

**SARS-COV-2 3-CLpro, RdRp, PLpro VE Spike PROTEİNLERİNE
KARŞI SANAL TARAMA
YAKLAŞIMLARIYLA İLAÇ ADAYLARININ BELİRLENMESİ:
MOLEKÜLER YERLEŞTİRME VE
MOLEKÜLER DİNAMİK ÇALIŞMALARI**

ALEV ARSLANTÜRK BİNGÜL

HAZİRAN 2025

DİYARBAKIR

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SARS-COV-2 3-CLpro, RdRp, PLpro VE Spike PROTEİNLERİNE
KARŞI SANAL TARAMA
YAKLAŞIMLARIYLA İLAÇ ADAYLARININ BELİRLENMESİ:
MOLEKÜLER YERLEŞTİRME VE
MOLEKÜLER DİNAMİK ÇALIŞMALARI**

ALEV ARSLANTÜRK BİNGÜL

DİCLE ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM-ÖĞRETİM VE SINAV
YÖNETMELİĞİNİN BİR PARÇASI OLARAK
KİMYA ANA BİLİM DALINDA
DOKTORA TEZİ
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

HAZİRAN 2025

DİYARBAKIR

**SARS-COV-2 3-CLpro, RdRp, PLpro VE Spike PROTEİNLERİNE KARŞI
SANAL TARAMA YAKLAŞIMLARIYLA İLAÇ ADAYLARININ
BELİRLENMESİ: MOLEKÜLER YERLEŞTİRME VE MOLEKÜLER
DİNAMİK ÇALIŞMALARI**

Alev ARSLANTÜRK BİNGÜL tarafından Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin bir parçası olarak hazırlanan bu çalışma, aşağıda bilgileri yazılı jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek **Kimya Ana Bilim Dalı**'nda **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Neslihan DALKILIÇ
Müdür, Fen Bilimleri Enstitüsü

Prof. Dr. Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU
Danışman Müdür, Kimya Bölümü
Dicle Üniversitesi

Sınav Jürisi:

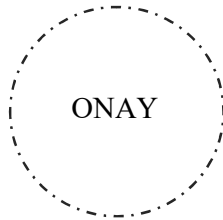
Prof. Dr. Vildan GÜRSOY(*)
Kimya Bölümü, Hacettepe Üniversitesi

Prof. Dr. Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU(**)
Kimya Bölümü, Dicle Üniversitesi

Prof. Dr. Nadir DEMİREL
Kimya Bölümü, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Prof. Dr. Yılmaz TURGUT
Kimya Bölümü, Dicle Üniversitesi

Prof. Dr. Şafak Özhan KOCAKAYA
Kimya Bölümü, Dicle Üniversitesi



Savunma Tarihi: 16/06/2025

(*) Jüri Başkanı.
(**)Tez Danışmanı



Babama...

Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tez çalışmasında yer alan tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu beyan ederim. Ayrıca, bahse konu bu kural ve ilkelerin gerektirdiği üzere, bu çalışmada özgün olmayan tüm bilimsel içerikleri kurallara uygun biçimde alıntılıyıp kaynak gösterdiğimi beyan ederim. Beyanımınla çelişen herhangi bir delil bulunduğu takdirde tüm sorumluluğu üstleneceğimi kabul ederim.

Ad, Soyad: Alev ARSLANTÜRK BİNGÜL

İmza:

TEŞEKKÜR

Öncelikle danışmanım Prof. Dr. Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU'na çalışmanın daha fikir aşamasından, son aşama olan tezin hazırlanmasına kadar geçen sürecin her aşamasında gösterdikleri destek ve sabırdan dolayı teşekkür ederim. Jüri üyelerime de bu tezin daha nitelikli bir hale gelmesi için yaptıkları eleştiri ve önerileri için teşekkür ederim.

Tez İzleme Komisyonunun üyeleri olan sayın Prof. Dr. Vildan GÜRSOY ve Prof. Dr. Şafak Özhan KOCAKAYA 'ya, tez süresince bana yardımcı olan Doç. Dr. Selami ERCAN'a

Bu tez çalışmasını 2211-C Yurtiçi Öncelikli Alanlar Doktora Burs Program ile destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na çok teşekkür ederim. Ayrıca, moleküler yerleştirme süreci boyunca TRUBA kaynaklarının kullanımına olanak sağladığı için TÜBİTAK ULAKBİM Yüksek Başarımlı ve Grid Hesaplama Merkezi'ne teşekkürü borç bilirim.

Beni doktora çalışmam boyunca destekleyen aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ.....	xv
EKLER LİSTESİ	xvi
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xvii
ÖZET.....	xx
ABSTRACT.....	xxi
1. GİRİŞ	1
1.1 Nedir Bu Koronavirüsler?	2
1.1.1 Koronavirüslerin taksonomisi ve genel özellikleri	2
1.1.2 Koronavirüslerin genetik yapısı ve replikasyon mekanizması.....	2
1.1.3 Koronavirüslerin konakçı aralığı ve evrimi	3
1.1.4 İnsanları enfekte eden koronavirüsler (HCoV'ler)	4
1.2 3-CLpro (Main Protease)	5
1.2.1 3-CLpro genel yapısı.....	5
1.2.2 Dimerizasyon ve 3CLpro aktivitesindeki rolü	8
1.2.3 Katalitik süreç	8
1.2.4 SARS-Coronavirus-2 3CLpro'nun deneysel olarak belirlenmiş üç boyutlu (3D) yapıları.....	10
1.2.5 3CLpro inhibitör türleri.....	11
1.2.6 3CLpro ve inhibitörler arasındaki anahtar etkileşimler	12
1.3 RNA'ya Bağımlı RNA Polimeraz (RdRp): Yapısı ve Fonksiyonel Özellikleri.....	12
1.3.1 RdRp'nin konformasyonel dinamiği ve yardımcı faktörlerle etkileşimi.....	14

1.4	Papain-Benzeri Proteaz (PLpro)	16
1.4.1	BL2-Oluk bölgesinin keşfi ve önemi	17
1.5	Spike (S) Proteinini	17
1.5.1	Spike (S) proteininin viral enfeksiyondaki rolü	19
1.5.2	SARS-CoV-2 Spike reseptör bağlayıcı domain (RBD) ile ACE2 arasındaki yapısal etkileşim	20
1.5.3	Spike proteini ve reseptör bağlanma domeninin (RBD) yapısal özellikleri ile ACE2 etkileşimi	21
1.6	Hesaplamalı Kimya	22
1.6.1	Hesaplamalı ilaç tasarımı (Computational aided drug design CADD)	23
1.6.2	Kantitatif yapı-aktivite ilişkisi (QSAR)	23
1.6.3	İlaç tasarımında kullanılan bilgisayar destekli programlar	24
1.6.4	AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement) programı	26
1.6.5	AmberTools iş akışı: Hazırlık, simülasyon ve analiz	28
1.6.6	Çalışmamızda kullandığımız analiz araçları	30
1.7	İlaç Tarama Süreçlerinde Kullanılan Bileşik Kütüphaneleri	31
1.8	ZINC Veritabanı ve Ligand Keşfindeki Rolü	32
1.9	Sanal Tarama ve İlaç Benzerliği Analizleri: Hesaplamalı Yaklaşımlar ve Önemi	33
1.10	ADME(T) Kavramının Tarihsel Gelişimi ve Farmakokinetikteki Önemi	34
1.10.1	SwissADME'nin sanal tarama ve ADME-T değerlendirmelerinde kullanımı	35
2.	ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	38
2.1	SARS-CoV-2 3CL-pro İçin Literatürde Bulunan Çalışmalar	38
2.2	SARS-CoV-2 RNA-bağımlı RNA Polimeraz (RdRp) İçin Literatürde Bulunan Çalışmalar	41

2.3	SARS-CoV-2 Papain-benzeri Proteaz (PLpro) İçin Literatürde Bulunan Çalışmalar	44
2.4	SARS-CoV-2 Spike protein İçin Literatürde Bulunan Çalışmalar	46
2.5	SARS-CoV-2 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	47
3.	MALZEME VE YÖNTEM	49
3.1	Ligand Kütüphane Dizaynı ve Moleküler Yerleştirme Çalışmaları	49
3.2	Reseptörlerin Yerleştirme İşlemleri için Hazırlanması ve Validasyon.....	49
3.3	Minimizasyon Prosedürü	50
3.4	MM-PB(GB)/SA Hesaplamaları.....	51
3.5	Emilim, Dağılım, Metabolizma, Atılım ve Toksisite (ADMET) Tahmini	52
4.	BULGULAR VE TARTIŞMA	53
4.1	SARS-COV-2 3CLpro (Main Protease) İçin Yeni İnhibitörlerin Dizaynı.	53
4.1.1	Moleküler yerleştirme çalışmaları.....	53
4.1.2	Moleküler dinamik simülasyonlar	63
4.2	SARS-CoV-2 RNA-bağımlı RNA Polimeraz (RdRp) İçin Yeni İnhibitörlerin Tasarımı: Bir Sanal Tarama ve Moleküler Yerleştirme Çalışması..	70
4.2.1	Moleküler yerleştirme çalışmaları.....	70
4.2.2	Moleküler yerleştirme çalışmaları.....	73
4.2.3	Moleküler dinamik simülasyonlar	83
4.3	SARS-CoV-2 Papain-benzeri Proteaz (PLpro) İçin Yeni İnhibitörlerin Tasarımı: Bir Sanal Tarama ve Moleküler Yerleştirme Çalışması	85
4.3.1	Moleküler yerleştirme çalışmaları.....	85
4.3.2	Ligandların ADME özelliklerine dayalı tartışma.....	99
4.4	SARS-CoV-2 Spike Proteini İçin Yeni İnhibitörlerin Keşfi: Sanal Taramaya Dayalı Moleküler Yerleştirme Çalışması.....	102
4.4.1	Moleküler yerleştirme çalışmaları.....	102
4.4.2	Ligandların ADME özelliklerine dayalı tartışma.....	117

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	120
5.1 Sonuçlar.....	120
5.1.1 3-CLpro	120
5.1.2 RdRp	120
5.1.3 PLpro.....	121
5.1.4 Spike.....	122
5.2 Öneriler	123
5.2.1 3CLpro	123
5.2.2 RdRp	123
5.2.3 PLpro.....	124
5.2.4 Spike.....	125
KAYNAKLAR	126
EKLER.....	153
ÖZGEÇMİŞ	233

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1 3CLpro) yapısı (6LU7 pdb): Katalitik merkez, 10-99 amino asitlerinden oluşan I.ve II Bölgeleri derin bir yarık oluşturuyor (açık mavi); burada kırmızı işaretli amino asitler His41 (Bölge I) ve Cys145 (Bölge II) amino asitlerini gösteriyor. 100-182 amino asitleri Bölge III (mavi) ve 103-306 amino asitleri Bölge III (pembe)göstermektedir (Jin vd., 2020).	6
Şekil 1.2 SARS-CoV-2 Spike protein şematik yapısı (Huang vd., 2020)	19
Şekil 4.1 Eş-kristalize ligandın (açık mavi) Dock 6.7 tarafından üretilen bağlanma durumu (mercan rengi) ile üst üste bindirilmiş yapısı (1.139 Å RMSD).	53
Şekil 4.2 (a) N3 ligandının 3CLpro enziminin bağlanma bölgesindeki bağlanma deseni. Ligandın karbon atomları mercan (coral) rengiyle, amino asitlerin karbon atomları ise zeytin (olive) rengiyle gösterilmiştir. (b) En düşük potansiyel enerjiye sahip yapıya karşılık gelen, MD simülasyonu yörüngelerinden alınan bir anlık görüntü. (c) Moleküler bağlanma çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu hidrojen bağlarının 3D temsili.	56
Şekil 4.3 (a) 3-Hit001 ligandının 3CLpro enziminin bağlanma bölgesindeki bağlanma deseni. Ligandın karbon atomları koyu kırmızı rengiyle, amino asitlerin karbon atomları ise zeytin (olive) rengiyle gösterilmiştir. (b) En düşük potansiyel enerjiye sahip yapıya karşılık gelen, MD simülasyonu yörüngelerinden alınan bir anlık görüntü. (c) Moleküler bağlanma çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu hidrojen bağlarının 3D temsili. Ligandın yapısı	58
Şekil 4.4 (a) 3-hit002 ligandının 3CLpro enziminin bağlanma bölgesindeki bağlanma deseni. Ligandın karbon atomları sarı yeşil arası bir renk ile, amino asitlerin karbon atomları ise zeytin (olive) rengiyle gösterilmiştir. (b) En düşük potansiyel enerjiye sahip yapıya karşılık gelen, MD simülasyonu yörüngelerinden alınan bir anlık görüntü. (c) Moleküler bağlanma çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu hidrojen bağlarının 3D temsili. Ligandın yapısı	60
Şekil 4.5 (a) 3-hit003 ligandının 3CLpro enziminin bağlanma bölgesindeki bağlanma deseni. Ligandın karbon atomları turuncu renk ile, amino asitlerin karbon atomları ise zeytin (olive) rengiyle gösterilmiştir. (b) En düşük potansiyel enerjiye sahip yapıya karşılık gelen, MD simülasyonu yörüngelerinden alınan bir anlık görüntü. (c) Moleküler bağlanma çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu hidrojen bağlarının 3D temsili. Ligand yapısı	62

Şekil 4.6 Komplekslerin moleküler dinamik simülasyonlarından zamana bağlı olarak elde edilen PTP1B dinamik yapılarının kök ortalama kare sapma (RMSD) grafikleri. 3-hit004'ün yüksek dalgalanmaları, enzimin ilk on kalıntısının (kırmızı olarak gösterilmiştir) ve Domain (Bölge) III'ün amino asitlerinin (morumsu kırmızı olarak gösterilmiştir) hareketliliğine atfedilmiştir (a). Çalışılan ligandlarla kompleks içindeki 3CLpro amino asitlerinin zamana bağlı protein kök ortalama kare dalgalanması (RMSF) grafikleri (b). Ligand-enzim komplekslerinin dönme yarıçapı (c) ve çözücüye erişilebilir yüzey alanı (d) grafikleri. Netlik sağlamak için, SASA değerleri 10^{-3} ile çarpılmıştır.	65
Şekil 4.7 Amino asitlerin N3 ve 3-hit001-004 ligandlarının bağlanma serbest enerjisi değerlerine belirgin katkıları (-1'den küçük veya eşit katkılar verilmiştir).....	66
Şekil 4.8 Amino asitlerin 3-hit005-009 ligandlarının bağlanma serbest enerjisi değerlerine belirgin katkıları (-1'den küçük veya eşit katkılar verilmiştir).....	67
Şekil 4.9 PDB ID =6NUR (www.rcsb.org/structure/6nur) : zincir A-pembe, zincir B-deniz mavisi, zincir C-cam göbeği ve zincir D-mor. Zn atomları-turuncu olarak gösterilmiştir.	71
Şekil 4.10 RdRp,PDB kod:6NUR yapısında stabilizasyonu sağlayan Zn atomlarının yerleşimi gösterilmiştir.....	72
Şekil 4.11 R-Hit001 ligandının yapısı (yukarıda). 6NUR proteinin bağlanma bölgesindeki bağlanma duruşu (solda). Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu bağların 2D temsili (sağda)	74
Şekil 4.12 R-Hit002 ligandının yapısı (yukarıda). 6NUR proteinin bağlanma bölgesindeki bağlanma duruşu (solda). Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu bağların 2D temsili (sağda)	75
Şekil 4.13 R-Hit003 ligandının yapısı (yukarıda). 6NUR proteinin bağlanma bölgesindeki bağlanma duruşu (solda). Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu bağların 2D temsili (sağda)	76
Şekil 4.14 R-Hit004 ligandının yapısı (yukarıda). 6NUR proteinin bağlanma bölgesindeki bağlanma duruşu (solda). Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu bağların 2D temsili (sağda)	77
Şekil 4.15 R-Hit005 ligandının yapısı (yukarıda). 6NUR proteinin bağlanma bölgesindeki bağlanma duruşu (solda). Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu bağların 2D temsili (sağda)	78

Şekil 4.16 R-Hit006 ligandının yapısı (yukarıda). 6NUR proteinin bağlanma bölgesindeki bağlanma duruşu (solda). Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu bağların 2D temsili (sağda).....	79
Şekil 4.17 R-Hit007 ligandının yapısı (yukarıda). 6NUR proteinin bağlanma bölgesindeki bağlanma duruşu (solda). Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu bağların 2D temsili (sağda).....	80
Şekil 4.18 R-Hit008 ligandının yapısı (yukarıda). 6NUR proteinin bağlanma bölgesindeki bağlanma duruşu (solda). Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu bağların 2D temsili (sağda).....	81
Şekil 4.19 R-Hit009 ligandının yapısı (yukarıda). 6NUR proteinin bağlanma bölgesindeki bağlanma duruşu (solda). Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu bağların 2D temsili (sağda).....	82
Şekil 4.20 R-Hit010 ligandının yapısı (yukarıda). 6NUR proteinin bağlanma bölgesindeki bağlanma duruşu (solda). Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu bağların 2D temsili (sağda).....	83
Şekil 4.21 Komplekslerin moleküler dinamik simülasyonlarından zamana bağlı olarak elde edilen PTP1B dinamik yapılarının kök ortalama kare sapma (RMSD) grafikleri.	84
Şekil 4.22 a) Eş-kristalize ligandın (Y97) yapısı b) Y97'nin (mavi), yeniden yerleştirme sonucu elde edilen konformasyon ile üst üste bindirilmiş yapısı; RMSD değeri 1.383 Å'dır. c) Y97'nin bağlanma bölgesine bağlanma şeklini gösteren 2D yapısı.	86
Şekil 4.23 Ligand P-hit001'in (ZINC000245190521) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları	89
Şekil 4.24 Ligand P-hit002'nin (ZINC000002293558) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları.	90
Şekil 4.25 Ligand P-hit003'ün (ZINC000002039213) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları.	91
Şekil 4.26 Ligand P-hit004'ün (ZINC8217540) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. P-hit004'ün yapısı (altta)	92

Şekil 4.27 Ligand P-hit005`in (ZINC255997925) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. P-hit005`in yapısı (altta)	93
Şekil 4.28 Ligand P-hit006`nın (ZINC473243891) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. P-hit006`nın yapısı (altta)	94
Şekil 4.29 Ligand P-hit007`nin (ZINC96905512) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. P-hit007`nin yapısı (altta)	95
Şekil 4.30 Ligand P-hit008`in (ZINC169730837) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. P-hit008`in yapısı (altta)	96
Şekil 4.31 Ligand P-hit009`un (ZINC79209852) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. P-hit009`un yapısı (altta)	97
Şekil 4.32 Ligand P-hit010`un (ZINC257373204) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. P-hit010`un yapısı (altta)	98
Şekil 4.33 Ligand P-hit011`in (ZINC49777012) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. HIT11`in yapısı (altta)	99
Şekil 4.34 Biliverdin bileşiğinin yapısı (solda) 1.963 Å RMSD değerine sahip Dock 6.7 (turkuaz) tarafından üretilen yerleştirme pozisyonuyla birlikte Biliverdin ligandın (pembe) üst üste çakıştırılmış yapısı (sağda)	102
Şekil 4.35 Biliverdin bileşiğinin yapısı (yukarıda) Biliverdin`in bağlanma bölgesine bağlanma şeklini gösteren 3D yapısı (solda). Biliverdin`in bağlanma bölgesine bağlanma şeklini gösteren 2D yapısı (sağda).	105
Şekil 4.36 Ligand S-hit001`in (ZINC72266997) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)	106
Şekil 4.37 Ligand S-hit002`nin (ZINC28814952) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)	107

Şekil 4.38 Ligand S-hit003`ün (ZINC000027850796) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)	108
Şekil 4.39 Ligand S-hit004`ün (ZINC000096938342) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)	109
Şekil 4.40 Ligand S-hit005`in (ZINC000095594836) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)	110
Şekil 4.41 Ligand S-hit006`nın (ZINC000096937961) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)	111
Şekil 4.42 Ligand S-hit007`nin (ZINC000095536749) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)	112
Şekil 4.43 Ligand S-hit008`in (ZINC000049889219) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)	113
Şekil 4.44 Ligand S-hit009`un (ZINC000521825126) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)	114
Şekil 4.45 Ligand S-hit010`un (ZINC000068150640) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)	115
Şekil 4.46 Ligand S-hit011`in (ZINC000096937966) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)	116
Şekil 4.47 Ligand S-hit012`nin (ZINC000473243891) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)	117

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.1 İlaç tasarımında görev alan önemli amino asit amino asitleri.	10
Tablo 4.1 Moleküler yerleştirme çalışmalarından elde edilen 3CLpro (ana proteaz) yerleşme bölgesindeki en iyi dokuz ligandın yerleşme skorları	54
Tablo 4.2 MD simülasyonu sırasında N3 ligandının 3CLpro kalıntı atomları ile oluşturduğu hidrojen bağlarının doluluk oranları (simülasyon süresinin %5'inden daha uzun ömürlü olan bağlar):	56
Tablo 4.3 MD simülasyonu sırasında 3-hit001 ligandının 3CLpro kalıntı atomları ile oluşturduğu hidrojen bağlarının doluluk oranları (simülasyon süresinin %5'inden daha uzun ömürlü olan bağlar):	58
Tablo 4.4 MD simülasyonu sırasında 3-hit002 ligandının 3CLpro kalıntı atomları ile oluşturduğu hidrojen bağlarının doluluk oranları (simülasyon süresinin %5'inden daha uzun ömürlü olan bağlar):	60
Tablo 4.5 MD simülasyonu sırasında 3-hit003 ligandının 3CLpro kalıntı atomları ile oluşturduğu hidrojen bağlarının doluluk oranları (simülasyon süresinin %5'inden daha uzun ömürlü olan bağlar):	62
Tablo 4.6 3CLpro ana proteazı arasındaki ligandların toplam enerjisini gösteren ayrı enerji katkıları ve bağlanma serbest enerjileri	68
Tablo 4.7 SwissADME'den elde edilen ligandların fizikokimyasal özellikleri	69
Tablo 4.8 SwissADME'den elde edilen ligandların öngörülen özellikleri.....	69
Tablo 4.9 Moleküler yerleştirme çalışmalarından elde edilen RdRp yerleşme bölgesindeki en iyi on ligandın yerleşme skorları	72
Tablo 4.10 RdRp ile ligandların enerji bileşenleri ve bağlanma serbest enerjileri	85
Tablo 4.11 Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda, PLpro bağlanma bölgesine en iyi şekilde yerleşen on bir ligandın yerleştirme skorları.	87
Tablo 4.12 SwissADME'den elde edilen ligandların fizikokimyasal özellikleri	99
Tablo 4.13 Ligandların öngörülen ADME özellikleri.....	101
Tablo 4.14 Moleküler yerleştirme çalışmalarından elde edilen Spike Potein'in bağlanma bölgesindeki ligandların skorları	103
Tablo 4.15 SwissADME'den elde edilen ligandların fizikokimyasal özellikleri	118
Tablo 4.16 Ligandların öngörülen ADME özellikleri.....	118

EKLER LİSTESİ

Ek 1: 3-CLpro 3-Hit004-009 Moleküler Yerleştirme çalışmaları sonucu elde edilen amino asit etkileşimleri	151
Ek 2: Hedef proteinler için belirlenen en iyi bağlanma skoruna (kcal/mol) sahip ilk 100 bileşiğin ZINC15 ID'leri	157
Ek 3: Ligand-kalıntı atomlarının etkileşme mesafeleri ve etkileşim türleri.....	161
Ek 4: 3-Clpro MD Simülasyonları sonrası oluşan aminoasit etkileşimleri.....	184



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Kısaltma	Açıklama
SARS-CoV-2	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2
WHO	(World Health Organisation) Dünya Sağlık Örgütü
RdRp	RNA bağımlı RNA polimeraz
MERS-CoV	Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
PLpro	<i>Papain-like protease</i> Papain-benzeri proteaz
3CLpro	3-Chymotrypsin-like Protease
PDB	Protein veri bankasında
RDV	Remdesivir
Ala	Alanine
Arg	Arginine
Asn	Asparagine
Asp	Aspartic acid
Cys	Cysteine
Glu	Glutamic acid
Gln	Glutamine
Gly	Glycine
His	Histidine
Ile	Isoleucine
Leu	Leucine
Lys	Lysine
Met	Methionine
Phe	Phenylalanine
Pro	Proline
Ser	Serine
Thr	Threonine
Trp	Tryptophan

Tyr	Tyrosine
Val	Valine
NSP	Yapısal olmayan proteinleri
Ub	Ubiquitin
ISG15	İnterferonla indüklenen gen
TM	Transmembran
FP	Füzyon Peptidi
RBD	Reseptör Bağlayıcı Alan
TMPRSS2	Transmembrane Protease, Serine 2
ACE2	Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
RBM	(Receptor Binding Motif)
CADD	Computer-Aided Drug Design
SBDD	Structure-Based Drug Desig
LBDD	Ligand-Based Drug Design
QSAR	Kantitatif yapı-aktivite ilişkisi
QSPR	Niceliksel yapı-özellik ilişkisi
QSTR	Niceliksel yapı-toksosite ilişkisi
GOLD	Genetic Optimization for Ligand Docking
MOE	Molecular Operating Environment
AMBER	Assisted Model Building with Energy Refinement)
ADMET	Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon, Toksisite
AFF2	General AMBER Force Field 2
PMF	Potential of mean force
MM/GBSA	Generalized Born Surface Area
LEaP	Load, Edit and Print
MM/PBSA	Molecular Mechanics/Poisson-Boltzmann Surface Area
HTS	Yüksek verimli tarama
GI	Gastrointestinal
BBB	Kan-beyin bariyer
MD	Moleküler dinamik

RMSD

Root Mean Square Deviation

RMSF

Root Mean Square Fluctuation

FDA

Food and Drug Administration

RTP

Remdesivir triphosphate

TRUBA

Türk Ulusal e-Bilim e-Altyapısı

SASA

Solvent Accessible Surface Area



ÖZET

SARS-COV-2 3-CLpro, RdRp, PLpro VE Spike PROTEİNLERİNE KARŞI SANAL TARAMA YAKLAŞIMLARIYLA İLAÇ ADAYLARININ BELİRLENMESİ: MOLEKÜLER YERLEŞTİRME VE MOLEKÜLER DİNAMİK ÇALIŞMALARI

ARSLANTÜRK BİNGÜL, Alev

Doktora, Kimya Bölümü

Danışman: Prof. Dr. Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU

Haziran 2025, 255 sayfa

COVID-19 pandemisinin ardından küresel insan hareketliliği normalleşmiş olsa da, hastalık yeni varyantların ortaya çıkması nedeniyle hâlâ önemli bir tehdit oluşturmaktadır ve bu durum, hastalığı ilaç geliştirme açısından önemli bir hedef haline getirmeye devam etmektedir. Hastalığın anlaşılması, etkili tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi ve nihayetinde ortadan kaldırılması amacıyla önemli çabalar sarf edilmiştir. Koronavirüslerin, bilinen tüm RNA virüsleri arasında en büyük genom boyutuna sahip olduğu gösterilmiştir; genomları, protein bir kılıf içerisinde yer alan tek sarmallı bir RNA ipliğinden oluşmaktadır.

Bu çalışmada, yeni potansiyel inhibitörlerin belirlenmesi amacıyla dört viral protein hedef olarak seçilmiştir. Ana proteaz (3CLpro), SARS-CoV-2'nin en kritik hedeflerinden biridir çünkü viral poliproteinlerin, viral replikasyon için gerekli olan yapısal olmayan proteinlere (NSP'ler) ayrıştırılması için gereklidir; bu nedenle, virüsün yaşam döngüsü açısından hayati bir öneme sahiptir. PLpro ise SARS-CoV-2'nin replikasyonu için gerekli olan başka bir enzimatik proteindir ve enfeksiyon sırasında virüsün konakçının doğal bağışıklık savunmasından kaçmasına yardımcı olması açısından önemli bir rol oynar. SARS-CoV-2 virüsünün yüzeyinde bulunan Spike (S) proteini, virüsün konak hücrelere bağlanmasını ve sonrasında hücre içerisine girişini sağlayan büyük ve karmaşık bir yapıdır. Bu hayati işlevi nedeniyle, yeni inhibitörlerin tasarlanmasında hedef protein olarak seçilmiştir. RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzimi ise viral replikasyon döngüsünde merkezi bir rol oynamaktadır. RdRp, viral genomun sentezinden sorumlu olduğundan, virüsün hayatta kalması ve çoğalması açısından kritik bir öneme sahiptir. Bu özellikler, RdRp'nin SARS-CoV-2 tedavisindeki vazgeçilmez rolünü açıkça ortaya koymaktadır.

Yukarıda belirtilen viral proteinleri hedef alan yeni inhibitör adaylarının belirlenmesinde sanal tarama, moleküler yerleştirme ve moleküler dinamik (MD) simülasyonları gibi çeşitli hesaplamalı yaklaşımlar bir arada kullanılmıştır. Özellikle 3CLpro (PDB: 6LU7) ve RdRp (PDB: 6NUR) enzimlerine yönelik olarak, ZINC15 veritabanından sırasıyla 756.958 ve 193.314 bileşik yapı-temelli sanal tarama ile taranmış; ardından moleküler yerleştirme, 100 nanosaniyelik MD simülasyonları ve bağlanma serbest enerjisi hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Buna ek olarak, PLpro (PDB: 7LOS) ve Spike proteini (PDB: 6M0J) için de sanal tarama çalışmaları ile yeni potansiyel inhibitör adayları belirlenmiştir. PLpro için 2 milyondan fazla ve Spike proteini için 717.652 bileşik, ZINC15 veri tabanından yapı-temelli sanal tarama ile taranmış ve ardından moleküler yerleştirme analizleri eş-kristalize ligand referans alınarak yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, Moleküler Yerleştirme, Sanal Tarama, Moleküler Dinamik Simülasyon, ZINC15

ABSTRACT

IDENTIFICATION OF DRUG CANDIDATES AGAINST SARS-COV-2 3-CLpro, RdRp, PLpro AND SPIKE PROTEINS BY VIRTUAL SCREENING APPROACHES: MOLECULAR DOCKING AND MOLECULAR DYNAMICS STUDIES

ARSLANTÜRK BİNGÜL, Alev

Doctorate of Philosophy in Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU

June 2025, 255 pages

Although global human mobility has normalized after the COVID-19 pandemic, the disease remains a major threat due to the emergence of new variants, keeping it a key target for drug development. Considerable efforts have been made to understand the disease, develop treatment options, and ultimately eradicate it. It has been shown that these viruses possess the largest genome size among all known RNA viruses, with their genome consisting of an RNA strand enclosed in a protein coat.

In our study, four protein-based enzymes were targeted for the identification of new potential inhibitors. The main protease (3CLpro) is one of the most pivotal targets of SARS-CoV-2, as it is required for the cleavage of viral polyproteins into nonstructural proteins (NSPs), which are essential for viral replication and thus critical to the virus's life cycle. PLpro is another enzymatic protein necessary for the replication process of SARS-CoV-2, and during viral infection, it plays a key role in helping the virus evade the host's innate immune defense. The Spike (S) protein, located on the surface of the SARS-CoV-2 virus, is a large and complex structure that plays a critical role in the virus's attachment to host cells and its subsequent entry. Due to this function, it has been selected as a target for the investigation of novel inhibitors. The RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) enzyme also plays a central role in the viral replication cycle. Since RdRp is responsible for replicating the viral genome, its function is vital for the virus's survival and proliferation. This clearly demonstrates the indispensable role of RdRp in the treatment of SARS-CoV-2.

This study utilizes a combination of various computational tools including virtual screening, molecular docking, and molecular dynamics (MD) simulations for the development of novel inhibitor candidates targeting the aforementioned biological macromolecules, namely the 3CLpro (PDB: 6LU7) and RdRp (PDB: 6NUR) enzymes. A total of 756,958 and 193,314 molecules from the ZINC15 database were screened against 3CLpro and RdRp, respectively, through structure-based virtual screening, followed by 100-nanosecond MD simulations, and binding free energy calculations. Additionally, new potential inhibitor candidates for PLpro (PDB: 7LOS) and the Spike protein (PDB: 6M0J) were subjected to virtual screening. Over 2 million molecules for PLpro and 717,652 molecules for the Spike protein from the ZINC15 database were screened using structure-based virtual screening approach, followed by molecular docking analyses based on the scores of the co-crystallized ligand.

Keywords: SARS-CoV-2, Molecular Docking, Virtual Screening, Molecular Dynamic Simulations, ZINC15

1. GİRİŞ

1918-1920 arasında ortaya çıkan ve bir influenza salgını olan İspanyol gribi 1918 yılında pik yaparak iki yıl içinde o sırada 2 milyardan az olan dünya nüfusunun yaklaşık 500 milyonunun hastalığa yakalanması ve 40 ila 70 milyon kişinin ölümü ile sonuçlanmıştı. Üzerinden 100 yıl geçmişken insanlık, başka bir pandemi ile karşı karşıya kalmıştır. İnsanlığın bu yüzyıl içerisinde katettiği yol düşünüldüğünde evlerimize kapanmak zorunda kaldığımız ve her şeyden korkar hale geldiğimiz gerçeği, aslında bu tip pandemilere ne kadar hazırlıksız ve bu süreçler için ne kadar bilgisiz olduğumuzu ortaya koymuştur. Bu noktada yapılması gereken, pandemileri kabullenip gelecek olan pandemiler için global olarak hazırlıklı olmak, plan yapmak ve daha çok çalışmak olmalıdır (Taubenberger, 2015.).

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan koronavirüs hastalığı (COVID-19), bir akciğer hastalığı salgınına neden olmuş ve o zamandan beri tüm dünyaya yayılmıştır (Zhu vd., 2020)] Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) nasıl ortaya çıktığını ve insan vücuduna nasıl girdiğini keşfetmek, daha sonra karşılaşılabileceğimiz salgınlar açısından şüphe götürmez bir önem taşımaktadır. Mevcut bilgiler iki çelişkili teori etrafında dönmektedir. İlki, laboratuvarlardan yapay olarak üretilmesi sonucu kaza eseri yayılma olasılığı ve ikincisi insanların zoonotik hastalıklarla teması senaryosudur. Salgının kaynağının belirlenmesi için daha fazla araştırmaya gerekliliğinin yanı sıra, COVID-19'un nasıl ortaya çıktığını anlamak, gelecekteki salgınları hafifletmeye yönelik küresel stratejiler geliştirmek açısından hayati öneme sahip olduğu anlaşılmaktadır (Andersen vd., 2020)

Koronavirüsler ilk olarak 1960'ların sonlarında tanımlanırken, enfeksiyonların insanlar arasında oldukça yaygın olduğu görülmüştür. Çoğunlukla hastalığın hafif semptomlara sahip olması geniş popülasyonda ve bilim dünyasında büyük ölçüde ihmal edilmesine neden olmuştur (Paules vd., 2020)]. Bugüne kadarki en yaygın koronavirüs Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde keşfedilen COVID-19 hastalığıdır. Hastalık, insandan insana bulaşan bir salgın sınıfıdır (Kumar vd., 2020),(Li vd., 2020), (Rosenthal vd., 2020). O zamandan bu yana, NL63-CoV, HKU1-CoV, MERS-CoV'u da içeren yeni CoV'ler sıklıkla tanımlanmasıyla beraber Aralık 2019'da, SARS-CoV-2 nin, SARS-CoV ve MERS-CoV gibi ölümcül (ancak aşırı derecede bulaşıcı olmayan)

bir virüs olduğu ve yüksek patolojik potansiyele sahip olduğu açıkça gösterilmiştir (Holmes vd., 2021; Koopmans, 2017; Y. Z. Zhang ve Holmes, 2020)

Virüsün yüksek bulaşıcılığı ve patojenitesi, salgının başlangıcında keşfedilmiş ve dünya çapında oldukça hızlı yayılım göstermiştir. Virüsün önlenmesine ilişkin kamuoyu farkındalığı ve durumun ciddiyetinin geç farkına varılmasının yanı sıra mutasyona uğrama yeteneği virüsün hızlı bir şekilde yayılımına fırsat sunmuştur (Davis vd., 2021; Hu vd., 2021) . Takip eden süreçte salgın Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 11 Mart 2020 itibari ile pandemi olarak ilan edilmiştir.

1.1 Nedir Bu Koronavirüsler?

1.1.1 Koronavirüslerin taksonomisi ve genel özellikleri

Koronavirüsler, Coronaviridae ailesine ait olup, bu aile Coronavirinae ve Torovirinae olmak üzere iki alt aile içermektedir. Coronaviridae ailesi, virion morfolojisi ve hücre içi tomurcuklanma bölgeleri açısından diğ er RNA virüslerinden farklı olduğu için ilk olarak 1968 yılında yeni bir virüs ailesi olarak kabul edilmiştir (Tyrell D.A.J, 1968). Bu sınıflandırma, daha sonra genomik ve moleküler çalışmalarla da desteklenmiştir. Torovirüsler ve koronavirüsler, 1993 yılında bu aile içinde ayrı cinsler olarak tanımlanmış ve bu sınıflandırma, moleküler biyoloji tekniklerinin gelişmesiyle daha da kesinleşmiştir (Schütze vd., 2006). Coronaviridae ailesinin üyeleri büyük, zarflı, tek sarmallı pozitif polariteli RNA virüsleridir (Weiss ve Leibowitz, 2011). Bu virüsler, ortalama 25 ila 32 kb arasında değ iş en genom büyüklüklerine sahip olup, bilinen en büyük RNA virüsleri arasında yer almaktadır (Woo vd., 2010). Coronaviridae ailesine ait virüslerin virion ç apı yaklaşık 118-136 nm arasında değ iş mektedir. Virionlar kabaca küresel yapıda olup, dış zarflarından 16 ± 21 nm kadar uzanan büyük S (Spike) glikoproteinleri ile karakterizedir (Perlman ve Netland, 2009). S proteini, hem konakçı hücre reseptörlerine bağlanmada hem de hücre membranlarıyla kaynaş mada önemli rol oynar ve enfeksiyon oluşturmada belirleyici faktörlerden biridir (F. Li, 2016).

1.1.2 Koronavirüslerin genetik yapısı ve replikasyon mekanizması

Tek sarmallı pozitif polariteli RNA'ya sahip olan koronavirüsler, replikasyon sırasında viral RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) kullanarak çoğ alırlar (Ziebuhr vd., 2000). Genomik RNA'nın 5' ucunda bir ş apka (cap structure) ve 3' ucunda poliadenilat (polyA) kuyruğu bulunur. Bu özellik, virüsün konakçı hücre translasyon sistemini

etkin bir şekilde kullanmasını sağlar (Brian ve Baric, 2005). Koronavirüslerin genomu, başlıca yapısal ve yardımcı proteinleri kodlayan genlerden oluşur. Orf1a ve Orf1b genleri, viral replikasyon ve transkripsiyon için gerekli replikaz poliproteinlerini kodlar. Yapısal proteinler arasında en iyi bilinenler şunlardır:

- S (Spike) Proteini: Konakçı hücre reseptörlerine bağlanmayı ve membran füzyonunu sağlar (F. Li, 2016).
- M (Membran) Proteini: Virüs zarfının şekillenmesini ve stabilitesini sağlar (Neuman vd., 2011).
- E (Zarf) Proteini: Virion oluşumunda rol alır ve iyon kanalı işlevi görebilir (Venkatagopalan vd., 2015).
- N (Nükleokapsid) Proteini: Viral RNA ile etkileşerek genom stabilitesini korur ve replikasyon sürecini düzenler (McBride vd., 2014).

Koronavirüsler, sitoplazmada replikasyon yapar ve enfekte hücrelerin endoplazmik retikulum ve Golgi komplekslerinde tomurcuklanarak yeni virionlarını oluştururlar (Masters, 2006).

1.1.3 Koronavirüslerin konakçı aralığı ve evrimi

Koronavirüsler, geniş bir konakçı yelpazesine sahiptir ve memeliler ile kuşlar arasında yaygın olarak bulunur (Woo vd., 2012). Koronavirüslerin evrimi, sık rekombinasyon olayları ve hızlı mutasyon oranları nedeniyle oldukça dinamiktir. Doğal rezervuarları genellikle yarasalar ve kemirgenler olup, aracı konaklar vasıtasıyla insanlara bulaşabilirler (Cui vd., 2019).

Virüslerin, zamanla insanlar arasında yayıldıkça, değişmesi ve evrimleşmesi olağandır. Bu değişiklikler daha önce tespit edilen bir virüsten önemli ölçüde farklılaştığında, bu yeni virüs tiplerine "varyant" adı verilir. Varyantları tanımlamak için, bilim insanları virüslerin genetik materyalini haritalandırır (dizileme olarak bilinir) ve daha sonra değişip değişmediklerini görmek için aralarındaki farkları ararlar. 2020'den beri COVID-19'a neden olan virüs olan SARS-CoV-2 küresel olarak yayılmaya ve aynı zamanda değişmeye devam etmektedir. Bu değişiklikler, dünyanın birçok ülkesinde varyantların tespit edilmesine yol açmıştır. Bu küresel SARS-CoV-2 salgınında, alfa, beta, gama, delta ve omikron olmak üzere temel olarak mutasyona uğramış beş tür ortaya çıkmıştır (Dhar vd., 2021; Gu vd., n.d.; Hart vd., 2022; Viana vd., 2022; Vöhringer vd., 2021). Temmuz 2020'de keşfedilen ilk spike proteini (S

proteini) mutasyonu D614G, dünyayı kasıp kavurmuş, iki ay sonra, Birleşik Krallık'ta varyant alfa suşu keşfedilmiştir (Davies vd., 2021; Hart vd., 2022)]. Beta varyantı Aralık 2020'de Güney Afrika'da keşfedilirken (Viana vd., 2022), gamma varyantı Ocak 2021'de Brezilya'da, delta varyantı ise Birleşik Krallık'ta Mart 2021'de keşfedilmiştir (Dhar vd., 2021; Vöhringer vd., 2021), ve Kasım 2021'de Botsvana'da omikron varyantı ortaya çıkmıştır (Gu vd., n.d.). Bu varyantlardan önce, D614G mutasyonu, Temmuz 2020 itibarıyla küresel yayılım göstererek SARS-CoV-2'nin bulaşıcılığını artıran ilk önemli spike proteini mutasyonu olarak tanımlanmıştır (Hart vd., 2022; Korber vd., 2020). 1 Nisan 2025 itibarıyla toplam 7.057.132 doğrulanmış COVID-19 kaynaklı ölüm bildirilmiştir. WHO Türkiye'de ise Kasım 2022 itibarıyla toplam 17.052.695 vaka ve 101.511 ölüm kaydedilmiştir. (<https://covid19.saglik.gov.tr/>, 2022).

1.1.4 İnsanları enfekte eden koronavirüsler (HCoV'ler)

Bugüne kadar insanları enfekte edebilen yedi koronavirüs (HCoV) tanımlanmıştır (Cui vd., 2019; Zhu vd., 2020):

1. HCoV-229E (Alphacoronavirus)
2. HCoV-NL63 (Alphacoronavirus)
3. HCoV-OC43 (Betacoronavirus)
4. HCoV-HKU1 (Betacoronavirus)
5. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü (SARS-CoV) (Betacoronavirus)
6. Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV) (Betacoronavirus)
7. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) (Betacoronavirus).

Bu virüslerden HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1, insanlarda yaygın olarak dolaşan ve genellikle hafif ila orta şiddette üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan endemik koronavirüslerdir (S. Su vd., 2016). Bu virüsler, mevsimsel grip benzeri semptomlar oluşturabilir ve özellikle bağışıklık sistemi zayıf bireylerde veya yaşlılarda daha ciddi komplikasyonlara yol açabilir (Collins ve Jeffery, 2007).

Yeni terapötik ajanların belirlenmesine yönelik küresel çabalar, genellikle ilaç yeniden konumlandırması (repurposing), sanal tarama ve *de novo* ilaç tasarımı gibi stratejiler etrafında şekillenmekte ve bu yaklaşımlar farklı başarı düzeyleri sergilemektedir. Viral replikasyon süreçleri ve konak hücreyle etkileşimlerin düzenlenmesi amacıyla, virüse ait tüm protein ve enzimlerin potansiyel terapötik hedefler olduğu kabul edilmektedir (Gil vd., 2020). Bununla birlikte, araştırma odakları genellikle dört ana viral hedef üzerinde yoğunlaşmaktadır:

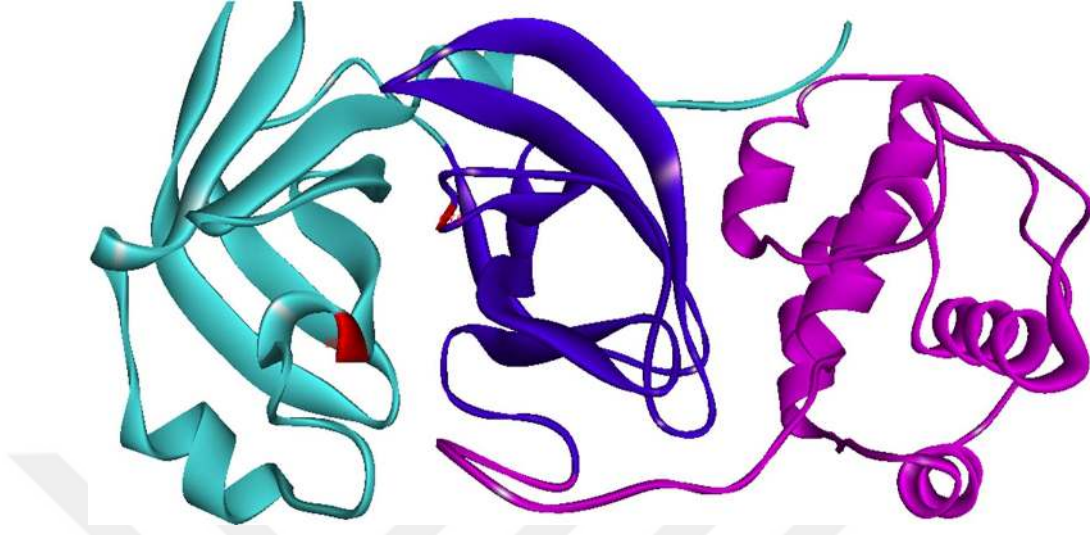
- Ana proteaz (*Main protease*, Mpro)
- Spike proteini (*S-protein*)
- Papain-benzeri proteaz (*Papain-like protease*, PLpro)
- RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (*RNA-dependent RNA polymerase*, RdRp)

1.2 3-CLpro (Main Protease)

Koronavirüslerin yaşam döngüsünde merkezi bir rol oynayan 3-Chymotrypsin-like Protease (3-Kimotripsin benzeri proteaz 3CLpro veya ana proteaz - Mpro), viral poliproteinlerin işlenmesinde kritik bir işleve sahiptir (Piplani vd., 2022; Wu vd., 2020). Bu proteaz, viral poliproteinleri keserek, replikasyon için gerekli olan yapısal olmayan proteinlerin (non-structural proteins, NSP'ler) serbest bırakılmasını sağlar. Özellikle, Mpro, NSP4'ten NSP16'ya kadar olan proteinlerin salınmasında rol oynar, bu da virüsün replikasyonu için esastır (Hou vd., 2023; Piplani vd., 2021). Mpro'nun benzersiz substrat tanıma özelliği, insan hücrel proteazlarıyla düşük homoloji göstermesi nedeniyle, inhibitörlerinin insan hücrelerinde minimal yan etkilere sahip olma potansiyelini artırır (Citarella vd., 2023). Bu durum, Mpro'yu antiviral ilaç geliştirme süreçlerinde cazip bir hedef haline getirmektedir.

1.2.1 3-CLpro genel yapısı

3-CLpro, aktif formunda homodimer (iki özdeş alt birimden oluşan bir yapı) olarak işlev görür (Amorim vd., 2024; Feng vd., 2022; Hameedi vd., 2022; Owen vd., 2021). Enzim üç ana bölgeden oluşur (Şekil 1.1):



Şekil 1. 1 3CLpro yapısı (6LU7 pdb): Katalitik merkez, 10-99 amino asitlerinden oluşan I.ve II Bölgeleri derin bir yarık oluşturuyor (açık mavi); burada kırmızı işaretli amino asitler His41 (Bölge I) ve Cys145 (Bölge II) amino asitlerini gösteriyor. 100-182 amino asitleri Bölge III (mavi) ve 103-306 amino asitleri Bölge III (pembe)göstermektedir (Jin vd., 2020).

Bölge (Domain) I (amino asitler 10–99), enzimin aktif bölgesinin bir kısmını oluşturan β -barrel (katlanma) modeline sahip bir yapıdır ve substrat bağlanma yarığında önemli bir rol oynar (Feng vd., 2022; Owen vd., 2021). His41-Cys145 katalitik dyadı (ikilisi), Domain I ve Domain II arasındaki arayüzde bulunur ve viral poliproteininin spesifik bölgelerden kesilmesini sağlar. Ayrıca, Domain I, enzimin dimerizasyonuna katkıda bulunarak stabilitesine yardımcı olur (Amorim vd., 2024; Hameedi vd., 2022). Dimerizasyon, proteazın tam aktivite kazanması için gereklidir, çünkü aktif bölge amino asitlerinin doğru konumlandırılmasını sağlar. 3CLpro'yu hedef alan inhibitörler, genellikle Domain I'in aktif bölgesine bağlanarak enzimin işlevini bozar. Örneğin, Nirmatrelvir gibi kovalent inhibitörler, Domain I'deki önemli amino asitlerle etkileşime girerek viral replikasyonu engeller (Owen vd., 2021). Bu nedenle, Domain I'in yapısal ve işlevsel özelliklerini anlamak, koronavirüs tedavisi için yeni antiviral ilaçların tasarlanmasında büyük önem taşımaktadır.

Bölge (Domain) II, 3CLpro enziminde 100–182 numaralı amino asitleri kapsayan bölgedir ve Domain I ile benzer şekilde β -katlanma modeline sahip olup antiparalel β -ipliklerden oluşan bir kimozi-benzeri yapı sergiler (Amorim vd., 2024). Bu domain, aktif bölgeyi tamamlayarak Domain I ile birlikte substrat bağlanma yarığını oluşturur (Amorim vd., 2024; Hameedi vd., 2022). Ayrıca, His41 (Domain I) ve Cys145

(Domain II) katalitik dyadı için gerekli olan kritik yapıyı barındırır ve proteaz aktivitesinde merkezi bir rol oynar (Amorim vd., 2024; Hameedi vd., 2022). Domain II, substrat tanıma ve kesme süreçlerinde önemli işlevler üstlenir; enzim, özellikle Gln↓(Ser/Ala) bölgelerini keser ve bu bağlanma Domain II'deki amino asitler tarafından stabilize edilir (Dai vd., 2020; Zagórska vd., 2024). Dimerizasyon açısından ise Domain III esas olarak dimerizasyonu yönlendirirken, Domain II de dimer arayüzünde stabilizasyon sağlamaktadır (Dai vd., 2020). 3CLpro'nun dimer formu, monomer formuna göre daha yüksek katalitik aktivite gösterdiğinden, bu süreç enzim fonksiyonu için kritik öneme sahiptir. Cys145'i hedef alan Nirmatrelvir gibi birçok küçük molekül inhibitörü, Domain II ile etkileşime girerek proteazın işlevini engeller (Owen vd., 2021). Bu nedenle, Domain II'nin yapısal özelliklerinin anlaşılması, SARS-CoV-2 ve diğer koronavirüslere karşı antiviral ilaç geliştirme çalışmalarında önemli bir odak noktasıdır.

Bölge (Domain) III, 3CLpro enziminde 183–306 amino asitlerini kapsayan bölgedir ve Domain I ve II'nin β -katlanma modelinin aksine, α -helikal bir yapı sergiler (Amorim vd., 2024). Beş α -heliksten oluşan kompakt bir globüler yapı içerir ve Domain II ile esnek bir bağlantı bölgesi üzerinden bağlantılıdır, bu da enzim aktivitesinin düzenlenmesine katkıda bulunabilir (Amorim vd., 2024; Mody vd., 2021). Domain III'ün protein-protein etkileşimlerinde ve özellikle 3CLpro'nun dimerleşmesinde kritik bir rolü vardır. Dimerleşme, 3CLpro'nun tam enzimatik aktivite kazanması için gereklidir, çünkü monomerik form büyük ölçüde etkisizdir (Mody vd., 2021). Domain III, enzimin dimer stabilizasyonunda görev alarak, Domain I ve II'deki aktif bölge amino asitlerinin doğru konumlanmasını sağlar (Amorim vd., 2024; Dai vd., 2020). Ayrıca, Domain II ile Domain III arasındaki esnek bağlantı, enzimin konformasyonel değişimlerle düzenlenebileceğini düşündürmektedir (Mody vd., 2021; L. Zhang vd., 2020). Domain III'te meydana gelen mutasyonlar veya yapısal değişiklikler, dimer stabilitesini ve enzim fonksiyonunu etkileyerek burayı önemli bir hedef haline getirebilir (L. Zhang vd., 2020)]. Çoğu inhibitör aktif bölgeyi hedef alsa da, bazı antiviral stratejiler, Domain III'ü hedef alarak dimerizasyonu bozmayı amaçlamaktadır (Al Adem vd., 2024; L. Zhang vd., 2020). Bu bölgedeki küçük moleküllerle etkileşim sağlayan inhibitörler, proteaz aktivitesini azaltabilir ve alternatif bir antiviral yaklaşım sunabilir. Bu nedenle, Domain III'ün dimerizasyon ve

allosterik düzenlemedeki rolü, SARS-CoV-2 ve diğer koronavirüslere karşı geliştirilecek yeni ilaç stratejileri açısından büyük önem taşımaktadır.

1.2.2 Dimerizasyon ve 3CLpro aktivitesindeki rolü

Dimerizasyon, 3CLpro'nun aktif bölgesinin doğru konformasyonunu kazanmasını sağlayarak enzimatik aktivite için kritik bir süreçtir (Amorim vd., 2024; Hameedi vd., 2022). Monomerik formda, aktif bölge tamamlanmamış olduğundan substrat bağlama ve kesme işlemi verimli bir şekilde gerçekleşemez (Amorim vd., 2024). Dimerizasyon, oksianyon bölgesi ve substrat bağlanma cepleri gibi önemli yapısal unsurları stabilize eder ve Glu166 gibi dimer ara yüzünde bulunan amino asitler, doğru substrat bağlanma ceplerinin oluşumunda kritik bir rol oynar (Dai vd., 2020; Lubin vd., 2023; Zagórska vd., 2024). Yapılan deneysel çalışmalar, dimerizasyonu bozan mutasyonların enzimatik aktiviteyi büyük ölçüde azalttığını ve monomerik 3CLpro'nun proteolitik fonksiyon göstermediğini kanıtlamıştır (Amorim vd., 2024; Zagórska vd., 2024). Dimer ara yüzü, enzimin katalitik verimliliğini artırarak iki monomer arasındaki etkileşimin Domain III'ün doğru konumlanmasını ve substratın aktif bölgeye erişimini sağladığını gösterir. Arg131, Glu166 ve Gln192 gibi önemli dimer ara yüzü amino asitleri, aktif bölgenin stabilitesini korumada önemli bir rol oynarlar (Dai vd., 2020; Lubin vd., 2023; Zagórska vd., 2024). Özellikle Glu166, S1 cebi stabilitesini sağlayarak substrat spesifikliğini belirlerken, Gln192, Ser144, Glu143 ve Cys145'in aktif konformasyonunu stabilize eder (Amorim vd., 2024; Dai vd., 2020; Zagórska vd., 2024). Dimerizasyonun enzim aktivitesi için zorunlu olması, bu süreci hedef almayı potansiyel bir antiviral strateji haline getirmektedir. Dimer ara yüzüne bağlanan küçük moleküller veya dimerizasyonu engelleyen peptit bazlı inhibitörler, enzimin fonksiyonunu tamamen durdurmadan aktivitesini azaltabilir (Dai vd., 2020; Lubin vd., 2023). Bu nedenle, 3CLpro'nun dimerizasyon mekanizmasını hedef alan inhibitörler, SARS-CoV-2 ve diğer koronavirüs enfeksiyonlarının tedavisinde umut vadeden ilaç adaylarıdır.

1.2.3 Katalitik süreç

Koronavirüslerde 3CLpro, viral poliproteinleri işleyerek fonksiyonel proteinlere dönüştüren anahtar bir enzimdir ve bu nedenle antiviral ilaç geliştirme açısından kritik bir hedef olarak kabul edilir. His41, Met49, Glu143, Ser144, His163, His164, Met165, Glu166, Leu167, Asp187 ve Arg188 gibi amino asitler, 3CLpro'nun katalitik aktivitesi

ve substrat bağlanması için hayati roller oynar (Dai vd., 2020; Mody vd., 2021; Zagórska vd., 2024; L. Zhang vd., 2020). His41, Cys145 ile birlikte katalitik dyad oluşturur ve viral poliproteinini parçalanmasını sağlar (Amorim vd., 2024; Feng vd., 2022; Hameedi vd., 2022). Glu143 ve Ser144, oksiyaniyon deliğinde görev alarak proteoliz sırasında tetrahedral ara ürünü stabilize eder (Dai vd., 2020; Zagórska vd., 2024). His163 ve His164, P1 substrat spesifiklik cebinde yer alarak substrat bağlanmasını etkilerken, Met165, hidrofobik etkileşimlerle bağlanma stabilitesine katkıda bulunur (Dai vd., 2020; Zagórska vd., 2024). Glu166, substrat konumlanmasında kritik hidrojen bağları oluşturarak enzimin işlevselliği için hayati öneme sahiptir ve Leu167, aktif bölgenin yapısal bütünlüğünü destekler. Met49, enzimin konformasyonunu stabilize ederek inhibitör bağlanmasını etkilerken, Asp187 ve Arg188, 3CLpro'nun genel yapısal bütünlüğünü korumada ve olası dimerizasyon süreçlerinde rol oynayabilirler. Ek olarak, Gln189, Thr190, Ala191 ve Gln192, substrat bağlanması, enzim stabilitesi ve inhibitör etkileşimlerinde önemli fonksiyonlara sahiptir (Al Adem vd., 2024; Mody vd., 2021). Gln189, S2 bölgesinde yer alarak hidrojen bağları ve van der Waals etkileşimleri ile hem ligantlarla hem de inhibitörlerle bağ kurar ve substrat spesifikliğini belirler. Thr190, aktif bölgeye yakın bir döngü bölgesinde bulunarak enzimin yapısal esnekliğine katkıda bulunur ve inhibitörlerle etkileşimleri stabilize eder. Ala191, bağlanma cebinin bütünlüğünü koruyan küçük, hidrofobik bir kalıntıdır ve farklı substrat veya inhibitörlerin bağlanmasına izin veren bir esneklik sağlar (Al Adem vd., 2024; Mody vd., 2021). Gln192, aktif bölgenin konformasyonunu stabilize eder ve inhibitörlerin bağlanma afinitesini artırarak enzim fonksiyonunun düzenlenmesine yardımcı olur. Bu amino asitler, substrat ve inhibitör etkileşimlerini organize ederek enzimin aktivitesini düzenler, özellikle Gln189, inhibitörlerle hidrojen bağları oluşturma açısından kritik bir öneme sahiptir, Thr190, Ala191 ve Gln192 ise bağlanma cebinin stabilitesi ve esnekliğine katkıda bulunur (Al Adem vd., 2024; L. Zhang vd., 2020). Bu nedenle, bu amino asitlerin yapısal ve fonksiyonel açıdan 3CLpro'nun katalitik aktivitesini, substrat bağlanmasını ve inhibitör etkileşimlerini düzenlemesinden dolayı önemli olup antiviral ilaçların tasarımında önemli hedefler haline gelmiştir.

Katalitik süreçler aşağıdaki adımları izleyecek şekilde ilerler (Lubin vd., 2023).

- **Substrat Bağlanması:** Peptit substratı, 3CLpro'nun aktif bölgesine bağlanır ve S1-S6 alt bölgeleri aracılığıyla konumlandırılır.
- **Nükleofilik Saldırı:** His41'in de yardımıyla, Cys145'in tiyolat iyonu, substratın peptit karbonil karbonuna nükleofilik saldırıda bulunur. Bu saldırı, tiyohemiketal ara ürününün oluşmasına yol açar.
- **Tetrahedral Ara Ürün ve Stabilizasyon:** Oluşan tetrahedral ara ürün, oksianyon deliği tarafından stabilize edilir.
- **Bağ Kopması ve Ürün Salınımı:** Ara ürünün hidrolizi, peptit bağının kopmasına ve ürünün serbest bırakılmasına yol açar.
- **Tiyoester Bağı Oluşumu ve Hidroliz:** Ara ürünün hidrolizi, tiyoester bağının oluşumuna ve nihayetinde ürünün serbest bırakılmasına neden olur.

Tablo 1. 1 İlaç tasarımında görev alan önemli amino asit amino asitleri

Kalıntı	Rolü	İlaç Tasarımındaki Önemi
His41	Katalitik dyad	Kovalent inhibitörler (örneğin, Nirmatrelvir/Paxlovid) tarafından hedef alınır.
Cys145	Katalitik dyad	İnhibitörlerle kovalent bağlar oluşturur.
Glu166	Substrat stabilizasyonu, dimerizasyon	Enzim yapısı için kritiktir.
His163	P1 spesifikklik cebi	Substrat tanıma için önemlidir.
His164	P1 spesifikklik cebi	İnhibitör bağlanma afinitesini etkiler.
Glu143	Oksiyaniyon deliği	Reaksiyon ara ürününü stabilize eder.
Ser144	Oksiyaniyon deliği	Bağlanma etkileşimlerini güçlendirir.
Met49	S2 cebi, hidrofobik	Küçük moleküllü inhibitörler tarafından hedef alınır.
Met165	S2 cebi, hidrofobik	Bağlanma afinitesi için önemlidir.
Leu167	Yapısal stabilite	Aktif bölge şeklinin korunmasına yardımcı olur.
Gln189	S4 cebi	İnhibitörlerle hidrojen bağları kurar.

1.2.4 SARS-Coronavirus-2 3CLpro'nun deneysel olarak belirlenmiş üç boyutlu (3D) yapıları

3CLpro'nun deneysel olarak belirlenmiş üç boyutlu (3D) yapılarının varlığı, anti-SARS-CoV-2 ilaçlarının tasarımında büyük ölçüde yardımcı olmuştur. Son zamanlarda, 3CLpro'nun kristal yapılarına olan talebin artmasıyla birlikte, protein veri bankasında (PDB) depo edilen kristal yapı sayısındaki ani artış dikkat çekmiştir (Alamri vd., 2021; Fu vd., 2020; H. xia Su vd., 2020). Ancak, önceki kristal yapıların çoğu, inhibitör içermemektedir, bu da 3CLpro'nun özgül bağlanma bölgesini doğru bir şekilde açıklamakta yetersiz kalmıştır (Alamri vd., 2021). Bu nedenle, 3CLpro'nun yapısını ve fonksiyonunu anlamak için yapılan birçok çaba, SARS-CoV, MERS,

Yarasa Coronası gibi diğer betakoronavirüslerin kristal yapılarından geliştirilen modellere dayanmaktadır (Abdusalam ve Murugaiyah, 2020; Wang vd., 2022).

3CLpro için PDB'de en çok çalışılan 3D kristal yapılarından biri, PDB kodu 6LU7 ile tanımlanan yapıdır (Jin vd., 2020). 6LU7, çözümlenen ilk yapılardan biri olup, enzimin işlevinin ve potansiyel inhibitörlerle etkileşimlerinin anlaşılmasına büyük katkı sağlamıştır (Jin vd., 2020; Štekláč vd., 2021). Bu yapının bulunabilirliği, SARS-CoV-2'ye karşı yapı bazlı ilaç tasarımı çalışmalarını yönlendirmede önemli bir rol oynamıştır. Ayrıca, 3CLpro'nun 81 kristal yapısını kapsayan kapsamlı bir analiz yapılmıştır (Hartini vd., 2021). Bu analiz, enzimin yapısal özelliklerini ve farklı inhibitörlerle oluşturduğu kompleksleri detaylandırarak, 3CLpro'nun konformasyonel esnekliği ve bağlanma mekanizmaları hakkında değerli bilgiler sunmuştur. Antiviral ilaç geliştirme stratejileri bu yapılar kullanılarak geliştirilmektedir (Hartini vd., 2021).

1.2.5 3CLpro inhibitör türleri

3CLpro inhibitörleri, genellikle iki ana grupta sınıflandırılır:

- Kovalent inhibitörler
- Kovalent olmayan inhibitörler (Bhowmik vd., 2021; Paul vd., 2021; Pillaiyar vd., 2016).

Kovalent inhibitörler, enzimin aktif bölgesindeki katalitik sistein (Cys145) ile kararlı, geri dönüşümsüz bir bağ oluşturur, bu da proteazın katalitik fonksiyonunu engeller (Paul vd., 2021). Nirmatrelvir (PF-07321332), SARS-CoV-2 için özel olarak geliştirilmiş bir örnektir ve Cys145 ile kovalent bir bağ oluşturarak enzimi etkin bir şekilde inhibe eder (Owen vd., 2021). Bu inhibitörler, genellikle Cys145'in tiol grubuyla reaksiyona giren bir "warhead" (saldırı grubu) grubu içerir, böylece aktif merkeze yüksek seçicilik sağlar. Kovalent olmayan inhibitörler, enzimin aktif bölgesine veya komşu allosterik bölgelere geri dönüşümlü etkileşimler (kovalent olmayan) yoluyla bağlanır (L. Zhou vd., 2006). Bu inhibitörler geri dönüşümlü olsalar da, substrat bağlanmasını engelleyerek veya yapısal stabiliteyi bozarak 3CLpro'nun aktivitesini önemli ölçüde azaltabilirler. Bu inhibitörler, His41, Glu166 gibi anahtar amino asitlerle etkileşimlerini optimize ederek tasarlanabilir.

1.2.6 3CLpro ve inhibitörler arasındaki anahtar etkileşimler

- **Kovalent Bağlanma**, Cys145 ile inhibitör arasında enzimin proteaz aktivitesini engelleyen en önemli etkileşimdir (Bhowmik vd., 2021; Paul vd., 2021; Pillaiyar vd., 2016; L. Zhou vd., 2006)..
- **Hidrojen Bağları**, His41 ve Glu166 gibi amino asitlerle inhibitörü stabilize eder ve spesifikliğini ve etkinliğini artırır.
- **Hidrofobik Etkileşimler**, Phe140 ve Leu141 gibi amino asitlerle inhibitörün bağlanma afinitesini artırır, özellikle kovalent olmayan inhibitörler için önemlidir.
- **van der Waals Kuvvetleri**, inhibitörün aktif bölgeye yakın kalmasını sağlar, böylece spesifikliğı artırır ve off-target etkilerini azaltır.

Bazı inhibitörler, enzimin dimerizasyonunu doğru şekilde engelleyerek dimer arayüzü veya allosterik bölgeler üzerine bağlanabilir. 3CLpro'nun dimerik formu katalitik fonksiyonu için gerekli olduğundan, bu sürecin bozulması, enzimin aktivitesini etkili bir şekilde durdurur (Kidera vd., 2021; Samrat vd., 2022).

1.3 RNA'ya Bağımlı RNA Polimeraz (RdRp): Yapısı ve Fonksiyonel Özellikleri

Grip virüsü, hepatit C virüsü (HCV), Zika virüsü (ZIKV) ve koronavirüsler (CoV) gibi çok sayıda RNA virüsünde ortak olarak bulunan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzimi, viral replikasyon döngüsünde merkezi bir rol üstlenmektedir (Venkataraman vd., 2018; Z. Zhou vd., 2018). RdRp'nin, viral genomun kopyalanmasında görev alması nedeniyle, bu enzimin işlevi virüsün hayatta kalabilmesi ve çoğalabilmesi açısından hayati öneme sahiptir. Koronavirüslerde, (+) tek zincirli RNA (ssRNA) şablonuna dayalı olarak yeni viral genomlar üretilmesi için, öncelikle RdRp'nin sentezlenmesi gereklidir. Bu durum, RdRp'nin CoV replikasyonundaki vazgeçilmez rolünü açıkça göstermektedir (Venkataraman vd., 2018).

RdRp'nin korunan protein yapısı, amino asit amino asitleri ve karakteristik motifleri, farklı virüs türleri arasında ortak bir işlevsellik sağlar. Pozitif anlamlı ssRNA virüslerinde, RdRp belirgin şekilde tanımlanmış üç giriş/çıkış kanalına sahiptir. Ayrıca, motif G gibi korunan yapılar, örneğin influenza A/B virüslerinde polimerazın

asidik alt biriminde de benzer işlevler üstlenmektedir (Morse vd., 2020; Venkataraman vd., 2018).

RdRp, viral RNA genomunun replikasyonundan sorumlu anahtar enzim olarak kabul edilmektedir (Gibson Bost vd., 2000). Bu enzim, 3'-poli-A kuyruğundan başlayarak (-) RNA ipliği sentezler ve bunu şablon olarak kullanarak yeni (+) RNA ipliklerini üretir. RdRp aracılığıyla gerçekleşen RNA sentezi, iki temel mekanizmaya dayanır (Ferrer-Orta vd., 2006; Kao vd., 2001; van Dijk vd., 2004).

- **de Novo** (primer gerektirmeyen) başlatma
- **Primer-bağımlı** başlatma.

De novo sentezde, ilk iki ribonükleotid doğrudan birbirine bağlanarak sentez başlatılırken; primer-bağımlı mekanizmada, kısa bir oligonükleotid veya protein primeri sentez sürecine rehberlik eder. Bu süreçte, ATP, GTP, CTP ve UTP gibi ribonükleotid trifosfatlar (rNTP) substrat olarak kullanılır. Ayrıca, magnezyum (Mg^{2+}) ve manganez (Mn^{2+}) iyonları katalitik merkezde yer alan aspartat amino asitleriyle etkileşerek polimerizasyonu kolaylaştıran kofaktörler olarak görev yapar (Ogden vd., 2012).

Yapısal olarak, RdRp enzimi üç temel alt birimden oluşur:

- parmak,
- avuç içi
- başparmak bölgeleri (Ferrer-Orta vd., 2015).

Bu düzenleme, aktif bölgeyi çevreleyen, fincan şeklinde ve sağ eli andıran bir yapı meydana getirir. RNA sentezi sırasında görev yapan bu yapı içerisinde yedi korunmuş yapısal motif (motif A–G) tanımlanmıştır. Parmak bölgesinde yer alan motif F ve G ile avuç içi bölgesinde bulunan motif A–E, katalitik süreci yönlendirir. Enzim, şablon RNA ve rNTP'lerin girişini, ayrıca sentezlenen çift sarmallı RNA'nın (dsRNA) çıkışını sağlayan üç ana kanal içerir (Ferrer-Orta vd., 2015). Bu kanallar, RdRp'nin işlevsel etkinliğini artırır. Özellikle pozitif yüklü amino asitlerle çevrili giriş tünelleri, RNA ve nükleotidlerin katalitik bölgeye doğru yönlendirilmesine katkı sağlar. Parmak ve başparmak alt birimleri arasındaki etkileşim, şablon kanalının oluşumunu destekleyerek sentez başlangıcını düzenler. Motif G, şablon kanalının girişini kontrol ederken, motif B bu kanalın yapısal temelini oluşturur (Černý vd., 2014; Ferrer-Orta

vd., 2015). RdRp'nin konformasyonel esnekliği, özellikle replikasyon sırasında şablon RNA'nın doğruluğunu sağlamak açısından kritik rol oynar ve bu durum, enzimi antiviral ilaç geliştirme çalışmaları için cazip bir hedef haline getirmektedir (Noble vd., 2010; Saiz ve Martín-Acebes, 2017). rNTP'lerin tanınması ve doğru yerleştirilmesi, riboz halkasındaki 2'- ve 3'-hidroksil gruplarının motif A ve B ile yaptığı seçici etkileşimler yoluyla gerçekleşir. RdRp'nin yapısı, nükleotid bağlanmasının farklı aşamaları arasında değişkenlik gösterebilir (Ferrero, 2018). Yeni sentezlenen dsRNA, avuç içi ve başparmak bölgeleri arasında bulunan özel bir kanaldan dışarıya taşınır. Başparmak alanı, RdRp'nin replikasyon türüne göre farklılık gösterebilir; 37 örneğin primer-bağımlı başlatma mekanizmasına sahip Pikornaviridae ailesinde bu alan daha küçükken, de novo başlatma yapan Flaviviridae gibi virüslerde daha büyüktür. Bu farkın, sentez başlatma biçimiyle yapısal olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ferrer-Orta vd., 2015). Başparmak bölgesi ayrıca, C-terminal polipeptit zincirinin katlanmasıyla oluşan bir yapısal köprü görevi görür. Bu alan, “priming döngü” olarak adlandırılan işlevsel bir motif içerir (Ferrero, 2018; Venkataraman vd., 2018). Bu motif, de novo RNA sentezi sırasında iki ribonükleotid arasında geçici bir bağ kurarak sentezin başlatılmasına yardımcı olur. Sonuç olarak, RdRp'nin yapısal ve işlevsel bütünlüğü, viral RNA sentezinin doğruluğu ve verimliliği açısından temel bir belirleyicidir (Ferrero, 2018).

1.3.1 RdRp'nin konformasyonel dinamiği ve yardımcı faktörlerle etkileşimi

RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enziminin başparmak bölgesi, viral RNA sentezi sırasında önemli konformasyonel (yapısal) değişikliklere uğrayabilir. Bu değişiklikler, primer RNA zincirinin ve nükleotidlerin hareketini kolaylaştırır; ayrıca RNA şablonunun ilerletilmesi ve yeni sentezlenen RNA'nın enzimden çıkışı sırasında da aktif rol oynar. (Ferrer-Orta vd., 2015; Snijder vd., 2016; Venkataraman vd., 2018). Örneğin, Dang virüsü tip 3 (DENV-3) ve Batı Nil virüsü gibi flavivirüslerin RdRp'leri, primer olmadan sentez başlatabilen kapalı konformasyona sahip özel bir başparmak alt bölgesine sahiptir (Noble vd., 2010). Bu yapı, RNA sentezine başlamayı kolaylaştıran iki küçük boşluk içerir.

RdRp'nin aktif bölgesi, enzimin avuç içi olarak adlandırılan kısmında yer alır. Bu bölge, α -sarmallar, antiparalel β -zincirler, RNA tanıyıcı motifler ve katalitik aspartat amino asitleri gibi oldukça korunmuş yapısal elemanları içerir (Černý vd., 2014; Lee

vd., 2017; O'reilly ve Cheng Kao, 1998). Bu mimari, enzimin RNA üzerinde doğru ve verimli bir şekilde çalışmasını sağlar. Örneğin, pikornavirüsler ve kalisivirüslerde bu bölge, metal iyonları yardımıyla ribonükleotid trifosfatların (rNTP) bağlanmasını ve fosfat gruplarının transferini katalize eder (Ferrer-Orta vd., 2015; Lee vd., 2017).

Avuç içi ile başparmak bölgesi arasındaki bağlantıda bulunan motif E, aktif merkezin içine doğru uzanan sıkı bir halka yapısı oluşturur. Bu yapı, RNA primer ipliğinin 3'-hidroksil grubunun doğru şekilde yerleştirilmesine yardımcı olur ve rNTP'lerin verimli şekilde katalizlenmesini sağlar (Jácome vd., 2015; Venkataraman vd., 2018). Enzimin N-terminal kısmında yer alan parmak alt bölgesi ise iki önemli motif içerir: biri şablon giriş kanalına katkıda bulunan motif G ve diğeri korunan bir arginin kalıntısı taşıyan motif F. Parmak bölgesi, şablon RNA'yı sabitleyerek aktif bölgenin stabilitesini artırır (Ferrer-Orta vd., 2015).

Araştırmalar, avuç içi bölgesindeki mutasyonların, RNA zincirinin uzama hızı ve sentez doğruluğu ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Öte yandan, parmak bölgesindeki yapılar, daha çok uzama sürecini ve replikasyon hızını etkiler. RdRp'nin bu karmaşık dinamikleri, virüsün konak savunma mekanizmalarından kaçma stratejileriyle de bağlantılıdır ve bu yönüyle virüs evriminde kritik rol oynar (Lee vd., 2017; O'reilly ve Cheng Kao, 1998).

RdRp, antiviral ilaç geliştirme açısından umut verici bir hedef olmasına rağmen, protein ekspresyonu, saflaştırılması ve laboratuvarında (in vitro) aktif formda elde edilmesi zorluklar yaratmaktadır (Cheng vd., 2005). Ancak SARS-CoV üzerine yapılan çalışmalar bu engelleri aşmaya yönelik önemli bir ilerleme sunmuştur. Özellikle nsp12 adlı RdRp alt birimi, nsp7 ve nsp8 adlı yardımcı proteinlerle kompleks oluşturduğunda daha stabil hale gelmekte ve RNA şablonuna daha iyi bağlanmaktadır. Nsp8, kısa bir RNA zinciri sentezleyerek RdRp için bir primer işlevi görebilir ve bu sayede sentezin başlamasına katkı sağlar.

Gao ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği yapısal analizler, SARS-CoV-2'ye ait tam uzunluktaki RdRp'nin (nsp12) nsp7 ve iki adet nsp8 ile komplekslenmiş halinin 2,9 Å çözünürlükte kriyo-elektron mikroskobu yapısını ortaya koymuştur (Gao vd., 2020).

Bu yapıda, N-terminal alanda bulunan özel bir β -saç tokası yapısı tanımlanmış, RdRp ile yardımcı proteinler arasındaki etkileşim bölgeleri ayrıntılı olarak belirlenmiştir (Imbert vd., 2006). Ayrıca, viral RNA sentezi ve kopyalanması için kritik rol oynayan bazı anahtar amino asit amino asitleri da bu çalışma sayesinde tanımlanmıştır (Te Velthuis vd., 2012).

Bu bulgular, SARS-CoV-2 RdRp'yi hedefleyen remdesivir (RDV) ve benzeri nükleotid analoglarının nasıl işlediğini açıklamak açısından büyük önem taşımaktadır. Böylece, COVID-19 tedavisinde kullanılabilecek potansiyel ilaçların yapısal temelli geliştirilmesi mümkün hale gelmiştir (Yin vd., 2022).

1.4 Papain-Benzeri Proteaz (PLpro)

Papain benzeri proteaz (PLpro) enziminin viral replikasyondaki kritik rolü, onun bir sistein proteazı olarak işlev görmesindendir. Enfeksiyon sırasında, viral RNA, replikasyon poliproteinlerine (pp1a ve pp1ab) dönüştürülür. PLpro, poliproteinlerden yapısal olmayan proteinleri (NSP1-NSP6) keserek replikasyon-transkripsiyon komplekslerinin oluşumuna katkıda bulunur. Viral genomun sentezi ve replikasyonun yönlendirilmesi, bu komplekslerin oluşumuna bağlıdır (Kim vd., 2022). Bu replikasyon-transkripsiyon komplekslerinin birçok anahtar bileşeni bulunmakta olup, PLpro gibi NSP3, poliproteinlerin işlenmesinde ve konakçı bağışıklık yanıtlarını modüle etmede rol oynar (Malone vd., 2022).

Viral enfeksiyon sırasında, PLpro, koronavirüslerin konakçının doğuştan gelen bağışıklık yanıtından kaçmasına yardımcı olmak için önemli bir rol oynar (Lindner vd., 2007; Mielech vd., 2014). PLpro, konakçının bağışıklık yanıtını başlatmada görevli olan ubiquitin (Ub) ve ISG15 (interferonla indüklenen gen) gibi hücrel proteinleri temizlemekten sorumludur (Barretto vd., 2005; P. Zhou vd., 2020). Bu nedenle, PLpro'nun hedef alınması, antiviral ilaçların tasarımında önemli bir strateji olabilir ve viral replikasyonu inhibe ederek enfekte hücrelerdeki sinyal yollarını bozabilir.

PLpro, SARS-CoV-2 tedavisi için potansiyel bir hedef olmasına rağmen, etkili ve uygulanabilir inhibitörlerin geliştirilmesi zordur. Bunun başlıca nedeni, P1 ve P2 bölgelerinin özellikleri olup, bu bölgeler, ilaçların aktif bölgedeki sistein kalıntısına

bağlanmasına izin vermemektedir (Z. Xia vd., 2021). Sistein proteaz enzimleri için uygun inhibitörler, P1 ve P2 bölgeleri hedef alındığında ve aktif bölgedeki sistein kalıntısı ile kovalent etkileşimler oluşturulduğunda tanımlanır (Ma vd., 2020). Bu, PLpro inhibisyonu için yeni uygun inhibitörlerin tanımlanmasını ve mevcut olanların yeniden kullanımı sürecini oldukça zorlaştırmaktadır. İlaç keşif süreci, yeni bir potansiyel hedef bulmak için yönlendirilmiş ve BL2-oluk, PLpro enzimi için alternatif bir bağlanma bölgesi olarak kabul edilmiştir (Jadhav vd., 2024; Thangavel ve Albratty, 2022).

1.4.1 BL2-Oluk bölgesinin keşfi ve önemi

BL2-oluk bölgesinin PLpro enzimi için alternatif bir bağlanma bölgesi olduğunu gösteren bir çalışma (G. M. Ferreira vd., 2022) bu bölgenin PLpro'nun aktif bölgesine uzak, ancak inhibitörlerin bağlanarak enzimin konformasyonel değişiklikler geçirmesini sağlayan önemli bir alan olarak öne çıktığını göstermektedir. Ferreira ve arkadaşlarının çalışmasında, PLpro'nun aktif bölgesinden yaklaşık 15 Å uzaklıkta bulunan BL2-oluk bölgesi, inhibitörlerin bağlanmasıyla konformasyonel değişikliklere yol açan yeni bir bağlanma yeri olarak tanımlanmıştır (G. M. Ferreira vd., 2022). Bu bölge, BL2-oluk (amino asitler 259–277) ve BL2-oluk (Pro248 ve Pro299) arasındaki etkileşimlerle stabilize edilen bir bağlanma cephesi oluşturur. Ligandlar, bu bölgeye bağlanarak BL2-döngüsünün kapanmasını ve aktif bölgenin erişilebilirliğinin azalmasını sağlar, böylece PLpro'nun enzimatik aktivitesini inhibe ederler. Aynı çalışmada, çeşitli inhibitörlerin PLpro ile etkileşimleri, mikro saniye ölçeğinde yapılan moleküler dinamik simülasyonlarıyla incelenmiştir (G. M. Ferreira vd., 2022). Bu simülasyonlar, ligandların BL2-döngü ve BL2-oluk bölgelerinde etkileşimler kurarak enzimin konformasyonel değişikliklere uğramasına neden olduğunu göstermiştir. Özellikle, Tyr268 ve Gln269 gibi amino asitler, ligandların bağlanmasıyla birlikte konformasyonel değişikliklere uğrayarak BL2-döngüsünün kapanmasını ve aktif bölgenin erişilebilirliğinin azalmasını sağlar.

1.5 Spike (S) Proteini

SARS-CoV-2 virüsünün yüzeyinde yer alan Spike (S) proteini, virüsün konak hücreye bağlanması ve hücre içine girişinde kritik rol oynayan, büyük ve kompleks bir yapıdır. Yaklaşık 180–200 kDa büyüklüğünde olan bu glikoprotein, üç temel bölümden oluşur:

- hücre dışı uzanan bir N-terminal bölge,

- zara gömülü bir transmembran (TM) bölgesi
- virüs içi kısa bir C-terminal (sitoplazmik) alan (Bosch vd., 2003).

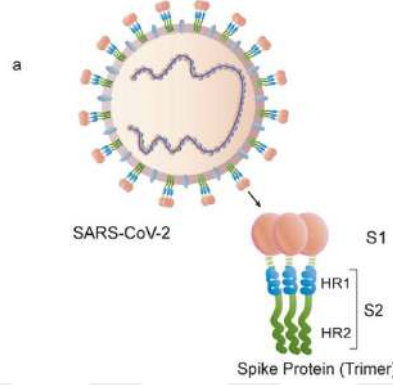
S proteini, enfeksiyon öncesi durumda metastabil yani geçici bir kararlılığa sahip olan bir konformasyonda bulunur. Bu metastabil yapı, virüs konak hücre yüzeyindeki uygun reseptörleri tanıyana kadar nispeten sabit kalır. Ancak virüs, hedef hücre ile etkileşime girdiğinde Spike proteininde önemli yapısal değişiklikler gerçekleşir. Bu değişimler, S proteininin füzyon görevini yerine getirmesini sağlar ve viral zar ile konak hücre zarı arasında kaynaşmayı başlatır. Böylece viral genom, hücre içine aktarılabilir hale gelir. Virüs, bağışıklık sisteminin tanıma ve yok etme mekanizmalarından korunmak amacıyla Spike proteininin yüzeyini polisakkarit yapılarla (glikanlarla) kaplamıştır. Bu glikan örtüsü, konak bağışıklık sisteminden gizlenmesine yardımcı olur ve virüsün hücreye giriş sürecinde avantaj sağlar (Watanabe vd., 2023.).

SARS-CoV-2'nin Spike proteini toplamda 1273 amino asitten oluşur. Yapısal olarak bu protein, üç ana bölüme ayrılır:

1. **Sinyal Peptidi (1–13. aa):** Hücre içinde protein sentezlenirken endoplazmik retikuluma yönlendirilmesini sağlar.
2. **S1 Alt Birimi (14–685. aa):** Reseptör tanıma ve bağlanmadan sorumludur. İçerisinde:
 - N-terminal alan (14–305. aa)
 - Reseptör Bağlayıcı Alan (RBD; 319–541. aa) bulunur. RBD, insan hücrelerindeki ACE2 reseptörüne bağlanarak enfeksiyonun başlamasını sağlar.
3. **S2 Alt Birimi (686–1273. aa):** Membran füzyonunu gerçekleştirir. İçeriğinde:
 - Füzyon Peptidi (FP; 788–806. aa)
 - Heptapeptit Tekrar Dizileri (HR1: 912–984. aa; HR2: 1163–1213. aa)
 - Transmembran Alanı (1213–1237. aa)
 - Sitoplazmik Kısım (1237–1273. aa) yer alır (S. Xia vd., 2020).

Bu yapısal bileşenlerin her biri, enfeksiyon sürecinde belirli görevleri yerine getirerek virüsün etkili bir şekilde hücre içine girmesini sağlar. Spike proteini, üç alt birimin birleşmesiyle oluşan trimerik bir yapıya sahiptir. Bu trimer yapı, mikroskop altında

virüse karakteristik bir ta (corona) görünümü kazandırır (ekil 1). Trimerin st kısmı S1 alt birimlerinin oluşturduğu "baş", alt kısmı ise S2 alt birimlerinin oluşturduğu "sap" kısmı olarak tanımlanır (Tang vd., 2020).



Şekil 1. 2. SARS-CoV-2 Spike protein şematik yapısı (Huang vd., 2020)

Spike proteininin yapısı, kriyo-elektron mikroskobu (cryo-EM) kullanılarak atomik düzeyde detaylandırılmıştır. Bu analizler, reseptör bağlayıcı bölgenin (RBD) "açık" ve "kapalı" konumlarda farklı konformasyonlar aldığını ve bu konformasyonların, hücreye bağlanma ve bağışıklık sisteminden kaçma gibi işlevlerle ilişkili olduğunu göstermiştir (Walls vd., 2020; Wrapp vd., 2019).

Normalde S proteini, inaktif bir öncül protein olarak sentezlenir. Enfeksiyon sırasında, konak hücrelerin proteaz enzimleri (rneğin TMPRSS2 (Transmembrane Protease, Serine 2), insan hücrelerinde bulunan ve hücre zarına gömülü şekilde çalışan bir serin proteaz enzimidir.) bu proteini S1 ve S2 alt birimlerine ayırarak aktive eder. Bu ayrılma, füzyon peptidinin aktif hale geçmesini sağlar ve böylece virüsün hücre zarına tutunmasının ardından zarlarda kaynaşma gerçekleşir (Bertram vd., 2013; Hoffmann vd., 2020). SARS-CoV-2 için bu ayrılmanın kesin konumu tam olarak tanımlanmamış olsa da, bu işlem SARS-CoV'de daha iyi bilinmektedir ve benzer mekanizmalar varsayılmaktadır (Du vd., 2007; Hoffmann vd., 2020).

1.5.1 Spike (S) proteininin viral enfeksiyondaki rolü

Virüsün yüzeyinde yer alan Spike (S) proteini, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda merkezi bir rol oynayan anahtar yapıdır. Bu protein, viral girişten sorumlu olan ve konak hücre zarını hedefleyen trimerik bir sınıf I transmembran (TM) glikoproteinidir. Sadece insan koronavirslerinde değil, aynı zamanda HIV, influenza virüsü, paramiksovirs

ve Ebola virüsü gibi farklı zarflı virüslerde de benzer yapı ve işlevlere sahip glikoproteinler bulunur (Weissenhorn vd., 1999).

SARS-CoV-2'nin S proteini, diğer koronavirüslerde olduğu gibi, enfeksiyonun üç temel basamağında görev alır (Gui vd., 2017; Hulswit vd., 2016; Walls vd., 2020; Q. Wang vd., 2020; Yan vd., 2020):

1. Reseptör tanıma
2. Konak hücreye bağlanma
3. Viral zar ile konak zarın füzyonu (kaynaşması)

S proteini, virüsün yüzeyinde trimerik formda bulunur; yani üç benzer alt birimden oluşan bir kompleks yapıdadır. Bu trimer, S proteininin konak hücredeki reseptörlere bağlanmasında işlevsel bir birim olarak hareket eder (Walls vd., 2020; Yan vd., 2020)].

Yapısal olarak Spike proteini iki ana alt birime ayrılır:

- S1 alt birimi: Virüsün konak hücreye bağlanmasını sağlayan reseptör bağlayıcı bölgeyi (RBD) içerir. RBD, insan hücrelerindeki ACE2 reseptörünü tanır ve enfeksiyonun başlatılmasında kilit rol oynar.
- S2 alt birimi: Virüsün hücre zarı ile kaynaşmasını sağlayan alanları içerir. Bu bölgede yer alan heptapeptit tekrar dizileri (HR1 ve HR2), membran füzyonunu kolaylaştıran yapılar olup, enfeksiyonun ilerlemesini sağlar (Cui vd., 2019).

Bu yapısal düzen, Spike proteininin hem hedef seçiciliğini hem de zarlar arası füzyon kapasitesini belirleyen temel faktörlerdendir.

1.5.2 SARS-CoV-2 Spike reseptör bağlayıcı domain (RBD) ile ACE2 arasındaki yapısal etkileşim

SARS-CoV-2 virüsünün konak hücrelere bağlanmasını sağlayan temel etkileşim, virüsün Spike (S) proteini üzerindeki reseptör bağlayıcı bölge (RBD) ile konak hücre yüzeyinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) arasındadır. Bu etkileşimi atomik düzeyde açıklığa kavuşturmak amacıyla, X-ışını kristalografisi yöntemi kullanılarak SARS-CoV-2 RBD-ACE2 kompleksinin kristal yapısı çözülmüştür (Lan vd., 2020). Elde edilen bu yüksek çözünürlüklü yapısal bilgi, SARS-CoV-2'nin konak hücrelerle olan etkileşimini daha iyi anlamamıza olanak tanımakta,

nötralizan antikorların (patojeni doğrudan etkisiz hale getirebilen özel bir antikor türüdür) hedeflenmesi için kesin yapısal ipuçları sağlamaktadır. Ayrıca bu veriler, SARS-CoV-2'ye karşı yapı-temelli aşı ve terapötik ajan tasarımı için büyük önem taşımaktadır (Lan vd., 2020).

1.5.3 Spike proteini ve reseptör bağlanma domeninin (RBD) yapısal özellikleri ile ACE2 etkileşimi

SARS-CoV-2 ve ACE2 etkileşiminde, RBD'nin RBM (Receptor Binding Motif) bölgesindeki 14 önemli amino asit bulunmaktadır. Bu amino asitler Tyr449, Tyr453, Asn487, Tyr489, Gly496, Thr500, Gly502, Tyr505, Leu455, Phe456, Phe486, Gln493 ve Asn501 bağlanma afinitesi üzerinde önemli etkiler yaratmaktadır. Örneğin, Leu455 ACE2'nin Asp30, Lys31 ve His34 amino asitleriyle; Phe486, ACE2'nin Gln24, Leu79, Met82 ve Tyr83 amino asitleriyle; Gln493, ACE2'nin Lys31, His34 ve Glu35 amino asitleriyle etkileşerek Glu35 ile hidrojen bağı oluşturur. Ayrıca Asn501, ACE2'nin Tyr41, Lys353, Gly354 ve Asp355 amino asitleriyle temas eder (Lan vd., 2020)

RBM dışında yer alan Lys417 kalıntısı, ACE2'nin Asp30 kalıntısıyla bir tuz köprüsü oluşturur ve bu kalıntı RBD yüzeyinde pozitif yüklü elektrostatik bir yama meydana getirir. Bu tür yapısal farklılıklar, SARS-CoV-2'nin ACE2'ye bağlanma afinitesindeki artışı açıklamakta önemli rol oynamaktadır. RBD–ACE2 kompleksinde dikkat çeken ortak özelliklerden biri de, Tyr449, Tyr489 ve Tyr505 gibi birçok tirozin kalıntısının polar hidroksil gruplarıyla hidrojen bağı oluşturarak bağlanma stabilitesine katkı sağlamasıdır. Yapılan yapısal analizlerde, SARS-CoV-2 RBD–ACE2 arayüzünde toplamda 13 hidrojen bağı ve 2 tuz köprüsü tanımlanmıştır. Tüm bu özellikler, SARS-CoV-2'nin insan konakçılara adaptasyonunda Spike proteininin RBD bölgesinin merkezi rolünü pekiştirmekte ve bu bölgeyi antiviral ilaç ve aşı geliştirme açısından stratejik bir hedef haline getirmektedir (Lan vd., 2020).

SARS-CoV-2'nin RBD'si, insan ACE2 reseptörüyle yüksek afiniteli spesifik etkileşimler kurarak viral girişin temelini oluşturur. Yapısal çalışmalar, SARS-CoV-2 RBD'sindeki bazı kritik amino asitlerin ACE2 üzerindeki belirli bölgelerle temas ettiğini göstermiştir. Örneğin, Leu455 kalıntısı, ACE2'nin Asp30, Lys31 ve His34 amino asitleriyle hidrofobik ve van der Waals etkileşimleri kurar. Phe486 kalıntısı, ACE2'nin Gln24, Leu79, Met82 ve Tyr83 amino asitleriyle temas ederek bağlanma yüzeyini genişletir ve bağlanma gücünü artırır. Bununla birlikte, Gln493 kalıntısı,

ACE2'nin Lys31, His34 ve özellikle Glu35 kalıntısı ile hidrojen bağları kurarak RBD-ACE2 etkileşiminin kararlılığına katkıda bulunur. Asn501 kalıntısı, ACE2'nin Tyr41, Lys353, Gly354 ve Asp355 amino asitleriyle benzer şekilde etkileşir; özellikle Tyr41 ile hidrojen bağı kurarak etkileşim yüzeyini güçlendirir. Ayrıca, SARS-CoV-2 RBD'sinde benzersiz olarak yer alan Lys417 kalıntısı, ACE2'nin Asp30 kalıntısıyla tuz köprüsü oluşturarak bağlanma kompleksinin elektrostatik stabilitesini artırır. Bu pozitif yüklü kalıntı aynı zamanda RBD yüzeyinde pozitif elektrostatik bir yama oluşturarak bağlanma afinitesini daha da güçlendiren özgün bir özellik sunar (Lan vd., 2020). Bu etkileşimlerin tümü, SARS-CoV-2'nin insan hücrelerine yüksek verimle bağlanmasına ve girmesine olanak tanıyan yapısal ve fonksiyonel temeli oluşturur.

1.6 Hesaplamalı Kimya

Hesaplamalı kimya, kimya, fizik ve bilgisayar bilimlerinin kesişiminde yer alan, özellikle deneysel yöntemlerle incelenmesi zor olan sistemlerin araştırılmasında kritik bir rol oynayan bilimsel bir disiplindir. Bu alan, zaman içinde gelişen teorik yaklaşımlar ve hesaplama teknikleriyle birlikte, kimyayı yalnızca deneysel bir bilim olmanın ötesine taşıyarak, daha incelikli ve öngörücü bir teorik alan haline getirmiştir. (Leach vd., 2001).

İlaç keşfi ve geliştirme süreci, yüksek maliyetli ve uzun zaman alan bir süreçtir. Geleneksel ilaç keşif yöntemleri, çok sayıda bileşiğin sentezlenmesi ve biyolojik olarak test edilmesine dayanan adım adım ilerleyen bir tarama sürecidir. Ancak son yirmi yıl içinde, hesaplamalı yöntemler kullanılarak ilaç keşfi, tasarımı, geliştirilmesi ve optimizasyonunu hızlandırmaya yönelik büyük bir çaba gösterilmektedir (Hughes vd., 2011a; MacArron vd., 2011a).

Hesaplamalı yöntemler, hedef makromoleküllerin moleküler tanıma mekanizmalarını anlamada kritik bir rol oynamaktadır. Bu yöntemler, aday bileşiklerin daha verimli bir şekilde tasarlanmasını ve mevcut moleküllerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin iyileştirilmesini sağlamaktadır (Kitchen vd., 2004). Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (CADD - Computer-Aided Drug Design) yaklaşımları, özellikle öncü aday tanımlama (hit identification) ve geliştirilebilir aday optimizasyonu (lead optimization) aşamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (L. G. Ferreira vd., 2015; Schneider. Gisbert, 2017). Geleneksel ilaç keşif yöntemleriyle karşılaştırıldığında, bu

rasyonel ilaç tasarım stratejileri, sürecin maliyetini ve zaman gereksinimlerini önemli ölçüde azaltmaktadır (Sliwoski vd., 2014).

1.6.1 Hesaplamalı ilaç tasarımı (Computational aided drug design CADD)

CADD, genel olarak iki ana kategoriye ayrılır:

1.6.1.1 Yapıya dayalı ilaç tasarımı (SBDD-Structure-based drug design):

Hedef proteinin veya reseptörün üç boyutlu (3D) yapısının bilindiği durumlarda kullanılan yöntemdir. Yapısal bilgi, X-ışını kristalografisi, NMR spektroskopisi veya kriyo-elektron mikroskobu ile belirlenebilir (Sali, 1993; Y. Zhang ve Skolnick, 2005). Eğer deneysel olarak yapı bulunamıyorsa, homoloji modelleme veya ipikleme yöntemleri ile tahmin edilebilir.

- **Homoloji Modelleme:** Protein yapısını tahmin etmek için homolog proteinlerin üç boyutlu yapıları referans alınır. Modelleme süreci; şablon proteinlerin belirlenmesi, dizilim hizalanması, model oluşturulması ve doğrulama aşamalarını içerir (Cardozo vd., 1995).
- **Protein yapı öngörüsü (Threading):** Bilinen yapıları referans alarak, hedef proteinin en uygun yapıya sahip olup olmadığını belirlemek için kullanılır (Cardozo vd., 1995).

1.6.1.2 Ligand tabanlı ilaç tasarımı (LBDD - Ligand-based drug design):

Ligandın biyolojik hedefle etkileşim özelliklerine dayanarak yeni bileşiklerin tasarlandığı yöntemdir. Bu yaklaşım, özellikle farmakofor modelleme, kantitatif yapı-aktivite ilişkileri (QSAR), moleküler benzerlik analizleri ve makine öğrenme algoritmalarını içermektedir (Kitchen vd., 2004; Leelananda ve Lindert, 2016).

1.6.2 Kantitatif yapı-aktivite ilişkisi (QSAR)

Güvenilir yapısal bilginin yokluğunda, kantitatif yapı-aktivite ilişkisi (QSAR) alternatif bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. QSAR, moleküler yapı ile in vitro veya in vivo biyolojik aktivite arasındaki ilişkileri tanımlayan bir dizi hesaplamalı yöntemi ifade eder. Toksikolojik verilere uygulandığında bu yaklaşım niceliksel yapı-toksisite ilişkisi (QSTR) olarak adlandırılırken, fizikokimyasal özelliklerin modellenmesi için niceliksel yapı-özellik ilişkisi (QSPR) kullanılır (Perkins vd., 2003). QSAR, bir molekülün geometrik, sterik ve elektronik özelliklerinin, fiziksel, kimyasal ve biyolojik aktivitelerinden sorumlu olduğu varsayımına dayanır (Choudhary, 2024).

QSAR, benzer bileşiklerden oluşan bir kümede yapısal moleküler özellikleri (tanımlayıcılar) fonksiyonlarla (örneğin fizikokimyasal özellikler, biyolojik aktiviteler, toksisite) niceliksel olarak ilişkilendirir (Abdel-Ilah vd., 2016.). QSAR'ın güncel gelişmeleri ve ilaç keşif sürecindeki uygulamaları (Choudhary, 2024) detaylı bir şekilde ele alınmıştır.

1.6.3 İlaç tasarımıda kullanılan bilgisayar destekli programlar

İlaç tasarımıda bilgisayar destekli programlar, moleküler modelleme, sanal tarama ve moleküler dinamik simülasyonları gibi çeşitli alanlarda ilaç keşif süreçlerini hızlandırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu programlar, hedef protein-ligand etkileşimlerini analiz etmek, potansiyel ilaç adaylarını belirlemek ve kimyasal yapı-aktivite ilişkilerini modellemek için geliştirilmiştir. Aşağıda bu süreçlerde kullanılan bazı programlar kısaca kullanım amaçları ile verilmiştir.

1.6.3.1 Moleküler yerleştirme (Docking) programları

Moleküler yerleştirme yazılımları, ligandların hedef proteinle nasıl etkileşime gireceğini tahmin etmek için kullanılır (Friesner vd., 2004; Morris vd., 2009).

- **AutoDock ve AutoDock Vina** (The Scripps Research Institute): Açık kaynaklıdır ve geniş çapta kullanılır.
- **Glide** (Schrödinger): Yüksek hassasiyetli yerleştirme ve puanlama algoritmalarına sahiptir.
- **GOLD** (Genetic Optimization for Ligand Docking) (CCDC Cambridge Crystallographic Data Centre): Genetik algoritmalara dayalı optimize edilmiş yerleştirme sağlar.
- **MOE (Molecular Operating Environment)**: Yerleştirme ve farmakofor tabanlı sanal tarama için kullanılan ticari bir yazılımdır.
- **FlexX**: Esnek yerleştirme algoritmasıyla bilinen bir programdır.

1.6.3.2 Moleküler dinamik (MD) simülasyon programları

MD simülasyonları, ligand-protein komplekslerinin zaman içindeki stabilitesini ve hareketlerini incelemek için kullanılır. (Case Ross C Walker ve Roitberg Kenneth Merz Pengfei Li, 2020; Van Der Spoel vd., 2005)

- **GROMACS**: Yüksek performanslı açık kaynaklı MD yazılımıdır.
- **AMBER**: Biyomoleküler simülasyonlar için geniş bir kuvvvdanına sahiptir.

- **CHARMM:** Biyomolekül sistemleri için kullanılan başka bir popüler MD yazılımıdır.
- **Desmond (Schrödinger):** GPU hızlandırmalı MD simülasyonları için uygundur.
- **Gaussian, VASP** (Vienna Ab initio Simulation Package), kuantum hesaplamaları ve moleküler dinamik simülasyonları için kullanılır

1.6.3.3 Yapısal modelleme ve homoloji modelleme programları (Waterhouse vd., 2018; Webb ve Sali, 2016)

Protein yapılarının bilinmediği durumlarda, benzer proteinlerin yapıları baz alınarak modelleme yapılır.

- **MODELLER:** Homoloji modelleme için kullanılan güçlü bir araçtır.
- **SWISS-MODEL:** Web tabanlı homoloji modelleme aracıdır.
- **ROSETTA:** Protein yapısal modelleme ve protein mühendisliği için yaygın olarak kullanılır.

1.6.3.4 Farmakofor modelleme programları (Dixon vd., 2006; Wolber ve Langer, 2005)

Farmakofor modelleme, aktif ligandların ortak yapısal özelliklerini belirleyerek yeni ilaç adaylarını keşfetmeyi amaçlar.

- **LigandScout:** Farmakofor modelleme ve sanal tarama için kullanılır.
- **Phase (Schrödinger):** Farmakofor tabanlı sanal tarama ve modelleme sunar.
- **MOE:** Hem farmakofor modelleme hem de sanal tarama yapabilir.

1.6.3.5 Niceliksel yapı-aktivite ilişkisi (QSAR) programları (Sheridan, 2012; Todeschini, 2009)

QSAR modelleme, kimyasal yapıların biyolojik aktivite ile ilişkisini tahmin etmek için kullanılır.

- **AlvaQSAR:** QSAR modelleme için açık kaynaklı bir yazılımdır.
- **Dragon:** Moleküler tanımlayıcıların hesaplanması ve QSAR analizleri için kullanılır.
- **ChemOffice Suite:** Kimyasal veri analizi ve QSAR hesaplamaları için kullanılır.

- **KNIME:** Açık kaynaklı bir veri analizi platformu olup QSAR modellemede kullanılır.

1.6.3.6 Sanal tarama ve yapay zeka tabanlı programlar (Sheridan, 2012; Todeschini, 2009)

Makine öğrenme ve yapay zeka ile desteklenen programlar, büyük veriler üzerinden sanal tarama ve optimizasyon yapabilir.

- **DeepChem:** Makine öğrenmesi ile ilaç keşfi ve QSAR modelleme yapar.
- **Chemprop:** Derin öğrenme tabanlı QSAR modelleme için kullanılır.
- **Cresset:** Moleküler elektrostatik potansiyellere dayalı farmakofor analizi yapar.
- **OpenEye Toolkit:** Kimyasal bilgi işlem ve moleküler modelleme sağlar.

1.6.3.7 Serbest enerji hesaplama programları (L. Wang vd., 2015)

Bağlanma afinitesi ve serbest enerji hesaplamaları, ilaç adaylarının etkileşimlerini daha hassas bir şekilde değerlendirmek için kullanılır.

- **FEP+ (Schrödinger):** Serbest enerji hesaplamaları ile ilaç optimizasyonu yapar.
- **MM-PBSA ve MM-GBSA (AMBER, GROMACS, Schrödinger):** Bağlanma afinitesi hesaplamaları için yaygın olarak kullanılır.

Bu programlar, ilaç keşfi süreçlerini hızlandırarak maliyetleri düşürmek, aday bileşikler optimize etmek ve laboratuvar deneyleri için en iyi molekülleri seçmek amacıyla kullanılmaktadır. Moleküllerin ADMET (Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon, Toksisite) profilleri hesaplamalı teknikler ile önceden tahmin edilerek ilaç geliştirme süreci optimize edilir. Her programın kendine özgü avantajları olup, genellikle birden fazla hesaplamalı yaklaşımı entegre eden hibrit stratejiler tercih edilmektedir.

1.6.4 AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement) programı

Amber (Assisted Model Building with Energy Refinement), biyomoleküler sistemlerin moleküler dinamik (MD) simülasyonları için geliştirilen kapsamlı bir yazılım paketidir. İlk olarak 1980'lerin başında, Kaliforniya Üniversitesi San Francisco'da Prof. Peter Kollman önderliğinde geliştirilmeye başlanmış ve günümüze kadar çok

sayıda araştırma grubunun katkısıyla evrimleşmiştir. Günümüzde, Amber hem aktif bir kullanıcı topluluğu hem de sürekli geliştirilen bir yazılım altyapısı ile desteklenmektedir (Case vd., 2005; Collman ve Arnold, 1993).

“Amber” terimi iki temel kavramı ifade eder:

1. **Moleküler mekanik kuvvvdanları:** Biyomoleküllerin (proteinler, DNA/RNA, lipitler, karbonhidratlar vb.) klasik mekanik prensiplere dayalı olarak modellenmesini sağlayan parametrik sistemlerdir. Bu kuvvvdanları arasında yaygın olarak kullanılanlar *ff94*, *ff99SB*, *ff12SB*, karbonhidratlar için *GLYCAM*, lipitler için *Lipid14*, ve küçük organik moleküller için *GAFF* (General Amber Force Field) gibi parametrizasyonlar yer almaktadır (Hornak vd., 2006; J. Wang vd., 2004).
2. **Simülasyon yazılımı paketi:** Girdi dosyalarının hazırlanması, moleküler dinamik simülasyonlarının yürütülmesi ve analizinin yapılmasını sağlayan bir dizi entegre yazılım bileşeninden oluşur. AmberTools adıyla bilinen açık kaynak bileşenleri, sistem hazırlığı ve analiz aşamalarında kritik rol oynamaktadır (Case Ross C Walker ve Roitberg Kenneth Merz Pengfei Li, 2020).

Amber yazılım paketi, özellikle biyolojik makromoleküller üzerinde çalışan yapısal biyoloji, biyofizik ve ilaç tasarımı araştırmacıları için güçlü bir araçtır. Yüksek doğrulukta enerji hesaplamaları ve sistemlerin zaman içinde davranışlarını gözlemlemeye olanak tanıyan MD simülasyonları sayesinde, protein-ligand etkileşimleri, enzim mekanizmaları, konformasyonel değişiklikler gibi pek çok biyolojik süreç ayrıntılı biçimde incelenebilir (Salomon-Ferrer vd., 2013).

Bu çalışmada, Amber programı kapsamında GAFF2 (General AMBER Force Field 2) ve ff14SB kuvvvdanları kullanılmıştır. ff14SB, özellikle protein sistemleri için geliştirilmiş bir kuvvvdanıdır ve TIP3P su modeli ile birlikte kullanılmak üzere optimize edilmiştir. Parametreleştirmesinde özellikle alanin ve glisin amino asitleri temel alınmıştır (Maier vd., 2015). Bu kuvvvdanı, proteinlerin omurga ve yan zincir konformasyonlarını daha doğru şekilde modellemek amacıyla geliştirilmiştir (Hornak vd., 2006).

Öte yandan, GAFF2, küçük organik moleküllerin (özellikle de ligandların) moleküler mekanik simülasyonlarında kullanılmak üzere tasarlanmıştır. GAFF2, farmasötik bileşikler gibi çeşitli fonksiyonel grupları içeren moleküller için geniş kapsama sahip parametre kümeleri sunar (J. Wang vd., 2004).

Amber, moleküler dinamik (MD) simülasyonları, serbest enerji (free energy, FE) hesaplamaları, ortalama kuvvet potansiyeli (potential of mean force, PMF) analizleri ve ileri düzey modelleme işlemleri için gerekli olan tüm araçları içerir. Amber program paketi, özellikle proteinler (Case Ross C Walker ve Roitberg Kenneth Merz Pengfei Li, 2020; Duan vd., 2003; Salomon-Ferrer vd., 2013), karbonhidratlar (Kirschner vd., 2008; Woods ve Tessier, 2010), nükleik asitler (Pérez vd., 2007; Zgarbová vd., 2011) ve lipitler (Dickson vd., 2014) gibi biyomoleküler sistemlerin simülasyonu için geliştirilmiş, yaygın olarak kabul görmüş kuvvvdanları içerir. AmberTools ise Amber yazılım paketinin ücretsiz bir bileşeni olup sistem hazırlığı, parametrizasyon, enerji minimizasyonu ve simülasyon sonrası analizler gibi işlemleri yürütmek için kullanılır. Amber ve AmberTools birlikte, biyolojik sistemlerin detaylı atomistik düzeyde modellenmesini sağlayan kapsamlı bir bilgisayar destekli ilaç tasarımı platformu sunar (Case Ross C Walker ve Roitberg Kenneth Merz Pengfei Li, 2020).

1.6.5 AmberTools iş akışı: Hazırlık, simülasyon ve analiz

AmberTools, moleküler dinamik (MD) simülasyonları için üç temel adımı kapsayan kapsamlı bir yazılım paketidir:

- Sistem hazırlığı,
- Simülasyonun yürütülmesi
- Sonuçların analizi.

Bu iş akışı, hem proteinler ve nükleik asitler gibi biyomoleküller hem de ligandlar, kofaktörler ve metal iyonları gibi ek bileşenler için geçerlidir (Case Ross C Walker ve Roitberg Kenneth Merz Pengfei Li, 2020).

1.6.5.1 Sistem hazırlığı (Preparation)

MD simülasyonlarının başlangıç noktası her zaman bir 3 boyutlu yapıdır. Bu yapı çoğu zaman PDB (Protein Data Bank) formatındadır. AmberTools, basit modeller oluşturma

kabiliyetine sahip olsa da, genellikle deneysel yapıların eksik olduğu durumlarda MODELLER veya AlphaFold gibi diğer modelleme araçları ile entegre şekilde çalışır.

Yeni geliştirilen ve hâlen aktif olarak güncellenen prepareforleap aracı, PDB girdilerinde yer alan moleküler bileşenleri Amber isimlendirme sistemine çevirerek sistemi simülasyona hazır hale getirir. Bu adım, özellikle:

- **Karbonhidrat** zincirlerinin tanınması,
- **Hidrojen atomlarının** eklenmesi,
- **Çapraz bağların** (disülfid köprüleri gibi) belirlenmesi,
- **Histidin** gibi amino asitlerin uygun protonasyon durumlarının atanması, gibi önemli işlemleri otomatikleştirir.

1.6.5.2 LEaP ile parametre atama ve sistem kurulumu

Hazırlık adımlarını takiben, Amber'in sistem yapılandırma aracı olan LEaP (Load, Edit and Print) programı devreye girer. Bu araç:

- Proteinler, DNA/RNA, karbonhidratlar ve lipitler için yerleşik kuvvvdanlarını,
- Ligandlar ve organik küçük moleküller için Antechamber veya mdgx ile oluşturulan GAFF2 parametrelerini,
- Metal iyonları ve özel bileşenler için ise pyMSMT çıktısını kullanarak sisteme kuvvvdanı bilgisi atar.

LEaP programı, iki ana çıktı üretir:

- **prmtop**: Kuvvvdanı parametrelerini içeren topoloji dosyası.
- **inpcrd**: Sistemin başlangıç koordinatlarını içeren dosya.

Bu dosyalar, Amber'in kendi simülasyon motorlarında kullanılabileceği gibi, ParmEd aracı sayesinde GROMACS, CHARMM, veya LAMMPS gibi diğer MD yazılımlarına da dönüştürülebilir (J. Wang vd., 2006).

1.6.5.3 Simülasyon ve analiz

Sistem hazırlandıktan sonra, sander veya daha hızlı GPU destekli pmemd modülü ile MD simülasyonları yürütülür. Simülasyonun ardından elde edilen çıktı dosyaları, yine AmberTools içinde yer alan cpptraj, pytraj veya MMPBSA.py gibi analiz araçları ile analiz edilebilir. Bu analiz adımları, sistemin dengeye gelip gelmediği, serbest enerji

hesaplamaları, RMSD, RMSF gibi dinamik ölçütlerin değerlendirilmesi açısından önemlidir.

1.6.6 Çalışmamızda kullandığımız analiz araçları

AmberTools, moleküler dinamik (MD) simülasyonlarının sonuçlarının analizine yönelik kapsamlı ve güçlü araçlar sunmaktadır. Bu çalışmada, özellikle trajektori analizi ve bağlanma serbest enerjisi hesaplamaları için çeşitli analiz modüllerinden yararlanılmıştır.

1.6.6.1 Cpptraj ve Ptraj ile yörünge (Trajektori) analizi

MD simülasyonlarının çıktısı olan yörünge dosyalarının analizi için AmberTools'un temel araçları ptraj ve cpptraj yazılımlarıdır.

- **Ptraj**, Amber'in klasik yörünge analiz aracıdır ve RMSD, RMSF, hidrojen bağı analizi, yarıçap ölçümleri gibi pek çok hesaplamayı destekler.
- **Cpptraj**, ptraj'ın modern ve daha verimli bir versiyonudur. C++ dili ile yazılmış olan cpptraj, aynı anda birden fazla topoloji dosyasına sahip trajektori dosyalarını işleyebilme yeteneği ile öne çıkar. Ayrıca paralel işlemeyi desteklemesi nedeniyle büyük simülasyon veri setlerinde daha hızlı analiz yapılmasına olanak tanır (Roe ve Cheatham, 2013).

1.6.6.2 MMPBSA.py ile bağlanma serbest enerjisi hesaplamaları

Moleküller arası bağlanma afinitesinin tahmini için AmberTools, MM/PBSA ve MM/GBSA gibi uçtan uca serbest enerji hesaplama yöntemleri sunar.

- **MM/PBSA** (Molecular Mechanics/Poisson-Boltzmann Surface Area) ve **MM/GBSA** (Generalized Born Surface Area) yöntemleri, ligand-reseptör komplekslerinin bağlanma serbest enerjisini hesaplamak için kullanılan son işlem yaklaşımlarıdır.
- Amber, bu işlemler için iki farklı betik (script) içerir: **mmpbsa.pl** (Perl) ve **mmpbsa.py** (Python). Bu çalışmada, daha gelişmiş ve kullanıcı dostu olan **mmpbsa.py** tercih edilmiştir.
- Hesaplamalar sırasında, kompleksin, reseptörün ve ligandın ayrı ayrı potansiyel enerjileri ve solvasyon enerjileri hesaplanır. Bağlanma serbest enerjisi aşağıdaki formül ile tahmin edilir:

$$\Delta G_{\text{bind}} = G_{\text{complex}} - (G_{\text{receptor}} + G_{\text{ligand}}) \quad (1.1)$$

Bu yöntem, genellikle MD simülasyonlarından alınan anlık görüntüler (snapshots) üzerinden gerçekleştirilir ve her bir snapshot'tan alınan bağlanma enerjileri ortalanarak toplam bağlanma enerjisi elde edilir (Genheden ve Ryde, 2015; Miller vd., 2012).

1.7 İlaç Tarama Süreçlerinde Kullanılan Bileşik Kütüphaneleri

Yeni ve etkili kimyasal başlangıç noktalarının belirlenmesi, günümüz ilaç keşfi süreçlerinin en büyük zorluklarından biri olmaya devam etmektedir. Özellikle COVID-19 pandemisi sonrası dönemde, potansiyel biyolojik aktiviteye sahip molekülleri saptamak amacıyla yüksek verimli tarama (HTS) yaklaşımları, ilaç keşfinde yaygın bir uygulama haline gelmiştir (Shoichet, 2004). Bu yaklaşımlar, büyük bileşik kütüphanelerinin hızlı ve etkili bir şekilde taranmasına olanak sağlayarak hedef proteinlerle etkileşime girebilecek aday moleküllerin ön tanımlanmasını mümkün kılar (MacArron vd., 2011b). Yüksek verimli taramaların maliyetli ve zaman alıcı doğası, ilaç keşfi sürecinde daha hedefe yönelik, optimize edilmiş ve nitelikli bileşik koleksiyonlarının kullanımına olan ihtiyacı artırmıştır. Bu durum, kimyasal kütüphanelerin yalnızca rastgele seçilmiş bileşiklerden değil, belirli farmakolojik hedeflere odaklanan, ilaç benzeri özellikler taşıyan ve yüksek ligand verimliliğine sahip moleküllerden oluşmasını gerekli kılmıştır (Irwin ve Shoichet, 2005)].

Sanal tarama süreçlerinde kullanılan bileşik kütüphaneleri farklı kategorilere ayrılabilir:

- **Çeşitli küçük molekül kütüphaneleri:** Yapısal çeşitlilik içeren, farklı kimyasal uzayları kapsayan geniş kütüphanelerdir (Reymond, 2015).
- **Hedef odaklı kütüphaneler:** Belirli bir protein ailesi veya hastalık yolu üzerine odaklanmış, optimize edilmiş moleküller içerir. (Newman ve Cragg, 2020).
- **Doğal ürün kütüphaneleri:** Bitkisel, mikrobiyal veya denizel kaynaklardan elde edilen biyolojik olarak aktif molekülleri içerir. Bu moleküller sıklıkla biyolojik hedeflere özgü kompleks yapılar içerir (Shoichet, 2004).

Her bir stratejinin kendine özgü avantajları ve sınırlılıkları bulunmaktadır. Örneğin, çeşitli küçük molekül kütüphaneleri geniş kapsamlı taramalar için idealken, doğal ürünler kompleks yapı çeşitliliği sunarak biyolojik etkileşim potansiyelini artırabilir.

Buna karşın, doğal ürünlerin sentezi ve optimizasyonu genellikle zordur. Hedef odaklı kütüphaneler ise seçicilik ve etkinlik açısından avantaj sağlar, ancak kimyasal çeşitliliği sınırlı olabilir (Hughes vd., 2011b).

1.8 ZINC Veritabanı ve Ligand Keşfindeki Rolü

ZINC veritabanı, ligand keşfi ve sanal tarama uygulamaları için geliştirilmiş, biyolojik olarak erişilebilir ve ticari olarak temin edilebilen küçük molekülleri içeren ücretsiz bir kaynaktır ((Irwin ve Shoichet, 2005). Veritabanı, özellikle protein-hedefli ilaç keşfi çalışmalarında, moleküler yerleştirme (docking) ve moleküler dinamik gibi hesaplamalı yöntemlerle entegrasyonu kolaylaştırmak üzere optimize edilmiştir. ZINC, 20 milyondan fazla bileşiği; fiziksel, yapısal ve biyolojik olarak anlamlı formatlarda sunarak araştırmacıların hedefe yönelik molekül seçimini kolaylaştırmaktadır. Moleküller, satıcı bilgileri, CAS numarası, yapısal benzerlik ve biyolojik aktivite gibi çeşitli kriterlere göre aranabilir ve indirilebilir (Irwin vd., 2012).

ZINC'in önemli özelliklerinden biri, yerleştirme için uygun olacak şekilde protonlanmış ve tautomerik formların önceden hazırlanmış olmasıdır. Bu, özellikle pH'ya duyarlı bağlanma bölgelerinde (örneğin, çinko metaloenzimleri gibi) doğru etkileşimlerin tahmin edilmesinde kritiktir. Deprotonlanmış sülfonamidler, aromatik alkoller veya tiyoller gibi belirli fonksiyonel gruplar sadece spesifik pH koşullarında aktif hale gelirken; protonlanmış anilinler gibi yapılar bazı protein bölgelerine bağlanabilir ancak genellikle off-target etkileşimlere neden olabilir ((Sterling ve Irwin, 2015). Bu nedenle, ZINC, moleküllerin farklı protonasyon durumlarına göre filtrelenmesine ve özel alt kümelerin oluşturulmasına olanak sağlar. ZINC ayrıca, "drug-like", "lead-like" ve "fragment-like" alt kümeleri ile kullanıcıların hedefledikleri keşif fazına göre molekül seçimini optimize etmelerini sağlar. "Lead-like" bileşikler, yüksek afinite gerektiren biyofiziksel analizlerde avantaj sağlarken ((Teague vd., 1999), "fragment-like" moleküller, düşük afinite ancak yüksek konsantrasyonlu taramalarda (örn. NMR, SPR, X-ray kristalografisi) tercih edilmektedir ((Erlanson vd., 2016). Buna ek olarak, Lipinski kuralları ((Lipinski vd., 2012) doğrultusunda filtrelenmiş "drug-like" moleküller de, biyoyararlanım potansiyeli yüksek bileşiklerin ön elemesi için kullanılır. Sonuç olarak, ZINC veritabanı, kapsamlı kimyasal uzayı temsilen optimize edilmiş ve yapı-temelli ilaç tasarımı süreçlerinde deneysel çalışmaları tamamlayıcı nitelikte önemli bir hesaplamalı araç haline gelmiştir. Bu

platform, hem akademik araştırmalarda hem de endüstriyel ilaç keşfi projelerinde yaygın olarak kullanılmakta olup, sanal taramaların gerçek dünyadaki kimyasal ticaretle bağlantılı hale gelmesini mümkün kılar.

1.9 Sanal Tarama ve İlaç Benzerliği Analizleri: Hesaplamalı Yaklaşımlar ve nemi

İlaç geliştirme süreci, genellikle yüksek maliyetli ve zaman alıcıdır; bu sürecin yalnızca %10’undan azı onaylı bir ürünle sonuçlanmaktadır. Bu başarısızlıkların çoğu, uygun farmakokinetik (ADME) zelliklerin eksikliği ve toksisite sorunlarından kaynaklanmaktadır (DiMasi vd., 2016). Bu nedenle, erken aşamada uygulanan sanal tarama stratejileri, ilaç benzerliği özelliklerine (drug-likeness) sahip olmayan moleküllerin elenmesini sağlayarak hem zaman hem de kaynak tasarrufu sağlar (Lipinski, 2004).

İlaç benzerliği kavramı, bir molekülün klinik olarak başarılı bir ilaç adayı olma potansiyelini belirleyen fizikokimyasal, yapısal ve biyolojik özelliklerin bir kombinasyonudur. Yaygın olarak kullanılan Lipinski’nin “Beş Kuralı” (Rule of Five), bir molekülün oral biyoyararlanıma uygun olup olmadığını değerlendirirken referans alınır:

- moleküler ağırlık < 500 Da,
- $\log P < 5$,
- hidrojen bağlayıcı donör < 5 ve hidrojen bağlayıcı alıcı < 10 (Veber vd., 2002).
- Ek olarak, moleküllerin polar yüzey alanı (PSA), znrlk, kimyasal kararlılık, metabolizma aşamaları (faz I ve II), biyoyararlanım ve toksisite (rneğin LD_{50}) gibi birçok başka parametre de dikkate alınmaktadır (F. Cheng vd., 2012; Daina vd., 2017).

Günümüzde sanal tarama süreçleri, ADME-Tox analizleri ile entegre edilerek çok daha kapsamlı değerlendirmeler yapılmasına olanak tanımaktadır. Örneğin, pkCSM, SwissADME ve admetSAR gibi platformlar sayesinde moleküllerin emilim, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite özellikleri önceden tahmin edilebilmektedir (Pires vd., 2015). Böylelikle, farmasötik özellikleri zayıf olan bileşikler tarama sürecinin erken safhalarında elenebilir ve yalnızca yüksek potansiyel gösteren bileşikler deneysel doğrulama için ileriye taşınır.

1.10 ADME(T) Kavramının Tarihsel Gelişimi ve Farmakokinetikteki Önemi

ADME (Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Eliminasyon), yaklaşık 50 yıldır farmakokinetik disiplinde temel yapı taşlarını oluşturan dört ana süreci temsil eden bir kısaltmadır. Bu kavram, ilk kez 1961 yılında Wagner tarafından birlikte tanımlanmış olup, kökeni Teorell'in 1937'deki farmakokinetik modellemesine kadar uzanır. Teorell, emilim, dağılım, tüketim ve eliminasyon kavramlarını ilk defa kinetik modellemeye dahil eden öncülerden biridir [(Teorell, 1937; Wagner, 1961).

Zamanla, ADME kavramı ilaç geliştirme süreçlerinde, toksisite değerlendirmelerinde ve klinik farmakolojide evrensel olarak kabul gören bir terminoloji haline gelmiştir. Başlangıçta ADME, ilacın vücuda alınma (Absorpsiyon), vücutta hareketi (Dağılım), biyotransformasyonu (Metabolizma) ve vücuttan uzaklaştırılması (Eliminasyon) şeklinde dört nicel süreç olarak tanımlanmıştır. Bu süreçler, ilaçların biyoyararlanımı, terapötik etkinliği ve toksisite profili üzerinde belirleyici rol oynar (Bassler, 2020). Ancak, zamanla ADME'nin yorumu, kullanılan anlama göre farklılıklar göstermeye başlamıştır. Örneğin, emilim (A), sadece ilacın gastrointestinal geçişi olarak değil; bağırsak mukozasından geçiş, taşıyıcı protein etkileşimleri ve ilk geçiş metabolizmasını da içerecek şekilde genişletilmiştir. Bu durum, özellikle ilaç biyoyararlanımı ile ilgili kavramların tanımlanmasında karışıklıklara yol açmıştır (Jamei vd., 2014). Benzer şekilde, dağılım (D), sadece dolaşımdaki ilaçların hedef dokulara geçişi olarak değil; aynı zamanda periferik bölmelerdeki ilaç birikimi, protein bağlanması ve dokular arası geçiş gibi çok daha karmaşık farmakodinamik süreçleri de kapsamaktadır. Metabolizma (M), yalnızca eliminasyonun bir parçası olmayıp, pro-ilacın aktif forma dönüşümü ve aktif metabolitlerin oluşumu açısından da kritik bir süreçtir. Atılım (E) ise, farmakolojik olarak aktif ya da inaktif formların vücuttan uzaklaştırılmasını kapsarken; “eliminasyon” terimi, metabolizma ve atılımın birlikte değerlendirilmesini ifade eder (M. T. T. Rowland, 1989).

ADME süreçlerine sonradan eklenen “T” harfi (ADMET), toksisiteyi temsil eder. Modern ilaç geliştirme süreçlerinde, ilacın terapötik etkisinin yanı sıra güvenlik profilinin de erken dönemde değerlendirilmesi gerektiğinden, toksisite parametreleri (örn. LD₅₀, genotoksisite, hepatotoksisite) sanal tarama ve farmakokinetik modelleme araçlarına entegre edilmiştir. Bu kapsamda geliştirilen in silico ADME-Tox

yazılımları, ilaç adaylarının klinik öncesi safhada elenmesini kolaylaştırmakta, zaman ve maliyet açısından büyük tasarruf sağlamaktadır (Wenlock vd., 2003). Farmakokinetik süreçlerin yanlış yorumlanması veya yetersiz değerlendirilmesi, ilaçların klinik başarısızlığında önemli rol oynar. Kronik hastalıkların tedavisinde, ilacın sabit durum (steady-state) konsantrasyonu klinik etkinlik açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, ilaçların hedef dokulardaki konsantrasyonlarını etkileyen tüm parametrelerin (örn. taşıyıcı proteinler, enzimatik aktivite, pH, plazma protein bağlanması) sistematik olarak değerlendirilmesi gerekir.

Sonuç olarak, ADME(T) süreçlerinin tarihsel gelişimi ve günümüzdeki kapsamı, farmakokinetik biliminde yalnızca terimsel bir çerçeve değil; aynı zamanda ilaç keşfi ve geliştirme süreçlerinin başarısını doğrudan etkileyen bir analiz sistemidir. Farmasötik ürünlerin tasarımı ve optimizasyonunda bu süreçlerin bütüncül bir anlayışla değerlendirilmesi, terapötik başarının temel anahtarlarından biridir.

1.10.1 SwissADME'nin sanal tarama ve ADME-T değerlendirmelerinde kullanımı

Sanal tarama süreçlerinde ilaç benzeri moleküllerin belirlenmesi, hedef odaklı ilaç keşfinde başarının temel taşlarından biridir. Bu kapsamda, *SwissADME* aracı, farmakokinetik, ilaç olabilirlik ve kimyasal özelliklerin in silico tahmini için yaygın şekilde kullanılan bir platformdur. SwissADME, hem ligand tabanlı hem de yapı tabanlı sanal tarama sonrası aday moleküllerin biyoyararlanım, metabolik kararlılık, çözünürlük gibi temel özelliklerinin kapsamlı analizini mümkün kılarak ilaç geliştirme sürecinde önemli bir karar destek sistemine dönüşmüştür (Daina vd., 2017).

SwissADME'nin sunduğu analiz parametreleri 6 ana başlık altında toplanmaktadır:

1.10.1.1 Fizikokimyasal özellikler

Moleküler formül, molekül ağırlığı, toplam atom sayısı, hidrojen bağ alıcı ve verici sayısı gibi temel yapısal parametreler bu başlık altında değerlendirilir. Bu veriler, bileşiğin yapısal uygunluğunun yanı sıra etkileşim potansiyeli hakkında da bilgi verir.

1.10.1.2 Lipofiliklik

Bir molekülün lipofilikliği, genellikle farklı logP hesaplama yöntemleriyle belirlenir. Lipofiliklik, hücre zarından geçiş, plazma proteinlerine bağlanma ve dağılım gibi

farmakokinetik parametreler üzerinde doğrudan etkilidir [(Lipinski, 2004; Lipinski vd., 2012).

1.10.1.3 Suda çözünürlük

Suda çözünürlük, Delaney ve Ali tarafından önerilen logS skalasına göre değerlendirilmektedir [(Delaney, 2004; Preto ve Gomes, 2022). Bu ölçek şu şekilde sınıflandırılır:

- $\text{LogS} < -10$: Çözünmez
- $-10 < \text{LogS} < -6$: Az çözünür
- $-6 < \text{LogS} < -4$: Biraz çözünür
- $-4 < \text{LogS} < -2$: Çözünür
- $-2 < \text{LogS} < 0$: İyi çözünür
- $\text{LogS} > 0$: Çok iyi çözünür

Bu sınıflama, özellikle oral yolla alınacak ilaçların biyoyararlanımı açısından önem taşır.

1.10.1.4 Farmakokinetik özellikler

SwissADME, gastrointestinal (GI) absorpsiyon, kan-beyin bariyer (BBB) geçirgenliği, P-glikoprotein substratlığı ve CYP450 enzim inhibisyonu (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) gibi kritik farmakokinetik özellikleri tahmin eder. Ayrıca logK_p (deri geçirgenliği) hesaplaması da yapılır. Bu parametreler, özellikle ADME-T değerlendirmeleri ve ilaç-ilaç etkileşim risklerinin önceden öngörülmesinde önemlidir (Martin vd., 2002; Malcolm. Rowland ve Tozer, 2011).

1.10.1.5 İlaç olabilirlik (Drug-Likeness)

SwissADME; Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge (Egan vd., 2000; Ghose vd., 1999; Lipinski, 2004; Lipinski vd., 2012; Muegge vd., 2001; Veber vd., 2002) gibi çeşitli filtreleme kurallarını uygulayarak bir bileşiğin ilaç olma potansiyelini değerlendirir:

- **Lipinski Kuralı:** $\text{MW} \leq 500$, $\log P \leq 4.15$, H-bağ verici ≤ 5 , H-bağ alıcı ≤ 10 [182Lipinski vd., 2001]
- **Ghose Filtreleri:** $160 \leq \text{MW} \leq 480$, $-0.4 \leq \log P \leq 5.6$, $40 \leq \text{molar refraktivite} \leq 130$, $20 \leq \text{atom sayısı} \leq 70$ [187Ghose vd., 1999]

- **Veber Kriteri:** Döner bağ ≤ 10 , TPSA ≤ 140 [188Veber vd., 2002]
- **Egan Filtre:** $\log P \leq 5.88$, TPSA ≤ 131.6 [189Egan vd., 2000]
- **Muegge Kriterleri:** $200 \leq MW \leq 600$, $-2 \leq \log P \leq 5$, TPSA ≤ 150 , halka sayısı ≤ 7 , heteroatom sayısı > 1 , döner bağ < 15 , H-bağ verici/alıcı sayısı $\leq 15/10$.

Ayrıca biyoyararlanım skoru, bir bileşiğin oral alım sonrası %10'dan fazla biyoyararlanım potansiyeli taşıyıp taşımadığını öngörür (Martin vd., 2002).

1.10.1.6 İlaç kimyası (Medicinal Chemistry Friendliness)

SwissADME, bileşiklerin potansiyel yapı-aktivite ilişkisi içeren yapılar (PAINS), toksikoforlar (Brenk filtresi), hedef olabilirlik ve sentetik erişilebilirlik gibi parametrelerle de analizine olanak tanır. Bu sayede tarama sonrası önerilen bileşiklerin kimyasal olarak modifikasyona uygunluğu ve laboratuvar ortamında sentezlenebilirliği değerlendirilebilir (Baell ve Holloway, 2010; Brenk vd., 2008).

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1 SARS-CoV-2 3CL-pro İçin Literatürde Bulunan Çalışmalar

Literatürde, SARS-CoV-2'nin ana proteazı olan 3CLpro (kristal yapı PDB ID: 6LU7) temel alınarak yapılan sanal tarama, moleküler yerleştirme (docking) ve moleküler dinamik çalışmalarından birinde Ligand Generative Adversarial Network (LIGANN) algoritması kullanılarak bağlanma cebine uyumlu 93 ligand tasarlanmıştır (Macchiagodena vd., 2020). Bu ligandlar, proteazın katalitik bölgesinde yer alan CYS145-HIS41 diadına yerleştirilmiş; ayrıca HIS163, HIS172 ve GLU166 gibi substrat bağlanmasında kritik rol oynayan amino asitlerin de yüksek hizalanma gösterdiği tespit edilmiştir. Yapılan yerleştirme analizleri, özellikle aromatik gruplar içeren bileşiklerin güçlü bağlanma eğilimi gösterdiğini ortaya koymuştur. En yüksek bağlanma serbest enerjilerine sahip beş bileşik için -8 ila -9 kcal/mol aralığında değerler sergilemiştir. Bu bileşiklerin ticari olarak mevcut olmamasına rağmen bilinen moleküllerle yapısal benzerlik taşıdığı belirtilmiştir. Yapılan 120 ns'lik moleküler dinamik simülasyonları, bileşiklerin bağlanma cebinde kararlı bir şekilde kaldığını göstermiştir. Bu bağlanmanın temel belirleyicilerinden birinin hidrofobik etkileşimler olduğu vurgulanmıştır (Macchiagodena vd., 2020).

Diğer bir çalışmada, deniz yosunlarından elde edilen bir bisindol alkaloidi olan caulerpin, SARS-CoV-2'nin ana proteazı (PDB ID: 6LU7) ile en yüksek bağlanma afinitesi ve yapısal stabilite gösteren bileşik olarak tanımlanmıştır (Abdelrheem vd., 2020). Caulerpin, diğer doğal biyoaktif bileşikler ve klorokin, remdesivir ve favipiravir gibi bilinen antiviral ajanlarla karşılaştırıldığında, daha yüksek bağlanma enerjileri ve daha güçlü inhibitör sabitleri (K_i) sergileyerek üstünlük göstermiştir. ADMET analizleri, caulerpin'in Lipinski'nin Beşli Kuralı ile uyumlu olduğunu ortaya koymuş; bu durum bileşiğin potansiyel olarak güvenli ve oral yolla uygulanabilir bir ilaç adayı olabileceğini düşündürmektedir. Yürütülen moleküler dinamik (MD) simülasyonları, caulerpin-6LU7 kompleksinin sulu ortamda kararlı kaldığını göstermiş; bu kararlılık, RMSD (Root Mean Square Deviation), RMSF (Root Mean Square Fluctuation) ve hidrojen bağı profilleri gibi parametrelerle desteklenmiştir (Abdelrheem vd., 2020).

Abdusalam ve Murugaiyah (2020), SARS-CoV-2'nin ana proteazı olan 3CLpro enzimi üzerinde etkili olabilecek yeni inhibitör adaylarını belirlemek amacıyla moleküler yerleştirme temelli sanal tarama (virtual screening) yöntemi uygulamışlardır. Çalışmada, ZINC veritabanından seçilen 2000 küçük molekül ile birlikte on adet FDA onaylı antiviral ve anti-malarial ilaç, AutoDock Vina yazılımı aracılığıyla değerlendirilmiştir. Sanal tarama sonuçları, dört ZINC bileşiğinin (ZINC32960814, ZINC12006217, ZINC03231196 ve ZINC33173588) 3CLpro'nun aktif bölgesine yüksek bağlanma afinitesi sergilediğini ortaya koymuştur. Bu bileşiklerin serbest bağlanma enerjileri sırasıyla -12.3, -11.9, -11.7 ve -11.2 kcal/mol olup, bu değerler hem eş-kristalize ligand N3 (-7.5 kcal/mol) hem de test edilen FDA onaylı ilaçlardan daha iyidir. Özellikle bu moleküllerin, proteazın katalitik diadını oluşturan Cys145 ve His41 ile güçlü ve kararlı etkileşimler kurdukları gösterilmiştir. FDA-onaylı nelfinavir ve klorokin bileşiklerinin belirlenen ZINC bileşiklerine oranla daha düşük bağlanma afinitesi göstermiştir. Ayrıca, bu dört bileşik Lipinski'nin Beşli Kuralı açısından değerlendirildiğinde, potansiyel birer "ilaç benzeri" aday oldukları görülmüştür. Bu bağlamda, çalışma hem bağlanma afinitesi hem de yapısal uygunluk açısından umut verici sonuçlar ortaya koymuştur (Abdusalam ve Murugaiyah, 2020b).

Diğer bir çalışma, SARS-CoV-2 virüsünün çoğalmasında kilit rol oynayan ana proteaz enzimi (3CLpro) üzerinde etkili olabilecek doğal bileşiklerin inhibitör potansiyelini araştıran bir in-silico çalışmadır. Moleküler yerleştirme (docking) teknikleri kullanılarak, 30 doğal bileşik iki farklı hedef protein üzerinde taranmıştır (PDB ID: 6LU7 ve 6M2N). Yapılan analizler sonucunda, Kaempferol-7-O-rutinozit, Kaempferol-3-O-glukuronozit ve Apigenin-7-O-glukozit bileşikleri öne çıkmış ve yüksek bağlanma afinitesi göstermiştir. Bu bileşikler, 3CLpro'nun aktif bölgesinde yer alan katalitik diad amino asitleri olan Cys145 ve His41 başta olmak üzere, çeşitli önemli amino asitlerle güçlü etkileşimler kurmuştur. 6LU7 hedefi için bileşiklerin serbest bağlanma enerjileri -12.10 ile -10.3 kcal/mol aralığında; 6M2N hedefi için ise -11.83 ile -10.5 kcal/mol aralığında belirlenmiştir. Etkileşim analizlerinde hidrojen bağları, van der Waals kuvvetleri, π -sülfür, π -alkil ve π -katyon bağları tespit edilmiştir. Yerleştirme protokolünün doğruluğu, 2.0 Å altında kalan RMSD değerleriyle teyit edilmiştir. Kaempferol-7-O-rutinozit bileşiği ile SARS-CoV-2 ana proteazı (PDB ID: 6LU7) arasında yapılan moleküler yerleştirme analizinde, çeşitli etkileşimlerin

meydana geldiği belirlenmiştir. Bu bileşik, proteazın aktif bölgesinde beş hidrojen bağı oluşturmuştur: bunlardan ilki Thr190 amino asidi ile O1 oksijen atomu arasında, ikincisi His163 ile O oksijen atomu arasında, diğer üçü ise Gly143 ve Ser144 ile O oksijen atomu arasında meydana gelmiştir. Önemli etkileşimlerden biri, Cys145 ile bileşiğin ilk benzen halkası arasında oluşan π -sülfür bağıdır. Ek olarak, Met49 ve His41 amino asitleri, bileşiğin beşinci benzen halkası ile π -alkil etkileşimi göstermiştir. Bunun yanında, His44, Arg188, Gln189 ve Glu166 amino asitleri ile karbon-hidrojen bağları kurulurken, His41 ile C25 karbon atomu arasında bir π -sigma etkileşimi meydana gelmiştir (Benhander ve Abdusalam, 2022).

Andrographis paniculata bitkisinden elde edilen beş ana diterpenoid bileşiğin (andrographolide, neoandrographolide, 14-deoksiandrografolit, 14-deoksi-11,12-didehidroandrografolit ve andrograpanin) SARS-CoV-2'nin ana proteazı (Mpro) üzerindeki potansiyel inhibitör etkileri incelenmiştir. Moleküler yerleştirme (docking) analizleri, andrographolide'in seçilen diğer doğal diterpenoidler ve kristal yapıya bağlı bilinen inhibitör ligand (N3) ile karşılaştırıldığında daha yüksek bağlanma afinitesi sergilediğini ortaya koymuştur. Tüm bileşiklerin inhibisyon sabiti (K_i) değerleri benzerlik göstermekte olup, bu da onların kalıcı inhibitör özellikleri taşıdığını göstermektedir. Moleküler dinamik simülasyonları ve serbest bağlanma enerjisi analizleri, andrographolide'in yüksek stabilite, esneklik ve bağlanma enerjisi gibi önemli dinamik özelliklere sahip olduğunu doğrulamıştır. Ayrıca, tüm bileşiklerin Lipinski'nin Beşli Kuralı (RO5) ve ADME (emilim, dağılım, metabolizma ve atılım) parametreleri açısından değerlendirildiğinde farmakokinetik açıdan uygunluk gösterdiği saptanmıştır. Simülasyon sonuçları (RMSD, RMSF ve hidrojen bağları analizleri) andrographolide türevlerinin SARS-CoV-2 Mpro ile kararlı kompleksler oluşturduğunu göstermektedir. Bağlanma enerjileri -6 kcal/mol'den düşük olan tüm bileşikler, özellikle andrographolide, Mpro'nun aktif bölgesindeki iki kritik kalıntı olan His41 ve Cys145 ile etkileşime girerek proteaz aktivitesinin inhibisyonunda etkili olabilir. Ayrıca, andrographolide'in kan-beyin bariyerini geçebilme potansiyeli, düşük toksisite düzeyi ve yüksek biyoyararlanımı, bu bileşiği umut verici bir antiviral aday haline getirmektedir (Vijayakumar vd., 2022).

2.2 SARS-CoV-2 RNA-bağımlı RNA Polimeraz (RdRp) İçin Literatürde Bulunan Çalışmalar

SARS-CoV-2'nin çoğalmasında temel rol oynayan RNA-bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzimini hedef alan bir çalışmada (Arba vd., n.d.) yeni antiviral bileşiklerin sanal tarama yoluyla keşfini amaçlamaktadır. Araştırma kapsamında, Endonezya bitkisel ilaç veritabanı ve ZINC bileşik veritabanı kullanılarak farmakofor tabanlı sanal tarama gerçekleştirilmiş, toplamda 151 bitkisel ve 14.480 sentetik bileşik değerlendirilmiştir.

Moleküler yerleştirme ve 40 ns süresince moleküler dinamik simülasyonları ile üç öncü bileşiğin bağlanma stabilitesi ve enerjileri analiz edilmiştir. ZINC169730811 adlı bileşik, -12.36 kcal/mol ile en iyi bağlanma enerjisine sahip olup Remdesivir'den (-6.96 kcal/mol) daha yüksek bağlanma afinitesi göstermiştir. MM-PBSA yöntemiyle hesaplanan bağlanma serbest enerjisi -60.92 ± 5.00 kcal/mol olan bu bileşik, hidrojen bağları ve elektrostatik etkileşimler aracılığıyla güçlü bağlanma göstermiştir.

ADME analizleri yapılan bileşiğin düşük gastrointestinal emilim potansiyeline sahip olduğunu ve kan-beyin bariyerini geçemeyeceğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, aday bileşiklerden 9-Ribosil-trans-zeatin bileşiği, Lipinski kurallarına uygunluk göstermiş ve ilaç benzerliği açısından avantaj sağlamıştır. Ayrıca bileşiklerin sitokrom P450 enzimlerini inhibe etmemesi, biyotransformasyon açısından olumlu bir profil sunmaktadır (Arba vd., n.d.).

Diğer bir çalışma (Brunt vd., 2021), RNA-bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzimini hedef alan yeni non-nükleozid inhibitörlerin keşfine odaklanmaktadır. Çalışmada, ZINC veritabanından alınan bileşikler üzerinde yüksek verimli sanal tarama ve moleküler dinamik simülasyonları gerçekleştirilmiştir. Toplam 17 milyon bileşik taranarak, moleküler yerleştirme skorlarına göre 14 aday seçilmiş ve bunlar arasından dört bileşik (ZINC097971592, ZINC002146610, ZINC69492350, ZINC408592119) ileri analizlere tabi tutulmuştur. Her bir ligand için 200 ns'lik MD simülasyonları gerçekleştirilmiş, bağlanma serbest enerjileri MM-GBSA yöntemiyle hesaplanmıştır. ZINC097971592, -54.5 ± 13.4 kcal/mol değeri ile en yüksek bağlanma enerjisine sahip aday olarak belirlenmiştir. Simülasyon verileri, tüm bileşiklerin RdRp ile kararlı

kompleksler oluşturduğunu (ortalama protein RMSD ~ 3.3 Å) ve bağlanma bölgelerinde önemli anahtar amino asitlerle (Arg555, Lys621, Asp618, Asp760) hidrojen bağı, tuz köprüsü ve metal koordinasyon etkileşimleri oluşturduğunu göstermektedir.

RTP (Remdesivir triphosphate) ve ATP (Adenosine triphosphate) ile yapılan karşılaştırmalı analizde, RTP'nin daha hızlı stabiliteye ulaştığı (~ 50 ns) ve bağlanma bölgesinde daha yüksek etkileşim sürekliliği gösterdiği ($>90\%$ H-bağı doluluğu) saptanmıştır. Ayrıca, seçilen ZINC bileşiklerinin ADME tahminleri yüksek gastrointestinal emilim, sitokrom P450 inhibisyon potansiyeli ve uygun biyoyararlanım profilleri göstermiştir (Brunt vd., 2021).

Diğer hastalıklar için onaylanmış ilaçların RdRp inhibitörü olma konusunda potansiyellerinin araştırıldığı bir çalışmada Remdesivir, Favipiravir, Ribavirin, Sofosbuvir, Galidesivir ve EIDD-2801 gibi bileşikler kullanılmıştır (Y. Wang vd., 2021).

Bu bileşiklerin RdRp üzerindeki inhibitör etkileri, EC_{50} değerleri ile kıyaslandığında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- Remdesivir (RDV): $EC_{50} = 0.77$ μM ; birçok RNA virüsüne karşı geniş spektrumlu antiviral aktivite göstermiştir.
- Favipiravir (FPV): $EC_{50} = 61.88$ μM ; RNA virüslerine karşı geniş etki profiline sahiptir.
- Ribavirin: $EC_{50} = 109.50$ μM ; sıklıkla kombinasyon tedavilerinde kullanılmaktadır.
- Sofosbuvir: $EC_{50} = 14-110$ nM; HCV tedavisinde FDA onaylı olup, SARS-CoV-2'ye karşı da potansiyel göstermektedir.
- Galidesivir: $EC_{50} = 57.7$ μM ; RNA zincir sonlandırıcısı olarak görev yapmaktadır.
- EIDD-2801 (Molnupiravir): $EC_{50} = 0.3$ μM (Vero hücrelerinde); güçlü in vitro etkinlik göstermiş ve klinik aşamaya geçmiştir.

Klinik değerlendirmelere bakıldığında, RDV, FPV ve EIDD-2801 için çeşitli faz çalışmaları başlatılmıştır. Remdesivir bazı çalışmalarda terapötik etki göstermesine

karşın, sonuçların genellenebilirliği sınırlı kalmıştır. Favipiravir özellikle orta şiddette COVID-19 vakalarında faydalı bulunurken, EIDD-2801'in klinik denemelerine ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay verilmiştir (Y. Wang vd., 2021).

Lung ve arkadaşları (Lung vd., 2020) tarafından yürütülen bir çalışmada, geleneksel Çin tıbbında yer alan bazı doğal bileşiklerin SARS-CoV-2 RdRp enzimiyle potansiyel etkileşimleri moleküler yerleştirme yöntemleriyle değerlendirilmiştir. Bu kapsamda öne çıkan bileşiklerden biri olan theaflavin, RdRp'nin katalitik cebine bağlanma kapasitesi bakımından dikkat çekici sonuçlar vermiştir. Theaflavin, yerleştirme analizlerinde RdRp'nin katalitik bölgesindeki bir dizi önemli amino asit kalıntısıyla etkileşim göstermiştir. Bu amino asitler arasında Asp452, Lys545, Arg553, Arg555, Thr556, Tyr619, Lys621, Cys622, Asp623, Arg624, Asp760 yer almaktadır. Söz konusu amino asitlerle yapılan etkileşimler arasında hidrojen bağları, hidrofobik temaslar ve özellikle Arg553 ile π -katyon etkileşimi gibi bağlanma stabilitesini artıran kuvvetli kovalent olmayan bağlar tespit edilmiştir. Yapılan hesaplamalı analizler sonucunda theaflavin'in SARS-CoV-2 RdRp'ye bağlanma skoru -9.11 kcal/mol olarak raporlanmıştır. Karşılaştırmalı analizlerde, theaflavin'in SARS-CoV ve MERS-CoV RdRp enzimlerine kıyasla SARS-CoV-2 RdRp ile daha güçlü ve spesifik bir bağlanma eğilimi sergilediği belirtilmiştir (Lung vd., 2020).

Diğer bir çalışmada (Alsulimani vd., 2022), ZINC veritabanından seçilen doğal bileşiklerin RdRp'ye karşı inhibitör potansiyelleri hesaplamalı yöntemlerle değerlendirilmiştir. Bu kapsamda üç aday bileşik Oxoglucine, Brucine ve Flutroline moleküler yerleştirme ve moleküler dinamik (MD) simülasyonları ile analiz edilmiştir. Oxoglucine -11.98 kcal/mol bağlanma enerjisi ile en güçlü bağlanan bileşik olarak tanımlanmıştır. RdRp'nin aktif bölgesinde yer alan Phe134, Asp135, Asn138, Thr141 ve Asp711) amino asitleriyle hidrojen bağları kurarak yüksek afinite göstermiştir. Brucine -11.78 kcal/mol bağlanma enerjisi ile güçlü bir diğer inhibitör adaydır. Özellikle Ser709, Thr710 ve Asp711 gibi katalitik merkezdeki amino asitlerle stabil etkileşimler oluşturmuştur. Flutroline -10.26 kcal/mol bağlanma enerjisi ile göreceli olarak daha düşük bağlanma kapasitesi sergilemiştir. Asn75 ile tek bir hidrojen bağı kurmasının yanı sıra, bağlanma bölgesinde van der Waals ve π -katyon etkileşimleri de gözlenmiştir. Bileşiklerin RdRp ile oluşturdıkları komplekslerin dinamik davranışları

RMSD, RMSF ve Rg (Radius of Gyration, eylemsizlik yarı çapı) analizleri ile değerlendirilmiştir. RMSD değerlendirmelerine göre Oxoglaurine ~0.25 nm ile en düşük yapısal sapmayı göstermiş ve en kararlı kompleks olarak öne çıkmıştır. Flutroline ~0.3 nm ile orta düzeyde stabilite sergilemiştir. Brucine ~0.35 nm ile en yüksek sapma değerine sahip olup, bağlanma stabilitesi en düşük kompleks olarak değerlendirilmiştir. RMSF değerleri Oksoglaurin için özellikle Asn611, Gln524, Arg631 bölgelerinde gözlenen ~1.1 Å'lık esneklik, ligandın bağlanma bölgesine uyum sağladığını göstermektedir. Brucine: Asp711, Asn781, Asp761 bölgelerinde yüksek esneklik gözlenmiş olup bu durum bağlanma istikrarının düşük olabileceğine işaret etmektedir. Flutroline ise Asn568, Gln573, Lys780 bölgelerinde orta düzeyde esneklik sergileyerek bağlanma bölgesine uyum sağladığı değerlendirilmiştir (Alsulimani vd., 2022).

2.3 SARS-CoV-2 Papain-benzeri Proteaz (PLpro) İçin Literatürde Bulunan Çalışmalar

Ferreria ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, çeşitli inhibitörlerin PLpro ile etkileşimleri, mikro saniye ölçeğinde yapılan moleküler dinamik simülasyonlarıyla incelenmiştir (G. M. Ferreira vd., 2022). Bu simülasyonlar, ligandların BL2-döngü ve BL2-oluk bölgelerinde etkileşimler kurarak enzimin konformasyonel değişikliklere uğramasına neden olduğunu göstermiştir. Özellikle, Tyr268 ve Gln269 gibi amino asitler, ligandların bağlanmasıyla birlikte konformasyonel değişikliklere uğrayarak BL2-döngüsünün kapanmasını ve aktif bölgenin erişilebilirliğinin azalmasını sağlar.

Çalışmada kullanılan inhibitörlerden biri GRL-0617'nin (5-Amino-2-metil-N-[(1R)-1-(naftalin-1-il)etil]benzamid) PLpro ile etkileşiminde naftalin-1-il grubunun Tyr268 ile π - π istiflenme etkileşimi yaptığı görülmüştür (G. M. Ferreira vd., 2022). Benzamid kısmı Gln269 ile amino grubu ise Asp164 ile hidrojen bağı gerçekleştirir. Metil grubu Pro 247 ve Pro248 ile hidrofobik etkileşimler sergilemiştir. Çalışmada ayrıca GRL-0617'nin PLpro ile bağlanma enerjisi -7.2 kcal/mol olarak raporlanmıştır. Bu değer, GRL-0617'nin PLpro'ya güçlü bir şekilde bağlandığını ve etkili bir inhibitör olduğunu göstermektedir.

İki çalışma XR8-24 inhibitörünün SARS-CoV-2 papain-benzeri proteaz (PLpro) üzerindeki etkisi incelemiş ve bu çalışmalarda XR8-24'ün enzimin aktif bölgesine

doğrudan bağlanmadığı; bunun yerine, BL2 oluğuna (BL2-oluk) bağlanarak aktif bölgenin konformasyonel olarak kapanmasına neden olduğu belirtilmiştir (Lv vd., 2022; Shen vd., 2022). Bu bağlanma mekanizması, enzimin katalitik aktivitesini etkili bir şekilde inhibe etmektedir. Kristal yapısı analizleri, XR8-24'ün BL2 oluğuna bağlanarak enzimin aktif bölgesinin kapanmasını sağladığını göstermektedir. XR8-24'ün kimyasal yapısı, 2-feniltiyofen iskeleti üzerine inşa edilmiştir. Diğer yapı-amino asit etkileşimlerinden biri azetidin halkası ve Glu167 ile oluşturulmuş elektrostatik etkileşim olup bu etkileşim bağlanma stabilitesini artırır. Benzamid grubu, Gln269'un ana zinciriyle hidrojen bağı oluşturarak BL2 oluğunun kapanmasını destekler. Tiyofen halkası, BL2 oluğuna yerleşerek Pro248, Tyr264 ve Tyr268 gibi amino asitlerle van der Waals etkileşimleri kurar. Pirrolidin "Kuyruk" yapısı Tyr264'ün ana zincir karbonil oksijeniyle su aracılı hidrojen bağı oluşturarak inhibitörün bağlanma potansiyelini artırır. Bu çalışmada belirtilen inhibitörün bağlanma skoru hakkında herhangi bir veri verilmemiştir (Lv vd., 2022; Shen vd., 2022).

YM155 (sepantronium bromide), öncelikle survivin baskılayıcı bir antineoplastik ajan olarak geliştirilmiş olup, SARS-CoV-2'nin papain-benzeri proteazı (PLpro) üzerinde de etkili bir inhibitör olarak tanımlanmıştır. YM155, PLpro'nun hem aktif bölgesine hem de BL2 oluğuna (BL2 oluk) bağlanarak çift hedefli bir inhibisyon mekanizması sergiler (Jiang vd., 2022; Zhengnan Shen, 2022). Kimyasal olarak bir kinon yapısına sahip olup, bromür anyonu ile dengelenmiş pozitif yüklü bir piridinyum halkası içerir. Yapısında ayrıca metoksi ve etil grupları bulunur. Bu yapı, molekülün hem hidrojen bağları hem de elektrostatik etkileşimler kurmasına olanak tanır. İnhibitör, Tyr268 ile Van Der Waals etkileşimler yaparak aktif bölgenin kapanmasına katkıda bulunurken Gln269'un ana zinciriyle hidrojen bağı kurarak BL2 oluğunun stabilizasyonuna yardımcı olur. YM155'in bağlanmasıyla Tyr264'ün konformasyonel değişiklikleri, inhibitörün bağlanma bölgesinin şekillenmesine katkıda bulunur. Pro248 ile van der Waals etkileşimleri kurarak bağlanma stabilitesini artırır. YM155'in azetidin halkası, Glu167'nin yan zinciriyle etkileşime girerek elektrostatik stabilizasyon sağlar.

Dhananjay ve arkadaşları, NPASS veritabanından 659 bileşiği taramış ve on adet bileşiği etkili olarak saptamıştır. Bu bileşiklerin etkileşim çalışması, Tyr264, His175, Asp164, Arg166, Asp302 gibi amino asit amino asitleri ile etkileşimler gösterdiğini

ortaya koymuştur (Jade vd., 2021). Bir başka çalışmada (Ghosh vd., 2023) ise, taranan bileşiklerin Leu162, Gly163, Met208, Pro247, Pro248, Tyr264, Gly266 ve Tyr273 ile hidrofobik etkileşimler gösterdiği, Arg166, Gln269 gibi kutupsal akseptör amino asitleri ve Asp164, Thr301, Glu161 gibi kutupsal donör amino asitleri ile de hidrofilik etkileşimler gösterdiği ortaya konmuştur.

2.4 SARS-CoV-2 Spike protein İçin Literatürde Bulunan alışmalar

Bir alışmada, ZINC veritabanından seçilen bileşikler, SARS-CoV-2 spike proteininin RBD bölgesi ile sanal olarak taranmış ve bağlanma skorları hesaplanmıştır. Gerçekleştirilen yerleştirme çalışmasında analiz edilen on ligandın tamamının Gly496 ve Asn501 ile etkileşim kurduğu, üçünün Leu455, beşinin Gln493 ve birinin Lys417 ile temas ettiği belirlenmiştir. Toplam 29 anahtar etkileşim gözlemlenmiş olup, bunların yalnızca  hidrojen bağları içerirken, kalan 26'sı hidrofobik temaslara dayanmaktadır. Özellikle ZINC02111387 bileşiği, beş temel kalıntının tümü ile etkileşerek potansiyel bir inhibitör adayı olarak öne çıkmaktadır. Örneğin, ZINC02726715 bileşiği, -8.4 kcal/mol bağlanma skorları ile Arg403, Tyr449, Tyr453, Gln493, Ser494, Tyr495, Gly496, Gln498, Asn501, Gly502 ve Tyr505 amino asit amino asitleriyle etkileşim göstermiştir. Benzer şekilde, ZINC02122196 bileşiği -8.3 kcal/mol bağlanma enerjisi ile Arg403, Tyr449, Tyr453, Ser494, Tyr495, Gly496, Gln498, Asn501, Gly502 ve Tyr505 amino asitleriyle etkileşimde bulunmuştur (Power vd., 2022).

ZINC veritabanından elde edilen bileşiklerin SARS-CoV-2 spike proteinine karşı bağlanma potansiyelleri AutoDock 4.2.6 yazılımı ile yapılan moleküler yerleştirme çalışmalarıyla değerlendirilmiştir. Toplam bağlanma skorları açısından değerlendirildiğinde, ZINC000150588351 ila ZINC000101802366 bileşikleri -119,61 ila -103,1 kcal/mol aralığında yer alarak en yüksek bağlanma skorlarını göstermiştir. Diğer bileşik grupları ise -98,67 ila -70,22 kcal/mol arasında bir enerji aralığına sahiptir. Moleküler düzeydeki etkileşimler incelendiğinde, ZINC000150588351 bileşiği, SARS-CoV-2 spike proteini ile Ala352 (iki bağ), Arg466, Asn354 ve Leu492 amino asit amino asitleriyle toplam altı hidrojen bağı (H-bağı) oluşturmuştur. ZINC000064540179 bileşiği, spike proteinin bağlanma bölgesindeki Asn501, Gly496 ve Gly502 amino asitleriyle  hidrojen bağı kurmuştur. Benzer şekilde, ZINC000137700912 bileşiği, Phe490 ve Ser494 amino asitleri ile iki

hidrojen bağı oluşturmıştır. Bu etkileşimler, özellikle ACE2 reseptörü ile spike protein arasındaki bağlanma yüzeyinde yer alan kritik amino asitlerle gerçekleşmiş olup, bu bileşiklerin potansiyel inhibitörler olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. (Kullappan vd., 2021).

Bu etkileşim yüzeyini hedef alan küçük moleküllerin tanımlanması amacıyla yürütülen moleküler yerleştirme çalışmasında, geleneksel Hint tıbbında kullanılan hesperidin, emodin, antrakınon, rhein ve krisin gibi doğal fitokimyasallar değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, hesperidin, spike protein varlığında ACE2 reseptörünün H2 heliksi üzerindeki Asn63, Ala71, Lys74 ve H1 heliksindeki Ser44 amino asit amino asitleri ile rekabetsiz biçimde bağlanmaktadır. Emodin ise benzer şekilde ACE2'nin H2 heliksinde yer alan Ala71, Asp67 ve Lys74 amino asitleriyle etkileşim göstermektedir. Bununla birlikte, antrakınon yalnızca spike protein parçası ile etkileşime girmekte olup ACE2 reseptörü ile anlamlı bir bağlanma göstermemektedir. Rhein ise sadece spike protein ile etkileşim kurmakta, ACE2 reseptörüyle herhangi bir doğrudan temas oluşturmamaktadır. Bu nedenle, her iki bileşik de SARS-CoV-2 giriş mekanizmasının inhibisyonu açısından terapötik potansiyel taşımamaktadır. Öte yandan, krisin bileşiği ACE2 reseptörünün H5 heliksi üzerinde yer alan Thr125, Ile126 ve Thr129 amino asitleriyle etkileşim kurarak bağlanmaktadır. Bu bağlanma modeli, krisinin spike-ACE2 kompleksine müdahale edebilecek bir inhibitör adayı olabileceğini göstermektedir (Basu vd., 2020).

2.5 SARS-CoV-2 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Umifenovir (ticari adıyla Arbidol), özellikle Rusya ve Çin'de influenza ve diğer solunum yolu viral enfeksiyonlarının tedavisinde ruhsatlandırılmış bir antiviraldir. SARS-CoV-2'ye karşı potansiyel terapötik etkisi, virüsün konak hücreye girişinde kritik rol oynayan Spike (S) proteini ile insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü arasındaki etkileşmeyi engelleme kapasitesine dayanmaktadır. Umifenovir'in, viral zar ile konak hücre zarı arasındaki füzyonu inhibe ederek viral giriş sürecini bloke ettiği bildirilmektedir. Yapılan in vitro çalışmalar, Umifenovir'in SARS-CoV-2 replikasyonunu baskılayabildiğini göstermiştir. Ayrıca bazı klinik gözlemsel çalışmalar, Umifenovir'in COVID-19 tedavisinde lopinavir ve ritonavir kombinasyonundan daha üstün klinik etkinlik gösterebileceğini ortaya koymuştur (Zhang vd., 2020; Wang vd., 2020). Replikasyon sürecine müdahale eden antiviral

ajanlar arasında remdesivir (GS-5734), favipiravir (T-705), ribavirin, lopinavir ve ritonavir yer almaktadır. Bu bileşiklerden remdesivir, favipiravir ve ribavirin, SARS-CoV-2'nin RNA-bağımlı RNA polimerazı (RdRp) enzimini hedef alırken; lopinavir ve ritonavir, viral ana proteaz olan 3CLpro'yu inhibe etmektedir (Lim vd., 2021; Xu vd., 2021; Zhao vd., 2021). Bunlara ek olarak, papain benzeri proteaz (PLpro) enzimini hedeflediği bildirilen bir diğer molekül ise doğal bir diterpen bileşiği olan tanshinondur. Tanshinonlar, geleneksel Çin tıbbında yaygın olarak kullanılan *Salvia miltiorrhiza* bitkisinden elde edilen ve çok sayıda farmakolojik özelliğe sahip doğal bileşiklerdir. Son yıllarda, bu tür doğal ürünlerin koronavirüs proteazlarını inhibe etme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiş ve tanshinonlar bu bağlamda çeşitli bağımsız çalışmalarda öne çıkarılmıştır (Benarba ve Pandiella, 2020; Khare vd., 2020; Chen W. vd., 2021). SARS-CoV bağlamında, tanshinonların PLpro üzerindeki inhibitör etkisi literatürde raporlanmış olsa da, Ma ve Wang (2022) tarafından yürütülen takip niteliğindeki bir çalışma, hücresel modellerde yapılan kapsamlı testlerde bu bileşiklerin bildirilen inhibitör etkinliğinin önemli ölçüde düşük olduğunu göstermiş ve önceki bulguların geçerliliğini sorgulatmıştır. Benzer şekilde, PLpro inhibitörü olarak bildirilen bir diğer bileşik akriflavin (ACF), yeniden konumlandırma potansiyeline sahip sentetik bir ilaç olarak tanımlanmıştır. ACF'nin çeşitli hücre hatlarında anlamlı antiviral aktivite gösterdiği bildirilmiş olsa da, hayvan modellerinde (özellikle farelerin akciğer dokularında) SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe etme bakımından Remdesivir kadar etkili olamadığı saptanmıştır (Napolitano vd., 2022). Ayrıca, ACF'nin halen FDA onayına sahip olmadığı da vurgulanmalıdır.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1 Ligand Kütüphane Dizaynı ve Moleküler Yerleştirme Çalışmaları

ZINC15 (Sterling ve Irwin, 2015) veri tabanından çıkarılan, 3CLpro için 756958, RdRp proteini için 193314, Spike proteini için 717652, PLpro için 2 milyon üzerinde bileşik yerleştirilebilir pozları ile, hedef proteinlere (3-CLpro, RdRp, PLpro, Spike) uygun adaptasyona sahip molekülleri belirlemek için Dock 6.7 (Allen vd., 2015) kullanılarak sanal taramaya tabi tutuldu. Veri tabanından bileşiklerin indirilmesi sırasında süreç, molekül büyüklüğü olarak en düşük boyuttan yükseğe doğru ilerlediğinden dolayı hedef moleküller için anlamlı yerleşme skoru sağlamayan bileşikler göz ardı edilmiştir bu sebeple hedef moleküller için taratılan bileşik sayıları farklılık gösterir. Tarama yapılmadan önce hedef moleküller için, hedef yapılar üzerindeki inhibisyon etkisini aramak için mümkün olduğunca çok sayıda molekül bulmayı amaçlayan yalnızca 3D yapılar olarak filtrelendi. ZINC15, Dock6 ile uyumlu moleküllerin SYBYL (mol2) dosya biçimini içerdiğinden, bileşikler, moleküler yerleştirme çalışması için hazır ve herhangi bir işlem yapılmadan sanal taramaya tabii tutuldu.

3.2 Reseptörlerin Yerleştirme İşlemleri için Hazırlanması ve Validasyon

Moleküler dinamik ve bağlanma serbest enerjisi hesaplamaları, Türk Ulusal e-Bilim e-Altyapısı (TRUBA) sunucularında Amber18 ve Dock 6.7 programları ile gerçekleştirildi. Ligandların atom tipleri ve AM1-Bcc (Jakalian vd., 2002) atomik kısmi yükleri, Amber18'in (Case vd., 2005) antechamber modülü tarafından türetildi. Amber'in Xleap modülü, MD simülasyonları için ligandlar, reseptörler ve komplekslerin parametre/topoloji ve koordinat dosyalarını oluşturmanın yanı sıra sistemleri çözmek ve nötralize etmek için kullanıldı. Herhangi bir çözünen atomdan 10.0 Å boyutlarında sekizgen bir periyodik kutu ile TIP3P (Jorgensen vd., 1983) çözücü modeli kullanıldı. Protein için ff14SB kuvvvdanı (Maier vd., 2015) kullanılırken, küçük organik molekülleri işleyebildiği için ligandlar için Genel Amber Kuvvvdanı (GAFF) (J. Wang vd., 2006) kullanıldı.

Yerleştirme prosedürü 4 adımda gerçekleştirildi. İlk adımda ligand ve protein Chimera programı (Pettersen vd., 2004) kullanılarak hazırlanır. Bu adımda ligand ve diğer standart dışı amino asitler proteinden çıkarıldı ve daha sonra hidrojen içermeyen

yapıya bir yüzey proteinin etrafına yerleştirilerek reseptörün moleküler yüzeyi (DMS) oluşturuldu. Bu işlem Richards (Richards, 1977) tarafından geliştirilen ve Connolly (Connolly, 1993) tarafından uyarlanmıştır. Proteine sonra hidrojenler eklendi ve her atomun üzerindeki yükler Chimera kullanılarak hesaplandıktan sonra dosya SYBYL (mol2) formatında kaydedildi. Daha sonra ligand 3Clpro için PDB'den (6LU7) (Jin vd., 2020), RdRp için 6NUR (Kirchdoerfer ve Ward, 2019), PLpro için (7LOS) (Jade vd., 2021), Spike protein için (PDB: 6M0J) x-ışını kristal yapısı (Lan vd., 2020), ayrı bir dosya olarak çıkarılır ve hidrojenler eklendikten yükler Chimera kullanılarak hesaplandıktan sonra dosya SYBYL (mol2) formatında kaydedildi. İkinci adımda, reseptörü çevreleyen küreler üretildi. DOCK programındaki sphgen modülü (Kuntz vd., 1982) yardımıyla moleküler yüzeyden ve normal vektörlerden küreler üretildi. Bu hesaplamada minimum ve maksimum küre yarıçapları sırasıyla 1,4 ve 4,0 Å olarak alındı. Ligandın bağlanma yeri bilindiğinden, istenen bir konumun belirli bir yarıçapındaki küreler, bağlanma yerini temsil edecek kürelerin bir alt kümesini seçmek için kullanıldı. Bunun için DOCK programında bulunan sphere_selector modülü kullanıldı. Burada ligandın kristal yapısının her atomundan 10.0 Åkök ortalama kare sapması (RMSD) içindeki tüm küreleri kullanarak istenen küreleri seçmek için kullanıldı. Üçüncü adım, öncelikle tanımlanmış kürelerin etrafında bir grid kutusu oluşturulmasını gerektiren gridin oluşturulmasına dayanır. Seçilen küreler, 3Clpro için sırasıyla -10.265, 13.445, 67.457 ve 22.131×24.384×26.733 Å PLpro için 3.000, 12.000, 35.000 koordinatlarında ve 30.000 × 30.000 × 30.000 Å boyutlarında bir kutu ile çevrelenerek ızgara oluşturulmuştur. RdRp için 97.772, 91.527, 104.104 olarak x y z koordinatları olarak yerleştirilmiştir ve boyutları 30.000×30.000×30.000 Å şeklindedir. Spike için -32.000×26.000×4.000 koordinatlarına ve 30.000×40.000×30.000 Å boyutlarına sahip bir kutu ile çevrili ızgaralama (grid) için seçildi) olarak hesaplanan kutunun koordinatlarını ve boyutunu oluşturmak için kullanıldı. DOCK'daki grid modülü, tanımlanmış bağlanma bölgesi içindeki gridleri oluşturmak için kullanıldı. Son adım, protein rigid tutulurken ligandın oryantal değişikliklere izin verildiği ligandın esnek yerleştirilmesine dayanır.

3.3 Minimizasyon Prosedürü

Minimizasyon prosedürü 3 adımda gerçekleştirildi. İlk adımda, protein 5 kcal/mol'lük bir kuvvetle sabit tutuldu ve çözücü, steepest descent algoritması kullanılarak 1000 adımda ve ardından conjugate gradient yöntemi kullanılarak 1000 adımda minimize

edildi. Koordinatlar her 100 adımda bir kaydedildi (kesme değeri 10.0 Å olarak alındı). İkinci adımda, proteindeki hidrojenler hariç protein yapısı sabit tutularak aynı koşullar altında minimizasyon gerçekleştirildi. Son adımda, tüm sistem serbest bırakıldı ve minimizasyon aynı koşullar altında gerçekleştirildi.

Minimizasyondan sonra ısıtma gerçekleştirildi. Sistem 0 K'den 300 K'ye kadar ısıtıldı, her adım 0.02 pikosaniye sürdü, koordinat ve enerji dosyaları her 100 adımında kaydedildi. Sıcaklık düzenlemesi için Langevin termostatu seçildi. Kesme değeri 10.0 Å olarak alındı. Dengeleme aşamasındaki MD simülasyonları 300 K'de gerçekleştirildi. Sistemin sıcaklığını sabit tutmak için çarpışma frekansı 2 alınarak Langevin termostatu kullanıldı. Uzun mesafeli elektrostatik etkileşimler, Particle Mesh Ewald (PME) (Ewald, 1920) protokolü ile 10.0 Å kesme mesafesinde işlendi. Hidrojen bağlarının titreşimleri SHAKE (Ryckaert vd., 1977) algoritması ile bastırıldı. Moleküler dinamik simülasyonlar gerçekçi koşullar sağlamak için sınır koşulları düzenlenerek moleküllerin hareketleri 4 fs'lik çok hassas zaman aralıklarında izlenmiştir.

3.4 MM-PB(GB)/SA Hesaplamaları

AMBER'in (v.18) Moleküler Mekanik Poisson-Boltzmann Yüzey Alanı (MM-PBSA)/Moleküler Mekanik Genelleştirilmiş Doğmuş Yüzey Alanı (MM-GBSA) modülü, her bir kompleksin bağlanma serbest enerjisini (ΔG_{bind}) hesaplamak için uygulandı (Kollman vd., 2000; Srinivasan vd., 1998). Her bir kompleks için, MD simülasyon yörüngelerinin 100 ns'inden toplam 50000 anlık görüntü çıkarıldı. Ligandların bağlanma serbest enerjisi, zaman alıcı bir süreç olması nedeniyle bu çalışmaya entropi hesaplamaları eklenmezken, aşağıdaki denklemler kullanılarak belirlendi;

$$\Delta G_{bind} = G_{complex} - G_{receptor} - G_{ligand} \quad (3.1)$$

ΔG şu şekilde ifade edilebilir:

$$\Delta G_{bind} = \Delta H - T\Delta S = \Delta E_{MM} + \Delta G_{sol} - T\Delta S \quad (3.2)$$

$$\Delta E_{MM} = \Delta E_{int} + \Delta E_{ele} + \Delta E_{vdW} \quad (3.3)$$

$$\Delta G_{sol} = \Delta G_{PB/GB} + \Delta G_{SA} \quad (3.4)$$

$$\Delta G_{SA} = \gamma SASA + b \quad (3.5)$$

Burada ΔE_{MM} , ΔG_{sol} ve $-T\Delta S$ sırasıyla ligand bağlanması sırasında gaz fazı moleküler mekaniği (MM) enerjisindeki, çözünme serbest enerjisindeki ve konformasyonel entropideki değişimlerdir. ΔE_{MM} , iç enerjilerdeki ΔE_{int} (bağ, açılma ve dihedral enerjiler), elektrostatik enerjilerdeki ΔE_{ele} ve van der Waals enerjilerindeki ΔE_{vdW} değişimlerini içerir. ΔG_{sol} , elektrostatik çözünme enerjisi $\Delta G_{PB/GB}$ (polar katkı) ve çözünen ile sürekli çözücü arasındaki polar olmayan katkı ΔG_{SA} 'nın toplamıdır. Polar katkı, PB veya GB modeli kullanılarak hesaplanırken, polar olmayan enerji genellikle çözücüye erişilebilir yüzey alanı (SASA) kullanılarak tahmin edilir.

3.5 Emilim, Dağılım, Metabolizma, Atılım ve Toksisite (ADMET) Tahmini

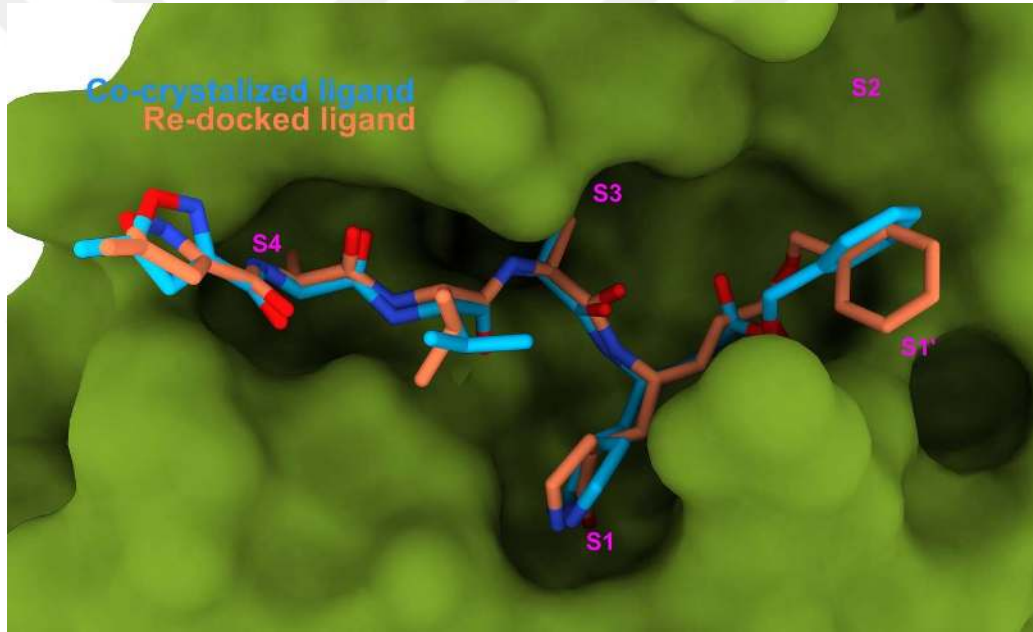
Ligandların ADME özellikleri, SwissADME web servisi aracılığıyla tanımlanmıştır ve bu özellikler, ligandların fizikokimyasal ve ilaç benzeri özelliklerini belirlemek için kullanılmıştır. Gastrointestinal emilim (GI), kan-beyin bariyeri (BBB) geçişi, biyoyararlanım ve bir dizi hemoprotein (CYP, Cytochrome P450), yani CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4 enzimlerinin inhibisyon verimliliği, bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri olarak tanımlanmıştır.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 SARS-COV-2 3CLpro (Main Protease) İçin Yeni İnhibitörlerin Dizaynı

4.1.1 Moleküler yerleştirme çalışmaları

Yerleştirme sürecinin doğru şekilde yapıldığının sorgulanması, eş-kristalize ligandın Dock 6.7 kullanılarak söz konusu proteine yeniden yerleştirilmesiyle test edilmiştir. Yerleştirme sonucu ligandın gözlenen duruşu, X-ışını koordinatlarıyla karşılaştırıldığında 1.139 Å'luk bir RMSD değerine sahip olduğu görülmüştür (Şekil 4.1). Ligandın yerleştirme sonucu gözlenen duruşu, eş-kristalize ligand ile benzer bir konformasyonel desen sergilemektedir (Şekil 4.1).



Şekil 4. 1. Eş-kristalize ligandın (açık mavi) Dock 6.7 tarafından üretilen bağlanma duruşu (mercan rengi) ile üst üste bindirilmiş yapısı (1.139 Å RMSD).

Gerçekleştirilen yerleştirme sürecinin ardından, toplamda 756.958 bileşik, moleküler yerleştirme yöntemi ile 3CLpro'nun bağlanma bölgesine yerleştirilmiştir. Bileşikler, yerleşme skorlarına göre sıralanmış ve en iyi skora sahip ilk dokuz bileşik ile yeniden yerleştirilmiş eş-kristalize ligand moleküler dinamik hesaplamalar için incelenmiştir. Bu dokuz bileşikle N3 ligandının yerleşme skorları Tablo 4.1'de, ilk 100 ligandın ZINC15 kimlik numaralarıyla birlikte yerleşme skorları ise Ekler kısmında Tablo S1'de verilmiştir. Sonuçlara göre, **3-hit003** ligandı -98.07 kcal/mol değeriyle en iyi yerleşme skoruna sahiptir.

Tablo 4. 1 Moleküler yerleştirme çalışmalarından elde edilen 3CLpro (ana proteaz) yerleşme bölgesindeki en iyi dokuz ligandın yerleşme skorları

Ligandlar	Yerleşme Skorları(kcal/mol)
3-hit001	-87.814
3-hit002	-94.363
3-hit003	-98.065
3-hit004	-96.653
3-hit005	-96.543
3-hit006	-96.439
3-hit007	-93.950
3-hit008	-93.889
3-hit009	-93.880
N3	-78.289

Bağlanma çalışmaları, ligandların Thr25, Thr26, His41, Ser46, Met49, Asn119, Phe140, Asn142, Gly143, Ser144, Cys145, His163, His164, Met165, Glu166, Leu167, Pro168, Asp187, Arg188, Gln189 ve Thr190 amino asitleri ile hidrojen bağları oluşturarak etkileşime girdiğini ortaya koymuştur (Şekil 4-3, 4-4 ve 4-5 ve Ekler Şekil S1-S6). Bu amino asitler arasında Glu166, her ligand ile çoklu hidrojen bağları oluşturmaktadır. Ligandlarla hidrojen bağı oluşturan diğer belirgin amino asitler Phe140, Gly143, Ser145 ve Gln189'dur.

3CLpro'nun S2 alt bölgesi hariç diğer alt bölgeleri büyük ölçüde hidrofilik olduğundan (H. Su vd., 2021), ligandlar bağlanma bölgesi amino asitleri ile birçok hidrojen bağı oluşturmaktadır. Ligandlar ayrıca His41, Met49, Cys145, Met165 ve Pro168 amino asitleri ile π -kükürt, π - π istiflenmiş veya T-şekilli, alkil-alkil ve π -alkil etkileşimleri yoluyla hidrofobik etkileşimler kurmaktadır. Bağlanma duruşlarına göre, S1, S3 ve S4 alt bölgeleri çoğunlukla ligandlar tarafından paylaşılmasına rağmen, **3-hit004**, **3-hit007** ve **3-hit009** ligandlarının bir kolu S1' alt bölgesine uzanırken, diğer bir kolu S2 alt bölgesine yerleşmektedir.

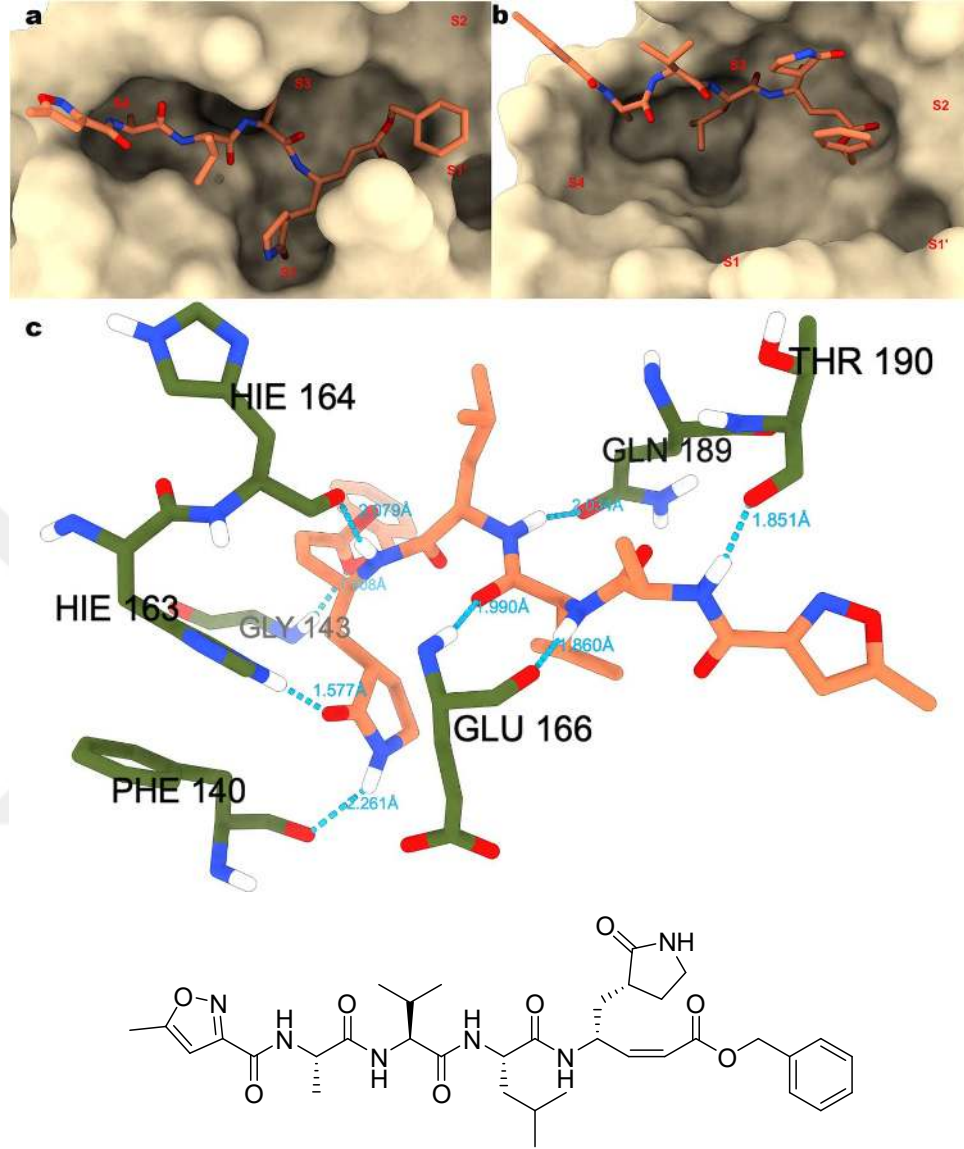
Ligandların 3CLpro'nun bağlanma bölgesi atomları ile tüm etkileşimleri Ekler kısmında Tablo S5.1-5.9'da verilmiştir. Bağlanma serbest enerji hesaplamaları açısından en iyi bağlanma özelliklerini gösteren ligandlar **3-hit003**, **3-hit001** ve **3-hit002**'dir. Bu nedenle, Şekil 4-3, 4-4 ve 4-5'te, yeniden yerleştirilmiş eş-kristalize N3 ligandı ile birlikte, bu ligandların bağlanma modlarını, bağlanma modlarından elde edilen hidrojen bağlarını ve en düşük potansiyel enerji değerlerine karşılık gelen

ligand-reseptör komplekslerinden alınan anlık görüntüleri sunulmuştur. İncelenen diğer ligandların görsel değerlendirmeleri ise Ekler kısmı Şekil S1-S-6'da gösterilmiştir.

MD hesaplamalar sonuç elde edilen N3 ligandının bağlanma duruşu, x-ray yapısındaki koordinatlar ile mukayase edildiğinde, etkileşime giren atomları ve etkileşim türleri aynı olup, yalnızca yeniden yerleştirilmiş yapının His163 kalıntısı ile fazladan bir hidrojen bağı oluşturduğu görülmüştür. Ligand, Phe140, Gly143, His164, Glu166 (3 hidrojen bağı), Gln189 ve Thr190 amino asitleri ile hidrojen bağları oluşturmaktadır (Şekil 4-2c). Ayrıca, His41, Met49, Met165, Leu167, Pro168 ve Ala191 amino asitleri ile alkil ve π -alkil türlerinde hidrofobik etkileşimler kurmaktadır.

Moleküler dinamik simülasyonları sonucunda ligandın S3 alt bölgesine doğru hareket ettiği gözlemlenmiştir (Şekil 4-2b). Simülasyon süresince, ligandın belirgin hidrojen bağları Glu166 (2 hidrojen bağı) ve Thr26 amino asitleri ile tespit edilmiştir. Glu166 kalıntısı, hidrojen bağı akseptörü olarak %27.75 oranında simülasyon süresince aktif kalırken, hidrojen bağı donörü olarak %21.33 oranında aktivitesini devam ettirir. Son belirgin hidrojen bağı, Thr26 kalıntısı ile %20.52 oranında aktif kalmıştır (Tablo 4.2).

Simülasyon süresinin %5 veya daha fazlası boyunca varlığını sürdüren hidrojen bağları, kristalize N3 ligandı ve bağlanma serbest enerjisi hesaplamalarına göre en iyi üç bağlanma serbest enerjisi değerine sahip ligandlar (**3-hit001**, **3-hit002** ve **3-hit003**) için Tablo 4.3-4.5'te verilmiştir. Moleküler dinamik simülasyonları sırasında tespit edilen hidrojen bağlarını oluşturan atomlar, hidrojen bağlarının sürdüğü anlık görüntü numaraları ve tüm hidrojen bağlarının doluluk oranları Ekler kısmında Tablo S8-S18'de sunulmuştur.



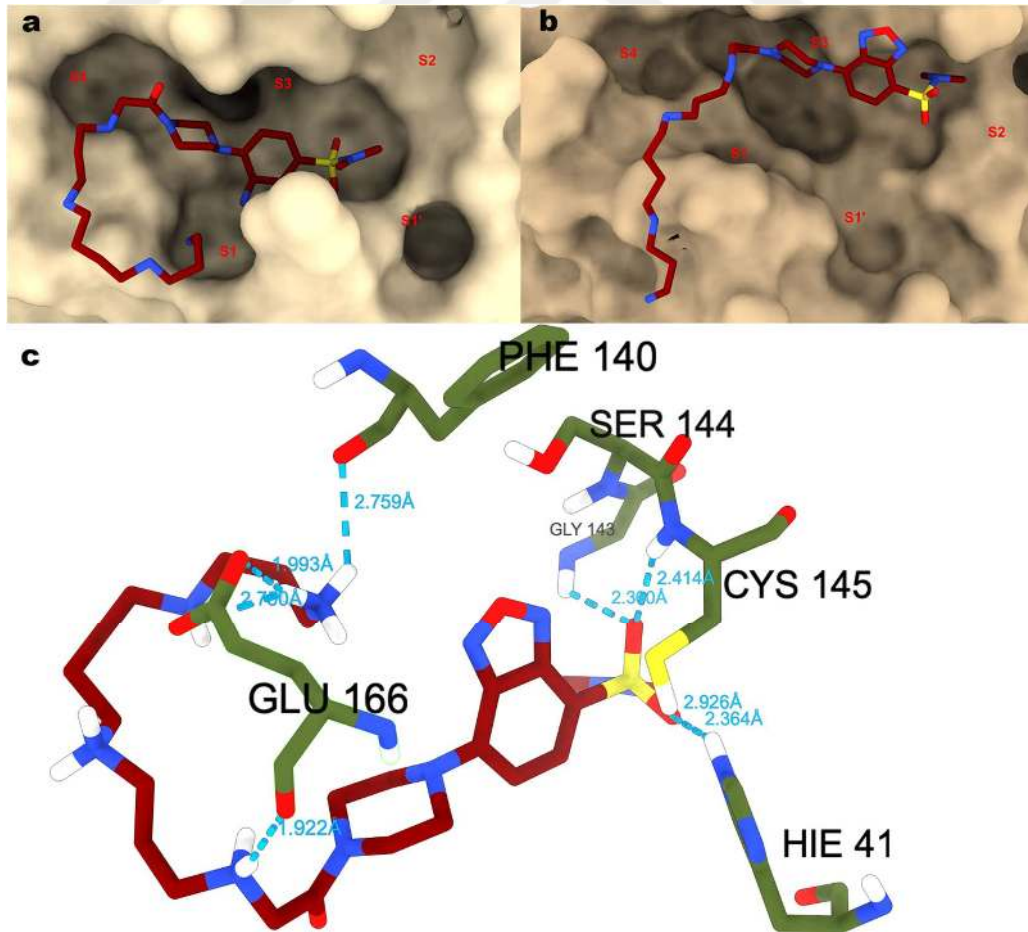
Şekil 4. 2. (a) N3 ligandının 3CLpro enziminin bağlanma bölgesindeki bağlanma deseni. Ligandın karbon atomları mercan (coral) rengiyle, amino asitlerin karbon atomları ise zeytin (olive) rengiyle gösterilmiştir. (b) En düşük potansiyel enerjiye sahip yapıya karşılık gelen, MD simülasyonu yörüngelerinden alınan bir anlık görüntü. (c) Moleküler bağlanma çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu hidrojen bağlarının 3D temsili. 2D yapısı

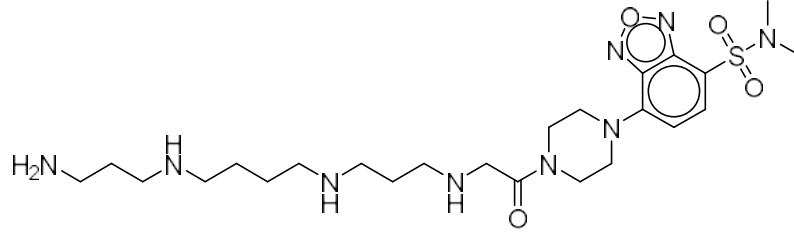
Tablo 4. 2 MD simülasyonu sırasında N3 ligandının 3CLpro kalıntı atomları ile oluşturduğu hidrojen bağlarının doluluk oranları (simülasyon süresinin %5'inden daha uzun ömürlü olan bağlar)

Ligand-Kalıntı Atomları	Doluluk%	Ligand-Kalıntı Atomları	Doluluk%
N3@O4-Thr26@N-H	20.52	N3@O-Gln189@NE2-HE21	6.85
N3@O3-Gly143@N-H	7.79	Glu166@O-N3@N-H	27.75
N3@O-Glu166@N-H	5.97	Leu141@O-N3@N2-H25	5.91
N3@O-Glu166@N-H	21.33	Asn142@OD1-N3@N2-H25	6.73
N3@O-Gln189@NE2-HE21	6.48		

3-Hit001 ligandı, ilk dokuz ligand arasında en düşük yerleşme skoruna sahip olmasına (-87.81 kcal/mol) rağmen, bağlanma serbest enerjisi hesaplamalarında, bu ligand görece olarak iyi (-64.58 kcal/mol) bağlanma enerji değeri ile 3CLpro enzimini inhibe etme potansiyeline sahip iyi bir aday olabileceğini ortaya koymuştur. Yerleştirme modunda, **3-hit001** ligandının S1, S3 ve S4 alt bölgeleri boyunca hizalandığını göstermiştir. Ancak, MD simülasyonlarına göre ligandın uzun alkil zinciri S1 alt bölgesinin arka kısmına yönelirken, geri kalan kısmı N3 ligandının hareketine benzer şekilde S3 alt bölgesine doğru yönelmektedir (Şekil 4-3a,b).

Bağlanma durumunda, ligand Glu166 ile tuz köprüsü tipi etkileşim ve bağlanma bölgesi amino asitleriyle altı hidrojen bağı oluşturmaktadır (His41, Phe140, Gly143, Cys145 (iki hidrojen bağı) ve Glu166) (Şekil 4-3c). **3-Hit001** ligandının en uzun korunarak aktif kalan hidrojen bağları Asn142, Glu166 ve Phe140 amino asitleri ile oluşmuştur (Tablo 4.3).





Şekil 4. 3. (a) **3-Hit001** ligandının 3CLpro enziminin bağlanma bölgesindeki bağlanma deseni. Ligandın karbon atomları koyu kırmızı rengiyle, amino asitlerin karbon atomları ise zeytin (olive) rengiyle gösterilmiştir. (b) En düşük potansiyel enerjiye sahip yapıya karşılık gelen, MD simülasyonu yörüngelerinden alınan bir anlık görüntü. (c) Moleküler bağlanma çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu hidrojen bağlarının 3D temsili. Ligandın yapısı

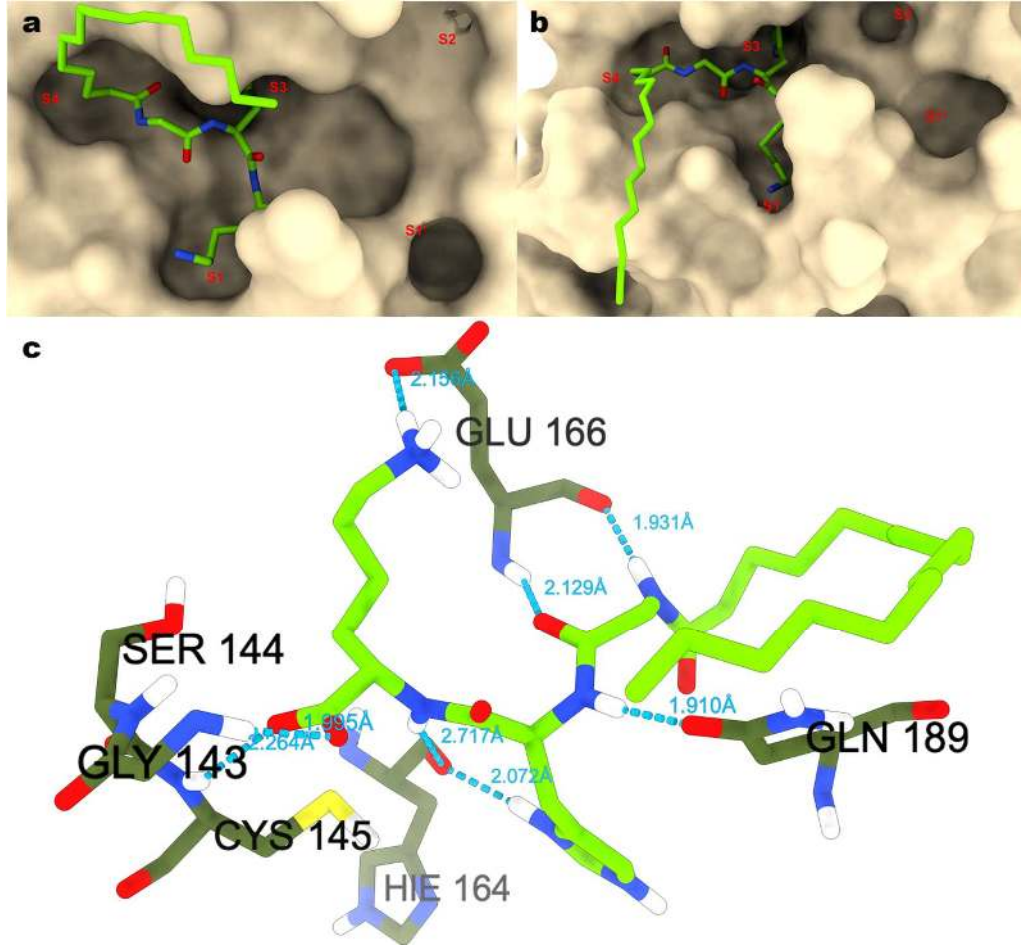
Tablo 4. 3 MD simülasyonu sırasında **3-hit001** ligandının 3CLpro kalıntı atomları ile oluşturduğu hidrojen bağlarının doluluk oranları (simülasyon süresinin %5'inden daha uzun ömürlü olan bağlar)

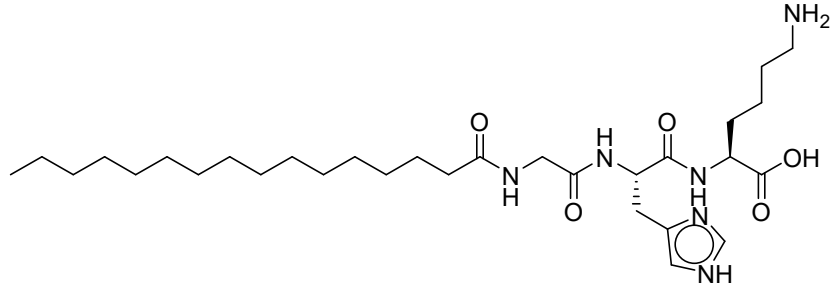
Ligand-Kalıntı Atomları	Doluluk%	Ligand-Kalıntı Atomları	Doluluk %
Glu47@OE1- H01 @N18-H19	10.29	Asn142@OD1- H01 @N31-H33	43.12
Glu47@OE2- H01 @N18-H19	12.37	Glu166@OE1- H01 @N31-H33	15.93
Gln189@OE1- H01 @N18-H19	12.34	Glu166@OE2- H01 @N31-H33	14.77
Glu47@OE1- H01 @N18-H20	9.25	Phe140@O- H01 @N37-H38	16.62
Glu47@OE2- H01 @N18-H20	7.62	Glu166@OE1- H01 @N37-H38	15.34
Glu47@OE1- H01 @N24-H25	10.88	Glu166@OE2- H01 @N37-H38	22.85
Glu47@OE2- H01 @N24-H25	15.20	Phe140@O- H01 @N37-H39	17.67
Leu167@O- H01 @N24-H25	7.20	Glu166@OE1- H01 @N37-H39	18.29
Glu166@OE1- H01 @N24-H26	16.25	Glu166@OE2- H01 @N37-H39	17.98
Glu166@OE2- H01 @N24-H26	5.84	Phe140@O- H01 @N37-H40	27.61
Glu47@OE2- H01 @N31-H32	5.72	Glu166@OE1- H01 @N37-H40	11.82
Glu166@OE1- H01 @N31-H32	35.77	Glu166@OE2- H01 @N37-H40	14.19
Glu166@OE2- H01 @N31-H32	35.89		

Bağlanma serbest enerji hesaplamaları, **3-hit002** ligandının -57.86 kcal/mol değeri ile en iyi üçüncü bağlanma serbest enerjisine sahip ligand olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, moleküler yerleştirme aşamasında incelenen ligandlar arasında bu ligand için orta seviyede bir yerleşme skoru hesaplanmıştır (-94.36 kcal/mol). Moleküler yerleştirme çalışmaları, ligandın S1, S3 ve S4 alt bölgeleri boyunca yerleştiğini göstermiştir (Şekil 4-4a). Ligandın uzun alkil zincirinin kalan kısmı üzerine kıvrılması, zincirin herhangi bir kalıntı ile etkileşime girmesini engellemektedir. Ayrıca, MD

simülasyonları sırasında ligandın geri kalan kısımları bağlanma modlarını korurken, alkil zincirinin S1 ve S4 alt bölgelerinin arka kısmına doğru yöneldiği gözlemlenmiştir (Şekil 4-4b).

Yörünge analizleri, ligand zincirinin Met49, Leu50, Gln189 ve Thr190 amino asitleri ile etkileşime girdiğini göstermiştir. Ligand, Glu166'nın karboksilik oksijen atomlarından biri ile elektrostatik çekim etkileşimi oluşturmanın yanı sıra, Gly143, Ser144, Cys145, His164 (2 hidrojen bağı), Glu166 (2 hidrojen bağı) ve Gln189 ile hidrojen bağları oluşturmaktadır (Şekil 4-4c). MD simülasyonu süresince en uzun ömürlü hidrojen bağları, %96.84 oranında varlığını sürdüren His164 ile ve %85.58 oranında Glu166 ile oluşturulmuştur (Tablo 4.4).





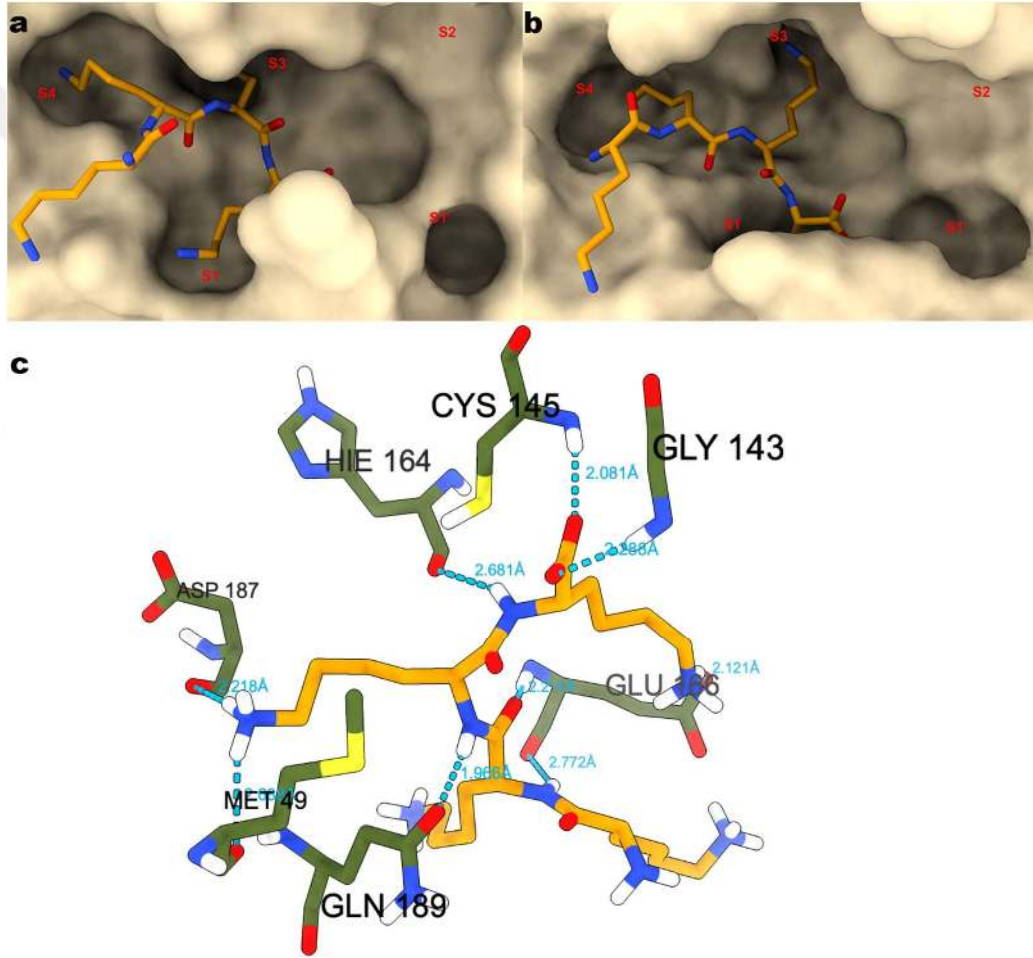
Şekil 4. 4. (a) **3-hit002** ligandının 3CLpro enziminin bağlanma bölgesindeki bağlanma deseni. Ligandın karbon atomları sarı yeşil arası bir renk ile, amino asitlerin karbon atomları ise zeytin (olive) rengiyle gösterilmiştir. (b) En düşük potansiyel enerjiye sahip yapıya karşılık gelen, MD simülasyonu yörüngelerinden alınan bir anlık görüntü. (c) Moleküler bağlanma çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu hidrojen bağlarının 3D temsili. Ligandın yapısı

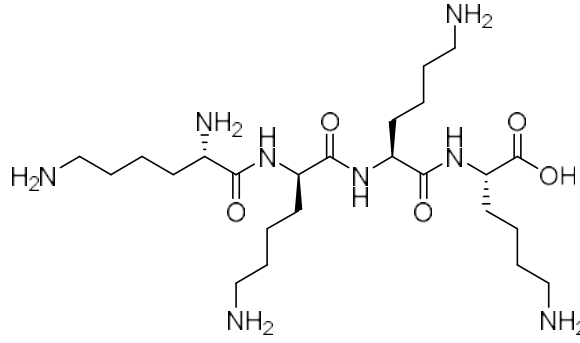
Tablo 4. 4 MD simülasyonu sırasında 3-hit002 ligandının 3CLpro kalıntı atomları ile oluşturduğu hidrojen bağlarının doluluk oranları (simülasyon süresinin %5'inden daha uzun ömürlü olan bağlar)

Ligand-Residue Atoms	Occupancy%	Ligand-Residue Atoms	Occupancy%
H02@O47-Asn142@ND2-HD22	6.75	Glu166@OE1- H02@N41-H42	18.84
H02@O46-Gly143@N-H	34.96	Glu166@OE2- H02@N41-H42	17.39
H02@O47-Gly143@N-H	39.18	Phe140@O- H02@N41-H43	14.86
H02@O46-Ser144@N-H	16.03	Glu166@OE1- H02@N41-H43	17.00
H02@O47-Ser144@N-H	8.62	Glu166@OE2- H02@N41-H43	24.29
H02@O46-Ser144@OG-HG	14.69	Phe140@O- H02@N41-H44	19.05
H02@O47-Ser144@OG-HG	7.66	Asn142@OD1- H02@N41-H44	5.92
H02@O46-Cys145@N-H	7.01	Glu166@OE1- H02@N41-H44	13.79
H02@O47-Cys145@N-H	5.15	Glu166@OE2- H02@N41-H44	16.15
H02@O21-Glu166@N-H	85.58	Glu166@O- H02@N18-H79	37.34
H02@O17-Gln189@NE2-HE21	9.88	Gln189@OE1- H02@N22-H82	34.57
H02@O17-Gln192@NE2-HE22	25.78	Hie164@O- H02@N31-H87	96.84
Asp187@O-H02@N28-H29	39.66		

Hem yerleştirme çalışmalarından hem de bağlanma serbest enerjisi hesaplamalarından elde edilen -98.07 kcal/mol ve -105.01 kcal/mol değerleri, ligand **3-hit003**'ün incelenen ligandlar arasında 3CLpro'nun inhibisyonu için en iyi aday olduğunu ortaya koymuştur. Şekil 4-5a ve 5b'de gösterildiği gibi, ligand hem yerleştirme pozisyonunda hem de MD simülasyonlarından alınan en düşük potansiyel enerjiye sahip yapıda S1, S3 ve S4 alt bölgelerinde konumlandırılmıştır. Ligand, Glu166 kalıntısının karboksilik

oksijen atomlarıyla tuz köprüsü tipi etkileşim ve Met49, Ser144, Cys145, His164, Glu166 (iki hidrojen bağı), Asp187, Gln189 ve Thr190 (iki hidrojen bağı) amino asitleriyle on hidrojen bağı oluşturmuştur. Ligand, simülasyon süresinin %5'inden daha fazla veya eşit bir sürede çok sayıda hidrojen bağı oluşturmuş olsa da, Glu166 aracılığıyla oluşturulan ve %68,95 ve %50,87 doluluk oranlarına sahip iki hidrojen bağı uzun ömürlü örnekler olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.5).





Şekil 4. 5. (a) **3-hit003** ligandının 3CLpro enziminin bağlanma bölgesindeki bağlanma deseni. Ligandın karbon atomları turuncu renk ile, amino asitlerin karbon atomları ise zeytin (olive) rengiyle gösterilmiştir. (b) En düşük potansiyel enerjiye sahip yapıya karşılık gelen, MD simülasyonu yörüngelerinden alınan bir anlık görüntü. (c) Moleküler bağlanma çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu hidrojen bağlarının 3D temsili. Ligand yapısı

Tablo 4. 5 MD simülasyonu sırasında **3-hit003** ligandının 3CLpro kalıntı atomları ile oluşturduğu hidrojen bağlarının doluluk oranları (simülasyon süresinin %5'inden daha uzun ömürlü olan bağlar):

Ligand-Residue Atoms	Occupancy%	Ligand-Residue Atoms	Occupancy%
H03@O52-Gly143@N-H	34.97	Val186@O- H03@N21-H24	15.34
H03@O53-Gly143@N-H	27.60	Arg188@O- H03@N21-H24	16.16
H03@O52-Ser144@N-H	8.62	Thr190@O- H03@N21-H24	19.69
H03@O53-Ser144@N-H	11.04	Gln192@OE1- H03@N21-H24	22.11
H03@O53-Ser144@OG-HG	5.83	Met49@O- H03@N34-H35	21.52
H03@O52-Cys145@N-H	21.69	Asp187@O- H03@N34-H35	21.27
H03@O53-Cys145@N-H	26.40	Met49@O- H03@N34-H36	21.01
H03@O26-Glu166@N-H	68.95	Asp187@O- H03@N34-H36	22.35
H03@O13-Gln189@NE2-HE21	10.80	Met49@O- H03@N34-H37	20.66
Glu166@OE1- H03@N8-H9	15.42	Asp187@O- H03@N34-H37	22.38
Glu166@OE2- H03@N8-H9	11.53	Phe140@O- H03@N47-H48	19.96
Glu166@OE1- H03@N8-H10	12.12	Glu166@OE1- H03@N47-H48	26.62
Glu166@OE2- H03@N8-H10	15.39	Glu166@OE2- H03@N47-H48	16.3
Leu167@O- H03@N8-H10	7.39	Phe140@O- H03@N47-H49	28.00
Glu166@OE1- H03@N8-H11	23.68	Asn142@OD1- H03@N47-H49	14.5
Glu166@OE2- H03@N8-H11	12.37	Glu166@OE1- H03@N47-H49	8.37
Leu167@O- H03@N8-H11	8.76	Glu166@OE2- H03@N47-H49	6.07
Val186@O- H03@N21-H22	13.99	Phe140@O- H03@N47-H50	9.31
Arg188@O- H03@N21-H22	17.09	Asn142@OD1- H03@N47-H50	8.76
Thr190@O- H03@N21-H22	20.23	Glu166@OE1- H03@N47-H50	16.45
Gln192@OE1- H03@N21-H22	23.59	Glu166@OE2- H03@N47-H50	17.82

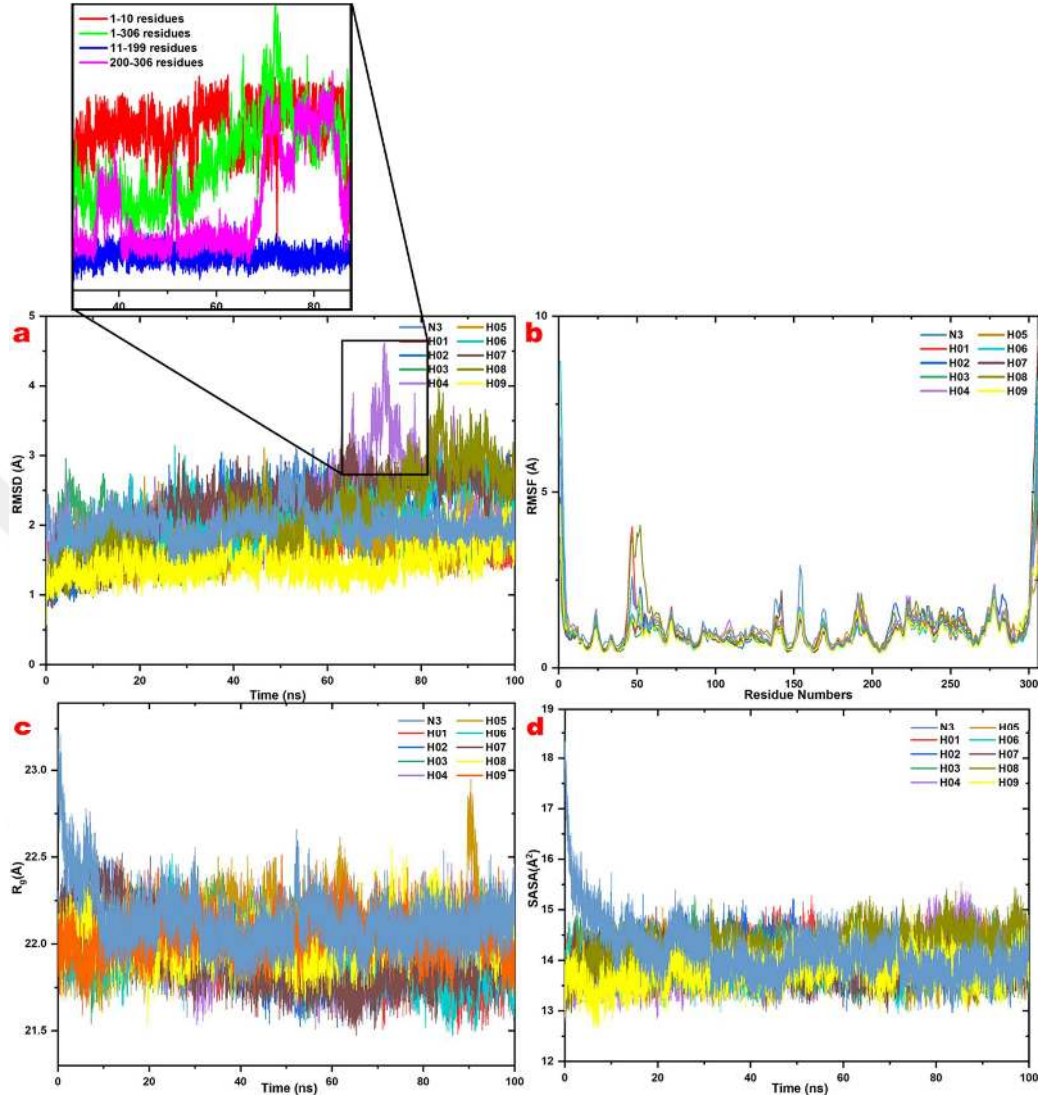
Val186@O- H03 @N21-H23	13.78	Glu166@O- H03 @N1-H54	50.87
Arg188@O- H03 @N21-H23	18.2	Glu166@O- H03 @N1-H55	20.39
Thr190@O- H03 @N21-H23	19.83	Glu166@O- H03 @N14-H64	17.67
Gln192@OE1- H03 @N21-H23	21.53	Hie164@O- H03 @N40-H82	33.27

Geriye kalan ligandlar Ekler Şekil S1-S-6'de gösterildiği gibi 3CLpro'nun bağlanma yeri amino asitleriyle benzer etkileşimler yaratmıştır. Ek olarak, MD simülasyonlarından elde edilen özetlenmiş hidrojen bağı etkileşimleri Ekler kısmı Tablo S6.1-S6.9'da verilmiştir. MD simülasyon yörüngelerinin hidrojen bağı analizlerine göre, **3-hit004** ligandı His164, Thr26 ve Ser46 ile önemli hidrojen bağları oluşturmuştur. Diğer ligandlar tarafından elde edilen belirgin hidrojen bağları şu şekilde tanımlanmıştır; Gln189 ve Gly143 ile H05, Ser144, Asn142, Asp187 ve Glu166 amino asitleri ile **3-hit006**, Glu166 ve Ser46 ile H07, His164 ve Gly143 ile H08, Cys44 ve His164 amino asitleri ile **3-hit009** (Ekler Tablo S1-S6). Sonuç olarak analizler, moleküler dinamik simülasyonları sırasında yerleştirme modlarını koruyan ligandların benzer hidrojen bağları oluşturduğunu; buna karşılık, bazı yerleştirme modlarında yer alan hidrojen bağlarının kaybolduğunu ve özellikle 3CLpro'nun bağlanma bölgelerinde hareketlilik gösteren ligandlar için yeni hidrojen bağlarının ortaya çıktığını göstermiştir.

4.1.2 Moleküler dinamik simülasyonlar

MD simülasyonları, 100 ns'lik süre boyunca ZINC15 veritabanından çıkarılan 756958 bileşikten ve eş-kristalize ligand N3'ten oluşan bir kütüphanenin sanal taramasına göre en iyi yerleştirme puanlarını gösteren dokuz ligandtan oluşan 3CLpro kompleksleri için gerçekleştirilmiştir. Ligandların tümü 3CLpro kompleksleri için MD yörüngelerinden elde edilen kök-ortalama-kare sapma (RMSD) ve kök-ortalama-kare dalgalanma (RMSF) verileri Şekil 4-6a ve 4-6b'de gösterilmiştir. Sonuçlar, tüm komplekslerin **3-hit004** kompleksi hariç 1,41-4,61 Å aralıkları arasında konformasyonel olarak kararlı bir yapıya ulaştığını ve simülasyonun yaklaşık 60 ila 80 ns'si arasında bir dalgalanmaya sahip olduğunu göstermiştir. Ancak, detaylı analizler **3-hit004** içeren kompleksin RMSD grafiğindeki artışın çoğunlukla 1-10 kalıntı ve Domain III amino asitlerini (201-306) içeren döngüden kaynaklandığını ortaya koymuştur (Şekil 4-6a). 11-200 amino asitlerinin ortalama RMSD değeri 1,11 Å'dir, ancak bu amino asitlerin RMSD grafiğine eklenmesi RMSD'nin ortalama değerini 2,19 Å'ye yükseltir. Atomik dalgalanma analizleri sistemlerin genel olarak uyumlu

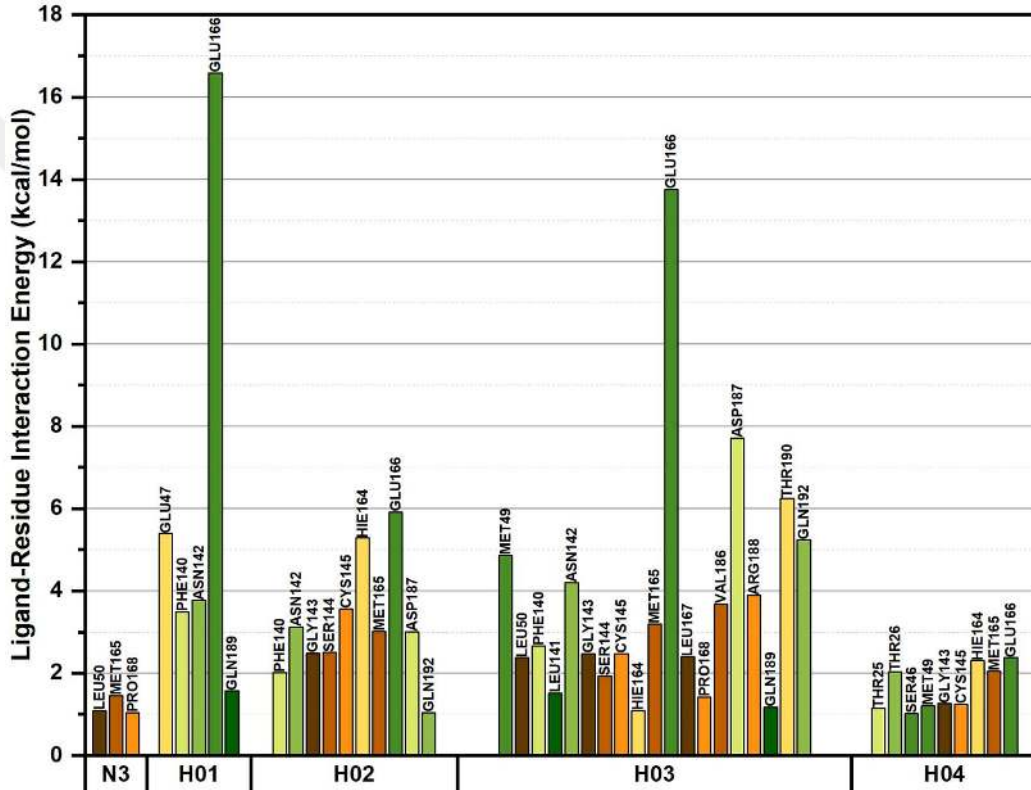
olduğunu göstermiştir, ancak N3, **3-hit001** ve **3-hit005** içeren kompleksin 40-55 amino asitlerinin dalgalanmaları diğer ligand komplekslerinden daha yüksektir (Şekil 4-6b). RMSD ve RMSF analizlerine ek olarak, ligand-reseptör sistemlerinin dönme yarıçapı (Rg) ve çözücü erişilebilir yüzey alanı (SASA) grafikleri çıkarılmıştır (Şekil 4-6c,d). Rg ve SASA analizleri, proteinin kararlılığı, proteinin yapısal gevşemesi ve çözücü moleküllerin erişebileceği makromolekül hacmi hakkında bilgi verebilir. Simülasyonun başlangıcında, N3 içeren kompleks daha yüksek Rg ve SASA değerlerine sahip iken, değerlerin simülasyonun ilk 10 ns'sinde diğer komplekslerin ortalama değerlerine düştüğü görülmüştür. Buna karşılık, diğer ligand-reseptör sistemlerinin Rg ve SASA değerlerinin artışı, özellikle her biri için toplam simülasyonların Rg ve SASA ortalama değerlerine daha yakın ve çok düşük olarak tespit edilmiştir (Şekil 4-6c,d). Tüm ligand reseptör sistemlerinin Rg ve SASA değerleri sırasıyla 21,90 Å ile 23,21 Å ve 13749,72 Å² ile 18335,96 Å² arasında değişmektedir. RMSD, Rg ve SASA verilerinin tanımlayıcı istatistikleri hesaplanmış ve sonuçların ortalama, medyan, minimum ve maksimum değerlerini içeren tablo Ekler kısmında Tablo S7 olarak sunulmuştur.



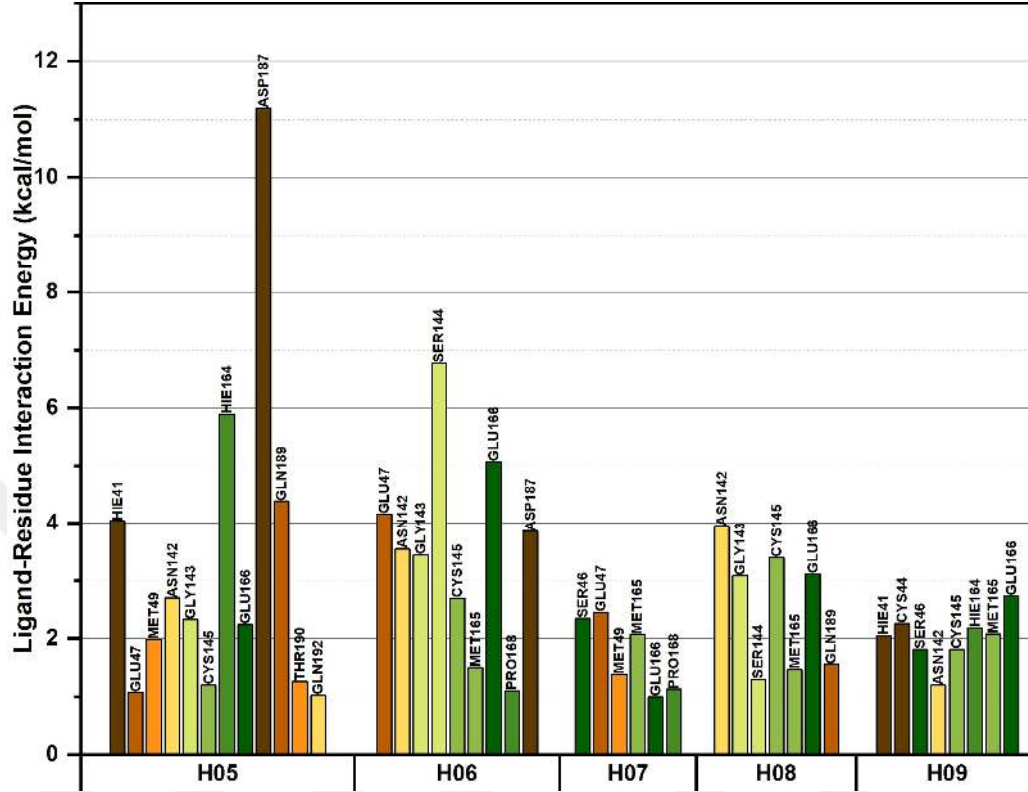
Şekil 4. 6. Komplekslerin moleküler dinamik simülasyonlarından zamana bağlı olarak elde edilen PTP1B dinamik yapılarının kök ortalama kare sapma (RMSD) grafikleri. 3-hit004'ün yüksek dalgalanmaları, enzimin ilk on kalıntısının (kırmızı olarak gösterilmiştir) ve Domain (Bölge) III'ün amino asitlerinin (morumsu kırmızı olarak gösterilmiştir) hareketliliğine atfedilmiştir (a). Çalışılan ligandlarla kompleks içindeki 3CLpro amino asitlerinin zamana bağlı protein kök ortalama kare dalgalanması (RMSF) grafikleri (b). Ligand-enzim komplekslerinin dönme yarıcapı (c) ve çözücüye erişilebilir yüzey alanı (d) grafikleri. Netlik sağlamak için, SASA değerleri 10^{-3} ile çarpılmıştır.

Ligandların bağlanma serbest enerjilerine amino asitlerin katkısını değerlendirmek amacıyla, sistemler için kalıntı başına enerji ayrıştırması yapılmıştır (Şekil 4-7 ve 4-8). Bu analizde yalnızca bağlanma serbest enerjisine katkısı -1 kcal/mol'den düşük olan amino asitler dikkate alınmış ve bu doğrultuda grafikler oluşturulmuştur. Sonuçlar, yalnızca üç kalıntının (Leu50, Met165 ve Pro168) -1 kcal/mol'den düşük enerji katkısına sahip olduğunu göstermiştir.

Glu166 kalıntısının, özellikle **3-hit001**, **3-hit002**, **3-hit003**, **3-hit004** ve **3-hit009** ligandları ile oluşturulan komplekslerde bağlanma enerjisine önemli katkı sağladığı gözlemlenmiştir. Bu katkı, özellikle **3-hit001** ve **3-hit003** içeren komplekslerde, diğer ligandlara kıyasla daha yüksek düzeydedir (Şekil 4-7 ve 4-8). Bunun yanı sıra, bağlanma enerjisine anlamlı düzeyde katkı sağlayan diğer amino asitler; **3-hit005** için His41, His164, Asp187 ve Gln189; H06 için Glu47, Ser144 ve Glu166; H07 için Ser46 ve Glu47; H08 için ise Asn142, Gly143, Cys145 ve Glu166 olarak belirlenmiştir.



Şekil 4. 7. Amino asitlerin N3 ve 3-hit001-004 ligandlarının bağlanma serbest enerjisi değerlerine belirgin katkıları (-1'den küçük veya eşit katkılar verilmiştir).



Şekil 4. 8. Amino asitlerin 3-hit005-009 ligandlarının bağlanma serbest enerjisi değerlerine belirgin katkıları (-1'den küçük veya eşit katkılar verilmiştir).

Bağlanma serbest enerjisi hesaplamaları MM-PB(GB)/SA yöntemiyle gerçekleştirilmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 4.6'da sunulmuştur. Bu hesaplamalara göre, en yüksek yerleştirme skorunu -98,00 kcal/mol ile **3-hit003** ligandı elde etmiş; aynı ligandın bağlanma serbest enerjisi ise -105,01 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. **3-hit001** ve **3-hit002** ligandlarının yerleştirme serbest enerjileri sırasıyla -63,58 kcal/mol ve -57,09 kcal/mol'dür. Referans olarak kullanılan eş-kristalize N3 inhibitörü, hem yerleştirme skoru hem de bağlanma serbest enerjisi bakımından çalışılan ligandlara kıyasla daha düşük değerlere sahiptir.

Enerji bileşenlerine bakıldığında, van der Waals etkileşimleri açısından en yüksek katkı -75,71 kcal/mol ile **3-hit003** ligandı tarafından sağlanmış, en düşük katkı ise -35,39 kcal/mol ile H01 ligandı için gözlemlenmiştir. Elektrostatik enerji bileşenlerinde ise **3-hit001-009** ligandlarının, daha yüksek pozitif yük içerikleri nedeniyle, N3'e kıyasla daha yüksek elektrostatik katkılar gösterdiği belirlenmiştir. Bu bağlamda, en

yüksek elektrostatik enerji katkısı -664,59 kcal/mol ile **3-hit001** ligandında hesaplanmıştır.

$\Delta E_{elec}-\Delta E_{PB/GB}$ denklemi için elde edilen çıkarma değeri çoğu ligand için birbirine daha yakın olduğundan, ligandların bağlanma serbest enerjilerindeki farklılaşmanın ana nedeni ligandların bağlanma serbest enerjilerine van der Waals katkılarının olduğu söylenebilir.

Tablo 4. 6 3CLpro ana proteazı arasındaki ligandların toplam enerjisini gösteren ayrı enerji katkıları ve bağlanma serbest enerjileri

Ligandlar	ΔE_{vdW}^a	ΔE_{ele}^b	ΔE_{GB}^c	ΔG_{SA}^d	ΔG_{GB}^e	ΔE_{PB}^c	ΔG_{PB}^e
N3	-52.71	-23.00	46.42	-6.54	-35.83	53.66	-22.04
3-hit001	-35.39	-664.59	643.62	-4.52	-60.89	636.40	-63.58
3-hit002	-54.90	-438.00	270.01	-7.68	-71.58	276.83	-57.86
3-hit003	-75.71	-619.02	590.06	-8.89	-113.56	589.72	-105.01
3-hit004	-64.46	-236.99	256.01	-8.44	-53.88	262.60	-38.85
3-hit005	-37.89	-634.51	643.65	-7.17	-35.92	636.24	-36.16
3-hit006	-42.88	-595.80	589.84	-7.75	-59.60	585.46	-53.22
3-hit007	-47.74	-264.07	282.34	-6.90	-36.37	279.48	-32.33
3-hit008	-40.55	-297.92	312.08	-5.64	-32.03	306.99	-31.48
3-hit009	-61.90	-208.04	217.31	-8.44	-61.07	225.38	-44.56

[a] ΔE_{vdW} : Van der Waals etkileşimlerinin bağlanma enerjisine katkısı,

[b] ΔE_{elec} : Elektrostatik enerjinin bağlanma enerjisine katkısı,

[c] ΔE_{GB} and ΔE_{PB} : PB veya GB yöntemleri ile hesaplanan çözünme serbest enerjisine elektrostatik katkı,

[d] ΔG_{SA} : çözünen madde ve sürekli çözücü arasındaki polar olmayan katkı,

[e] ΔG_{PB} and ΔG_{GB} : Poisson-Boltzmann ve Generalized-Born yöntemlerine göre bağlanma enerjileri.

Diğer serin içeren kemotripsin benzeri enzimlerin aksine, katalitik kalıntı olarak serin yerine sisteinin varlığı 3CLpro enzimini taklit edilemez hale getirir. Dahası, diğer hidrolazlar katalitik kalıntı olarak bir Ser(Cys)-His-Asp(Glu) üçlüsüne sahipken, 3CLpro'nun katalitik amino asitleri Cys145 ve His41 amino asitlerini içeren bir diyadan oluşur (Gorbalenya ~' vd., n.d.; Kneller vd., 2020; Mody vd., 2021). 3CLpro'nun belirtilen belirgin özellikleri onu COVID19'un tedavisinde önemli bir ilaç hedefi haline getirir.

Ayrıca, Leu27, His41, Met49, Ile51, Tyr54, Phe140, Leu141, Ser144, Cys145, Tyr161, His163, Met165, Glu166, Leu167, His172, Asp187, Thy190 ve Ala191 amino asitleri 3CLpro'nun aktif bölgesinde yer aldığından, ligand atomlarının bu amino

asitlerle etkileşimleri enzimin inhibisyonu için çok önemlidir. Bu amino asitler arasında His41, Met49, Gly143, Ser144, His163, His164, Met165, Glu166, Leu167, Asp187, Arg188, Gln189, Thr190, Ala191, Gln192 amino asitleri substrat bağlanmasından sorumlu olarak tanımlanmıştır (Hsu vd., 2005; Muramatsu vd., 2016; Razali vd., 2021). Substrat bağlama amino asitlerinden biri olmasının yanı sıra Glu166, enzimin dimerizasyonunda rol alması nedeniyle önemli bir kalıntıdır (Mody vd., 2021; L. Zhang vd., 2020). Dimerizasyon enzim aktivitesi için önemli olduğundan (Arutyunova vd., 2021; S. C. Cheng vd., 2010; Mengist vd., 2021), ligand atomlarının substrat bağlama amino asitleri ve Glu166 ile etkileşimleri de önemlidir. MD simülasyon yörüngelerinden elde edilen ligand-kalıntı etkileşim haritalarına göre, incelenen ligandların yukarıda belirtilen amino asitlerle etkileşimleri görülmektedir (Ekler Şekil S5.1-S5.9). Ligandların ADME çalışmaları sonucu aşağıdaki veriler bulunmuş ve değerlendirmeler yapılmıştır (Tablo 4.7 ve 4.8).

Tablo 4. 7 SwissADME'den elde edilen ligandların fizikokimyasal özellikleri

Ligand	Molekül kütlesi	H-bağı ahcıları	H-bağı vericileri	Molar kırılabilirlik
3-Hit001 ZINC000043080639	553.72	11	4	153.05
3-Hit002 ZINC000113569616	578.79	8	5	171.72
3-Hit003 ZINC000004556787	530.7	10	9	141.8
3-Hit004 ZINC000028564923	675.82	9	12	181.62
3-Hit005 ZINC000257373231	530.7	10	9	141.8
3-Hit006 ZINC000071788355	642.76	10	17	167.37
3-Hit007 ZINC000049898510	671.88	9	9	176.3
3-Hit008 ZINC000257373232	530.7	10	9	141.8
3-Hit009 ZINC000306120574	578.79	8	5	171.72

Tablo 4. 8 SwissADME'den elde edilen ligandların öngörülen özellikleri

Ligand	GI Emilim	BBB geçirgenliği	Bio Yararlanım	CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
3-Hit001	Low	No	0.17	Yes	Yes	No	No	Yes

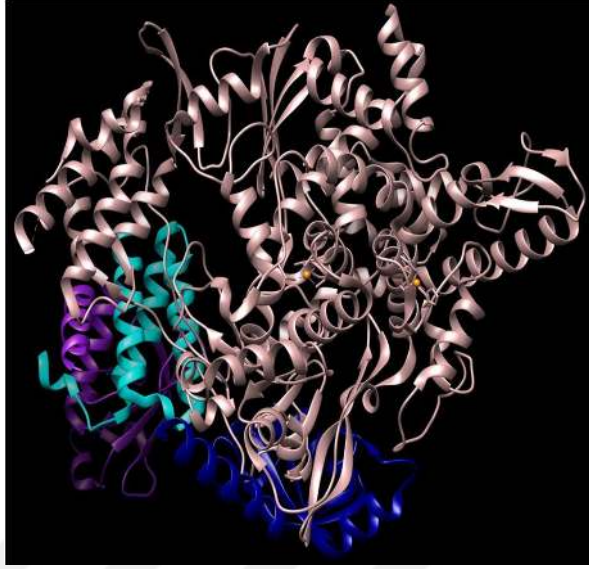
3- Hit002	Low	No	0.17	No	Yes	No	No	No
3- Hit003	Low	No	0.17	No	No	No	No	No
3- Hit004	Low	No	0.17	No	No	No	No	No
3- Hit005	Low	No	0.17	No	No	No	No	No
3- Hit006	Low	No	0.17	No	No	No	No	No
3- Hit007	Low	No	0.17	No	No	No	No	No
3- Hit008	Low	No	0.17	No	No	No	No	No
3- Hit009	Low	No	0.17	No	Yes	No	No	No

Yapılan ADME değerlendirmeleri sonucu tüm ligandlar için GI emiliminin düşük olduğu öngörülmüştür. Aynı şekilde tüm ligandlar için BBB geçirgenliğinin olumsuz olduğu gözlenmiştir. Biyoyararlanım açısından tüm ligandların değeri 0.17 olarak bulunmuş ve bu değer oldukça düşük bir değer olduğu gözlenmiştir. CYP verileri açısından 3-Hit001, CYP1A2 ve CYP3A4 ile etkileşim gösterken diğer bileşiklerin çoğu bu inhibisyonu sergilememiştir. CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 enzimleri hiçbir ligand tarafından inhibe edilmemiştir. Bu ligandların ADME profilleri zayıf olarak belirlenmiştir. Özellikle oral yoldan ilaç tasarımı açısından GI emiliminin ve biyoyararlanımın düşük olması önemli bir engeldir. Ancak CYP etkileşimlerinin az olması, bu bileşiklerin metabolik güvenlik açısından uygun olabileceğini gösterir. Bu moleküller, yapısal optimizasyonla (örneğin prodrug tasarımı, polar grup azaltımı) geliştirilmeye aday olabilir.

4.2 SARS-CoV-2 RNA-bağımlı RNA Polimeraz (RdRp) İçin Yeni İnhibitörlerin Tasarımı: Bir Sanal Tarama ve Moleküler Yerleştirme Çalışması

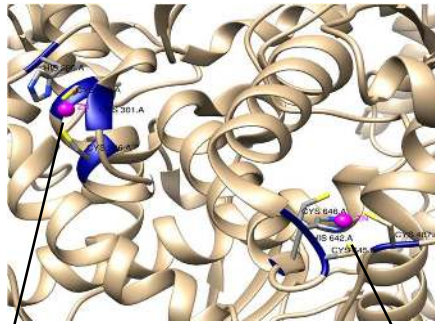
4.2.1 Moleküler yerleştirme çalışmaları

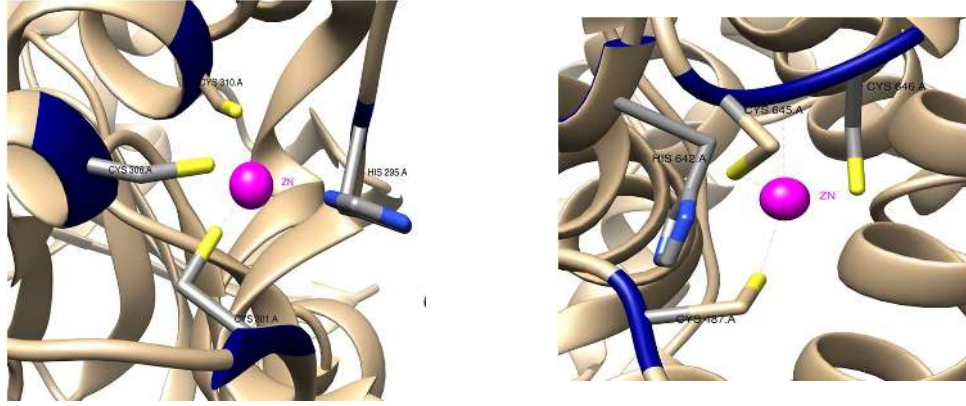
Yerleştirme işleminin geçerliliği, Remdesivir ligandının Dock 6.7 ile proteine yeniden yerleştirilmesiyle test edildi. Yerleştirme pozu, Remdesivir ile benzer bir konformasyonel desen göstermektedir (Şekil 4-9)



Şekil 4. 9. PDB ID =6NUR (www.rcsb.org/structure/6nur) : zincir A-pembe, zincir B-deniz mavisi, zincir C-cam göbeği ve zincir D-mor. Zn atomları-turuncu olarak gösterilmiştir.

PDB ye göre toplam molekül ağırlığı 162.52 kDa olup A zinciri (pembe) NSP12 aşağıdaki pdb görüntüsüne göre 955 aminoasitlik bir sekans zincirine sahipken, NSP8 molekülü B (deniz mavisi) ve D (mor) zincirlerinde 198 sekanslık bir uzunluğa sahiptir. NSP7 C (cam göbeği) zinciri ve 84 sekanslık bir uzunluğa sahiptir. 6NUR yapısı pdb ye göre 3.10 Å rezolüsyona sahiptir. 6NUR yapısında yer alan 2 adet çinko atomu turuncu renkte gösterilmiştir (Şekil 4-10).





Şekil 4. 10. RdRp,PDB kod:6NUR yapısında stabilizasyonu sağlayan Zn atomlarının yerleşimi gösterilmiştir.

Validasyon sürecinin ardından 193314 bileşik moleküler yerleştirme yöntemi ile RNA bağımlı RNA polimeraz protein'in bağlanma bölgesine yerleştirildi. Bileşikler yerleştirme puanlarına göre sıralandı ve en iyi bağlanma puanlarına sahip ilk on bileşiğin sonuçları ve yeniden yerleştirilmiş Remdesivir incelendi. En iyi on bileşiğin ve referans olarak Remdesivir'in yerleştirme puanları Tablo 4.9'da verilmiştir ve ilk 100 ligandın yerleştirme puanları ve ZINC15 ID'leri Ekler Tablo S2'de verilmiştir.

Tablo 4. 9 Moleküler yerleştirme çalışmalarından elde edilen RdRp yerleşme bölgesindeki en iyi on ligandın yerleşme skorları

Ligand	Yerleştirme Skoru kcal/mol
R-hit001	-140.16
ZINC000169730935	
R-hit002	-111.99
ZINC001529045107	
R-hit003	-133.73
ZINC000585176334	
R-hit004	-130.46
ZINC000008551748	
R-hit005	-124.11
ZINC001570006808	
R-hit006	-123.68
ZINC000085589584	
R-hit007	-123.50
ZINC000096077650	
R-hit008	-122.70
ZINC000256015651	
R-hit009	-122.53
ZINC000257355179	
R-hit010	-122.00
ZINC000096014967	
Remdesivir	-58.426

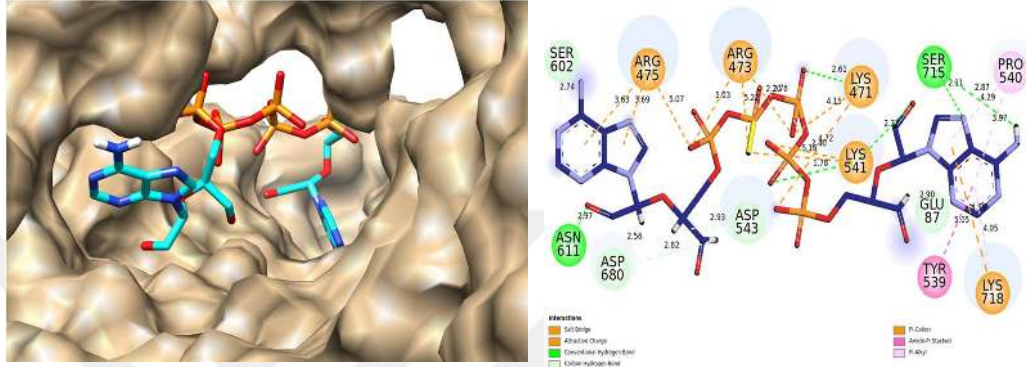
Bu ligandlar arasında ilk on ligand, yerleştirme puanları açısından seçilmiştir. Daha sonra en iyi on aday için moleküler dinamik çalışmaları ve bağlanma enerjisi hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Tüm ligandlar Rdrp enzimine anlamlı bağlanma özellikleri göstermiş, daha da önemlisi, ligand **R-hit001**'in en iyi yerleştirme puanı (-140.159 kcal/mol) ve bağlanma serbest enerji değeri -13.78 kcal/mol) en iyi aday olarak saptanmıştır. İlk 10 ligandın yerleştirme sonuçlarına bakıldığında aynı koşullarda yapılmış yerleştirmeye göre -58.426 kcal/mol ile Remdesivire kıyasla tüm sonuçların daha iyi olduğu görülmektedir ve bu sonuçların ileride geliştirilebilecek ilaçlar için bir öngörü sağlaması düşünülmektedir.

4.2.2 Moleküler yerleştirme çalışmaları.

Belirlenen on ligandın moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda elde edilen amino asit kalıntı ligand etkileşimleri aşağıda detaylı olarak verilmiştir.

4.2.2.1 R-Hit001 ZINC000169730935

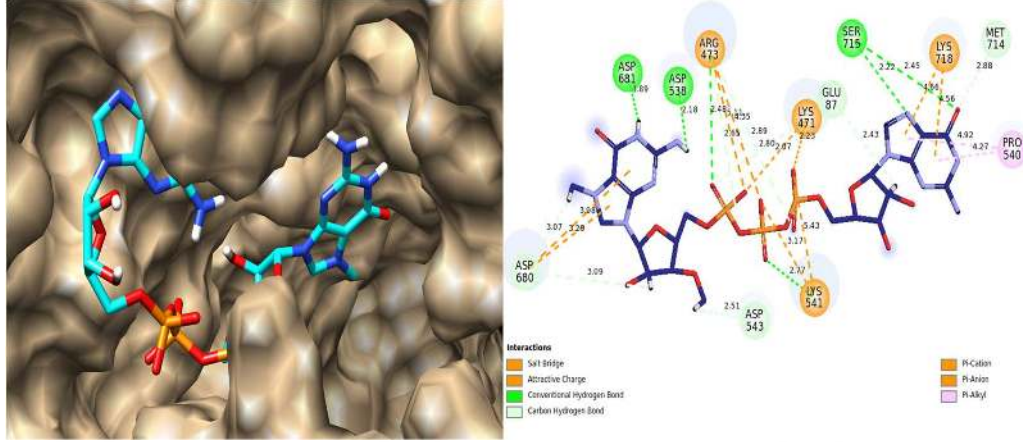
R-Hit001 ligandının SARS-CoV-2 RNA-bağımlı RNA polimerazı (RdRp) ile etkileşimleri, 6NUR kristal yapısı üzerinden incelendiğinde, ligandın fosfat gruplarındaki oksijen atomları ile Arg475, Arg473, Lys471 ve Lys541 aminoasitlerinin pozitif yüklü yan zincirleri arasında güçlü tuz köprüleri olduğu gözlemlenmiştir. Bu iyonik etkileşimler, ligandın aktif bölgeye güçlü şekilde bağlanmasını sağlayarak bağlanma afinitesini artırabilir. Ayrıca, ligandın hidrojen bağı vericisi ve alıcısı olarak işlev gören grupları ile Ser715 ve Asn611 amino asitleri arasında konvansiyonel hidrojen bağları olduğu belirlenmiştir. Bu bağlar, ligandın yönlenebilirliği ve kararlılığı açısından kritik rol oynamaktadır. Ligandın aromatik halkalı yapıları ile Tyr539 aminoasidinin amid grubunun π -bölgesi arasında amid- π etkileşimi gözlenmiştir. Bunun yanında, Pro540 kalıntısının alifatik yapısı ile ligandın aromatik halkası arasında π -alkil etkileşmesi meydana gelmiştir. Bu hidrofobik etkileşimler, kompleksin genel stabilitesine katkı sağlamaktadır.



Şekil 4. 11. **R-Hit001** ligandının yapısı (yukarıda). 6NUR proteinin bağlanma bölgesindeki bağlanma duruşu (solda). Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu bağların 2D temsili (sağda)

4.2.2.2 R-Hit002 ZINC001529045107

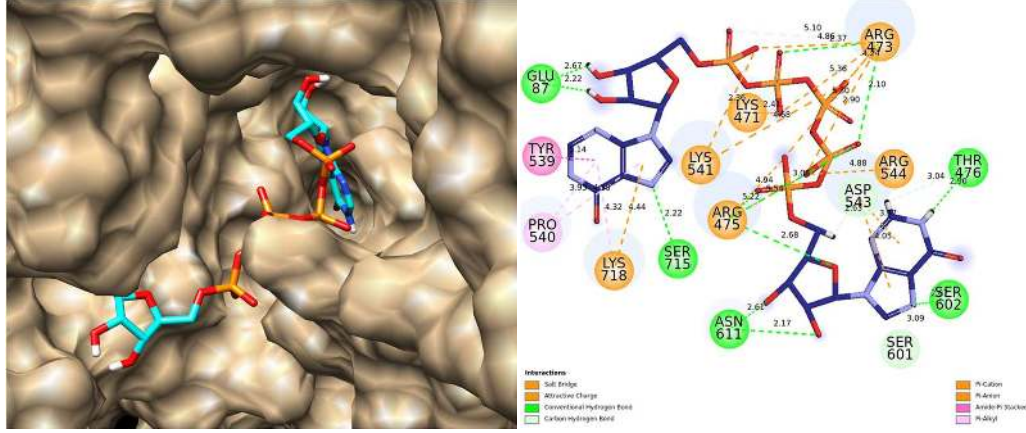
Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda elde edilen verilere göre, **R-hit002** ligandının fosfat gruplarındaki oksijen atomları, pozitif yüklü amino asit amino asitleri olan Lys471, Lys541, Arg473 ve Arg475 ile güçlü tuz köprüleri oluşturmaktadır. Bu iyonik etkileşimler, ligandın proteine yüksek afiniteli bağlanmasını destekleyici niteliktedir. Bununla birlikte, **R-hit002** ligandının aromatik halkalı yapıları, hem Arg475 hem de Lys718 amino asitleri ile π -katyon etkileşimlerini oluşturmaktadır. Bu durum, ligandın halkalı yapılarının sadece hidrofobik değil aynı zamanda elektrostatik yönlü bağlanmalara da katkı sağladığını göstermektedir.



Şekil 4. 12. **R-Hit002** ligandının yapısı (yukarıda). 6NUR proteinin bağlanma bölgesindeki bağlanma durumu (solda). Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu bağların 2D temsili (sağda)

4.2.2.3 R-Hit003 ZINC000585176334

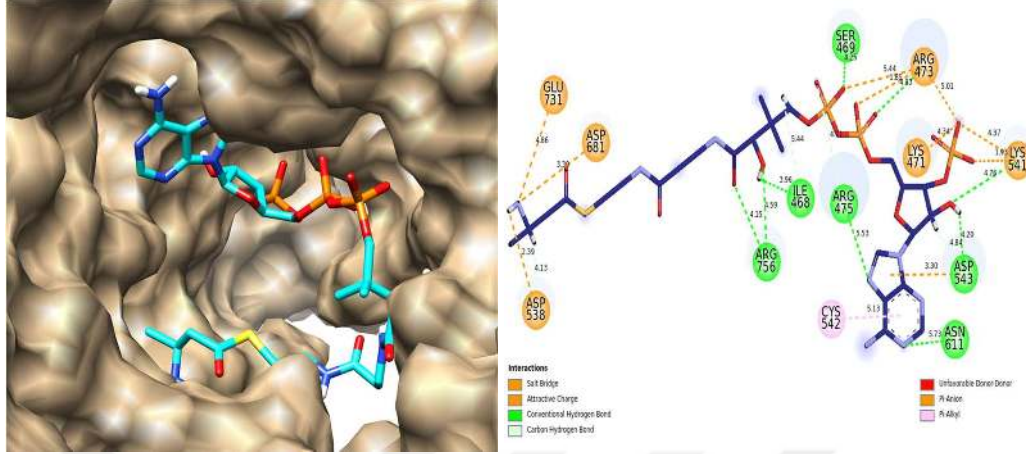
R-Hit003 ligandının fosfat gruplarındaki oksijen atomları, pozitif yüklü amino asit amino asitleri olan Lys471, Lys541, Arg473, Arg475 ve Arg544 ile güçlü tuz köprüleri oluşturmuştur. Buna ek olarak, ligandın aromatik halkalı yapıları ile Asp543 ve Lys718 amino asitleri arasında π -anyon ve kation etkileşimleri oluşturduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, halkalı yapıların sadece hidrofobik değil, aynı zamanda iyonik bağlanmalarda da rol aldığını göstermektedir. **R-Hit003** ligandı ayrıca Thr476, Ser602, Asn611, Ser715 ve Glu87 amino asit amino asitleri ile konvansiyonel hidrojen bağları kurmuştur. Bu hidrojen bağları, ligandın yönlenmesi ve bağlanma konformasyonunun stabilizasyonunda önemli rol oynamaktadır. Ayrıca, ligandın aromatik halkası ile Tyr539 kalıntısı arasında amide- π etkileşimi, Pro540 kalıntısı ile ise π -alkil etkileşimi gözlenmiştir. Bu tür hidrofobik etkileşimler, ligand-reseptör kompleksinin genel stabilitesine katkıda bulunmaktadır.



Şekil 4. 13. **R-Hit003** ligandının yapısı (yukarıda). 6NUR proteinin bağlanma bölgesindeki bağlanma duruşu (solda). Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu bağların 2D temsili (sağda)

4.2.2.4 R-Hit004 ZINC000008551748

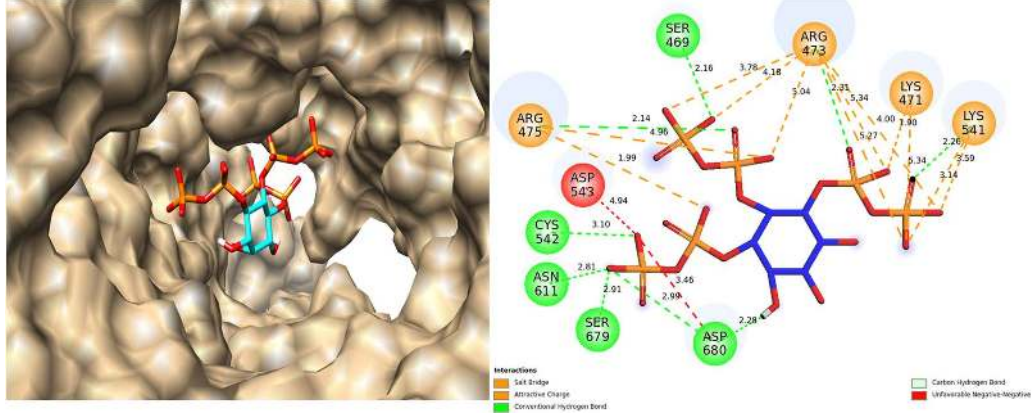
Moleküler yerleştirme analizleri, **R-Hit004** ligandının fosfat oksijen atomlarının, pozitif yüklü amino asitler olan Arg473, Lys471 ve Lys541 ile tuz köprüleri oluşturduğunu göstermektedir. Ligand ayrıca, Asp543, Asn611, Arg756, Ile468 ve Ser469 amino asit amino asitleri ile çeşitli konvansiyonel hidrojen bağları kurmuştur. Bu bağlar, ligandın aktif bölge içerisinde doğru yönelimini desteklemekte ve bağlanma konformasyonunun stabilizasyonuna katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, ligandın aromatik halkalı yapısı ile Cys542 arasında π -alkil etkileşmesi meydana gelmiştir. Bunun yanında, ligandın lineer zincirindeki uç amino grubu ile Glu731, Asp681 ve Asp538 arasında ek tuz köprüleri gözlemlenmiştir. Bu çoklu iyonik etkileşimler, bağlanma kompleksinin elektrostatik stabilitesini artıran önemli katkılar sağlamaktadır.



Şekil 4. 14. **R-Hit004** ligandının yapısı (yukarıda). 6NUR proteinin bağlanma bölgesindeki bağlanma duruşu (solda). Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu bağların 2D temsili (sağda)

4.2.2.5 R-Hit005 ZINC001570006808

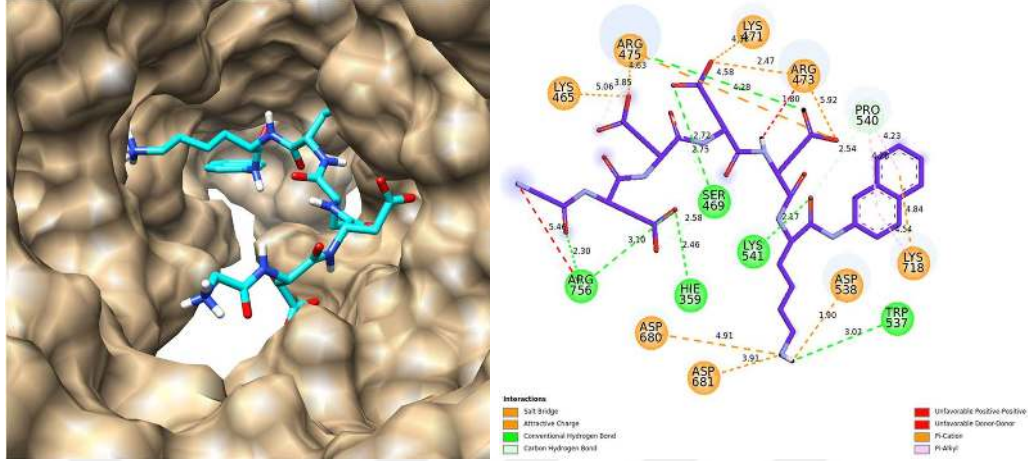
R-Hit005 ligandının fosfat gruplarındaki oksijen atomları, pozitif yüklü amino asitler olan Arg473, Lys471, Lys541 ve Arg475 ile birden fazla tuz köprüsü oluşturarak proteine yüksek elektrostatik afiniteli bağlanma göstermektedir. Ayrıca, Ser469, Cys542, Asn611, Ser679 ve Asp680 amino asit amino asitleri ile **R-hit005** ligandı arasında 3.00 Å'dan kısa mesafeli konvansiyonel hidrojen bağları tespit edilmiştir. Bu kısa mesafeli hidrojen bağları, bağlanmanın spesifikliği ve stabilitesi açısından kritik öneme sahiptir.



Şekil 4. 15. **R-Hit005** ligandının yapısı (yukarıda). 6NUR proteinin bağlanma bölgesindeki bağlanma duruşu (solda). Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu bağların 2D temsili (sağda)

4.2.2.6 R-Hit006 ZINC000085589584

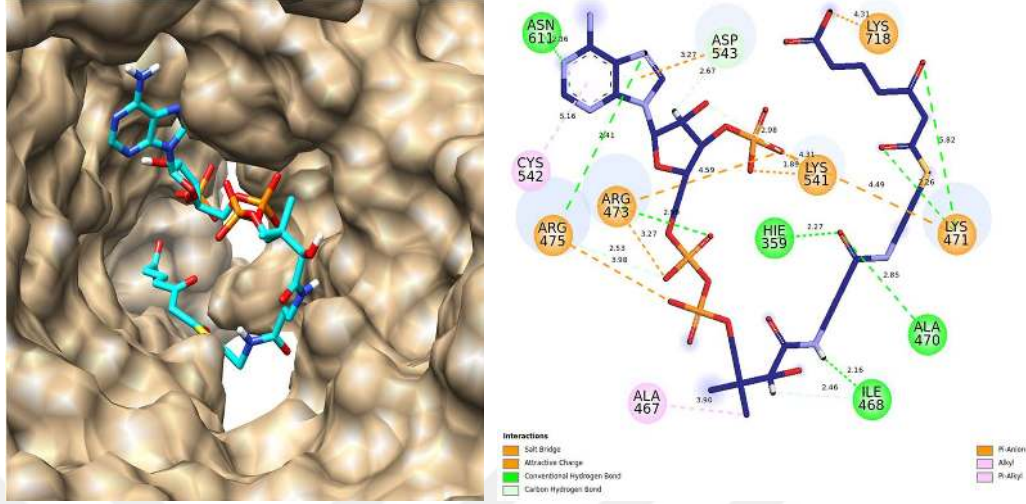
R-Hit006 ligandının karboksil grubu üzerindeki oksijen atomları, pozitif yüklü amino asitlerle bir dizi tuz köprüsü oluşturmuştur. Bu bağlanmalar, Arg475, Lys465, Lys471, Arg473, Lys718 gibi pozitif yüklü amino asit amino asitlerini içermektedir. Bu durum, ligandın hem klasik elektrostatik etkileşimlere hem de karşıt yüklü gruplar arasındaki iyonik çift etkileşimlere dahil olduğunu göstermektedir. Ek olarak, Ser469, Hie359 (histidin ϵ -tautomer formu), Arg756, Lys541 ve Trp537 amino asitleri ile konvansiyonel hidrojen bağları tespit edilmiştir. Bu bağlar, ligandın bağlanma bölgesinde konformasyonel olarak sabitlenmesini sağlayan kritik etkileşimlerdir.



Şekil 4. 16. **R-Hit006** ligandının yapısı (yukarıda). 6NUR proteinin bağlanma bölgesindeki bağlanma duruşu (solda). Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu bağların 2D temsili (sağda)

4.2.2.7 R-Hit007 ZINC000096077650

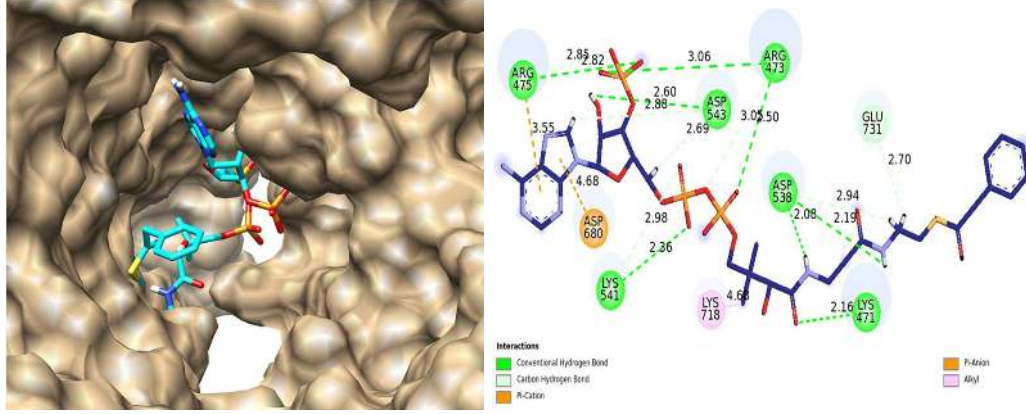
R-Hit007 ligandının yapısında bulunan üç adet fosfat grubu, pozitif yüklü amino asit amino asitleri olan Arg473, Arg475, Lys471 ve Lys541 ile güçlü tuz köprüleri oluşturmuştur. Ayrıca, ligandın karboksil grubu üzerindeki oksijen atomu ile Lys718 arasında da bir tuz köprüsü gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra, His359 (histidin ϵ -tautomer formu), Ile468, Ala470 ve Asn611 amino asitleri ile ligand arasında çeşitli konvansiyonel hidrojen bağları tespit edilmiştir. Bu bağlar, ligandın aktif bölgede doğru konformasyonda ve yüksek kararlılıkla yerleşmesini sağlar. Ayrıca, Cys542 ile ligand arasında π -alkil etkileşmesi, Ala467 ile ise alkil-alkil hidrofobik etkileşim gözlenmiştir. Bu tür hidrofobik etkileşimler, bağlanma bölgesinin lipofilik karakterine katkıda bulunur ve kompleksin stabilitesini artırır.



Şekil 4. 17. **R-Hit007** ligandının yapısı (yukarıda). 6NUR proteinin bağlanma bölgesindeki bağlanma duruşu (solda). Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu bağların 2D temsili (sağda)

4.2.2.8 R-Hit008 ZINC000256015651

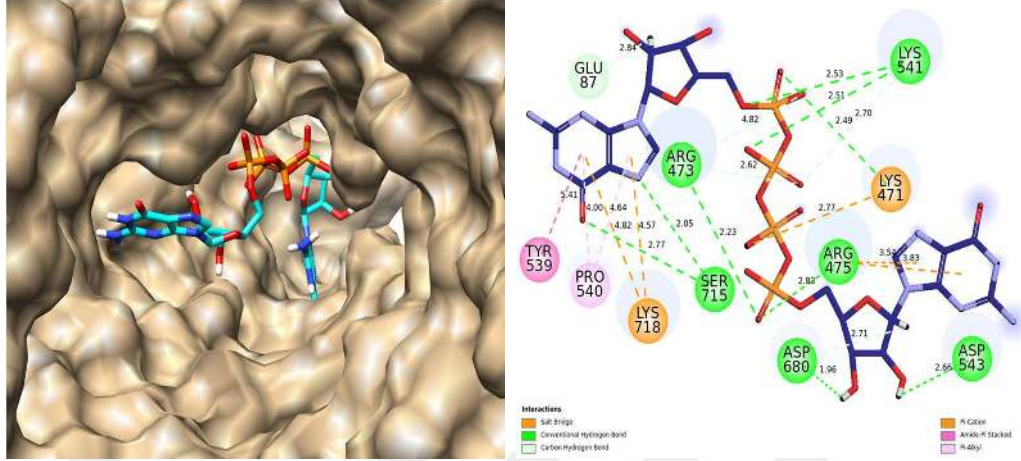
R-Hit008 ligandının bağlanma analizinde, ligand ile Asp543, Asp538, ve Lys471 amino asit amino asitleri arasında çok sayıda konvansiyonel hidrojen bağı gözlemlenmiştir. Bu hidrojen bağları, ligandın aktif bölgedeki stabilitesini ve spesifikliğini artıran temel etkileşimlerdir. Bunun yanında ligand Arg475, Arg473 ve Lys541 amino asitleri ile tuz köprüleri oluşturmuştur. Ayrıca, Lys718 ile ligand arasında bir alkil–alkil hidrofobik etkileşim meydana gelmiştir; bu etkileşim bağlanma bölgesinin lipofilik cepleri ile uyumluluğu göstermektedir. Bunun yanı sıra, ligandın aromatik halkaları ile Asp680 arasında π -anion ve Arg475 ile π -katyon etkileşimleri saptanmıştır. Bu tür iyonik aromatik etkileşimler, elektrostatik ve π -bulutları arasında kurulan özel bağ türleridir ve genellikle bağlanma enerjisine önemli katkılar sağlar.



Şekil 4. 18. **R-Hit008** ligandının yapısı (yukarıda). 6NUR proteinin bağlanma bölgesindeki bağlanma duruşu (solda). Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu bağların 2D temsili (sağda)

4.2.2.9 R-Hit009 ZINC000257355179

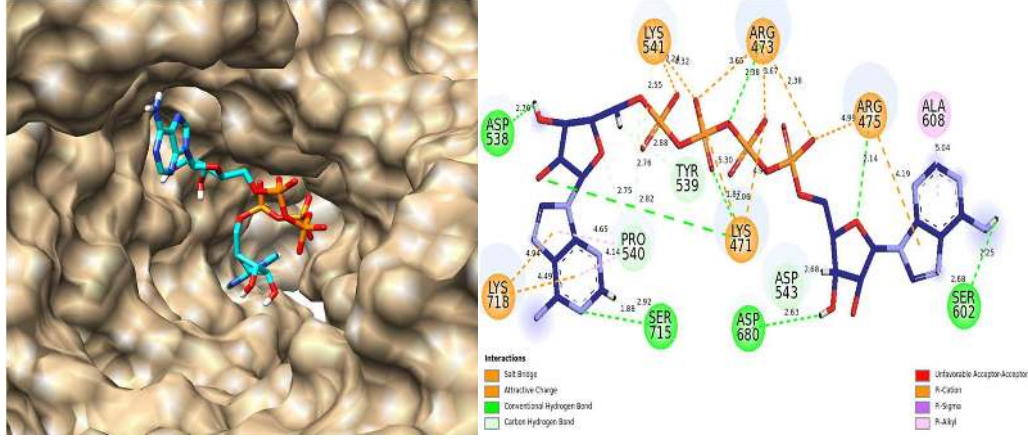
R-Hit009 ligandının fosfat grubu üzerindeki oksijen atomları, Lys541 ve Lys471 amino asit amino asitleri ile oluşan bağlanmalar tuz köprüsü niteliği taşımakta olup, ligandın bağlanma bölgesine güçlü elektrostatik etkileşimlerle tutunduğunu göstermektedir. Ayrıca, ligandın aromatik halkalı yapısı ile Lys718 arasında π -katyon etkileşimi gözlemlenmiştir. Bu etkileşim, ligandın halkalı yapısının iyonik bağlarla da aktif katılım gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ligandın aromatik sistemleri ayrıca iki farklı hidrofobik etkileşme türüne katılmaktadır: Tyr539 ile amide- π bağlanması, Pro540 ile ise π -alkil etkileşmesi gerçekleştirilmiştir. Bu bağ türleri, ligandın bağlanma bölgesindeki konformasyonel yerleşimini stabilize eden önemli katkılar sunmaktadır.



Şekil 4. 19. **R-Hit009** ligandının yapısı (yukarıda). 6NUR proteinin bağlanma bölgesindeki bağlanma duruşu (solda). Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu bağların 2D temsili (sağda)

4.2.2.10 R-Hit010 ZINC000096014967

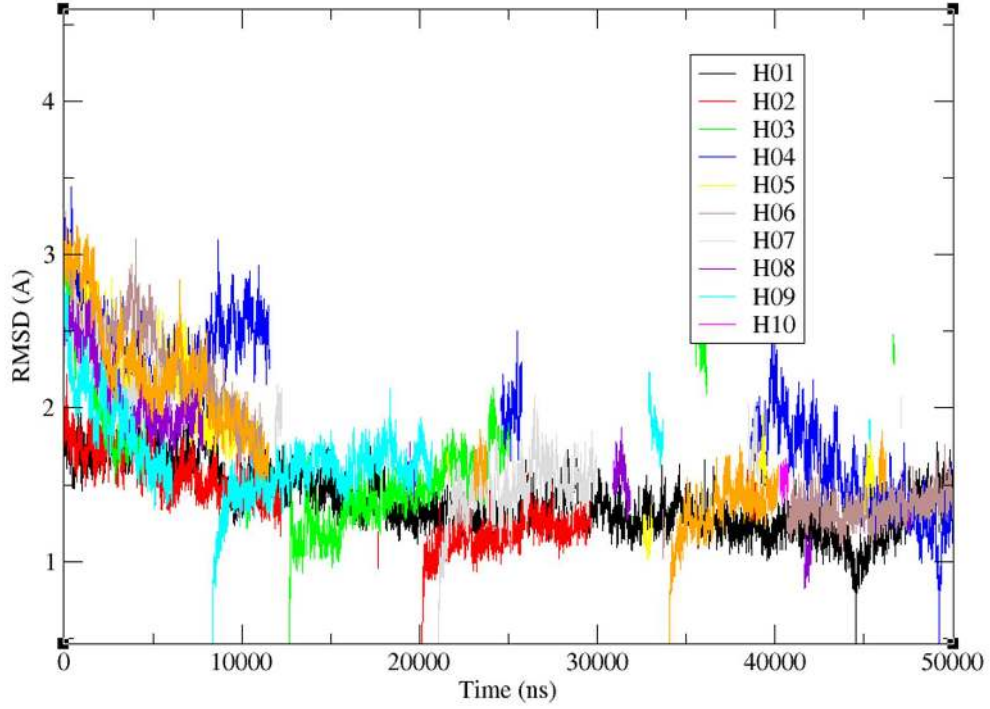
Yerleştirme analizlerine göre, R-hit010 ligandının fosfat oksijen atomları, pozitif yüklü amino asitler olan Lys541, Lys471, Arg473 ve Arg475 ile güçlü tuz köprüleri oluşturmuştur. Ek olarak, ligandın aromatik halkalı yapısı ile Lys718 arasında da bir tuz köprüsü olduğu tespit edilmiştir. Bu, halkalı yapıların da elektrostatik bağlarda aktif rol oynadığını göstermektedir. Hidrofobik etkileşimler bağlamında; Pro540 ile π -alkil etkileşimi ve Ala608 ile ligandın pürin halkası arasında yine π -alkil etkileşimi gözlemlenmiştir. Bu bağlar, bağlanma ceplerindeki apolar bölgelerle olan uyumu desteklemektedir. Ligand ayrıca Asp538, Ser715, Asp680 ve Ser602 aminoasitleriyle 3.00 Å'dan kısa mesafeli konvansiyonel hidrojen bağları kurmuştur. Bu kısa mesafeler, hidrojen bağlarının güçlü ve yönlü olmasına işaret eder. Son olarak, Pro540 ve Tyr539 amino asitleriyle ligand arasında çiftli karbon-hidrojen bağları (C-H...X) tespit edilmiştir. Bu bağlar, bağlanma konformasyonunu destekleyen tamamlayıcı etkileşimler olarak değerlidir.



Şekil 4.20. **R-Hit010** ligandının yapısı (yukarıda). 6NUR proteinin bağlanma bölgesindeki bağlanma duruşu (solda). Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu bağların 2D temsili (sağda)

4.2.3 Moleküler dinamik simülasyonlar

MD simülasyonları, 100 ns'lik süre boyunca ZINC15 veri tabanından çıkarılan bileşiklerden ve eş-kristalize ligand Remdesivir'den oluşan bir kütüphanenin sanal taramasına göre en iyi yerleştirme puanlarını gösteren on ligandan oluşan RdRp kompleksleri için gerçekleştirildi. Ligandların tümü RdRp kompleksleri için MD yörüngelerinden elde edilen kök-ortalama-kare sapma (RMSD) verileri Şekil 4-21'de gösterilmiştir. Sonuçlar, tüm komplekslerin 1,00-3,00 Å aralıkları arasında konformasyonel olarak kararlı bir yapıya ulaştığını göstermiştir.



Şekil 4. 21. Komplekslerin moleküler dinamik simülasyonlarından zamana bağlı olarak elde edilen PTP1B dinamik yapılarının kök ortalama kare sapma (RMSD) grafikleri.

Ligandların bağlanma serbest enerjileri MM-PB(GB)/SA yöntemi uygulanarak hesaplanmıştır elde edilen sonuçlar Tablo 4.10'da sunulmuştur. Bağlanma serbest enerjisi hesaplama sonuçlarına göre, en iyi yerleşme gösteren ligand -13,78 kcal/mol bağlanma serbest enerjisi ile **R-hit001** olarak bulunmuştur. **R-Hit002** ve **R-hit003** bağlanma serbest enerji değerleri sırasıyla -38.67 kcal/mol ve -32.64 kcal/mol olarak belirlenmiştir. Bağlanma serbest enerjisine van der Waals katkıları açısından en yüksek değer -54.89 kcal/mol değeriyle ligand **R-hit004** durumunda tespit edilirken, en düşük değer R-hit005 ligandının varlığında -12.10 kcal/mol olarak tespit edilmiştir. En yüksek elektrostatik katkı -613.73 kcal/mol değeriyle R-hit003 ligandı tarafından elde edilmiştir. $\Delta E_{elec} - \Delta E_{PB/GB}$ denklemi için elde edilen çıkarma değeri çoğu ligand için birbirine daha yakın olduğundan, ligandların bağlanma serbest enerjilerindeki farklılaşmanın ana nedeni ligandların bağlanma serbest enerjilerine van der Waals katkılarının olduğu söylenebilir. Elektrostatik etkileşimlerden gelen net enerji katkısı (ligandlar arasında) birbirine çok benzediği bu sebeple bu bileşenin, ligandlar arasında çok fazla değişmediği görülmüştür. Ligandların bağlanma gücündeki temel farkın asıl nedeni olarak, ligandların hedef proteine ne kadar iyi yerleştiği (uygunluğu, yüzey temasları) ve bu yerleşimden doğan van der Waals (vdW) etkileşimler gösteriliyor.

Tablo 4. 10 Rdrp ile ligandların enerji bileşenleri ve bağlanma serbest enerjileri

Ligandlar	ΔE_{vdW}^a	ΔE_{ele}^b	ΔE_{GB}^c	ΔG_{SA}^d	ΔG_{GB}^e	ΔE_{PB}^c	ΔG_{PB}^e
R-hit001	-35.83	-475.02	466.11	-6.30	-51.04	497.07	-13.78
R-hit002	-42.22	-500.74	452.43	-7.64	-98.17	504.29	-38.67
R-hit003	-33.14	-613.73	577.82	-6.84	-75.89	614.24	-32.64
R-hit004	-54.89	-583.04	581.90	-8.83	-64.87	582.24	-55.70
R-hit005	-12.10	-269.37	177.15	-5.17	40.92	310.94	29.47
R-hit006	-34.82	-527.20	519.86	-7.61	-49.77	509.22	-52.80
R-hit007	-46.20	-152.41	180.17	-7.16	-25.60	173.30	-25.32
R-hit008	-31.80	-381.00	383.69	-6.35	-35.47	378.14	-34.67
R-hit009	-40.67	-509.81	475.98	-7.06	-81.56	502.55	-47.93
R-hit010	-45.77	-336.93	348.38	-6.97	-41.29	359.45	-23.24

[a] ΔE_{vdW} : Van der Waals etkileşimlerinin bağlanma enerjisine katkısı,

[b] ΔE_{ele} : Elektrostatik enerjinin bağlanma enerjisine katkısı,

[c] ΔE_{GB} and ΔE_{PB} : PB veya GB yöntemleri ile hesaplanan çözünme serbest enerjisine elektrostatik katkı,

[d] ΔG_{SA} : çözünen madde ve sürekli çözücü arasındaki polar olmayan katkı,

[e] ΔG_{PB} and ΔG_{GB} : Poisson-Boltzmann ve Generalized-Born yöntemlerine göre bağlanma enerjileri.

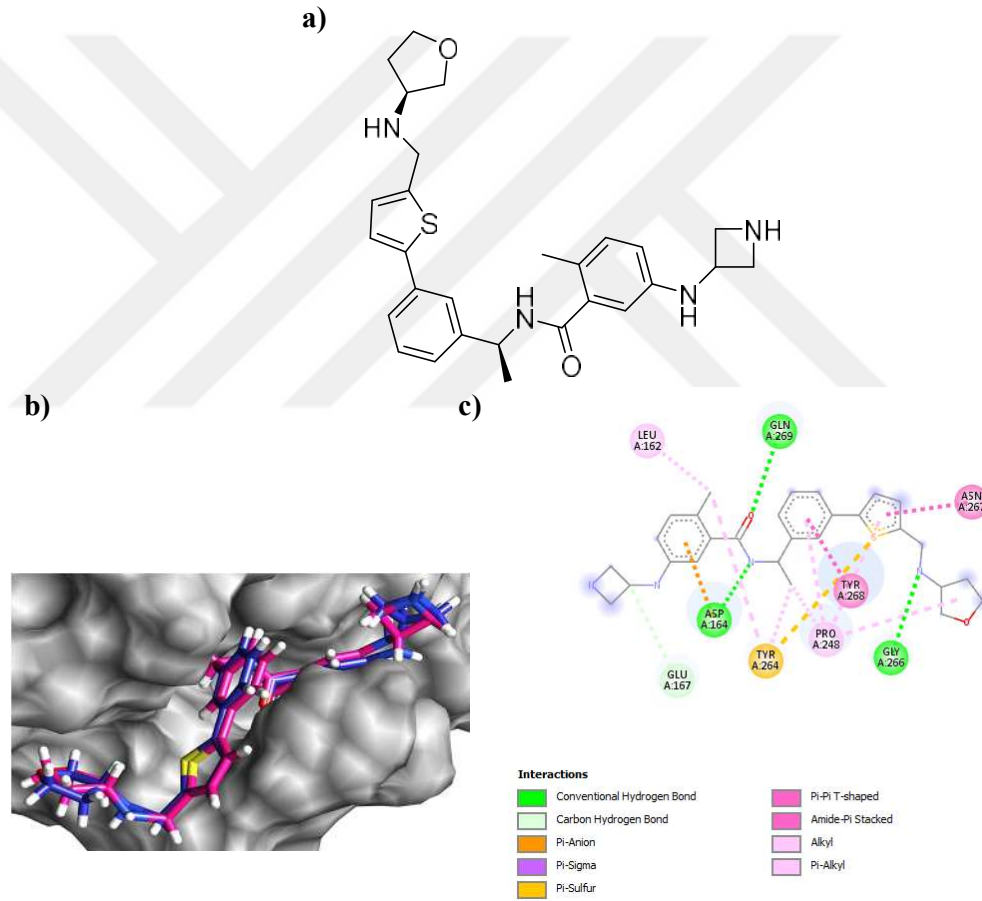
4.3 SARS-CoV-2 Papain-benzeri Proteaz (PLpro) İçin Yeni İnhibitörlerin Tasarımı: Bir Sanal Tarama ve Moleküler Yerleştirme Çalışması

4.3.1 Moleküler yerleştirme çalışmaları

Yerleştirme analizinde kullanılan yerleştirme (docking) protokolünün doğruluğunu değerlendirmek amacıyla, eş-kristalize ligand Y97'nin hedef proteinle yeniden yerleştirme işlemi Dock 6.7 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen yerleştirme pozisyonu, kristal yapıya ait deneysel X-ışını koordinatlarıyla karşılaştırılmış ve 1.383 Å kök ortalama kare sapma (RMSD) değeri elde edilmiştir (Şekil 4-22). Bu RMSD değeri, yerleştirme işleminin güvenilirliğini göstermekte olup, yerleştirilmiş pozun deneysel bağlanma şeklini başarılı bir şekilde taklit ettiğini ortaya koymaktadır. Y97 ligandının proteinin aktif bölgesindeki bağlanma modu Şekil 4-22'de gösterilmekte olup, yerleştirme ve kristal yapılar arasında belirgin bir konformasyonel uyum gözlemlenmiştir.

Y97 ligandının bağlanma modu, proteindeki kilit amino asit amino asitleriyle gerçekleştirdiği çeşitli etkileşimleri içermektedir. Bu etkileşimler arasında hidrojen bağları, π etkileşimleri ve hidrofobik etkileşimler yer almaktadır. Azetidin halkasındaki halkasal amin grubu, Glu167 ile klasik bir hidrojen bağı oluştururken, bu

amin grubuna komşu benzen halkası Asp164 ile hem π -sigma hem de π -anyon etkileşimleri gerçekleştirmektedir. Ayrıca benzen halkası aracılığıyla Pro248 ile T-şekli π -alkil etkileşimleri ve tiyofen halkaları aracılığıyla π -alkil etkileşimleri sergilemektedir. Tetrahidrofuran grubunun yanındaki sekonder amin grubu Gly266 ile klasik bir hidrojen bağı kurarken, tiyofen halkası da aynı kalıntı ile amid- π etkileşimi gerçekleştirmektedir. Amid grubu ayrıca Gln269 ile bir hidrojen bağı oluşturmaktadır. Son olarak, benzen halkasındaki metil sübstitüenti Leu162 ile hidrofobik bir etkileşim içindedir.



Şekil 4. 22. **a)** Eş-kristalize ligandın (Y97) yapısı **b)** Y97'nin (mavi), yeniden yerleştirme sonucu elde edilen konformasyon ile üst üste bindirilmiş yapısı; RMSD değeri 1.383 Å'dır. **c)** Y97'nin bağlanma bölgesine bağlanma şeklini gösteren 2D yapısı.

Doğrulama sürecinin ardından, 2 milyondan fazla bileşik, moleküler yerleştirme yöntemi kullanılarak PLpro'nun bağlanma bölgesine (BL2-oluk, BL2-oluk) bölgesine yerleştirilmiştir. Bileşikler, yeniden yerleştirilen eş-kristalize ligand ile birlikte, yerleştirme skorlarına göre sıralanmış ve en iyi skora sahip olanlar değerlendirilmiştir. Bu çalışma, yerleştirme puanları Y97 ligandı ile karşılaştırıldığında daha yüksek olan

ve Tablo 4.11’de puanları verilen on bir seçilmiş bileşiği tartışmaktadır. Elde edilen sonuçlara göre, **P-hit001** ligandı -99.764 kcal/mol değeri ile en iyi yerleştirme puanına sahiptir.

Tablo 4. 11 Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda, PLpro bağlanma bölgesine en iyi şekilde yerleşen on bir ligandın yerleştirme skorları.

Ligand	Yerleştirme Skoru (kcal/mol)
P-Hit001 ZINC000245190521	-99.764
P-Hit002 ZINC000002293558	-96.160
P-Hit003 ZINC000002039213	-93.566
P-Hit004 ZINC8217540	-87.068
P-Hit005 ZINC255997925	-84.595
P-Hit006 ZINC473243891	-83.267
P-Hit007 ZINC96905512	-82.422
P-Hit008 ZINC169730837	-82.347
P-Hit009 ZINC79209852	-81.709
P-Hit010 ZINC257373204	-81.574
P-Hit011 ZINC49777012	-75.191
Y97	-58.246

Yerleştirme çalışmaları, elde edilen aday bileşiklerin başlıca Gly266, Pro299, Pro248, Tyr264, Arg166, Asp164, Gly163, Gln269, Glu167, Tyr268, Leu162, Lys232, Thr302 ve Ser160 amino asitleriyle hidrojen bağları aracılığıyla etkileşim kurduğunu ortaya koymuştur. Bileşiklerin proteine özgü bağlanma modları Şekil 4-23-33’de sergilenmiştir. BL2 oluşunun bağlanma etkileşimleri, belirli amino asit amino asitleri tarafından kolaylaştırılmaktadır. Tyr264 ve Tyr268 amino asitleri, hidrofobik etkileşimler yoluyla ligand bağlanmasına önemli katkı sağlar. Gln269 ise hidrojen bağları yoluyla ligand stabilizasyonunda rol oynamaktadır.

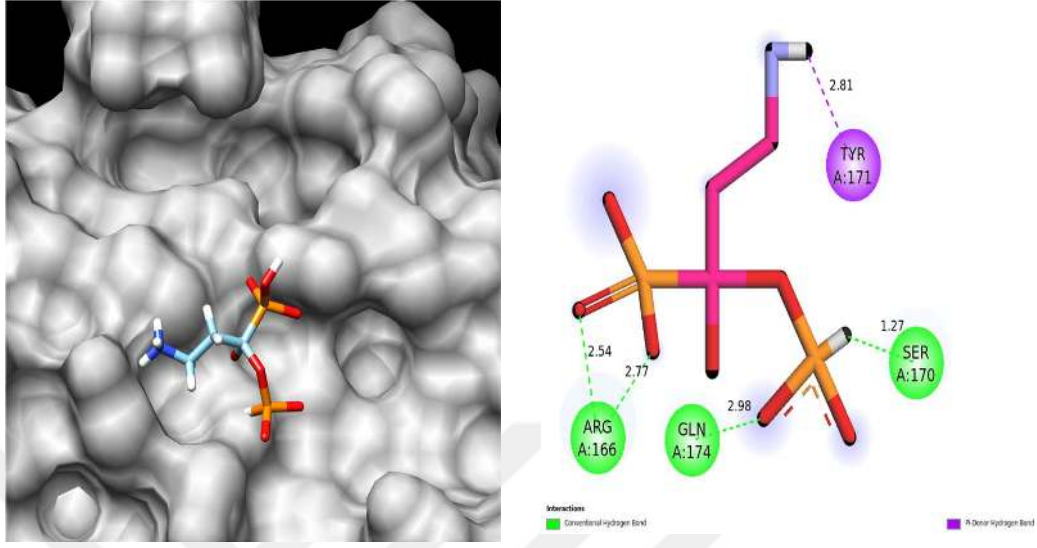
Yakın tarihli bir çalışmada, FDA onaylı bazı ilaçların PLpro’nun BL2 oluşuna yüksek bağlanma afinitesi gösterdiği vurgulanmıştır. Yapılan çalışmada AutoDock ve AutoDock Vina programları kullanılmış ve çalışmadaki sonuçlara göre; lösemi tedavisinde yaygın olarak kullanılan Imatinib, -11.95 kcal/mol’lük yerleştirme skoru

ile dikkat çekici bir bağlanma afinitesi sergilemiştir. Hepatit C tedavisinde antiviral ajan olarak kullanılan Simeprevir, -11.20 kcal/mol'lük bir yerleştirme skoru göstermiştir. Naldemedine ve Tucatinib adlı iki ilaç ise -11.07 kcal/mol ile eşit yerleştirme skorlarına sahiptir. Erdafitinib, metastatik ürotelyal karsinom tedavisinde kullanılan bir ilaç olup, -10.94 kcal/mol'lük bir bağlanma skoru elde etmiştir [10]. Yine aynı çalışmada, Aspergillipeptid F'in, PLpro için en güçlü potansiyel inhibitörlerden biri olarak belirlenmiştir. 75.916 farmakofor-uyum puanı ve Cys111, His272 ve Asp286 amino asitleri ile elde edilen etkileşimler güçlü potansiyel inhibitör olma özelliğini açıklamaktadır (Thangavel veAlbratty, 2022).

Çalışmamız sonucunda elde edilen en iyi 11 bileşik ve gerçekleştirdiği etkileşimler aşağıda detaylı bir şekilde tartışılmıştır. İlk 100 bileşik ZINC15 ID numaraları ile Ekler Tablo S3`de verilmiştir.

4.3.1.1 P-Hit001 ZINC000245190521

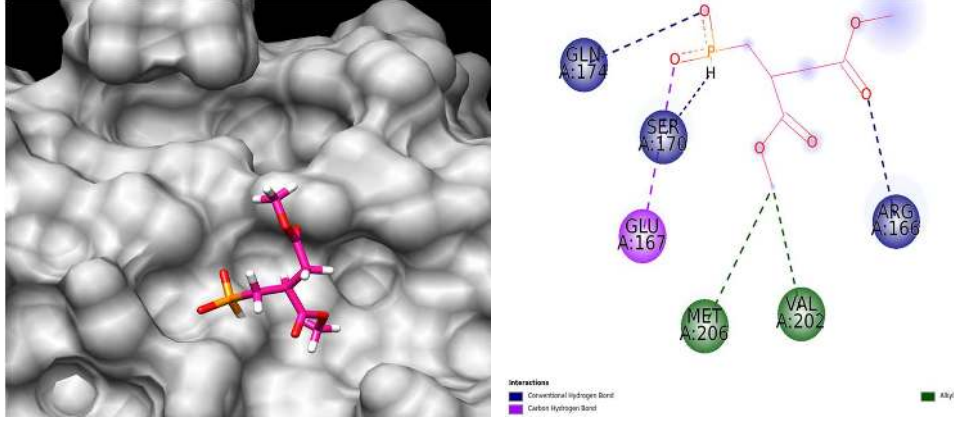
Ligand yapısında yer alan alkil zincirine bağlı amino grubu, Tyr171 kalıntısındaki aromatik benzen halkası ile π -donor hidrojen bağı oluşturarak molekülün bağlanma bölgesine spesifik bir yönelim kazandırmıştır. Bu etkileşim, aromatik yüzey ile hidrojen bağı donörü arasındaki elektrostatik uyuma işaret etmektedir. Diğer yandan, molekülde bulunan fosfonik asit grubunun oluşturduğu negatif yük bölgesi, Arg166 amino asidi ile tuz köprüsü niteliği taşıyan konvansiyonel hidrojen bağı oluşumuna olanak sağlamıştır. Bu etkileşim, polar fonksiyonel grubun bağlanma bölgesindeki katyonik amino asitlerle elektrostatik tamamlayıcılığına dikkat çekmektedir. Molekülün diğer ucunda yer alan hidroksifosforiloksi grubu, Ser170 ve Gln174 amino asitleriyle iki ilave konvansiyonel hidrojen bağı oluşturarak ligandın bağlanma bölgesindeki stabilizasyonuna katkı sağlamıştır. Bu çok noktalı hidrojen bağları, ligandın bağlanma konformasyonunun korunmasına ve etkileşim enerjisinin artırılmasına yardımcı olmaktadır. Genel olarak bu bulgular, ligandın hem aromatik hem de polar bölgelerle yüksek özgüllükte etkileşimler kurabildiğini ve bağlanma sahasında etkili bir şekilde konumlandığını göstermektedir.



Şekil 4. 23. Ligand P-hit001'in (ZINC000245190521) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları

4.3.1.2 P-Hit002 ZINC000002293558

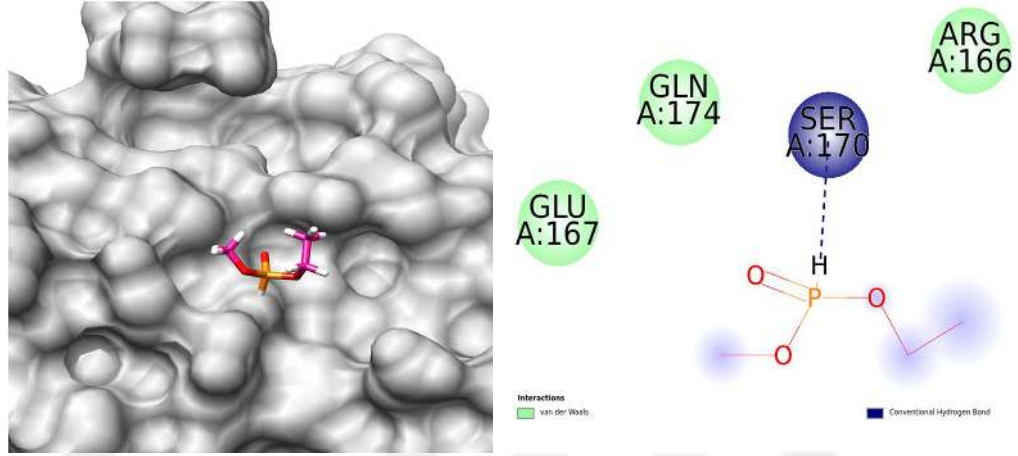
P-Hit002 ligandının protein bağlanma bölgesi ile gerçekleştirdiği etkileşimler çok yönlü olup, çeşitli hidrojen bağı ve hidrofilik temasları kapsamaktadır. Ligandın fosfinik asit iskeleti, Gln174 ve Ser170 amino asit amino asitleri ile iki konvansiyonel hidrojen bağı oluşturmuştur. Bu bağlar, ligandın bağlanma bölgesinde stabilize edilmesinde önemli rol oynamaktadır. Fosfinik asit grubundaki oksijen atomu, Glu167 ile karbon-hidrojen bağı türünde bir etkileşim kurarak ek bir polar temas sağlamıştır. Bu etkileşim, asidik fonksiyonelliğin bağlanma bölgesinde elektrostatik tamamlayıcılık sağladığını göstermektedir. Ligand yapısında yer alan ester fonksiyonel gruplar da çeşitli amino asit amino asitleriyle etkileşime girmiştir. Metil alkil grubunun, Met206 ve Val202 amino asitleriyle hidrofilik alkil temasları kurduğu belirlenmiştir. Bu etkileşimler, ligandın apolar bölgesi ile protein yüzeyindeki hidrofobik cep arasında uyumlu bir yerleşim sağladığını göstermektedir. Diğer ester grubuna ait karbonil oksijen, Arg166 amino asidi ile konvansiyonel bir hidrojen bağı kurarak yapıya ek kararlılık kazandırmıştır. Elde edilen bu sonuçlar, **P-hit002** ligandının hem hidrojen bağları hem de van der Waals benzeri temaslarla bağlanma bölgesi ile etkili etkileşimler kurduğunu ve moleküler tanıma süreçlerine aktif olarak katıldığını göstermektedir.



Şekil 4. 24. Ligand P-hit002'nin (ZINC000002293558) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları.

4.3.1.3 P-Hit0003 ZINC000002039213

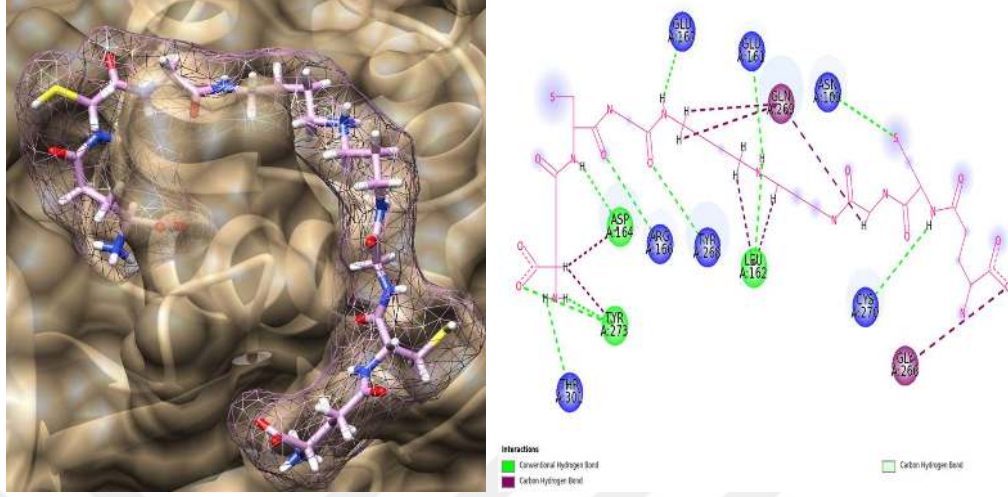
P-Hit003 yapısının hedef proteinle gerçekleştirdiği etkileşimler, temel olarak iki farklı etkileşim türüyle sınırlı kalmıştır: van der Waals etkileşimleri ve konvansiyonel hidrojen bağları. Yapılan analizler sonucunda, Glu167, Gln174 ve Arg166 amino asit amino asitlerinin ligandla zayıf fakat tamamlayıcı nitelikte van der Waals temasları kurduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak, molekül üzerinde yer alan fosfonat grubuna bağlı hidrojen atomunun, Ser170 kalıntısı ile konvansiyonel bir hidrojen bağı oluşturduğu saptanmıştır. Bu hidrojen bağı, ligandın bağlanma bölgesindeki konumlanmasını stabilize eden başlıca polar etkileşimlerden biri olarak öne çıkmaktadır. Genel olarak, **P-hit003** ligandının protein hedefiyle sınırlı sayıda fakat özgül etkileşim kurduğu gözlemlenmiş; bu durum, molekülün bağlanma sahasındaki konformasyonel uygunluğuna ve etkileşim kapasitesine dair önemli yapısal bilgiler sunmaktadır.



Şekil 4. 25. Ligand P-hit003'ün (ZINC000002039213) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları.

4.3.1.4 P-Hit004 ZINC8217540

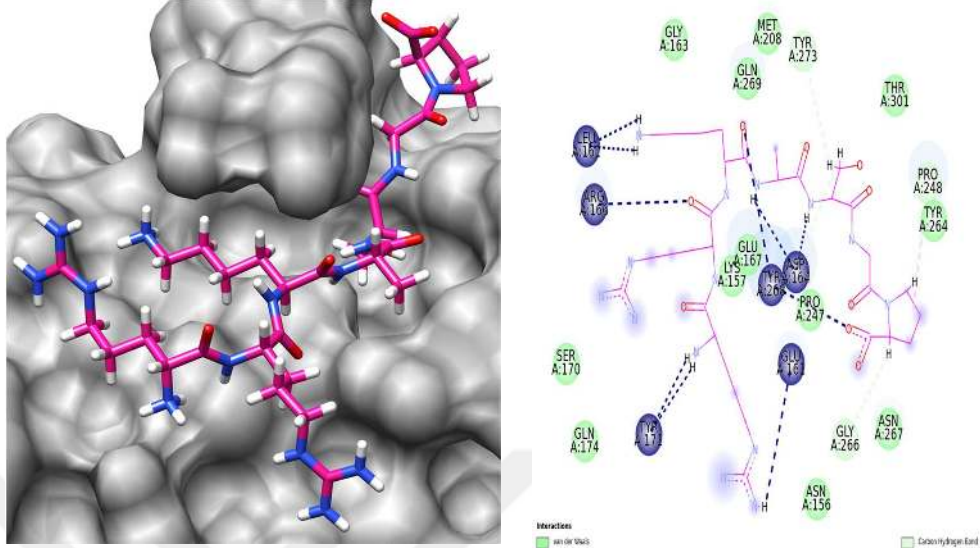
Bileşiğin hedef proteinle gerçekleştirdiği etkileşimler çok sayıda konvansiyonel hidrojen ve karbon-hidrojen bağlarını kapsamaktadır. Molekülde yer alan glutamik asidin karboksil ve amino grupları bağlanma bölgesinin önemli amino asitleri olan Asp164, Tyr273 ve Thr301 ile konvansiyonel hidrojen bağları yoluyla etkileşimlerde bulunmuştur.. Benzer şekilde Arg166 ve Tyr268 ligandın sistein ve glisindeki karbonil fonksiyonları ile hidrojen bağı yapmıştır. Dahası Glu167 ve Glu161 sırasıyla glisindeki amid grubu ve merkezdeki amonyum grubu, hidrojen bağı aracılığı ile tuz köprüsü oluşturmuştur. Son olarak Asn109 ve Cys270 sırasıyla ligandın diğer ucundaki sisteindeki tiyol ve amid ile hidrojen bağları yaparken Leu162 iki bağlantı grubundaki karbon iskeleti ile hidrofobik etkileşimler yapmaktadır.



Şekil 4. 26. Ligand P-hit004'ün (ZINC8217540) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. P-hit004'ün yapısı (altta)

4.3.1.5 P-Hit005 ZINC255997925

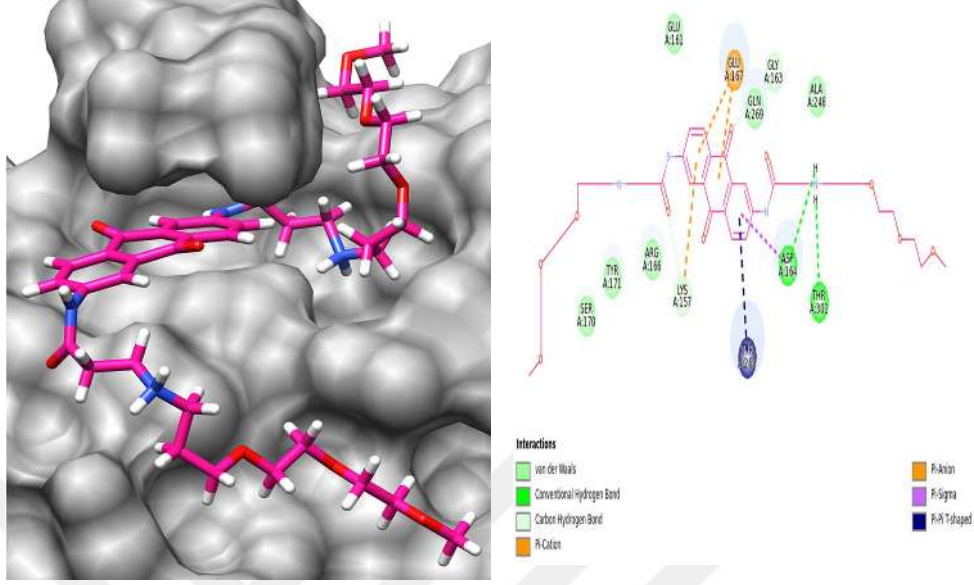
P-Hit005 ligandı yedi amino asitli bir peptit (RRKASGP) olup hedef proteinle olan etkileşim profili ayrıntılı olarak incelendiğinde, bağlanma sahasında çeşitli amino asit amino asitleri ile anlamlı temaslar kurduğu gözlemlenmiştir. Ligandın N-ucundaki arginindeki guanidin grubu Glu161 ile tuz köprüsü oluştururken amid grubu ise Tyr171 ile hidrojen bağı oluşturmuştur. Tyr268 ligandın lisin artığının karbonil ve uçtaki karboksilat grupları ile şelat şeklinde hidrojen bağı yaparken benzer şekilde Asp164 hem lisindeki hem de alaninin amid grupları ile şelat şeklinde hidrojen bağı oluşturmuştur. Pro274 te uçtaki karboksilat ile hidrojen bağı yapmıştır. Bu elektrostatik etkileşimlere ilaveten ligandın bazı amino asitler ile van der Waals etkileşimleri yaptığı görülmüştür. Bu etkileşimler, ligandın bağlanma bölgesine uygun şekilde konumlanmasına katkı sağlamaktadır.



Şekil 4. 27. Ligand P-hit005'in (ZINC255997925) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. P-hit005'in yapısı (altta)

4.3.1.6 P-Hit006 ZINC473243891

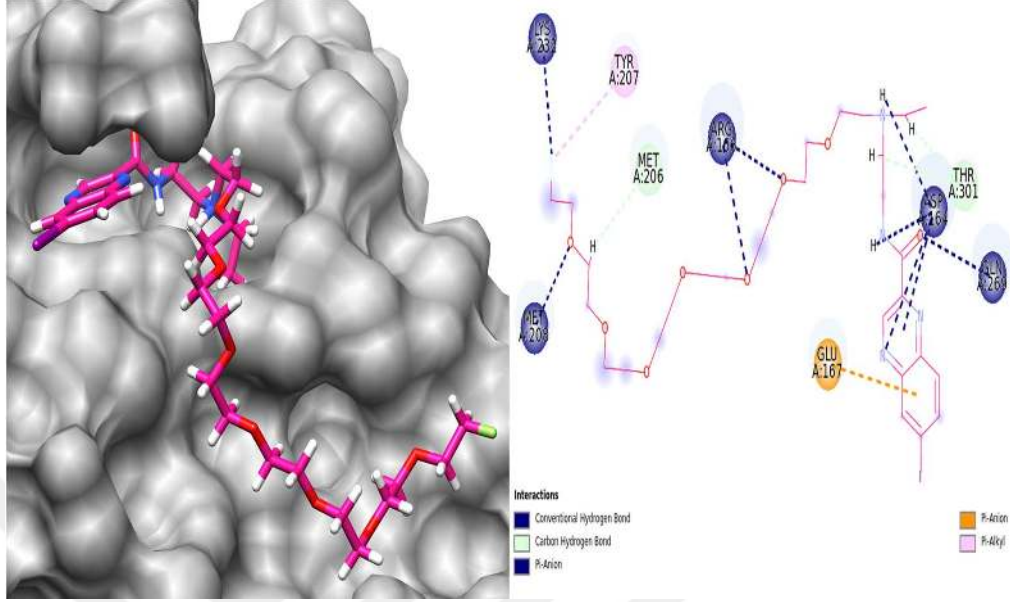
Yapılan moleküler etkileşim analizleri sonucunda, ligand yapısındaki antrasen-dion grubunun Glu167 amino asidi ile π -anyon, Lys157 ile π -kasyon ve Tyr268 ile T-biçimli π - π etkileşimi yaptığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, Asp164 ve Thr301 amino grubu ile sırasıyla tuz köprüsü ve hidrojen bağı yaptığı görülmüştür. Diğer yandan, ligandın polar olmayan yan eter zincirleri bazı amino asitlerle hidrofobik etkileşimler yaptığı anlaşılmıştır.



Şekil 4. 28. Ligand P-hit006'nın (ZINC473243891) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. P-hit006'nın yapısı (altta)

4.3.1.7 P-Hit007 ZINC96905512

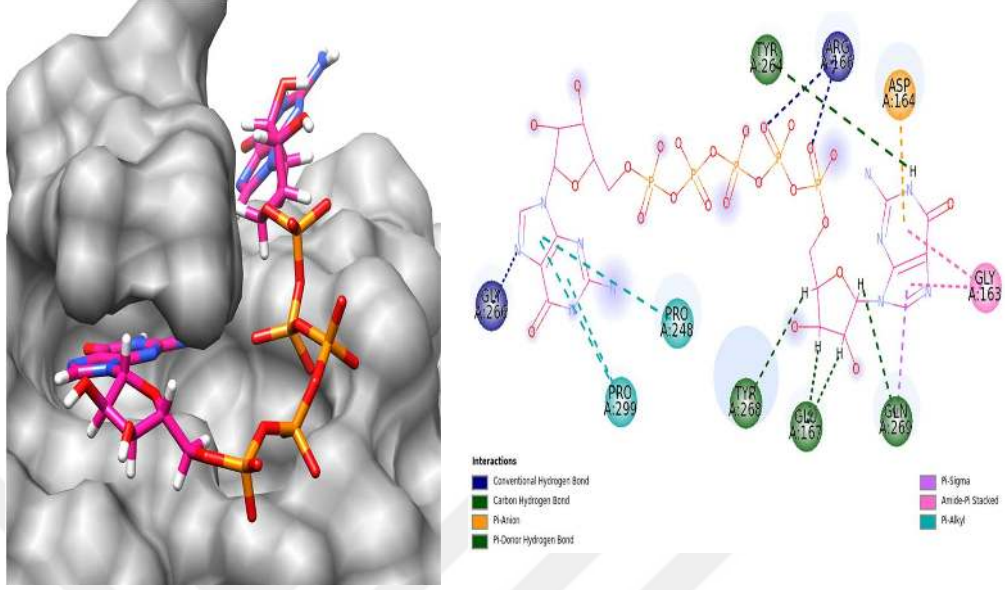
P-Hit007'nin kimyasal yapısının temel özelliği, florlanmış bir uçla bağlı bir poliyeter zincirine sahip olmasıdır. Ayrıca, üçüncül bir amin grubu, kinoksalin halkasına bir amide bağlantısı ile bağlanmıştır. İodo substitüsyonu da etkileşimler için önemlidir. Bu etkileşimler çoğunlukla, çeşitli amino asit amino asitleri ile konvansiyonel hidrojen bağları aracılığıyla gerçekleşmektedir. Lys232 flor ile, Arg166 şelat şeklinde ve Met206 eter fonksiyonları ile Gln269 ise pirazin halkasına yakın amide karbonil grubu ile hidrojen bağları oluştururken Glu176 kinoksalin halkası ile π -anyon ve Asp164 bu halka ile hem π -anyon hem de sırasıyla amid ve amonyum grubu ile hidrojen ve tuz köprüsü oluşturduğu anlaşılmıştır.



Şekil 4. 29. Ligand P-hit007'nin (ZINC96905512) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. P-hit007'nin yapısı (altta)

4.3.1.8 P-Hit008 ZINC169730837

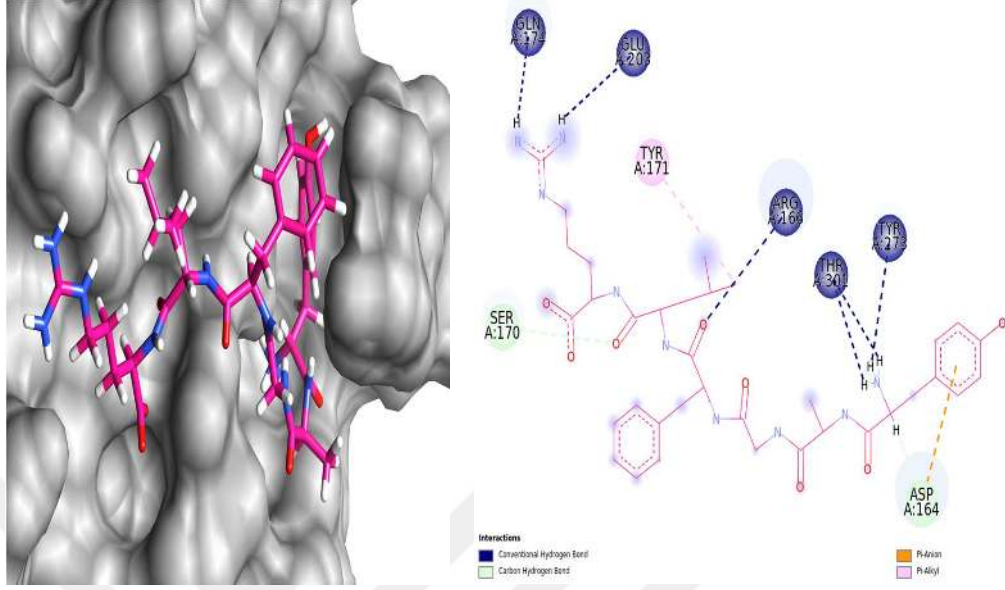
P-Hit008'in yapısal analizi, bileşiğin iki özdeş guanozin fragmenti içerdiğini ve bunların beş fosfat grubu ile birbirine bağlandığını ortaya koymuştur. Ana etkileşimler, iki purin aromatik halkası ve hidroksi-substitüe tetrahydrofuran yapıları tarafından yönlendirilir. İmidazol ve pirimidin halkaları, bu etkileşimlerde önemli bir rol oynamaktadır. Fosfat bağlayıcı, yalnızca Arg166 kalıntısı ile şelat şeklinde bir tuz köprüsü oluşturarak ligand-protein etkileşiminin genel kararlılığına katkıda bulunur. Diğer anlamlı etkileşimler guanozin ile Pro248 ve Pro299 arasında π -alkil, Asp164 ile π -anyon ve Gly163 ile şelat şeklinde π -amid-istiflenme etkileşimleri söz konusudur.



Şekil 4. 30. Ligand P-hit008'in (ZINC169730837) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. P-hit008'in yapısı (altta)

4.3.1.9 P-Hit009 ZINC79209852

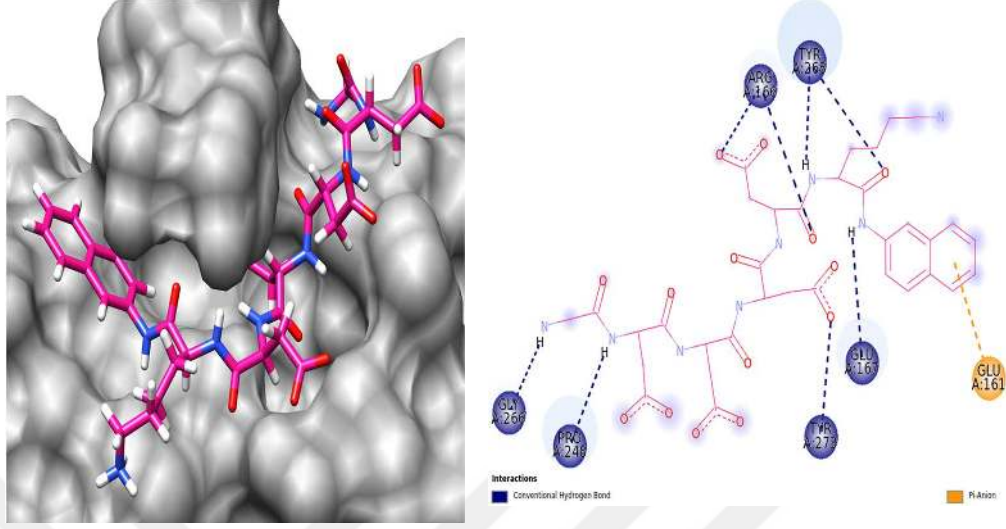
P-Hit009'ün yapısı, YAFGLR dizisinden oluşan altı amino asitlik bir peptittir. Yapısında iki benzen halkası ve izopropil grubu gibi hidrofobik bileşenler bulunurken, guanidin fragmenti yapının en polar grubu olarak öne çıkmaktadır. En güçlü etkileşimler, guanidin kalıntısı ile Gln174 ve Glu103 arasında gerçekleşen hidrojen bağı ve tuz köprüsü oluşumudur. Diğer anlamlı etkileşimler ligandın fenilalanin artığı ile Arg166 ve glisin artığı ile Tyr273 ve Thr301 amino asitleri ile oluşturdukları hidrojen bağları ve tirozin ile Asp164 arasındaki π -anyon etkileşimidir.



Şekil 4. 31. Ligand P-hit009'un (ZINC79209852) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. P-hit009'un yapısı (altta)

4.3.1.10 P-Hit010 ZINC257373204

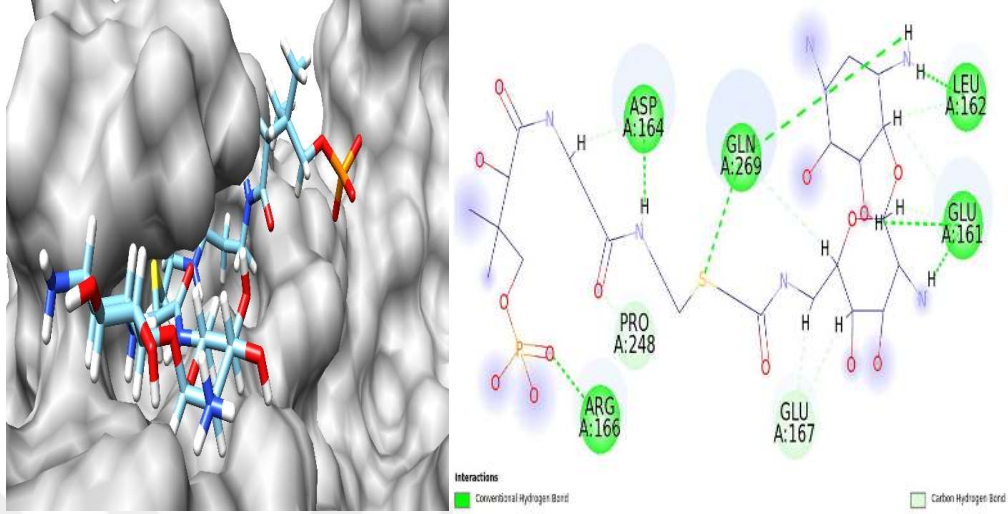
P-Hit010'un yapısal motifi, HIT 09 ile oldukça benzerdir ve GDDDDK dizisine sahip bir peptid naftal amididir. Beklendiği gibi, amino asit amino asitleri esas olarak molekülün hidrofilik gruplarıyla konvansiyonel hidrojen bağları kurarak etkileşime girer. Ligand, Gly266, Pro248, Glu167 ve Tyr268 ile hidrojen bağları vasıtasıyla etkileşim gösterirken Arg166 ligandın ilk aspartik asit kalıntısı ile şelat şeklinde tuz köprüsü ve hidrojen bağı oluşturur. Bunlara ilaveten diğer bir anlamlı etkileşim Glu161 ile naftil halkası arasında oluşan π -anyon etkileşimidir



Şekil 4. 32. Ligand P-hit010'un (ZINC257373204) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. P-hit010'un yapısı (altta)

4.3.1.11 P-Hit011 ZINC49777012

P-Hit011'in yapısı, karmaşık bir düzeni içerir; bu düzen, diamino-substitüe sikloheksan diol ile piran halkası arasında bir eter bağlantısı ile bağlanmış ve piran halkasında amin ve hidroksi gruplarını bulundurur. Molekül, ayrıca, amid, tiyoeter ve fosfat fonksiyonel gruplarını da içerir. Bu eklemeler ve fonksiyonel gruplar, gözlemlenen yerleştirme skoru için çok önemlidir. Bu ligandın PLpro ile en anlamlı etkileşimleri Arg166 ile fosfat arasındaki tuz köprüsü ve Glu161 ile aminoşeker halkasındaki amino ve eter ile olan şelat şeklindeki tuz köprüsü ve hidrojen bağıdır. Diğer anlamlı etkileşimler Gln269 ile birinci aminohalkadaki amino ve tiyoester fonksiyonu arasındaki şelat şeklinde hidrojen bağları ve Asp164 ile amid arasında bir hidrojen bağından oluşur.



Şekil 4. 33. Ligand P-hit011'in (ZINC49777012) PLpro ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. HIT11'in yapısı (altta)

4.3.2 Ligandların ADME özelliklerine dayalı tartışma

Bu çalışmada, on bir farklı ligandın SwissADME analizleri sonucunda tahmin edilen ADME parametreleri değerlendirilmiştir. Ligandlara ait gastrointestinal (GI) emilim, kan-beyin bariyeri (BBB) geçirgenliği, biyoyararlanım, CYP450 enzimleri ile etkileşim gibi farmakokinetik özellikler analiz edilmiş ve fizikokimyasal parametrelerle ilişkilendirilmiştir (Tablo 4.12-4.13).

Tablo 4. 12 SwissADME'den elde edilen ligandların fizikokimyasal özellikleri

Ligand	Molekül kütlesi	H-bağı alıcıları	H-bağı vericileri	Molar kırilabilirlik
P-Hit001 ZINC000245190521	235.07	8	5	42.68
P-Hit002 ZINC000002293558	224.15	6	1	48.50
P-Hit003 ZINC000002039213	124.08	3	0	27.71
P-Hit004 ZINC8217540	723.86	13	11	177.53

P-Hit005 ZINC255997925	770.88	13	13	197.58
P-Hit006 ZINC473243891	700.82	12	4	187.01
P-Hit007 ZINC96905512	724.6	12	1	167.13
P-Hit008 ZINC169730837	948.37	28	13	182.2
P-Hit009 ZINC79209852	725.83	10	11	192.26
P-Hit010 ZINC257373204	788.76	16	12	191.53
P-Hit011 ZINC49777012	720.73	17	13	162.57

4.3.2.1 Absorpsiyon (GI (GastroIntestinal) Emilimi)

Ligandlardan sadece **P-hit002**, **P-hit003** ve **P-hit007** yüksek GI emilimi göstermektedir. Bu üç bileşiğin ortak özelliği, göreceli olarak daha düşük molekül ağırlığına ve daha az H-bağı verici/alıcı grup sayısına sahip olmalarıdır. Özellikle **P-hit003** (124.08 g/mol), en küçük molekül olup, bu sayede pasif difüzyonla daha etkin bir şekilde absorbe olabilmektedir.

Buna karşılık, **P-hit004 – P-hit011** arası ligandlar düşük GI emilimi göstermektedir. Bu bileşiklerin yüksek molekül kütlesi (700–950 g/mol arası), yüksek H-bağı alıcı/verici sayısı ve yüksek molar kırılabilirlik değerleri, hücre zarını geçme kabiliyetlerini sınırlayarak düşük emilime yol açmaktadır.

4.3.2.2 Dağılım (BBB (Blood Brain Barrier) geçişi)

Ligandlar arasında sadece **P-hit003**, kan-beyin bariyerini geçebilir olarak tahmin edilmiştir. Bu durum, onun hem düşük polar yüzeye, hem de düşük molekül ağırlığına sahip olmasıyla ilişkilendirilebilir.

4.3.2.3 Biyoyararlanım (Bioavailability Score)

Tüm ligandlar için biyoyararlanım skoru sabit kalmıştır (0.11–0.55 arası). **P-Hit001**, **P-hit002** ve **P-hit003** gibi daha küçük ve daha az H-bağı içeren bileşikler 0.55 skoruyla, oral yolla kullanılabilirlik açısından daha avantajlıdır. Bu sonuçlar Lipinski kurallarıyla uyumludur.

4.3.2.4 Metabolizma (CYP (Cytochrome P450) enzim etkileşimleri)

İncelenen ligandların çoğu, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 enzimleriyle etkileşmemektedir. Ancak **P-hit006** ve **P-hit007**, CYP3A4 enzimi ile etkileşim göstermektedir. Bu durum, bu iki ligandın metabolik yıkım riski taşıyabileceğini ve olası ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olabileceğini düşündürmektedir. Klinik açıdan, bu tür bileşiklerin karaciğer metabolizmasında dikkatli değerlendirilmesi gerekir.

4.3.2.5 Fizikokimyasal özellikler ile ADME arasındaki ilişki

- Molekül kütlesi 500 g/mol'ün üzerinde olan bileşiklerde genel olarak düşük GI emilimi ve BBB geçirgenliği gözlenmiştir (örneğin **P-hit004–hit011**).
- H-bağı alıcı/verici sayısı arttıkça, hem biyoyararlanım hem de geçirgenlik özelliklerinde azalma olmuştur.
- Molar kırılabilirliği yüksek olan bileşikler (örneğin **P-hit005**, **P-hit008**, **P-hit010**) daha büyük, daha polarizable ve emilim açısından daha zayıf yapılar olarak değerlendirilebilir.

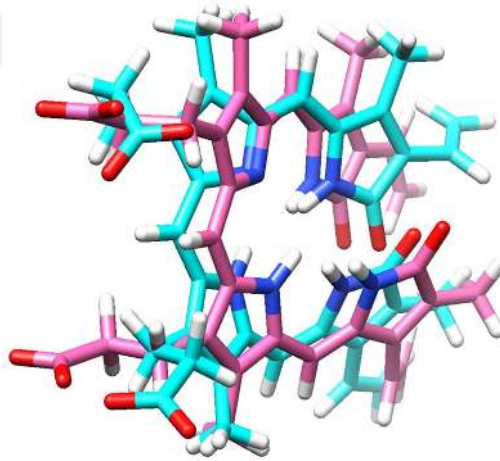
Tablo 4. 13 Ligandların öngörülen ADME özellikleri

Ligand	GI Emilim	BBB geçirgenliği	Bio Yararlanım	CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
P-Hit001	Low	No	0.55	No	No	No	No	No
P-Hit002	High	No	0.55	No	No	No	No	No
P-Hit003	High	Yes	0.55	No	No	No	No	No
P-Hit004	Low	No	0.17	No	No	No	No	No
P-Hit005	Low	No	0.17	No	No	No	No	No
P-Hit006	Low	No	0.17	No	No	No	No	Yes
P-Hit007	High	No	0.17	No	No	No	No	Yes
P-Hit008	Low	No	0.11	No	No	No	No	No
P-Hit009	Low	No	0.17	No	No	No	No	No
P-Hit010	Low	No	0.11	No	No	No	No	No
P-Hit011	Low	No	0.17	No	No	No	No	No

4.4 SARS-CoV-2 Spike Proteini İçin Yeni İnhibitörlerin Keşfi: Sanal Taramaya Dayalı Moleküler Yerleştirme Çalışması

4.4.1 Moleküler yerleştirme çalışmaları

Yerleştirme protokolünün geçerliliğini değerlendirmek amacıyla, kristal yapıda bulunan Biliverdin ligandı Dock 6.7 yazılımı kullanılarak hedef proteine yeniden yerleştirilmiştir. Elde edilen yerleştirme pozu, orijinal X-ışını kristalografisi koordinatları ile karşılaştırıldığında 1.963 Å'lık bir RMSD (Root-Mean-Square Deviation) değeri göstermiştir. Bu düşük RMSD değeri, yeniden yerleştirilen ligandın kristal yapıya oldukça yakın bir konformasyon sergilediğini ortaya koymakta; böylece kullanılan yerleştirme yönteminin güvenilirliğini ve yapısal öngörü gücünü desteklemektedir. Analizler de, yerleştirme pozunun Biliverdin'in özgün bağlanma konformasyonu ile yüksek oranda örtüştüğünü doğrulamaktadır (Şekil 4.34).



Şekil 4. 34. Biliverdin bileşiğinin yapısı (solda) 1.963 Å RMSD değerine sahip Dock 6.7 (turkuaz) tarafından üretilen yerleştirme pozisyonu ile birlikte Biliverdin ligandının (pembe) üst üste çakıştırılmış yapısı (sağda)

Validasyon sürecinin başarıyla tamamlanmasının ardından, 717652 bileşik, moleküler yerleştirme yöntemi kullanılarak SARS-CoV-2 Spike proteininin bağlanma bölgesine konumlandırılmıştır. Yerleştirilen bileşikler, elde ettikleri yerleştirme skorlarına göre sıralanmış; en yüksek yerleştirme skorlarına sahip ilk on iki bileşik detaylı olarak analiz edilmiştir. Ayrıca, referans molekül olarak yeniden yerleştirilen Biliverdin ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Bu on iki bileşiğe ve Biliverdin'e ait yerleştirme skorları Tablo 4.14'de sunulmuştur.

Yerleştirme skorları arasında **S-hit001** isimli bileşik, -85.051 kcal/mol değeriyle en yüksek yerleştirme skorunu elde etmiştir. Aynı koşullarda gerçekleştirilen yeniden yerleştirme deneyinde Biliverdin'in -44.735 kcal/mol'lük yerleştirme skoru ile kıyaslandığında, ilk on iki bileşiğin tamamının önemli ölçüde daha yüksek yerleştirme skorları sergiledikleri görülmektedir. Bu sonuçlar, elde edilen ligandların Spike proteinin bağlanma bölgesiyle yüksek afinite gösterdiğini ortaya koymakta; dolayısıyla bu moleküllerin potansiyel ilaç adayı olarak değerlendirilebileceğine işaret etmektedir.

Tablo 4. 14 Moleküler yerleştirme çalışmalarından elde edilen Spike Potein'in bağlanma bölgesindeki ligandların skorları

Ligand	Yerleştirme Skoru (kcal/mol)
S-Hit001 ZINC72266997	-85.051
S-Hit002 ZINC28814952	-84.326
S-Hit003 ZINC000027850796	-83.076
S-Hit004 ZINC000096938342	-82.735
S-Hit005 ZINC000095594836	-82.413
S-Hit006 ZINC000096937961	-78.319
S-Hit007 ZINC000095536749	-77.779
S-Hit008 ZINC000049889219	-77.779
S-Hit009 ZINC000521825126	-77.761
S-Hit010 ZINC000068150640	-77.731
S-Hit011 ZINC000096937966	-77.708
S-Hit012 ZINC000473243891	-77.452
Biliverdin	-44.735

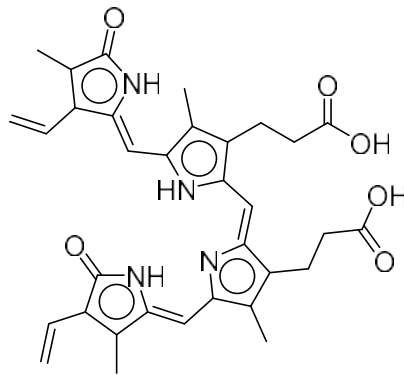
Yerleştirme çalışmaları, ligandların SARS-CoV-2 Spike proteininde yer alan Lys417, Leu455, Phe456, Gln493, G496, Gln498, Gly502 ve Tyr505 amino asitleri ile hidrojen bağları, π -alkil aracılığıyla etkileşim kurduğunu ortaya koymuştur. Özellikle ligandların Leu455 ile ve ACE2 reseptörünün Asp30 ve His34 amino asitleri ile çoğunlukla hidrojen bağları üzerinden etkileştiği gözlemlenmiştir. Bununla birlikte,

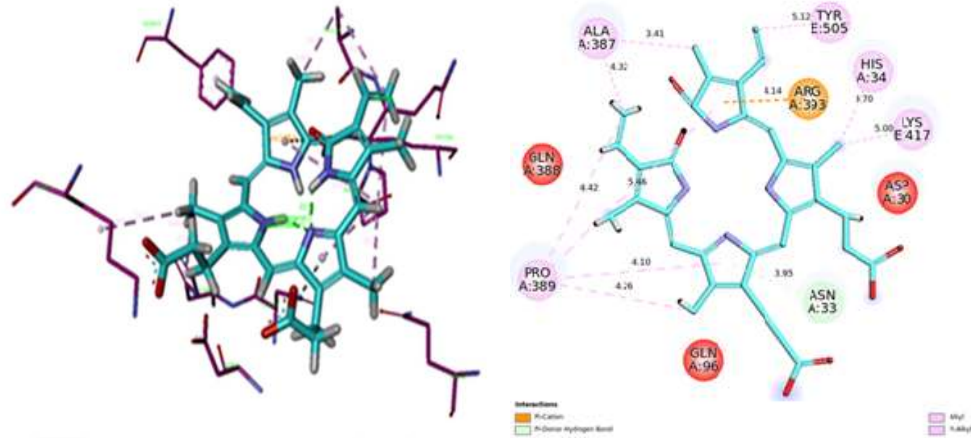
SARS-CoV-2'nin Gln493 kalıntısı da ACE2'nin Lys31, His34 ve Glu35 amino asitleriyle hidrojen bağları veya C–H etkileşimleri aracılığıyla bağlanmaktadır.

Receptor Binding Motif (RBM) dışında kalan bölgelerde, SARS-CoV-2 Spike proteininde ACE2'nin Asp30 kalıntısıyla tuz köprüsü oluşturan karakteristik bir kalıntı olan Lys417, etkileşimsel özgünlüğü ile öne çıkmaktadır. Yerleştirme çalışmaları, incelenen ligandların büyük çoğunluğunda Lys417 ile tuz köprüsü ve/veya hidrojen bağı aracılığıyla etkileşim kurduğunu göstermektedir (Şekil 4-35).

Ayrıca, ligandlarla hidrojen bağı kurduğu belirlenen önemli tirozin amino asitleri arasında Tyr421, Tyr453, Tyr489 ve Tyr505 yer almaktadır. Bunun yanı sıra, ligandlar sadece hidrojen bağları değil; aynı zamanda π -katyon, π -anyon, π - π (yığılmış veya T-şeklinde), alkil-alkil, π -alkil ve tuz köprüleri gibi çeşitli etkileşim türleri aracılığıyla da Spike proteiniyle bağlanma göstermektedir.

Referans bileşik olarak kullanılan Biliverdin'in yerleştirilmiş pozu, eş-kristalize edilmiş yapıyla yüksek uyum göstermiştir. Bu doğrultuda, Biliverdin'in yerleştirme sonrası etkileşimleri; Lys417 ile alkil, Tyr505 ve His34 ile π -alkil, Asn33 ile π -donor, Ala37 ile çiftli alkil, ve Pro389 ile dörtlü π -alkil bağlanmaları şeklinde gerçekleşmiştir. Bu tutarlı bağlanma modeli, hem metodolojinin geçerliliğini desteklemekte hem de Biliverdin'in bağlanma bölgesine olan yüksek afinitesini doğrulamaktadır (Şekil 4-35).

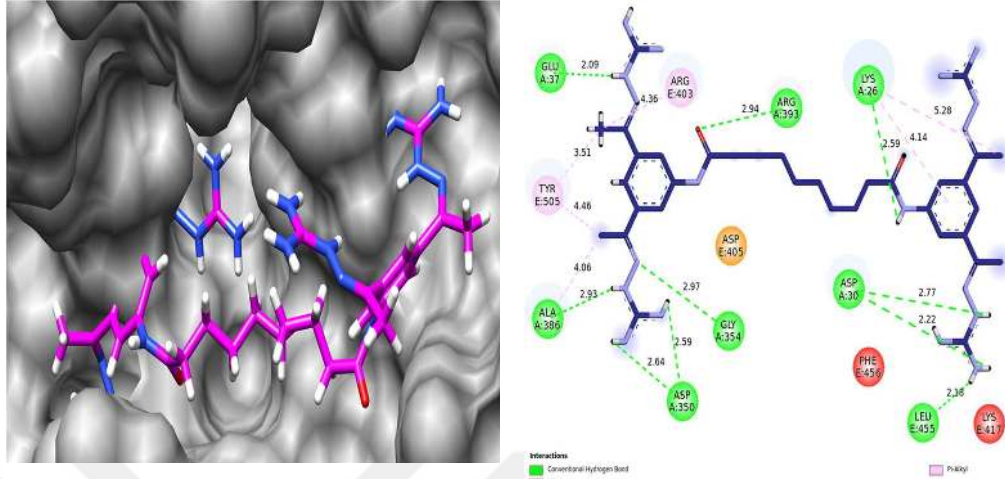




Şekil 4. 35. Biliverdin bileşiğinin yapısı (yukarıda) Biliverdin'in bağlanma bölgesine bağlanma şeklini gösteren 3D yapısı (solda). Biliverdin'in bağlanma bölgesine bağlanma şeklini gösteren 2D yapısı (sağda).

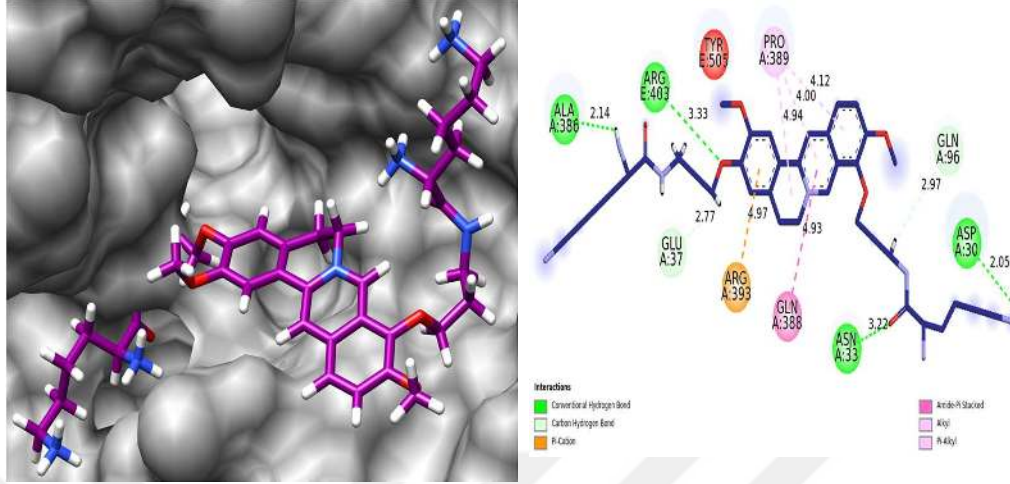
Moleküler yerleştirme analizleri sonucunda, Hit olarak tanımlanan ligandların SARS-CoV-2 Spike reseptör bağlanma bölgesi (RBD) ve ACE2 reseptörü ile gösterdiği etkileşimler detaylı olarak aşağıda belirtilmiştir. İlk 100 bileşik ZINC15 ID'leri ile Ekler Tablo S4'te verilmiştir.

Ligand **S-hit001**'in, Spike RBD üzerinde yer alan Lys417, Leu455, Phe456 ve Tyr505 amino asitleri etkileşim göstermesi, bağlanma bölgesine özgü yüksek bağlanma potansiyelini göstermektedir. Ayrıca, ligandın Arg393, Arg403 amino asitleriyle kurduğu π -katyon ve Asp405 ile kurulan π -anyon etkileşimleri, elektrostatik uyumun güçlü olduğunu göstermektedir. Asn33 ve Gly354 amino asitleri ile kurulan van der Waals etkileşimleri, ligandın bağlanma bölgesine iyi yerleşimini işaret etmektedir. Ek olarak, ligand ile Glu37, Lys26, Asp30, Asp350, Gly354, Ala386, Arg393 ve Leu455 arasında konvansiyonel hidrojen bağları gözlemlenmiş olup, bu bağlar kompleksin stabilitesine katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte, Lys26, Arg403 ve Tyr505 ile oluşan alkil-alkil etkileşimleri, hidrofobik temasların bağlanma konfigürasyonunu desteklediğini göstermektedir. Özellikle Arg393 gibi pozitif yüklü ve Asp30, Asp350, Glu37 gibi negatif yüklü amino asitlerin ligand aracılığıyla karşılıklı etkileşime girmesi, kompleks içerisinde ligand-aracılı tuz köprüleri oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 4. 36. Ligand S-hit001'in (ZINC72266997) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)

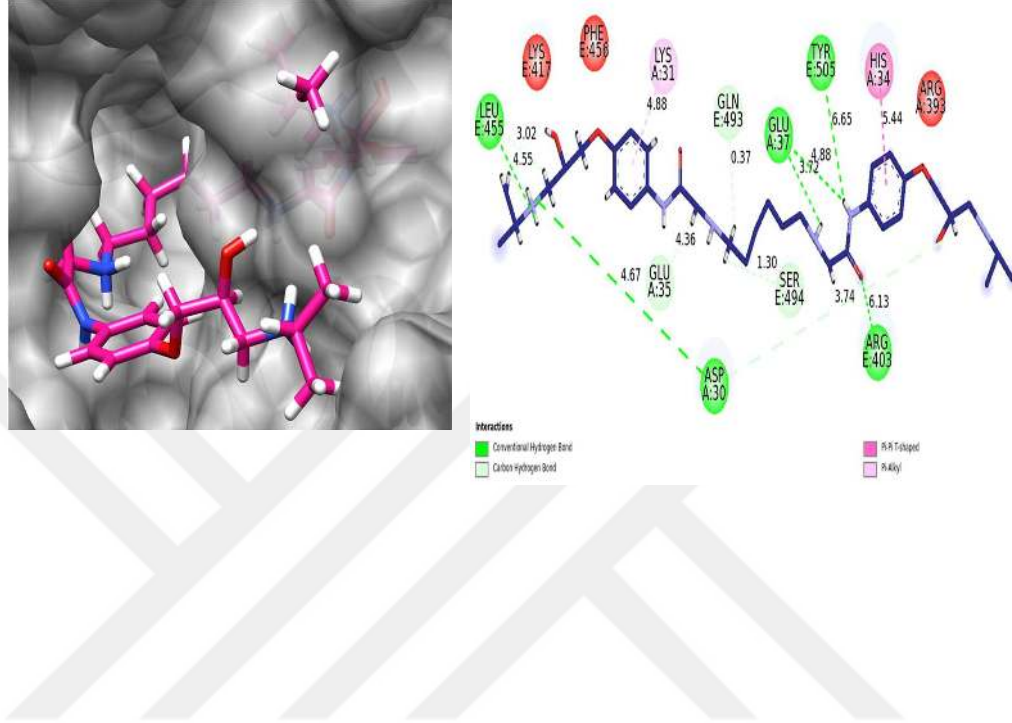
S-Hit002 ligandının Tyr505 ile doğrudan etkileşimi, **S-hit002**'nin hedefe özgül bağlanma potansiyelinin ilk göstergesidir. Ligand, Glu37 ve Gln96 amino asitleriyle karbon-hidrojen bağları, Asp30, Asn33, Ala386 ve Arg403 amino asitleriyle ise konvansiyonel hidrojen bağları kurmuştur. Ayrıca, ligandın aromatik fenil halkası ile Arg393 arasında gözlemlenen π -katyon etkileşimi, Gln388'in amid grubu ile ligandın fenil halkası arasında kurulan π -amid etkileşimi ve Pro389 ile fenil halkaları arasında gerçekleşen π -alkil etkileşimleri, ligandın aromatik bölgeleriyle bağlanma yüzeyindeki hidrofobik amino asitler arasında önemli bir uyum olduğunu göstermektedir. **P-Hit002** ligandının bağlandığı yapı içerisinde, özellikle Arg403 ve Asp30 ile oluşturulan etkileşimler ligand-aracılı tuz köprüsü oluşmuştur.



Şekil 4. 37. Ligand S-hit002'nin (ZINC28814952) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)

Ligand **S-hit003**'ün hedef bölgeye özgül bağlanma kapasitesini ortaya koyan etkileşimlerden en önemlileri arasında Lys417, Leu455, Phe456, Gln493 ve Tyr505 amino asitleri gelir. S-Hit003 ligandı, Glu35, Ser494 ve Gln493 amino asitleri ile karbon-hidrojen bağları, Asp30, Glu37, Leu455, Arg403 ve Tyr505 amino asitleri ile ise konvansiyonel hidrojen bağları kurmuştur. Bu bağlar, kompleksin hem hidrojen ağı üzerinden stabilize edilmesini hem de ligandın bağlanma bölgesinde yerleşimini besleyen önemli polar etkileşimlerdir. Ayrıca, His34 kalıntısının aromatik halkası ile ligandın fenil halkası arasında oluşan π - π etkileşimi, bağlanma bölgesinde aromatik yüzey uyumunun yüksek olduğunu göstermektedir. Lys31 ile ligand arasındaki π -alkil etkileşimi ise, hidrofilik bölgelerde dahi önemli hidrofobik temasların gerçekleştiğini ortaya koymaktadır. Bu etkileşimlerin yanı sıra, ligandın aynı anda hem Asp30 gibi negatif yüklü bir kalıntı hem de Arg403 gibi pozitif yüklü bir kalıntı ile hidrojen bağları kurması, bağlanma bölgesinde ligand-aracılı tuz köprüsü oluşumunu

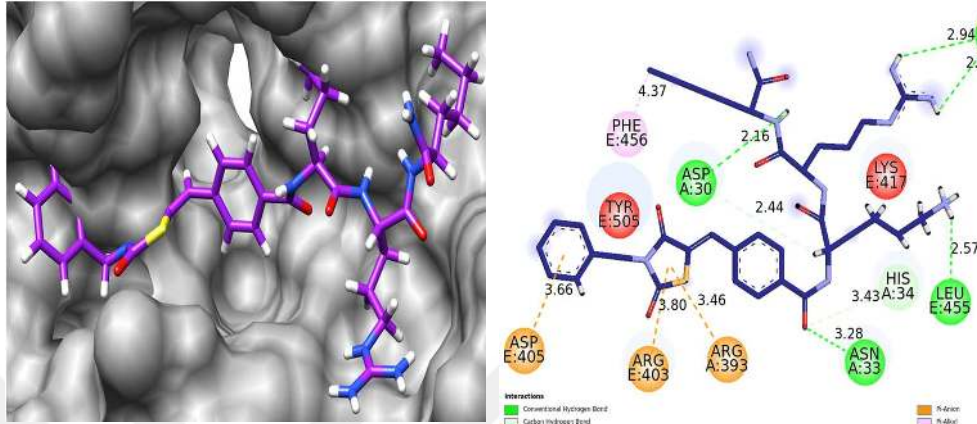
göstermektedir. Aynı şekilde, Glu37 ile gözlemlenen çoklu bağlanmalar gözlemlenmiştir.



Şekil 4. 38. Ligand S-hit003'ün (ZINC000027850796) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)

Moleküler yerleştirme analizleri kapsamında değerlendirilen **S-hit004** ligandı literatürde RBD–ACE2 etkileşiminde önemli rol oynadığı bilinen amino asitlerden biri olan Leu455 ile birlikte, Asp30, Asn33 ve Thr92 amino asitleriyle konvansiyonel hidrojen bağları kurmuştur. Bu etkileşimler, bağlanma bölgesindeki yönlü ve güçlü hidrojen ağı aracılığıyla kompleksin kararlılığına katkı sağlamaktadır. Ayrıca, ligandın aromatik fenil halkası ile Asp405'in karboksil grubu arasında gözlemlenen π -anyon etkileşimi, negatif yüklü amino asitlerle kurulan özgül aromatik etkileşimlerin varlığına işaret etmektedir. Ek olarak, ligandın tiyol halkası ile Arg393 ve Arg403 amino asitleri arasında gerçekleşen π -anyon etkileşimleri, ligandın pozitif yüklü amino asitlerle elektrostatik yönden uyumlu ve istikrarlı bir bağlanma gerçekleştirdiğini göstermektedir. Bu bağlamda, özellikle ligandın hem Asp30 gibi negatif yüklü hem de Arg393/403 gibi pozitif yüklü amino asitlerle etkileşim kurması, ligand-aracılı tuz köprüsü oluşumu açısından dikkat çekicidir. Bunun yanı sıra,

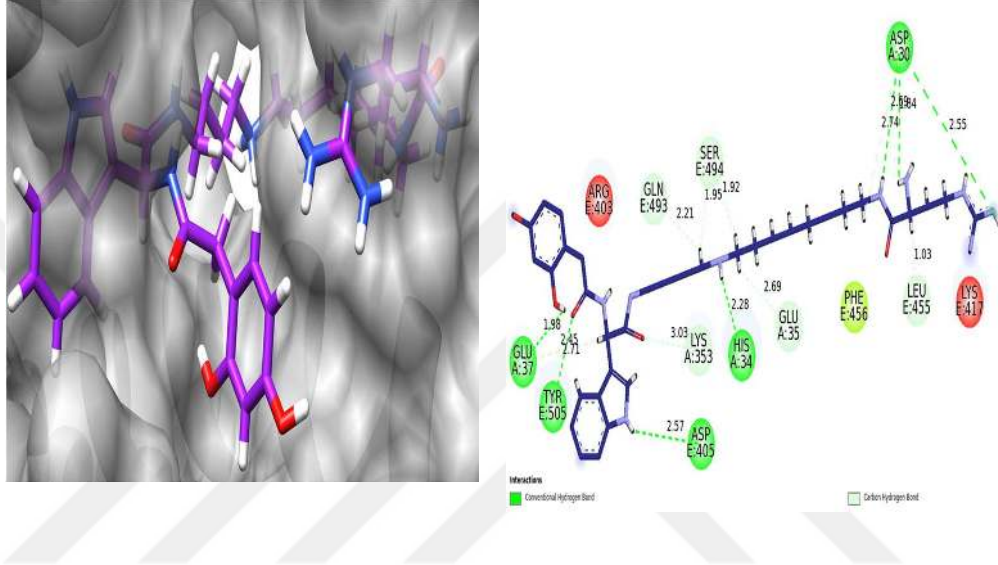
Phe456'nin aromatik halkası ile ligandın metil grubu arasında oluşan π -alkil etkileşimi, bağlanma bölgesindeki hidrofobik uyumu desteklemektedir.



Şekil 4. 39. Ligand S-hit004'ün (ZINC000096938342) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)

S-Hit005 bileşiği için Leu455, Gln493 ve Tyr505 ile bağlanmalar gözlemlenmesi, ligandın hedef bölgeye özgül bir bağlanma gerçekleştirdiğini ortaya koymaktadır. Özellikle Tyr505 ile kurulan konvansiyonel hidrojen bağı, bağlanma arayüzünün önemli temas noktalarından biriyle doğrudan etkileşimi göstermesi açısından dikkat çekicidir. Ligand, His34, Glu37 ve Asp405 amino asitleri ile birlikte Asp30 ile de etkileşmiştir. Asp30, biri karbon-hidrojen bağı olmak üzere toplam dört farklı hidrojen bağı etkileşimi kurarak ligandın bağlanmasında merkezi bir rol oynamıştır. Ayrıca, Glu35, Lys353, Leu455, Gln493 ve Ser494 amino asitleri ile ligandın alifatik karbon zincirine ait hidrojenler arasında gözlemlenen karbon-hidrojen bağları, bağlanmanın yönlü ve tamamlayıcı bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. Bu çok yönlü

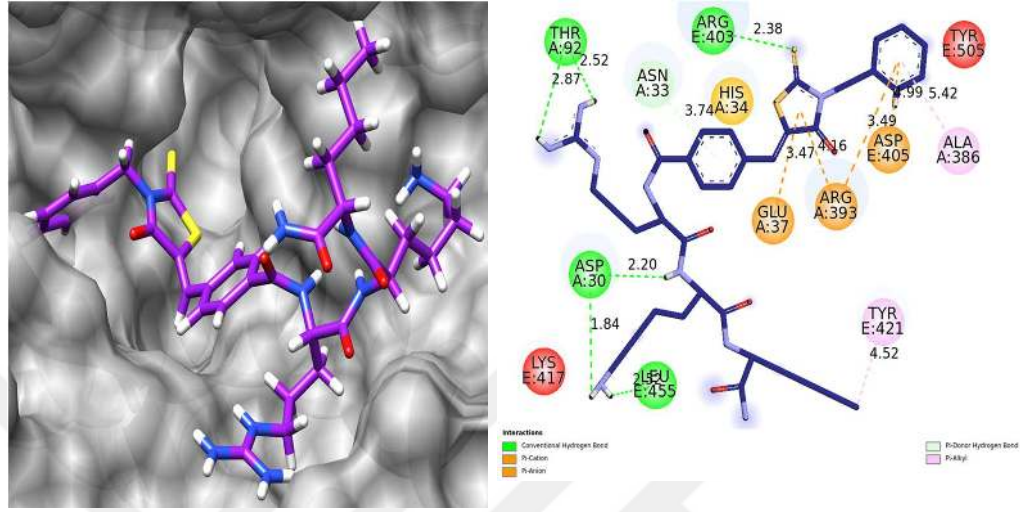
etkileşim profili, Hit-5 ligandının hem elektrostatik hem de hidrojen bağı ağı üzerinden Spike RBD–ACE2 arayüzünde kararlı bir yerleşim sergilediğini ortaya koymaktadır. Özellikle Asp30 gibi negatif yüklü ve Lys353 gibi pozitif yüklü amino asitlerle etkileşimler üzerinden ligand-aracılı tuz köprüsü oluşumu etkileşimler arasında en önemlileridir.



Şekil 4. 40. Ligand S-hit005'in (ZINC000095594836) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)

S-Hit006 ligandı için özellikle Asp30 ve Thr92 ile ligandın amid hidrojenleri arasında gözlemlenen çift konvansiyonel hidrojen bağları, ligandın bağlanma bölgesine yerleşimini sağlamaktadır. Buna ek olarak, Leu455 ve Arg403 ile kurulan ek hidrojen bağları da ligandın bağlanma afinitesini artıran önemli temas noktalarıdır. Glu37 ve Asp405 amino asitlerinin karboksil grupları ile ligandın halkalı yapıları arasında kurulan π -anyon etkileşimleri, elektrostatik katkılar yoluyla bağlanma kompleksinin stabilitesine önemli ölçüde katkı sağlamaktadır. Ayrıca, Arg393'ün pozitif yüklü guanidinyum grubunun ligandın beşli ve altılı aromatik halkaları ile gerçekleştirdiği π -katyon etkileşimler önemlidir. Ala386'nın karbon-hidrojenleri ile ligandın fenil halkası arasında tespit edilen π -alkil bağlanması ise hidrofobik etkileşimleri

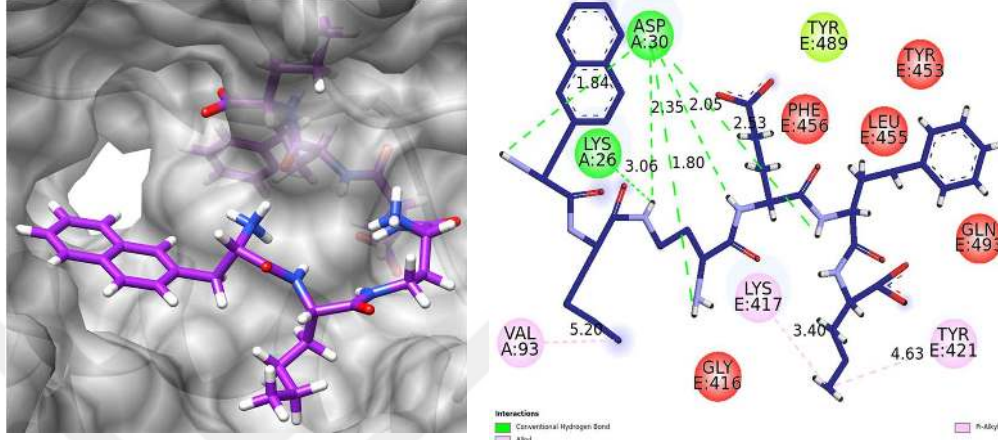
göstermektedir. Ligandın karboksil grubunun Arg393 ve Asp30 gibi yük taşıyan amino asitlerle karşılıklı elektrostatik etkileşim kurarak tuz köprüleri oluşturmuştur.



Şekil 4. 41. Ligand S-hit006'nın (ZINC000096937961) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)

S-Hit007 ligandının hedef proteine bağlanma analizinde, çok yönlü elektrostatik nitelikli etkileşimlerin kompleks stabilitesine önemli katkı sağladığı gözlemlenmiştir. Özellikle Asp30'un ligandın amino grup hidrojenleriyle beş farklı noktadan kurduğu konvansiyonel hidrojen bağları, yalnızca bağlanma geometrisini sabitlemekle kalmayıp, aynı zamanda ligandın amonyum grubuyla kurduğu elektrostatik etkileşim sayesinde tuz köprüsü oluşumuna da yol açmaktadır. Bu çift yönlü etkileşim, bağlanmanın hem yapısal hem de enerji anlamında güçlenmesini sağlamaktadır. Ek olarak, Lys26 ile kurulan hidrojen bağı da bu polar etkileşim ağına katkı sağlamaktadır. Tyr421'in fenil grubu ile ligandın karbon hidrojeni arasında

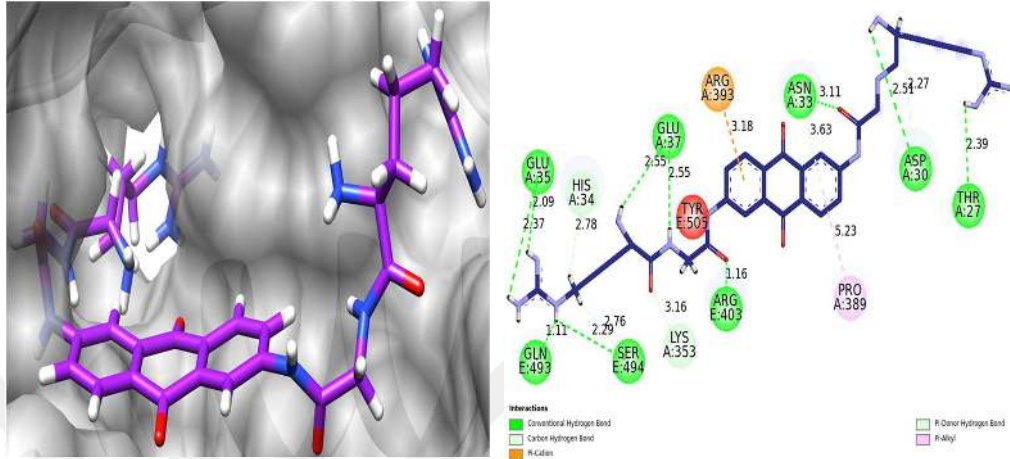
gözlemlenen π -alkil etkileşimi, aromatik yüzeyler arası tamamlayıcılığı yansıtırken, Lys417 ve Val93'ün ligand ile gerçekleştirdiği alkil-alkil etkileşimleri, kompleksin hidrofobik bileşenlerini desteklemektedir.



Şekil 4. 42. Ligand S-hit007'nin (ZINC000095536749) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)

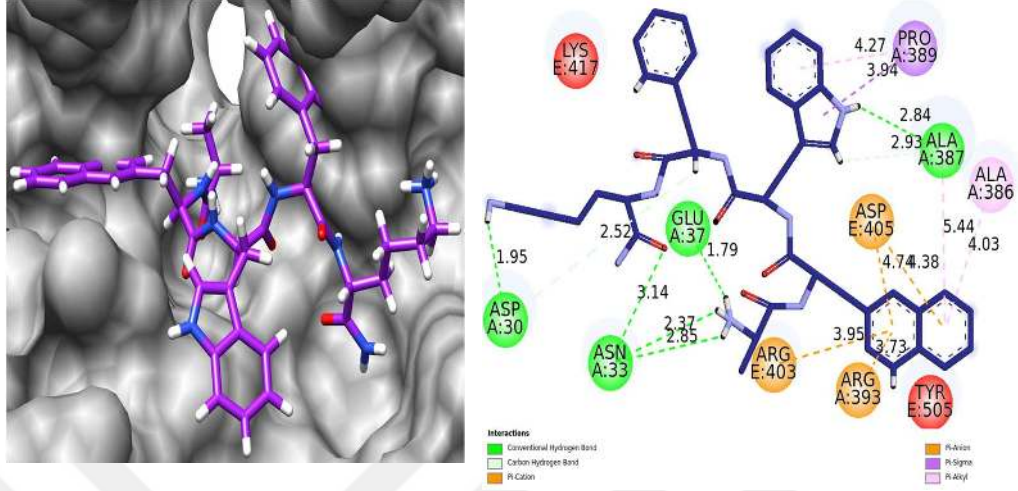
S-Hit008 ligandının bağlanma profili, çok sayıda konvansiyonel hidrojen bağı ve aromatik etkileşim üzerinden hedef protein ile güçlü bir etkileşim sergilemektedir. Özellikle Glu35, Glu37 ve Asp30 gibi asidik amino asitler ile ligandın protonlanmış amino grupları arasında kurulan konvansiyonel hidrojen bağları, yalnızca yönlü polar etkileşimler sunmakla kalmayıp aynı zamanda bu gruplar arasında elektrostatik karakterli tuz köprüleri oluşumunu da mümkün kılmaktadır. Bu tür tuz köprüleri, kompleksin bağlanma stabilitesini artıran önemli faktörlerdendir. Ek olarak, Thr27, Asn33, Arg403, Gln493 ve Ser494 amino asitleri ile ligand arasında gözlemlenen konvansiyonel hidrojen bağları, ligandın bağlanma bölgesinde konumlanmasını güçlendiren ek temas noktaları sağlamaktadır. Ayrıca, Pro389 ile ligandın fenil halkası arasında kurulan π -sigma etkileşimi, aromatik yüzeyler arası spesifik tamamlayıcılığı desteklerken, Arg393'ün pozitif yüklü guanidinyum grubunun ligandın aromatik

halkasıyla kurduğu π -katyon etkileşimi, bağlanma enerjisini artıran önemli katkılardan biridir.



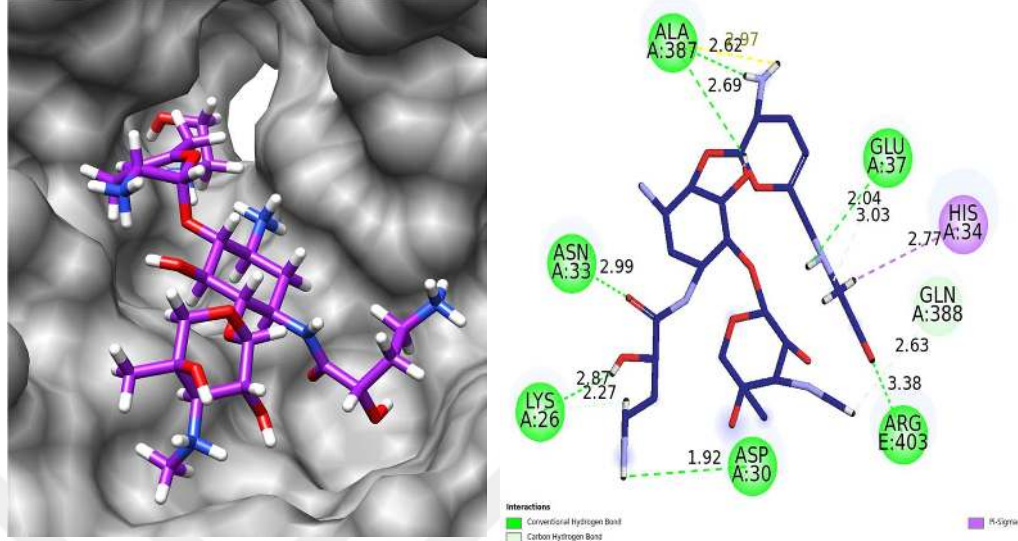
Şekil 4. 43. Ligand S-hit008'in (ZINC000049889219) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)

S-Hit009 ligandının bağlanma analizinde, çeşitli hidrojen bağları ve aromatik etkileşimlerin yanı sıra, elektrostatik etkileşimlerin de kompleks stabilitesine önemli katkılar sağladığı görülmektedir. Özellikle Asn33'ün amino grubu ile ligandın karboksil oksijeni arasında kurulan çoklu konvansiyonel hidrojen bağı, ligandın bağlanma bölgesine özgül yerleşimini desteklemektedir. Benzer şekilde, Asp30'un karboksil oksijeni ile ligandın protonlanmış aminyum grubu arasında gözlemlenen konvansiyonel hidrojen bağı, sadece yönlü bir etkileşim sağlamakla kalmayıp aynı zamanda elektrostatik nitelikli bir tuz köprüsü oluşturarak bağlanma stabilitesine anlamlı bir katkı sağlamaktadır. Arg403, Arg393 ve Asp405 ile oluşturulan π -katyon ve -anyon etkileşimleri elektrostatik etkileşimleri destekleyici noktalardır. Pro389'un halkalı yapısının ligandın pirol halkası ile gerçekleştirdiği π -sigma etkileşimi, aromatik yüzeyler arası tamamlayıcılığı gösterirken, aynı kalıntının ve Ala386'nın fenil gruplar ile kurduğu π -alkil etkileşimleri bağlanmanın hidrofobik bileşenini desteklemektedir.



Şekil 4. 44. Ligand S-hit009'un (ZINC000521825126) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)

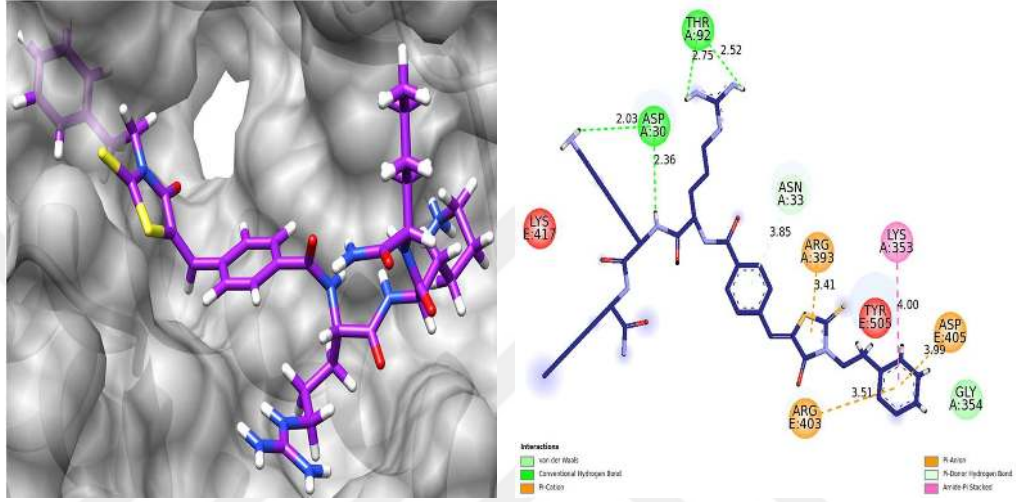
S-Hit010 için özellikle Asn33'ün amino grubu ile ligandın karboksil oksijeni arasında gözlemlenen konvansiyonel hidrojen bağı, ligandın yönelimini destekleyen özgün bir etkileşim sunmaktadır. Bunun yanı sıra, Glu37, Lys26, Asp30, Ala387 ve Arg403 ile ligand arasında kurulan çoklu konvansiyonel hidrojen bağları, bağlanma bölgesindeki etkileşim ağının zenginliğini yansıtmaktadır. Bu bağlardan özellikle Asp30'un karboksilat grubu ile ligandın pozitif yüklü amino grubunun etkileşimi, yalnızca hidrojen bağı düzeyinde kalmayıp yük-temelli elektrostatik bir tuz köprüsüne işaret etmektedir. Bu tuz köprüsü, kompleksin bağlanma gücüne katkı sağlayan kritik bir etkileşimdir. Ayrıca, His34'ün imidazol halkası ile ligandın alkil grup hidrojeni arasında gözlemlenen π -sigma etkileşimi, aromatik ve alifatik yapıların tamamlayıcı yüzey etkileşimini göstermektedir.



Şekil 4. 45. Ligand S-hit010'un (ZINC000068150640) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)

S-Hit011'in reseptör bağlanma bölgesine yerleşimi, yüksek sayıda aromatik etkileşim üzerinden şekillenmiş, bağlanma afinitesini destekleyen kompleks bir profil ortaya koymuştur. Özellikle Thr92 ve Asp30'un karbonil oksijenleri ile ligandın amino hidrojenleri arasında kurulan ikili konvansiyonel hidrojen bağları, ligandın bağlanma cebinde sabitlenmesinde kilit rol oynamaktadır. Bu bağlanmalar, Asp30'un asidik karakteriyle birlikte düşünüldüğünde, ligandın protonlanmış amino grubu ile arasında potansiyel bir tuz köprüsü etkileşimi oluştuğunu da göstermektedir. Buna ek olarak, Arg393'ün pozitif yüklü amino gruplarının ligandın tiyofen halkası ile kurduğu π -katyon etkileşimi, ligandın aromatik yüzeylerine doğru oluşturulan özgün etkileşimleri temsil eder. Benzer şekilde, Asp405'in karbonil oksijenleri ile ligandın fenol halkası arasında gözlemlenen π -anyon etkileşimi, negatif yüklü yan zincir ile aromatik sistem arasındaki elektrostatik tamamlayıcılığı gösterir. Ayrıca, Arg403 ile ligandın fenol

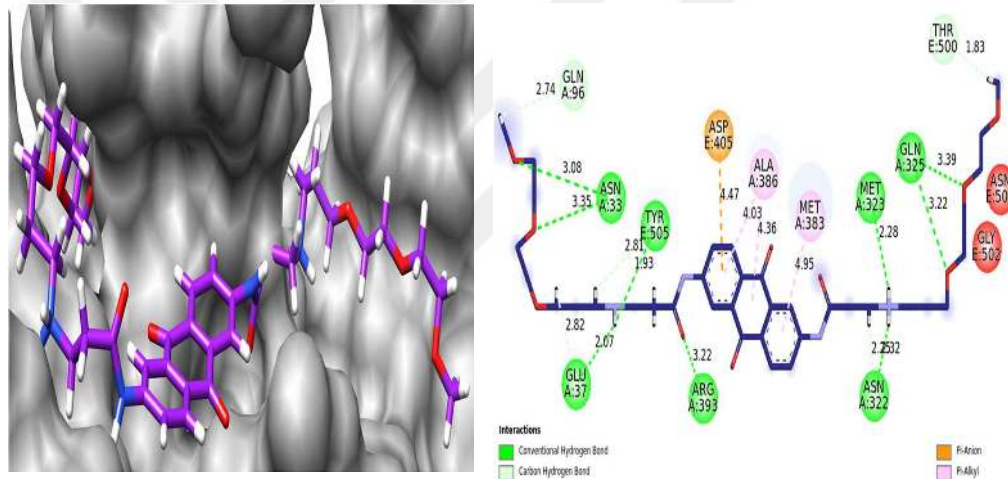
halkası arasında da ek bir π -katyon etkileşimi bulunmakta, bu da bağlanma enerjisine olumlu katkıda bulunmaktadır. Son olarak, Lys353'ün amid grubu ile ligandın fenil halkası arasında kurulan π -amid etkileşimi, ligandın aromatik iskeletiyle hedef protein arasında oluşan spesifik etkileşimlere örnek teşkil etmektedir.



Şekil 4. 46. Ligand S-hit011'in (ZINC000096937966) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)

S-Hit012'nin SARS-CoV-2 RBD bölgesine bağlanması, çok sayıda hidrojen bağı ve aromatik etkileşim ağı üzerinden gerçekleşmiştir. Özellikle Asn33, Glu37, Tyr505, Arg393, Asn322, Gln325 ve Met323 amino asitleri ile ligand arasında kurulan konvansiyonel hidrojen bağları, ligandın bağlanma cebine yüksek özgüllükle oturduğunu göstermektedir. Bu bağlardan bazıları, özellikle Glu37 ve Arg393 gibi iyonik özellik taşıyan amino asitler ile ligandın karşıt yüklü grupları arasında

oluştığında, olası tuz köprüsü etkileşimlerine işaret etmektedir. Bu bağlamda, Glu37'nin asidik yan zinciri ile ligandın bazik amino grupları arasında elektrostatik kuvvetlerin varlığı dikkate değerdir. Ayrıca, Asp405'in karbonil oksijenleri ile ligandın fenol halkası arasında gözlemlenen π -anyon etkileşimi, ligandın aromatik sistemleri ile negatif yüklü amino asitler arasındaki elektrostatik tamamlayıcılığı göstermektedir. Bununla birlikte, Ala386 ve Met383 ile ligand arasında kurulan π -alkil bağlanmaları, hidrofobik etkileşimlerin bağlanma stabilitesine katkı sağladığını ortaya koymaktadır. Son olarak, Thr500 ve Gln96 ile ligandın karbon iskeletindeki hidrojenler arasında tespit edilen karbon-hidrojen bağları, bağlanma konformasyonunu tamamlayıcı etkileşimler olarak değerlendirilmektedir.



Şekil 4. 47. Ligand S-hit012'nin (ZINC000473243891) Spike ile oluşturduğu komplekslerin yerleştirme ile elde edilen yüzey (solda) ve 2D (sağda) yapıları. Ligandın yapısı (altta)

4.4.2 Ligandların ADME özelliklerine dayalı tartışma

Bu çalışmada, on iki farklı ligandın SwissADME analizleri sonucunda tahmin edilen ADME parametreleri değerlendirilmiştir. Ligandlara ait gastrointestinal (GI) emilim, kan-beyin bariyeri (BBB) geçirgenliği, biyoyararlanım, CYP450 enzimleri ile etkileşim gibi farmakokinetik özellikler analiz edilmiş ve fizikokimyasal parametrelerle ilişkilendirilmiştir (Tablo 4.15 ve

Tablo 4. 15 SwissADME'den elde edilen ligandların fizikokimyasal özellikleri

Ligand	Molekül kütlesi	H-bağı alıcıları	H-bağı vericileri	Molar kırılabilirlik
S-Hit001 ZINC72266997	744.9	10	14	217.7
S-Hit002 ZINC28814952	694.88	10	6	195.54
S-Hit003 ZINC000027850796	644.85	10	8	182.82
S-Hit004 ZINC000096938342	735.9	8	8	203.95
S-Hit005 ZINC000095594836	485.46	4	1	120.56
S-Hit006 ZINC000096937961	456.51	8	0	121.22
S-Hit007 ZINC000095536749	817.97	11	9	222.35
S-Hit008 ZINC000049889219	664.72	10	12	175.68
S-Hit009 ZINC000521825126	746.9	7	8	211.79
S-Hit010 ZINC000068150640	592.68	15	11	142.39
S-Hit011 ZINC000096937966	765.99	7	8	215.96
S-Hit012 ZINC000473243891	700.82	12	4	187.01

Tablo 4. 16 Ligandların öngörülen ADME özellikleri

Ligand	GI Emilim	BBB geçirgenliği	Bio Yararlanım	CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
S-Hit001	Low	No	0.17	No	No	No	No	No
S-Hit002	Low	No	0.17	No	No	No	No	Yes
S-Hit003	Low	No	0.17	No	No	No	No	No
S-Hit004	Low	No	0.17	No	No	No	No	No
S-Hit005	High	No	0.55	No	Yes	Yes	Yes	Yes
S-Hit006	High	No	0.55	No	Yes	Yes	No	Yes
S-Hit007	Low	No	0.17	No	No	No	No	No

S- Hit008	Low	No	0.17	No	No	No	No	No
S- Hit009	Low	No	0.17	No	No	No	No	Yes
S- Hit010	Low	No	0.17	No	No	No	No	No
S- Hit011	Low	No	0.17	No	No	No	No	No
S- Hit012	Low	No	0.17	No	No	No	No	Yes

Bu çalışmada değerlendirilen 12 ligandın SwissADME aracılığıyla öngörülen ADMET (Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon ve Toksisite) profilleri ve fizikokimyasal özellikleri, potansiyel farmakokinetik uygunlukları bakımından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Elde edilen veriler, birçok ligandın ilaç olarak geliştirilme potansiyelinin düşük olduğunu göstermektedir.

Fizikokimyasal açıdan değerlendirildiğinde, birçok ligandın molekül kütlesi 500 g/mol'ün üzerindedir ve bu durum Lipinski'nin “beşli kuralı”na göre oral biyoyararlanımı olumsuz etkileyebilir. Özellikle **S-hit001**, **S-hit004**, **S-hit007**, **S-hit009** ve **S-hit011** gibi ligandlar yüksek molekül ağırlığı (yaklaşık 740–820 g/mol aralığında) ve yüksek H-bağı alıcısı/vericisi sayılarıyla dikkat çekmektedir. Bu tür parametreler genellikle düşük çözünürlük ve düşük membran geçirgenliği ile ilişkilidir.

ADME parametrelerine bakıldığında, yalnızca H05 ve H06 ligandlarının gastrointestinal (GI) emilim değerleri yüksek olarak tahmin edilmiştir. Bu da oral biyoyararlanım açısından yalnızca bu iki bileşiğin umut verici olduğunu göstermektedir. **S-hit005** ve **S-hit006** aynı zamanda çeşitli sitokrom P450 enzimleri (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4) ile potansiyel etkileşim göstermektedir. Bu durum, olası ilaç-ilac etkileşimleri açısından dikkate alınmalıdır. Diğer ligandların düşük GI emilimi ve kan-beyin bariyerini (BBB) geçememesi, merkezi sinir sistemi hedefli tedavilerde etkili olmayabileceklerini göstermektedir. Genel olarak, *in silico* analizler sonucunda yalnızca **S-hit005** ve **S-hit006** ligandları, potansiyel oral ilaç adayları olarak öne çıkmaktadır.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

5.1.1 3-CLpro

Mevcut çalışmada, SARS-COV-2'nin 3CLpro enziminin inhibisyonu için potansiyel aday olabilecek yeni moleküllerin tanıtılması amaçlanmıştır. ZINC15 veri tabanından toplam 756958 bileşik taranmış ve bu bileşiklerin 3CLpro enziminin bağlanma bölgesine moleküler olarak yerleştirilmesi gerçekleştirilmiştir. Bu ligandlar arasında dokuz ligand, yerleştirme puanları açısından seçilmiştir. Daha sonra en iyi dokuz aday ve eş-kristalize edilmiş ligand **N3** için moleküler dinamik çalışmaları ve bağlanma enerjisi hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Yerleştirme çalışmaları, His41, Cys145, Glu166 ve Gln189 gibi enzimin belirli amino asit amino asitleri ile ligandların önemli etkileşimler inşa ettiğini ortaya koymuştur. Tüm ligandlar 3CLpro enzime anlamlı bağlanma özellikleri göstermiş, daha da önemlisi, ligand **3-hit003**'ün en iyi yerleştirme puanı (-98.07 kcal/mol) ve bağlanma serbest enerji değeri (-105.1 kcal/mol) en umut verici aday olduğu tespit edilmiştir. Bağlanma bölgesindeki Glu166 kalıntısı, tüm ligandlarla kurduğu çok sayıda hidrojen bağı ve tuz köprüsü etkileşimleri ile kritik bir rol oynamış, özellikle **3-hit001** ve **3-hit003** ligandları için bağlanma enerjisine anlamlı katkılar sağlamıştır. Moleküler dinamik simülasyonları, ligandların bağlanma modlarını büyük ölçüde koruduğunu, bazı durumlarda yeni hidrojen bağlarının ortaya çıktığını ve ligandların bağlanma bölgesindeki esnekliği etkili şekilde tolere edebildiğini göstermiştir. Yapılan RMSD, RMSF, Rg ve SASA analizleri, simülasyon boyunca komplekslerin konformasyonel olarak kararlı yapılar sergilediğini desteklemiştir.

5.1.2 RdRp

Moleküler yerleştirme analizleri sonucunda, RdRp enziminin bağlanma bölgesine en yüksek afinitiyi gösteren ligand ZINC000169730935 (**R-hit001**) olmuş ve -140.16 kcal/mol ile en yüksek (en iyi) yerleştirme skorunu elde etmiştir. Bunu sırasıyla Hit3 (-133.73 kcal/mol) ve **R-hit004** (-130.46 kcal/mol) takip etmektedir. Tüm Hit bileşikleri, referans inhibitör olarak kullanılan Remdesivir'e kıyasla (-58.426 kcal/mol) çok daha yüksek yerleşme skorları sergilemiş ve bu da onların RdRp enzimiyle daha güçlü ve stabil etkileşimler kurduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, söz konusu ligandların Remdesivir'e göre önemli ölçüde daha güçlü bağlanma

potansiyeline sahip olabileceğini ortaya koymaktadır. SARS-CoV-2 RNA-bağımlı RNA polimeraz (RdRp) hedef alınarak gerçekleştirilen moleküler yerleştirme ve bağlanma serbest enerjisi analizleri, özellikle **R-hit001**, **R-hit002** ve **R-hit003** ligandlarının enzimin aktif bölgesine yüksek afiniteyle bağlandığını ortaya koymuştur. **R-hit001** ligandı, Arg475, Arg473, Lys471 ve Lys541 gibi pozitif yüklü aminoasitlerle güçlü tuz köprüleri, Ser715 ve Asn611 ile hidrojen bağları ve çeşitli hidrofobik etkileşimler kurarak yüksek bağlanma kararlılığı göstermiştir. **R-hit002** ve **R-hit003** ligandları da benzer iyonik ve hidrojen bağlarıyla enzime etkili şekilde bağlanmış; özellikle **R-hit003**, yüksek elektrostatik katkı ve çok sayıda konvansiyonel bağ ile dikkat çekmiştir. MM-PB(GB)/SA yöntemiyle hesaplanan bağlanma serbest enerjilerine göre, en stabil kompleks **R-hit001** ligandında gözlemlenmiş olup, bu ligand -98.00 kcal/mol yerleştirme skoru ve -13.78 kcal/mol bağlanma serbest enerjisi ile ön plana çıkmıştır. van der Waals etkileşimlerinin, ligandların bağlanma serbest enerjileri üzerindeki etkisinin belirleyici olduğu tespit edilmiştir. Genel olarak, **R-hit001** ligandı hem yapısal etkileşimleri hem de termodinamik verileri açısından potansiyel bir RdRp inhibitörü olarak en güçlü aday olarak değerlendirilmiştir.

5.1.3 PLpro

SARS-CoV-2 PLpro hedef alınarak yapılan moleküler yerleştirme analizlerinde, 2 milyondan fazla bileşik BL2-oluk bölgesine yerleştirilmiş ve en yüksek skora sahip 11 bileşik detaylı olarak değerlendirilmiştir. **P-hit001** adlı ligand, -99.764 kcal/mol ile en iyi yerleştirme skorunu elde etmiştir. Yerleştirme analizleri, özellikle Tyr264, Tyr268, Gln269, Arg166 ve Glu167 gibi amino asitlerle hidrojen bağları ve hidrofobik etkileşimler yoluyla güçlü ve özgül bağlanmalar olduğunu ortaya koymuştur. **P-hit001** ligandı, aromatik π -donor hidrojen bağları (Tyr171 ile), tuz köprüleri (Arg166 ile) ve çok noktalı hidrojen bağları (Ser170, Gln174 ile) sayesinde yüksek bağlanma stabilitesi ve özgüllük göstermiştir. **P-hit002** ise fosfinik asit grubunun Glu167, Gln174 ve Ser170 ile kurduğu hidrojen bağları ve ester gruplarının hidrofobik amino asitlerle gerçekleştirdiği temaslarla bağlanma bölgesine güçlü bir uyum sağlamıştır. **P-hit003** ligandı ise daha sınırlı sayıda etkileşim kurmakla birlikte, Ser170 ile konvansiyonel hidrojen bağı ve bazı van der Waals temasları yoluyla bağlanma bölgesinde istikrarlı bir konum elde etmiştir. Genel olarak, **P-hit001** ve **P-hit002** ligandları PLpro bağlanma bölgesine yüksek özgüllük ve çok yönlü etkileşimlerle bağlanırken, **P-hit003** daha az fakat tamamlayıcı nitelikte etkileşimlerle bağlanma

göstermiştir. Bu sonuçlar, özellikle **P-P-hit001**'in potansiyel bir inhibitör adayı olarak öne çıktığını göstermektedir. ADME analizlerine göre sadece **P-hit002**, **P-hit003** ve **P-hit007** ligandları yüksek gastrointestinal emilim göstermiştir. Bu ligandların ortak özelliği düşük molekül ağırlığı ve az sayıda hidrojen bağı verici/alıcısı taşımalarıdır. Özellikle **P-hit003** (124.08 g/mol) en küçük molekül olup, pasif difüzyonla yüksek emilim göstermektedir. **P-hit004–P-hit011** arası ligandlar ise yüksek molekül ağırlıkları ve yüksek polariteleri nedeniyle düşük GI emilimine sahiptir. **P-hit003** ligandının kan-beyin bariyerini geçebilen tek ligand olduğu öngörülmüştür. Bu özellik, düşük molekül ağırlığı ve düşük polar yüzeye bağlanmaktadır. Diğer ligandlar nörolojik hedefler için yapısal optimizasyon gerektirebilir. Ligandların biyoyararlanım skorları 0.11–0.55 arasında değişmekte olup, **P-hit001**, **P-hit002** ve **P-hit003** gibi küçük ve düşük H-bağı içeren moleküller en yüksek (0.55) skorla öne çıkmıştır. Bu skorlar Lipinski kurallarıyla uyumludur. Çoğu ligand CYP enzimleriyle etkileşmezken, **P-hit006** ve **P-hit007**'nin CYP3A4 ile potansiyel etkileşimi tespit edilmiştir. Bu durum, bu ligandların metabolik yıkım riski taşıdığını ve ilaç-ilaç etkileşimi açısından dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Düşük molekül ağırlığı, az H-bağı sayısı ve düşük molar kırılabilirlik değerine sahip ligandlar daha iyi emilim, biyoyararlanım ve dağılım profili göstermektedir. Bu kriterlere en çok uyan bileşik **P-hit003**'tür.

5.1.4 Spike

SARS-CoV-2 Spike proteini hedef alınarak yürütülen moleküler yerleştirme çalışması için validasyon sürecinden sonra 717.652 bileşik Spike proteininin bağlanma bölgesine yerleştirilmiş ve yerleştirme skorlarına göre sıralanmıştır. En yüksek skora sahip ilk 12 bileşik detaylı olarak analiz edilmiş ve referans molekül Biliverdin ile karşılaştırılmıştır. **S-hit001** adlı bileşik en yüksek skoru (-85.051 kcal/mol) elde ederken, tüm seçilen bileşikler Biliverdin'in skorundan (-44.735 kcal/mol) daha iyi sonuç vermiştir. Bu durum, bileşiklerin Spike proteine yüksek afinite gösterdiğini ve potansiyel ilaç adayları olabileceğini göstermektedir. Ligandların özellikle Spike proteinin önemli amino asitleri (örneğin Lys417, Leu455, Gln493, Tyr505) ve (Asp30, His34 vb.) hidrojen bağları, tuz köprüleri ve çeşitli non-kovalent etkileşimler yoluyla bağlandığı belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre **S-hit001**, bağlanma bölgesine en özgü ligand olarak öne çıkmakta, özellikle Lys417, Leu455 ve Tyr505 ile güçlü etkileşimler kurarak hem elektrostatik hem hidrofobik uyum sergilemektedir. S-

hit002, özellikle aromatik sistemlerle uyumlu bağlanma profiliyle dikkat çekmekte, Tyr505 ve Arg393 etkileşimleriyle hedefe özgü bir bağlanma gösterdiği görülmektedir. **S-hit003**, hem hedefe özgüllüğü hem de aromatik ve hidrojen bağı etkileşimleriyle kompleks stabilitesine güçlü katkı sağlamakta; Glu37 ve His34 ile olan çok yönlü bağlanmalar bu stabiliteyi desteklemektedir. Üç ligandın da Spike proteinin bağlanma bölgesiyle güçlü ve çok yönlü etkileşimler kurduğunu, ancak bağlanma profili bakımından **S-hit001**'in daha hedefe özgü ve yüksek afiniteye sahip bir aday olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada değerlendirilen 12 ligandın SwissADME verilerine göre ADMET ve fizikokimyasal özellikleri incelenmiş, çoğunun ilaç olarak geliştirilme potansiyelinin düşük olduğu belirlenmiştir. Birçok ligandın molekül ağırlığı 500 g/mol'ün üzerinde olup, bu durum Lipinski'nin kurallarına göre düşük oral biyoyararlanım riski taşımaktadır. Sadece **S-hit005** ve **S-hit006** ligandları yüksek gastrointestinal emilim göstermiş, bu iki ligand ayrıca potansiyel CYP450 etkileşimleri ile dikkat çekmiştir. Diğer ligandlar ise düşük GI emilimi ve kan-beyin bariyerini geçememeleri nedeniyle sınırlı farmakokinetik uygunluk sergilemiştir. Genel olarak, yalnızca **S-hit005** ve **S-hit006** oral ilaç adayı olarak öne çıkmaktadır.

5.2 Öneriler

5.2.1 3CLpro

Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, özellikle **3-hit003** ligandının 3CLpro hedef enzimine karşı yüksek bağlanma afinitesi göstermesi nedeniyle, bu bileşiğin biyolojik testler ile deneysel doğrulaması yapılmalıdır. Hücre bazlı antiviral testler ve enzim inhibisyon deneyleriyle ligandların gerçek biyolojik etkinlikleri değerlendirilmelidir. İleri çalışmalar, **S-hit003** yapısal iskeletinden türetilmiş analog bileşiklerin sentezini ve optimizasyonunu hedefleyerek, daha güçlü ve seçici inhibitörlerin geliştirilmesine odaklanabilir. Moleküler dinamik simülasyonlarında gözlenen yeni hidrojen bağı oluşumları, ligand tasarımında rehber olarak kullanılabilir. Bu bağlamda, S1 ve S3 alt bölgelerine yönelen ligand kollarının, bağlanma bölgelerindeki esnek amino asitlerle daha etkin etkileşim kuracak şekilde modifikasyonu, inhibitör potansiyelini artırabilir.

5.2.2 RdRp

Bu çalışmada moleküler yerleştirme ve bağlanma serbest enerjisi analizleri sonucunda SARS-CoV-2 RdRp enzimiyle yüksek afinite gösteren Hit bileşikleri, özellikle

ZINC000169730935 (**R-hit001**), potansiyel inhibitör adayları olarak öne çıkmıştır. **R-hit001** ligandının gösterdiği yüksek bağlanma skoru ve güçlü yapısal etkileşimler, bu bileşiğin daha ileri düzey in vitro ve in vivo validasyon çalışmaları için öncelikli olarak değerlendirilmesini önermektedir. Ayrıca, **R-hit002** ve **R-hit003** gibi diğer yüksek afiniteli bileşiklerin de farmakokinetik özelliklerinin deneysel olarak test edilmesi, bu moleküllerin ilaç geliştirme sürecindeki potansiyellerini netleştirebilir. van der Waals ve elektrostatik etkileşimlerin bağlanma üzerindeki belirleyici rolü dikkate alınarak, bu bileşiklerin yapısal optimizasyonu ile daha kararlı ve spesifik RdRp inhibitörlerinin tasarlanması mümkün olabilir. Sonuçlar doğrultusunda, bu ligandların SARS-CoV-2'ye karşı etkili antiviral adaylar olup olmadıklarının belirlenmesi için hücresel düzeyde antiviral aktivite testlerine geçilmesi önerilmektedir.

5.2.3 PLpro

Bu bulgular doğrultusunda, **P-hit001**, **P-hit002** ve **P-hit003** ligandları ileri düzey in vitro ve in vivo biyolojik değerlendirmelere aday olarak öne çıkmaktadır. Özellikle **P-hit001**, PLpro enzimi ile sergilediği yüksek bağlanma afinitesi ve çok noktalı etkileşim profili sayesinde güçlü bir inhibitör potansiyeli taşımaktadır. Bununla birlikte, **P-hit003** ligandının düşük molekül ağırlığı, yüksek gastrointestinal emilim ve kan-beyin bariyerini geçme kapasitesi gibi farmakokinetik açıdan avantajlı özellikleri, bu bileşiği özellikle oral yolla uygulanabilir ve nörolojik etkili antiviral ajanlar için umut verici bir aday haline getirmektedir. Bu bağlamda, **P-hit001**'in inhibitör etkinliği yönünden, **P-hit003**'ün ise ilaç benzeri özellikleri açısından detaylı yapısal optimizasyon ve farmasötik geliştirme çalışmalarına tabi tutulması önerilmektedir. Ayrıca, CYP3A4 ile potansiyel etkileşim gösteren **P-hit006** ve **P-hit007** için metabolik stabilite ve ilaç-ilac etkileşimleri açısından ileri toksikolojik analizlerin yapılması gerekmektedir.

Bu bulgular PLpro inhibisyonuna dair değerli başlangıç verileri sunmakla birlikte, ligand-protein etkileşimlerinin kararlılığının daha derinlemesine incelenebilmesi, bağlanma serbest enerjilerinin daha hassas şekilde hesaplanabilmesi ve ligand bağlanmasının aktif bölgedeki olası konformasyonel değişimlere etkisinin değerlendirilmesi için moleküler dinamik simülasyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu hesaplamalı yaklaşımlar, antiviral ilaç keşfi bağlamında daha sağlam in vitro ve in vivo doğrulama çalışmalarının önünü açacaktır.

5.2.4 Spike

Bu çalışma kapsamında yürütülen moleküler yerleştirme analizleri, SARS-CoV-2 Spike proteininin bağlanma bölgesine yüksek afinite gösteren bazı ligandların potansiyel ilaç adayı olabileceğini ortaya koymuştur. Ancak SwissADME verilerine dayalı ADMET ve fizikokimyasal değerlendirmeler, bu bileşiklerin çoğunun ilaç geliştirme açısından sınırlamalar taşıdığını göstermektedir. Bu nedenle, özellikle yüksek bağlanma skorlarına sahip **S-hit001**, **S-hit002** ve **S-hit003** gibi ligandlar üzerinde yapısal optimizasyon çalışmaları gerçekleştirilerek farmakokinetik profillerinin iyileştirilmesi önerilmektedir. Ayrıca, yüksek gastrointestinal emilim ve ilaç-benzeri özellikler gösteren **S-hit005** ve **S-hit006** bileşiklerinin, Spike proteini ile etkileşimlerinin daha detaylı biçimde incelenmesi, bu moleküllerin oral biyoyararlanımı yüksek antiviral adaylar olarak değerlendirilmesini mümkün kılabilir. Gelecek çalışmalarda, hem hedefe özgü bağlanma kapasitesi yüksek hem de farmasötik açıdan avantajlı özellikler taşıyan hibrit moleküllerin tasarımı, potansiyel SARS-CoV-2 inhibitörlerinin geliştirilmesinde önemli bir strateji olabilir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Ilah, L., Veljović, E., Gurbeta, L., ve Badnjević, A. (2016.). *Applications of QSAR Study in Drug Design*. www.ijert.org
- Abdelrheem, D. A., Ahmed, S. A., Abd El-Mageed, H. R., Mohamed, H. S., Rahman, A. A., Elsayed, K. N. M., ve Ahmed, S. A. (2020). The inhibitory effect of some natural bioactive compounds against SARS-CoV-2 main protease: insights from molecular docking analysis and molecular dynamic simulation. *Journal of Environmental Science and Health - Part A Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering*, 55(11), 1373–1386. <https://doi.org/10.1080/10934529.2020.1826192>
- Abdusalam, A. A. A., ve Murugaiyah, V. (2020a). Identification of Potential Inhibitors of 3CL Protease of SARS-CoV-2 From ZINC Database by Molecular Docking-Based Virtual Screening. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.603037>
- Abdusalam, A. A. A., ve Murugaiyah, V. (2020b). Identification of Potential Inhibitors of 3CL Protease of SARS-CoV-2 From ZINC Database by Molecular Docking-Based Virtual Screening. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.603037>
- Al Adem, K., Ferreira, J. C., Villanueva, A. J., Fadl, S., El-Sadaany, F., Masmoudi, I., Gidiya, Y., Gurudza, T., Cardoso, T. H. S., Saksena, N. K., ve Rabeh, W. M. (2024). 3-chymotrypsin-like protease in SARS-CoV-2. In *Bioscience reports* (Vol. 44, Issue 8). <https://doi.org/10.1042/BSR20231395>
- Alamri, M. A., Tahir ul Qamar, M., Mirza, M. U., Bhadane, R., Alqahtani, S. M., Muneer, I., Froeyen, M., ve Salo-Ahen, O. M. H. (2021). Pharmacoinformatics and molecular dynamics simulation studies reveal potential covalent and FDA-approved inhibitors of SARS-CoV-2 main protease 3CLpro. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(13), 4936–4948. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1782768>
- Allen, W. J., Balias, T. E., Mukherjee, S., Brozell, S. R., Moustakas, D. T., Lang, P. T., Case, D. A., Kuntz, I. D., ve Rizzo, R. C. (2015). DOCK 6: Impact of new features and current docking performance. *Journal of Computational Chemistry*, 36(15), 1132–1156. <https://doi.org/10.1002/jcc.23905>

- Alsulimani, A., Bhardwaj, T., Janahi, E. M., Almalki, A. H., Tewari, B. N., Wahid, M., Alkhanani, M. F., Somvanshi, P., ve Haque, S. (2022). Systematic structure guided clustering of chemical lead compounds targeting RdRp of SARS-CoV-2. *Minerva Biotechnology and Biomolecular Research*, 34(3), 114–121. <https://doi.org/10.23736/S2724-542X.22.02869-3>
- Amorim, V. M. de F., Soares, E. P., Ferrari, A. S. de A., Merighi, D. G. S., de Souza, R. F., Guzzo, C. R., ve Souza, A. S. de. (2024). 3-Chymotrypsin-like Protease (3CLpro) of SARS-CoV-2: Validation as a Molecular Target, Proposal of a Novel Catalytic Mechanism, and Inhibitors in Preclinical and Clinical Trials. In *Viruses* (Vol. 16, Issue 6). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/v16060844>
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., ve Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. In *Nature Medicine* (Vol. 26, Issue 4, pp. 450–452). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Arba, M., Nur-Hidayat, A., Usman, I., Yanuar, A., Fleischer, G., Brunt, D. J., ve Wu, C. (2019). Virtual screening of indonesian medicinal plant and zinc databases for potential inhibitors of the rna-dependent RNA polymerase (rdrp) of 2019 novel coronavirus. <http://herbaldb.farmasi.ui.ac.id/>
- Arutyunova, E., Khan, M. B., Fischer, C., Lu, J., Lamer, T., Vuong, W., van Belkum, M. J., McKay, R. T., Tyrrell, D. L., Vederas, J. C., Young, H. S., ve Lemieux, M. J. (2021). N-Terminal Finger Stabilizes the S1 Pocket for the Reversible Feline Drug GC376 in the SARS-CoV-2 Mpro Dimer. *Journal of Molecular Biology*, 433(13). <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.167003>
- Baell, J. B., ve Holloway, G. A. (2010). New substructure filters for removal of pan assay interference compounds (PAINS) from screening libraries and for their exclusion in bioassays. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(7), 2719–2740. <https://doi.org/10.1021/jm901137j>
- Barretto, N., Jukneliene, D., Ratia, K., Chen, Z., Mesecar, A. D., ve Baker, S. C. (2005). The Papain-Like Protease of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Has Deubiquitinating Activity. *Journal of Virology*, 79(24), 15189–15198. <https://doi.org/10.1128/jvi.79.24.15189-15198.2005>
- Bassler, D. R. T. R. C. (2020). Extended Abstracts: IXth Recent Advances in Neonatal Medicine. An International Symposium Honoring Prof. Richard B. Johnston Jr.,

- MD, Denver, CO. Würzburg, April 26-28, 2020. *Neonatology*, 117(3), 389–409. <https://doi.org/10.1159/000505853>
- Basu, A., Sarkar, A., ve Maulik, U. (2020). Molecular docking study of potential phytochemicals and their effects on the complex of SARS-CoV2 spike protein and human ACE2. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74715-4>
- Benhander, G. M., ve Abdusalam, A. A. A. (2022). Identification of Potential Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease from *Allium roseum* L. Molecular Docking Study. *Chemistry Africa*, 5(1), 57–67. <https://doi.org/10.1007/s42250-021-00296-y>
- Bertram, S., Dijkman, R., Habjan, M., Heurich, A., Gierer, S., Glowacka, I., Welsch, K., Winkler, M., Schneider, H., Hofmann-Winkler, H., Thiel, V., ve Pöhlmann, S. (2013). TMPRSS2 Activates the Human Coronavirus 229E for Cathepsin-Independent Host Cell Entry and Is Expressed in Viral Target Cells in the Respiratory Epithelium. *Journal of Virology*, 87(11), 6150–6160. <https://doi.org/10.1128/jvi.03372-12>
- Bhowmik, D., Sharma, R. D., Prakash, A., ve Kumar, D. (2021). "Identification of Nafamostat and VR23 as COVID-19 drug candidates by targeting 3CLpro and PLpro". *Journal of Molecular Structure*, 1233. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130094>
- Bosch, B. J., van der Zee, R., de Haan, C. A. M., ve Rottier, P. J. M. (2003). The Coronavirus Spike Protein Is a Class I Virus Fusion Protein: Structural and Functional Characterization of the Fusion Core Complex. *Journal of Virology*, 77(16), 8801–8811. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003>
- Brenk, R., Schipani, A., James, D., Krasowski, A., Gilbert, I. H., Frearson, J., ve Wyatt, P. G. (2008). Lessons learnt from assembling screening libraries for drug discovery for neglected diseases. *ChemMedChem*, 3(3), 435–444. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200700139>
- Brian, D. A., ve Baric, R. S. (2005). Coronavirus Genome Structure and Replication. In *CTMI* (Vol. 287). Springer-Verlag.
- Brunt, D., Lakernick, P., ve WU, C. (2021). Working Mechanism of Remdesivir and Discovering New Potential Inhibitors to SARS-CoV-2 RNA-Dependent RNA

- Polymerase (RdRp) using High-Throughput Virtual Screening and Molecular Dynamics Simulations . <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1119894/v1>
- Cardozo, T., Totrov, M., ve Abagyan, R. (1995). Homology Modeling by the ICM Method. In *PROTEINS: Structure, Function, and Genetics* (Vol. 23).
- Case, D. A., Cheatham, T. E., Darden, T., Gohlke, H., Luo, R., Merz, K. M., Onufriev, A., Simmerling, C., Wang, B., ve Woods, R. J. (2005). The Amber biomolecular simulation programs. *Journal of Computational Chemistry* (Vol. 26, Issue 16, pp. 1668–1688). <https://doi.org/10.1002/jcc.20290>
- Case Ross C Walker, D. A., ve Roitberg Kenneth Merz Pengfei Li, A. M. (2020). Amber 2020 Reference Manual Principal contributors to the current codes. <http://ambermd.org/contributors.html>
- Černý, J., Bolfíková, B. Č., Valdés, J. J., Grubhoffer, L., ve Růžek, D. (2014). Evolution of tertiary structure of viral RNA dependent polymerases. *PLoS ONE*, 9(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096070>
- Cheng, A., Zhang, W., Xie, Y., Jiang, W., Arnold, E., Sarafianos, S. G., ve Ding, J. (2005). Expression, purification, and characterization of SARS coronavirus RNA polymerase. *Virology*, 335(2), 165–176. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.02.017>
- Cheng, F., Li, W., Zhou, Y., Shen, J., Wu, Z., Liu, G., Lee, P. W., ve Tang, Y. (2012). AdmetSAR: A comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52(11), 3099–3105. <https://doi.org/10.1021/ci300367a>
- Cheng, S. C., Chang, G. G., ve Chou, C. Y. (2010). Mutation of glu-166 blocks the substrate-induced dimerization of SARS coronavirus main protease. *Biophysical Journal*, 98(7), 1327–1336. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2009.12.4272>
- Choudhary, R. (2024). Integrative Approaches in Synthetic Biology and Computational Design for Advancing Therapeutics. *Journal of Chemical Information* 54(12)
- Citarella, A., Dimasi, A., Moi, D., Passarella, D., Scala, A., Piperno, A., ve Micale, N. (2023). Recent Advances in SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors: From Nirmatrelvir to Future Perspectives. In *Biomolecules* (Vol. 13, Issue 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/biom13091339>

- Collins, W. E., ve Jeffery, G. M. (2007). *Plasmodium malariae*: Parasite and disease. In *Clinical Microbiology Reviews* (Vol. 20, Issue 4, pp. 579–592). <https://doi.org/10.1128/CMR.00027-07>
- Collman, J. P., ve Arnold, H. J. (1993). Multiple Metal-Metal Bonds in 4d and 5d Metal-Porphyrin Dimers. In *Acc. Chem. Res* (Vol. 26).
- Connolly, M. L. (1993). The molecular surface package.
- Cui, J., Li, F., ve Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 17, Issue 3, pp. 181–192). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- Dai, W., Zhang, B., Jiang, X.-M., Su, H., Li, J., Zhao, Y., Xie, X., Jin, Z., Peng, J., Liu, F., Li, C., Li, Y., Bai, F., Wang, H., Cheng, X., Cen, X., Hu, S., Yang, X., Wang, J., Liu, H. (2020). Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. <https://www.science.org>
- Daina, A., Michielin, O., ve Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Davies, N. G., Abbott, S., Barnard, R. C., Jarvis, C. I., Kucharski, A. J., Munday, J. D., Pearson, C. A. B., Russell, T. W., Tully, D. C., Washburne, A. D., Wenseleers, T., Gimma, A., Waites, W., Wong, K. L. M., van Zandvoort, K., Silverman, J. D., Diaz-Ordaz, K., Keogh, R., Eggo, R. M., Edmunds, W. J. (2021). Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*, 372(6538). <https://doi.org/10.1126/science.abg3055>
- Davis, H. E., Assaf, G. S., McCorkell, L., Wei, H., Low, R. J., Re'em, Y., Redfield, S., Austin, J. P., ve Akrami, A. (2021). Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*, 38. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
- Delaney, J. S. (2004). ESOL: Estimating aqueous solubility directly from molecular structure. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 44(3), 1000–1005. <https://doi.org/10.1021/ci034243x>
- Dhar, M. S., Marwal, R., Ponnusamy, K., Jolly, B., Bhoyar, R. C., Sardana, V., Naushin, S., Rophina, M., Mellan, T. A., Mishra, S., Whittaker, C., Fatihi, S., Datta, M., Singh, P., Sharma, U., Ujjainiya, R., Bhatheja, N., Kumar Divakar, M.,

- Singh, M. K., Rakshit, P. (2021). Genomic characterization and epidemiology of an emerging SARS-CoV-2 variant in Delhi, *India*. <https://www.science.org>
- Dickson, C. J., Madej, B. D., Skjerve, Å. A., Betz, R. M., Teigen, K., Gould, I. R., ve Walker, R. C. (2014). Lipid14: The amber lipid force field. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 10(2), 865–879. <https://doi.org/10.1021/ct4010307>
- DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., ve Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, 47, 20–33. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>
- Dixon, S. L., Smondyrev, A. M., ve Rao, S. N. (2006). PHASE: A novel approach to pharmacophore modeling and 3D database searching. In *Chemical Biology and Drug Design* (Vol. 67, Issue 5, pp. 370–372). <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2006.00384.x>
- Du, L., Kao, R. Y., Zhou, Y., He, Y., Zhao, G., Wong, C., Jiang, S., Yuen, K. Y., Jin, D. Y., ve Zheng, B. J. (2007). Cleavage of spike protein of SARS coronavirus by protease factor Xa is associated with viral infectivity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 359(1), 174–179. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.05.092>
- Duan, Y., Wu, C., Chowdhury, S., Lee, M. C., Xiong, G., Zhang, W., Yang, R., Cieplak, P., Luo, R., Lee, T., Caldwell, J., Wang, J., ve Kollman, P. (2003). A Point-Charge Force Field for Molecular Mechanics Simulations of Proteins Based on Condensed-Phase Quantum Mechanical Calculations. *Journal of Computational Chemistry*, 24(16), 1999–2012. <https://doi.org/10.1002/jcc.10349>
- Egan, W. J., Merz, K. M., ve Baldwin, J. J. (2000). Prediction of drug absorption using multivariate statistics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(21), 3867–3877. <https://doi.org/10.1021/jm000292e>
- Erlanson, D. A., Fesik, S. W., Hubbard, R. E., Jahnke, W., ve Jhoti, H. (2016). Twenty years on: The impact of fragments on drug discovery. In *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 15, Issue 9, pp. 605–619). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.109>
- Ewald, P. P. (1920). ewald1921. 253–287.
- Feng, J., Li, D., Zhang, J., Yin, X., ve Li, J. (2022). Crystal structure of SARS-CoV 3C-like protease with baicalein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 611, 190–194. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.04.086>

- Ferreira, G. M., Pillaiyar, T., Hirata, M. H., Poso, A., ve Kronenberger, T. (2022). Inhibitor induced conformational changes in SARS-COV-2 papain-like protease. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15181-y>
- Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., ve Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. In *Molecules* (Vol. 20, Issue 7, pp. 13384–13421). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>
- Ferrero, D. , F. O. C. , V. N. (2018). A Structural Overview. In: Harris, J., Bhella, D. (eds) Virus Protein and Nucleoprotein Complexes. . In *Subcellular Biochemistry* (Vol. 88, pp. 39–71). Springer.
- Ferrer-Orta, C., Arias, A., Escarmís, C., ve Verdaguer, N. (2006). A comparison of viral RNA-dependent RNA polymerases. In *Current Opinion in Structural Biology* (Vol. 16, Issue 1, pp. 27–34). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2005.12.002>
- Ferrer-Orta, C., Ferrero, D., ve Verdaguer, N. (2015). RNA-dependent RNA polymerases of picornaviruses: From the structure to regulatory mechanisms. In *Viruses* (Vol. 7, Issue 8, pp. 4438–4460). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/v7082829>
- Friesner, R. A., Banks, J. L., Murphy, R. B., Halgren, T. A., Klicic, J. J., Mainz, D. T., Repasky, M. P., Knoll, E. H., Shelley, M., Perry, J. K., Shaw, D. E., Francis, P., ve Shenkin, P. S. (2004). Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 1. Method and Assessment of Docking Accuracy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(7), 1739–1749. <https://doi.org/10.1021/jm0306430>
- Fu, L., Ye, F., Feng, Y., Yu, F., Wang, Q., Wu, Y., Zhao, C., Sun, H., Huang, B., Niu, P., Song, H., Shi, Y., Li, X., Tan, W., Qi, J., ve Gao, G. F. (2020). Both Boceprevir and GC376 efficaciously inhibit SARS-CoV-2 by targeting its main protease. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18233-x>
- Gao, Y., Yan, L., Huang, Y., Liu, F., Zhao, Y., Cao, L., Wang, T., Sun, Q., Ming, Z., Zhang, L., Ge, J., Zheng, L., Zhang, Y., Wang, H., Zhu, Y., Zhu, C., Hu, T., Hua, T., Zhang, B., Rao, Z. (2020). Structure of RNA-dependent RNA polymerase from 2019-nCoV, a major antiviral drug target. <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.993386>

- Genheden, S., ve Ryde, U. (2015). The MM/PBSA and MM/GBSA methods to estimate ligand-binding affinities. In *Expert Opinion on Drug Discovery* (Vol. 10, Issue 5, pp. 449–461). Informa Healthcare. <https://doi.org/10.1517/17460441.2015.1032936>
- Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., ve Wendoloski, J. J. (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 1(1), 55–68. <https://doi.org/10.1021/cc9800071>
- Ghosh, A. K., Shahabi, D., Imhoff, M. E. C., Kovala, S., Sharma, A., Hattori, S.-I., Higashi-Kuwata, N., Mitsuya, H., ve Mesecar, A. D. (2023). SARS-CoV-2 papain-like protease (PLpro) inhibitory and antiviral activity of small molecule derivatives for drug leads.
- Gibson Bost, A., Carnahan, R. H., Lu, X. T., ve Denison, M. R. (2000). Four Proteins Processed from the Replicase Gene Polyprotein of Mouse Hepatitis Virus Colocalize in the Cell Periphery and Adjacent to Sites of Virion Assembly. In *Journal of virology* (Vol. 74, Issue 7). <https://journals.asm.org/journal/jvi>
- Gil, C., Ginex, T., Maestro, I., Nozal, V., Barrado-Gil, L., Cuesta-Geijo, M. Á., Urquiza, J., Ramírez, D., Alonso, C., Campillo, N. E., ve Martinez, A. (2020). COVID-19: Drug Targets and Potential Treatments. In *Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 63, Issue 21, pp. 12359–12386). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00606>
- Gorbalenya, A. E., Snijder, E. J., ve Chumakov, ~m P. (n.d.). Viral cysteine proteinases. In *Perspectives in Drug Discovery and Design* (Vol. 6).
- Gu, H., Chen, Q., Yang, G., He, L., Fan, H., Deng, Y.-Q., Wang, Y., Teng, Y., Zhao, Z., Cui, Y., Li, Y., Li, X.-F., Li, J., Zhang, N.-N., Yang, X., Chen, S., Guo, Y., Zhao, G., Wang, X., Zhou, Y. (2021.). *Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy*. <https://www.science.org>
- Gui, M., Song, W., Zhou, H., Xu, J., Chen, S., Xiang, Y., ve Wang, X. (2017). Cryo-electron microscopy structures of the SARS-CoV spike glycoprotein reveal a prerequisite conformational state for receptor binding. *Cell Research*, 27(1), 119–129. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.152>

- Hameedi, M. A., T. Prates, E., Garvin, M. R., Mathews, I. I., Amos, B. K., Demerdash, O., Bechthold, M., Iyer, M., Rahighi, S., Kneller, D. W., Kovalevsky, A., Irle, S., Vuong, V. Q., Mitchell, J. C., Labbe, A., Galanie, S., Wakatsuki, S., ve Jacobson, D. (2022). Structural and functional characterization of NEMO cleavage by SARS-CoV-2 3CLpro. *Nature Communications*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32922-9>
- Hart, W. S., Miller, E., Andrews, N. J., Waight, P., Maini, P. K., Funk, S., ve Thompson, R. N. (2022). Generation time of the alpha and delta SARS-CoV-2 variants: an epidemiological analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(5), 603–610. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00001-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00001-9)
- Hartini, Y., Saputra, B., Wahono, B., Auw, Z., Indayani, F., Adelya, L., Namba, G., ve Hariono, M. (2021). Biflavonoid as potential 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro) inhibitor of SARS-Coronavirus. In *Results in Chemistry* (Vol. 3). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2020.100087>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., ve Pöhlmann, S. (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>
- Holmes, E. C., Goldstein, S. A., Rasmussen, A. L., Robertson, D. L., Crits-Christoph, A., Wertheim, J. O., Anthony, S. J., Barclay, W. S., Boni, M. F., Doherty, P. C., Farrar, J., Geoghegan, J. L., Jiang, X., Leibowitz, J. L., Neil, S. J. D., Skern, T., Weiss, S. R., Worobey, M., Andersen, K. G., Rambaut, A. (2021). The origins of SARS-CoV-2: A critical review. In *Cell* (Vol. 184, Issue 19, pp. 4848–4856). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.08.017>
- Hornak, V., Abel, R., Okur, A., Strockbine, B., Roitberg, A., ve Simmerling, C. (2006). Comparison of multiple amber force fields and development of improved protein backbone parameters. In *Proteins: Structure, Function and Genetics* (Vol. 65, Issue 3, pp. 712–725). <https://doi.org/10.1002/prot.21123>
- Hou, N., Shuai, L., Zhang, L., Xie, X., Tang, K., Zhu, Y., Yu, Y., Zhang, W., Tan, Q., Zhong, G., Wen, Z., Wang, C., He, X., Huo, H., Gao, H., Xu, Y., Xue, J., Peng, C., Zou, J., Hu, Q. (2023). Development of Highly Potent Noncovalent Inhibitors

- of SARS-CoV-2 3CLpro. *ACS Central Science*, 9(2), 217–227. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.2c01359>
- Hsu, W. C., Chang, H. C., Chou, C. Y., Tsai, P. J., Lin, P. I., ve Chang, G. G. (2005). Critical assessment of important regions in the subunit association and catalytic action of the severe acute respiratory syndrome coronavirus main protease. *Journal of Biological Chemistry*, 280(24), 22741–22748. <https://doi.org/10.1074/jbc.M502556200>
- <https://covid19.saglik.gov.tr/>. (2022, November). *Sağlık Bakanlığı*.
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., ve Shi, Z. L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 19, Issue 3, pp. 141–154). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Huang, Y., Yang, C., Xu, X. feng, Xu, W., ve Liu, S. wen. (2020). Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. In *Acta Pharmacologica Sinica* (Vol. 41, Issue 9, pp. 1141–1149). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>
- Hughes, J. P., Rees, S. S., Kalindjian, S. B., ve Philpott, K. L. (2011a). Principles of early drug discovery. In *British Journal of Pharmacology* (Vol. 162, Issue 6, pp. 1239–1249). <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>
- Hughes, J. P., Rees, S. S., Kalindjian, S. B., ve Philpott, K. L. (2011b). Principles of early drug discovery. In *British Journal of Pharmacology* (Vol. 162, Issue 6, pp. 1239–1249). <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>
- Hulswit, R. J. G., de Haan, C. A. M., ve Bosch, B. J. (2016). Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes. In *Advances in Virus Research* (Vol. 96, pp. 29–57). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.004>
- Imbert, I., Guillemot, J. C., Bourhis, J. M., Bussetta, C., Coutard, B., Egloff, M. P., Ferron, F., Gorbalenya, A. E., ve Canard, B. (2006). A second, non-canonical RNA-dependent RNA polymerase in SARS coronavirus. *EMBO Journal*, 25(20), 4933–4942. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601368>
- Irwin, J. J., ve Shoichet, B. K. (2005). *ZINC-A Free Database of Commercially Available Compounds for Virtual Screening*. <https://doi.org/10.1021/ci049714>
- Irwin, J. J., Sterling, T., Mysinger, M. M., Bolstad, E. S., ve Coleman, R. G. (2012). ZINC: A free tool to discover chemistry for biology. In *Journal of Chemical*

- Information and Modeling* (Vol. 52, Issue 7, pp. 1757–1768). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/ci3001277>
- Jácome, R., Becerra, A., De León, S. P., ve Lazcano, A. (2015). Structural analysis of monomeric RNA- dependent polymerases: Evolutionary and therapeutic implications. *PLoS ONE*, 10(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139001>
- Jade, D., Ayyamperumal, S., Tallapaneni, V., Joghee Nanjan, C. M., Barge, S., Mohan, S., ve Nanjan, M. J. (2021). Virtual high throughput screening: Potential inhibitors for SARS-CoV-2 PLPRO and 3CLPRO proteases. *European Journal of Pharmacology*, 901. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174082>
- Jadhav, P., Huang, B., Osipiuk, J., Zhang, X., Tan, H., Tesar, C., Endres, M., Jedrzejczak, R., Tan, B., Deng, X., Joachimiak, A., Cai, J., ve Wang, J. (2024). Structure-based design of SARS-CoV-2 papain-like protease inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 264. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.116011>
- Jakalian, A., Jack, D. B., ve Bayly, C. I. (2002). Fast, efficient generation of high-quality atomic charges. AM1-BCC model: II. Parameterization and validation. *Journal of Computational Chemistry*, 23(16), 1623–1641. <https://doi.org/10.1002/jcc.10128>
- Jamei, M., Bajot, F., Neuhoﬀ, S., Barter, Z., Yang, J., Rostami-Hodjegan, A., ve Rowland-Yeo, K. (2014). A mechanistic framework for in vitro-in vivo extrapolation of liver membrane transporters: Prediction of drug-drug interaction between rosuvastatin and cyclosporine. *Clinical Pharmacokinetics*, 53(1), 73–87. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0097-y>
- Jiang, H., Yang, P., ve Zhang, J. (2022). Potential Inhibitors Targeting Papain-Like Protease of SARS-CoV-2: Two Birds With One Stone. In *Frontiers in Chemistry* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.822785>
- Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., Zhang, B., Li, X., Zhang, L., Peng, C., Duan, Y., Yu, J., Wang, L., Yang, K., Liu, F., Jiang, R., Yang, X., You, T., Liu, X., Yang, H. (2020). Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, 582(7811), 289–293. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>

- Jorgensen, W. L., Chandrasekhar, J., Madura, J. D., Impey, R. W., ve Klein, M. L. (1983). Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *The Journal of Chemical Physics*, 79(2), 926–935. <https://doi.org/10.1063/1.445869>
- Kao, C. C., Singh, P., ve Ecker, D. J. (2001). De novo initiation of viral RNA-dependent RNA synthesis. *Virology*, 287(2), 251–260. <https://doi.org/10.1006/viro.2001.1039>
- Kidera, A., Moritsugu, K., Ekimoto, T., ve Ikeguchi, M. (2021). Allosteric Regulation of 3CL Protease of SARS-CoV-2 and SARS-CoV Observed in the Crystal Structure Ensemble. *Journal of Molecular Biology*, 433(24). <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.167324>
- Kim, H., Hauner, D., Laureanti, J. A., Agustin, K., Raugei, S., ve Kumar, N. (2022). Mechanistic investigation of SARS-CoV-2 main protease to accelerate design of covalent inhibitors. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23570-6>
- Kirchdoerfer, R. N., ve Ward, A. B. (2019). Structure of the SARS-CoV nsp12 polymerase bound to nsp7 and nsp8 co-factors. *Nature Communications*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10280-3>
- Kirschner, K. N., Yongye, A. B., Tschampel, S. M., González-Outeiriño, J., Daniels, C. R., Foley, B. L., ve Woods, R. J. (2008). GLYCAM06: A generalizable biomolecular force field. carbohydrates. *Journal of Computational Chemistry*, 29(4), 622–655. <https://doi.org/10.1002/jcc.20820>
- Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., ve Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications. In *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 3, Issue 11, pp. 935–949). <https://doi.org/10.1038/nrd1549>
- Kneller, D. W., Phillips, G., O'Neill, H. M., Jedrzejczak, R., Stols, L., Langan, P., Joachimiak, A., Coates, L., ve Kovalevsky, A. (2020). Structural plasticity of SARS-CoV-2 3CL Mpro active site cavity revealed by room temperature X-ray crystallography. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16954-7>
- Kollman, P. A., Massova, I., Reyes, C., Kuhn, B., Huo, S., Chong, L., Lee, M., Lee, T., Duan, Y., Wang, W., Donini, O., Cieplak, P., Srinivasan, J., Case, D. A., ve Cheatham, T. E. (2000). Calculating structures and free energies of complex

- molecules: Combining molecular mechanics and continuum models. *Accounts of Chemical Research*, 33(12), 889–897. <https://doi.org/10.1021/ar000033j>
- Koopmans. (2017). Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. *World Health Organization*.
- Korber, B., Fischer, W. M., Gnanakaran, S., Yoon, H., Theiler, J., Abfalterer, W., Hengartner, N., Giorgi, E. E., Bhattacharya, T., Foley, B., Hastie, K. M., Parker, M. D., Partridge, D. G., Evans, C. M., Freeman, T. M., de Silva, T. I., Angyal, A., Brown, R. L., Carrilero, L., Montefiori, D. C. (2020). Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*, 182(4), 812–827.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>
- Kullappan, M., Ambrose, J. M., ve Mohan, S. K. (2021). Lead Identification for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Spike D614G Variant of COVID-19: A virtual Screening Process. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 14(4), 1929–1939. <https://doi.org/10.13005/bpj/2291>
- Kumar, S., Nyodu, R., Maurya, V. K., ve Saxena, S. K. (2020). *Host Immune Response and Immunobiology of Human SARS-CoV-2 Infection* (pp. 43–53). https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_5
- Kuntz, I. D., Blaney, J. M., Oatley, S. J., Langridge, R., ve Ferrin, T. E. (1982). A Geometric Approach to Macromolecule-Ligand Interactions. In *J. Mol. Biol.*
- Lan, J., Ge, J., Yu, J., Shan, S., Zhou, H., Fan, S., Zhang, Q., Shi, X., Wang, Q., Zhang, L., ve Wang, X. (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, 581(7807), 215–220. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
- Leach, A. R., Research, G. W., Harlow, P., London, E. •, New, Boston, Y. Francisco, S., Toronto, Singapore, S., Horg, Tokyo, K., Seoul, Taipei, Cape, D. Madrid, T. •, Mexico, Amsterdam, G. ve Munich -Pans. (2001). *Molecular Modelling Principles and applications Second edition*.
- Lee, J. H., Chung, M. S., ve Kim, K. H. (2017). Structure and function of caliciviral RNA polymerases. In *Viruses* (Vol. 9, Issue 11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/v9110329>
- Leelananda, S. P., ve Lindert, S. (2016). Computational methods in drug discovery. In *Beilstein Journal of Organic Chemistry* (Vol. 12, pp. 2694–2718). Beilstein-

Institut Zur Forderung der Chemischen Wissenschaften.
<https://doi.org/10.3762/bjoc.12.267>

- Li, F. (2016). Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. In *Annual Review of Virology* (Vol. 3, pp. 237–261). Annual Reviews Inc.
<https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301>
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S. M., Lau, E. H. Y., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1199–1207.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2001316>
- Lindner, H. A., Lytvyn, V., Qi, H., Lachance, P., Ziomek, E., ve Ménard, R. (2007). Selectivity in ISG15 and ubiquitin recognition by the SARS coronavirus papain-like protease. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 466(1), 8–14.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2007.07.006>
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. In *Drug Discovery Today: Technologies* (Vol. 1, Issue 4, pp. 337–341).
<https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., ve Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 64, Issue SUPPL., pp. 4–17). <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>
- Lubin, J. H., Martinusen, S. G., Zardecki, C., Olivas, C., Bacorn, M., Balogun, M., Slaton, E. W., Wu, A. W., Sakeer, S., Hudson, B. P., Denard, C. A., Burley, S. K., ve Khare, S. D. (2023). A comprehensive survey of coronaviral main protease active site diversity in 3D: Identifying and analyzing drug discovery targets in search of broad specificity inhibitors for the next coronavirus pandemic.
<https://doi.org/10.1101/2023.01.30.526101>
- Lung, J., Lin, Y. S., Yang, Y. H., Chou, Y. L., Shu, L. H., Cheng, Y. C., Liu, H. Te, ve Wu, C. Y. (2020). The potential chemical structure of anti-SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 693–697.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25761>

- Lv, Z., Cano, K. E., Jia, L., Drag, M., Huang, T. T., ve Olsen, S. K. (2022). Targeting SARS-CoV-2 Proteases for COVID-19 Antiviral Development. In *Frontiers in Chemistry* (Vol. 9). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.819165>
- Ma, C., Sacco, M. D., Hurst, B., Townsend, J. A., Hu, Y., Szeto, T., Zhang, X., Tarbet, B., Marty, M. T., Chen, Y., ve Wang, J. (2020). Boceprevir, GC-376, and calpain inhibitors II, XII inhibit SARS-CoV-2 viral replication by targeting the viral main protease. *Cell Research*, 30(8), 678–692. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0356-z>
- MacArron, R., Banks, M. N., Bojanic, D., Burns, D. J., Cirovic, D. A., Garyantes, T., Green, D. V. S., Hertzberg, R. P., Janzen, W. P., Paslay, J. W., Schopfer, U., ve Sittampalam, G. S. (2011a). Impact of high-throughput screening in biomedical research. In *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 10, Issue 3, pp. 188–195). <https://doi.org/10.1038/nrd3368>
- MacArron, R., Banks, M. N., Bojanic, D., Burns, D. J., Cirovic, D. A., Garyantes, T., Green, D. V. S., Hertzberg, R. P., Janzen, W. P., Paslay, J. W., Schopfer, U., ve Sittampalam, G. S. (2011b). Impact of high-throughput screening in biomedical research. In *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 10, Issue 3, pp. 188–195). <https://doi.org/10.1038/nrd3368>
- Macchiagodena, M., Pagliai, M., ve Procacci, P. (2020). Identification of potential binders of the main protease 3CLpro of the COVID-19 via structure-based ligand design and molecular modeling. *Chemical Physics Letters*, 750. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2020.137489>
- Maier, J. A., Martinez, C., Kasavajhala, K., Wickstrom, L., Hauser, K. E., ve Simmerling, C. (2015). ff14SB: Improving the Accuracy of Protein Side Chain and Backbone Parameters from ff99SB. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 11(8), 3696–3713. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5b00255>
- Malone, B., Urakova, N., Snijder, E. J., ve Campbell, E. A. (2022). Structures and functions of coronavirus replication–transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design. In *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (Vol. 23, Issue 1, pp. 21–39). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00432-z>

- Martin, Y. C., Kofron, J. L., ve Traphagen, L. M. (2002). Do structurally similar molecules have similar biological activity? *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(19), 4350–4358. <https://doi.org/10.1021/jm020155c>
- Masters, P. S. (2006). The Molecular Biology of Coronaviruses. In *Advances in Virus Research* (Vol. 65, pp. 193–292). [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3)
- McBride, R., van Zyl, M., ve Fielding, B. C. (2014). The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. In *Viruses* (Vol. 6, Issue 8, pp. 2991–3018). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/v6082991>
- Mengist, H. M., Dilnessa, T., ve Jin, T. (2021). Structural Basis of Potential Inhibitors Targeting SARS-CoV-2 Main Protease. In *Frontiers in Chemistry* (Vol. 9). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.622898>
- Mielech, A. M., Kilianski, A., Baez-Santos, Y. M., Mesecar, A. D., ve Baker, S. C. (2014). MERS-CoV papain-like protease has deISGylating and deubiquitinating activities. *Virology*, 450–451, 64–70. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.11.040>
- Miller, B. R., McGee, T. D., Swails, J. M., Homeyer, N., Gohlke, H., ve Roitberg, A. E. (2012). MMPBSA.py: An efficient program for end-state free energy calculations. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 8(9), 3314–3321. <https://doi.org/10.1021/ct300418h>
- Mody, V., Ho, J., Wills, S., Mawri, A., Lawson, L., Ebert, M. C. C. J. C., Fortin, G. M., Rayalam, S., ve Taval, S. (2021). Identification of 3-chymotrypsin like protease (3CLPro) inhibitors as potential anti-SARS-CoV-2 agents. *Communications Biology*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01577-x>
- Morris, G. M., Ruth, H., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., ve Olson, A. J. (2009). Software news and updates AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- Morse, J. S., Lalonde, T., Xu, S., ve Liu, W. (2020). Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11728983.v1>

- Muegge, I., Heald, S. L., ve Brittelli, D. (2001). Simple selection criteria for drug-like chemical matter. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(12), 1841–1846. <https://doi.org/10.1021/jm015507e>
- Muramatsu, T., Takemoto, C., Kim, Y. T., Wang, H., Nishii, W., Terada, T., Shirouzu, M., ve Yokoyama, S. (2016). SARS-CoV 3CL protease cleaves its C-terminal autoprocessing site by novel subsite cooperativity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(46), 12997–13002. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601327113>
- Neuman, B. W., Kiss, G., Kunding, A. H., Bhella, D., Baksh, M. F., Connelly, S., Droese, B., Klaus, J. P., Makino, S., Sawicki, S. G., Siddell, S. G., Stamou, D. G., Wilson, I. A., Kuhn, P., ve Buchmeier, M. J. (2011). A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *Journal of Structural Biology*, 174(1), 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2010.11.021>
- Newman, D. J., ve Cragg, G. M. (2020). Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. In *Journal of Natural Products* (Vol. 83, Issue 3, pp. 770–803). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>
- Noble, C. G., Chen, Y. L., Dong, H., Gu, F., Lim, S. P., Schul, W., Wang, Q. Y., ve Shi, P. Y. (2010). Strategies for development of dengue virus inhibitors. In *Antiviral Research* (Vol. 85, Issue 3, pp. 450–462). <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.12.011>
- Ogden, K. M., Ramanathan, H. N., ve Patton, J. T. (2012). Mutational analysis of residues involved in nucleotide and divalent cation stabilization in the rotavirus RNA-dependent RNA polymerase catalytic pocket. *Virology*, 431(1–2), 12–20. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2012.05.009>
- O'reilly, E. K., ve Cheng Kao, C. (1998). Analysis of RNA-Dependent RNA Polymerase Structure and Function as Guided by Known Polymerase Structures and Computer Predictions of Secondary Structure.
- Owen, D. R., N Allerton, C. M., Anderson, A. S., Aschenbrenner, L., Avery, M., Berritt, S., Boras, B., Cardin, R. D., Carlo, A., Coffman, K. J., Dantonio, A., Di, L., Eng, H., Ferre, R., Gajiwala, K. S., Gibson, S. A., Greasley, S. E., Hurst, B. L., Kadar, E. P., Zhu, Y. (2021). An oral SARS-CoV-2 M pro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. <https://www.science.org>

- Paul, A., Sarkar, A., Saha, S., Maji, A., Janah, P., ve Kumar Maity, T. (2021). Synthetic and computational efforts towards the development of peptidomimetics and small-molecule SARS-CoV 3CLpro inhibitors. In *Bioorganic and Medicinal Chemistry* (Vol. 46). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116301>
- Paules, C. I., Marston, H. D., ve Fauci, A. S. (2020). Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 323, Issue 8, pp. 707–708). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757>
- Pérez, A., Marchán, I., Svozil, D., Sponer, J., Cheatham, T. E., Laughton, C. A., ve Orozco, M. (2007). Refinement of the AMBER force field for nucleic acids: Improving the description of α/γ conformers. *Biophysical Journal*, 92(11), 3817–3829. <https://doi.org/10.1529/biophysj.106.097782>
- Perkins, R., Fang, † Hong, Tong, W., ve Welsh, W. J. (2003). Annual review quantitative structure-activity relationship methods: perspectives on drug discovery and toxicology. In *Environmental Toxicology and Chemistry* (Vol. 22, Issue 8).
- Perlman, S., ve Netland, J. (2009). Coronaviruses post-SARS: Update on replication and pathogenesis. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 7, Issue 6, pp. 439–450). <https://doi.org/10.1038/nrmicro2147>
- Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., ve Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera - A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1605–1612. <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>
- Pillaiyar, T., Manickam, M., Namasivayam, V., Hayashi, Y., ve Jung, S. H. (2016). An overview of severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) 3CL protease inhibitors: Peptidomimetics and small molecule chemotherapy. In *Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 59, Issue 14, pp. 6595–6628). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01461>
- Piplani, S., Singh, P. K., Winkler, D. A., ve Petrovsky, N. (2021). Computationally repurposed drugs and natural products against RNA dependent RNA polymerase as potential COVID-19 therapies. *Molecular Biomedicine*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/s43556-021-00050-3>

- Piplani, S., Singh, P., Winkler, D. A., ve Petrovsky, N. (2022). Potential COVID-19 Therapies from Computational Repurposing of Drugs and Natural Products against the SARS-CoV-2 Helicase. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14). <https://doi.org/10.3390/ijms23147704>
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., ve Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Power, H., Wu, J., Turville, S., Aggarwal, A., Valtchev, P., Schindeler, A., ve Dehghani, F. (2022). Virtual screening and in vitro validation of natural compound inhibitors against SARS-CoV-2 spike protein. *Bioorganic Chemistry*, 119. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105574>
- Preto, A. J., ve Gomes, M. (2022). *Deep-Learning application to in silico Drug Design*.
- Razali, R., Asis, H., ve Budiman, C. (2021). Structure-function characteristics of sars-cov-2 proteases and their potential inhibitors from microbial sources. In *Microorganisms* (Vol. 9, Issue 12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122481>
- Reymond, J. L. (2015). The Chemical Space Project. *Accounts of Chemical Research*, 48(3), 722–730. <https://doi.org/10.1021/ar500432k>
- Richards, F. M. (1977). Protein structure. www.annualreviews.org
- Roe, D. R., ve Cheatham, T. E. (2013). PTRAJ and CPPTRAJ: Software for processing and analysis of molecular dynamics trajectory data. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 9(7), 3084–3095. <https://doi.org/10.1021/ct400341p>
- Rosenthal, P. J., Breman, J. G., Djimde, A. A., John, C. C., Kamya, M. R., Leke, R. G. F., Moeti, M. R., Nkengasong, J., ve Bausch, D. G. (2020). COVID-19: Shining the light on Africa. In *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* (Vol. 102, Issue 6, pp. 1145–1148). American Society of Tropical Medicine and Hygiene. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0380>
- Rowland, M. T. T. (1989). Clinical pharmacokinetics : concepts and applications. Leavefebriger.

- Rowland, Malcolm., ve Tozer, T. N. . (2011). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics : concepts and applications. Wolters Kluwer Health/Lippincott William ve Wilkins.
- Ryckaert, J.-P., Ciccotti+, G., ve Berendsen, H. J. C. (1977). Numerical integration of the Cartesian Equations of Motion of a System with Constraints: Molecular Dynamics of n-Alkanes. In *Journal of computational. physics* (Vol. 23).
- Saiz, J. C., ve Martín-Acebes, M. A. (2017). The race to find antivirals for zika virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(6). <https://doi.org/10.1128/AAC.00411-17>
- Sali, A. B. T. L. (1993). 10.1006@jmbi.1993.1626. 234, 779–815.
- Salomon-Ferrer, R., Case, D. A., ve Walker, R. C. (2013). An overview of the Amber biomolecular simulation package. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 3(2), 198–210. <https://doi.org/10.1002/wcms.1121>
- Samrat, S. K., Xu, J., Xie, X., Gianti, E., Chen, H., Zou, J., Pattis, J. G., Elokely, K., Lee, H., Li, Z., Klein, M. L., Shi, P. Y., Zhou, J., ve Li, H. (2022). Allosteric inhibitors of the main protease of SARS-CoV-2. *Antiviral Research*, 205. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105381>
- Schneider. Gisbert. (2017). nrd.2017.232. 17(2), 97–113.
- Schütze, H., Ulferts, R., Schelle, B., Bayer, S., Granzow, H., Hoffmann, B., Mettenleiter, T. C., ve Ziebuhr, J. (2006). Characterization of White Bream Virus Reveals a Novel Genetic Cluster of Nidoviruses . *Journal of Virology*, 80(23), 11598–11609. <https://doi.org/10.1128/jvi.01758-06>
- Shen, Z., Ratia, K., Cooper, L., Kong, D., Lee, H., Kwon, Y., Li, Y., Alqarni, S., Huang, F., Dubrovskiy, O., Rong, L., Thatcher, G. R. J., ve Xiong, R. (2022). *Design of SARS-CoV-2 PLpro Inhibitors for COVID-19 Antiviral Therapy Leveraging Binding Cooperativity*.
- Sheridan, R. P. (2012). Three useful dimensions for domain applicability in QSAR models using random forest. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52(3), 814–823. <https://doi.org/10.1021/ci300004n>
- Shoichet, B. K. (2004). Virtual screening of chemical libraries. In *Nature* (Vol. 432, Issue 7019, pp. 862–865). <https://doi.org/10.1038/nature03197>

- Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J., ve Lowe, E. W. (2014). Computational methods in drug discovery. In *Pharmacological Reviews* (Vol. 66, Issue 1, pp. 334–395). <https://doi.org/10.1124/pr.112.007336>
- Snijder, E. J., Decroly, E., ve Ziebuhr, J. (2016). The Nonstructural Proteins Directing Coronavirus RNA Synthesis and Processing. In *Advances in Virus Research* (Vol. 96, pp. 59–126). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.008>
- Srinivasan, J., Cheatham, T. E., Cieplak, P., Kollman, P. A., ve Case, D. A. (1998). *Continuum Solvent Studies of the Stability of DNA, RNA, and Phosphoramidate-DNA Helices*.
- Štekláč, M., Zajaček, D., ve Bučinský, L. (2021). 3CLpro and PLpro affinity, a docking study to fight COVID19 based on 900 compounds from PubChem and literature. Are there new drugs to be found? *Journal of Molecular Structure*, 1245. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130968>
- Sterling, T., ve Irwin, J. J. (2015). ZINC 15 - Ligand Discovery for Everyone. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 55(11), 2324–2337. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5b00559>
- Su, H. xia, Yao, S., Zhao, W. feng, Li, M. jun, Liu, J., Shang, W. juan, Xie, H., Ke, C. qiang, Hu, H. chen, Gao, M. na, Yu, K. qian, Liu, H., Shen, J. shan, Tang, W., Zhang, L. ke, Xiao, G. fu, Ni, L., Wang, D. wen, Zuo, J. ping, ... Xu, Y. chun. (2020). Anti-SARS-CoV-2 activities in vitro of Shuanghuanglian preparations and bioactive ingredients. *Acta Pharmacologica Sinica*, 41(9), 1167–1177. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0483-6>
- Su, H., Zhou, F., Huang, Z., Ma, X., Natarajan, K., Zhang, M., Huang, Y., ve Su, H. (2021). Molecular Insights into Small-Molecule Drug Discovery for SARS-CoV-2. In *Angewandte Chemie - International Edition* (Vol. 60, Issue 18, pp. 9789–9802). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/anie.202008835>
- Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A. C. K., Zhou, J., Liu, W., Bi, Y., ve Gao, G. F. (2016). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. In *Trends in Microbiology* (Vol. 24, Issue 6, pp. 490–502). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
- Tang, T., Bidon, M., Jaimes, J. A., Whittaker, G. R., ve Daniel, S. (2020). Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development.

- In *Antiviral Research* (Vol. 178). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104792>
- Taubenberger. (2015). bio061i.
- Te Velthuis, A. J. W., Van Den Worm, S. H. E., ve Snijder, E. J. (2012). The SARS-coronavirus nsp7+nsp8 complex is a unique multimeric RNA polymerase capable of both de novo initiation and primer extension. *Nucleic Acids Research*, 40(4), 1737–1747. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr893>
- Teague, S. J., Davis, A. M., Leeson, P. D., ve Oprea, T. (1999). The design of leadlike combinatorial libraries. *Angewandte Chemie - International Edition*, 38(24), 3743–3748. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19991216\)38:24<3743::AID-ANIE3743>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19991216)38:24<3743::AID-ANIE3743>3.0.CO;2-U)
- Teorell, T. (1937). Studies on the mode of action of drugs. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*.
- Thangavel, N., ve Albratty, M. (2022). Pharmacophore model-aided virtual screening combined with comparative molecular docking and molecular dynamics for identification of marine natural products as SARS-CoV-2 papain-like protease inhibitors. *Arabian Journal of Chemistry*, 15(12). <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.104334>
- Todeschini, R. , ve C. V. (2009). *Molecular descriptors for chemoinformatics*.
- Tyrell D.A.J, B. M. L. (1968). *Preliminary Communication CULTIVATION OF VIRUSES FROM A HIGH PROPORTION OF PATIENTS WITH COLDS*.
- Van Der Spoel, D., Lindahl, E., Hess, B., Groenhof, G., Mark, A. E., ve Berendsen, H. J. C. (2005). GROMACS: Fast, flexible, and free. In *Journal of Computational Chemistry* (Vol. 26, Issue 16, pp. 1701–1718). <https://doi.org/10.1002/jcc.20291>
- van Dijk, A. A., Makeyev, E. V., ve Bamford, D. H. (2004). Initiation of viral RNA-dependent RNA polymerization. In *Journal of General Virology* (Vol. 85, Issue 5, pp. 1077–1093). <https://doi.org/10.1099/vir.0.19731-0>
- Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., ve Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2615–2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>

- Venkatagopalan, P., Daskalova, S. M., Lopez, L. A., Dolezal, K. A., ve Hogue, B. G. (2015). Coronavirus envelope (E) protein remains at the site of assembly. *Virology*, 478, 75–85. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.005>
- Venkataraman, S., Prasad, B. V. L. S., ve Selvarajan, R. (2018). RNA dependent RNA polymerases: Insights from structure, function and evolution. In *Viruses* (Vol. 10, Issue 2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/v10020076>
- Viana, R., Moyo, S., Amoako, D. G., Tegally, H., Scheepers, C., Althaus, C. L., Anyaneji, U. J., Bester, P. A., Boni, M. F., Chand, M., Choga, W. T., Colquhoun, R., Davids, M., Deforche, K., Doolabh, D., du Plessis, L., Engelbrecht, S., Everatt, J., Giandhari, J., ... de Oliveira, T. (2022). Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa. *Nature*, 603(7902), 679–686. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04411-y>
- Vijayakumar, M., Janani, B., Kannappan, P., Renganathan, S., Al-Ghamdi, S., Alsaidan, M., Abdelaziz, M. A., Peer Mohideen, A., Shahid, M., ve Ramesh, T. (2022). In silico identification of potential inhibitors against main protease of SARS-CoV-2 6LU7 from *Andrographis paniculata* via molecular docking, binding energy calculations and molecular dynamics simulation studies. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(1), 18–29. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.10.060>
- Vöhringer, H. S., Sanderson, T., Sinnott, M., De Maio, N., Nguyen, T., Goater, R., Schwach, F., Harrison, I., Hellewell, J., Ariani, C. V., Gonçalves, S., Jackson, D. K., Johnston, I., Jung, A. W., Saint, C., Sillitoe, J., Suciu, M., Goldman, N., Panovska-Griffiths, J., ... Gerstung, M. (2021). Genomic reconstruction of the SARS-CoV-2 epidemic in England. *Nature*, 600(7889), 506–511. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04069-y>
- Wagner, J. G. (1961). Biopharmaceutics: Absorption Aspects. In *JOURNAL OF Pharmaceutical Sciences* (Vol. 50, Issue 5).
- Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., ve Veasler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281–292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- Wang, J., Wang, W., Kollman, P. A., ve Case, D. A. (2006). Automatic atom type and bond type perception in molecular mechanical calculations. *Journal of Molecular*

- Graphics and Modelling*, 25(2), 247–260.
<https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2005.12.005>
- Wang, J., Wolf, R. M., Caldwell, J. W., Kollman, P. A., ve Case, D. A. (2004). Development and testing of a general Amber force field. *Journal of Computational Chemistry*, 25(9), 1157–1174. <https://doi.org/10.1002/jcc.20035>
- Wang, L., Wu, Y., Deng, Y., Kim, B., Pierce, L., Krilov, G., Lupyan, D., Robinson, S., Dahlgren, M. K., Greenwood, J., Romero, D. L., Masse, C., Knight, J. L., Steinbrecher, T., Beuming, T., Damm, W., Harder, E., Sherman, W., Brewer, M., Abel, R. (2015). Accurate and reliable prediction of relative ligand binding potency in prospective drug discovery by way of a modern free-energy calculation protocol and force field. *Journal of the American Chemical Society*, 137(7), 2695–2703. <https://doi.org/10.1021/ja512751q>
- Wang, Q., Zhang, Y., Wu, L., Niu, S., Song, C., Zhang, Z., Lu, G., Qiao, C., Hu, Y., Yuen, K. Y., Wang, Q., Zhou, H., Yan, J., ve Qi, J. (2020). Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*, 181(4), 894-904.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>
- Wang, Y., Anirudhan, V., Du, R., Cui, Q., ve Rong, L. (2021). RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2 as a therapeutic target. In *Journal of Medical Virology* (Vol. 93, Issue 1, pp. 300–310). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jmv.26264>
- Wang, Y., Xu, B., Ma, S., Wang, H., Shang, L., Zhu, C., ve Ye, S. (2022). Discovery of SARS-CoV-2 3CLPro Peptidomimetic Inhibitors through the Catalytic Dyad Histidine-Specific Protein–Ligand Interactions. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(4). <https://doi.org/10.3390/ijms23042392>
- Watanabe, Y., Allen, J. D., Wrapp, D., McLellan, J. S., ve Crispin, M. (n.d.). *Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike*. <https://www.science.org>
- Waterhouse, A., Bertoni, M., Bienert, S., Studer, G., Tauriello, G., Gumienny, R., Heer, F. T., De Beer, T. A. P., Rempfer, C., Bordoli, L., Lepore, R., ve Schwede, T. (2018). SWISS-MODEL: Homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic Acids Research*, 46(W1), W296–W303. <https://doi.org/10.1093/nar/gky427>

- Webb, B., ve Sali, A. (2016). Comparative protein structure modeling using MODELLER. *Current Protocols in Bioinformatics*, 2016, 5.6.1-5.6.37. <https://doi.org/10.1002/cpbi.3>
- Weiss, S. R., ve Leibowitz, J. L. (2011). Coronavirus pathogenesis. In *Advances in Virus Research* (Vol. 81, pp. 85–164). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2>
- Weissenhorn, W., Dessen, A., Calder, L. J., Harrison, S. C., Skehel, J. J., ve Wiley, D. C. (1999). Structural basis for membrane fusion by enveloped viruses. *Molecular Membrane Biology*, 16(1), 3–9. <https://doi.org/10.1080/096876899294706>
- Wenlock, M. C., Austin, R. P., Barton, P., Davis, A. M., ve Leeson, P. D. (2003). A comparison of physiochemical property profiles of development and marketed oral drugs. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46(7), 1250–1256. <https://doi.org/10.1021/jm021053p>
- Wolber, G., ve Langer, T. (2005). LigandScout: 3-D pharmacophores derived from protein-bound ligands and their use as virtual screening filters. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 45(1), 160–169. <https://doi.org/10.1021/ci049885e>
- Woo, P. C. Y., Huang, Y., Lau, S. K. P., ve Yuen, K. Y. (2010). Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. In *Viruses* (Vol. 2, Issue 8, pp. 1805–1820). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/v2081803>
- Woo, P. C. Y., Lau, S. K. P., Lam, C. S. F., Lau, C. C. Y., Tsang, A. K. L., Lau, J. H. N., Bai, R., Teng, J. L. L., Tsang, C. C. C., Wang, M., Zheng, B.-J., Chan, K.-H., ve Yuen, K.-Y. (2012). Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. *Journal of Virology*, 86(7), 3995–4008. <https://doi.org/10.1128/jvi.06540-11>
- Woods, R. J., ve Tessier, M. B. (2010). Computational glycoscience: characterizing the spatial and temporal properties of glycans and glycan-protein complexes. In *Current Opinion in Structural Biology* (Vol. 20, Issue 5, pp. 575–583). <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2010.07.005>

- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C.-L., Abiona, O., Graham, B. S., ve McLellan, J. S. (2019). *Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation*. <https://www.science.org>
- Wu, C., Liu, Y., Yang, Y., Zhang, P., Zhong, W., Wang, Y., Wang, Q., Xu, Y., Li, M., Li, X., Zheng, M., Chen, L., ve Li, H. (2020). Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(5), 766–788. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>
- Xia, S., Zhu, Y., Liu, M., Lan, Q., Xu, W., Wu, Y., Ying, T., Liu, S., Shi, Z., Jiang, S., ve Lu, L. (2020). Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. In *Cellular and Molecular Immunology* (Vol. 17, Issue 7, pp. 765–767). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0374-2>
- Xia, Z., Sacco, M., Hu, Y., Ma, C., Meng, X., Zhang, F., Szeto, T., Xiang, Y., Chen, Y., ve Wang, J. (2021). Rational Design of Hybrid SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors Guided by the Superimposed Cocrystal Structures with the Peptidomimetic Inhibitors GC-376, Telaprevir, and Boceprevir. *ACS Pharmacology and Translational Science*, 4(4), 1408–1421. <https://doi.org/10.1021/acspsci.1c00099>
- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., ve Zhou, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. In *Science* (Vol. 367). <https://www.science.org>
- Yin, W., Mao, C., Luan, X., Shen, D.-D., Shen, Q., Su, H., Wang, X., Zhou, F., Zhao, W., Gao, M., Chang, S., Xie, Y.-C., Tian, G., Jiang, H.-W., Tao, S.-C., Shen, J., Jiang, Y., Jiang, H., Xu, Y., ... Xu, H. E. (n.d.). *Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir*. <https://www.science.org>
- Zagórska, A., Czopek, A., Fryc, M., ve Jończyk, J. (2024). Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro) as Anti-Coronavirus Agents. In *Biomolecules* (Vol. 14, Issue 7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/biom14070797>
- Zgarbová, M., Otyepka, M., Šponer, J., Mládek, A., Banáš, P., Cheatham, T. E., ve Jurečka, P. (2011). Refinement of the Cornell vd. Nucleic acids force field based

- on reference quantum chemical calculations of glycosidic torsion profiles. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 7(9), 2886–2902. <https://doi.org/10.1021/ct200162x>
- Zhang, L., Lin, D., Sun, X., Curth, U., Drosten, C., Sauerhering, L., Becker, S., Rox, K., ve Hilgenfeld, R. (2020). *Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors*. <https://www.science.org>
- Zhang, Y., ve Skolnick, J. (2005). The protein structure prediction problem could be solved using the current PDB library. In *PNAS* (Vol. 102). www.pnas.org [doi10.1073/pnas.0407152101](https://doi.org/10.1073/pnas.0407152101)
- Zhang, Y. Z., ve Holmes, E. C. (2020). A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. In *Cell* (Vol. 181, Issue 2, pp. 223–227). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.035>
- Zhengenan Shen, K. R. L. C. D. K. H. L. Y. K. Y. L. S. A. F. H. O. D. L. R. G. R. J. T. R. X. (2022). Design of SARS-CoV-2 PLpro inhibitors for COVID-19 antiviral therapy leveraging binding cooperativity. *J Med Chem*, , 65, 2940–2955.
- Zhou, L., Liu, Y., Zhang, W., Wei, P., Huang, C., Pei, J., Yuan, Y., ve Lai, L. (2006). Isatin compounds as noncovalent SARS coronavirus 3C-like protease inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(12), 3440–3443. <https://doi.org/10.1021/jm0602357>
- Zhou, P., Yang, X. Lou, Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. Di, Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., ... Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zhou, Z., Liu, T., Zhang, J., Zhan, P., ve Liu, X. (2018). Influenza A virus polymerase: an attractive target for next-generation anti-influenza therapeutics. In *Drug Discovery Today* (Vol. 23, Issue 3, pp. 503–518). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.01.028>
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., ve Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China,

2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>

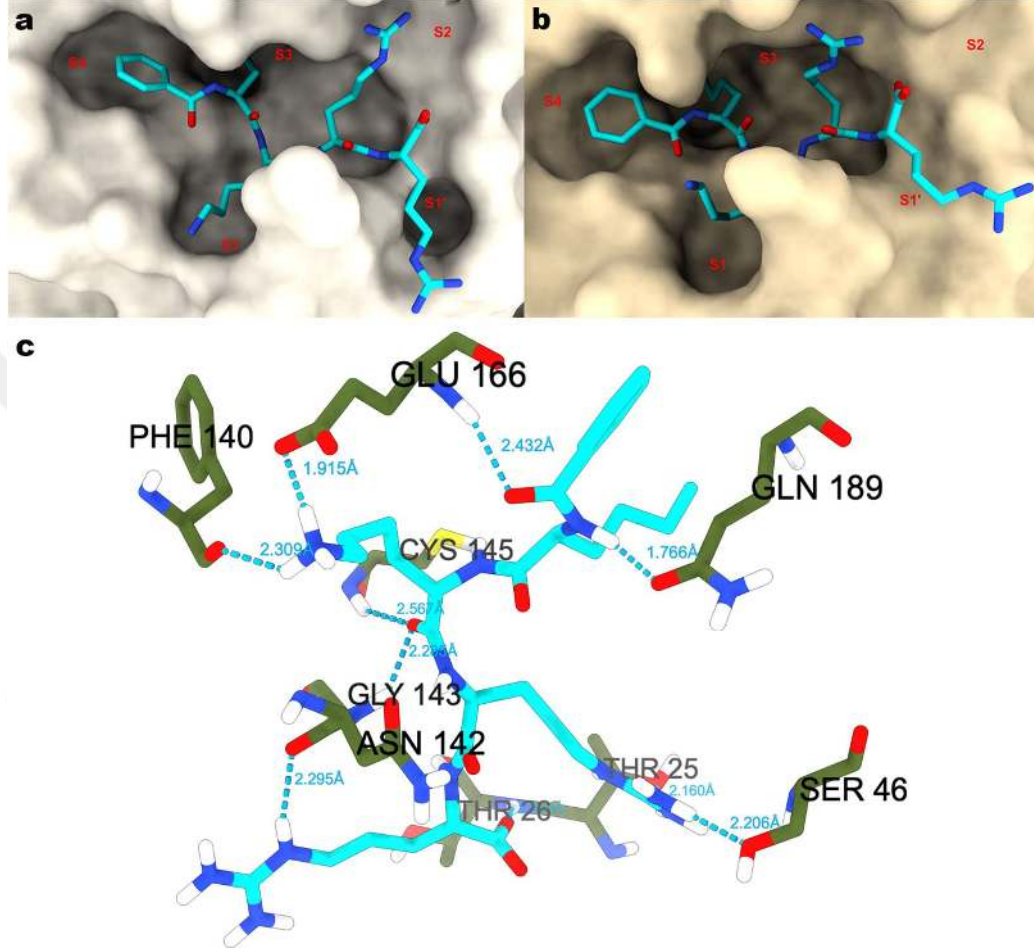
Ziebuhr, J., Snijder, E. J., ve Gorbalenya, A. E. (2000). Printed in Great Britain Virus-encoded proteinases and proteolytic processing in the Nidovirales. In *Journal of General Virology* (Vol. 81).



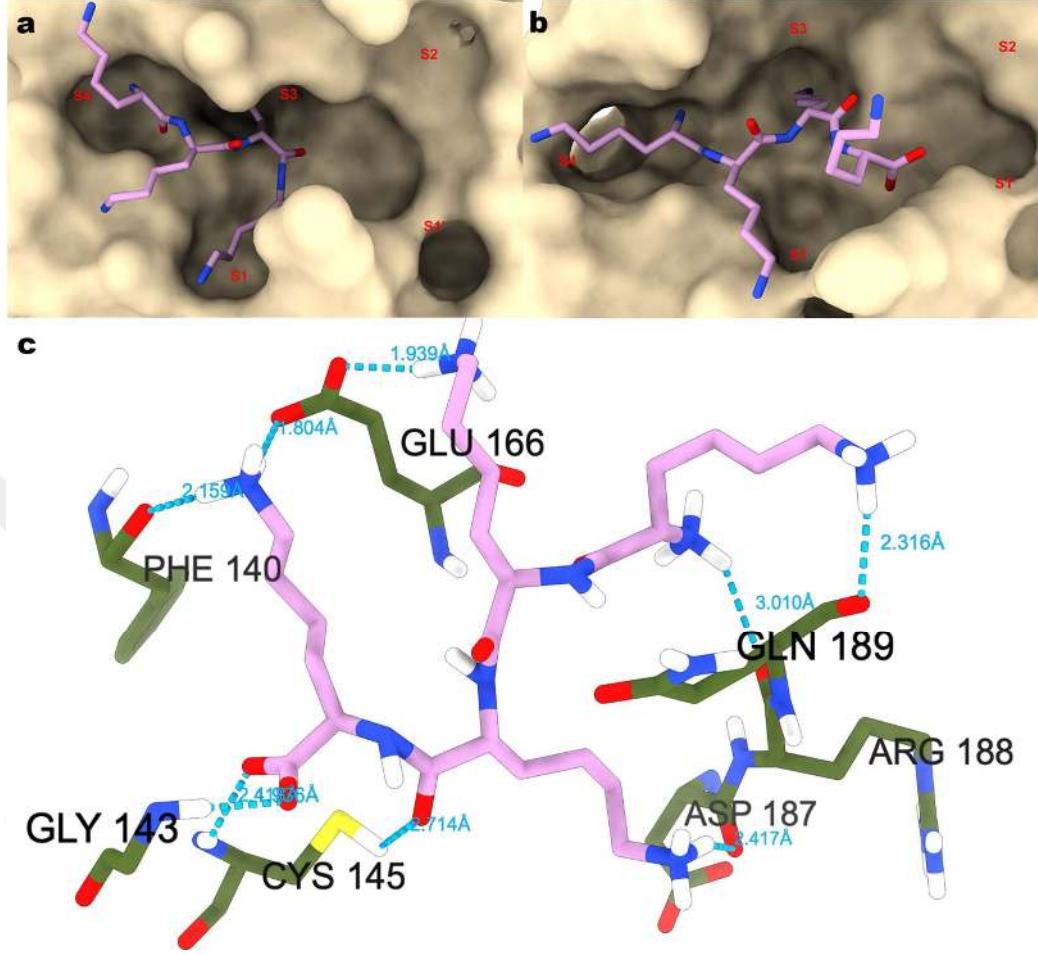
EKLER

EKLER

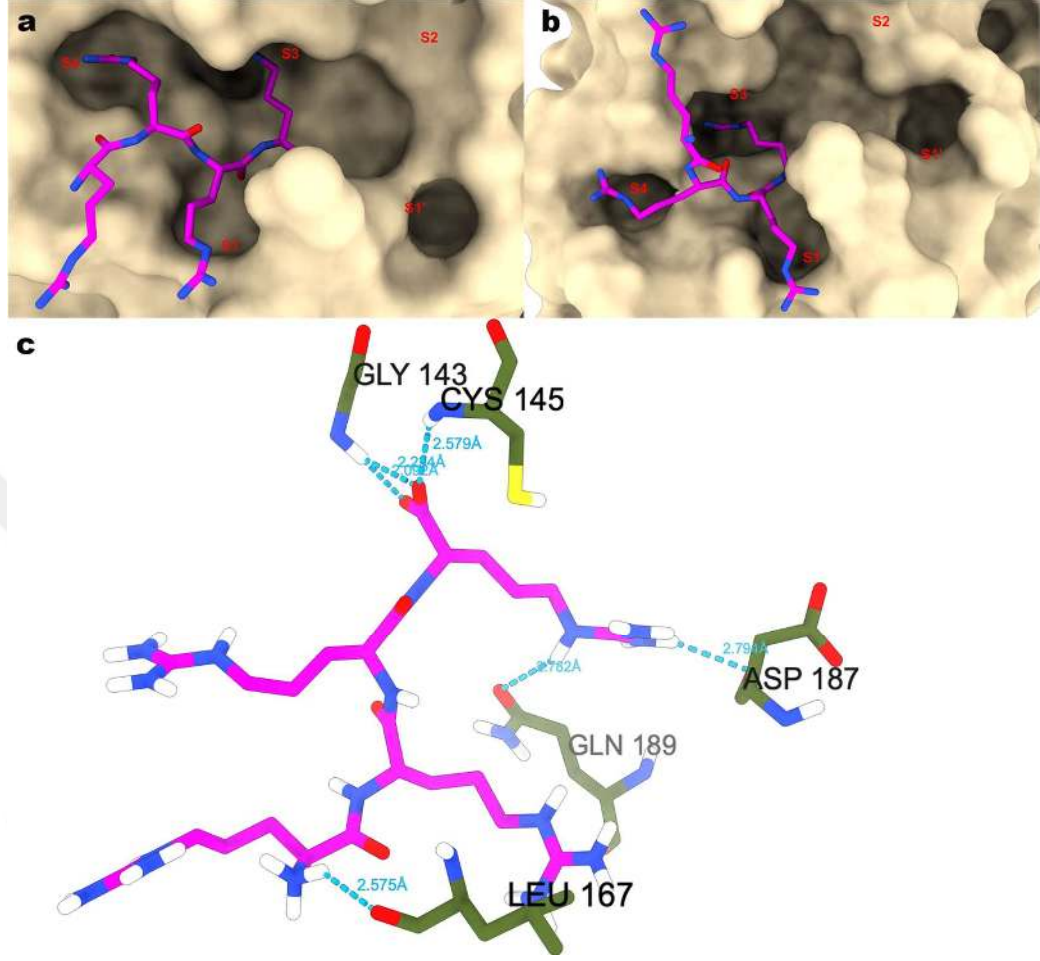
Ek 1: 3CLpro 3-Hit004-009 Moleküler Yerleştirme çalışmaları sonucu elde edilen amino asit etkileşimleri



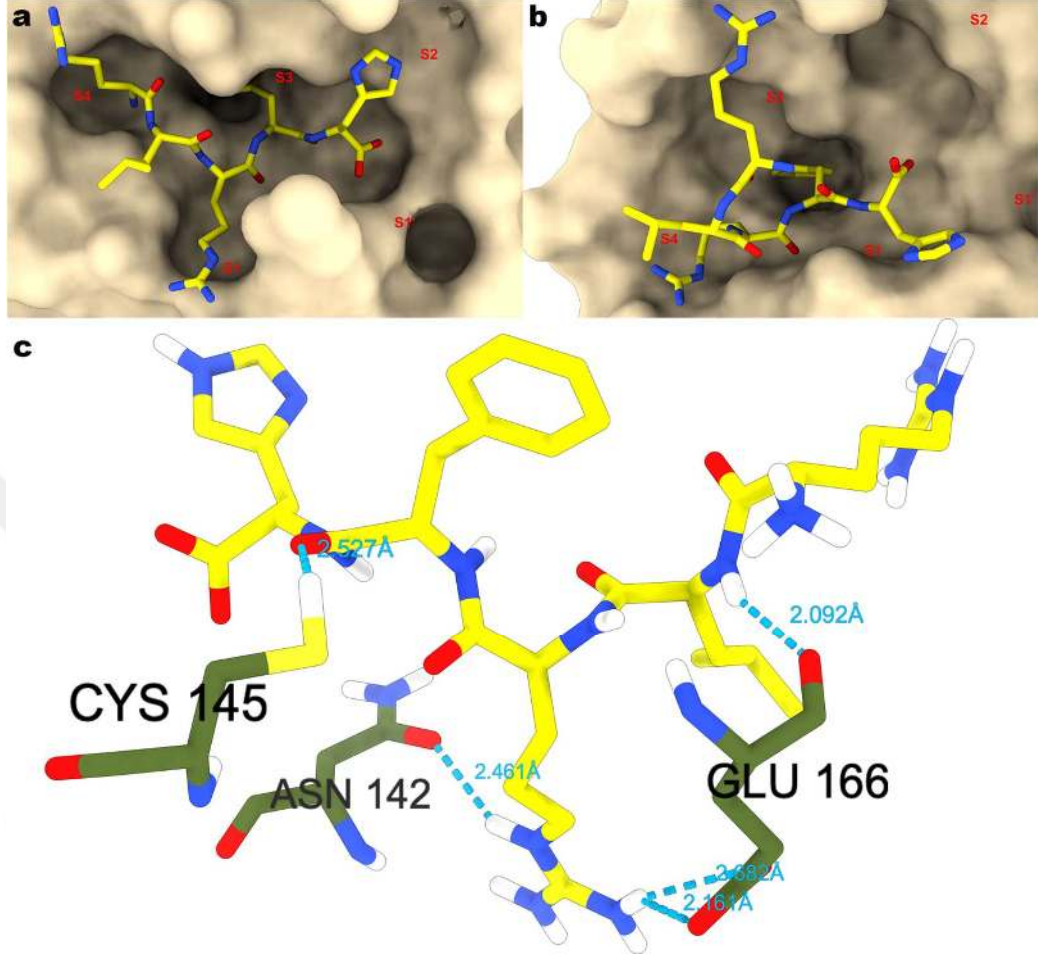
Şekil S1 (a) 3-Hit004 ligandının 3CLpro enziminin bağlanma bölgesindeki bağlanma deseni. Ligandın karbon atomları turkuaz renk ile, amino asitlerin karbon atomları ise zeytin (olive) rengiyle gösterilmiştir. (b) En düşük potansiyel enerjiye sahip yapıya karşılık gelen, MD simülasyonu yörüngelerinden alınan bir anlık görüntü. (c) Moleküler bağlanma çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu hidrojen bağlarının 3D temsili



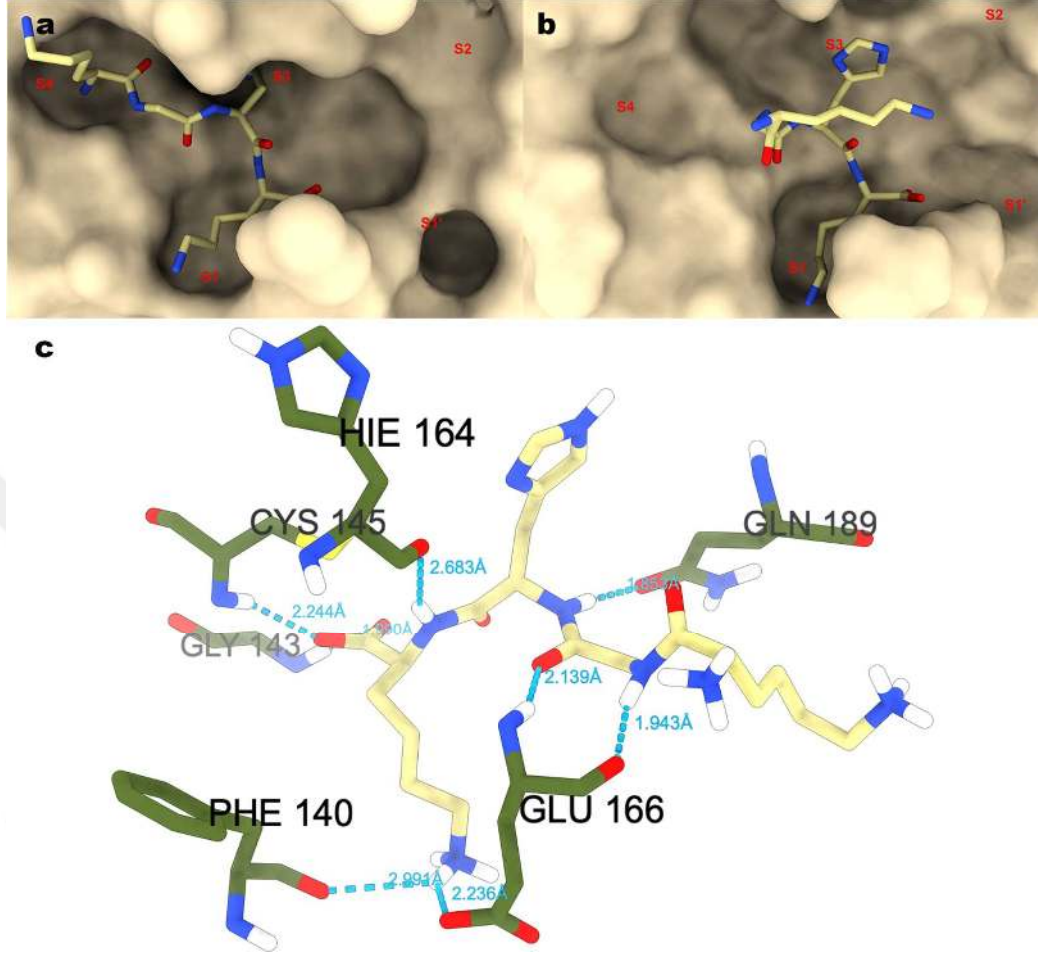
Şekil S2. (a) 3-Hit004 ligandının 3CLpro enziminin bağlanma bölgesindeki bağlanma deseni. Ligandın karbon atomları açık pembe renk ile, amino asitlerin karbon atomları ise zeytin (olive) rengiyle gösterilmiştir. (b) En düşük potansiyel enerjiye sahip yapıya karşılık gelen, MD simülasyonu yörüngelerinden alınan bir anlık görüntü. (c) Moleküler bağlanma çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu hidrojen bağlarının 3D temsili



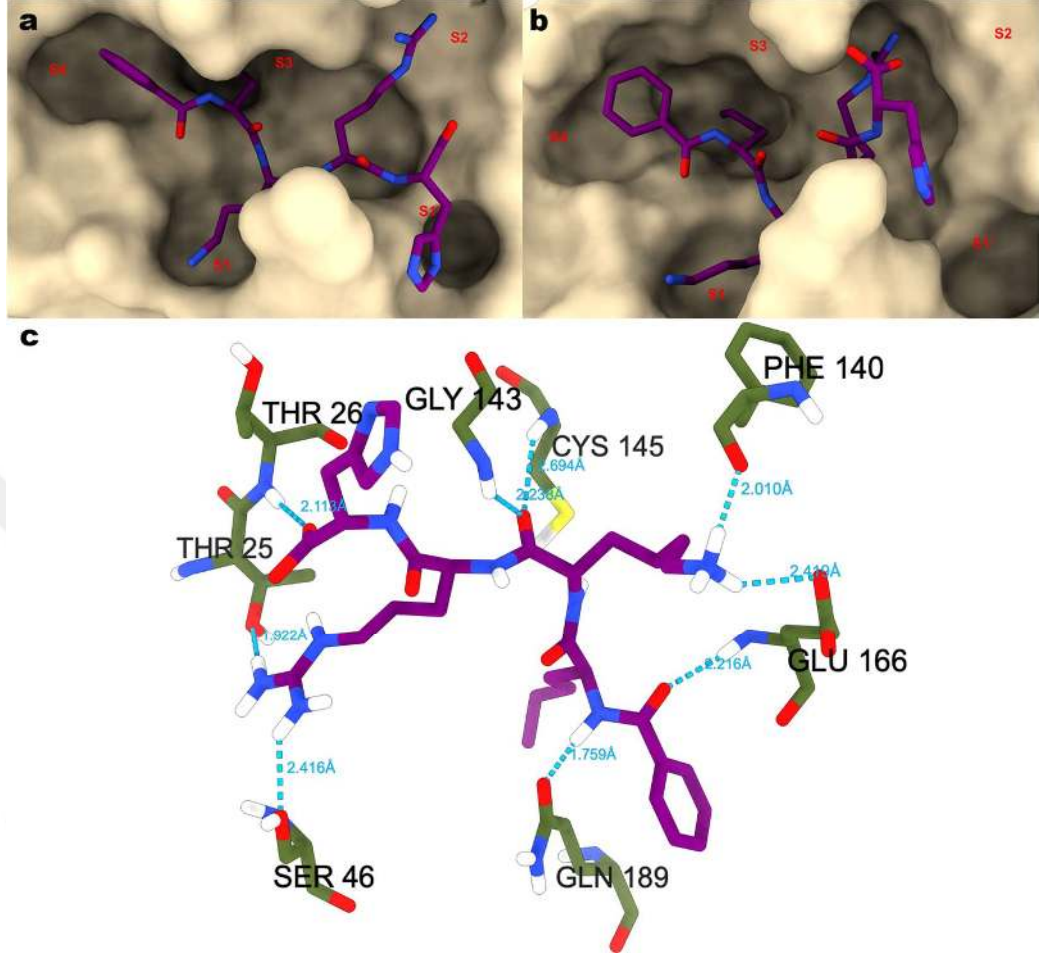
Şekil S3. (a) 3-Hit006 ligandının 3CLpro enziminin bağlanma bölgesindeki bağlanma deseni. Ligandın karbon atomları pembe renk ile, amino asitlerin karbon atomları ise zeytin (olive) rengiyle gösterilmiştir. (b) En düşük potansiyel enerjiye sahip yapıya karşılık gelen, MD simülasyonu yörüngelerinden alınan bir anlık görüntü. (c) Moleküler bağlanma çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu hidrojen bağlarının 3D temsili



Şekil S4 (a) 3-Hit007 ligandının 3CLpro enziminin bağlanma bölgesindeki bağlanma deseni. Ligandın karbon atomları sarı renk ile, amino asitlerin karbon atomları ise zeytin (olive) rengiyle gösterilmiştir. (b) En düşük potansiyel enerjiye sahip yapıya karşılık gelen, MD simülasyonu yörüngelerinden alınan bir anlık görüntü. (c) Moleküler bağlanma çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu hidrojen bağlarının 3D temsili



Şekil S5. (a) 3-Hit008 ligandının 3CLpro enziminin bağlanma bölgesindeki bağlanma deseni. Ligandın karbon atomları krem renk ile, amino asitlerin karbon atomları ise zeytin (olive) rengiyle gösterilmiştir. (b) En düşük potansiyel enerjiye sahip yapıya karşılık gelen, MD simülasyonu yörüngelerinden alınan bir anlık görüntü. (c) Moleküler bağlanma çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu hidrojen bağlarının 3D temsili



Şekil S6. (a) 3-Hit009 ligandının 3CLpro enziminin bağlanma bölgesindeki bağlanma deseni. Ligandın karbon atomları mor renk ile, amino asitlerin karbon atomları ise zeytin (olive) rengiyle gösterilmiştir. (b) En düşük potansiyel enerjiye sahip yapıya karşılık gelen, MD simülasyonu yörüngelerinden alınan bir anlık görüntü. (c) Moleküler bağlanma çalışmaları sonucunda enzimin bağlanma bölgesinde ligandın oluşturduğu hidrojen bağlarının 3D temsili

Ek 2: Hedef proteinler için belirlenen en iyi bağlanma skoruna (kcal/mol) sahip ilk 100 bileşiğin ZINC15 ID'leri

Tablo S1 3-CLpro enziminin bağlanma bölgesinde en iyi bağlanma skoruna (kcal/mol) sahip ilk 100 bileşiğin ZINC15 ID'leri ve sıralanmış bağlanma skorları.

ZINC15 Yapı No	Yerletirme Skoru	ZINC15 Yapı No	Yerletirme Skoru	ZINC15 Yapı No	Yerletirme Skoru	ZINC15 Yapı No	Yerletirme Skoru
ZINC000004556787	-98.06	ZINC000095597098	-90.71	ZINC000095608686	-88.10	ZINC000218624283	-86.68
ZINC000028564923	-96.65	ZINC000004546530	-90.68	ZINC000095595983	-88.07	ZINC000299857312	-86.61
ZINC000257373231	-96.54	ZINC000150352905	-90.66	ZINC000255985130	-88.05	ZINC000214701201	-86.47
ZINC000071788355	-96.43	ZINC000095579747	-90.56	ZINC000072133987	-87.99	ZINC000027411208	-86.34
ZINC000049898510	-96.38	ZINC000039830433	-90.50	ZINC000095593370	-87.91	ZINC000027415179	-86.31
ZINC000257373232	-95.27	ZINC000003934756	-90.48	ZINC000255985132	-87.86	ZINC000040933791	-86.28
ZINC000306120574	-94.36	ZINC000095536894	-90.23	ZINC000085589305	-87.85	ZINC000029339862	-86.23
ZINC000306120575	-94.36	ZINC000071788336	-90.18	ZINC000043080639	-87.82	ZINC000098052691	-86.20
ZINC000113569616	-94.36	ZINC000027879901	-90.06	ZINC000230024482	-87.79	ZINC000004095754	-86.02
ZINC000097972797	-93.95	ZINC000299835166	-89.78	ZINC000049833238	-87.67	ZINC000028015209	-85.94
ZINC000015722196	-93.89	ZINC000003934756	-89.49	ZINC000095613565	-87.63	ZINC000095594612	-85.91
ZINC000044281831	-93.88	ZINC000015721940	-89.41	ZINC000644163869	-87.40	ZINC000085589584	-85.87
ZINC000205328855	-93.58	ZINC000096904239	-89.21	ZINC000085479358	-87.34	ZINC000072170332	-85.83
ZINC001560408834	-92.79	ZINC000255985131	-89.14	ZINC000003934111	-87.32	ZINC000097972783	-85.82
ZINC000071788357	-92.63	ZINC000150367787	-89.13	ZINC000196073417	-87.29	ZINC000095607693	-85.77
ZINC000028564921	-92.29	ZINC000049680160	-88.82	ZINC000100138385	-87.27	ZINC000255985133	-85.75
ZINC000026848403	-92.26	ZINC001560408833	-88.77	ZINC000013606590	-87.26	ZINC000299857314	-85.66
ZINC000060183848	-92.19	ZINC000029220322	-88.76	ZINC000049867557	-87.22	ZINC000096902692	-85.66
ZINC000036411911	-92.13	ZINC000474609009	-88.69	ZINC000255996721	-87.21	ZINC000003934112	-85.63
ZINC000150487613	-92.11	ZINC000026718702	-88.65	ZINC000027519591	-87.20	ZINC000029398587	-85.57
ZINC000042805027	-91.85	ZINC000085545339	-88.51	ZINC000049878687	-87.11	ZINC000084731757	-85.45
ZINC000653751526	-91.32	ZINC000085427263	-88.35	ZINC000026733395	-87.04	ZINC000095593945	-85.45
ZINC000034013715	-91.24	ZINC000026839338	-88.28	ZINC000034211768	-87.02	ZINC000042803139	-85.41
ZINC000049678570	-91.24	ZINC000085603325	-88.16	ZINC000263583615	-86.86	ZINC000214701250	-85.38
ZINC000095543941	-91.06	ZINC000029338399	-88.11	ZINC000095611264	-86.69	ZINC000257354877	-85.25

Tablo S2. Rdrp enziminin bağlanma bölgesinde en iyi bağlanma skoruna (kcal/mol) sahip ilk 100 bileşiğin ZINC15 ID'leri ve sıralanmış bağlanma skorları.

ZINC15 Yapı No	Yerletirme Skoru	ZINC15 Yapı No	Yerletirme Skoru	ZINC15 Yapı No	Yerletirme Skoru	ZINC15 Yapı No	Yerletirme Skoru
ZINC000169730935	-140.15	ZINC000257373204	-118.04	ZINC000096014539	-115.70	ZINC000071789406	-113.68
ZINC000585176334	-133.72	ZINC000644163990	-118.03	ZINC000008551264	-115.52	ZINC000254520769	-113.54
ZINC000008551748	-130.46	ZINC000254746709	-117.77	ZINC000085552051	-115.42	ZINC000008551116	-113.52
ZINC001570006808	-124.10	ZINC000008551219	-117.71	ZINC000230034399	-115.42	ZINC000230025092	-113.50
ZINC000085589584	-123.68	ZINC000255996721	-117.46	ZINC000008551119	-115.00	ZINC000195796732	-113.44
ZINC000096077650	-123.50	ZINC000256006278	-117.40	ZINC000008551192	-114.98	ZINC000096014556	-113.28
ZINC000256015651	-123.47	ZINC000257345326	-117.36	ZINC000096077748	-114.86	ZINC000150472323	-113.27
ZINC000257355179	-122.69	ZINC000008216371	-117.32	ZINC000197336883	-114.85	ZINC000100016213	-113.20
ZINC000096014967	-122.53	ZINC000169724120	-117.26	ZINC000104834461	-114.72	ZINC000254764724	-113.07
ZINC000085966119	-122.00	ZINC000195811080	-117.26	ZINC000008551265	-114.62	ZINC000008551587	-112.97
ZINC000169730863	-121.69	ZINC001529045106	-117.24	ZINC000008551126	-114.58	ZINC000008551493	-112.96
ZINC000257355178	-121.01	ZINC000085574386	-117.16	ZINC000196105913	-114.56	ZINC000301054352	-112.83
ZINC000085552707	-120.99	ZINC000103654441	-116.98	ZINC000083923877	-114.50	ZINC000038989354	-112.75
ZINC000008216095	-120.84	ZINC000255989081	-116.97	ZINC000195755559	-114.42	ZINC000104834464	-112.73
ZINC000256006281	-120.79	ZINC000255982931	-116.82	ZINC001529045107	-111.99	ZINC001529045138	-112.64
ZINC000255996718	-120.51	ZINC000008551120	-116.73	ZINC000245219533	-114.29	ZINC000076945767	-112.58
ZINC000008215541	-120.13	ZINC000257355044	-116.71	ZINC000255996720	-114.18	ZINC000169289809	-112.50
ZINC000094303210	-119.62	ZINC000096014521	-116.61	ZINC000096068397	-114.18	ZINC000169715578	-112.50
ZINC000096014541	-119.52	ZINC000256015652	-116.38	ZINC000230024280	-114.16	ZINC000238791512	-112.36
ZINC000150487617	-119.47	ZINC000096085226	-116.16	ZINC000096077646	-114.10	ZINC000003983941	-112.24
ZINC000257373203	-118.95	ZINC000230026395	-116.16	ZINC000008551494	-113.88	ZINC000253761464	-112.16
ZINC000096077647	-118.88	ZINC000257355180	-116.07	ZINC000169730835	-113.87	ZINC000008551112	-112.14
ZINC000255961900	-118.82	ZINC000085480044	-116.03	ZINC000644164300	-113.76	ZINC000301054351	-112.12
ZINC000299817369	-118.42	ZINC000008551337	-115.84	ZINC000008551209	-113.73	ZINC000008551257	-111.99
ZINC000008551445	-118.33	ZINC000008551256	-115.80	ZINC000257373202	-113.72	ZINC001529045107	-111.99

Tablo S3. PLpro enziminin bağlanma bölgesinde en iyi bağlanma skoruna (kcal/mol) sahip ilk 100 bileşiğin ZINC15 ID'leri ve sıralanmış bağlanma skorları.

ZINC15 Yapı No	Yerletirme Skoru	ZINC15 Yapı No	Yerletirme Skoru	ZINC15 Yapı No	Yerletirme Skoru	ZINC15 Yapı No	Yerletirme Skoru
ZINC000245190521	-99.76	ZINC000085545339	-77.14	ZINC000096077650	-75.44	ZINC000008551112	-74.63
ZINC000002293558	-96.16	ZINC000005545951	-77.08	ZINC001220515000	-75.41	ZINC000150370606	-74.62
ZINC000002039213	-93.56	ZINC000169730938	-77.00	ZINC000169730938	-75.40	ZINC000008551748	-74.59
ZINC000008217540	-87.06	ZINC000084636060	-76.90	ZINC000008216706	-75.37	ZINC000150385461	-74.58
ZINC000255997925	-84.59	ZINC000042805027	-76.72	ZINC000096014521	-75.29	ZINC000096085195	-74.55
ZINC000473243891	-83.26	ZINC000230494147	-76.58	ZINC000008551116	-75.25	ZINC000096085195	-74.55
ZINC000049777012	-83.19	ZINC000205748431	-76.45	ZINC000150457778	-75.24	ZINC000096085195	-74.55
ZINC000096905512	-82.42	ZINC000027211857	-76.41	ZINC000257373203	-75.22	ZINC000255996721	-74.52
ZINC000169730837	-82.34	ZINC000095857547	-76.35	ZINC000027850788	-75.19	ZINC000008215541	-74.50
ZINC000079209852	-81.70	ZINC000195448510	-76.16	ZINC000008216095	-75.18	ZINC000008215541	-74.50
ZINC000257373204	-81.57	ZINC000084619905	-76.13	ZINC000008551119	-75.13	ZINC000002018453	-74.46
ZINC000001608048	-79.25	ZINC000096308787	-76.13	ZINC000301320195	-75.10	ZINC000008551192	-74.45
ZINC000003934756	-79.23	ZINC000001530020	-75.94	ZINC000195448510	-75.08	ZINC001220567611	-74.44
ZINC000008551493	-78.86	ZINC000072266997	-75.94	ZINC000096014521	-75.05	ZINC001218644523	-74.42
ZINC000521825127	-78.40	ZINC000301054928	-75.94	ZINC000257355180	-75.03	ZINC000095596591	-74.42
ZINC000100138385	-77.81	ZINC000008551760	-75.73	ZINC000644163951	-74.98	ZINC000161370121	-74.38
ZINC000195755742	-77.75	ZINC000096014556	-75.62	ZINC000169331553	-74.95	ZINC000003869960	-74.35
ZINC000085589584	-77.72	ZINC000096014541	-75.58	ZINC000096905512	-74.95	ZINC000195755742	-74.34
ZINC000150651709	-77.69	ZINC000029401954	-75.56	ZINC000096014516	-74.88	ZINC000013763966	-74.32
ZINC000098052570	-77.53	ZINC000079209851	-75.54	ZINC000096077635	-74.86	ZINC000049777012	-74.26
ZINC000644163974	-77.47	ZINC000103225171	-75.52	ZINC000026187176	-74.75	ZINC001248546446	-74.24
ZINC000162723551	-77.45	ZINC000096014516	-75.51	ZINC000096014538	-74.71	ZINC000575399764	-74.23
ZINC000026404415	-77.40	ZINC000008215541	-75.45	ZINC000027850796	-74.69	ZINC000644163952	-74.23
ZINC000098052511	-77.28	ZINC000096014522	-75.45	ZINC000195755559	-74.67	ZINC000008551120	-74.16
ZINC000027524397	-77.14	ZINC000245190521	-75.44	ZINC000196105913	-74.64	ZINC000026404415	-74.15

Tablo S4. Spike Protein bağlanma bölgesinde en iyi bağlanma skoruna (kcal/mol) sahip ilk 100 bileşiğin ZINC15 ID'leri ve sıralanmış bağlanma skorları.

ZINC15 Yapı No	Yerletirme Skoru	ZINC15 Yapı No	Yerletirme Skoru	ZINC15 Yapı No	Yerletirme Skoru	ZINC15 Yapı No	Yerletirme Skoru
ZINC000072266997	-85.05	ZINC000095545677	-75.13	ZINC000095545390	-72.11	ZINC000653779551	-70.39
ZINC000028814952	-84.32	ZINC000049775794	-74.90	ZINC000095546282	-72.06	ZINC000095610523	-70.33
ZINC000027850796	-83.07	ZINC000095545677	-74.86	ZINC000095608797	-72.06	ZINC000096905512	-70.30
ZINC000096938342	-82.73	ZINC000096937964	-74.84	ZINC000226098254	-72.02	ZINC000256009045	-70.25
ZINC000028814954	-82.67	ZINC000653795266	-74.72	ZINC000095545678	-71.87	ZINC000095540091	-70.14
ZINC000095594836	-82.41	ZINC000150372228	-74.60	ZINC000095545677	-71.82	ZINC000095610522	-70.06
ZINC000095596373	-79.12	ZINC000521825129	-74.31	ZINC000226098254	-71.74	ZINC000095596373	-70.03
ZINC000096937961	-78.31	ZINC000474608458	-74.30	ZINC000049590083	-71.70	ZINC000653885926	-69.89
ZINC000095536749	-77.77	ZINC000095539438	-74.24	ZINC000095591374	-71.70	ZINC000653858599	-69.78
ZINC000521825126	-77.76	ZINC000226098254	-74.21	ZINC000256009046	-71.37	ZINC000150381723	-69.74
ZINC000096937966	-77.70	ZINC000049605281	-74.19	ZINC000096937963	-71.33	ZINC000064527498	-69.62
ZINC000473243891	-77.45	ZINC000029216346	-73.91	ZINC000027850803	-71.33	ZINC000058581753	-69.61
ZINC000064527497	-77.11	ZINC000096937958	-73.76	ZINC000095591374	-71.27	ZINC000653885925	-69.48
ZINC000049775794	-77.01	ZINC000095545390	-73.65	ZINC000029401954	-71.13	ZINC000013763966	-69.46
ZINC000028814948	-76.85	ZINC000521825128	-73.61	ZINC000095539867	-71.10	ZINC000252394533	-69.37
ZINC000150372228	-76.82	ZINC000096937967	-73.57	ZINC000095606706	-71.07	ZINC000029223593	-69.29
ZINC000095545390	-76.63	ZINC000150381722	-73.29	ZINC000049898731	-71.05	ZINC000299837918	-69.27
ZINC000095594836	-76.32	ZINC000013864374	-73.29	ZINC000095615352	-71.05	ZINC000096905512	-69.22
ZINC000027850788	-76.19	ZINC000150372228	-72.99	ZINC000095545678	-71.04	ZINC000103297970	-69.22
ZINC000150381721	-75.99	ZINC000103225171	-72.82	ZINC000150597577	-71.02	ZINC000028370587	-69.20
ZINC000095540715	-75.75	ZINC000257355019	-72.68	ZINC000029400900	-70.94	ZINC000029395934	-69.10
ZINC000028814950	-75.69	ZINC000095554368	-72.64	ZINC000096937968	-70.71	ZINC000169321160	-69.09
ZINC000226098269	-75.63	ZINC000473109499	-72.58	ZINC000150381550	-70.67	ZINC000029400491	-69.00
ZINC000064527498	-75.48	ZINC000653794126	-72.53	ZINC000226098269	-70.66	ZINC000653885924	-68.97
ZINC000226098269	-75.42	ZINC000103225171	-72.43	ZINC000150381552	-70.44	ZINC000103297970	-68.96

Ek 3: Ligand-kalıntı atomlarının etkileşme mesafeleri ve etkileşim türleri

Tablo S5.1 3CLpro için etkileşen ligand-kalıntı atomlarının etkileşme mesafeleri ve etkileşim türleri.

N3			H01		
Kalıntı ve atomlar	Mesade	Etkileşim çeşidi	Kalıntı ve atomlar	Mesade	Etkileşim çeşidi
:GLY143:H - :N3:O5	1.91	Conventional Hydrogen Bond	:H01:H26 - :GLU166:OE1	2.84	Salt Bridge;Attractive Charge
:HIE163:HE2 - :N3:O3	1.58	Conventional Hydrogen Bond	:H01:H32 - :GLU166:OE1	2.70	Salt Bridge;Attractive Charge
:GLU166:H - :N3:O	1.99	Conventional Hydrogen Bond	:H01:H40 - :GLU166:OE2	1.99	Salt Bridge;Attractive Charge
:N3:H - :THR190:O	1.85	Conventional Hydrogen Bond	:HIS41:HE2 - :H01:O5	2.36	Conventional Hydrogen Bond
:N3:H - :GLU166:O	1.86	Conventional Hydrogen Bond	:GLY143:HN - :H01:O6	2.36	Conventional Hydrogen Bond
:N3:H - :GLN189:OE1	2.03	Conventional Hydrogen Bond	:CYS145:HN - :H01:O6	2.41	Conventional Hydrogen Bond
:N3:H25 - :PHE140:O	2.26	Conventional Hydrogen Bond	:CYS145:HG - :H01:O5	2.93	Conventional Hydrogen Bond
:N3:H25 - :GLU166:OE2	2.84	Conventional Hydrogen Bond	:H01:H19 - :GLU166:O	1.92	Conventional Hydrogen Bond
:N3:H26 - :HIE164:O	2.08	Conventional Hydrogen Bond	:H01:H39 - :PHE140:O	2.76	Conventional Hydrogen Bond
:GLY143:HA2 - :N3:O5	3.02	Carbon Hydrogen Bond	:H01:H49 - :H01:O6	2.27	Conventional Hydrogen Bond
:MET165:HA - :N3:O	2.71	Carbon Hydrogen Bond	:H01:C3 - :THR26:O	3.39	Carbon Hydrogen Bond
:HIE172:HD2 - :N3:O3	2.34	Carbon Hydrogen Bond	:H01:C12 - :GLN189:OE1	3.67	Carbon Hydrogen Bond
:GLN189:HA - :N3:O	2.47	Carbon Hydrogen Bond	:H01:C13 - :GLU166:O	3.57	Carbon Hydrogen Bond
:N3:HA - :GLU166:O	2.61	Carbon Hydrogen Bond	:H01:C23 - :LEU167:O	3.20	Carbon Hydrogen Bond
:N3:HA - :GLN189:OE1	2.76	Carbon Hydrogen Bond	:H01:C34 - :GLU166:OE2	3.61	Carbon Hydrogen Bond
:N3:HA - :HIE164:O	2.92	Carbon Hydrogen Bond	:H01:S4 - :HIS41	5.33	Pi-Sulfur
:N3:H24 - :ASN142:OD1	2.82	Carbon Hydrogen Bond	:H01 - :CYS145	4.66	Pi-Alkyl
:MET49 - :N3	4.66	Alkyl	:H01 - :CYS145	4.29	Pi-Alkyl
:N3 - :MET165	4.57	Alkyl			
:N3 - :LEU167	5.46	Alkyl			
:HIE41 - :N3	4.31	Pi-Alkyl			
:N3 - :PRO168	4.85	Pi-Alkyl			
:N3 - :ALA191	4.54	Pi-Alkyl			

Tablo S5.1. 3CLpro için etkileşen ligand-kalıntı atomlarının etkileşme mesafeleri ve etkileşim türleri. (Devamı) .

H02			H03		
Kalıntı ve atomlar	Mesade	Etkileşim çeşidi	Kalıntı ve atomlar	Mesade	Etkileşim çeşidi
:H02:N41 - :GLU166:OE2	3.15	Attractive Charge	:H03:H10 - :GLU166:OE1	2.26	Salt Bridge;Attractive Charge
:GLY143:H - :H02:O47	2.00	Conventional Hydrogen Bond	:H03:H11 - :GLU166:OE1	2.59	Salt Bridge;Attractive Charge
:SER144:H - :H02:O46	2.48	Conventional Hydrogen Bond	:H03:H50 - :GLU166:OE2	2.12	Salt Bridge;Attractive Charge

:CYS145:H - :H02:O46	2.26	Conventional Hydrogen Bond	:SER144:H - :H03:O53	2.69	Conventional Hydrogen Bond
:GLU166:H - :H02:O21	2.13	Conventional Hydrogen Bond	:CYS145:H - :H03:O53	2.08	Conventional Hydrogen Bond
:H02:H79 - :GLU166:O	1.93	Conventional Hydrogen Bond	:GLU166:H - :H03:O26	2.21	Conventional Hydrogen Bond
:H02:H82 - :GLN189:OE1	1.91	Conventional Hydrogen Bond	:H03:H22 - :THR190:O	2.66	Conventional Hydrogen Bond
:H02:H87 - :HIE164:O	2.07	Conventional Hydrogen Bond	:H03:H23 - :THR190:O	2.89	Conventional Hydrogen Bond
:H02:H88 - :HIE164:O	2.72	Conventional Hydrogen Bond	:H03:H35 - :MET49:O	2.69	Conventional Hydrogen Bond
:MET165:HA - :H02:O21	2.70	Carbon Hydrogen Bond	:H03:H37 - :ASP187:O	2.22	Conventional Hydrogen Bond
:GLN189:HA - :H02:O17	2.67	Carbon Hydrogen Bond	:H03:H64 - :GLU166:O	2.77	Conventional Hydrogen Bond
:H02:H95 - :PHE140:O	2.57	Carbon Hydrogen Bond	:H03:H73 - :GLN189:OE1	1.97	Conventional Hydrogen Bond
:MET49:SD - :H02	5.36	Pi-Sulfur	:H03:H82 - :HIE164:O	2.68	Conventional Hydrogen Bond
:HIE41 - :H02	3.83	Pi-Pi Stacked	:MET165:HA - :H03:O26	2.68	Carbon Hydrogen Bond
:PRO168 - :H02	4.87	Alkyl	:H03:H16 - :GLN189:OE1	2.62	Carbon Hydrogen Bond
:H02 - :MET165	5.45	Pi-Alkyl	:H03:H29 - :HIE164:O	2.84	Carbon Hydrogen Bond
			:H03:H63 - :PRO168:O	2.48	Carbon Hydrogen Bond
			:H03:H71 - :GLU166:O	2.71	Carbon Hydrogen Bond
			:H03:H72 - :GLU166:O	2.50	Carbon Hydrogen Bond
			:H03:H89 - :PHE140:O	2.34	Carbon Hydrogen Bond

Tablo S5.1. 3CLpro için etkileşen ligand-kalıntı atomlarının etkileşme mesafeleri ve etkileşim türleri. (Devamı) .

H04			H05		
Kalıntı ve atomlar	Mesade	Etkileşim çeşidi	Kalıntı ve atomlar	Mesade	Etkileşim çeşidi
:H04:HZ3 - :GLU166:OE2	1.91	Hydrogen Bond;Electrostatic	:H05:HZ1 - :GLU166:OE1	1.94	Salt Bridge;Attractive Charge
:THR26:HN - :H04:O	2.32	Hydrogen Bond	:H05:HZ3 - :GLU166:OE2	1.80	Salt Bridge;Attractive Charge
:SER144:HN - :H04:O	3.04	Hydrogen Bond	:HIE41:HE2 - :H05:O	2.98	Conventional Hydrogen Bond
:CYS145:HN - :H04:O	2.57	Hydrogen Bond	:GLY143:H - :H05:O	1.94	Conventional Hydrogen Bond
:GLU166:HN - :H04:O1	2.43	Hydrogen Bond	:SER144:H - :H05:OXT	2.47	Conventional Hydrogen Bond
:H04:H - :GLN189:OE1	1.77	Hydrogen Bond	:CYS145:H - :H05:OXT	2.42	Conventional Hydrogen Bond
:H04:HN - :HIE164:O	2.85	Hydrogen Bond	:CYS145:HG - :H05:O	2.71	Conventional Hydrogen Bond
:H04:HZ1 - :PHE140:O	2.31	Hydrogen Bond	:H05:H2 - :ARG188:O	3.01	Conventional Hydrogen Bond
:H04:HH12 - :SER46:OG	2.21	Hydrogen Bond	:H05:H2 - :THR190:O	2.81	Conventional Hydrogen Bond
:H04:HH21 - :THR25:OG1	2.16	Hydrogen Bond	:H05:H3 - :THR190:O	2.71	Conventional Hydrogen Bond
:H04:HE - :ASN142:O	2.30	Hydrogen Bond	:H05:HZ1 - :GLN189:O	2.32	Conventional Hydrogen Bond
:H04:HH11 - :ASN119:OD1	3.04	Hydrogen Bond	:H05:HZ2 - :LEU167:O	2.70	Conventional Hydrogen Bond
:H04:HD1 - :ASN119:OD1	3.06	Hydrogen Bond	:H05:HZ3 - :LEU167:O	2.94	Conventional Hydrogen Bond
:H04:CD - :MET49	3.76	Hydrophobic	:H05:HZ3 - :ASP187:O	2.42	Conventional Hydrogen Bond

:HIE41 - :H04:CD	4.43	Hydrophobic	:H05:HZ1 - :PHE140:O	2.16	Conventional Hydrogen Bond
:HIE163 - :H04	4.71	Hydrophobic	:PRO168 - :H05	5.16	Alkyl
:H04 - :MET165	4.89	Hydrophobic	:H05 - :MET165	5.18	Alkyl
			:HIE41 - :H05	4.54	Pi-Alkyl
			:HIE163 - :H05	5.39	Pi-Alkyl

Tablo S5.1. 3CLpro için etkileşen ligand-kalıntı atomlarının etkileşme mesafeleri ve etkileşim türleri. (Devamı) .

H06			H07		
Kalıntı ve atomlar	Mesade	Etkileşim çeşidi	Kalıntı ve atomlar	Mesade	Etkileşim çeşidi
:H06:H1 - :GLU166:OE1	2.67	Salt Bridge;Attractive Charge	:H07:HH11 - :GLU166:OE2	2.16	Salt Bridge;Attractive Charge
:H06:H3 - :GLU166:OE1	2.23	Salt Bridge;Attractive Charge	:HIE41:HE2 - :H07:O	2.42	Conventional Hydrogen Bond
:H06:NH2 - :GLU166:OE1	4.03	Attractive Charge	:GLY143:H - :H07:O	2.49	Conventional Hydrogen Bond
:H06:NH1 - :GLU166:OE2	4.60	Attractive Charge	:CYS145:HG - :H07:O	2.53	Conventional Hydrogen Bond
:GLY143:H - :H06:OXT	2.09	Conventional Hydrogen Bond	:H07:H1 - :GLU166:O	2.46	Conventional Hydrogen Bond
:SER144:H - :H06:O	2.98	Conventional Hydrogen Bond	:H07:H2 - :MET165:SD	2.62	Conventional Hydrogen Bond
:CYS145:H - :H06:O	2.58	Conventional Hydrogen Bond	:H07:H3 - :GLU166:O	2.49	Conventional Hydrogen Bond
:H06:H1 - :LEU167:O	2.57	Conventional Hydrogen Bond	:H07:H - :GLU166:O	2.09	Conventional Hydrogen Bond
:H06:H2 - :PRO168:O	2.91	Conventional Hydrogen Bond	:H07:HE - :ASN142:OD1	2.46	Conventional Hydrogen Bond
:H06:HH11 - :MET165:SD	2.41	Conventional Hydrogen Bond	:H07:HE2 - :THR25:OG1	2.97	Conventional Hydrogen Bond
:H06:HE - :GLN189:OE1	2.78	Conventional Hydrogen Bond	:GLY143:HA2 - :H07:O	2.81	Carbon Hydrogen Bond
:H06:HH22 - :ASP187:O	2.79	Conventional Hydrogen Bond	:H07:HD2 - :THR190:O	2.56	Carbon Hydrogen Bond
:ASN142:HA - :H06:OXT	2.84	Carbon Hydrogen Bond	:H07:HD3 - :PHE140:O	2.92	Carbon Hydrogen Bond
:H06:HD2 - :GLU166:OE1	2.55	Carbon Hydrogen Bond	:H07:HD3 - :GLU166:OE2	2.60	Carbon Hydrogen Bond
:H06:HA - :GLU166:O	2.57	Carbon Hydrogen Bond	:H07:HE1 - :SER46:OG	2.59	Carbon Hydrogen Bond
:H06:HD2 - :GLU166:OE1	2.80	Carbon Hydrogen Bond	:HIE41 - :H07	4.66	Pi-Pi T-shaped
:H06:HD3 - :PHE140:O	2.51	Carbon Hydrogen Bond	:H07 - :PRO168	4.99	Alkyl
:H06:HD3 - :GLU166:OE2	2.84	Carbon Hydrogen Bond	:H07 - :MET49	5.19	Pi-Alkyl
:H06:NH1 - :HIE41	3.93	Pi-Cation	:H07 - :MET165	5.07	Pi-Alkyl
:H06:HD3 - :HIE41	2.86	Pi-Sigma	:H07 - :MET49	5.18	Pi-Alkyl
:CYS145 - :H06	4.74	Alkyl			
:HIE41 - :H06	4.60	Pi-Alkyl			

Tablo S5.1. 3CLpro için etkileşen ligand-kalıntı atomlarının etkileşme mesafeleri ve etkileşim türleri. (Devamı) .

H08			H09		
Kalıntı ve atomlar	Mesade	Etkileşim çeşidi	Kalıntı ve atomlar	Mesade	Etkileşim çeşidi
:H08:HZ2 - :GLU166:OE1	2.94	Salt Bridge;Attractive Charge	:H09:HZ3 - :GLU166:OE2	2.42	Salt Bridge;Attractive Charge
:H08:HZ3 - :GLU166:OE2	2.24	Salt Bridge;Attractive Charge	:THR26:HN - :HIE311:O	2.11	Conventional Hydrogen Bond
:SER144:H - :H08:O	2.44	Conventional Hydrogen Bond	:CYS145:HN - :H09:O	2.69	Conventional Hydrogen Bond
:CYS145:H - :H08:O	2.24	Conventional Hydrogen Bond	:GLU166:HN - :H09:O1	2.22	Conventional Hydrogen Bond
:GLU166:H - :H08:O	2.14	Conventional Hydrogen Bond	:H09:H - :GLN189:OE1	1.76	Conventional Hydrogen Bond
:H08:H1 - :GLU166:O	2.60	Conventional Hydrogen Bond	:H09:HN - :HIE164:O	2.84	Conventional Hydrogen Bond
:H08:H3 - :GLU166:O	2.80	Conventional Hydrogen Bond	:H09:HZ1 - :PHE140:O	2.01	Conventional Hydrogen Bond
:H08:H - :GLU166:O	1.94	Conventional Hydrogen Bond	:H09:HH11 - :THR25:OG1	1.92	Conventional Hydrogen Bond
:H08:H - :GLN189:OE1	1.85	Conventional Hydrogen Bond	:H09:HH22 - :SER46:OG	2.42	Conventional Hydrogen Bond
:H08:H - :HIE164:O	2.68	Conventional Hydrogen Bond	:GLY143:HA2 - :HIE311:ND1	2.78	Carbon Hydrogen Bond
:H08:HZ3 - :PHE140:O	2.99	Conventional Hydrogen Bond	:H09:HA - :HIE164:O	2.92	Carbon Hydrogen Bond
:MET165:HA - :H08:O	2.60	Carbon Hydrogen Bond	:H09:HE1 - :ASN142:OD1	2.96	Carbon Hydrogen Bond
:GLN189:HA - :H08:O	2.46	Carbon Hydrogen Bond	:MET165:SD - :H09	5.41	Pi-Sulfur
:H08:HA - :THR190:O	2.72	Carbon Hydrogen Bond	:CYS145 - :H09	5.46	Alkyl
:MET49:SD - :H08	5.25	Pi-Sulfur	:HIE41 - :H09:CD	3.69	Pi-Alkyl
:HIE41 - :H08	3.84	Pi-Pi Stacked	:HIE163 - :H09	4.72	Pi-Alkyl
:PRO168 - :H08	5.33	Alkyl			
:HIE163 - :H08	4.82	Pi-Alkyl			

Tablo S5.1. Hidrojen bağları oluşturan ligand kalıntı atomları, MD simülasyonunda tespit edilen hidrojen bağı çerçeve sayıları ve N3 ligandının hidrojen bağı doluluk yüzdeleri

Interacted Atoms	Frame Numbers	Occupancy%	Interacted Atoms	Frame Numbers	Occupancy%
N3@O3-THR24@OG1-HG1	168	0.336	N3@N1-THR190@N-H	180	0.36
N3@O4-THR25@OG1-HG1	8	0.016	N3@O-THR190@N-H	577	1.154
N3@O4-THR26@N-H	10258	20.516	N3@N1-ALA191@N-H	2	0.004
N3@O3-SER46@N-H	22	0.044	N3@O2-ALA191@N-H	5	0.01
N3@O4-SER46@OG-HG	268	0.536	N3@O1-GLN192@N-H	140	0.28
N3@N2-ASN142@ND2-HD21	4	0.008	N3@N1-GLN192@N-H	528	1.056
N3@O3-ASN142@ND2-HD21	52	0.104	N3@O2-GLN192@NE2-HE22	14	0.028
N3@O4-ASN142@ND2-HD21	235	0.47	N3@O1-ALA193@N-H	1	0.002
N3@O5-ASN142@ND2-HD21	334	0.668	GLN189@OE1-N3@N-H	1107	2.214
N3@N2-ASN142@ND2-HD22	5	0.01	GLN189@NE2-N3@N-H	1	0.002
N3@O3-ASN142@ND2-HD22	69	0.138	GLN189@O-N3@N-H	590	1.18
N3@N2-GLY143@N-H	1	0.002	THR190@O-N3@N-H	1419	2.838
N3@O3-GLY143@N-H	3897	7.794	GLN192@O-N3@N-H	110	0.22
N3@O3-SER144@N-H	1192	2.384	GLU166@O-N3@N-H	13875	27.75
N3@O3-SER144@OG-HG	8	0.016	GLN189@OE1-N3@N-H	22	0.044
N3@O3-CYS145@N-H	1456	2.912	GLN189@O-N3@N-H	1	0.002
N3@N2-HIE163@NE2-HE2	129	0.258	MET49@O-N3@N-H	28	0.056
N3@O3-HIE163@NE2-HE2	911	1.822	GLN189@OE1-N3@N-H	1598	3.196
N3@O-GLU166@N-H	2985	5.97	GLN189@NE2-N3@N-H	1	0.002
N3@O-GLU166@N-H	10664	21.328	PHE140@O-N3@N2-H25	1766	3.532
N3@O3-GLU166@N-H	4	0.008	LEU141@N-N3@N2-H25	1	0.002
N3@O3-HIE172@NE2-HE2	9	0.018	LEU141@O-N3@N2-H25	2953	5.906
N3@O1-GLN189@NE2-HE21	4	0.008	ASN142@OD1-N3@N2-H25	3365	6.73
N3@N1-GLN189@NE2-HE21	15	0.03	ASN142@ND2-N3@N2-H25	71	0.142
N3@O-GLN189@NE2-HE21	3240	6.48	ASN142@O-N3@N2-H25	8	0.016
N3@O-GLN189@NE2-HE21	3423	6.846	SER144@OG-N3@N2-H25	580	1.16
N3@O3-GLN189@NE2-HE21	12	0.024	MET165@O-N3@N2-H25	1	0.002
N3@O1-GLN189@NE2-HE22	3	0.006	GLU166@OE1-N3@N2-H25	142	0.284

N3@N1-GLN189@NE2-HE22	1	0.002	GLU166@OE2-N3@N2-H25	225	0.45
N3@O-GLN189@NE2-HE22	615	1.23	HIE41@ND1-N3@N3-H26	211	0.422
N3@O1-THR190@N-H	89	0.178	HIE164@O-N3@N3-H26	441	0.882

Tablo S6.1. Hidrojen bağları oluşturan ligand kalıntı atomları, MD simülasyonunda tespit edilen hidrojen bağı çerçeve sayıları ve H01 ligandının hidrojen bağı doluluk yüzdeleri

Interacted Atoms	Frame Numbers	Occupancy%	Interacted Atoms	Frame Numbers	Occupancy%
H01@N2-THR24@OG1-HG1	10	0.02	ASN142@OD1-H01@N18-H20	14	0.028
H01@O5-THR24@OG1-HG1	3	0.006	GLU166@OE1-H01@N18-H20	913	1.826
H01@O6-THR24@OG1-HG1	1250	2.5	GLU166@OE2-H01@N18-H20	2281	4.562
H01@N46-THR24@OG1-HG1	4	0.008	GLU166@O-H01@N18-H20	1199	2.398
H01@O5-THR25@OG1-HG1	1	0.002	GLN189@OE1-H01@N18-H20	2305	4.61
H01@O6-THR25@OG1-HG1	45	0.09	GLN189@NE2-H01@N18-H20	14	0.028
H01@N46-THR25@OG1-HG1	2	0.004	GLN189@O-H01@N18-H20	1557	3.114
H01@O6-THR26@N-H	27	0.054	THR190@OG1-H01@N18-H20	534	1.068
H01@O5-HIE41@NE2-HE2	15	0.03	THR190@O-H01@N18-H20	5	0.01
H01@O5-SER46@N-H	218	0.436	SER46@OG-H01@N24-H25	358	0.716
H01@O6-SER46@N-H	501	1.002	SER46@O-H01@N24-H25	1667	3.334
H01@N2-SER46@OG-HG	58	0.116	GLU47@OE1-H01@N24-H25	5438	10.876
H01@O5-SER46@OG-HG	181	0.362	GLU47@OE2-H01@N24-H25	7598	15.196
H01@O6-SER46@OG-HG	1007	2.014	ASN142@OD1-H01@N24-H25	151	0.302
H01@O16-SER46@OG-HG	129	0.258	GLU166@OE1-H01@N24-H25	2340	4.68
H01@N46-SER46@OG-HG	30	0.06	GLU166@OE2-H01@N24-H25	689	1.378
H01@O6-ASN142@ND2-HD22	1	0.002	GLU166@O-H01@N24-H25	252	0.504
H01@O16-ASN142@ND2-HD22	1040	2.08	LEU167@O-H01@N24-H25	3598	7.196
H01@N2-GLY143@N-H	779	1.558	PRO168@O-H01@N24-H25	162	0.324
H01@O5-GLY143@N-H	10	0.02	GLN189@OE1-H01@N24-H25	1	0.002
H01@O6-GLY143@N-H	915	1.83	GLU47@OE1-H01@N24-H26	1801	3.602
H01@O5-SER144@N-H	62	0.124	GLU47@OE2-H01@N24-H26	426	0.852
H01@O6-SER144@N-H	869	1.738	ASN142@OD1-H01@N24-H26	275	0.55
H01@O5-SER144@OG-HG	3	0.006	GLU166@OE1-H01@N24-H26	8127	16.254
H01@O6-SER144@OG-HG	1267	2.534	GLU166@OE2-H01@N24-H26	2920	5.84
H01@O5-CYS145@N-H	37	0.074	GLU166@O-H01@N24-H26	745	1.49
H01@O6-CYS145@N-H	74	0.148	GLN189@OE1-H01@N24-H26	1	0.002
H01@O16-GLU166@N-H	10	0.02	GLU47@OE2-H01@N31-H32	2861	5.722

H01@N2-GLN189@NE2-HE21	8	0.016	ASN142@OD1-H01@N31-H32	102	0.204
H01@O6-GLN189@NE2-HE21	2	0.004	GLU166@OE1-H01@N31-H32	17885	35.77
H01@N11-GLN189@NE2-HE21	12	0.024	GLU166@OE2-H01@N31-H32	17943	35.886
H01@O16-GLN189@NE2-HE21	1614	3.228	ASN142@OD1-H01@N31-H33	21560	43.12
H01@N44-GLN189@NE2-HE21	7	0.014	GLU166@OE1-H01@N31-H33	7965	15.93
H01@O16-GLN189@NE2-HE22	35	0.07	GLU166@OE2-H01@N31-H33	7387	14.774
H01@N44-GLN189@NE2-HE22	4	0.008	GLY138@O-H01@N37-H38	112	0.224
H01@O5-THR190@OG1-HG1	49	0.098	SER139@O-H01@N37-H38	153	0.306
H01@O6-THR190@OG1-HG1	90	0.18	PHE140@O-H01@N37-H38	8311	16.622
H01@O16-THR190@OG1-HG1	500	1	LEU141@O-H01@N37-H38	41	0.082
H01@N44-THR190@OG1-HG1	1	0.002	ASN142@OD1-H01@N37-H38	801	1.602
H01@N46-THR190@OG1-HG1	5	0.01	GLU166@OE1-H01@N37-H38	7668	15.336
H01@O5-ALA191@N-H	54	0.108	GLU166@OE2-H01@N37-H38	11427	22.854
H01@O6-ALA191@N-H	3	0.006	GLY170@O-H01@N37-H38	88	0.176
H01@O16-ALA191@N-H	230	0.46	GLY138@O-H01@N37-H39	182	0.364
H01@N44-ALA191@N-H	2	0.004	SER139@O-H01@N37-H39	549	1.098
H01@O5-ALA194@N-H	1	0.002	PHE140@O-H01@N37-H39	8836	17.672
SER46@OG-H01@N18-H19	2	0.004	LEU141@O-H01@N37-H39	137	0.274
SER46@O-H01@N18-H19	237	0.474	ASN142@OD1-H01@N37-H39	883	1.766
GLU47@OE1-H01@N18-H19	5145	10.29	GLU166@OE1-H01@N37-H39	9145	18.29
GLU47@OE2-H01@N18-H19	6185	12.37	GLU166@OE2-H01@N37-H39	8990	17.98
GLU166@O-H01@N18-H19	1585	3.17	GLY170@O-H01@N37-H39	130	0.26
GLN189@OE1-H01@N18-H19	6171	12.342	GLY138@O-H01@N37-H40	33	0.066
GLN189@NE2-H01@N18-H19	38	0.076	SER139@OG-H01@N37-H40	2	0.004
GLN189@O-H01@N18-H19	949	1.898	SER139@O-H01@N37-H40	441	0.882
THR190@OG1-H01@N18-H19	122	0.244	PHE140@O-H01@N37-H40	13803	27.606
THR190@O-H01@N18-H19	71	0.142	LEU141@O-H01@N37-H40	367	0.734
SER46@OG-H01@N18-H20	41	0.082	ASN142@OD1-H01@N37-H40	786	1.572
SER46@O-H01@N18-H20	7	0.014	GLU166@OE1-H01@N37-H40	5908	11.816
GLU47@OE1-H01@N18-H20	4626	9.252	GLU166@OE2-H01@N37-H40	7097	14.194
GLU47@OE2-H01@N18-H20	3811	7.622	GLY170@O-H01@N37-H40	192	0.384

Tablo S6.2. Hidrojen bağları oluşturan ligand kalıntı atomları, MD simülasyonunda tespit edilen hidrojen bağı çerçeve sayıları ve H02 ligandının hidrojen bağı doluluk yüzdeleri

Interacted Atoms	Frame Numbers	Occupancy%	Interacted Atoms	Frame Numbers	Occupancy%
H02@O33-ASN142@ND2-HD21	1	0.002	GLN189@OE1-H02@N28-H29	1	0.002
H02@O46-ASN142@ND2-HD22	1723	3.446	PHE140@O-H02@N41-H42	4691	9.382
H02@O47-ASN142@ND2-HD22	3373	6.746	LEU141@O-H02@N41-H42	31	0.062
H02@O46-GLY143@N-H	17479	34.958	ASN142@OD1-H02@N41-H42	2554	5.108
H02@O47-GLY143@N-H	19589	39.178	GLU166@OE1-H02@N41-H42	9418	18.836
H02@O46-SER144@N-H	8017	16.034	GLU166@OE2-H02@N41-H42	8693	17.386
H02@O47-SER144@N-H	4310	8.62	HIE172@ND1-H02@N41-H42	1	0.002
H02@O46-SER144@OG-HG	7343	14.686	PHE140@O-H02@N41-H43	7428	14.856
H02@O47-SER144@OG-HG	3830	7.66	LEU141@O-H02@N41-H43	15	0.03
H02@O46-CYS145@N-H	3504	7.008	ASN142@OD1-H02@N41-H43	2439	4.878
H02@O47-CYS145@N-H	2573	5.146	GLU166@OE1-H02@N41-H43	8500	17
H02@O46-HIE163@NE2-HE2	4	0.008	GLU166@OE2-H02@N41-H43	12146	24.292
H02@O47-HIE163@NE2-HE2	22	0.044	PHE140@O-H02@N41-H44	9526	19.052
H02@O21-GLU166@N-H	42788	85.576	LEU141@O-H02@N41-H44	23	0.046
H02@O17-GLN189@NE2-HE21	4940	9.88	ASN142@OD1-H02@N41-H44	2962	5.924
H02@N22-GLN189@NE2-HE21	2	0.004	GLU166@OE1-H02@N41-H44	6895	13.79
H02@O33-GLN189@NE2-HE21	1	0.002	GLU166@OE2-H02@N41-H44	8074	16.148
H02@O17-GLN189@NE2-HE22	159	0.318	GLU166@O-H02@N18-H79	18668	37.336
H02@O17-THR190@N-H	553	1.106	GLN189@OE1-H02@N22-H82	17287	34.574
H02@O17-GLN192@N-H	3	0.006	HIE164@ND1-H02@N31-H87	6	0.012
H02@O17-GLN192@NE2-HE22	12890	25.78	HIE164@O-H02@N31-H87	48418	96.836
ASP187@O-H02@N28-H29	19829	39.658			

Tablo S6.3, Hidrojen bağları oluşturan ligand kalıntı atomları, MD simülasyonunda tespit edilen hidrojen bağı çerçeve sayıları ve H03 ligandının hidrojen bağı doluluk yüzdeleri

Interacted Atoms	Frame Numbers	Occupancy%	Interacted Atoms	Frame Numbers	Occupancy%
H03@O39-ASN142@ND2-HD21	30	0.06	MET49@O-H03@N34-H35	10758	21.516
H03@O53-ASN142@ND2-HD21	1	0.002	LEU50@O-H03@N34-H35	140	0.28
H03@O52-ASN142@ND2-HD22	1507	3.014	TYR54@OH-H03@N34-H35	4	0.008
H03@O53-ASN142@ND2-HD22	1516	3.032	ASP187@OD1-H03@N34-H35	200	0.4
H03@O52-GLY143@N-H	17485	34.97	ASP187@OD2-H03@N34-H35	110	0.22
H03@O53-GLY143@N-H	13800	27.6	ASP187@O-H03@N34-H35	10634	21.268
H03@O52-SER144@N-H	4309	8.618	GLN189@OE1-H03@N34-H35	2218	4.436
H03@O53-SER144@N-H	5521	11.042	HIE41@ND1-H03@N34-H36	658	1.316
H03@O52-SER144@OG-HG	738	1.476	MET49@O-H03@N34-H36	10505	21.01
H03@O53-SER144@OG-HG	2915	5.83	LEU50@O-H03@N34-H36	154	0.308
H03@O52-CYS145@N-H	10844	21.688	TYR54@OH-H03@N34-H36	7	0.014
H03@O53-CYS145@N-H	13200	26.4	ASP187@OD1-H03@N34-H36	536	1.072
H03@O52-HIE163@NE2-HE2	76	0.152	ASP187@OD2-H03@N34-H36	60	0.12
H03@O53-HIE163@NE2-HE2	145	0.29	ASP187@O-H03@N34-H36	11174	22.348
H03@O26-GLU166@N-H	34477	68.954	GLN189@OE1-H03@N34-H36	1778	3.556
H03@O13-GLN189@NE2-HE21	5402	10.804	HIE41@ND1-H03@N34-H37	206	0.412
H03@O13-GLN189@NE2-HE22	4	0.008	MET49@O-H03@N34-H37	10331	20.662
H03@N21-GLN192@NE2-HE21	3	0.006	LEU50@O-H03@N34-H37	130	0.26
ASN142@OD1-H03@N8-H9	303	0.606	TYR54@OH-H03@N34-H37	5	0.01
GLU166@OE1-H03@N8-H9	7712	15.424	ASP187@OD1-H03@N34-H37	178	0.356
GLU166@OE2-H03@N8-H9	5765	11.53	ASP187@OD2-H03@N34-H37	54	0.108
LEU167@O-H03@N8-H9	1242	2.484	ASP187@O-H03@N34-H37	11190	22.38
PRO168@O-H03@N8-H9	151	0.302	GLN189@OE1-H03@N34-H37	1745	3.49
ASN142@OD1-H03@N8-H10	34	0.068	PHE140@O-H03@N47-H48	9980	19.96
ASN142@ND2-H03@N8-H10	2	0.004	LEU141@O-H03@N47-H48	27	0.054
GLU166@OE1-H03@N8-H10	6058	12.116	ASN142@OD1-H03@N47-H48	1660	3.32
GLU166@OE2-H03@N8-H10	7694	15.388	ASN142@ND2-H03@N47-H48	1	0.002
LEU167@O-H03@N8-H10	3697	7.394	GLU166@OE1-H03@N47-H48	13309	26.618
PRO168@O-H03@N8-H10	146	0.292	GLU166@OE2-H03@N47-H48	8150	16.3
ASN142@OD1-H03@N8-H11	234	0.468	HIE172@ND1-H03@N47-H48	156	0.312
ASN142@ND2-H03@N8-H11	2	0.004	PHE140@O-H03@N47-H49	13999	27.998
GLU166@OE1-H03@N8-H11	11841	23.682	LEU141@O-H03@N47-H49	8	0.016
GLU166@OE2-H03@N8-H11	6187	12.374	ASN142@OD1-H03@N47-H49	7248	14.496

LEU167@O-H03@N8-H11	4379	8.758	SER144@OG-H03@N47-H49	1	0.002
PRO168@O-H03@N8-H11	88	0.176	GLU166@OE1-H03@N47-H49	4184	8.368
VAL186@O-H03@N21-H22	6997	13.994	GLU166@OE2-H03@N47-H49	3033	6.066
ARG188@O-H03@N21-H22	8544	17.088	HIE172@ND1-H03@N47-H49	169	0.338
GLN189@O-H03@N21-H22	11	0.022	PHE140@O-H03@N47-H50	4656	9.312
THR190@OG1-H03@N21-H22	910	1.82	LEU141@O-H03@N47-H50	10	0.02
THR190@O-H03@N21-H22	10117	20.234	ASN142@OD1-H03@N47-H50	4381	8.762
GLN192@OE1-H03@N21-H22	11797	23.594	GLU166@OE1-H03@N47-H50	8227	16.454
VAL186@O-H03@N21-H23	6888	13.776	GLU166@OE2-H03@N47-H50	8908	17.816
ARG188@O-H03@N21-H23	9100	18.2	HIE172@ND1-H03@N47-H50	372	0.744
GLN189@O-H03@N21-H23	15	0.03	GLU166@OE1-H03@N1-H54	1	0.002
THR190@OG1-H03@N21-H23	973	1.946	GLU166@OE2-H03@N1-H54	10	0.02
THR190@O-H03@N21-H23	9914	19.828	GLU166@O-H03@N1-H54	25436	50.872
GLN192@OE1-H03@N21-H23	10763	21.526	LEU167@O-H03@N1-H54	11	0.022
GLN192@NE2-H03@N21-H23	4	0.008	PRO168@N-H03@N1-H54	1	0.002
VAL186@O-H03@N21-H24	7672	15.344	GLU166@OE1-H03@N1-H55	4	0.008
ARG188@O-H03@N21-H24	8082	16.164	GLU166@OE2-H03@N1-H55	3	0.006
GLN189@O-H03@N21-H24	17	0.034	GLU166@O-H03@N1-H55	10193	20.386
THR190@OG1-H03@N21-H24	846	1.692	LEU167@O-H03@N1-H55	9	0.018
THR190@O-H03@N21-H24	9846	19.692	GLU166@O-H03@N14-H64	8833	17.666
GLN192@OE1-H03@N21-H24	11054	22.108	GLN189@OE1-H03@N27-H73	283	0.566
GLN192@NE2-H03@N21-H24	1	0.002	HIE164@O-H03@N40-H82	16633	33.266
HIE41@ND1-H03@N34-H35	116	0.232			

Tablo S6.4. Hidrojen bağları oluşturan ligand kalıntı atomları, MD simülasyonunda tespit edilen hidrojen bağı çerçeve sayıları ve H04 ligandının hidrojen bağı doluluk yüzdeleri

Interacted Atoms	Frame Numbers	Occupancy%	Interacted Atoms	Frame Numbers	Occupancy%
H04@NH1-GLN19@NE2-HE21	2	0.004	SER46@OG-H04@NH1-HH11	70	0.14
H04@NH2-GLN19@NE2-HE21	1	0.002	GLN189@OE1-H04@NH1-HH11	5895	11.79
H04@NH2-THR25@OG1-HG1	5	0.01	GLN189@NE2-H04@NH1-HH11	23	0.046
H04@O-THR25@OG1-HG1	130	0.26	THR25@OG1-H04@NH1-HH12	18	0.036
H04@OXT-THR25@OG1-HG1	25	0.05	THR45@OG1-H04@NH1-HH12	28	0.056
H04@O-THR26@N-H	13845	27.69	SER46@OG-H04@NH1-HH12	16445	32.89
H04@OXT-THR26@N-H	4057	8.114	SER46@O-H04@NH1-HH12	104	0.208
H04@O-SER46@OG-HG	714	1.428	GLN189@OE1-H04@NH1-HH12	41	0.082
H04@OXT-SER46@OG-HG	563	1.126	THR24@O-H04@NH2-HH21	31	0.062
H04@NH1-ASN119@ND2-HD21	10	0.02	THR25@OG1-H04@NH2-HH21	44	0.088
H04@NH2-ASN119@ND2-HD21	3	0.006	SER46@OG-H04@NH2-HH21	30	0.06
H04@O-ASN142@ND2-HD21	939	1.878	THR24@OG1-H04@NH2-HH22	1	0.002
H04@NE-ASN142@ND2-HD21	1	0.002	THR24@O-H04@NH2-HH22	206	0.412
H04@NH1-ASN142@ND2-HD21	1	0.002	THR25@OG1-H04@NH2-HH22	30	0.06
H04@OXT-ASN142@ND2-HD21	11	0.022	SER46@OG-H04@NH2-HH22	6310	12.62
H04@O-ASN142@ND2-HD22	472	0.944	SER46@O-H04@NH2-HH22	320	0.64
H04@NH1-ASN142@ND2-HD22	1	0.002	GLU47@OE1-H04@NH2-HH22	6	0.012
H04@O-ASN142@ND2-HD22	13	0.026	ASN142@OD1-H04@NH2-HH22	1	0.002
H04@OXT-ASN142@ND2-HD22	394	0.788	THR26@O-H04@N-H	19505	39.01
H04@O-GLY143@N-H	6405	12.81	THR24@O-H04@NE-HE	10	0.02
H04@O-GLY143@N-H	1393	2.786	ASN119@OD1-H04@NE-HE	666	1.332
H04@O-SER144@N-H	120	0.24	ASN142@OD1-H04@NE-HE	1129	2.258
H04@O-CYS145@N-H	13821	27.642	ASN142@ND2-H04@NE-HE	3	0.006
H04@O1-GLU166@N-H	13585	27.17	ASN142@O-H04@NE-HE	376	0.752
H04@O-GLN189@NE2-HE21	1250	2.5	THR24@O-H04@NH1-HH11	2	0.004
H04@NH1-GLN189@NE2-HE21	1	0.002	ASN119@OD1-H04@NH1-HH11	5992	11.984
GLN189@OE1-H04@N-H	3016	6.032	ASN119@ND2-H04@NH1-HH11	13	0.026
GLN189@NE2-H04@N-H	4	0.008	ASN142@OD1-H04@NH1-HH11	492	0.984
HIE164@O-H04@N-H	28554	57.108	ASN142@O-H04@NH1-HH11	203	0.406
PHE140@O-H04@NZ-HZ1	1420	2.84	GLN19@OE1-H04@NH1-HH12	29	0.058
LEU141@O-H04@NZ-HZ1	12	0.024	THR24@O-H04@NH1-HH12	495	0.99
ASN142@OD1-H04@NZ-HZ1	3213	6.426	ASN119@OD1-H04@NH1-HH12	672	1.344
ASN142@ND2-H04@NZ-HZ1	1	0.002	ASN142@O-H04@NH1-HH12	52	0.104

GLU166@OE1-H04@NZ-HZ1	5249	10.498	GLN19@OE1-H04@NH2-HH21	41	0.082
GLU166@OE2-H04@NZ-HZ1	4038	8.076	THR24@O-H04@NH2-HH21	267	0.534
PHE140@O-H04@NZ-HZ2	1418	2.836	ASN119@OD1-H04@NH2-HH21	2249	4.498
LEU141@O-H04@NZ-HZ2	8	0.016	ASN119@ND2-H04@NH2-HH21	2	0.004
ASN142@OD1-H04@NZ-HZ2	3472	6.944	ASN142@OD1-H04@NH2-HH21	301	0.602
GLU166@OE1-H04@NZ-HZ2	5303	10.606	ASN142@ND2-H04@NH2-HH21	1	0.002
GLU166@OE2-H04@NZ-HZ2	4132	8.264	ASN142@O-H04@NH2-HH21	1224	2.448
PHE140@O-H04@NZ-HZ3	1651	3.302	GLN19@OE1-H04@NH2-HH22	68	0.136
LEU141@O-H04@NZ-HZ3	16	0.032	GLN19@NE2-H04@NH2-HH22	6	0.012
ASN142@OD1-H04@NZ-HZ3	3652	7.304	THR24@O-H04@NH2-HH22	440	0.88
GLU166@OE1-H04@NZ-HZ3	5443	10.886	THR26@OG1-H04@NH2-HH22	1	0.002
GLU166@OE2-H04@NZ-HZ3	3644	7.288	ASN119@OD1-H04@NH2-HH22	459	0.918
SER46@OG-H04@NE-HE	5	0.01	ASN142@O-H04@NH2-HH22	17	0.034

Tablo S6.5. Hidrojen bağları oluşturan ligand kalıntı atomları, MD simülasyonunda tespit edilen hidrojen bağı çerçeve sayıları ve H05 ligandının hidrojen bağı doluluk yüzdeleri

Interacted Atoms	Frame Numbers	Occupancy%	Interacted Atoms	Frame Numbers	Occupancy%
H05@O-HIE41@NE2-HE2	5012	10.024	GLU166@OE1-H05@NZ-HZ3	86	0.172
H05@O-SER46@OG-HG	1	0.002	GLU166@OE2-H05@NZ-HZ3	370	0.74
H05@O-SER46@OG-HG	1917	3.834	PRO168@O-H05@NZ-HZ3	276	0.552
H05@O-SER46@OG-HG	4	0.008	GLN189@O-H05@NZ-HZ3	1767	3.534
H05@O-ASN142@ND2-HD22	946	1.892	THR190@O-H05@NZ-HZ3	23	0.046
H05@OXT-ASN142@ND2-HD22	7067	14.134	GLN192@OE1-H05@NZ-HZ3	471	0.942
H05@O-GLY143@N-H	12597	25.194	GLN192@O-H05@NZ-HZ3	22	0.044
H05@OXT-GLY143@N-H	24263	48.526	GLN189@OE1-H05@N-H	250	0.5
H05@O-SER144@N-H	2182	4.364	ASN142@OD1-H05@NZ-HZ1	3776	7.552
H05@OXT-SER144@N-H	194	0.388	ASN142@ND2-H05@NZ-HZ1	1	0.002
H05@O-SER144@OG-HG	2375	4.75	GLU166@OE1-H05@NZ-HZ1	4705	9.41
H05@OXT-SER144@OG-HG	271	0.542	GLU166@OE2-H05@NZ-HZ1	4712	9.424
H05@O-CYS145@N-H	10035	20.07	LEU167@O-H05@NZ-HZ1	34	0.068
H05@OXT-CYS145@N-H	6	0.012	PRO168@O-H05@NZ-HZ1	211	0.422
H05@O-HIE163@NE2-HE2	3	0.006	ASN142@OD1-H05@NZ-HZ2	3935	7.87
H05@OXT-HIE163@NE2-HE2	5	0.01	GLU166@OE1-H05@NZ-HZ2	5772	11.544
H05@O-GLU166@N-H	8225	16.45	GLU166@OE2-H05@NZ-HZ2	5896	11.792
H05@O-GLN189@NE2-HE21	433	0.866	LEU167@O-H05@NZ-HZ2	57	0.114
H05@N-GLN189@NE2-HE21	1	0.002	PRO168@O-H05@NZ-HZ2	196	0.392
H05@O-GLN189@NE2-HE21	30229	60.458	ASN142@OD1-H05@NZ-HZ3	4405	8.81

H05@O-GLN189@NE2-HE22	747	1.494	GLU166@OE1-H05@NZ-HZ3	5079	10.158
SER46@OG-H05@N-H1	224	0.448	GLU166@OE2-H05@NZ-HZ3	5413	10.826
SER46@O-H05@N-H1	617	1.234	LEU167@O-H05@NZ-HZ3	44	0.088
GLU47@OE1-H05@N-H1	458	0.916	PRO168@O-H05@NZ-HZ3	198	0.396
GLU47@OE2-H05@N-H1	526	1.052	THR169@O-H05@NZ-HZ3	2	0.004
GLU166@O-H05@N-H1	2412	4.824	GLU166@OE1-H05@N-H	165	0.33
ASP187@O-H05@N-H1	2292	4.584	GLU166@OE2-H05@N-H	3	0.006
ARG188@O-H05@N-H1	6685	13.37	HIE41@ND1-H05@NZ-HZ1	6462	12.924
GLN189@OE1-H05@N-H1	1573	3.146	HIE41@NE2-H05@NZ-HZ1	1	0.002
GLN189@NE2-H05@N-H1	3	0.006	HIE164@ND1-H05@NZ-HZ1	373	0.746
THR190@O-H05@N-H1	313	0.626	HIE164@O-H05@NZ-HZ1	11898	23.796
GLN192@OE1-H05@N-H1	783	1.566	ASP187@OD2-H05@NZ-HZ1	11653	23.306
SER46@OG-H05@N-H2	356	0.712	ASP187@O-H05@NZ-HZ1	929	1.858
SER46@O-H05@N-H2	534	1.068	GLN189@OE1-H05@NZ-HZ1	60	0.12
GLU47@OE1-H05@N-H2	395	0.79	HIE41@ND1-H05@NZ-HZ2	8737	17.474
GLU47@OE2-H05@N-H2	622	1.244	HIE41@NE2-H05@NZ-HZ2	1	0.002
GLU166@O-H05@N-H2	2295	4.59	HIE164@ND1-H05@NZ-HZ2	368	0.736
ASP187@O-H05@N-H2	2199	4.398	HIE164@O-H05@NZ-HZ2	11530	23.06
ARG188@O-H05@N-H2	6340	12.68	ASP187@OD2-H05@NZ-HZ2	9222	18.444
GLN189@OE1-H05@N-H2	1670	3.34	ASP187@O-H05@NZ-HZ2	859	1.718
THR190@O-H05@N-H2	390	0.78	GLN189@OE1-H05@NZ-HZ2	56	0.112
GLN192@OE1-H05@N-H2	819	1.638	HIE41@ND1-H05@NZ-HZ3	5877	11.754
GLN192@NE2-H05@N-H2	1	0.002	HIE41@NE2-H05@NZ-HZ3	1	0.002
SER46@OG-H05@N-H3	353	0.706	TYR54@OH-H05@NZ-HZ3	1	0.002
SER46@O-H05@N-H3	452	0.904	HIE164@ND1-H05@NZ-HZ3	510	1.02
GLU47@OE1-H05@N-H3	486	0.972	HIE164@O-H05@NZ-HZ3	13997	27.994
GLU47@OE2-H05@N-H3	682	1.364	ASP187@OD2-H05@NZ-HZ3	8494	16.988
GLU166@O-H05@N-H3	2188	4.376	ASP187@O-H05@NZ-HZ3	727	1.454
ASP187@O-H05@N-H3	2477	4.954	GLN189@OE1-H05@NZ-HZ3	45	0.09
ARG188@O-H05@N-H3	6197	12.394	GLU166@OE1-H05@N-H	1	0.002
GLN189@OE1-H05@N-H3	1715	3.43	THR26@O-H05@NZ-HZ1	58	0.116
GLN189@NE2-H05@N-H3	1	0.002	SER46@OG-H05@NZ-HZ1	8	0.016
THR190@O-H05@N-H3	371	0.742	ASN119@OD1-H05@NZ-HZ1	79	0.158
GLN192@OE1-H05@N-H3	752	1.504	PHE140@O-H05@NZ-HZ1	381	0.762
GLN192@NE2-H05@N-H3	2	0.004	ASN142@OD1-H05@NZ-HZ1	87	0.174
GLU47@OE1-H05@NZ-HZ1	10	0.02	ASN142@ND2-H05@NZ-HZ1	2	0.004

GLU47@OE2-H05@NZ-HZ1	8	0.016	GLU166@OE1-H05@NZ-HZ1	71	0.142
GLU166@OE1-H05@NZ-HZ1	73	0.146	GLU166@OE2-H05@NZ-HZ1	55	0.11
GLU166@OE2-H05@NZ-HZ1	171	0.342	THR26@O-H05@NZ-HZ2	83	0.166
PRO168@O-H05@NZ-HZ1	209	0.418	SER46@OG-H05@NZ-HZ2	9	0.018
GLN189@OE1-H05@NZ-HZ1	1	0.002	ASN119@OD1-H05@NZ-HZ2	62	0.124
GLN189@O-H05@NZ-HZ1	1811	3.622	PHE140@O-H05@NZ-HZ2	416	0.832
THR190@O-H05@NZ-HZ1	28	0.056	ASN142@OD1-H05@NZ-HZ2	82	0.164
GLN192@OE1-H05@NZ-HZ1	925	1.85	ASN142@ND2-H05@NZ-HZ2	2	0.004
GLN192@O-H05@NZ-HZ1	17	0.034	GLU166@OE1-H05@NZ-HZ2	77	0.154
GLU47@OE1-H05@NZ-HZ2	12	0.024	GLU166@OE2-H05@NZ-HZ2	50	0.1
GLU47@OE2-H05@NZ-HZ2	31	0.062	THR25@OG1-H05@NZ-HZ3	1	0.002
GLU166@OE1-H05@NZ-HZ2	86	0.172	THR26@O-H05@NZ-HZ3	64	0.128
GLU166@OE2-H05@NZ-HZ2	261	0.522	SER46@OG-H05@NZ-HZ3	5	0.01
PRO168@O-H05@NZ-HZ2	241	0.482	ASN119@OD1-H05@NZ-HZ3	51	0.102
GLN189@O-H05@NZ-HZ2	1687	3.374	PHE140@O-H05@NZ-HZ3	705	1.41
THR190@O-H05@NZ-HZ2	43	0.086	ASN142@OD1-H05@NZ-HZ3	88	0.176
GLN192@OE1-H05@NZ-HZ2	577	1.154	ASN142@ND2-H05@NZ-HZ3	2	0.004
GLN192@O-H05@NZ-HZ2	40	0.08	GLU166@OE1-H05@NZ-HZ3	64	0.128
GLU47@OE1-H05@NZ-HZ3	7	0.014	GLU166@OE2-H05@NZ-HZ3	27	0.054
GLU47@OE2-H05@NZ-HZ3	32	0.064			

Tablo S6.6. Hidrojen bağları oluşturan ligand kalıntı atomları, MD simülasyonunda tespit edilen hidrojen bağı çerçeve sayıları ve H06 ligandının hidrojen bağı doluluk yüzdeleri

Interacted Atoms	Frame Numbers	Occupancy%	Interacted Atoms	Frame Numbers	Occupancy%
H06@NH1-SER46@OG-HG	2	0.004	GLN189@OE1-H06@NH1-HH12	166	0.332
H06@NH2-SER46@OG-HG	3	0.006	GLN189@O-H06@NH1-HH12	27	0.054
H06@O-ASN142@ND2-HD21	87	0.174	THR190@O-H06@NH1-HH12	1636	3.272
H06@O-ASN142@ND2-HD22	209	0.418	GLN192@O-H06@NH1-HH12	46	0.092
H06@OXT-ASN142@ND2-HD22	20	0.04	GLU166@OE1-H06@NH2-HH21	1205	2.41
H06@O-GLY143@N-H	7854	15.708	GLU166@OE2-H06@NH2-HH21	1034	2.068
H06@OXT-GLY143@N-H	8770	17.54	LEU167@O-H06@NH2-HH21	17	0.034
H06@O-SER144@N-H	1931	3.862	PRO168@O-H06@NH2-HH21	60	0.12
H06@OXT-SER144@N-H	28512	57.024	PRO168@O-H06@NH2-HH22	61	0.122
H06@O-SER144@OG-HG	1831	3.662	GLN189@OE1-H06@NH2-HH22	95	0.19
H06@OXT-SER144@OG-HG	41295	82.59	GLN189@NE2-H06@NH2-HH22	1	0.002
H06@O-CYS145@N-H	11101	22.202	GLN189@O-H06@NH2-HH22	31	0.062
H06@OXT-CYS145@N-H	953	1.906	THR190@O-H06@NH2-HH22	5362	10.724

H06@O-HIE163@NE2-HE2	22	0.044	ALA191@O-H06@NH2-HH22	1	0.002
H06@OXT-HIE163@NE2-HE2	119	0.238	GLN192@O-H06@NH2-HH22	47	0.094
H06@O-GLU166@N-H	19701	39.402	GLU166@OE1-H06@N-H	6460	12.92
H06@O-GLY170@N-H	1	0.002	GLU166@OE2-H06@N-H	11083	22.166
H06@NH2-HIE172@NE2-HE2	1	0.002	PHE140@O-H06@NE-HE	52	0.104
H06@NE-GLN189@NE2-HE21	1	0.002	ASN142@OD1-H06@NE-HE	39	0.078
H06@NH2-GLN189@NE2-HE21	3	0.006	ASN142@ND2-H06@NE-HE	1	0.002
H06@NE-GLN189@NE2-HE21	2	0.004	GLU166@OE1-H06@NE-HE	14140	28.28
H06@NH1-GLN189@NE2-HE21	1	0.002	GLU166@OE2-H06@NE-HE	12829	25.658
H06@NH2-GLN189@NE2-HE21	2	0.004	PHE140@O-H06@NH1-HH11	3250	6.5
H06@O-GLN189@NE2-HE21	3268	6.536	ASN142@OD1-H06@NH1-HH11	454	0.908
H06@NH1-GLN189@NE2-HE21	2	0.004	ASN142@ND2-H06@NH1-HH11	4	0.008
H06@O-GLN189@NE2-HE22	72	0.144	GLU166@OE1-H06@NH1-HH11	6	0.012
H06@NH2-GLN192@N-H	1	0.002	GLU166@OE2-H06@NH1-HH11	61	0.122
PRO168@O-H06@N-H1	100	0.2	SER139@OG-H06@NH1-HH12	22	0.044
PRO168@O-H06@N-H2	129	0.258	PHE140@O-H06@NH1-HH12	11032	22.064
GLN189@O-H06@N-H2	1	0.002	LEU141@O-H06@NH1-HH12	2	0.004
GLU166@OE1-H06@N-H3	15	0.03	GLU166@OE1-H06@NH1-HH12	12	0.024
PRO168@O-H06@N-H3	81	0.162	PHE140@O-H06@NH2-HH21	50	0.1
SER46@OG-H06@NE-HE	2	0.004	ASN142@OD1-H06@NH2-HH21	5	0.01
SER46@O-H06@NE-HE	1	0.002	ASN142@ND2-H06@NH2-HH21	1	0.002
GLU47@OE1-H06@NE-HE	300	0.6	GLU166@OE1-H06@NH2-HH21	23863	47.726
GLU47@OE2-H06@NE-HE	207	0.414	GLU166@OE2-H06@NH2-HH21	15567	31.134
GLN189@OE1-H06@NE-HE	559	1.118	GLY170@O-H06@NH2-HH21	3	0.006
GLN189@NE2-H06@NE-HE	7	0.014	SER139@OG-H06@NH2-HH22	7	0.014
GLN189@O-H06@NE-HE	3	0.006	PHE140@O-H06@NH2-HH22	1296	2.592
SER46@OG-H06@NH1-HH11	80	0.16	GLU166@OE1-H06@NH2-HH22	1	0.002
SER46@O-H06@NH1-HH11	37	0.074	ASN142@OD1-H06@N-H	25621	51.242
GLU47@OE1-H06@NH1-HH11	442	0.884	ASN142@ND2-H06@N-H	5	0.01
GLU47@OE2-H06@NH1-HH11	552	1.104	HIE41@ND1-H06@NE-HE	6	0.012
GLN189@OE1-H06@NH1-HH11	383	0.766	SER46@OG-H06@NE-HE	6	0.012
GLN189@NE2-H06@NH1-HH11	1	0.002	HIE164@O-H06@NE-HE	936	1.872
GLN189@O-H06@NH1-HH11	11	0.022	GLN189@OE1-H06@NE-HE	940	1.88
SER46@OG-H06@NH1-HH12	11	0.022	GLN189@NE2-H06@NE-HE	47	0.094
SER46@O-H06@NH1-HH12	100	0.2	HIE41@ND1-H06@NH1-HH11	5	0.01
GLU47@OE1-H06@NH1-HH12	19415	38.83	HIE41@NE2-H06@NH1-HH11	1	0.002

GLU47@OE2-H06@NH1-HH12	19785	39.57	SER46@OG-H06@NH1-HH11	4	0.008
GLN189@O-H06@NH1-HH12	1	0.002	HIE164@O-H06@NH1-HH11	380	0.76
SER46@OG-H06@NH2-HH21	2565	5.13	GLN189@OE1-H06@NH1-HH11	1361	2.722
SER46@O-H06@NH2-HH21	398	0.796	GLN189@NE2-H06@NH1-HH11	9	0.018
GLN189@OE1-H06@NH2-HH21	40	0.08	HIE41@ND1-H06@NH1-HH12	352	0.704
SER46@OG-H06@NH2-HH22	60	0.12	HIE41@NE2-H06@NH1-HH12	1	0.002
SER46@O-H06@NH2-HH22	445	0.89	MET49@O-H06@NH1-HH12	22	0.044
GLU47@OE1-H06@NH2-HH22	19976	39.952	HIE164@O-H06@NH1-HH12	83	0.166
GLU47@OE2-H06@NH2-HH22	19189	38.378	GLU166@O-H06@NH1-HH12	36	0.072
GLN189@OE1-H06@N-H	1565	3.13	ASP187@O-H06@NH1-HH12	20907	41.814
GLU166@OE1-H06@NE-HE	4792	9.584	ARG188@O-H06@NH1-HH12	65	0.13
GLU166@OE2-H06@NE-HE	9471	18.942	GLN189@OE1-H06@NH1-HH12	28	0.056
GLU166@O-H06@NE-HE	6656	13.312	GLN189@NE2-H06@NH1-HH12	3	0.006
LEU167@O-H06@NE-HE	24	0.048	HIE41@ND1-H06@NH2-HH21	174	0.348
PRO168@O-H06@NE-HE	391	0.782	HIE41@NE2-H06@NH2-HH21	3	0.006
GLN189@OE1-H06@NE-HE	254	0.508	HIE164@O-H06@NH2-HH21	58	0.116
GLU166@OE1-H06@NH1-HH11	8678	17.356	ASP187@O-H06@NH2-HH21	221	0.442
GLU166@OE2-H06@NH1-HH11	7905	15.81	GLN189@OE1-H06@NH2-HH21	6663	13.326
GLU166@O-H06@NH1-HH11	1934	3.868	GLN189@NE2-H06@NH2-HH21	41	0.082
LEU167@O-H06@NH1-HH11	12	0.024	HIE41@ND1-H06@NH2-HH22	415	0.83
PRO168@O-H06@NH1-HH11	2023	4.046	HIE41@NE2-H06@NH2-HH22	11	0.022
GLN189@OE1-H06@NH1-HH11	973	1.946	HIE164@O-H06@NH2-HH22	10	0.02
THR190@O-H06@NH1-HH11	39	0.078	ASP187@O-H06@NH2-HH22	24363	48.726
ALA191@O-H06@NH1-HH11	1	0.002	ARG188@O-H06@NH2-HH22	241	0.482
GLN192@O-H06@NH1-HH11	5	0.01	GLN189@OE1-H06@NH2-HH22	39	0.078
PRO168@O-H06@NH1-HH12	6	0.012			

Tablo S6.7. Hidrojen bağları oluşturan ligand kalıntı atomları, MD simülasyonunda tespit edilen hidrojen bağı çerçeve sayıları ve H07 ligandının hidrojen bağı doluluk yüzdeleri

Interacted Atoms	Frame Numbers	Occupancy%	Interacted Atoms	Frame Numbers	Occupancy%
H07@OXT-THR25@OG1-HG1	131	0.262	GLN189@OE1-H07@NH1-HH11	21	0.042
H07@ND1-THR26@N-H	10	0.02	GLN189@O-H07@NH1-HH11	25	0.05
H07@O-HIE41@NE2-HE2	1044	2.088	THR190@O-H07@NH1-HH11	7	0.014
H07@ND1-HIE41@NE2-HE2	11	0.022	ALA191@O-H07@NH1-HH11	10	0.02
H07@OXT-HIE41@NE2-HE2	196	0.392	GLN192@O-H07@NH1-HH11	62	0.124
H07@NH1-SER46@OG-HG	4	0.008	SER46@O-H07@NH1-HH12	9	0.018

H07@ND1-SER46@OG-HG	94	0.188	GLU47@OE1-H07@NH1-HH12	10493	20.986
H07@O-SER46@OG-HG	16160	32.32	GLU47@OE2-H07@NH1-HH12	9477	18.954
H07@OXT-SER46@OG-HG	791	1.582	GLN189@O-H07@NH1-HH12	1	0.002
H07@O-ASN142@ND2-HD21	740	1.48	THR190@O-H07@NH1-HH12	31	0.062
H07@O-ASN142@ND2-HD21	1701	3.402	ALA191@O-H07@NH1-HH12	2	0.004
H07@O-ASN142@ND2-HD21	11609	23.218	GLN192@O-H07@NH1-HH12	64	0.128
H07@O-ASN142@ND2-HD21	399	0.798	SER46@OG-H07@NH2-HH21	7968	15.936
H07@N-ASN142@ND2-HD21	1	0.002	SER46@O-H07@NH2-HH21	5976	11.952
H07@ND1-ASN142@ND2-HD21	34	0.068	GLU47@OE1-H07@NH2-HH21	47	0.094
H07@O-ASN142@ND2-HD21	288	0.576	GLU47@OE2-H07@NH2-HH21	110	0.22
H07@OXT-ASN142@ND2-HD21	842	1.684	GLN189@OE1-H07@NH2-HH21	121	0.242
H07@O-ASN142@ND2-HD22	45	0.09	GLN189@NE2-H07@NH2-HH21	2	0.004
H07@O-ASN142@ND2-HD22	520	1.04	GLN189@O-H07@NH2-HH21	1251	2.502
H07@O-ASN142@ND2-HD22	26	0.052	THR190@O-H07@NH2-HH21	2	0.004
H07@O-ASN142@ND2-HD22	34	0.068	ALA191@O-H07@NH2-HH21	18	0.036
H07@ND1-ASN142@ND2-HD22	1	0.002	GLN192@O-H07@NH2-HH21	1131	2.262
H07@O-ASN142@ND2-HD22	351	0.702	SER46@OG-H07@NH2-HH22	8	0.016
H07@OXT-ASN142@ND2-HD22	292	0.584	SER46@O-H07@NH2-HH22	15	0.03
H07@O-GLY143@N-H	44	0.088	GLU47@OE1-H07@NH2-HH22	12763	25.526
H07@ND1-GLY143@N-H	13	0.026	GLU47@OE2-H07@NH2-HH22	12971	25.942
H07@O-GLY143@N-H	239	0.478	GLU47@O-H07@NH2-HH22	25	0.05
H07@OXT-GLY143@N-H	315	0.63	GLN189@O-H07@NH2-HH22	92	0.184
H07@OXT-SER144@N-H	1	0.002	THR190@O-H07@NH2-HH22	15	0.03
H07@OXT-CYS145@N-H	4	0.008	GLN192@O-H07@NH2-HH22	68	0.136
H07@O-GLU166@N-H	16963	33.926	GLU166@O-H07@N-H	226	0.452
H07@O-GLN189@NE2-HE21	4045	8.09	GLU166@OE1-H07@N-H	10	0.02
H07@O-GLN189@NE2-HE21	4	0.008	GLU166@OE2-H07@N-H	36	0.072
H07@O-GLN189@NE2-HE21	11461	22.922	GLU166@O-H07@N-H	1	0.002
H07@O-GLN189@NE2-HE21	2749	5.498	GLN189@OE1-H07@N-H	194	0.388
H07@OXT-GLN189@NE2-HE21	112	0.224	ASN142@OD1-H07@NE-HE	787	1.574
H07@O-GLN189@NE2-HE22	9	0.018	ASN142@ND2-H07@NE-HE	2	0.004
H07@O-GLN189@NE2-HE22	2	0.004	GLU166@OE1-H07@NE-HE	8	0.016
H07@O-GLN189@NE2-HE22	11	0.022	GLU166@OE2-H07@NE-HE	141	0.282
H07@O-GLN189@NE2-HE22	834	1.668	GLU166@O-H07@NE-HE	10146	20.292
H07@OXT-GLN189@NE2-HE22	3	0.006	PHE140@O-H07@NH1-HH11	1124	2.248
H07@NH1-GLN192@N-H	1	0.002	GLU166@OE1-H07@NH1-HH11	9783	19.566

SER46@OG-H07@N-H1	185	0.37	GLU166@OE2-H07@NH1-HH11	7044	14.088
ASN142@OD1-H07@N-H1	11	0.022	GLU166@O-H07@NH1-HH11	8	0.016
ASN142@ND2-H07@N-H1	1	0.002	LEU167@O-H07@NH1-HH11	53	0.106
GLU166@O-H07@N-H1	266	0.532	GLN189@OE1-H07@NH1-HH11	5	0.01
GLN189@OE1-H07@N-H1	1094	2.188	GLN192@O-H07@NH1-HH11	304	0.608
GLN189@NE2-H07@N-H1	3	0.006	PHE140@O-H07@NH1-HH12	5	0.01
THR190@O-H07@N-H1	8	0.016	GLU166@OE1-H07@NH1-HH12	54	0.108
GLN192@OE1-H07@N-H1	17	0.034	GLU166@OE2-H07@NH1-HH12	225	0.45
SER46@OG-H07@N-H2	194	0.388	GLU166@O-H07@NH1-HH12	3	0.006
ASN142@OD1-H07@N-H2	9	0.018	PRO168@O-H07@NH1-HH12	5	0.01
GLU166@O-H07@N-H2	125	0.25	ASN142@OD1-H07@NH2-HH21	108	0.216
GLN189@OE1-H07@N-H2	1087	2.174	GLU166@OE1-H07@NH2-HH21	261	0.522
GLN189@NE2-H07@N-H2	4	0.008	GLU166@OE2-H07@NH2-HH21	1628	3.256
GLN189@O-H07@N-H2	2	0.004	GLU166@O-H07@NH2-HH21	1793	3.586
THR190@O-H07@N-H2	10	0.02	LEU167@O-H07@NH2-HH21	7	0.014
GLN192@OE1-H07@N-H2	44	0.088	PRO168@O-H07@NH2-HH21	45	0.09
SER46@OG-H07@N-H3	207	0.414	THR190@O-H07@NH2-HH21	12	0.024
ASN142@OD1-H07@N-H3	12	0.024	GLU166@OE1-H07@NH2-HH22	41	0.082
GLU166@O-H07@N-H3	122	0.244	GLU166@OE2-H07@NH2-HH22	449	0.898
GLN189@OE1-H07@N-H3	815	1.63	GLU166@O-H07@NH2-HH22	32	0.064
GLN189@NE2-H07@N-H3	3	0.006	PRO168@O-H07@NH2-HH22	20	0.04
THR190@O-H07@N-H3	18	0.036	ASN142@OD1-H07@N-H	325	0.65
GLN192@OE1-H07@N-H3	273	0.546	GLN189@OE1-H07@N-H	30	0.06
SER46@OG-H07@NE-HE	184	0.368	ASN142@OD1-H07@N-H	2	0.004
SER46@O-H07@NE-HE	72	0.144	ASN142@ND2-H07@N-H	1	0.002
GLU47@OE1-H07@NE-HE	738	1.476	GLN189@OE1-H07@N-H	1	0.002
GLU47@OE2-H07@NE-HE	382	0.764	GLN189@NE2-H07@N-H	5	0.01
GLN189@OE1-H07@NE-HE	113	0.226	THR25@OG1-H07@NE2-HE2	573	1.146
GLN189@NE2-H07@NE-HE	3	0.006	THR26@O-H07@NE2-HE2	366	0.732
GLN189@O-H07@NE-HE	252	0.504	HIE41@ND1-H07@NE2-HE2	17	0.034
THR190@O-H07@NE-HE	29	0.058	HIE41@O-H07@NE2-HE2	4076	8.152
SER46@OG-H07@NH1-HH11	131	0.262	CYS44@O-H07@NE2-HE2	8492	16.984
SER46@O-H07@NH1-HH11	244	0.488	THR45@O-H07@NE2-HE2	99	0.198
GLU47@OE1-H07@NH1-HH11	948	1.896	SER46@OG-H07@NE2-HE2	16	0.032
GLU47@OE2-H07@NH1-HH11	1349	2.698	ASN119@OD1-H07@NE2-HE2	12	0.024
GLU47@O-H07@NH1-HH11	1	0.002			

Tablo S6.8. Hidrojen bağları oluşturan ligand kalıntı atomları, MD simülasyonunda tespit edilen hidrojen bağı çerçeve sayıları ve H08 ligandının hidrojen bağı doluluk yüzdeleri

InteractedAtoms	FrameNumbers	Occupancy%	InteractedAtoms	FrameNumbers	Occupancy%
H08@O-HIE41@NE2-HE2	603	1.206	LEU167@O-H08@NZ-HZ1	36	0.072
H08@ND1-HIE41@NE2-HE2	1690	3.38	GLN189@O-H08@NZ-HZ1	468	0.936
H08@OXT-HIE41@NE2-HE2	6	0.012	SER46@OG-H08@NZ-HZ2	436	0.872
H08@O-ASN142@ND2-HD21	32	0.064	SER46@O-H08@NZ-HZ2	25	0.05
H08@O-ASN142@ND2-HD21	30	0.06	GLU47@OE1-H08@NZ-HZ2	516	1.032
H08@O-ASN142@ND2-HD22	1014	2.028	GLU47@OE2-H08@NZ-HZ2	494	0.988
H08@OXT-ASN142@ND2-HD22	3571	7.142	ASN142@OD1-H08@NZ-HZ2	1093	2.186
H08@O-GLY143@N-H	10529	21.058	ASN142@ND2-H08@NZ-HZ2	1	0.002
H08@OXT-GLY143@N-H	27510	55.02	GLU166@OE1-H08@NZ-HZ2	879	1.758
H08@O-SER144@N-H	3165	6.33	GLU166@OE2-H08@NZ-HZ2	290	0.58
H08@OXT-SER144@N-H	1529	3.058	GLU166@O-H08@NZ-HZ2	75	0.15
H08@O-SER144@OG-HG	203	0.406	LEU167@O-H08@NZ-HZ2	50	0.1
H08@OXT-SER144@OG-HG	67	0.134	GLN189@OE1-H08@NZ-HZ2	7	0.014
H08@O-CYS145@N-H	17399	34.798	GLN189@O-H08@NZ-HZ2	408	0.816
H08@OXT-CYS145@N-H	6496	12.992	THR25@OG1-H08@NZ-HZ3	1	0.002
H08@O-GLU166@N-H	13533	27.066	SER46@OG-H08@NZ-HZ3	349	0.698
H08@O-GLN189@NE2-HE21	87	0.174	SER46@O-H08@NZ-HZ3	54	0.108
H08@ND1-GLN189@NE2-HE21	14	0.028	GLU47@OE1-H08@NZ-HZ3	437	0.874
H08@O-GLN189@NE2-HE21	1602	3.204	GLU47@OE2-H08@NZ-HZ3	498	0.996
H08@O-GLN189@NE2-HE22	26	0.052	ASN142@OD1-H08@NZ-HZ3	966	1.932
H08@ND1-GLN189@NE2-HE22	871	1.742	ASN142@ND2-H08@NZ-HZ3	1	0.002
H08@O-THR190@N-H	196	0.392	GLU166@OE1-H08@NZ-HZ3	998	1.996
H08@O-GLN192@NE2-HE21	504	1.008	GLU166@OE2-H08@NZ-HZ3	402	0.804
H08@O-GLN192@NE2-HE22	177	0.354	GLU166@O-H08@NZ-HZ3	109	0.218
SER46@OG-H08@N-H1	5	0.01	LEU167@O-H08@NZ-HZ3	5	0.01
ASN142@OD1-H08@N-H1	24	0.048	GLN189@O-H08@NZ-HZ3	596	1.192
GLU166@O-H08@N-H1	109	0.218	SER46@OG-H08@N-H	3	0.006
GLN189@OE1-H08@N-H1	2416	4.832	GLU166@O-H08@N-H	4	0.008
GLN189@NE2-H08@N-H1	3	0.006	GLN189@OE1-H08@N-H	2190	4.38
GLN189@O-H08@N-H1	68	0.136	GLN189@O-H08@N-H	38	0.076
THR190@O-H08@N-H1	225	0.45	ASP187@O-H08@N-H	3	0.006
GLN192@OE1-H08@N-H1	68	0.136	GLN189@OE1-H08@N-H	6292	12.584

GLN192@O-H08@N-H1	1	0.002	GLN189@NE2-H08@N-H	141	0.282
ASN142@OD1-H08@N-H2	24	0.048	THR25@OG1-H08@NE2-HE2	25	0.05
GLU166@O-H08@N-H2	193	0.386	HIE41@ND1-H08@NE2-HE2	601	1.202
GLN189@OE1-H08@N-H2	2024	4.048	HIE164@ND1-H08@NE2-HE2	108	0.216
GLN189@NE2-H08@N-H2	1	0.002	VAL186@O-H08@NE2-HE2	1642	3.284
GLN189@O-H08@N-H2	96	0.192	ASP187@O-H08@NE2-HE2	107	0.214
THR190@O-H08@N-H2	116	0.232	ARG188@N-H08@NE2-HE2	1	0.002
GLN192@OE1-H08@N-H2	64	0.128	ARG188@O-H08@NE2-HE2	1618	3.236
SER46@OG-H08@N-H3	7	0.014	GLN192@NE2-H08@NE2-HE2	7	0.014
ASN142@OD1-H08@N-H3	24	0.048	HIE164@O-H08@N-H	29008	58.016
GLU166@O-H08@N-H3	166	0.332	PHE140@O-H08@NZ-HZ1	416	0.832
GLN189@OE1-H08@N-H3	2123	4.246	ASN142@OD1-H08@NZ-HZ1	5998	11.996
GLN189@NE2-H08@N-H3	4	0.008	ASN142@ND2-H08@NZ-HZ1	2	0.004
GLN189@O-H08@N-H3	110	0.22	GLU166@OE1-H08@NZ-HZ1	7462	14.924
THR190@O-H08@N-H3	148	0.296	GLU166@OE2-H08@NZ-HZ1	5943	11.886
GLN192@OE1-H08@N-H3	53	0.106	PHE140@O-H08@NZ-HZ2	369	0.738
THR25@OG1-H08@NZ-HZ1	1	0.002	ASN142@OD1-H08@NZ-HZ2	6579	13.158
SER46@OG-H08@NZ-HZ1	410	0.82	ASN142@ND2-H08@NZ-HZ2	1	0.002
SER46@O-H08@NZ-HZ1	71	0.142	GLU166@OE1-H08@NZ-HZ2	6160	12.32
GLU47@OE1-H08@NZ-HZ1	396	0.792	GLU166@OE2-H08@NZ-HZ2	5008	10.016
GLU47@OE2-H08@NZ-HZ1	405	0.81	PHE140@O-H08@NZ-HZ3	353	0.706
ASN142@OD1-H08@NZ-HZ1	984	1.968	ASN142@OD1-H08@NZ-HZ3	6897	13.794
ASN142@ND2-H08@NZ-HZ1	3	0.006	ASN142@ND2-H08@NZ-HZ3	3	0.006
GLU166@OE1-H08@NZ-HZ1	658	1.316	GLU166@OE1-H08@NZ-HZ3	6980	13.96
GLU166@OE2-H08@NZ-HZ1	404	0.808	GLU166@OE2-H08@NZ-HZ3	5938	11.876
GLU166@O-H08@NZ-HZ1	141	0.282			

Tablo S6.9. Hidrojen bağları oluşturan ligand kalıntı atomları, MD simülasyonunda tespit edilen hidrojen bağı çerçeve sayıları ve H09 ligandının hidrojen bağı doluluk yüzdeleri

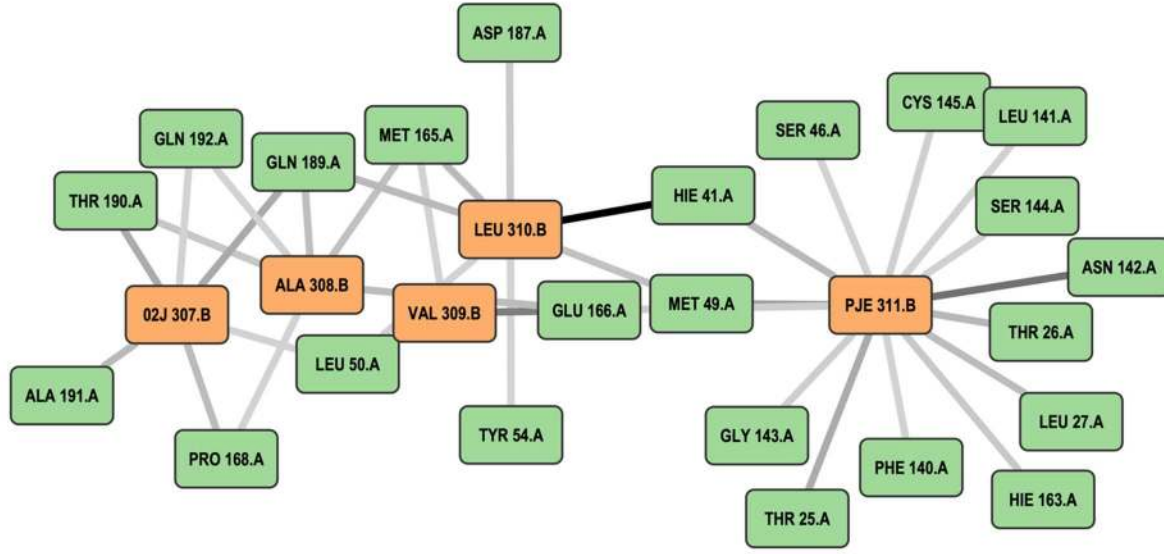
Interacted Atoms	Frame Numbers	Occupancy%	Interacted Atoms	Frame Numbers	Occupancy%
H09@ND1-THR24@OG1-HG1	2	0.004	PHE140@O-H09@NZ-HZ2	3474	6.948
H09@NE2-THR24@OG1-HG1	1	0.002	LEU141@O-H09@NZ-HZ2	9	0.018
H09@ND1-THR25@OG1-HG1	3	0.006	ASN142@OD1-H09@NZ-HZ2	1421	2.842
H09@O-THR25@OG1-HG1	307	0.614	GLU166@OE1-H09@NZ-HZ2	6258	12.516
H09@OXT-THR25@OG1-HG1	277	0.554	GLU166@OE2-H09@NZ-HZ2	5119	10.238
H09@ND1-THR26@N-H	11	0.022	PHE140@O-H09@NZ-HZ3	3059	6.118
H09@O-THR26@N-H	152	0.304	LEU141@O-H09@NZ-HZ3	9	0.018
H09@OXT-THR26@N-H	817	1.634	ASN142@OD1-H09@NZ-HZ3	1354	2.708
H09@O-HIE41@NE2-HE2	211	0.422	GLU166@OE1-H09@NZ-HZ3	6601	13.202
H09@O-SER46@N-H	990	1.98	GLU166@OE2-H09@NZ-HZ3	6261	12.522
H09@OXT-SER46@N-H	491	0.982	ASN142@OD1-H09@N-H	10	0.02
H09@NH2-SER46@OG-HG	1	0.002	SER46@OG-H09@NE-HE	304	0.608
H09@O-SER46@OG-HG	9	0.018	THR25@OG1-H09@NH1-HH11	4	0.008
H09@ND1-SER46@OG-HG	1	0.002	HIE41@O-H09@NH1-HH11	15	0.03
H09@O-SER46@OG-HG	9713	19.426	SER46@OG-H09@NH1-HH11	24	0.048
H09@OXT-SER46@OG-HG	12355	24.71	THR24@O-H09@NH1-HH12	198	0.396
H09@ND1-ASN119@ND2-HD21	2327	4.654	THR25@OG1-H09@NH1-HH12	2157	4.314
H09@NE2-ASN119@ND2-HD21	18	0.036	HIE41@O-H09@NH1-HH12	4	0.008
H09@O-ASN142@ND2-HD21	1	0.002	CYS44@O-H09@NH1-HH12	30591	61.182
H09@O-ASN142@ND2-HD21	2126	4.252	THR45@OG1-H09@NH1-HH12	1	0.002
H09@N-ASN142@ND2-HD21	1	0.002	SER46@OG-H09@NH1-HH12	198	0.396
H09@ND1-ASN142@ND2-HD21	106	0.212	ASN142@ND2-H09@NH1-HH12	1	0.002
H09@NE2-ASN142@ND2-HD21	4	0.008	HIE41@ND1-H09@NH2-HH21	12444	24.888
H09@O-ASN142@ND2-HD21	2	0.004	SER46@OG-H09@NH2-HH21	72	0.144
H09@O-ASN142@ND2-HD22	477	0.954	ASN142@OD1-H09@NH2-HH21	1	0.002
H09@ND1-ASN142@ND2-HD22	17	0.034	THR24@O-H09@NH2-HH22	1	0.002
H09@NE2-ASN142@ND2-HD22	2	0.004	THR25@OG1-H09@NH2-HH22	227	0.454
H09@O-ASN142@ND2-HD22	187	0.374	HIE41@O-H09@NH2-HH22	15025	30.05
H09@O-GLY143@N-H	7766	15.532	CYS44@O-H09@NH2-HH22	9125	18.25
H09@O-GLY143@N-H	1181	2.362	THR45@OG1-H09@NH2-HH22	5	0.01
H09@O-SER144@N-H	627	1.254	THR45@O-H09@NH2-HH22	10	0.02
H09@O-CYS145@N-H	9171	18.342	SER46@OG-H09@NH2-HH22	1099	2.198
H09@O1-GLU166@N-H	9858	19.716	SER46@O-H09@NH2-HH22	25	0.05
H09@O-GLN189@NE2-HE21	1010	2.02	THR26@O-H09@N-H	1996	3.992

H09@O-GLN189@NE2-HE21	73	0.146	THR24@OG1-H09@NE2-HE2	159	0.318
H09@OXT-GLN189@NE2-HE21	2	0.004	THR24@O-H09@NE2-HE2	332	0.664
GLN189@OE1-H09@N-H	5528	11.056	THR25@OG1-H09@NE2-HE2	42	0.084
HIE164@O-H09@N-H	27207	54.414	GLU47@OE1-H09@NE2-HE2	2	0.004
PHE140@O-H09@NZ-HZ1	3745	7.49	ASN119@OD1-H09@NE2-HE2	21	0.042
LEU141@O-H09@NZ-HZ1	14	0.028	ASN119@ND2-H09@NE2-HE2	1	0.002
ASN142@OD1-H09@NZ-HZ1	1324	2.648	ASN142@OD1-H09@NE2-HE2	4	0.008
GLU166@OE1-H09@NZ-HZ1	5845	11.69	ASN142@ND2-H09@NE2-HE2	3	0.006
GLU166@OE2-H09@NZ-HZ1	6457	12.914	ASN142@O-H09@NE2-HE2	307	0.614

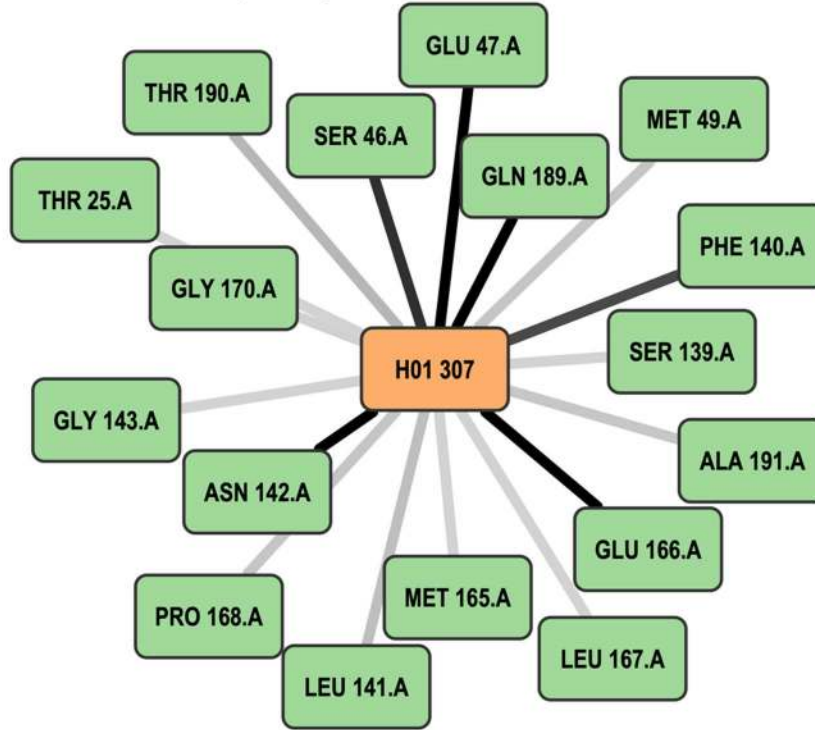
Tablo S7. RMSD, Rg ve SASA için MD simülasyonlarından hesaplanan tanımlayıcı istatistikler

	RMSD (Å)				Rg (Å)				SASA (Å ²)			
	Ortalama	Minimum	Ortanca değer	Maximum	Ortalama	Minimum	Ortanca değer	Maximum	Ortalama	Minimum	Ortanca değer	Maximum
H01	1.73	0.62	1.73	2.83	21.93	21.48	21.92	22.42	14118.45	12888.68	14119.32	15287.76
H02	2.17	0.63	2.31	3.23	21.97	21.52	21.96	22.51	14056.87	12987.72	14048.01	15308.10
H03	1.89	0.64	1.87	2.95	22.01	21.54	22.01	22.41	14005.17	13012.88	13992.64	15280.04
H04	2.19	0.61	2.03	4.61	22.00	21.51	22.01	22.48	13997.20	12838.89	13957.03	15543.06
H05	1.74	0.68	1.71	3.11	22.07	21.60	22.06	22.95	13887.70	12976.95	13882.18	15049.42
H06	2.10	0.63	2.13	3.44	21.93	21.47	21.92	22.52	13926.81	12944.30	13915.12	14993.59
H07	2.27	0.69	2.40	3.31	21.94	21.48	21.90	22.52	13941.32	12809.94	13935.47	15057.62
H08	2.08	0.69	1.96	4.12	22.04	21.53	22.03	22.56	14232.01	12954.55	14232.62	15441.55
H09	1.45	0.58	1.41	2.49	22.05	21.57	22.05	22.52	13791.42	12650.54	13794.72	15087.23
N3	1.99	1.27	1.97	3.11	22.14	21.66	22.11	23.21	14167.89	12962.35	14075.14	18335.96

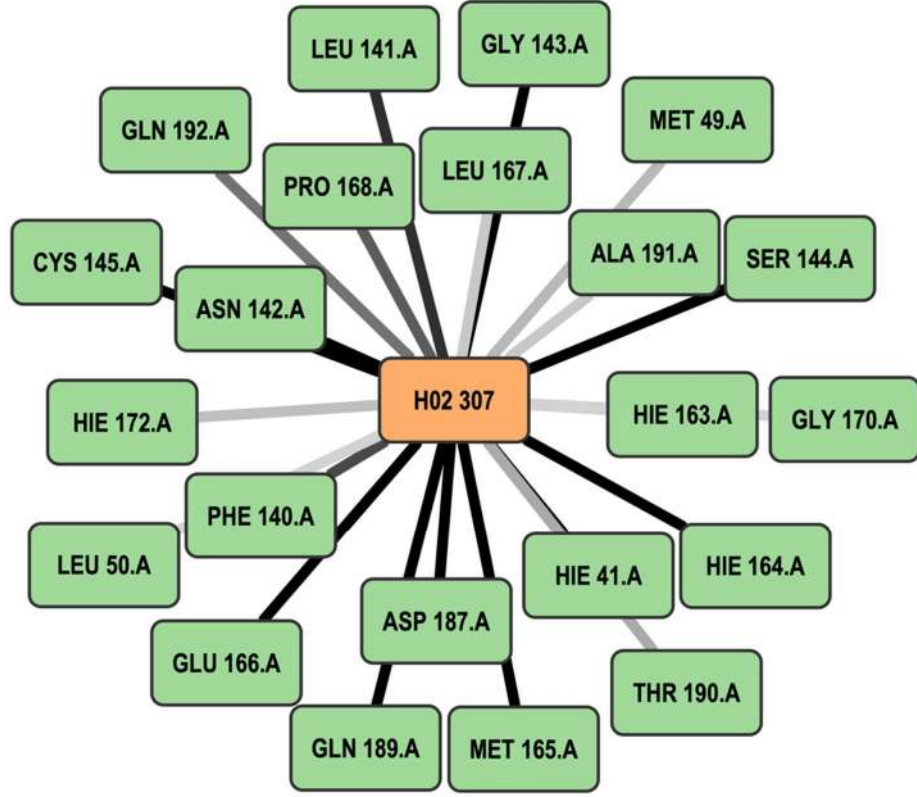
Ek 4: 3Clpro MD Simülasyonları sonrası oluşan aminoasit etkileşimleri



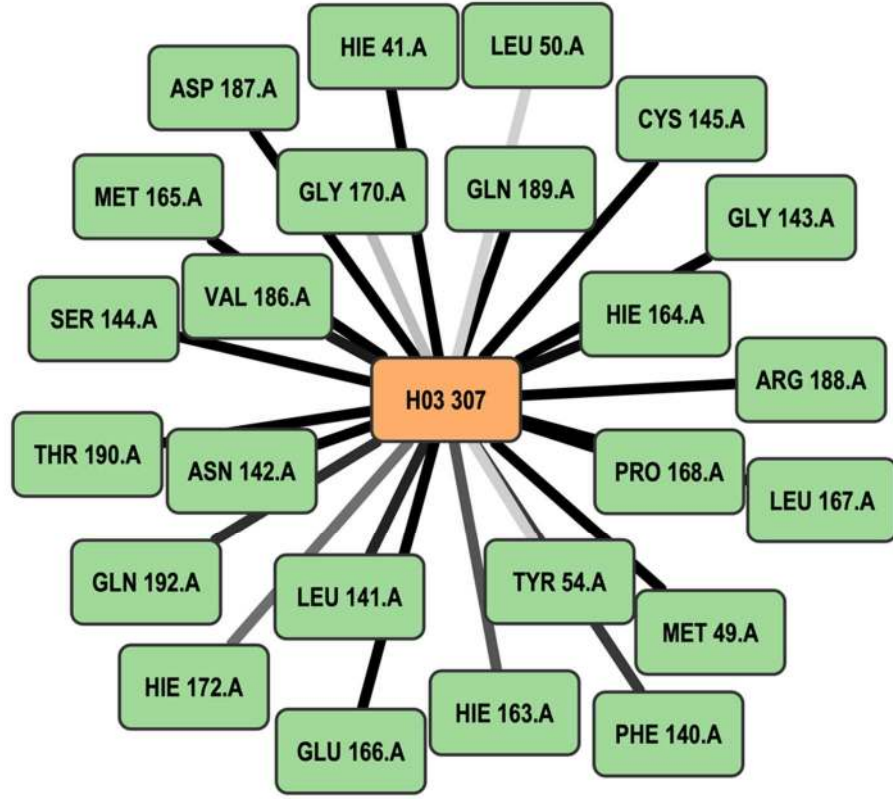
Şekil S8. MD simülasyonları sırasında 3CLpro bağlanma bölgesi amino asitleri ile eş-kristalize N3 ligandının etkileşim haritası. (Enzim amino asitleri yeşil, ligand amino asitleri (307-311) ise turuncu olarak renklendirilmiştir.)



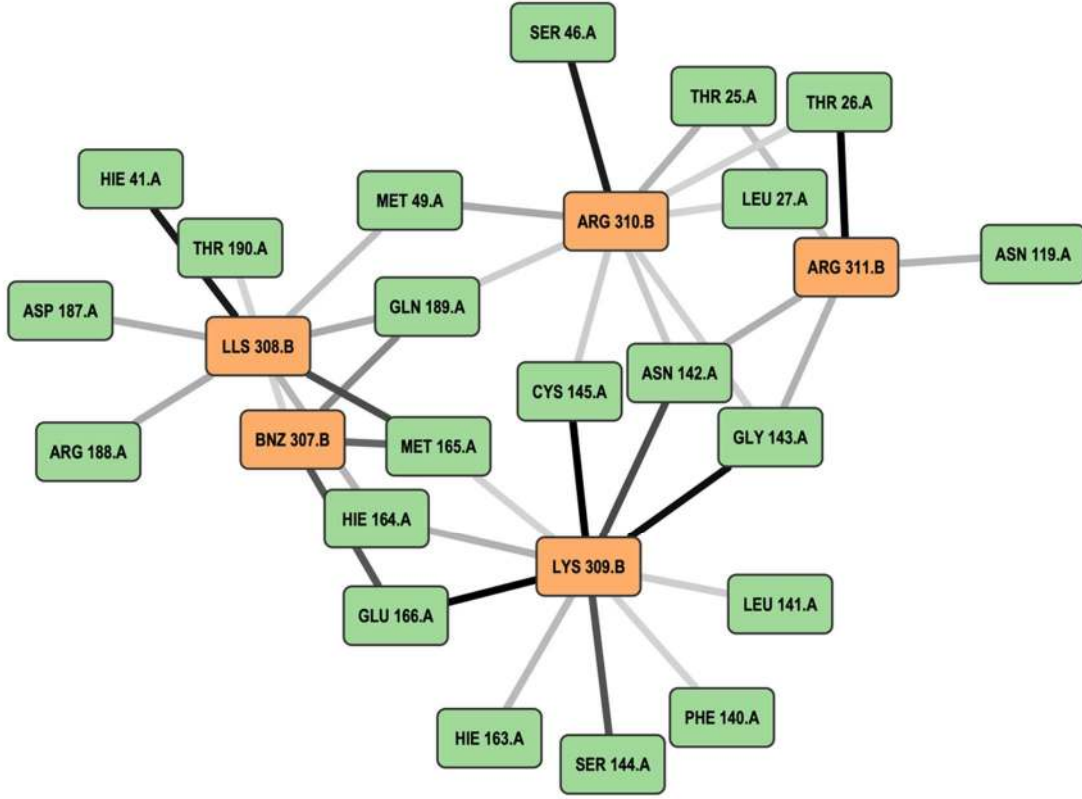
Şekil S9. MD simülasyonları sırasında 3CLpro bağlanma bölgesi amino asitleri ile eş-kristalize H01 ligandının etkileşim haritası. (Enzim amino asitleri yeşil, ligand ise turuncu olarak renklendirilmiştir.)



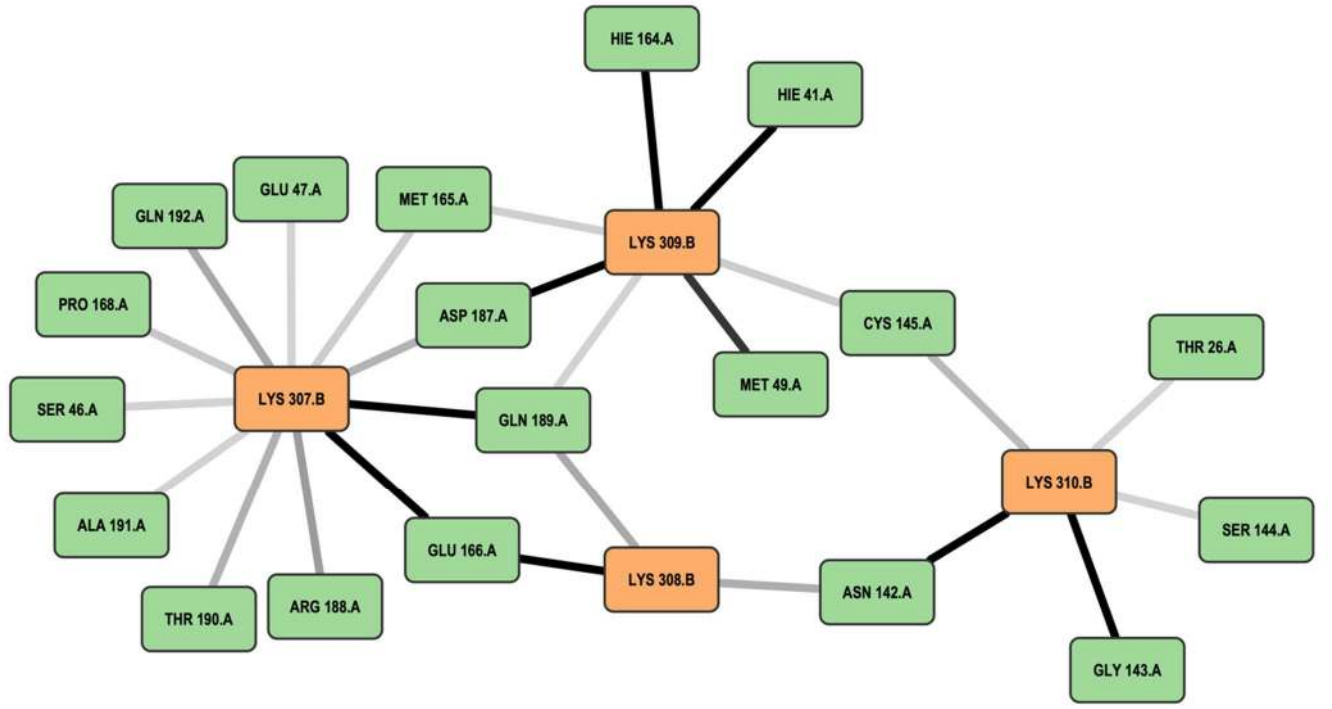
Şekil S10. MD simülasyonları sırasında 3CLpro bağlanma bölgesi amino asitleri ile eş-kristalize H02 ligandının etkileşim haritası. (Enzim amino asitleri yeşil, ligand ise turuncu olarak renklendirilmiştir.)



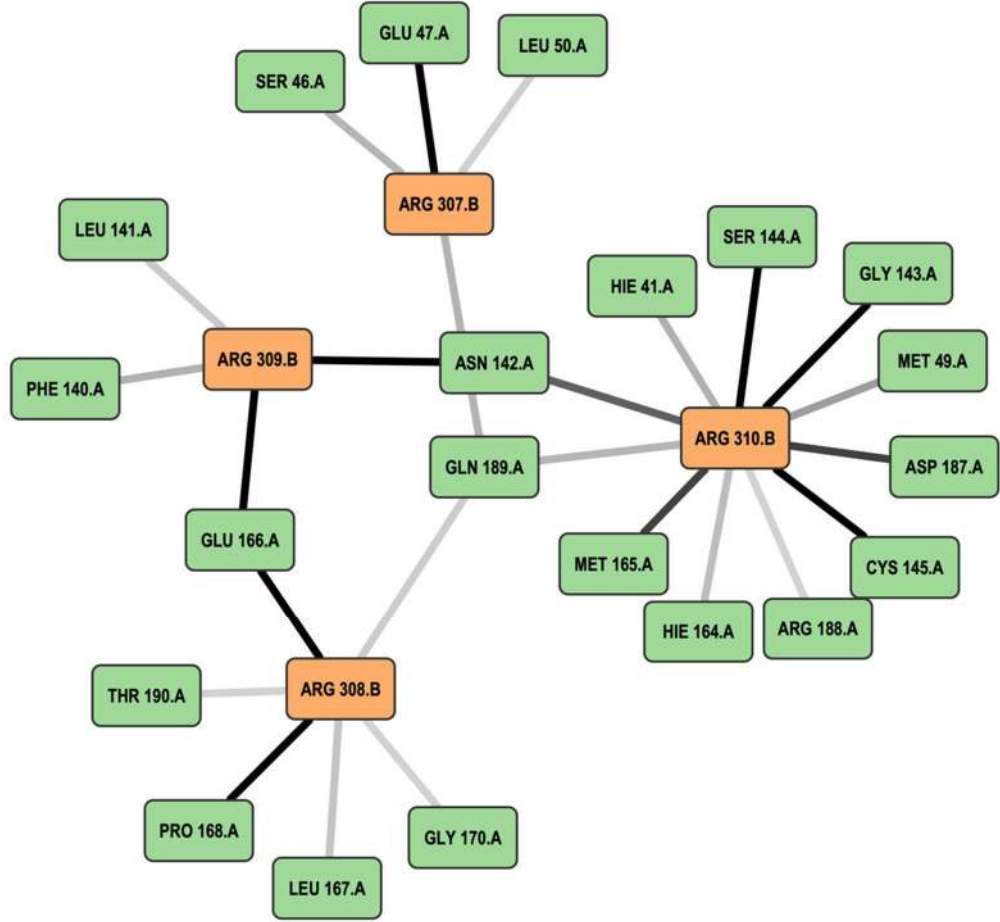
Şekil S11. MD simülasyonları sırasında 3CLpro bağlanma bölgesi amino asitleri ile eş-kristalize H03 ligandının etkileşim haritası. (Enzim amino asitleri yeşil, ligand ise turuncu olarak renklendirilmiştir.)



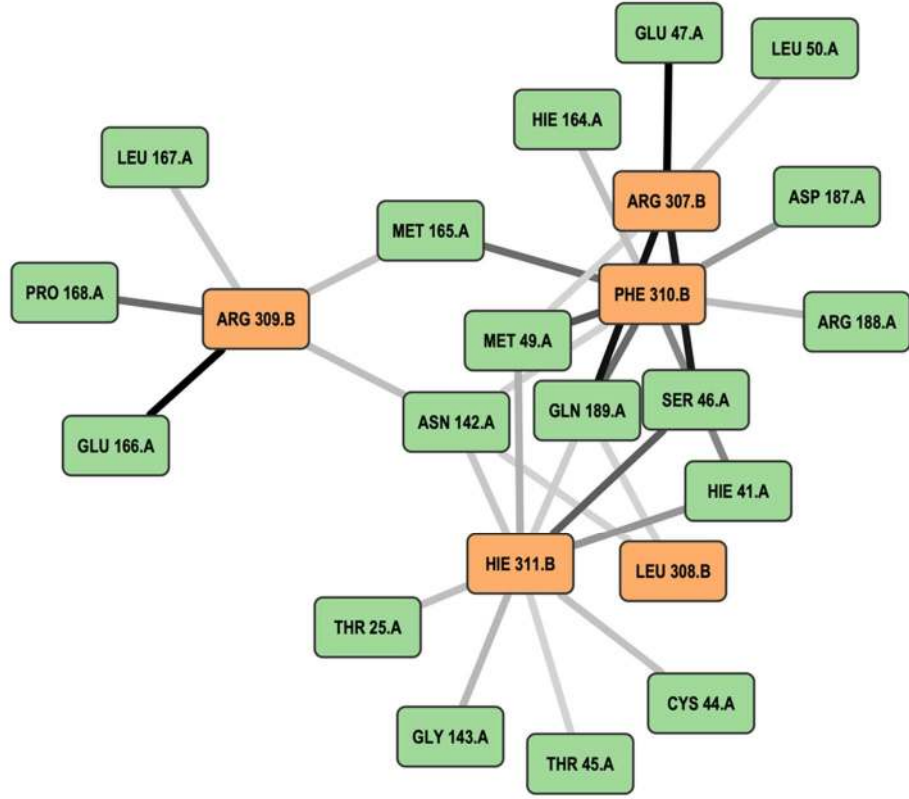
Şekil S12. MD simülasyonları sırasında 3CLpro bağlanma bölgesi amino asitleri ile eş-kristalize H04 ligandının etkileşim haritası. (Enzim amino asitleri yeşil, ligand amino asitleri (307-311) ise turuncu olarak renklendirilmiştir.)



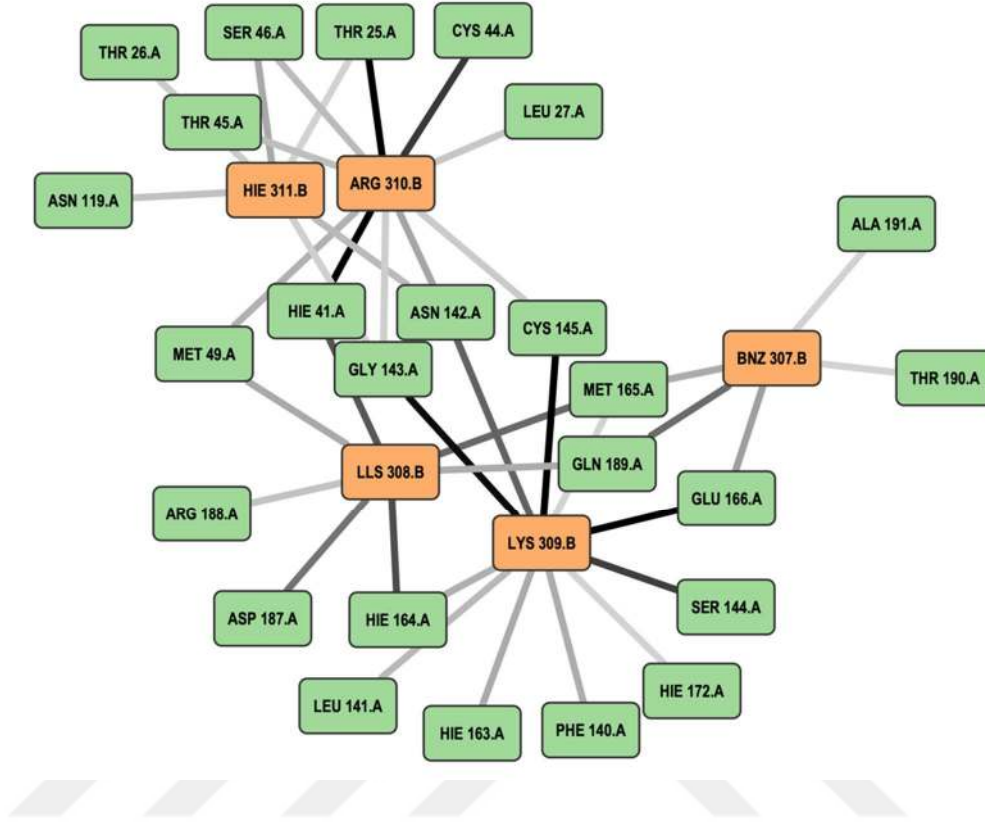
Şekil S13. MD simülasyonları sırasında 3CLpro bağlanma bölgesi amino asitleri ile eş-kristalize H05 ligandının etkileşim haritası. (Enzim amino asitleri yeşil, ligand amino asitleri (307-310) ise turuncu olarak renklendirilmiştir.)



Şekil S14. MD simülasyonları sırasında 3CLpro bağlanma bölgesi amino asitleri ile eş-kristalize H06 ligandının etkileşim haritası. (Enzim amino asitleri yeşil, ligand amino asitleri (307-310) ise turuncu olarak renklendirilmiştir.)



Şekil S15. MD simülasyonları sırasında 3CLpro bağlanma bölgesi amino asitleri ile eş-kristalize H07 ligandının etkileşim haritası. (Enzim amino asitleri yeşil, ligand amino asitleri (307-311) ise turuncu olarak renklendirilmiştir.)



Şekil S17. MD simülasyonları sırasında 3CLpro bağlanma bölgesi amino asitleri ile eş-kristalize H09 ligandının etkileşim haritası. (Enzim amino asitleri yeşil, ligand amino asitleri (307-311) ise turuncu olarak renklendirilmiştir.)

Tablo S18.1. Hidrojen bağları oluşturan ligand kalıntı atomları, MD simülasyonunda tespit edilen hidrojen bağı çerçeve sayıları ve H01 ligandının hidrojen bağı doluluk yüzdeleri

Rdrp-Hit1-Etkileşen Atomlar	Çerçeve numaraları	Doluluk%	Rdrp-Hit1-Etkileşen Atomlar	Çerçeve numaraları	Doluluk%
IG1_835@O15-LYS_471@NZ-HZ3	1	0.0020	IG1_835@O10-LYS_718@NZ-HZ3	3	0.0060
IG1_835@O37-ASN_472@ND2-HD22	1	0.0020	IG1_835@N59-LYS_718@NZ-HZ3	3	0.0060
IG1_835@O42-ASN_472@ND2-HD22	1	0.0020	IG1_835@N54-LYS_80@NZ-HZ2	3	0.0060
IG1_835@O43-ASN_472@ND2-HD22	1	0.0020	IG1_835@N61-ARG_756@NH2-HH21	3	0.0060
IG1_835@O17-ARG_473@NH1-HH11	1	0.0020	ARG_756@NH1-IG1_835@N1-H62	3	0.0060
IG1_835@O27-ARG_473@NH1-HH11	1	0.0020	ARG_756@NE-IG1_835@N1-H63	3	0.0060
IG1_835@O32-ARG_473@NH1-HH11	1	0.0020	ARG_756@NH1-IG1_835@N1-H63	3	0.0060
IG1_835@N53-ARG_473@NH1-HH11	1	0.0020	IG1_835@N59-LYS_465@NZ-HZ2	3	0.0060
IG1_835@O47-ARG_473@NH2-HH21	1	0.0020	IG1_835@N53-ASN_472@ND2-HD22	4	0.0080
IG1_835@N50-ARG_473@NH2-HH22	1	0.0020	IG1_835@O21-ARG_475@NE-HE	4	0.0080
IG1_835@O17-ARG_475@NE-HE	1	0.0020	IG1_835@O11-ARG_475@NH2-HH22	4	0.0080
IG1_835@N59-ARG_475@NH1-HH11	1	0.0020	IG1_835@N53-SER_715@OG-HG	4	0.0080
IG1_835@O15-ARG_475@NH1-HH12	1	0.0020	IG1_835@O10-LYS_718@NZ-HZ1	4	0.0080
IG1_835@O19-ARG_475@NH2-HH22	1	0.0020	IG1_835@O15-SER_734@OG-HG	4	0.0080
IG1_835@O24-ARG_475@NH2-HH22	1	0.0020	SER_734@N-IG1_835@N1-H63	4	0.0080
IG1_835@O32-LYS_541@N-H	1	0.0020	IG1_835@O27-LYS_471@NZ-HZ2	5	0.0100
IG1_835@N53-LYS_80@NZ-HZ2	1	0.0020	IG1_835@N54-LYS_471@NZ-HZ3	5	0.0100
IG1_835@O43-ARG_377@NH2-HH21	1	0.0020	IG1_835@O43-ARG_473@NE-HE	5	0.0100
IG1_835@N54-LYS_541@NZ-HZ3	1	0.0020	IG1_835@O23-ARG_473@NH1-HH12	5	0.0100
IG1_835@O17-CYS_542@N-H	1	0.0020	IG1_835@O37-ARG_473@NH2-HH22	5	0.0100
IG1_835@O25-LYS_718@NZ-HZ1	1	0.0020	IG1_835@O24-ARG_475@NE-HE	5	0.0100
IG1_835@O42-LYS_718@NZ-HZ1	1	0.0020	IG1_835@O42-ARG_377@NH1-HH12	5	0.0100
IG1_835@O25-LYS_718@NZ-HZ3	1	0.0020	IG1_835@N1-SER_734@N-H	5	0.0100
IG1_835@O15-ARG_756@NE-HE	1	0.0020	SER_371@OG-IG1_835@N53-H74	5	0.0100
IG1_835@N61-ARG_756@NE-HE	1	0.0020	IG1_835@O24-ARG_473@NH1-HH11	6	0.0120
IG1_835@N1-ARG_756@NH1-HH11	1	0.0020	IG1_835@O28-ARG_473@NH2-HH21	6	0.0120
IG1_835@N59-ARG_756@NH1-HH12	1	0.0020	LYS_471@O-IG1_835@N53-H75	6	0.0120
IG1_835@N54-TYR_378@OH-HH	1	0.0020	IG1_835@O47-SER_371@OG-HG	6	0.0120
ARG_475@O-IG1_835@N1-H63	1	0.0020	IG1_835@O20-LYS_471@NZ-HZ2	7	0.0140
ARG_756@NH2-IG1_835@N1-H63	1	0.0020	IG1_835@O19-LYS_471@NZ-HZ3	8	0.0160
ASP_84@OD1-IG1_835@N53-H74	1	0.0020	IG1_835@N53-ASN_472@N-H	8	0.0160
SER_715@N-IG1_835@N53-H74	1	0.0020	IG1_835@O42-TYR_375@OH-HH	8	0.0160
IG1_835@N50-LYS_80@NZ-HZ3	1	0.0020	IG1_835@N53-SER_715@N-H	8	0.0160

PHE_713@O-IG1_835@N53-H75	1	0.0020	IG1_835@N56-LYS_718@NZ-HZ3	8	0.0160
LYS_718@O-IG1_835@N53-H75	1	0.0020	IG1_835@O11-ARG_756@NH1-HH12	8	0.0160
IG1_835@N1-ILE_468@N-H	1	0.0020	IG1_835@O20-LYS_465@NZ-HZ3	8	0.0160
IG1_835@O42-LYS_80@NZ-HZ1	2	0.0040	IG1_835@O27-LYS_471@NZ-HZ1	8	0.0160
IG1_835@O33-TYR_375@OH-HH	2	0.0040	IG1_835@O10-LYS_541@NZ-HZ3	9	0.0180
IG1_835@O21-ARG_473@NH1-HH11	2	0.0040	IG1_835@O20-LYS_718@NZ-HZ3	9	0.0180
IG1_835@O17-ARG_473@NH2-HH22	2	0.0040	IG1_835@O28-ARG_473@NH2-HH22	10	0.0200
IG1_835@O47-ARG_473@NH2-HH22	2	0.0040	IG1_835@O19-ARG_475@NH1-HH12	10	0.0200
IG1_835@O10-ARG_475@NH2-HH21	2	0.0040	IG1_835@O11-ARG_475@NH2-HH21	10	0.0200
IG1_835@O21-ARG_475@NH2-HH22	2	0.0040	IG1_835@N53-LYS_541@NZ-HZ3	10	0.0200
IG1_835@O10-LYS_541@NZ-HZ2	2	0.0040	IG1_835@N56-LYS_541@NZ-HZ3	10	0.0200
IG1_835@O42-LYS_541@NZ-HZ3	2	0.0040	IG1_835@O43-ARG_377@NH2-HH22	10	0.0200
IG1_835@O10-SER_602@OG-HG	2	0.0040	IG1_835@N61-ARG_756@NH1-HH11	10	0.0200
IG1_835@O10-SER_679@OG-HG	2	0.0040	SER_469@OG-IG1_835@N1-H62	10	0.0200
IG1_835@O20-LYS_718@NZ-HZ1	2	0.0040	ALA_470@O-IG1_835@N53-H74	10	0.0200
IG1_835@N56-LYS_718@NZ-HZ1	2	0.0040	ALA_470@O-IG1_835@N53-H75	10	0.0200
IG1_835@N59-LYS_718@NZ-HZ1	2	0.0040	IG1_835@O20-LYS_465@NZ-HZ1	10	0.0200
IG1_835@N56-ARG_377@NH2-HH22	2	0.0040	IG1_835@N59-LYS_465@NZ-HZ3	10	0.0200
IG1_835@O37-TYR_378@OH-HH	2	0.0040	IG1_835@N59-LYS_465@NZ-HZ1	11	0.0220
IG1_835@O10-ARG_756@NH1-HH11	2	0.0040	IG1_835@O19-ARG_473@NH1-HH11	12	0.0240
SER_734@N-IG1_835@N1-H62	2	0.0040	IG1_835@O10-LYS_718@NZ-HZ2	12	0.0240
GLN_735@OE1-IG1_835@N1-H63	2	0.0040	IG1_835@O15-LYS_465@NZ-HZ1	12	0.0240
ARG_377@NH2-IG1_835@N53-H74	2	0.0040	IG1_835@N53-LYS_471@NZ-HZ3	13	0.0260
SER_715@OG-IG1_835@N53-H75	2	0.0040	IG1_835@O43-TYR_375@OH-HH	13	0.0260
IG1_835@O31-ARG_473@NE-HE	3	0.0060	IG1_835@N53-ALA_474@N-H	14	0.0280
IG1_835@O42-LYS_80@NZ-HZ2	3	0.0060	IG1_835@N56-LYS_541@NZ-HZ1	14	0.0280
IG1_835@O10-LYS_541@NZ-HZ1	3	0.0060	IG1_835@O15-CYS_542@N-H	14	0.0280
IG1_835@N54-LYS_541@NZ-HZ1	3	0.0060	IG1_835@O17-LYS_471@NZ-HZ2	14	0.0280
IG1_835@O10-ASN_611@ND2-HD22	3	0.0060	IG1_835@N53-LYS_471@NZ-HZ2	15	0.0300
IG1_835@O25-LYS_718@NZ-HZ2	3	0.0060	IG1_835@O47-ASN_472@ND2-HD21	15	0.0300
IG1_835@N59-LYS_718@NZ-HZ2	3	0.0060	IG1_835@N56-LYS_541@NZ-HZ2	15	0.0300
IG1_835@N59-SER_734@OG-HG	15	0.0300	IG1_835@O10-ARG_475@NH1-HH12	57	0.1140
IG1_835@O24-TYR_375@OH-HH	16	0.0320	SER_469@OG-IG1_835@N1-H63	57	0.1140
IG1_835@O42-ARG_473@NE-HE	16	0.0320	ASN_472@O-IG1_835@N53-H74	57	0.1140
IG1_835@N50-ASN_472@ND2-HD22	17	0.0340	IG1_835@O20-LYS_465@NZ-HZ2	57	0.1140

IG1_835@O47-ARG_473@NE-HE	17	0.0340	IG1_835@N53-LYS_718@NZ-HZ1	60	0.1200
SER_602@OG-IG1_835@N1-H62	17	0.0340	IG1_835@O20-LYS_471@NZ-HZ3	61	0.1220
IG1_835@N53-LYS_471@NZ-HZ1	17	0.0340	GLU_87@OE2-IG1_835@N53-H75	66	0.1320
IG1_835@O17-ARG_475@NH1-HH12	18	0.0360	VAL_477@O-IG1_835@N1-H63	74	0.1480
IG1_835@N54-SER_371@OG-HG	19	0.0380	IG1_835@O23-LYS_471@NZ-HZ3	80	0.1600
IG1_835@N56-LYS_471@NZ-HZ2	19	0.0380	IG1_835@N53-LYS_718@NZ-HZ2	82	0.1640
IG1_835@N1-ARG_756@NE-HE	19	0.0380	IG1_835@N53-LYS_541@NZ-HZ2	83	0.1660
IG1_835@N56-TYR_375@OH-HH	20	0.0400	IG1_835@N1-ARG_756@NH2-HH22	84	0.1680
IG1_835@N54-ASN_472@N-H	21	0.0420	VAL_86@O-IG1_835@N53-H75	84	0.1680
IG1_835@N56-LYS_718@NZ-HZ2	21	0.0420	IG1_835@O31-ARG_473@NH2-HH22	85	0.1700
IG1_835@N1-SER_469@OG-HG	21	0.0420	IG1_835@N50-ARG_377@NH2-HH22	88	0.1760
IG1_835@O21-ARG_473@NH2-HH21	22	0.0440	IG1_835@O36-SER_715@OG-HG	89	0.1780
IG1_835@O23-ARG_473@NH2-HH22	23	0.0460	IG1_835@N53-LYS_718@NZ-HZ3	89	0.1780
IG1_835@O17-LYS_471@NZ-HZ1	23	0.0460	IG1_835@N4-ARG_756@NH1-HH11	89	0.1780
IG1_835@O20-LYS_718@NZ-HZ2	24	0.0480	IG1_835@O32-LYS_471@NZ-HZ2	92	0.1840
ALA_717@O-IG1_835@N53-H75	25	0.0500	IG1_835@O47-LYS_718@NZ-HZ1	94	0.1880
IG1_835@O15-LYS_465@NZ-HZ3	25	0.0500	TYR_378@OH-IG1_835@N53-H75	95	0.1900
IG1_835@N53-LYS_541@NZ-HZ1	26	0.0520	IG1_835@N4-ARG_756@NH1-HH12	96	0.1920
ALA_717@O-IG1_835@N53-H74	26	0.0520	IG1_835@N50-LYS_471@NZ-HZ1	97	0.1940
IG1_835@O11-ARG_473@NH1-HH11	27	0.0540	IG1_835@N50-LYS_718@NZ-HZ3	98	0.1960
IG1_835@O19-ARG_473@NH2-HH21	27	0.0540	IG1_835@O42-ARG_473@NH1-HH11	100	0.2000
IG1_835@N56-ARG_473@NH2-HH21	27	0.0540	IG1_835@O47-ARG_473@NH1-HH11	100	0.2000
IG1_835@N54-SER_715@OG-HG	27	0.0540	IG1_835@N50-LYS_718@NZ-HZ1	100	0.2000
IG1_835@O17-LYS_471@NZ-HZ3	28	0.0560	IG1_835@O47-LYS_718@NZ-HZ2	101	0.2020
IG1_835@O47-ASN_472@ND2-HD22	28	0.0560	IG1_835@O27-TYR_375@OH-HH	102	0.2040
IG1_835@N56-ARG_473@NE-HE	28	0.0560	IG1_835@O36-ARG_473@NH1-HH12	103	0.2060
IG1_835@N1-SER_602@OG-HG	30	0.0600	IG1_835@O21-LYS_718@NZ-HZ3	104	0.2080
IG1_835@O15-LYS_465@NZ-HZ2	30	0.0600	IG1_835@O10-SER_734@OG-HG	105	0.2100
IG1_835@O20-LYS_471@NZ-HZ1	30	0.0600	IG1_835@O42-SER_715@OG-HG	108	0.2160
IG1_835@N54-LYS_541@NZ-HZ2	31	0.0620	IG1_835@O36-LYS_718@NZ-HZ1	110	0.2200
ASN_472@O-IG1_835@N53-H75	31	0.0620	IG1_835@N54-LYS_80@NZ-HZ3	113	0.2260
ASP_538@O-IG1_835@N53-H75	31	0.0620	IG1_835@O21-ARG_473@NE-HE	114	0.2280
IG1_835@O47-SER_715@OG-HG	32	0.0640	IG1_835@O37-ARG_473@NH2-HH21	117	0.2340
IG1_835@N53-TYR_378@OH-HH	32	0.0640	IG1_835@O25-ARG_473@NH2-HH21	118	0.2360
SER_734@O-IG1_835@N1-H62	32	0.0640	IG1_835@O19-LYS_541@NZ-HZ2	121	0.2420

IG1_835@O21-ARG_475@NH2-HH21	33	0.0660	IG1_835@O32-LYS_718@NZ-HZ1	121	0.2420
IG1_835@N56-LYS_471@NZ-HZ1	33	0.0660	IG1_835@O24-ARG_473@NE-HE	123	0.2460
IG1_835@O27-LYS_471@NZ-HZ3	35	0.0700	IG1_835@O47-ALA_474@N-H	123	0.2460
IG1_835@O24-ARG_475@NH2-HH21	35	0.0700	IG1_835@O15-LYS_718@NZ-HZ3	126	0.2520
IG1_835@N4-ARG_756@NE-HE	35	0.0700	IG1_835@O42-ARG_377@NH2-HH22	127	0.2540
ASP_84@OD1-IG1_835@N53-H75	35	0.0700	ALA_474@O-IG1_835@N53-H74	127	0.2540
IG1_835@N54-LYS_471@NZ-HZ1	35	0.0700	IG1_835@N50-LYS_718@NZ-HZ2	132	0.2640
IG1_835@N56-LYS_471@NZ-HZ3	37	0.0740	IG1_835@O23-LYS_471@NZ-HZ2	133	0.2660
IG1_835@N54-LYS_471@NZ-HZ2	38	0.0760	IG1_835@O15-ARG_475@NE-HE	136	0.2720
IG1_835@O31-ARG_473@NH1-HH12	38	0.0760	IG1_835@O17-LYS_718@NZ-HZ3	136	0.2720
IG1_835@N53-ARG_377@NH1-HH12	38	0.0760	SER_715@OG-IG1_835@N53-H74	139	0.2780
IG1_835@O19-LYS_471@NZ-HZ1	38	0.0760	IG1_835@O32-LYS_471@NZ-HZ1	140	0.2800
IG1_835@N4-ARG_756@NH2-HH22	39	0.0780	IG1_835@O36-LYS_718@NZ-HZ2	142	0.2840
IG1_835@O20-SER_469@OG-HG	39	0.0780	IG1_835@O47-LYS_718@NZ-HZ3	142	0.2840
SER_602@OG-IG1_835@N1-H63	40	0.0800	IG1_835@N54-LYS_718@NZ-HZ2	145	0.2900
IG1_835@O10-ARG_756@NH2-HH22	41	0.0820	IG1_835@N54-TYR_375@OH-HH	149	0.2980
GLU_87@OE1-IG1_835@N53-H75	41	0.0820	IG1_835@O28-ARG_473@NH1-HH11	150	0.3000
IG1_835@N53-LYS_80@NZ-HZ3	41	0.0820	IG1_835@O21-LYS_718@NZ-HZ1	150	0.3000
IG1_835@O10-ARG_756@NH1-HH12	42	0.0840	IG1_835@O10-ASP_543@N-H	151	0.3020
IG1_835@O19-LYS_471@NZ-HZ2	43	0.0860	TYR_466@O-IG1_835@N1-H63	151	0.3020
IG1_835@O43-ALA_474@N-H	43	0.0860	IG1_835@O10-ARG_756@NH2-HH21	153	0.3060
IG1_835@O20-LYS_541@NZ-HZ3	43	0.0860	IG1_835@O15-ALA_470@N-H	153	0.3060
IG1_835@N61-SER_469@OG-HG	43	0.0860	IG1_835@N53-ARG_473@NE-HE	155	0.3100
IG1_835@O20-LYS_541@NZ-HZ1	45	0.0900	IG1_835@N53-TYR_375@OH-HH	160	0.3200
IG1_835@N53-SER_371@OG-HG	48	0.0960	IG1_835@N50-LYS_471@NZ-HZ3	165	0.3300
IG1_835@O20-LYS_541@NZ-HZ2	48	0.0960	IG1_835@O47-ARG_377@NH1-HH12	165	0.3300
IG1_835@O11-SER_469@OG-HG	50	0.1000	IG1_835@O23-LYS_541@NZ-HZ2	165	0.3300
VAL_86@O-IG1_835@N53-H74	55	0.1100	IG1_835@N61-LYS_465@NZ-HZ3	165	0.3300
THR_476@O-IG1_835@N1-H63	168	0.3360	IG1_835@O19-SER_469@OG-HG	303	0.6060
IG1_835@O20-ARG_473@NH1-HH11	169	0.3380	IG1_835@O35-LYS_541@NZ-HZ2	304	0.6080
IG1_835@O32-LYS_471@NZ-HZ3	170	0.3400	IG1_835@O37-LYS_541@NZ-HZ2	308	0.6160
VAL_477@O-IG1_835@N1-H62	174	0.3480	IG1_835@O37-TYR_375@OH-HH	309	0.6180
IG1_835@O36-LYS_718@NZ-HZ3	176	0.3520	IG1_835@N61-SER_734@OG-HG	311	0.6220
IG1_835@O10-LYS_465@NZ-HZ1	177	0.3540	IG1_835@O25-LYS_541@NZ-HZ1	312	0.6240
IG1_835@O37-LYS_541@NZ-HZ3	178	0.3560	IG1_835@O36-LYS_541@NZ-HZ2	320	0.6400

IG1_835@O23-LYS_471@NZ-HZ1	178	0.3560	IG1_835@O35-LYS_718@NZ-HZ1	323	0.6460
IG1_835@O15-LYS_718@NZ-HZ1	183	0.3660	IG1_835@O35-LYS_718@NZ-HZ2	323	0.6460
IG1_835@O19-LYS_541@NZ-HZ1	187	0.3740	IG1_835@O36-LYS_541@NZ-HZ1	330	0.6600
IG1_835@O32-LYS_718@NZ-HZ3	188	0.3760	IG1_835@O29-LYS_541@NZ-HZ2	332	0.6640
IG1_835@O20-ARG_473@NH2-HH21	190	0.3800	IG1_835@O19-LYS_718@NZ-HZ3	334	0.6680
IG1_835@O17-LYS_718@NZ-HZ1	190	0.3800	IG1_835@N4-SER_734@OG-HG	339	0.6780
IG1_835@O32-LYS_718@NZ-HZ2	190	0.3800	IG1_835@O31-LYS_541@NZ-HZ3	341	0.6820
TYR_375@OH-IG1_835@N53-H75	191	0.3820	IG1_835@O32-ARG_473@NE-HE	342	0.6840
IG1_835@O25-ARG_473@NE-HE	193	0.3860	IG1_835@O35-LYS_718@NZ-HZ3	342	0.6840
GLU_87@OE1-IG1_835@N53-H74	194	0.3880	IG1_835@O25-LYS_541@NZ-HZ2	351	0.7020
IG1_835@N61-LYS_465@NZ-HZ1	195	0.3900	IG1_835@O42-TYR_378@OH-HH	352	0.7040
IG1_835@O15-LYS_718@NZ-HZ2	197	0.3940	IG1_835@O15-ARG_756@NH2-HH22	356	0.7120
IG1_835@O15-ARG_756@NH1-HH11	197	0.3940	IG1_835@O19-LYS_718@NZ-HZ1	359	0.7180
IG1_835@O31-ARG_473@NH2-HH21	198	0.3960	IG1_835@O35-LYS_541@NZ-HZ3	363	0.7260
IG1_835@N1-LYS_465@NZ-HZ3	199	0.3980	IG1_835@N54-ARG_473@NH2-HH21	368	0.7360
IG1_835@O43-LYS_471@NZ-HZ3	200	0.4000	IG1_835@O36-LYS_541@NZ-HZ3	380	0.7600
THR_476@O-IG1_835@N1-H62	201	0.4020	IG1_835@O23-LYS_541@NZ-HZ1	382	0.7640
IG1_835@O19-LYS_541@NZ-HZ3	208	0.4160	IG1_835@O29-LYS_541@NZ-HZ3	406	0.8120
IG1_835@N61-LYS_465@NZ-HZ2	211	0.4220	IG1_835@O10-LYS_465@NZ-HZ2	414	0.8280
IG1_835@O42-LYS_471@NZ-HZ1	218	0.4360	IG1_835@O29-ARG_473@NH1-HH12	418	0.8360
IG1_835@N54-LYS_718@NZ-HZ3	220	0.4400	IG1_835@N4-SER_602@OG-HG	419	0.8380
IG1_835@O15-SER_469@OG-HG	220	0.4400	ASP_681@OD2-IG1_835@N1-H63	425	0.8500
IG1_835@O17-LYS_718@NZ-HZ2	221	0.4420	IG1_835@O37-LYS_541@NZ-HZ1	440	0.8800
IG1_835@N50-LYS_471@NZ-HZ2	224	0.4480	IG1_835@O19-LYS_541@N-H	463	0.9260
IG1_835@O24-LYS_718@NZ-HZ1	224	0.4480	TYR_466@O-IG1_835@N1-H62	476	0.9520
IG1_835@O21-LYS_718@NZ-HZ2	225	0.4500	IG1_835@N1-ARG_756@NH1-HH12	480	0.9600
IG1_835@N1-LYS_465@NZ-HZ1	225	0.4500	IG1_835@O37-LYS_471@NZ-HZ2	500	1.0000
SER_715@O-IG1_835@N53-H74	225	0.4500	IG1_835@O33-ARG_473@NE-HE	511	1.0220
IG1_835@N61-SER_602@OG-HG	229	0.4580	IG1_835@N4-LYS_465@NZ-HZ3	515	1.0300
IG1_835@O43-LYS_471@NZ-HZ2	231	0.4620	IG1_835@O31-LYS_718@NZ-HZ1	526	1.0520
IG1_835@N54-LYS_718@NZ-HZ1	231	0.4620	IG1_835@O42-ARG_377@NH2-HH21	528	1.0560
IG1_835@O25-LYS_541@NZ-HZ3	233	0.4660	IG1_835@O29-ARG_473@NH2-HH21	529	1.0580
IG1_835@O21-LYS_541@N-H	235	0.4700	IG1_835@N50-LYS_541@NZ-HZ3	530	1.0600
IG1_835@O27-LYS_541@N-H	235	0.4700	IG1_835@O33-ARG_473@NH2-HH22	542	1.0840
IG1_835@O43-LYS_471@NZ-HZ1	239	0.4780	IG1_835@O31-LYS_718@NZ-HZ2	542	1.0840

IG1_835@N50-ASN_472@N-H	241	0.4820	IG1_835@N4-LYS_465@NZ-HZ2	542	1.0840
IG1_835@O42-LYS_471@NZ-HZ2	247	0.4940	IG1_835@N4-LYS_465@NZ-HZ1	561	1.1220
IG1_835@O42-LYS_471@NZ-HZ3	249	0.4980	IG1_835@O37-LYS_471@NZ-HZ1	571	1.1420
IG1_835@O31-LYS_541@NZ-HZ2	251	0.5020	IG1_835@N54-ALA_474@N-H	579	1.1580
IG1_835@N1-LYS_465@NZ-HZ2	252	0.5040	IG1_835@O47-ARG_377@NE-HE	580	1.1600
IG1_835@O32-ARG_473@NH2-HH22	254	0.5080	IG1_835@N50-LYS_541@NZ-HZ2	580	1.1600
IG1_835@O27-ARG_473@NE-HE	256	0.5120	IG1_835@O31-LYS_718@NZ-HZ3	584	1.1680
IG1_835@N50-SER_715@N-H	259	0.5180	IG1_835@N54-ARG_473@NE-HE	591	1.1820
IG1_835@O35-ARG_473@NH1-HH12	267	0.5340	IG1_835@O36-ARG_473@NH2-HH22	595	1.1900
IG1_835@O24-LYS_718@NZ-HZ2	277	0.5540	IG1_835@O42-SER_371@OG-HG	598	1.1960
TYR_378@OH-IG1_835@N53-H74	277	0.5540	ILE_468@O-IG1_835@N1-H62	599	1.1980
IG1_835@O10-LYS_465@NZ-HZ3	277	0.5540	IG1_835@O29-LYS_541@NZ-HZ1	611	1.2220
IG1_835@O28-ARG_473@NH1-HH12	279	0.5580	IG1_835@O37-LYS_471@NZ-HZ3	627	1.2540
IG1_835@O35-LYS_541@NZ-HZ1	279	0.5580	IG1_835@O33-LYS_471@NZ-HZ2	637	1.2740
IG1_835@O27-ARG_473@NH1-HH12	281	0.5620	IG1_835@O47-LYS_541@NZ-HZ2	639	1.2780
IG1_835@O24-LYS_718@NZ-HZ3	284	0.5680	IG1_835@O29-ARG_473@NE-HE	646	1.2920
IG1_835@O20-ARG_475@NH2-HH22	285	0.5700	ASP_681@OD2-IG1_835@N1-H62	651	1.3020
IG1_835@O20-ARG_473@NE-HE	291	0.5820	IG1_835@O33-LYS_718@NZ-HZ1	653	1.3060
IG1_835@O24-ARG_473@NH2-HH21	293	0.5860	IG1_835@O47-ARG_377@NH2-HH22	659	1.3180
IG1_835@O47-TYR_375@OH-HH	297	0.5940	IG1_835@O33-LYS_718@NZ-HZ3	662	1.3240
IG1_835@N54-ARG_377@NH2-HH22	297	0.5940	IG1_835@O47-LYS_541@NZ-HZ3	668	1.3360
IG1_835@N1-SER_734@OG-HG	299	0.5980	IG1_835@O28-LYS_541@NZ-HZ3	672	1.3440
IG1_835@O43-TYR_378@OH-HH	299	0.5980	IG1_835@O31-LYS_541@NZ-HZ1	689	1.3780
GLU_87@OE2-IG1_835@N53-H74	299	0.5980	IG1_835@O17-ARG_473@NH1-HH12	695	1.3900
IG1_835@O23-LYS_541@NZ-HZ3	303	0.6060	IG1_835@O29-LYS_471@NZ-HZ2	696	1.3920
IG1_835@O32-ARG_473@NH2-HH21	701	1.4020	IG1_835@O28-LYS_718@NZ-HZ2	1729	3.4580
IG1_835@O19-LYS_718@NZ-HZ2	709	1.4180	IG1_835@O31-LYS_471@NZ-HZ2	1733	3.4660
IG1_835@N50-LYS_541@NZ-HZ1	734	1.4680	IG1_835@O24-LYS_541@NZ-HZ3	1740	3.4800
IG1_835@O28-LYS_541@NZ-HZ2	751	1.5020	IG1_835@O35-ARG_473@NE-HE	1809	3.6180
IG1_835@O37-ARG_473@NE-HE	754	1.5080	IG1_835@O28-LYS_718@NZ-HZ1	1828	3.6560
IG1_835@N53-ARG_473@NH2-HH21	779	1.5580	GLU_731@OE1-IG1_835@N1-H62	1829	3.6580
IG1_835@O10-SER_469@OG-HG	782	1.5640	IG1_835@O28-LYS_718@NZ-HZ3	1830	3.6600
IG1_835@O33-LYS_471@NZ-HZ3	813	1.6260	IG1_835@O33-LYS_541@NZ-HZ1	1916	3.8320
IG1_835@O29-LYS_471@NZ-HZ1	814	1.6280	IG1_835@O42-ALA_474@N-H	1921	3.8420
IG1_835@O33-LYS_718@NZ-HZ2	821	1.6420	GLU_731@OE1-IG1_835@N1-H63	1935	3.8700

IG1_835@O29-LYS_471@NZ-HZ3	825	1.6500	IG1_835@N54-ARG_377@NH1-HH12	1969	3.9380
IG1_835@O33-LYS_471@NZ-HZ1	847	1.6940	IG1_835@O32-TYR_375@OH-HH	1972	3.9440
IG1_835@O10-ASN_611@ND2-HD21	849	1.6980	IG1_835@O47-TYR_378@OH-HH	2140	4.2800
IG1_835@O33-ARG_473@NH1-HH12	855	1.7100	IG1_835@O32-LYS_541@NZ-HZ2	2155	4.3100
IG1_835@N50-TYR_375@OH-HH	869	1.7380	IG1_835@O25-LYS_471@NZ-HZ3	2239	4.4780
SER_734@OG-IG1_835@N1-H62	893	1.7860	IG1_835@N61-ARG_756@NH1-HH12	2239	4.4780
IG1_835@O17-ARG_475@NH2-HH21	899	1.7980	IG1_835@O32-LYS_541@NZ-HZ1	2250	4.5000
IG1_835@O28-LYS_471@NZ-HZ2	911	1.8220	IG1_835@O10-ARG_473@NH1-HH11	2334	4.6680
IG1_835@O36-LYS_471@NZ-HZ3	915	1.8300	IG1_835@O28-LYS_541@N-H	2391	4.7820
IG1_835@N50-ARG_473@NH2-HH21	916	1.8320	IG1_835@O32-LYS_541@NZ-HZ3	2459	4.9180
IG1_835@O28-LYS_541@NZ-HZ1	925	1.8500	IG1_835@O19-ARG_475@NE-HE	2650	5.3000
IG1_835@O35-LYS_471@NZ-HZ2	927	1.8540	IG1_835@N61-ARG_756@NH2-HH22	2727	5.4540
IG1_835@O28-LYS_471@NZ-HZ1	939	1.8780	IG1_835@O24-LYS_541@NZ-HZ2	2823	5.6460
IG1_835@O29-LYS_718@NZ-HZ1	973	1.9460	IG1_835@O21-ARG_473@NH2-HH22	3091	6.1820
IG1_835@O36-LYS_471@NZ-HZ2	978	1.9560	IG1_835@O36-ARG_473@NE-HE	3219	6.4380
IG1_835@O29-LYS_718@NZ-HZ3	992	1.9840	IG1_835@O17-ARG_475@NH2-HH22	3238	6.4760
IG1_835@O35-LYS_471@NZ-HZ3	996	1.9920	IG1_835@O35-ARG_473@NH2-HH21	3317	6.6340
IG1_835@O36-LYS_471@NZ-HZ1	1004	2.0080	IG1_835@O23-LYS_541@N-H	3487	6.9740
IG1_835@O47-LYS_471@NZ-HZ3	1009	2.0180	IG1_835@O20-ARG_475@NH1-HH12	3536	7.0720
IG1_835@O28-LYS_471@NZ-HZ3	1011	2.0220	IG1_835@O19-ARG_473@NH1-HH12	3577	7.1540
IG1_835@N53-ARG_377@NH2-HH22	1032	2.0640	IG1_835@O36-TYR_375@OH-HH	3641	7.2820
IG1_835@O21-LYS_471@NZ-HZ2	1036	2.0720	IG1_835@O25-ARG_473@NH1-HH12	3735	7.4700
IG1_835@O35-ARG_473@NH2-HH22	1065	2.1300	IG1_835@O47-ARG_377@NH2-HH21	3993	7.9860
IG1_835@O21-LYS_541@NZ-HZ2	1065	2.1300	IG1_835@O15-ARG_475@NH2-HH21	4318	8.6360
IG1_835@O21-LYS_541@NZ-HZ3	1070	2.1400	IG1_835@O27-LYS_541@NZ-HZ3	4818	9.6360
IG1_835@O36-ARG_473@NH2-HH21	1085	2.1700	IG1_835@O27-ARG_473@NH2-HH22	5000	10.0000
IG1_835@O20-ARG_473@NH2-HH22	1122	2.2440	IG1_835@O35-TYR_375@OH-HH	5122	10.2440
IG1_835@O35-LYS_471@NZ-HZ1	1129	2.2580	IG1_835@O19-ARG_473@NH2-HH22	5490	10.9800
IG1_835@O33-LYS_541@NZ-HZ2	1130	2.2600	IG1_835@O27-LYS_541@NZ-HZ1	5682	11.3640
IG1_835@O29-LYS_718@NZ-HZ2	1145	2.2900	IG1_835@O24-ARG_473@NH2-HH22	5727	11.4540
IG1_835@O33-ARG_473@NH2-HH21	1164	2.3280	IG1_835@O29-ARG_473@NH2-HH22	5823	11.6460
IG1_835@O47-LYS_471@NZ-HZ1	1194	2.3880	IG1_835@O20-ARG_475@NH2-HH21	6012	12.0240
IG1_835@O47-LYS_541@NZ-HZ1	1227	2.4540	IG1_835@O24-LYS_541@N-H	6383	12.7660
IG1_835@O47-LYS_471@NZ-HZ2	1236	2.4720	IG1_835@O27-LYS_541@NZ-HZ2	7354	14.7080
IG1_835@O25-LYS_471@NZ-HZ1	1236	2.4720	IG1_835@O21-ARG_473@NH1-HH12	8230	16.4600

IG1_835@O21-LYS_471@NZ-HZ1	1259	2.5180	IG1_835@O24-ARG_473@NH1-HH12	8630	17.2600
ILE_468@O-IG1_835@N1-H63	1283	2.5660	IG1_835@O25-ARG_473@NH2-HH22	8899	17.7980
IG1_835@O21-LYS_541@NZ-HZ1	1302	2.6040	IG1_835@O20-ARG_473@NH1-HH12	10244	20.4880
IG1_835@N50-ARG_473@NE-HE	1315	2.6300	IG1_835@O19-ARG_475@NH2-HH21	12423	24.8460
IG1_835@O33-LYS_541@NZ-HZ3	1316	2.6320	IG1_835@O20-ARG_475@NE-HE	14690	29.3800
IG1_835@O15-ARG_756@NH1-HH12	1332	2.6640			
IG1_835@O32-ARG_473@NH1-HH12	1343	2.6860			
IG1_835@O25-LYS_471@NZ-HZ2	1384	2.7680			
IG1_835@N50-SER_715@OG-HG	1404	2.8080			
IG1_835@O27-ARG_473@NH2-HH21	1424	2.8480			
IG1_835@O31-LYS_471@NZ-HZ1	1425	2.8500			
IG1_835@O27-LYS_718@NZ-HZ2	1461	2.9220			
SER_734@OG-IG1_835@N1-H63	1465	2.9300			
IG1_835@O23-LYS_718@NZ-HZ1	1484	2.9680			
IG1_835@O23-LYS_718@NZ-HZ3	1535	3.0700			
IG1_835@O21-LYS_471@NZ-HZ3	1555	3.1100			
IG1_835@O27-LYS_718@NZ-HZ1	1577	3.1540			
IG1_835@O31-LYS_471@NZ-HZ3	1606	3.2120			
IG1_835@O23-LYS_718@NZ-HZ2	1628	3.2560			
IG1_835@O27-LYS_718@NZ-HZ3	1650	3.3000			
TYR_375@OH-IG1_835@N53-H74	1712	3.4240			
IG1_835@O24-LYS_541@NZ-HZ1	1729	3.4580			

Tablo S18.2 Hidrojen bağları oluşturan ligand kalıntı atomları, MD simülasyonunda tespit edilen hidrojen bağı çerçeve sayıları ve H02 ligandının hidrojen bağı doluluk yüzdeleri

Rdrp-Hit2-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%	Rdrp-Hit1-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%
LG2_835@O58-SER_715@OG-HG	1	0.0020	LG2_835@O37-LYS_471@NZ-HZ3	42	0.0840
LG2_835@O58-LYS_80@NZ-HZ2	1	0.0020	LG2_835@O36-ARG_473@NH2-HH21	42	0.0840
LG2_835@O32-ARG_473@NE-HE	1	0.0020	ASP_538@OD1-LG2_835@N52-H78	46	0.0920
LG2_835@O34-TYR_375@OH-HH	1	0.0020	TRP_537@O-LG2_835@N18-H70	51	0.1020
LG2_835@O29-ARG_473@NH1-HH11	1	0.0020	LG2_835@O33-LYS_541@NZ-HZ1	52	0.1040
LG2_835@O28-ARG_473@NH2-HH21	1	0.0020	LG2_835@O34-LYS_471@NZ-HZ2	53	0.1060

LG2_835@O7-ARG_475@NE-HE	1	0.0020	LG2_835@O32-LYS_541@NZ-HZ3	54	0.1080
LG2_835@O29-ARG_475@NE-HE	1	0.0020	LG2_835@O32-LYS_541@NZ-HZ1	55	0.1100
LG2_835@O2-ARG_475@NH2-HH22	1	0.0020	LG2_835@O36-ARG_473@NE-HE	56	0.1120
LG2_835@O26-LYS_541@NZ-HZ2	1	0.0020	LG2_835@N50-LYS_718@NZ-HZ1	62	0.1240
LG2_835@O34-ARG_473@NH2-HH21	2	0.0040	LG2_835@O55-SER_715@OG-HG	63	0.1260
LG2_835@O34-ARG_473@NH2-HH22	2	0.0040	LG2_835@O42-LYS_718@NZ-HZ1	77	0.1540
LG2_835@N18-TYR_539@N-H	2	0.0040	LG2_835@O42-LYS_718@NZ-HZ2	78	0.1560
LG2_835@O7-LYS_541@NZ-HZ1	2	0.0040	LG2_835@O36-LYS_718@NZ-HZ2	79	0.1580
LG2_835@O7-LYS_541@NZ-HZ2	2	0.0040	LG2_835@O42-LYS_718@NZ-HZ3	81	0.1620
LG2_835@N45-LYS_718@NZ-HZ2	3	0.0060	LG2_835@O37-LYS_471@NZ-HZ2	85	0.1700
TYR_539@O-LG2_835@N52-H78	3	0.0060	LG2_835@O37-LYS_541@NZ-HZ1	88	0.1760
ASP_538@O-LG2_835@N52-H79	3	0.0060	LG2_835@O37-LYS_541@NZ-HZ3	91	0.1820
LG2_835@O33-TYR_375@OH-HH	3	0.0060	LG2_835@O37-LYS_541@NZ-HZ2	95	0.1900
LG2_835@O34-ARG_473@NH1-HH12	3	0.0060	LG2_835@N50-LYS_541@NZ-HZ3	98	0.1960
LG2_835@O26-LYS_541@NZ-HZ3	3	0.0060	LG2_835@N50-LYS_541@NZ-HZ2	101	0.2020
LG2_835@O28-ARG_475@NH2-HH21	4	0.0080	LG2_835@O36-LYS_718@NZ-HZ1	104	0.2080
LG2_835@N52-LYS_541@NZ-HZ1	4	0.0080	LG2_835@O32-LYS_541@NZ-HZ2	106	0.2120
GLU_731@OE1-LG2_835@N19-H72	5	0.0100	LG2_835@O37-LYS_471@NZ-HZ1	132	0.2640
LG2_835@O29-ARG_473@NH2-HH22	6	0.0120	LG2_835@O29-ARG_475@NH2-HH21	134	0.2680
LG2_835@O29-LYS_541@NZ-HZ2	6	0.0120	LG2_835@O7-CYS_542@N-H	137	0.2740
LG2_835@O7-LYS_541@NZ-HZ3	6	0.0120	LG2_835@O32-LYS_718@NZ-HZ1	144	0.2880
LG2_835@N52-LYS_541@NZ-HZ3	7	0.0140	LG2_835@N50-LYS_541@NZ-HZ1	144	0.2880
LG2_835@O29-LYS_471@NZ-HZ1	8	0.0160	LG2_835@O32-LYS_718@NZ-HZ3	185	0.3700
LG2_835@N45-LYS_718@NZ-HZ1	9	0.0180	LG2_835@O26-LYS_541@N-H	211	0.4220
LG2_835@N45-LYS_718@NZ-HZ3	9	0.0180	LG2_835@O38-LYS_718@NZ-HZ1	235	0.4700
ASP_538@OD2-LG2_835@O7-H65	9	0.0180	LG2_835@N47-SER_715@OG-HG	244	0.4880
LG2_835@O33-LYS_718@NZ-HZ2	10	0.0200	LG2_835@O38-LYS_718@NZ-HZ3	244	0.4880
LG2_835@O2-CYS_542@N-H	10	0.0200	LG2_835@O38-LYS_718@NZ-HZ2	248	0.4960
LG2_835@O7-ARG_475@NH2-HH21	12	0.0240	LG2_835@O32-LYS_718@NZ-HZ2	254	0.5080
LG2_835@O29-LYS_541@NZ-HZ1	12	0.0240	ASP_538@OD2-LG2_835@N52-H78	257	0.5140
LG2_835@O33-ARG_475@NH1-HH11	13	0.0260	LG2_835@O61-LYS_718@NZ-HZ1	263	0.5260
LG2_835@O28-LYS_718@NZ-HZ1	14	0.0280	LG2_835@O61-LYS_718@NZ-HZ3	282	0.5640
LG2_835@O33-LYS_718@NZ-HZ3	14	0.0280	LG2_835@O61-LYS_718@NZ-HZ2	311	0.6220
LG2_835@O21-SER_734@OG-HG	14	0.0280	ASP_680@OD2-LG2_835@O7-H65	440	0.8800
TYR_539@O-LG2_835@N52-H79	14	0.0280	LG2_835@O36-LYS_718@NZ-HZ3	466	0.9320

LG2_835@O29-LYS_471@NZ-HZ2	15	0.0300	LG2_835@O58-LYS_718@NZ-HZ1	699	1.3980
LG2_835@O7-LYS_541@N-H	15	0.0300	LG2_835@O58-LYS_718@NZ-HZ3	709	1.4180
LG2_835@O28-LYS_718@NZ-HZ3	17	0.0340	LG2_835@O58-LYS_718@NZ-HZ2	735	1.4700
LG2_835@O33-LYS_718@NZ-HZ1	18	0.0360	LG2_835@O37-ARG_473@NH2-HH21	775	1.5500
LG2_835@O29-LYS_541@NZ-HZ3	18	0.0360	LG2_835@O37-ARG_473@NE-HE	784	1.5680
LG2_835@O7-TYR_539@N-H	19	0.0380	LG2_835@O42-LYS_541@NZ-HZ3	785	1.5700
LG2_835@O28-LYS_718@NZ-HZ2	22	0.0440	LG2_835@O42-LYS_541@NZ-HZ1	879	1.7580
ASP_84@OD2-LG2_835@O58-H81	28	0.0560	LG2_835@O42-LYS_541@NZ-HZ2	890	1.7800
LG2_835@O7-ASP_543@N-H	29	0.0580	ASP_680@OD1-LG2_835@O7-H65	1019	2.0380
LG2_835@N52-LYS_718@NZ-HZ1	31	0.0620	ASP_538@OD1-LG2_835@N18-H70	1074	2.1480
LG2_835@O33-LYS_541@NZ-HZ3	31	0.0620	ASP_538@OD1-LG2_835@N18-H71	1272	2.5440
LG2_835@O30-LYS_471@NZ-HZ2	32	0.0640	ASP_538@OD2-LG2_835@N53-H80	1405	2.8100
LG2_835@O33-LYS_541@NZ-HZ2	33	0.0660	ASP_538@OD2-LG2_835@N18-H70	1481	2.9620
LG2_835@O30-LYS_471@NZ-HZ1	34	0.0680	LG2_835@O33-LYS_471@NZ-HZ1	1483	2.9660
LG2_835@N52-LYS_718@NZ-HZ3	36	0.0720	LG2_835@O33-LYS_471@NZ-HZ2	1519	3.0380
ASP_538@OD1-LG2_835@O7-H65	36	0.0720	GLU_87@OE2-LG2_835@O58-H81	1552	3.1040
LG2_835@N52-LYS_718@NZ-HZ2	38	0.0760	LG2_835@O33-LYS_471@NZ-HZ3	2023	4.0460
LG2_835@O30-LYS_471@NZ-HZ3	39	0.0780	GLU_87@OE1-LG2_835@O58-H81	2294	4.5880
LG2_835@O2-ASP_543@N-H	41	0.0820	LG2_835@O37-ARG_473@NH1-HH12	2336	4.6720
LG2_835@O34-LYS_471@NZ-HZ1	41	0.0820	LG2_835@O33-ARG_473@NH1-HH12	2384	4.7680
LG2_835@N50-LYS_718@NZ-HZ2	41	0.0820	LG2_835@O28-ARG_475@NH1-HH12	2397	4.7940
LG2_835@N50-LYS_718@NZ-HZ3	42	0.0840	LG2_835@O36-ARG_473@NH2-HH22	2506	5.0120
LG2_835@O34-LYS_471@NZ-HZ3	42	0.0840	LG2_835@N47-SER_715@N-H	2582	5.1640
LG2_835@O28-LYS_471@NZ-HZ3	2706	5.4120	LG2_835@O32-LYS_471@NZ-HZ2	5691	11.3820
LG2_835@O30-LYS_541@NZ-HZ2	2813	5.6260	LG2_835@O34-LYS_541@NZ-HZ3	6038	12.0760
LG2_835@O38-LYS_541@NZ-HZ3	2880	5.7600	LG2_835@O34-LYS_541@NZ-HZ1	6205	12.4100
GLU_87@OE2-LG2_835@O61-H82	2905	5.8100	ASP_681@OD1-LG2_835@N18-H70	6534	13.0680
LG2_835@O28-LYS_471@NZ-HZ2	2918	5.8360	ASP_681@OD2-LG2_835@N18-H70	7028	14.0560
LG2_835@O28-LYS_471@NZ-HZ1	3162	6.3240	LG2_835@O33-ARG_473@NH2-HH22	7041	14.0820
ASP_680@O-LG2_835@N18-H71	3164	6.3280	ASP_681@OD1-LG2_835@N19-H72	7159	14.3180
LG2_835@O29-ARG_473@NH2-HH21	3398	6.7960	ASP_538@OD2-LG2_835@N18-H71	7621	15.2420
ASP_538@OD1-LG2_835@N53-H80	3513	7.0260	LG2_835@O36-ARG_473@NH1-HH12	7655	15.3100
LG2_835@O38-LYS_541@NZ-HZ1	3541	7.0820	ASP_681@OD2-LG2_835@N19-H72	8599	17.1980
LG2_835@O33-ARG_475@NH1-HH12	3607	7.2140	LG2_835@O29-ARG_475@NH2-HH22	8968	17.9360
GLU_87@OE1-LG2_835@O61-H82	3630	7.2600	ASP_538@O-LG2_835@N53-H80	9026	18.0520

LG2_835@O38-LYS_541@NZ-HZ2	3740	7.4800	LG2_835@O33-ARG_475@NH2-HH22	9894	19.7880
LG2_835@O37-ARG_473@NH2-HH22	3778	7.5560	TYR_539@O-LG2_835@O7-H65	10090	20.1800
LG2_835@O30-LYS_541@NZ-HZ3	4030	8.0600	LG2_835@O33-ARG_473@NE-HE	10486	20.9720
LG2_835@O36-LYS_471@NZ-HZ1	4128	8.2560	ASP_681@OD2-LG2_835@N18-H71	11059	22.1180
LG2_835@O30-LYS_541@NZ-HZ1	4248	8.4960	ASP_538@OD1-LG2_835@N52-H79	11795	23.5900
LG2_835@O36-LYS_471@NZ-HZ2	4460	8.9200	LG2_835@O55-SER_715@N-H	17089	34.1780
LG2_835@O36-LYS_471@NZ-HZ3	4618	9.2360	LG2_835@O29-ARG_475@NH1-HH12	18834	37.6680
LG2_835@O34-LYS_541@NZ-HZ2	4947	9.8940	ASP_680@O-LG2_835@N18-H70	19127	38.2540
LG2_835@O28-ARG_475@NH2-HH22	4971	9.9420	ASP_681@OD1-LG2_835@N18-H71	20128	40.2560
LG2_835@O32-LYS_471@NZ-HZ3	5034	10.0680	LG2_835@O33-ARG_473@NH2-HH21	24758	49.5160
LG2_835@O32-LYS_471@NZ-HZ1	5044	10.0880	LG2_835@O37-TYR_375@OH-HH	28780	57.5600
ASP_538@OD2-LG2_835@N52-H79	5500	11.0000			

Tablo S18.3. Hidrojen bağları oluşturan ligand kalıntı atomları, MD simülasyonunda tespit edilen hidrojen bağı çerçeve sayıları ve H03 ligandının hidrojen bağı doluluk yüzdeleri

Rdrp-Hit2-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%	Rdrp-Hit1-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%
LG3_835@N44-LYS_541@NZ-HZ1	1	0.0020	LG3_835@O25-LYS_471@NZ-HZ2	5	0.0100
LG3_835@O65-ASN_611@ND2-HD21	1	0.0020	LG3_835@O59-ARG_473@NH1-HH12	5	0.0100
LG3_835@O65-ASN_611@ND2-HD22	1	0.0020	LG3_835@N5-ARG_475@NH2-HH22	5	0.0100
LG3_835@O65-LYS_465@NZ-HZ1	1	0.0020	LG3_835@O41-LYS_541@NZ-HZ1	6	0.0120
LG3_835@O20-LYS_718@NZ-HZ1	1	0.0020	LG3_835@O41-LYS_541@NZ-HZ2	6	0.0120
LG3_835@N46-LYS_718@NZ-HZ1	1	0.0020	LG3_835@O59-LYS_541@NZ-HZ2	6	0.0120
LG3_835@O59-LYS_718@NZ-HZ2	1	0.0020	LG3_835@O59-LYS_541@NZ-HZ3	6	0.0120
LG3_835@O37-LYS_718@NZ-HZ3	1	0.0020	LG3_835@O53-ARG_544@NH1-HH11	6	0.0120
LG3_835@O62-SER_734@N-H	1	0.0020	LG3_835@O1-THR_600@OG1-HG1	6	0.0120
LG3_835@O1-SER_734@OG-HG	1	0.0020	LG3_835@O33-LYS_718@NZ-HZ1	6	0.0120
LG3_835@N10-SER_734@OG-HG	1	0.0020	LG3_835@O62-HIE_736@NE2-HE2	6	0.0120
LG3_835@N3-GLN_735@NE2-HE21	1	0.0020	GLN_735@NE2-LG3_835@N3-H66	6	0.0120
LG3_835@N5-GLN_735@NE2-HE22	1	0.0020	ASP_785@OD2-LG3_835@N3-H66	6	0.0120
LG3_835@O62-GLN_735@NE2-HE22	1	0.0020	VAL_86@O-LG3_835@N51-H75	6	0.0120
LG3_835@O65-GLN_735@NE2-HE22	1	0.0020	ARG_756@NH1-LG3_835@O62-H78	6	0.0120
LG3_835@O13-ARG_756@NE-HE	1	0.0020	LG3_835@O59-ARG_473@NE-HE	6	0.0120
LG3_835@O62-ARG_756@NE-HE	1	0.0020	LG3_835@N49-LYS_541@NZ-HZ1	7	0.0140
ARG_475@NH1-LG3_835@O56-H76	1	0.0020	LG3_835@O20-LYS_718@NZ-HZ2	7	0.0140

ARG_544@NH1-LG3_835@O56-H76	1	0.0020	LG3_835@O17-SER_734@OG-HG	7	0.0140
ASP_680@OD2-LG3_835@O62-H78	1	0.0020	LG3_835@N5-GLN_735@NE2-HE21	7	0.0140
GLN_735@OE1-LG3_835@O62-H78	1	0.0020	LG3_835@N5-ARG_756@NH2-HH21	7	0.0140
GLN_735@NE2-LG3_835@O62-H78	1	0.0020	LG3_835@O13-ARG_756@NH2-HH22	7	0.0140
ARG_756@NE-LG3_835@O62-H78	1	0.0020	LG3_835@O28-LYS_541@NZ-HZ3	8	0.0160
LG3_835@O41-ARG_473@NH1-HH12	1	0.0020	LG3_835@O41-LYS_541@NZ-HZ3	8	0.0160
LG3_835@O19-ARG_473@NH2-HH22	1	0.0020	LG3_835@O53-LYS_718@NZ-HZ1	8	0.0160
LG3_835@O24-ARG_475@NH1-HH11	1	0.0020	LG3_835@O33-LYS_718@NZ-HZ2	8	0.0160
LG3_835@N5-ARG_475@NH1-HH12	1	0.0020	ASP_538@OD1-LG3_835@O62-H78	8	0.0160
LG3_835@N8-ARG_475@NH1-HH12	1	0.0020	LG3_835@N49-LYS_541@NZ-HZ2	9	0.0180
LG3_835@O41-ARG_475@NH2-HH21	1	0.0020	LG3_835@O53-LYS_718@NZ-HZ2	9	0.0180
LG3_835@O32-LYS_541@NZ-HZ1	2	0.0040	LG3_835@O23-LYS_465@NZ-HZ3	9	0.0180
LG3_835@O56-ARG_544@NE-HE	2	0.0040	LG3_835@O17-LYS_718@NZ-HZ3	10	0.0200
LG3_835@O56-ARG_544@NH2-HH22	2	0.0040	LG3_835@O53-LYS_718@NZ-HZ3	10	0.0200
LG3_835@O59-LYS_718@NZ-HZ1	2	0.0040	TYR_375@OH-LG3_835@O56-H76	10	0.0200
LG3_835@O62-GLN_735@NE2-HE21	2	0.0040	ALA_717@O-LG3_835@O59-H77	10	0.0200
LG3_835@N5-ASP_753@N-H	2	0.0040	LG3_835@N49-LYS_541@NZ-HZ3	11	0.0220
LG3_835@N5-ARG_756@NH1-HH11	2	0.0040	LG3_835@O25-LYS_471@NZ-HZ1	11	0.0220
LG3_835@O13-ARG_756@NH1-HH12	2	0.0040	LG3_835@O32-LYS_541@NZ-HZ2	12	0.0240
GLN_735@OE1-LG3_835@N3-H66	2	0.0040	LG3_835@N5-ARG_756@NE-HE	12	0.0240
ARG_475@NH2-LG3_835@O56-H76	2	0.0040	PRO_540@O-LG3_835@O59-H77	12	0.0240
ARG_473@NH1-LG3_835@O59-H77	2	0.0040	LG3_835@O35-ARG_473@NH1-HH11	12	0.0240
ARG_473@NH2-LG3_835@O59-H77	2	0.0040	LG3_835@O65-ARG_756@NE-HE	13	0.0260
SER_469@OG-LG3_835@O65-H79	2	0.0040	GLU_731@O-LG3_835@O65-H79	13	0.0260
LG3_835@O56-TYR_375@OH-HH	2	0.0040	LG3_835@O35-ARG_473@NH2-HH21	13	0.0260
LG3_835@O33-ARG_475@NH2-HH22	2	0.0040	TYR_466@O-LG3_835@N3-H66	14	0.0280
LG3_835@O59-TYR_375@OH-HH	3	0.0060	LG3_835@O56-ARG_475@NE-HE	14	0.0280
LG3_835@O59-LYS_541@NZ-HZ1	3	0.0060	LG3_835@O56-SER_715@N-H	15	0.0300
LG3_835@O65-SER_679@OG-HG	3	0.0060	ASP_543@OD2-LG3_835@N3-H66	16	0.0320
LG3_835@N49-SER_715@N-H	3	0.0060	CYS_733@O-LG3_835@O62-H78	16	0.0320
LG3_835@O17-LYS_718@NZ-HZ2	3	0.0060	LG3_835@N46-TYR_375@OH-HH	16	0.0320
LG3_835@N46-LYS_718@NZ-HZ2	3	0.0060	LG3_835@O65-ARG_756@NH2-HH21	17	0.0340
LG3_835@O1-ARG_778@NH2-HH22	3	0.0060	LG3_835@N5-ARG_756@NH2-HH22	18	0.0360
THR_600@OG1-LG3_835@N3-H66	3	0.0060	LG3_835@O27-ARG_473@NH2-HH22	19	0.0380
GLU_87@OE1-LG3_835@O56-H76	3	0.0060	ASP_680@OD1-LG3_835@O62-H78	20	0.0400

GLN_735@NE2-LG3_835@O65-H79	3	0.0060	GLN_735@OE1-LG3_835@O65-H79	20	0.0400
ARG_756@NH1-LG3_835@O65-H79	3	0.0060	LG3_835@O35-ARG_475@NH1-HH12	20	0.0400
LG3_835@O25-LYS_471@NZ-HZ3	3	0.0060	LG3_835@O56-LYS_541@NZ-HZ2	21	0.0420
LG3_835@O17-LYS_718@NZ-HZ1	4	0.0080	LG3_835@O62-ARG_756@NH2-HH21	23	0.0460
ARG_473@NH2-LG3_835@O56-H76	4	0.0080	CYS_733@O-LG3_835@O65-H79	23	0.0460
ARG_544@NH2-LG3_835@O56-H76	4	0.0080	LG3_835@N8-GLN_735@NE2-HE21	24	0.0480
GLU_87@OE1-LG3_835@O59-H77	4	0.0080	ASP_753@OD1-LG3_835@O62-H78	25	0.0500
ASP_753@OD2-LG3_835@O62-H78	4	0.0080	LG3_835@O19-ARG_475@NH2-HH21	25	0.0500
ARG_756@NH2-LG3_835@O62-H78	4	0.0080	LG3_835@O23-ARG_473@NH2-HH22	26	0.0520
LG3_835@O56-LYS_541@NZ-HZ3	5	0.0100	LG3_835@O13-ARG_475@NH2-HH22	26	0.0520
LG3_835@O1-ARG_778@NH1-HH12	5	0.0100	LG3_835@O33-LYS_718@NZ-HZ3	27	0.0540
LG3_835@O62-ARG_756@NH1-HH11	27	0.0540	LG3_835@N46-SER_715@OG-HG	169	0.3380
LG3_835@O56-LYS_541@NZ-HZ1	28	0.0560	LG3_835@O19-ARG_756@NH2-HH22	171	0.3420
ASP_84@OD2-LG3_835@N51-H75	29	0.0580	LG3_835@O21-LYS_471@NZ-HZ2	171	0.3420
TYR_378@OH-LG3_835@N51-H75	29	0.0580	LG3_835@O1-ILE_468@N-H	189	0.3780
LG3_835@N46-LYS_541@NZ-HZ1	31	0.0620	LG3_835@O53-ARG_544@N-H	190	0.3800
LG3_835@O32-LYS_541@NZ-HZ3	31	0.0620	SER_734@O-LG3_835@O65-H79	191	0.3820
LG3_835@O56-ARG_544@NH2-HH21	33	0.0660	LG3_835@O32-LYS_471@NZ-HZ3	191	0.3820
LG3_835@O65-GLN_735@NE2-HE21	33	0.0660	SER_602@O-LG3_835@N3-H66	192	0.3840
LG3_835@O27-LYS_718@NZ-HZ3	34	0.0680	LG3_835@O56-ARG_475@NH2-HH21	202	0.4040
LG3_835@O56-ARG_475@NH1-HH11	34	0.0680	LG3_835@N8-LYS_465@NZ-HZ2	210	0.4200
LG3_835@O33-LYS_541@N-H	35	0.0700	LG3_835@O59-ARG_473@NH2-HH21	222	0.4440
LG3_835@N46-ASP_543@N-H	35	0.0700	LG3_835@O36-LYS_471@NZ-HZ2	243	0.4860
ASP_680@OD1-LG3_835@O65-H79	37	0.0740	LG3_835@N49-SER_715@OG-HG	245	0.4900
LG3_835@O65-CYS_733@N-H	38	0.0760	LG3_835@O21-LYS_471@NZ-HZ3	248	0.4960
LG3_835@N8-SER_734@OG-HG	39	0.0780	LG3_835@O1-GLN_735@NE2-HE21	252	0.5040
LG3_835@O1-LYS_465@NZ-HZ1	40	0.0800	LG3_835@O19-ARG_475@NH2-HH22	254	0.5080
ASP_538@OD2-LG3_835@O62-H78	42	0.0840	GLU_731@OE1-LG3_835@O65-H79	264	0.5280
LG3_835@O59-ARG_473@NH1-HH11	42	0.0840	LG3_835@O36-LYS_718@NZ-HZ2	275	0.5500
LG3_835@O1-LYS_465@NZ-HZ3	43	0.0860	LG3_835@O36-LYS_718@NZ-HZ3	284	0.5680
LG3_835@O53-LYS_541@NZ-HZ3	44	0.0880	LG3_835@O36-ARG_473@NH2-HH22	286	0.5720
LG3_835@O1-LYS_465@NZ-HZ2	46	0.0920	LG3_835@O21-LYS_471@NZ-HZ1	288	0.5760
LG3_835@O59-ARG_475@NH1-HH11	47	0.0940	LG3_835@O53-TYR_378@OH-HH	294	0.5880
LG3_835@O65-HIE_736@NE2-HE2	50	0.1000	LG3_835@O62-SER_734@OG-HG	299	0.5980
LG3_835@O32-LYS_471@NZ-HZ2	50	0.1000	LG3_835@O36-LYS_471@NZ-HZ3	314	0.6280

LG3_835@N46-SER_715@N-H	54	0.1080	LG3_835@N46-LYS_80@NZ-HZ1	340	0.6800
LG3_835@O62-ARG_756@NH2-HH22	54	0.1080	TYR_375@OH-LG3_835@O59-H77	348	0.6960
LG3_835@N46-LYS_541@NZ-HZ2	57	0.1140	ASP_753@OD2-LG3_835@O65-H79	354	0.7080
LG3_835@O62-ARG_756@NH1-HH12	57	0.1140	LG3_835@O36-LYS_471@NZ-HZ1	394	0.7880
LG3_835@O19-LYS_465@NZ-HZ3	58	0.1160	GLU_87@OE1-LG3_835@N51-H75	404	0.8080
LG3_835@N5-ARG_756@NH1-HH12	58	0.1160	LG3_835@O65-ARG_756@NH2-HH22	406	0.8120
LG3_835@O19-LYS_465@NZ-HZ2	62	0.1240	LG3_835@O65-ARG_756@NH1-HH12	440	0.8800
LG3_835@O1-SER_602@OG-HG	64	0.1280	LG3_835@N8-GLN_735@NE2-HE22	469	0.9380
ASP_681@OD1-LG3_835@O62-H78	64	0.1280	LG3_835@O56-SER_715@OG-HG	483	0.9660
ASP_681@OD2-LG3_835@O62-H78	66	0.1320	GLU_87@OE2-LG3_835@N51-H75	510	1.0200
LG3_835@O53-TYR_375@OH-HH	70	0.1400	LG3_835@N5-SER_734@OG-HG	533	1.0660
LG3_835@O27-LYS_718@NZ-HZ1	71	0.1420	GLU_731@OE2-LG3_835@O65-H79	542	1.0840
LG3_835@O23-ARG_475@NH1-HH11	71	0.1420	LG3_835@N46-LYS_80@NZ-HZ2	623	1.2460
LG3_835@O24-ARG_473@NH1-HH12	76	0.1520	LG3_835@N46-LYS_80@NZ-HZ3	674	1.3480
LG3_835@O65-SER_734@OG-HG	77	0.1540	GLU_731@OE1-LG3_835@O62-H78	676	1.3520
LG3_835@O27-LYS_718@NZ-HZ2	78	0.1560	LG3_835@O1-GLN_735@NE2-HE22	712	1.4240
LG3_835@O65-ARG_756@NH1-HH11	79	0.1580	ILE_468@O-LG3_835@O65-H79	740	1.4800
LG3_835@O19-SER_469@OG-HG	79	0.1580	LG3_835@O35-LYS_541@NZ-HZ1	741	1.4820
LG3_835@O32-LYS_471@NZ-HZ1	81	0.1620	SER_734@OG-LG3_835@O62-H78	741	1.4820
LG3_835@O53-LYS_541@NZ-HZ2	87	0.1740	LG3_835@O53-LYS_80@NZ-HZ1	749	1.4980
LG3_835@O56-ARG_544@NH1-HH11	94	0.1880	LG3_835@O35-LYS_541@NZ-HZ2	926	1.8520
LG3_835@O53-LYS_541@NZ-HZ1	95	0.1900	LG3_835@O35-LYS_541@NZ-HZ3	950	1.9000
LG3_835@N46-LYS_541@NZ-HZ3	98	0.1960	LG3_835@O37-LYS_541@NZ-HZ3	958	1.9160
LG3_835@O53-LYS_718@N-H	100	0.2000	LG3_835@O37-LYS_541@NZ-HZ2	982	1.9640
LG3_835@O36-LYS_541@NZ-HZ2	102	0.2040	LG3_835@O28-LYS_471@NZ-HZ2	1000	2.0000
SER_734@OG-LG3_835@O65-H79	103	0.2060	GLU_731@OE2-LG3_835@O62-H78	1007	2.0140
ASP_753@OD1-LG3_835@O65-H79	104	0.2080	ASP_785@OD1-LG3_835@N3-H66	1038	2.0760
LG3_835@O65-ASP_753@N-H	111	0.2220	LG3_835@O53-LYS_80@NZ-HZ2	1080	2.1600
LG3_835@O36-LYS_718@NZ-HZ1	118	0.2360	LG3_835@O24-ARG_475@NH1-HH12	1085	2.1700
LG3_835@O53-SER_715@OG-HG	119	0.2380	LG3_835@O28-LYS_471@NZ-HZ3	1102	2.2040
LG3_835@O19-LYS_465@NZ-HZ1	120	0.2400	ASP_81@OD2-LG3_835@N51-H75	1117	2.2340
ILE_468@O-LG3_835@O62-H78	121	0.2420	LG3_835@O35-ARG_475@NH2-HH22	1127	2.2540
LG3_835@O36-ARG_473@NH1-HH12	122	0.2440	LG3_835@O53-LYS_80@NZ-HZ3	1151	2.3020
LG3_835@O36-LYS_541@NZ-HZ3	124	0.2480	SER_734@O-LG3_835@O62-H78	1215	2.4300
LG3_835@O36-LYS_541@NZ-HZ1	125	0.2500	LG3_835@O37-LYS_541@NZ-HZ1	1229	2.4580

LG3_835@O1-TYR_466@N-H	134	0.2680	LG3_835@O28-LYS_471@NZ-HZ1	1233	2.4660
LG3_835@O24-ARG_475@NH2-HH22	135	0.2700	LG3_835@O28-ARG_473@NH1-HH12	1307	2.6140
LG3_835@O59-ARG_475@NH2-HH21	136	0.2720	LG3_835@O65-SER_734@N-H	1361	2.7220
LG3_835@N8-ASP_753@N-H	142	0.2840	LG3_835@O35-LYS_471@NZ-HZ1	1365	2.7300
ASP_372@OD1-LG3_835@O56-H76	151	0.3020	LG3_835@O25-LYS_718@NZ-HZ3	1450	2.9000
SER_715@OG-LG3_835@O56-H76	152	0.3040	LG3_835@O35-LYS_471@NZ-HZ3	1455	2.9100
LG3_835@N8-LYS_465@NZ-HZ3	162	0.3240	LG3_835@O20-ARG_756@NH1-HH12	1473	2.9460
LG3_835@N8-LYS_465@NZ-HZ1	165	0.3300	LG3_835@O59-SER_715@OG-HG	1743	3.4860
LG3_835@N46-ARG_544@N-H	1763	3.5260	LG3_835@O27-ARG_475@NH2-HH22	6322	12.6440
LG3_835@O25-LYS_718@NZ-HZ1	1774	3.5480	LG3_835@O24-LYS_471@NZ-HZ2	6323	12.6460
LG3_835@O25-LYS_718@NZ-HZ2	1796	3.5920	LG3_835@O24-LYS_471@NZ-HZ1	6501	13.0020
LG3_835@O21-LYS_718@NZ-HZ3	1924	3.8480	LG3_835@O35-ARG_473@NH2-HH22	6521	13.0420
LG3_835@O24-ARG_473@NH2-HH22	2000	4.0000	LG3_835@O28-ARG_473@NH2-HH22	6794	13.5880
LG3_835@O21-LYS_718@NZ-HZ2	2018	4.0360	LG3_835@O32-LYS_718@NZ-HZ3	6909	13.8180
LG3_835@O21-LYS_718@NZ-HZ1	2057	4.1140	LG3_835@O27-LYS_541@N-H	6985	13.9700
LG3_835@O35-LYS_471@NZ-HZ2	2129	4.2580	LG3_835@O32-LYS_718@NZ-HZ2	7013	14.0260
LG3_835@O31-ARG_473@NH1-HH12	2407	4.8140	LG3_835@O32-LYS_718@NZ-HZ1	7498	14.9960
LG3_835@O29-LYS_718@NZ-HZ3	2970	5.9400	GLU_731@O-LG3_835@O62-H78	7660	15.3200
LG3_835@O29-LYS_718@NZ-HZ2	3671	7.3420	ASP_681@OD2-LG3_835@O65-H79	8305	16.6100
LG3_835@O19-ARG_475@NH1-HH12	4124	8.2480	LG3_835@O19-ARG_756@NH1-HH12	9273	18.5460
LG3_835@O53-ALA_545@N-H	4191	8.3820	LG3_835@O31-LYS_471@NZ-HZ2	9619	19.2380
LG3_835@O29-LYS_718@NZ-HZ1	4233	8.4660	LG3_835@O31-LYS_471@NZ-HZ1	10096	20.1920
ASP_81@OD1-LG3_835@N51-H75	4439	8.8780	LG3_835@O28-ARG_475@NH2-HH22	10267	20.5340
LG3_835@O27-ARG_475@NH1-HH12	4518	9.0360	LG3_835@O31-LYS_471@NZ-HZ3	10364	20.7280
LG3_835@O29-LYS_541@N-H	4556	9.1120	LG3_835@O23-ARG_475@NH1-HH12	10468	20.9360
SER_715@OG-LG3_835@O59-H77	4571	9.1420	LG3_835@O20-ARG_756@NH2-HH22	11204	22.4080
LG3_835@O20-LYS_471@NZ-HZ1	4617	9.2340	LG3_835@O24-ARG_473@NH2-HH21	13945	27.8900
LG3_835@O23-ARG_475@NH2-HH22	4830	9.6600	LG3_835@O28-ARG_475@NH1-HH12	17416	34.8320
LG3_835@O20-LYS_471@NZ-HZ3	4866	9.7320	LG3_835@O31-ARG_473@NH2-HH22	21712	43.4240
LG3_835@O20-LYS_471@NZ-HZ2	5135	10.2700	LG3_835@O35-ARG_473@NH1-HH12	35369	70.7380
ASP_681@OD1-LG3_835@O65-H79	5997	11.9940			
LG3_835@O24-LYS_471@NZ-HZ3	6082	12.1640			

Tablo S18.4. Hidrojen bağları oluşturan ligand kalıntı atomları, MD simülasyonunda tespit edilen hidrojen bağı çerçeve sayıları ve H04 ligandının hidrojen bağı doluluk yüzdeleri

Rdrp-Hit4-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%	Rdrp-Hit4-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%
LG4_835@O21-LYS_358@NZ-HZ1	1	0.0020	LG4_835@N49-LYS_465@NZ-HZ1	3	0.0060
LG4_835@N50-ARG_475@NH1-HH12	1	0.0020	LG4_835@N49-ARG_475@NH2-HH21	4	0.0080
LG4_835@N49-LYS_465@NZ-HZ2	1	0.0020	LG4_835@O10-ARG_756@NH1-HH11	4	0.0080
LG4_835@N49-ARG_475@NH2-HH22	1	0.0020	LG4_835@O16-ARG_756@NH1-HH12	4	0.0080
LG4_835@N52-LYS_541@N-H	1	0.0020	LG4_835@O37-ARG_473@NE-HE	4	0.0080
LG4_835@N46-ARG_544@NH2-HH22	1	0.0020	LG4_835@O32-ARG_475@NE-HE	4	0.0080
LG4_835@O56-LYS_718@NZ-HZ1	1	0.0020	LG4_835@N50-ARG_475@NH1-HH11	5	0.0100
LG4_835@O16-LYS_718@NZ-HZ2	1	0.0020	LG4_835@O16-HIE_730@NE2-HE2	5	0.0100
LG4_835@O56-LYS_718@NZ-HZ2	1	0.0020	LG4_835@O29-ARG_756@NH1-HH12	5	0.0100
LG4_835@O16-HIE_736@NE2-HE2	1	0.0020	LG4_835@O29-ALA_470@N-H	5	0.0100
LG4_835@N19-ARG_756@NH1-HH11	1	0.0020	THR_600@OG1-LG4_835@N49-H92	5	0.0100
SER_734@OG-LG4_835@N4-H6	1	0.0020	LG4_835@N19-LYS_471@NZ-HZ2	5	0.0100
ARG_475@NH2-LG4_835@N49-H91	1	0.0020	LG4_835@O59-ARG_473@NH1-HH11	5	0.0100
ARG_475@NH2-LG4_835@N49-H92	1	0.0020	LG4_835@O56-ARG_473@NH2-HH22	5	0.0100
ARG_473@NH1-LG4_835@O56-H94	1	0.0020	LG4_835@N49-ARG_475@NH1-HH12	6	0.0120
LG4_835@N19-LYS_471@NZ-HZ1	1	0.0020	LG4_835@O32-LYS_465@NZ-HZ3	6	0.0120
LG4_835@O37-ARG_473@NH1-HH11	1	0.0020	GLU_731@OE2-LG4_835@N19-H78	6	0.0120
LG4_835@O62-ARG_473@NH1-HH11	1	0.0020	LG4_835@O24-HIE_359@NE2-HE2	6	0.0120
LG4_835@O37-ARG_473@NH1-HH12	1	0.0020	LG4_835@O33-ARG_473@NE-HE	6	0.0120
LG4_835@O59-ARG_473@NH2-HH21	1	0.0020	LG4_835@O61-ARG_473@NH2-HH22	6	0.0120
LG4_835@O63-ARG_473@NH2-HH21	1	0.0020	LG4_835@N50-ARG_475@NE-HE	7	0.0140
LG4_835@O35-ARG_475@NH1-HH11	2	0.0040	LG4_835@N46-ARG_475@NH1-HH11	7	0.0140
LG4_835@O41-ARG_475@NH1-HH11	2	0.0040	LG4_835@O63-ARG_473@NH1-HH12	7	0.0140
LG4_835@N49-ARG_475@NH1-HH11	2	0.0040	LG4_835@O24-ARG_473@NH2-HH21	7	0.0140
LG4_835@N52-ARG_475@NH1-HH11	2	0.0040	LG4_835@N44-ARG_475@NH1-HH12	8	0.0160
LG4_835@O37-ARG_475@NH2-HH22	2	0.0040	ARG_544@NE-LG4_835@N49-H92	8	0.0160
LG4_835@O10-LYS_718@NZ-HZ2	2	0.0040	LG4_835@O37-ARG_473@NH2-HH21	8	0.0160
ASP_543@N-LG4_835@N49-H92	2	0.0040	LG4_835@N46-ARG_544@NE-HE	9	0.0180
LG4_835@O24-LYS_471@N-H	2	0.0040	LG4_835@O21-ARG_756@NH2-HH21	9	0.0180
LG4_835@O16-LYS_471@NZ-HZ3	2	0.0040	LG4_835@O56-TYR_375@OH-HH	9	0.0180
LG4_835@O56-ARG_473@NH1-HH11	2	0.0040	LG4_835@O63-ARG_473@NE-HE	9	0.0180
LG4_835@O32-ARG_473@NH1-HH12	2	0.0040	LG4_835@O10-TRP_720@NE1-HE1	10	0.0200
LG4_835@O56-ARG_473@NH1-HH12	2	0.0040	ASP_681@OD1-LG4_835@N4-H5	10	0.0200

LG4_835@O59-ARG_473@NH2-HH22	2	0.0040	LG4_835@O32-ARG_473@NH1-HH11	11	0.0220
LG4_835@N44-ARG_475@NE-HE	3	0.0060	LG4_835@O35-ARG_473@NE-HE	12	0.0240
LG4_835@O32-LYS_465@NZ-HZ2	3	0.0060	LG4_835@O31-ARG_475@NH1-HH11	13	0.0260
LG4_835@N44-ARG_475@NH2-HH21	3	0.0060	ASP_681@OD2-LG4_835@N4-H7	13	0.0260
LG4_835@N46-ARG_544@NH1-HH12	3	0.0060	LG4_835@N46-ARG_475@NE-HE	14	0.0280
LG4_835@O16-LYS_718@NZ-HZ1	3	0.0060	LG4_835@N52-ARG_475@NH2-HH21	14	0.0280
LG4_835@N49-LYS_465@NZ-HZ3	3	0.0060	LG4_835@N19-HIE_359@NE2-HE2	14	0.0280
ARG_544@NE-LG4_835@N49-H91	3	0.0060	LG4_835@O32-ARG_475@NH2-HH21	16	0.0320
LG4_835@N19-LYS_471@NZ-HZ3	3	0.0060	LG4_835@N50-ASP_543@N-H	17	0.0340
LG4_835@O32-LYS_465@NZ-HZ1	3	0.0060	LG4_835@O21-LYS_471@NZ-HZ1	17	0.0340
LG4_835@O29-ARG_473@NH2-HH21	3	0.0060	LG4_835@O63-ARG_473@NH2-HH22	17	0.0340
LG4_835@O21-LYS_471@NZ-HZ3	18	0.0360	ASP_753@OD1-LG4_835@N14-H73	146	0.2920
LG4_835@N46-ARG_475@NH2-HH22	19	0.0380	LG4_835@O32-ALA_470@N-H	152	0.3040
SER_469@OG-LG4_835@O24-H79	20	0.0400	LG4_835@O29-ARG_756@NH2-HH22	156	0.3120
LG4_835@N49-ARG_544@N-H	21	0.0420	LG4_835@O36-ARG_475@NH2-HH22	161	0.3220
LG4_835@O33-ARG_473@NH1-HH12	22	0.0440	LG4_835@O59-LYS_471@NZ-HZ3	169	0.3380
LG4_835@N50-ASN_611@ND2-HD21	23	0.0460	LG4_835@O10-SER_734@OG-HG	195	0.3900
LG4_835@O56-ARG_473@NH2-HH21	25	0.0500	LG4_835@N46-ARG_475@NH2-HH21	202	0.4040
LG4_835@O21-LYS_471@NZ-HZ2	26	0.0520	LG4_835@O61-LYS_471@NZ-HZ1	203	0.4060
LG4_835@O59-ARG_473@NH1-HH12	27	0.0540	LG4_835@O59-LYS_471@NZ-HZ2	213	0.4260
LG4_835@O59-LYS_541@NZ-HZ2	30	0.0600	LG4_835@O37-ARG_475@NH2-HH21	224	0.4480
ASP_543@OD2-LG4_835@O56-H94	30	0.0600	LG4_835@O41-ARG_475@NH2-HH22	225	0.4500
LG4_835@O59-LYS_541@NZ-HZ1	33	0.0660	LG4_835@O59-LYS_471@NZ-HZ1	226	0.4520
LG4_835@N49-ARG_475@NE-HE	35	0.0700	LG4_835@O35-ARG_475@N-H	233	0.4660
LG4_835@O35-LYS_465@NZ-HZ3	41	0.0820	LYS_541@O-LG4_835@N49-H92	240	0.4800
LG4_835@O61-LYS_471@NZ-HZ3	41	0.0820	LG4_835@O36-LYS_465@NZ-HZ3	252	0.5040
LG4_835@O59-LYS_541@NZ-HZ3	43	0.0860	LG4_835@O56-LYS_541@N-H	258	0.5160
LG4_835@O61-ARG_473@NH1-HH12	49	0.0980	LG4_835@O62-LYS_541@N-H	259	0.5180
LG4_835@O31-ARG_475@NE-HE	49	0.0980	LG4_835@O41-ARG_475@NH2-HH21	279	0.5580
LG4_835@O41-ARG_475@NE-HE	54	0.1080	LG4_835@O21-ARG_756@NE-HE	286	0.5720
LG4_835@O29-LYS_471@NZ-HZ3	57	0.1140	LG4_835@O21-ARG_756@NH1-HH11	292	0.5840
LG4_835@O31-SER_469@OG-HG	58	0.1160	LG4_835@N44-ARG_475@NH2-HH22	316	0.6320
LG4_835@O36-ARG_475@NE-HE	62	0.1240	LG4_835@O59-ARG_473@NE-HE	326	0.6520
LG4_835@O56-LYS_541@NZ-HZ2	66	0.1320	ASP_681@OD1-LG4_835@N4-H6	327	0.6540
LG4_835@O56-LYS_541@NZ-HZ3	66	0.1320	LYS_541@O-LG4_835@N49-H91	341	0.6820

LG4_835@O29-LYS_471@NZ-HZ2	70	0.1400	LG4_835@O61-ARG_473@NH2-HH21	344	0.6880
LG4_835@O16-ARG_756@NH1-HH11	71	0.1420	ASP_680@OD1-LG4_835@N49-H91	370	0.7400
LG4_835@O56-LYS_541@NZ-HZ1	72	0.1440	LG4_835@O33-LYS_471@NZ-HZ1	385	0.7700
LG4_835@O29-LYS_471@NZ-HZ1	72	0.1440	LG4_835@O10-ARG_756@NH1-HH12	392	0.7840
LG4_835@O35-ARG_473@NH1-HH11	76	0.1520	LG4_835@O61-ARG_473@NE-HE	419	0.8380
LG4_835@O35-ARG_756@NH1-HH12	90	0.1800	LG4_835@O10-HIE_730@NE2-HE2	436	0.8720
LG4_835@N52-ARG_475@NH2-HH22	91	0.1820	ASP_543@OD1-LG4_835@O56-H94	443	0.8860
LG4_835@O16-SER_734@OG-HG	94	0.1880	LG4_835@O33-ARG_473@NH2-HH21	506	1.0120
LG4_835@O35-LYS_465@NZ-HZ1	97	0.1940	LG4_835@O33-LYS_471@NZ-HZ1	385	0.7700
LG4_835@N46-ARG_544@NH2-HH21	100	0.2000	LG4_835@O10-ARG_756@NH1-HH12	392	0.7840
LG4_835@O37-ARG_475@NE-HE	102	0.2040	LG4_835@O61-ARG_473@NE-HE	419	0.8380
LG4_835@O31-LYS_465@NZ-HZ3	108	0.2160	LG4_835@O10-HIE_730@NE2-HE2	436	0.8720
LG4_835@O35-LYS_465@NZ-HZ2	109	0.2180	ASP_543@OD1-LG4_835@O56-H94	443	0.8860
LG4_835@O36-ARG_475@NH1-HH12	111	0.2220	LG4_835@O33-ARG_473@NH2-HH21	506	1.0120
LG4_835@O10-ARG_756@NH2-HH22	112	0.2240	LG4_835@O33-LYS_471@NZ-HZ1	385	0.7700
ASP_681@OD2-LG4_835@N4-H6	117	0.2340	LG4_835@O10-ARG_756@NH1-HH12	392	0.7840
LG4_835@O31-LYS_465@NZ-HZ1	119	0.2380	LG4_835@O61-ARG_473@NE-HE	419	0.8380
LG4_835@O56-ARG_473@NE-HE	120	0.2400	LG4_835@O10-HIE_730@NE2-HE2	436	0.8720
LG4_835@O31-LYS_465@NZ-HZ2	123	0.2460	ASP_543@OD1-LG4_835@O56-H94	443	0.8860
LG4_835@N46-ARG_544@NH1-HH11	129	0.2580	LG4_835@O33-ARG_473@NH2-HH21	506	1.0120
LG4_835@N46-ASP_543@N-H	131	0.2620	LG4_835@N50-CYS_542@N-H	523	1.0460
LG4_835@O61-LYS_471@NZ-HZ2	133	0.2660	LG4_835@O63-LYS_541@N-H	536	1.0720
LG4_835@O56-CYS_542@N-H	561	1.1220	LG4_835@O63-LYS_541@NZ-HZ3	3881	7.7620
LG4_835@O37-LYS_471@NZ-HZ1	614	1.2280	LG4_835@O63-LYS_541@NZ-HZ2	3933	7.8660
LG4_835@N49-ASP_543@N-H	647	1.2940	ASP_543@OD2-LG4_835@N49-H91	4058	8.1160
LG4_835@O35-SER_469@OG-HG	696	1.3920	LG4_835@O62-LYS_718@NZ-HZ2	4094	8.1880
LG4_835@O31-ARG_475@NH2-HH21	699	1.3980	LG4_835@O32-ARG_756@NH1-HH12	4264	8.5280
LG4_835@O37-LYS_471@NZ-HZ2	768	1.5360	LG4_835@O32-ARG_475@NH2-HH22	4313	8.6260
LG4_835@O31-SER_734@OG-HG	776	1.5520	LG4_835@O63-LYS_541@NZ-HZ1	4397	8.7940
ASP_680@OD2-LG4_835@N49-H92	818	1.6360	LG4_835@O61-LYS_541@NZ-HZ1	4632	9.2640
ASP_680@OD1-LG4_835@N49-H92	842	1.6840	LG4_835@O62-ARG_473@NH2-HH21	4933	9.8660
LG4_835@O37-LYS_471@NZ-HZ3	844	1.6880	ASP_543@OD2-LG4_835@N49-H92	4954	9.9080
LG4_835@O24-LYS_471@NZ-HZ2	851	1.7020	LG4_835@O31-ARG_756@NH2-HH22	5002	10.0040
ASP_680@OD2-LG4_835@N49-H91	854	1.7080	LG4_835@O35-ARG_475@NH2-HH22	5069	10.1380
LG4_835@O24-LYS_471@NZ-HZ3	931	1.8620	GLU_731@OE1-LG4_835@N4-H7	5298	10.5960

ASP_543@OD1-LG4_835@N49-H92	1036	2.0720	LG4_835@O62-LYS_718@NZ-HZ1	5691	11.3820
LG4_835@O33-LYS_471@NZ-HZ2	1044	2.0880	LG4_835@O63-LYS_541@NZ-HZ3	3881	7.7620
LG4_835@O32-ARG_473@NE-HE	1177	2.3540	LG4_835@O63-LYS_541@NZ-HZ2	3933	7.8660
LG4_835@O24-LYS_471@NZ-HZ1	1189	2.3780	ASP_543@OD2-LG4_835@N49-H91	4058	8.1160
LG4_835@O33-LYS_471@NZ-HZ3	1240	2.4800	LG4_835@O62-LYS_718@NZ-HZ2	4094	8.1880
LG4_835@O62-LYS_471@NZ-HZ3	1333	2.6660	LG4_835@O32-ARG_756@NH1-HH12	4264	8.5280
LG4_835@N46-ARG_475@NH1-HH12	1354	2.7080	LG4_835@O32-ARG_475@NH2-HH22	4313	8.6260
LG4_835@O32-ARG_473@NH2-HH21	1360	2.7200	LG4_835@O63-LYS_541@NZ-HZ1	4397	8.7940
LG4_835@O62-ARG_473@NE-HE	1375	2.7500	LG4_835@O61-LYS_541@NZ-HZ1	4632	9.2640
ASP_681@OD1-LG4_835@N4-H7	1403	2.8060	LG4_835@O62-ARG_473@NH2-HH21	4933	9.8660
LG4_835@O63-LYS_471@NZ-HZ2	1413	2.8260	ASP_543@OD2-LG4_835@N49-H92	4954	9.9080
LG4_835@O63-LYS_471@NZ-HZ3	1452	2.9040	LG4_835@O31-ARG_756@NH2-HH22	5002	10.0040
LG4_835@O62-LYS_471@NZ-HZ1	1501	3.0020	LG4_835@O35-ARG_475@NH2-HH22	5069	10.1380
LG4_835@O62-LYS_541@NZ-HZ1	1634	3.2680	GLU_731@OE1-LG4_835@N4-H7	5298	10.5960
LG4_835@O32-ARG_475@NH1-HH12	1697	3.3940	LG4_835@O62-LYS_718@NZ-HZ1	5691	11.3820
LG4_835@O35-ARG_475@NH1-HH12	1730	3.4600	LG4_835@O35-ARG_475@NE-HE	6084	12.1680
LG4_835@O31-ARG_475@NH2-HH22	1770	3.5400	LG4_835@O29-SER_469@OG-HG	6158	12.3160
LG4_835@O62-LYS_541@NZ-HZ2	1862	3.7240	GLU_731@OE1-LG4_835@N4-H5	6471	12.9420
LG4_835@O32-ARG_756@NH2-HH22	2021	4.0420	LG4_835@O61-LYS_541@NZ-HZ3	6635	13.2700
LG4_835@O62-LYS_471@NZ-HZ2	2037	4.0740	LG4_835@O31-ARG_475@NH1-HH12	6891	13.7820
LG4_835@O62-LYS_541@NZ-HZ3	2062	4.1240	ASP_538@OD1-LG4_835@N4-H6	7153	14.3060
GLU_731@OE2-LG4_835@N4-H5	2071	4.1420	LG4_835@O31-ARG_756@NH1-HH12	7173	14.3460
LG4_835@O63-LYS_718@NZ-HZ2	2354	4.7080	LG4_835@O61-LYS_541@NZ-HZ2	7724	15.4480
GLU_731@OE2-LG4_835@N4-H6	2364	4.7280	ASP_543@OD1-LG4_835@N49-H91	7730	15.4600
LG4_835@O63-LYS_718@NZ-HZ1	2421	4.8420	ASP_538@OD2-LG4_835@N4-H6	8170	16.3400
LG4_835@O61-LYS_718@NZ-HZ3	2553	5.1060	GLU_731@O-LG4_835@N4-H7	8895	17.7900
LG4_835@O61-LYS_718@NZ-HZ2	2649	5.2980	ASP_538@OD1-LG4_835@N4-H5	8931	17.8620
LG4_835@O24-ALA_470@N-H	2686	5.3720	ASP_538@OD1-LG4_835@N4-H7	9922	19.8440
LG4_835@O63-LYS_471@NZ-HZ1	2860	5.7200	LG4_835@O21-HIE_359@NE2-HE2	10256	20.5120
LG4_835@O63-LYS_718@NZ-HZ3	3069	6.1380	GLU_731@OE1-LG4_835@N14-H73	11306	22.6120
LG4_835@O61-LYS_718@NZ-HZ1	3257	6.5140	GLU_731@OE2-LG4_835@N4-H7	11708	23.4160
LG4_835@O62-LYS_718@NZ-HZ3	3452	6.9040	GLU_731@OE1-LG4_835@N4-H6	11725	23.4500
LG4_835@O36-ARG_475@NH2-HH21	3795	7.5900	GLU_731@OE2-LG4_835@N14-H73	11965	23.9300
GLU_731@O-LG4_835@N4-H6	12281	24.5620			
GLU_731@O-LG4_835@N4-H5	13084	26.1680			

ASP_538@OD2-LG4_835@N4-H5	13792	27.5840
ASP_538@OD2-LG4_835@N4-H7	14054	28.1080
LG4_835@O35-ARG_475@NH2-HH21	15055	30.1100
LG4_835@O32-SER_469@OG-HG	38184	76.3680

Tablo S18.5. Hidrojen bağları oluşturan ligand kalıntı atomları, MD simülasyonunda tespit edilen hidrojen bağı çerçeve sayıları ve H05 ligandının hidrojen bağı doluluk yüzdeleri

Rdrp-Hit4-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%	Rdrp-Hit4-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%
Rdrp-Hit5-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%	Rdrp-Hit1-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%
LG5_835@O17-ASP_543@N-H	1	0.0020	LG5_835@O36-ARG_473@NH1-HH11	183	0.3660
LG5_835@O21-ARG_544@NE-HE	1	0.0020	LG5_835@O20-LYS_541@NZ-HZ1	191	0.3820
LG5_835@O20-ARG_544@NH1-HH11	1	0.0020	LG5_835@O40-LYS_718@NZ-HZ2	211	0.4220
LG5_835@O25-LYS_718@NZ-HZ1	1	0.0020	LG5_835@O8-ARG_475@NE-HE	215	0.4300
LG5_835@O7-ARG_473@NH1-HH12	1	0.0020	LG5_835@O41-LYS_471@NZ-HZ1	252	0.5040
LG5_835@O7-ARG_475@NE-HE	1	0.0020	LG5_835@O4-LYS_471@NZ-HZ1	261	0.5220
LG5_835@O4-SER_469@OG-HG	1	0.0020	LG5_835@O8-ARG_473@NH1-HH12	279	0.5580
LG5_835@O21-LYS_541@NZ-HZ1	1	0.0020	LG5_835@O8-ARG_475@NH2-HH21	328	0.6560
LG5_835@O25-LYS_718@NZ-HZ2	2	0.0040	LG5_835@O4-ARG_756@NH2-HH22	336	0.6720
LG5_835@O42-LYS_718@NZ-HZ3	2	0.0040	LG5_835@O20-ARG_544@NH2-HH22	338	0.6760
ASP_680@OD2-LG5_835@O22-H43	2	0.0040	LG5_835@O17-ARG_475@NH2-HH22	356	0.7120
LG5_835@O40-LYS_541@NZ-HZ2	2	0.0040	LG5_835@O40-ARG_473@NH1-HH11	360	0.7200
LG5_835@O21-LYS_465@NZ-HZ2	3	0.0060	LG5_835@O37-LYS_471@NZ-HZ2	361	0.7220
LG5_835@O25-LYS_541@NZ-HZ2	3	0.0060	LG5_835@O3-ARG_756@NH1-HH12	371	0.7420
LG5_835@O3-ARG_475@NH2-HH22	4	0.0080	LG5_835@O7-ARG_475@NH2-HH21	385	0.7700
LG5_835@O25-LYS_541@NZ-HZ3	4	0.0080	LG5_835@O41-LYS_471@NZ-HZ2	432	0.8640
LG5_835@O34-LYS_471@NZ-HZ1	5	0.0100	LG5_835@O36-LYS_471@NZ-HZ3	458	0.9160
LG5_835@O40-LYS_541@NZ-HZ3	6	0.0120	LG5_835@O41-LYS_718@NZ-HZ3	466	0.9320
LG5_835@O17-ARG_544@NH2-HH22	6	0.0120	LG5_835@O41-LYS_718@NZ-HZ2	485	0.9700
LG5_835@O40-LYS_541@NZ-HZ1	6	0.0120	LG5_835@O20-ARG_544@NE-HE	498	0.9960
LG5_835@O21-LYS_465@NZ-HZ1	7	0.0140	LG5_835@O4-LYS_471@NZ-HZ2	508	1.0160
LG5_835@O22-ARG_473@NH2-HH22	7	0.0140	LG5_835@O8-ARG_473@NH2-HH22	511	1.0220
LG5_835@O25-LYS_541@NZ-HZ1	8	0.0160	LG5_835@O41-LYS_718@NZ-HZ1	518	1.0360
LG5_835@O21-LYS_465@NZ-HZ3	10	0.0200	LG5_835@O41-LYS_471@NZ-HZ3	592	1.1840
LG5_835@O9-LYS_471@NZ-HZ1	12	0.0240	LG5_835@O37-LYS_471@NZ-HZ3	635	1.2700
LG5_835@O28-LYS_718@NZ-HZ3	12	0.0240	LG5_835@O37-LYS_471@NZ-HZ1	640	1.2800

TYR_539@O-LG5_835@O28-H45	12	0.0240	LG5_835@O22-ARG_473@NH1-HH12	654	1.3080
LG5_835@O18-ARG_475@NH2-HH22	12	0.0240	LG5_835@O36-LYS_471@NZ-HZ1	679	1.3580
LG5_835@O28-LYS_718@NZ-HZ2	15	0.0300	LG5_835@O20-ARG_475@NH2-HH22	688	1.3760
GLU_87@OE2-LG5_835@O28-H45	18	0.0360	LG5_835@O3-LYS_471@NZ-HZ2	773	1.5460
LG5_835@O9-LYS_471@NZ-HZ2	19	0.0380	LG5_835@O3-ARG_475@NH2-HH21	773	1.5460
LG5_835@O9-ARG_473@NH2-HH22	20	0.0400	LG5_835@O36-LYS_471@NZ-HZ2	787	1.5740
LG5_835@O28-LYS_541@NZ-HZ3	21	0.0420	LG5_835@O4-LYS_471@NZ-HZ3	855	1.7100
LG5_835@O9-LYS_471@NZ-HZ3	21	0.0420	LG5_835@O16-LYS_541@NZ-HZ3	869	1.7380
LG5_835@O3-ARG_756@NH2-HH22	23	0.0460	LG5_835@O40-LYS_471@NZ-HZ2	897	1.7940
ASP_538@OD2-LG5_835@O31-H46	24	0.0480	LG5_835@O28-LYS_541@N-H	940	1.8800
LG5_835@O16-ASP_543@N-H	26	0.0520	TYR_539@O-LG5_835@O25-H44	1003	2.0060
LG5_835@O16-LYS_541@N-H	28	0.0560	LG5_835@O3-LYS_471@NZ-HZ1	1005	2.0100
LG5_835@O21-ARG_544@NH2-HH21	33	0.0660	LG5_835@O31-LYS_718@NZ-HZ2	1038	2.0760
LG5_835@O28-LYS_718@NZ-HZ1	34	0.0680	LG5_835@O31-LYS_718@NZ-HZ3	1044	2.0880
LG5_835@O28-LYS_541@NZ-HZ2	52	0.1040	LG5_835@O3-LYS_471@NZ-HZ3	1071	2.1420
LG5_835@O21-ARG_544@NH1-HH12	56	0.1120	LG5_835@O40-LYS_471@NZ-HZ3	1076	2.1520
LG5_835@O22-ARG_475@NH2-HH22	62	0.1240	LG5_835@O16-LYS_541@NZ-HZ1	1088	2.1760
ASP_680@OD1-LG5_835@O25-H44	64	0.1280	LG5_835@O22-ARG_475@NH1-HH12	1114	2.2280
LG5_835@O28-LYS_541@NZ-HZ1	64	0.1280	LG5_835@O5-LYS_471@NZ-HZ1	1123	2.2460
LG5_835@O42-LYS_541@NZ-HZ2	64	0.1280	LG5_835@O31-LYS_718@NZ-HZ1	1124	2.2480
LG5_835@O20-LYS_541@NZ-HZ3	64	0.1280	LG5_835@O38-LYS_471@NZ-HZ1	1143	2.2860
LG5_835@O18-ARG_473@NH1-HH12	67	0.1340	LG5_835@O40-LYS_471@NZ-HZ1	1172	2.3440
LG5_835@O38-ARG_473@NH1-HH11	69	0.1380	LG5_835@O38-LYS_471@NZ-HZ2	1198	2.3960
LG5_835@O18-ARG_475@NH1-HH11	74	0.1480	LG5_835@O20-ARG_475@NH1-HH11	1241	2.4820
LG5_835@O25-CYS_542@N-H	75	0.1500	LG5_835@O38-LYS_471@NZ-HZ3	1479	2.9580
LG5_835@O20-ARG_544@NH1-HH12	84	0.1680	LG5_835@O20-ARG_475@NH1-HH12	1540	3.0800
LG5_835@O21-ARG_544@NH2-HH22	87	0.1740	LG5_835@O37-LYS_718@NZ-HZ1	1826	3.6520
LG5_835@O20-LYS_541@NZ-HZ2	90	0.1800	LG5_835@O5-LYS_471@NZ-HZ2	1921	3.8420
LG5_835@O22-LYS_465@NZ-HZ1	93	0.1860	LG5_835@O5-LYS_471@NZ-HZ3	1984	3.9680
LG5_835@O9-ARG_473@NH1-HH12	93	0.1860	LG5_835@O17-ARG_473@NH2-HH22	2006	4.0120
LG5_835@O42-LYS_541@NZ-HZ3	102	0.2040	LG5_835@O20-ARG_473@NH1-HH12	2183	4.3660
LG5_835@O22-LYS_465@NZ-HZ3	127	0.2540	LG5_835@O7-ARG_475@NH2-HH22	2356	4.7120
LG5_835@O40-LYS_718@NZ-HZ3	133	0.2660	LG5_835@O8-ARG_473@NH1-HH11	2505	5.0100
LG5_835@O42-LYS_541@NZ-HZ1	136	0.2720	LG5_835@O37-LYS_718@NZ-HZ3	2595	5.1900
LG5_835@O5-ARG_473@NH1-HH12	142	0.2840	LG5_835@O37-LYS_718@NZ-HZ2	2697	5.3940

LG5_835@O40-LYS_718@NZ-HZ1	149	0.2980	LG5_835@O36-LYS_718@NZ-HZ3	2863	5.7260
LG5_835@O22-LYS_465@NZ-HZ2	153	0.3060	LG5_835@O36-LYS_718@NZ-HZ1	3026	6.0520
LG5_835@O16-LYS_541@NZ-HZ2	160	0.3200	LG5_835@O36-LYS_718@NZ-HZ2	3671	7.3420
LG5_835@O25-LYS_541@N-H	5240	10.4800	LG5_835@O8-LYS_471@NZ-HZ1	12666	25.3320
LG5_835@O17-LYS_541@NZ-HZ1	7077	14.1540	LG5_835@O17-LYS_541@NZ-HZ2	23530	47.0600
LG5_835@O8-ARG_475@NH1-HH12	8133	16.2660	LG5_835@O22-ARG_475@NH1-HH11	29187	58.3740
LG5_835@O42-LYS_471@NZ-HZ2	8588	17.1760	LG5_835@O7-ARG_475@NH1-HH12	34885	69.7700
LG5_835@O8-LYS_471@NZ-HZ3	9003	18.0060	LG5_835@O20-ARG_544@NH2-HH21	36549	73.0980
LG5_835@O8-LYS_471@NZ-HZ2	9459	18.9180	LG5_835@O8-ARG_475@NH2-HH22	39533	79.0660
LG5_835@O42-LYS_471@NZ-HZ3	10600	21.2000	LG5_835@O20-ARG_473@NH2-HH22	43033	86.0660
LG5_835@O42-LYS_471@NZ-HZ1	10842	21.6840	LG5_835@O17-ARG_473@NH1-HH12	43723	87.4460
LG5_835@O17-LYS_541@NZ-HZ3	11768	23.5360			

Tablo S18.6. Hidrojen bağları oluşturan ligand kalıntı atomları, MD simülasyonunda tespit edilen hidrojen bağı çerçeve sayıları ve H06 ligandının hidrojen bağı doluluk yüzdeleri

Rdrp-Hit4-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%	Rdrp-Hit4-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%
Rdrp-Hit6-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%	Rdrp-Hit1-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%
ASP_836@OD2-GLN_735@NE2-HE21	1	0.0020	GLU_731@OE2-GLY_835@N-H1	144	0.2880
ASP_785@OD1-GLY_835@N-H1	1	0.0020	ASP_838@OD2-LYS_471@NZ-HZ1	164	0.3280
CYS_733@O-GLY_835@N-H3	1	0.0020	ASP_836@OD2-SER_734@OG-HG	172	0.3440
SER_734@OG-LYS_840@NZ-HZ1	1	0.0020	GLU_731@OE2-GLY_835@N-H2	176	0.3520
ASP_839@OD1-LYS_465@NZ-HZ3	1	0.0020	ASP_838@O-ARG_475@NH1-HH12	192	0.3840
ASP_839@OD2-LYS_465@NZ-HZ3	1	0.0020	ASP_838@OD2-LYS_471@NZ-HZ2	213	0.4260
ASP_836@O-ARG_475@NH2-HH21	1	0.0020	ASP_836@OD1-SER_734@OG-HG	220	0.4400
ASP_837@OD1-ARG_475@NH2-HH21	1	0.0020	ASP_836@OD2-ARG_756@NE-HE	230	0.4600
ASP_836@OD1-GLN_735@NE2-HE21	2	0.0040	ASP_838@OD2-LYS_471@NZ-HZ3	258	0.5160
GLY_835@O-ARG_756@NH1-HH11	2	0.0040	LYS_840@O-LYS_541@NZ-HZ2	269	0.5380
ASP_837@OD1-ARG_756@NH1-HH11	2	0.0040	ASP_680@O-LYS_840@NZ-HZ2	274	0.5480
ASP_837@OD2-ARG_756@NH1-HH11	2	0.0040	LYS_840@O-LYS_471@NZ-HZ1	288	0.5760
CYS_733@O-GLY_835@N-H2	2	0.0040	LYS_840@O-LYS_471@NZ-HZ2	325	0.6500
CYS_733@O-ASP_836@N-H	2	0.0040	LYS_840@O-LYS_541@NZ-HZ3	328	0.6560
SER_734@OG-LYS_840@NZ-HZ3	2	0.0040	LYS_840@O-LYS_541@NZ-HZ1	330	0.6600
ASP_838@OD2-HIE_359@NE2-HE2	2	0.0040	SER_734@OG-GLY_835@N-H1	352	0.7040
ASP_836@OD1-ARG_475@NH1-HH12	3	0.0060	LYS_840@O-LYS_471@NZ-HZ3	362	0.7240
ASP_839@OD2-LYS_465@NZ-HZ1	4	0.0080	ASP_837@OD2-SER_734@OG-HG	368	0.7360

ASP_839@OD1-LYS_465@NZ-HZ2	4	0.0080	SER_734@OG-GLY_835@N-H3	382	0.7640
ASP_838@O-ARG_475@NH2-HH22	4	0.0080	ASP_839@O-LYS_471@NZ-HZ3	395	0.7900
ASP_839@OD1-LYS_465@NZ-HZ1	6	0.0120	ASP_538@OD2-NAF_841@N-H	396	0.7920
ASP_836@OD2-ARG_756@NH2-HH21	7	0.0140	ASP_839@OD2-ARG_473@NH2-HH22	410	0.8200
ASP_838@O-ARG_475@NH2-HH21	7	0.0140	SER_734@OG-GLY_835@N-H2	422	0.8440
GLU_731@O-GLY_835@N-H1	8	0.0160	ASP_839@O-LYS_471@NZ-HZ2	426	0.8520
GLU_731@O-GLY_835@N-H2	8	0.0160	ASP_836@OD1-ARG_475@NH2-HH22	443	0.8860
ASP_836@O-ARG_475@NH1-HH11	11	0.0220	ASP_680@OD1-LYS_840@NZ-HZ3	454	0.9080
GLY_835@O-ARG_475@NH2-HH21	12	0.0240	ASP_836@OD1-ARG_756@NE-HE	472	0.9440
ASP_837@O-ARG_475@NH2-HH21	12	0.0240	ASP_680@OD2-LYS_840@NZ-HZ3	473	0.9460
ASP_837@O-ARG_756@NH2-HH22	13	0.0260	GLY_835@O-LYS_465@NZ-HZ2	489	0.9780
ASP_839@OD2-ARG_544@NH2-HH21	16	0.0320	GLY_835@O-LYS_465@NZ-HZ1	499	0.9980
ASP_836@OD2-HIE_359@NE2-HE2	17	0.0340	ASP_836@OD2-ARG_756@NH1-HH11	504	1.0080
GLU_731@O-GLY_835@N-H3	19	0.0380	ASP_837@O-ARG_475@NH1-HH11	515	1.0300
ASP_838@OD1-LYS_471@NZ-HZ1	25	0.0500	ASP_836@OD1-ARG_756@NH1-HH11	521	1.0420
ASP_839@O-ARG_473@NH1-HH12	25	0.0500	ASP_680@OD2-GLY_835@N-H2	534	1.0680
ASP_837@O-ARG_756@NH1-HH12	29	0.0580	ASP_680@OD2-GLY_835@N-H1	550	1.1000
ASP_538@OD1-NAF_841@N-H	31	0.0620	ASP_680@OD2-LYS_840@NZ-HZ2	554	1.1080
ASP_836@OD1-HIE_359@NE2-HE2	32	0.0640	ASP_839@OD1-LYS_541@NZ-HZ2	563	1.1260
ASP_837@O-LYS_465@NZ-HZ3	32	0.0640	ASP_836@OD2-LYS_465@NZ-HZ1	574	1.1480
ASP_837@O-LYS_465@NZ-HZ2	33	0.0660	ASP_838@OD1-ARG_756@NH2-HH22	590	1.1800
ASP_837@OD1-SER_734@OG-HG	36	0.0720	GLY_835@O-LYS_465@NZ-HZ3	601	1.2020
ASP_837@O-LYS_465@NZ-HZ1	38	0.0760	ASP_680@OD2-GLY_835@N-H3	605	1.2100
ASP_837@OD1-ARG_475@NH1-HH11	41	0.0820	ASP_839@O-LYS_471@NZ-HZ1	623	1.2460
ASP_836@OD1-ARG_756@NH2-HH21	63	0.1260	ASP_836@OD2-LYS_465@NZ-HZ3	642	1.2840
ASP_837@O-ARG_756@NH1-HH11	64	0.1280	ASP_836@OD2-LYS_465@NZ-HZ2	643	1.2860
ASP_839@OD1-LYS_471@NZ-HZ1	64	0.1280	ASP_838@OD1-ALA_470@N-H	647	1.2940
ASP_838@OD1-LYS_471@NZ-HZ2	74	0.1480	ASP_680@OD1-LYS_840@NZ-HZ2	666	1.3320
ASP_838@OD1-LYS_471@NZ-HZ3	76	0.1520	ASP_839@OD1-ARG_473@NH2-HH22	670	1.3400
ASP_836@OD2-ARG_475@NH2-HH22	97	0.1940	ASP_680@OD1-LYS_840@NZ-HZ1	689	1.3780
ASP_839@OD1-LYS_471@NZ-HZ2	102	0.2040	ASP_838@OD2-SER_734@OG-HG	692	1.3840
ASP_839@OD1-LYS_471@NZ-HZ3	109	0.2180	ASP_836@OD1-LYS_465@NZ-HZ2	706	1.4120
ASP_838@OD1-SER_734@OG-HG	117	0.2340	ASP_680@OD1-GLY_835@N-H2	707	1.4140
ASP_680@O-LYS_840@NZ-HZ1	123	0.2460	ASP_836@O-LYS_465@NZ-HZ2	713	1.4260
ASP_838@OD1-ARG_473@NH1-HH11	129	0.2580	ASP_680@OD2-LYS_840@NZ-HZ1	720	1.4400

GLU_731@OE2-GLY_835@N-H3	134	0.2680	ASP_680@OD1-GLY_835@N-H3	827	1.6540
ASP_680@O-LYS_840@NZ-HZ3	139	0.2780	ASP_680@OD1-GLY_835@N-H1	837	1.6740
ASP_836@OD1-LYS_465@NZ-HZ3	860	1.7200	ASP_837@OD2-LYS_465@NZ-HZ3	3367	6.7340
ASP_839@OD2-ARG_473@NH1-HH12	880	1.7600	ASP_837@OD2-ARG_475@NH1-HH12	3419	6.8380
ASP_836@O-LYS_465@NZ-HZ3	899	1.7980	ASP_538@OD2-LYS_840@NZ-HZ1	3436	6.8720
ASP_836@O-LYS_465@NZ-HZ1	984	1.9680	ASP_837@OD1-LYS_465@NZ-HZ1	3437	6.8740
ASP_836@OD2-ARG_756@NH1-HH12	989	1.9780	ASP_837@OD1-LYS_465@NZ-HZ3	3629	7.2580
ASP_836@OD2-ARG_756@NH2-HH22	997	1.9940	ASP_839@OD1-ARG_473@NH1-HH12	3667	7.3340
ASP_839@OD2-LYS_541@NZ-HZ2	1004	2.0080	ASP_538@OD2-LYS_840@NZ-HZ3	3689	7.3780
ASP_839@OD1-LYS_541@NZ-HZ1	1008	2.0160	ASP_538@OD2-LYS_840@NZ-HZ2	3735	7.4700
ASP_836@OD1-LYS_465@NZ-HZ1	1038	2.0760	ASP_837@OD1-ARG_475@NH1-HH12	3772	7.5440
ASP_839@OD1-LYS_541@N-H	1056	2.1120	LYS_840@O-LYS_541@N-H	4028	8.0560
ASP_839@OD1-LYS_541@NZ-HZ3	1077	2.1540	ASP_839@OD2-ARG_475@NE-HE	4325	8.6500
ASP_838@OD2-ARG_756@NE-HE	1189	2.3780	ASP_838@OD2-ALA_470@N-H	4404	8.8080
ASP_838@OD2-ARG_756@NH1-HH11	1355	2.7100	ASP_836@OD1-ARG_756@NH2-HH22	4630	9.2600
ASP_839@OD2-LYS_541@NZ-HZ1	1371	2.7420	ASP_836@OD1-ARG_756@NH1-HH12	4631	9.2620
ASP_839@OD2-LYS_541@NZ-HZ3	1503	3.0060	ASP_838@OD2-ARG_756@NH1-HH12	4829	9.6580
GLU_731@OE1-LYS_840@NZ-HZ1	1617	3.2340	GLU_731@O-LYS_840@NZ-HZ1	5015	10.0300
ASP_838@OD1-ARG_756@NE-HE	1683	3.3660	ASP_836@O-ARG_475@NH2-HH22	6084	12.1680
ASP_838@OD1-ARG_756@NH1-HH12	1693	3.3860	ASP_837@OD1-ARG_475@NH2-HH22	6439	12.8780
GLU_731@O-LYS_840@NZ-HZ3	1720	3.4400	ASP_681@OD1-LYS_840@NZ-HZ1	6453	12.9060
GLU_731@OE1-LYS_840@NZ-HZ3	1809	3.6180	ASP_837@OD2-ARG_756@NH2-HH22	7011	14.0220
GLU_731@OE2-LYS_840@NZ-HZ1	1823	3.6460	ASP_837@OD2-ARG_475@NH2-HH22	7134	14.2680
GLU_731@OE2-LYS_840@NZ-HZ2	2022	4.0440	ASP_837@O-ARG_475@NH1-HH12	7349	14.6980
ASP_681@OD1-GLY_835@N-H1	2093	4.1860	ASP_681@OD1-LYS_840@NZ-HZ2	7522	15.0440
ASP_681@OD1-GLY_835@N-H3	2122	4.2440	ASP_681@OD1-LYS_840@NZ-HZ3	7535	15.0700
ASP_838@OD1-ARG_756@NH1-HH11	2124	4.2480	ASP_837@OD1-ARG_756@NH1-HH12	8073	16.1460
GLU_731@OE1-LYS_840@NZ-HZ2	2130	4.2600	GLY_835@O-ARG_475@NH2-HH22	8102	16.2040
ASP_837@O-ARG_475@NH2-HH22	2188	4.3760	ASP_839@OD1-ARG_475@NE-HE	8217	16.4340
ASP_681@OD1-GLY_835@N-H2	2359	4.7180	SER_734@OG-ASP_836@N-H	9023	18.0460
ASP_681@OD2-GLY_835@N-H1	2426	4.8520	ASP_538@OD1-LYS_840@NZ-HZ1	9169	18.3380
GLY_835@O-ARG_475@NH1-HH12	2459	4.9180	ASP_538@OD1-LYS_840@NZ-HZ2	9904	19.8080
ASP_681@OD2-GLY_835@N-H2	2462	4.9240	ASP_838@OD2-ARG_756@NH2-HH22	10476	20.9520
ASP_681@OD2-LYS_840@NZ-HZ3	2495	4.9900	ASP_538@OD1-LYS_840@NZ-HZ3	11587	23.1740
ASP_839@OD2-LYS_541@N-H	2530	5.0600	ASP_836@O-ARG_475@NH1-HH12	12439	24.8780

ASP_839@OD1-ARG_475@NH2-HH21	2560	5.1200	ASP_839@OD2-ARG_475@NH2-HH21	12578	25.1560
ASP_681@OD2-GLY_835@N-H3	2639	5.2780	ASP_838@OD2-SER_469@OG-HG	15258	30.5160
ASP_837@OD1-ARG_756@NH2-HH22	2754	5.5080	ASP_839@OD1-ARG_473@NH1-HH11	16182	32.3640
GLU_731@O-LYS_840@NZ-HZ2	2922	5.8440	ASP_839@OD2-ARG_473@NH1-HH11	17545	35.0900
ASP_837@OD2-ARG_756@NH1-HH12	2991	5.9820			
ASP_681@OD2-LYS_840@NZ-HZ1	3138	6.2760			
GLU_731@OE2-LYS_840@NZ-HZ3	3193	6.3860			
ASP_837@OD2-LYS_465@NZ-HZ1	3213	6.4260			
ASP_837@OD1-LYS_465@NZ-HZ2	3228	6.4560			
ASP_837@OD2-LYS_465@NZ-HZ2	3346	6.6920			
ASP_681@OD2-LYS_840@NZ-HZ2	3364	6.7280			

Tablo S18.7. Hidrojen bağları oluşturan ligand kalıntı atomları, MD simülasyonunda tespit edilen hidrojen bağı çerçeve sayıları ve H07 ligandının hidrojen bağı doluluk yüzdeleri

Rdrp-Hit4-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%	Rdrp-Hit4-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%
Rdrp-Hit7-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%	Rdrp-Hit1-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%
HT7_835@O63-ARG_473@NH1-HH12	1	0.0020	SER_602@N-HT7_835@N25-H76	1	0.0020
HT7_835@O44-ARG_473@NH2-HH21	1	0.0020	ASN_611@ND2-HT7_835@N25-H77	1	0.0020
HT7_835@O37-ARG_473@NH2-HH22	1	0.0020	HT7_835@O64-LYS_465@NZ-HZ1	1	0.0020
HT7_835@O55-ARG_473@NH2-HH22	1	0.0020	ASP_785@OD1-HT7_835@N50-H86	1	0.0020
HT7_835@O9-ARG_475@NH1-HH12	1	0.0020	HT7_835@O9-LYS_465@NZ-HZ3	1	0.0020
HT7_835@O63-ARG_475@NH1-HH12	1	0.0020	HT7_835@O42-LYS_465@NZ-HZ3	1	0.0020
HT7_835@O63-TYR_375@OH-HH	1	0.0020	HT7_835@O63-LYS_471@N-H	1	0.0020
HT7_835@N22-ARG_475@NH2-HH21	1	0.0020	HT7_835@O64-ARG_473@NE-HE	1	0.0020
HT7_835@O64-TYR_375@OH-HH	1	0.0020	HT7_835@O12-ARG_473@NH1-HH11	1	0.0020
HT7_835@O63-ARG_475@NH2-HH22	1	0.0020	HT7_835@O58-ARG_473@NH1-HH12	2	0.0040
HT7_835@O64-ARG_544@NE-HE	1	0.0020	HT7_835@O44-HIE_359@NE2-HE2	2	0.0040
HT7_835@O63-ARG_544@NH1-HH11	1	0.0020	HT7_835@O64-ARG_475@NE-HE	2	0.0040
HT7_835@N25-ARG_544@NH2-HH21	1	0.0020	HT7_835@O58-HIE_359@NE2-HE2	2	0.0040
HT7_835@O63-ARG_544@NH2-HH21	1	0.0020	HT7_835@O64-ARG_475@NH2-HH21	2	0.0040
HT7_835@N26-ASN_611@ND2-HD22	1	0.0020	HT7_835@O64-LYS_513@NZ-HZ3	2	0.0040
HT7_835@O63-LYS_420@NZ-HZ2	1	0.0020	HT7_835@O38-CYS_542@N-H	2	0.0040
HT7_835@O37-ASN_611@ND2-HD22	1	0.0020	HT7_835@O63-LYS_420@NZ-HZ1	2	0.0040
HT7_835@O38-SER_679@OG-HG	1	0.0020	HT7_835@N25-SER_602@N-H	2	0.0040
HT7_835@O38-ASP_680@N-H	1	0.0020	HT7_835@O64-LYS_420@NZ-HZ3	2	0.0040

HT7_835@O49-LYS_718@NZ-HZ1	1	0.0020	HT7_835@O49-LYS_718@NZ-HZ2	2	0.0040
HT7_835@O7-SER_734@OG-HG	1	0.0020	HT7_835@O63-ASN_463@ND2-HD22	2	0.0040
HT7_835@O64-LEU_464@N-H	1	0.0020	HT7_835@O64-ASN_463@ND2-HD22	2	0.0040
HT7_835@N45-ARG_756@NH1-HH11	1	0.0020	HT7_835@O63-GLN_735@NE2-HE22	2	0.0040
HT7_835@O55-ARG_756@NH1-HH11	1	0.0020	HT7_835@O49-ARG_756@NH1-HH11	2	0.0040
HT7_835@O64-ARG_756@NH1-HH11	1	0.0020	HT7_835@O63-ARG_756@NH1-HH11	2	0.0040
HT7_835@N45-ARG_756@NH1-HH12	1	0.0020	HT7_835@O63-ARG_756@NH1-HH12	2	0.0040
HT7_835@O9-LYS_465@NZ-HZ1	1	0.0020	HT7_835@O58-LYS_769@NZ-HZ1	2	0.0040
HT7_835@O63-ARG_756@NH2-HH22	1	0.0020	HT7_835@O49-ARG_778@NE-HE	2	0.0040
HT7_835@O58-LYS_769@NZ-HZ2	1	0.0020	HT7_835@O64-TYR_820@OH-HH	2	0.0040
HT7_835@O64-ARG_778@NH2-HH22	1	0.0020	SER_602@OG-HT7_835@N25-H77	2	0.0040
THR_607@OG1-HT7_835@O32-H79	2	0.0040	HT7_835@O64-LYS_718@NZ-HZ2	8	0.0160
HT7_835@O64-LYS_358@NZ-HZ1	2	0.0040	HT7_835@O63-LYS_718@NZ-HZ3	8	0.0160
ARG_756@NH1-HT7_835@N45-H81	2	0.0040	HT7_835@O49-LYS_465@NZ-HZ3	8	0.0160
ARG_756@NH2-HT7_835@N45-H81	2	0.0040	HT7_835@O55-LYS_471@N-H	8	0.0160
HT7_835@O42-LYS_465@NZ-HZ2	2	0.0040	HT7_835@O64-LYS_541@N-H	9	0.0180
HT7_835@O44-LYS_465@NZ-HZ2	2	0.0040	HT7_835@O63-LYS_541@NZ-HZ2	9	0.0180
HT7_835@O63-ARG_473@NE-HE	2	0.0040	HT7_835@O64-LYS_541@NZ-HZ2	9	0.0180
HT7_835@O64-LYS_358@NZ-HZ3	3	0.0060	HT7_835@O64-LYS_718@NZ-HZ3	9	0.0180
HT7_835@O63-ARG_473@NH2-HH22	3	0.0060	HT7_835@O9-LYS_465@NZ-HZ2	9	0.0180
HT7_835@O64-ARG_475@NH1-HH12	3	0.0060	HT7_835@O44-ARG_475@NH2-HH22	10	0.0200
HT7_835@O55-ARG_475@NH2-HH22	3	0.0060	HT7_835@O63-LYS_513@NZ-HZ1	10	0.0200
HT7_835@O63-LYS_513@NZ-HZ2	3	0.0060	HT7_835@O63-LYS_541@NZ-HZ1	10	0.0200
HT7_835@O58-LYS_541@NZ-HZ2	3	0.0060	HT7_835@O35-SER_679@OG-HG	10	0.0200
HT7_835@O63-ARG_544@NE-HE	3	0.0060	HT7_835@O64-HIE_736@NE2-HE2	10	0.0200
HT7_835@O58-SER_734@OG-HG	3	0.0060	HT7_835@O64-ARG_778@NH2-HH21	10	0.0200
HT7_835@O64-GLN_735@NE2-HE22	3	0.0060	HT7_835@O55-LYS_465@NZ-HZ3	10	0.0200
HT7_835@O63-HIE_736@NE2-HE2	3	0.0060	HT7_835@O44-ILE_468@N-H	10	0.0200
HT7_835@O64-ARG_756@NH2-HH21	3	0.0060	HT7_835@O63-LYS_471@NZ-HZ1	10	0.0200
HT7_835@O64-SER_781@OG-HG	3	0.0060	HT7_835@O37-SER_679@OG-HG	11	0.0220
TYR_376@OH-HT7_835@N25-H76	3	0.0060	HT7_835@O63-SER_781@OG-HG	11	0.0220
ARG_544@NH1-HT7_835@N25-H77	3	0.0060	GLU_731@OE1-HT7_835@O42-H80	11	0.0220
HT7_835@O55-LYS_358@NZ-HZ2	3	0.0060	HT7_835@O64-LYS_471@NZ-HZ1	11	0.0220
HT7_835@O44-LYS_465@NZ-HZ3	3	0.0060	HT7_835@O63-LYS_358@NZ-HZ3	11	0.0220
HT7_835@O64-TYR_466@N-H	3	0.0060	HT7_835@O9-ARG_475@NH2-HH21	12	0.0240

HT7_835@O58-SER_469@OG-HG	3	0.0060	HT7_835@O11-ARG_544@NH2-HH22	12	0.0240
HT7_835@O49-LYS_471@NZ-HZ2	3	0.0060	HT7_835@O49-ARG_756@NE-HE	12	0.0240
HT7_835@O42-LYS_471@NZ-HZ3	3	0.0060	HT7_835@O13-LYS_465@NZ-HZ3	12	0.0240
HT7_835@O64-LYS_471@NZ-HZ3	3	0.0060	HT7_835@O63-LYS_471@NZ-HZ2	12	0.0240
HT7_835@O55-ARG_475@NH1-HH12	4	0.0080	HT7_835@O58-ARG_473@NE-HE	12	0.0240
HT7_835@O5-ARG_475@NH2-HH21	4	0.0080	HT7_835@O39-SER_679@OG-HG	13	0.0260
HT7_835@O64-LYS_513@NZ-HZ2	4	0.0080	HT7_835@O63-LYS_718@NZ-HZ2	13	0.0260
HT7_835@O63-LYS_513@NZ-HZ3	4	0.0080	ASN_611@ND2-HT7_835@O32-H79	13	0.0260
HT7_835@O63-GLN_735@NE2-HE21	4	0.0080	HT7_835@O13-ARG_473@NH2-HH21	14	0.0280
HT7_835@O64-ARG_756@NE-HE	4	0.0080	HT7_835@O63-LYS_718@NZ-HZ1	14	0.0280
HT7_835@O64-ARG_756@NH1-HH12	4	0.0080	HT7_835@O58-LYS_718@NZ-HZ3	14	0.0280
HT7_835@O58-LYS_769@NZ-HZ3	4	0.0080	HT7_835@O55-ASP_753@N-H	14	0.0280
HT7_835@O13-LYS_465@NZ-HZ1	4	0.0080	HT7_835@O58-ARG_756@NE-HE	14	0.0280
TYR_376@OH-HT7_835@N25-H77	4	0.0080	HT7_835@O64-LYS_513@NZ-HZ1	15	0.0300
THR_607@OG1-HT7_835@N25-H77	4	0.0080	HT7_835@O64-SER_734@N-H	15	0.0300
HT7_835@O49-LYS_465@NZ-HZ1	4	0.0080	HT7_835@O55-SER_734@OG-HG	15	0.0300
HT7_835@O49-LYS_465@NZ-HZ2	4	0.0080	HT7_835@O42-ARG_756@NH1-HH11	16	0.0320
HT7_835@O63-SER_469@OG-HG	4	0.0080	HT7_835@O55-LYS_471@NZ-HZ2	16	0.0320
HT7_835@O64-LYS_358@NZ-HZ2	4	0.0080	HT7_835@O63-LYS_541@NZ-HZ3	17	0.0340
HT7_835@O63-LYS_471@NZ-HZ3	4	0.0080	HT7_835@O49-ARG_473@NH1-HH11	17	0.0340
HT7_835@O63-ARG_473@NH1-HH11	4	0.0080	HT7_835@O64-ARG_473@NH1-HH11	17	0.0340
HT7_835@O64-ARG_473@NH1-HH12	5	0.0100	HT7_835@O44-ARG_473@NH1-HH12	18	0.0360
HT7_835@N25-TYR_376@OH-HH	5	0.0100	HT7_835@O64-ARG_756@NH2-HH22	18	0.0360
HT7_835@O58-LYS_541@NZ-HZ3	5	0.0100	HT7_835@O64-LYS_471@NZ-HZ2	18	0.0360
HT7_835@O64-LYS_541@NZ-HZ3	5	0.0100	HT7_835@O7-ARG_475@NH2-HH22	19	0.0380
HT7_835@N22-ARG_544@NH1-HH12	5	0.0100	HT7_835@O58-ARG_756@NH1-HH12	20	0.0400
HT7_835@N25-SER_602@OG-HG	5	0.0100	HT7_835@O55-ARG_778@NH1-HH11	20	0.0400
HT7_835@O55-LYS_718@NZ-HZ1	5	0.0100	HT7_835@O58-GLN_735@NE2-HE21	21	0.0420
HT7_835@O64-LYS_718@NZ-HZ1	5	0.0100	HT7_835@O63-LYS_769@NZ-HZ1	22	0.0440
HT7_835@O64-GLN_735@NE2-HE21	5	0.0100	HT7_835@O58-ARG_778@NE-HE	23	0.0460
ARG_544@NH1-HT7_835@N25-H76	5	0.0100	HT7_835@O55-LYS_471@NZ-HZ1	23	0.0460
HT7_835@O44-LYS_465@NZ-HZ1	5	0.0100	HT7_835@O13-ARG_475@NH2-HH22	24	0.0480
HT7_835@O64-ARG_544@NH2-HH21	6	0.0120	HT7_835@O63-TYR_539@N-H	24	0.0480
HT7_835@O64-LYS_420@NZ-HZ1	6	0.0120	HT7_835@O63-LYS_541@N-H	24	0.0480
HT7_835@O63-LYS_358@NZ-HZ1	6	0.0120	HT7_835@O63-LYS_769@NZ-HZ2	24	0.0480

HT7_835@O13-LYS_465@NZ-HZ2	6	0.0120	HT7_835@O63-LYS_769@NZ-HZ3	24	0.0480
HT7_835@O63-LYS_358@NZ-HZ2	6	0.0120	ASP_785@OD2-HT7_835@N50-H86	24	0.0480
HT7_835@O58-ARG_473@NH2-HH21	7	0.0140	HT7_835@O64-ILE_468@N-H	24	0.0480
HT7_835@O64-LYS_541@NZ-HZ1	7	0.0140	HT7_835@O58-LYS_471@NZ-HZ2	24	0.0480
HT7_835@O58-GLN_735@NE2-HE22	7	0.0140	CYS_542@O-HT7_835@N25-H76	25	0.0500
HT7_835@O55-ARG_778@NE-HE	7	0.0140	SER_602@OG-HT7_835@N25-H76	26	0.0520
HT7_835@O64-LYS_471@N-H	7	0.0140	HT7_835@O55-SER_469@OG-HG	27	0.0540
HT7_835@O49-LYS_471@NZ-HZ1	7	0.0140	HT7_835@O49-ARG_778@NH1-HH12	28	0.0560
HT7_835@O49-ARG_473@NE-HE	28	0.0560	HT7_835@O58-ARG_756@NH1-HH11	327	0.6540
HT7_835@O58-LYS_718@NZ-HZ1	29	0.0580	HT7_835@O8-ARG_473@NH2-HH21	329	0.6580
HT7_835@O63-ARG_778@NH2-HH21	29	0.0580	HT7_835@N22-SER_602@OG-HG	338	0.6760
HT7_835@O64-LYS_769@NZ-HZ2	30	0.0600	GLU_731@OE2-HT7_835@O42-H80	345	0.6900
HT7_835@O55-LYS_471@NZ-HZ3	31	0.0620	HT7_835@O49-HIE_359@NE2-HE2	354	0.7080
HT7_835@O64-TYR_539@N-H	32	0.0640	HT7_835@O58-TYR_466@N-H	358	0.7160
HT7_835@O49-ARG_756@NH2-HH22	32	0.0640	HT7_835@O49-SER_469@OG-HG	362	0.7240
HT7_835@O49-ARG_778@NH1-HH11	32	0.0640	HT7_835@O55-ALA_470@N-H	366	0.7320
HT7_835@O64-LYS_769@NZ-HZ1	33	0.0660	HT7_835@O8-ARG_475@NH2-HH21	368	0.7360
HT7_835@O5-ARG_475@NE-HE	37	0.0740	HT7_835@N25-ASN_611@ND2-HD21	382	0.7640
HT7_835@O58-LYS_471@NZ-HZ1	40	0.0800	THR_600@OG1-HT7_835@N25-H76	448	0.8960
HT7_835@O64-LYS_769@NZ-HZ3	42	0.0840	HT7_835@O12-ARG_473@NH2-HH22	469	0.9380
HT7_835@O55-GLN_735@NE2-HE22	44	0.0880	HT7_835@O9-ARG_475@NH2-HH22	477	0.9540
HT7_835@O58-LYS_471@NZ-HZ3	44	0.0880	HT7_835@O44-ARG_473@NH2-HH22	507	1.0140
HT7_835@O58-LYS_718@NZ-HZ2	45	0.0900	ILE_468@O-HT7_835@O42-H80	521	1.0420
HT7_835@O64-SER_734@OG-HG	47	0.0940	THR_600@OG1-HT7_835@N25-H77	574	1.1480
HT7_835@N26-ASN_611@ND2-HD21	49	0.0980	HT7_835@O58-ARG_756@NH2-HH21	647	1.2940
CYS_542@O-HT7_835@N25-H77	50	0.1000	HT7_835@N22-ASN_611@ND2-HD21	676	1.3520
GLU_731@OE2-HT7_835@N50-H86	50	0.1000	ILE_468@O-HT7_835@N45-H81	694	1.3880
HT7_835@O8-ARG_475@NE-HE	55	0.1100	HT7_835@O7-ARG_475@NE-HE	704	1.4080
HT7_835@O64-HIE_730@NE2-HE2	55	0.1100	HT7_835@O44-SER_734@OG-HG	707	1.4140
HT7_835@O63-HIE_730@NE2-HE2	60	0.1200	HT7_835@O7-LYS_465@NZ-HZ1	772	1.5440
HT7_835@N28-THR_607@OG1-HG1	62	0.1240	HT7_835@O58-LYS_471@N-H	854	1.7080
HT7_835@O58-HIE_730@NE2-HE2	67	0.1340	HT7_835@O11-ARG_475@NH2-HH22	907	1.8140
HT7_835@O58-LYS_358@NZ-HZ1	68	0.1360	HT7_835@O7-LYS_465@NZ-HZ2	939	1.8780
HT7_835@O55-ARG_778@NH2-HH21	68	0.1360	SER_734@OG-HT7_835@N50-H86	970	1.9400
HT7_835@O55-SER_781@OG-HG	68	0.1360	ASN_611@OD1-HT7_835@N25-H77	972	1.9440

HT7_835@O7-ARG_473@NH2-HH21	69	0.1380	HT7_835@O7-LYS_465@NZ-HZ3	1072	2.1440
HT7_835@O49-SER_734@OG-HG	69	0.1380	HT7_835@O58-ALA_470@N-H	1173	2.3460
HT7_835@O58-LYS_358@NZ-HZ3	69	0.1380	HT7_835@O7-ARG_475@NH2-HH21	1190	2.3800
HT7_835@O7-ARG_475@NH1-HH12	70	0.1400	ASN_611@OD1-HT7_835@N25-H76	1232	2.4640
HT7_835@O63-SER_734@OG-HG	72	0.1440	HT7_835@O7-ARG_473@NH1-HH12	1288	2.5760
HT7_835@O44-ARG_756@NH2-HH21	73	0.1460	HT7_835@O11-ARG_475@NE-HE	1403	2.8060
HT7_835@O58-SER_781@OG-HG	83	0.1660	HT7_835@O44-ARG_756@NH1-HH11	1637	3.2740
HT7_835@O49-ARG_475@NH1-HH12	85	0.1700	HT7_835@O42-SER_734@OG-HG	2037	4.0740
HT7_835@O58-LYS_358@NZ-HZ2	88	0.1760	HT7_835@O12-ARG_473@NH1-HH12	2114	4.2280
GLU_731@OE1-HT7_835@N50-H86	89	0.1780	SER_734@OG-HT7_835@O42-H80	2147	4.2940
SER_734@OG-HT7_835@N45-H81	91	0.1820	HT7_835@O11-LYS_465@NZ-HZ2	2184	4.3680
HT7_835@O44-ARG_756@NE-HE	92	0.1840	HT7_835@O49-ILE_468@N-H	2227	4.4540
HT7_835@O13-ARG_473@NH1-HH12	92	0.1840	HT7_835@O44-ARG_756@NH1-HH12	2242	4.4840
HT7_835@O42-ARG_756@NH2-HH21	94	0.1880	HT7_835@O11-LYS_465@NZ-HZ1	2282	4.5640
HT7_835@O55-GLN_735@NE2-HE21	95	0.1900	HT7_835@O11-LYS_465@NZ-HZ3	2289	4.5780
HT7_835@O49-LYS_471@N-H	99	0.1980	HT7_835@O49-ALA_470@N-H	2337	4.6740
HT7_835@O58-ARG_778@NH2-HH21	109	0.2180	HT7_835@N25-THR_600@OG1-HG1	2503	5.0060
CYS_733@O-HT7_835@O42-H80	110	0.2200	HT7_835@O8-ARG_473@NH2-HH22	2539	5.0780
HT7_835@O49-ARG_778@NH2-HH22	115	0.2300	HT7_835@O44-ARG_756@NH2-HH22	2790	5.5800
HT7_835@O49-ARG_756@NH2-HH21	116	0.2320	HT7_835@O8-ARG_473@NH1-HH12	2984	5.9680
HT7_835@O42-ARG_756@NH1-HH12	125	0.2500	HT7_835@O8-LYS_465@NZ-HZ3	3094	6.1880
HT7_835@O63-SER_734@N-H	126	0.2520	ASP_543@O-HT7_835@N25-H76	3145	6.2900
HT7_835@O55-ILE_468@N-H	128	0.2560	ASP_543@O-HT7_835@N25-H77	3248	6.4960
HT7_835@O11-ARG_475@NH1-HH12	168	0.3360	HT7_835@O7-ARG_473@NH2-HH22	3336	6.6720
HT7_835@O12-ARG_473@NH2-HH21	171	0.3420	HT7_835@O8-ARG_475@NH2-HH22	3365	6.7300
SER_601@O-HT7_835@N25-H77	173	0.3460	HT7_835@O8-LYS_465@NZ-HZ2	3447	6.8940
HT7_835@O63-ILE_468@N-H	182	0.3640	HT7_835@O8-LYS_465@NZ-HZ1	3490	6.9800
HT7_835@O44-SER_469@OG-HG	187	0.3740	HT7_835@N28-ASN_611@ND2-HD21	3742	7.4840
HT7_835@O13-ARG_473@NH2-HH22	188	0.3760	HT7_835@O11-ARG_475@NH2-HH21	4377	8.7540
TYR_466@O-HT7_835@N50-H86	191	0.3820	HT7_835@O12-ARG_475@NE-HE	4582	9.1640
HT7_835@O13-ARG_475@NH2-HH21	199	0.3980	HT7_835@O12-ARG_475@NH2-HH22	5118	10.2360
SER_679@OG-HT7_835@O32-H79	203	0.4060	THR_600@O-HT7_835@N25-H77	5206	10.4120
HT7_835@O55-ARG_756@NH2-HH21	217	0.4340	THR_600@O-HT7_835@N25-H76	5302	10.6040
HT7_835@O42-ARG_756@NH2-HH22	219	0.4380	HT7_835@O12-LYS_465@NZ-HZ3	5369	10.7380
SER_601@O-HT7_835@N25-H76	223	0.4460	HT7_835@O12-LYS_465@NZ-HZ1	5575	11.1500

HT7_835@O32-ASN_611@ND2-HD22	226	0.4520	HT7_835@O12-LYS_465@NZ-HZ2	5598	11.1960
HT7_835@O12-ARG_475@NH1-HH12	230	0.4600	HT7_835@O12-ARG_475@NH2-HH21	6197	12.3940
HT7_835@O55-TYR_466@N-H	256	0.5120	HT7_835@O8-ARG_475@NH1-HH12	8384	16.7680
HT7_835@O49-ARG_475@NH2-HH22	296	0.5920	ASP_680@OD1-HT7_835@O32-H79	9738	19.4760
HT7_835@O49-ARG_473@NH2-HH21	311	0.6220	HT7_835@O32-SER_679@OG-HG	12357	24.7140
ASP_680@OD2-HT7_835@O32-H79	21343	42.6860	HT7_835@N26-THR_600@OG1-HG1	31047	62.0940

Tablo S18.8. Hidrojen bağları oluşturan ligand kalıntı atomları, MD simülasyonunda tespit edilen hidrojen bağı çerçeve sayıları ve H08 ligandının hidrojen bağı doluluk yüzdeleri

Rdrp-Hit8-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%	Rdrp-Hit1-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%
LG8_835@N25-SER_679@OG-HG	1	0.0020	ASP_538@OD1-LG8_835@N25-H75	11	0.0220
LG8_835@N25-ASP_680@N-H	1	0.0020	ASP_543@OD1-LG8_835@O32-H77	11	0.0220
LG8_835@O5-LYS_718@NZ-HZ1	1	0.0020	LG8_835@O7-LYS_471@NZ-HZ3	11	0.0220
LG8_835@O9-LYS_718@NZ-HZ1	1	0.0020	LG8_835@O32-LYS_541@NZ-HZ1	11	0.0220
LG8_835@O42-LYS_718@NZ-HZ1	1	0.0020	LG8_835@O35-LYS_541@NZ-HZ1	11	0.0220
LG8_835@N45-LYS_718@NZ-HZ1	1	0.0020	LG8_835@O55-ARG_756@NE-HE	12	0.0240
LG8_835@O42-LYS_718@NZ-HZ2	1	0.0020	LG8_835@O32-LYS_541@NZ-HZ3	13	0.0260
LG8_835@N45-LYS_718@NZ-HZ2	1	0.0020	LG8_835@N50-SER_734@OG-HG	13	0.0260
LG8_835@O9-LYS_718@NZ-HZ3	1	0.0020	LG8_835@N26-ARG_756@NH1-HH11	13	0.0260
LG8_835@O42-LYS_718@NZ-HZ3	1	0.0020	LG8_835@O49-ARG_756@NH2-HH21	13	0.0260
LG8_835@N22-ARG_756@NH2-HH21	1	0.0020	ASP_538@OD1-LG8_835@O42-H78	15	0.0300
ARG_756@NH1-LG8_835@N25-H74	1	0.0020	LG8_835@O8-ARG_473@NE-HE	16	0.0320
ASP_538@OD2-LG8_835@O42-H78	1	0.0020	ASP_538@OD1-LG8_835@O32-H77	20	0.0400
HIE_359@NE2-LG8_835@N50-H84	1	0.0020	ASP_538@OD2-LG8_835@N25-H75	21	0.0420
GLU_731@OE1-LG8_835@N50-H84	1	0.0020	LG8_835@O11-LYS_471@NZ-HZ1	21	0.0420
LG8_835@O11-ARG_473@NH2-HH22	1	0.0020	LG8_835@O35-ARG_475@NH2-HH21	22	0.0440
LG8_835@N45-HIE_359@NE2-HE2	1	0.0020	LG8_835@O11-LYS_471@NZ-HZ3	25	0.0500
LG8_835@O13-LYS_541@NZ-HZ3	2	0.0040	LEU_678@O-LG8_835@N25-H75	26	0.0520
ASP_680@OD2-LG8_835@N25-H75	2	0.0040	LG8_835@O35-LYS_541@NZ-HZ3	27	0.0540
LG8_835@O11-LYS_471@NZ-HZ2	2	0.0040	LG8_835@N22-ARG_756@NH1-HH11	28	0.0560
LG8_835@O9-ARG_473@NH2-HH21	2	0.0040	LG8_835@N50-HIE_359@NE2-HE2	29	0.0580
LG8_835@O17-ARG_473@NH2-HH22	2	0.0040	SER_734@O-LG8_835@N25-H75	38	0.0760
LG8_835@O8-ARG_475@NH2-HH22	2	0.0040	ASP_538@OD1-LG8_835@N50-H84	39	0.0780

LG8_835@O13-LYS_541@NZ-HZ2	2	0.0040	LG8_835@O7-LYS_471@NZ-HZ1	40	0.0800
LG8_835@O8-LYS_718@NZ-HZ2	3	0.0060	LG8_835@O55-ARG_756@NH2-HH22	41	0.0820
LG8_835@O9-LYS_718@NZ-HZ2	3	0.0060	LG8_835@N26-ARG_756@NH2-HH22	43	0.0860
LG8_835@N25-SER_734@N-H	3	0.0060	LG8_835@O12-ARG_473@NH2-HH22	47	0.0940
LG8_835@O35-ARG_473@NH2-HH22	3	0.0060	LG8_835@O55-ARG_756@NH1-HH11	49	0.0980
LG8_835@O35-LYS_541@NZ-HZ2	3	0.0060	LG8_835@O8-ARG_473@NH2-HH21	52	0.1040
LG8_835@O39-LYS_471@NZ-HZ1	4	0.0080	LG8_835@O13-ARG_473@NH2-HH21	52	0.1040
LG8_835@O8-ARG_473@NH1-HH11	4	0.0080	LG8_835@O44-ALA_470@N-H	56	0.1120
LG8_835@O37-ARG_473@NH2-HH21	4	0.0080	LG8_835@O8-LYS_541@NZ-HZ2	58	0.1160
LG8_835@O8-ARG_475@NH1-HH12	4	0.0080	LG8_835@O44-LYS_718@NZ-HZ3	59	0.1180
LG8_835@O13-LYS_541@NZ-HZ1	4	0.0080	LG8_835@O7-LYS_471@NZ-HZ2	60	0.1200
LG8_835@O12-ARG_544@NH1-HH12	5	0.0100	LG8_835@N22-SER_734@OG-HG	63	0.1260
ASP_538@OD2-LG8_835@N25-H74	5	0.0100	LG8_835@N26-ARG_756@NH1-HH12	63	0.1260
ASP_543@OD2-LG8_835@O32-H77	5	0.0100	LG8_835@O13-LYS_718@NZ-HZ1	65	0.1300
HIE_359@ND1-LG8_835@N50-H84	5	0.0100	LG8_835@O8-LYS_541@NZ-HZ1	72	0.1440
LG8_835@O7-ARG_473@NH2-HH22	5	0.0100	LG8_835@O13-LYS_718@NZ-HZ2	73	0.1460
LG8_835@N25-ARG_756@NH1-HH12	6	0.0120	GLU_731@OE2-LG8_835@N50-H84	79	0.1580
LG8_835@N26-ARG_756@NH2-HH21	6	0.0120	LG8_835@O8-LYS_541@NZ-HZ3	79	0.1580
LG8_835@O39-LYS_471@NZ-HZ2	6	0.0120	LG8_835@N22-ARG_756@NH1-HH12	82	0.1640
LG8_835@O32-LYS_541@NZ-HZ2	6	0.0120	ASP_681@OD1-LG8_835@N25-H74	82	0.1640
LG8_835@N25-ASN_611@ND2-HD21	7	0.0140	ASP_680@O-LG8_835@N25-H74	85	0.1700
ARG_756@NH2-LG8_835@N25-H74	7	0.0140	LG8_835@O44-LYS_718@NZ-HZ1	97	0.1940
LG8_835@O12-ARG_473@NH1-HH12	7	0.0140	LG8_835@N25-LYS_718@NZ-HZ2	100	0.2000
LG8_835@O7-ARG_475@NH1-HH12	7	0.0140	ASP_538@OD1-LG8_835@N25-H74	103	0.2060
ARG_756@NH2-LG8_835@N25-H75	8	0.0160	LG8_835@O9-ARG_475@NH2-HH22	104	0.2080
ASP_538@OD1-LG8_835@N45-H79	8	0.0160	LG8_835@N25-LYS_718@NZ-HZ1	107	0.2140
LG8_835@N26-LYS_718@NZ-HZ3	10	0.0200	LG8_835@O32-ARG_475@NH2-HH22	112	0.2240
ARG_756@NH1-LG8_835@N25-H75	10	0.0200	LG8_835@O13-LYS_718@NZ-HZ3	116	0.2320
LG8_835@N25-LYS_718@NZ-HZ3	11	0.0220	LG8_835@N26-LYS_718@NZ-HZ2	123	0.2460
SER_734@OG-LG8_835@N50-H84	127	0.2540	LG8_835@O49-SER_734@OG-HG	1035	2.0700
ASP_538@OD2-LG8_835@N45-H79	129	0.2580	LG8_835@O37-ARG_475@NH2-HH22	1090	2.1800
ASP_680@OD1-LG8_835@N25-H75	136	0.2720	ASP_681@OD1-LG8_835@N25-H75	1153	2.3060
ASP_680@OD2-LG8_835@N25-H74	151	0.3020	LG8_835@O7-ARG_473@NH1-HH12	1343	2.6860
ASP_538@OD2-LG8_835@N50-H84	159	0.3180	LG8_835@O12-LYS_541@NZ-HZ2	1404	2.8080
LG8_835@O55-ARG_756@NH1-HH12	178	0.3560	LG8_835@O12-LYS_541@NZ-HZ1	1518	3.0360

LG8_835@O7-LYS_541@NZ-HZ3	193	0.3860	LG8_835@O12-LYS_541@NZ-HZ3	1643	3.2860
LG8_835@O49-ARG_756@NH1-HH12	210	0.4200	LG8_835@O8-ARG_473@NH1-HH12	1650	3.3000
LG8_835@N26-LYS_718@NZ-HZ1	235	0.4700	LG8_835@O39-LYS_541@NZ-HZ1	1784	3.5680
LG8_835@O49-ARG_756@NH2-HH22	239	0.4780	LG8_835@O39-ARG_475@NH2-HH22	1791	3.5820
LG8_835@O7-LYS_541@NZ-HZ1	239	0.4780	LG8_835@O55-ARG_756@NH2-HH21	1797	3.5940
SER_734@O-LG8_835@N25-H74	244	0.4880	LG8_835@O13-ARG_475@NH2-HH22	2029	4.0580
LG8_835@O38-LYS_541@NZ-HZ3	253	0.5060	LG8_835@O39-LYS_541@NZ-HZ2	2057	4.1140
LG8_835@O7-LYS_541@NZ-HZ2	274	0.5480	LG8_835@O38-ARG_475@NE-HE	2089	4.1780
LG8_835@O38-LYS_541@NZ-HZ2	287	0.5740	LG8_835@O8-ARG_473@NH2-HH22	2149	4.2980
LG8_835@O11-LYS_718@NZ-HZ2	302	0.6040	LG8_835@O39-LYS_541@NZ-HZ3	2197	4.3940
LG8_835@O55-SER_734@OG-HG	306	0.6120	LG8_835@O37-ARG_475@NH1-HH12	2388	4.7760
LG8_835@O38-LYS_541@NZ-HZ1	306	0.6120	LG8_835@O37-ARG_473@NH1-HH12	2504	5.0080
LG8_835@N22-LYS_718@NZ-HZ3	343	0.6860	LG8_835@O44-HIE_359@NE2-HE2	2752	5.5040
LG8_835@O44-LYS_718@NZ-HZ2	366	0.7320	LG8_835@O12-ARG_475@NH2-HH22	2815	5.6300
LG8_835@N25-SER_734@OG-HG	372	0.7440	LG8_835@O38-ARG_475@NH1-HH12	2824	5.6480
LG8_835@O38-LYS_465@NZ-HZ1	375	0.7500	LG8_835@O8-LYS_471@NZ-HZ3	2886	5.7720
LG8_835@O12-ARG_473@NE-HE	376	0.7520	LG8_835@O11-LYS_541@NZ-HZ1	2940	5.8800
GLU_731@O-LG8_835@N25-H74	388	0.7760	LG8_835@O11-LYS_541@NZ-HZ2	2977	5.9540
ASP_681@OD2-LG8_835@N25-H75	405	0.8100	LG8_835@O37-LYS_541@NZ-HZ1	3127	6.2540
GLU_731@O-LG8_835@N25-H75	406	0.8120	GLU_731@OE2-LG8_835@N25-H74	3156	6.3120
LG8_835@O11-LYS_718@NZ-HZ3	424	0.8480	LG8_835@O12-ARG_475@NH1-HH12	3242	6.4840
LG8_835@O38-LYS_465@NZ-HZ3	428	0.8560	LG8_835@O8-LYS_471@NZ-HZ2	3363	6.7260
LG8_835@O39-LYS_465@NZ-HZ1	437	0.8740	LG8_835@O37-ARG_475@NE-HE	3522	7.0440
LG8_835@O39-LYS_465@NZ-HZ3	439	0.8780	LG8_835@O37-LYS_541@NZ-HZ3	3564	7.1280
LG8_835@O11-LYS_718@NZ-HZ1	446	0.8920	LG8_835@O11-LYS_541@NZ-HZ3	3653	7.3060
LG8_835@O11-ARG_473@NH2-HH21	456	0.9120	LG8_835@O8-LYS_471@NZ-HZ1	3829	7.6580
LG8_835@O39-ARG_475@NH1-HH12	472	0.9440	GLU_731@OE1-LG8_835@N25-H74	4032	8.0640
LG8_835@O38-LYS_465@NZ-HZ2	480	0.9600	LG8_835@O37-LYS_541@NZ-HZ2	4074	8.1480
LG8_835@N22-LYS_718@NZ-HZ1	487	0.9740	GLU_731@OE1-LG8_835@N25-H75	4646	9.2920
LG8_835@O39-LYS_465@NZ-HZ2	508	1.0160	LG8_835@O39-ARG_475@NE-HE	5700	11.4000
LG8_835@N22-LYS_718@NZ-HZ2	567	1.1340	LG8_835@O38-ARG_475@NH2-HH22	5790	11.5800
LG8_835@O7-LYS_718@NZ-HZ3	634	1.2680	LG8_835@O12-ARG_473@NH2-HH21	6549	13.0980
ASP_681@OD2-LG8_835@N25-H74	652	1.3040	SER_734@OG-LG8_835@N25-H74	7348	14.6960
LG8_835@O49-HIE_359@NE2-HE2	714	1.4280	GLU_731@OE2-LG8_835@N25-H75	8017	16.0340
SER_734@OG-LG8_835@N25-H75	764	1.5280	LG8_835@O39-ARG_473@NH2-HH22	10271	20.5420

LG8_835@O44-LYS_358@NZ-HZ1	816	1.6320	LG8_835@O39-ARG_475@NH2-HH21	10656	21.3120
LG8_835@O37-LYS_465@NZ-HZ1	830	1.6600	LG8_835@O38-ARG_475@NH2-HH21	11535	23.0700
LG8_835@O37-LYS_465@NZ-HZ2	839	1.6780	LG8_835@O37-ARG_473@NH2-HH22	12321	24.6420
LG8_835@O12-LYS_471@NZ-HZ1	848	1.6960	LG8_835@O49-ARG_756@NE-HE	12418	24.8360
LG8_835@O7-LYS_718@NZ-HZ1	877	1.7540	LG8_835@O38-ARG_473@NH1-HH12	15186	30.3720
LG8_835@O12-LYS_471@NZ-HZ3	879	1.7580	LG8_835@O49-ARG_756@NH1-HH11	17570	35.1400
ASP_680@OD1-LG8_835@N25-H74	905	1.8100	LG8_835@O37-ARG_475@NH2-HH21	18276	36.5520
LG8_835@O44-LYS_358@NZ-HZ2	910	1.8200	LG8_835@O38-ARG_473@NH2-HH22	20131	40.2620
LG8_835@O37-LYS_465@NZ-HZ3	912	1.8240	LG8_835@O39-ARG_473@NH1-HH12	24313	48.6260
LG8_835@O44-LYS_358@NZ-HZ3	932	1.8640			
LG8_835@O7-LYS_718@NZ-HZ2	986	1.9720			
LG8_835@N26-SER_734@OG-HG	996	1.9920			
LG8_835@O12-LYS_471@NZ-HZ2	1020	2.0400			

Tablo S18.9. Hidrojen bağları oluşturan ligand kalıntı atomları, MD simülasyonunda tespit edilen hidrojen bağı çerçeve sayıları ve H09 ligandının hidrojen bağı doluluk yüzdeleri

Rdrp-Hit9-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%	Rdrp-Hit9-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%
LG9_835@O35-LYS_541@NZ-HZ1	1	0.0020	LG9_835@O30-ARG_473@NH1-HH12	2	0.0040
LG9_835@O35-LYS_541@NZ-HZ2	1	0.0020	LG9_835@O21-ARG_475@NH2-HH21	2	0.0040
LG9_835@O17-ARG_544@NH2-HH21	1	0.0020	LG9_835@N43-LYS_718@NZ-HZ2	3	0.0060
SER_734@OG-LG9_835@O57-H77	1	0.0020	LG9_835@N45-LYS_718@NZ-HZ2	3	0.0060
SER_602@OG-LG9_835@N63-H79	1	0.0020	LG9_835@N45-LYS_718@NZ-HZ3	3	0.0060
LG9_835@O29-ARG_473@NH2-HH22	1	0.0020	LG9_835@O57-SER_734@OG-HG	3	0.0060
LG9_835@O11-ARG_475@NE-HE	1	0.0020	LG9_835@O57-SER_469@OG-HG	3	0.0060
LG9_835@O26-LYS_541@N-H	1	0.0020	ALA_717@O-LG9_835@O51-H75	3	0.0060
LG9_835@O62-SER_601@OG-HG	2	0.0040	THR_600@O-LG9_835@N63-H79	3	0.0060
LG9_835@O54-LYS_471@NZ-HZ3	2	0.0040	LG9_835@O54-LYS_471@NZ-HZ1	5	0.0100
LG9_835@O17-ARG_473@NH1-HH12	6	0.0120	LG9_835@O27-LYS_471@NZ-HZ1	286	0.5720
LG9_835@O15-ARG_475@NE-HE	6	0.0120	LG9_835@O27-LYS_471@NZ-HZ3	288	0.5760
LG9_835@O62-ASN_611@ND2-HD22	7	0.0140	LG9_835@O62-LYS_465@NZ-HZ1	296	0.5920
LG9_835@O57-ARG_756@NH2-HH22	7	0.0140	LG9_835@O15-LYS_471@NZ-HZ1	304	0.6080
ASP_543@OD1-LG9_835@N63-H79	7	0.0140	LG9_835@N6-SER_601@OG-HG	309	0.6180
LG9_835@O54-LYS_471@NZ-HZ2	7	0.0140	LG9_835@O27-LYS_471@NZ-HZ2	320	0.6400
LG9_835@O25-ARG_473@NH2-HH21	7	0.0140	LG9_835@O15-LYS_471@NZ-HZ2	328	0.6560
LG9_835@N45-LYS_718@NZ-HZ1	8	0.0160	LG9_835@O23-LYS_471@NZ-HZ1	345	0.6900

SER_469@OG-LG9_835@O57-H77	9	0.0180	LG9_835@O26-ARG_473@NH2-HH22	378	0.7560
LG9_835@O29-ARG_473@NH1-HH12	9	0.0180	LG9_835@O62-LYS_465@NZ-HZ3	379	0.7580
LG9_835@O31-LYS_541@NZ-HZ3	10	0.0200	LG9_835@O23-LYS_471@NZ-HZ2	386	0.7720
LG9_835@O30-ARG_473@NH1-HH11	11	0.0220	LG9_835@O29-LYS_471@NZ-HZ2	418	0.8360
LG9_835@O22-ARG_473@NE-HE	12	0.0240	LG9_835@O15-LYS_471@NZ-HZ3	428	0.8560
LG9_835@O27-ARG_473@NH2-HH22	12	0.0240	LG9_835@O29-LYS_471@NZ-HZ1	470	0.9400
LG9_835@O31-LYS_541@NZ-HZ1	13	0.0260	LG9_835@O29-LYS_471@NZ-HZ3	494	0.9880
LG9_835@O19-ARG_473@NH2-HH21	13	0.0260	LG9_835@N40-SER_715@N-H	536	1.0720
LG9_835@O60-ARG_756@NH1-HH12	14	0.0280	LG9_835@O22-LYS_471@NZ-HZ3	578	1.1560
LG9_835@O31-LYS_541@NZ-HZ2	15	0.0300	LG9_835@O23-ARG_473@NH2-HH22	583	1.1660
LG9_835@O26-ARG_473@NH2-HH21	15	0.0300	TYR_539@O-LG9_835@N45-H72	623	1.2460
LG9_835@O11-SER_469@OG-HG	16	0.0320	LG9_835@O22-LYS_471@NZ-HZ1	628	1.2560
LG9_835@O18-ARG_473@NH2-HH21	16	0.0320	LG9_835@O18-ARG_473@NH1-HH12	733	1.4660
ASP_543@OD2-LG9_835@N1-H64	19	0.0380	LG9_835@O62-SER_602@OG-HG	779	1.5580
LG9_835@N1-ASN_611@ND2-HD21	20	0.0400	LG9_835@O22-LYS_471@NZ-HZ2	783	1.5660
LG9_835@O57-LYS_465@NZ-HZ2	24	0.0480	LG9_835@O26-LYS_471@NZ-HZ1	815	1.6300
LG9_835@O21-ARG_473@NE-HE	25	0.0500	LG9_835@O26-LYS_471@NZ-HZ2	821	1.6420
ASP_543@OD1-LG9_835@N1-H64	26	0.0520	LG9_835@N40-SER_715@OG-HG	833	1.6660
LG9_835@O19-LYS_541@NZ-HZ1	27	0.0540	LG9_835@O62-ASN_611@ND2-HD21	865	1.7300
LG9_835@O57-LYS_465@NZ-HZ1	29	0.0580	LG9_835@O26-LYS_471@NZ-HZ3	876	1.7520
LG9_835@O57-LYS_465@NZ-HZ3	31	0.0620	LG9_835@O25-ARG_473@NH1-HH12	1031	2.0620
ASP_543@OD2-LG9_835@N63-H79	31	0.0620	LG9_835@O27-ARG_473@NH1-HH12	1042	2.0840
LG9_835@O19-ARG_473@NH1-HH12	44	0.0880	LG9_835@O25-ARG_473@NH2-HH22	1242	2.4840
LG9_835@O25-LYS_541@NZ-HZ2	45	0.0900	LG9_835@O22-ARG_473@NH2-HH21	1370	2.7400
LG9_835@O17-ARG_473@NH2-HH21	45	0.0900	LG9_835@O23-ARG_473@NH1-HH12	1615	3.2300
LG9_835@O60-LYS_465@NZ-HZ1	50	0.1000	LG9_835@O19-ARG_473@NH2-HH22	1751	3.5020
LG9_835@O60-LYS_465@NZ-HZ2	50	0.1000	LG9_835@O21-ARG_473@NH2-HH22	1990	3.9800
ASP_543@OD1-LG9_835@N1-H65	51	0.1020	LG9_835@O15-ARG_475@NH2-HH21	2230	4.4600
LG9_835@O62-SER_679@OG-HG	53	0.1060	LG9_835@O27-LYS_541@NZ-HZ2	2313	4.6260
LG9_835@O60-ARG_756@NH2-HH22	54	0.1080	LG9_835@N6-SER_602@N-H	2480	4.9600
LG9_835@O57-LYS_471@NZ-HZ2	58	0.1160	LG9_835@O27-LYS_541@NZ-HZ1	2530	5.0600
ILE_468@O-LG9_835@O60-H78	59	0.1180	LG9_835@O27-LYS_541@NZ-HZ3	2616	5.2320
LG9_835@O60-LYS_465@NZ-HZ3	60	0.1200	LG9_835@O17-LYS_471@NZ-HZ2	2682	5.3640
LG9_835@O51-LYS_718@NZ-HZ1	74	0.1480	LG9_835@O26-LYS_541@NZ-HZ1	2702	5.4040
LG9_835@O57-LYS_471@NZ-HZ3	74	0.1480	LG9_835@O30-LYS_541@NZ-HZ1	2718	5.4360

ASP_680@OD2-LG9_835@O57-H77	81	0.1620	ASP_538@O-LG9_835@N45-H73	2753	5.5060
LG9_835@O48-SER_715@OG-HG	102	0.2040	LG9_835@O17-LYS_471@NZ-HZ3	2794	5.5880
LG9_835@O57-LYS_471@NZ-HZ1	102	0.2040	LG9_835@O23-LYS_541@NZ-HZ1	2824	5.6480
LG9_835@O19-LYS_471@NZ-HZ3	103	0.2060	LG9_835@O26-TYR_375@OH-HH	2882	5.7640
LG9_835@O25-LYS_541@NZ-HZ3	105	0.2100	LG9_835@O23-LYS_541@NZ-HZ2	2936	5.8720
LG9_835@O25-LYS_541@NZ-HZ1	116	0.2320	LG9_835@O30-LYS_541@NZ-HZ3	3016	6.0320
LG9_835@O62-SER_602@N-H	118	0.2360	LG9_835@O23-LYS_541@NZ-HZ3	3131	6.2620
LG9_835@O19-LYS_471@NZ-HZ1	118	0.2360	LG9_835@O17-LYS_471@NZ-HZ1	3140	6.2800
LG9_835@O19-LYS_471@NZ-HZ2	120	0.2400	LG9_835@O30-LYS_541@NZ-HZ2	3148	6.2960
LG9_835@O54-LYS_718@NZ-HZ1	127	0.2540	LG9_835@N6-SER_602@OG-HG	3169	6.3380
LG9_835@O19-LYS_541@NZ-HZ2	131	0.2620	LG9_835@O26-LYS_541@NZ-HZ3	3202	6.4040
LG9_835@O51-LYS_718@NZ-HZ3	143	0.2860	ASP_538@OD2-LG9_835@N45-H73	3282	6.5640
LG9_835@N6-LYS_465@NZ-HZ2	151	0.3020	LG9_835@O26-LYS_541@NZ-HZ2	3354	6.7080
LG9_835@O19-LYS_541@NZ-HZ3	153	0.3060	ASP_538@O-LG9_835@N45-H72	3431	6.8620
LG9_835@N6-LYS_465@NZ-HZ1	154	0.3080	LG9_835@O17-ARG_473@NH2-HH22	3499	6.9980
LG9_835@O54-LYS_718@NZ-HZ3	170	0.3400	ASP_538@OD1-LG9_835@N45-H73	4213	8.4260
LG9_835@O51-LYS_718@NZ-HZ2	172	0.3440	ASP_538@OD2-LG9_835@N45-H72	4443	8.8860
LG9_835@N6-LYS_465@NZ-HZ3	187	0.3740	LG9_835@O25-LYS_471@NZ-HZ3	4859	9.7180
LG9_835@O54-LYS_718@NZ-HZ2	188	0.3760	LG9_835@O26-ARG_473@NH1-HH12	5050	10.1000
ASP_543@OD2-LG9_835@N1-H65	192	0.3840	LG9_835@O25-LYS_471@NZ-HZ1	5157	10.3140
LG9_835@O57-ALA_470@N-H	200	0.4000	LG9_835@O25-LYS_471@NZ-HZ2	5324	10.6480
LG9_835@O23-LYS_471@NZ-HZ3	236	0.4720	LG9_835@O17-ARG_475@NH2-HH21	5561	11.1220
TYR_539@O-LG9_835@N45-H73	249	0.4980	ASP_538@OD1-LG9_835@N45-H72	5736	11.4720
LG9_835@O62-LYS_465@NZ-HZ2	278	0.5560	ASP_680@OD1-LG9_835@N1-H65	5743	11.4860
LG9_835@O22-LYS_541@NZ-HZ3	5882	11.7640	LG9_835@O17-ARG_475@NE-HE	11869	23.7380
LG9_835@O22-LYS_541@NZ-HZ2	6441	12.8820	LG9_835@O18-ARG_473@NH2-HH22	11971	23.9420
ASP_680@OD2-LG9_835@N1-H65	6540	13.0800	ASP_680@OD1-LG9_835@N1-H64	12803	25.6060
LG9_835@O21-LYS_471@NZ-HZ1	7587	15.1740	ASP_680@OD2-LG9_835@N1-H64	13997	27.9940
LG9_835@O21-LYS_471@NZ-HZ3	7591	15.1820	ASP_680@OD1-LG9_835@N63-H79	17527	35.0540
LG9_835@O22-LYS_541@NZ-HZ1	7671	15.3420	ASP_680@OD2-LG9_835@N63-H79	21593	43.1860
LG9_835@O21-ARG_473@NH2-HH21	7778	15.5560	LG9_835@O18-ARG_475@NE-HE	22273	44.5460
LG9_835@O21-LYS_471@NZ-HZ2	7969	15.9380	LG9_835@O48-SER_715@N-H	27921	55.8420
LG9_835@O22-ARG_473@NH2-HH22	8921	17.8420	LG9_835@O18-ARG_475@NH2-HH21	33523	67.0460
LG9_835@O22-ARG_473@NH1-HH12	10285	20.5700	ASP_538@O-LG9_835@N46-H74	45750	91.5000
LG9_835@O21-ARG_473@NH1-HH12	11827	23.6540			

Tablo S18.10 Hidrojen bağları oluşturan ligand kalıntı atomları, MD simülasyonunda tespit edilen hidrojen bağı çerçeve sayıları ve H10 ligandının hidrojen bağı doluluk yüzdeleri

Rdrp-Hit8-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%	Rdrp-Hit1-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%
Rdrp-Hit10-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%	Rdrp-Hit1-Etkileşen Atomlar	Frame	Occupancy%
L10_835@N41-THR_607@OG1-HG1	1	0.0020	L10_835@N41-THR_600@OG1-HG1	16	0.0320
L10_835@O23-ARG_756@NH1-HH11	1	0.0020	L10_835@N4-LYS_718@NZ-HZ3	16	0.0320
L10_835@O25-ARG_756@NH1-HH12	1	0.0020	L10_835@O24-ARG_473@NE-HE	16	0.0320
ASP_543@O-L10_835@N41-H71	1	0.0020	TYR_539@O-L10_835@O57-H76	17	0.0340
SER_602@O-L10_835@N41-H71	1	0.0020	L10_835@O13-LYS_471@NZ-HZ1	18	0.0360
CYS_542@O-L10_835@O48-H73	1	0.0020	L10_835@O19-ARG_756@NH1-HH12	20	0.0400
L10_835@O17-LYS_471@NZ-HZ2	1	0.0020	L10_835@O48-ASP_543@N-H	24	0.0480
L10_835@O54-LYS_471@NZ-HZ3	1	0.0020	L10_835@N4-LYS_718@NZ-HZ1	24	0.0480
L10_835@O17-ARG_473@NH2-HH21	1	0.0020	THR_600@OG1-L10_835@N41-H71	24	0.0480
L10_835@O27-ARG_473@NH2-HH22	1	0.0020	ASP_543@OD2-L10_835@O51-H74	25	0.0500
L10_835@O33-ARG_475@NH2-HH22	1	0.0020	L10_835@O13-LYS_471@NZ-HZ3	30	0.0600
L10_835@O13-LYS_541@N-H	1	0.0020	L10_835@O16-ARG_473@NH2-HH21	30	0.0600
L10_835@O17-LYS_541@NZ-HZ1	1	0.0020	L10_835@O21-ARG_473@NH2-HH22	37	0.0740
L10_835@N1-LYS_541@NZ-HZ3	1	0.0020	L10_835@O25-ARG_473@NH2-HH22	37	0.0740
L10_835@N38-SER_679@OG-HG	2	0.0040	L10_835@O27-ARG_756@NH1-HH11	38	0.0760
SER_715@O-L10_835@N1-H63	2	0.0040	L10_835@O16-TYR_375@OH-HH	46	0.0920
L10_835@O25-ARG_475@NH1-HH12	2	0.0040	L10_835@N61-SER_715@OG-HG	49	0.0980
L10_835@O9-CYS_542@N-H	3	0.0060	L10_835@O13-LYS_471@NZ-HZ2	51	0.1020
L10_835@O28-LYS_465@NZ-HZ2	3	0.0060	L10_835@O20-SER_469@OG-HG	54	0.1080
L10_835@O21-ARG_473@NH1-HH12	3	0.0060	L10_835@O24-LYS_471@NZ-HZ3	73	0.1460
L10_835@O27-SER_469@OG-HG	3	0.0060	L10_835@O24-LYS_471@NZ-HZ1	77	0.1540
L10_835@N59-LYS_718@NZ-HZ2	4	0.0080	L10_835@O27-LYS_471@NZ-HZ2	77	0.1540
L10_835@O20-LYS_541@NZ-HZ3	5	0.0100	L10_835@O15-LYS_541@NZ-HZ2	85	0.1700
L10_835@O16-ARG_473@NE-HE	5	0.0100	L10_835@O16-LYS_471@NZ-HZ3	97	0.1940
L10_835@O28-ARG_473@NH2-HH21	5	0.0100	L10_835@O48-CYS_542@N-H	103	0.2060
L10_835@O20-LYS_541@NZ-HZ1	5	0.0100	L10_835@O20-ARG_473@NH1-HH11	105	0.2100
L10_835@O48-ASN_611@ND2-HD22	6	0.0120	SER_601@O-L10_835@N41-H70	106	0.2120
SER_715@O-L10_835@N1-H62	6	0.0120	L10_835@O16-LYS_471@NZ-HZ1	111	0.2220
L10_835@O23-ARG_473@NH1-HH11	6	0.0120	L10_835@O27-LYS_471@NZ-HZ3	113	0.2260
L10_835@N42-THR_607@OG1-HG1	7	0.0140	TYR_539@O-L10_835@O48-H73	122	0.2440
L10_835@N6-LYS_718@NZ-HZ3	7	0.0140	L10_835@O24-LYS_471@NZ-HZ2	122	0.2440

L10_835@N59-LYS_718@NZ-HZ3	7	0.0140	TYR_539@O-L10_835@O54-H75	130	0.2600
SER_715@N-L10_835@N1-H63	7	0.0140	L10_835@O16-LYS_471@NZ-HZ2	131	0.2620
SER_602@O-L10_835@N41-H70	7	0.0140	L10_835@O15-ARG_473@NH2-HH22	136	0.2720
TYR_539@O-L10_835@O51-H74	7	0.0140	THR_607@OG1-L10_835@N41-H70	140	0.2800
L10_835@O15-ARG_475@NH2-HH22	7	0.0140	L10_835@O19-ARG_473@NH2-HH22	144	0.2880
L10_835@N6-LYS_718@NZ-HZ2	8	0.0160	L10_835@O51-CYS_542@N-H	149	0.2980
SER_602@OG-L10_835@N41-H71	8	0.0160	L10_835@O15-LYS_541@NZ-HZ3	177	0.3540
THR_607@O-L10_835@N41-H71	8	0.0160	L10_835@O17-ARG_473@NH1-HH12	215	0.4300
L10_835@O51-ASP_543@N-H	9	0.0180	L10_835@O15-LYS_541@NZ-HZ1	218	0.4360
L10_835@N6-LYS_718@NZ-HZ1	9	0.0180	SER_601@O-L10_835@N41-H71	219	0.4380
L10_835@O28-LYS_465@NZ-HZ3	9	0.0180	L10_835@O16-ARG_473@NH1-HH11	225	0.4500
L10_835@N41-ASN_611@ND2-HD21	10	0.0200	L10_835@O23-LYS_471@NZ-HZ2	230	0.4600
SER_715@N-L10_835@N1-H62	10	0.0200	L10_835@O17-ARG_473@NH2-HH22	231	0.4620
THR_600@OG1-L10_835@N41-H70	10	0.0200	L10_835@N1-SER_715@OG-HG	239	0.4780
ASN_611@OD1-L10_835@N41-H71	10	0.0200	L10_835@O28-ARG_473@NH1-HH12	252	0.5040
L10_835@O27-LYS_471@NZ-HZ1	11	0.0220	SER_715@OG-L10_835@N1-H62	253	0.5060
L10_835@O20-LYS_541@NZ-HZ2	11	0.0220	ASP_680@OD2-L10_835@O51-H74	269	0.5380
L10_835@N4-LYS_718@NZ-HZ2	12	0.0240	L10_835@O23-ARG_756@NH2-HH22	278	0.5560
L10_835@O17-ARG_473@NH1-HH11	12	0.0240	L10_835@N1-SER_715@N-H	298	0.5960
ASP_680@OD1-L10_835@O51-H74	13	0.0260	L10_835@O24-ARG_473@NH1-HH11	299	0.5980
L10_835@N59-LYS_718@NZ-HZ1	15	0.0300	L10_835@O23-LYS_471@NZ-HZ1	316	0.6320
L10_835@O28-LYS_465@NZ-HZ1	15	0.0300	L10_835@O23-LYS_471@NZ-HZ3	330	0.6600
L10_835@O25-ARG_473@NH1-HH12	365	0.7300	ASP_538@OD2-L10_835@O57-H76	1987	3.9740
SER_715@OG-L10_835@N1-H63	424	0.8480	L10_835@O19-LYS_471@NZ-HZ2	1993	3.9860
L10_835@O23-ARG_756@NH1-HH12	443	0.8860	L10_835@O24-ARG_473@NH2-HH21	2150	4.3000
L10_835@O15-ARG_473@NE-HE	484	0.9680	L10_835@O23-ARG_475@NH1-HH12	2174	4.3480
ASP_538@OD2-L10_835@O54-H75	516	1.0320	L10_835@N44-ASN_611@ND2-HD21	2733	5.4660
ASP_538@OD1-L10_835@O54-H75	531	1.0620	L10_835@O15-ARG_473@NH1-HH12	3159	6.3180
L10_835@N4-LYS_541@NZ-HZ2	535	1.0700	L10_835@O27-ARG_475@NH1-HH12	3458	6.9160
L10_835@N4-LYS_541@NZ-HZ1	602	1.2040	L10_835@O57-LYS_718@NZ-HZ2	3879	7.7580
L10_835@O15-ARG_473@NH2-HH21	626	1.2520	L10_835@O28-ARG_756@NH1-HH12	3948	7.8960
L10_835@O23-SER_469@OG-HG	649	1.2980	L10_835@O57-LYS_718@NZ-HZ3	4152	8.3040
L10_835@N4-LYS_541@NZ-HZ3	652	1.3040	L10_835@O57-LYS_718@NZ-HZ1	4172	8.3440
L10_835@O19-ARG_473@NH1-HH12	687	1.3740	L10_835@O20-ARG_473@NH1-HH12	4179	8.3580
L10_835@O24-SER_469@OG-HG	798	1.5960	L10_835@O27-SER_734@OG-HG	4209	8.4180

ASP_543@OD1-L10_835@O48-H73	812	1.6240	L10_835@O28-ARG_475@NH2-HH22	4266	8.5320
L10_835@O20-ARG_473@NE-HE	818	1.6360	L10_835@O15-LYS_471@NZ-HZ2	4510	9.0200
L10_835@O16-LYS_541@NZ-HZ2	967	1.9340	L10_835@O15-LYS_471@NZ-HZ1	4561	9.1220
L10_835@O19-ARG_475@NH1-HH12	972	1.9440	L10_835@O24-ARG_475@NH2-HH22	4966	9.9320
THR_600@O-L10_835@N41-H70	1005	2.0100	L10_835@O20-ARG_475@NH2-HH22	5241	10.4820
THR_600@O-L10_835@N41-H71	1034	2.0680	L10_835@O15-LYS_471@NZ-HZ3	5394	10.7880
L10_835@O28-ARG_473@NH2-HH22	1109	2.2180	L10_835@O16-ARG_473@NH2-HH22	5394	10.7880
ASP_543@OD1-L10_835@O51-H74	1122	2.2440	L10_835@O27-ARG_475@NH2-HH22	6599	13.1980
L10_835@O24-ARG_473@NH1-HH12	1183	2.3660	L10_835@O28-ARG_475@NH1-HH12	7226	14.4520
L10_835@O16-LYS_541@NZ-HZ3	1200	2.4000	L10_835@O20-ARG_475@NH1-HH12	8097	16.1940
L10_835@O20-LYS_471@NZ-HZ2	1282	2.5640	L10_835@O27-ARG_756@NH1-HH12	8873	17.7460
L10_835@O28-ARG_756@NH2-HH22	1416	2.8320	L10_835@O9-LYS_541@N-H	8875	17.7500
THR_607@OG1-L10_835@N41-H71	1431	2.8620	L10_835@O16-ARG_473@NH1-HH12	10558	21.1160
L10_835@O19-LYS_471@NZ-HZ3	1441	2.8820	L10_835@O19-ARG_475@NH2-HH22	11060	22.1200
L10_835@O20-LYS_471@NZ-HZ3	1520	3.0400	PHE_713@O-L10_835@N1-H63	11118	22.2360
L10_835@O16-LYS_541@NZ-HZ1	1589	3.1780	L10_835@O27-ARG_756@NH2-HH22	11167	22.3340
L10_835@N42-ASN_611@ND2-HD21	1642	3.2840	PHE_713@O-L10_835@N1-H62	11356	22.7120
L10_835@N42-THR_600@OG1-HG1	1657	3.3140	L10_835@N61-SER_715@N-H	11730	23.4600
L10_835@O20-LYS_471@NZ-HZ1	1785	3.5700	L10_835@O20-ARG_473@NH2-HH22	12060	24.1200
L10_835@O19-LYS_471@NZ-HZ1	1787	3.5740	ASP_680@OD1-L10_835@O48-H73	12322	24.6440
L10_835@O20-ARG_473@NH2-HH21	1809	3.6180	L10_835@O23-ARG_475@NH2-HH22	14324	28.6480
L10_835@O24-ARG_473@NH2-HH22	1859	3.7180	ASP_680@OD2-L10_835@O48-H73	19620	39.2400
ASP_538@OD1-L10_835@O57-H76	1919	3.8380	L10_835@O24-ARG_475@NH1-HH12	21129	42.2580
L10_835@O19-ARG_473@NH1-HH11	1940	3.8800			
LG8_835@O7-LYS_718@NZ-HZ2	986	1.9720			
LG8_835@N26-SER_734@OG-HG	996	1.9920			
LG8_835@O12-LYS_471@NZ-HZ2	1020	2.0400			

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyad, Ad

ARSLANTÜRK BİNGÜL, Alev

Web sayfası

(Research Gate, Academia, vs.)

Eğitim Bilgileri

Derece	Kurum	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Dicle Üniversitesi	2019
Lisans	Kocaeli Üniversitesi	2005
Lise	İzmit Lisesi	2000

İş Denevimi

Dönem (Yıl)	Şirket, Kurum	Görev
2025 – devam ediyor	Lila Kozmetik A.Ş	Arge Yöneticisi
2007-2012	Abdi İbrahim İlaç Sanayi	Arge Personel
2006-2007	Sandoz	Arge Personel

Yabancı Dil

İngilizce (Çok İyi)

Yayınlar

Arslantürk Bingül A., Pirinccioğlu N. The virtual screening and molecular docking study of new inhibitors for SARS-COV-2 papain-like protease (PL^{pro}). *J Ata-Chem.* 2025;5(1): 28-37.

Bingül, M., Ercan, S., Boğa, M., Arslan, Z., Tuneğ, M., Akocak, S., Arslantürk Bingül, A., Şengül, İ. F., ve Şahin, H. (2024). The anticholinesterase perspective of dimethoxyindole based benzenesulfonamides: Synthesis, biological investigation and molecular docking applications. *ChemistrySelect*, 9(35),

Sahin, H., Arslantürk Bingül, A., Sengül, İ. F., Bingül, M., Biological and computational evaluation of carbazole-based bis-thiosemicarbazones: A selective enzyme inhibition study between α -amylase and α -glucosidase, *Istanbul Journal of Pharmacy*, 2023, 2587-2087, 53, 1, 39-44.

Bingül, M., Ercan, S., Boga, M., Arslantürk Bingül, A., Antioxidant and Anticholinesterase Potentials of Novel 4,6-Dimethoxyindole based Unsymmetrical Azines: Synthesis, Molecular Modeling, ADME Prediction and Biological Evaluations, *Polycyclic Aromatic Compounds*, 2023, 1040-6638, 22.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ BENZERLİK BİLDİRİMİ FORMU

Öğrencinin Adı, Soyadı	Alev ARSLANTÜRK BİNGÜL		
Öğrenci No	19803504		
Ana Bilim Dalı	Kimya		
Program Türü	Proje ☐	Yüksek Lisans ☐	Doktora ☒
Tez Danışmanı (Ünvanı, Adı, Soyadı)	Prof Dr Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU		
(Varsa) II. Tez Danışmanı (Ünvanı, Adı, Soyadı)	-		
Tez Başlığı	Sars-CoV-2 3-Clpro, RdRp, Plpro ve Spike Proteinlerine Karşı Sanal Tarama Yaklaşımlarıyla İlaç Adaylarının Belirlenmesi: Moleküler Yerleştirme ve Moleküler Dinamik Çalışmaları		
RAPOR BİLGİLERİ			
Raporlama Aşaması	Tez Savunma Sınavı Sonrası		
Sayfa Sayısı	255		
Raporlama Tarihi	23/06/2025		
Benzerlik Oranı (%)	%6		

Yukarıda bilgileri verilen tez çalışmamın toplam 255 sayfalık kısmına ilişkin, 23/06/2025 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin isimli intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 6 olarak tespit edilmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

☐Başlangıç Bölümleri (Kabul ve Onay sayfası, Teşekkür sayfası, Özet/Abstract) hariç

☒Kaynaklar hariç

☐Alıntılar hariç/dâhil

☐Diğer (Açıklayınız)

Tezimin benzerlik oranı, Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü İntihal Raporu Uygulama Esaslarında belirtilen üst sınır benzerlik oranını aşmamaktadır. Tez benzerlik oranı üst sınır benzerlik oranının altında olsa dahi aksinin tespit edilmesi durumunda her türlü yasal sorumluluğu kabul ettiğimi ve hukuki sonuçlarına razı olduğumu bildirir, gereğini arz ederim.

Öğrencinin Adı, Soyadı: Alev ARSLANTÜRK BİNGÜL

Tarih: 23/06/2025

İmza:

Danışman Adı, Soyadı: Prof Dr. Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU Tarih:	İmza:
Ana Bilim Dalı Başkanı Adı, Soyadı: Prof Dr. Berrin ZİYADANOĞULLARI Tarih:	İmza: