



T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
İLAÇ TASARIMI VE GELİŞTİRİLMESİ DOKTORA PROGRAMI

2019-nCoV VİRÜSÜNE KARŞI ETKİLİ OLABİLECEK
MOLEKÜLLERİN İLAÇ YENİDEN YAPILANDIRMA VE
MAKİNE ÖĞRENİM YAKLAŞIM YÖNTEMLERİ İLE
SAPTANMASI

Uzm. Ecz. Ersin GÜNER

DANIŞMAN
Prof. Dr. Süreyya ÖLGEN

TEMMUZ, 2022

T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
DOKTORA TEZ ONAY SAYFASI

Anabilim Dalı : Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı

Program Adı : Doktora

Öğrencinin Adı Soyadı : Ersin GÜNER

Öğrenci No : 180813001

Danışman : Prof. Dr. Süreyya ÖLGEN

Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalında Ersin GÜNER tarafından hazırlanan “2019-nCoV virüsüne karşı etkili olabilecek moleküllerin ilaç yeniden yapılandırma ve makine öğrenim yaklaşım yöntemleri ile saptanması” adlı tez çalışması, jüri tarafından DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi :.....

Jüri Üyesinin Unvanı, Adı, Soyadı Çalıştığı Kurum

İmza

Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddelerine göre Enstitü tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr.

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tezin bana ait olduğunu, tüm aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, içinde yer alan bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, kullanmış olduğum bütün bilgilere kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin yürütülmesi ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Ersin GÜNER



TEŞEKKÜR

Doktora süreci boyunca bilimsel ve manevi desteğini benden esirgemeyen, bu süreçte değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatını yakaladığım çok kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Süreyya ÖLGEN'e,

Yapay Zeka tasarım çalışmalarına sağladığı bilgi paylaşımı ve desteklerinden dolayı Yük. Bilg. Müh. Özgür ÖZKAN'a,

Tez İzleme Komitesi'nde görev alan sayın Prof. Dr. Barkın BERK ve sayın Prof. Dr. Zeliha YAZICI hocalarıma,

Tez çalışmalarına sağlamış olduğu katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Gözde Yalçın ÖZKAT ve Prof. Dr. İlkay YILDIZ hocalarıma,

Doktora süreci boyunca verdiği destek ve bilgi paylaşımı için Ecz. Ahmet Mesut ŞENTÜRK'e

Bu yoğun süreçte gösterdiği üstün sabır, anlayış ve destek ile en büyük motivasyon kaynağım olan eşim Ecz. Hilal GÜNER'e ve doktora süreci boyunca çok ihmal ettiğim kızım İrem GÜNER'e

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İç kapak.....	-
Onay Sayfası.....	-
Beyan.....	iii
Teşekkür.....	iv
İçindekiler.....	v
Simge/sembol ve Kısaltmalar Listesi.....	viii
Tablo Listesi.....	x
Şekil Listesi.....	xi
Türkçe Özet ve anahtar kelimeler.....	xiii
İngilizce Özet ve anahtar kelimeler.....	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.Viral Enfeksiyon.....	4
2.2. Virüslerin Tanımı ve Sınıflandırılması.....	4
2.3 Solunum Sistemini Etkileyen Virüsler.....	5
2.3.1. İnfluenza Virüs.....	5
2.3.2. Rhinovirüsler.....	6
2.3.3. Parainfluenza Virüs.....	6
2.3.4. Respiratuar Sinsityal Virüs.....	7
2.3.5. Human Bocavirüs.....	8
2.3.6. Human Metapnömovirüs.....	8
2.3.7. Adenovirüs.....	8
2.3.8. Enterovirüs.....	9
2.4. Koronavirüsler.....	9
2.4.1. Korona Virüslerin Sınıflandırılması.....	10
2.4.2. Genomik Organizasyon.....	10
2.4.3. Koronavirüs Virion Yapısı.....	12
2.4.4. Bağlanma ve Giriş.....	14
2.4.5. Koronavirüslerin Replikasyonu ve Transkripsiyonu.....	15

2.4.6. Koronavirüslerin Patojenitesi.....	17
2.4.7. SARS-CoV (Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu-Korona Virüs).....	18
2.4.7.1. SARS -Cov'un Epidemiyolojisi ve Patogenezi.....	18
2.4.7.2. SARS -Cov'un Semptomları.....	19
2.4.7.3. SARS -Cov'un Tedavisi.....	20
2.4.8. MERS-CoV (Ortadoğu Solunum Sendromu- Korona Virüs).....	20
2.4.8.1. MERS -Cov'un Epidemiyolojisi ve Patogenezi.....	21
2.4.8.2. MERS -CoV'un Semptomları ve Tanısı.....	21
2.4.8.3. MERS -Cov'un Tedavisi.....	21
2.4.9. SARS-CoV-2 (2019-nCoV).....	22
2.4.9.1. SARS-CoV-2 Epidemiyolojisi ve Patogenezi.....	23
2.4.9.2. SARS-CoV-2 Genom Yapısı.....	28
2.4.9.3. SARS-CoV-2 Semptomları.....	29
2.4.9.4. SARS-CoV-2 Tedavisi.....	30
2.5. Antiviral İlaçlar ve Etki Mekanizmaları.....	34
2.6. İlaçların Yeniden Amaçlandırılması (Drug Repurposing).....	36
2.6.1. İlaçların Yeniden Amaçlandırılması İçin Kullanılan Yaklaşımlar.....	37
2.6.2. İlaç Yeniden Amaçlandırılmasının Avantajları.....	40
2.7. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarım Yöntemleri.....	41
2.7.1. Doking Yöntemi.....	42
2.7.2. QSAR Modelleme.....	43
2.8. Yapay Zeka Kullanımı ile İlaç Geliştirme Çalışmaları.....	44
2.8.1. Yapay Zekanın Tarihçesi.....	44
2.8.2. Yapay Sinir Ağları.....	47
2.8.2.1. Eğitici (Gözetimli) Öğrenme.....	48
2.8.2.2. Eğitici (Gözetimsiz) Öğrenme.....	49
2.8.2.3. Derin Öğrenme.....	50
2.8.2.4. Özyinelemeli Sinir Ağları (RNN).....	51
2.8.2.5. Değişken Otomatik Kodlayıcılar (VAE).....	51
2.8.2.6. Üretici Çekişmeli Ağ (GAN).....	51
2.8.2.7. Yapay Sinir Ağları ile Öğrenme.....	52
2.9. Derin Öğrenme ve Makine Öğrenim Yöntemlerinin İlaç Tasarımında Kullanılması.....	55
2.9.1. Yapay Zeka Kullanımı ile İlaç Geliştirme Çalışmaları.....	58

2.9.2. Yapay Zeka ile Sanal Tarama.....	60
2.9.3. Yapay Zeka ile QSAR.....	61
2.9.4. Yapay Zeka ile Covid-19 İlaç Keşif Çalışmaları.....	61
3. YÖNTEM.....	66
3.1. Bileşik Tasarlama Çalışması.....	66
3.2. Moleküler Doking Çalışması.....	67
3.2.1. RdRp ile Moleküler Doking Çalışması.....	67
3.2.2. 3CLpro ile Moleküler Doking Çalışması.....	68
3.3. Benzerlik Taraması.....	69
3.4. İlaç Benzerlik Özellikleri İçin Filtreleme.....	70
3.5. Moleküler Dinamik Çalışmaları.....	70
4. BULGULAR.....	73
4.1. Yapay Sinir Ağlarıyla Molekül Tasarlanması.....	73
4.2. Yapay Zeka Tarafından Üretilen Moleküllerin Doking Sonuçları.....	73
4.3. Benzerlik Taraması Sonuçları.....	95
4.4. Benzerlik Taramasından Bulunan moleküllerin Doking Sonuçları.....	101
4.5. İlaç Benzerlik Özellikleri İçin Filtreleme Sonuçları.....	172
4.6. Moleküler Dinamik Sonuçları.....	177
4.6.1. RMSD Analizi.....	177
4.6.2. RMSF Analizi.....	177
4.6.3. Yörünge Analizi.....	178
4.6.4. Hidrojen Bağı Analizi.....	181
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	182
5.1. Tartışma.....	182
5.2. Sonuç.....	189
6. KAYNAKLAR.....	191
7. ÖZGEÇMİŞ.....	203
8. İNTİHAL RAPORU.....	204

SİMGE/SEMBOL ve KISALTMALAR LİSTESİ

3CL pro	3-Kimotripsin Benzeri Proteaz
ACE2	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2
AI	Yapay Zeka
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
CNN	Evrişimli Sinir Ağı
CoV	Koronavirüs
COVID-19	Koronavirüs Hastalığı-19
CTD	C Terminal Alan
DL	Derin Öğrenme
DMW	Çift Membranlı Kesecik
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
dNTP	Deoksinükleozit trifosfat
DPP4	Dipeptidil Peptidaz 4
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ERGIC	Endoplazmik Retikulum Golgi Ara Kompartmanı
FDA	ABD Gıda ve İlaç İdaresi
GAN	Üretici Çekişmeli Ağ
GPU	Grafik İşleme Birimi
GWAS	Genom Bağlantılı Çalışmalar
HBoV	İnsan Bocavirüs
HCV	Hepatitis C virüs
HGPRT	Hipoksantin Guanin Fosforibozil Transferaz
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HMPV	İnsan Meta Pnömo Virüs
HPIV	İnsan Parainfluenza Virüs
HSV	Herpes Simplex Virüs
IFN	İnterferon
K-NN	En Yakın Komşu
LBVS	Ligand Tabanlı Sanal Tarama

LKR	Bağlayıcı bölge
LSTM	Uzun Kısa Süreli Bellek
MERS	Ortadoğu Solunum Yetersizliği Sendromu
ML	Makine Öğrenmesi
MD	Moleküler Dinamik
Nsp	Yapısal olmayan protein
NTD	N Terminal Alan
ORF	Açık Okuma Çerçevesi
PDB	Protein Veri Bankası
PP	Poliprotein
RAS	Renin Anjiotensin Sistemi
RBD	Reseptör Bağlanma Bölgesi
RdRp	RNA'ya Bağımlı RNA Polimeraz
RMSD	Sapma ortalamasının kare kökü
RNA	Ribo Nükleik Asit
RSV	Respiratuvar Sinsityal Virüs
RTC	Replikasyon Transkripsiyon Kompleksi
SARS	Ağır Akut Solunum Yolu Yetersizliği Sendromu
SBDR	Yapı tabanlı ilaçların yeniden amaçlandırılması
SBVS	Yapı Tabanlı Sanal Tarama
sgRNA	Subgenomik RNA
SMILES	Basitleştirilmiş Moleküler Girdi Doğrusal Kayıt Belirtimi
SVM	Destek Vektör Makineleri
TMPRSS2	Transmembran Serin Proteaz-2
UTR	Translasyona uğramamış bölge
VAE	Değişken otomatik kodlayıcı
VS	Sanal Tarama
YSA	Yapay Sinir Ağları

TABLOLAR

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Yapay zeka tarafından üretilen yeni moleküller.....	74
Tablo 2. Yapay zeka ile oluşturulan bileşiklerin RdRp polimeraza karşı doking sonuçları.....	78
Tablo 3. Yapay zeka ile oluşturulan bileşiklerin 3CLpro proteaza karşı doking sonuçları.....	86
Tablo 4. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşikler ve fizikokimyasal özellikleri.....	95
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları.....	102
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları.....	138
Tablo 7. Lipinski'nin Beşli Kuralı kullanılarak filtreleme analizinden elde edilen bileşikler.....	173
Tablo 8. MD simülasyonu ile gerçekleştirilen hidrojen bağlarının analizi.....	181

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin gen yapısı.....	11
Şekil 2. Koronavirüslerin şematik gösterimleri.....	12
Şekil 3. SARS CoV-2 Spike Proteini.....	13
Şekil 4. Koronavirüslerin genomunda ORF1a ve ORF1b'nin nsp'lere dönüştürülmesi.....	16
Şekil 5. Konakçı hücrelerdeki SARS-CoV yaşam döngüsü.....	17
Şekil 6. SARS-CoV-2'nin hücreye giriş mekanizması.....	24
Şekil 7. Renin-anjiyotensin sistemi dengesi.....	25
Şekil 8. SARS-CoV-2 ile Renin-Anjiyotensin Sistemi Etkileşimi	25
Şekil 9. SARS CoV-2 Yapısı.....	28
Şekil 10. SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının tedavisi için tanımlanan ilaçlar.....	33
Şekil 11. Nükleozit analoglarının genel etki mekanizması.....	35
Şekil 12. Yapay Zeka ve Derin Öğrenme Arasındaki Temel İlişkiler.....	47
Şekil 13. Çok katmanlı yapay sinir ağı yapısı.....	48
Şekil 14. MD simülasyonunda kullanılan reseptör-RNA-ligand kompleksinin başlangıç prozilyonları.....	72
Şekil 15. Filtreleme sonrası kalan bileşiklerin farmakokinetik ve ilaca benzer özellikleri.....	172
Şekil 16. Reseptör-RNA-ligand kompleksinin RMSD grafiği.....	177
Şekil 17. Reseptör-RNA-ligand kompleksinin RMSF grafiği.....	178
Şekil 18. Chimera moleküler modelleme programı ile analiz edilmiş reseptör- RNA-ligand etkileşimleri.....	179
Şekil 19. DSV programı ile analiz edilmiş reseptör-RNA-ligand etkileşimleri....	180
Şekil 20. Derin öğrenim, yerleştirme (docking), benzerlik arama ve filtreleme özellikli analiz yöntemlerinin şematik bir gösterimi.....	183
Şekil 21. RdRp proteazına karşı ChemBL1193133 ve ChemBL3486293 bileşiklerinin en iyi yerleştirilmiş pozlarının etkileşimi	186
Şekil 22. RdRp proteazına karşı ChEMBL1186694 ve ChEMBL1482390 bileşiklerinin en iyi yerleştirilmiş pozlarının etkileşimi	187

Şekil 23. RdRp proteazına karşı ChEMBL1873796 ve ChEMBL1568219 bileşiklerinin en iyi yerleştirilmiş pozlarının etkileşimi..... 188



ÖZET

Güner, E. (2022). 2019-nCoV Virüsüne Karşı Etkili Olabilecek Moleküllerin İlaç Yeniden Yapılandırma ve Makine Öğrenim Yaklaşım Yöntemleri ile Saptanması. Doktora Tezi, Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.

Tez kapsamında virüsün hızla yayılmasını ve kendi kendine replikasyonunu önlemek için SARS-CoV-2'nin yeni inhibitörlerinin bulunması ve inhibitör tasarlamak için derin öğrenme yöntemi kullanılarak RdRp inhibitörü olarak kullanılan Favipiravir'e benzer moleküller üretilmesi hedeflendi. Bu amaçla, SMILES temsilleri kullanılarak Favipiravir'e benzer 75 molekül üretmek için Eğitilmiş Yapay Sinir Ağları kullanıldı. Moleküler yerleştirme çalışmaları kullanılarak moleküllerin RdRp'ye bağlanma özellikleri incelendi. Bu bileşikler ayrıca SARS-CoV-2 yaşam döngüsü için bir diğer önemli enzim olan 3CLpro'ya karşı da test edildi. Favipiravir'den daha iyi bağlanma enerjilerine ve RMSD değerlerine sahip bileşikler, RdRp ve 3CLpro inhibitör aktivitelerine sahip benzer yapıları bulmak için ChEMBL ilaç veri tabanında benzerlik analizi ile arandı. Benzerlik araştırması, üretilen moleküllere yapısal olarak benzer yeni 220 potansiyel RdRp ve 3CLpro inhibitörü buldu ve bu bileşikler, moleküler yerleştirme çalışmaları ile reseptör etkileşimleri açısından tekrar değerlendirildi. Bileşiklerin, RdRp proteaz'a karşı 3CLpro'dan daha iyi etkileşim gösterdiği bulundu. Bu sonuç, yapay zekanın daha spesifik olarak RdRp inhibitörleri olarak hareket eden favipiravire benzer yapıları doğru bir şekilde ürettiğini ortaya koymuştur. Ayrıca RdRp ile en iyi etkileşimi gösteren moleküllere Lipinski kuralları uygulanmış ve potansiyel ilaç adayı olarak 7 bileşik belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, Derin Öğrenme, Benzerlik Arama, Moleküler Yerleştirme, ADME Tahmini

ABSTRACT

Guner, E. (2022). Detection of Molecules That May Be Effective Against 2019-nCoV Virus with Drug Reconstruction and Machine Learning Approach Methods. Doctoral Thesis, Biruni University Graduate Education Institute, Istanbul.

Within the scope of the project, it was aimed to find novel inhibitors of the SARS-CoV-2 in order to prevent the rapid spread and self-replication of the virus. In order to design inhibitors, it was aimed to produce molecules similar to the RdRp inhibitor drug Favipiravir by using the deep learning method. For this purpose, a Trained Neural Network was used to produce 75 molecules similar to Favipiravir by using SMILES representations. The binding properties of molecules to RdRp were studied by using molecular docking studies. These compounds were also tested against 3CLpro which is another important enzyme for the SARS-CoV-2 life cycle. Compounds having better binding energies and RMSD values than favipiravir were searched with similarity analysis on the ChEMBL drug database in order to find similar structures having with RdRp and 3CLpro inhibitory activities. Similarity search found new 200 potential RdRp and 3CLpro inhibitors structurally similar to produced molecules, and these compounds were again evaluated of their receptor interactions with molecular docking studies. Compounds showed better interaction with RdRp protease than 3CLpro. This result presented that artificial intelligence correctly produced structures similar to favipiravir that act more specifically as RdRp inhibitors. In addition, Lipinski's rules have applied to the molecules which show the best interaction with RdRp, and 7 compounds were determined to be potential drug candidates.

Keywords: SARS-CoV-2, Deep Learning, Similarity Search, Molecular Docking, ADME Prediction

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çin'in Hubei eyaletinin başkenti olan Wuhan'da, Aralık 2019'da etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları rapor edilmeye başlanmıştır. 7 Ocak 2020'de, artan pnömoni vakalarının etkeninin, insanlarda daha önce tespit edilmemiş yeni tip bir Koronavirüs olduğu belirlenmiş ve bu virüs 2019-nCoV olarak tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü Covid-19 hastalığını, 30 Ocak 2020'de uluslararası öneme sahip Halk Sağlığı Acil Durumu olarak ve 11 Mart 2020'de ise pandemi olarak ilan etmiştir. İlk vakalardan bugüne, dünya çapında Covid-19 kaynaklı toplam 545 milyon vaka ve 6,3 milyonun üzerinde ölüm rapor edilmiştir (WHO, Erişim Tarihi: 4 Temmuz 2022). Covid-19 pandemisi, son yirmi yılda koronavirüsler kaynaklı gerçekleşen üçüncü salgındır.

Koronavirüsler; hayvan ve insanlarda hastalık yapabilen, Coronaviridae familyasındaki Nidovirales sınıfından büyük virüs grubuna ait olan 100-160 nm çaplı, zarflı, tek zincirli, segmentsiz, pozitif polariteli RNA virüsleridir. Bu virüsler insanlarda genel olarak solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurlar. COVID-19 pandemisine yol açan SARS-CoV-2 virüsü, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-NL63, SARS-CoV ve MERS-CoV'dan sonra insanları enfekte ettiği bilinen yedinci koronavirüstür. Tanımlanan koronavirüs tiplerinden ilk dördü, insanlarda soğuk algınlığı benzeri hafif semptomlara neden olmaktadır (Perlman and Netland, 2009). SARS-CoV ve MERS-CoV ise sırasıyla 2002 ve 2012 yıllarında dünya çapında salgınlara neden olmuş, ağır solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olabilen koronavirüslerdir (Guarner, 2020).

Koronavirüsler kendi içinde alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dörde ayrılır. SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV ile birlikte Coronaviridae ailesinin β -coronavirüs cinsinde yer almaktadır (Sawicki, Sawicki, Siddell, 2007). Tür içi çeşitliliklerine rağmen, koronavirüsler benzer temel yapı bileşimlerine sahiptirler. Koronavirüsler yapısında dört temel yapısal protein içerirler. Bunlar spike (S), zarf (E), membran (M) ve nükleokapsid (N) proteinlerdir. S glikoproteini virüsün zarfında yerleşmiş bulunan ve virüse karakteristik korona (taç) şeklini veren proteindir (Zumla, Chan, Azhar, Hui and Yuen, 2016). Koronavirüsler dört temel yapısal proteinler dışında, on altı farklı yapısal olmayan protein içerirler. Bu

proteinler NSP1-16 olarak adlandırılmaktadır ve temel olarak RNA replikasyonu ve protein sentezinde görev almaktadırlar.

NSP'ler papain benzeri proteaz (PLpro), RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp), helikaz ve 3C benzeri proteaz (3CLpro) gibi önemli enzimatik görevler içerirler (Cheng, Lau, Woo, and Yuen, 2007; Kadam, Sukhramani, Bishnoi, Pable and Barvkar, 2021). Günümüzde kullanılan tedavi edici ajanlar, virüsün hücreye girişi ve replikasyonunda önemli işlevlere sahip olan S glikoproteini, temel proteinaz (3CLpro), papain-benzeri proteaz (PLpro) ve RNA-bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzim inhibitörleri üzerinde yoğunlaşmaktadır (Wang, Cao, Zhang, Yang, Liu et al. 2020).

SARS-CoV-2'nin sebep olduğu viral enfeksiyon sonucu ciddi solunum yetmezliği hastalığının tedavisi için, 2022 Temmuz ayı itibarıyla kesin bir tedavi edici ilaç bulunmamaktadır. 2019-nCoV virüsüne etkili olacağı düşünülen ilaçlar, kombinasyonlar halinde tedavide kullanılmaya çalışılmaktadır. Salgının başından bu yana klinik çalışmalarda kullanılan ilaçların tamamı “drug repurposing” yani ilaç yeniden hedeflendirme yaklaşımıyla test edilen ajanlardır. “Drug-repurposing”, araştırma aşamasındaki ya da piyasadan kaldırılmış ya da patolojik duruma hedefli bilinen bir ilaç molekülünün, orijinal tıbbi endikasyonu kapsamı dışındaki yeni kullanım amaçlarının belirlenmesi için kullanılan bir stratejidir (Cha, Erez, Reynolds, Kumar, Ross et al. 2018; Pushpakom, Iorio, Evers, Escott, Hopper et al. 2019). SARS-CoV-2'ye karşı test edilen ilaçların büyük bir kısmı, influenza, Ebola, HIV, hepatit B ve hepatit C virüsü enfeksiyonları için geliştirilmiş geniş spektrumlu antiviral ajanlardan oluşmaktadır. Viral RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) ve proteaz inhibitörleri, favipiravir, remdesivir, molnupiravir, galidesivir, nirmatrelvir, ribavirin, sofosbuvir, tenofovir, lopinavir/ritonavir klinik çalışmaları devam eden küçük molekülü ajanlardır. Koronavirüslere etkili yeni ilaç molekülleri geliştirmek, önümüzdeki yıllarda tekrar karşımıza çıkabilecek olası mutasyonlar da göz önünde bulundurulduğunda elzem görünmektedir.

2019-nCoV için yeni potansiyel ajanların keşfi amacı ile araştırmacılar yapay zekadan yararlanmaktadırlar. Modern yöntemler arasında veri madenciliği, yapı homoloji modelleme, Machine Learning (ML) ve Deep Learning (DL) bulunmaktadır (Aliper, Plis, Artemov, Ulloa and Mamoshina 2016). İlaç veri bankalarından yararlanarak yeniden yapılandırma ile potansiyel tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Yapay zeka ve makine öğrenimindeki ilerlemeler

ChEMBL gibi ilaç bankası da dahil olmak üzere diğer veri bankalarından da yararlanarak ilaçlar yeniden amaçlandırılmaktadır.

Yapay zeka (AI), küçük molekül tasarımı, ilaç dozajının ve ilgili etkinliğin belirlenmesi, biyoaktif ajanların tahmini, protein-protein etkileşimleri, protein katlanması ve yanlış katlanmasının tanımlanması, yapı ve ligand tabanlı sanal tarama, QSAR, ilacın yeniden konumlandırılması gibi ilaç geliştirme sürecinin her aşamasında yer alır (Gupta, Srivastava, Sahu, Tiwari, Ambasta et al. 2021).

Bu tez çalışmasında, virüsün hızlı yayılımını ve kendini çoğaltmasını engellemek amacıyla RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enziminin inhibe edilmesi hedeflenmiştir. Hedeflediğimiz enzim inhibitörünü en kısa sürede yapabilmek için de yapay zeka yöntemlerinden, önceden bulunan verinin temsillerini öğrenen ve yeni verilen veri ile ilgili bu doğrultuda tahminler yürüten bir yapay zeka türü olan derin öğrenmeden yararlanmayı ve ChEMBL veri bankasında var olan ilaçlar ve ilaç aday moleküllerin yeniden yapılandırılarak 2019-nCoV virüsüne karşı yeni antiviral potansiyel bileşiklerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Ayrıca virüslerin çoğalmasında rol oynayan diğer enzimlerden 3CLpro'ya karşı yeni bir oral antiviral ilaç olan Nirmatrelvir'in geliştirilmiş olması nedeniyle RdRp inhibitörü olarak yapay zeka tarafından saptanan moleküllerin 3CLpro'ya karşı etkinliğinin saptanması da hedeflenen diğer bir amaç olmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Viral Enfeksiyon

Solunum yolu enfeksiyonları arasında yaygın olarak görülen viral enfeksiyonlar, insandan insana kolay bulaşmaları, yüksek mortalite ve morbidite özelliğiyle tüm dünyada yaygın bir sağlık problemidir. Bu tür viral enfeksiyonlar sadece artan mortaliteyi değil, aynı zamanda morbiditeyi de artırarak hastanede kalış süresini uzatmakta olup ciddi maliyetler getirmektedir. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelere bakıldığında viral enfeksiyondan hayatını kaybeden ciddi bir popülasyon vardır. Tüm yaş gruplarında sorun olan viral enfeksiyonlar ciddi bir iş kaybına da sebep olmaktadır (Kesson, 2007).

2.2. Virüslerin Tanımı ve Sınıflandırılması

Virüsler, bir DNA veya RNA genomu içeren, sadece canlı hücrelere girerek replike olabilen enfeksiyon etkenleri olup, dışı yapısal proteinlerle çevrelenmiş hücre içi partiküllerdir. Viral enfeksiyonlar virüsün hücre içine girmesi ve replike olmasıyla meydana gelmektedir. Virüsler zorunlu olarak canlı hücreye ihtiyaç duyarlar. Hücre dışında enerji üretemediklerinden ve etkinlik gösteremediklerinden zorunlu hücre içi parazitleridir. Virüslerin kendini eşlemesi tamamen konakçı olduğu ökaryot ya da prokaryot hücrelerin biyokimyasal mekanizmalarına bağlıdır. Virüslerin boyutları değişkenlik göstermekle birlikte 20-400 nanometre arasındadır ve sadece elektron mikroskopuyla görülebilirler. Virüsün konak hücreye ekspresyonunu (transkripsiyon ve translasyon) izin vermesi için genomunu konak hücre içine iletmesi gerekmektedir. Virüsün tüm yapılarını barındıran partikülü virion olarak adlandırılır ve virionun ana işlevi de, DNA veya RNA genomunu konakçı hücreye iletmektir (Gelderblom, 1996).

Virüsler yaşamlarını devam ettirebilmek için konak bir hücreye ihtiyaç duyarlar. Virüsün konak hücre seçiminde, konak hücre ile virüs arasındaki reseptör

ilişkisi önemlidir ve konak çeşitliliğini ve aralığını belirlemektedir. Organizmaya girdikten sonra, hücre yüzeyinde kendilerine duyarlı reseptörler aracılığıyla hücre içine genetik materyallerini aktararak replikasyon oluştururlar. Virüslerin kendilerine duyarlı reseptörlerle ilişki kurup genetik materyalini hücre içine aktarması zarflı veya zarfsız olmalarına göre farklı mekanizmalarla gerçekleşmektedir. Zarflı virüslerin hücre içine girişi endositoz veya membran füzyonu ile olurken, zarfsız virüslerin hücre içine girişi, konakçı hücre zarına penetre olup genetik materyalini hücre içine enjekte etme suretiyle olmaktadır. Konak hücre içine giren virüsün replike olabilmesi için zarfın veya kapsitin soyulması ve viral genomun serbest hale gelmesi gerekmektedir. Virüslerin replikasyonu virüsün genetik materyaline göre iki şekilde gerçekleşmektedir. DNA virüslerinin replikasyonu konak hücre çekirdeğinde, RNA virüslerinin replikasyonu ise konak hücrenin sitoplazmasında meydana gelmektedir. Oluşan yeni virüsler hücreyi tomurcuklanma, ekzositoz ya da apoptoz yollarıyla terk etmektedir. Virüslerin tomurcuklanma ve ekzositoz yoluyla konak hücreyi terk etmesinde hücre hayatiyetini korurken, apoptoz yolunu kullanması hücrenin ölmesine sebep olmaktadır (Süzergöz, 2016).

2.3 Solunum Sistemini Etkileyen Virüsler

2.3.1. İnfluenza Virüs

İnfluenza virüsleri, solunum yollarının en önemli enfeksiyon sebeplerindendir. Enfeksiyonlar yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Bulaşıcılık gücü yüksek olan bu virüsler, yüksek ateş, öksürük, baş ağrısı, halsizlik ve kas ağrıları gibi belirtilerle kendini gösterir ve toplumda hızlı şekilde yayılım gösterirler. Solunum yollarını etkileyen virüslerden, antijenik değişime uğrayabilme özelliği taşıyan tek virüs; influenza virüsüdür. Bulaşma, hastanın öksürüp hapşırması veya konuşması esnasında çevreye saçtığı virüs taşıyan küçük partiküllerin solunmasıyla olmaktadır (Stephenson and Zambon, 2002).

İnfluenza virüsü, orthomyxoviridae ailesinde yer alan 80-120 nm çapında, tek zincirli, negatif polariteli ve zarflı RNA virüsüdür. İnfluenza virüsünün A, B ve C olarak üç tipinin olduğu bilinmektedir. (Wright and Webster, 2001).

İnfluenza A virüsü insan ve deniz memelileleri ile domuz, at ve kuşlarda görülmektedir. Bulaştıkları canlıların özelliklerine göre hafif seyirli tablodan hayat kaybı ile sonuçlanabilecek enfeksiyonlara kadar giden pek çok farklı hastalık tablosuna sebep olabilmektedir. İnfluenza A virüsleri konakçı çeşitliliği nedeniyle, pandemik potansiyel taşımaktadır. İnfluenza B virüsleri sadece insanlarda enfeksiyona sebep olurken, influenza C virüsleri insanlardan başka domuzlarda da hastalık yapabilme potansiyeline sahiptir (Wright, Neumann, Kawaoka, 2007).

2.3.2. Rhinovirüsler

İnsanlarda en sık görülen viral enfeksiyon ajanlarından olan Rhinovirüsler, Picornaviridae ailesinden, 20-27 nm büyüklükte, zarfsız, tek zincirli, pozitif polariteli bir RNA virüsüdür. Rhinovirüs'lerin kapsit proteinleri tanımlanmış olup A, B ve C olarak isimlendirilen üç tipi mevcuttur (Palmenberg, Spiro, Kuzmickas, Wang, Djikeng et al. 2009). Rinovirüsler işyeri ve okullarda en fazla iş gücü kaybına ve dolayısıyla ekonomik kayıplara neden olan viral üst solunum yolu enfeksiyon etkenleridir. Rhinovirüsler'in bulaşması damlacık yolu ile ve kontamine eller yoluyla olur. Burun mukozası ve farinkse yerleşerek çoğalan virüs sadece burun salgılarında bulunur. Hastalık genel olarak halsizlik, burun tıkanıklığı, hapşıрма, boğaz ağrısı, öksürük ve baş ağrısı gibi semptomlarla başlayıp ateşle devam etmektedir. Semptomlar yedi gün içerisinde kendiliğinden son bulmaktadır. Rhinovirüslerden korunmak için geliştirilmiş bir aşı mevcut olmamakla birlikte, enfeksiyonlarının tedavisi için geliştirilmiş özel antiviral ilaçlar da bulunmamaktadır. (Turner and Couch, 2007).

2.3.3. Parainfluenza Virüs

İnsan parainfluenza virüsleri (HPIV) paramyxoviridae ailesinin üyesi olup pleomorfik, zarflı, orta büyüklükte helikal virüslerdir. HPIV 1-2-3 ve 4 olmak üzere

dört serotipi bulunmaktadır. 1960'lı yıllarda alt solunum yolu enfeksiyonu gösteren hastalardan HPIV 1, 2, 3'ü, hafif üst solunum yolu enfeksiyonu gösteren hastalardan ise HPIV 4 izole edilmiştir. HPIV 1, 2 ve 3'ün en önemli krup etkeni oldukları ve özellikle HPIV 3'ün hem bronşitte hem de pnömoniye neden olabileceği tespit edilmektedir. HPIV enfeksiyonlarında iyileşmenin çoğunlukla 48-72 saat arasında başladığı, ancak bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar ile pnömoni gelişen vakalarda solunum sıkıntısının meydana geldiği ve mortalitede artış olduğu gözlenmektedir. HPIV enfeksiyon tedavisinde kullanılmak için geliştirilmiş antiviral ilaçlar mevcut değildir. HPIV'e karşı geliştirilmiş bir aşının da bulunmaması, enfekte olan çocuklarda risk oluşturmaya devam etmektedir (Reed, Jewett, Thompson, Tollefson and Wright, 1997; Yang, Lu, Kao, Chen, Ho et al. 2003).

2.3.4. Respiratuvar Sinsityal Virüs

Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV), Paramyxoviridae ailesine dahil, insan metapnömovirüsünün de bulunduğu pnömovirüs alt grubundan, zarflı ve orta büyüklükte, negatif polariteli bir RNA virüsüdür. RSV-A ve RSV-B olarak adlandırılan ve iki antijenik alt grubu mevcut olan bir serotipe sahiptir. RSV tüm dünyada bebek ve çocuklarda görülen viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının en önde gelen etkenidir. Bulaşma, enfekte olmuş kişilerle yakın temas sonucu ve virüs ile kontamine olmuş malzemelerle gerçekleşmektedir. Virüsün inkübasyon süresi 4-5 gündür ve çoğalması da nazofarinkste gerçekleşmektedir. Bu virüs nedeni ile genellikle üst solunum yollarında ortaya çıkan viral enfeksiyona, çocuklarda hafif ateş, burun akıntısı, öksürük ve hırıltılı solunum gibi bulgular da eklenir. Enfeksiyonun 7-12 günde iyileşme ile sonuçlanmasına rağmen sekonder enfeksiyonların gelişmesi durumunda iyileşme süreci uzamaktadır. Erişkinlerde ise ateşle seyreden enfeksiyona burun akıntısı, farenjit, öksürük, bronşit gibi semptomlar eşlik etmektedir. Erişkin bireylerde altta yatan kronik bir hastalık olmaması durumunda enfeksiyon beş günde sonlanmaktadır. DSÖ'den alınan verilerine göre RSV enfeksiyonları dünya genelinde yılda 64 milyonun üzerinde yeni vaka ve yılda yaklaşık 160.000 civarı ölümden sorumludur (Collins and Crowe, 2007).

RSV kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde semptomatik yaklaşımların yanında bir nükleozit analogu olan Ribavirin de kullanılabilir. Ribavirin'in

enfeksiyonun erken dönemlerinde kullanılmasının RSV replikasyonunu belirgin olarak azalttığı tespit edilmiştir (Collins and Crowe, 2007).

2.3.5. Human Bocavirüs

HBoV, Parvoviridae ailesine ait olan, zarfsız, 18-26 nm çapında, 4-6 kb uzunluğunda tek zincirli bir DNA virüsüdür. Enfeksiyon iki yaş ve altı çocuklarda daha sık olmak üzere bütün yaş gruplarında görülebilmektedir. HBoV'ün 4 tipi keşfedilmiştir. HBoV-2 enfeksiyonları HBoV-1 enfeksiyonlarından daha fazla oranda görülmekte olduğundan bize, gerçek patojenin HBoV-2' olabileceğini düşündürmektedir. HBoV enfeksiyonlarından korunmak için özel bir aşının bulunamaması ve tedavi için geliştirilmiş bir antiviral ilacın keşfedilememesi, tedavide semptomatik yaklaşım uygulanmalarını öne çıkarmıştır (Allander, Jartti, Gupta, Niesters, Lehtinen et al. 2007).

2.3.6. Human Metapnömovirüs

İnsan metapnömovirüs (HMPV), Paramiksovirüs ailesinin bir üyesidir. HMPV-A ve HMPV-B olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. HMPV'ler protein membran içeren lipid zarflı, negatif polariteli, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Bütün yaş gruplarında enfeksiyon oluşturabilmektedir. Hafif seyirli bir üst solunum yolu enfeksiyonundan, hastaneye yatışı gerektirecek kadar ciddiyette ağır solunum yolu enfeksiyonlarına kadar değişen bir seyrinde enfeksiyonlara sebep olmaktadır (Williams, Harris, Tollefson, Halburnt-Rush, Pingsterhaus et al. 2004).

2.3.7. Adenovirüs

Adenovirüsler, Adenoviridae familyasından, orta büyükte (70 – 90 nm), zarfsız, DNA genomu çift sarmallı virüslerdir. Adenovirüslerin, A'dan F'ye kadar 6 grubu ve 41 farklı serotipi bulunmaktadır. Adenovirüs enfeksiyonları en sık gastrointestinal sistem ve solunum sisteminde akut enfeksiyon oluşturmakta ve

bunun yanında oftalmik, renal, nörolojik ve kardiovasküler sistemlerde de hastalık tablosu ile karşımıza çıkabilmektedir (Madeley, 1986).

Adenovirüslerin primer enfeksiyonu, genellikle hayatın ilk birkaç yılında ortaya çıkar ve populasyonun çoğu yaşamın ilk on yılında bir veya daha fazla adenovirüs serotipi ile karşılaşmış olur. Bulaşması enfekte kişilerden solunum yoluyla aerosol damlacıklar şeklinde gerçekleşmektedir. Adenovirüsün, enfeksiyondan sonra uzun bir süre dışkı ile atılması ve bu dışkı ile kontamine olmuş yiyeceklerin tüketilmesi de bulaş nedeni oluşturmaktadır. (Baum, 1990).

Ellerin dikkatli şekilde yıkanması ve yüzme havuzlarının klorlanması adenovirüsün bulaşını azaltabilir. Bu virüs izopropil alkol ve klorhekzidin gibi dezenfektanlara karşı dirençlidir. Adenovirüs enfeksiyonlarında tedavi yaklaşımı genellikle semptomatiktir. Adenovirüslere karşı özel bir antiviral ilaç geliştirilememiş olmasına rağmen, ribavirin ve sidofovirin, in vitro olarak adenovirüslere karşı etki göstermesi sebebiyle bazı pnömoni vakalarında kullanılmıştır (Waye and Sing, (2010).

2.3.8. Enterovirüs

Enterovirüsler, picornaviridae ailesinden olup; tek sarmallı RNA virüsleridir. Enterovirüslerin 70'ten fazla serotipi mevcuttur. Enterovirüsler solunum yolu salgınlara sebep olan ve dünyada milyonlarca insanı etkileyen virüslerdir. Enterovirüs, enfekte olan kişilerin tükürük, balgam ve burun sıvısı gibi vücut salgılarında bulunmaktadır. Ayrıca enfekte kişilerin dışkıсында da bulunması sebebiyle, dışkı ile kontamine olmuş yiyeceklerin tüketilmesi de bulaş yolunu artırmaktadır. Enfekte olan hastalarda hafif solunum yolu semptomları karşımıza çıkabileceği gibi akut hemorajik konjonktivit, menenjit, miyokardit ve neonatal sepsis gibi ciddi hastalıklara da sebep olabilmektedir (Lai, Sam and Chan, 2016).

2.4. Koronavirüsler

Koronavirüsler, yarasa, fare, tavuk, hindi, domuz, kedi, köpek, tavşan, at, sığır ve insanlarda hastalık yapabilen, Nidovirales takımının Coronaviridae

familyasının Orthocoronavirinae alt familyasının bir üyesi olup 100-160 nm çaplı, zarflı, tek zincirli, segmentsiz, pozitif polariteli RNA virüsleridir. Yüzeylerinde sivri uçları olan, büyük bir RNA genomu taşıyan ve hızlı bir çoğalma stratejisi ile karakterize virüslerdir. Koronavirüsler, kuşlarda, ineklerde ve domuzlarda enterit şeklinde, tavuklarda üst solunum yolu hastalıklarına ve insanlarda ciddi ve ölüme yol açan solunum yolu enfeksiyonlarına kadar çeşitli hastalıklara neden olmaktadır (Fehr and Perlman, 2015; Guarner, 2020).

2.4.1. Korona Virüslerin Sınıflandırılması

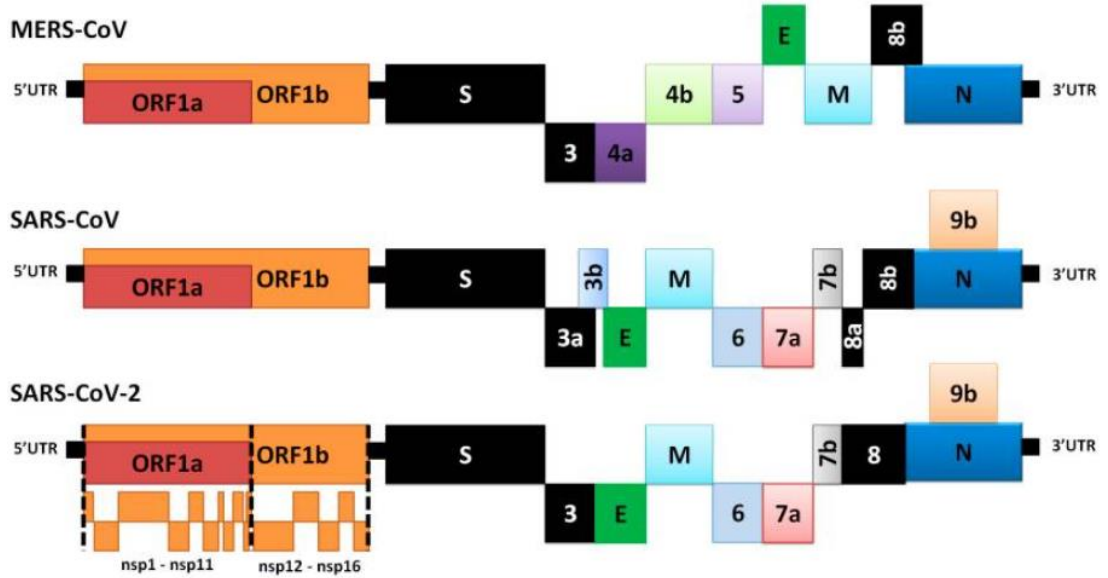
Koronavirüsler (CoV'ler), Coronaviridae ailesini içeren Nidovirales takımının en büyük virüs grubudur. Coronaviridae'de kendi içinde alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dörde ayrılır. Alfacoronavirüs ve Betacoronavirüs cinsleri yarasalardan kaynaklanırken, Gamacoronavirüs ve Deltacoronavirüs, poliprotein geni tarafından kodlanan yapısal olmayan proteinler (nsps) tarafından kuş ve domuz gen havuzlarından evrimleşmiştir (Dhama, Khan, Tiwari, Sircar, Bhat et al. 2020)

Nidovirales takımına bakıldığında Coronaviridae yaklaşık 26-32 kilobaz genom içeren en büyük RNA genomuna sahiptir. Genel ortak özelliklerine bakıldığında, yapısal ve aksesuar genlerden önce yüksek oranda korunmuş büyük bir replikaz geni taşırlar. Poliprotein içinde kodlanmış olağandışı bir enzimatik aktiviteye sahip Replikaz-transkriptaz enzimi taşımaktadırlar. Bu çeşitlilik, nükleokapsidlerin ve virionların yapısında önemli değişikliklere neden olmaktadır (Dhama et al. 2020).

2.4.2. Genomik Organizasyon

Koronavirüslerin genomik RNA'ları yaklaşık 30.000 nükleotid uzunluğundadır. Koronavirüsler, 5' ucunda başlık (cap) ve 3' ucunda poli adenin (poli(A)) kuyruk ile çevrelenmiş, yaklaşık 30 kilobazlık, segmentlere ayrılmamış, tek sarmallı, pozitif anlamda bir RNA genomuna sahiptir. Genom, replikaz poliproteinlerin translasyonu için bir mRNA gibi hareket etmesini sağlamaktadır. Yapısal ve yardımcı proteinler 10 kb, yapısal olmayan proteinler 20 kb'lık genom

içermektedir. Virüs viral nükleokapsid içeren bir zarf ile çevrilidir. Koronavirüslerdeki nükleokapsidler, pozitif anlamda RNA virüslerinde görülen sarmal simetride düzenlenmiştir. Genomun 5' ucu, RNA'nın replikasyon ve transkripsiyon için gerekli olan lider sekansla beraber, translasyona uğramamış bölge (UTR) içermektedir. Koronavirüs genomunda dört yapısal proteini kodlayan gen bölgesi bulunmaktadır. Ayrıca yapısal olmayan proteinler ile aksesuar proteinlerin kodlandığı genler mevcuttur (Şekil 1). Hemaglutinin-esteraz geni de yapısal genlerle karışmış olarak görülmektedir. SARS-CoV-2'nin de benzer şekilde düzenlendiği ve bazı beta koronavirüslerin özelliği olan hemaglutinin-esteraz'dan yoksun olmasına rağmen birkaç yardımcı proteini kodladığı bulunmuştur. Koronavirüs'ler mRNA olarak hareket ederek poliprotein 1a ve 1b'ye (pp1a/1b) çevrilirler. Poliprotein geni tarafından kodlanan yapısal olmayan protein (nsp)'ler tarafından çift membranlı keseciklerde bir replikasyon-transkripsiyon kompleksi (RTC) oluşturur. Daha sonra bu kompleks, transkripsiyon yoluyla bir dizi subgenomik RNA'ları (sgRNA'lar) sentezler (Sawicki et al. 2007; Dhama et al. 2020; Hatmal, Alshaer, Al-Hatamleh, Hatmal, Smadi et al. 2020).



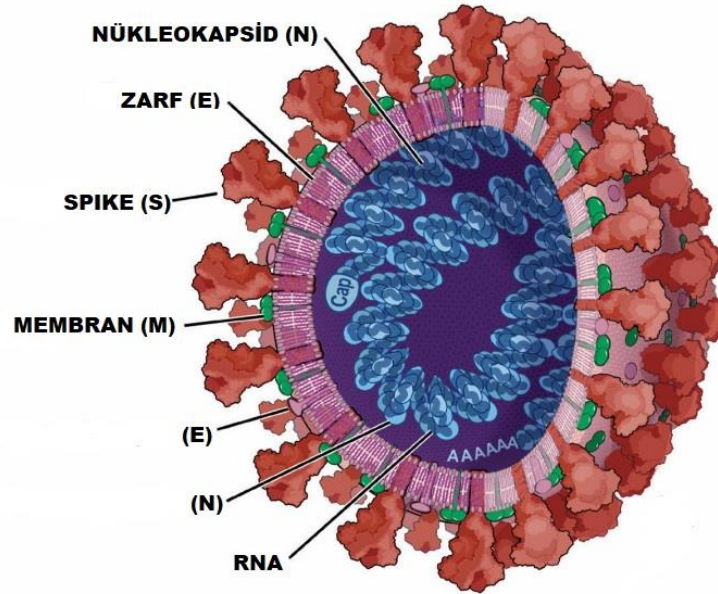
Şekil 1. MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin gen yapısı (Hatmal et al. 2020)

SARS-CoV-2 genomu, SARS-CoV ve MERS-CoV ile yaklaşık olarak %82 sekans benzerliği göstermekle birlikte temel enzimler ve yapısal proteinler için de %90 sekans benzerliği göstermektedir (Kumar, Nyodu, Maurya and Saxena, 2020).

2.4.3. Koronavirüs Virion Yapısı

Koronavirüs virionları üzerinde yapılan çalışmalarda, virionun 125 nm çapında küresel bir şekilde olduğunu gözlenmiştir. Koronavirüslerin en karakteristik özelliği, virionun yüzeyinden çıkan spike çıkıntılarıdır. Bu sivri çıkıntı, virionun tanımlayıcı bir özelliğidir ve virüse güneş korona görüntüsünü vererek, koronavirüs ismini verdirir. Koronavirüsler, pozitif anlamda RNA virüsleri arasında nadir görülen, ancak negatif anlamda RNA virüsleri için çok daha yaygın olan helikal (sarmal) simetrik nükleokapsidlere sahiptirler.

Koronavirüsün virion partikülleri dört ana yapısal protein içermektedir. Bunlar spike (S), membran (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N) proteinlerdir. S, M ve E proteinleri virion zarfına bağlanmış şekilde ve N proteini ise virüsün genomuna bağlı olarak virionun (Şekil 2) içerisinde bulunmaktadır (Bergmann and Silverman, 2020).

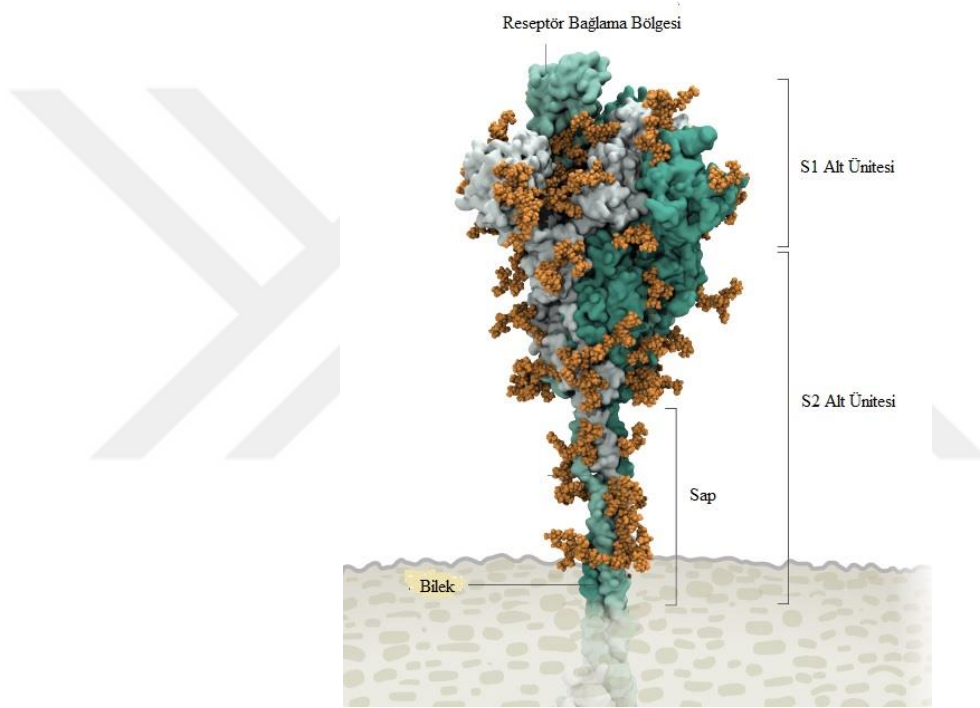


Şekil 2. Koronavirüslerin şematik gösterimleri (Bergmann and Silverman, 2020).

S proteini çok işlevli ve büyük bir viral transmembran proteinidir. Proteinin boyutu, 1160 amino asitten 1400 amino asite kadar değişik uzunluktadır. Virion yüzeyinde yer alır ve viriona korona benzeri bir görünüm verir. Çeşitli konakçı hücre reseptörleriyle etkileşime girerek enfeksiyöz virion parçalarının hücre içine girmesini sağlamaktadır. Ayrıca hücreyi enfekte edebilme yeteneği ile konak aralığının belirlenebilmesi için çok önemli bir görev yapar. Özellikle S proteini, konakçı

immün yanıtlarını uyarabilen koronavirüslerin hayati immünodominant proteinlerinden biridir (Li, 2016).

S proteini S1 ve S2 olarak iki ayrı proteine bölünmüştür. S1 olan kısmı reseptör bağlanma alanını oluştururken, S2 olan kısım spike molekülünün sapını oluşturur ve füzyondan sorumludur. S1 ayrıca, N-terminal alanı (NTD) ve C-terminal alanı (CTD) olmak üzere iki alt alana bölünmüştür. Bu alt alanlardan hem NTD hem de CTD, farklı konakçı reseptörleriyle etkileşime giren reseptör bağlama alanları olarak fonksiyon göstermektedirler. Her bir koronavirüs spike proteininde trimerik S1, kendisini trimerik S2 sapının (Şekil 3) üstüne yerleştirir (Li, 2016).



Şekil 3. SARS CoV-2 Spike Proteini (Scudellari, 2021).

M proteini, viriondaki en bol yapısal proteindir ve viriona şeklini vermektedir. M proteini bir sinyal dizisi içermemektedir. Nükleokapsite bağlı olarak bulunur ve koronavirüsün düzenleyicisi olarak görev yapar. Koronavirüslerin membran proteinleri, taşıdıkları amino asitler bakımından farklılık göstermesine rağmen, farklı cinsler içinde genel yapısal benzerliğini korumaktadır. M proteini, virionun dışında kısa bir amin terminali ve virionun içinde de uzun bir karboksil terminali ile çevrili olan üç transmembran alana sahiptir. SARS-CoV-2'nin M proteini, SARS-CoV ile karşılaştırıldığında bir amino asitinin eksik olduğu tespit edilmiştir (Dhama et al. 2020)

E proteini, yapısal proteinler içindeki en küçük ve en gizemli olan proteindir. Virüsün patojenitesinde, toplanmasında ve salınımında birçok kritik işlemde görev almaktadır. İyon kanalı gibi görev yapan bir integral membran proteinidir. Bu proteinin inaktivasyonu, yokluğu veya morfolojik değişiklikleri koronavirüslerin virölansının değişmesiyle ilişkilidir. E proteini, küçük bir hidrofilik amino terminali, büyük bir hidrofobik transmembran alanı ve bir C-terminali alanı olmak üzere üç alandan oluşmaktadır (Dhama et al. 2020)

N proteini, nükleokapsidde bulunan tek proteini oluşturur. Viral genom ile kompleks oluşumunda görev almaktadır. Virionun montajı sırasında ihtiyaç duyulan M protein etkileşimini kolaylaştırarak virüsün transkripsiyon yeteneğini artırır. Bir NTD, bir RNA bağlanma alanı veya bir bağlayıcı bölge (LKR) ve bir CTD olmak üzere yüksek oranda korunmuş farklı üç alan içerir (Fehr and Perlman, 2015; Dhama et al. 2020)

Koronavirüsün nükleokapsid (N) proteini, çok işlevli bir RNA bağlayıcı proteindir ve viral genomik RNA'nın bir ribonükleoprotein kompleksine montajı için gerekli olan sarmal bir filaman yapısı oluşturur. Viral genomik RNA'nın paketlenmesi, viral replikasyonu veya transkripsiyonu düzenler ve enfeksiyöz hücre metabolizmasını modüle eder (Li, Wang, Lavrijsen, Lamers, Vries et al. 2022).

2.4.4. Bağlanma ve Giriş

Virüs, öncelikle S protein vasıtasıyla hücrenin yüzeyinde mevcut olan ilgili reseptöre bağlanmaktadır. Virionun konak hücreye bağlanmasındaki ilk aşama hücre reseptörü ile S proteini arasındaki etkileşmelerle başlar. S proteini hücredeki reseptöre bağlandığı zaman, S proteininde konformasyonel birtakım değişiklikler meydana gelir ve böylece virüsün hücre içerisine giriş aşaması başlamış olur. Koronavirüslerde S proteininin S1 alt bölgesinde bulunan reseptör bağlanma bölgesi (RBD), koronavirüslere göre değişiklik gösterir. S proteininin reseptör ile olan etkileşimi, koronavirüsün konakçıyı enfekte edip etmemesi açısından önemli bir belirleyicidir. Bu etkileşim ayrıca virüsün doku tropizmini de yönetmektedir. SARS-CoV-2 gibi SARS-CoV ve HCoV-NL63 konak hücrede reseptör olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) hedef alırken MERS-CoV dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) reseptörlerini kullanarak insan hücrelerinin içine girmektedir. Virüs,

reseptöre bağlanmasının ardından, hücre içine girebilmek için iki konakçı proteaz enziminden (Transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) veya katepsin) birini kullanmaktadır. İlk olarak, TMPRSS2, spike proteinin S2 alt birimi üzerindeki bir yeri keser. Bu kesim, kendisini en yakın zara, yani konak hücrenin zarına hızla gömen bir dizi hidrofobik amino asit açığa çıkarır. Daha sonra uzayan sivri uç, bir fermuar gibi kendi üzerine kıvrılarak viral ve hücre zarlarını kaynaşmaya zorlar. Virüs daha sonra genomunu doğrudan konakçı hücre içine gönderir (Sawicki et al. 2007).

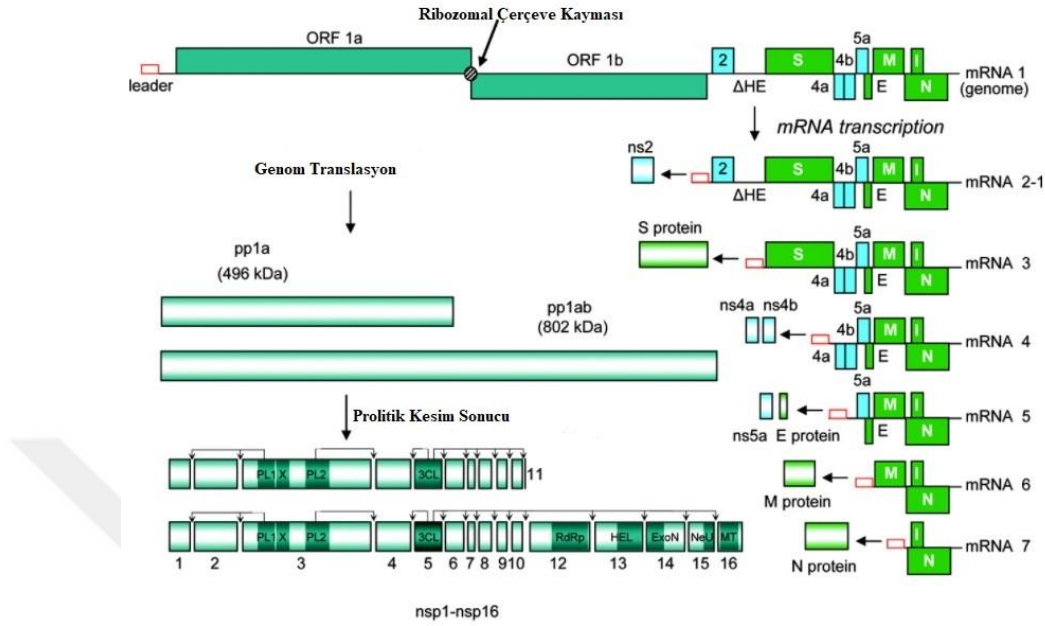
2.4.5. Koronavirüslerin Replikasyonu ve Transkripsiyonu

Koronavirüs RNA'sının replikasyon ve transkripsiyonu, enfekte ettiği konak hücrenin sitoplazmasında gerçekleşmektedir. Hücre içine giren Koronavirüsün bir sonraki yaşam döngüsü, replikaz geninin virion genomik RNA'sından translasyonu şeklinde oluşmaktadır. Koronavirüslerin genomunda ORF1a ve ORF1b olmak üzere iki tane büyük açık okuma çerçevesi (ORF) bulunmaktadır. Açık okuma çerçevesi olan ORF1a ve ORF1b, iki tane büyük protein olan pp1a ve pp1b'yi sentezlemektedir. pp1a ve pp1b'nin sentezlenmesinden sonra bu proteinler 16 tane yapısal olmayan proteine (nsp 1-16, **Şekil 4**) dönüştürülmektedir (Sawicki et al. 2007).

Yapısal olmayan protein nsp1'in temel görevi, konakçı mRNA'sının bozulmasına neden olmaktır. Nsp2 konak hücre içi sinyalleşmesini bozar. Yapısal olmayan papain benzeri proteaz nsp3'ün, nsp4 ve nsp6'nın çift zar vezikül oluşumundan sorumlu olduğu bilinmektedir. Yapısal olmayan protein nsp5 proteaz olarak ve nsp7 ssRNA'ya bağlanma işlevi görürler. Nsp8 primaz ve nsp10'da replikaz olarak görev yapmaktadır. Nsp12 RNA polimeraz ve nsp13 helikaz olarak işlev görmektedir. Nsp14 yeni oluşan RNA zincirlerini düzelter ve yanlış birleştirilmiş nükleotidleri kesen 3'-5'ekzoribonükleaz, nsp15 endoribonükleaz ve nsp16 RNA işleme görevi yapmaktadır. Yapısal olmayan protein nsp11'in işlevleri tam olarak anlaşılamamıştır (Perlman and Netland, 2009; Fehr and Perlman, 2015).

Bu ana enzimler, 3CLpro, PLpro ve RdRp, yeni virionların proteolizinden, replikasyonundan ve üretiminden sorumludur. Bu nedenle bu enzimler, virüslerin hayatta kalması, kopyalanması ve bulaşması için çok önemli olduklarından, terapötik

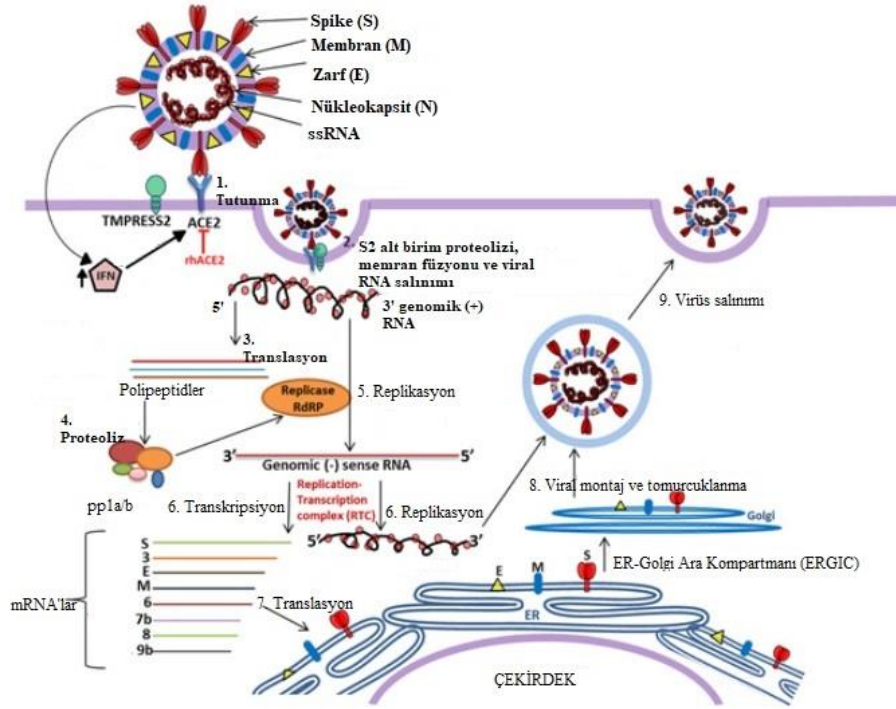
stratejilerin geliştirilmesi için potansiyel ilaç hedefleri olarak kabul edilmektedir (Kumar et al. 2020).



Şekil 4. Koronavirüslerin genomunda ORF1a ve ORF1b'nin nsp'lere dönüştürülmesi (Sawicki et al. 2007)

16 tane nsp, birbirleriyle etkileşerek çift membranlı kesecikleri (DMV) meydana getirirler. Oluşan çift membranlı keseciklerde bir replikasyon ve transkripsiyon kompleksi (RTC) meydana gelir (Şekil 5). Bu kompleks genomik RNA sentezinde rol oynamaktadır. Yapısal olan proteinlerin translasyonu için Şekil 5'te de görüldüğü üzere farklı uzunluklarda mRNA'lar sentezlenmektedir. Farklı boylarda sentezlenen mRNA'lar subgenomik mRNA (sgmRNA) olarak adlandırılmaktadır. Koronavirüslerin transkripsiyonu incelendiğinde Şekil 5'te de ifade edildiği gibi sürekli olmayan RNA sentezi biçiminde olmaktadır. Pozitif polarite gösteren sgmRNA'nın sentezlenebilmesi için negatif polariteye sahip bir sgmRNA'nın kalıp olarak görev alması gerekmektedir. Pozitif ve negatif anlamda polarite gösteren RNA'lar, enfeksiyonun belirli safhalarında çift sarmallı RNA (dsRNA) oluşturmaktadırlar. dsRNA, çift membranlı keseciklerin içinde toplanmaktadır. Koronavirüslerin replikasyonu sürecinde oluşan dsRNA'lar, interferon- β 'nın uyarılmasına sebep olmaktadır. Bu sebeple dsRNA'ların çift membranlı keseciklerin içerisinde toplanması virüsün konakçı bağışıklık sisteminden kaçması şeklinde de değerlendirilmektedir. Bütün viral yapısal proteinler virüslerin sgmRNA'ları tarafından sentezlenmektedir. Yeni sentezlenen yapısal proteinler ile

genomik RNA'lar, Endoplazmik Retikulum ile Golgi cisimciği ara kompartmanında (ERGIC) bir araya getirilmek suretiyle yeni virionlar oluşturulmaktadır (Şekil 5). Oluşturulan yeni virionlar hücrenin genel salgın yolu ile hücreden ayrılırlar (Kadam et al. 2021).



Şekil 5. Konakçı hücrelerdeki SARS-CoV yaşam döngüsü (Kadam et al. 2021)

2.4.6. Koronavirüslerin Patojenitesi

Koronavirüslerin patojenitesi genetik, biyokimyasal metodlar ve elektron mikroskopunun keşfi ile 1960'lı yıllardan itibaren araştırılmaktadır. Koronavirüsler kanatlı hayvanlardan memelilere kadar ki geniş yelpazedeki tüm canlılarda enfeksiyona sebep olabilmektedir. İnsanlarda seyrek olarak gastrointestinal enfeksiyonlara sebep olurken sıklıkla üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının etkeni olmaktadır (Fehr and Perlman, 2015).

HCoV-OC43 ve HCoV-229E olarak bilinen insan koronavirüsleri özellikle bağışıklık sistemi zayıf olan yaşlı ve yeni doğanlarda şiddetli üst solunumun yolları enfeksiyonuna sebep olmaktadır (Perlman and Netland, 2009).

2.4.7. SARS-CoV (Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu-Korona Virüs)

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV), yeni bin yılın ilk büyük pandemisine neden olmuştur. SARS-CoV, Kasım 2002’de ilk olarak Çin’de görülmeye başlamış ve şiddetli akut solunum yetmezliği sendromuna sebep olan bir koronavirüs türüdür. İnsanlarda enfeksiyona sebep olan koronavirüsler alfa ve beta koronavirüs cinsine ait olup, genellikle hayvanlardan insanlara bulaşarak enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Hastalığa yakalanan kişilerde semptomlar yüksek ateş ile başlayıp, öksürük, kas ve boğaz ağrısı, diyare, nefes almada zorlanma şeklinde devam etmektedir. SARS-CoV, yakın temas sonucu epidemik salgınlara neden olabilmektedir. Bu nedenle virüsten korunmak için ek koruyucu tedbirlere ihtiyaç duyulmaktadır (Yücel ve Görmez, 2019).

2.4.7.1. SARS-Cov’un Epidemiyolojisi ve Patogenezi

SARS-CoV enfeksiyonunun ilk vakası 2002 yılının Kasım aylarında Çin’in Foshan kentinde görülmüş olup gribal bir enfeksiyon olarak kayıtlara geçmiştir. Ancak daha sonra semptomu ağır seyreden vakaların solunum yetmezliği sebebiyle hayatlarını kaybetmesi üzerine hastalık şiddetli akut solunum yetersizliği sendromu olarak isimlendirilmiştir. SARS-CoV, genelde hayvanlarda hastalık oluşturmaya rağmen insanlarda da enfeksiyonlara sebep olmaktadır. SARS-CoV’un yarasalardan köken aldığı ve tesadüfen insanları enfekte ettiği tahmin edilmektedir. SARS-CoV’da nezle virüsüne benzer şekilde oldukça bulaşıcı bir RNA virüsüdür. Enfeksiyon, solunum yollarından, vücut sıvılarından veya dışkı ile kontaminasyon sonucunda yayılmaktadır. 2003 yılında dünya çapında %10'luk ölümcül bir oranla küresel enfeksiyona dönüşmüştür. SARS virüsü hızla 28 ülkeye yayılarak 8000’den fazla insanı enfekte etmiştir. Enfekte vakalardan 750’den fazla insan enfeksiyon sebebiyle hayatını kaybetmiştir (Kirtipal, Bharadwaj and Kang, 2020).

SARS-CoV büyük bir genoma sahiptir ve yaklaşık 30 kilobaz uzunluğundadır. Genomun 14 fonksiyonel ORF’a sahip olduğu bilinmektedir. Bunlardan ORF 1a ve ORF 1b replikaz ve yapısal proteinleri, ORF 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8a, 8b ve 9b aksesuar proteinleri kodlamaktadır. ORF-2’de S, ORF-4’te E, ORF-5’te M ve ORF-9’da N olarak bilinen majör yapısal proteinleri kodlamaktadır. Genomun

5'-terminal ucunda yer alan ORF 1a ve ORF 1b, virüs genomunun yaklaşık 21 kilobazlık kısmını kaplamaktadır. Bu bölge genomun replikasyon ve transkripsiyonu aşamalarında önemli görevler üstlenmektedir (**Şekil 1**). SARS-CoV'un uygun bir şekilde replikasyon yaparak çoğalabilmesi için konak hücrelerinde bağışıklık sisteminden kendisini koruması gerekmektedir. Virüs, enfekte ettiği canlının doğal bağışıklık hücrelerinden kaçarak önce nsp1 ile konak hücrenin mRNA'sını olumsuz etkilemekte, daha sonra da nsp3 ile konakçının ubiquitinasyon yolağını değiştirerek hücrenin metabolizmasını ele geçirmektedir. (Cheng et al.2007).

2.4.7.2. SARS-Cov'un Semptomları

SARS'ın tipik klinik görünümü, hızlı solunum bozulmasıyla seyreden viral pnömonidir. Ateş, titreme, kas ağrısı, halsizlik ve öksürük başlıca başvuru semptomları iken, burun akıntısı ve boğaz ağrısı daha az sıklıkla görülmektedir. Genellikle sulu ishalin eşlik ettiği klinik bozulma, hastalığın başlangıcından 1 hafta sonra ortaya çıkmaktadır.

Radyolojik tanı yöntemleri ile yapılan testler, enfeksiyonun erken dönemlerinde normal görüntüler verirken, ilerleyen dönemlerde çekilen akciğer röntgeninde özellikle alt bölgelerin periferi ve subplevral bölgelerinde buzlu cam opasiteleri ve fokal konsolidasyonlar gösterir. Hastaların hematolojik parametleri incelendiğinde lökopeni, lenfositopeni ve trombositopeni dikkat çekerken, kreatin fosfokinaz, laktat dehidrogenaz ve transaminaz seviyelerinin yükselebildiği gözlenmektedir. Hastaların yaklaşık %20-30'unda mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği de gelişmektedir (Cheng et al.2007; Yücel ve Görmez, 2019).

SARS-CoV'un laboratuvar tanısı için enfekte kişilerden alınacak kan örneği ile burun ve boğaz sürüntüleri gerekmektedir. Alınan örnekler hücre kültürüne alınarak virüslerin çoğaltılması ve yaşam döngüsünde yer alan çeşitli viral proteinlerin araştırılması amaçlanmaktadır. Koronavirüslere özgü ORF 1b veya nükleoprotein geni hedef alınarak yapılan revers transkriptaz PCR testleri (RT-PCR), monoklonal antikorlar ya da N proteinine karşı monospesifik poliklonal antikor ile yapılacak antijen testleri teşhis için kullanılan temel testlerdir (Cheng et al.2007).

2.4.7.3. SARS-Cov'un Tedavisi

SARS-CoV'un tedavisi için çok güçlü anti-inflamatuar ve immünsupresif etki gösteren kortikosteroidler kullanılmaktadır. Tedavide birçok DNA ve RNA virüsüne karşı antiviral aktivite gösteren bir nükleozid analogu olan ribavirin kullanılmıştır. Ribavirin, viral replikaz poliproteininin oluşmasını engelleyip RNA replikasyonunu durdurmaktadır. SARS-CoV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan diğer bir ajan ise proteaz inhibitörleridir (Chu, Cheng, Hung, Wong, Chan et al 2004).

SARS-CoV'a karşı genel koruyucu bağışıklığın yanında etkin antivirallerin veya aşılarda geliştirilememesi sebebiyle toplumsal tehlike devam etmiştir. SARS enfeksiyonlarının kontrolünde, özellikle kişiden kişiye bulaşmanın kontrol altına alınamaması sebebiyle karantina önlemleri ile bulaşıcılığın önüne geçilmeye çalışılmıştır (Cheng et al.2007).

2.4.8. MERS-CoV (Ortadoğu Solunum Sendromu- Korona Virüs)

2012 yılı Haziran ayında, Suudi Arabistan'da böbrek yetmezliği ve pnömoni tanısı ile hayatını kaybeden viral pnömonili bir hastada yeni bir koronavirüs tespit edilmiştir. Daha sonra Suudi Arabistan seyahatinden dönen Katar vatandaşı bir hastanın da, çok benzer semptomlarla hayatını kaybettiği tespit edilmiştir. 2012 yılının Nisan ayında, Ürdün'de bir hastanede tespit edilen benzer bir salgında, enfeksiyonlu vakaların saklanmış serumlarında da bu yeni koronavirüsün varlığı tespit edilmiştir. İzole edilen bu yeni virüs, yeni bir beta koronavirüs olup Arap Yarımadasında ortaya çıktığı için otoritelerce Ortadoğu solunum yetmezliği sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) adı verilmiştir (İnal, 2016; Zhou, Yang, Huang, Jiang, and Du, 2019).

MERS-CoV, filogenetik harita içinde incelendiğinde, insanda hastalık yapan diğer beta koronavirüslerden (SARS-CoV, OC43, HKU1) uzak, yarasalarda bulunan koronavirüslere ise daha yakın olduğu tespit edilmiştir. Dünyanın birçok farklı bölgesinde yaşayan yarasalarda, genetik olarak yakın koronavirüsler saptanmışsa da, Arap Yarımadası'nda MERS-CoV'un ara konağının tek hörgüçlü deve olduğu düşünülmüştür (İnal, 2016).

2.4.8.1. MERS-Cov'un Epidemiyolojisi ve Patogenezi

MERS-CoV, SARS-CoV gibi betacoronavirus cinsine aittir. MERS-CoV, yapısal proteinler S, zarf (E), zar (M) ve nükleokapsid (N) ile yapısal olmayan proteinleri (nsp1-16) kodlayan bir genoma sahip, pozitif anlamda, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Açık okuma çerçevelerinden OFR 1a ve Orf 1b ile 3, 4a, 4b, 5 ve 8b gibi çeşitli yardımcı proteinlerden çevrilmiştir (**Şekil 1**).

MERS-CoV enfeksiyonunun patogenezi günümüzde halen tam olarak açıklanamamıştır. DPP4 reseptörü develerde üst solunum yollarında bulunmasına rağmen insanlarda alt solunum yollarında bulunur. Bu virüsün insanlar arasında bulaşmasının az olmasının sebebinin reseptör dağılımındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmüş, patogenezinin açığa kavuşturulması için hayvan çalışmaları yürütülmüştür. Fare ve kobaylar MERS-CoV'a duyarlı değilken, DPP4 reseptörü taşıyacak şekilde üretilen farelerde insan akciğerine benzer semptomlar saptanmıştır (İnal, 2016)

2.4.8.2. MERS-CoV'un Semptomları ve Tanısı

Hastalık, sadece üst solunum yolu semptomları ile hafif seyreden klinik tablodan, ateş ve öksürük ile başlayıp, solunum yetmezliğine kadar ilerleyen geniş bir belirti yelpazesine sahiptir. Hastaneye başvuran enfeksiyonlu kişilerdeki en belirgin semptom, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'dir.

MERS-CoV enfeksiyonu olabileceğinden şüphelenilen hastaların tümüne, tanı kriterleri tekrar değerlendirilerek, tanıyı kesinleştirecek laboratuvar testleri yapılmalıdır. Tanı amaçlı kullanılabilecek başlıca yöntemler seroloji, RT-PCR ve araştırmalarda tercih edilen virüs izolasyonudur (Corman, Müller, Costabel, Timm, Binger et al. 2012).

2.4.8.3. MERS-Cov'un Tedavisi

Diğer koronavirüs enfeksiyonlarında olduğu gibi, MERS-CoV enfeksiyonunun tedavisi için de spesifik önerilen bir antiviral ajan yoktur. Yapılan

çalışmalarda MERS-CoV'un hücre kültürlerinde tip I interferonlar (IFN  ve IFN ) tarafından inhibe edildiği ve nükleozid analoğu olan ribavirinin virüs miktarını azalttığı saptanmıştır. MERS-CoV enfeksiyonu geçirip iyileşen hastalardan alınan nötralizan monoklonal antikorların da yararlı olabileceği düşünülmektedir (Falzarano, Wit, Rasmussen, Feldmann, Okumura et al. 2013).

2.4.9. SARS-CoV-2 (2019-nCoV)

Koronavirüs'lerin insanlarda enfeksiyona yol açan alt tipleri (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV) genellikle soğuk algınlığı benzeri semptomlara neden olan virüslerdir. SARS-CoV, 21. yüzyılın ilk uluslararası sağlık acil durumu olarak 2002 yılında ortaya  ık mış ve yüzlerce insanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur. 2012 yılının Eylül ayında ise daha evvel insan ya da hayvanlarda varlığı saptanmamış olan MERS-CoV, Suudi Arabistan'da tanımlanmış, ancak daha sonra aslında ilk vakaların Nisan 2012'de Ürdün Zarga'daki bir hastanede görüldüğü ortaya  ık mıştır. SARS koronavirüsü ile uzaktan bağlantılı olmasına rağmen, yaşanmış olan SARS tecrübesinden dolayı endişeye sebep olmuştur.

Dünya Sağlık  rg t  (DSÖ)'ne, Aralık 2019'da, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmeye başlanmıştır. Ocak 2020'de, hastalığa sebep olan etkenin, daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir Koronavirüs (2019-nCoV) olduğu belirlenmiştir. Hastalığın adı 2019-nCoV veya Covid-19 olarak kabul edilmiş ancak daha sonra SARS CoV'a yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır (Lu, Zhao, Li, Niu, Yang et al. 2020).

SARS-CoV-2'nin de, SARS-CoV ve MERS-CoV gibi virüslerin de içinde bulunduğu betacoronavir s cinsi içindeki Sarbecovir s alt cinsine ait olduğu tespit edilmiştir (Lu et al. 2020; Guarner, 2020).

2.4.9.1. SARS-CoV-2 Epidemiyolojisi ve Patogenezi

Değişik hayvan türlerinin satıldığı bir toptan balık ve canlı hayvan pazarının bulunduğu Wuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarında, çalışanlar arasında etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarında artış olduğu gözlenmiştir. Salgına sebep olan 2019-nCoV'nin öncelikle yarasalar tarafından taşındığı düşünülmekle birlikte, Huanan deniz ürünleri pazarında satılan başka vahşi hayvanlar yoluyla da insanlara bulaşmış olabileceği akla gelmektedir. Hastalığın inkübasyon süresi genellikle 4-6 gün arasındadır. Ateş, dispne ve radyolojik olarak BT'de buzlu cam olarak tabir edilen bilateral akciğer pnömonik infiltrasyonu ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir. Hastalığın insanlar arasında bulaştığı, özellikle erişkinlerin virüse daha duyarlı olduğu ve hastalığın ciddiyetinin yaşla beraber arttığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabet, kronik akciğer hastalıkları ve kanser gibi komorbiditesi olan kişilerde enfeksiyonun daha şiddetli seyrettiği ve ölümcül olduğu görülmüştür (Morse, Lalonde, Xu and Liu, 2020; Guarner, 2020).

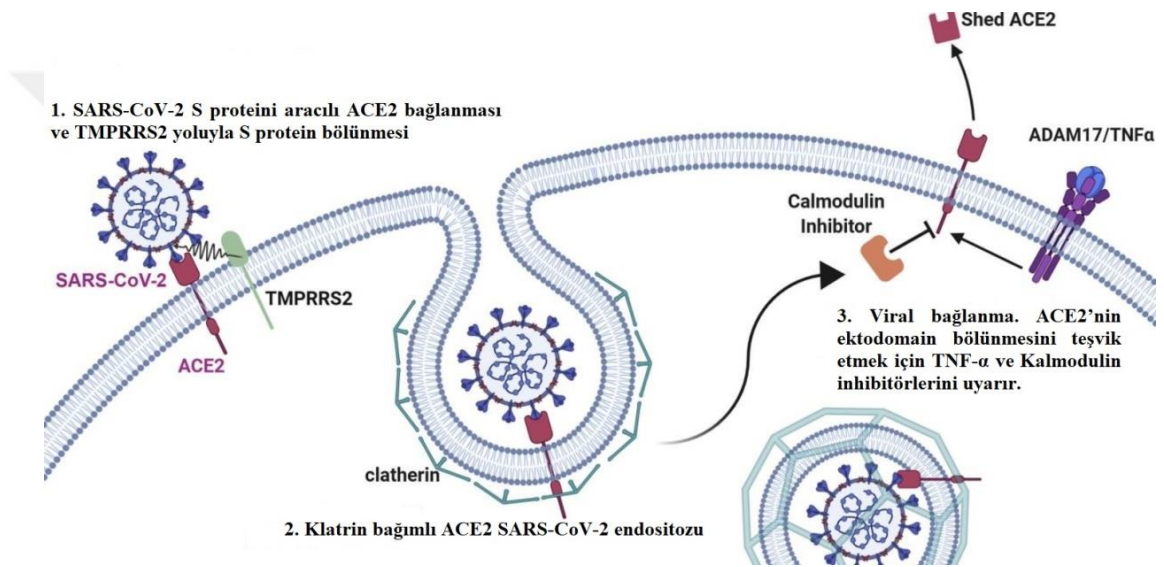
İlk importe vaka 13 Ocak 2020'de Tayland'dan bildirilmiş olan 61 yaşındaki Çinli bir kadındır. Daha sonraları importe vaka bildiren ülkelerin sayısı artmaya ve Şubat ayı sonlarına doğru bulaşın gözlemlendiği ülkeler ortaya çıkmaya başlamıştır. 2020'nin mart ayı başı itibarıyla Çin'de salgının hızı azalırken, İran, Güney Kore ve İtalya'da SARS-CoV-2 vakaları ile enfeksiyona bağlı ölümlerin hızla artmaya başladığı gözlenmiştir. 13 Mayıs 2020 itibarıyla Çin dışında 210'dan fazla ülkede SARS-CoV-2 doğrulanmış vakaları bildirilmiştir. Hastalık, insanlar arasındaki bulaşma özelliği nedeniyle hızla yayılmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu Rehberi, Erişim tarihi: 9 Kasım 2020).

SARS-CoV-2 enfeksiyonun bilinen en yaygın belirtileri, yüksek ateş, öksürük ve nefes darlığıdır. Enfeksiyonu şiddetli geçiren vakalarda, pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, böbrek yetmezliği ve hatta ölüm gelişebilmektedir. Covid-19'un yüksek risk altındaki hastalarda sepsis, akut kardiyak hasar ve kalp yetmezliği ile çoklu organ işlev bozukluğuna yol açan sistemik inflamasyon olarak ortaya çıktığı bilinmektedir. Fatalite hızı SARS-CoV salgınında %10-11, MERS-CoV salgınında %35-50 arasında iken DSÖ'nün Covid-19 raporuna göre fatalite hızının % 3,8 olarak bildirilmiştir (Lu et al. 2020)

Covid-19, şu anda dünya çapında 200'den fazla ülkeyi etkisi altına alan ve 545 milyon kişinin enfekte olduğu bunların yaklaşık 6,3 milyon kişinin öldüğü,

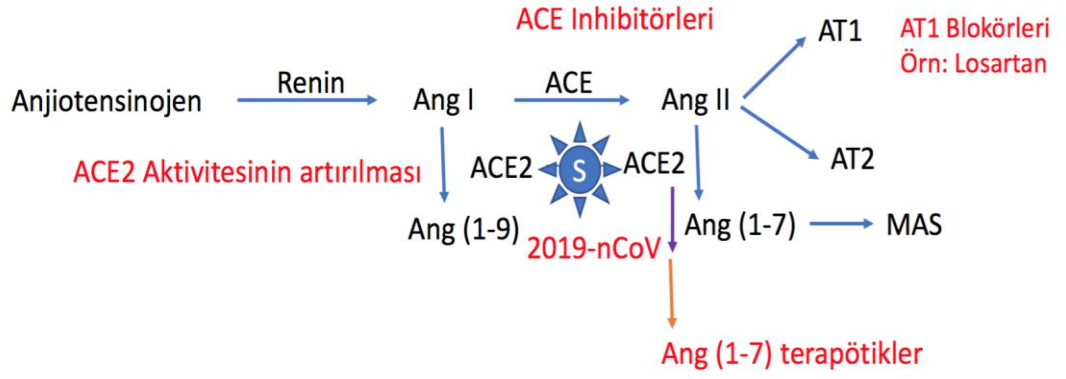
ülkümüzde ise 15 milyon kişinin enfekte olduğu ve yaklaşık 99 bin kişinin öldüğü bir viral salgındır (WHO, Erişim Tarihi: 4 Temmuz 2022).

Daha önce yapılan çalışmalarda SARS-CoV'un, reseptör olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) ve MERS-CoV'un ise dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) reseptörlerini kullanarak insan hücrelerinin içine girdiği bulunmuştur (Şekil 6). Yapılan çalışmalar, SARS-CoV-2'nin reseptör bağlanma alanındaki aminoasit mutasyonlarına rağmen SARS-CoV gibi ACE2 reseptörleri üzerinden hücre içine girdiğini göstermektedir (Lu et al. 2020; Brojakowska, Narula, Shimony and Bander, 2020).



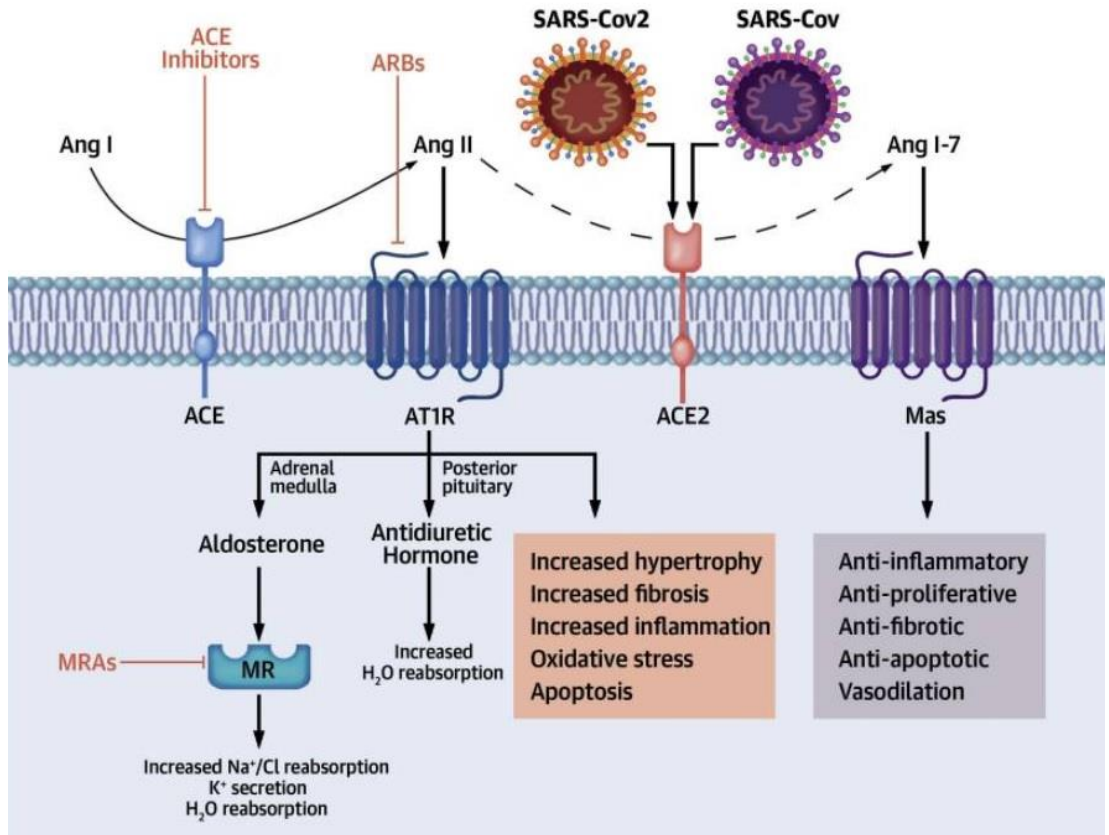
Şekil 6. SARS-CoV-2'nin hücreye giriş mekanizması (Brojakowska et al. 2020)

ACE-2, renin-anjiyotensin sistemindeki (RAS) kan basıncını, sıvı ve elektrolit dengesini ve sistemik vasküler direnci düzenleyen merkezi enzimlerden biridir. Akciğerlerde, lokal pulmoner RAS aktivasyonu, vasküler geçirgenlikte bir artış ve alveolar epitel hücrelerinin değişmesi gibi çoklu mekanizmalar yoluyla akciğer hasarının patogenezi etkileyebilir. Renin, anjiyotensin 1'i (Ang1, bir decapeptid hormonu) üretmek için anjiyotensinojeni ayırır (Şekil 7). Daha sonra anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) Ang1'i anjiyotensin 2'ye dönüştürür (Ang2, bir oktapeptid hormonu). Ang2'de, anjiyotensin 2 tip I (AT1) ve tip II (AT2)'ye ayrılarak vazoaktif etkiler meydana getirir (Wu, 2020).



Şekil 7. Renin-anjiyotensin sistemi dengesi (Wu, 2020).

ACE2, bir ACE homologudur ve ACE'den başlatılan yanıtların dengelenmesinde önemli bir rol oynar. ACE2, Ang-(1-9) üretmek için Ang1'i hidrolize eder (Şekil 8). ACE2 ayrıca Ang2 aracılı etkilerin çoğunu antagonize etmek için G-protein bağlı reseptör MAS'a bağlanan Ang-(1-7) oluşturmak için Ang2'yi hidrolize eder (Wu, 2020).



Şekil 8. SARS-CoV-2 ile Renin-Anjiyotensin Sistemi Etkileşimi (Brojakowska et al. 2020).

Akciğerlerde, RAS aktivitesi sonucu ACE ve Ang2 seviyesi artmaktadır. ACE2 aktivitesi de Ang2/Ang (1-7) seviyelerini dengelemek için artırmaktadır. Yüksek Ang2 seviyeleri vasküler geçirgenlikte ve pulmoner ödemde artışa neden olabilmektedir. 2019-nCoV'un başak proteini, SARS-CoV'nin başak proteini gibi ACE2 ile etkileşmektedir (Kuba, Imai, Rao, Gao, Guo et al. 2005; Wu, 2020).

SARS-CoV-2'nin başak glikoproteini, trimerik başak proteininin membran füzyonunu kolaylaştıran S1 ve S2'ye yapışmasına yol açarak hedef reseptörü tanıyan Reseptör Bağlama Bölgesi (RBD) içermektedir. ACE2 reseptörleri, SARS-CoV-2 başak glikoproteinindeki, aa359-541'deki bazı aminoasit kalıntılarının değişmesi nedeniyle, SARS-CoV'un başak glikoproteininden daha fazla afiniteye sahiptir (Lu et al. 2020)

SARS-CoV-2'nin ACE2'ye bağlanırken başak RBD'si özellikle bu iki bölgede SARS-CoV başak RBD'den önemli ölçüde farklılık göstermesi, SARS-CoV başak RBD için önceden geliştirilmiş antikorların ve terapötik peptitlerin kullanımını da etkisiz hale getirmektedir (Morse et al. 2020).

SARS-CoV-2'nin konakçı hedef hücrelere girişi, sivri glikoproteinin konak hücre reseptörlerine bağlanması ve S proteininin konakçı hücre proteazları tarafından hazırlanmasına bağlıdır. SARS-CoV'a benzer şekilde SARS-CoV-2'nin ekstrapulmoner yayılması, ACE2 reseptörünün yaygın doku ekspresyonu nedeniyle olmaktadır. Virüs, S proteini üzerinden **Şekil 6**'da da gösterildiği gibi ACE2'nin katalitik bölgesine bağlanır, böylece membran füzyonunu harekete geçiren konformasyonel değişiklikler başlar. S proteini, hücre dışı bir proteaz tarafından iki alt birime, S1 ve S2'ye bölünür. S1, ACE2'ye bağlanırken, S2 konakçı yüzeyle ilişkili TMPRSS2 tarafından proteolitik bir yarılmaya uğrayarak daha da bölünür ve aktive edilir. Birlikte bu eylemler, konakçı viral membran füzyonu ve RNA genomunun konakçı hücre sitoplazmasına salımı ile sonuçlanır. İlk olarak, konak çeviri mekanizması, poliproteinlerin ve temel viral proteazların translasyonu için ele geçirilir. Poliproteinler (pp1a ve pp1ab), 3CLpro ve PLpro tarafından 16 yapısal olmayan efektör proteine bölünerek, tam uzunlukta bir negatif RNA ipliği şablonunu sentezleyen RNA'ya bağlı RNA polimeraz ile birlikte replikasyon kompleksini oluşturmalarına izin verir. Yeni sentezlenen yapısal ve yardımcı proteinler daha sonra ER'den Golgi aygıtı aracılığıyla aktarılır, ardından yeni virionlar tomurcuklanan Golgi veziküllerinde toplanır. Son olarak, olgun SARS-CoV-2 virionları ekzositoz edilir ve enfeksiyon döngüsünü tekrarlamak için konakçı

hücreden çevreye salınır (Hoffmann, Kleine-Weber, Schroeder, Krüger, Herrler et al. 2020; Naqvi, Fatima, Mohammad, Fatima, Singh et al. 2020).

SARS-CoV-2'nin, akciğer tip-2 endotel hücrelerindeki ACE2 reseptörlerine bağlanması, ACE/ACE2 ve Ang2/Ang (1-7) arasındaki fizyolojik dengenin bozulmasına sebep olarak yüksek seviyelerde Ang2 oluşmasına sebep olmaktadır. Bu sonuç, enflamasyonu tetikleyerek akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) bağlı solunum yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. Akciğer hasarının tedavisi için etkili bir ilaç yoktur. Bu da hastalarda genellikle ölümcül akciğer yetmezliğine yol açabilir. ACE2 fonksiyonunu telafi etmek ve ACE/ACE2 fonksiyonunun dengelenmesi, virüs kaynaklı şiddetli akciğer hasarını hafifletmenin bir yolu olarak düşünülmektedir (Imai, Kuba, Rao, Huan, Guo et al. 2005; Wu, 2020).

ACE2, yetişkin bir insanın akciğerinde viral bir rezervuar olarak işlev gören alveoler epitelyum tip 2 hücrelerinden eksprese edilir. Bu hücreler yüzey gerilimini azaltarak alveollerin çökmesini engelleyen sürfaktan üretir ve bu nedenle akciğerin gaz değişim fonksiyonu için hayati öneme sahiptir. Bu hücrelere zarar verilmesi, SARS-CoV-2 hastalarında görülen ciddi akciğer hasarını açıklamaktadır. ACE2 kalp, kan damarları, böbrekler ve bağırsak da dahil olmak üzere çoklu ekstrapulmoner dokulardan eksprese edilmektedir. Bu organlardaki ACE2 doku dağılımı, hastalarda gözlenen multiorgan disfonksiyonunu açıklamaktadır (Pushpakom et al. 2019)

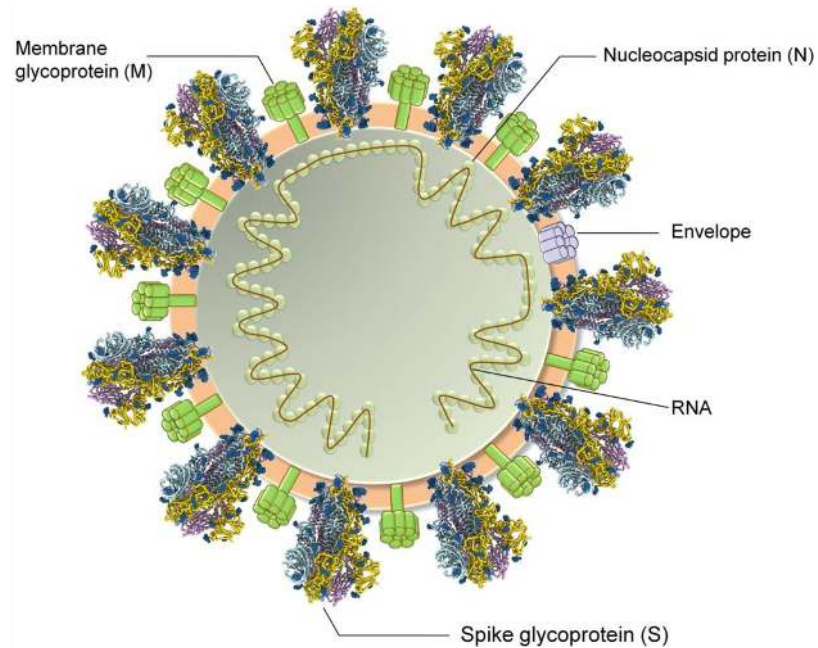
Başak glikoproteinlerinin ACE2 reseptörüne bağlanması, virüse karşı geliştirilebilecek ilaç hedefi olarak düşünülmektedir. İlaç adayları, başak glikoproteinlerinin reseptör bağlanma alanına engel olmayı hedefleyebilir. ACE2 ligand bağlanma tarafı, başak glikoproteininin trimerik yapısının yarılmasında rol oynayan proteaz alanı olarak kabul edilir. Virüs enfeksiyonunun önlenmesinde bu reseptörü inhibe etmek, virüs enfeksiyonundan korunmayı sağlayabilmektedir (Lu et al. 2020)

Bu patojenik mekanizmanın önlenmesi için düşünülen birkaç potansiyel ilaç geliştirme yaklaşımı bulunmaktadır. Bunlardan ilki ACE2 ekspresyonunu arttırmak ve virüs kaynaklı ACE2 eksikliğinin üstesinden gelmek için rekombinant ACE2 proteininin doğrudan akciğer dokularına enjeksiyonu olabilir. Ek olarak, reseptör MAS'ı aktive etmek ve Ang2'nin aktivitelerine karşı koymak için terapötik Ang (1-7) heptapeptid verilebilir (Imai, Kuba and Penninger, 2008).

2.4.9.2. SARS-CoV-2 Genom Yapısı

SARS-CoV-2'nin genomu, tek sarmallı bir pozitif duyarlı RNA'dan oluşmaktadır. SARS-CoV-2'nin genomu 26 ila 32 kb arasındadır. 30.000 nükleotid içerir ve 12 fonksiyonel açık okuma çerçevesinden (ORF'ler) oluşur. ORF'lerin genetik düzenlemesi SARS-CoV ve MERS-CoV'ye oldukça benzer. ORF'ler replikaz ve proteaz (1a-1b) ve tipik bir 5'-3' görünüm sırasını izleyen majör S, E, M ve N proteinleri olarak düzenlenir ve majör ilaç veya aşı hedefleri olarak kabul edilir (Şekil 9). Bu gen ürünleri, konakçı hücrelerde viral giriş, füzyon ve hayatta kalmada önemli roller oynamaktadır (Kumar et al. 2020)

SARS-CoV-2'nin tüm genomu, birçok yapısal ve yapısal olmayan protein için poliproteini kodlar. Viral genomun nükleotid içeriği esas olarak yapısal olmayan iki protein ORF1a ve ORF1ab tarafından tutulur ve ardından yapısal proteinler gelir. Poliproteinler (pp1a ve pp1ab), ORF 1a ve 1b tarafından kodlanır, burada poliprotein pp1ab, gen 1b'nin ribozomal çerçeve kaydırma mekanizması tarafından kodlanır. Bu poliproteinler ayrıca viral olarak kodlanmış proteinazlar tarafından işlenir ve aynı aileye ait tüm koronavirüslerde iyi korunan 16 yapısal olmayan protein üretir.



Şekil 9. SARS CoV-2 Yapısı (Kumar et al. 2020)

2.4.9.3. SARS-CoV-2 Semptomları

SARS-CoV-2, akciğer parankimini istila ederek akciğerlerde şiddetli interstisyel inflamasyona neden olmaktadır. Bu, akciğerlerde buzlu cam opasitesi olarak bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde tespit edilebilmektedir. Bu lezyon başlangıçta tek bir lobu içermekle birlikte daha sonra birden fazla akciğer lobuna genişlemektedir. COVID-19 ile enfekte hastalardan elde edilen akciğer biyopsi örneklerinin histolojik değerlendirmesi, ARDS göstergesi olan yaygın alveolar hasar, hücresel fibromiksoid eksüdalar, hiyalin membran oluşumu ve pnömositlerin dökülmesini ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca, SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların sıklıkla lökosit anormallikleri olan veya olmayan lenfositopeni olduğu da tespit edilmiştir. Lenfositopeni derecesi, hastalık şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği için hastalığın prognozu hakkında fikir vermektedir. Hamile kadınların COVID-19 ile enfekte olma riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Koronavirüsler, fetüs için intrauterin büyüme kısıtlaması, spontan düşük, erken doğum ve perinatal ölüm gibi olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir. Albümin, laktat dehidrojenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, koagülasyon parametreleri (PT, fibrojen, D-dimer), lenfositler ve nötrofiller gibi kan biyokimya değerleri, hastalığın tanısına destek olmanın yanında tedavi izlemi ve klinik gidişatın değerlendirilmesinde fikir verebilmektedir. COVID-19 sırasında hastalar lökositoz, lenfopeni ile birlikte lökopeni, hipoalbüminemi, laktat dehidrojenaz, aspartat transaminaz, alanin aminotransferaz, bilirubin ve özellikle D-dimer artışı göstermektedir. Başta yüksek tansiyon ve diyabet olmak üzere birincil kronik hastalıkları olan orta yaşlı ve yaşlı hastaların solunum yetmezliğine daha yatkın oldukları ve bu nedenle prognozlarının daha kötü olduğu tespit edilmiştir. Erken evrelerde solunum desteği sağlanması, hastalık prognozunda iyileşmeyi de beraberinde getirmektedir (Dhama et al. 2020)

COVID-19'daki ARDS, abartılı bağışıklık tepkisi ve çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanan sitokin fırtınalarının ortaya çıkmasından kaynaklanmaktadır. Sitokin fırtınası aşırı aktive edilmiş ve anormal konak immün yanıtın, konağın viral partikülleri hedef almak yerine kendi hücrelerine ve dokularına saldırmasıyla gerçekleşmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve bunun sonucunda ortaya çıkan aşırı inflamatuvar reaksiyonlar, akciğer hasarına, oksijen saturasyonunun azalmasına ve yaygın doku hasarına neden olabilen ARDS'ye yol açarak, hastalarda çoklu organ yetmezliğine, olumsuz prognoza ve ani ölüme neden olmaktadır. Artan

sitokin seviyeleri, makrofajlar, nötrofiller ve T-hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin, dolaşımdan enfeksiyon bölgesine doğru toplanmasını sağlar. Bu süreç, endotelial hücre-hücre etkileşimlerini destabilize ederek, akciğer hasarına ve ciddi ARDS'ye neden olarak önemli bir ölüm nedeni olan düşük oksijen doygunluğu seviyelerine yol açmaktadır (Mishra and Tripathi, 2021).

2.4.9.4. SARS-CoV-2 Tedavisi

Koronavirüs tedavisi ve aşısı geliştirmek için yapılan çalışmalar kapsamında salgının başlarında virüslü kişiler üzerinde bazı antiviral ilaçlar denenmiştir. Halen Ebola virüsü enfeksiyonunu tedavi etmek için klinik deneme altında olan nükleozit analogu bazlı bir ilaç olan Remdesivir'in (**Şekil 10**) *in vitro* SARS-CoV-2 enfeksiyonunu RNA polimeraz enzimini bloke ederek etki ettiği gösterilmiştir. Ek olarak ülkemizde de tedavi protokolünde yer alan influenza virüsü enfeksiyonunu tedavi etmek için tasarlanmış olan ve bir RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörü türü olan nükleozit analogu Favipiravir'in (**Şekil 10**), SARS-CoV-2'ye karşı antiviral aktivite sergilediği bulunmuştur. Kolorokin, özellikle hidroksiklorokin kullanımının, salgının başında antiinflamatuvar özelliğinin yanında hücresel reseptörlerin glikosilasyonuna müdahale ederek SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı etkili olduğu düşünülmüştür. Tosilizumab'ın akciğerlerdeki inflamatuvar yanıtları modüle etmedeki potansiyel rolleri sebebiyle sitokin fırtınasını baskılamak için tedavide önerilmektedir (Furuta, Komeno and Nakamura, 2017; Wu, 2020; Naqvi et al. 2020).

Salgının başlarında remdesivir ve hidroksiklorokin kullanımı COVID-19 tedavisi için oldukça yaygın olmasına rağmen artan klinik çalışma ile bu iki ilacın bu hastalığa karşı istatistiksel olarak anlamlı etki göstermediği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. FDA, COVID-19'u tedavi etmek için hidroksiklorokin/klorokinin acil kullanımını iptal etmiştir (Wang, Zhang, Du, Du, Zhao et al 2020; Mishra and Tripathi, 2021)

SARS-CoV-2 enfeksiyonunu kontrol etmeye yönelik yürütülen çalışmalarda, bu yeni virüsün bilinmeyen doğası nedeniyle MERS ve SARS'a karşı yürütülmüş olan stratejiler kullanılmaktadır. Hali hazırda, hastanelere kabul edilen ciddi şekilde etkilenmiş SARS-CoV-2 hastalarının ana tedavisi mekanik ventilasyon, yoğun bakım

ünitesine kabul, semptomatik ve destekleyici tedavileri içermektedir (Dhama et al. 2020)

Oseltamivir, asiklovir, gansiklovir ve ribavirin gibi rutin olarak kullanılan birkaç antiviral ilaç sınıfının, COVID-19 üzerinde herhangi bir etkisi yoktur ve bu nedenle önerilmemektedir (Lim, Jeon, Shin, Kim, Seong et al. 2020).

T-705 olarak da bilinen Favipiravir, 2002 yılında influenza virüsü replikasyonunun bir inhibitörü olarak geliştirilmiştir. Favipiravir, viral RdRp'yi hedefleyen influenza virüsü, rinovirüs ve respiratuar sinsityal virüs dahil birçok RNA virüsüne karşı geniş spektrumlu aktivite gösteren antiviral bir ilaçtır. Favipiravir, hücresel bir enzim olan insan hipoksantin guanin fosforibosiltransferaz (HGPRT) tarafından favipiravir-ribofuranosil 5'-trifosfat aktif formuna dönüştürülen bir purin nükleozid analog öncüsüdür. Aktif trifosfat daha sonra büyüyen RNA zincirine dahil olarak, influenza viral RNA replikasyonunu bozar. Favipiravirin, memeli hücrelerine sitotoksikite olmaksızın virüs RNA sentezini yavaşlatma, zincir sonlandırmayı başlatma ve ölümcül mutajenezi artırmak da dahil olmak üzere bir mekanizma kombinasyonu yoluyla antiviral aktivitesini sergilediği bulunmuştur (Ghasemnejad-Berenji and Pashapour, 2021).

SARS-CoV-2 ile SARS-CoV'un genom diziliminin %75-80 aynı olması, SARS ve MERS tedavisi için mevcut olan favipiravirin, COVID-19 enfeksiyonunda da kullanımı düşündürmüştür. Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV-2 enfeksiyonunu etkili bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Favipiravirin, oral uygulanmasından sonra kırmızı kan hücresi üretiminin azalması, aspartat aminotransferaz gibi karaciğer fonksiyon parametrelerinde artışlar, alkalın fosfataz, alanin aminotransferaz ve toplam bilirubin düzeyinin yükselmesi gibi yan etkileri mevcuttur. COVID-19 ile ilgili olarak etkin bir tedavi sağlamak, mortaliteyi azaltmak ve erken taburculuğu sağlamak için çok önemli bir antiviral olmasına rağmen, COVID-19 tedavisinde bu antiviral nükleosidin etkinliğinin ve güvenliğinin değerlendirilmesi adına daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Favipiravir salgının başladığı 2020 yılının mart ayında Çin'de kullanılan ilk anti-COVID 19 ilacı olarak onay almıştır (Ghasemnejad-Berenji and Pashapour, 2021)

COVID-19 tedavisinde kullanılan ve en umut verici antiviral ilaçlardan biri olan Remdesivir, tek sarmallı RNA virüsleri (SARS, MERS ve Ebola gibi) için etkinliği olan yeniden amaçlanmış geniş spektrumlu bir antiviral ilaçtır. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü (NIAID)

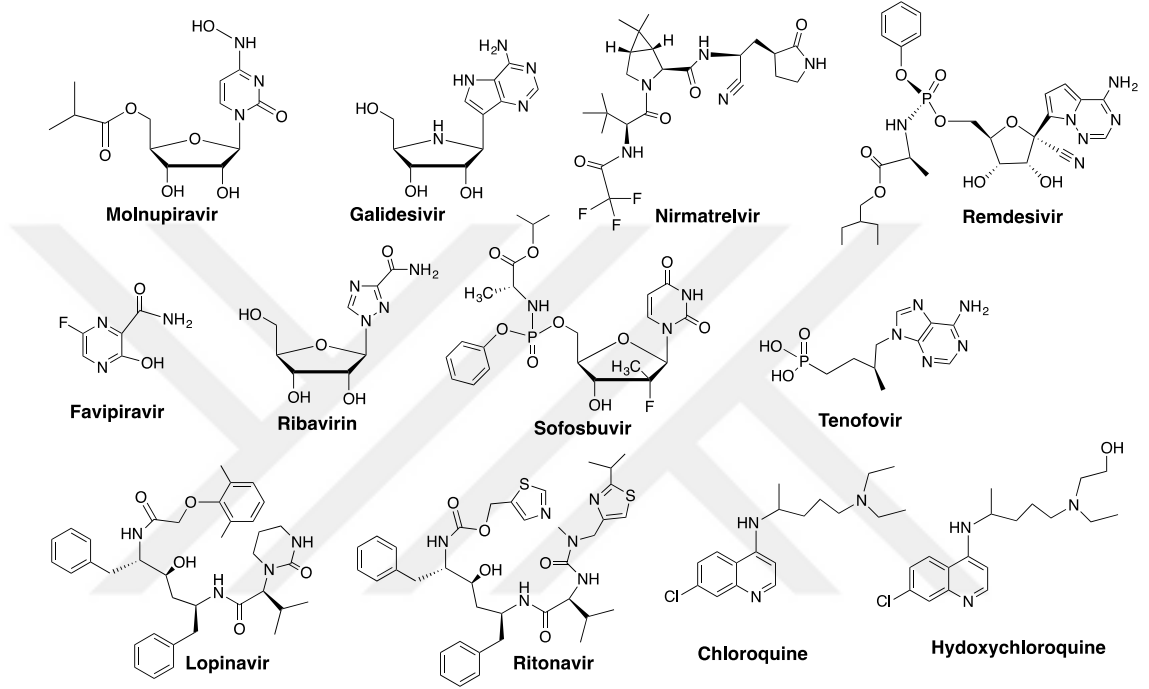
tarafından yürütülen çalışmalar neticesinde, kullanımına önce 1 Mayıs 2020 tarihinde acil kullanım izni verilmiş daha sonra 22 Ekim 2020 tarihinde tam onay verilmiştir. Remdesivir bir adenosin nükleozid analogu ön ilacıdır ve yeni sentezlenmiş viral RNA ipliğine entegre olarak virüsün RdRp enzim aktivitesini inhibe eder. Bu şekilde viral RNA'nın zincir sonlandırmasını geciktirerek RNA'nın replikasyonunu ve sentezini inhibe etmektedir. Önce alanin metabolitine, ardından nükleozid analoguna ve son olarak aktif metabolit olan nükleozit trifosfat formuna metabolize olur. Aktif metabolit ATP'nin bir analogu gibi davranarak RdRp yoluyla SARS-CoV'nin RNA'sına dahil edilmek üzere endojen ATP substratı ile rekabet eder. Bu da zincir sonlandırmasına ve viral replikasyonun inhibisyonuna yol açmaktadır. Remdesivir, karaciğerden ilk geçiş metabolizmasına uğraması sebebiyle oral kullanım için uygun değildir (Aleissa, Silverman, Paredes Acosta, Nutt, Richterman et al. 2020).

Lopinavir ve ritonavir de SARS-CoV-2 enfeksiyonu tedavisinde salgının başlarında kullanılan diğer ajanlardandır. HIV tedavisi için kullanılan bir kombinasyon tedavisi olan lopinavir ve ritonavir (**Şekil 10**) proteaz inhibitörleridir ve bu nedenle SARS-CoV-2'nin 3CLpro enzimini inhibe ettiği düşünülmüştür. İlaçlar, *in vitro* ve *in vivo* hayvan deneylerinde SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonuna karşı etkili bulunmasına rağmen hastanede yatan yetişkin hastalarda yapılan randomize, kontrollü, çalışmalarda şiddetli COVID-19'u tedavi etmek için yararlı oldukları tespit edilememiştir (Mishra, and Tripathi, 2021)

Molnupiravir, bir RdRp inhibitörü ve influenza gibi RNA virüsü enfeksiyonlarının tedavisinde yararlı olduğu gösterilen ribonükleozid analogu β -d-N4-hidroksisitidin (NHC) için bir ön ilaçtır (**Şekil 10**). Molnupiravir plazmada hızla NHC'ye ve daha sonra konakçı hücre kinazları tarafından aktif 5'-trifosfat formuna dönüştürülür. Aktif 5'-trifosfat, viral olarak kodlanmış RdRp için rekabetçi bir substrat olarak viral RNA'ya dahil olur ve her viral replikasyon döngüsü ile artan hataların birikmesi yoluyla bir antiviral etkinlik gösterir. Yapılan çalışmalar, Molnupiravir'in sağlıklı gönüllülerde yapılan ilk insan faz 1 denemesinde güvenli ve iyi tolere edildiğini göstermiştir. Molnupiravir ile oral tedavi uygulanan COVID-19 hastaları için yapılan faz 3 klinik çalışmalarında, enfeksiyonu önlemede önemli klinik faydalar görülmüştür. COVID-19 enfeksiyonu tedavisi için onaylanmış ilk oral antiviral ajandır (Fischer, Eron, Holman, Cohen, Fang et al 2022).

Yapılan çalışmalar sonucunda FDA, 22 Aralık 2021 tarihinde COVID-19 enfeksiyonu tedavisi için başka bir oral antiviral olan Nirmatrelvir/ritonavir

kombinasyonuna acil kullanımına izin vermiştir. Nirmatrelvir, SARS-CoV-2'nin ana proteazını (3CL pro) inhibe eden proteaz inhibitörüdür (**Şekil 10**). Yapılan çalışmalarda Nirmatrelvir/ritonavir ile tedavi edilen COVID-19 hastalarının hastaneye yatış veya ölüm riskinde %89'luk bir azalma olduğu bildirilmiştir. 22 Aralık 2021'de FDA, oral antiviral ilaç olan Nirmatrelvir/ritonavir kombinasyonu için şiddetli COVID-19'a ilerleme riski yüksek olan hafif ve orta şiddette COVID-19'lu yetişkin ve çocuklar için acil kullanım izni vermiştir (Li et al. 2022).



Şekil 10. SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının tedavisi için tanımlanan ilaçlar

Araştırmacıların COVID-19'a etkili anti-viral ilaç bulmak için sürekli uğraşmalarına rağmen, bu konuda henüz spesifik etkili başarı kazanılamamıştır. COVID-19 pandemisiyle ilgili etkili bir tedavi bulunana kadar koruyucu önlem olarak aşılar kullanılmaya başlanmıştır. Klinik deneylerde olan COVID-19 aşı adaylarının yanı sıra ülkemizde de kullanılan erken dönemde faz 3 çalışmalarına başlamış olan beş aşı, inaktif, viral vektör ve mRNA aşıları olarak üç farklı yöntemle üretilmektedir.

Sinovac firması tarafından üretilen Coronovac aşısı inaktif aşı, Gamaleya Araştırma Enstitüsü'nün Sputnik V'si ile Oxford Üniversitesi ve AstraZeneca'nın AZA-1222'si viral vektör aşı ve Moderna'nın mRNA-1273'ü ile Pfizer&BioNTech'in BNT162'si mRNA aşısı olarak kullanılmaktadır (Mishra, and Tripathi, 2021)

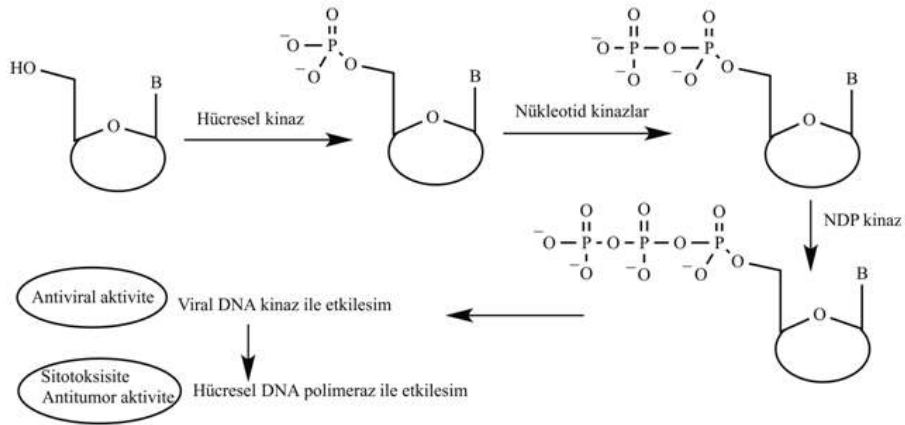
Ocak 2020'den bu yana, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı Covid pandemisi, küresel sağlık kaynaklarına artan bir yük getirmekle birlikte, morbidite üzerinde ortaya çıkan uzun vadeli etkilerle lme neden olmaya devam etmektedir. SARS-CoV-2 virüsünün yapısı, patogenezi ve genotip analizinin anlaşılmaması, aşı ve enfeksiyon srveyans programlarıyla sonuçlanmış olsa da, bu yeni patojenle ilgili bilinmezlikler hala mevcuttur. SARS-CoV-2'nin kökeninin hala belirlenememiş olması, dolaşımdaki yeni viral varyantların virülans ve mevcut aşıların bu ortaya çıkan varyantlara karşı etkinliğinin bilinmemesi bu belirsizliklerin başıhcalarıdır. Spike (S) proteininde yeni mutasyonlara sahip SARS-CoV-2 varyantları, nötralize edici antikorlara ve aşılar karşı duyarlılığı azaltarak virüsün bulaşıcılığını artırabilir ve yeniden enfeksiyonlara sebep olabilir. Aralık 2020'den itibaren, Dünya Sağlık rgt'nün açıkladığı bilgiye göre, endiőe verici varyant (VOC), alfa varyant B.1.1.7, beta varyant B.1.351, gama varyant P.1, delta varyant B.1.617.2 ve 26 Kasım 2021'de, omikron varyantı olan B.1.1.529'u tespit edilmiştir. Omikron varyantı, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE2) aracılık ettiği viral hücre etkileşimlerinde yer alan reseptör bağlama alanının da bulunduğu viral S proteinindeki amino asitlerde 30'dan fazla mutasyona sahip olması sebebiyle hızlı yayılmaktadır. SARS-CoV-2'nin omikron varyantındaki S protein mutasyonlarının sayısı, mevcut aşıların etkilerinden olası bağışıklık kaçışına ilişkin endiőeleri artırmaktadır (Parums, 2022).

İlk Omicron dalgasına BA.1 suşu neden olmuştur. Daha sonraki süreçte bir dizi Omicron alt dizisi tanımlanmıştır. BA.2 ve BA.3 yaklaşık aynı zamanda rapor edilmiş olmasına rağmen BA.2 suşu küresel olarak baskın hale gelmiştir. Nisan 2022'nin başlarında Güney Afrika'dan BA.4 ve BA.5 olarak iki yeni omicron suşu bildirilmiştir. Her iki suş ta özdeş S dizisine sahiptir ve BA.2 suşundan evrimleşmiştir. BA.4 ve BA.5 suşlarının ACE2'ye afinitesinin nceki Omicron suşlarından daha yüksek olması yeni suşların bulaşıcılıklarını artırmaktadır (Tuekprakhon, Nutalai, Djokaite-Guraliuc, Zhou, Ginn et al. 2022)

2.5. Antiviral İlaçlar ve Etki Mekanizmaları

Antiviral ilaçların etki mekanizması, viral DNA sentezi inhibisyonunu takiben trifosfata dönüştürülmesi ile gerçekleşir. Nükleozit analogları, viral

replikasyon inhibitörleri olarak genellikle viral polimeraz ile trifosfatları şeklinde etkileşime girerek etki gösterirler. Nükleik asitlerin yapısal üniteleri olan nükleosit trifosfatlar (NTP'ler), NTP'lerin polimerleşmesini sağlayan polimeraz enzimlerinin substratlarıdır. Nükleositlerin kinazlar ve polimerazlar ile etkileşime girmesinde rol oynayan yapısal özellikleri potent anti-viral nükleosit tasarımıyla önemli etkiye sahiptir (**Şekil 11**). Nükleosit'in 5'-hidroksimetil grubu ve baz bölgesi kinazlar ile ve DNA yöresi üzerinde bulunan nükleositler ile etkileşir. Nükleosit'in şeker bölgesi, baz yöresi ve hidroksimetil grubunu birleştiren bir alan olarak düşünülebilir. Bu nedenle şeker bölgesindeki modifikasyon biyolojik olarak etkili bileşikler tasarlamak için önemlidir. Günümüzde, 100'den fazla antiviral ajan veya bunların kombinasyonları, 9 insan viral enfeksiyon hastalığını tedavi etmek için onaylanmıştır: HIV, HCV, influenza virüsü, RSV, HSV, HCMV, VZV, HBV ve variola virüsü (insan çiçek hastalığı). Antiviral ajanlar kimyasal yapılarına, ilaç hedeflerine veya etki mekanizmalarına göre sınıflandırılırlar. Örneğin, çoğu antiviral ajan, viral replikasyonu bloke etmek için viral enzimleri veya viral girişi önlemek için viral yüzey proteinlerini hedefler. Etki mekanizmalarına bağlı olarak, nükleosid analogları, yeni oluşan viral DNA zincirinin sonlanmasına neden olmak için doğal olarak oluşan nükleositlere benzeyen etkili viral polimeraz inhibitörleridir, proteaz inhibitörleri ise proteaz substrat peptitleri ile rekabet ederek proteolitik olarak etkilerler. Virüsleri doğrudan hedef alan antiviral ilaçlar, virüs tutunma inhibitörleri, virüs girişi inhibitörleri, kaplanmayı engelleyen (uncoated) inhibitörler, polimeraz inhibitörleri, proteaz inhibitörleri, nükleosit inhibitörleri, nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri ve integras inhibitörlerinden oluşmaktadır (Kausar, Khan, Mujeeb Ur Rehman, Akram, Riaz et al. 2021).



Şekil 11. Nükleozit analoglarının genel etki mekanizması

2.6. İlaçların Yeniden Amaçlandırılması (Drug Repurposing)

Yeni kimyasal bileşiklerin bulunması için araştırma geliştirmeye ayrılan bütçenin fazla olması, pazara sunulan kimyasalın sınırlı bir patent ömrünün olması ve jeneriğinin çıkararak rekabet oluşturması, ilaç firmalarını yeni arayışlara yöneltmiştir. Bunlardan biri de ilaçların yeniden amaçlandırılmasıdır (Andronis, Sharma, Virvilis, Deftereos and Persidis, 2011).

İlaçların yeniden amaçlandırılması, mevcut ilaçlar için yeni uygulamaların daha düşük maliyetle ve daha kısa sürede tanımlanmasını içerir. Mevcutta pazarlanmakta olan veya terk edilmiş bir ilaç ile Faz II denemesinden sonra etkinlik eksikliği nedeniyle veya tamamen iş perspektifinden rafa kaldırılan bir ilaç adayı da bu amaç için değerlendirilebilir. Araştırma aşamasındaki ya da piyasadan kaldırılmış ilaçların orijinal tıbbi endikasyonu kapsamı dışındaki yeni kullanım amaçlarının belirlenmesi için kullanılan bir stratejidir. Bu yöntem, bilinen güvenlik profillerine sahip ilaçları yeni hasta popülasyonları için kullanılabilir duruma getirme potansiyeline sahip olması nedeniyle, bilinen bir endikasyon için yeni bir ilacın baştan geliştirilmesine göre çeşitli avantajlar sunmaktadır. İlaçların yeniden yapılandırılması geleneksel ilaç geliştirmenin klinik öncesi ve klinik çalışmalardaki başarısızlık riskini azalttığı için önemli avantaj sağlamaktadır. İlaçların yeniden kullanımı da klinik öncesi ve erken evre klinik çalışmaların tekrarlanması gerekmediği için geleneksel ilaç gelişiminden önemli ölçüde daha etkili ve düşük maliyetlidir. İn vitro ve in vivo tarama, kimyasal optimizasyon, toksikolojik ve erken klinik çalışmalar zaten birçok durumda tamamlanmıştır ve bu nedenle atlanabilir (Ashburn and Thor, 2004; Cha et al 2018; Pushpakom et al. 2019).

Tarihsel olarak, bir ilacın yeniden amaçlandırılması büyük oranda tesadüfen olmuştur. Bir ilacın hedef dışı etkisi ya da yeni fark edilmiş bir hedef etkisine sahip olduğu tespit edildiğinde, o ilaç ticari suistimal ile ileriye götürülmüştür. Aslına bakıldığında en başarılı ilaç yeniden amaçlandırılması örnekleri sistematik bir yöntem içermemektedir. Sildenafil sitrat'ın geçmiş klinik deneyime dayanarak erektil disfonksiyon için yeniden amaçlandırılması ve talidomid'in eritema nodosum leprosum ve multipl miyeloma için yeniden amaçlandırılması şans eseri bulunmuştur. Sildenafil ilk olarak antihipertansif bir ilaç olarak geliştirilmiş ancak Pfizer tarafından erektil disfonksiyonun tedavisi için piyasaya sunulmuştur. Yeniden amaçlandırıldığında 2012 yılında erektil disfonksiyon ilaç pazarında dünya genelinde

2.05 milyar dolar satış ve %47 pay ile pazar lideri olmuştur. Talidomid, ilk olarak 1957 yılında bazı ülkelerde sedatif olarak pazara sunulmuş ve hamileliğinin ilk üç aylık döneminde ilacı almış olan annelerden doğan çocuklarda görülen şiddetli iskelet doğum kusurları (fokomeli) nedeniyle 4 yıl içerisinde piyasadan geri çekilmiştir. Fakat şans eseri plazma hücrelerinin kontrol dışı çoğalmasından kaynaklanan multipl miyeloma tedavisi için etkili olduğu bulunmuştur. Multipl miyelomadan bu yana önemli bir ticari başarı elde etmiş ve aynı zamanda 2017 yılında 8,2 milyar dolarlık küresel satışı olan lenalidomid gibi daha başarılı türevlerin geliştirilmesine ve onaylanmasına öncülük etmiştir (Ashburn and Thor, 2004; Cha et al 2018; Pushpakom et al. 2019).

Başarılı yeniden amaçlandırılan ilaç örnekleri, geleneksel ilaç keşiflerinin artan yüksek maliyetleri ve başarısızlıkları ile yeni veri ve teknolojilerin ortaya çıkmasıyla birlikte, ilaçların yeniden amaçlandırılması için yeni alanların önemini ortaya koymuştur. Tarihsel olarak istemeden, şans eseri veya sınırlı araştırma çabaları şimdi yerini, pazarlanan ilaçlar için yeni terapötik kullanım alanlarının araştırılması ve geliştirme aşamasındaki ilaçların sistematik, yüksek verimli ve rasyonel arayışı ile değiştirmektedir (Cha et al 2018).

2.6.1. İlaçların Yeniden Amaçlandırılması İçin Kullanılan Yaklaşımlar

Tipik olarak, bir ilacın yeniden amaçlandırma stratejisi, aday ilacı geliştirme yolunda daha ileri götürmeden önce üç adımdan oluşur. Amaçlanan bir endikasyon için bir aday molekülün tanımlanması (hipotez oluşturma), preklinik modellerde ilaç etkisinin mekanik değerlendirmesi ve Faz II klinik çalışmalarında etkinliğin değerlendirilmesi (orijinal endikasyonun bir parçası olarak yapılan Faz I çalışmalarından yeterli güvenilirlik verilerinin olduğu varsayılarak). Bu üç adımdan birincisi olan, amaçlanan endikasyon için güvenli olan doğru ilacın belirlenmesi kritik bir öneme sahiptir ve bir hipotez oluşturma için modern yaklaşımların en yararlı olabileceği kısımdır. Bu sistematik yaklaşımlar, her ikisi de giderek daha sinerjik olarak kullanılan, hesaplamalı ve deneysel yaklaşımlara ayrılabilir. Hesaplamalı yaklaşımlar büyük ölçüde veriye dayalıdır ve herhangi bir türden verinin (gen ifadesi, kimyasal yapı veya elektronik sağlık kayıtları gibi) sistematik analizini içermektedir. Daha sonra yeniden amaçlandırma hipotezlerinin

formülasyonuna öncülük edebilecek herhangi bir türdeki verilerin sistematik analizini içermektedir (Pushpakom et al. 2019).

Hesaplamalı yaklaşımlardan olan imza eşleştirmesi, bir ilacın benzersiz özelliklerinin veya imzasının başka bir ilacın, hastalığın veya klinik fenotipininki ile karşılaştırmasına dayanır. İlaç-hastalık karşılaştırmalarını (ilaç-hastalık benzerliğini tahmin ederek) ve ilaç-ilaç karşılaştırmalarını (ilaç-ilaç benzerliği) yapabilmek için transkriptomik imza eşleştirmesi kullanılabilir. İlk durumda, belirli bir ilacın transkriptomik imzası, bir hücre veya doku gibi biyolojik materyalin gen ekspresyon profilinin ilaçla tedaviden önce ve sonra karşılaştırılmasıyla elde edilir. Elde edilen diferansiyel gen ekspresyonu imzası (ilacın moleküler imzası), benzer bir şekilde hastalıklara karşı sağlıklı koşulların diferansiyel ekspresyon analizi ile elde edilen hastalık-iliski ekspresyon profili ile karşılaştırılır. İlacın gen ekspresyonu imzası ve hastalığınki arasındaki negatif korelasyonun kapsamı (yani, hastalıkta yukarı regüle edilen genler ilaç ile aşağı regüle edilir ya da bunun tam tersi) ilacın hastalık üzerinde potansiyel bir etkisinin olup olmayacağı hakkında çıkarım yapılabilmesine imkan verir (Iorio, Rittman, Ge, Menden and Saez-Rodriguez, 2013).

Bu hesaplamalı yaklaşım, bir ilacın belirli bir hastalık fenotipine ait bir grup genin ekspresyonunu tersine çevirebiliyor ise bu ilaç bu hastalık fenotipinin kendisini geri döndürebilir varsayımına dayanmaktadır. Bu yaklaşım metabolik bozukluklar için kanıtlanmış olup, çok çeşitli terapötik alanlarda ilaç yeniden konumlandırma fırsatlarını belirlemek için başarıyla kullanılmaktadır (Wagner, Cohen, Kelder, Amit, Liebman et al. 2015).

İlaç-ilaç benzerliği yaklaşımları, birbirine benzemeyen ilaçların (farklı sınıflara ait ya da yapısal olarak birbirine benzemeyen ilaçlar) ortak etki mekanizmalarını tanımlamayı amaçlamaktadır. Bu ilke mevcut ilaçların alternatif hedeflerinin tanımlanmasına yardımcı olabilir ve klinik uygulamalar için araştırılabilecek potansiyel hedef dışı etkileri ortaya çıkarabilir. İki ilaç arasında paylaşılan bir transkriptomik imza, kimyasal yapılarındaki benzerlik durumuna bakılmaksızın terapötik bir uygulamayı paylaşmaları anlamına da gelebilmektedir. Bir başka imza eşleştirme türü ise kimyasal yapılara ve bunların biyolojik aktivite ile olan ilişkilerine dayanmaktadır. Bir ilaca ait kimyasal imzanın diğer ilaca ait olan ile karşılaştırılmasıyla ortak biyolojik aktiviteyi gösterebilen kimyasal benzerliklerin olup olmadığına bakılır. Fizyolojik etkilerin (örneğin ilacın metaboliti de aktif olabilir) yanı sıra, kimyasal yapılarda rastlanabilecek hatalar, kimyasal benzerlik

yaklaşımının, ilaç yeniden amaçlandırılmasında kullanımını zorlaştırmaktadır. Ayrıca advers etki imzalarının eşleştirilmesi, aynı advers etkiye neden olan iki ilaç, aynı hedef protein ya da aynı yolak üzerinde etki edebilir hipotezine dayanmaktadır. Belirli bir ilacın yan etki fenotipinin bir hastalığına benzer olması da mümkündür. Bu durum hem ilaç hem de hastalık tarafından paylaşılan yollar ve fizyoloji olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu yaklaşım mantıklı gibi gözükse de, ilaçların kullanma talimatı üzerinden bilgilerin toplanması ve bazı ilaçlar için advers etki profillerinin ve nedensellik ilişkilerinin tam tanımlanamamış olması, bu yaklaşımın kullanımını kısıtlamaktadır. Bununla birlikte veri toplanması ve doğal dil işlemi için geliştirilecek olan yapay zeka teknolojileri, bu engellerin kaldırılmasına olanak sağlayacaktır (Pushpakom et al. 2019).

Diğer bir hesaplamalı yaklaşım olan moleküler yerleştirme ise, ligand ve hedef arasındaki bağlanma bölgesi tanımlayıcılığını tahmin etmek için yapı temelli bir hesaplama stratejisidir. Hastalığa neden olan bir hedef reseptör önceden biliniyorsa, o zaman bu belirli hedefe karşı birden fazla ilaç sorgulanabilmektedir. Tam aksine, ilaç kütüphaneleri yeniden hedeflendirme için yeni etkileşimleri belirleyebilmek adına bir dizi hedef reseptöre karşı araştırılabilmektedir. Yöntemin kullanımı sırasında bazı hedef proteinlerin, özellikle membran proteinlerinin, üç boyutlu (3D) yapılarının aydınlatılamamış olması, doğru yapısal bilgi sağlayan makromoleküler hedef veritabanı yetersizliği gibi birtakım zorluklar bulunmaktadır. Ayrıca bağlanma affinitesini tahmin etmek için kullanılan yerleştirme algoritmalarının doğruluğu sorgulanmaktadır (Kharkar, Warriar and Gaud, 2014).

Diğer bir hesaplamalı yaklaşım olan genom bağlantılı çalışmalar (GWAS), yaygın görülen hastalıklarla ilişkili genetik değişkenleri tanımlamayı ve böylece hastalıkların biyolojisine ilişkin iç görü sağlamayı amaçlamaktadır. Bu sayede elde edilen veriler, ilaçlarla tedavi edilen hastalıklar ve genom bağlantılı çalışmalarda incelenen hastalık fenotipleri arasında paylaşılabilecek ve böylece ilaçların yeniden amaçlandırılabilmesi için yeni hedeflerin belirlenmesine yardımcı olabilecektir. GWAS bilgilerinin ilacın yeniden amaçlandırılabilmesi için kullanımında bazı zorluklar bulunmaktadır. GWAS sinyallerinin gen bakımından zengin bölgelerde güçlü bağlantı dengesizliği nedeniyle gen ve/veya gen değişkenlerinin tanımlanması zorlaşabilmektedir. Gen değişkenlerinin etkiye etkisi hakkında bilgi eksikliği bulunması, hastalığı kontrol edebilmek için aktivatör veya baskılayıcı gerekip gerekmediğine karar vermeden önce kararı belirleyebilmek için fonksiyonel

Çalışmaların yapılmasını gerektirmektedir. İnsan genomu henüz tam anlamıyla anlaşılamamıştır ve yeni birçok genin keşfedilebilme ihtimali bulunmaktadır (Sanseau, Agarwal, Barnes, Pastinen, Richards et al. 2012).

Geriye dönük ilaç kullanımlarının klinik sonuçları incelenerek ilaçların yeniden amaçlandırılması da başarıyla uygulanan hesaplamalı yaklaşımlar arasındadır. Bu ilaçlara verilebilecek en iyi örnek sildenafil'dir. Buna ek olarak geriye dönük ilaç kullanımının klinik ve/veya farmakolojik analizler sonucu aspirinin kolorektal kanserde kullanımı ve raloksifenin meme kanserinde kullanımı örnek verilebilir. Bu tür geriye dönük ilaç kullanımının klinik sonuçları, elektronik sağlık kayıtları, pazarlama sonrası güvenlik verileri ve klinik çalışmalardan elde edilen veriler gibi çeşitli kaynaklardan elde edilebilmektedir. Elektronik ortamda yer alan sağlıkla ilgili kayıtlar, hem yapılandırılmış hem de yapılandırılmamış çok miktarda sonuç içermektedir. Laboratuvar sonuçları, ilaç reçeteleme verileri gibi tanı ve patofizyolojik veriler yapılandırılmıştır, ancak hasta semptomlarının ve bulgularının klinik tanımlaması gibi yapılandırılmamış bilgiler de elektronik sağlık raporları içerisinde yer almaktadır. Elektronik sağlık kayıtlarının bu veri hazinelii, ilacın yeniden amaçlandırılması için belirtilerin tanımlanmasında kaynak olarak kullanılabilir (Pushpakom et al. 2019).

Deneyisel tarama yaklaşımları, hem ilaç keşfi hem de ilaç yeniden amaçlandırılmasında, hit (aday bileşik) kaynağı olarak kullanılmaktadır. İlaç keşif programlarında yapılan bu tip araştırmalar, yüksek düzeyde uzmanlaşmış tarama olanakları, yüksek hızda tarama ve milyonlarca bileşik barındıran bileşik kütüphaneleri kullanılarak yeni aday moleküllerin keşfi için kullanılmaktadır. Yeniden amaçlandırma programları, detaylı taramanın ve daha küçük ölçekli bileşik kütüphanelerinin öncülüğünü yaptığı, güvenilirlikleri veya etki mekanizmaları bilinen onaylı ya da başarısız olmuş ancak ileri derecede bilinen moleküllere odaklanmaktadır (Cha et al 2018).

2.6.2. İlaç Yeniden Amalandırılmasının Avantajları

İlaçlarının yeniden amaçlandırılmasının en önemli avantajı, başarısızlık ihtimalinin daha düşük olmasıdır. İlacın zaten klinik öncesi çalışmaları ve insan üzerindeki erken dönem denemelerinin tamamlanmış olması nedeniyle etkinlik

çalışmalarında güvenilirlik açısından başarısız olma ihtimali daha düşüktür. İkinci olarak, prelinik testlerin, güvenilirlik değerlendirmelerinin ve bazı durumlarda formülasyon geliştirmenin zaten tamamlanmış olması nedeniyle, ilaç geliştirme için gerekli olan zaman dilimi azaltılabilir. Bu süre sıfırdan ilaç geliştirilmesi için 12-14 yıl gibi bir süredir. Üçüncüsü, yeniden amaçlandırılan ilacın geliştirilmesindeki aşama ve yöntemle ilgili olarak değişmekle birlikte, daha az yatırıma ihtiyaç duyulmasıdır. Ruhsatlandırma ve Faz III çalışmalarına ait maliyetler, yeniden amaçlandırılmış bir ilaç için, aynı endikasyon için geliştirilen yeni bir ilaç ile aşağı yukarı aynı kalsa da prelinik, Faz I ve Faz II maliyetlerinde önemli tasarruflar sağlanabilir. Bazı tahminlere göre, bir ilacın sıfırdan in vitro çalışmalardan hit seçimiyle başlaması akabinde onay sürecine kadarki maliyeti 1-2 milyar dolar iken, yeniden amaçlandırma kapsamında maliyet 40-80 milyon dolara düşmektedir (Papapetropoulos and Szabo, 2018; Pushpakom et al. 2019).

Bu avantajların tamamı birlikte değerlendirildiğinde, yeniden amaçlandırılmış ilaçların geliştirilmesinin, riskinin daha az ve daha hızlı yatırım getirisiyle sonuçlanma potansiyelinin olduğu görülmektedir.

2.7. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarım Yöntemleri

İlaç keşif süreci pahalı, karmaşık ve zaman alıcı bir süreçtir. Yeni lider bileşiklerin keşfi medisinale kimyacıların önemli hedefleri arasındadır. Teknolojinin gelişmesi ile birlikte bilgisayar destekli ilaç tasarım ve geliştirme çabaları da hızlı bir artış göstermektedir.

İlaç tasarımı ve ilaç keşfinde sanal tarama (VS), bilgisayar destekli ilaç tasarımında (CADD) en önemli yöntemlerinden biridir. VS, bir ilaç hedefine bağlanan küçük bir kimyasal bileşiğin tanımlanmasını ifade eder. VS, bir bileşik havuzundan gelecek vaat eden terapötik bileşiği taramak için etkili bir yöntemdir. Böylece, yüksek maliyet ve düşük doğruluk oranı sorununu ortadan kaldırarak yüksek verimli taramada önemli bir araç haline gelmiştir. Genel olarak, yapı tabanlı VS (SBVS) ve ligand tabanlı VS (LBVS) olmak üzere iki önemli VS türü vardır (Gupta et al. 2021).

LBVS, yüksek biyoaktiviteye sahip bir bileşik havuzundan diğer aktif ligandı tahmin etmek için aktif ligandların kimyasal ve fizyokimyasal benzerliklerini

kullanan hem aktif hem de aktif olmayan ligandların kimyasal yapısına ve ampirik verilerine bağlıdır. Ancak LBVS, hedef proteinin 3 boyutlu yapısına bağlı değildir ve bu nedenle bu yöntem, hedef yapının veya bilginin eksik olduğu ve elde edilen yapısal doğruluğun düşük olduğu durumlarda uygulanır. Öte yandan, SBVS, protein veya hedefin 3D yapısal bilgisinin in vitro veya in vivo deneyler veya hesaplamalı modelleme yoluyla açıklandığı durumlarda uygulanmaktadır. Genel olarak bu yöntem, aktif ligand veya bununla ilişkili hedef arasındaki etkileşimi tahmin etmek ve ilaç-hedef bağlanmasına dahil olan amino asit kalıntılarını tahmin etmek için kullanılır. LBVS ile karşılaştırıldığında, SBVS yüksek doğruluk ve hassasiyete sahiptir. Bununla birlikte, SBVS, hastalığa neden olan protein ve bunların karmaşık konformasyonları sorunuyla başa çıkmak zorundadır (Gupta et al. 2021).

Yapısal biyolojideki hızlı ilerlemeler, X-ışını kristalografisi ve NMR teknikleri ile reseptör proteinlerinin 3 boyutlu yapılarını açıklamaktadır. Günümüzde protein veri bankası (PDB)'da binlerce proteinin 3 boyutlu yapısı bulunmaktadır. Deneysel protein yapılarının sınırlı olması araştırmacıları Homoloji Modelleme gibi tekniklere yöneltmiştir. Homoloji Modelleme, benzer dizilere sahip proteinlerin benzer katlanma ile benzer üç 3D yapıya sahip olacağı varsayımına dayanmaktadır. Bilinen yapıdaki proteinlere (şablonlar) dizi benzerliğine dayanarak, bilinmeyen yapıdaki bir protein (hedef) için 3D bir model oluşturularak yapı temelli ilaç keşif çalışmalarında kullanılmıştır (Chen, Morrow, Tran, Phatak, Du-Cuny et al. 2012).

2.7.1. Doking Yöntemi

Bilgisayarların gelişmesi ile birlikte medisinal kimya alanında da bilgisayar kullanımı giderek artmıştır. Bilgisayar destekli ilaç tasarım yöntemlerinden olan yapı temelli ilaç tasarımı, medisinal kimya alanına yeni bir ufuk getirmiştir (Chen et al. 2012)

Çoğu ilaç, enzim veya reseptör gibi protein hedefleriyle etkileşime girer. İlaç tasarımı aşamasında, küçük moleküller ile ilgili reseptör arasında yapılan doking çalışmaları günümüzde gittikçe artan bir önem kazanmaktadır. Moleküler doking, küçük bir molekülün (ligand) kararlı skorlamada makromoleküler bir hedefle (reseptör) spesifik skorlama fonksiyonlarını kullanarak proteine bağlanma enerjisini ve konformasyonunu tahmin eden hesaplamalı bir yaklaşımdır. Ligandın uygun

konformasyonu ile, ilgili reseptör arasında anahtar-kilit ilişkisine benzer bir uyum söz konusudur. Doking, yapı tabanlı sanal taramanın temeli haline gelmiştir ve küçük moleküllü ilaç adaylarının biyolojik etkisini önceden tahmin etmek için kullanılmaktadır. Bu sebeple ilaçların rasyonel tasarımı aşamasında önemli bir kullanım alanı vardır (Chen et al. 2012).

Doking işlemi, hedeflenen bir bağlanma bölgesi içinde ligand konformasyonunun ve uyumunun öngörülmesini içerir. Ligandlar genellikle hareketlidir (flexible) ve çözücü içerisinde birçok farklı konformasyonda bulunmaktadır. Biyolojik ortamda, reseptör veya enzimin de hareketli olmasına rağmen proteinin aktif yörenesi sabit tutularak ligandın bir seri konformasyonu arasında yapılan doking işlemi sıklıkla tercih edilendir. Ligandın reseptörün bağlanma yörenesi ile uyum gösteren konformasyonu poz olarak adlandırılmaktadır. Doking işlemi için kullanılan bilgisayar programları, protein ve/veya ligandın esnekliğini ele almalarına, örnekleme algoritmalarına ve sonuçları yorumlama (skorlama) fonksiyonlarına göre farklılık göstermektedir. Moleküllerin ilgili reseptör bağlanma yörenesine yerleşmesi “Doking” olarak adlandırılırken, reseptör-ligand arasındaki ilişkinin tahmin edilmesi ise “Skoring” olarak adlandırılmaktadır (Stahl and Rarey, 2001).

2.7.2. QSAR Modelleme

İlaç tasarımı ve keşfinde kimyasal yapılar ve bunların fizyokimyasal özellikleri ile biyolojik aktiviteler arasındaki ilişkiyi geliştirmek çok önemlidir. Bu nedenle QSAR modellemesi, kimyasal yapı ve biyolojik aktivite arasında nicel matematiksel modellerin oluşturulabileceği hesaplamalı bir yaklaşımdır. Matematiksel bir model geliştirmenin temel avantajı, bileşik veri tabanlarından bir hastalık hedefine karşı etkili olabilecek terapötik bileşiklerin kimyasal yapısını belirlemektir. En umut verici bileşik seçildikten sonra, laboratuvar sentezine ve *in vitro* veya *in vivo* testlere tabi tutulur. QSAR modelleri genel olarak regresyon modeli ve sınıflandırma modeli olmak üzere iki türe ayrılır. Gauss süreçleri, bir tür QSAR yapı regresyon modelidir ve QSAR modellemesinin güçlü bir yöntemidir. Bu yöntemle çok sayıda tanımlayıcıyı işlenebilmekte ve önemli olanlar tanımlanabilmektedir (Gupta et al. 2021).

2.8. Yapay Zeka Kullanımı ile İlaç Geliştirme Çalışmaları

İlaç keşfi ve gelişimi pahalı, karmaşık ve zaman alıcı bir süreçtir ve çeşitli hesaplama yaklaşımları düzenli olarak geliştirilmektedir. In silico ilaç keşfi son on yılda çok gelişerek geçmişe kıyasla daha etkili bir yaklaşım sunmaktadır. Modern yöntemler arasında veri madenciliği, yapı homoloji modelleme, Machine Learning (ML) ve Deep Learning (DL) bulunmaktadır (Aliper et al. 2016).

Makine Öğrenmesi, yapılandırılmış ve yapılandırılmamış verilerden öğrenebilen, gizli kalıpları belirleyerek sınıflandırmalar yapabilen ve gelecekteki sonuçları tahmin edebilen bilgisayar yazılımlarıdır. Makine Öğreniminin, Sanal Tarama modelinde kullanılabilmesi için aktif olduğu bilinen ve aktif olmadığı bilinen bileşiklere sahip bir eğitim seti olmalıdır. Eğitim seti, aktiflerin ve aktif olmayanların farklı oluşumunu yansıtmak için her parçaya bir ağırlık atar. Daha sonra alt yapı analizi, destek vektör makineleri (SVM), en yakın komşular (K-NN) ve yapay sinir ağları aracılığıyla aktivitenin aktiviteleri hesaplanabilir. Bilinmeyen bir molekül, içerdiği tüm parçaların ağırlıkları toplanarak puanlanır. Makine öğrenmesinde hedef, test setli molekülleri azalan aktivite olasılığına göre sıralamaktır (Gillet, 2013).

2.8.1. Yapay Zekanın Tarihçesi

Yapay zeka, insan zekası faaliyetlerinin bilgisayarlar tarafından tasarlanmış simülasyonudur. İnsan sinir sisteminin çalışmasından esinlenilerek matematiksel kurallara göre tasarlanan görüntü algılama, konuşma ve ses tanıma, muhakeme yeteneği gösterebilen, öğrenme işlemlerini kendi kendine sürdürebilen yazılımsal ve donanımsal sistemler bütünüdür. Çağımızda en değerli şeyin bilgi olduğu açıktır. Yapay zeka faaliyeti, bilgiyi edinmeyi ve bu bilgiyi kullanmak için gerekli kuralları geliştirmeyi, kesin veya yaklaşık sonuçlara ulaşmak için kendi kendini düzeltmeyi içerir. Yapay zeka, makinaların insan davranışını ve karar vermesindeki süreci taklit etmesini sağlayan tekniklerin kullanımı olarak tanımlanmaktadır (Mak and Pichika, 2019). Alan Mathison Turing ile John McCarthy, 1950'lerde yapay zeka kavramını ilk defa ortaya koyan ve bu alanın temellerini oluşturan iki önemli bilim insanıdır. Alan M. Turing, 1950'de yayınlanan çığır açıcı makalesinde makine öğrenimi

kavramını teorileştirmiştir (McCarthy and Hayes, 1969). 1952'de Arthur L. Samuel, IBM için bir dama oyunu programı yazarak "makine öğrenimi" terimini popüler hale getirmiştir. 1957'de Frank Rosenblatt, görüntü tanıma için oluşturulmuş bir algılayıcı geliştirmiştir. Henry J. Kelley 1960'da sürekli geri yayılım modelini geliştirmiş, 1962'de ise Stuart Dreyfus zincir kuralına dayalı daha basit bir versiyon geliştirilmiştir. 1965'te Ivakhnenko ve Lapa, çalışan ilk DL ağlarını geliştirmiştir. 1980'lerde Kunihiro Fukushima, bilgisayarın görsel kalıpları nasıl tanıyacağını öğrenmesine yardımcı olabilecek çok katmanlı bir tasarıma sahip neocognitron adlı bir yapay sinir ağı (YSA) geliştirmiştir. Ayrıca hayvanlarda bulunan görsel korteks organizasyonuna dayanan ilk evrimsel sinir ağını (CNN) geliştirmişlerdir. 1995'te Corinna Cortes ve Vladimir Vapnik, benzer verileri haritalamak ve tanımak için destek vektör makinelerini (SVM) geliştirmiştir. İki yıl sonra, 1997'de Jürgen Schmidhuber ve Sepp Hochreiter, tekrarlayan sinir ağları için uzun kısa süreli bellek (LSTM) geliştirmiştir. 1999 yılında, başlangıçta bilgisayar oyunları için 3D grafik işlemeyi hızlandırmak için geliştirilen bir mikroişlemci devresi olarak bir grafik işleme birimi (GPU) piyasaya sürülmüştür. Daha sonra GPU'lar, paralel hesaplama yetenekleri nedeniyle teknoloji ve araştırma alanında da popüler hale gelmiştir. 2007'de Nvidia, programcıların ve araştırmacıların GPU'yu genel amaçlı bilgi işlem için kullanmalarına izin veren bir çerçeve olan bilgi işlem birleşik cihaz mimarisini (CUDA) tanıtmıştır. O zamandan beri, CUDA'nın yardımıyla, GPU'ların yüksek bellek bant genişliği, DL algoritmalarında yer alan devasa verilerin kolayca işlenmesine izin verdiği ve GPU'lardaki binlerce çekirdek, sinir ağlarının eşzamanlı paralel işlenmesine izin verdiği için, CUDA'nın yardımıyla, DL güdümlü işlemler için GPU'ları kullanmaya başlanmıştır. 2009'da Fei-Fei Li, araştırma amacıyla kullanılabilecek milyonlarca etiketli görüntüyü içeren ücretsiz bir veritabanı olan ImageNet'i başlattı. Evrimsel bir sinir ağı olan AlexNet 2012 civarında Alex Krizhevsky tarafından yaratıldı ve bu düzeltilmiş doğrusal birimler kullanılarak hızın güçlendirilmesine yardımcı olmuştur. 2014 yılında verinin gerçek mi yoksa oluşturulmuş mu olduğunu kontrol etmek için iki rakip sinir ağı kullanılarak üretici çekişmeli ağları (GAN'lar) tanıtılmıştır. Ancak Derin Öğrenme (Deep Learning; DL) hala büyüme aşamasındadır ve bu alanda daha fazla ilerleme için yaratıcı fikirlere ihtiyaç vardır (Gupta et al. 2021).

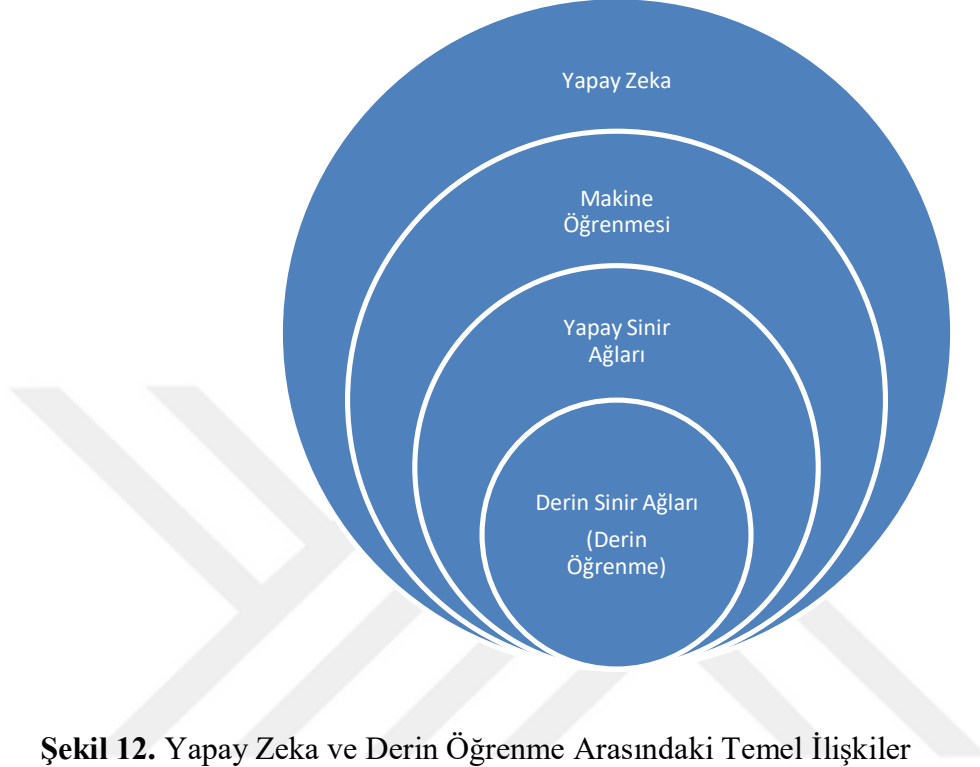
Bu yöntemlerin medisinal kimya ve biyoloji alanındaki ilk kullanışları, proteinlerin sekans bilgisinden ikincil yapılarının tahmin edilmesiyle başlamıştır (Qian and Sejnowski, 1988)

1950'li yıllarda başlayan Yapay Zeka kavramı, daha sonraki yıllarda araştırmacıları ilaç keşfi için de kullanmaya yöneltmiştir. Kantitatif Yapı-Etki ilişkili yaklaşımlara dayalı hesaplama yöntemleri, istenen farklı farmakolojik aktiviteler için daha hızlı ve çok sayıda yeni etkin bileşiğin tahmin edilmesinde kullanılmaktadır. İlaç keşfi alanında kullanılan bilgisayar yazılımları, moleküllerin fizikokimyasal özelliklerine (örn. LogP, çözünürlük vb.) göre tahminler de yapabilmektedir. Böylece tasarlanan yeni bileşiklerin farmakokinetik özellikleri hakkında da kesin olmamakla birlikte yakın tahminler ortaya konulabilmektedir. Bütün bu olumlu gelişmelere rağmen bilgisayarlar farmakolojik etki, toksik etki ve yan etki profilleri için optimum olmaktan hala uzaktır. İlaç keşfi alanında 1990'lı yıllardan önce başarılı modeller geliştirebilmek için kullanılan hesaplama yaklaşımları genellikle doğrusal regresyonlardı. İlk çalışmalarda, modelleme amaçlı kullanılan kimyasal tanımlayıcılar, atom tipi ve fragman gibi kimyasal yapı özellikleri ile sınırlıydı. Bu yaklaşımlar, son derece sınırlı sayıda yorumlanabilecek korelasyon özelliği içermekteydi. Modern regresyon temelli yaklaşımlar ile daha ileri tekniklere ulaşılmaktadır. Örnek olarak, Yakın Komşu (k-Nearest Neighbor (k-NN)), Destek Vektör Makineleri (Support Vector Machine (SVM)) ve Rastgele Orman (Random Forest (RF)) gibi doğrusal olmayan modelleme algoritmalarına dayalı olarak geliştirilen yeni makine öğrenmesi yaklaşımları günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır (Zhu, 2020; Çelik, Arslan, Tunç ve Yıldız, 2021).

1990'lardan sonra yapay zeka ile ilaç keşfi hız kazanmaya başlamıştır. Kombinatoriyal kimyadaki gelişmelerle, büyük bileşik kütüphaneleri, yeni kimyasal molekül geliştirme çalışmalarının ana kaynağı haline gelmiştir. Son yıllardaki yoğun çalışmalar yüksek verimli tarama (HTS) tekniklerinin geliştirilmesini de sağlamıştır. Büyük verileri kullanmadaki zorluklar ve görüntü gibi yeni veri türlerinin dahil olması, modern ilaç keşfindeki öngörücü modellemeyi büyütebilmek adına yapay zeka yaklaşımlarının geliştirilmesine sebep olmuştur. Yeni ilaç keşfindeki mevcut yapay zeka yaklaşımları derin öğrenmeye dayanmaktadır (Zhu, 2020).

Yapay zekanın hedeflerinin başında, model performansının kademeli şekilde iyileştirilmesine olanak sağlayabilen Makine Öğrenim aşamalarının oluşturulması gelmektedir. Sinir ağı modellerinin karmaşık yapısına dayanan yeni bir makine

öğrenmesi algoritması sınıfı olan derin öğrenme, mevcut modelleri iyileştirerek yeni hesaplama yolları geliştirebilmek için olası bir araç olarak **Şekil 12**'de de gösterildiği gibi ön plana çıkmaktadır. (Çelik ve ark. 2021).



Şekil 12. Yapay Zeka ve Derin Öğrenme Arasındaki Temel İlişkiler

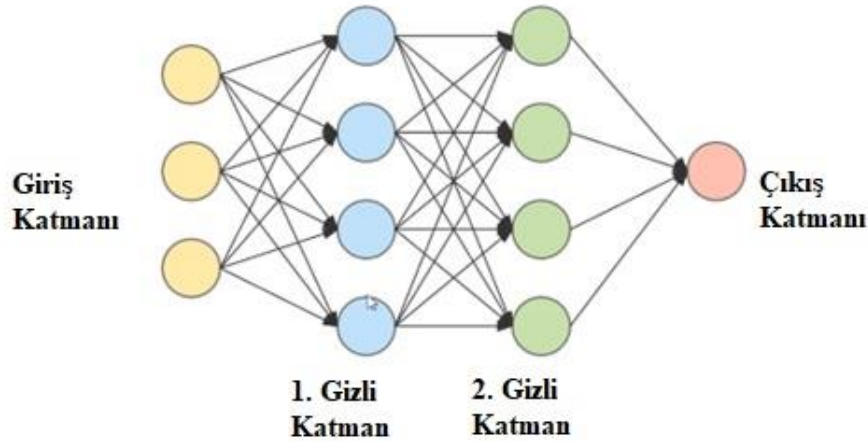
2.8.2. Yapay Sinir Ağları

Yapay sinir ağlarında amaç, canlıların davranışlarını inceleyerek bunları matematiksel olarak modelleyip benzer yapay modellerin üretilmesidir. Eğitilebilir, kendi kendine öğrenebilen ve değerlendirme yapabilen yapay sinir ağları ile insan beyninin öğrenme ve uygulama yapısı modellenmeye çalışılmaktadır. İnsan beyin hücresinin bilgiyi işleme biçiminden esinlenerek ortaya çıkmış bir yöntemdir.

Yapay sinir ağı modelleri, her bir nöronun diğer nöronlarla bağlantılı olduğu biyolojik sinir ağı ilkelerine göre çalışır. Dendritler ve akson olmak üzere iki kısımdan oluşur. Dendritler alıcı, akson ise bilgi aktarıcı görevi görür. Nöronun çekirdeği, aktarılacak bilgiyi içerir. Biyolojik bir nöron, dendritleriyle temas eden sinapslar vasıtasıyla çok sayıda sinyali alır ve aksonu vasıtasıyla tek bir aksiyon potansiyeli oluşturarak diğer hücelere bu sinyali gönderir. Karmaşık bir girdi

kalıbının basit ve tek bir karara dönüştürülmesi, her bir nöron hücresinin temel bir bilişsel işlevi yerine getirdiğini göstermiştir. Bu çalışma düzeninden ilham alarak tasarlanan yapay sinir ağı modelleri, birden fazla girdiyi birleştiren ve tek bir çıktı üreten birimlerden oluşmaktadır. Yapay olarak geliştirilen sinir hücreleri, dışarıdan gelen bilgileri bir toplama fonksiyonu ile toplar ve bir aktivasyon fonksiyonu ile bu bilgileri işledikten sonra ağı ait bağlantıları kullanarak bir sonraki hücreye göndermektedir (Kriegeskorte and Golan, 2019; Renganathan, 2019)

Yapay sinir ağları bir girdi katmanı, gizli katmanlar ve çıktı katmanından oluşmaktadır (Şekil 13). Bilgiler girdi katmanı aracılığıyla modele beslenir, gizli katmanlar aracılığıyla işlenir ve çıktı katmanından çıkarılır. YSA algoritmaları, geri yayılım yoluyla yinelemeli olarak eğitilir (Renganathan, 2019).



Şekil 13. Çok katmanlı yapay sinir ağı yapısı

Aynı katman içindeki nöronlar birbirleriyle ilişki içinde değildir. Katmandaki nöronlar bilgiyi bir sonraki katmana ya da çıkışa aktarma işini gerçekleştirir. Arka arkaya gelen katmanlardaki nöronlar birbirlerini çeşitli aktivasyon değerleriyle etkileyerek modelin öğrenme seviyesini gerçekleştirirler.

2.8.2.1. Eğitici (Gözetimli) Öğrenme

Gözetimli öğrenmede, öğrenilmek istenen kavram ile ilgili toplanan bütün gözlemler, bir eğitim kümesinde öğrenciye verilir. Eğitim kümesinde her bir örnek için istenen çıktı değerleri de verilir. Bu bilgilerin kullanılmasıyla giriş ve çıkış arasında bir ilişki oluşturulur. Eğitimin ortam hakkında bilgiye sahip olduğu, sınıf

sayısı ve gruptaki her örneğin hangi sınıfa ait olduğunun bilindiği durumlardır. Eğitilen sistem ise ortam hakkında bir bilgiye sahip değildir. Denetimli öğrenme modelinde yapay sinir ağlarına hem girdi hem de çıktı değerleri sunulur. Sinir ağının ürettiği çıktı ile istenmiş olan çıktı arasındaki fark sıfırlanana kadar ya da sıfıra yakın bir değere ulaşmaya kadar ağırlıklar değiştirilir. Algoritma kabul edilebilir doğruluğa geldiğinde ya da eğitim veri kümesi tükendiğinde yineleme sonlandırılır. Sistem kendine geri dönen hataya göre ortamdan aldığı bilgiyle eğitilmiş olmaktadır. Bu yöntemler; Destek vektör makineleri, Naif Bayes, En yakın komşu, Karar ağaçları ve Yapay sinir ağları verilebilir (Ippolito, Ferguson and Jenson, 2020).

Denetimli makine öğrenmesinin sınıflandırma ve regresyon olmak üzere iki türü mevcuttur. Sınıflandırma modelleri, tahmin edilen çıktıda sınırlı bir değer kümesi olduğundaki gibi, sorun kategorik olduğunda kullanılır. Regresyon modelleri ise, sorun bir aralıktaki sayısal bir değeri tahmin etmeyi içerdiğinde kullanılır. Rastgele Orman, Otomatik Kodlayıcılar (AutoEncoder (AE)) ve Evrişimli Sinir Ağları (CNN) gibi farklı türde makine öğrenmesi modelleri de bu kategorideki uygulamalara örnektir (Linton-Reid, 2020).

2.8.2.2. Eğitici-siz (Gözetimsiz) Öğrenme

Eğitici-siz Öğrenme, veri odaklı bir öğrenme olup, gizli yapıları bulabilmek için verilerdeki kalıpları öğrenmeyi hedefler. Gözetimsiz öğrenmede, ağa sadece girdi vektörü uygulanır. Bu sistem hangi nesnenin hangi sınıfa ait olduğunun ve grup sayısının belli olmadığı durumlarda gerçekleşmektedir. Öğrenme işleminin bütün adımlarında istenilen yanıtı sağlayan bir eğitici yoktur. Girdi değerlerine uygun bir çıktı üretilinceye kadar bağlantı ağırlıkları değiştirilir. Bu metod, görüntü işleme, işaret işleme ve kontrol problemlerinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Gaussian Karışım Modelleri, Gizli Markov Modelleri ve K-Ortalama Kümeleme uygulamaları örnektir (Linton-Reid, 2020).

2.8.2.3. Derin Öğrenme

Derin öğrenme, son yıllarda oldukça önemli hale gelen yapay zeka ve makine öğrenmesinin bir türüdür. Derin öğrenme, makine öğrenmesinin pek çok gizli katmanı bulunan yapay sinir ağları denilen bir türünü kullanarak önceden bulunan verinin temsillerini öğrenen ve yeni verilen veri ile ilgili bu doğrultuda tahminler yürüten bir yapay zeka türüdür. Derin öğrenme protein dizisi kullanarak proteinlerin üç boyutlu yapısını tahmin etmek için biyomodellemede etkili bir şekilde kullanılarak yeni ilaçların geliştirilmesinde etkili olabilmektedir (Aliper et al. 2016)

Derin Sinir Ağları (DNN), birbirine bağlı olan ve birden fazla gizli katmana sahip sinir ağlarıdır. Herbir gizli katman, birden fazla doğrusal olmayan işlem birimini içerir. DNN'ler, pekçok farklı katmanda birden fazla nöron kullanılarak hiyerarşik düzeylerdeki özellikleri otomatik olarak çıkarır (D'Souza, Prema and Balaji, 2020).

Derin öğrenme yöntemi, geleneksel makine öğrenmesi yöntemlerinden farklı olarak özellikleri giriş verilerinden otomatik olarak öğrenebilir. Ayrıca derin öğrenme modellerinin, geleneksel makine öğrenmesi modellerine göre daha az genelleme hatası yaptığı gözlenmiştir. Bu da daha tatmin edici sonuçların alınmasını sağlamaktadır. Derin öğrenme modelleri temelde derin sinir ağlarından oluşmakta olup Evrişimli sinir ağı (CNN), özyinelemeli sinir ağı (RNN) ve Otomatik Kodlayıcı gibi kısımlar bu sinir ağlarının parçalarıdır.

CNN, derin öğrenme modelindeki en temsili mimarilerden birisidir. Görüntü ve ses tanımanın yanında doğal dil işleme gibi pekçok farklı alanda kullanılmaktadır. İleri beslemeli bir sinir ağı olarak görüntü tanıma ve nesne sınıflandırması için kullanılmaktadır. Çok boyutlu diziler halindeki verileri işleyebilmek için tasarlanmışlardır. CNN'ler, geleneksel ilaç keşfinde yüksek hızlı tarama gibi deneysel ilaç test sonuçlarından elde edilen görüntü verilerini analiz etmek için de kullanılmışlardır. CNN'ler görüntü tanımadaki üstün avantajları sebebiyle, proteinlerin üç boyutlu görüntüleri ile ligand-protein etkileşimlerini tahmin etmek için kullanılmıştır (Bilsky, Rutkowski, Smolag, and Tao, 2021).

2.8.2.4. Özinelemeli Sinir Ağları (RNN)

RNN tabanlı modeller, doğal dil işleme alanında güçlü üretici modeller olarak kabul edilir. RNN, bir katmanın çıktısını kaydeder ve katmanın çıktısını tahmin etmek için girişi geri besleme prensibiyle çalışır. Bu modeller, Basitleştirilmiş Moleküler Giriş Hattı Sistemi (SMILES) gibi moleküllerin dizi gösterimi konusunda eğitilir ve temsilin anlamını öğrenerek, molekül tasarımı için kuralları açıkça tanımlamadan yeni moleküller oluşturmaya yardımcı olur (Choudhury, Arul Murugan and Priyakumar, 2022).

RNN’de ileri beslemeli ağların aksine, bir geri bildirim döngüsü vardır. Geri bildirim, bir bağlam katmanı ve uygun ağırlık bağlantıları eklenerek gerçekleştirilir. Bağlam katmanında, nöronların önceki çıkış değerleri saklanır. Yeni girdi ve önceden depolanmış çıktı değerleri, ağırlık çıktı değerlerini etkiler. RNN’ler birçok zor problemi mükemmel bir şekilde çözse de, hesaplama karmaşıklıkları eğitim süresini önemli ölçüde artırır. Bu nedenle, RNN’lerin uygulanmasındaki en önemli sorun, bir ağı eğitmek ve işletmek için gereken sürenin uzun olmasıdır (Bilsky et al. 2021).

2.8.2.5. Değişken Otomatik Kodlayıcılar (VAE)

VAE'lere dayalı DL modelleri, bir kodlayıcı ve bir kod çözücü içerir. Genel olarak, moleküller bir kodlayıcı kullanılarak gizli bir uzaya eşlenir ve gizli vektör temsili moleküle geri eşlemek için bir kod çözücü kullanılır. Gizli uzay, istenen özelliklere sahip yeni moleküller üretmek için genellikle optimizasyon teknikleriyle birleştirilir (Choudhury et al., 2022)

2.8.2.6. Üretici Çekişmeli Ağ (GAN)

GAN'lar, birbirleriyle rekabet etmek için aynı anda eğitilmiş olan üretici ve tüketici olmak üzere iki ML modelinden oluşur. Üretici, bir molekül oluşturur ve bu molekül veri kümesine aitse ikili sınıflandırma gerçekleştirir. Tüketici, öğrenilen dağılımdan yeni moleküllerin örneklenmesine yardımcı olur (Choudhury et al., 2022).

2.8.2.7. Yapay Sinir Ağları ile Öğrenme

SMILES temsilleriyle molekül üretimi konusunda yapılan yapay zeka çalışmaları, bileşiklerin bulunduğu veri kümelerinden çekilen molekül SMILES'larının yapay sinir ağlarına girdi olarak verilerek eğitilmesi çerçevesinde yapılmaktadır. Kökenini kelime karakterlerinden kelimeleri öğrenebilen CharCNN'den alarak başlayan bu çalışmalar, yapay sinir ağının kelime karakterlerindeki benzerlikleri farklılıkları ve pozisyonları öğrenmesini sağlayıp benzer kelimeler üretme amacıyla eğitilmesiyle başlamıştır. SMILES gösterimleri karakter bazlı kelimelerin moleküler bileşikleri temsil etme amaçlı kullanılmasını sağladığı için bu çalışmayı SMILES moleküllerini girdi olarak alabilecek bir yapay sinir ağıyla eğitmek yeni SMILES'lar üreterek yeni molekül üretimi konusunda bir alan açmaktadır. Bunun pek kuşkusuz en büyük yararı, SMILES gösterimlerinden yapay sinir ağlarına insanların öğrenemeyeceği bağlantıları ve benzerlikleri çok yüksek sayıda veriyle öğrenebilecek yapay sinir ağlarının potansiyeli yüksek moleküller bulabileceği fikridir. Matematiksel kombinasyon ile SMILES gösterimi yapılabilecek 10 üssü 40 molekül yazılabileceği düşünülmektedir (Xu, Wang, Zhu and Huang, 2017; Gomez-Bombarelli, Wei, Duvenaud, Hernandez-Lobato, Sanchez-Lengeling et al. 2018).

Kodlayıcı ağ, bir moleküler temsil olan SMILES dizisi ile başlayarak her molekülü gizli uzayda bir vektöre dönüştürür, bu etkin bir moleküler temsildir. Gizli uzayda bir nokta verildiğinde çözücü kod ağı, karşılık gelen bir SMILES dizisi üretir. Başka bir ağ, her bir molekülle ilişkili hedef özelliklerin değerini tahmin eder. Moleküllerin özelliklerini gizli temsillerine dayalı olarak tahmin etmek için bir model eğitildikten sonra, istenen özelliklere sahip olması beklenen yeni gizli temsilleri bulmak optimize edilebilir. Bu yeni gizli temsiller daha sonra SMILES dizilerine geri döndürülebilir (Gómez-Bombarelli et al. 2018; Hessler and Baringhaus, 2018).

SMILES kodları 0 ve 1 arasında sayıların bulunduğu 292 boyutlu bir matrisce çevrilir (bunu üretici ağ yapar). Sonra tüketici ağ bu sayılardan tekrar SMILES kod elde etmeyi öğrenir. Böylece elimizde SMILES'lardan gizli boyutların bulunduğu ilaç molekülü uzayına çıkıp o uzayda işlemler yapıp tekrar SMILES'a geri döndürmeyi öğrenmiş iki yapay sinir ağı bulunur. Daha sonra hiç olmayan SMILES'lar verildiğinde uzaya çıkarabilen sonrasında uzayda hiç bulunmayan bir

molekölün tekrar SMILES'a dönüştürülmesini sağlayan 2 tane yapay zeka elde etmiş oluruz.

Autoencoderlar yapıları gereği F fonksiyonu gibidirler. $F(\text{input}) = \text{output}$. Yapay sinir ağlarına input ve output verileri verildiğinde her geçişte (F) fonksiyonu parametrelerini güncelleyerek girdiden çıktı uzayına bir matematiksel veri elde etmiş olmaktadır. $(F(x) = ax+b)$ şeklinde örnek verilebilir. Ancak yapay sinir ağları (a) ve (b)'yi her veri geçişinde günceller. Böylece benzer bir (x) verisi geldiğinde bilinmeyen bir output elde edilebilir. Yapay zeka sistemlerinin eğitilme sebebi de budur.

SMILES verilerinden 292 boyutlu (QSAR, IC50) bilgilerinin bulunduğu matrise geçiş yapabilen bir (f) fonksiyonu, yapısı gereği çok sayıda moleköl gerektirmektedir. Her geçişte (a) ve (b) parametreleri değiştiğinden (F) fonksiyonuna eğitilen (x)'i versek dahi elimizdeki output'u tam vermeyecektir. Bu noktanın elimizdeki output'a olan uzaklığına loss denmektedir. Elimizdeki çıktının, öğrenen (F) fonksiyonun (x) girdiğinde aldığı (y) değeri ile arasındaki uzaklığın düşük olması istenmektedir. Şayet çok düşük olursa bu durumda da aşırı uyum göstermiş olacaktır. Elimizdeki veri sayısı moleköl kümesinin oranca çok küçük bir parçası olduğu için F fonksiyonu kendini fazlasıyla o kümeye optimize etmiş olduğundan o küme dışındaki başka bir veriyle loss'u çok daha yüksek sonuçlar çıkartmaya başlayabilir.

0 ve 1 arasında sayıların bulunduğu matris olası SMILES uzayında çok geniş bir alanda üretim yaptığından genelde oluşturulan SMILES'lar geçerli SMILES'lar olmamaktadır. Bunu aşmak amacıyla ara matris yerine moleköl özelliklerin, QSAR tahminin veya morgan fingerprintlerinin kullanılmasının daha etkili olabileceği öngörülmüştür (Ivanov, Polshakov, Kato-Weinstein, Zhou, Li et al 2020).

Her atomun çevresi ve bağlanabilirliği belirli bir yarıçapa göre analiz edilir ve her olasılık kodlanır. Bu nedenle, Morgan parmak izi, makine öğrenimi için moleköl bir temsil olarak kullanılmaktadır (Xu, Yang, Zhang, Zhang, Yang et al. 2020).

Değişken otomatik kodlayıcı (VAE) yönteminde SMILES girdileri moleköl özelliklerine (vektör uzayı) yapay sinir ağları ile dönüştürülüp tekrar SMILES girdilerine geri dönüştürülmektedir. Bu işlem spesifik moleköl özelliklerini SMILES'a dönüştürebilen bir yapay zeka eğittiği için bir molekölün özelliklerini vektör uzayına taşıyıp özelliklerde değişiklik yapıp yeni istenen özelliklere sahip olan SMILES çıktısı üretilmesini sağlamaktadır.

Özyinelemeli sinir ağıları (RNN) de novo tasarım için başarıyla kullanılmıştır. RNN'ler girdi olarak sıralı bilgileri alır. SMILES dizileri kimyasal yapıları bir harf dizisinde kodladığından, kimyasal yapıların üretilmesi için RNN'ler kullanılmıştır. Sinir ağına SMILES dizilerinin gramerini öğretmek için RNN'ler, ChEMBL gibi mevcut bileşik kütüphanelerinden alınan geniş bir kimyasal bileşik seti ile eğitilir. RNN'lerin geçerli SMILES dizilerinin büyük bir bölümünü üretebildiği gösterilmiştir (Hessler and Baringhaus, 2018)

ChemBL ve ZINC gibi bileşik kütüphanelerinde bulunan moleküller, boyutları filtrelenmeden veya çok az bir ön işlemle modelin eğitilmesi için kullanılarak yeni moleküllerin üretilmesi için öğrenme sağlanmaktadır. Öncelikle SMILES'lar bu veritabanlarından alınarak RDKit programıyla LogP, TPSA, MW, QED, HBA, HBD özellikleri hesaplatılmış sonrasında başka bir yapay sinir ağına bu özelliklerden aynı SMILES'ı üretmeyi sağlaması öğretilmiştir. Bunun sonucunda QSAR ve LogP, TPSA, MW, QED, HBA, HBD özelliklerini değiştirerek yeni molekül elde edebileceğimiz bir yapay sinir ağı elde etmiş oluruz. Bu da örnek bir molekülü girdi olarak verdiğimizde o molekül özelliklerine benzer özellikler içeren başka moleküller üretilmesini sağlar. Bir diğer model, girdi olarak verilen SMILES değerinin 2048 karakterli morgan fingerprintini çıkarıp tekrar aynı SMILES'ı üretmesini sağlamaktadır. Bu yöntemde de morgan fingerprint temsillerini değiştirerek veya belli moleküllerin morgan fingerprintleriyle benzer moleküller elde edilebilmektedir (Bjerrum and Threlfall, 2017).

Molekül üretebilmekten daha önemli olan, doğru molekülü üretebilmeyi makinelere öğretme fikridir. Gözetimli ve gözetimsiz öğretim modellerinden gözetimsiz öğretim kategorisine giren bu yöntem bize, ilaç molekülü uzayındaki boyutları bilmemize gerek kalmadan ilaç molekülü uzayında işe yarayabilecek yeni moleküller üretilmesi fikrine dayanmaktadır. Bu gözetimsiz öğretim modelinde boyutların önemi, boyutlar arası etkileşimlerin önemi ve hangi boyutların öğrenim çıktısına etkisi olduğu gibi bilgiler sadece verinin kendisinden öğrenilmektedir. Bu da gözetimli öğretim modellerine göre daha büyük sayıda molekülü girdi olarak vermemiz ihtiyacını doğurmaktadır. ChemBL ve ZINC gibi veritabanları yeni molekül üretmek için birer araç haline gelebilmektedir (Xu et al. 2017; Gómez-Bombarelli et al. 2018)

2.9. Derin Öğrenme ve Makine Öğrenim Yöntemlerinin İlaç Tasarımında Kullanılması

İlaç tasarımı ve geliştirme, ilaç şirketleri ve medisinal kimyacılar için önemli bir araştırma alanıdır. Bununla birlikte, düşük etkinlik, uzun zaman harcama ve yüksek maliyet, ilaç tasarımı ve keşfini etkileyen zorluklardır. Ayrıca, genomik, proteomik, mikrodizi verileri ve klinik deneylerden elde edilen karmaşık ve büyük veriler de ilaç keşif hattında bir engel oluşturmaktadır. Yapay zeka ve makine öğrenimi teknolojisi, ilaç keşfi ve geliştirmede çok önemli bir rol oynamaktadır. Diğer bir deyişle, yapay sinir ağları ve derin öğrenme algoritmaları alanı modernize etmiştir. Peptit sentezi, yapı tabanlı sanal tarama, ligand tabanlı sanal tarama, toksisite tahmini, ilaç izleme ve salımı, farmakofor modelleme, QSAR, ve ilacın yeniden konumlandırılması gibi çeşitli ilaç keşif süreçlerinde makine öğrenmesi ve derin öğrenme algoritmaları uygulanmıştır. Yapay zeka, makine öğrenimini içeren üst küme olarak adlandırılırken, denetimli ve denetimsiz öğrenme ile pekiştirmeli öğrenmeyi içerir. Ayrıca, makine öğreniminin bir alt kümesi olan derin öğrenme, ilaç tasarımı ve geliştirmede kapsamlı bir şekilde uygulanmıştır. Yapay sinir ağı, derin sinir ağı, destek vektör makineleri, çekişmeli üretici ağları, ilaç tasarımı ve keşif sürecine uygulanan algoritmaların örnekleridir. Yapay zeka, peptit sentezinden molekül tasarımına, sanal taramadan moleküler yerleştirmeye, kantitatif yapı-aktivite ilişkisinden ilacın yeniden konumlandırılmasına, protein yanlış katlanmasından protein-protein etkileşimlerine ve moleküler yolak gibi ilaç tasarımı ve geliştirme sürecinin farklı alanlarına uygulanmıştır.

Yeni terapötik ajanların geliştirilmesindeki zorlukları ve engelleri en aza indirmek için, dünyanın dört bir yanındaki araştırmacılar, geleneksel yaklaşımlar olarak da bilinen sanal tarama ve moleküler yerleştirme gibi hesaplama yaklaşımlarına yöneldiler. Ancak bu teknikler aynı zamanda yanlış sonuç ve verimsizlik gibi zorlukları da beraberinde getirmektedir. Araştırmacılar bu nedenle, geleneksel hesaplama yaklaşımlarında karşılaşılan zorlukları ortadan kaldırmak için kendi kendine yeterli olan yeni tekniklerin uygulanmasına yönelmişlerdir. Derin öğrenme (DL) ve makine öğrenmesi (ML) algoritmalarını içeren yapay zeka (AI), ilaç tasarımı ve keşif sürecindeki sorunların ve engellerin üstesinden gelebilecek olası bir çözüm olarak ortaya çıkmıştır. Ek olarak, ilaç keşfi ve tasarımı, hedef seçimi

ve doğrulama, terapötik tarama ve öncü bileşik optimizasyonu, klinik öncesi ve klinik denemeler ve üretim uygulamaları gibi uzun ve karmaşık adımlardan oluşur. AI, tüm bu soruları basit ve bilimsel bir şekilde yanıtlayarak sürecin zaman yönetimini ve maliyetini azaltmıştır. AI ve ML ilkelerine dayalı hesaplamalı modelleme, kimyasal bileşiklerin tanımlanması ve doğrulanması, hedef tanımlama, peptit sentezi, ilaç toksisitesinin ve fizyokimyasal özelliklerinin değerlendirilmesi, ilaç izleme, ilaç etkinliği ve ilacın yeniden konumlandırılmasına olanak sağlar. Ayrıca, AI modelleri, hedef dışı etkileşimler nedeniyle ortaya çıkan toksisite problemlerini ortadan kaldırmaktadır (Gupta et al. 2021).

Büyük veri, geleneksel veri analiz yazılımları, araçları ve teknikleri ile analiz edilemeyecek kadar devasa ve karmaşık veri kümeleri olarak tanımlanabilir. Büyük verinin üç ana karakteristik özelliği, hacim, hız ve çeşitliliğidir. Burada hacim, üretilen verinin büyük miktarını ve kütesini temsil eder. Hız, bu verilerin yeniden üretilme hızını ve çeşitlilik veri setlerinde mevcut olan heterojenliği temsil eder. Mikroarray, RNA-seq ve yüksek verimli tarama teknolojilerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, çağdaş ilaç keşfinin büyük veri çağına geçiş yapması nedeniyle her gün çok sayıda biyomedikal veri üretilmektedir. İlaç keşfinde ilk ve en önemli adım, hastalık patofizyolojisinde yer alan uygun hedeflerin (örn. genler, proteinler) belirlenmesi ve ardından bu hedeflere müdahale edebilecek uygun ilaçlar veya ilaç benzeri moleküllerin bulunmasıdır. AI'nın evrimi, şu anda mevcut olan ve bu büyük biyomedikal veri setlerinde bulunan faydalı özelliklerin, kalıpların ve yapıların çıkarılmasına yardımcı olabilecek sayısız ML tekniği olduğundan büyük veri analitiğini çok daha kolay hale getirmiştir. Hedef tanımlama için, bir gen ifadesi gibi bir özellik, hastalık mekanizmalarını anlamak ve hastalıktan sorumlu genleri bulmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Mikroarray ve RNA-seq teknolojileri, çeşitli bozukluklar için büyük miktarda gen ekspresyonu verisi üretmiştir. Gen ifadesi imzalarını analiz ederek, farklı bozukluklardan sorumlu hedef genleri bulabiliriz. Örneğin, ML yaklaşımı ve gen ekspresyonu verileri kullanılarak nadir görülen yumuşak doku sarkomu için yeni biyobelirteçler ve potansiyel ilaç hedefleri bulunmuştur (Van IJendoorn, Szuhai, Briare-de Bruijn, Kostine, Kuijjer et al 2019).

Farklı bozukluklar için hedeflerin belirlenmesinde yayımlanmış literatür bile hedef tanımlama için kullanılabilir. PubMed, veri madenciliğine yardımcı olabilecek yayımlanmış biyomedikal literatürlerin önemli bir deposudur. Uygun bir hedef

belirlenip doğrulandıktan sonra, bir sonraki adım, hedef ile etkileşime girebilecek ve istenen yanıtı ortaya çıkarabilecek uygun ilaçları ve/veya ilaç benzeri molekülleri bulmaktır. Büyük veri çağında, belirli bir hedef için ilaç keşif sürecine yardımcı olabilecek çok sayıda büyük kimyasal veri tabanı kullanımımıza sunulmuştur. Aynı şekilde, PubChem biyolojik, fiziksel, kimyasal ve toksik özellikleri dahil olmak üzere çeşitli kimyasal yapıların verilerini içeren ücretsiz olarak erişilebilen bir kimyasal veri tabanıdır. Ayrıca, ChEMBL veri tabanı ilaca benzer özellikler sergileyen çok sayıda biyoaktif bileşiğin verilerini içeren açık erişimli büyük bir veri tabanıdır, ChEMBL veri tabanı ayrıca moleküllerin absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım (ADME) ve toksisite özellikleri ile ve hatta hedef etkileşimleri hakkında bilgi içermektedir. Bununla beraber, DrugBank çeşitli ilaçlara, hedeflerine ve mekanizmasına ilişkin verileri içeren başka bir açık erişim farmasötik veri deposudur. Ek olarak, entegre ağ tabanlı hücresel imza (LINCS) kitaplığı, insan hücre hatlarının gen ekspresyonu imzalarındaki değişiklik hakkında bilgi içeren başka bir havuzdur. Protein veri bankası (PDB) üç boyutlu yapılarının verilerini içeren ücretsiz olarak erişilebilen başka bir çevrimiçi depodur. PDB verileri ayrıca protein-ligand etkileşimlerini değerlendirmek ve daha sonra bir hedef proteinin uygun inhibitörlerini bulmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (Gupta et al. 2021).

Teknolojilerdeki ilerlemeler ve yüksek performanslı bilgisayarların geliştirilmesi ile, bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD) ML'den DL'ye gibi AI algoritmaları artırılmıştır. Örneğin, Hansch ilaç bileşiklerinin fizikokimyasal özelliklerinin ve biyolojik aktivitesinin bilgisayar destekli tahminini gerçekleştirmiştir. Hansch'in başarısı, farmakoforlar ve üç boyutlu yapı gibi özelliklerin karakterizasyonu ile birlikte, kimyasal yapının ayrıntılı tanımlanması, tahmin edilmesi ve tahmin edilen bileşiğin kimyasal temsili ve biyolojik aktivitesi ile ilgili olacak karmaşık matematiksel denklemlerin hipotezlenmesine odaklanacak araştırma için bir yol sağlamıştır. Ancak içinde bulunduğumuz çağda bilim insanlarının temel amacı, klasik kimya aktivitelerine dayalı ML algoritmaları ile ilaç keşif ve geliştirme sürecini yüksek doğruluk ve güvende geliştirmektir. Böylece, son yirmi yılda hesaplamalı ilaç keşfi, kantitatif yapı aktivite ilişkisi (QSAR) yöntemleri ve serbest enerji minimizasyon teknikleri için karar ağacı (DT), rastgele orman (RF) yöntemi, CNN, RNN, SVM, LSTM ağı gibi makine öğrenme yöntemleri geliştirilmiştir (Fan, Zhang, Hua, Wang, Zhu et al 2019).

2.9.1. Yapay Zeka Kullanımı ile İlaç Geliştirme Çalışmaları

AI, hesaplamalı ilaç tasarımı alanındaki tüm bu darboğazları ortadan kaldırma potansiyeline sahiptir ve ayrıca ilaç geliştirmede hesaplamalı yöntemlerin rolünü artırabilir. Ayrıca, ML tabanlı araçların ortaya çıkmasıyla, yeni ilaçlar üç boyutlu ligand'a göre tasarlandığından, ilaç keşfinde önemli bir hedef olan proteinin üç boyutlu yapısını belirlemek daha kolay hale gelmiştir. Son zamanlarda, Google'ın DeepMind'i aminoasit dizilerinden proteinlerin 3D yapısını tahmin edebilen, AlphaFold olarak adlandırılan, PDB yapısal verileri üzerinde eğitilmiş, AI tabanlı bir araç tasarlamıştır (Powles and Hodson, 2017). AlphaFold, proteinlerin 3D yapılarını iki adımda tahmin edebilmektedir. İlk olarak, bir CNN kullanarak, bir proteinin aminoasit dizisini bir burulma açısı matrisi ile sıra mesafe matrisine dönüştürür, ikinci olarak, çevirdiği bir gradyan optimizasyon tekniğini kullanarak bu iki matrisi bir proteinin üç boyutlu yapısına dönüştürür (Senior, Evans, Jumper, Kirkpatrick, Sifre et al. 2020).

Moleküler dinamik (MD) simülasyonu, moleküllerin atom düzeyinde nasıl davrandığını ve etkileşime girdiğini analiz eder. İlaç keşfinde, protein-ligand etkileşimlerini ve bağlanma stabilitesini değerlendirmek için MD simülasyonu kullanılır. MD simülasyonu ile ilgili önemli bir sorun, çok zahmetli ve zaman alıcı olabilmesidir. AI, MD simülasyon sürecini hızlandırma kapasitesine sahiptir. Yapay zekadan faydalanılan bir başka yöntem de novo ilaç tasarımıdır. Bai ve ark. üç boyutlu protein ceplerinde üç boyutlu ilaçlar tasarlayabilen bir araç olan MolAICal'ı tasarlamışlardır. MolAICal, üç boyutlu ilaçları iki adımda tasarlar. İlk olarak, de novo ilaç tasarımı için FDA onaylı ilaçlar konusunda eğitilmiş DL ve genetik algoritmayı kullanır, ikinci olarak da ZINC veritabanında eğitilmiş olan DL modeli ile moleküler yerleştirmeyi gerçekleştirmektedir (Bai, Tan, Xu, Liu, Yao et al. 2021). Popova ve ark. ReLeaSE olarak adlandırılan derin pekiştirmeli öğrenme tabanlı bir algoritma tasarlamıştır. ReLeaSE, üretici ve tahmin edici olarak bilinen iki derin sinir ağını (DNN) entegre ederek istenen sonuca ulaşmaktadır. Burada üretici model yeni bileşikler üretmek için kullanılırken tahmin edici model, bileşiğin özelliklerini tahmin etmek için kullanılmaktadır (Popova, Isayev, and Tropsha, 2018).

Geleneksel ilaç keşif sürecine yardımcı olabilecek çeşitli metin madenciliği tabanlı araçlar da geliştirilmiştir. Literatürlerde var olan modern biyoloji ve tıp alanındaki birçok bilgiyi, literatür madenciliği teknikleri ile, biyomedikal kavramlar

arasındaki ilişkileri kullanarak çıkarmak önem kazanmaktadır. Literatür madenciliğindeki ilerlemeler, genler, ilaçlar ve hastalıklar dahil olmak üzere birçok biyomedikal varlık türü için de bağlantı oluşturulmasını sağlamıştır (Andronis et al. 2011)

Biyomedikal makalelerin dünyadaki en yaygın deposu konumundaki pubmed, toplamda 20 milyondan fazla makale içeriği ve her yıl 850 binden fazla makale ilavesiyle büyüyen bir veri deposudur. Tek bir konuda yapılan araştırmaların birçok bilimsel disiplinde ve biyomedikal dergide yer alabileceğinden, bilim adamlarının ilgi alanlarındaki tüm gelişmeleri takip etmesi giderek zorlaşmaktadır. Bilginin birçok farklı dergiye ve bilimsel disipline yayılması, yavaş yavaş bilgi adaları yaratmaya başlamış ve aynı makalede bahsedilmeyen kavram ve argümanları birbirine bağlamayı amaçlayan literatür madenciliği metodolojilerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Görünüşte ilgisiz görünen kavramlardan örtük bilgiyi çıkarımlama sürecine literatür temelli keşif denilmektedir (Andronis et al. 2011).

Geleneksel ilaç keşif sürecine yardımcı olabilecek çeşitli metin madenciliği tabanlı araçlar da geliştirilmiştir. Metin madenciliği, çeşitli literatür ve veri tabanlarındaki yapılandırılmamış metinleri, yeni anlayışlar elde etmek için uygun şekilde analiz edilebilecek yapılandırılmış verilere dönüştürmek için doğal dil işleme (NLP) gibi yöntemler kullanır. NLP, bilgisayarların konuşma ve metin gibi insan dillerini AI tabanlı algoritmalar aracılığıyla işlemesini ve analiz etmesini sağlayan bir AI dalıdır. Bu AI odaklı tekniklerden yararlanarak, çeşitli metin madenciliği tabanlı araçlar geliştirilmiştir. Örneğin, Jang ve ark. NLP ve konu modellemeyi kullanarak ilaç yan etkilerini ve ilaç endikasyonlarını tahmin edebilen bir araç olan PISTON'u geliştirmişlerdir (Jang, Lee, Hwang, Park, Ahn et al. 2018). Aynı şekilde, DisGeNET gen-hastalık ve varyantlar-hastalık ilişkileri hakkında çok sayıda bilgi içeren metin madenciliğine dayalı bir veri tabanıdır. DisGeNET'teki veriler, advers ilaç reaksiyonları, hastalığa dahil olan moleküler yollar, hedefler üzerindeki ilaç etkisi gibi çeşitli biyolojik süreçleri analiz edebilir. Ayrıca STRING çeşitli organizmalar için protein-protein etkileşimleri hakkında sayısız bilgi içeren başka bir metin madenciliğine dayalı veri tabanıdır. STITCH, proteinler ve küçük kimyasal moleküller arasındaki etkileşimler hakkında bilgi içeren başka bir metin madenciliği odaklı veri tabanıdır. STICH'deki bilgiler, ilaçların bağlanma afinitelerini ve ilaç-hedef ilişkisini belirlemek için de kullanılabilir (Gupta et al. 2021).

2.9.2. Yapay Zeka ile Sanal Tarama

Sanal taramada makine öğrenme yöntemlerini kullanmak için bilinen aktif ve aktif olmayan bileşiklerden oluşan filtrelenmiş bir eğitim seti olmalıdır. Bu eğitim verileri, denetimli öğrenme tekniklerini kullanarak bir modeli eğitmek için kullanılır. Eğitilen model daha sonra doğrulanır ve yeterince doğruysa, model bir hedefe karşı istenen aktiviteye sahip bileşikleri taramak için yeni veri setlerinde kullanılır (Carpenter and Huang, 2018). Bundan sonra, listeye alınan bileşikler ADMET analizine gidebilir, ardından klinik deneylere girmeden önce çeşitli biyotahliller yapılabilir. Bu nedenle, ML, VS'yi hızlandırma, daha sağlam hale getirme gücüne sahiptir ve VS'deki yanlış pozitifleri bile azaltabilmektedir. SBVS'de protein-ligand afinitesini tahmin etmek için RF'ler, SVM'ler, CNN'ler ve sığ sinir ağları gibi ML ve DL yöntemleri oluşturulmuştur. Ayrıca, SBVS'de moleküler dinamik simülasyon deneyleri için AI tabanlı algoritmalar geliştirilmiştir. Öte yandan, LBVS birkaç adımdan oluşur ve her adım, süreci hızlandırmak ve güvenilirliği artırmak için yeni AI ve ML tabanlı algoritmalara ihtiyaç duymaktadır. Şu anda sağlık ve ilaç endüstrisinde yapay zeka algoritmalarının yükselişi ile hem LBVS hem de SBVS için farklı araçlar ve modeller geliştirilmiştir. Büyüyen kimyasal bileşik kitaplıkları ile potansiyel bir bileşiğin keşfedilmesi samanlıkta iğne aramak gibi bir şeydir. Bu nedenle, SBVS ve LBVS, hastalığa neden olan hedefe karşı potansiyel terapötik bileşiklerin tanımlanmasındaki karmaşıklığı en aza indirmede büyük role sahiptir. Ayrıca, AI tabanlı modeller yüksek doğruluk ve hassasiyetle sanal taramayı daha basit hale getirmektedir (Gupta et al. 2021).

Yapı tabanlı ilaçların yeniden amaçlandırılması (SBDR)'nin temelleri, ilacın çoklu protein bağlama bölgelerine bağlanma yeteneklerine dayanmaktadır. Orijinal terapötik hedeflerinin yanı sıra ilaçlar, hedef dışı olarak adlandırılan diğer proteinler için afiniteler gösterir. Bu hedef dışı hedefler, diğerlerinin yanı sıra, ilaçların yan etkilere neden olmak üzere bağlandığı, her zaman zararlı olmayan ve ilaçlar için yeni endikasyonları keşfetmenin açık yollarını oluşturan taşıyıcı proteinler, taşıyıcılar, plazma proteinleri olabilir (Choudhury et al. 2022).

ML algoritmaları, ilaç tarama, hedef tarama, hedef yapı/bağlanma bölgesi tahmini, ilaç optimizasyonu, ilaç-ilac etkileşimlerinin tahmini ve ADMET özellik tahmini gibi SBDR'nin ötesindeki hemen hemen tüm adımlarda ilgili ve potansiyel uygulamalara sahiptir.

2.9.3. Yapay Zeka ile QSAR

Sinir ağıları, DL ve SVM gibi ML algoritmalarının son gelişmeleri ve artan uygulamaları, QSAR modellemesinin önünü açmıştır. AI/ML algoritmalarına dayalı QSAR modelleri, erken yöntemlerle dayatılan kısıtlamaları ortadan kaldırma potansiyeline sahiptir. AI/ML tabanlı QSAR modeli, yani hologram tabanlı QSAR (HQSAR), grup tabanlı QSAR (G-QSAR) ve topluluk tabanlı, ilaç keşif sürecini birkaç kat hızlandırmıştır (Kwon, Bae, Jo and Yoon, 2019). Ayrıca, klasik Hansch ve Free-Wilson yaklaşımlarından ayrı olarak, QSAR son birkaç yılda daha yeni iyileştirme yaklaşımları, tanımlayıcı hesaplamaları için yeni yöntemler, metodik doğrulama testlerinin uygulanması ve reseptör yapısal bilgilerinin dahil edilmesiyle kademeli olarak gelişmiştir. Benzer şekilde, klasik ilaç optimizasyonu dışında, QSAR, peptit QSAR, karışım toksisitesi QSAR, nanopartiküller QSAR, iyonik sıvıların QSAR'ı, kozmetik QSAR, fitokimyasal QSAR ve malzeme bilişimi gibi yeni ortaya çıkan ilaç keşif ve tasarımı alanlarında uygulanmıştır (Gupta et al. 2021).

2.9.4. Yapay Zeka ile Covid-19 İlaç Keşif Çalışmaları

Günümüzde Covid-19'a sebep olan SARS-CoV-2 viral enfeksiyonuna karşı özel olarak geliştirilmiş bir ilaç bulunmamaktadır. Yeniden amaca uygun ilaçlar molnupiravir ve nirmatrelvir, tedavi için yakın zamanda onaylanmıştır (**Şekil 10**). Pandeminin başlangıcında SARS-Cov-2 viral enfeksiyonlarına karşı etkili olduğu düşünülen 10 civarında ilaç tedavi amaçlı kombinasyonlar halinde kullanılmıştır (**Şekil 10**). SARS-CoV-2'ye karşı test edilen ilaçların çoğunluğu influenza, Ebola, HIV, hepatit B ve C virüs enfeksiyonları için geliştirilmiş geniş spektrumlu antiviral ajanlardan oluşmaktadır. Viral RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) ve proteaz inhibitörleri remdesivir, galidesivir, favipiravir, ribavirin, sofosbuvir, tenofovir, lopinavir / ritonavir ve viral giriş ve füzyon inhibitörleri klorokin / hidroksiklorokin, Covid-19 enfeksiyon tedavisi için ilaç yeniden kullanım çalışmaları ile tanımlanmıştır (**Şekil 10**). Bunlardan klorokin ve hidroksiklorokin, Covid-19 enfeksiyonunun tedavisi için etkisiz bulunmuş ve daha sonra tedavi prosedürlerinden çıkarılmıştır. Yakın zamana kadar SARS-CoV-2 enfeksiyonlarına karşı klinik

Çalışmalarda kullanılan ilaçların tamamı, ilaç yeniden kullanım yaklaşımla bulunmuştur (Cully, 2022).

Molnupiravir (Şekil 10) başlangıçta influenza tedavisi için Alphavirüs'e karşı tasarlanmıştır. Pandemi sırasında SARS-CoV-2'ye karşı test edildikten sonra iyi bir oral biyoyararlanım ile etkili olduğu bulunmuştur (Imran, Kumar Arora, Asdaq, Khan, Alaqel et al. 2021). Molnupiravir'in Covid-19 hastalarının hastaneye yatış veya ölüm riskini azalttığı da bildirilmiştir (Jayk Bernal, Gomes da Silva, Musungaie, Kovalchuk, Gonzalez et al. 2022).

Nirmatrelvir (Şekil 10), 2002 salgınına yanıt olarak SARS-CoV-1 Mpro'ya karşı inhibitörleri belirlemeye yönelik yoğun çabaların bir sonucu olarak keşfedilmiştir. Nirmatrelvir, SARS-CoV-2'nin tüm varyantlarına (α , β , γ , δ , o) karşı güçlü aktivite sergileyen bir kovalent geri dönüşlü inhibitördür ve ayrıca Covid-19 viral enfeksiyon tedavisi için oral olarak biyoyararlanımı olan SARS-CoV-2 ana proteaz inhibitörüdür (Owen, Allerton, Anderson, Aschenbrenner, Avery et al. 2021). Nirmatrelvir'in *in vitro* olarak etkinliğinin tayini ile her biri sırasıyla 0.933 nM (vahşi tip) ve 0.635 nM (P132H) olan inhibitör sabiti (K_i) ile hem vahşi tipe hem de Omicron (P132H) Mpro'ya karşı iyi bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Greasley, Noell, Plotnikova, Ferre, Liu et al. 2022).

Şu anda, literatürlerde çeşitli moleküllerin yeniden kullanımıyla ilgilenen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bazıları yalnızca yayınlarda öneri olarak kalmakla birlikte birçoğu şu anda gerçek klinik testlerden geçmektedir. SARS-CoV-2 salgınına karşı yürütölen klinik araştırma altındaki yeniden amaca yönelik ilaçlar genellikle iki hedefi hedeflemektedir. Doğrudan SARS-CoV-2 virüsüne (örn. hidroksiklorokin, klorokin, remdesivir, favipiravir, molnupiravir, nirmatrelvir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, ribavirin) veya konakçı bağışıklık sistemini hedefleme (insan immünoglobulini, kortikosteroidler, tosilizumab, anakinra). Şiddetli COVID-19 hastalarında sağkalımı uzatmak için tosilizumab (İL-6 reseptör blokörü) kullanımı önerilmektedir. Bu molekül, COVID-19 ile indüklenen sitokin salıverilme sendromunu yenmek için yeni bir tedavi olarak düşünölmüştür (Karsulovic, Lopez, Tempio, Guerrero and Goecke, 2020; Patocka, Kuca, Oleksak, Nepovimova, Valis et al. 2021).

Etkili ilaç yeniden kullanımı, virüsün kendi yapısını da dikkate almalıdır. RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) virüsün temel bileşenidir ve COVID-19 replikasyonu ve transkripsiyon döngüsünde merkezi bir rol oynar. RdRp,

3'-hidroksil ucuna ribonükleotidler ekleyerek yeni oluşan RNA zincirleri üretir, böylece RNA moleküllerini 5'-3' yönünde sentezler. RdRp aktivitesi için gerekli faktörler, bir RNA şablonu, fosfodiester bağı oluşumu için gerekli aktif bölgede iki magnezyum iyonu, yeni oluşan RNA'nın bileşenleri olan ribonükleosit 5'-trifosfatlardır (ATP, CTP, UTP ve GTP). Son zamanlarda araştırmacılar, memeli hücrelerinde bu enzimin herhangi bir homolog karşılığının olmaması da düşünüldüğünde, viral enfeksiyonlara karşı umut verici bir terapötik hedef olarak RdRp'yi incelemeye yönelmişlerdir (Hashemian, Pourhanifeh, Hamblin, Shahrzad and Mirzaei, 2022).

Bu proteini hedefleyen üç nükleozid analogu (favipiravir, remdesivir ve molnupiravir) COVID-19 enfeksiyonunun tedavisi için klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir.

RdRp, RNA virüslerinin önemli bir viral proteinidir ve antiviral ilaçların geliştirilmesi için önemli bir hedef olduğu bulunmuştur. SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 RdRp'leri arasındaki önemli ilaç bağlama bölgelerinin benzerliği ile ilgili olarak, mevcut RdRp inhibitörlerinin SARS-CoV-2 tedavisi için yeniden kullanılması umut verici bir yaklaşım olmaktadır (Hashemian et al. 2022).

Araştırmacılar, Covid-19'un başlangıcından itibaren SARS-CoV-2 virüsü için yeni potansiyel ajanlar keşfetmek için yapay zeka kullanmaktadır. Makine öğrenimi gibi yapay zeka yöntemleri, ChEMBL gibi ilaç bankaları da dahil olmak üzere veri bankalarından yararlanarak ilaçları yeniden yapılandırmaktadır. Aynı amaçla Derin Öğrenme (DL) (Aliper ve ark., 2016) de kullanılmaktadır. Son zamanlarda, ilaç yeniden yapılandırması, makine öğrenme teknikleri ve bilgisayar destekli görsel tarama yöntemleri kullanılarak SARS-CoV-2'ye karşı etkili olacak moleküllerin araştırılması için birçok çalışma yapılmıştır.

Bu çalışma kapsamında makine öğrenmesi ve yapay sinir ağları yöntemleri kullanılarak SARS-CoV-2'ye karşı aktivite potansiyeli olan bileşiklerin oluşturulması, yapay zeka ile ilaç tasarımının başarılı olacağını kanıtlayacak ve yeni çalışmalara umut verecektir. Bilim adamları daha çok, virüs hücre girişi ve replikasyonunda önemli işlevleri olan S glikoprotein, bazik proteinaz (3CLpro), papain benzeri proteaz (PLpro) ve RNA'ya bağımlı RNA polimerazın (RdRp) enzim inhibitörlerini geliştirmeye odaklanmışlardır (Wang ve ark., 2020a).

SARS 3CL proteaz X-ışını kristal yapısının bir çalışmada, SARS-CoV-2 3CL proteazın bir 3D homoloji yapısı kurulmuştur. Bu yapıya ve SARS 3CL proteaz

inhibitörlerinin mevcut deneysel veri kümelerine dayanarak, makine öğrenimi, cebirsel topoloji ve derin evrişimli sinir ağları (CNN) matematiğine ve ilaçların bağlanma afinite çalışmalarına dayalı bir SBDR modeli, 1465 ilacı taramak için geliştirilmiştir. Bu çalışmanın sonunda, FDA onaylı birçok ilacın SARS-CoV-2'ye karşı oldukça etkili olduğunu bulmuşlardır (Nguyen, Gao, Chen, Wang ve Wei, 2020).

Diğer bir çalışmada viral bir protein olan papain benzeri proteaz (PLpro), bilgisayar taramalı yöntemlerle FDA onaylı ilaçların taranması için seçilmiştir. 16 FDA onayı almış ilaç klorokin ve formetol de dahil olmak üzere bu enzim hedef alınarak taranmış ve belirgin şekilde afinite ve iyi geometrik özellikleri ile 2019-nCoV virüsüne karşı potansiyel ajanlar oldukları saptanmıştır (Arya, Das, Prashar and Kumar, 2020).

Ivanov ve arkadaşları moleküler temsiller olarak Morgan parmak izlerini, 3CLpro ve RdRp viral hedefleri için yeni ilaç adaylarını tanımlamak için en iyi model olarak bulmuştur. Bu modelden elde edilen öngörücü sonuçlar, beklenen birkaç HIV-1 proteaz inhibitörüne (ritonavir ve lopinavir) ek olarak başka farmakolojik aktivitelere sahip birçok bileşiğin (diltiazem hidroklorür, fluvastatin, sodyum, leflunomid, ruksolitinib fosfat) Covid -19 tedavi için kullanılabileceğini göstermiştir (Ivanov ve ark., 2020).

Başka bir makine öğrenimi yöntemi olan Bayes, potansiyel ilaç yeniden kullanım fırsatlarını temsil eden SARS-CoV-2'ye karşı antiviral ajanlar olarak CPI1062 ve CPI1155'i tahmin etmek için kullanılmıştır (Gawriljuk, Zin, Puhl, Zorn and Foil, 2021). Haneczok ve Delijewski, sabit moleküler parmak izlerine, Graph-CNN ve makine öğrenmesi yöntemlerine dayalı sığ öğrenme yöntemlerini çalıştıran moleküler temsilleri farklı şekillerde kullanan yeni makine öğrenmesi modelleri geliştirmişlerdir. Bu tarama yöntemleri, sülfonamidler ve antikanser gibi iki ana ilaç sınıfını SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının tedavisi için potansiyel 3CLpro inhibitörleri olarak tanımlamıştır (Haneczok ve Delijewski, 2021).

Araştırmacılar ayrıca bilgisayar destekli görsel tarama yöntemlerini kullanarak SARS-CoV-2'ye karşı etkili olan potansiyel molekülleri araştırmışlardır. Yeni SARS-CoV-2 proteaz (Mpro) inhibitörlerini, fito bileşiklerinden withaferin-A, hesperidin ve baicalin'den türetilen fragmanları keşfetmek için moleküler yerleştirme, QSAR analizi ve moleküler dinamik simülasyonlarını kullanmışlardır (Ghosh, Chakraborty, Chandra and Alam, 2021).

Bir diğerk çalışmada, Covid-19'a karşı yeni ilaç adaylarını belirlemek için süper bilgisayar MOGON kullanılarak birleştirilmiş silico yöntemlerinin (sanal ilaç taraması, moleküler yerleştirme ve denetimli makine öğrenimi algoritmaları) bir iş akışı uygulanmıştır. Spike protein ile nükleokapsid protein için tahmin modelleri oluşturulmuş, pozitif ve negatif kontrol ilaçları olarak 2'-o-riboz-metiltransferaz ve sanal ilaç taraması için Autodock Vina kullanılmıştır. Analiz sonuçları, simeprevir, euphol ve Zinc252515584'ün, SARS-CoV-2 inhibisyonu için aday bileşikler olarak gösterilen en yüksek değere sahip spike protein ile etkileşime girdiğini öngörmüştür (Kadioglu, Saeed, Greten and Efferth, 2021).

Rajput ve arkadaşları, Destek Vektör Makinesi, Rastgele Orman, Yapay Sinir Ağı ve Derin Öğrenme gibi makine öğrenimi yöntemlerini kullanarak, yeniden amaçlandırılmış ilaçlardan yeni antiviral bileşikleri tahmin etmek için bir hesaplama yöntemi geliştirmiştir. Bu amaçla, “DrugREpV” deposundan SARS-CoV-2 inhibitörleri, SARS ve MERS gibi deneysel olarak kanıtlanmış ilaçları kullanmışlardır. Bileşikler, eğitim ve test veri kümelerine bölünmüştür. Ekstraksiyon için kimyasal yapısal tanımlayıcılar ve parmak izleri kullanılmış ve özyinelemeli bir öznitelik seçim algoritması kullanılarak filtrelenmiştir. Tahmin modeli Pearson korelasyon katsayısı ile geliştirilmiştir. İlaç bankası tarandıktan sonra, yöntemi doğrulamak için moleküler yerleştirme kullanılmıştır. Bu çalışmada, verteporfin, alatrofloksasin, metergolin, rascinnamin, leuprolide ve teletristat, SARS-CoV-2 ve diğerk Coronavirüslerin inhibisyonuna karşı potansiyel olarak yeniden tasarlanmış ilaçlar olarak bulunmuştur (Rajput, Thakur, Mukhopadhyay, Kamboj, Rastogi et al. 2021).

Literatürde, özellikle ilaç bankaları, ChemBL ve Zinc gibi veri bankalarından farklı ilaç hedeflerine karşı yeni bileşikleri belirlemek için makine öğrenimi ve derin öğrenme yöntemlerini kullanan birkaç örnek vardır. Oak Ridge Ulusal Laboratuvarı'nda bulunan dünyanın en güçlü süper bilgisayarı “Summit”, aynı anda birçok paralel işlemi ve hesaplamayı gerçekleştirebiliyor. Bu bilgisayar, bilgisayar destekli ilaç tasarım yöntemlerinden mevcut ilaçların yeniden kullanım amacına yönelik sonuçların kısa sürede alınmasını sağlar (Parks ve Smith, 2020).

3. YÖNTEM

3.1. Bileşik Tasarlama Çalışması

Çalışmamıza başladığımız Nisan 2020’de Favipiravir SARS-CoV-2 enfeksiyon tedavisinde kullanılan RdRp inhibitörü olarak saptanmış bir ilaç olarak tedaviye girdiğinden, çalışmamızda yapay zeka kullanılarak Favipiravir benzeri moleküller üretilmesi planlandı.

Bu plan doğrultusunda çalışmamızın ilk aşaması olarak, SMILES gösterimlerinin moleküler bileşikleri temsil etmesi sebebiyle, eğitilecek bir yapay sinir ağına SMILES’ları girdi olarak verip yeni SMILES’lar üreterek yeni moleküllerin üretiminin sağlanacağı düşünüldü.

Bu amacı gerçekleştirmek için yapılan kaynak araştırmalarında, tasarladığımız modele benzer şekilde ilaç molekülü saptamaya yönelik çalışmalar bulunmuştur.

Kotsias ve arkadaşları önceden bilinen ilaç moleküllerinin temsillerini öğrenen bir derin öğrenme yöntemi tasarlamışlardır. Çalışmada koşullu bir tekrarlayan sinir ağı (cRNN) oluşturularak istenen özellikte moleküller üretilmeye çalışılmıştır. Bir cRNN, belirli özellikteki moleküller oluşturmak için kullanılan bir tür yapay sinir ağıdır. cRNN, istenen özelliklere sahip SMILES dizileri oluşturabilmek için moleküler tanımlayıcılar ve QSAR tabanlı biyoaktivite etiketleri konusunda eğitilmiştir. Bu ağ, moleküller hakkındaki bilgiyi sadece moleküler tanımlayıcılardan öğrenebilmektedir. Ağ bir kez eğitildikten sonra, istenen özelliklerde moleküller üretebilmektedir (Kotsias, Arús-Pous, Chen and Engkvist, 2019).

Çalışmamızda, bu çalışmalara benzer şekilde oluşturulmuş olan derin öğrenme yönteminin kullanıldığı yapay sinir ağları modeli geliştirildi. Öncelikle modeli eğitmek için ChEMBL ve ZINC gibi bileşik kütüphanelerdeki moleküller kullanılarak boyutlarına filtre uygulanmadan yeni moleküllerin üretilmesinin öğrenilmesi sağlandı. Öncelikle bu veri tabanlarından SMILES alınmış ve RDKit programı ile LogP, TPSA, MW, QED, HBA, HBD gibi diğer özellikler hesaplandı.

Daha sonra bu SMILES formlarından aynı özelliklere sahip bileşikler üretmek için başka bir yapay sinir ağı eğitildi. Bileşik kütüphanelerinden çekilen moleküllerin SMILES'ları yapay sinir ağlarına girdi olarak verilerek makine öğrenmesi çalışıldı. LSTM hücreleri içeren RNN kullanılarak yapay zekanın SMILES girdisindeki karakterlerin soldan sağa değişimi yapay zekaya öğretildi. Bu amaçla yazılım olarak DeepDrugCoder (DDC) moleküler kodlama ve de-novo oluşturma için Heteroencoder kullanıldı.

Verilen linkte görülen yazılım ile Favipiravir'in SMILES temsilleri ile yeni moleküller üretildi.

<https://colab.research.google.com/drive/113Zku7sZg5XDQgjcKF3BYdpQZ8EXg6S>

3.2. Moleküler Doking Çalışması

Yapay zeka tarafından üretilen 75 molekül, Autodock 4.2.6 yazılımı kullanılarak SARS-CoV-2 yaşam döngüsünde önemli enzimler olan RdRp (Pdb ID: 7AAP) (Naydenova, Muir, Wu, Zhang and Coscia, 2021) ve 3CLpro (Pdb ID: 7TLL) (Greasley et al. 2022) enzimleri ile etkileşimleri değerlendirildi.

Yapay zeka tarafından üretilen 75 molekülün doking çalışmaları, <http://mgltools.scripps.edu/downloads> internet sitesinden ücretsiz olarak temin edilen AutoDock Tools (ADT) 1.5.6 program paketi kullanılarak gerçekleştirildi. Bileşiklerin üç boyutlu yapısı ChemDraw Ultra 12.0'da çizildi, daha sonra ChemBio Ultra 13.0'da enerji minimizasyonları yapıldı. Daha sonra bileşiklerin pdf dosyalarını pdbqt dosyalarına dönüştürmek için Openbabel (sürüm 13.1.1) kullanıldı.

3.2.1. RdRp ile Moleküler Doking Çalışması

Bileşikler, doking işleminin gerçekleştirileceği hedef reseptör olarak seçilen SARS-CoV-2 RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminin favipiravir ile kristal hali oluşturulmuş 7AAP kodu ile Protein Veri Bankası (PDB) web sitesinden [<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>] pdb formatında temin edilmiştir. 3 boyutlu yapı incelendiğinde RNA polimeraz'ın bir parça çift zincir RNA (dsRNA) ve inhibitör molekül favipiravir-RTP ile kristalleştirildiği gözlemlendi.

Tüm su molekülleri proteinlerden çıkarıldı ve polar hidrojenler eklendi. Merkezi $x = 99.244$, $y = 96.483$, $z = 110.742$ Å ve ilgili kenarlarında boyutları ise 0.375 Å ızgara noktası aralığı kullanılarak $40 \times 40 \times 40$ Å olarak belirlendi. RdRp proteini ile favipiravir-RTP AutoDock 4.2.6 programı kullanılarak birbirinden ayrıldı ve bileşiklerin proteinin ligand bağlanma bölgesine doking işlemi gerçekleştirildi. Autodock doking analizi, MGLtools 1.5.6 ile görüntülendi ve protein ve ligand arasındaki 10 farklı bağlanma sonucu listelendi. Bileşiklerin reseptör ile farklı konformasyonlardaki etkileşiminin serbest bağlanma enerjileri ve sapma ortalamasının kare kökü (RMSD) değerleri hesaplandı ve en iyi eşleşen RdRp inhibitörleri favipiravir ile karşılaştırılarak en iyi etkileşime giren ligandlar belirlendi.

Proteinin ligand bağlanma bölgesinde, moleküller ile RdRp inhibitör ligandın üstüste çakıştırıldığı 3D protein-ligand kompleksinin görüntülerini elde etmek için, PMW 1.5.6 moleküler modelleme programı kullanıldı.

3.2.2. 3CLpro ile Moleküler Doking Çalışması

Bileşikler doking işleminin gerçekleştirileceği hedef reseptör olarak seçilen SARS-CoV-2 (3CLpro) ana proteaz enziminin nirmatrelvir ile kristal hali oluşturulmuş 7TLL kodu ile Protein Veri Bankası (PDB) web sitesinden [<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>] pdb formatında temin edilmiştir. 3 boyutlu yapı incelendiğinde RNA polimeraz'ın bir parça çift zincir RNA (dsRNA) ve inhibitör molekül nirmatrelvir ile kristalleştirildiği gözlemlendi.

Tüm su molekülleri proteinlerden çıkarıldı ve polar hidrojenler eklendi. Merkezi $x = 34.111$, $y = -2.194$, $z = 42.278$ Å ve ilgili kenarlarında boyutları ise 0.375 Å ızgara noktası aralığı kullanılarak $40 \times 40 \times 40$ Å olarak belirlendi. RdRp proteini ile nirmatrelvir AutoDock 4.2.6 programı kullanılarak birbirinden ayrılmış ve bileşiklerin proteinin ligand bağlanma bölgesine doking işlemi gerçekleştirildi. Autodock doking analizi, MGLtools 1.5.6 ile görüntülendi ve protein ve ligand arasındaki 10 farklı bağlanma sonucu listelendi. Bileşiklerin reseptör ile farklı konformasyonlardaki etkileşiminin serbest bağlanma enerjileri ve RMSD değerleri hesaplanarak en iyi eşleşen 3CLpro inhibitörü nirmatrelvir ile karşılaştırıldı ve en iyi etkileşime giren ligandlar belirlendi.

Proteinin ligand bağlanma bölgesinde, bileşikler ile 3CLpro inhibitör ligandın üstüste çakıştırıldığı 3D protein-ligand kompleksinin görüntülerini elde etmek için, PMW 1.5.6 moleküler modelleme programı kullanıldı.

3.3. Benzerlik Taraması

ChEMBL günümüzde medisinal kimya alanındaki araştırmalarda ilaç keşfi için kullanılan bir kaynak olmaya başlamıştır. Bu alanda Yapı Aktivite İlişkili verilerinin en büyük birincil Açık Veri kaynağı durumundadır (Bento, Gaulton, Hersey, Bellis, Chambers et al. 2014). Altyapı ve Benzerlik kaynakları, kullanıcılara önceden tanımlanmış bir veri modeli sağlayarak verimli kimyasal arama işlevselliği sağlar. SMILES temsili başka bir molekülü kullanarak, ChEMBL veri tabanında bir mol dosyası olan molekülleri aramak mümkündür (Gaulton, Bellis, Bento, Chambers, Davies et al. 2012; Davies, Nowotka, Papadatos, Dedman, Gaulton et al. 2015).

Benzerlik hesaplamasını çalıştırmak için Tanimoto katsayısı kullanıldı. Jaccard indeksi olarak da bilinen Tanimoto katsayısı ile birlikte parmak izi temsillerinin kullanılması, kavramsal basitliği, hesaplama verimliliği ve büyük bileşik veritabanlarına uygulanabilirliği de göz önüne alındığında, benzerlik aramaya yönelik en popüler yaklaşım durumundadır. Herhangi iki molekül arasındaki benzerliğin hesaplanması moleküler parmak izlerinin karşılaştırılmasıyla elde edilir. Tanimoto katsayısı, moleküller tarafından paylaşılan parça konumlarının sayısının, her iki molekül tarafından belirlenen parça konumlarına bölünmesiyle elde edilen orandır. Molekül için hesaplanan benzerlik özellikleri azalan benzerliğe göre sıralanır (Vogt and Bajorath, 2017).

Doking sonuçlarına göre, favipiravir'den daha iyi veya yakın bağlanma enerjileri ve RMSD değerleri gösteren ve yapay zeka tarafından oluşturulan moleküller, ChEMBL ilaç veri tabanından benzerlik taraması yapmak için seçildi. Bu amaçla ilk olarak <https://www.urlencoder.org/> web sitesi kullanılarak, yapay zeka tarafından üretilen moleküllerin SMILES kodları ChEMBL veri tabanında smiles kod olarak taranabilmesi için yeniden kodlandı. İkinci aşama olarak ChEMBL web hizmeti kaynaklarından molekül benzerliği araması ile <https://www.ebi.ac.uk/chembl/api/data/similarity.json?limit=1000&offset=0&similar>

[ity=40&smiles=](#) web adresi üzerinden yeniden kodlanan SMILES kodlar girilerek ChEMBL veri bankasından benzerlik taraması yapıldı. Daha sonra çıkan sonuç Json dosya formatında kaydedildikten sonra <https://json-csv.com/> web servis sağlayıcı üzerinden xml dosya formatına çevrildi. ChEMBL veri bankasından benzerlik taraması sonucu 220 molekül bulundu. ChEMBL adresinden benzer moleküllerin SMILES kodları alındı. ChemBio3D Ultra 13.0 programı ile enerji minimizasyonları yapılarak RdRp ve 3CLpro proteinleri ile etkileşimlerini değerlendirilmek üzere doking'e hazır hale getirildi. Benzerlik taramasından tespit edilen moleküller, moleküler yerleştirme kullanılarak RdRp ve 3CLpro proteinleri ile etkileşimleri açısından da değerlendirildi. Favipiravir ve Nirmatrelvir'den daha iyi bağlanma enerjileri, Hidrojen bağlanma yetenekleri ve RMSD değerlerine sahip moleküller, yerleştirme sonuçlarına göre sıralandı.

3.4. İlaç Benzerlik Özellikleri İçin Filtreleme

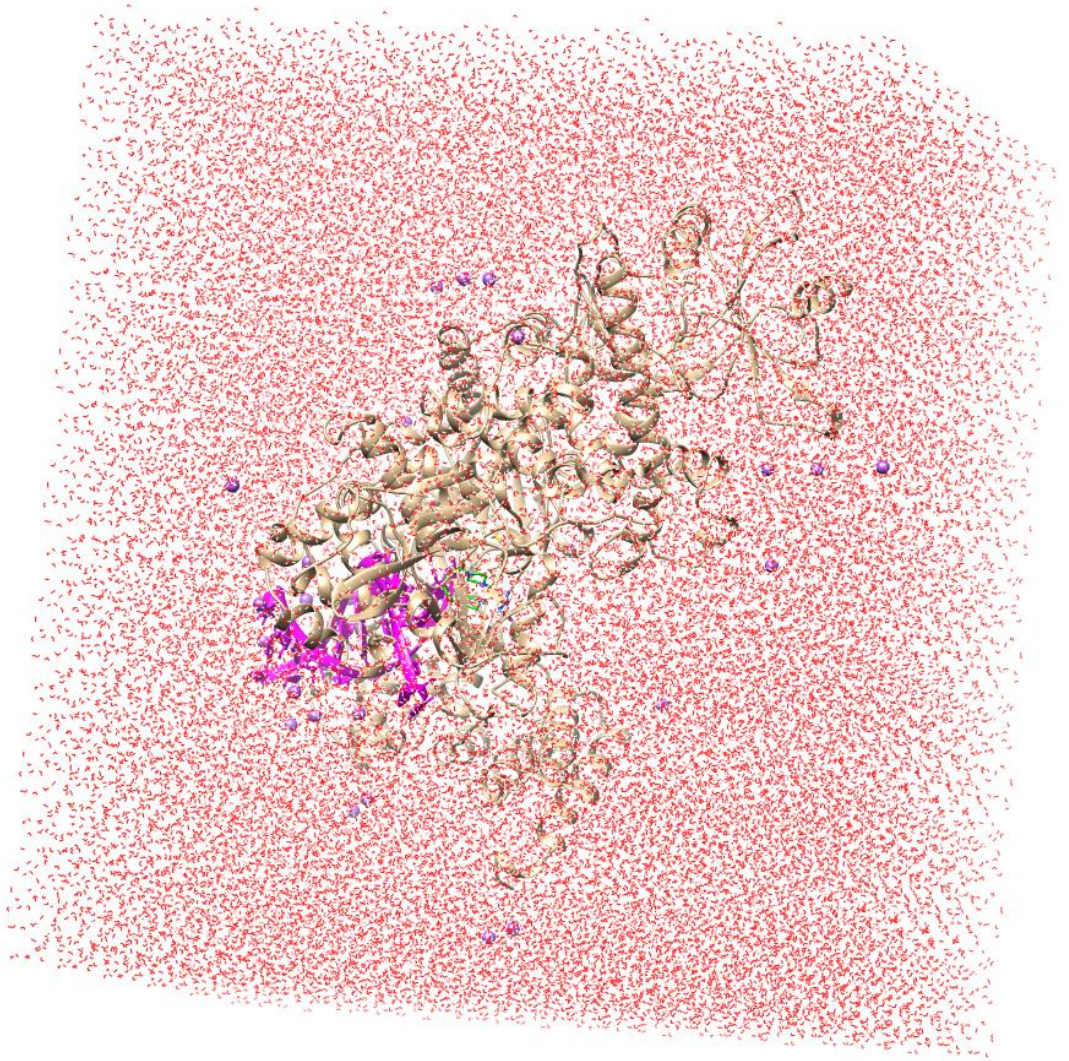
Benzerlik taramasından bulunan moleküllerin farmakokinetik özelliklerini tahmin etmek için Swiss ADME yazılımı kullanıldı. İlaç benzerliğini değerlendirmek ve belirli bir farmakolojik aktiviteye sahip bir kimyasal bileşiğin kimyasal ve fiziksel olarak ilaç özelliğine sahip olup olmadığını belirlemek için doking sonuçlarına göre bağlanma enerjileri ve RMSD değeri Favipiravir ve Nirmatrelvir'den daha iyi olan moleküller skorlanarak ayrıldı ve daha sonra da Lipinski kuralına göre ikinci bir eleme yapıldı. Lipinski'nin beş kuralına göre (ALogP:0-3, HBD 5'ten az, HBA 10'dan az, MW 290-500, PSA 140 Å²'den az, dönebilen bağ sayısı 10'dan az şeklinde özellikleri olan) moleküller seçildi.

3.5. Moleküler Dinamik Çalışmaları

Moleküler dinamik simülasyonunda kullanılacak ilaç-reseptör kompleksinin başlangıç koordinatlarının belirlenmesi için ChEMBL 1193133 bileşiğinin PDB ID:7AAP ile moleküler doking verileri kullanıldı. Ligandın bağlanma paketi içerisinde enerjetik ve etkileşim özellikleriyle en başarılı konformasyonu belirlenerek başlangıç ligand koordinatlarının elde edilmesi sağlandı (Şekil 14).

Moleküler Dinamik Simülasyonları AMBERv20 programı vasıtasıyla gerçekleştirildi. Molekölün atomik nokta yüklerini hesaplamak için AMBERv20'nin Antechamber modülü kullanıldı, AM1-BCC yük modeli tercih edildi. Komplekslerin başlangıç yapısının protonlanması, iyon eklenmesi, solvent eklenmesi ve bunun parameterizasyonu için AMBER14SB, GAFF, RNA.OL3 kuvvet alanları (force field) kullanıldı. AMBERv20'nin LEAP modülü ile gerçekleştirildi. Reseptör-ligand kompleksleri LEAP'de TIP3P su molekülleri ile oluşturulmuş bir kutu içerisine gömüldü. Dikdörtgen prizma yapıdaki bu kutuda solvent yüzeyi ile solvent kutusu dış sınırı arasındaki mesafe 10 Å, su moleküllerinin çözünen-çözücü sınırı ise 0.4 Å olarak ayarlandı.

Çözücü içerisindeki kompleksin rahatlatılması ve sıcaklığın simülasyon sıcaklığına çıkarılması işlemleri için AMBER v20'nin PMEMD modülü kullanıldı. Son basamak olarak moleküler dinamik (MD) hesaplamaları, Tübitak Ulakbim Yüksek Başarımli ve Grid Hesaplama Merkezi'nin TR-Grid altyapısında çalışan AMBER v.14'ün PMEMD.CUDA modülü vasıtasıyla gerçekleştirildi. Protein-DNA sarmalı-ligand kompleks sistemlerini 298,15 K'e önısıtma işlemi 100 ps (her bir basamak 2 fs ve 50000 tekrar) sürdürüldü. Bu işlem esnasında protein ve ligand sıkıca sabit tutularak solvent moleküllerinin rahatlatılması amaçlanmıştır. Son olarak, 1 bar ve 298,15 K'de 100 ns'lik MD çalıştırması hiçbir kısıtlama olmaksızın uygulandı. Sıcaklığı sabit tutmak için langevin dinamik algoritması ve SHAKE algoritması (1 ps^{-1} çarpışma frekansı (collision frequency) ve 10 K'lik bir hız sınırı (velocity limit) ile kullanıldı.



Şekil 14. MD simülasyonunda kullanılan reseptör-RNA-ligand kompleksinin başlangıç pozisyonları (kırmızı noktalar su moleküllerini, mor küreler Na iyonlarını, açık kahverengi reseptör yapısını, pembe renkli yapı çift zincir RNA'yı, yeşil küçük molekül ise hedef molekülümüzü göstermektedir).

MD'deki yapısal değişiklikler incelenerek enzim-RNA kompleks sisteminin sonuçları Chimera v1.14 moleküler modelleme programı ile görselleştirilip analiz edildi (Yang, Lasker, Schneidman-Duhovny, Webb, Huang et al. 2012). Bunun yanı sıra RMSD (Root Mean Square Deviation), RMSF (Root Mean Square Fluctuation) ve Hidrojen bağı (Hbond) hesaplamaları AMBER v20'nin CPPTRAJ modülü ile gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

4.1. Yapay Sinir Ağlarıyla Molekül Tasarlanması

Yapay sinir ağları yazılımıyla (RDKit), SARS-CoV-2 viral RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) inhibitörü olan Favipiravir'in Smiles'ı girdi olarak verilerek yapay zeka tarafından yeni 75 molekül üretildi (**Tablo 1**).

4.2. Yapay Zeka Tarafından Üretilen Moleküllerin Doking Sonuçları

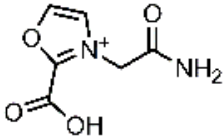
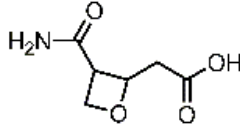
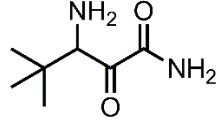
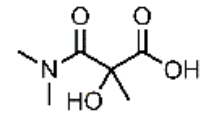
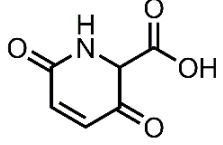
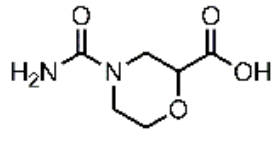
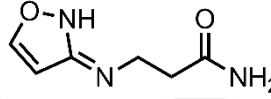
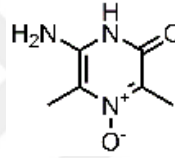
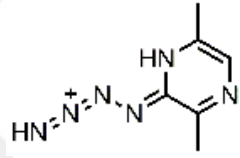
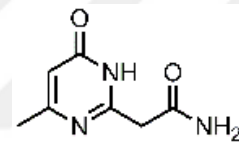
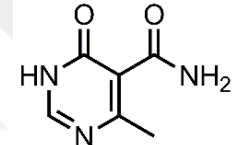
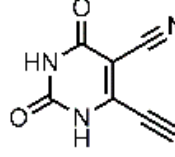
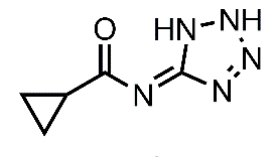
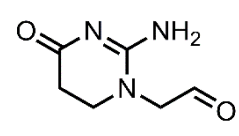
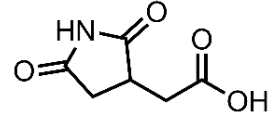
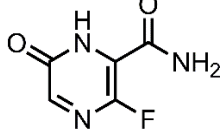
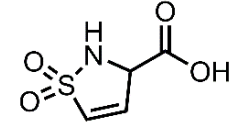
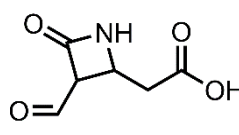
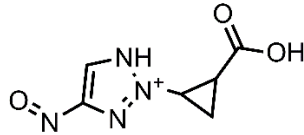
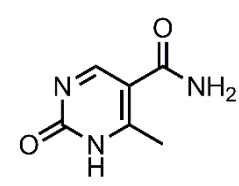
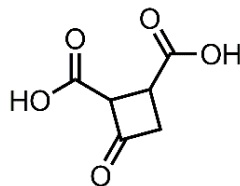
Yapay sinir ağları tarafından üretilen 75 molekül, Autodock 4.2.6 yazılımı kullanılarak SARS-CoV-2 yaşam döngüsünde önemli enzimler olan RdRp (Pdb ID: 7AAP) ve 3CLpro (Pdb ID: 7TLL) aktif yöresindeki bağlanma özellikleri incelendi. Doking programı olarak Autodock Tools (version 1.5.6) yazılım programı kullanılarak moleküllerin bağlanma enerjileri, enzimin aktif yöresindeki yerleşimleri ve hidrojen bağı yapma özellikleri tespit edildi. Moleküllerin bağlanma özellikleri, serbest bağlanma enerjileri (ΔG_b , kcal/mol), hidrojen bağları ve sapma ortalamasının kare kökü (RMSD) değerlendirildi. (**Tablo 2, Tablo 3**).

Yapay zeka tarafından üretilen moleküller enzimin aktif yöresine yerleşmiştir. Bileşiklerin çoğunluğu favipiravire benzer şekilde Lys 545 ve Ser 682 ile hidrojen bağı yaptığı ve bağlanma enerjilerinin daha iyi olduğu saptandı. Nirmatrelvir ile karşılaştırıldığında Cys 145 ile hidrojen bağı yapanların bağlanma enerjilerinin daha iyi olmadığı saptandı.

Tablo 1. Yapay zeka tarafından üretilen yeni moleküller

Bileşik No	Formül	Bileşik No	Formül
Favipiravir		EG1	
EG2		EG3	
EG4		EG5	
EG6		EG7	
EG8		EG9	
EG10		EG11	
EG12		EG13	
EG14		EG15	
EG16		EG17	
EG18		EG19	
EG20		EG21	

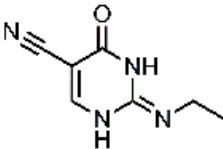
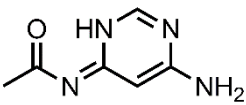
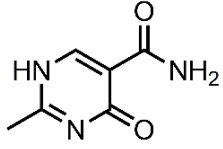
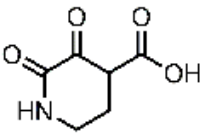
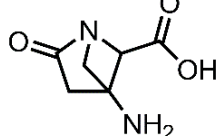
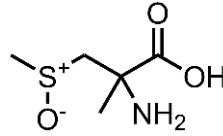
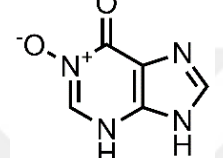
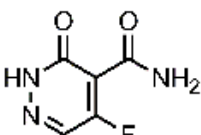
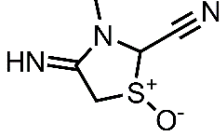
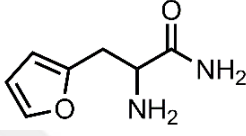
Tablo 1. Yapay zeka tarafından üretilen yeni moleküller (Devam)

Bileşik No	Formül	Bileşik No	Formül
EG22		EG23	
EG24		EG25	
EG26		EG27	
EG28		EG29	
EG30		EG31	
EG32		EG33	
EG34		EG35	
EG36		EG37	
EG38		EG39	
EG40		EG41	
EG42		EG43	

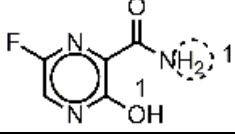
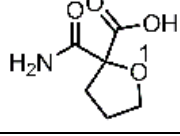
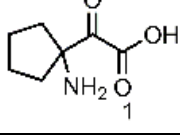
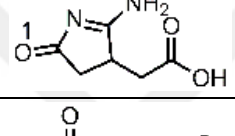
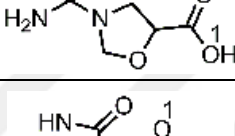
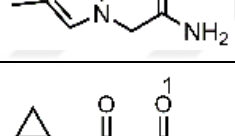
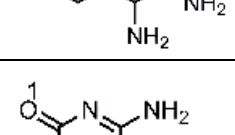
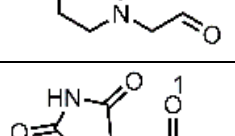
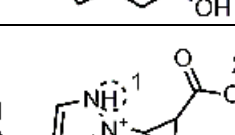
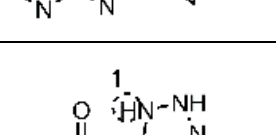
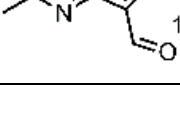
Tablo 1. Yapay zeka tarafından üretilen yeni moleküller (Devam)

Bileşik No	Formül	Bileşik No	Formül
EG44		EG45	
EG46		EG47	
EG48		EG49	
EG50		EG51	
EG52		EG53	
EG54		EG55	
EG56		EG57	
EG58		EG59	
EG60		EG61	
EG62		EG63	
EG64		EG65	

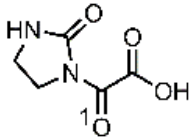
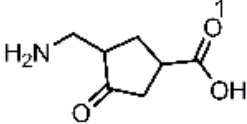
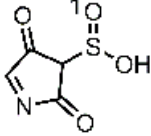
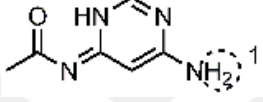
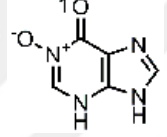
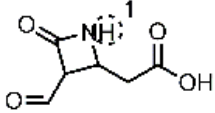
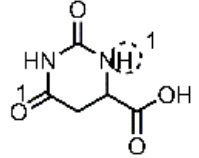
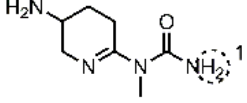
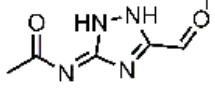
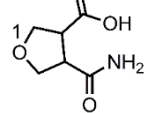
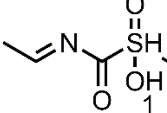
Tablo 1. Yapay zeka tarafından üretilen yeni moleküller (Devam)

Bileşik No	Formül	Bileşik No	Formül
EG66		EG67	
EG68		EG69	
EG70		EG71	
EG72		EG73	
EG74		EG75	

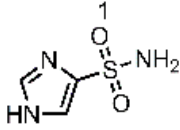
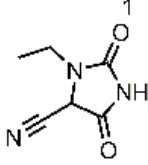
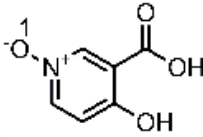
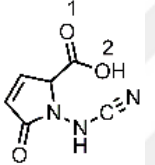
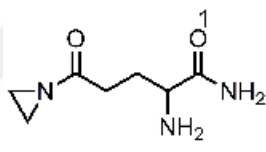
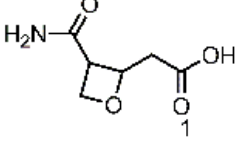
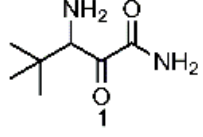
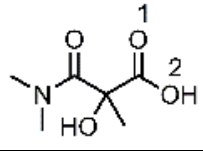
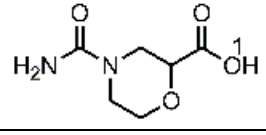
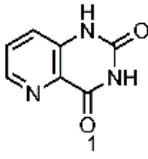
Tablo 2. Yapay zeka ile oluşturulan bileşiklerin RdRp polimeraza karşı doking sonuçları

Bileşik No	Formül	Enerji Skoru kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID
Favipiravir		-6.93	0.16	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2.122) SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1.891)	7AAP
EG2		-5.99	1.25	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,173)	7AAP
EG7		-6.47	0.77	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,243)	7AAP
EG8		-7.21	0.47	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1,783)	7AAP
EG10		-7.28	0.12	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,051)	7AAP
EG13		-6.37	1.98	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1.995)	7AAP
EG18		-5.28	0.51	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,182)	7AAP
EG36		-7.41	0.12	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1.904)	7AAP
EG37		-7.09	1.36	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2.161)	7AAP
EG41		-8.49	0.74	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2.003) SER 682'nin O-1'i ile N-1 arasında (2.002) H-1 SER 759 ile O-2 arasında (2,159)	7AAP
EG50		-7.21	0.28	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,093) SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,779)	7AAP

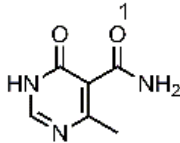
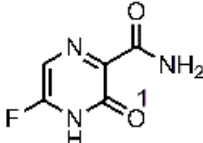
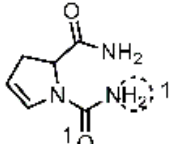
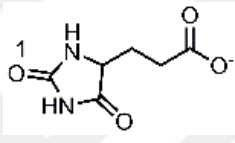
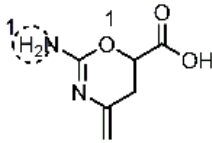
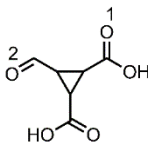
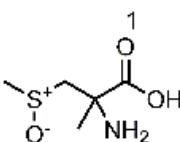
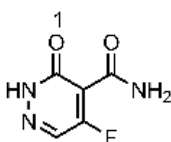
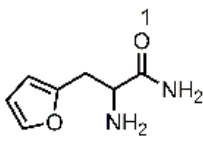
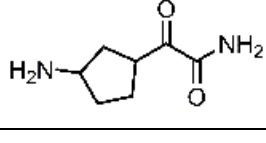
Tablo 2. Yapay zeka ile oluşturulan bileşiklerin RdRp polimeraza karşı doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Enerji Skoru kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID
EG61		-6.17	1.63	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,241)	7AAP
EG62		-6.68	0.19	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,106)	7AAP
EG65		-6.44	0.48	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,113)	7AAP
EG67		-6.66	0.11	LYS 545'in H-2'si ile N-1 arasında (2,114)	7AAP
EG72		-6.42	0.02	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,131)	7AAP
EG40		-7.96	0.11	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,658)	7AAP
EG45		-7.46	0.12	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,153) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,824)	7AAP
EG47		-6.73	0.38	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,155)	7AAP
EG1		-7.99	0.24	ALA 688'in H-1'i ile O-1 arasında (2,068)	7AAP
EG3		-7.58	0.29	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,855)	7AAP
EG4		-5.93	0.19	ARG 553'ün H-4'ü ile O-1 arasında (1,814) ARG 624'ün H-4'ü ile O-1 arasında (2,131) ARG 624'ün H-2'si ile O-1 arasında (2,122)	7AAP

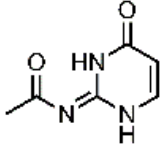
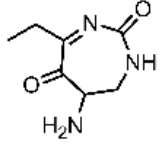
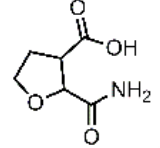
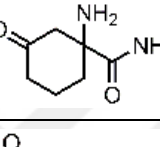
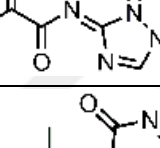
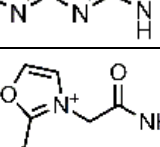
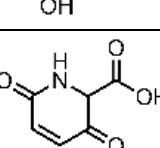
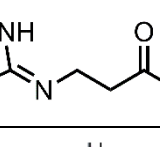
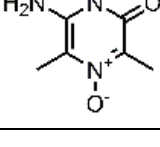
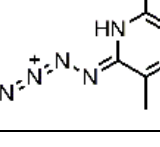
Tablo 2. Yapay zeka ile oluşturulan bileşiklerin RdRp polimeraza karşı doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Enerji Skoru kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID
EG5		-6.61	0.15	ARG 553'ün H-4'ü ile O-1 arasında (1,867) THR 556'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,154)	7AAP
EG6		-6.88	0.44	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,166)	7AAP
EG14		-6.68	0.14	ASN 691'in H-2'si ile O-1 arasında (2,099) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,666)	7AAP
EG16		-7.54	0.23	ARG 553'ün H-4'ü ile O2 arasında (1,862) THR 556'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,08) ARG 624'ün H-4'ü ile O-2 (2,049)	7AAP
EG21		-6.58	0.85	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,941)	7AAP
EG23		-6.91	1.40	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,246)	7AAP
EG24		-5.49	0.99	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,04)	7AAP
EG25		-6.43	1.78	ARG 553'ün H-4'ü ile O-2 arasında (1,91) THR 556'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,142) ARG 624'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,167)	7AAP
EG27		-6.72	1.04	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,102)	7AAP
EG29		-7.62	0.08	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,048)	7AAP

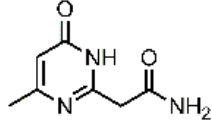
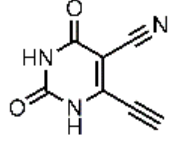
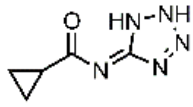
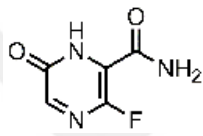
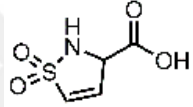
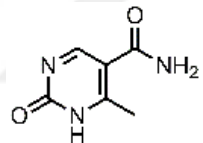
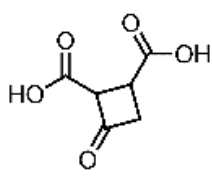
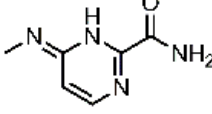
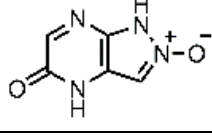
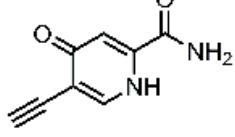
Tablo 2. Yapay zeka ile oluşturulan bileşiklerin RdRp polimeraza karşı doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Enerji Skoru kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID
EG33		-7.46	0.05	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,726)	7AAP
EG46		-7.44	0.05	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,157)	7AAP
EG51		-6.06	1.95	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,796) SER 759'un O-2'si ile H-1 arasında (2,111)	7AAP
EG53		-7.57	0.36	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,045)	7AAP
EG60		-6.42	0,66	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,116) ASP 760'in O-3'ü ile H-1 (1,185)	7AAP
EG64		-6.46	1.00	ASN 691'in H-2'si ile O-2 arasında (1,991) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,838)	7AAP
EG71		-5.29	0.14	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,955)	7AAP
EG73		-6.83	0.23	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,911)	7AAP
EG75		-5.20	1.63	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,836)	7AAP
EG9		-6.48	0.61	H Bağı Yok	7AAP

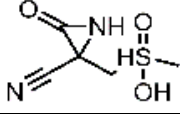
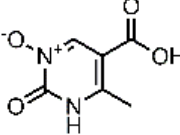
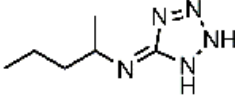
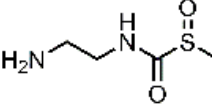
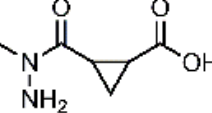
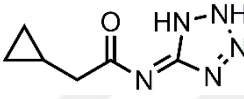
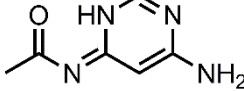
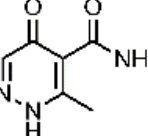
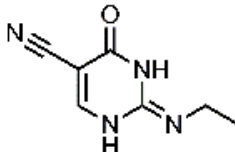
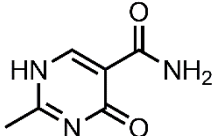
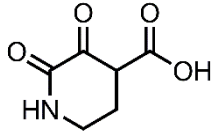
Tablo 2. Yapay zeka ile oluşturulan bileşiklerin RdRp polimeraza karşı doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Enerji Skoru kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID
EG11		-6.62	0.23	H Bağı Yok	7AAP
EG12		-6.19	0.26	H Bağı Yok	7AAP
EG15		-7.20	0.21	H Bağı Yok	7AAP
EG17		-6.59	0.20	H Bağı Yok	7AAP
EG19		-6.96	0.06	H Bağı Yok	7AAP
EG20		-5.96	0.97	H Bağı Yok	7AAP
EG22		-7.26	0.70	H Bağı Yok	7AAP
EG26		-7.07	0.31	H Bağı Yok	7AAP
EG28		-8.03	0.21	H Bağı Yok	7AAP
EG30		-6.66	1.57	H Bağı Yok	7AAP
EG31		-8.19	0.15	H Bağı Yok	7AAP

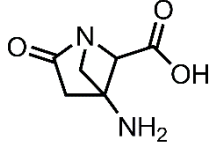
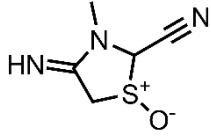
Tablo 2. Yapay zeka ile oluşturulan bileşiklerin RdRp polimeraza karşı doking sonuçları (Devam)

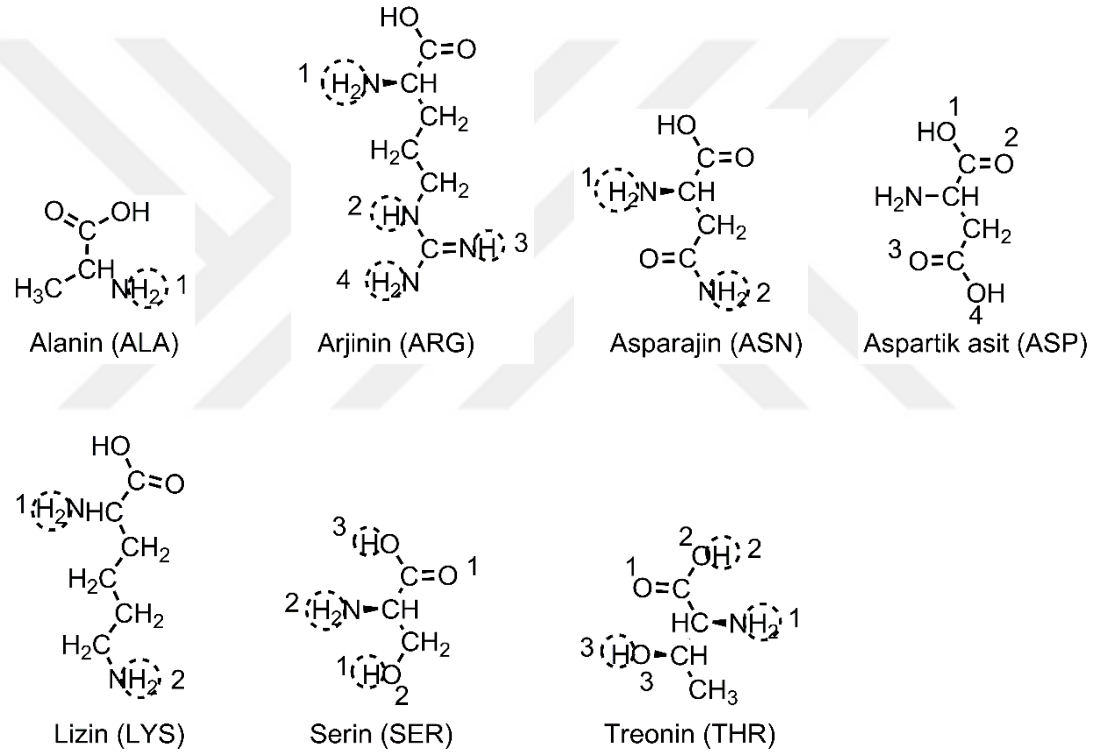
Bileşik No	Formül	Enerji Skoru kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID
EG32		-7.36	1.05	H Bağı Yok	7AAP
EG34		-7.67	0.11	H Bağı Yok	7AAP
EG35		-6.72	0.16	H Bağı Yok	7AAP
EG38		-7.35	0.12	H Bağı Yok	7AAP
EG39		-6.01	1.71	H Bağı Yok	7AAP
EG42		-7.47	0.18	H Bağı Yok	7AAP
EG43		-6.71	1.18	H Bağı Yok	7AAP
EG44		-7.96	0.08	H Bağı Yok	7AAP
EG48		-7.05	0.05	H Bağı Yok	7AAP
EG49		-8.10	0.22	H Bağı Yok	7AAP

Tablo 2. Yapay zeka ile oluşturulan bileşiklerin RdRp polimeraza karşı doking sonuçları (Devam)

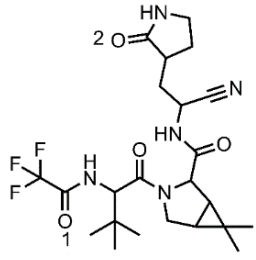
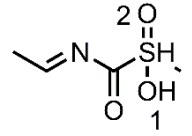
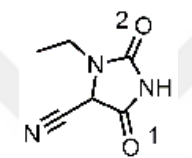
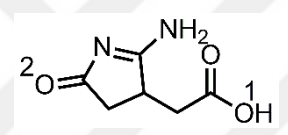
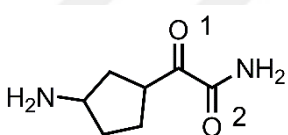
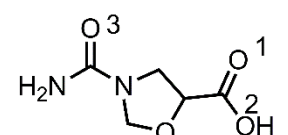
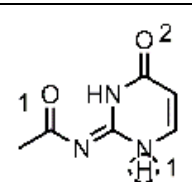
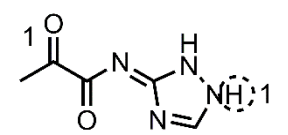
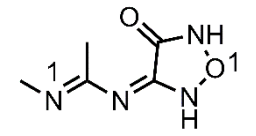
Bileşik No	Formül	Enerji Skoru kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID
EG52		-6.49	0.14	H Bağı Yok	7AAP
EG54		-7.25	0.14	H Bağı Yok	7AAP
EG55		-5.44	0.33	H Bağı Yok	7AAP
EG56		-5.60	1.43	H Bağı Yok	7AAP
EG57		-6.82	1.21	H Bağı Yok	7AAP
EG58		-6.63	0.46	H Bağı Yok	7AAP
EG59		-6.92	0.10	H Bağı Yok	7AAP
EG63		-6.33	0.10	H Bağı Yok	7AAP
EG66		-6,30	0.11	H Bağı Yok	7AAP
EG68		-7.51	0.08	H Bağı Yok	7AAP
EG69		-6.64	0.19	H Bağı Yok	7AAP

Tablo 2. Yapay zeka ile oluşturulan bileşiklerin RdRp polimeraza karşı doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Enerji Skoru kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID
EG70		-6.12	0.24	H Bağı Yok	7AAP
EG74		-5.61	0.14	H Bağı Yok	7AAP



Tablo 3. Yapay zeka ile oluşturulan bileşiklerin 3CLpro proteaza karşı doking sonuçları

Bileşik No	Formül	Enerji Skoru kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID
NİRMAT RELVİR		-13,07	0,55	CYS 145'in H-1'i ile O-2 arasında (2,245) GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,882)	7TLL
EG4		-5,40	0,38	CYS 145'in H-1'i ile O-2 arasında (1,879) SER 144'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,996) GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,962)	7TLL
EG6		-6,84	1,59	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,009) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,775)	7TLL
EG8		-7,13	0,13	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,21) GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,237) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,215)	7TLL
EG9		-7,31	0,13	CYS 145'in H-1'i ile O-2 arasında (2,156) GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,222)	7TLL
EG10		-7,66	1,09	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,847) GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,931) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,822)	7TLL
EG11		-7,19	0,20	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,647) ASN 142'nin O-1'i ile N-1 arasında (2,153) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 (1,938)	7TLL
EG19		-7,43	0,06	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,002) GLU 166'nın O-2'si ile N-1 arasında (2,024)	7TLL
EG20		-6,91	0,26	CYS 145'in H-1'i ile N-1 arasında (2,003) HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,074)	7TLL

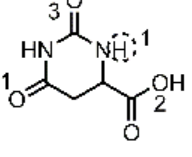
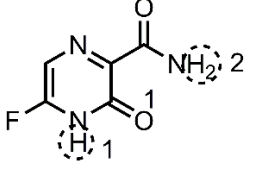
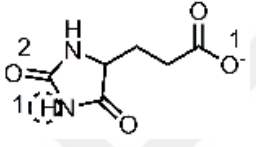
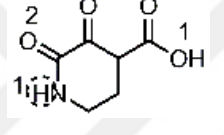
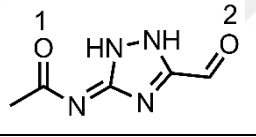
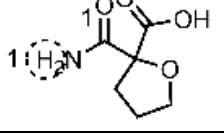
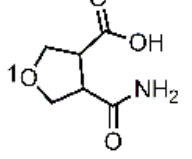
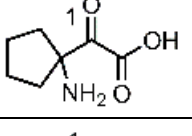
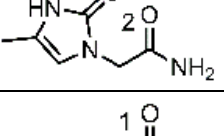
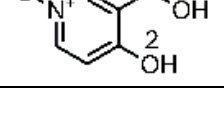
Tablo 3. Yapay zeka ile oluşturulan bileşiklerin 3CLpro proteaza karşı doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Enerji Skoru kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID
EG32		-8,37	0,48	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,079) GLU 166'nın O-2'si ile N-1 arasında (1,855) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,917) SER 144'ün O-2'si ile N-2 arasında (1,958)	7TLL
EG38		-7,83	0,63	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,06) GLU 166'nın O-2'si ile N-1 arasında (2,035) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,676)	7TLL
EG39		-7,54	0,08	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,112) GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,233) HIS 163'ün H-1'i ile O-3 arasında (1,962)	7TLL
EG44		-7,29	0,11	CYS 145'in H-1'i ile N-1 arasında (2,073) GLU 166'nın O-2'si ile N-1 arasında (2,177) HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,755) SER 144'ün O-2'si ile H-2 arasında (2,114)	7TLL
EG49		-7,64	0,15	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,129) GLU 166'nın O-2'si ile N-1 arasında (2,005) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,743)	7TLL
EG50		-7,11	0,12	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,132) GLU 166'nın H-1'i ile O-2 arasında (2,136) HIS 163'ün H-1'i ile N-1 arasında (2,062) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (1,885)	7TLL
EG54		-8,45	0,11	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,007) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,039) GLY 143'ün H-1'i ile O-3 arasında (2,007) ASN 142'nin O-2'si ile H-1 arasında (2,113)	7TLL
EG62		-7,62	0,49	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,938) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,988) GLY 143'ün H-1'i ile O-3 arasında (2,012) PHE 140'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,055)	7TLL

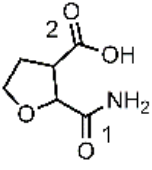
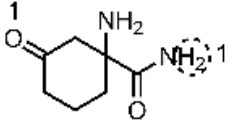
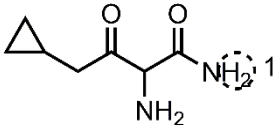
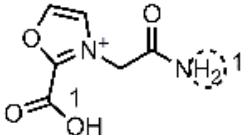
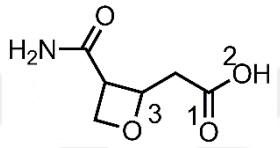
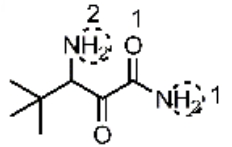
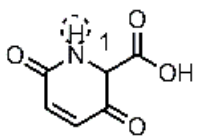
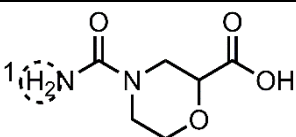
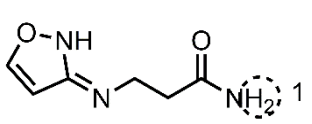
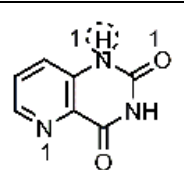
Tablo 3. Yapay zeka ile oluşturulan bileşiklerin 3CLpro proteaza karşı doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Enerji Skoru kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID
EG65		-6,96	0,04	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,198) HIS 163'ün H-1'i ile N-1 arasında (2,07) GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,103) ASN 142'nin O-2'si ile H-1 arasında (2,136)	7TLL
EG67		-8,51	0,04	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,834) HIS 163'ün H-1'i ile N-1 arasında (2,077) PHE 140'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,84)	7TLL
EG70		-7,23	0,06	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,978) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,73)	7TLL
EG72		-7,15	0,03	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,104) HIS 163'ün H-1'i ile N-1 arasında (2,146) ASN 142'nin O-2'si ile H-1 arasında (2,167)	7TLL
EG5		-6,82	0,12	GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (1,878) HIS 163'ün H-1'i ile N-1 arasında (1,984)	7TLL
EG12		-7,53	0,11	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,943) GLU 166'nın O-1'i ile H-1 arasında (2,111)	7TLL
EG21		-7,15	1,47	GLU 166'nın O-1'i ile H-1 arasında (2,044) ARG 188'in O-1'i ile H-2 arasında (1,849) THR 190'nin O-3'ü ile H-2 (1,857)	7TLL
EG31		-6,61	0,30	GLU 166'nın O-1'i ile H-1 arasında (1,964)	7TLL
EG43		-7,11	1,11	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,125) GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,023) HIS 163'ün H-1'i ile O-3 arasında (1,826)	7TLL

Tablo 3. Yapay zeka ile oluşturulan bileşiklerin 3CLpro proteaza karşı doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Enerji Skoru kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID
EG45		-7,77	0,40	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,139) SER 144'ün H-2'si ile O-2 arasında (1,797) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (2,083) HIS 163'ün H-1'i ile O-3 arasında (1,928)	7TLL
EG46		-7,67	0,25	GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (1,809) HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,817) LEU 141'in O-1'i ile H-2 arasında (2,017)	7TLL
EG53		-7,59	1,06	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,19) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,071) LEU 141'in O-1'i ile H-1 arasında (2,138)	7TLL
EG69		-8,12	0,13	GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2,071) SER 144'ün H-2'si ile O-1 arasında (2,208) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,763)	7TLL
EG1		-7,38	0,11	GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,063) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,955)	7TLL
EG2		-6,92	1,09	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,876) PHE 140'in O-1'i ile H-1 arasında (1,895)	7TLL
EG3		-7,43	0,58	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,679)	7TLL
EG7		-6,68	1,33	THR 190'in H-1'i ile O-1 arasında (2,217)	7TLL
EG13		-7,06	0,80	GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,229) HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,798)	7TLL
EG14		-6,84	0,32	HIS 41'in H-1'i ile O-1 arasında (1,903) HIS 164'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,911)	7TLL

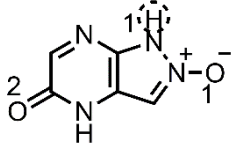
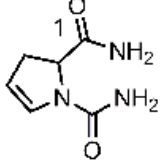
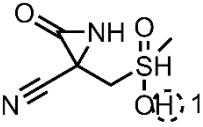
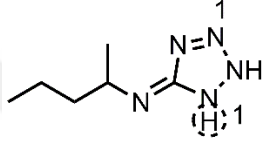
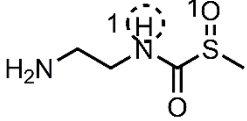
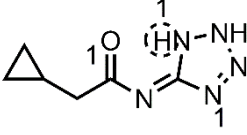
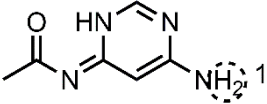
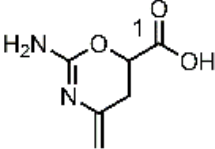
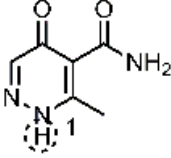
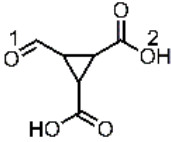
Tablo 3. Yapay zeka ile oluşturulan bileşiklerin 3CLpro proteaza karşı doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Enerji Skoru kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID
EG15		-7,37	0,33	GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,223) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,977)	7TLL
EG17		-6,70	0,43	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,966) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (2,005)	7TLL
EG18		-6,54	0,44	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,083)	7TLL
EG22		-7,39	1,94	THR 190'ın H-1'i ile O-1 arasında (2,014) VAL 186'nın O-1'i ile H-1 arasında (2,047)	7TLL
EG23		-7,10	1,92	GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,91) SER 144'ün H-2'si ile O-2 arasında (2,11) HIS 163'ün H-1'i ile O-3 arasında (2,099)	7TLL
EG24		-6,92	0,33	PHE 140'ın O-1'i ile H-1 arasında (1,838) SER 144'ün O-2'si ile H-2 arasında (2,046) HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,886)	7TLL
EG26		-7,23	1,01	HIS 41'in N-1'i ile H-1 arasında (2,171)	7TLL
EG27		-7,77	0,21	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,168) ASP 187'nin O-2'si ile H-1 arasında (2,099)	7TLL
EG28		-6,94	0,42	ARG 188'in O-1'i ile H-2 arasında (1,835) THR 190'ın H-1'i ile O-1 arasında (2,004)	7TLL
EG29		-7,57	0,08	GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,956) HIS 163'ün H-1'i ile N-1 arasında (2,206) ASN 142'nin O-2'si ile H-1 arasında (2,084)	7TLL

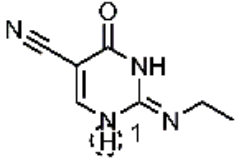
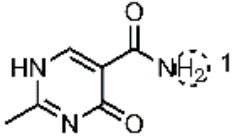
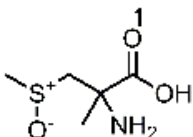
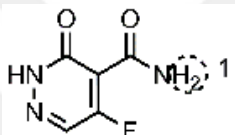
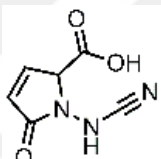
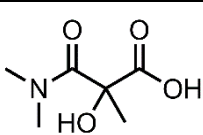
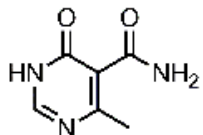
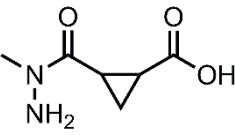
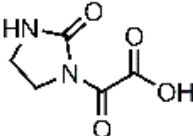
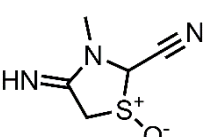
Tablo 3. Yapay zeka ile oluşturulan bileşiklerin 3CLpro proteaza karşı doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Enerji Skoru kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID
EG30		-7,47	0,08	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,012)	7TLL
EG34		-7,81	0,06	GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,963) ASN 142'nin O-2'si ile H-1 arasında (2,001)	7TLL
EG35		-7,14	0,39	GLY 143'ün H-1'i ile N-1 arasında (1,938) HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,941)	7TLL
EG36		-6,79	1,38	GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,809) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,091) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (1,791)	7TLL
EG37		-7,75	0,93	GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,219) HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,102)	7TLL
EG40		-7,49	0,21	GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,019) SER 144'ün H-2'si ile O-2 arasında (2,067) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (2,06) HIS 163'ün H-1'i ile O-3 arasında (1,874)	7TLL
EG41		-8,35	0,12	HIS 41'in H-1'i ile O-1 arasında (1,95) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,79) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (2,074)	7TLL
EG42		-8,38	0,03	GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,889) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,828) ASN 142'nin O-2'si ile H-1 arasında (2,201) PHE 140'n O-1'i ile H-2 arasında (1,864)	7TLL
EG47		-7,46	0,05	TYR 54'ün O-1'i ile H-1 arasında (2,22)	7TLL

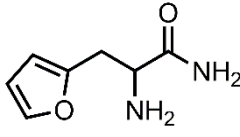
Tablo 3. Yapay zeka ile oluşturulan bileşiklerin 3CLpro proteaza karşı doking sonuçları (Devam)

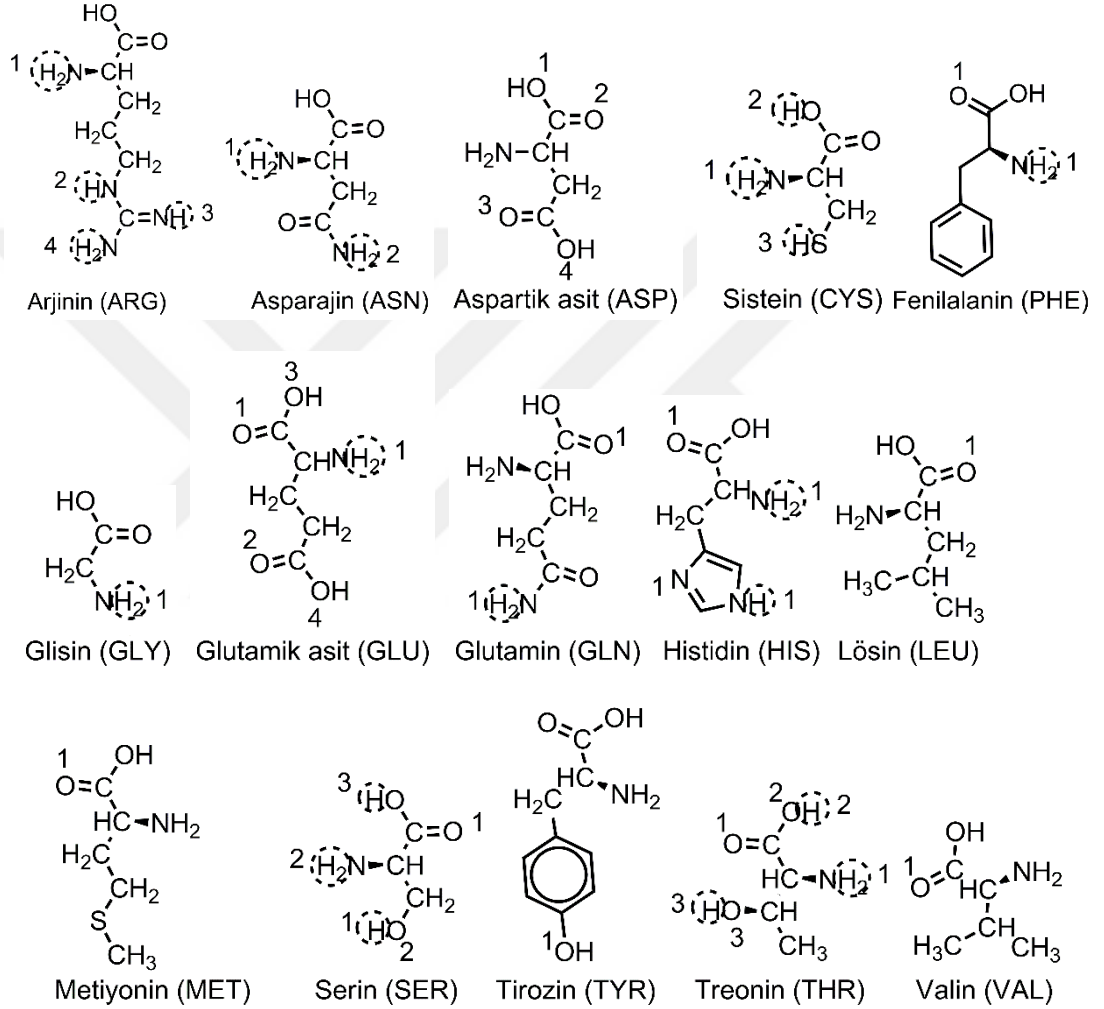
Bileşik No	Formül	Enerji Skoru kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID
EG48		-7,52	0,04	GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,641) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,951) ASN 142'nin O-2'si ile H-1 arasında (2,084)	7TLL
EG51		-7,59	0,08	HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,624)	7TLL
EG52		-6,36	0,11	HIS 164'ün O-1'i ile H-1 arasında (2,049)	7TLL
EG55		-6,61	0,08	HIS 163'ün H-1'i ile N-1 arasında (1,862) PHE 140'ın O-1'i ile H-1 arasında (1,946)	7TLL
EG56		-5,91	1,52	ARG 188'in O-1'i ile H-1 arasında (2,088) THR 190'ın H-1'i ile O-1 arasında (2,182) GLN 192'nin H-1'i ile O-1 arasında (1,961)	7TLL
EG58		-7,71	0,12	SER 144'ün H-2'si ile O-1 arasında (2,039) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (2,185) HIS 163'ün H-1'i ile N-1 arasında (1,991)	7TLL
EG59		-8,51	0,13	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,064) TYR 54'ün O-1'i ile H-1 arasında (2,054)	7TLL
EG60		-7,29	0,10	HIS 41'in H-1'i ile O-1 arasında (1,912) HIS 164'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,936)	7TLL
EG63		-7,79	0,17	HIS 164'ün O-1'i ile H-1 arasında (2,172)	7TLL
EG64		-6,47	1,53	GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,142) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,142)	7TLL

Tablo 3. Yapay zeka ile oluşturulan bileşiklerin 3CLpro proteaza karşı doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Enerji Skoru kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID
EG66		-7,03	0,04	ASN 142'nin O-2'si ile H-1 arasında (2,084)	7TLL
EG68		-7,69	0,07	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,06) TYR 54'ün O-1'i ile H-1 arasında (2,209)	7TLL
EG71		-5,85	1,59	GLN 192'nin H-1'i ile O-1 arasında (2,146)	7TLL
EG73		-7,42	0,11	MET 49'un O-1'i ile H-1 (1,993) ASP 187'nin O-2'si ile H-1 arasında (2,087)	7TLL
EG16		-7,45	0,31	H Bağı Yok	7TLL
EG25		-6,84	0,19	H Bağı Yok	7TLL
EG33		-7,27	1,75	H Bağı Yok	7TLL
EG57		-6,89	0,74	H Bağı Yok	7TLL
EG61		-7,05	1,38	H Bağı Yok	7TLL
EG74		-6,48	0,04	H Bağı Yok	7TLL

Tablo 3. Yapay zeka ile oluşturulan bileşiklerin 3CLpro proteaza karşı doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Enerji Skoru kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID
EG75		-5,98	1,33	H Bağı Yok	7TLL



4.3. Benzerlik Taraması Sonuçları

Yapay sinir ağları tarafından oluşturulan moleküllerden, doking sonuçlarına göre bağlanma enerjileri ve RMSD değeri favipiravir'den daha iyi olanlara ChEMBL ilaç veri bankası üzerinden benzerlik taraması yapıldı. Tanimoto katsayısı yöntemine göre yapılan benzerlik taramasından 220 molekül tespit edildi (**Tablo 4**).

Tablo 4. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşikler ve fizikokimyasal özellikleri

Faz	ChEMBL ID	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB
0	CHEMBL1087612	-0.99	230.26	6	2	78.87	5
0	CHEMBL1087613	0.25	215.25	5	2	75.63	5
0	CHEMBL1180215	-0.45	148.23	3	4	69.11	4
0	CHEMBL1186666	0.23	278.36	6	2	90.43	4
0	CHEMBL1186694	0.62	292.38	6	2	90.43	4
0	CHEMBL1186695	-0.16	389.38	8	2	110.74	4
0	CHEMBL1193133	0.09	310.44	6	0	47.10	5
0	CHEMBL1204638	1.04	112.13	2	1	37.30	2
0	CHEMBL1210770	-1.69	196.16	6	2	92.34	0
0	CHEMBL1213479	-0.19	175.16	5	2	83.47	2
0	CHEMBL121765	0.97	175.19	4	3	71.77	1
0	CHEMBL1230407	0.44	190.20	4	2	58.20	2
0	CHEMBL1234104	-0.99	164.12	6	2	91.50	0
0	CHEMBL1235172	-0.65	129.12	4	2	66.40	1
0	CHEMBL1269782	1.48	201.23	4	3	71.77	2
0	CHEMBL1275952	0.25	178.15	5	2	93.95	1
0	CHEMBL1308853	0.34	236.20	6	3	111.90	2
0	CHEMBL131244	-0.05	115.13	3	3	63.32	1
0	CHEMBL1332579	-0.81	246.17	8	4	149.20	4
0	CHEMBL1344624	-0.05	174.22	4	2	58.20	3
0	CHEMBL1345148	-0.16	104.11	3	2	57.53	1
0	CHEMBL136533	-0.96	131.13	4	3	72.55	1
0	CHEMBL1381246	0.97	229.30	5	1	66.06	2
0	CHEMBL1404236	1.52	237.28	5	2	74.85	3
0	CHEMBL1408328	1.62	251.31	5	1	66.06	4
0	CHEMBL1414986	0.12	165.20	4	2	68.87	2
0	CHEMBL1423103	1.11	163.18	3	2	49.33	1
0	CHEMBL1424	-1.06	152.11	6	3	94.40	0
0	CHEMBL1425047	1.08	243.33	5	1	66.06	2
0	CHEMBL144354	-0.86	256.35	6	4	92.66	6
0	CHEMBL1461	0.80	154.12	4	3	77.76	1
0	CHEMBL1463300	0.89	237.28	5	2	74.85	4
0	CHEMBL1482390	0.92	292.36	6	1	69.30	3
0	CHEMBL149625	0.37	237.25	5	1	80.31	3
0	CHEMBL1511658	1.01	224.30	4	0	40.62	3

Tablo 4. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşikler ve fizikokimyasal özellikleri
(Devam)

Faz	ChEMBL ID	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB
0	CHEMBL1518195	-2.21	188.14	8	5	122.55	3
0	CHEMBL1518854	1.40	238.33	4	0	40.62	4
0	CHEMBL151973	0.61	251.28	5	1	80.31	3
0	CHEMBL1526762	0.67	197.26	4	2	68.87	3
0	CHEMBL1557558	0.22	233.23	6	3	87.30	3
0	CHEMBL1568219	2.23	291.25	5	2	74.85	3
0	CHEMBL1570428	0.77	240.30	5	4	92.42	3
4	CHEMBL158	1.23	356.06	4	0	40.62	4
0	CHEMBL1589487	-1.03	223.19	7	1	104.95	3
0	CHEMBL1591725	0.02	139.11	4	1	64.24	1
0	CHEMBL1594620	0.19	203.16	6	2	102.65	1
0	CHEMBL1597771	0.80	172.18	4	1	63.60	2
0	CHEMBL1598295	-0.19	175.16	5	2	83.47	2
0	CHEMBL1610	-0.91	126.12	5	5	97.79	1
0	CHEMBL1701934	-1.68	248.14	9	4	158.43	4
0	CHEMBL170214	-0.08	188.21	5	2	78.76	2
0	CHEMBL1711329	0.83	229.31	5	1	66.06	2
0	CHEMBL1736478	1.54	271.73	5	2	74.85	4
0	CHEMBL1741844	-1.20	232.14	8	4	149.20	4
0	CHEMBL175276	2.72	168.20	2	1	28.68	0
0	CHEMBL176519	2.42	184.20	3	2	48.91	0
0	CHEMBL177591	0.23	89.09	3	1	40.54	0
0	CHEMBL1823392	-1.18	201.18	7	3	98.74	3
0	CHEMBL1823395	-1.24	208.11	7	4	115.73	3
0	CHEMBL1865893	1.22	253.28	6	2	84.08	4
0	CHEMBL1870625	-1.24	188.11	6	2	92.16	2
0	CHEMBL1873796	2.62	291.31	5	3	89.10	3
0	CHEMBL1875046	-0.75	185.18	5	1	72.47	2
0	CHEMBL1882701	0.73	219.24	5	1	93.75	2
0	CHEMBL1882816	0.96	190.20	4	2	58.20	1
0	CHEMBL1892602	0.14	206.20	5	3	78.43	2
0	CHEMBL1914996	0.44	190.20	4	2	58.20	2
0	CHEMBL1958113	-1.38	187.22	5	4	84.22	3
0	CHEMBL1958118	0.44	190.20	4	2	58.20	2
0	CHEMBL1971617	0.86	265.31	5	1	80.31	3
0	CHEMBL1979171	-2.21	188.14	8	5	122.55	3
0	CHEMBL1980764	-1.20	232.14	8	4	149.20	4
0	CHEMBL1985635	0.70	201.19	5	3	81.51	0
0	CHEMBL1986409	-0.43	224.22	6	1	81.16	4
0	CHEMBL1996982	-0.60	140.15	5	5	97.79	1
0	CHEMBL1998960	0.69	154.16	3	1	54.37	1
0	CHEMBL1999905	-0.81	246.17	8	4	149.20	4
0	CHEMBL2001822	1.25	252.23	6	3	94.40	0
0	CHEMBL2002813	-0.15	200.24	5	4	92.42	3

Tablo 4. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşikler ve fizikokimyasal özellikleri
(Devam)

Faz	ChEMBL ID	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB
0	CHEMBL2107580	0.34	254.22	6	3	111.90	2
0	CHEMBL2138168	0.38	171.20	4	2	66.40	2
0	CHEMBL2151056	-0.04	151.12	5	2	70.91	0
0	CHEMBL2152713	0.86	134.14	3	2	48.65	0
0	CHEMBL2208263	0.74	231.19	5	2	89.51	1
3	CHEMBL221722 FAVIRAVIR	-0.58	157.10	5	3	89.10	1
0	CHEMBL229241	0.34	218.19	6	3	111.90	2
0	CHEMBL2298893	0.39	209.23	5	3	88.84	1
0	CHEMBL23081	1.11	163.18	3	2	49.33	1
0	CHEMBL2312400	0.28	286.33	7	4	120.93	7
0	CHEMBL2335097	-0.09	189.60	4	2	61.41	1
0	CHEMBL2361309	0.12	183.16	5	0	62.47	2
0	CHEMBL2365921	-0.09	154.14	4	2	61.41	1
0	CHEMBL2375078	-2.09	440.35	14	4	204.58	4
0	CHEMBL2392458	-0.44	198.27	5	6	104.99	4
0	CHEMBL243723	0.35	140.14	4	2	65.98	2
0	CHEMBL257442	-0.58	101.11	3	3	63.32	1
0	CHEMBL265325	-0.44	101.11	3	3	63.32	1
0	CHEMBL274503	-0.12	85.11	2	2	43.09	1
0	CHEMBL283470	-1.50	174.16	6	4	98.66	2
0	CHEMBL284271	-0.77	173.12	6	2	94.91	2
0	CHEMBL284718	-0.65	129.12	4	2	66.40	1
0	CHEMBL292474	2.09	177.59	3	1	52.47	0
0	CHEMBL292500	0.84	157.21	3	3	63.32	2
0	CHEMBL292552	1.14	159.15	4	2	72.70	0
0	CHEMBL295830	0.34	129.16	3	3	63.32	1
0	CHEMBL297209	-0.33	169.18	5	4	92.00	3
0	CHEMBL29896	-1.32	202.17	7	3	104.73	2
0	CHEMBL29908	-0.56	190.22	5	3	78.43	2
0	CHEMBL303056	1.50	186.22	4	1	55.71	1
0	CHEMBL306140	-1.68	177.18	5	2	83.47	1
0	CHEMBL30805	-1.25	130.10	5	3	78.43	1
0	CHEMBL3110064	-0.09	168.15	5	3	90.26	1
0	CHEMBL3110067	-0.40	154.12	5	3	90.26	1
0	CHEMBL3120860	-1.02	193.22	5	3	97.46	1
0	CHEMBL314481	1.04	112.13	2	1	37.30	2
0	CHEMBL320031	2.08	196.21	3	1	45.75	0
0	CHEMBL3219729	0.27	158.15	4	1	63.60	3
0	CHEMBL3219730	0.27	158.15	4	1	63.60	3
0	CHEMBL3219731	0.66	172.18	4	1	63.60	3
0	CHEMBL322719	1.12	102.13	2	1	37.30	0
0	CHEMBL3234421	-0.76	216.17	6	1	81.16	3
0	CHEMBL3247542	-0.33	158.20	4	5	89.34	1

Tablo 4. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşikler ve fizikokimyasal özellikleri
(Devam)

Faz	ChEMBL ID	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB
0	CHEMBL3247543	-0.33	158.20	4	5	89.34	1
0	CHEMBL3252104	1.44	188.23	3	2	48.02	2
0	CHEMBL3252120	1.21	180.25	3	2	48.02	2
0	CHEMBL3252122	0.59	152.20	3	2	48.02	2
0	CHEMBL3274478	-0.05	173.23	4	2	58.20	3
0	CHEMBL33075	-0.86	144.13	5	3	78.43	1
0	CHEMBL336479	-1.16	193.09	6	3	103.70	1
0	CHEMBL3443752	1.44	267.29	5	1	67.75	2
0	CHEMBL3448791	1.12	225.22	4	1	49.77	2
0	CHEMBL3448882	1.63	241.67	4	1	49.77	2
0	CHEMBL3448900	1.28	221.26	4	1	49.77	2
0	CHEMBL345768	0.43	128.16	3	2	48.65	0
0	CHEMBL346013	0.59	143.19	3	3	63.32	1
0	CHEMBL3469768	1.71	318.16	6	3	84.66	2
0	CHEMBL3474547	1.35	328.42	6	2	78.09	6
0	CHEMBL3477262	0.88	261.29	7	2	92.79	5
0	CHEMBL3486293	1.18	332.38	6	2	78.09	6
0	CHEMBL3494763	1.78	346.43	7	3	87.90	3
0	CHEMBL352581	1.81	231.21	5	1	73.47	3
0	CHEMBL352915	-0.18	125.13	4	3	71.77	1
0	CHEMBL35308	-0.53	88.06	3	1	49.83	1
0	CHEMBL3560005	-1.13	87.08	3	2	55.62	1
0	CHEMBL358255	-0.26	143.14	4	2	66.40	2
0	CHEMBL3605839	1.69	225.04	3	1	45.75	0
0	CHEMBL3616530	-0.68	179.13	6	2	87.98	0
0	CHEMBL3622449	-1.80	348.22	12	6	223.80	6
0	CHEMBL364887	0.31	287.32	6	3	97.95	5
0	CHEMBL3745850	-0.25	172.14	5	2	91.67	2
0	CHEMBL3746366	-0.25	172.14	5	2	91.67	2
0	CHEMBL3781383	-0.47	183.17	6	3	98.07	2
0	CHEMBL391757	-0.34	125.13	4	3	71.77	0
0	CHEMBL391954	1.50	210.06	3	3	63.32	1
2	CHEMBL397976	-0.65	129.12	4	2	66.40	1
0	CHEMBL3991202	-0.85	352.39	9	7	153.35	5
0	CHEMBL403157	-0.58	101.11	3	3	63.32	1
0	CHEMBL4068905	2.09	200.24	3	3	58.88	2
0	CHEMBL4079044	0.69	440.59	8	0	77.54	2
0	CHEMBL4090079	1.18	187.20	4	3	71.77	2
0	CHEMBL4097062	0.51	412.54	8	2	99.54	2
0	CHEMBL4128587	0.18	261.19	8	5	142.44	1
0	CHEMBL415535	-2.43	200.24	6	4	92.66	2
0	CHEMBL4164322	0.04	218.01	5	3	89.10	1
0	CHEMBL4167765	-0.72	139.11	5	3	89.10	1
0	CHEMBL4209724	0.89	180.21	4	2	65.21	3

Tablo 4. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşikler ve fizikokimyasal özellikleri
(Devam)

Faz	ChEMBL ID	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB
0	CHEMBL421646	0.22	162.15	4	2	65.72	0
0	CHEMBL4218043	0.50	166.18	4	2	65.21	2
4	CHEMBL424	1.09	138.12	3	2	57.53	1
0	CHEMBL4281595	1.82	237.28	4	2	66.40	2
3	CHEMBL4297349	-1.54	186.17	6	3	95.50	2
0	CHEMBL4303691	-0.79	127.10	5	4	92.00	1
0	CHEMBL434647	-1.55	186.17	6	4	109.49	3
2	CHEMBL442218	-0.10	147.16	4	2	66.40	1
0	CHEMBL4447232	0.25	116.12	3	1	46.53	1
0	CHEMBL4448235	0.81	314.35	7	4	103.09	6
0	CHEMBL4461771	-0.65	129.11	4	2	66.40	2
0	CHEMBL447057	0.63	162.15	4	2	65.98	0
0	CHEMBL4474768	0.20	129.16	3	3	63.32	1
0	CHEMBL450806	-0.49	171.15	5	2	83.47	2
0	CHEMBL4514230	-0.68	161.19	5	2	74.85	2
0	CHEMBL4518256	-0.46	139.16	4	3	71.77	1
0	CHEMBL4521514	0.63	158.24	3	4	69.11	3
0	CHEMBL4528378	-0.18	125.13	4	3	71.77	1
0	CHEMBL4530269	0.35	184.16	3	2	46.33	1
0	CHEMBL4532193	0.35	156.23	3	2	46.33	1
0	CHEMBL4534855	-0.14	264.33	6	4	100.87	4
0	CHEMBL4538528	-0.40	116.16	3	4	69.11	3
0	CHEMBL4538976	0.27	167.21	4	3	71.77	1
0	CHEMBL4541782	-1.28	159.19	5	4	81.58	1
0	CHEMBL4542149	1.99	299.36	5	3	88.84	3
0	CHEMBL4549784	0.81	193.25	4	3	71.77	1
0	CHEMBL4551389	-0.14	252.32	6	4	100.87	6
0	CHEMBL4553002	0.39	156.23	3	3	55.12	2
0	CHEMBL4553619	0.58	137.14	3	1	49.93	1
0	CHEMBL4554133	1.20	207.28	4	3	71.77	1
0	CHEMBL455542	-0.20	200.24	5	3	83.63	4
0	CHEMBL4558068	-0.49	111.10	4	3	71.77	1
0	CHEMBL4560887	0.74	170.26	3	2	46.33	1
0	CHEMBL4562302	1.21	229.28	5	0	55.84	1
0	CHEMBL4567036	0.29	279.34	6	3	95.08	4
0	CHEMBL4569831	1.11	226.32	4	0	40.62	3
0	CHEMBL4574014	0.85	184.28	3	1	32.34	3
0	CHEMBL4589188	0.54	134.14	4	3	67.59	0
0	CHEMBL4592084	0.80	156.21	3	1	45.75	1
0	CHEMBL4592593	-0.18	125.13	4	3	71.77	1
0	CHEMBL468718	-1.07	145.21	4	6	95.13	5
0	CHEMBL469318	0.34	218.19	6	3	111.90	2
0	CHEMBL472375	0.73	144.56	3	1	45.75	0
0	CHEMBL474049	0.23	392.38	6	2	90.43	4

Tablo 4. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşikler ve fizikokimyasal özellikleri
(Devam)

Faz	ChEMBL ID	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB
0	CHEMBL474800	0.62	406.41	6	2	90.43	4
0	CHEMBL485122	0.70	301.35	6	3	97.95	6
0	CHEMBL498980	-1.39	154.13	6	5	114.86	2
0	CHEMBL509274	0.42	220.18	6	2	92.28	1
0	CHEMBL529380	-0.88	157.12	5	2	83.47	1
0	CHEMBL541185	0.11	230.23	6	1	72.68	0
0	CHEMBL559934	0.73	143.19	3	3	63.32	1
3	CHEMBL566	-0.94	112.09	4	2	65.72	0
0	CHEMBL58163	1.79	225.63	4	2	66.40	1
0	CHEMBL583793	0.40	228.21	6	2	83.54	1
0	CHEMBL58404	1.14	191.19	4	2	66.40	1
0	CHEMBL68500	0.16	214.18	6	2	91.50	0
0	CHEMBL7235	1.04	134.11	2	1	37.30	2
0	CHEMBL73819	-1.92	194.17	7	3	112.57	1
0	CHEMBL75782	-1.33	158.11	6	3	95.50	1
0	CHEMBL76019	-0.70	161.18	4	2	66.40	1
4	CHEMBL877	0.84	157.21	3	3	63.32	2

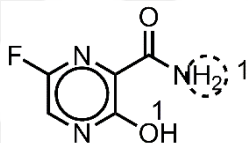
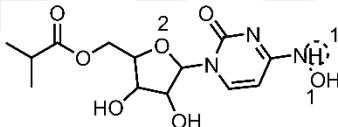
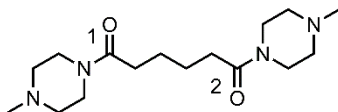
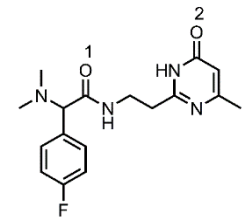
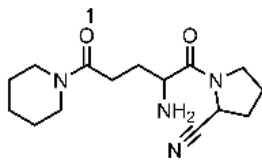
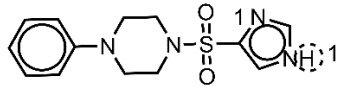
4.4. Benzerlik Taramasından Bulunan moleküllerin Doking Sonuçları

Yapay sinir ağları tarafından üretilen moleküllerin, ChEMBL veri bankasından benzerlik taramaları bitirildikten sonra ChEMBL adresinden moleküllerin SMILES kodları alındı. ChemBio3D Ultra 13.0 programı ile enerji minimizasyonları yapılarak RdRp ve 3CLpro proteinleri ile etkileşimlerini değerlendirilmek üzere doking'e hazır hale getirildi.

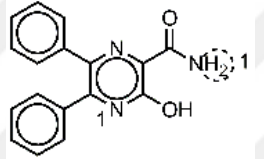
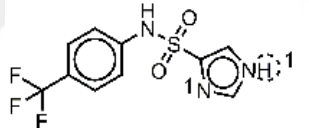
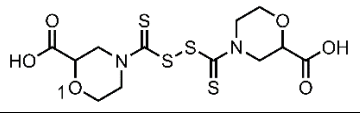
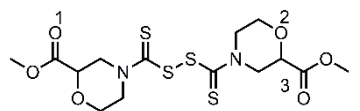
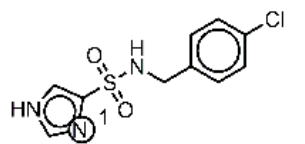
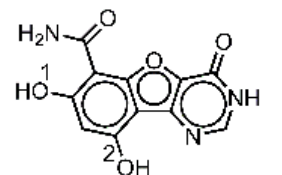
220 molekül autodock 4.2.6 yazılımı kullanılarak SARS-CoV-2 RdRp (Pdb ID: 7AAP) ve 3CLpro (Pdb ID: 7TLL) aktif yöresindeki bağlanma özellikleri incelendi. Doking programı olarak Autodock Tools (version 1.5.6) yazılım programı kullanılarak bağlanma enerjileri, enzimin aktif yöresindeki yerleşimleri ve hidrojen bağı yapma özellikleri tespit edildi. Moleküllerin bağlanma özellikleri, serbest bağlanma enerjileri (ΔG_b , kcal/mol), hidrojen bağları ve sapma ortalamasının kare kökü (RMSD) değerlendirildi. (**Tablo 5, Tablo 6**).

Sonuçlar RdRp ve 3CLpro proteinleri ile etkileşimleri açısından değerlendirildi. Favipiravir ve Nirmatrelvir'den daha iyi bağlanma enerjileri, H bağlanma yetenekleri ve RMSD değerlerine sahip moleküller, yerleştirme sonuçlarına göre skorlandı. Benzerlik taramasından bulunan moleküllerin farmakokinetik özelliklerini tahmin etmek için Swiss ADME yazılımı kullanıldı.

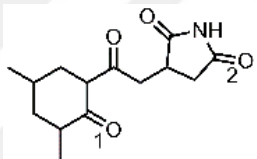
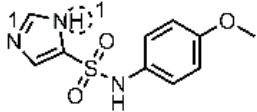
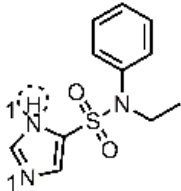
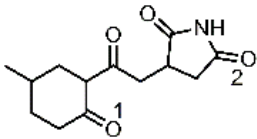
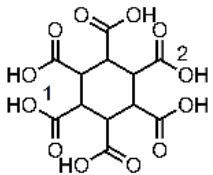
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 221722 FAVİPİRAVİR		-6,93	0,16	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,122) SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,891)	-0.58	157.10	5	3	89.10	1	7AAP
MOLNUPİRAVİR		-10,00	0,13	LYS 545'in H-2'si ile O-2 arasında (1,995) ARG 553'ün H-4'ü ile O-1 arasında (1,853) ARG 624'ün H-4'ü ile O-1 arasında (2,12) ASP 623'ün O-3'ü ile H-1 arasında (1,99)	-1,72	329,31	10	4	146,37	4	7AAP
CHEMBL 1193133		-7,27	0,19	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1,944)	0.09	310.44	6	0	47.10	5	7AAP
CHEMBL 3486293		-8,35	0,24	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1,974) SER 759'un H-1'i ile O-2 arasında (2,194)	1.18	332.38	6	2	78.09	6	7AAP
CHEMBL 1186694		-8,88	0,99	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1,988)	0.62	292.38	6	2	90.43	4	7AAP
CHEMBL 1482390		-7,93	0,19	LYS 545'in H-2'si ile N-1 arasında (2,12) THR 556'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,81)	0.92	292.36	6	1	69.30	3	7AAP

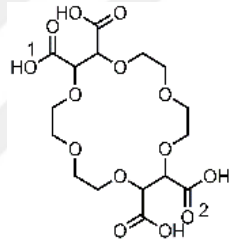
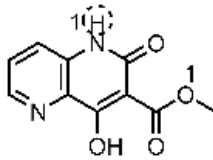
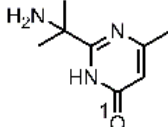
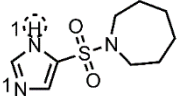
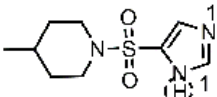
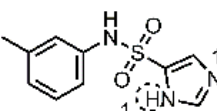
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 1873796		-8,51	0,55	LYS 545'in H-2'si ile N-1 arasında (2,083) SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,881)	2.62	291.31	5	3	89.10	3	7AAP
CHEMBL 1568219		-7,83	0,23	LYS 545'in H-2'si ile N-1 arasında (1,996) THR 556'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,095)	2.23	291.25	5	2	74.85	3	7AAP
CHEMBL 4097062		-8,10	1,32	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,042)	0.51	412.54	8	2	99.54	2	7AAP
CHEMBL 4079044		-8,74	1,78	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1,995) THR 556'nin H-1'i ile O-3 arasında (2,177) ARG 553'ün H-3'ü ile O-2 arasında (2,106) ARG 553'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,017)	0.69	440.59	8	0	77.54	2	7AAP
CHEMBL 1736478		-7,91	0,19	LYS 545'in H-2'si ile N-1 arasında (2,108)	1.54	271.73	5	2	74.85	4	7AAP
CHEMBL 4128587		-9,23	0,05	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1,852) SER 682'nin H-3'lü O-2 arasında (2,177)	0.18	261.19	8	5	142.44	1	7AAP

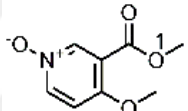
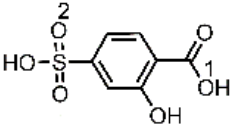
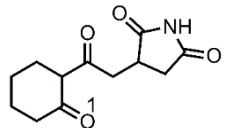
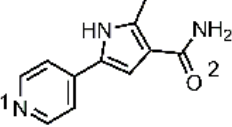
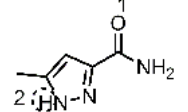
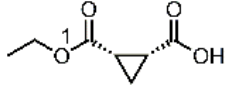
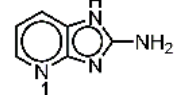
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 1971617		-9,55	0,16	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1,9) SER 759'un H-1'i ile O-2 arasında (1,788)	0.86	265.31	5	1	80.31	3	7AAP
CHEMBL 1865893		-8,51	0,57	LYS 545'in H-2'si ile N-1 arasında (1,854) THR 556'nın O-1'i ile H-1 arasında (2,083)	1.22	253.28	6	2	84.08	4	7AAP
CHEMBL 1408328		-7,50	0,67	LYS 545'in H-2'si ile N-1 arasında (2,037) THR 556'nın O-1'i ile H-1 arasında (1,923)	1.62	251.31	5	1	66.06	4	7AAP
CHEMBL 151973		-9,22	0,19	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,107) ASN 691'in H-2'si ile O-2 arasında (2,143) SER 759'un H-1'i ile O-2 arasında (1,735)	0.61	251.28	5	1	80.31	3	7AAP
CHEMBL 3622449		-9,42	1,59	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,026) SER 759'un H-1'i ile O-2 arasında (2,011)	-1.80	348.22	12	6	223.80	6	7AAP

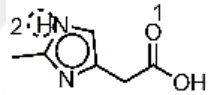
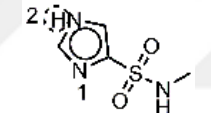
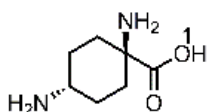
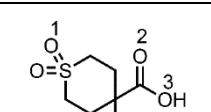
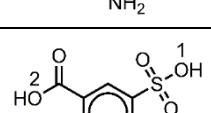
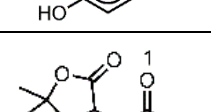
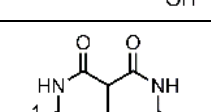
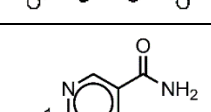
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 2375078		-12,01	0,58	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1,876) CYS 622'nin H-1'i ile O-2 arasında (2,073)	-2.09	440.35	14	4	204.58	4	7AAP
CHEMBL 509274		-8,53	0,39	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,096) SER 682'nin O-1'i ile N-1 arasında (2,148)	0.42	220.18	6	2	92.28	1	7AAP
CHEMBL 4538976		-6,79	0,4	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,241)	0.27	167.21	4	3	71.77	1	7AAP
CHEMBL 1381246		-7,97	0,08	LYS 545'in H-2'si ile N-1 arasında (1,964) THR 556'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,982)	0.97	229.30	5	1	66.06	2	7AAP
CHEMBL 1711329		-7,88	0,16	LYS 545'in H-2'si ile N-1 arasında (1,996) O-1 THR 556 ile H-1 arasında (2,039)	0.83	229.31	5	1	66.06	2	7AAP
CHEMBL 1404236		-7,95	1,05	LYS 545'in H-2'si ile N-1 arasında (1,872) O-1 THR 556 ile H-1 arasında (2,129)	1.52	237.28	5	2	74.85	3	7AAP

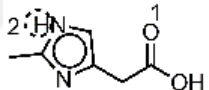
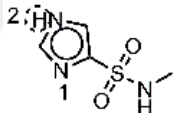
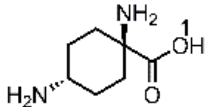
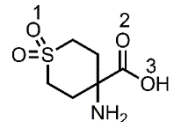
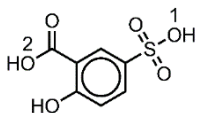
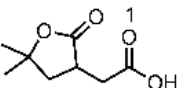
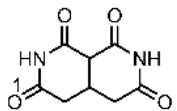
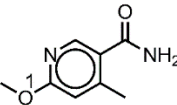
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 2361309		-6,89	0,45	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,189)	0.12	183.16	5	0	62.47	2	7AAP
CHEMBL 469318		-8,26	1,10	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,166) SER 759'un H-1'i ile O-2 arasında (2,079)	0.34	218.19	6	3	111.90	2	7AAP
CHEMBL 149625		-9,45	0,22	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1,995)	0.37	237.25	5	1	80.31	3	7AAP
CHEMBL 1269782		-7,62	0,13	LYS 545'in H-2'si ile N-1 arasında (2,232) ASN 691'in H-1'i ile O-1 arasında (2,104) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,781)	1.48	201.23	4	3	71.77	2	7AAP
CHEMBL 4528378		-6,63	0,09	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1,883) SER 682'nin H-3'ü ile N-1 arasında (1,937)	-0.18	125.13	4	3	71.77	1	7AAP
CHEMBL 3219730		-5,82	0,84	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,164)	0.27	158.15	4	1	63.60	3	7AAP
CHEMBL 4589188		-6,13	0,11	LYS 545'in H-2'si ile N-1 arasında (1,973)	0.54	134.14	4	3	67.59	0	7AAP

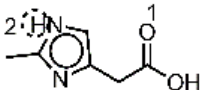
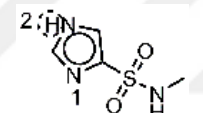
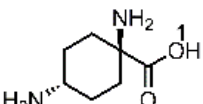
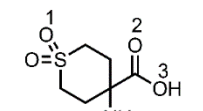
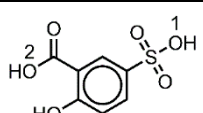
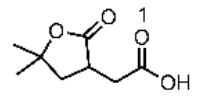
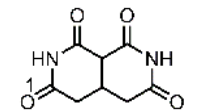
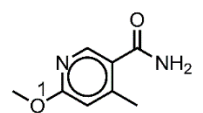
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 243723		-6,48	1,28	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,126) SER 682'nin O-1'i ile N-1 arasında (1,873)	0.35	140.14	4	2	65.98	2	7AAP
CHEMBL 4514230		-6,71	0,17	LYS 545'in H-2'si ile N-1 arasında (1,96) THR 556'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,144)	-0.68	161.19	5	2	74.85	2	7AAP
CHEMBL 3247543		-6,55	0,12	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,023)	-0.33	158.20	4	5	89.34	1	7AAP
CHEMBL 3120860		-7,33	0,27	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1,998) THR 556'nin H-1'i ile O-2 arasında (2,102) ARG 624'ün H-4'ü ile O-3 arasında (2,011)	-1.02	193.22	5	3	97.46	1	7AAP
CHEMBL 229241		-7,85	0,49	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,241) SER 759'un H-1'i ile O-2 arasında (2,224)	0.34	218.19	6	3	111.90	2	7AAP
CHEMBL 1597771		-6,58	0,74	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,077)	0.80	172.18	4	1	63.60	2	7AAP
CHEMBL 1210770		-8,90	0,04	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1,871)	-1.69	196.16	6	2	92.34	0	7AAP
CHEMBL 4218043		-7,25	0,1	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,205)	0.50	166.18	4	2	65.21	2	7AAP

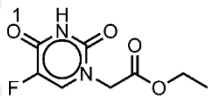
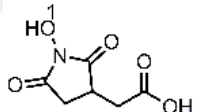
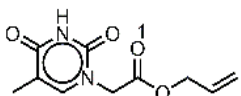
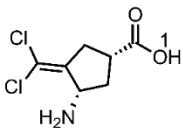
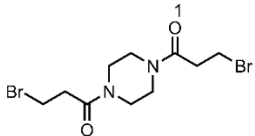
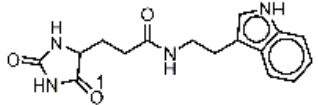
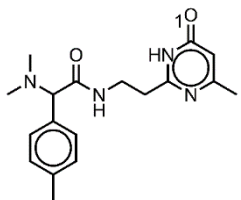
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 243723		-6,48	1,28	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,126) SER 682'nin O-1'i ile N-1 arasında (1,873)	0.35	140.14	4	2	65.98	2	7AAP
CHEMBL 4514230		-6,71	0,17	LYS 545'in H-2'si ile N-1 arasında (1,96) THR 556'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,144)	-0.68	161.19	5	2	74.85	2	7AAP
CHEMBL 3247543		-6,55	0,12	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,023)	-0.33	158.20	4	5	89.34	1	7AAP
CHEMBL 3120860		-7,33	0,27	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1,998) THR 556'nin H-1'i ile O-2 arasında (2,102) ARG 624'ün H-4'ü ile O-3 arasında (2,011)	-1.02	193.22	5	3	97.46	1	7AAP
CHEMBL 229241		-7,85	0,49	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,241) SER 759'un H-1'i ile O-2 arasında (2,224)	0.34	218.19	6	3	111.90	2	7AAP
CHEMBL 1597771		-6,58	0,74	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,077)	0.80	172.18	4	1	63.60	2	7AAP
CHEMBL 1210770		-8,90	0,04	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1,871)	-1.69	196.16	6	2	92.34	0	7AAP
CHEMBL 4218043		-7,25	0,1	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,205)	0.50	166.18	4	2	65.21	2	7AAP

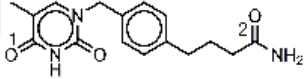
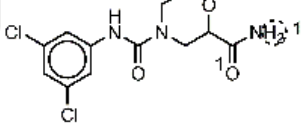
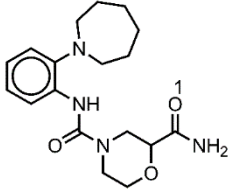
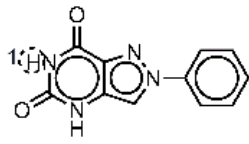
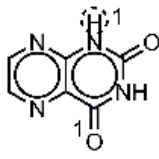
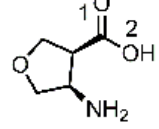
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 243723		-6,48	1,28	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,126) SER 682'nin O-1'i ile N-1 arasında (1,873)	0.35	140.14	4	2	65.98	2	7AAP
CHEMBL 4514230		-6,71	0,17	LYS 545'in H-2'si ile N-1 arasında (1,96) THR 556'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,144)	-0.68	161.19	5	2	74.85	2	7AAP
CHEMBL 3247543		-6,55	0,12	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,023)	-0.33	158.20	4	5	89.34	1	7AAP
CHEMBL 3120860		-7,33	0,27	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1,998) THR 556'nin H-1'i ile O-2 arasında (2,102) ARG 624'ün H-4'ü ile O-3 arasında (2,011)	-1.02	193.22	5	3	97.46	1	7AAP
CHEMBL 229241		-7,85	0,49	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,241) SER 759'un H-1'i ile O-2 arasında (2,224)	0.34	218.19	6	3	111.90	2	7AAP
CHEMBL 1597771		-6,58	0,74	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,077)	0.80	172.18	4	1	63.60	2	7AAP
CHEMBL 1210770		-8,90	0,04	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1,871)	-1.69	196.16	6	2	92.34	0	7AAP
CHEMBL 4218043		-7,25	0,1	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,205)	0.50	166.18	4	2	65.21	2	7AAP

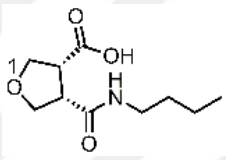
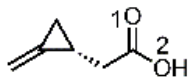
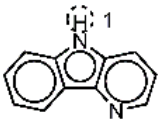
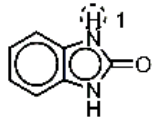
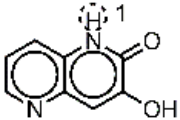
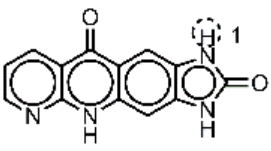
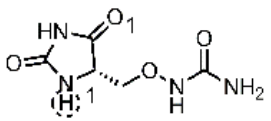
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mo l	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 3234421		-7,73	0,49	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,224)	-0.76	216.17	6	1	81.16	3	7AAP
CHEMBL 284271		-7,29	1,14	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,238)	-0.77	173.12	6	2	94.91	2	7AAP
CHEMBL 1986409		-7,60	0,69	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1,844)	-0.43	224.22	6	1	81.16	4	7AAP
CHEMBL 391954		-6,24	0,33	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,107)	1.50	210.06	3	3	63.32	1	7AAP
CHEMBL 1585		-8,01	0,92	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,907)	1.23	356.06	4	0	40.62	4	7AAP
CHEMBL 4448235		-7,49	1,56	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,901)	0.81	314.35	7	4	103.09	6	7AAP
CHEMBL 3474547		-8,75	0,35	ARG 553'ün H-4'ü ile O-1 arasında (2,168) ARG 624'ün H-4'ü ile O-1 arasında (1,778)	1.35	328.42	6	2	78.09	6	7AAP

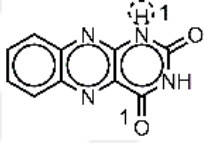
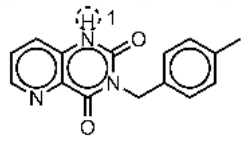
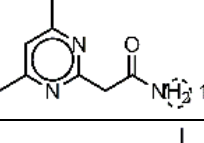
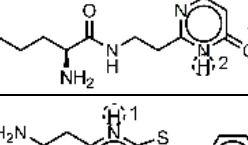
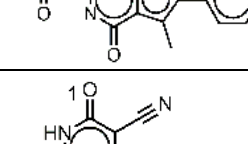
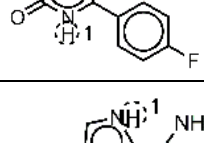
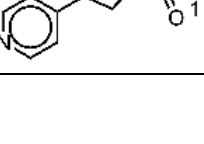
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 485122		-7,60	0,77	ARG 553'ün H-4'ü ile O-2 arasında (1,934) ARG 624'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,107) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,146)	0.70	301.35	6	3	97.95	6	7AAP
CHEMBL 3469768		-8,00	0,80	ARG 553'ün H-4'ü ile O-1 arasında (1,959) THR 556'nın O-1'i ile H-1 arasında (1,935) ARG 624'ün H-4'ü ile O-1 arasında (2,124) ASP 452'nin O-3'ü ile H-1 arasında (2,104)	1.71	318.16	6	3	84.66	2	7AAP
CHEMBL 3494763		-9,23	0,57	SER 682'nin H-3'lü O-1 arasında (2,019)	1.78	346.43	7	3	87.90	3	7AAP
CHEMBL 583793		-8,23	0,17	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,012)	0.40	228.21	6	2	83.54	1	7AAP
CHEMBL 1234104		-7,71	0,08	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,956) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,089)	-0.99	164.12	6	2	91.50	0	7AAP
CHEMBL 136533		-5,5	1,28	ARG 533'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,055) THR 556'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,954) ARG 624'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,181)	-0.96	131.13	4	3	72.55	1	7AAP

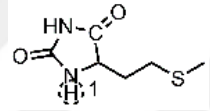
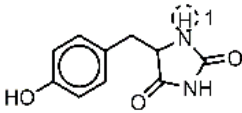
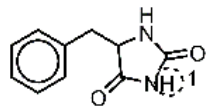
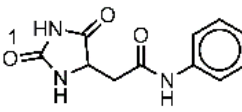
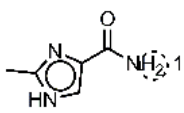
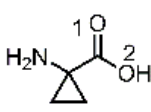
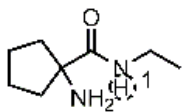
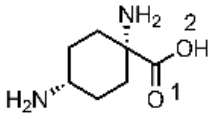
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 1087613		-6,39	1,05	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,053)	0.25	215.25	5	2	75.63	5	7AAP
CHEMBL 1204638		-5,29	0,65	ARG 553'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,07) THR 556'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,939) ARG 624'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,186)	1.04	112.13	2	1	37.30	2	7AAP
CHEMBL 175276		-5,85	0,07	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,057)	2.72	168.20	2	1	28.68	0	7AAP
CHEMBL 2152713		-6,23	0,06	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,931)	0.86	134.14	3	2	48.65	0	7AAP
CHEMBL 447057		-6,44	0,06	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,187)	0.63	162.15	4	2	65.98	0	7AAP
CHEMBL 2001822		-8,71	0,03	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,874)	1.25	252.23	6	3	94.40	0	7AAP
CHEMBL 1518195		-8,96	1,17	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,048) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,96)	-2.21	188.14	8	5	122.55	3	7AAP

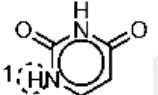
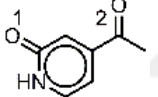
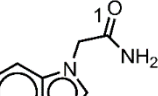
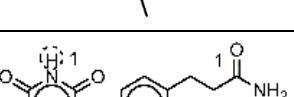
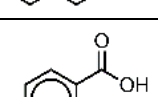
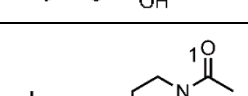
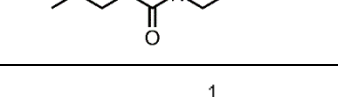
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 68500		-8,48	0,11	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,974) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,129)	0.16	214.18	6	2	91.50	0	7AAP
CHEMBL 3443752		-8,29	0,39	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,07)	1.44	267.29	5	1	67.75	2	7AAP
CHEMBL 1414986		-6,79	0,15	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,939)	0.12	165.20	4	2	68.87	2	7AAP
CHEMBL 4551389		-7,56	1,73	THR 556'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,028) ARG 624'ün H-4'ü ile O-1 arasında (2,087)	-0.14	252.32	6	4	100.87	6	7AAP
CHEMBL 4542149		-9,69	0,83	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,998)	1.99	299.36	5	3	88.84	3	7AAP
CHEMBL 2208263		-8,55	0,06	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,172) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,838)	0.74	231.19	5	2	89.51	1	7AAP
CHEMBL 4090079		-8,05	0,2	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,118) ALA 688'in H-1'i ile O-1 arasında (2,215)	1.18	187.20	4	3	71.77	2	7AAP

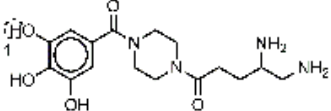
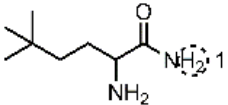
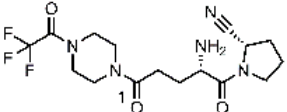
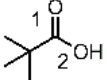
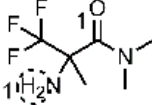
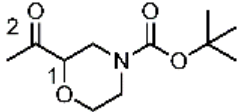
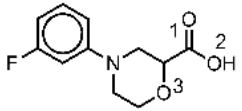
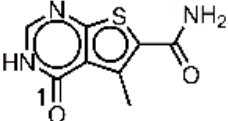
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 3274478		-6,75	1,85	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,898)	-0.05	173.23	4	2	58.20	3	7AAP
CHEMBL 1892602		-8,48	0,19	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,241)	0.14	206.20	5	3	78.43	2	7AAP
CHEMBL 1914996		-7,71	0,13	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,145)	0.44	190.20	4	2	58.20	2	7AAP
CHEMBL 1557558		-7,94	1,17	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,918)	0.22	233.23	6	3	87.30	3	7AAP
CHEMBL 4592593		-6,32	1,36	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,902)	-0.18	125.13	4	3	71.77	1	7AAP
CHEMBL 265325		-5,35	0,29	ARG 553'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,024) THR 556'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,768) ARG 624'ün H-4'ü ile O-2 arasında (1,958)	-0.44	101.11	3	3	63.32	1	7AAP
CHEMBL 4553002		-5,08	1,49	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,939)	0.39	156.23	3	3	55.12	2	7AAP
CHEMBL 3247542		-5,84	0,24	ARG 553'ün H-4'ü ile O-2 arasında (1,906) THR 556'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,117) ARG 624'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,094)	-0.33	158.20	4	5	89.34	1	7AAP

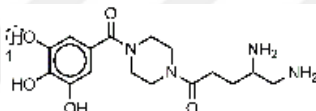
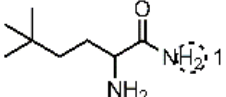
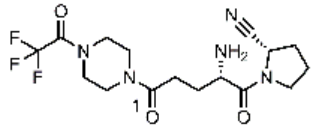
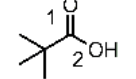
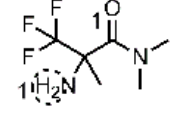
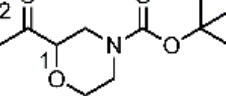
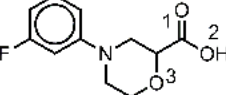
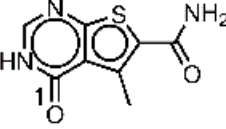
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 566		-6,46	0,38	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,005)	-0.94	112.09	4	2	65.72	0	7AAP
CHEMBL 4553619		-6,60	0,13	ALA 688'in H-1'i ile O-2 arasında (2,226) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,84)	0.58	137.14	3	1	49.93	1	7AAP
CHEMBL 3252104		-6,64	1,32	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,957)	1.44	188.23	3	2	48.02	2	7AAP
CHEMBL 364887		-7,67	1,82	CYS 622'nin H-1'i ile O-1 arasında (2,075) SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,96)	0.31	287.32	6	3	97.95	5	7AAP
CHEMBL 2365921		-6,52	1,55	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,149)	-0.09	154.14	4	2	61.41	1	7AAP
CHEMBL 4569831		-6,98	1,01	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,25)	1.11	226.32	4	0	40.62	3	7AAP
CHEMBL 144354		-5,97	1,63	SER 682'in O-1'i ile H-1 arasında (2,119) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,952)	-0.86	256.35	6	4	92.66	6	7AAP

Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 3991202		-8,44	1,96	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,966)	-0.85	352.39	9	7	153.35	5	7AAP
CHEMBL 4521514		-5,07	1,78	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,771)	0.63	158.24	3	4	69.11	3	7AAP
CHEMBL 1186695		-8,33	0,60	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,881) ASN 691'in H-2'si ile O-1 arasında (1,956)	-0.16	389.38	8	2	110.74	4	7AAP
CHEMBL 322719		-5,05	0,21	ARG 553'ün H-4'ü ile O-1 arasında (1,963) THR 556'nın H-1'i ile O-2 arasında (1,853) ARG 624'ün H-4'ü ile O-1 arasında (2,127)	1.12	102.13	2	1	37.30	0	7AAP
CHEMBL 4530269		-5,19	0,48	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,862) SER 759'un O-2'i ile H-1 arasında (2,154)	0.35	184.16	3	2	46.33	1	7AAP
CHEMBL 4562302		-7,44	0,35	ASN 691'in H-2'si ile O-2 arasında (2,108) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,032)	1.21	229.28	5	0	55.84	1	7AAP
CHEMBL 3448791		-7,87	0,51	ARG 553'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,027) ARG 553'ün H-2'si ile O-3 arasında (2,214) THR 556'nın H-4'ü ile O-1 arasında (1,759) ARG 624'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,151)	1.12	225.22	4	1	49.77	2	7AAP
CHEMBL 2298893		-8,03	0,02	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,087)	0.39	209.23	5	3	88.84	1	7AAP

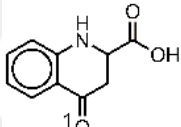
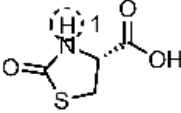
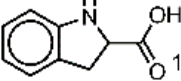
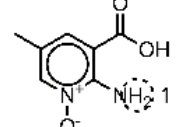
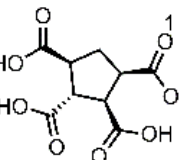
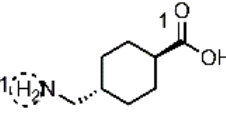
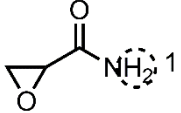
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 3991202		-8,44	1,96	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,966)	-0.85	352.39	9	7	153.35	5	7AAP
CHEMBL 4521514		-5,07	1,78	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,771)	0.63	158.24	3	4	69.11	3	7AAP
CHEMBL 1186695		-8,33	0,60	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,881) ASN 691'in H-2'si ile O-1 arasında (1,956)	-0.16	389.38	8	2	110.74	4	7AAP
CHEMBL 322719		-5,05	0,21	ARG 553'ün H-4'ü ile O-1 arasında (1,963) THR 556'nın H-1'i ile O-2 arasında (1,853) ARG 624'ün H-4'ü ile O-1 arasında (2,127)	1.12	102.13	2	1	37.30	0	7AAP
CHEMBL 4530269		-5,19	0,48	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,862) SER 759'un O-2'i ile H-1 arasında (2,154)	0.35	184.16	3	2	46.33	1	7AAP
CHEMBL 4562302		-7,44	0,35	ASN 691'in H-2'i ile O-2 arasında (2,108) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,032)	1.21	229.28	5	0	55.84	1	7AAP
CHEMBL 3448791		-7,87	0,51	ARG 553'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,027) ARG 553'ün H-2'si ile O-3 arasında (2,214) THR 556'nın H-4'ü ile O-1 arasında (1,759) ARG 624'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,151)	1.12	225.22	4	1	49.77	2	7AAP
CHEMBL 2298893		-8,03	0,02	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,087)	0.39	209.23	5	3	88.84	1	7AAP

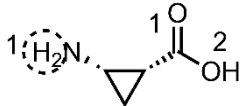
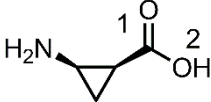
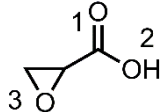
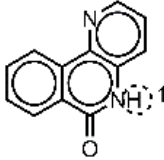
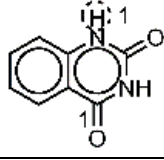
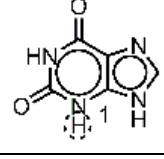
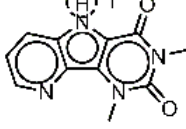
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 4303691		-7,74	0,34	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,988)	-0.79	127.10	5	4	92.00	1	7AAP
CHEMBL 529380		-6,94	0,73	SER 759'un O-1'i ile H-1 arasında (1,87)	-0.88	157.12	5	2	83.47	1	7AAP
CHEMBL 1213479		-6,98	1,86	ALA 688'in H-1'i ile O-2 arasında (2,074) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,164)	-0.19	175.16	5	2	83.47	2	7AAP
CHEMBL 358255		-7,20	0,66	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,005)	-0.26	143.14	4	2	66.40	2	7AAP
CHEMBL 4297349		-7,88	0,47	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,17)	-1.54	186.17	6	3	95.50	2	7AAP
CHEMBL 1423103		-7,18	1,1	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,217)	1.11	163.18	3	2	49.33	1	7AAP
CHEMBL 3745850		-7,10	0,11	ARG 553'ün H-4'ü ile O-1 arasında (1,926) THR 556'nın H-1'i ile O-2 arasında (2,241) ARG 624'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,015)	-0.25	172.14	5	2	91.67	2	7AAP

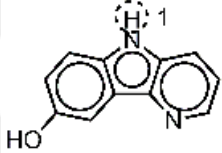
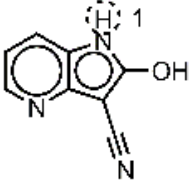
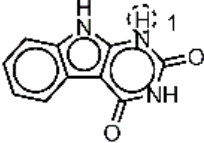
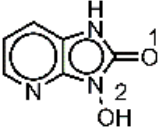
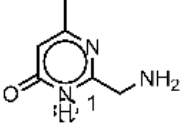
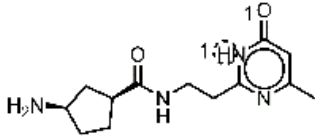
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 58404		-8,19	0,76	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,81)	1.14	191.19	4	2	66.40	1	7AAP
CHEMBL 442218		-6,68	0,12	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,976)	-0.10	147.16	4	2	66.40	1	7AAP
CHEMBL 23081		-7,06	1,93	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,926)	1.11	163.18	3	2	49.33	1	7AAP
CHEMBL 3110064		-7,22	0,20	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,169)	-0.09	168.15	5	3	90.26	1	7AAP
CHEMBL 1332579		-6,01	0,68	CYS 622'nin H-1'i ile O-1 arasında (2,169)	-0.81	246.17	8	4	149.20	4	7AAP
CHEMBL 877		-5,65	0,15	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,941) ASP 760'ın O-3'ü ile H-1 arasında (2,193)	0.84	157.21	3	3	63.32	2	7AAP
CHEMBL 3560005		-4,87	0,1	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,036)	-1.13	87.08	3	2	55.62	1	7AAP

Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 257442		-5,3	1,04	ARG 553'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,104) THR 556'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,18) THR 556'nın O-1'i ile H-1 arasında (2,098) ARG 624'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,209)	-0,58	101,11	3	3	63,32	1	7AAP
CHEMBL 403157		-5,32	0,59	ARG 553'ün H-4'ü ile O-1 arasında (1,947) THR 556'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,85) ARG 624'ün H-4'ü ile O-1 arasında (2,119)	-0,58	101,11	3	3	63,32	1	7AAP
CHEMBL 35308		-5,01	1,30	ARG 553'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,224) ARG 553'ün H-2'si ile O-3 arasında (2,076) THR 556'nın H-1'i ile O-2 arasında (2,042) ARG 624'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,238)	-0,53	88,06	3	1	49,83	1	7AAP
CHEMBL 320031		-7,03	0,02	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,043)	2,08	196,21	3	1	45,75	0	7AAP
CHEMBL 421646		-7,58	0,05	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,963) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,033)	0,22	162,15	4	2	65,72	0	7AAP
CHEMBL 1424		-7,6	0,03	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,023)	-1,06	152,11	6	3	94,40	0	7AAP
CHEMBL 541185		-7,67	0,04	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,239)	0,11	230,23	6	1	72,68	0	7AAP

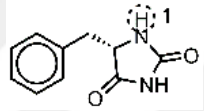
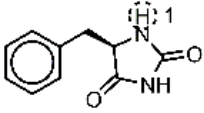
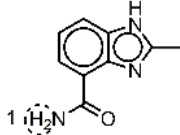
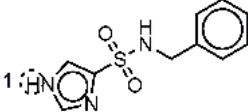
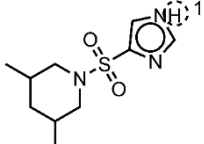
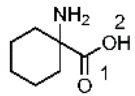
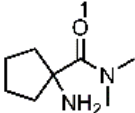
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 176519		-6,61	0,04	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,169)	2.42	184.20	3	2	48.91	0	7AAP
CHEMBL 292552		-7,22	0,1	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,966)	1.14	159.15	4	2	72.70	0	7AAP
CHEMBL 1985635		-8,29	0,09	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,017)	0.70	201.19	5	3	81.51	0	7AAP
CHEMBL 2151056		-6,82	0,17	ARG 553'ün H-4'ü ile O-1 arasında (1.699) THR 556'nın H-1'i ile O-2 arasında (1.972) ARG 624'ün H-4'ü ile O-1 arasında (1.872) ARG 624'ün H-2'si ile O-1 arasında (2.076)	-0.04	151.12	5	2	70.91	0	7AAP
CHEMBL 4518256		-6,65	0,07	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,137)	-0.46	139.16	4	3	71.77	1	7AAP
CHEMBL 4534855		-7,54	1,66	THR 556'nın H-2'si ile O-1 arasında (1,97) THR 556'nın O-1'i ile H-1 arasında (2,008)	-0.14	264.33	6	4	100.87	4	7AAP

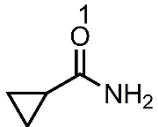
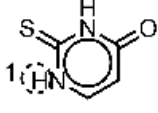
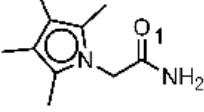
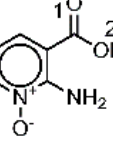
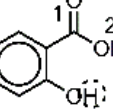
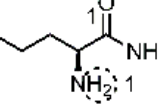
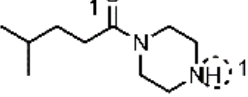
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 4549784		-7,73	0,39	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,959) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,767)	0.81	193.25	4	3	71.77	1	7AAP
CHEMBL 4554133		-7,64	0,38	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,953) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,792)	1.20	207.28	4	3	71.77	1	7AAP
CHEMBL 3477262		-7,41	0,44	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,0)	0.88	261.29	7	2	92.79	5	7AAP
CHEMBL 1594620		-8,71	0,05	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,929)	0.19	203.16	6	2	102.65	1	7AAP
CHEMBL 1823395		-10,09	0,42	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,939) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,199)	-1.24	208.11	7	4	115.73	3	7AAP
CHEMBL 1344624		-6,73	1,77	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,14)	-0.05	174.22	4	2	58.20	3	7AAP
CHEMBL 1958113		-8,10	0,58	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,987)	-1.38	187.22	5	4	84.22	3	7AAP

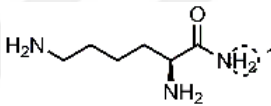
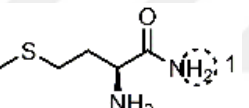
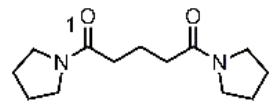
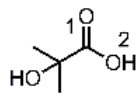
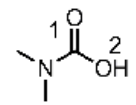
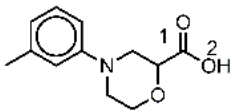
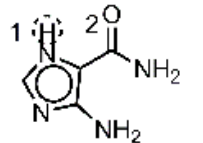
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 1230407		-7,70	0,12	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,143)	0.44	190.20	4	2	58.20	2	7AAP
CHEMBL 1958118		-7,58	0,1	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,173)	0.44	190.20	4	2	58.20	2	7AAP
CHEMBL 121765		-7,35	0,05	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,897)	0.97	175.19	4	3	71.77	1	7AAP
CHEMBL 1463300		-7,69	1,40	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,887)	0.89	237.28	5	2	74.85	4	7AAP
CHEMBL 1425047		-7,95	1,28	THR 556'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,239)	1.08	243.33	5	1	66.06	2	7AAP
CHEMBL 559934		-5,93	0,81	ARG 553'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,2) THR 556'nin H-1'i ile O-1 arasında (1,971) ARG 624'ün H-4'ü ile O-2 arasında (1,838)	0.73	143.19	3	3	63.32	1	7AAP
CHEMBL 4532193		-5,50	0,18	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,781)	0.35	156.23	3	2	46.33	1	7AAP

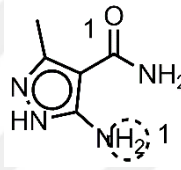
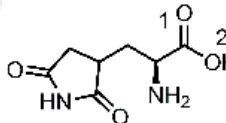
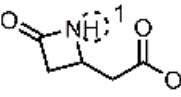
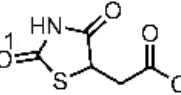
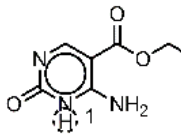
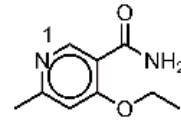
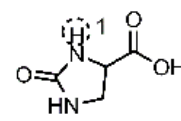
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 274503		-4,55	0,08	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,01)	-0.12	85.11	2	2	43.09	1	7AAP
CHEMBL 345768		-5,44	0,15	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,12)	0.43	128.16	3	2	48.65	0	7AAP
CHEMBL 3252120		-6,34	0,26	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,849)	1.21	180.25	3	2	48.02	2	7AAP
CHEMBL 3110067		-6,66	0,16	ARG 553'ün H-4'ü ile O-2 arasında (1,971) THR 556'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,884) ARG 624'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,137)	-0.40	154.12	5	3	90.26	1	7AAP
CHEMBL 424		-5,84	0,10	ARG 553'ün H-4'ü ile O-1 arasında (2,078) THR 556'nın H-1'i ile O-2 arasında (1,894) THR 556'nın O-1'i ile H-1 arasında (1,928) ARG 624'ün H-4'ü ile O-1 arasında (2,198)	1.09	138.12	3	2	57.53	1	7AAP
CHEMBL 4538528		-4,71	0,61	THR 556'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,001) THR 556'nın O-1'i ile H-1, arasında (2,136) ARG 624'ün H-4'ü ile O-1 arasında (2,181)	-0.40	116.16	3	4	69.11	3	7AAP
CHEMBL 4574014		-5,75	0,59	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,009) ASN 691'in H-1'i ile O-1 arasında (1,998) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,637)	0.85	184.28	3	1	32.34	3	7AAP

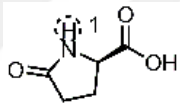
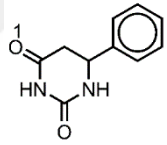
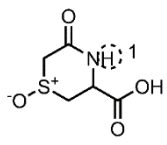
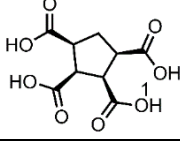
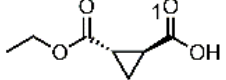
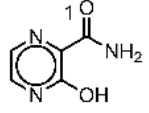
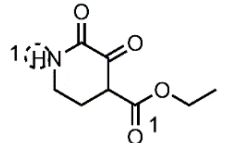
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 468718		-4,97	1,80	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,962)	-1.07	145.21	6	4	95.13	5	7AAP
CHEMBL 1180215		-5,00	1,60	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,992)	-0.45	148.23	3	4	69.11	4	7AAP
CHEMBL 1518854		-6,86	0,87	ASN 691'in H-1'i ile O-1 arasında (2,007)	1.40	238.33	4	0	40.62	4	7AAP
CHEMBL 1345148		-5,41	0,18	ARG 553'ün H-4'ü ile O-2 arasında (1,869) THR 556'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,857) ARG 624'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,073)	-0.16	104.11	3	2	57.53	1	7AAP
CHEMBL 177591		-4,97	0,15	ARG 553'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,025) THR 556'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,938) ARG 624'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,162)	0.23	89.09	3	1	40.54	0	7AAP
CHEMBL 3448900		-7,52	0,24	ARG 553'ün H-4'ü ile O-1 arasında (2,136) THR 556'nın H-1'i ile O-2 arasında (1,891) ARG 624'ün H-4'ü ile O-1 arasında (2,21)	1.28	221.26	4	1	49.77	2	7AAP
CHEMBL 1610		-6,98	0,15	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,027) ALA 688'in H-1'i ile O-1 arasında (2,181)	-0.91	126.12	5	5	97.79	1	7AAP

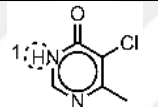
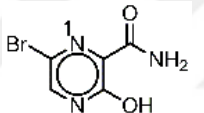
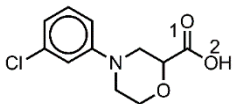
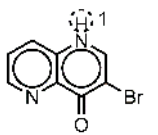
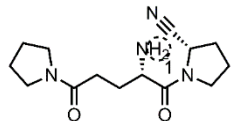
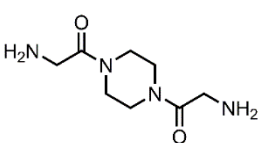
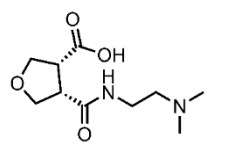
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 1996982		-6,36	1,56	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,061) SER 759'un O-2'si ile N-1 arasında (1,972)	-0.60	140.15	5	5	97.79	1	7AAP
CHEMBL 434647		-7,27	0,97	ARG 553'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2,117) THR 556 H-1 ile O-1 arasında (2141) ARG 624'ün H-4'lü O-2 arasında (2,214)	-1.55	186.17	6	4	109.49	3	7AAP
CHEMBL 4461771		-6,56	1,73	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,775)	-0.65	129.11	4	2	66.40	2	7AAP
CHEMBL1598295		-6,65	0,81	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,819)	-0.19	175.16	5	2	83.47	2	7AAP
CHEMBL 3781383		-7,95	0,22	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,182)	-0.47	183.17	6	3	98.07	2	7AAP
CHEMBL 4209724		-7,58	0,42	ASN 691'in H-1'i ile N-1 arasında (2,133) SER 759'un H-2'si ile N-1 arasında (1,792)	0.89	180.21	4	2	65.21	3	7AAP
CHEMBL 30805		-6,80	0,14	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,745)	-1.25	130.10	5	3	78.43	1	7AAP

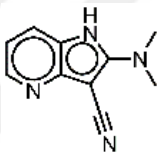
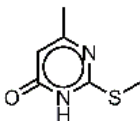
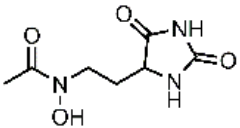
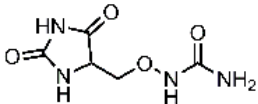
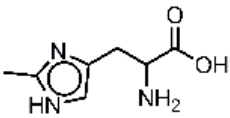
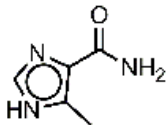
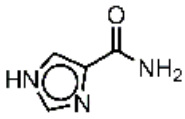
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 1235172		-6,22	0,39	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,885)	-0.65	129.12	4	2	66.40	1	7AAP
CHEMBL 1882816		-7,55	0,05	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,804)	0.96	190.20	4	2	58.20	1	7AAP
CHEMBL 306140		-6,78	0,23	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,207)	-1.68	177.18	5	2	83.47	1	7AAP
CHEMBL 1999905		-6,99	1,67	ASN 691'in H-1'i ile O-1 arasında (2,002) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,82)	-0.81	246.17	8	4	149.20	4	7AAP
CHEMBL 3219729		-6,16	0,16	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (2,055)	0.27	158.15	4	1	63.60	3	7AAP
CHEMBL 4167765		-7,29	0,84	ALA 688'in H-1'i ile O-1 arasında (2,204)	-0.72	139.11	5	3	89.10	1	7AAP
CHEMBL 1875046		-7,16	0,14	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,14) ASN 691'in H-2'si ile O-1 arasında (1,888) SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,907)	-0.75	185.18	5	1	72.47	2	7AAP

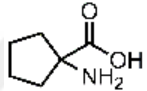
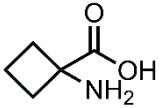
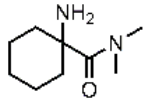
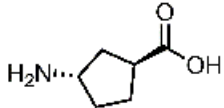
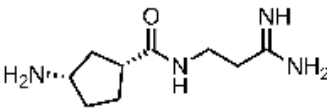
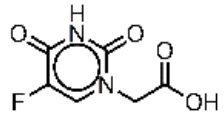
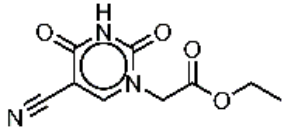
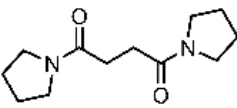
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 472375		-5,67	0,04	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,021)	0.73	144.56	3	1	45.75	0	7AAP
CHEMBL 4164322		-7,38	0,13	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,745)	0.04	218.01	5	3	89.10	1	7AAP
CHEMBL 3448882		-7,64	0,68	ARG 553'ün H-4'ü ile O-1 arasında (1,981) THR 556'nın H-1'i ile O-2 arasında (1.861) ARG 624'ün H-4'ü ile O-2 arasında (2.238)	1.63	241.67	4	1	49.77	2	7AAP
CHEMBL 3605839		-6,34	0,04	SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,214)	1.69	225.04	3	1	45.75	0	7AAP
CHEMBL 1186666		-8,79	0,54	THR 556'nın O-1'i ile H-1 arasında (2,246)	0.23	278.36	6	2	90.43	4	7AAP
CHEMBL 415535		-7,09	0,56	H Bağı Yok	-2.43	200.24	6	4	92.66	2	7AAP
CHEMBL 1087612		-6,5	0,94	H Bağı Yok	-0.99	230.26	6	2	78.87	5	7AAP

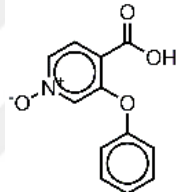
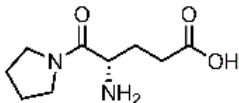
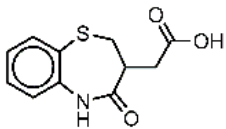
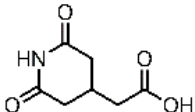
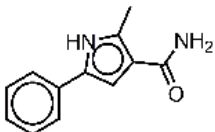
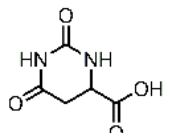
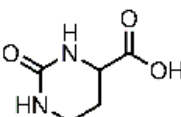
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 303056		-6,25	0,12	H Bağı Yok	1.50	186.22	4	1	55.71	1	7AAP
CHEMBL 4592084		-5,65	0,11	H Bağı Yok	0.80	156.21	3	1	45.75	1	7AAP
CHEMBL 1823392		-8,71	0,42	H Bağı Yok	-1.18	201.18	7	3	98.74	3	7AAP
CHEMBL 1979171		-8,53	1,62	H Bağı Yok	-2.21	188.14	8	5	122.55	3	7AAP
CHEMBL 297209		-6,83	0,42	H Bağı Yok	-0.33	169.18	5	4	92.00	3	7AAP
CHEMBL 352915		-5,75	1,16	H Bağı Yok	-0.18	125.13	4	3	71.77	1	7AAP
CHEMBL 4558068		-5,85	0,81	H Bağı Yok	-0.49	111.10	4	3	71.77	1	7AAP

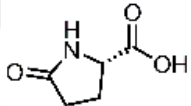
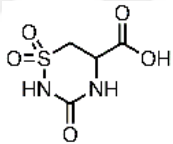
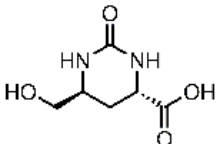
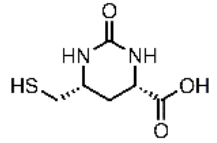
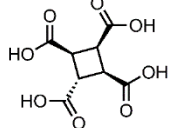
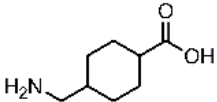
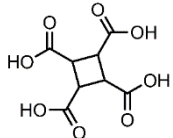
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 295830		-5,78	1,02	H Bağı Yok	0.34	129.16	3	3	63.32	1	7AAP
CHEMBL 131244		-5,36	1,13	H Bağı Yok	-0.05	115.13	3	3	63.32	1	7AAP
CHEMBL 4560887		-5,82	0,25	H Bağı Yok	0.74	170.26	3	2	46.33	1	7AAP
CHEMBL 4474768		-5,64	0,19	H Bağı Yok	0.20	129.16	3	3	63.32	1	7AAP
CHEMBL 2392458		-6,8	1,01	H Bağı Yok	-0.44	198.27	5	6	104.99	4	7AAP
CHEMBL 1870625		-7,38	1,93	H Bağı Yok	-1.24	188.11	6	2	92.16	2	7AAP
CHEMBL 1589487		-7,89	1,39	H Bağı Yok	-1.03	223.19	7	1	104.95	3	7AAP
CHEMBL 1511658		-7,05	0,20	H Bağı Yok	1.01	224.30	4	0	40.62	3	7AAP

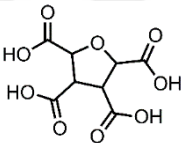
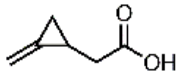
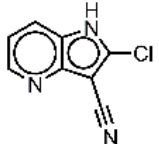
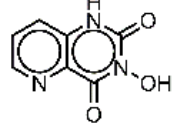
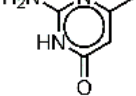
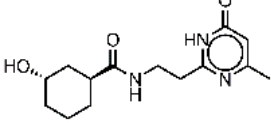
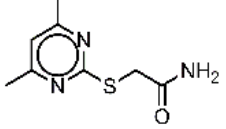
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 352581		-7,40	0,31	H Bağı Yok	1.81	231.21	5	1	73.47	3	7AAP
CHEMBL 455542		-7,25	0,43	H Bağı Yok	-0.20	200.24	5	3	83.63	4	7AAP
CHEMBL 4281595		-7,55	0,51	H Bağı Yok	1.82	237.28	4	2	66.40	2	7AAP
CHEMBL 450806		-8,62	0,20	H Bağı Yok	-0.49	171.15	5	2	83.47	2	7AAP
CHEMBL 4068905		-6,63	0,17	H Bağı Yok	2.09	200.24	3	3	58.88	2	7AAP
CHEMBL 75782		-7,54	1,48	H Bağı Yok	-1.33	158.11	6	3	95.50	1	7AAP
CHEMBL 33075		-7,18	0,11	H Bağı Yok	-0.86	144.13	5	3	78.43	1	7AAP

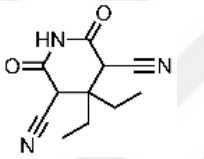
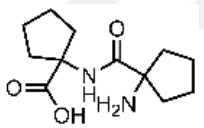
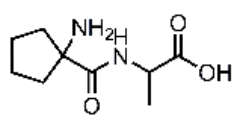
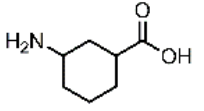
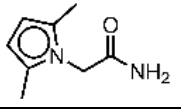
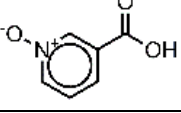
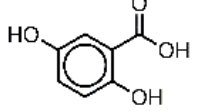
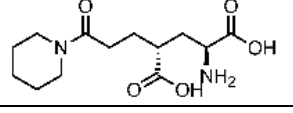
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 397976		-6,42	0,24	H Bağı Yok	-0.65	129.12	4	2	66.40	1	7AAP
CHEMBL 73819		-8,73	0,15	H Bağı Yok	-1.92	194.17	7	3	112.57	1	7AAP
CHEMBL 283470		-7,34	0,26	H Bağı Yok	-1.50	174.16	6	4	98.66	2	7AAP
CHEMBL 29908		-6,75	1,00	H Bağı Yok	-0.56	190.22	5	3	78.43	2	7AAP
CHEMBL 1741844		-6,42	1,09	H Bağı Yok	-1.20	232.14	8	4	149.20	4	7AAP
CHEMBL 292500		-4,04	1,66	H Bağı Yok	0.84	157.21	3	3	63.32	2	7AAP
CHEMBL 1980764		-7,45	1,05	H Bağı Yok	-1.20	232.14	8	4	149.20	4	7AAP

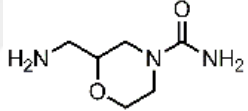
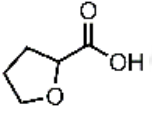
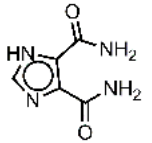
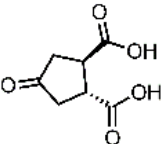
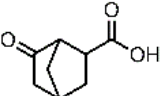
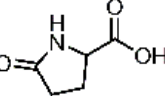
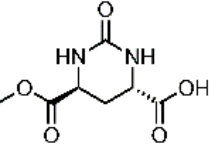
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 1701934		-8,54	0,93	H Bağı Yok	-1.68	248.14	9	4	158.43	4	7AAP
CHEMBL 314481		-5,21	1,05	H Bağı Yok	1.04	112.13	2	1	37.30	2	7AAP
CHEMBL 292474		-6,10	0,08	H Bağı Yok	2.09	177.59	3	1	52.47	0	7AAP
CHEMBL 3616530		-7,07	0,05	H Bağı Yok	-0.68	179.13	6	2	87.98	0	7AAP
CHEMBL 391757		-5,77	0,01	H Bağı Yok	-0.34	125.13	4	3	71.77	0	7AAP
CHEMBL 4567036		-7,92	1,99	H Bağı Yok	0.29	279.34	6	3	95.08	4	7AAP
CHEMBL 1526762		-6,44	0,18	H Bağı Yok	0.67	197.26	4	2	68.87	3	7AAP

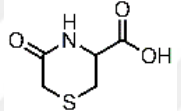
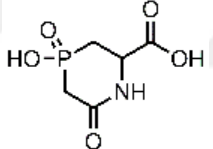
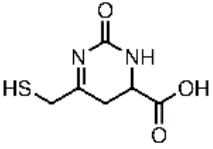
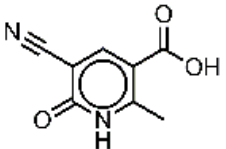
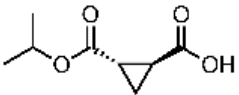
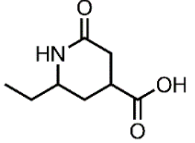
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 1882701		-7,62	0,04	H Bağı Yok	0.73	219.24	5	1	93.75	2	7AAP
CHEMBL 1570428		-8,04	0,69	H Bağı Yok	0.77	240.30	5	4	92.42	3	7AAP
CHEMBL 2002813		-7,11	0,18	H Bağı Yok	-0.15	200.24	5	4	92.42	3	7AAP
CHEMBL 346013		-5,92	0,83	H Bağı Yok	0.59	143.19	3	3	63.32	1	7AAP
CHEMBL 3252122		-5,46	0,19	H Bağı Yok	0.59	152.20	3	2	48.02	2	7AAP
CHEMBL 1591725		-6,85	0,28	H Bağı Yok	0.02	139.11	4	1	64.24	1	7AAP
CHEMBL 1461		-6,12	0,31	H Bağı Yok	0.80	154.12	4	3	77.76	1	7AAP
CHEMBL 2312400		-8,55	1,84	H Bağı Yok	0.28	286.33	7	4	120.93	7	7AAP

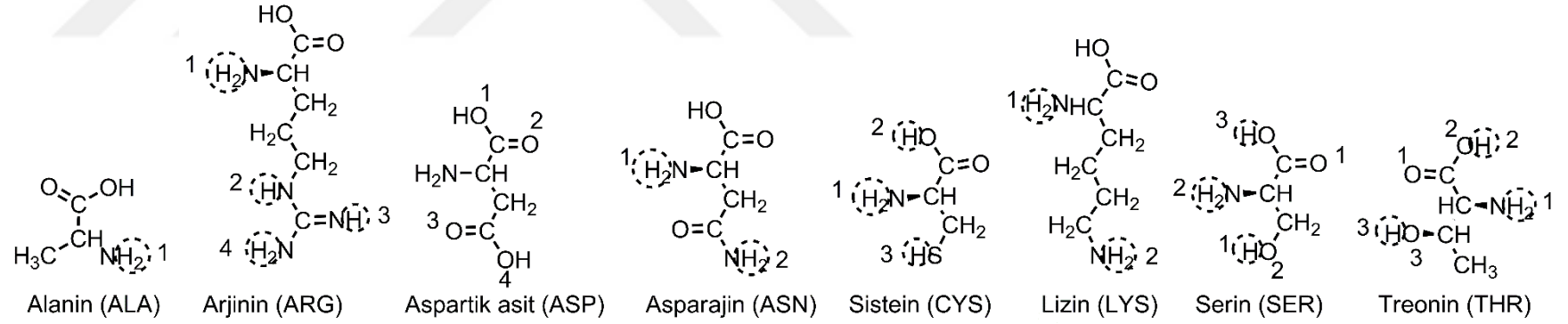
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 4541782		-6,45	0,18	H Bağı Yok	-1.28	159.19	5	4	81.58	1	7AAP
CHEMBL 4447232		-5,28	1,06	H Bağı Yok	0.25	116.12	3	1	46.53	1	7AAP
CHEMBL 498980		-7,17	0,24	H Bağı Yok	-1.39	154.13	6	5	114.86	2	7AAP
CHEMBL 3746366		-6,93	0,30	H Bağı Yok	-0.25	172.14	5	2	91.67	2	7AAP
CHEMBL 1998960		-6,38	0,23	H Bağı Yok	0.69	154.16	3	1	54.37	1	7AAP
CHEMBL 284718		-6,48	0,80	H Bağı Yok	-0.65	129.12	4	2	66.40	1	7AAP
CHEMBL 29896		-7,61	0,84	H Bağı Yok	-1.32	202.17	7	3	104.73	2	7AAP

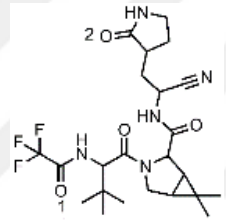
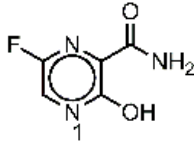
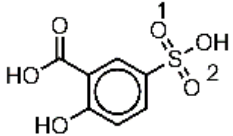
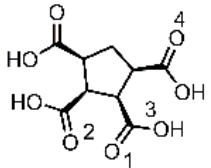
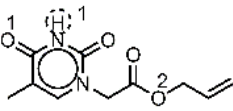
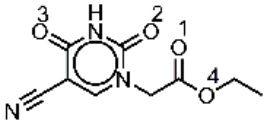
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 76019		-7,29	0,13	H Bağı Yok	-0.70	161.18	4	2	66.40	1	7AAP
CHEMBL 336479		-7,81	0,30	H Bağı Yok	-1.16	193.09	6	3	103.70	1	7AAP
CHEMBL 170214		-7,37	0,17	H Bağı Yok	-0.08	188.21	5	2	78.76	2	7AAP
CHEMBL 1275952		-8,00	0,32	H Bağı Yok	0.25	178.15	5	2	93.95	1	7AAP
CHEMBL 3219731		-6,48	0,81	H Bağı Yok	0.66	172.18	4	1	63.60	3	7AAP
CHEMBL 2138168		-7,23	0,39	H Bağı Yok	0.38	171.20	4	2	66.40	2	7AAP

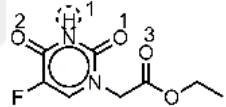
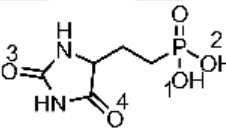
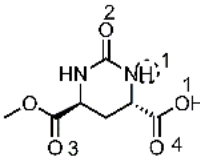
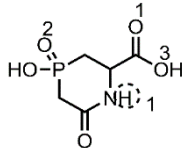
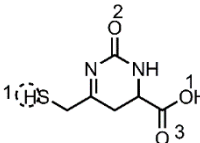
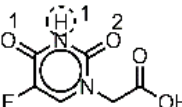
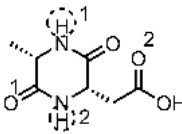
Tablo 5. Benzerlik araştırması ile bulunan bileşiklerin RdRp polimerazına karşı Doking sonuçları (Devam)



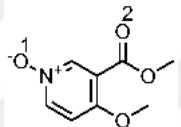
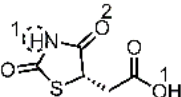
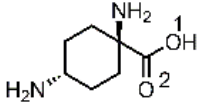
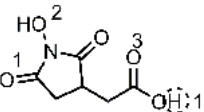
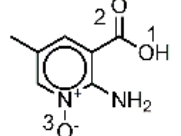
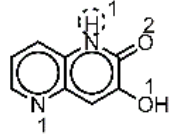
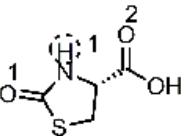
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
NİRMATRELVİR		-13,07	0,55	CYS 145'in H-1'i ile O-2 arasında (2,245) GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,882)	1,64	499,53	8	3	131.40	11	7TLL
FAVİPİRAVİR		-7,09	0,51	HIS 163'ün H-1'i ile N-1 arasında (1,852)	-0,58	157.10	5	3	89.10	1	7TLL
CHEMBL 229241		-8,06	0,10	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,044) GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,02)	0,34	218.19	6	3	111.90	2	7TLL
CHEMBL 1999905		-8,25	0,76	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,103) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,125) GLY 143'ün H-1'i ile O-3 arasında (1,819) GLU 166'nın H-1'i ile O-4 arasında (1,838)	-0,81	246.17	8	4	149.20	4	7TLL
CHEMBL 1986409		-7,89	0,13	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,073) GLU 166'nın H-1'i ile O-2 arasında (1,918) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (1,742)	-0,43	224.22	6	1	81.16	4	7TLL
CHEMBL1589487		-8,58	0,85	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,959) SER 144'ün H-2'si ile O-2 arasında (1,868) HIS 163'ün H-1'i ile O-3 arasında (2,061) HIS 41'in H-1'i ile O-4 arasında (1,948)	-1,03	223.19	7	1	104.95	3	7TLL

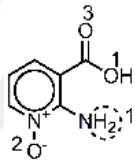
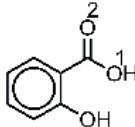
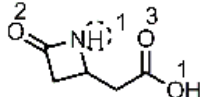
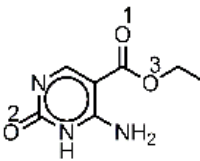
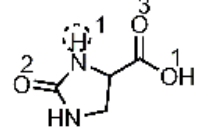
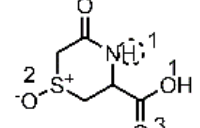
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 3234421		-7,79	0,50	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,085) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,862) GLY 143'ün H-1'i ile O-3 arasında (2,153) SER 144'ün O-2'si ile N-1 arasında (1,729)	-0,76	216,17	6	1	81,16	3	7TLL
CHEMBL 1823395		-8,53	0,53	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,125) GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,775) HIS 163'ün H-1'i ile O-3 arasında (2,247) SER 144'ün H-2'si ile O-4 arasında (2,15)	-1,24	208,11	7	4	115,73	3	7TLL
CHEMBL 29896		-8,50	0,26	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,86) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,835) GLU 166'nın H-1'i ile O-3 arasında (1,968) GLY 143'ün H-1'i ile O-4 arasında (1,893) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (2,232)	-1,32	202,17	7	3	104,73	2	7TLL
CHEMBL 336479		-8,21	0,39	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,191) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,779) GLY 143'ün H-1'i ile O-3 arasında (1,907) ASN 142'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,037)	-1,16	193,09	6	3	103,70	1	7TLL
CHEMBL 170214		-7,84	0,14	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,115) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,757) GLY 143'ün H-1'i ile O-3 arasında (1,932) GLU 166'nın O-1'i ile H-1 arasında (2,181)	-0,08	188,21	5	2	78,76	2	7TLL
CHEMBL1870625		-7,64	0,20	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,898) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,803) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (1,932)	-1,24	188,11	6	2	92,16	2	7TLL
CHEMBL4297349		-8,83	0,79	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,916) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,933) ASN 142'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,026) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (2,082)	-1,54	186,17	6	3	95,50	2	7TLL

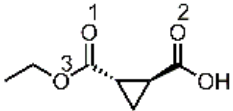
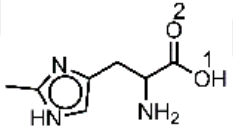
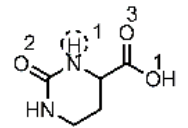
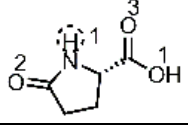
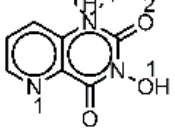
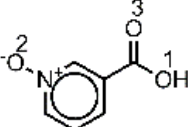
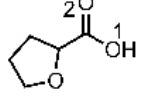
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL2361309		-7,09	0,13	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,133) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,723)	0.12	183.16	5	0	62.47	2	7TLL
CHEMBL1213479		-7,53	0,29	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,906) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,837) GLU 166'nın O-1'i ile H-1 arasında (2,051)	-0.19	175.16	5	2	83.47	2	7TLL
CHEMBL 3247543		-6,90	0,10	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,132) GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,238)	-0.33	158.20	4	5	89.34	1	7TLL
CHEMBL 284271		-7,88	0,50	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,874) GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,131) HIS 163'ün H-1'i ile O-3 arasında (2,063) ASN 142'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,212)	-0.77	173.12	6	2	94.91	2	7TLL
CHEMBL3110064		-7,87	0,99	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,89) GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,992) HIS 163'ün H-1'i ile O-3 arasında (1,992)	-0.09	168.15	5	3	90.26	1	7TLL
CHEMBL447057		-7,67	0,02	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,974) GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,918) HIS 163'ün H-1'i ile N-1 arasında (2,099) ASN 142'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,109)	0.63	162.15	4	2	65.98	0	7TLL
CHEMBL442218		-6,67	0,05	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,207) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,007) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (1,909)	-0.10	147.16	4	2	66.40	1	7TLL

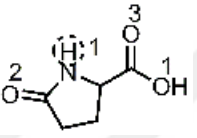
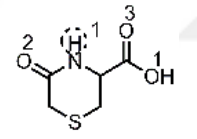
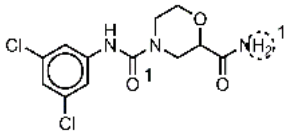
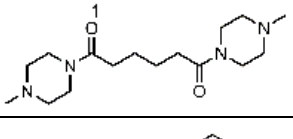
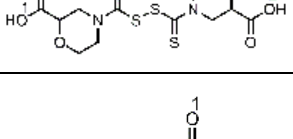
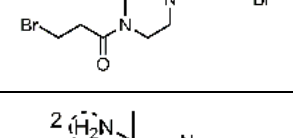
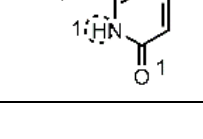
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 3110067		-7,45	0,13	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,994) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,981) GLY 143'ün H-1'i ile O-3 arasında (2,07) LEU 141 O-1 ile H-1 arasında (1,785)	-0,40	154,12	5	3	90,26	1	7TLL
CHEMBL 424		-6,30	0,06	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,996) GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,132)	1,09	138,12	3	2	57,53	1	7TLL
CHEMBL 4461771		-6,76	1,41	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,191) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,705) GLY 143'ün H-1'i ile O-3 arasında (1,924) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (1,996)	-0,65	129,11	4	2	66,40	2	7TLL
CHEMBL 3781383		-8,36	0,12	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,834) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,215) GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,973)	-0,47	183,17	6	3	98,07	2	7TLL
CHEMBL 30805		-6,88	1,81	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,094) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,704) GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,186) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (2,043)	-1,25	130,10	5	3	78,43	1	7TLL
CHEMBL 306140		-7,79	0,15	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,976) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,678) GLY 143'ün H-1'i ile O-3 arasında (2,038) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (2,071)	-1,68	177,18	5	2	83,47	1	7TLL

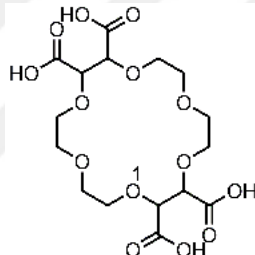
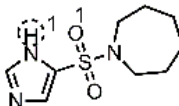
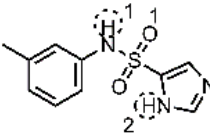
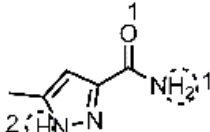
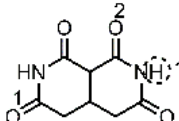
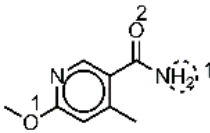
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 3219729		-6,95	0,53	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,93) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,016) GLY 143'ün H-1'i ile O-3 arasında (2,0)	0,27	158.15	4	1	63.60	3	7TLL
CHEMBL297209		-7,24	1,12	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,014) HIS 41'in H-1'i ile O-2 arasında (2,205)	-0,33	169.18	5	4	92.00	3	7TLL
CHEMBL33075		-7,18	0,35	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,985) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,804) GLY 143'ün H-1'i ile O-3 arasında (1,998) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (2,247)	-0,86	144.13	5	3	78.43	1	7TLL
CHEMBL397976		-6,83	0,10	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,981) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,006) GLY 143'ün H-1'i ile O-3 arasında (2,091) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (2,215)	-0,65	129.12	4	2	66.40	1	7TLL
CHEMBL 3616530		-7,99	0,15	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,012) HIS 163'ün H-1'i ile N-1 arasında (2,177) GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,06) ASN 142'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,078)	-0,68	179.13	6	2	87.98	0	7TLL
CHEMBL 1591725		-6,82	0,73	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (1,892) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,071) GLY 143'ün H-1'i ile O-3 arasında (2,046)	0,02	139.11	4	1	64.24	1	7TLL
CHEMBL 4447232		-5,57	1,05	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,081) GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,007)	0,25	116.12	3	1	46.53	1	7TLL

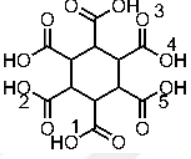
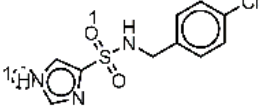
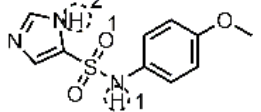
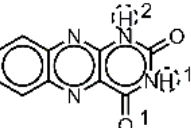
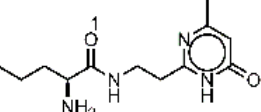
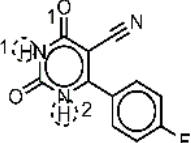
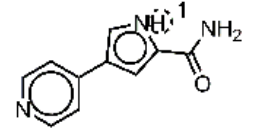
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 284718		-6,82	0,13	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,049) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,917) GLY 143'ün H-1'i ile O-3 arasında (1,999) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (2,16)	-0.65	129.12	4	2	66.40	1	7TLL
CHEMBL 76019		-7,08	0,07	CYS 145'in H-1'i ile O-1 arasında (2,003) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,877) GLY 143'ün H-1'i ile O-3 arasında (1,979) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (2,087)	-0.70	161.18	4	2	66.40	1	7TLL
CHEMBL3469768		-10,42	0,05	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,0) THR 190'nın O-1 ile H-1 arasında (1,787)	1.71	318.16	6	3	84.66	2	7TLL
CHEMBL 1193133		-9,54	1,67	GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,109)	0.09	310.44	6	0	47.10	5	7TLL
CHEMBL4097062		-9,25	1,88	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,203) THR 190'nın H-1'i ile O-2 arasında (2,179) GLN 192'nin H-1'i ile O-2 arasında (1,96)	0.51	412.54	8	2	99.54	2	7TLL
CHEMBL1585		-8,09	1,85	GLN 192'nin H-1'i ile O-1 arasında (2,129)	1.23	356.06	4	0	40.62	4	7TLL
CHEMBL4538976		-7,74	0,13	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,985) GLU 166'nın O-1'i ile H-1 arasında (2,128) ARG 188'in H-1'i ile O-2 arasında (1,81) THR 190'nın O-1'i ile H-2 arasında (1,73)	0.27	167.21	4	3	71.77	1	7TLL

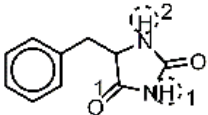
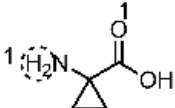
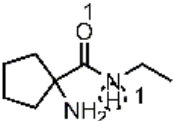
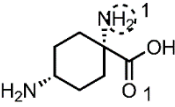
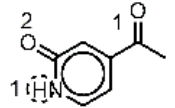
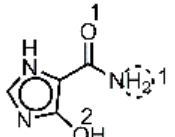
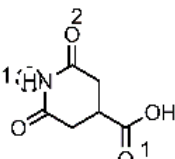
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL2375078		-11,28	0,15	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,946)	-2.09	440.35	14	4	204.58	4	7TLL
CHEMBL1381246		-8,39	0,14	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,084) THR 190'nın O-1 ile H-1 arasında (2.059)	0.97	229.30	5	1	66.06	2	7TLL
CHEMBL1404236		-8,81	0,87	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,967) HIS 164'ün O-1'i ile H-1 arasında (2,192) ARG 188'in O-1'i ile H-2 arasında (2.089)	1.52	237.28	5	2	74.85	3	7TLL
CHEMBL4528378		-6,77	0,05	GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2.008) HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,723) ASN 142'nin O-1'i ile H-2 arasında (2.214)	-0.18	125.13	4	3	71.77	1	7TLL
CHEMBL 1210770		-8,95	0,08	GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (1.857) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,981) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (1,99)	-1.69	196.16	6	2	92.34	0	7TLL
CHEMBL 4218043		-8,04	0,34	GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (1.876) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1.811) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (1,989)	0.50	166.18	4	2	65.21	2	7TLL

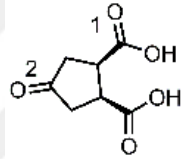
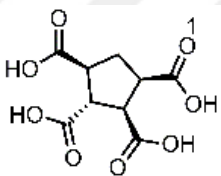
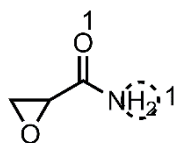
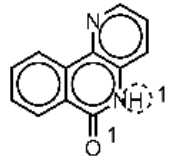
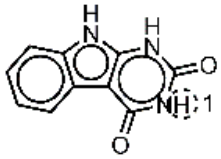
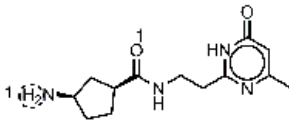
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 3622449		-9,11	1,12	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,997) GLU 166'nın H-1'i ile O-2 arasında (1,903) HIS 41'in H-1'i ile O-3 arasında (2,015) GLY 143'ün H-1'i ile O-4 arasında (1,856) SER 144'ün H-1'i ile O-5 arasında (2,06)	-1.80	348.22	12	6	223.80	6	7TLL
CHEMBL 1736478		-9,08	1,05	GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2,052) THR 190'nın H-1 ile O-1 arasında (2,108)	1.54	271.73	5	2	74.85	4	7TLL
CHEMBL 1865893		-9,18	0,18	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,835) HIS 164'ün O-1'i ile H-1 arasında (2,224) ARG 188'in O-1'i ile H-2 arasında (1,993)	1.22	253.28	6	2	84.08	4	7TLL
CHEMBL68500		-8,92	0,06	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,069) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (1,96) ARG 188'in O-1'i ile H-2 arasında (1,953)	0.16	214.18	6	2	91.50	0	7TLL
CHEMBL4551389		-8,48	1,72	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,006)	-0.14	252.32	6	4	100.87	6	7TLL
CHEMBL2208263		-8,93	0,10	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,901) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2,116) ARG 188'in O-1'i ile H-2 arasında (2,112)	0.74	231.19	5	2	89.51	1	7TLL
CHEMBL4090079		-8,73	0,05	GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2,032)	1.18	187.20	4	3	71.77	2	7TLL

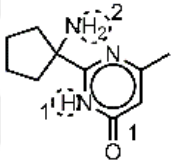
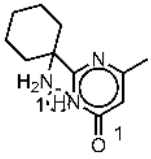
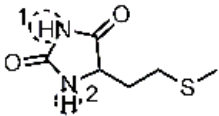
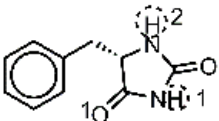
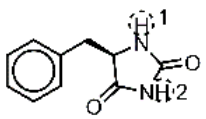
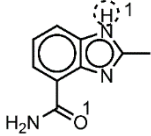
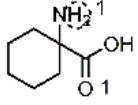
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL1914996		-8,62	0,11	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,177) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (1,87) ARG 188'in O-1'i ile H-2 arasında (2,088)	0,44	190.20	4	2	58.20	2	7TLL
CHEMBL265325		-5,20	0,12	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,852) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2,18) PHE 140'ın O-1'i ile H-1 arasında (2,149)	-0,44	101.11	3	3	63.32	1	7TLL
CHEMBL4553002		-6,10	1,38	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,894) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2,136)	0,39	156.23	3	3	55.12	2	7TLL
CHEMBL3247542		-6,75	0,41	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,945) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (1,958) PHE 140'ın O-1'i ile H-1 arasında (2,034)	-0,33	158.20	4	5	89.34	1	7TLL
CHEMBL4553619		-6,54	0,01	SER 144'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,183) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,944) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2,026)	0,58	137.14	3	1	49.93	1	7TLL
CHEMBL4303691		-6,74	0,26	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,71) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2,03) ASN 142'nin H-1'i ile O-1 arasında (2,137)	-0,79	127.10	5	4	92.00	1	7TLL
CHEMBL529380		-7,75	0,18	GLY 143'ün H-1'i ile O-4 arasında (2,179) HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,778) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2,115)	-0,88	157.12	5	2	83.47	1	7TLL

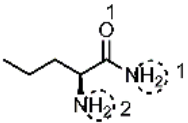
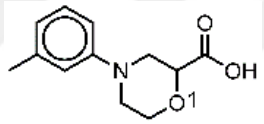
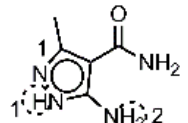
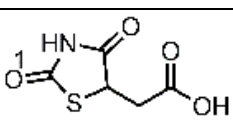
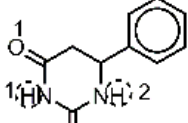
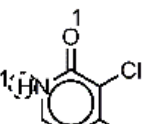
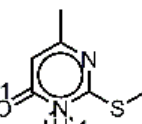
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL3745850		-7,42	0,31	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,995) GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,012)	-0,25	172,14	5	2	91,67	2	7TLL
CHEMBL1332579		-8,01	1,69	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,988)	-0,81	246,17	8	4	149,20	4	7TLL
CHEMBL 3560005		-4,94	0,34	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,866) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (1,992)	-1,13	87,08	3	2	55,62	1	7TLL
CHEMBL 320031		-7,45	0,03	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,242) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (1,952)	2,08	196,21	3	1	45,75	0	7TLL
CHEMBL 1985635		-8,64	0,04	GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2,193)	0,70	201,19	5	3	81,51	0	7TLL
CHEMBL 4534855		-9,11	0,32	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,908) GLN 189'un O-1'i ile H-1 arasında (2,156)	-0,14	264,33	6	4	100,87	4	7TLL

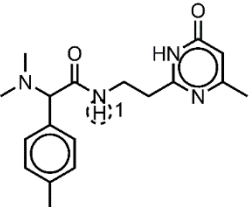
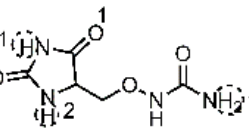
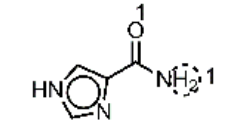
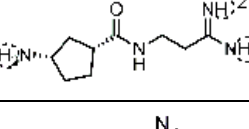
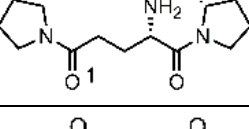
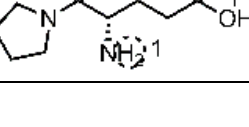
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 4549784		-9,04	0,29	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,985) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2,134) THR 190'nın O-1'i ile H-2 arasında (1,763) ARG 188'in O-1'i ile H-2 arasında (1,775)	0.81	193.25	4	3	71.77	1	7TLL
CHEMBL 4554133		-9,09	0,11	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,017) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2,196)	1.20	207.28	4	3	71.77	1	7TLL
CHEMBL 1344624		-6,87	0,34	GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (1,973) ARG 188'in O-1'i ile H-2 arasında (1,986)	-0.05	174.22	4	2	58.20	3	7TLL
CHEMBL 1230407		-8,63	0,07	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,237) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (1,956) ARG 188'in O-1'i ile H-2 arasında (1,967)	0.44	190.20	4	2	58.20	2	7TLL
CHEMBL 1958118		-8,58	0,08	GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (1,923) ARG 188'in O-1'i ile H-2 arasında (2,048)	0.44	190.20	4	2	58.20	2	7TLL
CHEMBL 121765		-8,06	0,1	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,899) LEU 141'in O-1'i ile H-1 arasında (1,967)	0.97	175.19	4	3	71.77	1	7TLL
CHEMBL 559934		-6,54	0,12	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,022) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2135)	0.73	143.19	3	3	63.32	1	7TLL

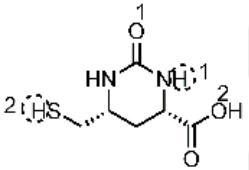
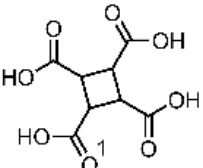
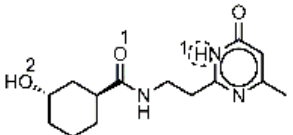
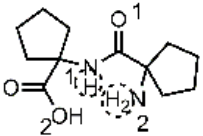
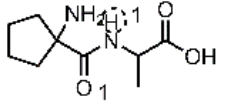
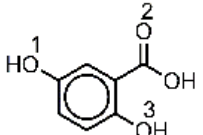
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 4538528		-5,57	0,25	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,826) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (1,981) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (1,941)	-0,40	116,16	3	4	69,11	3	7TLL
CHEMBL 3448900		-8,60	1,28	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,757)	1,28	221,26	4	1	49,77	2	7TLL
CHEMBL 1996982		-7,16	0,02	HIS 163'ün H-1'i ile N-1 arasında (2,232) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2,148) PHE 140'in O-1'i ile H-2 arasında (2,039)	-0,60	140,15	5	5	97,79	1	7TLL
CHEMBL1598295		-6,92	0,97	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,065)	-0,19	175,16	5	2	83,47	2	7TLL
CHEMBL 1882816		-8,22	0,07	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,013) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2,169) ARG 188'in O-1'i ile H-2 arasında (1,992)	0,96	190,20	4	2	58,20	1	7TLL
CHEMBL 472375		-5,91	0,12	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,031) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (1,977)	0,73	144,56	3	1	45,75	0	7TLL
CHEMBL4592084		-6,21	0,04	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,912) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2,091)	0,80	156,21	3	1	45,75	1	7TLL

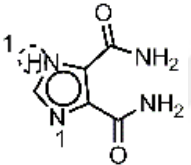
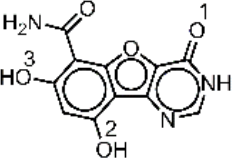
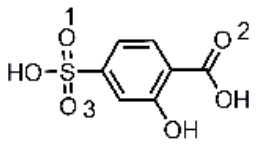
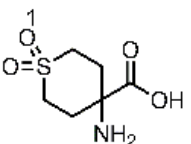
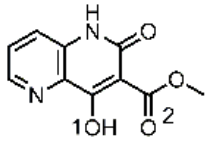
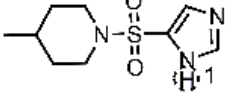
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL3474547		-10,45	1,41	GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2,028)	1.35	328.42	6	2	78.09	6	7TLL
CHEMBL1979171		-9,17	0,11	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,06) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2,104) ARG 188'in O-1'i ile H-2 arasında (2,017) MET 49'un O-1'i ile H-3 arasında (2,248)	-2.21	188.14	8	5	122.55	3	7TLL
CHEMBL4558068		-6,24	0,05	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,678) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2,0)	-0.49	111.10	4	3	71.77	1	7TLL
CHEMBL2392458		-8,40	0,85	HIS 164'ün O-1'i ile H-1 arasında (2,006) GLU 166'nın O-2'si ile H-2 arasında (2,143) ARG 188'in O-1'i ile H-3 arasında (2,156)	-0.44	198.27	5	6	104.99	4	7TLL
CHEMBL1186666		-8,95	0,74	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,885)	0.23	278.36	6	2	90.43	4	7TLL
CHEMBL455542		-7,64	0,63	GLN 192'nin H-1'i ile O-1 arasında (2,012) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2,212)	-0.20	200.24	5	3	83.63	4	7TLL

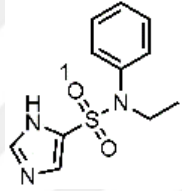
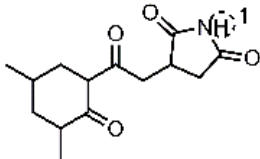
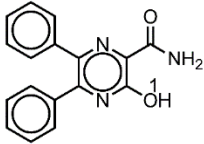
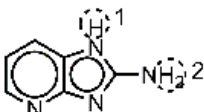
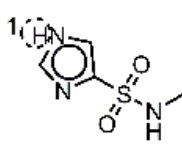
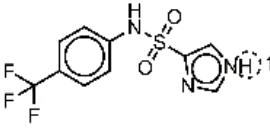
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL29908		-7,94	0,3	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (1.885) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (2.174) GLN 192'nin H-1'i ile O-2 arasında (2,172) HIS 164'ün O-1'i ile H-2 arasında (2,139)	-0.56	190.22	5	3	78.43	2	7TLL
CHEMBL1980764		-8,58	0,32	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,028)	-1.20	232.14	8	4	149.20	4	7TLL
CHEMBL 4567036		-10,72	0,37	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,01) HIS 164'ün O-1'i ile H-1 arasında (2.238) THR 190'nin H-1'i ile O-2 arasında (2.098)	0.29	279.34	6	3	95.08	4	7TLL
CHEMBL 1570428		-9,29	0,09	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,901) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (1.825) GLN 192'nin H-1'i ile O-2 arasında (2,134) ARG 188'in O-1'i ile H-2 arasında (2.128))	0.77	240.30	5	4	92.42	3	7TLL
CHEMBL 2002813		-7,87	1,65	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2,129) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (1,981)	-0.15	200.24	5	4	92.42	3	7TLL
CHEMBL 1461		-6,71	0,18	GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (2155) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1.873) SER 144'ün H-2'si ile O-3 arasında (2,041)	0.80	154.12	4	3	77.76	1	7TLL

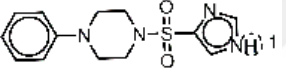
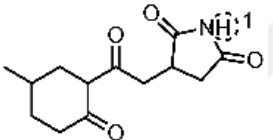
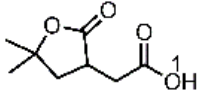
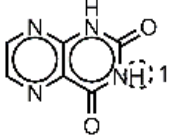
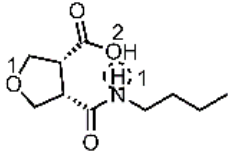
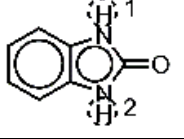
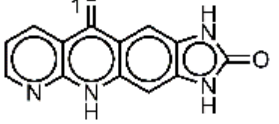
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 498980		-7,62	0,24	HIS 163'ün H-1'i ile N-1 arasında (2,024) GLU 166'nın O-2'si ile H-1 arasında (1,894)	-1,39	154,13	6	5	114,86	2	7TLL
CHEMBL4128587		-9,83	0,82	THR 190'nin H-1'i ile O-1 arasında (1,96) GLN 192'nin H-1'i ile O-1 arasında (1,897) GLU 166'nın H-1'i ile O-2 arasında (2,167) HIS 164'ün H-1'i ile O-3 arasında (2,103)	0,18	261,19	8	5	142,44	1	7TLL
CHEMBL469318		-8,21	0,32	GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,731) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,947) HIS 41'in H-1'i ile O-3 arasında (1,896)	0,34	218,19	6	3	111,90	2	7TLL
CHEMBL 3120860		-8,00	0,37	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,968)	-1,02	193,22	5	3	97,46	1	7TLL
CHEMBL509274		-9,29	0,17	ARG 188'in H-1'i ile O-1 arasında (2,13) THR 190'nin H-1'i ile O-2 arasında (2,064)	0,42	220,18	6	2	92,28	1	7TLL
CHEMBL1711329		-7,93	0,49	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,027)	0,83	229,31	5	1	66,06	2	7TLL

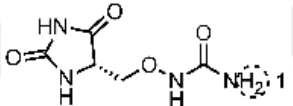
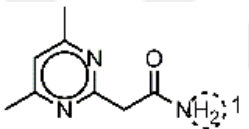
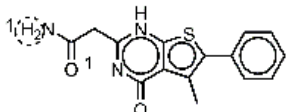
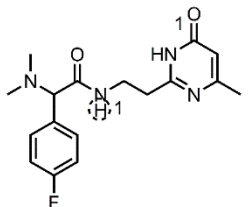
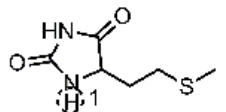
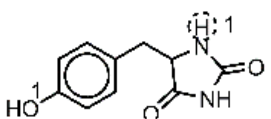
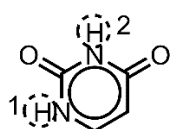
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL1408328		-8,51	0,20	GLN 192'nin H-1'i ile O-1 arasında (2,122)	1,62	251,31	5	1	66,06	4	7TLL
CHEMBL1971617		-10,27	0,45	TYR 54'ün O-1'i ile H-1 arasında (1,927)	0,86	265,31	5	1	80,31	3	7TLL
CHEMBL1873796		-10,63	0,43	THR 190'nın H-1 ile O-1 arasında (2,139) GLN 192'nin H-1'i ile O-1 arasında (1,841)	2,62	291,31	5	3	89,10	3	7TLL
CHEMBL 4589188		-7,45	0,09	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,163) THR 54'ün O-1'i ile H-2 arasında (2,01)	0,54	134,14	4	3	67,59	0	7TLL
CHEMBL 4514230		-7,15	0,15	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (1,941)	-0,68	161,19	5	2	74,85	2	7TLL
CHEMBL 1568219		-9,11	1,70	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,05)	2,23	291,25	5	2	74,85	3	7TLL

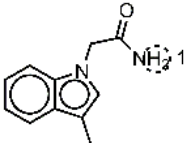
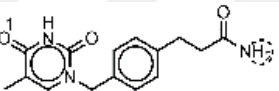
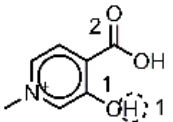
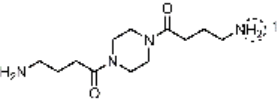
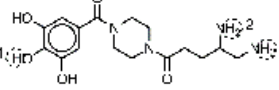
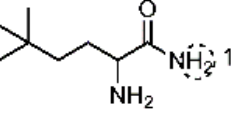
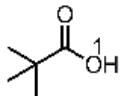
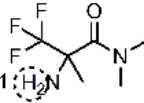
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 1482390		-10,62	0,11	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (1,705)	0.92	292.36	6	1	69.30	3	7TLL
CHEMBL 151973		-9,99	0,26	TYR 54'ün O-1'i ile H-1 arasında (2,197)	0.61	251.28	5	1	80.31	3	7TLL
CHEMBL 1597771		-7,45	1,46	THR 190'ın H-1'i ile O-1 arasında (2,118)	0.80	172.18	4	1	63.60	2	7TLL
CHEMBL1234104		-7,62	0,15	TYR 54'ün O-1'i ile H-1 arasında (1,76)	-0.99	164.12	6	2	91.50	0	7TLL
CHEMBL1087613		-7,22	0,67	GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,2) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,16) HIS 164'ün O-1'i ile H-1 arasında (2,034)	0.25	215.25	5	2	75.63	5	7TLL
CHEMBL 2152713		-7,08	0,03	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,073) TYR 54'ün O-1'i ile H-1 arasında (2,054)	0.86	134.14	3	2	48.65	0	7TLL
CHEMBL2001822		-10,24	0,07	GLN 192'nin H-1'i ile O-1 arasında (1,966)	1.25	252.23	6	3	94.40	0	7TLL

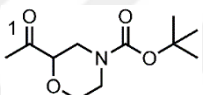
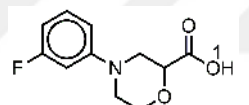
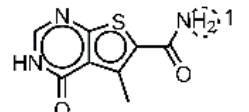
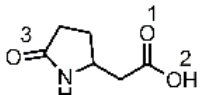
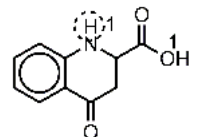
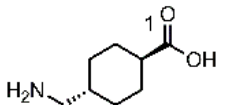
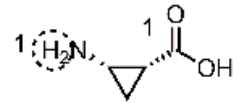
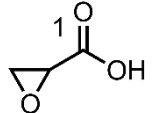
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL1518195		-9,09	0,21	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,098) TYR 54'ün O-1'i ile H-1 arasında (2,0)	-2.21	188.14	8	5	122.55	3	7TLL
CHEMBL1414986		-7,10	1,50	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (1,881)	0.12	165.20	4	2	68.87	2	7TLL
CHEMBL4542149		-10,64	0,28	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,951) PHE 140'in O-1'i ile H-1 arasında (1,771)	1.99	299.36	5	3	88.84	3	7TLL
CHEMBL3486293		-9,84	1,21	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,092) HIS 164'ün O-1'i ile H-1 arasında (1,766)	1.18	332.38	6	2	78.09	6	7TLL
CHEMBL3274478		-7,01	0,13	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,05)	-0.05	173.23	4	2	58.20	3	7TLL
CHEMBL1892602		-9,32	0,13	MET 165'in O-1'i ile H-1 arasında (2,179) THR 190'nn O-1'i ile H-1 arasında (2,148)	0.14	206.20	5	3	78.43	2	7TLL
CHEMBL566		-6,16	0,01	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,056) TYR 54'ün O-1'i ile H-1 arasında (2,085)	-0.94	112.09	4	2	65.72	0	7TLL

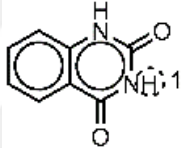
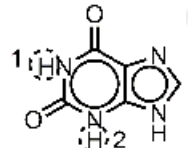
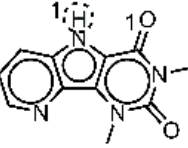
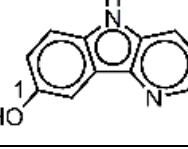
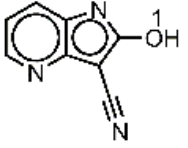
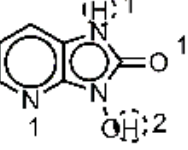
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL3252104		-7,51	0,22	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,117) TYR 54'ün O-1'i ile H-1 arasında (2,05)	1.44	188.23	3	2	48.02	2	7TLL
CHEMBL364887		-10,31	1,33	GLN 192'nin H-1'i ile O-1 arasında (1.804) HIS 164'ün O-1'i ile H-1 arasında (2.165)	0.31	287.32	6	3	97.95	5	7TLL
CHEMBL2365921		-6,69	0,30	SER 144'ün H-2'si ile O-1 arasında (2.204) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (1.975) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (1.868)	-0.09	154.14	4	2	61.41	1	7TLL
CHEMBL144354		-7,98	1,13	LEU 141'in O-1'i ile H-1 arasında (1.992) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (2.079)	-0.86	256.35	6	4	92.66	6	7TLL
CHEMBL3991202		-10,51	1,87	TYR 54'ün O-1'i ile H-1 arasında (1,79) PHE 140'in O-1'i ile H-2 arasında (2,021) LEU 141'in O-1'i ile H-3 arasında (2,132)	-0.85	352.39	9	7	153.35	5	7TLL
CHEMBL4521514		-6,57	0,19	ARG 188'in O-1'i ile H-1 arasında (2.101) THR 190'nın O-1 ile H-1 arasında (1.796)	0.63	158.24	3	4	69.11	3	7TLL
CHEMBL322719		-4,90	0,39	HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,124)	1.12	102.13	2	1	37.30	0	7TLL
CHEMBL4530269		-5,95	0,07	HIS 164'ün O-1'i ile H-1 arasında (2,182)	0.35	184.16	3	2	46.33	1	7TLL

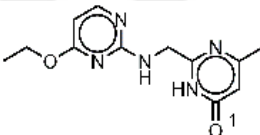
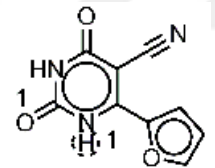
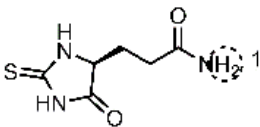
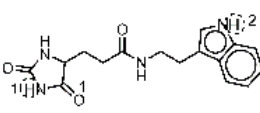
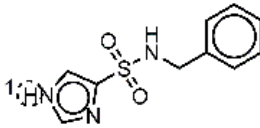
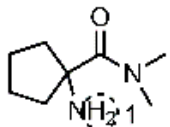
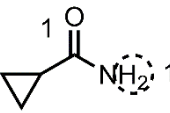
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL4562302		-7,63	0,29	THR 190'nin H-1'i ile O-1 arasında (2,058)	1.21	229.28	5	0	55.84	1	7TLL
CHEMBL3448791		-8,79	0,73	GLN 192'nin H-1'i ile O-1 arasında (2,074)	1.12	225.22	4	1	49.77	2	7TLL
CHEMBL2298893		-8,16	0,03	ARG 188'in O-1'i ile H-1 arasında (1,886)	0.39	209.23	5	3	88.84	1	7TLL
CHEMBL358255		-7,56	0,11	GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,002) SER 144'ün H-2'si ile O-2 arasında (2,196) HIS 163'ün H-1'i ile O-3 arasında (1,678)	-0.26	143.14	4	2	66.40	2	7TLL
CHEMBL58404		-8,04	0,13	THR 190'nin H-1'i ile O-1 arasında (1,986) ARG 188'in O-1'i ile H-1 arasında (2,031)	1.14	191.19	4	2	66.40	1	7TLL
CHEMBL877		-6,76	0,74	HIS 163'ün H-1'i ile O-3 arasında (2,016)	0.84	157.21	3	3	63.32	2	7TLL
CHEMBL 257442		-5,29	0,09	HIS 163'ün H-1'i ile O-3 arasında (1,707) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (2,093)	-0.58	101.11	3	3	63.32	1	7TLL
CHEMBL 35308		-4,50	1,12	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,884)	-0.53	88.06	3	1	49.83	1	7TLL

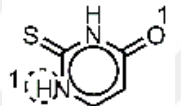
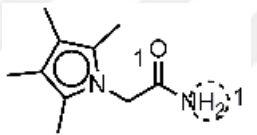
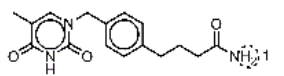
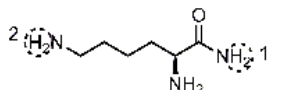
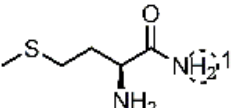
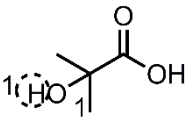
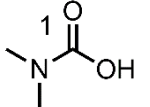
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 421646		-7,43	0,02	TYR 54'ün O-1'i ile H-1 arasında (1,751)	0.22	162.15	4	2	65.72	0	7TLL
CHEMBL 1424		-7,56	0,01	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,172) TYR 54'ün O-1'i ile H-2 arasında (1,826)	-1.06	152.11	6	3	94.40	0	7TLL
CHEMBL 541185		-8,73	0,06	THR 190'nin H-1'i ile O-1 arasında (2,207) GLN 192'nin H-1'i ile O-1 arasında (2,01) ARG 188'in O-1'i ile H-1 arasında (1,903)	0.11	230.23	6	1	72.68	0	7TLL
CHEMBL 176519		-7,59	0,02	THR 190'nin H-1'i ile O-1 arasında (2,135)	2.42	184.20	3	2	48.91	0	7TLL
CHEMBL 292552		-7,00	0,15	GLN 192'nin H-1'i ile O-1 arasında (1,942) THR 190'nin H-1'i ile O-1 arasında (2,227)	1.14	159.15	4	2	72.70	0	7TLL
CHEMBL 2151056		-7,42	0,04	GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,857) HIS 163'ün H-1'i ile N-1 arasında (2,134) ASN 142'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,101) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (1,95)	-0.04	151.12	5	2	70.91	0	7TLL

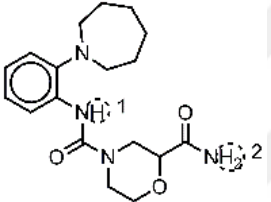
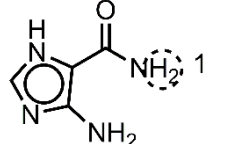
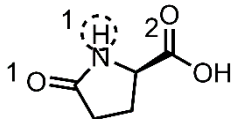
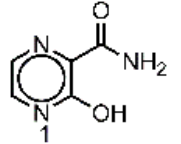
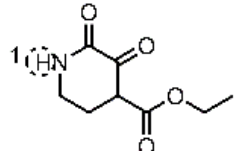
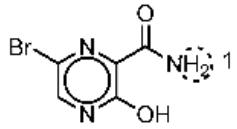
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 3477262		-9,48	0,32	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,1)	0.88	261.29	7	2	92.79	5	7TLL
CHEMBL 1594620		-8,45	0,07	GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,973) ASN 142'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,939)	0.19	203.16	6	2	102.65	1	7TLL
CHEMBL 1958113		-7,38	1,09	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,111) TYR 54'ün O-1'i ile H-1 arasında (2,056)	-1.38	187.22	5	4	84.22	3	7TLL
CHEMBL 4448235		-11,26	1,25	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,082) LEU 141'in O-1'i ile H-1 arasında (2,083) ARG 188'in O-1'i ile H-2 arasında (2,038)	0.81	314.35	7	4	103.09	6	7TLL
CHEMBL 1463300		-8,72	0,34	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,085)	0.89	237.28	5	2	74.85	4	7TLL
CHEMBL 4532193		-6,37	0,14	HIS 164'ün O-1'i ile H-1 arasında (2,227)	0.35	156.23	3	2	46.33	1	7TLL
CHEMBL 274503		-5,12	0,11	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,08) PHE 140'in O-1'i ile H-1 arasında (1,788)	-0.12	85.11	2	2	43.09	1	7TLL

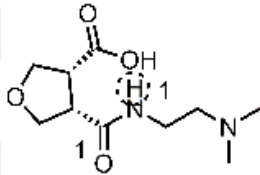
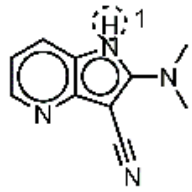
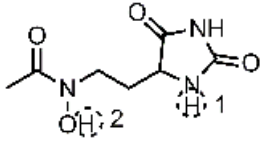
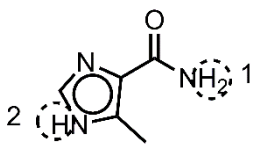
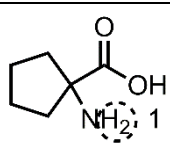
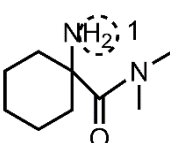
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 345768		-5,66	0,06	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,975) ASN 142'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,163)	0,43	128,16	3	2	48,65	0	7TLL
CHEMBL 3252120		-6,78	0,20	THR 190'nin H-1'i ile O-1 arasında (1,991) THR 190'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,124)	1,21	180,25	3	2	48,02	2	7TLL
CHEMBL 485122		-10,18	1,73	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (1,965) TYR 54'ün O-1 ile H-1 arasında (2,232)	0,70	301,35	6	3	97,95	6	7TLL
CHEMBL 468718		-5,56	0,97	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,195) HIS 164'ün O-1'i ile H-2 arasında (2,126) ASP 187'nin O-2'si ile H-1 arasında (2,064)	-1,07	145,21	6	4	95,13	5	7TLL
CHEMBL 1180215		-5,41	0,81	ARG 188'in O-1'i ile H-1 arasında (2,036)	-0,45	148,23	3	4	69,11	4	7TLL
CHEMBL 1345148		-5,46	0,37	GLN 192'nin H-1'i ile O-1 arasında (2,165) H-1, O-1 ile THR 190 arasında (1,785)	-0,16	104,11	3	2	57,53	1	7TLL
CHEMBL 177591		-4,64	0,16	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,018)	0,23	89,09	3	1	40,54	0	7TLL

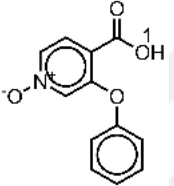
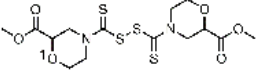
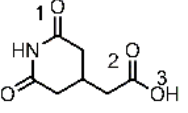
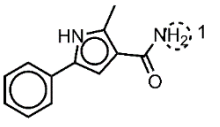
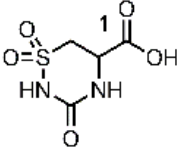
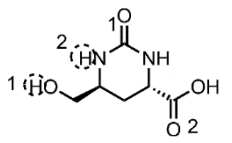
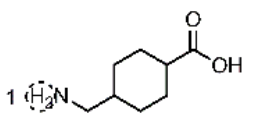
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 3494763		-11,08	0,21	HIS 164'ün O-1'i ile H-1 arasında (1.988) THR 190'nın O-1 ile H-2 (1.849)	1.78	346.43	7	3	87.90	3	7TLL
CHEMBL 1610		-6,81	0,07	TYR 54'ün O-1'i ile H-1 arasında (2,179)	-0.91	126.12	5	5	97.79	1	7TLL
CHEMBL 1235172		-6,82	0,36	GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (2.003) HIS 163'ün H-1'i ile O-2 arasında (2.075) SER 144'ün O-2'si ile H-1 arasında (2115)	-0.65	129.12	4	2	66.40	1	7TLL
CHEMBL 4167765		-6,86	0,29	HIS 163'ün H-1'i ile N-1 arasında (1.832)	-0.72	139.11	5	3	89.10	1	7TLL
CHEMBL 1875046		-7,45	1,14	TYR 54'ün O-1'i ile H-1 arasında (1.972)	-0.75	185.18	5	1	72.47	2	7TLL
CHEMBL 4164322		-7,24	0,52	HIS 164'ün O-1'i ile H-1 arasında (1,936)	0.04	218.01	5	3	89.10	1	7TLL

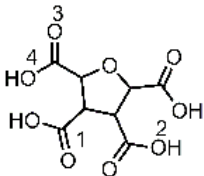
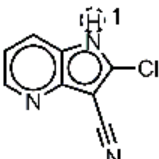
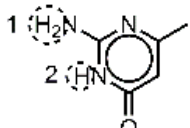
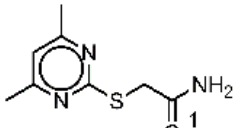
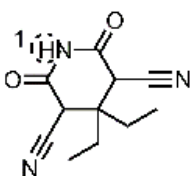
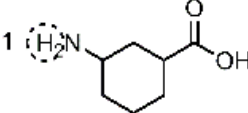
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL1087612		-8,03	1,20	THR 190'nin H-1'i ile O-1 arasında (2,131) GLN 192'nin H-1'i ile O-1 arasında (1,853) ARG 188'in O-1'i ile H-1 arasında (2,043)	-0.99	230.26	6	2	78.87	5	7TLL
CHEMBL303056		-7,31	0,14	ARG 188'in O-1'i ile H-1 arasında (1,937)	1.50	186.22	4	1	55.71	1	7TLL
CHEMBL1823392		-8,94	0,27	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,193) ARG 188'in O-1'i ile H-1 arasında (1,854)	-1.18	201.18	7	3	98.74	3	7TLL
CHEMBL352915		-6,55	0,13	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,107) HIS 164'ün O-1'i ile H-2 arasında (2,217) ASP 187'nin O-2'si ile H-2 arasında (1,973)	-0.18	125.13	4	3	71.77	1	7TLL
CHEMBL295830		-5,88	0,29	ASP 187'nin O-2'si ile H-1 arasında (1,845)	0.34	129.16	3	3	63.32	1	7TLL
CHEMBL4560887		-6,56	0,08	HIS 164'ün O-1'i ile H-1 arasında (2,136)	0.74	170.26	3	2	46.33	1	7TLL

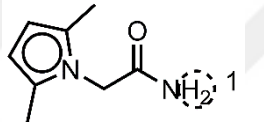
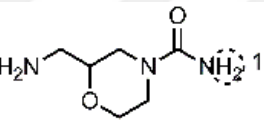
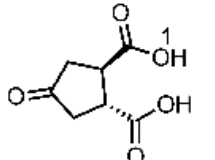
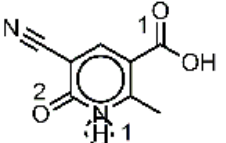
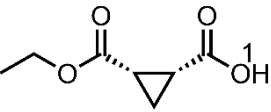
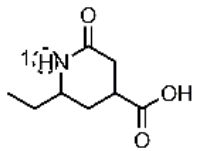
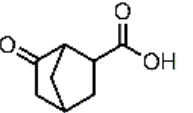
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL352581		-8,42	1,24	THR 190'nin H-1'i ile O-1 arasında (2,25) GLN 192'nin H-1'i ile O-1 arasında (2,1)	1,81	231.21	5	1	73.47	3	7TLL
CHEMBL4079044		-11,23	1,05	ARG 188'in H-1'i ile O-1 arasında (2,724)	0,69	440.59	8	0	77.54	2	7TLL
CHEMBL450806		-8,31	0,38	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,936) GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,855) SER 144'ün H-1'i ile O-3 arasında (2,136)	-0,49	171.15	5	2	83.47	2	7TLL
CHEMBL4068905		-8,58	0,25	ARG 188'in O-1'i ile H-1 arasında (2,238)	2,09	200.24	3	3	58.88	2	7TLL
CHEMBL73819		-8,62	0,05	HIS 41'in H-1'i ile O-1 arasında (1,856) HIS 164'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,853)	-1,92	194.17	7	3	112.57	1	7TLL
CHEMBL283470		-8,00	0,1	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,775) GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (1,869) PHE 140'in O-1'i ile H-1 arasında (2,113) H-2, PHE 140'in O-1'i ile arasında (1,96)	-1,50	174.16	6	4	98.66	2	7TLL
CHEMBL292500		-6,72	1,46	TYR 54'ün O-1'i ile H-1 arasında (2,026) ASP 187'nin O-2'si ile H-1 arasında (2,159)	0,84	157.21	3	3	63.32	2	7TLL

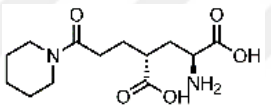
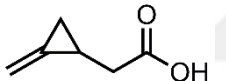
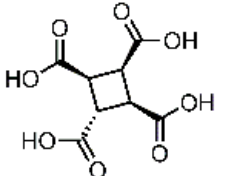
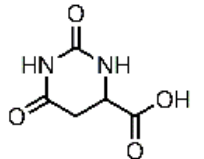
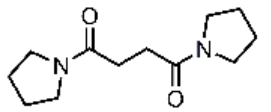
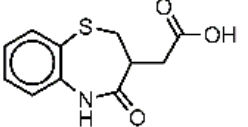
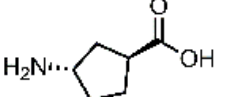
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL1701934		-8,76	0,44	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1.795) GLU 166'nın H-1'i ile O-2 arasında (1.918) GLY 143'ün H-1'i ile O-3 arasında (2,104) SER 144'ün H-1'i ile O-4 arasında (1.975)	-1.68	248.14	9	4	158.43	4	7TLL
CHEMBL292474		-6,43	0,03	ARG 188'in O-1'i ile H-1 arasında (1,857)	2.09	177.59	3	1	52.47	0	7TLL
CHEMBL 391757		-6,97	0,10	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,145) THR 54'ün O-1'i ile H-1 arasında (2.019) THR 54'ün O-1'i ile H-2 arasında (2.106)	-0.34	125.13	4	3	71.77	0	7TLL
CHEMBL 1526762		-7,53	1,50	THR 190'in H-1'i ile O-1 arasında (2,242)	0.67	197.26	4	2	68.87	3	7TLL
CHEMBL 1882701		-8,49	0,17	ARG 188'in O-1'i ile H-1 arasında (2,136)	0.73	219.24	5	1	93.75	2	7TLL
CHEMBL 346013		-6,63	0,11	GLN 189'un O-1'i ile H-1 arasında (2,142)	0.59	143.19	3	3	63.32	1	7TLL

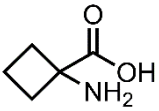
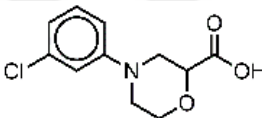
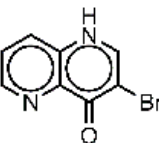
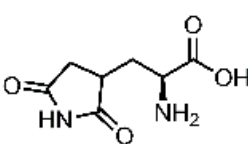
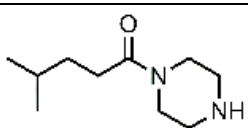
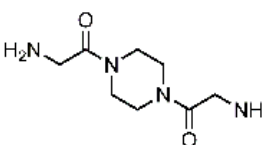
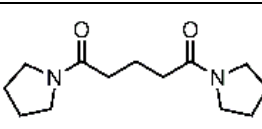
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 3252122		-6,60	0,09	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,145) TYR 54'ün O-1'i ile H-1 arasında (2.239)	0.59	152.20	3	2	48.02	2	7TLL
CHEMBL 4541782		-7,31	0,15	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,162) ASP 187'nin O-2'si ile H-1 arasında (1.991)	-1.28	159.19	5	4	81.58	1	7TLL
CHEMBL 3746366		-7,86	0,20	ARG 188'in O-1'i ile H-1 arasında (1,912)	-0.25	172.14	5	2	91.67	2	7TLL
CHEMBL 1275952		-7,90	0,18	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (1,921) GLY 143'ün H-1'i ile O-2 arasında (2,162) ASN 142'nin O-1'i ile H-1 arasında (1.984)	0.25	178.15	5	2	93.95	1	7TLL
CHEMBL 3219730		-5,89	0,23	THR 190'n H-1'i ile O-1 arasında (2,19) GLN 192'nin H-1'i ile O-1 arasında (2.227)	0.27	158.15	4	1	63.60	3	7TLL
CHEMBL 2138168		-7,77	0,13	HIS 164'ün O-1'i ile H-1 arasında (1,877)	0.38	171.20	4	2	66.40	2	7TLL
CHEMBL 1998960		-7,31	0,27	H Bağı Yok	0.69	154.16	3	1	54.37	1	7TLL

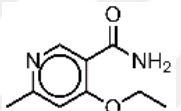
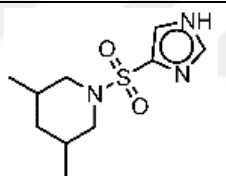
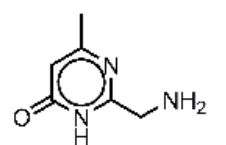
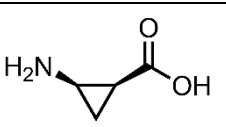
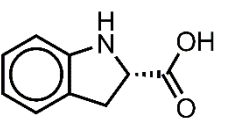
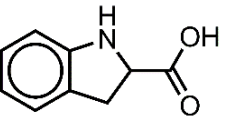
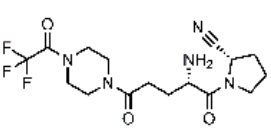
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 2312400		-9,25	1,75	H Bağı Yok	0.28	286.33	7	4	120.93	7	7TLL
CHEMBL 314481		-5,38	1,02	H Bağı Yok	1.04	112.13	2	1	37.30	2	7TLL
CHEMBL1741844		-7,98	1,37	H Bağı Yok	-1.20	232.14	8	4	149.20	4	7TLL
CHEMBL75782		-7,76	0,21	H Bağı Yok	-1.33	158.11	6	3	95.50	1	7TLL
CHEMBL1511658		-8,28	1,03	H Bağı Yok	1.01	224.30	4	0	40.62	3	7TLL
CHEMBL4281595		-8,30	0,73	H Bağı Yok	1.82	237.28	4	2	66.40	2	7TLL
CHEMBL4474768		-6,35	0,25	H Bağı Yok	0.20	129.16	3	3	63.32	1	7TLL

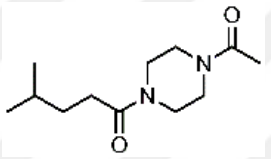
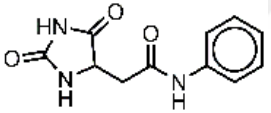
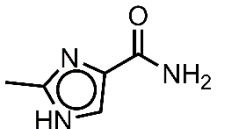
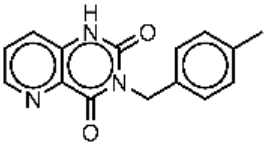
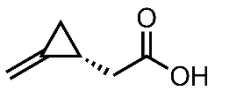
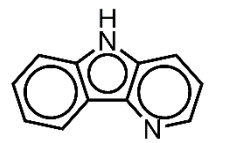
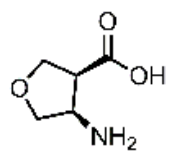
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL131244		-5,27	1,79	H Bağı Yok	-0.05	115.13	3	3	63.32	1	7TLL
CHEMBL3448882		-8,69	0,16	H Bağı Yok	1.63	241.67	4	1	49.77	2	7TLL
CHEMBL3605839		-6,78	0,05	H Bağı Yok	1.69	225.04	3	1	45.75	0	7TLL
CHEMBL 434647		-7,20	1,33	H Bağı Yok	-1.55	186.17	6	4	109.49	3	7TLL
CHEMBL 4574014		-7,11	0,15	H Bağı Yok	0.85	184.28	3	1	32.34	3	7TLL
CHEMBL 415535		-7,27	1,95	H Bağı Yok	-2.43	200.24	6	4	92.66	2	7TLL
CHEMBL 1518854		-8,34	1,74	H Bağı Yok	1.40	238.33	4	0	40.62	4	7TLL

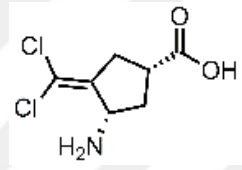
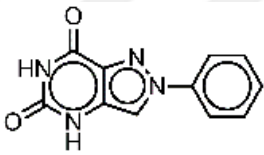
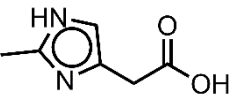
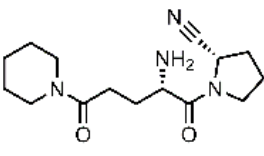
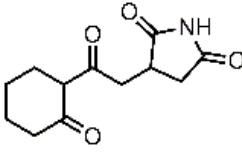
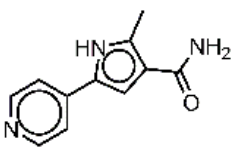
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 4209724		-7,00	1,46	H Bağı Yok	0.89	180.21	4	2	65.21	3	7TLL
CHEMBL 1425047		-8,60	0,32	H Bağı Yok	1.08	243.33	5	1	66.06	2	7TLL
CHEMBL 4518256		-7,11	0,46	H Bağı Yok	-0.46	139.16	4	3	71.77	1	7TLL
CHEMBL 403157		-5,29	0,49	H Bağı Yok	-0.58	101.11	3	3	63.32	1	7TLL
CHEMBL1423103		-5,78	0,14	H Bağı Yok	1.11	163.18	3	2	49.33	1	7TLL
CHEMBL23081		-6,99	0,17	H Bağı Yok	1.11	163.18	3	2	49.33	1	7TLL
CHEMBL1186695		-10,00	1,82	H Bağı Yok	-0.16	389.38	8	2	110.74	4	7TLL

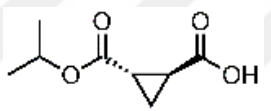
Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

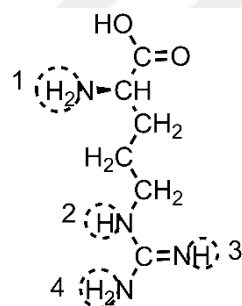
Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL4569831		-8,11	0,56	H Bağı Yok	1.11	226.32	4	0	40.62	3	7TLL
CHEMBL1557558		-9,82	0,11	H Bağı Yok	0.22	233.23	6	3	87.30	3	7TLL
CHEMBL4592593		-6,97	0,11	H Bağı Yok	-0.18	125.13	4	3	71.77	1	7TLL
CHEMBL3443752		-10,11	1,65	H Bağı Yok	1.44	267.29	5	1	67.75	2	7TLL
CHEMBL1204638		-5,44	0,88	H Bağı Yok	1.04	112.13	2	1	37.30	2	7TLL
CHEMBL175276		-6,54	0,04	H Bağı Yok	2.72	168.20	2	1	28.68	0	7TLL
CHEMBL136533		-5,94	0,29	H Bağı Yok	-0.96	131.13	4	3	72.55	1	7TLL

Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

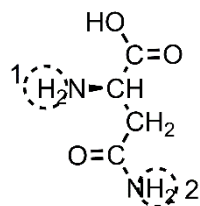
Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL 391954		-6,90	0,97	H Bağı Yok	1.50	210.06	3	3	63.32	1	7TLL
CHEMBL583793		-8,85	0,18	H Bağı Yok	0.40	228.21	6	2	83.54	1	7TLL
CHEMBL 243723		-6,54	1,36	H Bağı Yok	0.35	140.14	4	2	65.98	2	7TLL
CHEMBL1186694		-10,26	1,46	H Bağı Yok	0.62	292.38	6	2	90.43	4	7TLL
CHEMBL149625		-9,49	0,27	H Bağı Yok	0.37	237.25	5	1	80.31	3	7TLL
CHEMBL1269782		-8,90	0,17	H Bağı Yok	1.48	201.23	4	3	71.77	2	7TLL

Tablo 6. Benzerlik aramasıyla bulunan bileşiklerin 3CLpro'suna karşı yerleştirme sonuçları (Devam)

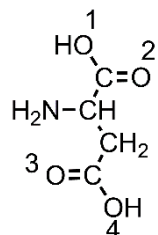
Bileşik No	Formül	Energy Skoru Kcal/mol	RMSD	H-bağ (mesafe Å)	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB	PDB ID
CHEMBL3219731		-7,42	0,18	H Bağı Yok	0.66	172.18	4	1	63.60	3	7TLL



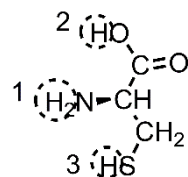
Arjinin (ARG)



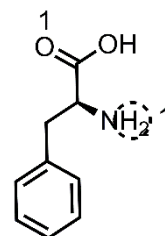
Asparajin (ASN)



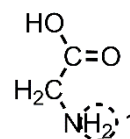
Aspartik asit (ASP)



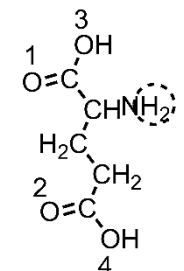
Sistein (CYS)



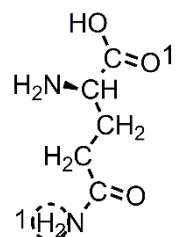
Fenilalanin (PHE)



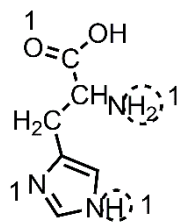
Glisin (GLY)



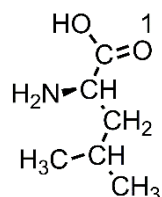
Glutamik asit (GLU)



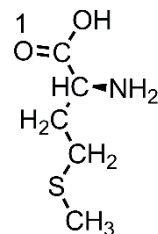
Glutamin (GLN)



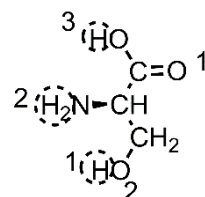
Histidin (HIS)



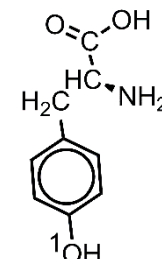
Lösin (LEU)



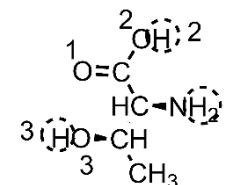
Metiyonin (MET)



Serin (SER)



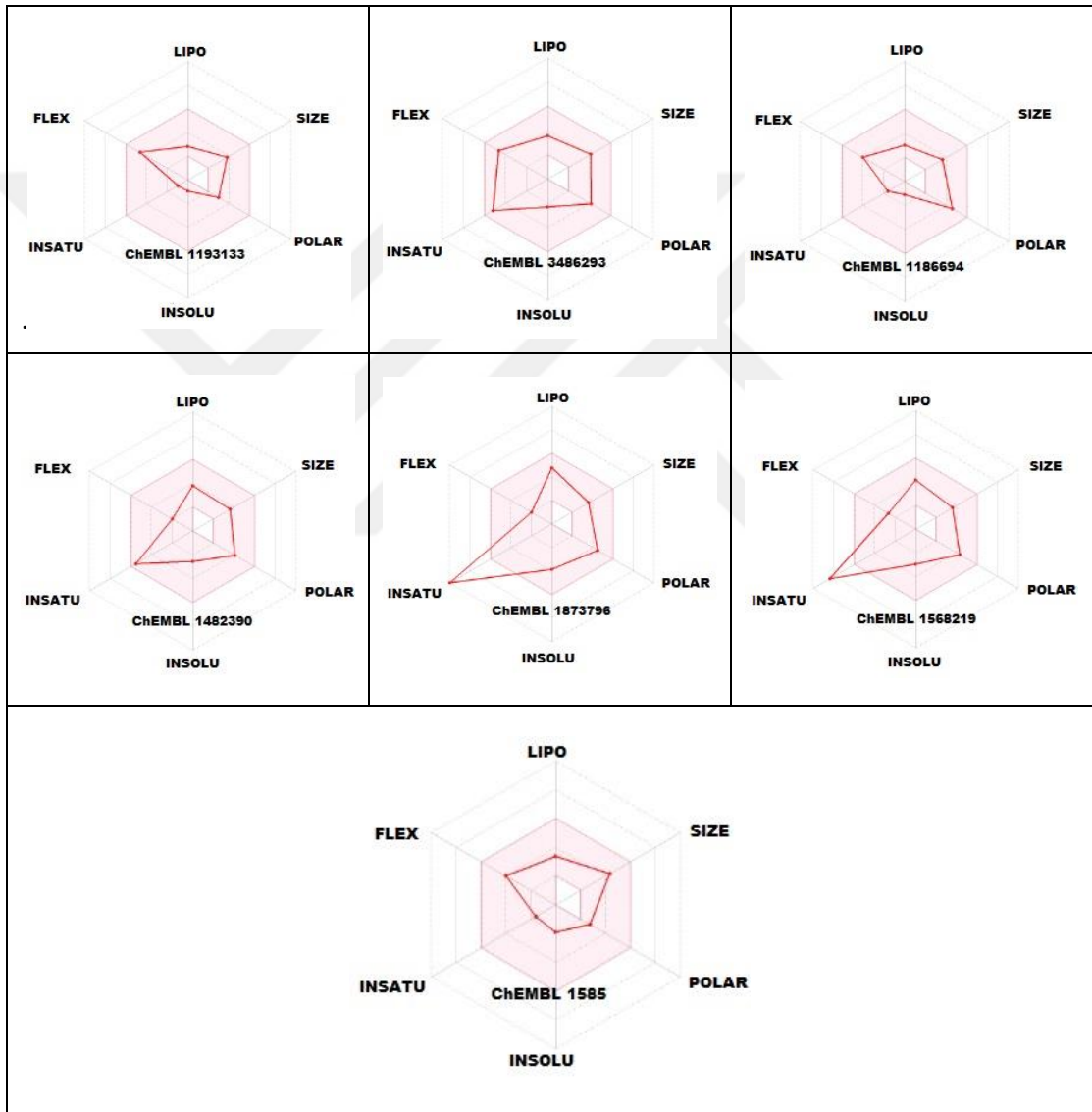
Tirozin (TYR)



Treonin (THR)

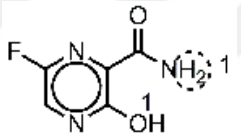
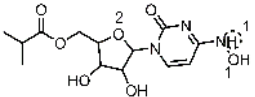
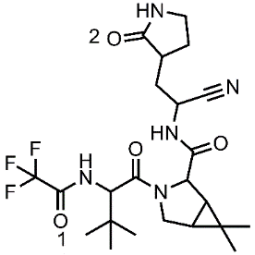
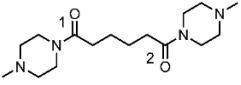
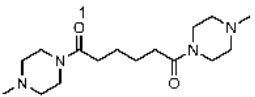
4.5. İlaç Benzerlik Özellikleri İçin Filtreleme Sonuçları

Docking sonuçlarına göre bağlanma enerjileri ve RMSD değeri Favipiravir ve Nirmatrelvir'den daha iyi olan moleküller skorlanarak ayrılmış, daha sonra da Lipinski kuralına göre ikinci bir eleme yapılmıştır. ALogP:0-3, HBD 5'ten az, HBA 10'dan az, MW 290-500, PSA 140 Å²'den az, dönebilen bağ sayısı 10'dan az kuralları uygulanarak elde edilen sonuçlar **Tablo 7**'de özetlenmiştir.

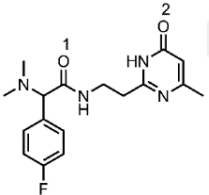
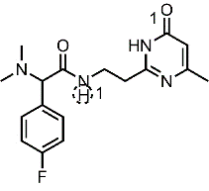
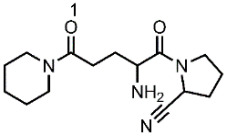
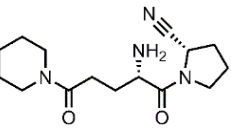
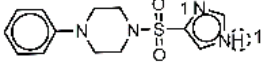
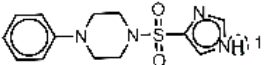


Şekil 17. Filtreleme sonrası kalan bileşiklerin farmakokinetik ve ilaca benzer özellikleri (LIPO: lipofiliklik, INSOLU: çözünmezlik, INSATU: doymama ve FLEX: esneklik).

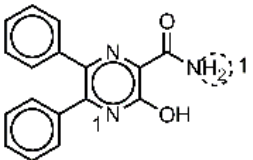
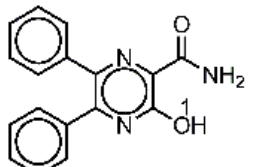
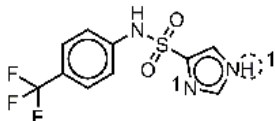
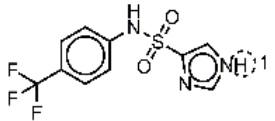
Tablo 7. Lipinski'nin Beşli Kuralı kullanılarak filtreleme analizinden elde edilen bileşikler

ALogP: 0-3; HBD < 5; HBA < 10; MW 290-500; PSA < 140 Å²; Rotatable Bond < 10											
Bileşik No	Formül	Energy Score Kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB
FAVİPİRAVİR		-6,93	0,16	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (2,122) SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,891)	7AAP	-0,58	157,10	5	3	89,10	1
MOLNUPİRAVİR		-10,00	0,13	LYS 545'in H-2'si ile O-2 arasında (1,995) ARG 553'ün H-4'ü ile O-1 arasında (1,853) ARG 624'ün H-4'ü ile O-1 arasında (2,12) ASP 623'ün O-3'ü ile H-1 arasında (1,99)	7AAP	-1,72	329,31	10	4	146,37	4
NİRMATRELVİR		-13,07	0,55	CYS 145'in H-1'i ile O-2 arasında (2,245) GLU 166'nın H-1'i ile O-1 arasında (1,882)	7TLL	1,64	499,53	8	3	131,40	11
CHEMBL 1193133		-7,27	0,19	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1,944)	7AAP	0,09	310,44	6	0	47,10	5
		-9,54	1,67	GLY 143'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,109)	7TLL						

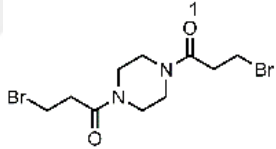
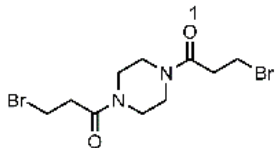
Tablo 7. Lipinski'nin Beşli Kuralı kullanılarak filtreleme analizinden elde edilen bileşikler (Devam)

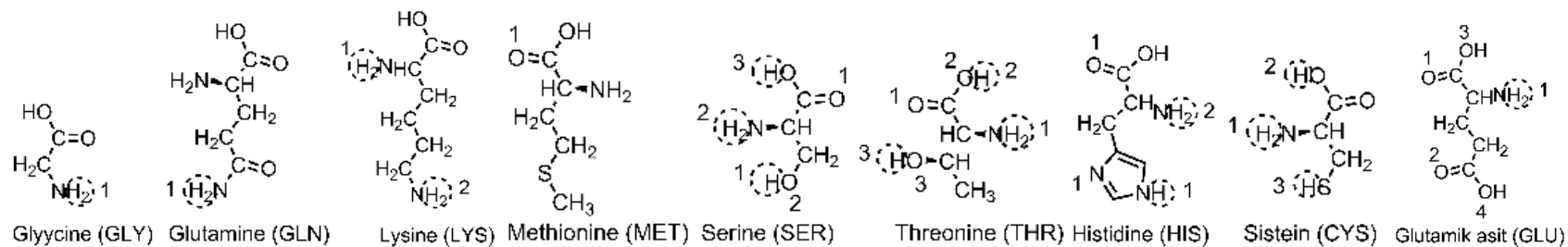
ALogP: 0-3; HBD < 5; HBA < 10; MW 290-500; PSA < 140 Å²; Rotatable Bond < 10											
Bileşik No	Formül	Energy Score Kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB
CHEMBL 3486293		-8,35	0,24	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1,974) H-1 SER 759 ile O-2 arasında (2,194)	7AAP	1.18	332.38	6	2	78.09	6
		-9,84	1,21	HIS 163'ün H-1'i ile O-1 arasında (2,092) HIS 164'ün O-1'i ile H-1 arasında (1.766)	7TLL						
CHEMBL 1186694		-8,88	0,99	LYS 545'in H-2'si ile O-1 arasında (1.988)	7AAP	0.62	292.38	6	2	90.43	4
		-10,26	1,46	H Bağı Yok	7TLL						
CHEMBL 1482390		-7,93	0,19	LYS 545'in H-2'si ile N-1 arasında (2,12) THR 556'nın O-1'i ile H-1 arasında (1,81)	7AAP	0.92	292.36	6	1	69.30	3
		-10,62	0,11	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (1.705)	7TLL						

Tablo 7. Lipinski'nin Beşli Kuralı kullanılarak filtreleme analizinden elde edilen bileşikler (Devam)

ALogP: 0-3; HBD < 5; HBA < 10; MW 290-500; PSA < 140 Å²; Rotatable Bond < 10											
Bileşik No	Formül	Energy Score Kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB
ChEMBL 1873796		-8,51	0,55	LYS 545'in H-2'si ile N-1 arasında (2,083) SER 682'nin O-1'i ile H-1 arasında (1,881)	7AAP	2.62	291.31	5	3	89.10	3
		-10,63	0,43	THR 190'nin H-1'i ile O-1 arasında (2,139) GLN 192'nin H-1'i ile O-1 arasında (1,841)	7TLL						
ChEMBL 1568219		-7,83	0,23	LYS 545'in H-2'si ile N-1 arasında (1,996) THR 556'nin O-1'i ile H-1 arasında (2,095)	7AAP	2.23	291.25	5	2	74.85	3
		-9,11	1,70	MET 49'un O-1'i ile H-1 arasında (2,05)	7TLL						

Tablo 7. Lipinski'nin Beşli Kuralı kullanılarak filtreleme analizinden elde edilen bileşikler (Devam)

ALogP: 0-3; HBD < 5; HBA < 10; MW 290-500; PSA < 140 Å²; Rotatable Bond < 10											
Bileşik No	Formül	Energy Score Kcal/mol	RMSD	H-bağı (mesafe Å)	PDB ID	aLog P	MW	HBA	HBD	PSA	RTB
ChEMBL 1585		-8,01	0,92	SER 759'un H-1'i ile O-1 arasında (1,906)	7AAP	1.23	356.06	4	0	40.62	4
		-8,09	1,85	GLN 192'nin H-1'i ile O-1 arasında (2,129)	7TLL						

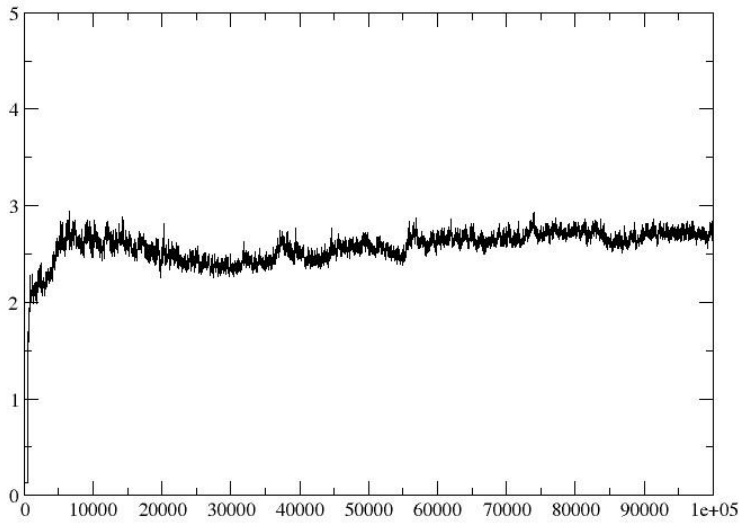


4.6. Moleküler Dinamik Sonuçları

SARS-CoV-2 RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminin favipiravir ile kristal hali oluşturulmuş 7AAP kodu ile Protein Veri Bankası (PDB) web sitesinden pdb formatında elde edildi. Ligand olarak antiviral etki tayini de yapılmış olan ChEMBL 1193133 kullanıldı.

4.6.1. RMSD Analizi

Moleküler dinamik simülasyonunda reseptör-ligand etkileşimlerinin doğru olarak belirlenmesi için sistemin stabil hale gelmesi gerekmektedir. Bu nedenle sistemin sistemin stabilitesi RMSD analizi ile incelendi (**Şekil 18**). Sistemin 60 ns'den sonra büyük oranda stabilize olduğu gözlenmektedir. Ancak reseptör-ligand bağlanma profili 90 ns'de sağlandı.



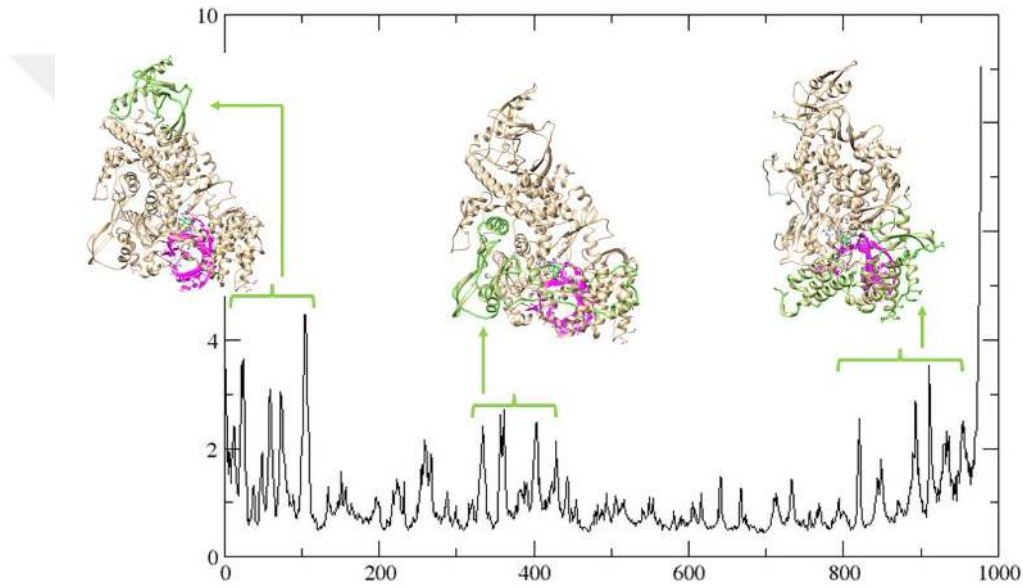
Şekil 18. Reseptör-RNA-ligand kompleksinin RMSD grafiği

4.6.2. RMSF Analizi

RMSF grafiği simülasyon boyunca ligandın bağlanma paketi içerisindeki etkileşimlerinin tüm kompleks üzerinde yarattığı enerjetik dalgalanmaları ifade etmektedir. Buna göre en yüksek dalgalanmanın kompleksin tepe noktasını oluşturan

ilk 100 numaralı kalıntıda görülmektedir (**Şekil 19**). Bundan yola çıkarak ligandın bağlanma bölgesinde yarattığı etkileşimin bütün reseptör boyunca iletilen bir uyarıya yol açarak reseptörün tepe noktasında oldukça yüksek bir enerjetik değişime yol açmıştır. Reseptörün 3 boyutlu yapısı oldukça yeni kristallendirilmiştir ve etkinlik mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle elde edilen bu sonuç oldukça büyük önem taşımaktadır. Daha sonraki basamaklarda ileri MD çalışmalarıyla mekanizmanın açıklanması üzerine çalışılması mümkündür.

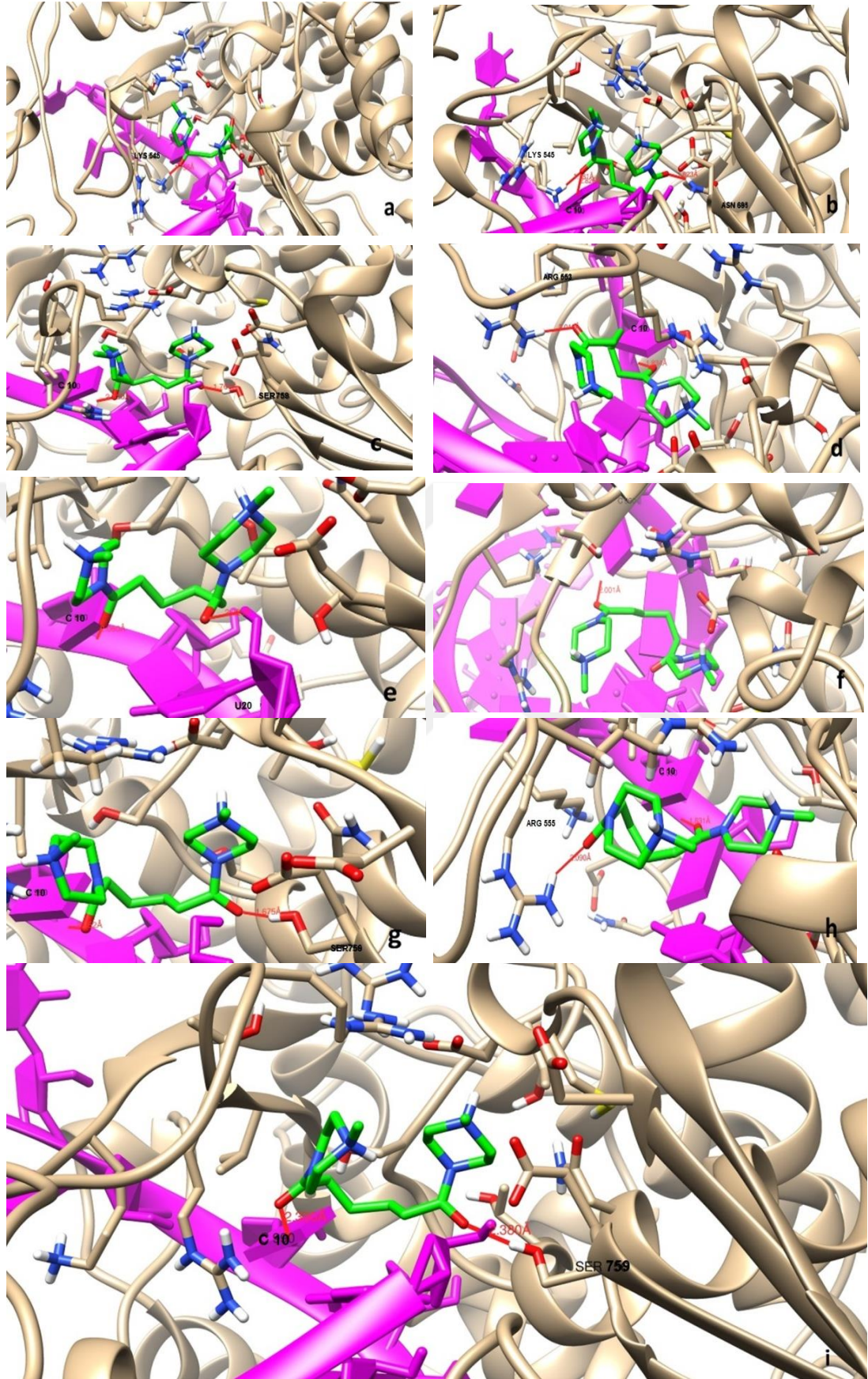
Daha sonra piklerin gözlendiği 300-450 aminoasit kalıntılarına ait aralık ve 800-950 nükleotid sekansı aralığı bağlanma bölgesini de içine alan kompleksin aktif yöresidir. Diğer sonuçlar ile uyumludur.



Şekil 19. Reseptör-RNA-ligand kompleksinin RMSF grafiği

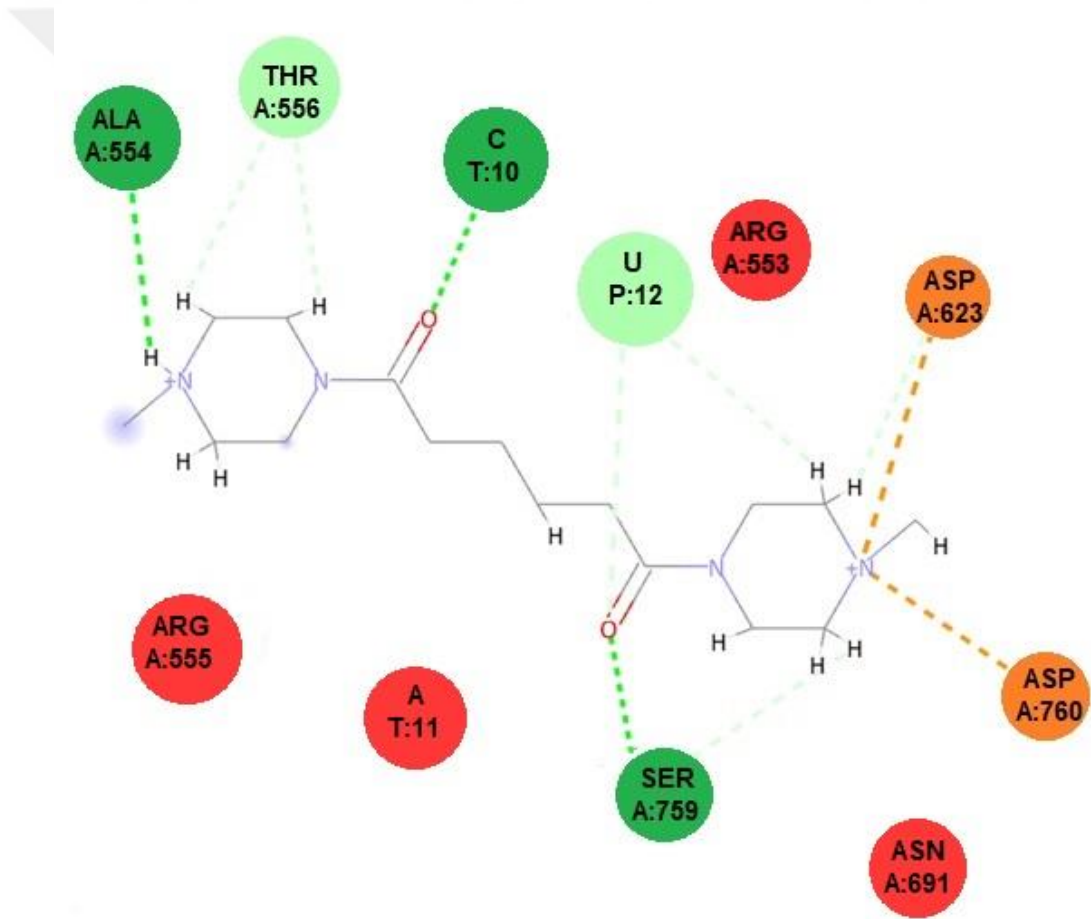
4.6.3. Yörünge Analizi

Simülasyon sonucu elde edilen koordinatlar yörünge dosyalarına yüklenmektedir. Bu dosyalarda 10000 çerçeve tek tek Chimera moleküler modelleme programı ile incelenmiş sonuçlara ait veriler **Şekil 20**'de gösterilmiştir. En belirgin özellik molekülün simülasyon boyunca aktif yörede paketli bir halde kalmasıdır. Bu durum ligandın etkinliğini ifade etmektedir. Elde edilen şekiller hidrojen bağı analizi ile elde edilen sonuçlarda örtüşmekte, SER 759, LYS 545 aminoasit kalıntıları ve C 10, U 12 nükleotidleri ile ligandlar arasında hidrojen bağları gözlenmektedir.



Şekil 20. Chimera moleküler modelleme programı ile analiz edilmiş reseptör-RNA-ligand etkileşimleri. a) 10. ns, b) 20. ns c) 30-45 ns aralığında, d) 50. ns, e) 60. ns, f) 70. ns, g) 72-90 ns aralığı, h) 95. ns, i) 100. ns

Buna ek olarak simülasyonun büyük bir bölümünü ifade eden tek bir çerçeve (95. ns) seçilerek Discovery Studio Visualizer (DSV) programı (Dassault Systèmes, 2019) ile de analiz edilmiştir. Sonuçlar **Şekil 21**'de görülmektedir. Koyu yeşil renk konvensiyonel hidrojen bağınyı ifade ederken, açık yeşil karbon-hidrojen bağınyı ifade etmektedir. Turuncu renk ise zıt yüklerdeki atomlar arasında non-kovalent bağların oluşumuna yol açan tuz köprülerinin oluşmasında önemli bir etken olan kalıntıları ifade etmektedir. Tuz köprüleri vasıtasıyla kurulan hidrojen bağları da yüklü olmayan gruplar arasında gerçekleşen hidrojen bağlarına göre daha güçlüdür. Bu nedenle ASP 623, ASP 760 kalıntıları da büyük önem taşımaktadır. Bunun yanısıra Chimera ile yürütülen analiz ile benzer sonuçlar alınmıştır.



Şekil 21. DSV programı ile analiz edilmiş reseptör-RNA-ligand etkileşimleri.

4.6.4. Hidrojen Bağı Analizi

100 ns ve 10000 çerçevelik simülasyonda hidrojen bağı analizi yapılmış, ligandın oluşturduğu hidrojen bağları Tablo 8’de verilmiştir. Tablo 8’de 10000 çerçeveden 4789 tanesinde SER 759 rezidüsü ile hidrojen bağı gözlenmektedir. Buna göre SER 759 ligand reseptör etkileşimde oldukça etkin bulunmuştur. Bunun yanı sıra çift zincir RNA’nın U 12 ve C 10 gibi nükleotidleri ile de ligandın simülasyonun büyük bir bölümünde hidrojen bağı gerçekleştirdiği gözlenmiştir. Bunun yanı sıra çift zincir RNA’nın U 20 ve C 10 gibi nükleotidleri ile de ligandın simülasyonun büyük bir bölümünde hidrojen bağı gerçekleştirdiği gözlenmiştir.

Tablo 8. MD simülasyonu ile gerçekleştirilen hidrojen bağlarının analizi

Akseptör	Donör	Frameler	Ortlama Uzaklık (Å)	Ortalama Açı (°)
ChEMBL ID:1193133	SER 759	4789	2.3189	163.4056
ChEMBL ID:1193133	U 12	4624	2.3450	164.2409
ChEMBL ID:1193133	C 10	2503	2.4533	151.8732
ChEMBL ID:1193133	ARG 555	1158	2.4213	155.4417
ChEMBL ID:1193133	C 10	811	2.4750	154.2642
ChEMBL ID:1193133	LYS 545	164	2.4036	158.5025
ChEMBL ID:1193133	LYS 47	158	2.4038	159.7649
ASP 623	ChEMBL ID:1193133	124	2.5397	152.6446
ARG 555	ChEMBL ID:1193133	112	2.4416	161.1320
THR 686	ChEMBL ID:1193133	90	2.3630	160.6835
ASN 691	ChEMBL ID:1193133	60	2.4624	148.2522
U 20	ChEMBL ID:1193133	58	2.4216	150.5914
ARG 553	ChEMBL ID:1193133	27	2.5505	156.0950

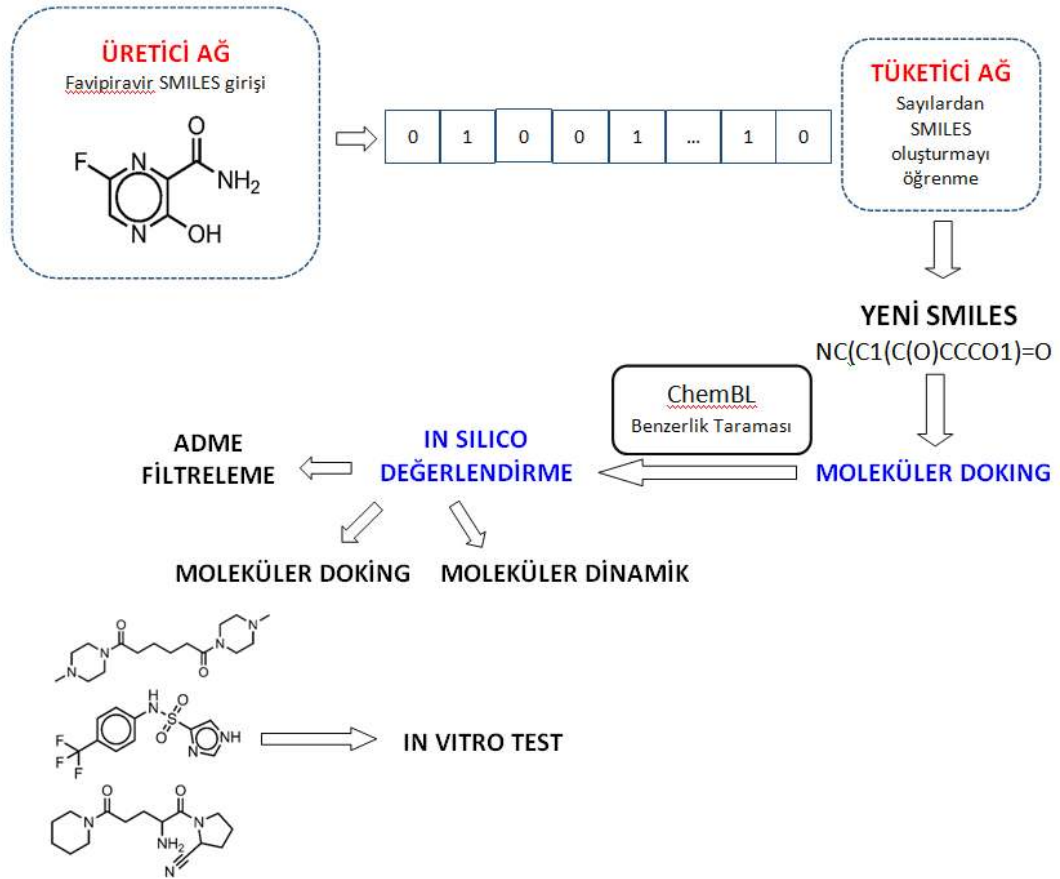
5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Tartışma

Bu çalışma, mevcut ilaçları yeniden yapılandırarak virüsün hızlı yayılmasını ve kendi kendini kopyalamasını önlemek için yapay zeka yöntemleriyle SARS-CoV-2 inhibitörlerini bulmayı amaçlamıştır. Bu amaçla, daha önce bulunan verilerin temsillerini öğrenmek için makine öğrenme yöntemlerinden bir yapay zeka türü olan derin öğrenme yöntemi kullanılmıştır.

Derin öğrenme birçok gizli katmana sahiptir ve yeni verilen veriler hakkında bu yönde tahminlerde bulunur. Yapay sinir ağlarına bileşik kütüphanelerden alınan moleküllerin SMILES kodları girdi olarak verilerek makine öğrenmesi eğitimi yapılmıştır. Herhangi bir SMILES kelime kalıbının devamını oluşturabilen bir yapay sinir ağı, rastgele girdiler verildiğinde her çalıştırmada yeni SMILES kelimeleri üretebilir. Bu nedenle SMILES temsilleri moleküler bileşikleri temsil ettiğinden, SMILES girdisi ile eğitilmiş bir yapay sinir ağının, girdi olarak diğer benzer SMILES temsillerini alabileceği ve yeni SMILES üreteceği ve dolayısıyla yeni moleküller üreteceği düşünülmüştür.

Üretici ve tüketici ağ kullanarak gizli boyutlara molekülün kodlanması (Üretici) daha sonra o uzaydaki noktaların tekrar Smiles'a döndürülmesi (Tüketici) işlemi yapılmaktadır. İlk olarak üretici ağ Smiles verilerini 0 ve 1 arasında sayıların bulunduğu bir matrise çevirir ardından tüketici ağ bu sayılardan tekrar Smiles üretmeyi öğrenir. Bu şekilde iki tane yapay sinir ağı oluşturulmuş olur. Daha sonra hiç olmayan Similes'lar verildiğinde üretici ağ sayılara çevirir, tüketici ağ da bu sayıları daha önce hiç olmayan bir molekülün Smiles kodlarına dönüştürür (**Şekil 27**'de bu tez çalışmasında kullandığımız yöntemlerin (derin öğrenme, doking, benzerlik araması ve filtreleme) uygulanma sistemetiğinin şematik bir gösterimi yer almaktadır).



Şekil 27. Derin öğrenim, yerleştirme (docking), benzerlik arama ve filtreleme özellikli analiz yöntemlerinin şematik bir gösterimi.

SARS-CoV-2 RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enziminin 3 boyutlu kristal yapısı ile etkileşime giren bileşiklerin bağlanma enerjileri ve RMSD (sapma ortalamasının kare kökü; molekülün etki bölgesine olan uzaklığının bir göstergesi) değerleri (Pdb ID: 7AAP) ve 3CLpro (PdbID: 7TLL) Autodock 4.2.6 programı ile hesaplanmıştır. RMSD değeri, üst üste binen yapıların atomları arasındaki ortalama mesafeyi ölçen yerleştirme yönteminin performansını sıralamak için kullanılır. Başarılı bir docking için 2.0 Å'den düşük RMSD değeri kabul edilebilir. En düşük RMSD değerine sahip olan pozlar her bir bileşik için en iyi poz olarak belirlenmektedir. Bağlanma enerjisi referans maddelerin bağlanma enerjisine yakın veya daha düşük olan bileşiklerin ve ayrıca hidrojen bağ yapma özelliklerinin referans maddelerle aynı olan bileşiklerin de reseptör ile etkileşimlerinin iyi olduğu kabul edilmektedir.

En düşük bağlanma enerjisine, hidrojen bağ yapma özelliklerine ve düşük RMSD değerlerine sahip olan bileşikler, Covid-19 viral enfeksiyonun tedavisinde kullanılan referans bileşikler favipiravir ve nirmatrelvir ile elde edilen değerlerle karşılaştırılarak bileşiklerin hedef yöreye en iyi bağlanma özelliklerine sahip olan bileşikler oldukları kabul edildi ve tablolar bu moleküller üzerinden oluşturuldu. Moleküler doking çalışması sonucunda, makine öğrenmesi ile bulunan birçok molekülün favipiravire göre daha iyi RdRp reseptör bağlama özellikleri gösterdiği belirlenmiştir (**Tablo 2**). Ancak bileşiklerin, nirmatrelvir ile karşılaştırıldığında 3CLpro reseptörü ile olan etkileşimlerinin iyi düzeyde olmadığı tespit edilmiştir (**Tablo 3**).

Doking çalışmasından RdRp RNA Polimeraz ve 3CLpro inhibitör aktivitelere sahip olduğu tahmin edilen moleküller, ChEMBL veri tabanından benzerlik arama analizi ile tarandı ve 220 molekül benzer bulundu (**Tablo 4**). Daha sonra bu bileşiklerin bağlanma enerjileri ve RMSD değerleri Autodock 4.2.6 programı ile RdRp (Pdb ID: 7AAP, **Tablo 5**) 3CLpro (Pdb ID: 7TLL, **Tablo 6**) enzimlerinin 3D kristal yapısı kullanılarak hesaplandı.

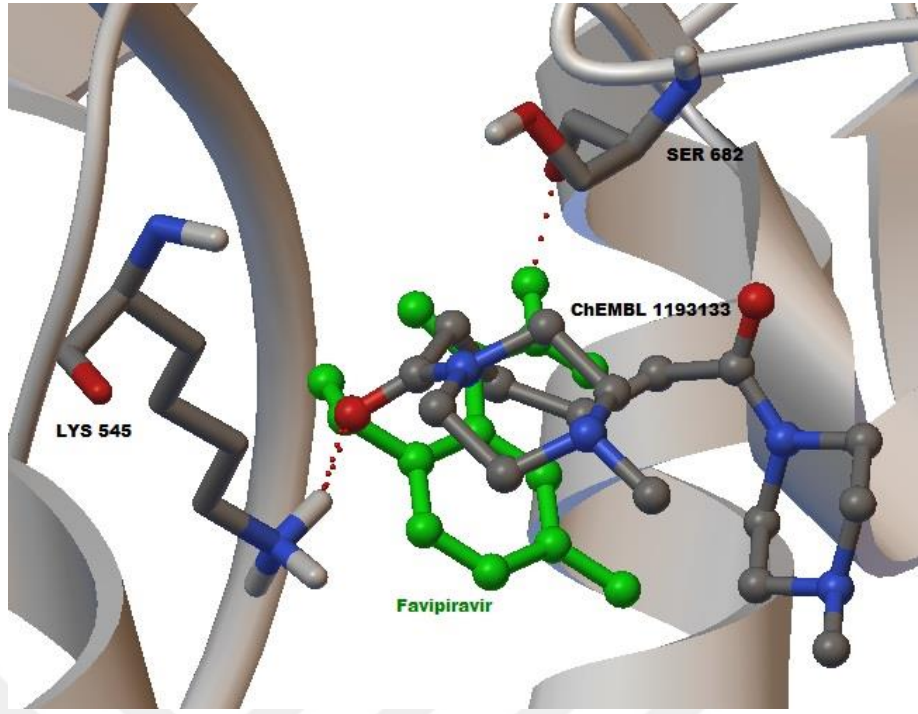
Favipiravir'e benzer şekilde RdRp protein kinaz (Pdb ID: 7AAP) ile etkileşime giren bileşikler, kabul edilebilir mesafeden LYS545 ve SER682 aminoasitleri ile hidrojen bağı yaptığı gözlemlendi (**Tablo 5**). Bu aminoasitler ile bağ yapan bileşiklerin favipiravir'in bağlanma enerjisi olan -6.93 kcal/mol'den daha düşük bağlanma enerjisi ile bağlandığı bulundu. Bununla birlikte RdRp proteaz ile etkileşim gösteren bu bileşiklerin RMSD değerlerinin de düşük olduğu tespit edildi.

Şekil 28, 29 ve 30 bileşiklerin favipiravir ile karşılaştırıldığında etkileşim ayrıntılarını göstermektedir. Şekillerden de görüldüğü gibi, aktif bölgeye bağlanan bileşikler, referans bileşik favipiravir ile aynı reseptör bölgesi ile etkileşime girmektedir.

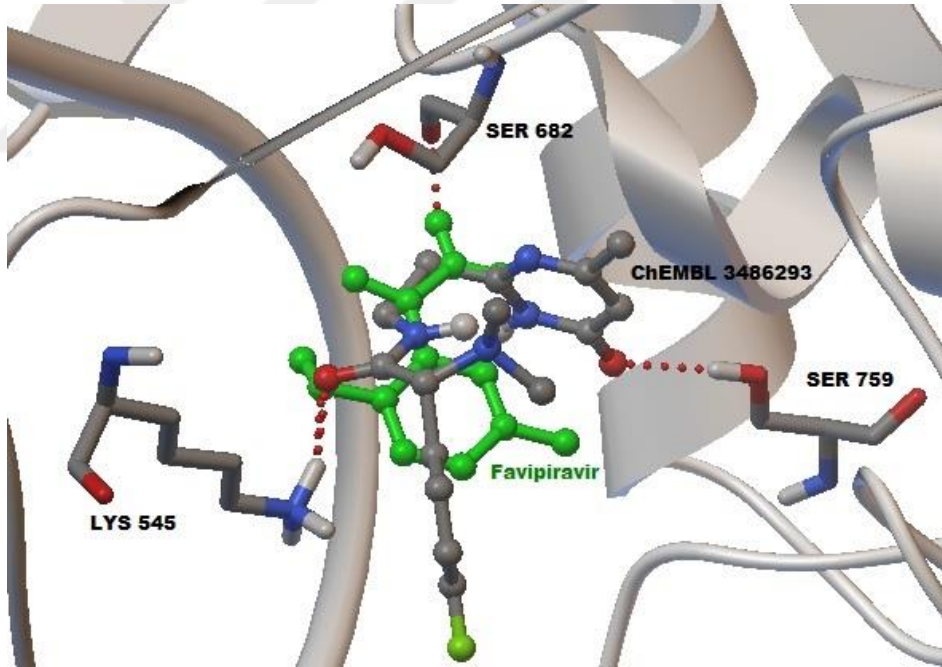
LYS545'in N-H bileşiklerinin C=O, S=O, OH grupları arasındaki hidrojen bağları gözlemlendi. Ek olarak, ChEMBL1873796 bileşiğinin NH grubu, favipiravire benzer şekilde SER682'nin C=O'su ile bir H bağı yapmaktadır. ChEMBL1568219 ve ChEMBL 1482390 bileşiğinin NH grubu ile THR556'nın C=O grubu arasında başka bir hidrojen bağı oluştu. Diğer bileşiklerden farklı olarak, ChEMBL3486293'ün CO grubu, SER759'un OH grubu arasında bir hidrojen bağı gözlemlendi.

Nöronal ağ analizi kullanılarak oluşturulan 75 bileşikten sadece 20'si, nirmatrelvirin etkileşime girdiği 3CLpro kinazın (Pdb ID: 7TLL) CYS145 ile H-bağ

etkileşimleri gösterdi (**Tablo 3**). Nirmatrelvir, GLU166 ile bir hidrojen bağı yapmaktadır ve bu 20 bileşiğin 6'sında aynı amino asit ile hidrojen bağı yaptığı görülmektedir. Hidrojen bağlarının uzunluğu, 1.882 ila 2.245 (Å) aralığında nirmatrelvir değerine benzer bulundu. Ancak bu bileşikler, nirmatrelvir'den daha iyi bağlanma enerjisi değerleri gösteremedi. Tüm bileşiklerin -8.51 Kcal/mol ile -5.40 Kcal/mol arasında değişen bağlanma enerjilerine sahip olduğu bulundu, bu da nirmatrelvir'in -13.07 Kcal/mol olan bağlanma enerjisinden çok uzak olduklarını gösterdi. Ayrıca, bu analizden elde edilen bileşiklerin hiçbiri Lipinski'nin 5 eleme kuralına uygun değildi. Bu sonuç, yapay zekanın 3CLpro ile değil, RdRp proteaz ile etkileşime giren Favipiravir'e yapısal olarak benzer spesifik bileşikler tasarlamak için doğru çalıştığını gösterdi.

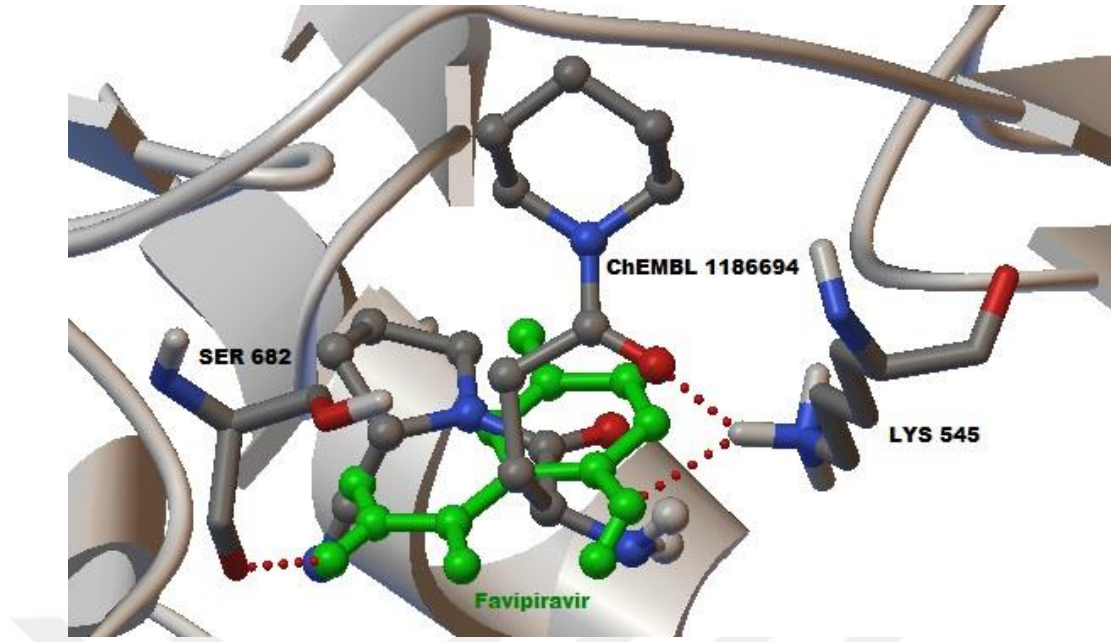


ChEMBL 1193133

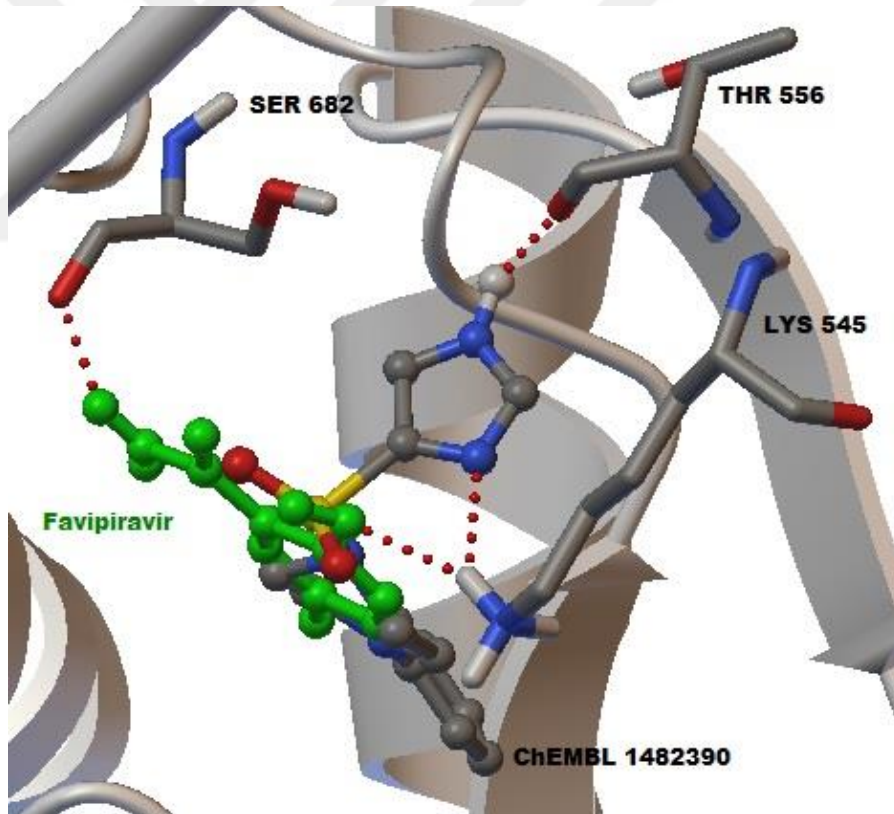


ChEMBL 3486293

Şekil 28. RdRp proteazına karşı ChemBL1193133 ve ChemBL3486293 bileşiklerinin en iyi yerleştirilmiş pozlarının etkileşimi (Favipiravir: yeşil; Bileşikler: top-çubuk, atom renklerine göre).

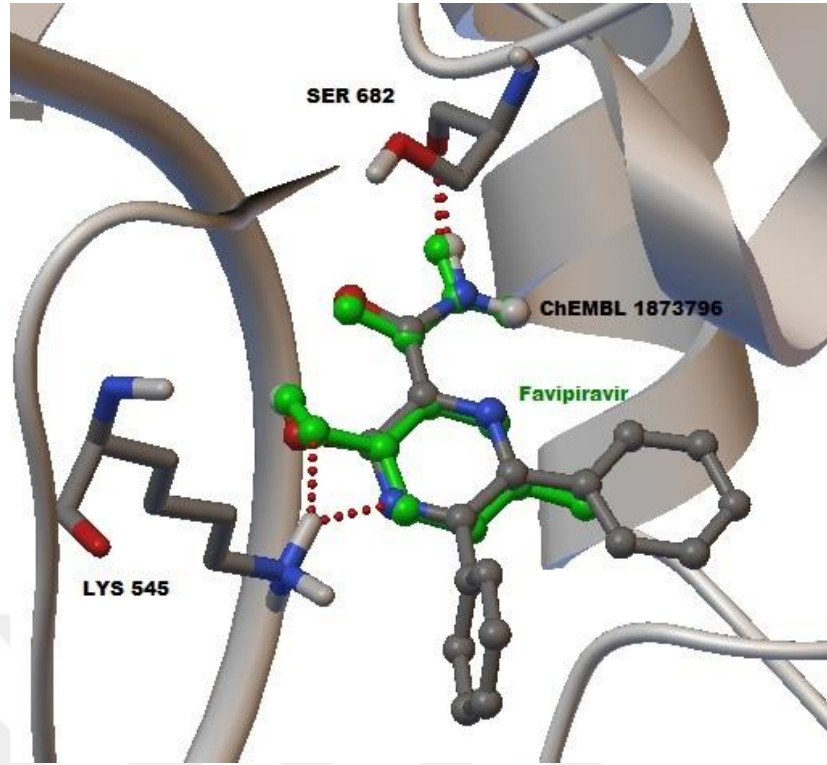


ChEMBL 1186694

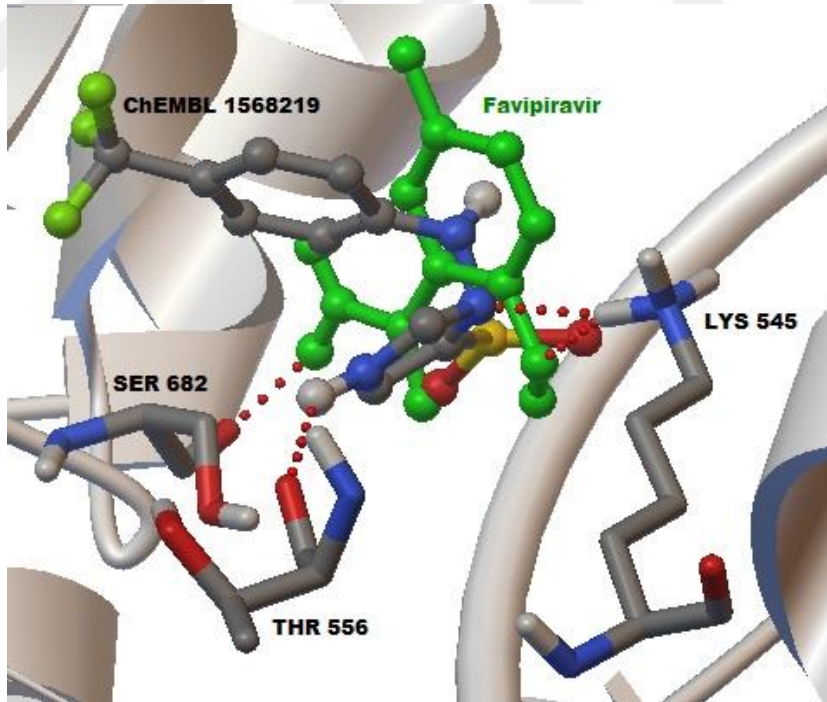


ChEMBL 1482390

Şekil 29. RdRp proteazına karşı ChEMBL1186694 ve ChEMBL1482390 bileşiklerinin en iyi yerleştirilmiş pozlarının etkileşimi (Favipiravir: yeşil; Bileşikler: top-çubuk, atom renklerine göre).



ChEMBL 1873796



ChEMBL 1568219

Şekil 30. RdRp proteazına karşı ChEMBL1873796 ve ChEMBL1568219 bileşiklerinin en iyi yerleştirilmiş pozlarının etkileşimi (Favipiravir: yeşil; Bileşikler: top-çubuk, atom renklerine göre).

Favipiravir gibi LYS 545 ve SER 682 ile H bağı yapan ve moleküler dinamik simülasyon sonucu SER 759'un ligand reseptör etkileşimde oldukça etkin bulunması ile bu üç aminoasit ile hidrojen bağı yapan ve Favipiravir'den daha iyi bağlanma enerjisi ve RMSD değeri 0-1 arasında olan moleküller, yerleştirme sonuçlarına göre skorlandı. Ardından Lipinskinin Beş kuralına (ALogP:0-3, HBD 5'ten az, HBA 10'dan az, MW 290-500, PSA 140 Å²'den az, döneabilen bağ sayısı 10'dan az) göre ikinci bir eleme yapıldı. **Tablo 7**'de gösterilen moleküller, RdRp enzimine karşı analiz yöntemlerimiz ve yerleştirme çalışmalarımız sonucunda ChEMBL veri tabanından elde edilmiştir. Analiz yöntemlerimiz sonucunda, RdRp inhibisyonu ve SARS-CoV-2 viral enfeksiyonlarına karşı etkili olabileceği düşünülen ve test edilebilecek 7 yeni bileşiğe ulaşılmış oldu.

Tüm analiz sonuçları, derin öğrenme, benzerlik arama, doking değerlendirme ve Lipinski'nin Beş Kuralı ile filtreleme kullanılarak elde edilen bileşiklerin, potansiyel RdRp proteaz inhibitörleri olabileceğini göstermektedir ve SARS-CoV-2 veya başka bir viral enfeksiyon türüne karşı tedavide kullanılabilecek olası terapötikleri bulmak için bu bileşiklerin antiviral olarak test edilmesi uygundur.

Ancak bileşiklerin tümünün antiviral ve Moleküler Dinamik etkileşimlerini test etmek için proje desteği bulunmadığından bileşiklerden daha sonraki çalışmalarda laboratuvar imkanlarımız doğrultusunda sentezlenebilecek veya yurtdışından satın alınarak aktivite bakma imkanı olan ChEMBL 1193133 bileşiği seçilmiş ve bu bileşiğe moleküler dinamik çalışması yapılmıştır.

5.2. Sonuç

Koronavirüslere karşı etkili yeni ilaç molekülleri geliştirmek, gelecekte tekrar ortaya çıkabilecek olası mutasyonlar göz önüne alındığında elzem görülmektedir.

Bu rasyonel yöntemleri bilimsel kavrayışımızla birleştirmek, bizi derin öğrenme yöntemini, benzerlik aramasını, moleküler yerleştirmeyi ve ADME özellikleri filtrelemesini kullanarak, viral hedef RdRp ve 3CLpro'nun yeni inhibitörlerini bulmaya sevk etmiştir. Bu çalışmada, tüketici nöronal ağ analizini kullanarak yapısal olarak favipiravire benzer yeni bileşikler tasarlamayı ve bunları in silico yöntemlerle, özellikle RdRp proteazına karşı analiz etmeyi, ancak mümkünse 3CLpro'ya karşı da bileşikler bulmayı amaçladık. Bu analiz sırasında, biyolojik

testler için hızlı bir şekilde elde etmek amacıyla yapısal olarak benzer ilaçları bulmak için ChEMBL veri bankası kullanılmıştır.

Kombinasyon modelimizin yeni SARS-CoV-2 inhibitörlerinin keşfinde faydalı olacağını ve viral hastalıkların yanı sıra diğer hastalıklar için yeni tip inhibitörler bulmaya yardımcı olacağını umuyoruz.

Yapay zeka molekül tasarımı, yerleştirme analizi, benzerlik araştırması ve filtreleme kullanan yöntemleri birleştirerek yapılan bu tür molekül tayini, yeni aktif bileşiklerin bulunmasına yardımcı olursa, bu model bilim insanlarına yardımcı olacak ve ilaç keşif alanında büyük başarılarla katkıda bulunacaktır. Ancak bu model, ek hesaplama yöntemleri eklenerek ve süper bilgisayarlar kullanılarak geliştirilebilir.



6. KAYNAKLAR

Aleissa, M. M., Silverman, E. A., Paredes Acosta, L. M., Nutt, C. T., Richterman, A., & Marty, F. M. (2020). New Perspectives on Antimicrobial Agents: Remdesivir Treatment for COVID-19. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 65(1), e01814-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01814-20>

Aliper, A., Plis, S., Artemov, A., Ulloa, A., Mamoshina, P., and Zhavoronkov, A. (2016). Deep Learning Applications for Predicting Pharmacological Properties of Drugs and Drug Repurposing Using Transcriptomic Data. *Molecular pharmaceutics*, 13(7), 2524–2530. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00248>

Allander, T., Jartti, T., Gupta, S., Niesters, H. G., Lehtinen, P., Osterback, R., Vuorinen, T., Waris, M., Bjerkner, A., Tiveljung-Lindell, A., van den Hoogen, B. G., Hyypiä, T., & Ruuskanen, O. (2007). Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 44(7), 904–910. <https://doi.org/10.1086/512196>

Andronis, C., Sharma, A., Virvilis, V., Deftereos, S., & Persidis, A. (2011). Literature mining, ontologies and information visualization for drug repurposing. *Briefings in bioinformatics*, 12(4), 357–368. <https://doi.org/10.1093/bib/bbr005>

Arya, R., Das, A., Prashar, V., and Kumar, M. (2020). Potential inhibitors against papain-like protease of novel coronavirus (SARS-CoV-2) from FDA approved drugs. *ChemRxiv*. doi:10.26434/chemrxiv.11860011.v2

Ashburn, T. T., & Thor, K. B. (2004). Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nature reviews. Drug discovery*, 3(8), 673–683. <https://doi.org/10.1038/nrd1468>

Bai, Q., Tan, S., Xu, T., Liu, H., Huang, J., & Yao, X. (2021). MolAICal: a soft tool for 3D drug design of protein targets by artificial intelligence and classical algorithm. *Briefings in bioinformatics*, 22(3), bbaa161. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa161>

Baum, S. G. (1990). Adenovirüs. In :Mandel GL, Douglas RG, Bennet JE. Principle Sand Practice of Infectious Diseases. Thirthed. NewYork: Churchill Livingstone Inc,1185-91.

Bento, A. P., Gaulton, A., Hersey, A., Bellis, L. J., Chambers, J., Davies, M., Krüger, F. A.,... Overington, (2014). The ChEMBL bioactivity database: an update. *Nucleic acids research*, 42(Database issue), D1083–D1090. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1031>

Bergmann, C. C., & Silverman, R. H. (2020). COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 87(6), 321–327. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.20047>

Bilsky, J., Rutkowski, L., Smolag, J., Tao, D. (2021). A novel method for speed training acceleration of recurrent neural networks. *Information Sciences*, 553, 266-279. <https://doi.org/10.1016/j.ins.2020.10.025>

Bjerrum, E.J., & Threlfall, R. (2017). Molecular Generation with Recurrent Neural Networks (RNNs). *ArXiv*, abs/1705.04612.

Brojakowska, A., Narula, J., Shimony, R., & Bander, J. (2020). SARS-CoV-2 Renin Anjiyotensin Sistemi İle Etkileşiminin Klinik Etkileri: Haftanın JACC İnceleme Konusu. *Amerikan Kardiyoloji Koleji Dergisi*, 75 (24), 3085–3095. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.028>

Carpenter, K. A., & Huang, X. (2018). Machine Learning-based Virtual Screening and Its Applications to Alzheimer's Drug Discovery: A Review. *Current pharmaceutical design*, 24(28), 3347–3358. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180607124038>

Cha, Y., Erez, T., Reynolds, I. J., Kumar, D., Ross, J., Koytiger, G., Kusko, ...Laifenfeld, D. (2018). Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies. *British journal of pharmacology*, 175(2), 168–180. <https://doi.org/10.1111/bph.13798>

Chen, L., Morrow, J. K., Tran, H. T., Phatak, S. S., Du-Cuny, L., & Zhang, S. (2012). From laptop to benchtop to bedside: structure-based drug design on protein targets. *Current pharmaceutical design*, 18(9), 1217–1239. <https://doi.org/10.2174/138161212799436386>

Cheng, V. C., Lau, S. K., Woo, P. C., & Yuen, K. Y. (2007). Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clinical microbiology reviews*, 20(4), 660–694. <https://doi.org/10.1128/CMR.00023-07>

Choudhury, C., Arul Murugan, N., & Priyakumar, U. D. (2022). Structure-based drug repurposing: Traditional and advanced AI/ML-aided methods. *Drug discovery today*, S1359-6446(22)00112-X. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.03.006>

Chu, C. M., Cheng, V. C., Hung, I. F., Wong, M. M., Chan, K. H., Chan, K. S., Kao, R. Y., ... Yuen, K. Y., (2004). Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*, 59(3), 252–256. <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>

Collins, P. L., Crowe, J. E. (2007). Respiratory Syncytial Virus and Metapneumovirus. In: Knipe D, Howley PM, Eds., *Fields-Virology*. London: Lippincott Williams and Wilkins; pp. 1601-1646

Corman, V. M., Müller, M. A., Costabel, U., Timm, J., Binger, T., Meyer, B., Kreher, P., Lattwein, E., Eschbach-Bludau, M., Nitsche, A., Bleicker, T., Landt, O., Schweiger, B., Drexler, J. F., Osterhaus, A. D., Haagmans, B. L., Dittmer, U., Bonin, F., Wolff, T., & Drosten, C. (2012). Assays for laboratory confirmation of novel human coronavirus (hCoV-EMC) infections. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 17(49), 20334. <https://doi.org/10.2807/ese.17.49.20334-en>

Cully M. (2022). A tale of two antiviral targets - and the COVID-19 drugs that bind them. *Nature reviews. Drug discovery*, 21(1), 3–5. <https://doi.org/10.1038/d41573-021-00202-8>

Çelik, N. İ., Arslan, K. F., Tunç, R., Yıldız, İ. (2021). İlaç Keşfi ve Geliştirilmesinde Yapay Zeka. *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, 45(2): 400-427 <https://doi.org/10.33483/jfpau.878041>

Dassault Systèmes (2019). Discovery Studio Visualizer. Available at: <https://www.3dsbiovia.com/products/collaborative-science/biovia-discovery-studio/visualization-download.php>.

Davies, M., Nowotka, M., Papadatos, G., Dedman, N., Gaulton, A., Atkinson, F., Bellis, L., Overington, J. P. (2015). ChEMBL web services: streamlining access to drug discovery data and utilities. *Nucleic acids research*, 43(W1), W612–W620. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv352>

Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y. S., Singh, K., ... Rodriguez-Morales. (2020). Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Clinical microbiology reviews, 33(4), e00028-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>

D'Souza, S., Prema, K. V., & Balaji, S. (2020). Machine learning models for drug-target interactions: current knowledge and future directions. *Drug discovery today*, 25(4), 748–756. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.03.003>

Falzarano, D., de Wit, E., Rasmussen, A. L., Feldmann, F., Okumura, A., Scott, D. P., Brining, D., Bushmaker, T., Martellaro, C., Baseler, L., Benecke, A. G., Katze, M. G., Munster, V. J., & Feldmann, H. (2013). Treatment with interferon- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nature medicine*, 19(10), 1313–1317. <https://doi.org/10.1038/nm.3362>

Fan, Y., Zhang, Y., Hua, Y., Wang, Y., Zhu, L., Zhao, J., Yang, Y., ... Liu, H. (2019). Investigation of Machine Intelligence in Compound Cell Activity Classification. *Molecular pharmaceuticals*, 16(11), 4472–4484. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00558>

Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1282, 1–23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1

Fischer, W. A., Eron, J. J., Jr, Holman, W., Cohen, M. S., Fang, L., Szewczyk, L. J., Sheahan, T. P., ... Painter, W. P. (2022). A phase 2a clinical trial of

molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Science translational medicine*, 14(628), eab17430. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.ab17430>

Furuta, Y., Komeno, T., & Nakamura, T. (2017). Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences*, 93(7), 449–463. <https://doi.org/10.2183/pjab.93.027>

Gaulton, A., Bellis, L. J., Bento, A. P., Chambers, J., Davies, M., Hersey, A., Light, Y., McGlinchey, S., Michalovich, D., Al-Lazikani, B., & Overington, J. P. (2012). ChEMBL: a large-scale bioactivity database for drug discovery. *Nucleic acids research*, 40(Database issue), D1100–D1107. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr777>

Gawriljuk, V. O., Zin, P., Puhl, A. C., Zorn, K. M., Foil, D. H., Lane, T. R., Hurst, B., ... Ekins, S. (2021). Machine Learning Models Identify Inhibitors of SARS-CoV-2. *Journal of chemical information and modeling*, 61(9), 4224–4235. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00683>

Gelderblom, H. R. (1996). *Structure and Classification of Viruses*. In S. Baron (Ed.), *Medical Microbiology*. (4th ed.). University of Texas Medical Branch at Galveston.

Ghasemnejad-Berenji, M., & Pashapour, S. (2021). Favipiravir and COVID-19: A Simplified Summary. *Drug research*, 71(3), 166–170. <https://doi.org/10.1055/a-1296-7935>

Ghosh, A., Chakraborty, M., Chandra, A., and Alam, M. P. (2021). Structure-activity relationship (SAR) and molecular dynamics study of withaferin-A fragment derivatives as potential therapeutic lead against main protease (Mpro) of SARS-CoV-2. *Journal of molecular modeling*, 27(3), 97. <https://doi.org/10.1007/s00894-021-04703-6>

Gillet, V. (2013). “Ligand-Based and Structure-Based Virtual Scan” (PDF). University of Sheffield

Gómez-Bombarelli, R., Wei, J. N., Duvenaud, D., Hernández-Lobato, J. M., Sánchez-Lengeling, B., Sheberla, D., Aguilera-Iparraguirre, J., ... Aspuru-Guzik, (2018). Automatic Chemical Design Using a Data-Driven Continuous Representation of Molecules. *ACS central science*, 4(2), 268–276. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00572>

Greasley, S. E., Noell, S., Plotnikova, O., Ferre, R. A., Liu, W., Bolanos, B., Fennelli, K., ... Stepan, C. M. (2022). Structural basis for Nirmatrelvir in vitro efficacy the Omicron variant of SARS-CoV-2. *BioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2022.01.17.47655>.

Guarner J. 2020. ‘‘Three Emerging Coronaviruses in Two Decades’’, American journal of clinical pathology, 153(4), 420–421. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa029>

Gupta, R., Srivastava, D., Sahu, M., Tiwari, S., Ambasta, R. K., & Kumar, P. (2021). Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery. *Molecular diversity*, 25(3), 1315–1360. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10217-3>

Haneczok, J., and Delijewski, M. (2021). Machine learning enabled identification of potential SARS-CoV-2 3CLpro inhibitors based on fixed molecular fingerprints and Graph-CNN neural representations. *Journal of biomedical informatics*, 119, 103821. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2021.103821>

Hashemian, S., Pourhanifeh, M. H., Hamblin, M. R., Shahrzad, M. K., & Mirzaei, H. (2022). RdRp inhibitors and COVID-19: Is molnupiravir a good option?. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 146, 112517. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112517>

Hatmal, MM, Alshaer, W., Al-Hatamleh, M., Hatmal, M., Smadi, O., Taha, MO, Oweida, AJ, Boer, JC, Mohamud, R., & Plebanski, M. (2020). SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV Spike Proteinlerinin Kapsamlı Yapısal ve Moleküler Karşılaştırması ve ACE2 ile Etkileşimleri. *Hücreler* , 9 (12), 2638. <https://doi.org/10.3390/cells9122638>

Hessler, G., & Baringhaus, K. H. (2018). Artificial Intelligence in Drug Design. *Molecules* (Basel, Switzerland), 23(10), 2520. <https://doi.org/10.3390/molecules23102520>

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., ... Pöhlmann. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

Imai, Y., Kuba, K., and Penninger, J. M. (2008). The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Experimental physiology*, 93(5), 543–548. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2007.040048>

Imai, Y., Kuba, K., Rao, S., Huan, Y., Guo, F., Guan, B., Yang, P., ... Penninger, J. M. (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 436(7047), 112–116. <https://doi.org/10.1038/nature03712>

Imran, M., Kumar Arora, M., Asdaq, S., Khan, S. A., Alaqel, S. I., Alshammari, M. K., Alshehri, M. M., ... Abida, K. (2021). Discovery, Development, and Patent Trends on Molnupiravir: A Prospective Oral Treatment for COVID-19. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(19), 5795. <https://doi.org/10.3390/molecules26195795>

Iorio, F., Rittman, T., Ge, H., Menden, M., & Saez-Rodriguez, J. (2013). Transcriptional data: a new gateway to drug repositioning?. *Drug discovery today*, 18(7-8), 350–357. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.07.014>

Ippolito, M., Ferguson, J., Jenson, F. (2020). Improving facies prediction by combining supervised and unsupervised learning methods. *Journal of Petroleum Science and Engineering*, 200, 108300. <https://doi.org/10.1016/j.petrol.2020.108300>

Ivanov, J., Polshakov, D., Kato-Weinstein, J., Zhou, Q., Li, Y., Granet, R., Garner, L., ... Aultman. (2020). Quantitative Structure-Activity Relationship Machine Learning Models and their Applications for Identifying Viral 3CLpro- and RdRp-Targeting Compounds as Potential Therapeutics for COVID-19 and Related Viral Infections. *ACS omega*, 5(42), 27344–27358. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03682>

İnal, S., (2016). Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus (MERS-CoV) Enfeksiyonu: Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu-Koronavirüs Enfeksiyonu. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 32(1): 37-45

Jang, G., Lee, T., Hwang, S., Park, C., Ahn, J., Seo, S., Hwang, Y., & Yoon, Y. (2018). PISTON: Predicting drug indications and side effects using topic modeling and natural language processing. *Journal of biomedical informatics*, 87, 96–107. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2018.09.015>

Jayk Bernal, A., Gomes da Silva, M. M., Musungaie, D. B., Kovalchuk, E., Gonzalez, A., Delos Reyes, V., Martín-Quirós, A., ... MOVE-OUT Study Group (2022). Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *The New England journal of medicine*, 386(6), 509–520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>

Kadam, SB, Sukhramani, GS, Bishnoi, P., Pable, AA ve Barvkar, VT (2021). SARS-CoV-2, pandemik koronavirüs: Moleküler ve yapısal anlayışlar. *Temel mikrobiyoloji dergisi* , 61 (3), 180–202. <https://doi.org/10.1002/jobm.202000537>

Kadioglu, O., Saeed, M., Greten, H. J., & Efferth, T. (2021). Identification of novel compounds against three targets of SARS CoV-2 coronavirus by combined virtual screening and supervised machine learning. *Computers in biology and medicine*, 133, 104359. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104359>

Karsulovic, C., Lopez, M., Tempio, F., Guerrero, J., and Goecke, A. (2020). mTORC inhibitor Sirolimus deprograms monocytes in "cytokine storm" in SARS-CoV2 secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis- like syndrome. *Clinical immunology* (Orlando, Fla.), 218, 108539. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108539>

Kausar, S., Said Khan, F., Ishaq Mujeeb Ur Rehman, M., Akram, M., Riaz, M., Rasool, G., Hamid Khan, A., Saleem, I., Shamim, S., & Malik, A. (2021). A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *International journal of*

immunopathology and pharmacology, 35, 20587384211002621.
<https://doi.org/10.1177/20587384211002621>

Kesson, A. M. (2007). Respiratory virus infections. *Paediatric respiratory reviews*, 8(3), 240–248. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2007.07.003>

Kharkar, P. S., Warriar, S., & Gaud, R. S. (2014). Reverse docking: a powerful tool for drug repositioning and drug rescue. *Future medicinal chemistry*, 6(3), 333–342. <https://doi.org/10.4155/fmc.13.207>

Kirtipal, N., Bharadwaj, S., & Kang, S. G. (2020). From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 85, 104502. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>

Kriegeskorte, N., & Golan, T. (2019). Neural network models and deep learning. *Current biology*: CB, 29(7), R231–R236. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.02.034>

Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., Huan, Y., ... Penninger, J. M. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature medicine*, 11(8), 875–879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>

Kumar, S., Nyodu, R., Maurya, V. K., & Saxena, S. K. (2020). Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutics*, 23–31. https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_3

Kotsias, P., Arús-Pous, J., Chen, H., Engkvist, O., Tyrchan, C., & Bjerrum, E. (2019). Direct Steering of de novo Molecular Generation using Descriptor Conditional Recurrent Neural Networks (cRNNs). *ChemRxiv*. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.9860906.v2>

Kwon, S., Bae, H., Jo, J., & Yoon, S. (2019). Comprehensive ensemble in QSAR prediction for drug discovery. *BMC bioinformatics*, 20(1), 521. <https://doi.org/10.1186/s12859-019-3135-4>

Lai, J. K., Sam, I. C., and Chan, Y. F. (2016). The Autophagic Machinery in Enterovirus Infection. *Viruses*, 8(2), 32. <https://doi.org/10.3390/v8020032>

Li F. (2016). Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual review of virology*, 3(1), 237–261. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301>

Li, P., Wang, Y., Lavrijsen, M., Lamers, M. M., de Vries, A. C., Rottier, R. J., Bruno, M. J., ... Pan, Q. (2022). SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive

to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. Cell research, <https://doi.org/10.1038/s41422-022-00618-w>

Lim, J., Jeon, S., Shin, H. Y., Kim, M. J., Seong, Y. M., Lee, W. J., Choe, K. W., ... Park. S. J. (2020). Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. Journal of Korean medical science, 35(6), e79. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79>

Linton-Reid, K. (2020). Introduction: An Overview of AI in Oncology Drug Discovery and Development. Artificial Intelligence in Oncology Drug Discovery and Development, (M1), 1-13. <https://doi.org/10.5772/intechopen.92799>

Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., ...Tan. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet (London, England), 395(10224), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)

Madeley, C. R. (1986). The emerging role of adenoviruses as inducers of gastroenteritis. Pediatric infectious disease, 5(1 Suppl), S63–S74. <https://doi.org/10.1097/00006454-198601001-00012>

Mak, K. K., & Pichika, M. R. (2019). Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. Drug discovery today, 24(3), 773–780. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.11.014>

McCarthy, J., Hayes, P. (1969). Some Philosophical Problems From the Standpoint of Artificial Intelligence. In Machine Intelligence; Edinburgh University Press: Edinburgh, Retrieved from <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.85.5082>

Mishra, S. K., & Tripathi, T. (2021). One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now?. Acta tropica, 214, 105778. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105778>

Morse, J. S., Lalonde, T., Xu, S., & Liu, W. R. (2020). Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. Chembiochem : a European journal of chemical biology, 21(5), 730–738. <https://doi.org/10.1002/cbic.202000047>

Naydenova, K., Muir, K. W., Wu, L. F., Zhang, Z., Coscia, F., Peet, M. J., Castro-Hartmann, P., ... Russo, C. J. (2021). Structure of the SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase in the presence of favipiravir-RTP. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 118(7), e2021946118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2021946118>

Naqvi, A., Fatima, K., Mohammad, T., Fatima, U., Singh, I. K., Singh, A., Atif, S. M., ... Hassan. (2020). Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica et*

biophysica acta. Molecular basis of disease, 1866(10), 165878.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>

Nguyen, D. D., Gao, K., Chen, J., Wang, R., and Wei, G. W. (2020). Potentially highly potent drugs for 2019-nCoV. *bioRxiv* : the preprint server for biology, 2020.02.05.936013. <https://doi.org/10.1101/2020.02.05.936013>

Owen, D. R., Allerton, C., Anderson, A. S., Aschenbrenner, L., Avery, M., Berritt, S., Boras, B., ... Zhu, Y. (2021). An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science* (New York, N.Y.), 374(6575), 1586–1593. <https://doi.org/10.1126/science.abl4784>

Palmenberg, A. C., Spiro, D., Kuzmickas, R., Wang, S., Djikeng, A., Rathe, J. A., Fraser-Liggett, C. M., and Liggett, S. B. (2009). Sequencing and analyses of all known human rhinovirus genomes reveal structure and evolution. *Science* (New York, N.Y.), 324(5923), 55–59. <https://doi.org/10.1126/science.1165557>

Papapetropoulos, A., and Szabo, C. (2018). Inventing new therapies without reinventing the wheel: the power of drug repurposing. *British journal of pharmacology*, 175(2), 165–167. <https://doi.org/10.1111/bph.14081>

Parks, J. M., & Smith, J. C. (2020). How to Discover Antiviral Drugs Quickly. *The New England journal of medicine*, 382(23), 2261–2264. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr2007042>

Parums D. V. (2022). Editorial: Current Status of Oral Antiviral Drug Treatments for SARS-CoV-2 Infection in Non-Hospitalized Patients. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 28, e935952. <https://doi.org/10.12659/MSM.935952>

Patocka, J., Kuca, K., Oleksak, P., Nepovimova, E., Valis, M., Novotny, M., and Klimova, B. (2021). Rapamycin: Drug Repurposing in SARS-CoV-2 Infection. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland), 14(3), 217. <https://doi.org/10.3390/ph14030217>

Perlman, S., and Netland, J. (2009). Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nature reviews. Microbiology*, 7(6), 439–450. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2147>

Popova, M., Isayev, O., & Tropsha, A. (2018). Deep reinforcement learning for de novo drug design. *Science advances*, 4(7), eaap7885. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aap7885>

Powles, J., & Hodson, H. (2017). Google DeepMind and healthcare in an age of algorithms. *Health and technology*, 7(4), 351–367. <https://doi.org/10.1007/s12553-017-0179-1>

Pushpakom, S., Iorio, F., Eyers, P. A., Escott, K. J., Hopper, S., Wells, A., Doig, A., ...Pirmohamed, M. (2019). Drug repurposing: progress, challenges and

recommendations. *Nature reviews. Drug discovery*, 18(1), 41–58.
<https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168>

Qian, N., & Sejnowski, T. J. (1988). Predicting the secondary structure of globular proteins using neural network models. *Journal of molecular biology*, 202(4), 865–884. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(88\)90564-5](https://doi.org/10.1016/0022-2836(88)90564-5)

Rajput, A., Thakur, A., Mukhopadhyay, A., Kamboj, S., Rastogi, A., Gautam, S., Jassal, H., & Kumar, M. (2021). Prediction of repurposed drugs for Coronaviruses using artificial intelligence and machine learning. *Computational and structural biotechnology journal*, 19, 3133–3148.
<https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.05.037>

Reed, G., Jewett, P. H., Thompson, J., Tollefson, S., & Wright, P. F. (1997). Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children < 5 years old. *The Journal of infectious diseases*, 175(4), 807–813. <https://doi.org/10.1086/513975>

Renganathan V. (2019). Overview of artificial neural network models in the biomedical domain. *Bratislavske lekarske listy*, 120(7), 536–540.
https://doi.org/10.4149/BLL_2019_087

Sanseau, P., Agarwal, P., Barnes, M. R., Pastinen, T., Richards, J. B., Cardon, L. R., & Mooser, V. (2012). Use of genome-wide association studies for drug repositioning. *Nature biotechnology*, 30(4), 317–320.
<https://doi.org/10.1038/nbt.2151>

Sawicki, S. G., Sawicki, D. L., & Siddell, S. G. (2007). A contemporary view of coronavirus transcription. *Journal of virology*, 81(1), 20–29.
<https://doi.org/10.1128/JVI.01358-06>

Scudellari M. (2021). How the coronavirus infects cells - and why Delta is so dangerous. *Nature*, 595(7869), 640–644. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02039-y>

Senior, A. W., Evans, R., Jumper, J., Kirkpatrick, J., Sifre, L., Green, T., Qin, C., ... Hassabis, D. (2020). Improved protein structure prediction using potentials from deep learning. *Nature*, 577(7792), 706–710. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1923-7>

Stahl, M., & Rarey, M. (2001). Detailed analysis of scoring functions for virtual screening. *Journal of medicinal chemistry*, 44(7), 1035–1042.
<https://doi.org/10.1021/jm0003992>

Stephenson, I., and Zambon, M. (2002). The epidemiology of influenza. *Occupational medicine (Oxford, England)*, 52(5), 241–247.
<https://doi.org/10.1093/occmed/52.5.241>

Süzergöz F. (2016). Virüslerin Hücreye Giriş ve Hücre İçi İşleniş Mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri J Immun Allergy*, 9(3):27-32.

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Covid-19 Bilim Kurulu Çalışması Rehberi. https://www.tahud.org.tr/file/4f42cbfd-bbd9-4bf4-91b0-29698f53f198/COVID-19_Rehberi.pdf Erişim Tarihi: 09.11.2020

Tuekprakhon, A., Nutalai, R., Dijokaite-Guraliuc, A., Zhou, D., Ginn, H. M., Selvaraj, M., Liu, C., ... Screaton, G. R. (2022). Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell*, 185(14), 2422–2433.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.005>

Turner, R. B., Couch, R. B. (2007). Rhinoviruses. In: Knipe D, Howley PM Eds., *Fields-Virology*. London: Lippincott Williams and Wilkins; pp. 895-909.

Van IJzendoorn, D., Szuhai, K., Briare-de Bruijn, I. H., Kostine, M., Kuijjer, M. L., & Bovée, J. (2019). Machine learning analysis of gene expression data reveals novel diagnostic and prognostic biomarkers and identifies therapeutic targets for soft tissue sarcomas. *PLoS computational biology*, 15(2), e1006826. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006826>

Vogt, M., & Bajorath, J. (2017). Modeling Tanimoto Similarity Value Distributions and Predicting Search Results. *Molecular informatics*, 36(7), 10.1002/minf.201600131. <https://doi.org/10.1002/minf.201600131>

Wagner, A., Cohen, N., Kelder, T., Amit, U., Liebman, E., Steinberg, D. M., Radonjic, M., & Rupp, E. (2015). Drugs that reverse disease transcriptomic signatures are more effective in a mouse model of dyslipidemia. *Molecular systems biology*, 11(3), 791. <https://doi.org/10.15252/msb.20145486>

Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., ... Xiao. (2020a). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*, 30(3), 269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>

Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., Fu, S., ... Wang. (2020b). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)*, 395(10236), 1569–1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)

Waye, M. M. Y., Sing, C. W. (2010). Anti-Viral Drugs for Human Adenoviruses. *Pharmaceuticals (Basel)*. 3(10):3343–54.

Williams, J. V., Harris, P. A., Tollefson, S. J., Halburnt-Rush, L. L., Pingsterhaus, J. M., Edwards, K. M., Wright, P. F., & Crowe, J. E., Jr (2004). Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *The New England journal of medicine*, 350(5), 443–450. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa025472>

World Health Organization. ‘‘WHO Coronavirüs (Covid-19) dashborad’’. <https://covid19.who.int/> Son erişim tarihi: 04.07.2022

Wright, P. F, Neumann, G, Kawaoka, Y. (2007). Orthomyxoviruses. In: Knippe DE, Howley M, Eds., Fields Virology. ABD; Lippincott Williams and Wilkins; 2007. pp. 1691-174

Wright, P. F. and Webster, R.G. (2001). Orthomyxoviruses. In: Fields, B.N. and Knipe, D.M. Eds., Fields Virology, 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1533-1579.

Wu Y. (2020). Compensation of ACE2 Function for Possible Clinical Management of 2019-nCoV-Induced Acute Lung Injury. *Virologica Sinica*, 35(3), 256–258. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00205-6>

Xu, Z., Wang, S., Zhu, F., & Huang, J. (2017). Seq2seq Fingerprint: An Unsupervised Deep Molecular Embedding for Drug Discovery. *Proceedings of the 8th ACM International Conference on Bioinformatics, Computational Biology, and Health Informatics*

Xu, Z., Yang, L., Zhang, X., Zhang, Q., Yang, Z., Liu, Y., Wei, S., & Liu, W. (2020). Discovery of Potential Flavonoid Inhibitors Against COVID-19 3CL Proteinase Based on Virtual Screening Strategy. *Frontiers in molecular biosciences*, 7, 556481. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.556481>

Yang, T. Y., Lu, C. Y., Kao, C. L., Chen, R. T., Ho, Y. H., Yang, S. C., Lee, P. I., Chen, J. M., Lee, C. Y., and Huang, L. M. (2003). Clinical manifestations of parainfluenza infection in children. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 36(4), 270–274.

Yang, Z., Lasker, K., Schneidman-Duhovny, D., Webb, B., Huang, C. C., Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Meng, E. C., Sali, A., & Ferrin, T. E. (2012). UCSF Chimera, MODELLER, and IMP: an integrated modeling system. *Journal of structural biology*, 179(3), 269–278. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2011.09.006>

Yücel, B., Görmez, A. A., (2019). Sars-Corona virüsüne genel bakış. *Türkiye Teknoloji ve Uygulamalı Bilimler Dergisi*. 2(1): 32-39

Zhou, Y., Yang, Y., Huang, J., Jiang, S., & Du, L. (2019). Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. *Viruses*, 11(1), 60. <https://doi.org/10.3390/v11010060>

Zhu H. (2020). Big Data and Artificial Intelligence Modeling for Drug Discovery. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 60, 573–589. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023324>

Zumla, A., Chan, J. F., Azhar, E. I., Hui, D. S., and Yuen, K. Y. 2016. “Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options”, *Nature reviews. Drug discovery*, 15(5), 327–347. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.37>

7. ÖZGEÇMİŞ



8. İNTİHAL RAPORU

2019-nCoV VİRÜSÜNE KARŞI ETKİLİ OLABİLECEK
MOLEKÜLLERİN İLAÇ YENİDEN YAPILANDIRMA VE MAKİNE
ÖĞRENİM YAKLAŞIM YÖNTEMLERİ İLE SAPTANMASI

ORJİNALLIK RAPORU

% 7		% 6	% 5	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ		İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLARI

1	link.springer.com İnternet Kaynağı	% 3
2	pubannotation.org İnternet Kaynağı	% 1
3	www.nature.com İnternet Kaynağı	<% 1
4	www.mdpi.com İnternet Kaynağı	<% 1
5	Chinmayee Choudhury, N. Arul Murugan, U. Deva Priyakumar. "Structure-based drug repurposing: Traditional and advanced AI/ML-aided methods", Drug Discovery Today, 2022 Yayın	<% 1
6	www.lexpera.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	Guangdi Li, Xixi Jing, Pan Zhang, Erik De Clercq. "Antiviral Classification", Encyclopedia of Virology	<% 1