbon hidrojen bağı,  $\pi$ -alkil ve  $\pi$ -  $\pi$  etkileşimlerinin olduğu belirlendi. Bu çalışmada, kaempferol ile ILE240, TRP238, ASP239, ALA168 ve TRP166 amino asitleri arasında etkileşimlerin olduğu belirlendi (Tablo 1 ve Şekil 3).



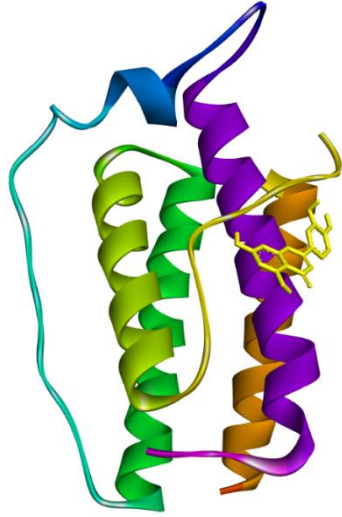
**Şekil 2.** Tangeretin'in restin proteininin aktif bölgesine bağlanması (a), tangeretin'in restin proteini ile etkileşiminin 2 boyutlu gösterimi (b)



**Şekil 3.** Kaempferol'ün restin proteininin aktif bölgesine bağlanması (a), kaempferol'ün restin proteini ile etkileşiminin 2 boyutlu gösterimi (b)

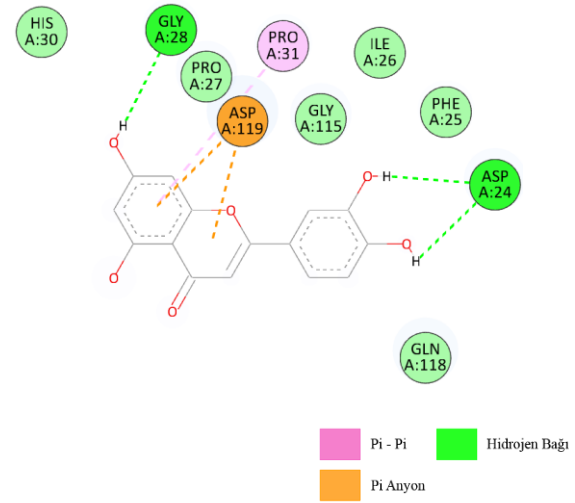
**Luteolin, tangeretin ve kaempferol'ün leptin ile etkileşiminin moleküler docking yöntemi ile incelenmesi**

Bu çalışmada, leptin ile luteolin, tangeretin ve kaempferolün sırayla -6,3, -5,9 ve -6.1 kcal/mol bağlanma enerjileri ile etkileşim kurduğu tespit edildi (Tablo 1). Leptin ile luteolin arasında hidrojen bağı,  $\pi$ - anyon ve  $\pi$ -alkil etkileşim türlerinin olduğu tespit edildi. Ayrıca luteolinin GLY28, ASP24, ASP119, PRO31 amino asitleri ile bağ kurduğu belirlendi (Tablo 2



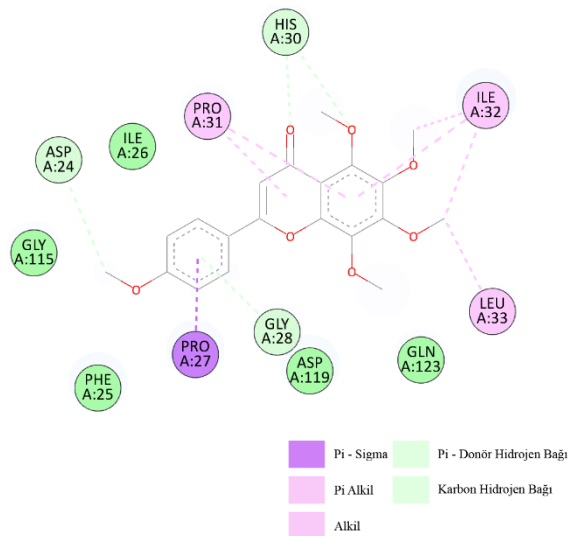
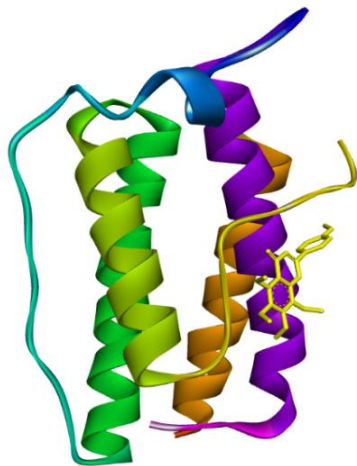
(a)

ve Şekil 4). Tangeretin ile leptin arasında ise  $\pi$ -donör hidrojen bağı, karbon hidrojen bağı,  $\pi$ - sigma, alkil ve  $\pi$ -alkil etkileşim türlerinin olduğu tespit edildi. Tangeretin ile GLY28, ASP24, HIS30, PRO27, ILE32, LEU33, PRO31, ILE32 amino asitleri arasında bağ kurulduğu tespit edildi (Tablo 1 ve Şekil 5).



(b)

**Şekil 4.** Luteolinin leptin proteininin aktif bölgesine bağlanması (a), Luteolinin leptin proteini ile etkileşiminin 2 boyutlu gösterimi (b)

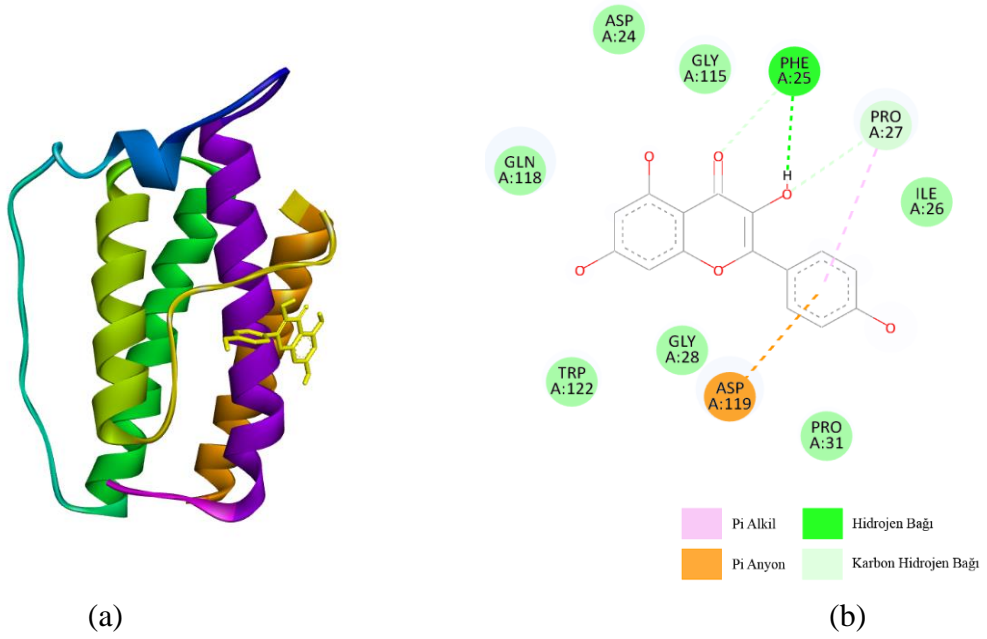


(a)

(b)

**Şekil 5.** Tangeretin'in leptin proteininin aktif bölgesine bağlanması (a), tangeretin'in leptin proteini ile etkileşiminin 2 boyutlu gösterimi (b)

Yapılan çalışmada, kaempferol ile PHE25, PHE25, PRO27, PRO27 ve ASP119 amino asitleri arasında hidrojen bağı, karbon hidrojen bağı,  $\pi$ -alkil ve  $\pi$ - anyon etkileşim türlerinin kurulduğu belirlendi (Tablo 2 ve Şekil 6).



**Şekil 6.** Kaempferolün leptin proteininin aktif bölgesine bağlanması (a), kaempferolün leptin proteini ile etkileşiminin 2 boyutlu gösterimi (b)

#### 4. TARTIŞMA

Obezite sağlığı olumsuz yönde etkileyebilecek düzeyde anormal yağ birikimiyle karakterize edilen önemli kronik bir hastalıktır. Obeziteli hasta sayısı ülkemizde ve dünyada hergeçen gün artmaktadır. Bu hastalık, başta kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalıkları gibi birçok hastalıklarla bağlantılı ve giderek artan ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu nedenle gıdalardaki faydalı flavonoidlerin obeziteyle mücadele yöntemlerinde kullanılması oldukça önemlidir. Bu çalışmada, önemli flavonoidler luteolin, tangeretin ve kaempferolün obezite ile bağlantılı olduğu tespit edilmiş resistin ve leptin hormonları arasındaki etkileşimleri araştırıldı.

**Tablo 1.** Luteolin, tangeretin ve kaempferolün resistin proteinin amino asitlerine bağlanma enerjileri, bağlanma şekilleri ve bağ uzunlukları

Protein	Bileşik	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Etkileşim Türü	Amino asit	Bağ uzunluğu (Å)
Resistin	Luteolin	-6.4	Hidrojen Bağı	GLU243, TRP238	3.83, 4.10
			Karbon Hidrojen Bağı	ASP239	4.16
			$\pi$ - $\pi$ (T şeklinde)	TRP166	7.85
			$\pi$ -Alkil	ALA168	5.82
	Tangeretin	-6.5	Hidrojen Bağı	LEU263, GLY223	3.71, 3.57
			Karbon Hidrojen Bağı	ILE115, GLU242	6.88, 6.19
			$\pi$ - Amid	THR224, GLY223	5.19, 4.35
			Alkil	LEU263	4.18
			$\pi$ -Alkil	LEU117, LYS262, ALA225, LYS244	5.33, 6.94, 4.73, 3.91
	Kaempferol	-6.5	Hidrojen Bağı	ILE240, TRP238	4.21, 4.18
			Karbon Hidrojen Bağı	ASP239	4.08
			$\pi$ -Alkil	ALA168	5.77
$\pi$ - $\pi$ (T şeklinde)			TRP166	7.77	

Bu çalışma, luteolin, tangeretin ve kaempferolün ile resistin ve leptin arasında etkileşim olduğu gösterdi. Yapılan çalışmada luteolinin, resistin ile en küçük bağlanma afinitesine sahip bileşik olduğu tespit edildi. Leptin ile en küçük bağlanma afinitesine sahip bileşik ise tangeretindi. Bağlanma enerjisi analizi, bir reaksiyonun kendiliğindenliğini ve makromolekül-ligand etkileşiminin stabilitesini belirlemek için yapılmaktadır. Hedef protein ve ligand arasındaki stabil etkileşim, düşük bağlanma enerjileriyle gösterilmektedir. Bağlanma enerjisi, bir bileşiğin hedefiyle güçlü kimyasal bağlar oluşturma yeteneğiyle orantılıdır. Bağlanma enerjisi değeri ne kadar negatif olursa ligandın hedefi ile etkileşime girme eğilimi o kadar yüksek olur (27). Yapılan başka bir çalışmada, Citrus amblycarpa'nın aktif bileşiklerinin Leptin



ve Resistin Proteinleri üzerindeki etkileşimleri moleküler kenetlenme çalışmaları ile belirlenmiştir. Elde edilen veriler hesperidin'in tüm *C. amblycarpa* aktif bileşikleri arasında en düşük bağlanma afinitesine sahip olduğunu göstermiştir. Sonuçlar, hesperidin ile obezite proteinleri (FTO, leptin ve resistin) arasında güçlü bir etkileşim olduğunu ortaya koymaktadır (22). Yapılan başka bir moleküler kenetlenme çalışmasında gallik asitin antidiyabetik özellikleri araştırılmıştır. Çalışma sonunda elde edilen veriler, gallik asitin, lösin aktivatörü olarak birçok sestrin amino asit kalıntısı ile etkileşimi nedeniyle obezite tedavisinde yararlı bir ajan olabileceğini göstermiştir (28).

**Tablo 2.** Luteolin, tangeretin ve kaempferolün leptin proteinin amino asitlerine bağlanma enerjileri, bağlanma şekilleri ve bağ uzunlukları

Protein	Bileşik	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Etkileşim Türü	Amino asit	Bağ uzunluğu (Å)
Leptin	Luteolin	-6.3	Hidrojen Bağı	GLY28, ASP24	3.23, (4.92 ve 5.05)
			$\pi$ - Anyon	ASP119	(5.15 ve 5.60)
			$\pi$ -Alkil	PRO31	5.99
	Tangeretin	-5.9	$\pi$ -Donör Hidrojen Bağı	GLY28	4.59
			Karbon Hidrojen Bağı	ASP24, HIS30	6.58, (4.98 ve 5.55)
			$\pi$ - Sigma	PRO27	4.62
			Alkil	ILE32, LEU33	(4.45 ve 4.68), 4.12
			$\pi$ -Alkil	PRO31, ILE32	(4.54 ve 4.91), 5.68
	Kaempferol	-6.1	Hidrojen Bağı	PHE25	4.93
			Karbon Hidrojen Bağı	PHE25, PRO27	4.96, 4.33
			$\pi$ -Alkil	PRO27	5.27
			$\pi$ - Anyon	ASP119	5.57

Flavonoidler açısından zengin bazı doğal gıdaların veya ekstraktların da çeşitli in vivo ve in vitro modellerde obezite ile doğrudan ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (29, 30). Bir flavonoid olan Luteolin, kereviz, havuç, papatya çayı ve yeşil biber gibi meyve ve sebzelerde önemli miktarda bulunur. Yapılan bir çalışmada, bir grup fare yüksek yağlı diyetle beslenmiştir. Yüksek yağlı diyetle luteolin eklenmiş ve vücut ağırlığı artışını, gıda alımını ile plazma sitokinlerini önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Aynı zamanda luteolinin yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin glikoz metabolizmasını iyileştirebildiği belirlenmiştir. (31). Yapılan başka

---

bir çalışmada, hayvan modellerinden elde edilen veriler, luteolin'in diyetle ilgili obeziteyi baskılayabildiği ve obezite ile ilişkili metabolik bozuklukları düzenleyebildiği gösterilmiştir (32). Tangeretin narenciye kabuğunda yaygın olarak bulunan doğal bir polimetoksile flavondur. Daha önce yapılan çalışmalarda Tangeretin, streptozotosin ile indüklenen wistar diyabetik sıçanlarda glukoz homeostazisinin düzenlenmesinde ve glukoz intoleransının iyileştirilmesinde önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir (33). Kaempferol meyve, sebze ve çayda yaygın olarak bulunan doğal bir flavonoiddir. Kaempferolün obeziteli farelerde yağ dokusu birikimini önleme özelliğine sahip olduğu bildirilmiştir (34). Ayrıca, diyabetli sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda insülin direncini iyileştirebileceği bildirilmiştir (35). Yapılan çalışmalar kaempferolün obezitede büyük bir terapötik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada, obezite proteinleri ile etkileşime giren bileşikler, bağlanma afinitesi ve etkileşim tipi açısından çeşitli sonuçlar göstermiştir. Luteolin, tangeretin ve kaempferolün leptin ve resistin ile düşük bağlanma enerjisiyle etkileşime girmesi, bu bileşiklerin obezite proteinlerinin bir inhibitörü olma potansiyelini göstermektedir. Flavonoidlerin obeziteyle ilgili modüle edici etkilerinin ve mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, bu bileşiklerin obeziteyi ve bununla ilişkili komorbiditeleri tedavi etmek ve hatta önlemek için daha iyi kullanmamıza olanak sağlayacaktır. Bu in-silico çalışmasının sonuçlarını doğrulamak için luteolin, tangeretin ve kaempferolün anti-obezite etkileri ile ilgili daha ileri klinik öncesi araştırmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKÇA

1. Sugeçti S. Role of protein oxidation, lipid peroxidation and antioxidant defense systems on diabetes mellitus. *Aurum Journal of Health Sciences*. 2018; 1(1): 47-54.
2. Sarma S, Sockalingam S, Dash S. Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021; 23: 3-16
3. Keskin A, Recai A, Duran U, Sugeçti S. Physiological and Anti-obesity Effects of Melatonin and Niacin Supplements in Rat Models. *Caucasian Journal of Science*. 2021; 8(1): 27-37.

- 
4. Tutor AW, Lavie CJ, Kachur S, Milani RV, Ventura HO. Updates on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2023; 78: 2-10.
  5. Keleş V, Büyükgüzel K, Büyükgüzel E. Leptin ve Metabolik Düzenlenmedeki Rolü. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*. 2018; 2(1): 17-22
  6. Picó C, Palou M, Pomar CA, Rodríguez AM, Palou A. Leptin as a key regulator of the adipose organ. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022; 23(1): 13-30.
  7. Münzberg H, Singh P, Heymsfield SB, Yu S, Morrison CD. Recent advances in understanding the role of leptin in energy homeostasis. *F1000Research*. 2020; 9.
  8. Boucsein A, Kamstra K, Tups A. Central signalling cross-talk between insulin and leptin in glucose and energy homeostasis. *Journal of Neuroendocrinology*. 2021; 33(4): e12944.
  9. Simonds S, Pryor J, Cowley M. Leptin is a key regulator of glucose homeostasis in obesity. *Physiology*. 2023; 38(S1), 5793859.
  10. Tripathi D, Kant S, Pandey S, Ehtesham NZ. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *The FEBS journal*. 2020; 287(15): 3141-3149.
  11. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001; 409(6818): 307-312.
  12. Filková M, Haluzík M, Gay S, Šenolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clinical immunology*. 2009; 133(2): 157-170.
  13. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *British journal of pharmacology*. 2012; 165(3): 622-632.

- 
14. Liu J, Cao J, Li Y, Guo F. Beneficial flavonoid in foods and anti-obesity effect. *Food Reviews International*. 2023; 39(1), 560-600.
  15. Al-Ishaq RK, Abotaleb M, Kubatka P, Kajo K, Büsselberg D. Flavonoids and their anti-diabetic effects: Cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels. *Biomolecules*. 2019; 9(9): 430.
  16. Alvesalo J, Vuorela H, Tammela P, Leinonen M, Saikku P, Vuorela P. Inhibitory effect of dietary phenolic compounds on *Chlamydia pneumoniae* in cell cultures. *Biochemical pharmacology*. 2006; 71(6): 735-741.
  17. Li C, Schluesener H. Health-promoting effects of the citrus flavanone hesperidin. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2017; 57(3): 613-631.
  18. Kawser Hossain M, Abdal Dayem A, Han J, Yin Y, Kim K, Kumar Saha S, et al. Molecular mechanisms of the anti-obesity and anti-diabetic properties of flavonoids. *International journal of molecular sciences*. 2016; 17(4): 569.
  19. Oliveira AKDS, de Oliveira e Silva AM, Pereira RO, Santos AS, Barbosa Junior EV, Bezerra MT. et al. Anti-obesity properties and mechanism of action of flavonoids: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2022; 62(28): 7827-7848.
  20. Song D, Cheng L, Zhang X, Wu Z, Zheng X. The modulatory effect and the mechanism of flavonoids on obesity. *Journal of food biochemistry*. 2019; 43(8): e12954.
  21. Joshi H, Vastrad B, Joshi N, Vastrad C, Tengli A, Kotturshetti I. Identification of key pathways and genes in obesity using bioinformatics analysis and molecular docking studies. *Frontiers in Endocrinology*. 2021; 12: 628907.
  22. Panghiyangani R, Utami JP, Baitullah MA, Maulida ND. Molecular Docking of Citrus amblycarpa Active Compounds against FTO, Leptin, and Resistin Protein. *Molecular and Cellular Biomedical Sciences*. 2023; 7(1): 38-46.

- 
23. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*. 2010; 31(2): 455-461.
  24. Zhang F, Basinski MB, Beals JM, Briggs SL, Churgay LM, Clawson DK, et al. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature*. 1997; 387(6629): 206-209.
  25. Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, Scherer PE, Shapiro L. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science*. 2004; 304(5674): 1154-1158.
  26. Biovia DS, Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Richmond TJ. Dassault systèmes BIOVIA, discovery studio visualizer, v. 17.2, San Diego: Dassault Systèmes, 2016. *J Chem Phys*. 2000; 10: 21-9991.
  27. Strømgaard K, Krosgaard-Larsen P, Madsen U. *Textbook of Drug Design and Discovery*. 5th ed. Boca Raton: CRC Press; 2017.
  28. Sousa JN, Queiroz LDRP, de Paula AMB, Guimarães ALS, Lescano CH, Aguilar CM, et al. Gallic acid as a Sestrin (SESN2) activator and potential obesity therapeutic agent: A molecular docking study. *Gene*. 2023; 883: 147683.
  29. Rufino AT, Costa VM, Carvalho F, Fernandes E. Flavonoids as antiobesity agents: A review. *Medicinal Research Reviews*. 2021; 41(1): 556-585.
  30. García-Barrado MJ, Iglesias-Osma MC, Pérez-García E, Carrero S, Blanco EJ, Carretero-Hernández M, Carretero J. Role of flavonoids in the interactions among obesity, inflammation, and autophagy. *Pharmaceuticals*. 2020; 13(11): 342.
  31. Liu Y, Fu X, Lan N, Li S, Zhang J, Wang S, et al. Luteolin protects against high fat diet-induced cognitive deficits in obesity mice. *Behavioural brain research*. 2014; 267: 178-188.

- 
32. Kwon EY, Jung UJ, Park T, Yun JW, Choi MS. Luteolin attenuates hepatic steatosis and insulin resistance through the interplay between the liver and adipose tissue in mice with diet-induced obesity. *Diabetes*. 2015; 64(5): 1658-1669.
  33. Sundaram R, Shanthi P, Sachdanandam P. Effect of tangeretin, a polymethoxylated flavone on glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*. 2014; 21(6): 793-799.
  34. Zang Y, Zhang L, Igarashi K, Yu C. The anti-obesity and anti-diabetic effects of kaempferol glycosides from unripe soybean leaves in high-fat-diet mice. *Food & function*. 2015; 6(3): 834-841.
  35. Luo C, Yang H, Tang C, Yao G, Kong L, He H, Zhou Y. Kaempferol alleviates insulin resistance via hepatic IKK/NF- $\kappa$ B signal in type 2 diabetic rats. *International Immunopharmacology*. 2015; 28(1): 744-750.

