

**MOLEKÜLER DOKİNG VE FARMAKOKİNETİK
YÖNTEMLER İLE SARS-COV-2 ANA PROTEAZ 3CLPRO
İÇİN POTANSİYEL İNHİBİTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

**INVESTIGATION OF POTENTIAL INHIBITORS OF SARS-
COV-2 MAIN PROTEASE 3CLPRO BY MOLECULAR
DOCKING AND PHARMACOKINETIC METHODS**

NİDA ULULAR

PROF.DR. VİLDAN ADAR GÜRİSOY

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
Kimya Anabilim Dalı için Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2023

ÖZET

MOLEKÜLER DOKİNG VE FARMAKOKİNETİK YÖNTEMLER İLE SARS-COV-2 ANA PROTEAZ 3CLPRO İÇİN POTANSİYEL İNHİBİTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

NİDA ULULAR

Yüksek Lisans, Kimya Bölümü

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Vildan Adar Gürsoy

Ocak 2023, 253 sayfa

30 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaleti, Wuhan şehrinde yeni bir virüs ortaya çıkarak hızla 150'den fazla ülkeye yayıldı [2]. Bilim insanları tarafından bu yeni virüs üzerinde yapılan çalışmalar sonucu, virüsün Sars Cov virüsü genleri ile <math><80\%</math> nükleotid özdeşliği ve %89,10 nükleotit benzerliği paylaştığını [9] ve sekans çeşitliliğine rağmen ortaya çıktıkları sonucuna varıldı [1].

12 Şubat'ta Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bu yeni virüse şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs'ü 2 (Sars-CoV-2) ve buna neden olan hastalığa ise 2019 Koronavirüs Hastalığı (Covid-2019, Covid-19) adı verildi [2].

Koronavirüsler, yüzeylerinde sahip oldukları uzantılar ve içlerinde barındırdıkları genetik materyal (genom) 'ları ile yaklaşık 26-32 kilobaz (kb) aralığında en büyük genom boyutuna sahip [3] küre şeklinde, büyük, tek sarmallı, pozitif duyarlı, yüzeylerinde bir zarf bulunan [4] ve virüs partiküllerinin çapı 60-140 nm aralığında değişen RNA virüsleridir [5].

Sars-CoV-2, segmentsiz, 9860 amino asidi kodlayan, 29.903 (~30.000) nükleotit içeren [21] , zarflı, pozitif duyarlı, tek sarmallı, yüzeylerinde var olan çıkıntılar ve içlerinde barındıkları genetik materyal (genom) 'ları ile 28 kilobaz (~30) genom boyutuna sahip B beta koronavirüs cinsine ait RNA virüsleridir [1].

Sars-CoV-2'nin genomik RNA'sı (gRNA), 14 adet açık okuma çerçevesine (ORF'ler) sahiptir. (-1) ribozomal çerçeve kaydırma mekanizması yolu ile 2 ana ORF (ORF1a ve ORF1b açık okuma çevresi) 2 viral replikaz poliprotein'e (pp1a ve pp1ab) çevrilir.[37] Bu 2 poliprotein toplam genomun üçte ikisini oluşturur [1], [23] ,[24]. Bu poliproteinler de 2 adet önemli viral proteazlar (papain benzeri protez (PL^{pro}) ve 3 kimotripsin benzeri proteaz(3CL^{pro})) tarafından yapısal olmayan proteinleri(Nsps1-16) oluşturmak için parçalanır [1],[25].Eğer 3-kimotripsin benzeri proteaz enziminin aktivitesi engellenir ise virüs işlevsiz hale gelecektir. Bu nedenden dolayı, 3-kimotripsin benzeri proteaz (3CL^{pro}) iyi bir potansiyel hedefdir.

Bilim insanları tarafından yoğun çabalar sarf edilmesine rağmen, şu anda sars cov 2 hastalığı tedavisi için herhangi bir spesifik ilaç bulunmamaktadır.

Amacımız, ani meydana gelen, spesifik bir ilacı olmayan, insandan insana bulaşarak hızla yayılan, yeni olan COVID 19 salgınına karşı yapı temelli ilaç tasarım yöntemlerini (docking, sanal ligand taraması) kullanarak in vitro, ön klinik ve klinik çalışmalar sonucunda sars cov 2 hastalığına iyi gelen ilaçlar içindeki etken maddeler ve çeşitli bitkiler içindeki fitokimyasallardan yararlanarak 3-kimotripsin benzeri proteaz enzimi inhibitörleri olabilecek aday bileşiklerin araştırılmasıdır.

Çalışmanın ilk aşamasında AutoDock Vina programının validasyonu 7C6S için yapıldı. Hesaplama sonucunda RMSD değeri 1.978 Å olarak bulundu. Bu değer 2 Å 'dan küçük olduğundan dolayı bu programın seçilen sistem için uygun olduğu belirlendi.

İkinci aşamada in vitro ve klinik çalışmalar sonucunda COVID 19 hastalığına iyi gelen ilaçlar (Lumakaftor, Aprepitant, Konivaptan ...v.s) içindeki etken maddeler ve 8 adet bitki (*Hypericum Perforatum L*, *Anacardium Occidentale*, *Camellia Sinensis ...v.s*) içindeki bazı fitokimyasalların (Hiperisin, Teaflavin, Psödohiperisin, Amentoflavon, Agathisflavon...v.s) 3CL^{pro} enzimi'nin aktif bölgesine bağlanmaları AutoDock Vina programı ile gerçekleştirildi. 2 adet ilaç etken maddesi (Lumakaftor(-9.0 kcal/mol) ve Aprepitant(-8.9 kcal/mol)) ve *Hypericum perforatum L* (Sarı Kantaron) ve *Camellia sinensis* (Çay)) bitkileri içindeki 4 adet fitokimyasal (Hiperisin(-9.4 kcal/mol), Psödohiperisin(-9.2 kcal/mol), Amentoflavon(-9.2 kcal/mol), Teaflavin(-9.3 kcal/mol)) en iyi bağlanmayı göstermektedir.

Çalışmanın üçüncü aşamasında Molinspiration Cheminformatics Programı aracılığı ile 19 adet bitki fitokimyasalı için Biyolojik Aktivite(Herhangi bir besin maddesinin bir organizmadaki etki derecesi) varlıkları ile Lipinski Kuralı uygunluklarının saptanması sağlanmıştır.

Çalışmanın dördüncü aşamasında, AdmetSar 1.0 Programı aracılığı ile 19 adet bitki fitokimyasalı için Admet/Sar (emilim, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite) analizleri yapılmıştır.

Çalışmanın son aşamasında ise ZINC15 Veri Tabanı kullanılarak (Lumakaftor(-9.0 kcal/mol) ve Aprepitant(-8.9 kcal/mol)) ilacı etken maddeleri ve Hypericum perforatum L (Sarı Kantaron) (Hiperisin(-9.4 kcal/mol) bitkisinden yola çıkılarak potansiyel ligand olabilecek bileşiklerin sanal ligand taraması yapılmıştır. Bu hesaplamalar sonucu en iyi bağlanma afinitesi gösteren ilk 5 adet bileşiğin sars cov 2 hastalığı için ümit verici aday bileşikler olabilecekleri bulunmuştur.

Bu tezde yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler 3-kimotripsin benzeri proteaz (3CL^{pro}) için etkili olabilecek yeni aday bileşiklerin tasarımına katkıda bulunacaktır.

Anahtar kelimeler: 3CL^{pro} , Doking, 7C6S, Covid-19, Sars CoV 2, Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı, Sanal Ligand Taraması, ADME

ABSTRACT

INVESTIGATION OF POTENTIAL INHIBITORS OF SARS-COV-2 MAIN PROTEASE 3CLPRO BY MOLECULAR DOCKING AND PHARMACOKINETIC METHODS

NİDA ULULAR

Masters of Degree, Department of Chemistry

Supervisor: Prof.Dr. Vildan Adar Gürsoy

January 2023, 253 pages

On December 30, 2019, a new virus emerged in the city of Wuhan, Hubei province of China, and quickly spread to more than 150 countries [2]. As a result of the studies carried out by scientists on this new virus, it was concluded that the virus shares <80% nucleotide identity and 89.10% nucleotide [9] similarity with Sars Cov virus genes, and they occur despite sequence diversity[1].

On February 12, the World Health Organization (WHO) named this new virus as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (Sars-CoV-2) and the disease causing it as 2019 Coronavirus Disease (Covid-2019, Covid-19) [2] .

Coronaviruses are spherical, large, single-stranded, positively sensitive, have an envelope on their surface [4] and have the largest genome size in the range of approximately 26-32 kilobases (kb) with the extensions they have on their surface and the genetic material (genome) they contain [3] Virus particles ranging in diameter from 60 to 140 nm [5].

Sars-CoV-2 is a non-segmented, 9860 amino acid encoding, 29.903 (~30.000) nucleotide-containing, enveloped [21], positive-sense, single-stranded, RNA viruses belonging to the B

beta coronavirus genus, with extensions on their surface and a genome size of 28 kilobases (~30) with the genetic material they contain [1].

The genomic RNA (gRNA) of SARS-CoV-2 has 14 open reading frames (ORFs). The 2 main ORFs (ORF1a and ORF1b open reading circle) are translated into 2 viral replicase polyproteins (pp1a and pp1ab) via the (-1) ribosomal frameshift mechanism [21]. These 2 polyproteins make up two-thirds of the total genome [1], [23], [24]. These polyproteins are also processed by 2 important viral proteases (papain-like prothesis(PL^{pro}) and 3 chymotrypsin-like proteases(3CL^{pro})) to form nonstructural protein(Nsps1-16)'s [1],[25]. If the activity of the 3-chymotrypsin-like protease enzyme is inhibited, the virus will become dysfunctional. For this reason, the 3-chymotrypsin-like protease (3CL^{pro}) is a good potential target.

Despite intensive efforts by scientists, there is currently no specific drug for the treatment of sars cov 2 disease.

Our aim is to analyze the active ingredients and various plants in drugs that are good for sars cov 2 disease as a result of in vitro, preclinical, clinical studies, using structure-based drug design methods (docking, virtual ligand screening) against a new epidemic that occurs suddenly, does not have a specific drug, and spreads rapidly from person to person. It is the search for candidate compounds that can be 3-chymotrypsin-like protease enzyme inhibitors by utilizing the phytochemicals in it.

In the first phase of the study, validation of the AutoDock Vina program was performed for 7C6S. As a result of the calculation, the RMSD value was found to be 1.978 Å. Since this value is less than 2 Å, it was determined that this program is suitable for the selected system.

In the second stage of the study, as a result of in vitro, preclinical, clinical studies, the binding of active ingredients in drugs (Lumacaftor, Aprepitant, conivaptan ...etc) that are good for sars cov 2 disease and some phytochemicals (Hypericin, Theaflavine, Pseudohypericin, Amentoflavone, Agathisflavone ...etc) in 8 plants (*Hypericum Perforatum L*, *Anacardium Occidentale*, *Camellia Sinensis* ...v.s) to the active site of 3CL^{pro} enzyme was carried out with the AutoDock Vina program.

2 active drug (Lumakaftor(-9.0 kcal/mol) ve Aprepitant(-8.9 kcal/mol)) substances and 4 phytochemicals (Hypericin(-9.4 kcal/mol), Theaflavine(-9.3 kcal/mol), Pseudohypericin(-9.2 kcal/mol), Amentoflavone(-9.2 kcal/mol)) in *Hypericum perforatum L* and *Camellia sinensis* plants show the best binding.

In the third stage of the study, the compatibility of the biological activity (the degree of efficacy of any nutrient in an organism) assets and Lipinski rule for 19 plant phytochemicals was determined by the Molinspiration Cheminformatics Program.

In the fourth stage of the study, Admet (absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity) analyzes were performed for 19 plant phytochemicals via AdmetSar 1.0 Program.

At the last stage of the study, using the ZINC15 database, potential ligands were searched for virtual ligands based on the active ingredients of (Lumakaftor(-9.0 kcal/mol) ve Aprepitant(-8.9 kcal/mol)) and Hypericum perforatum L (Sarı Kantaron) (Hiperisin(-9.4 kcal/mol) herb. As a result of these calculations, it was found that the first 5 compounds with the best binding affinity could be promising candidate compounds for COVID 19.

The data obtained as a result of the studies in this thesis will contribute to the design of new candidate compounds that may be effective for 3-chymotrypsin-like protease.

Key words: 3CL^{pro}, Docking, 7C6S, Computer-Aided Drug Design, Sars Cov 2, Virtual Ligand Screening, ADME

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübesiyle beni yönlendiren, her zaman bana hoşgörü ve sabırla yaklaşan, bana destek olan, katkılarıyla ufkumu genişleten, değerli danışmanım ve hocam Prof. Dr. Vildan Adar Gürsoy'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez çalışması süresince en zor zamanlarımda yanımda olan bilgilerini benden esirgemeyen, tezin çalışma ve yazım kısımlarında sabırla bana zaman ayırıp yardımcı olan araştırma grubu arkadaşlarıma,

Ve son olarak, maddi ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan, bana inanan beni her zaman cesaretlendiren sevgili annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

NİDA ULULAR

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xxiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xxvi
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2. 1. Virüsler ile İlgili Genel Bilgiler ve Virüslerin Yapısı.....	2
2. 2. Koronavirüslerin Tarihçesi.....	3
2. 3. Koronavirüslerin Genel Yapısı.....	3
2. 4. Koronavirüslerin Sınıflandırılması.....	4
2. 5. Sars cov 2'nin Genel Özellikleri ve Genom Organizasyonu.....	6
2. 6. Sars cov 2 Hastalığı'nın Patogenezi	8
2. 7. Sars Cov 2 Yaşam Döngüsü.....	10
2. 8. Yapısal Proteinlerin Genel Özellikleri.....	12
2. 8. 1. Başak Proteini (S).....	12
2. 8. 2. Nükleokapsid Protein (N).....	14
2. 8. 3. Membran (M) ve Zarf (E) Proteinleri.....	14
2. 9. Yapısal Olmayan Protein.....	14
2. 9. 1. 3CL ^{pro} Enziminin Yapısı ve İşlevi	14
2. 9. 1. 1. Boceprevir ile Kompleks Oluşturan SARS Cov 2 Ana Proteaz'ın	17
Kristal Yapısı: 7C6S	
2. 9. 1. 1. 1. Boceprevir'in SARS Cov 2 Main Proteaz ile Çalışma	18
Mekanizması Prensibi.....	
2. 9. 1. 1. 2. Boceprevirin SARS Cov 2 Main Proteaz ile Anti Viral Etkisi..	19
2. 10. Klinik Çalışmalar ile Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2	
(SARS-CoV-2) Hastalığına İyi Geldiği Belirlenen Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi	
(FDA) Tarafından Kullanım İzni Alan Terapötik İlaçlar.....	19
2. 10. 1. Nirmatrelvir.....	20

2. 10. 2. Remdesivir.....	20
2. 10. 3. Molnupiravir.....	21
2. 10. 4. Barisitinib.....	21
2. 11. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (Sars-CoV-2) Hastalığına	21
İyi Gelen Terapötik İlaçlar.....	
2. 11. 1. Lumakaftor (VX-809).....	24
2. 11. 2. Aprepitant (Emend).....	25
2. 11. 3. Konivaptan.....	25
2. 11. 4. Sefpiramid.....	26
2. 11. 5. Tadalafil.....	26
2. 11. 6. Nilotinib.....	26
2. 11. 7. Acalabrutinib.....	27
2. 11. 8. Tradipitant.....	27
2. 11. 9. Beklabuvir.....	28
2. 11. 10. Düvelisib.....	28
2. 11. 11. Argatroban.....	29
2. 11. 12. Abivertinib.....	29
2. 11. 13. Digoksin.....	29
2. 11. 14. Pakritinib.....	30
2. 11. 15. Apilimod.....	31
2. 11. 16. Nelfinavir.....	31
2. 11. 17. Almitrin.....	32
2. 12. Sars-cov-2 Tedavisinde Kullanılan Bitkiler ve Fitokimyasallar.....	35
2. 12 .1. Sarı Kantaron (<i>Hypericum Perforatum L</i>).....	40
2. 12. 2. Kaju Kuruyemişi (<i>Anacardium Occidentale</i>).....	40
2. 12. 3. Narenciye / Turuçgiller (<i>Citrus</i>) (Turunç, Portakal,	41
Mandalina, Greyfurt ve Limon).....	
2. 12. 4. Çay (<i>Camellia Sinensis</i>).....	42
2. 12. 5. Köpek Üzüümü (<i>Solanum Nigrum</i>).....	42
2. 12. 6. Peygamber Süpürgesi (<i>Artemisia Annu</i>).....	43
2. 12. 7. Adaçayı (<i>Salvia officinalis</i>).....	43
2. 12. 8. Çoban değneği (<i>Polygonum aviculare</i>).....	43
3. MATERYAL VE METOTLAR.....	44

3. 1. KULLANILAN DONANIMLAR.....	44
3. 2. KULLANILAN YAZILIMLAR.....	44
3. 2. 1. ZINC15 Veritabanı.....	44
3. 2. 2. USCF Chimera.....	44
3. 2. 3. Pymol.....	45
3. 2. 4. Cygwin.....	46
3. 2. 5. Raccoon.....	46
3. 2. 6. Chem Office.....	46
3. 2. 7. AutoDock Vina.....	46
3. 2. 8. BIOVIA Discovery Studio Visulazer.....	48
3. 2. 9. Molinspiration Cheminformatics.....	48
3. 2. 10. Admet/SAR.....	49
3. 3. ÇALIŞMA AŞAMALARI.....	49
3. 3. 1. SARS Cov 2 Ana Proteaz'ın Validasyonu.....	50
3. 3. 2. Doking Kenetlenmesi.....	51
3. 3. 2. 1. Hedef Protein'in Seçilmesi ve Hazırlanması: 3CL ^{pro} Protein'i...	51
3. 3. 2. 2. Ligand'ların Hazırlanması: Fitokimyasallar.....	51
3. 3. 2. 3. AutoDock Vina ile Doking Hesaplamaları.....	51
3. 3. 3. Sanal Ligand Taraması için Ligand ve SARS-CoV 2 Ana Proteaz (3CL Pro) Hazırlanması.....	53
4. SONUÇLAR.....	55
4. 1. Protein Data Bank'tan Alınan 10 Adet Sars Cov 2, 3CL ^{pro} 'ya ait X-Ray Yapılarının Veri Seti Bilgileri ile Doking Metodu Validasyonu Hesaplama Sonuçları.....	55
4. 2. Validasyon Hesaplaması.....	65
4. 3. Doking Hesaplamaları Bölümü.....	70
4. 3. 1. İlaçların İlaç Etken Maddeleri için Hesaplama.....	70
4. 3. 1. 1. Klinik Çalışmalar ile Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) Hastalığına İyi Geldiği Belirlenen Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) Tarafından Kullanım İzni Alan Terapötik İlaçlar ile 7C6S Kodlu Proteinin Doking Hesaplaması.....	71

4. 3. 1. 2. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) Hastalığına İyi Gelen Terapötik İlaçlar ile 7C6S Kodlu Proteinin Doking Hesaplaması.....	75
4. 3. 1. 2. 1. Lumakaftor İlacı.....	75
4. 3. 1. 2. 2. Aprepitant İlacı.....	77
4. 3. 1. 2. 3. Konivaptan İlacı.....	80
4. 3. 1. 2. 4. Sefpiramid İlacı.....	83
4. 3. 1. 2. 5. Tadalafil İlacı.....	86
4. 3. 1. 2. 6. Nilotinib İlacı.....	89
4. 3. 1. 2. 7. Acalabrutinib İlacı.....	92
4. 3. 1. 2. 8. Tradipitant İlacı.....	95
4. 3. 1. 2. 9. Beklabuvir İlacı.....	98
4. 3. 1. 2. 10. Düvelisib İlacı.....	101
4. 3. 1. 2. 11. Argatroban İlacı.....	104
4. 3. 1. 2. 12. Abivertinib İlacı.....	106
4. 3. 1. 2. 13. Digoksin İlacı.....	109
4. 3. 1. 2. 14. Pakritinib İlacı.....	112
4. 3. 1. 2. 15. Apilimod İlacı.....	115
4. 3. 1. 2. 16. Nelfinavir İlacı.....	117
4. 3. 1. 2. 17. Almitrin İlacı.....	120
4. 3. 2. Bitkiler İçinde Bulunan Fitokimyasallar için Hesaplama.....	124
4. 3. 2. 1. Bitkiler İçinde Bulunan Fitokimyasallar için Doking İşlemleri.....	124
4. 3. 2. 2. Moleküler Fiziko-Kimyasal Özelliklerin İncelenmesi.....	125
A) Lipinski Kuralı, "5 Kuralı ".....	125
B) Topolojik (Moleküler) Polar Yüzey Alanı (TPSA/PSA).....	125
C) Dönebilen Bağ Sayısı (nrotb veya RBN).....	125
D) Moleküler Hacim.....	126
4. 3. 2. 3. Biyolojik Aktivite Kuralı İncelemesi.....	126
4. 3. 2. 4. Admet/Sar Analizleri.....	126
4. 3. 2. 1. 1. Sarı Kantaron (<i>Hypericum perforatum L</i>): Hiperisin.....	130
4. 3. 2. 1. 2. Psödohiperisin.....	134
4. 3. 2. 1. 3. Amentoflavone.....	138
4. 3. 2. 1. 4. 3,8'-Biapigenin.....	143

4. 3. 2. 1. 5. Miquelianin.....	147
4. 3. 2. 1. 6. Çay (<i>Camellia sinensis</i>): Teaflavin.....	151
4. 3. 2. 1. 7. Epigallocatekin Galat (EGCG).....	156
4. 3. 2. 1. 8. Gallocatechin Gallat.....	160
4. 3. 2. 1. 9. (-) - Epikateşin Gallat.....	164
4. 3. 2. 1. 10. Kaju (<i>Anacardium Occidentale</i>): Agathisflavone.....	169
4. 3. 2. 1. 11. Narenciye Ürünleri (Portakal, Greyfurt, Mandalina, Limon (<i>Citrus</i>): Rutin.....	173
4. 3. 2. 1. 12. Hesperidin.....	178
4. 3. 2. 1. 13. Rhoifolin.....	182
4. 3. 2. 1. 14. Diosmin.....	186
4. 3. 2. 1. 15. Köpek Üzümü (<i>Solanum Nigrum</i>): Quercetin 3- Gentiobioside.....	191
4. 3. 2. 1. 16. Peygamber Süpürgesi (<i>Artemisia Annu L</i>): 3,4- Dikafeoilkinik Asit.....	195
4. 3. 2. 1. 17. Artelinik Asit.....	199
4. 3. 2. 1. 18. Ada Çayı (<i>Salvia Officinalis</i>): Salvianolik Asit A.....	204
4. 3. 2. 1. 19. Çoban Değneği (<i>Polygonum aviculare</i>): Mirisitrin.....	208
4. 4. Sanal Ligand Tarama Sonuçları.....	214
5. YORUM VE ÖNERİLER	223
5. 1. Validasyon Çalışmasında Yorum ve Öneriler.....	223
5. 2. 17 Adet İlaç Etken Maddelerinin Doking Çalışmasında Yorum ve Öneriler.....	224
5. 3. Bitkilerden Elde Edilen Fitokimyasalların Doking Çalışmasında Yorum ve Öneriler.....	225
5. 4. Biyolojik Aktivite Kuralı ve Lipinski Kuralı Çalışmasında Yorum ve Öneriler.....	230
5. 5. Sanal Ligand Tarama Çalışmasında Yorum ve Öneriler.....	231
KAYNAKÇA.....	234
ÖZGEÇMİŞ.....	253

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Koronavirüs yapıları ve konakçı (ev sahibi)'nin Hücre yüzeyindeki viral reseptör Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE 2)'nin Gösterimi [13].	4
Şekil 2. 2. HCoV ve diğer koronavirüslerin sınıflandırma şeması [8].	5
Şekil 2. 3. Koronavirüs poliprotein işlemesi ve yapısal olmayan proteinlerin (nsp) alanları [20].	6
Şekil 2. 4. Koronavirüs Yapıları [38].	8
Şekil 2. 5. Sars Cov 2'nin Patogenezi [29].	10
Şekil 2. 6. SARS-CoV-2'nin konak hücre içindeki enfeksiyon döngüsü. Konak hücrenin tanınmasından yeni virion'un oluşarak serbest bırakılmasına kadar olan olayların sıralaması [1].	12
Şekil 2. 7. S proteininin S1 ve S2 olmak üzere 2 ana alt biriminin şematik gösterimi [1].	13
Şekil 2. 8. SARS-CoV-2 Genom Düzenlemesinin ve Proteaz Bölünme Alanları [53].	15
Şekil 2. 9. SARS-CoV-2 Ana Proteazı (M ^{pro}), SARS-CoV Ana Proteaz (M ^{pro})'ın Dizi Hizalaması, Lacivert ile Gösterilen Aminoasitler; Katalitik Sistein (CYS 145) ve Katalitik Histidin (HIS 41)'dir [58].	16
Şekil 2. 10. SARS-CoV-2 3CL ^{pro} 'nun Kristal Yapısı ve Aktif Bölge Görüntüsü, Aktif Bölge (kırmızı kutu), Katalitik Cys145 (sarı) ve His 41 (mavi), Protein (gri) Görüntüsü [59].	16
Şekil 3.1. ZINC15 Veri Tabanı Ana Sayfası Görüntüsü.	44
Şekil 3. 2. Chimera Programı Görüntüsü.	45
Şekil 3. 3. Pymol Programı Görüntüsü.	45
Şekil 3. 4. AutoDock Vina Programı Görüntüsü.	47
Şekil 3. 5. BIOVIA Discovery Studio Visulazer Programı Görüntüsü.	48
Şekil 3. 6. Molinspiration Cheminformatics Programı Görüntüsü.	49
Şekil 3. 7. Hiperisin için Örnek Konfigürasyon Dosyası.	52
Şekil 3.8. Komut Sistemi ile Dosya Çağırma Aşaması.	52

Şekil 3. 9. Doking Hesaplaması Başlangıç Görüntüsü.....	53
Şekil 3. 10. <i>ZINC15</i> Veritabanında Hiperisin Subset Oluşturma Sayfasının Görüntüsü.....	54
Şekil 3. 11. Cygwin Kodları ile Çoklu Doking için Dosya Çağırma Aşaması.....	55
Şekil 4.1. Boceprevir Yapısının Gösterimi.....	66
Şekil 4. 2. Validasyon Konfigürasyon Dosyası.....	66
Şekil 4. 3. Validasyon Log Dosyaları.....	67
Şekil 4. 4. Validasyon Sonucu RMSD = 1.978 Å.....	68
Şekil 4. 5. 7C6S Kodlu PDB X-ray makale verilerine göre, Boseprevir'in Sars Cov 2 M pro içindeki görüntüsü [61].....	69
Şekil 4. 6. 7C6S Kodlu PDB X-ray makale verilerine göre, Sars Cov 2 M pro Aktif bölge S1, S2, S3 ve S4 pozisyonları içindeki Boseprevir'in görüntüsü [61].....	69
Şekil 4. 7. Boseprevir Bileşiğinin Aktif Bölgedeki Amino Asitleri ile Aktif Bölgede Yaptığı Bağ Etkileşimlerinin (2D) Gösterimi.....	69
Şekil 4. 8. Boceprevir Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	69
Şekil 4. 9. Validasyon Log Dosyaları.....	71
Şekil 4. 10. Lumakaftor ilacı Etken Maddesi Log Dosyası.....	75
Şekil 4. 11. Lumakaftor İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü.....	75
Şekil 4. 12. Lumakaftor İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	76
Şekil 4. 13. Lumakaftor İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	76
Şekil 4. 14. Lumakaftor İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	77
Şekil 4. 15. Aprepitant İlacı Etken Maddesi Log Dosyası.....	78
Şekil 4. 16. Aprepitant İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü.....	88
Şekil 4. 17. Aprepitant İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	79
Şekil 4. 18. Aprepitant İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	79
Şekil 4. 19. Aprepitant İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	80
Şekil 4. 20. Konivaptan ilacı Etken Maddesi Log Dosyası.....	80
Şekil 4. 21. Konivaptan İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü.....	81

Şekil 4. 22. Konivaptan İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	82
Şekil 4. 23. Konivaptan İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	82
Şekil 4. 24. Konivaptan İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	82
Şekil 4. 25. Sefpiramid ilacı Etken Maddesi Log Dosyası.....	83
Şekil 4. 26. Sefpiramid İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü.....	84
Şekil 4. 27. Sefpiramid İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	85
Şekil 4. 28. Sefpiramid İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	85
Şekil 4. 29. Sefpiramid İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	85
Şekil 4. 30. Tadalafil ilacı Etken Maddesi Log Dosyası.....	86
Şekil 4. 31. Tadalafil İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü.....	87
Şekil 4. 32. Tadalafil İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	88
Şekil 4. 33. Tadalafil İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	88
Şekil 4. 34. Tadalafil İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	88
Şekil 4. 35. Nilotinib ilacı Etken Maddesi Log Dosyası.....	89
Şekil 4. 36. Nilotinib İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü.....	90
Şekil 4. 37. Nilotinib İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	91
Şekil 4. 38. Nilotinib İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	91
Şekil 4. 39. Nilotinib İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	91
Şekil 4. 40. Acalabrutinib ilacı Etken Maddesi Log Dosyası.....	92
Şekil 4. 41. Acalabrutinib İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü.....	93
Şekil 4. 42. Acalabrutinib İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	94
Şekil 4. 43. Acalabrutinib İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	94
Şekil 4. 44. Acalabrutinib İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	94
Şekil 4. 45. Tradipitant ilacı Etken Maddesi Log Dosyası.....	95
Şekil 4. 46. Tradipitant İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü.....	96
Şekil 4. 47. Tradipitant İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	97
Şekil 4. 48. Tradipitant İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	97

Şekil 4. 49. Tradipitant İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	97
Şekil 4. 50. Beklabuvir ilacı Etken Maddesi Log Dosyası.....	98
Şekil 4. 51. Beklabuvir İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü.....	99
Şekil 4. 52. Beklabuvir İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	100
Şekil 4. 53. Beklabuvir İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	100
Şekil 4. 54. Beklabuvir İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	100
Şekil 4. 55. Düvelisib ilacı Etken Maddesi Log Dosyası.....	101
Şekil 4. 56. Düvelisib İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü.....	102
Şekil 4. 57. Düvelisib İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	103
Şekil 4. 58. Düvelisib İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	103
Şekil 4. 59. Düvelisib İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	103
Şekil 4. 60. Argatroban ilacı Etken Maddesi Log Dosyası.....	104
Şekil 4. 61. Argatroban İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü.....	104
Şekil 4. 62. Argatroban İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	105
Şekil 4. 63. Argatroban İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	105
Şekil 4. 64. Argatroban İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	106
Şekil 4. 65. Abivertinib ilacı Etken Maddesi Log Dosyası.....	106
Şekil 4. 66. Abivertinib İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü.....	107
Şekil 4. 67. Abivertinib İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	108
Şekil 4. 68. Abivertinib İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	108
Şekil 4. 69. Abivertinib İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	109
Şekil 4. 70. Digoksin ilacı Etken Maddesi Log Dosyası.....	109
Şekil 4. 71. Digoksin İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü.....	110
Şekil 4. 72. Digoksin İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	111
Şekil 4. 73. Digoksin İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	111
Şekil 4. 74. Digoksin İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	111
Şekil 4. 75. Pakritinib ilacı Etken Maddesi Log Dosyası.....	112

Şekil 4. 76. Pakritinib İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü.....	113
Şekil 4. 77. Pakritinib İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	114
Şekil 4. 78. Pakritinib İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	114
Şekil 4. 79. Pakritinib İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	114
Şekil 4. 80. Apilimod ilacı Etken Maddesi Log Dosyası.....	115
Şekil 4. 81. Apilimod İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü.....	115
Şekil 4. 82. Apilimod İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	116
Şekil 4. 83. Apilimod İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	116
Şekil 4. 84. Apilimod İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	117
Şekil 4. 85. Nelfinavir ilacı Etken Maddesi Log Dosyası.....	117
Şekil 4. 86. Nelfinavir İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü.....	118
Şekil 4. 87. Nelfinavir İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	119
Şekil 4. 88. Nelfinavir İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	119
Şekil 4. 89. Nelfinavir İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	119
Şekil 4. 90. Almitrin ilacı Etken Maddesi Log Dosyası.....	120
Şekil 4. 91. Almitrin İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü.....	120
Şekil 4. 92. Almitrin İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	121
Şekil 4. 93. Almitrin İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	121
Şekil 4. 94. Almitrin İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	122
Şekil 4. 95. Hiperisin Log Dosyası.....	131
Şekil 4. 96. Hiperisin Doking Görüntüsü.....	131
Şekil 4. 97. Hiperisin Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	132
Şekil 4. 98. Hiperisin Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	132
Şekil 4. 99. Hiperisin Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	132
Şekil 4. 100. Psödohiperisin Log Dosyası.....	135
Şekil 4. 101. Psödohiperisin Doking Görüntüsü.....	135
Şekil 4. 102. Psödohiperisin Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	136

Şekil 4. 103. Psödohiperisin Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	136
Şekil 4. 104. Psödohiperisin Bileşiminin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	136
Şekil 4. 105. Amentoflavone Log Dosyası.....	139
Şekil 4. 106. Amentoflavon Doking Görüntüsü.....	139
Şekil 4. 107. Amentoflavon Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	140
Şekil 4. 108. Amentoflavon Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	140
Şekil 4. 109. Amentoflavon Bileşiminin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	141
Şekil 4. 110. 3,8'-Biapigenin Log Dosyası.....	143
Şekil 4. 111. 3,8'-Biapigenin Doking Görüntüsü.....	144
Şekil 4. 112. 3,8'-Biapigenin Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	144
Şekil 4. 113. 3,8'-Biapigenin Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	144
Şekil 4. 114. 3,8'-Biapigenin Bileşiminin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	145
Şekil 4. 115. Miquelianin Log Dosyası.....	147
Şekil 4. 116. Miquelianin Doking Görüntüsü.....	148
Şekil 4. 117. Miquelianin Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	149
Şekil 4. 118. Miquelianin Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	149
Şekil 4. 119. Miquelianin Bileşiminin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	149
Şekil 4. 120. Teaflavin Log Dosyası.....	152
Şekil 4. 121. Teaflavin Doking Görüntüsü.....	152
Şekil 4. 122. Teaflavin Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	153
Şekil 4. 123. Teaflavin Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	153
Şekil 4. 124. Teaflavin Bileşiminin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	154
Şekil 4. 125. Epigallokatekin Galat (EGCG) Log Dosyası.....	156
Şekil 4. 126. Epigallokatekin Galat(EGCG) Doking Görüntüsü.....	156
Şekil 4. 127. Epigallokatekin Galat Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	157
Şekil 4. 128. Epigallokatekin Galat Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	157
Şekil 4. 129. Epigallokatekin galat (EGCG) Bileşiminin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	158

Şekil 4. 130. Gallocatechin Gallat Log Dosyası.....	160
Şekil 4. 131. Gallocatechin Gallat Doking Görüntüsü.....	161
Şekil 4. 132. Gallocatechin Gallat Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	162
Şekil 4. 133. Gallocatechin Gallat Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	162
Şekil 4. 134. Gallocatechin Gallate Bileşiminin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	162
Şekil 4. 135. (-)-Epikateşin Gallat Log Dosyası.....	165
Şekil 4. 136. (-)-Epikateşin Gallat Doking Görüntüsü.....	165
Şekil 4. 137. (-)-Epikateşin Gallat Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	166
Şekil 4. 138. (-)-Epikateşin Gallat Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	166
Şekil 4. 139. Gallocatechin Gallat Bileşiminin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	167
Şekil 4. 140. Agathisflavone Log Dosyası.....	169
Şekil 4. 141. Agathisflavone Doking Görüntüsü.....	170
Şekil 4. 142. Agathisflavone Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	171
Şekil 4. 143. Agathisflavone Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	171
Şekil 4. 144. Agathisflavone Bileşiminin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	171
Şekil 4. 145. Rutin (quercetin-3-O-rutinoside) Log Dosyası.....	174
Şekil 4. 146. Rutin Doking Görüntüsü.....	174
Şekil 4. 147. Rutin Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	175
Şekil 4. 148. Rutin Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	175
Şekil 4. 149. Rutin(quercetin-3-O-rutinoside) Bileşiminin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	176
Şekil 4. 150. Hesperidin Log Dosyası.....	178
Şekil 4. 151. Hesperidin Doking Görüntüsü.....	178
Şekil 4. 152. Hesperidin Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	179
Şekil 4. 153. Hesperidin Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	179
Şekil 4. 154. Hesperidin Bileşiminin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	180
Şekil 4. 155. Rhoifolin Log Dosyası.....	182
Şekil 4. 156. Rhoifolin Doking Görüntüsü.....	183
Şekil 4. 157. Rhoifolin Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	184

Şekil 4. 158. Rhoifolin Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	184
Şekil 4. 159. Rhoifolin Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	184
Şekil 4. 160. Diosmin Log Dosyası.....	187
Şekil 4. 161. Diosmin Doking Görüntüsü.....	187
Şekil 4. 162. Diosmin Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	188
Şekil 4. 163. Diosmin Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	188
Şekil 4. 164. Diosmin Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	189
Şekil 4. 165. Quercetin 3-Gentiobioside Log Dosyası.....	191
Şekil 4. 166. Quercetin 3-Gentiobioside Doking Görüntüsü.....	191
Şekil 4. 167. Quercetin 3-Gentiobioside Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi...	192
Şekil 4. 168. Quercetin 3-Gentiobioside Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi...	192
Şekil 4. 169. Quercetin 3-Gentiobioside Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	193
Şekil 4. 170. 3,4-Dikafeoilkinik Asit Log Dosyası.....	195
Şekil 4. 171. 3,4-Dikafeoilkinik Asit Doking Görüntüsü.....	196
Şekil 4. 172. 3,4-Dikafeoilkinik Asit Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	197
Şekil 4. 173. 3,4-Dikafeoilkinik Asit Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	197
Şekil 4. 174. 3,4-Dikafeoilkinik Asit Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	197
Şekil 4. 175. Artelinik Asit Log Dosyası.....	200
Şekil 4. 176. Artelinik Asit Doking Görüntüsü.....	200
Şekil 4. 177. Artelinik Asit Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	201
Şekil 4. 178. Artelinik Asit Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	201
Şekil 4. 179. Artelinik Asit Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	202
Şekil 4. 180. Salvianolik Asit A Log Dosyası.....	204
Şekil 4. 181. Salvianolik Asit A Doking Görüntüsü.....	205
Şekil 4. 182. Salvianolik Asit A Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	206
Şekil 4. 183. Salvianolik Asit A Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	206
Şekil 4. 184. Salvianolik Asit A Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	206

Şekil 4. 185. Mirisitrin Log Dosyası.....	209
Şekil 4. 186. Mirisitrin Doking Görüntüsü.....	209
Şekil 4. 187. Mirisitrin Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi.....	210
Şekil 4. 188. Mirisitrin Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi.....	210
Şekil 4. 189. Mirisitrin Bileşiminin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi.....	211
Şekil 4. 190. ZINC Veritabanı ile Bulunan Hiperisin İlaç Adayı Bileşiklerin Bir Kısmı	214

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2. 1. 7C6S Pdb Kod'a Ait Olan Protein Veri Bankasından Alınan Bilgiler.....	18
Çizelge 2. 2. Klinik Çalışmalar ile Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) Hastalığına İyi Geldiği Belirlenen Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) Tarafından Kullanım İzni Alan Terapötik İlaçlar Tablosu.....	20
Çizelge 2. 3. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (Sars-CoV-2) Hastalığına İyi Geldiği Düşünülen Terapötik İlaçlar Tablosu	24
Çizelge 2. 4. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) Hastalığına İyi Geldiği Düşünülen Terapötik İlaçlar'ın Klinik ve Deneysel Çalışmaları Tablosu.....	32
Çizelge 2. 5. Sars-Cov-2'ye İyi Geldiği Düşünülen Bitkiler ve Bu Bitkilerin İçerdikleri Bazı Fitokimyasallar'ın Tablosu	35
Çizelge 2. 6. Deneysel ve klinik çalışmalar ile Sars-Cov-2'ye İyi Geldiği Düşünülen Bitkilerin İçerdikleri Bazı Fitokimyasallar'ın 2 Boyutlu (2D) Molekül Yapıları Tablosu	36
Çizelge 2. 7. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) Hastalığına İyi Geldiği Düşünülen Bitki ve Fitokimyasallar Klinik ve Deneysel Çalışma Tablosu.....	39
Çizelge 4. 1. Protein Data Bank'tan Alınan 10 Adet Sars Cov 2, 3CL ^{pro} X-Ray Yapılarının Veri Seti Tablosu.....	56
Çizelge 4. 1. 1. Protein Data Bank'tan Alınan 10 Adet Sars Cov 2, 3CL ^{pro} X-Ray Yapıları'nın En İyi Konformasyon'un ve Referans Olarak Alınan Ligandın Üst Üste Çakışmış Şeklleri.....	57
Çizelge 4. 1. 2. Protein Data Bank'tan Alınan 10 Adet Sars Cov 2, 3CL ^{pro} X-Ray Yapıları'nın Aktif Bölge Amino Asitleri ile Yapmış Oldukları Reseptör-Ligand Etkileşimi 2 Boyutlu Görüntüleri.....	61
Çizelge 4. 2. Bağlanma Enerjisi (ΔG_B) Formülüzasyonu.....	71
Çizelge 4. 3. FDA Tarafından Kullanım İzni Alan Terapötik İlaçlar ile 7C6S Kodlu Proteinin Doking Hesaplama Sonuçları Tablosu.....	73
Çizelge 4. 4. İlaç Etken Maddelerinin Seri halinde 7C6S sonuçları.....	123
Çizelge 4. 5. Hiperisin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi.....	133

Çizelge 4. 6. Hiperisin için Lipinski Kuralı incelemesi.....	133
Çizelge 4. 7. Hiperisin için Admet/Sar Analizleri.....	133
Çizelge 4. 8. Psödohiperisin için Biyolojik Aktivite Kuralı İncelemesi.....	137
Çizelge 4. 9. Psödohiperisin için Lipinski Kuralı incelemesi.....	137
Çizelge 4. 10. Psödohiperisin için Admet/Sar Analizleri.....	138
Çizelge 4. 11. Amentoflavone için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi.....	141
Çizelge 4. 12. Amentoflavone için Lipinski Kuralı incelemesi.....	142
Çizelge 4. 13. Amentoflavone için Admet/Sar Analizleri.....	142
Çizelge 4. 14. 3,8'-Biapigenin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi.....	145
Çizelge 4. 15. 3,8'-Biapigenin için Lipinski Kuralı incelemesi.....	146
Çizelge 4. 16. 3,8'-Biapigenin için Admet/Sar Analizleri.....	146
Çizelge 4. 17. Miquelianin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi.....	150
Çizelge 4. 18. Miquelianin için Lipinski Kuralı incelemesi.....	150
Çizelge 4. 19. Miquelianin için Admet/Sar Analizleri.....	150
Çizelge 4. 20. Teaflavin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi.....	154
Çizelge 4. 21. Teaflavin için Lipinski Kuralı incelemesi.....	154
Çizelge 4. 22. Teaflavin için Admet/Sar Analizleri.....	155
Çizelge 4. 23. Epigallokatekin Galat (EGCG) için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi.	158
Çizelge 4. 24. Epigallokatekin Galat(EGCG) için Lipinski Kuralı incelemesi.....	159
Çizelge 4. 25. Epigallokatekin Galat(EGCG) için Admet/Sar Analizleri.....	159
Çizelge 4. 26. Gallocatechin gallate için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi.....	163
Çizelge 4. 27. Gallocatechin gallate için Lipinski Kuralı incelemesi.....	163
Çizelge 4. 28. Gallocatechin gallate(Gallocatechin 3-O-gallate) için Admet/Sar Analizleri.....	164
Çizelge 4. 29. (-)-Epikateşin Gallat için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi.....	167
Çizelge 4. 30. (-)-Epikateşin Gallat için Lipinski Kuralı incelemesi.....	168
Çizelge 4. 31. (-) -Epikateşin Gallat için Admet/Sar Analizleri.....	168
Çizelge 4. 32. Agathisflavone için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi.....	172
Çizelge 4. 33. Agathisflavone için Lipinski Kuralı incelemesi.....	172
Çizelge 4. 34. Agathisflavone için Admet/Sar Analizleri.....	172
Çizelge 4. 35. Rutin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi.....	176
Çizelge 4. 36. Rutin için Lipinski Kuralı incelemesi.....	176
Çizelge 4. 37. Rutin(querçetin-3-O-rutinoside) için Admet/Sar Analizleri.....	177

Çizelge 4. 38. Hesperidin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi.....	180
Çizelge 4. 39. Hesperidin için Lipinski Kuralı incelemesi.....	180
Çizelge 4. 40. Hesperidin için Admet/Sar Analizleri.....	181
Çizelge 4. 41. Rhoifolin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi.....	185
Çizelge 4. 42. Rhoifolin için Lipinski Kuralı incelemesi.....	185
Çizelge 4. 43. Rhoifolin için Admet/Sar Analizleri.....	185
Çizelge 4. 44. Diosmin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi.....	189
Çizelge 4. 45. Diosmin için Lipinski Kuralı incelemesi.....	189
Çizelge 4. 46. Diosmin için Admet/Sar Analizleri.....	190
Çizelge 4. 47. Quercetin 3-Gentiobioside için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi...	193
Çizelge 4. 48. Quercetin 3-Gentiobioside için Lipinski Kuralı incelemesi.....	193
Çizelge 4. 49. Quercetin 3-Gentiobioside için Admet/Sar Analizleri.....	194
Çizelge 4. 50. 3,4-Dikafeoilkinik Asit için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi.....	198
Çizelge 4. 51. 3,4-Dikafeoilkinik Asit için Lipinski Kuralı incelemesi.....	198
Çizelge 4. 52. 3,4-Dikafeoilkinik Asit için Admet/Sar Analizleri.....	199
Çizelge 4. 53. Artelinik Asit için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi.....	202
Çizelge 4. 54. Artelinik Asit için Lipinski Kuralı incelemesi.....	203
Çizelge 4. 55. Artelinik Asit için Admet/Sar Analizleri.....	203
Çizelge 4. 56. Salvianolik Asit A için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi.....	207
Çizelge 4. 57. Salvianolik Asit A için Lipinski Kuralı incelemesi.....	207
Çizelge 4. 58. Salvianolik Asit A için Admet/Sar Analizleri.....	208
Çizelge 4. 59. Mirisitrin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi.....	211
Çizelge 4. 60. Mirisitrin için Lipinski Kuralı incelemesi.....	212
Çizelge 4. 61. Mirisitrin için Admet/Sar Analizleri.....	212
Çizelge 4. 62. Fitokimyasalların seri halinde 7C6S sonuçları.....	213
Çizelge 4. 1. Beklabuvir ve Digoksin İlacı Sanal Ligand Taraması Sonucu En İyi Olan 15 Bileşik.....	215
Çizelge 4. 2. Sarı Kantaron Bitkisinden Elde Edilen, Hiperisin İlacı Sanal Ligand Taraması Sonucu En İyi Olan 6 Bileşik	220

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

ΔG_B	Bağlanma Enerjisi
μM	Mikromolar
Å	Angstrom
cal	Kalori
IC ₅₀	Enzim katalizli bir reaksiyonun hızını yarıya indirmek için gerekli olan inhibitör konsantrasyonu
kcal	Kilokalori
K _i	İnhibasyon Sabiti
mol	Molekül

Kısaltmalar

DSÖ/ WHO	Dünya Sağlık Örgütü
3CL ^{pro}	3-Kimotripsin Benzeri Proteaz
M ^{pro}	Ana Proteaz
PL ^{pro}	Papain Benzeri Proteaz
SARS-CoV	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Korona Virüsü
SARS-CoV 2	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Korona Virüsü 2
Covid-2019, Covid-19	
CoV	Koronavirüs
MERS-CoV	Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
PHEIC	Uluslararası Öne Sahip Halk Sağlığı Acil Durumu
UTR	Çevrilmemiş Bölge
S Protein	Başak Yapısal Protein
M Protein	Zar Yapısal Protein
E Protein	Zarf Yapısal Protein
N Protein	Nükleokapsid Yapısal Protein
Nsps	Yapısal Olmayan Protein
ORF	Açık Okuma Çerçevesi
Pp1a	Viral Replikaz Poliprotein
Pp1ab	Viral Replikaz Poliprotein
DMV	Çift Membranlı Veziküller
RTC	Replikasyon-Transkripsiyon Kompleksi
RBD	Reseptör Balanma Alanı
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
ACE 2	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
CM	Kıvrımlı Membran
ER	Endoplazmik Retikulum
ERGIC	Endoplazmik-Retikulum-Golgi Ara Bölmesi
NTD	N-Terminal Alanı

N-NTD	N-Terminal RNA Bağlanma Alanı
N-CTD	C-Terminal Dimerizasyon Alanı
S-NTD	N-Terminal Galektin Benzeri Alan
FP	Füzyon Peptidi
RRAR	Furin Proteaz Bölünme Bölgesi
TM	Transmembran Bölge
CT	Sitoplazmik Kuyruk
RNP	Sarmal Ribonükleo Kapsid
PP	Polipeptit
PDB	Protein Veri Bankası
HCV	Hepatit C Virüsü
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
CRP	C-reaktif protein
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi
3D	Üç boyutlu
ADT	AutoDock Tools
ALA	Alanin
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ARG	Arginin
ASN	Asparagin
ASP	Aspartik asit
C	Karbon
CYS	Sistein
GLU	Glutamik asit
GLN	Glutamin
GLY	Glisin
GOL	Gliserol
H	Hidrojen
HIS	Histidin
ILE	İzolösin
K	Kelvin
LBB	Ligand Bağlanma Bölgesi
LEU	Lösin
LYS	Lizin
MET	Metionin
N	Azot
nAChR	Nikotinik Asetilkolin Reseptörü
O	Oksijen
PDB	Protein Veri Bankası
PHE	Fenilalanin
PRO	Prolin
R	Evrensel Gaz Sabiti
RMSD	Orjinal yapıdan sapmanın karekökü (Root Mean Square Deviation)
SER	Serin
T	Sıcaklık
THR	Treonin
TRP	Triptofan
TYR	Tirozin

HO-	Hidroksil grubu
VAL	Valin
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
X-ray	X-ışınları

1.GİRİŞ

30 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaleti,Wuhan şehrinde yeni bir virüs çıktı.Bilim insanları tarafından bu yeni olan virüste yapılan araştırmalar sonucu, soyları'nın ~% 80 sekans özdeşliği paylaşarak Sars Cov virüsüne benzer şekilde olduğu [1] ve sekans çeşitliliğine rağmen ortaya çıktıkları belirlendi.12 şubat tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bu virüse şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs'ü 2 (Sars-CoV-2) ve buna neden olan hastalığa ise 2019 Koronavirüs Hastalığı (Covid-2019, Covid-19) adı verildi. Sars-Cov-2 7 kıtada 150'den fazla ülkeye hızla yayıldı [2]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre şu anda dünya çapında can kabı 3 milyon'u geti. Ülkemizde ise bu durum 101.492 can kaybı ve 1.042.722 vaka ile halen devam etmektedir.

Koronavirüsler, yüzeylelerinde sahip oldukları uzantılar ve içlerinde barındıkları genetik materyal (genom) 'leri ile büyük bir genom boyutunda sahip [3], tek sarmallı, pozitif duyarlı, zarflı [4], [5] RNA virüsleridir. Koronavirüsler 4 türden oluşur. Bunlar, **Alfa koronavirus**, **Beta koronavirus**, **Gama koronavirus** ve **Delta koronavirus**'lerdir. Sars CoV 2 beta-korona virüs türüne aittir [6], [7], [8].

Genelde beta koronavirüsler, genomun transkripsiyonu üzerine ~ 800kDa'lık bir polipeptit üretir. Bu polipeptit'in çeşitli proteinleri üretebilmesi için proteolitik olarak bölünmesi gerekir. Proteolitik bölünme işlemine papain benzeri proteaz (PL^{pro}) ve 3-kimotripsin benzeri proteaz (3CL^{pro}) aracılık eder. **3CL^{pro}** poliprotein'i 11 farklı yerden keserek böler [9]. Eğer 3CL^{pro} enziminin aktivitesi engellenir ise viral replikasyon bloke edilecek ve virüs işlevsiz hale gelecektir. Bu nedenle 3CL^{pro} bilim insanları tarafından **iyi bir potansiyel hedef** olarak kabul edilir [1].

Bu tez çalışmasında, çeşitli araştırmalar ve çalışmalar sonucu iyi bir potansiyel hedef olduğu kanıtlanan 3CL^{pro} için yapı-temelli ilaç tasarımı yöntemleri (docking, sanal ligand taraması) kullanılarak, in vitro ve ön klinik/klinik çalışmalar sonucu Sars CoV 2 hastalığına iyi gelen ilaçlar (Lumakaftor, Aprepitant, Konivaptan ...v.s) içindeki etken maddeleri ve çeşitli bitkiler (*Hypericum Perforatum L*, *Anacardium Occidentale*, *Camellia Sinensis...v.s*) içindeki bazı fitokimyasallar (Hiperisin, Psödohiperisin, Amentoflavon, Agathisflavon...v.s)' dan yararlanılarak 3CL^{pro} enzimi inhibitörleri olabilecek aday bileşiklerin tasarımına katkı sağlanacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Virüsler ile İlgili Genel Bilgiler ve Virüslerin Yapısı

Virüs: Yalnızca canlı organizmaları enfekte edebilen, enfekte ettikleri organizmaların mekanizmalarını yöneterek hücre bölünmesi yolu ile çoğalan, sahip oldukları organik moleküllerin kendi kendine yapısallaşması sonucu oluşan ve bu nedenle canlı sayılmayan genellikle taramalı ve geçirimli elektron mikroskobu ile görülebilen, her türlü canlı organizmaya bulaşabilen mikroskobik enfeksiyon etkenleridir.

Bir virüs yapısının hepsini bir arada tutan, eksik olmayan, tek ve tüm olan virüs partikülüne **virion** denir. Genel olarak zarf (her virüste bulunmaz), kapsomer, kapsid, ve nükleik asit (ya DNA yada RNA)'den oluşurlar [10], (Şekil 2. 1.).

Viral genom tarafından kodlanan ve **kapsomer** adı verilen alt ünite proteinlerin bir araya gelmesi ile **kapsid** oluşur.

Kapsid, virüslerin yönetici molekülünü oluşturan DNA veya RNA'yı (genom) çevreleyerek dış etkilerden koruyan, virüse şeklini veriren, virüsün hücreye tutunmasını sağlayan ve virüse antijen özelliği kazandıran yapılardır. Kapsid atomik kuvvet mikroskobu ile derinlemesine incelenebilir. Ayrıca virüsler kendilerine konak hücre zarından "zarf" adı verilen ve her virüste bulunmayan kapsidi çevreleyen lipit yapıdaki bir dış zar oluşturabilirler [10].

DNA ve RNA, virüslerin canlılık işlevleri ve biyolojik gelişmeleri için gerekli olan **genetik materyali (genomları)** taşıyan bir nükleik asittir. Bir virüs yalnızca tek tip nükleik asit barındırabilir (DNA yada RNA' dan yalnızca biri). Bu nedenden dolayı virüsler DNA veya RNA virüsü olarak sınıflandırılırlar. Bir viral genom ,nükleik asit türüne bakılmaksızın, tek veya çift sarmallı, dairesel ya da doğrusal olabilir [10].

RNA ve bazı DNA virüslerin genomu birkaç parçadan oluşabilir böyle bir genoma sahip virüslere **parçalı (segmentli) virüsler** denir. Ayrıca, RNA virüsleri, pozitif yönelimli (pozitif polariteli) ve negatif yönelimli (negatif polariteli) virüsler olarak sınıflandırılır [10].

Pozitif yönelimli viral RNA(+RNA) viral mesajcı RNA ile aynı yönelimi göstermektedir ve bu nedenle konak hücre tarafınca kolayca okunabilir. Negatif yönelimli RNA(-RNA)'da virüs genom'u viral mRNA'nın tamamlayıcısıdır ve RNA'ya bağımlı bir RNA polimeraz enzimine gereksinim duyarlar.

2. 2. Koronavirüslerin Tarihçesi

Koronavirüsler (CoV'ler)'in tarihçesi 21. yüzyılın başlarına dayanır. CoV'ler insan ölümcül pnömonisi (zatürre)'nin salgınına neden olur [11].

2002 yılında Çin'in Guangdong eyaletinin Foshan şehri'nde ilk koronavirüs belirtisi ortaya çıktı. Bu virüse **şiddetli akut solunum sendromu korona virüsü (SARS-CoV)** adı verildi. SARS-CoV, toplamda 5 kıtaya ve 37 ülkeye yayıldı [12].

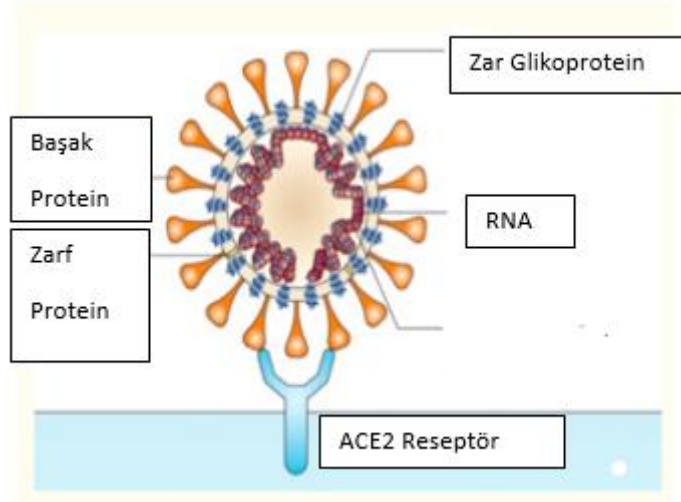
İkinci koronavirüs ise 2012 yılında Suudi Arabistan'da ortaya çıktı. Bu virüse **Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV)** adı verildi. MERS-CoV toplamda 27 ülkeye yayıldı [11].

Bilinmeyen yeni virüs'ün ilk vakası ise 30 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaleti, Wuhan şehrinde ortaya çıktı. 10 Ocak 2020 tarihinde bu yeni olan virüs'ün ilk ve tam genom dizisi piyasaya sürüldü. [2] 12 Ocak 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından bu koronavirüse "2019-nCoV" adı verildi [11]. 21 Ocak'ta 2019-nCoV ile ilgili ilk makale yayınlandı. Bu makale de 2019-nCoV'nin beta-koronavirüs grubuna ait olduğu, soylarının Sars-Cov virüslere benzer şekilde yarasa korona virüsü HKU9-1 ile aynı genomu paylaştığını ve sekans çeşitliliğine rağmen ortaya çıktığı belirtildi. 30 Ocak'ta Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2019-nCoV salgını için Uluslararası Endişe Halk Sağlığı Acil Durumunu (PHEIC) duyurdu. Daha sonra, insandan insana bulaşma doğrulandı. 31 Ocak itibarıyla, farklı laboratuvarlardan ve bölgelerden 2019-nCoV tüm genom dizisi GISAID veri tabanına sunuldu. 12 Şubat'ta Dünya Sağlık Örgütü tarafından bu virüse, **şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (Sars-CoV-2)** ve buna neden olan hastalığa ise **2019 Koronavirüs Hastalığı (Covid-2019, Covid-19)** adı verildi. SARS-CoV-2 hızla 7 kıtada 150'den fazla ülkeye yayıldı. 11 Mart'ta Dünya Sağlık Örgütü tarafından COVID-19 bir **salgın** olarak resmi kayıtlara geçti [2].

2. 3. Koronavirüslerin Genel Yapısı

Koronavirüsler, yüzeylerinde sahip oldukları uzantılar ve içlerinde barındırdıkları genetik materyal (genom) 'leri ile yaklaşık 26-32 kilobaz aralığında en büyük genom boyutuna sahip [3] pleomorfik, büyük, tek sarmallı, pozitif duyarlı, yüzeylerinde bir zarf bulunan, küre şeklinde [4] ve virüs partiküllerinin çapı 60-140 nm aralığında olan **RNA virüs**'lerdir [5], (Şekil 2. 1.).

Koronavirüslerin viral membranlarının üzerinde glikoproteinden oluşan uzantılar (sivri uçlu) bulunmaktadır. Virüs bu sivri uçlar ile taç benzeri bir görünüm alır [13], [14]. Virüs de bulunan bu uzantılar **Taç**'a benzetildiği için Latince de taç anlamına gelen "**corona**" adı bu virüslere verilmiştir [15]. Bu uzantılar virüsün enfekte olacağı konakçı (ev sahibi) hücreleri belirler ve virüs bu uzantılar ile konakçı hücrelerde bulunan almaçlara bağlanır [16].



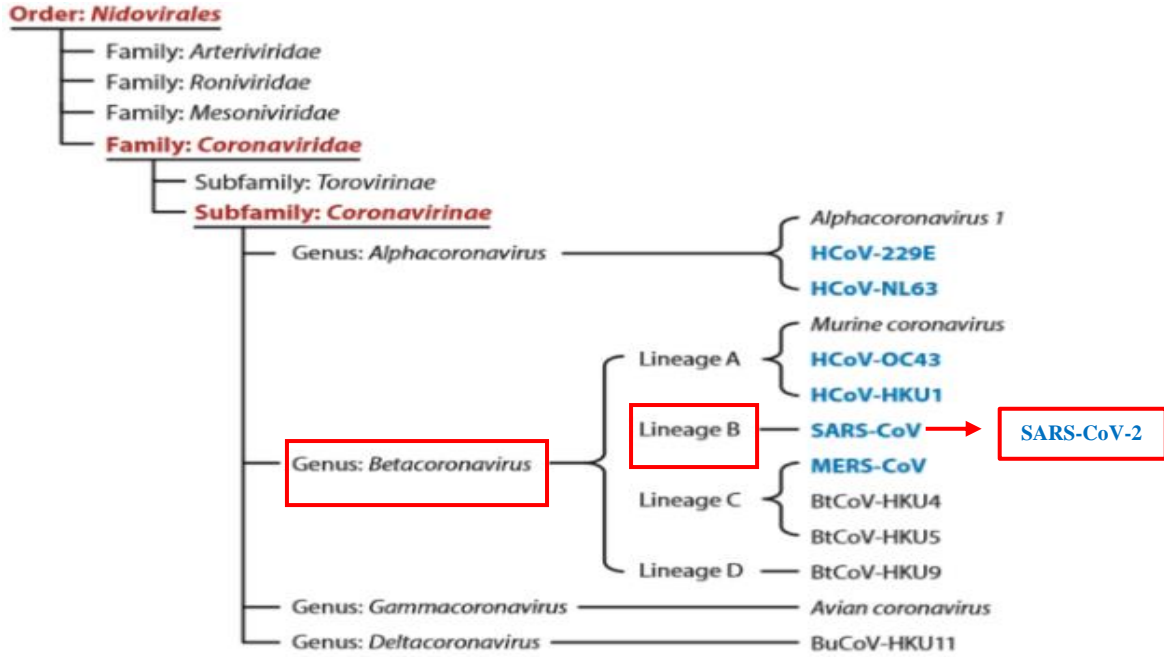
Şekil 2. 1. Koronavirüs Yapıları ve Konakçı (ev sahibi)'nin Hücre Yüzeyindeki Viral Reseptör Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE 2)'nin Gösterimi [13].

2. 4. Koronavirüslerin Sınıflandırılması

Koronavirüsler, Nidovirales, Coronaviridae ailesi ve Coronavirinae alt ailesi altında sınıflandırılan tek zarfa sahip olan pozitif duyarlı (+) RNA virüsüdür [17], [8], (Şekil 2. 2.). Coronavirinae alt ailesi, serolojik ve genomik özelliklerine göre dört ana koronavirüs türüne ayrılırlar. Bunlar, Alfa(α) koronavirus, Beta(β) koronavirus, Gama(γ) koronavirus ve Delta(δ) koronavirus'lerdir [8].

Beta koronavirüs ayrıca dört soya ayrılır. Bunlar A, B, C ve D'dir. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) **B** Beta koronavirüs soyunun alt cinsi olan Sarbecovirus olarak sınıflandırılır [6], [7], [8]. Koronavirüsler, belirli omurgalı konakçılar (ev sahibi)'in hücrelerini enfekte edebilen virüslerdir. Yüzeylerinde bulunan uzantılar (sivri uçlar)

ile karakterize edilmelerine rağmen türlerinin yaygın bulunabilirliği, geniş genetik çeşitlilikleri ve sık rekombinasyonları nedeni ile koronavirüsler mutasyona uğrayarak zaman zaman insan konakçılar (ev sahibi)'ını enfekte edebilirler [8], [18]. Şimdiye kadar keşfedilen koronavirüslerden, insan konakçılar (ev sahibi)'ını enfekte ettiği bilinen ,HCoV olarak bilinirler, ve hastalarda ,bağışıklığı baskılanmış doğasına bağlı, hafif veya ciddi solunum semptomlarına neden olduğu bilinen altı adet tür (aşağıdaki şekilde mavi ile gösterilen gösterilen) vardır [19], [8].



Şekil 2. 2. HCoV ve Diğer Koronavirüslerin Sınıflandırma Şeması [8].

HCoV-229E ve HCoV-NL63 Alfa(α) koronavirüs sınıfına, SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV ,HCoV-HKU1 ve HCoV-OC43 Beta(β) koronavirüs sınıfına aittir. Hem alfa hem de beta koronavirüsler yalnızca memelileri enfekte edebilirler. Mevcut sekans veri tabanlarında bulunan bilgilere dayanarak, tüm insan CoV' larının hayvan kökenli olduğu bilim insanları tarafından keşfedilmiştir [3]. Alfa(α) CoV ve Beta(β) CoV'nin yarasa ve kemirgenlerden, Gama(γ) CoV ve Delta(δ) CoV'nin ise kuş türlerinden kaynaklanır [20].

CoV'ların tür bariyerini geçme yetenekleri, bazı patojenik CoV'ler ile sonuçlanmıştır. HKU1, NL63, OC43 ve 229E CoV'ler insanlarda hafif belirtilere neden olurken, şiddetli akut solunum sendromu CoV (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu CoV'nin (MERS-CoV) ve

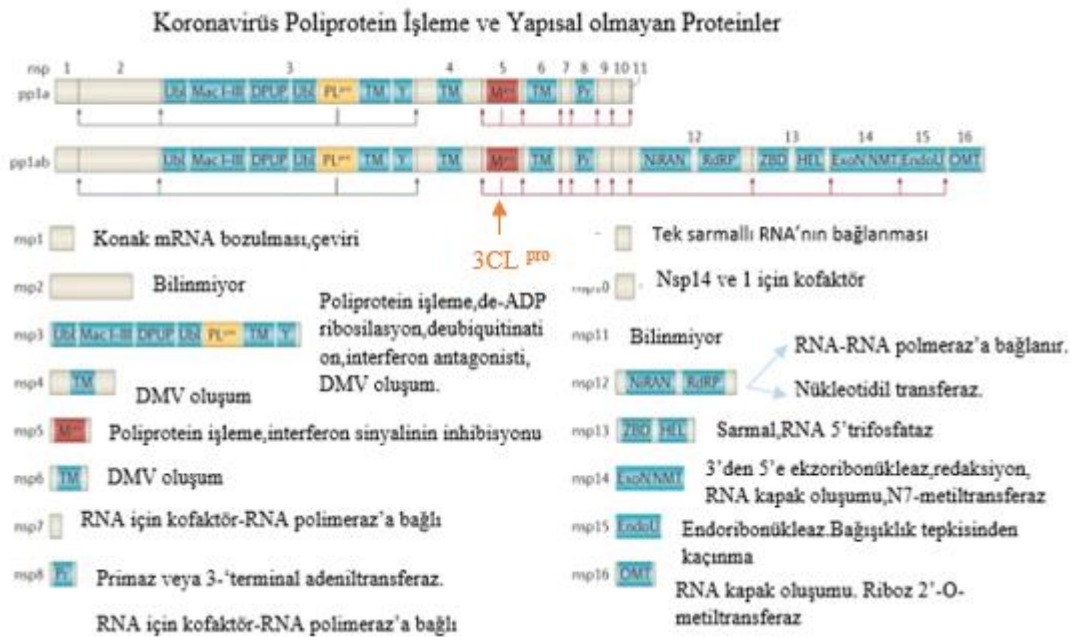
şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) 'nin ciddi hastalıklara neden olduğu bilinmektedir.

2. 5. Sars cov 2'nin Genel Özellikleri ve Genom Organizasyonu

Sars Cov 2, 9860 amino asidi kodlayan, 29.903(~30.000)nükleotit içeren, segmentsiz [21], zarflı, pozitif (+) duyarlı, tek sarmallı, yüzeylerinde bulunan uzantılar ve içlerinde barındırdıkları genetik materyal (genom) 'leri ile 28 kilobaz (~30) genom boyutuna sahip, B beta koronavirüs cinsine ait, SARS-CoV ile ~% 80 sekans özdeşliği paylaşan RNA virüsleridir [1].

SARS-CoV-2 genomu, 5 ' çevrilmemiş bölge (UTR), yapısal proteinler (başak (S), zar (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N)), yapısal olmayan proteinler (nsp1-16), çeşitli yardımcı proteinler ve bir 3 ' UTR içeren bölümlenmemiş RNA'dan oluşur [22].

SARS-CoV-2'nin viral genomu, yeni viryonların üretilebilmesi için gerekli olan yapısal proteinleri ve replikasyon / transkripsiyon için gerekli olan 16 tane (nsp1-16) yapısal olmayan proteini (Nsp) kodlar [1], [22], (Şekil 2. 3.).

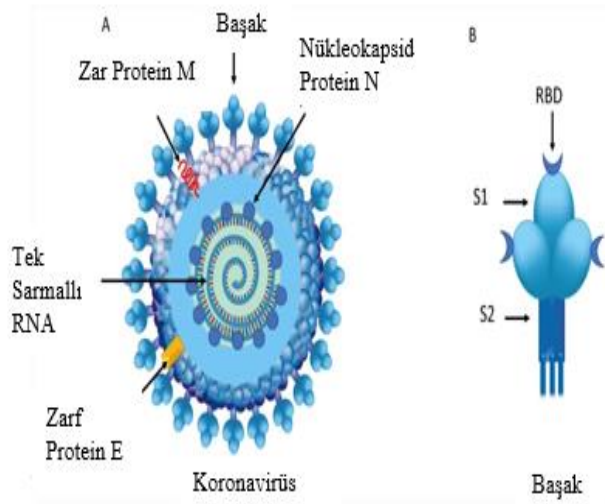


Şekil 2. 3. Koronavirüs Poliprotein İşlemesi ve Yapısal Olmayan Proteinlerin (nsp) Alanları [20].

SARS-CoV-2'nin genomik RNA (gRNA)'sı, 14 adet açık okuma çerçevesine (ORF'ler) sahiptir. (-1) ribozomal çerçeve kaydırma mekanizması ile iki ana ORF [21], (ORF1a ve ORF1b açık okuma çevresi) iki adet viral replikaz poliproteinler (pp1a ve pp1ab)'ine çevrilir. Bu poliproteinler toplam genomun üçte ikisini oluşturur [1], [23], [24]. Bu poliproteinlerde, 2 adet önemli viral proteazlar (papain benzeri protez ve 3 kimotripsin benzeri proteaz) tarafından yapısal olmayan proteinleri (Nsps),(Nsps1-16) oluşturmak için işlenir [1], [25].Papain benzeri proteaz nsps1, nsps2, nsps3 ve nsps4 'ün amino terminalini pp1a ve pp1ab poliproteinlerinden proteolitik olarak serbest bırakır. 3 kimotripsin benzeri proteaz ise nsps5, nsps6, nsps7, nsps8, nsps9, nsps10, nsps11, nsps12, nsps13, nsps14, nsps15, nsps16 ve nsps4'ün karboksi ucunu pp1a ve pp1ab poliproteinlerinden proteolitik olarak serbest bırakır [20]. Bazı yapısal olmayan proteinler (Nsps'ler) birkaç konakçı faktör ile birlikte, çift membranlı veziküller (DMV) içinde bir replikasyon-transkripsiyon kompleksi (RTC) oluşturur. Bu RTCler viral genom replikasyonu [1], [25] ve Nsps'nin bir kısmı, çift membranlı veziküllerin (DMV) içinde birkaç konakçı (ev sahibi) etkenler ile birlikte, viral genom replikasyonu ve transkripsiyonu için merkez olan , bir replikasyon-transkripsiyon kompleksini (RTC) oluşturur [1], [24], [26].

Genomun üçte biri ise, 4 adet ana yapısal proteini kodlayan üst üste binen ORF'ler (başak (S), Membran (M), Zarf (E) ve Nükleokapsid (N)) ve bazı yardımcı proteinler (ORF3a, ORF7a, ORF7b, ORF8)'den oluşur [1].

Pozitif duyarlı ve tek sarmallı yapıya sahip olan RNA genomu (+ ssRNA), nükleokapsid (N) tarafından kapsüllenir. Membran (M) ve zarf (E), (Şekil 2. 4.) montaj işlemi sırasında viral partiküle dahil edilmesini sağlar.Başak (S) trimerler, konakçı(ev sahibi)'dan türetilen viral zarftan çıkıntı yaparak hücrel giriş reseptörleri için spesiflik sağlarlar [20].



A) Membran (M), zarf (E) ve sivri uç (S) yapısal proteinleri, ribonükleoprotein çekirdeğini, yani tek sarmallı RNA'yı çevreleyen bir iskele görevi gören nükleokapsid proteini (N) içeren viral zarfa tutturulur.

B) Yüzey sivri uç, reseptör balanma alanını (RBD) barındıran S1 alt biriminden ve sivri uçları viral zarfa tutturarak ve proteaz aktivasyonunu takiben konakçı hücre füzyonunu sağlayan S2 alt biriminden oluşur.

Şekil 2. 4. Koronavirüs Yapıları [38].

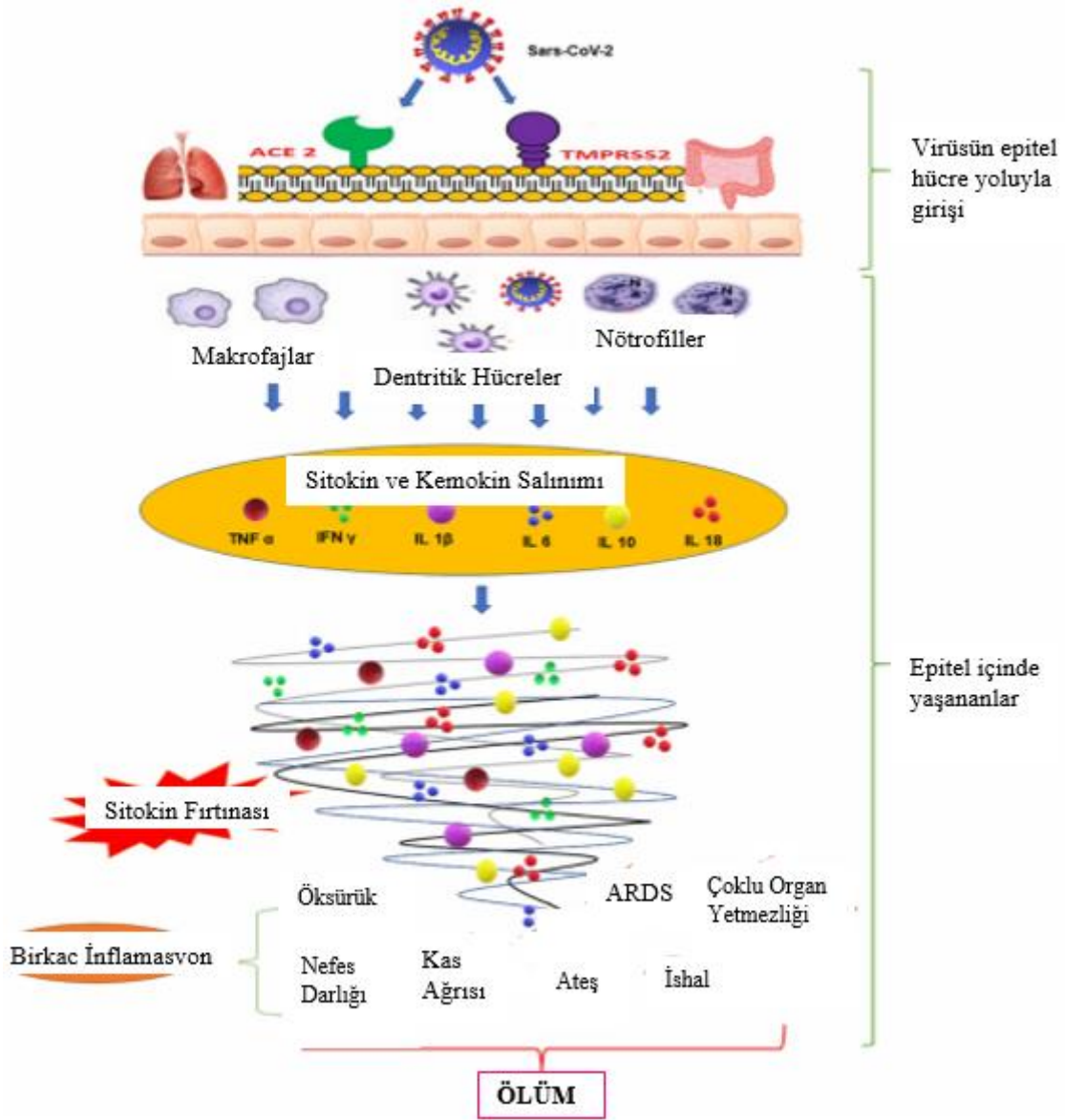
2. 6. Sars cov 2 Hastalığı'nın Patogenezi

İnsan vücudunu istila eden SARS CoV 2 virüsünün çoğalması ile doğuştan kazandığımız viral enfeksiyonla savaşan bağışıklık hücreleri (beyaz kan hücreleri...vb) ve adaptif bağışıklık hücreleri (T hücreleri...vb)'ni içeren çok sayıdaki enflamatuvar(iltihap) hücre infiltrasyonu oluşur [27], [28], [29].

Kemik iliğinde üretilerek kan dolaşımına giren, doğuştan kazandığımız, içerdiği enzimler sayesinde bir çok bakteri ve mantarla savaşan bağışıklık hücresi olan nötrofiller (kan hücrelerinin bir türü) akciğere zarar veren hücrelerdir [30], [29]. Ayrıca bir adaptif bağışıklık hücresi olan ve virüsleri öldüren sitotoksik CD8+T hücreleri de akciğerlerde hasara katkıda bulunur [31], [29]. Bu da sistemik inflamatuvar yanıtının ilerlemesini hızlandırır ve TNF α , IL1, IL6, IL10... vb. gibi sitokinlerde artışa sebebiyet verir. Bu olaya sitokin fırtınası adı verilir [29]. Sitokin fırtınası, viral enfeksiyon tarafınca tetiklenebilen ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) dahil ciddi komplikasyonlara sebep olan patolojik bir bağışıklık reaksiyondur [62].

Akciğerde bulunan alveollerdeki Tip1 ve Tip2 hücrelerinde bu yukarıda belirtilen sitokinlerin artması ile inflamasyon(iltihap) ve apoptoz meydana gelir. İnflamasyon(iltihap) ve apoptoz alveollerde oksijen taşıma fonksiyonlarını kesintiye uğratarak akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve hücre ölümlerine sebep olur [32], [29].

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı Doç. Dr. Ümit Savaşçı'ya göre "Covid-19 hastalarının ilk haftasında virüs hastalar üzerinde çok belirti vermeyebilir veya hasta halsizlik, öksürük, koku ve tat kaybı...vb (Şekil 2. 5.) gibi hafif semptomlara sahipken özellikle ikinci hafta da yani sitokin fırtınası döneminde hastada yüksek ateşler başlar, çok ciddi bir şekilde küçük organlar ve damarlara pıhtılar atar ve klinik durumu gerektiren bir ağırlaşma olur. Genelde ikinci hafta da sitokinler damarlara ve tüm organ yapılarına hasar verdiği zaman hastalar çok ciddi hastalıklar ile karşı karşıya kalarak yoğun bakıma yatmak zoruna kalırlar hatta ölüm tablosu karşımıza çıkabilir " demiştir.



Şekil 2. 5. Sars Cov 2'nin Patogenezi [29].

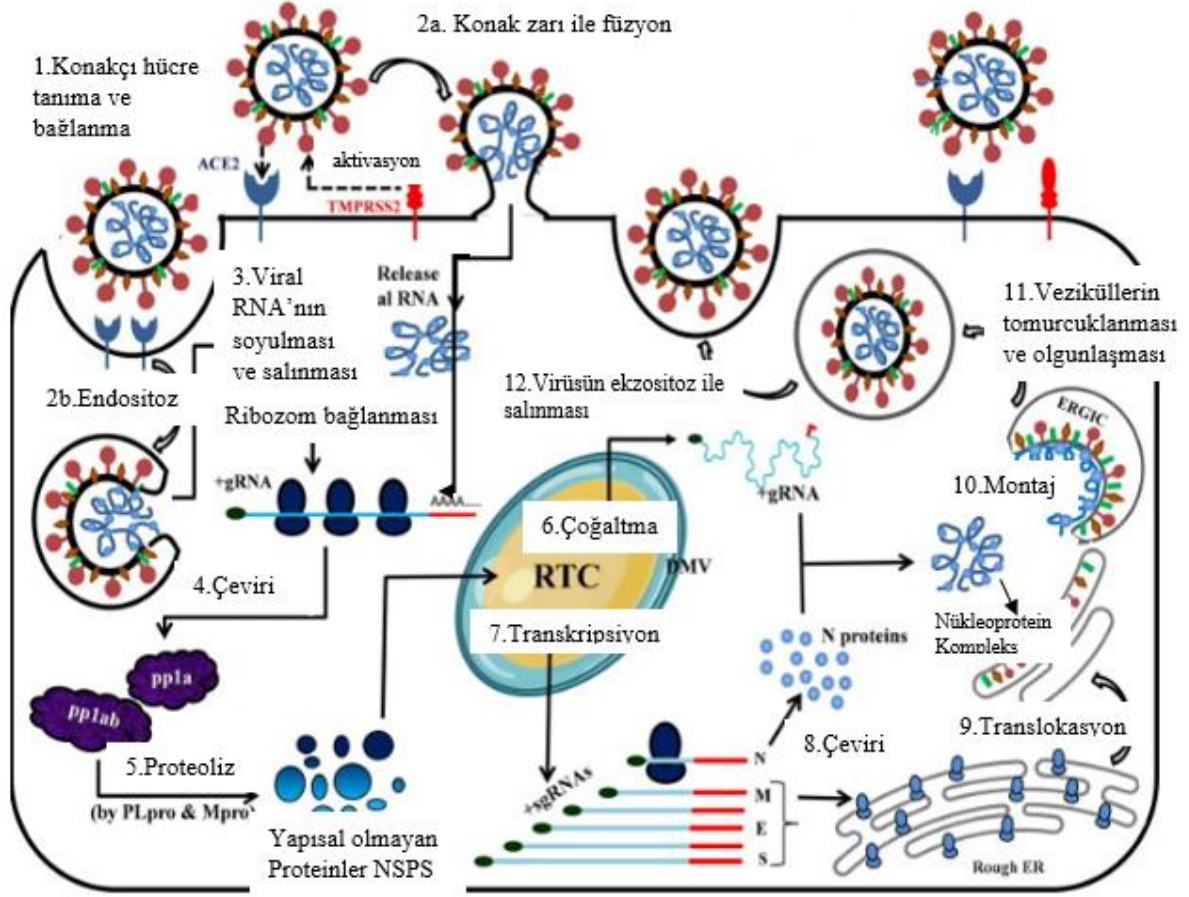
2. 7. Sars Cov 2 Yaşam Döngüsü

Koronavirüs partikülleri, hücresel bağlanma faktörleri, spesifik S etkileşimleri ve konakçı faktörler ile (hücre yüzeyi serin proteaz TMPRSS2) hücre reseptörlerine (anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)) bağlanır (Şekil 2. 6.). Görevi S proteinini parçalamak olan TMPRSS2 enzimi, S proteinini parçalayarak virüs ve konak hücre zarının birleşimine izin verir, hücresel veya endozomal membranda viral alım ve füzyonu teşvik eder. Virüsün konak hücreye girişinin hemen ardından gelen genomik RNA'nın salımı ve kaplamasının açılması ile iki adet büyük açık okuma çerçevesinin (ORF1a ve ORF1b'nin) çevirisi gerçekleşerek 2 adet

poliprotein oluşur. Bu poliproteinler (pp1a ve pp1ab), viral replikasyon ve transkripsiyon kompleksini oluşturan tek tek yapısal olmayan proteinler ile (nsps) birlikte çeviri ve çeviri sonrası olarak işlenir. Virüsler konakçının immün sisteminden kaçınmak ve hücre içi yaşamını sürdürmek [33] için nsps ekspresyonu ile uyumlu olarak karakteristik perinükleer çift membranlı veziküller (DMV'ler), kıvrımlı membranlar (CM'ler) ve küçük açık çift membranlı küreler (DMS'ler)'den oluşan viral replikasyon organellerinin biyogenezi, viral genomik RNA replikasyonu ve karakteristik yuvalanmış koronavirüs mRNA'ları setini içeren subgenomik mRNA'ların (sg mRNA'lar) transkripsiyonu için koruyucu bir mikro-ortam oluşturur [20].

Çevrilen yapısal proteinler, ER-Golgi ara bölmesinden (ERGIC) geçerek endoplazmik retikulum (ER) membranlarına yerleşir ve burada N-kapsülendir, yeni üretilen genomik RNA ile etkileşim, salgı veziküler bölmelerin lümenine tomurcuklanma ile sonuçlanır. Son olarak viryonlar, enfekte olmuş hücreden ekzositoz yoluyla salgılanarak yeni virüsün oluşumu tamamlanır [20].

Zincirleme bir genişleme ile oluşan virüsün yeni kopyaları, konakçı çevreye yayılarak vücuttaki diğer hücre ve organları enfekte eder. Hücre birçok viral partikül tarafından istila edildiğinde ve viral yük yüksek olduğunda tüm protein sentez aparatı, hücre ölümüne kadar giden bir viral replikasyona adanır. Son aşama ise "apoptoz" mekanizmasıyla (ölüm yavaş ve kontrollü ise) veya çeşitli hücre zarlarının parçalanmasına (lizozomlar da dahil), tamamen kaybolmasına neden olacak "enerjik-metabolik kaos" ile gerçekleşebilir. Burada Otoimmün fenomenler, enfekte olmuş hücreye T lenfositler ve antikorlar tarafından yapılan saldırıda da rol oynar. Sonunda birçok hücrenin öldüğü dokuda (her şeyden önce akciğerde) hem sistemik olarak (lenf, kan, bağışıklık sistemi, pıhtılaşma, böbrek, karaciğer) hem de klinik olarak (özellikle komorbiditeleri olan hastalarda) çok ciddi olabilen ve Aşırı ve "kısır" iltihaplanma, sitokin ağının bozuk aktivasyonu, pıhtılaşma bozuklukları, hatta immün reaksiyonun paradoksal fazlalığı (otoimmünite, sitotoksik lenfositler) ile sonuçlanan enflamatuvar reaksiyon gelişir [21].



Şekil 2. 6. SARS-CoV-2'nin Konak Hücre İçindeki Enfeksiyon Döngüsü.

Konak Hücrenin Tanınmasından Yeni Virion'un Oluşarak Serbest Bırakılmasına Kadar Olan Olayların Sıralaması [1].

2.8. Yapısal Proteinlerin Genel Özellikleri

2.8.1. Başak Proteini (S)

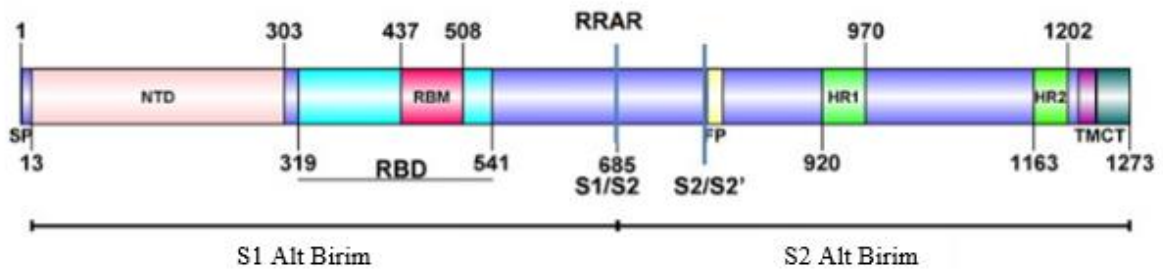
Virüsün yüzeyinden uzantı yapan homo-trimerik başak (sivri) glikoprotein (S proteini), virüsün konakçı (ev sahibi) hücreye ilk bağlandığı noktadır. Konakçı (ev sahibi) hücrelere giriş için konakçı'nın ACE2 reseptörüne (ince ve kalın bağırsaklar, Onikiparmak bağırsağı, Tiroid, Pankreas, Rektum, Yumurtalıklar Özofagus / Yemek borusu, Böbrekler, Testisler, Safra yolları ve safra kesesi, Kalp kası, Karaciğer, Akciğer...vb de bulunurlar) bağlanır. SARS-CoV-2 S proteini, SARS-CoV S proteini ile ~% 77 sekans özdeşliğine sahiptir [41], [34], [1].

1273 amino asit uzunluğunda olan S proteini S1 ve S2 olmak üzere 2 ana alt birimden meydana gelir. Uzak (distal) S1 alt birimi reseptör tanıma ve bağlanmadan sorumlu iken S2 alt birimi, zara sabitlenmiş viral ve konak hücre zarlarının füzyonuna aracılık eder [42], [1].

S1 alt birimi 2 yapısal alana sahiptir. Bunlar Reseptör bağlanma alanı (RBD), (kalıntılar 319-541) ve N-terminal galektin benzeri alanı (S-NTD)'dir. S2 alt birimi ise hidrofobik olan füzyon peptidi (FP), iki adet heptad tekrarı (HR1, HR2) ve transmembran bölgesi [43] olmak üzere 4 korunmuş yapısal alana sahiptir [44], [1]. Ayrıca S2 alt birimi, yapısal olarak ön füzyon ve sonradan füzyon olmak üzere 2 farklı konformasyona sahiptir [35], [36], [1].

S2 alt birimi Ön füzyon durumunda, HR1 bölgesi dört sarmal oluşturur, HR2 bölgesi düzensizdir ve FP kısa bir sarmal ve içinde gömülü hidrofobik aminoasitler ile bir halka oluşturur. [123], [129] S1 alt birimi reseptöre bağlandığında, S2 alt biriminde, füzyon sonrası konformasyona yol açan moleküler olgunlaşmaya başlar. Öncelikle, S1 ve S2 alt birimleri, konakçı proteazların (serin proteaz-TMPRSS2 ve sistein proteazlar-katepsin B/L) proteolitik etkisi ile ayrışır. Daha sonra trimerik S2'nin üç çift HR1/HR2 altı sarmal demetin sarmal-sarmal yapısını oluşturur [1].

Konak hücrede S1 ve S2 alt birimleri viryon oluşumu sırasında bölünürler fakat kovalent olmayan etkileşimler yardımı ile birbirleri ile etkileşim halinde kalırlar. SARS Cov 2 S protein sekansı, S1 alt birimi ile S2 alt birimi sınırında ek bir furin proteaz bölünme bölgesi oluşturan dört kalıntının (RRAR) eklenmesine sahiptir. Furin proteaz bölgesinin silinmesi konakçı hücre ile füzyonu engellemez [42], [1]. S1 alt birimi reseptöre bağlandığında S2 alt biriminde füzyon sonrası konformasyona moleküller olgunlaşır [45], [46], [47], [1], (Şekil 2. 7.).



Şekil 2. 7. S Protein'in S1 ve S2 Olmak Üzere 2 Ana Alt Biriminin Şematik Gösterimi

N-Terminal Alanı (NTD), Reseptör Bağlama Alanı (RBD), Reseptör Bağlama Motifi (RBM), Transmembran Bölge (TM) ve Sitoplazmik Kuyruk (CT), Füzyon Peptidi (FP), Heptad Tekrarı 1/2 (HR1 / HR2), Furin Proteaz Bölgesi (RRAR) ve İki Farklı Proteaz Bölgesi (S1 / S2 ve S2 / S2 ') [1].

2. 8. 2. Nükleokapsid Protein (N)

Nükleokapsid (N) proteini, viral RNA'yı sarmal ribonükleokapsid (RNP) içine paketleyen proteindir. Aynı zamanda viryonların birleşmesi esnasında diğer yapısal proteinler ile etkileşime girer ve genom kapsüllemesine yol açar [37], [39], [40], [1]. N Protein yüksek düzeyde korunmuş 2 alandan oluşur bunlar N-terminal RNA bağlanma alanı (N-NTD;46-174) ve C-terminal dimerizasyon alanı (N-CTD;247-364) dır [48], [49], [1].

2. 8. 3. Membran (M) ve Zarf (E) Proteinleri

Koronavirüsler ER-Golgi ara bölmesi (ERGIC)'nin lümenlerinde toplanır, tomurcuklanır ve ekzositozla salınırlar [50], [1]. M ve E proteinleri, virion düzeneğinin düzenlenmesinde önemli role sahiptirler. Yapısal proteinlerden S, M ve E trafik sinyal dizilerine sahiptir ve endoplazmik retikulum (ER)'da birikirler. Bu proteinlerin ve ribonükleoprotein kompleksinin verimli bir şekilde görevlerini yapması, yeni viryon partiküllerinin olgunlaşması ve tomurcuklanması için temeldir [51], [1]. Yapılan araştırmalara göre her iki protein (M ve E proteini)'in, Sars Cov 2 ve SARS-CoV homologları karşılaştırıldığında %90'dan fazla sekans özdeşliği paylaştıkları bulunmuştur [52], [1].

2. 9. Yapısal Olmayan Protein

2. 9. 1. 3CL^{pro} Enziminin Yapısı ve İşlevi

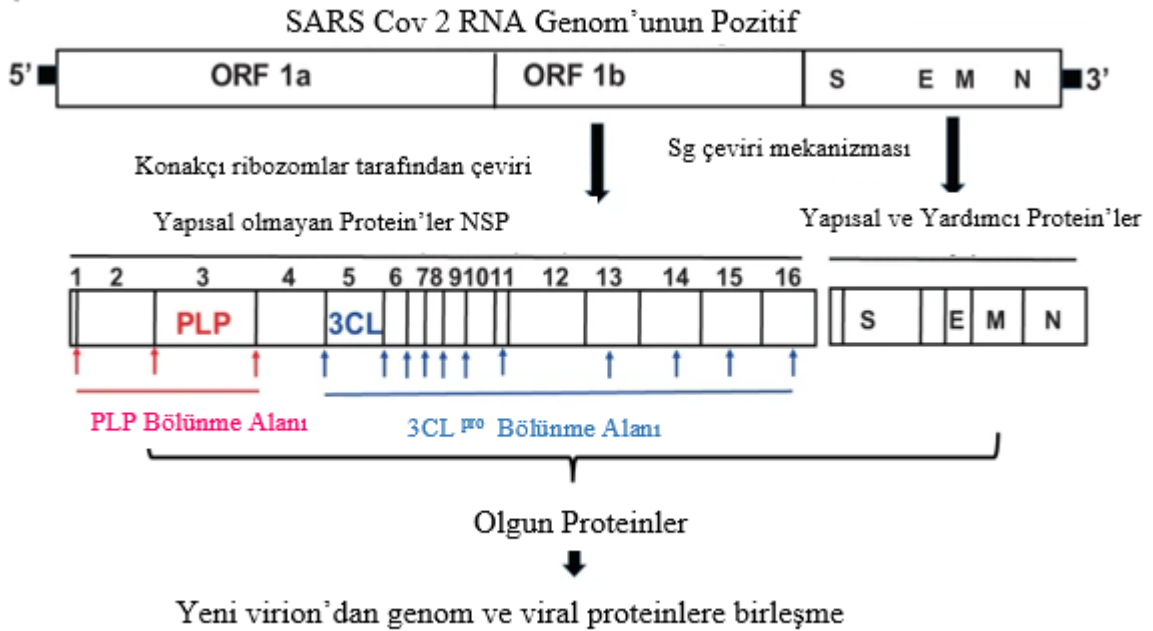
3C benzeri proteaz (3CL^{pro}) (*Picornaviridae*'nin 3C proteazlarının adını taşıyan), 33 kDa'lık bir sistein proteazdır. Ana proteaz (M^{pro}) veya Nsp5 olarak da adlandırılır [1].

Daha önce yukarıda da belirtildiği üzere virüsün yaşam döngüsü, virüsün S proteininin, konakçı hücrelerdeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanmasıyla başlar. Bağlanmanın hemen ardından, virüsün viral zarfının konakçı hücre membranı ile füzyonu gerçekleşir. Viral genom konakçının sitoplazmasına salınır. Viral genom (+ ssRNA), konakçı ribozomlarını ele geçirir ve burada **büyük polipeptit (PP)** (~800kDa) zincirine çevrilir. Yeni oluşan polipeptit zinciri, viral replikasyon için gerekli olan yapısal olmayan proteinleri

(NSP'ler) oluşturmak için viral genom tarafından kodlanan, papain benzeri proteazlar (PL^{pro}) ve 3-kimotripsin benzeri proteaz ($3CL^{pro}$) tarafından oto-proteolitik olarak parçalanır. PL^{pro} ve $3CL^{pro}$, polipeptit zincirini toplamda 16 farklı bölgeye (NSP'ye) ayırır [53], (Şekil 2. 8.). Bu nedenle virüs replikasyonu ve olgunlaşması için 16 nsp's'nin $3CL^{pro}$ ve PL^{pro} tarafından proteolitik olarak parçalanması gereklidir [21].

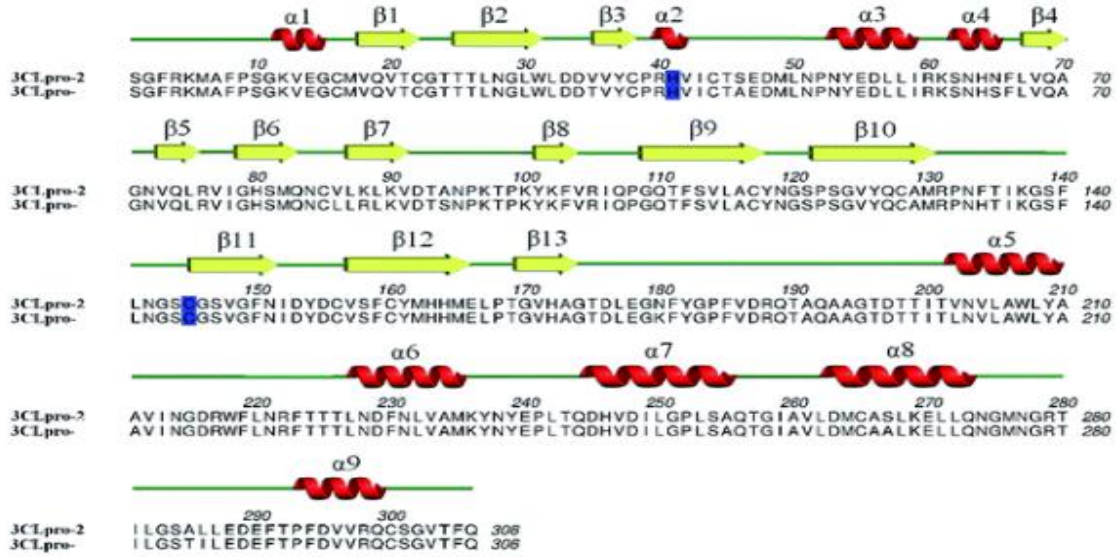
$3CL^{pro}$ burada çok önemli bir göreve sahiptir. $3CL^{pro}$ viral poliprotein olan pp1a ve pp1ab'yi, bölünme sekansları LQ ↓ (S / A / G) ile 11 farklı bölgede (nsp4'ten nsp16'ya) böler.(16 NSP'den 11 NSP) ve 12 tane fonksiyonel protein üretir [54], [55], [1].

$3CL^{pro}$ 'nun aktivitesinin engellenmesi viral replikasyonu bloke ederek virüsü işlevsiz bırakacağı için bu enzim ilaç tasarımında çekici bir hedeftir [1].



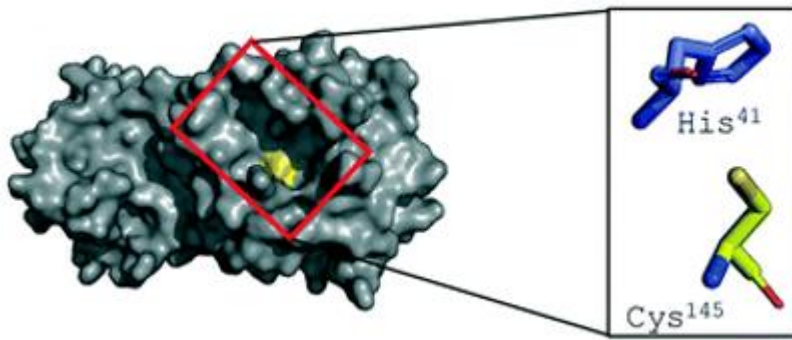
Şekil 2. 8. SARS-CoV-2 Genom Düzenlemesinin ve Proteaz Bölünme Alanları [53].

SARS-CoV-2 ana proteazı ($3CL^{pro}$), SARS-CoV ana proteaz ($3CL^{pro}$) ile % 96 oranında dizi benzerliğine sahiptir [1], (Şekil 2. 9.). SARS-CoV-2 M^{pro} 'nun kristal yapısı, diğer CoV M^{pro} 'lara benzer şekilde ~ C2 simetrisine sahip aktif bir homodimer olarak işlev görür ve dimerizasyon sabitine (tahmini) sahiptir [56], [57], [1].



Şekil 2. 9. SARS-CoV-2 Ana Proteazı (M^{pro}), SARS-CoV Ana Proteaz (M^{pro})’ın Dizi Hizalaması, Lacivert ile Gösterilen Aminoasitler; Katalitik Sistein (CYS 145) ve Katalitik Histidin (HIS 41)’dir [58].

Genellikle SARS-CoV-2 3CL^{pro}’nun kristal yapısı, karakteristik ve korunmuş olan kimotripsin benzeri katalitik sistein (CYS 145) ve histidin (HIS 41) ‘e sahiptir (Şekil 2. 10.). Her bir monomer üç adet yapısal alandan oluşur [60]. Bunlar dokuz α-helis ve 13 β-şerit içerir: Alan I, Alan II ve Alan III [58]. I (konum 8–101), II (pozisyon 102–184) ve III (pozisyon 201–303)’dir [60].



Şekil 2. 10. SARS-CoV-2 3CL^{pro}’nun Kristal Yapısı ve Aktif Bölge Görüntüsü, Aktif Bölge (kırmızı kutu), Katalitik Cys145 (sarı) ve His 41 (mavi), Protein (gri) Görüntüsü [59].

Bu, dimerizasyon için gerekli olan N-terminal kalıntılarını yönlendirerek uzun bir döngü (pozisyon 185-200) ile üçüncü bir C-terminal alanına bağlanmasını sağlar [60]. Alan I ve alan II, tripsin benzeri serin proteazların yapısına benzeyen bir antiparalel β -yaprak (alfa sarmaldan sonra en sık görülen biçim) içerir. Alan III ise, Alan II'ye uzun bir döngü (185–200 kalıntısı) ile bağlanan küresel kümede düzenlenen beş α -helisten ($\alpha 5$ – $\alpha 9$) oluşur [58]. İki monomerin sarmal alanları, N-terminal kalıntıları ve monomerlerin anahtar kalıntılarının bir uçtan diğer uca tek tek Hidrojen bağı etkileşimleri ile bir dimer oluşturur. Katalitik aktiviteye, bir monomerin N-terminal SER1'i ile diğer monomerin GLU166'sı arasındaki tuz köprüsü katkıda bulunur [60]. 3CL^{pro} 'nun ana substrat bağlama bölgesi, Etki Alanları I ve II arasındaki bir yarık tarafından oluşturulur [58].

Şu anda, protein veri bankasında (PDB) (www.rcsb.org) SARS-CoV-2 3CL^{pro} 'ya ait 110'dan fazla çözülmüş X-ray yapısı bulunmaktadır. Sars Cov 2 3CL^{pro} 'nun üç boyutlu (3D) yapılarının var oluşu pandemi döneminde anti-Sars Cov 2 ilacı tasarımına büyük ölçüde yardımcı oldu ve olmayada devam etmektedir [60].

2. 9. 1. 1. Boceprevir ile Kompleks Oluşturan SARS Cov 2 Ana Proteaz'ın Kristal Yapısı:7C6S

Bu tez kapsamında 7C6S Pdb Kod'a sahip olan SARS-CoV 2 ana proteaz (M^{pro}) protein ile çalışılmıştır.7C6S Pdb Kod'a ait olan bilgiler Protein veri bankasından alınarak aşağıda bulunan tablo oluşturulmuştur (Çizelge 2. 1.).

Doking metodunun validasyonu için Sars Cov 2 hastalığının tedavisi kapsamında incelenen 3CL^{pro} komplekslerinden oluşan ve Protein Databank da bulunan 115 adet 3 CL Pro X-Ray içinden 3CL^{pro}'yu inhibe ettiği düşünülen ligandlar ve çeşitli ilaç molekülleriyle kompleks yapmış yapılar arasından en iyi çözünürlüğe sahip olan 2.5Å ve altı değerler uygun kabul edilir. En iyi çözünürlüğe sahip olan Protein Data Bank'tan alınan 11 adet Sars Cov 2, 3CL^{pro} X-Ray yapısından bir veri seti hazırlanmıştır.

Çalışmanın amacı doking programı olan AutoDock Vina'nın doğruluğunu test etmektir. Bu amaçla 11 adet Sars Cov 2 3CL^{pro} inhibitörü, kendi hedef molekül bağlanma bölgelerine doking yapılmıştır. Doking metodunun doğruluğunu belirlemek amacıyla hesaplanan ve deneysel ligand konformerleri arasındaki RMSD (ligand molekülün X-ray yapısında belirlenen konformasyonundan kök ortalama kare sapması) değerleri karşılaştırılmıştır (Çizelge 4. 1).

Elde edilen doking sonuçları RMSD değeri 2 Å'den küçük olanlar doğru olarak nitelendirilmiştir. X-ray verileri ile karşılaştırıldığında çıkan sonucun **1.978 RMSD** değeri (2.0 Å'dan küçük)'yle **en iyi ve tekrarlanabilir** sonucu veren 7C6S (Boceprevir ile kompleks oluşturan SARS Cov 2 Ana Proteaz'ın kristal Yapısı) kodlu protein yapısıdır. AutoDock Vina programının 7C6S PDB kodlu protein yapısı için uygun olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 2. 1. 7C6S Pdb Kod'a Ait Olan Protein Veri Bankasından Alınan Bilgiler

Pdb Kodu	Ligand	Çözünürlük R(Å)	Zincir	Tür	Mutasyon	Yıl
7C6S	U5G (Boceprevir) (bağlı form)	1.60 Å	A:306	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2	Hayır	02/09/2020

Boceprevir, 2011 yılında FDA tarafından Hepatit C Virüsü (HCV) enfeksiyonu tedavisinde onaylanan bir serin proteaz inhibitörüdür. Enzimatik bir reaksiyonda boceprevir'in ketoamid grubunun, hidroksil grubu nükleofilik gruplar olarak işlev gören HCV NS3/4A proteazının Ser 139'una geri dönüşümlü (tersinir) olarak kovalent bağlanır [61].

3-kimotripsin benzeri proteaz (3CL^{pro}), sistein proteaz ailesine aittir ve sistein proteaz inhibitörlerinin büyük çoğunluğu ise, nükleofilik sülfhidrilin inhibitörün bir elektrofilik (örneğin a-ketoamid) ile geri dönüşümlü (tersinir) bir bağ oluşturduğu kovalent bir mekanizma ile işlev görür [59].

Bu tür kovalent bağ ile bağlanmış inhibitörlerin, artan bir ligand verimlilikleri, doğal ligandlar ile rekabetin üstesinden gelme yetenekleri ve sürekli etki sürelerinden dolayı daha az tekrarlayan dozlamaya ihtiyaç duymaları gibi çeşitli avantajları vardır [59].

2. 9. 1. 1. 1. Boceprevir'in SARS Cov 2 Main Proteaz ile Çalışma Mekanizması Prensibi

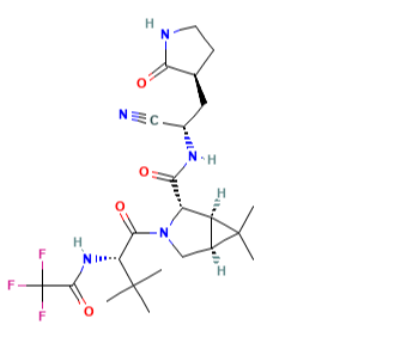
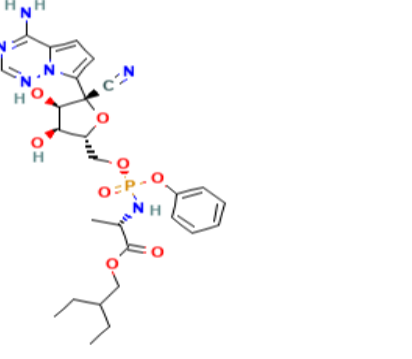
SARS Cov 2 ana proteaz'da bulunan nükleofilik Cys 145'in S γ atomu, Boceprevir'in keto karbonu (tipik bir Michael ilavesi) ile kovalent (C-S) bağlanır. Glu 166 aminoasit'i Boceprevir ile hidrojen bağı etkileşimi oluştururken His 41, Gly 143 ve His 164 aminoasitleri Boceprevir'in amid omurgası ile hidrojen bağı etkileşimi oluşturur [61].

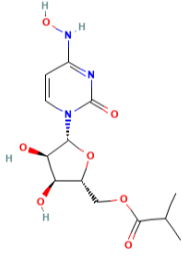
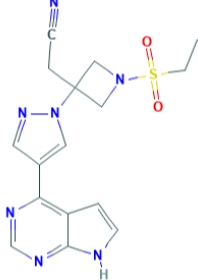
2. 9. 1. 1. 2. Boceprevirin SARS Cov 2 Main Proteaz ile Anti Viral Etkisi

Boceprevir SARS-CoV-2'ye karşı canlı virüs (Vero Hücrelerde) replikasyonu üzerindeki inhibisyon değeri 15,57 μM EC_{50} ve pozitif kontrol olarak işlev gören Remdesivir'in inhibisyon değeri ise 0,58 μM EC_{50} 'dir. Ayrıca, Vero hücrelerde 200 μM 'ye kadar olan bir konsantrasyonda bariz sitotoksisite gözlemlenmemiştir [61].

2. 10. Klinik Çalışmalar ile Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) Hastalığına İyi Geldiği Belirlenen Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) Tarafından Kullanım İzni Alan Terapötik İlaçlar

Çizelge 2. 2. Klinik Çalışmalar ile Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) Hastalığına İyi Geldiği Belirlenen Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) Tarafından Kullanım İzni Alan Terapötik İlaçlar Tablosu

İlaç Etken Madde Adı	PubChem Müşteri Kimliği (CID)	Yapısı	Moleküler ağırlık (g / mol)
Nirmatrelvir	155903259		499.5
Remdesivir	121304016		602.6

Molnupiravir	145996610		329.31
Barisitinib	44205240		371,4

2. 10. 1. Nirmatrelvir

Pfizer'in sponsor ve sorumlu olduğu, clinicaltrials.gov da (NCT05438602) kodu ile kayıtlı olan bağışıklığı baskılanmış semptomatik covid-19'a sahip hastanede kalmayacak ve yaklaşık 24 hafta boyunca bu çalışmaya katılacak olan 200 katılımcı ile (en az 12 yaşında) nirmatrelvir/ritonavir'in etkinliği ve güvenliğini araştırmak için aşama 2, randomize, çift kör, 3 kollu (Katılımcı, Bakıcı, Araştırmacı) ve kayıtlı olan katılımcıların, bu çalışma esnasında çalışma alanını en az 10 kez ziyaret etmeleri gerekli olan bir çalışma yürütülmüştür [68].

2. 10. 2. Remdesivir

2016 yılında Ebola Virüsüne karşı potansiyel bir tedavi olarak tanımlanan bir adenosin trifosfat analogunun bir monofosforamidat ön ilacıdır [63].

Gilead Bilimleri'nin sponsor ve sorumlu olduğu, clinicaltrials.gov da (NCT04292730) kodu ile kayıtlı olan Faz 3 Randomize klinik bir çalışmada, Orta Derecede Sars Cov 2 hastalığına sahip olan toplam 1113 hasta üzerinde Remdesivir ilacı'nın güvenlik ve antiviral aktivitesi 11. günde 7 puanlık bir sıralama ölçeği ile standart bakım tedavisine kıyasla değerlendirilmiştir. [64].

2. 10. 3. Molnupiravir

Molnupiravir, N4-hidroksisitidinin izopropilester ön ilacıdır.

Merck Sharp & Dohme Corp.’un sponsor ve sorumlu olduğu, clinicaltrials.gov da (NCT04575597) kodu ile kayıtlı olan, Hastaneye Alınmayan 1850 adet COVID-19’lu yetişkin hastalar üzerinde Molnupiravir’in etkinliği, güvenliği ve farmakokinetiği faz 2/3, randomize, plasebo kontrollü, çift-kör klinik bir çalışma ile değerlendirilmiştir [65].

2. 10. 4. Baricitinib

Romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda sıklıkla aşırı aktive olan pro-inflamatuar yol sinyallemede önemli bir rolü olan, tirozin protein kinaz ailesine ait, seçici ve geri dönüşümlü (tersinir) bir Janus kinaz 1 (JAK1) ve 2 (JAK2) inhibitörüdür. Baricitinib, Janus Kinaz 1 / 2'nin işleyişini bloke ederek aşağı akış sinyal moleküllerinin ve pro-inflamatuar mediatörlerin aktivasyonunu bozar [66].

İtalya Sağlık Bakanlığı “Ricerca Corrente” Linea 1 tarafından kısmen desteklenen bir klinik pilot çalışmaya göre orta seviyede COVID-19’a sahip olan hastalarda lopinavir-ritonavir ilacı ile kombine baricitinib ilacı’nın tedavisi değerlendirilmiştir [67].

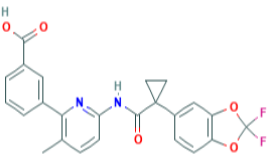
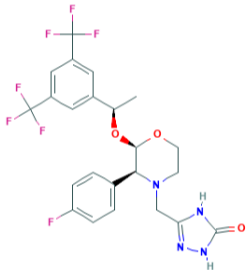
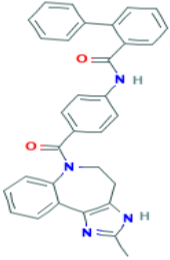
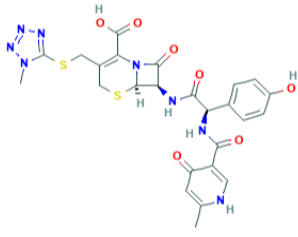
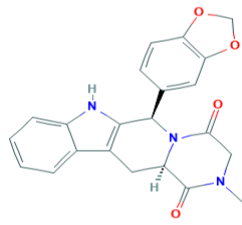
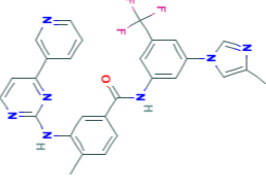
Orta dereceli COVID-19 rahatsızlığı ile hastaneye başvuran 18 yaşından büyük ardışık tüm hastalar ritonavir-lopinavir kombinesine ilave 4 mg/gün baricitinib tabletleri ile 2 hafta boyunca tedavi edildi. Standart bakım tedavisi (ağızdan 2 hafta boyunca lopinavir/ritonavir tabletleri 250 mg/gün ve hidroklorokin 400 mg/gün) [67].

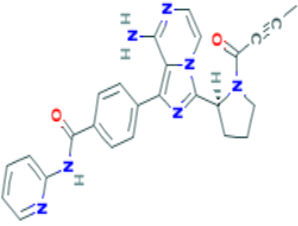
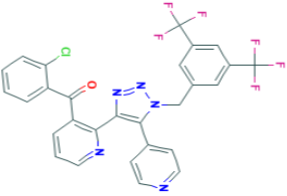
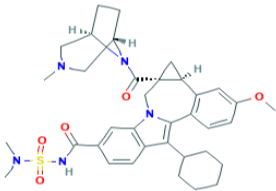
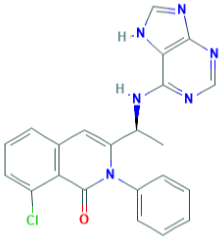
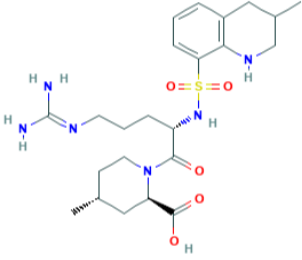
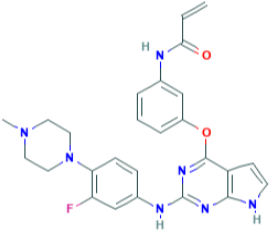
Baricitinib, hem 1. haftada hem de 2. haftada klinik, laboratuvar ve solunum fonksiyonu parametrelerini önemli ölçüde iyileştirdi, C-reaktif protein (CRP) değerleri aynı zaman dilimlerinde önemli ölçüde azaldı, hastaların hiçbiri Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) desteğine ihtiyaç duymadı ve taburcu (büyük çoğunluğu) edildi. Kontrol grubunda ise başlangıca kıyasla 2. haftada önemli bir değişiklik kaydedilemedi [67].

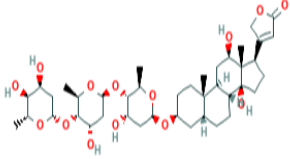
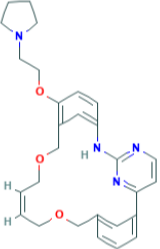
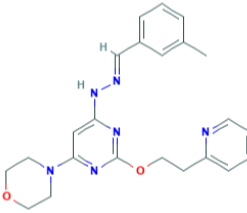
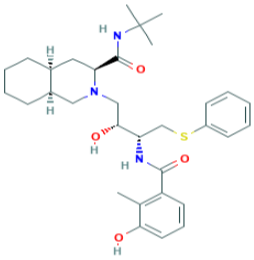
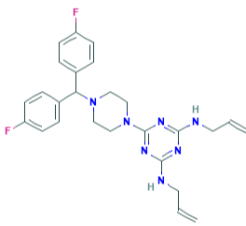
2. 11. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (Sars-CoV-2) Hastalığına İyi Geldiği Düşünülen Terapötik İlaçlar

Çizelge 2. 3. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (Sars-CoV-2) Hastalığına İyi Geldiği Düşünülen Terapötik İlaçlar Tablosu

İlaç Madde Adı	Etken	PubChem Müşteri	Yapısı	Moleküler formül	Molekül er ağırlık
-------------------	-------	--------------------	--------	---------------------	-----------------------

	Kimliği (CID)			
Lumakaftor (V X-809)	16678941		$C_{24}H_{18}F_2N_2O_5$	452.4 g/mol
Aprepitant (emend)	135413536		$C_{23}H_{21}F_7N_4O_3$	534.4 g/mol
Konivaptan	151171		$C_{32}H_{26}N_4O_2$	498.6 g/mol
Sefpiramid	636405		$C_{25}H_{24}N_8O_7S_2$	612.6 g/mol
Tadalafil	110635		$C_{22}H_{19}N_3O_4$	389.4 g/mol
Nilotinib	644241		$C_{28}H_{22}F_3N_7O$	529.5 g/mol

Acalabrutinib	71226662		$C_{26}H_{23}N_7O_2$	465,5 g / mol
Tradipitant	9916461		$C_{28}H_{16}ClF_6N_5O$	587,9 g / mol
Beklabuvir	56934415		$C_{36}H_{45}N_5O_5S$	659,8 g / mol
Düvelisib	50905713		$C_{22}H_{17}ClN_6O$	416,9 g / mol
Argatroban	92722		$C_{23}H_{36}N_6O_5S$	508,6 g / mol
Abivertinib	72734520		$C_{26}H_{26}FN_7O_2$	487,5 g / mol

Digoksin	2724385 digoksin ZINC database: ZINC2425486 90		$C_{41}H_{64}O_{14}$	780.9 g / mol
Pakritinib	46216796		$C_{28}H_{32}N_4O_3$	472,6 g / mol
Apilimod	10173277		$C_{23}H_{26}N_6O_2$	418,5 g / mol
Nelfinavir	64143		$C_{32}H_{45}N_3O_4S$	567,8 g / mol
Almitrin	33887		$C_{26}H_{29}F_2N_7$	477.6 g / mol

2. 11. 1. Lumakaftor (VX-809)

Protein katlanması esnasında şaperon (protein hasta bakıcı) görevi gören, hücre yüzeyine gönderilen kistik fibroz transmembran iletkenlik (CFTR) proteinlerin sayılarını artıran ve kusurlu protein olan (CFTR) genindeki F508del mutasyonu için homozigot olan kistik

fibrozlu hastaları tedavi etmek amacıyla kullanılan 2015 yılında FDA tarafından onay alan bir ilaçtır [69].

İn-Vitro bir çalışmaya göre, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı Vero-E6 hücrelerde Lumakaftor viral replikasyonu inhibe eder. Bu deneysel çalışma da Lumakaftorun, birincil insan hava yolu hücresel model sistemlerinde ve ACE2-insanlaştırılmış hayvan modellerinde SARS-CoV-2 giriş inhibitörü olarak daha ileri araştırmalar için aday olabileceği belirtilmektedir [70]. Yapılan başka bir in vitro çalışmada ise, Lumacaftor'un SARS-CoV-2 ana proteaz inhibitörü olduğunu ileri sürülmektedir [71].

2. 11. 2. Aprepitant (Emend)

Anti-emetik sınıfa ait olan aprepitant, diğer anti-emetik maddelerle birlikte kombinasyon halinde kullanılır. Kemoterapi alan hastalarda akut ve gecikmiş bulantı, kusmanın önlenmesi için kullanılır. İnsan maddesi P / nörokinin 1 (NK1) reseptörlerinin antagonistidir [72].

P maddesi, nörokinin-1'e bağlanıp sitokin fırtınasını başlatarak birçok inflamatuvar mediatör salınmasına sebep olur. Neurokinin-1 reseptör antagonisti tarafından P maddesi salınımı azaltıldığı takdirde sitokin fırtınasını azalır. Bu azalma yolu ile de solunum yolunun aşırı duyarlılığını kontrol edilir [73], [74].

Lahor Sağlık Bilimleri Üniversitesinden Prof. Dr. Fridoon Jawad Ahmadi'nin sponsor ve sorumlu olduğu, Lahor Üniversitesi ve Bahria Uluslararası Hastanesinin ortak çalışmaları ile yürütülen, clinicaltrials.gov da (NCT04468646) kodu ile kayıtlı olan klinik bir çalışmaya göre, Sars Cov 2 'li ciddi ve kritik hastalarda Aprepitant ve Deksametazon kombinasyonu tedavisi Sars Cov 2 'li kaynaklı akciğer iltihabını azaltarak solunumu iyileştirmektedir [73].

2. 11. 3. Konivaptan

Vazopressin hormonunun (Anti-diüretik) peptid olmayan inhibitörüdür. Uygunsuz anti-diüretik hormon sendromunun (SIADH) neden olduğu düşük kan sodyum seviyeleri (hiponatremi) için kullanılan ayrıca vazopressin reseptörünün her iki izotipini (V1a ve V2)'de inhibe eden 2004 yılında FDA tarafından onaylanan bir ilaçtır [75].

İn Vitro bir çalışmada Sars-Cov 2 Mpro'ya karşı T hücrelerinde (~ 10 µM Ic50) Konivaptan inhibitör etki sergilemiştir [76].

2. 11. 4. Sefpiramid

Sefpiramid, güçlü ve geniş spektrumlu 3. kuşak sefalosporin antibiyotiktir [77], [78].

Yapılan bir in vitro çalışmada sefpiramid, Sars Cov 2 enfeksiyonuna karşı Vero - E6 hücrelerde inhibisyon sağlayarak anti-viral etki göstermektedir [79].

2. 11. 5. Tadalafil

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tedavisinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Grup 1 hastalarında onaylanmış fosfodiesteraz-5 (PDE5) inhibitörüdür [80].

PDE5, kan damarlarının (arterlerin) gevşemesine ve genişlemesine neden olan siklik guanozin monofosfat (GMP)'ı parçalar. Bu ilaç, PDE5'in aktivitesini azaltır ve akciğer kan damarlarında daha fazla siklik GMP'nin oluşmasını sağlayarak damarların gevşemesine veya genişlemesine yol açar [80].

Tadalafil, PDE5'in akciğer arteriyollerinde yüksek ekspresyonu sebebi ile SARS CoV 2 replikasyonunu inhibe edebilir, SARS CoV 2 'lu hastalarda inflamatuvar süreçlerin neden olduğu tromboembolizmi önleyebilir [81].

Şu anda, clinicaltrials.gov da (NCT04946162) kodu ile kayıtlı olan, Santa Barbara Kulübe Hastanesi'nin sorumlu ve sponsor olduğu devam etmekte olan klinik bir çalışmada Berlin ARDS tanımını karşılayan ve karışık venöz oksijen satürasyonunu ölçme erişimi olan tüm SARS CoV 2'li hastalar üzerinde Tadalafil'in etkilerini değerlendirilmektedir [82].

2. 11. 6. Nilotinib

Philadelphia kromozomuna sahip Kronik miyelojenöz lösemi (Kronik Granülositik Lösemi) (CML) için olası tedavi olarak araştırılan tirozin kinaz inhibitörüdür. Eğer kronik miyeloid lösemi (KML) vakalarında imatinib, CML için 1. basamak tedavide kullanılan tirozin kinaz inhibitörü ile birlikte kullanılırsa tedaviye direnç sağlar [83].

Nilotinib'in in vitro antiviral aktivitesi değerlendirildiğinde Vero-E6 hücrelerinde ve Calu-3 hücrelerinde SARS-CoV-2 replikasyonuna karşı anti-viral bir aktivite göstermiştir. Ayrıca Günde 2 defa 400 mg nilotinib alan SARS-CoV-2'lu hastalarda, terapötik plazma konsantrasyonlarında, nilotinib'in SARS-CoV-2 enfeksiyonunu ~ %50 oranında azalttığını göstermektedir [84].

2. 11. 7. Acalabrutinib

Bruton'un tirozin kinazının (BTK) inhibitörüdür [40]. Küçük lenfositik lenfoma, kronik lenfositik lösemi, ve Mantle Hücreli Lenfoma (MCL) olan yetişkin hastalarda (önceden en az bir tedavi almış) kullanılır. 31 Ekim 2017 tarihinde FDA tarafından onaylanmıştır [85].

COVID-19'u şiddetli geçiren hastalarda makrofaj aktivasyonunun düşmesine sebep olan bir hiper-inflamatuar bir bağışıklık tepkisi vardır. Bruton tirozin kinaz (BTK) makrofaj sinyalleşmesini ve aktivasyonunu düzenler [86].

Yapılan klinik bir çalışmaya göre, seçici bir BTK inhibitörü olan Acalabrutinib, ciddi Sars Cov 2 hastalığı ile hastaneye kaldırılan (11'i ek oksijen, 8'i mekanik ventilasyon) 19 hasta (başlangıçta 18 hastanın artan oksijen gereksinimleri vardı)'ya 10-14 günlük tedavi boyunca etiket dışı uygulandığında 1-3 gün içinde genelde hastaların çoğunda oksijenasyon iyileşti [86].

Bu tedavi sonunda hastalar, ek oksijen kohortundaki 8/11 (%72.7) hasta oda havasında taburcu edildi, mekanik ventilasyon kohortundaki 4/8 (%50) hasta başarıyla ekstübe edildi ve 2/8'i (%25) oda havasında taburcu edilmiştir [86].

2. 11. 8. Tradipitant

Genelde kronik/kronik olmayan kaşıntı, egzama gastroparezi, ve atopik dermatitin tedavisini inceleyen çalışmalarda ve deneysel anti inflamatuvar tedavilerde kullanılan tradipitant, P madde (Küçük bir sinyal molekülü)'sini bloke ederek çalışır ve bir nörokinin 1 (NK1) antagonistir. [87], [88].

Nisan 2020'de başlatılan Vanda Pharmaceuticals'ın klinik çalışmasında tradipitant'ın SARS-CoV-2'ye sekonder akciğer nörojenik inflamasyonunun tedavisinde etkinliğini ve güvenliğini araştıran Faz III çift kör, plasebo kontrollü bir "ODYSSEY" çalışmasının 15 Temmuz 2020 ara/ön analizde ilk 60 kayıtlı Covid-19'lu hastanın 14 günlük geleneksel bir tedavinin 7. Gününde ilaç'ın klinik iyileşmeyi hızlandırabileceği gösterilmiştir [87].

7 günlük bir tedaviden sonra, tradipitant ilacı ile tedavi edilen hastalar, plasebo alanlardan daha erken iyileşti. Kaydedilen ilk 60 hasta iyileşme yüzdeleri, tradipitant için %57 ve plasebo için %50 oranında. Ölüm oranları ise tradipitant için %14,2 ve plasebo için %16,6'dır [87].

2. 11. 9. Beklabuvir

RNA'ya bağlı tek sarmallı, zarflı, RNA polimeraz Hepatit C virüsü (HCV) yapısal olmayan protein 5B (NS5B) 'nin nükleozid olmayan polimeraz inhibitörüdür. Beklabuvir, hücre içine alındıktan sonra viral HCV NS5B polimerazın katalitik olmayan Thumb 1 bölgesine alosterik bağlanır buda viral RNA sentezi ve replikasyonun azalmasına sebep olur [89].

Sars Cov 2'ye sahip olan hastalar üzerinde protein dizileri ve yapısal farmakolojik analizlere dayalı olan bir çalışmaya göre beklabuvir, Mpro ve Spike üzerinde potansiyel bir inhibitör etki göstermektedir [90].

2. 11. 10. Düvelisib

Başlangıçta izoform delta(δ) ve gamma(γ)'nın eşzamanlı inhibisyonunun adaptatif ve doğal immün hücre inhibitör aktivitesi üretebileceğini kanıtlamak için tasarlanan [91] daha sonra tedaviden sonra nükseden dirençli kronik lenfositik lösemi ya da küçük lenfositik lösemili yetişkin hastalar (önceden en az 2 tedavi alan hastalar) 'ın tedavisinde kullanılan ve 2018 yılında FDA tarafından onaylanan [92] fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K) seçici inhibitörüdür [91].

Şu anda, clinicaltrials.gov da (NCT04372602) kodu ile kayıtlı olan, Washington Üniversitesi Tıp Fakültesinin sorumlu ve sponsor olduğu, Verastem, Inc ile ortaklaşa yapılan bir pilot faz II tek kollu ve monoterapi klinik çalışmaya göre, COVID-19 hastalarında 10 gün boyunca 25 mg'lık bir dozda günde iki defa uygulanan duvelisib ilacı [91] PI3K inhibisyonunun potansiyel olarak doğuştan gelen bağışıklık sisteminin anormal hiper-aktivasyonu bastırabileceğini, tercihen makrofajları polarize edebileceğini [93] ve en önemlisi de pulmoner inflamasyonu azaltarak akciğer iltihabını azaltabileceği [92] bu nedenlerden dolayıda hasta sonuçlarını iyileştirebileceği varsayılmaktadır. Bu ilaç ile ilgili raştırmalar halen devam etmektedir [93].

2. 11. 11. Argatroban

Argatroban, rekabetçi, seçici, küçük molekülü, heparin kaynaklı trombositopeni (HIT)'yi doğrudan parenteral olarak tedavi etmek için onaylan, anti-inflamatuar ve anti-viral aktiviteye de sahip olan bir trombin inhibitörüdür [94].

Argatroban özellikle ağır ve kritik durumdaki COVID-19'a sahip hastalar üzerinde koagülopatiyi tedavi etmede, aşırı inflamasyonu azaltmada ve viral replikasyonu durdurmada potansiyel terapötik ilaç olabilir. Şu anda clinicaltrials.gov da (NCT04406389) kodu ile kayıtlı olan Cornell Üniversitesi Weill Tıp Fakültesinin sponsor ve sorumlu olduğu COVID-19'a sahip hastalar üzerinde bir faz 4 antikoagülasyon klinik çalışma halen devam etmektedir [94].

2. 11. 12. Abivertinib

Epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) ,Bruton tirozin kinazının (BTK) mutant formlarını seçici olarak hedefleyen ve ACEA Therapeutics tarafından geliştirilen yeni,küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitör (TKI)'üdür [95].

Şu anda Çin Gıda ve İlaç Dairesi (CFDA) tarafından, EGFR T790M mutasyonlu ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) 'ne sahip hastaların tedavisi için bu ilacın kullanımı araştırılmaktadır. Abivertinib ,Bruton tirozin kinaz (BTK) reseptörüne geri dönüşümsüz (tersinmez) olarak bağlanır ve reseptörün fosforilasyonunu engeller. Böylece IL-1beta, IL-6 ve TNF-alfa gibi önemli proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe ederek güçlü immünomodülatör aktiviteler gösterir [95].

Şu anda, STI-5656 (Abivertinib Maleate) ilacı için clinicaltrials.gov da (NCT04440007) kodu ile kayıtlı olan, Sorrento Terapötikler, Inc.'ın sponsor ve sorumlu olduğu ABD merkezli ve ülke içinde bulunan tıp merkezlerinde yürütülen açık etiketli,çift kör randomize bir Faz 2 klinik bir çalışma devam etmektedir [95].

2. 11. 13. Digoksin

Digitalis lanata (yüksük otu)'nun ekstraksiyonu ile elde edilen kardiyak glikosit (CGS) sınıfına ait olan digoksin (DIG), atriyal fibrilasyon, kalp çarpıntısı ve yetmezliği gibi rahatsızlıklar için kullanılır.1954 yılında FDA tarafından onay alan bu ilaç bilim insanları tarafından en eski kardiyovasküler ilaçlardan biri olarak kabul görür [96].

Kardiyak glikozitlerin anti-viral etki gösterdikleri yapılan yoğun çalışma (Sars cov ve Mers cov) ' lar sonucu bulunmuştur. RNA virüsleri, konak hücre zarına bağlandıktan sonra, endositoz ve replikasyonda ilerlemek için güçlü bir sinyal iletim yolu ve iyon değiştirici olan Na, K-ATPase membran pompasını kullanır. Kardiyak glikozit (CGS)'ler ise bu pompayı inhibe eder [97].

Kardiyak glikozitlerin önemli anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu ve bu hastalıklar esnasında uygulandıklarında CGS, TNF α , TGF β ve NF-KB gibi çeşitli sitokinleri ve aktivatörleri aşağı regüle ettikleri yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarca bulunmuştur. Sars Cov 2'nin hedef organlarda katastrofik proinflamatuar sitokin fırtınası ile karakterize olduğu bilinmektedir [97].

Yapılan deneysel bir çalışmaya göre, virüsün konakçı hücreye giriş sonrası aşamasında Digoksin (DIG) ve Ouabain (OUA), Sars-CoV-2 replikasyonunu %99 oranından daha fazla oranda inhibe ederek viral inhibisyonu sağlamıştır [98].

2. 11. 14. Pakritinib

Janus Kinaz 2 (JAK2), İnterlökin-1 reseptörü ile ilişkili kinaz 1 (IRAK1) ve koloni uyarıcı faktör 1 reseptörü (CSF1R) için özgül olan ve araştırma amaçlı kullanılan oral kinaz inhibitörüdür. Pacritinibin kinaz profili, hemofagositik lenfositler (HLH) ve akut graft-versus-host hastalığı (aGVHD) gibi inflammatuar ve immün aracılı bozukluklarda da terapötik etki gösterir. JAK enzim ailesi, bağışıklık tepkileri, normal kan hücresi büyümesi ve gelişimi, inflammatuar sitokin ekspresyonunda sinyal iletim yollarında kritik rol oynayan merkezi bir bileşendir [62].

Şu anda clinicaltrials.gov da (NCT04404361) kodu ile kayıtlı sorumlu ve sponsor tarafın CTI BioPharma olduğu Faz 3 randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli ve şu an devam etmekte olan bir ön çalışmaya göre hastanede yatan şiddetli ve ciddi COVID-19'lu 358 hastada (kansersiz ve kanserli hastalar da dahil) pakritinibin artı bakım standardı (SOC) ile plasebo artı bakım standardı karşılaştırılmaktadır [99].

Şiddetli ve ciddi COVID-19'lu hastalar (özellikle kanserli hastalar)'ın viral enfeksiyonla savaşan beyaz kan hücreleri virüs ile savaşırken aynı zamanda hasta dokularına zarar vererek inflammatuar bir yanıt olan sitokin fırtınasına sebep olur. Sitokin fırtınası, viral enfeksiyon tarafınca tetiklenebilen ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) dahil ciddi komplikasyonlara sebep olan patolojik bir bağışıklık reaksiyondur. Bu hasta (IL-1 ve IL-6 dahil) 'larda çoklu inflammatuar sitokinler yukarı regüle edilir. Bu nedenle pakritinib, IL-6 ve IL-1 sinyallerinin inhibisyonu ile sitokin fırtınasının etkilerini iyileştirebilir, makrofaj aktivasyon sendromunun etkilerini azaltabilir ve koronavirüs enfeksiyonuna karşı inflammatuar

bir yanıt sonucu akciğer yetmezliğini önleyebilir ve dolayısıyla ventilatör ihtiyacını da azaltabilir [62].

2. 11. 15. Apilimod

Aktif crohn hastalığı, sedef hastalığı, psoriatik bozukluklar, romatoid artrit, yaygın değişken immün yetmezlik ve foliküler lenfoma tedavisi için bu ilaç değerlendirilmektedir [100]. Apilimod insan hücre çizgilerinde ebola virüsü, lassa virüsü ve marburg virüsünü etkili bir şekilde inhibe ederek anti-viral aktivitesini kanıtlamış bir ilaçtır [101].

Sars cov 2 ile mücadele kapsamında in vivo yapılan birinci çalışmaya göre apilimod, sars cov2 ile enfekte olan insan kaynaklı pluripotent kök hücre (ipsc) türevli pnömosit benzeri hücrelerde hücre sayısını % 85 oranda azaltmıştır [101].

Ex vivo yapılan ikinci çalışmada ise akciğer kültürü sistemi (donör akciğer dokusu) sars cov 2 ile enfekte edildi. Bu çalışmanın sonuçları ise sars-cov-2 replikasyonunun birincil bölgesini yansıtan dokularda viral replikasyon güçlü bir şekilde antagonize edildi, belirli pıkfıve kinaz inhibitörü ve giriş sırasında viral replikasyonu inhibe etti [101].

2. 11. 16. Nelfinavir

Nelfinavir, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) 'nün tedavisinde kullanılan güçlü bir HIV-1 proteaz inhibitörüdür. Gag-pol poliproteininin bölünmesini engellerek viral proteinaz enzimini inhibe eder. Genelde nelfinavir HIV tedavisinde, enfeksiyöz olmayan ve olgunlaşmamış viral partiküllerin oluşmasına neden olan diğer antiviral ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılır [102].

Yapılan bir in-vitro çalışmada nelfinavirin SARS-CoV-2 replikasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiği bulunmuştur [103].

Şu anda Japan Registry of clinical trials da (jRCT2071200023) kodu ile kayıtlı olan başta Nagasaki üniversitesi hastanesi olmak üzere 9 tane daha üniversite ve eğitim hastanelerinin katılımı ile gerçekleştirilen çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmaya göre asemptomatik

ve hafif covid-19'lu hastalarda nelfinavirin etkinliği değerlendirme çalışmaları devam etmektedir [104].



2. 11. 17. Almitrin

kronik obstrüktif akciğer hastalığı tedavisinde kullanılan solunum uyarıcı olan almitrin, vucud içerisine alındığında solunumu artırır. Glomus Karotikum (karotis cisim)'lerindeki periferik kemoreseptörlerin agonistidir. Gece oksijen desatürasyonu tedavisinde hastalar üzerinde uyku kalitesini bozmadan etki göstererek yararlı bir etkiye sahiptir [105].

Fransa, Lille Eğitim Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesinde 169 hastanın katılımı ile yapılan ve Fransız Hükümetince desteklenen tek merkezli, retrospektif gözlemsel bir çalışmada seçici bir pulmoner vazokonstriktör olan almitrin'in infüzyonu, Sars Cov 2'nin neden olduğu akut solunum sıkıntısı sendromunda arteriyel oksijenasyon üzerinde olumlu etki yaparak oksijenasyonu iyileştirmiştir [106].

Çizelge 2. 4. şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) Hastalığına İyi Geldiği Düşünölen Terapötik İlaçlar'ın Klinik ve Deneysel alışmaları Tablosu

İlaç Etken Madde Adı	PubChem Müşteri Kimliği (CID)	Klinik alışma	Deneysel alışma	Kaynak
Lumakaftor (VX-809)	16678941		İn-Vitro (Vero-E6 Hücreleri)	[70], [71]
Aprepitant (emend)	13541356	Lahor Üniversitesi, Bahria Uluslararası Hastanesi		[73]
Konivaptan	151171		İnVitro (T Hücreleri)	[76]
Sefpiramid	636405		İn Vitro (Vero - E6 Hücreleri)	[79]
Tadalafil	110635	Santa Barbara Kulübe Hastanesi		[82]

Nilotinib	644241		İn Vitro (Vero-E6 ve Calu-3 Hücreleri)	[83]
Acalabrutinib	71226662			[86]
Tradipitant	9916461	Vanda Pharmaceuticals'ın Klinik "ODYSSEY" Çalışması		[87]
Beklabuvir	56934415		Protein Dizileri ve Yapısal Farmakolojik Analizlere Dayalı olan bir Çalışma	[90]
Düvelisib	50905713	Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi		[93]
Argatroban	92722	Cornell Üniversitesi Weill Tıp Fakültesi		[94]
Abivertinib	72734520	ABD Merkezli ve Ülke içinde bulunan Tıp Merkezlerinde Yürütülen Çalışma		[95]
Digoksin	2724385 digoksin ZINC database: ZINC24254 8690			[98]
Pakritinib	46216796	CTI BioPharma		[99]

Apilimod	10173277		İn Vivo (İnsan Kaynaklı Pluripotent Kök Hücre (ipsc) Türevli Pnömosit Benzeri Hücreler)	[101]
Nelfinavir	64143	Nagasaki üniversitesi ve 9 Tane daha Üniversite ve Eğitim Hastaneleri		[104]
Almitrin	33887	Fransa, Lille Eğitim Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi		[106]
Barisitinib	44205240	İtalya Sağlık Bakanlığı "Ricerca Corrente" Linea 1		[67]
Molnupiravir	145996610	Merck Sharp & Dohme Corp.		[65]
Remdesivir	121304016	Gilead Bilimleri		[64]
Nirmatrelvir	155903259	Pfizer		[68]






2. 12. Sars-CoV-2 Tedavisinde Kullanılan Bitkiler ve Fitokimyasallar



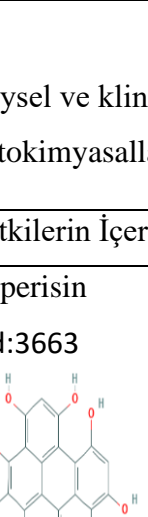
Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (Sars Cov 2) salgınına karşı spesifik bir ilaç geliştirmek için bilim insanları tarafından yoğun çabalar gösterilmesine karşın, şu anda bu hastalığı tedavi edebilecek spesifik bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır.

Bilim insanları daha önceki yıllarda ortaya çıkan virüs (Dang Virüsü, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü, Koksaki Virusü B3, Solunum Sinsityal Virüsü, Hepatit Virüsü) ve koronavirüs (Sars Cov, Mers Cov) salgınlarında kullanılan ilaç veya bitkilerden (in vitro/klinik çalışmalarda araştırılan tekli veya çoklu kombine bitki fitokimyasalları) yola çıkarak Sars Cov 2 hastalığına çare aramaktadır.


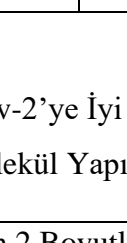
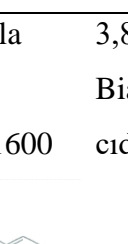
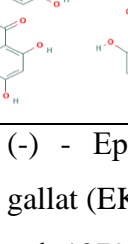
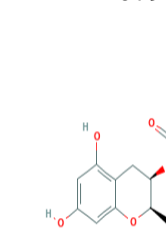

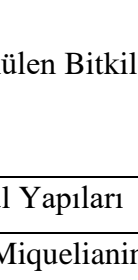
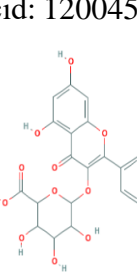
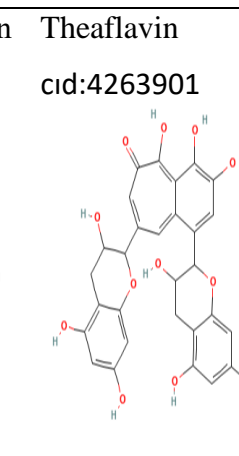
Aşağıda Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (Sars Cov 2) Ana Proteaz (3CL^{pro})'a iyi gelen bitki fitokimyasalları detaylıca verilmektedir (Çizelge 2. 5.).

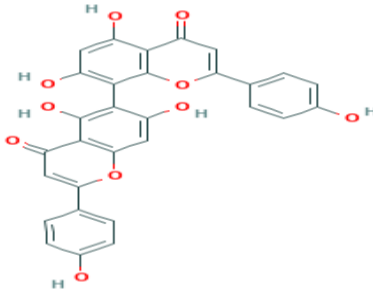
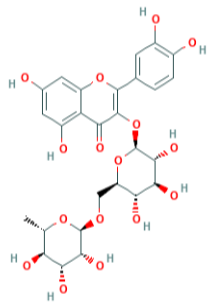
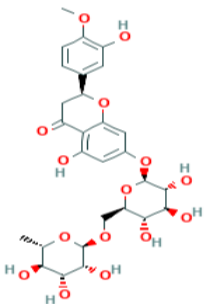
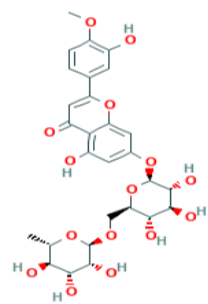
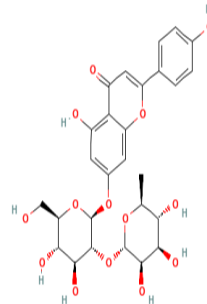
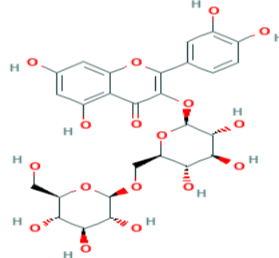
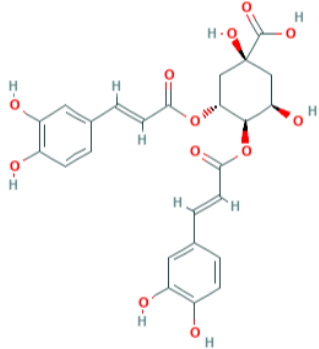
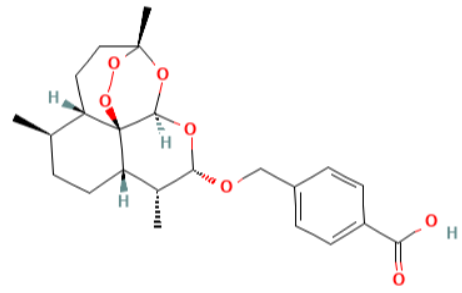
Çizelge 2. 5. Sars-Cov-2'ye İyi Geldiği Düşünülen Bitkiler ve Bu Bitkilerin İçerdikleri Bazı Fitokimyasallar'ın Tablosu

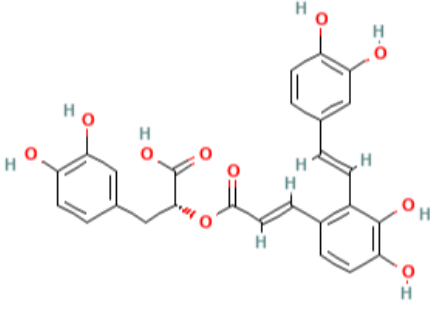
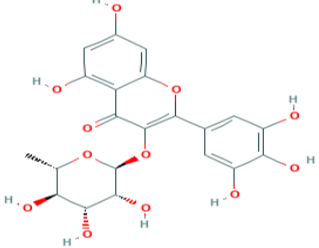
Bitki	Bitki/Ağaç Görüntüsü	Aktif Maddeler
Sarı Kantaron (<i>Hypericum Perforatum L</i>)		Hiperisin, Psödohiperisin, Amentoflavon, Miquelianin 3,8'-Biapigenin,
Çay (<i>Camellia Sinensis</i>)		Teaflavin, Epigallokatekin Galat, Gallokateşin Gallat, (-) - Epikateşin Gallat,
Kaju Kuruyemişi (<i>Anacardium Occidentale</i>)		Agathisflavon
Narenciye (Greyfurt) (<i>Citrus Paradisi</i>)		Hesperidin, Rutin, Diosmin, Rhoifolin
Köpek Üzüümü (<i>Solanum Nigrum</i>)		Quercetin 3- Gentiobiyoz

Peygamber Süpürgesi (<i>Artemisia Annuua</i>)		3,4-Dikaffeoilkinik Asit, Artelinik Asit
Adaçayı (<i>Salvia Officinalis</i>)		Salvianolik Asit A
Çoban Değneği (<i>Polygonum Aviculare</i>)		Mirisitrin

Çizelge 2. 6. Deneysel ve klinik çalışmalar ile Sars-Cov-2'ye İyi Geldiği Düşünülen Bitkilerin İçerdikleri Bazı Fitokimyasallar'ın 2 Boyutlu (2D) Molekül Yapıları Tablosu

Bitki	Bitkilerin İçerdikleri Fitokimyasallar'ın 2 Boyutlu (2D) Molekül Yapıları				
Sarı Kantaron (<i>Hypericum Perforatum L</i>)	Hiperisin cid:3663 	Psödo hiperisin cid:4978 	Amentofla von cid: 5281600 	3,8'-Biapigenin cid:10414856 	Miquelianin cid: 12004528 
Çay (<i>Camellia Sinensis</i>)	Epigallokatekin galat (EGCG) cid: 65064 	Gallokateşin gallat (GCG) cid:5276890 	(-) - Epikateşin gallat (EKG) cid: 107905 	Theaflavin cid:4263901 	

<p>Kaju Kuruyemişi (<i>Anacardiu m Occidentale</i>)</p>	<p>Agathisflavon cid: 5281599</p> 			
<p>Narenciye (Greyfurt) (Citrus Paradisi)</p>	<p>Rutin cid: 5280805</p> 	<p>Hesperidin cid: 10621</p> 	<p>Diosmin cid: 5281613</p> 	<p>Rhoifolin cid:5282150</p> 
<p>Köpek Üzüümü (<i>Solanum Nigrum</i>)</p>	<p>Quercetin 3-gentiobioside cid:5320834</p> 			
<p>Peygamber Süpürgesi (<i>Artemisia Annuua</i>)</p>	<p>3,4-Dikaffeoilkinik asit cid: 5281780</p> 	<p>Artelinic Asit cid:10341948</p> 		
<p>Adaçayı</p>	<p>Salvianolik Asit A</p>			

(<i>Salvia Officinalis</i>)	cıd:5281793 
Çoban Değneği (<i>Polygonum aviculare</i>)	Mirisitrin cıd: 5281673 

Çizelge 2. 7. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) Hastalığına İyi Geldiği Düşünülen Bitki ve Fitokimyasallar Klinik ve Deneysel Çalışma Tablosu

Bitki Adı	Klinik Çalışma	Deneysel Çalışma	Kaynak
Sarı Kantaron (<i>Hypericum Perforatum</i> L)		Hiperisin ve Ekinezya ; Kral Abdülaziz Üniversitesi, Kral Fahd Tıbbi Araştırma Merkezi, Vero E6 Hücreleri, İn Vitro çalışma	[108]
Narenciye/Turuçgil (<i>Citrus Paradisi</i>)	Tanta Üniversitesi Hesperidin ve Diosmin ile birlikte uygulanan Heparin karışımı	Hesperidin ; (Vero E6 Hücreleri) İn Vitro çalışma Rutin ; Shanghai Üniversitesi, İn Vitro çalışma Rhoifolin ; İn Vitro çalışma	[116], [115], [117], [119]

Çay (Yeşil Çay, Siyah Çay) (<i>Camellia Sinensis</i>)		(EGCG),(GCG) ve (EKG); Kuzey Karolina Eyalet Üniversitesi Bitki ve Mikrobiyal Biyoloji Bölümü, Sars Cov 2 test kiti, İn Vitro çalışma EGCG ve Teaflavin İn Vitro çalışma	[122], [123]
Peygamber Süpürgesi (<i>Artemisia Annuua</i>)	Meksika’da bulunan Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran Hastanesi		[127]
Adaçayı (<i>Salvia officinalis</i>)		Salvianolik Asit A; İn Vitro çalışma	[129]
Çoban Değneği (<i>Polygonum aviculare</i>)		Mirisitrin; İn Vitro yapılan bir çalışma, floresan bazlı, 96 kuyulu plaka formatlı bir enzim inhibisyon tahlili	[130]

2. 12. 1. Sarı Kantaron (*Hypericum Perforatum L*)

Ülkemiz *Hypericum* türleri bakımından zengindir. Bu bitkinin 96 türünün 46’sı ülkemizde endemiktir. Halk arasında binbirdelik otu, kan otu, kılıç otu, yara otu, kuzukıran gibi adlarla anılır. Bu türler içerisinde en yaygın olan *Hypericum perforatum L.*’dur. *Hypericum* türlerinin iltihap giderici, yara iyileştirici, bakteri önleyici, idrar söktürücü ve yatıştırıcı etkileri vardır [107].

Kral Abdülaziz Üniversitesi, Kral Fahd Tıbbi Araştırma Merkezinde Leena Hussein Bajrai ve arkadaşları(2021) tarafından Vero E6 hücreleri kullanılarak yapılan *in vitro* bir çalışmada, *Hypericum perforatum* (**Hiperisin** (0.9 mg) ve **Ekinezya** (*Echinacea purpurea ve Echinacea*

angustifolia) karışımının Sars Cov 2 'ye karşı önemli bir anti-viral aktivite gösterdiği bulunmuştur [108].

2010 yılında Y.B.Ryu ve arkadaşları tarafından yapılan bir in-vitro çalışmada **Amentoflavon** (8.3 uM IC50) Sars Cov virüsü aktiviteleri ve Sars Cov 3CL^{pro}'ya karşı, en güçlü inhibisyonu sağlamıştır [109]. Ayrıca diğer yapılan çalışmalarda amentoflavon dang virüsü, insan immün yetmezlik virüsü, Coxsackievirus B3, ve solunum sinsityal virüsü gibi bir çok viral enfeksiyonda diğer viral hedeflerle birlikte iyi bir anti-viral etki gösterir [110].

2. 12. 2. Kaju Kuruyemişi (*Anacardium Occidentale*)

Yıl boyunca yaprak dökmeyen, çok dallı bir yapıya sahip olan bir çalı yada boyları ~ 15m'ye kadar ulaşabilen küçük bir ağaçtır. Kökeni Güney Amerika (*Anacardium occidentale*) olmakla birlikte dünyada en çok Hindistan, Brezilya ve Doğu Afrika'da yetiştirilen kabuklu yemiş ürünlerinden biridir. Bitkinin yaprakları ateş düşürücü, şurubu ise öksürük ve soğuk algınlığı kesicidir [111].

Agathisflavon klinik deneylerle anti viral özelliği kanıtlanan anti-viral özelliğe sahip bir bileşiktir. Sars Cov virüsü, dang virüsü, Hıv-Alds virüsü, Herpes simplex virüsü (Hsv), coxsackieviral, hepatit virüsü, Epstein-Barr virüsü (EBV), protozoal (Leishmaniasis, Malaria) enfeksiyonları ve özellikle dirençli influenza virüsünün replikasyon inhibasyonu için kullanılan ve bu hastalıklara iyi gelen bileşiktir. Bu nedenle Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (Sars Cov 2) tedavisi içinde etkili bir terapötik bileşik olabilir [112].

2. 12. 3. Narenciye / Turuçgiller (*Citrus*) (Turunç, Portakal, Mandalina, Greyfurt ve Limon)

Anavatanı Güneydoğu Asya olmasına rağmen Ülkemizde akdeniz bölgesinde geniş bir yayılım gösteren Turunçgiller dünyada ~152 milyon ton üretim ve Ülkemiz de ~5 milyon ton üretim ile en fazla üretilen meyve grubudur [113].

Ahmed Kandeil ve arkadaşları(2021) tarafından Vero E6 hücreleri kullanılarak yapılan bir in vitro çalışmada, bir hesperetin glikoziti olan **Hesperidin** [114] 'in hem Sars CoV 2 spike (S) hem de 3CL^{pro} 'ya karşı virüs replikasyonunu önemli ölçüde engellediği bulunmuştur [115].

Tanta Üniversitesinin sponsor olduğu Prof.Dr.Kamal Mohammed Okasha'nın sorumlu olduğu clinicaltrials.gov da (NCT04452799) kodu ile kayıtlı olan devam eden randomize çift kör

kontrollü paralel klinik bir çalışmada **Hesperidin** ve **Diosmin** ile birlikte uygulanan **Heparin** karışımının Sars Cov 2 enfeksiyonuna karşı umut vaad edebileceği ön görülmektedir.Şu anda araştırmalar devam etmektedir [116].

Qi ve arkadaşları(2021) tarafından Shanghai üniversitesinde yapılan bir in vitro çalışmada, Sars Cov 2 3CL^{pro}'ya karşı rutin bileşiğinin virüs replikasyonunu engellediği bulunmuştur [117]. Ayrıca Bruno Rizzuti ve arkadaşları(2021) tarafından förster rezonans enerji transferine (FRET) dayalı yapılan floresan analizleri sonuçlarına göre **Rutin** bileşiği, Sars Cov 2 3CL^{pro}'nun aktif bölge katalitik aktivitesi üzerinde inhibitör etki göstermektedir [118].

2021 yılında Jennifer Loschwitz ve arkadaşları(2021) tarafından yapılan bir in vitro araştırma sonucunda **Rhoifolin** bileşiğinin %64 oranında Sars cov 2 3CL^{pro} enzimini inhibe ettiği bulunmuştur [119].

2. 12. 4. Çay (*Camellia Sinensis*)

İlk defa Çin ve Hindistan'da yetiştirilen anavatanı Assam (Hindistan'ın Çin'e bakan iç tarafları) olan ve bodur bir bitkinin yapraklarından elde edilen çay (*Camellia sinensis*), nemli ve bol yağış alan iklimlerde yetişir. Bu bitkisinin *Camellia Assamica* ve *Camellia Sinensis* olmak üzere iki türü vardır. Yeşil çay, siyah çay, oolong çay olmak üzere 3 farklı şekilde elde edilir. Ayrıca *Camellia sinensis* bitkisinin tomurcuk ve genç yapraklarından beyaz çay (özel bir çay grubu olan) da üretilir [120].

Yeşil çay (*Camellia sinensis*) hem DNA hem de RNA virüslerine karşı geniş spektrumlu antiviral etkiler gösterir [121]. Kuzey Karolina Eyalet Üniversitesi Bitki ve Mikrobiyal Biyoloji Bölümünde Sars Cov 2 test kiti kullanılarak Yue Zhu ve De-Yu Xie(2020) tarafından yapılan in vitro çalışmada yeşil çay içinde bulunan **Epigallocatekin Gallat (EGCG)**, **Gallokateşin Gallat (GCG)** ve (-)- **Epikateşin Gallat (EKG)** bileşiklerinin Sars Cov 2 3CL^{pro}'ya karşı inhibe edici özellik gösterdiği bulunmuştur [122].

Ayrıca Minsu Jang ve arkadaşları(2020) tarafından yapılan diğer bir in vitro bir çalışmada ise, doza bağlı olarak yeşil çay içinde bulunan **EGCG** ve siyah çay içinde bulunan **Teaflavin**'in SARS CoV-2 3CL^{pro}'ya karşı inhibe edici aktivite göstermiştir [123].

2. 12. 5. Köpek Üzümü (*Solanum Nigrum*)

Doğal olarak Avrasyada, Türkiyede ise genelde İç Anadolu ve Marmara Bölgesinde yayılım gösteren Patlıcangiller (*Solanaceae*) familyasına ait olan köpek üzümü tarla, bahçe ve ormanlarda yetişen otsu bitkidir. Boyları 10-60 cm uzunluğunda olan bitkinin meyveleri parlak mor-siyah arası bir renktir. Meyveleri çiğ veya pişirilerek tüketilebilir fakat henüz olgunlaşmamış meyveleri ölümcül olabilir ayrıca yaprakları hayvanlar için zehirlidir. Bu nedenle dikkatli kullanılması gereken bir bitkidir [124].

Quercetin 3-Gentiobioside; Sars cov 2 klinik çalışmalarında Sars cov 2'li hastalara verilen ve ara sonuçları olumlu devam eden quercetin (Clinical.Trial NCT04853199) bileşiğine [125], bir disakkarit şekeri olan gentiobiyoz'un bağlanması ile oluşur. Gentiobiyoz doğada glikozit olarak bulunur. Su ve sıcak metanolde çözünür.

2. 12. 6. Peygamber Süpürgesi (*Artemisia Annu*)

Kuru ya da yarı kurak iklimlerde yetişen, sert otsu veya çalimsı, tek yıllık olan bir bitkidir. Bitkinin tıpta geleneksel kullanımı MÖ 200 yıllarına kadar dayanır. Geleneksel Çin Tıbbında anti-malaryal ve yüksek ateş düşürücü olarak kullanılmaktadır [126].

Meksika'da bulunan Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran Hastanesinin sponsor ve sorumlu olduğu clinicaltrials.gov da (NCT04530617) kodu ile kayıtlı olan randomize çift kör plasebo kontrollü çok kollu ve merkezli faz II klinik bir çalışmada hipertansiyon,şeker hastalığı ve obezite gibi yüksek risk faktörlerinden en az birine sahip ayaktan tedavi alan hafif ile orta şiddette covid 19'lu 246 hasta üzerinde camostat mesilat ve *Artemisia annua*'nın etkinliği değerlendirildiğinde tedavinin 14. gününde tedavi çiftleri arasında hastanede yatış ve ek oksijen kullanımı sonuçlarında azalma görülmektedir. Çalışma 10 Haziran 2021 tarihinde tamamlanmıştır [127].

2. 12. 7. Adaçayı (*Salvia Officinalis*)

Çok yıllık, yarı çalimsı,yaprak dökmeyen, gri-gümüş renklerdeki tüylü yapraklara sahip olan, akdeniz kökenli, aromatik bir bitkidir. Bitki mayıs ayının başlaması ile çiçeklenmeye başlar ve bitki çiçeklenmeye başladığında hasat edilebilir. Geleneksel tıpta Bu bitki, çeşitli inflamatuvar hastalıklar, diyabet, mide rahatsızlıkları ve boğaz enfeksiyonu gibi hastalıkların tedavisinde kullanılır. Genellikle çay olarak tüketilir [128].

Lilian Peñalver ve arkadaşları(2020) tarafından yapılan in vitro bir çalışmada Sars Cov 2 3CL^{pro}'ya karşı **Salvianolik Asit A** inhibitör etki göstermiştir [129].

2. 12. 8. Çoban Değneği (Polygonum Aviculare)

Narin ve hassas görünümlü, çok sayıda ince ve zayıf gövdeye sahip istilacı bir yapıda olan, boyları 10 ile 60 cm aralığında değişen, beyazımsı/pembe çiçekleri ile park, bahçe ve ekili alanlarda geniş yayılımlar gösteren, kuraklığa dayanıklı olan bir bitkidir. Ülkemizde en çok Kuzey Anadolu'da yayılım göstermektedir.

Yuan Xiong ve arkadaşları(2021) tarafından in vitro yapılan bir çalışmada, floresan bazlı, 96 kuyulu plaka formatlı bir enzim inhibisyon tahlili kullanılarak, SARS-CoV-2 3CL^{pro}'ya karşı, doza ve zamana bağlı olarak **Mirisitrin** bileşiği SARS-CoV-2 3CL^{pro}'yu inhibe eden temel biyoaktif bileşen olduğu bulunmuştur [130].

3. MATERİYAL VE METOTLAR

3. 1. Kullanılan Donanımlar

Samsung RV511 donanımlı işlemciye sahip Windows 8.1 sistem gerekleri ile kenetleme işlemleri yapılarak sonuçların analizinde kullanılmıştır.

3. 2. KULLANILAN YAZILIMLAR

3.2.1. ZINC15 Veritabanı

Mali destekçisi National Institute of General Medical Sciences (NIGMS) olan California Üniversitesi, San Francisco Farmasötik Kimya Bölümü (UCSF), Irwin ve Shoichet laboratuvarları tarafından geliştirilen bir veritabanıdır. Sanal ligand taraması ve moleküler kenetleme işlemleri için, 230 milyondan fazla satın alınabilir ve yerleştirmeye hazır (3D Formatlarda) bileşik içerir (Şekil 3.1.). Veritabanı üzerinden indirilebilen bileşikler yine bu veritabanı üzerinden ticari olarak da satın alınabilir. Bunun yanı sıra referans bir bileşik arandığında bu bileşik siteye yükleyerek benzer karakterdeki yapılar tespit edilebilmektedir. <http://zinc15.docking.org/> adresinden siteye ulaşılabilmektedir [131].

ZINC Substances Catalogs Tranches Biological More About

ZINC15

Welcome to ZINC, a free database of commercially-available compounds for virtual screening. ZINC contains over 230 million purchasable compounds in ready-to-dock, 3D formats. ZINC also contains over 750 million purchasable compounds you can search for analogs in under a minute.

ZINC is provided by the Irwin and Shoichet Laboratories in the Department of Pharmaceutical Chemistry at the University of California, San Francisco (UCSF). We thank NIGMS for financial support (GM71896).

To cite ZINC, please reference: Sterling and Irwin, *J. Chem. Inf. Model.*, 2015 <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jcim.5b00559>. You may also wish to cite our previous papers: Irwin, Sterling, Mysinger, Bolstad and Coleman, *J. Chem. Inf. Model.* 2012 DOI: 10.1021/ci3001277 or Irwin and Shoichet, *J. Chem. Inf. Model.* 2005,45(1):177-82 PDF, DOI.

Getting Started

- Getting Started
- What's New
- About ZINC 15 Resources
- Current Status / In Progress
- Why are ZINC results "estimates"?

Explore Resources

Chemistry

Ask Questions

You can use ZINC for **general** questions such as

- How many substances in current clinical trials have PAINS patterns? (150)
- How many natural products have names in ZINC and are not for sale? (9296) get them as SMILES, names and calculated logP
- How many endogenous human metabolites are there? (47319) and how many of these can I buy? (8271) How many are FDA approved drugs? (94)
- How many compounds known to aggregate are in current clinical

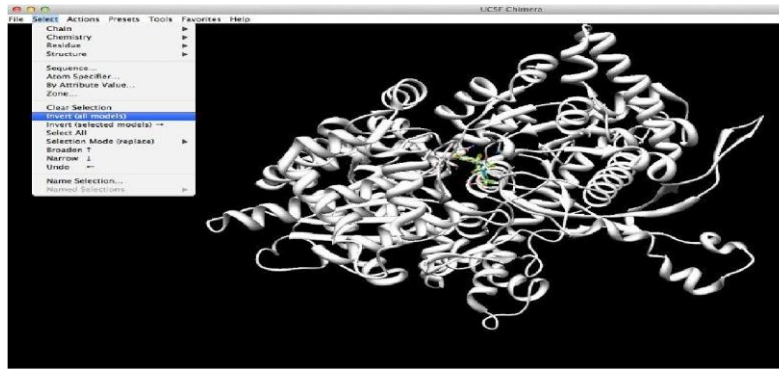
ZINC15 News

- 2018-02-14 - ZINC reaches 213,235,528 purchasable leadlike 3D!
- 2018-02-13 - ZINC reaches 736,001,654 purchasable molecules 2D!
- 2018-01-14 - Klara Anu is born! Welcome Klara Anu, sister to Lisa!
- 2018-01-01 - Chinzol Dandar joins our team. Welcome Chinzol! Follow us on twitter @chem4biology Known limitations What's new

Şekil 3.1. ZINC15 Veri Tabanı Ana Sayfası Görüntüsü

3. 2. 2. USCF Chimera

“UCSF Computer Graphics Laboratory” tarafından hazırlanan ve görsel bilgi kaynağı ile biyohesaplama bilgileri WHO tarafından geliştirilen UCSF Chimera [132] yoğunluk haritaları, dizi hizalamaları, supramoleküler düzenekler, yerleştirme sonuçları, yörüngeler ve konformasyonel topluluklar dahil moleküler yapıların ve verilerin görselleştirilmesi ve analizi için gerekli olan bir programdır [133](Şekil 3. 2.). Bu çalışmada protein veri bankasından alınan 7C6S Kodlu protein'in ile birleşik halde bulunan ligand yapısını proteinden ayırma kısmında bu program kullanılmıştır (Şekil 3.2.).



Şekil 3. 2. Chimera Programı Görüntüsü

3. 2. 3. Pymol

Warren Lyford DeLano tarafından oluşturulan ve geçmişte kendi şirketi olan DeLano Scientific LLC tarafından ticarileştirilen günümüzde Schrödinger, Inc. tarafından ticarileştirilen PyMOL,

3. 2. 6. Chem Office

Cambridgesoft tarafından geliştirilen Chemoffice yazılımı özellikle kimya,moleküler biyoloji ve eczacılık akademisyenlerine hitap eden bir yazılımdır. İçerdiği Chemdraw yazılımı ile kimyasal moleküllerin 2D ve 3D şekilleri kolaylıkla çizilebilir, 2 ve 3 boyutlu olarak kaydedilebilir. Ekran komutları ile 2 ve 3 boyutlu moleküllerin enerji minimizasyonu kolayca yapılabilir. Bu yazılım ücretli bir yazılımdır. Lisans bilgilerine <http://www.cambridgesoft.com/software/chemoffice> internet adresinden ulaşılabilmektedir [131], [134].

3. 2. 7. AutoDock Vina

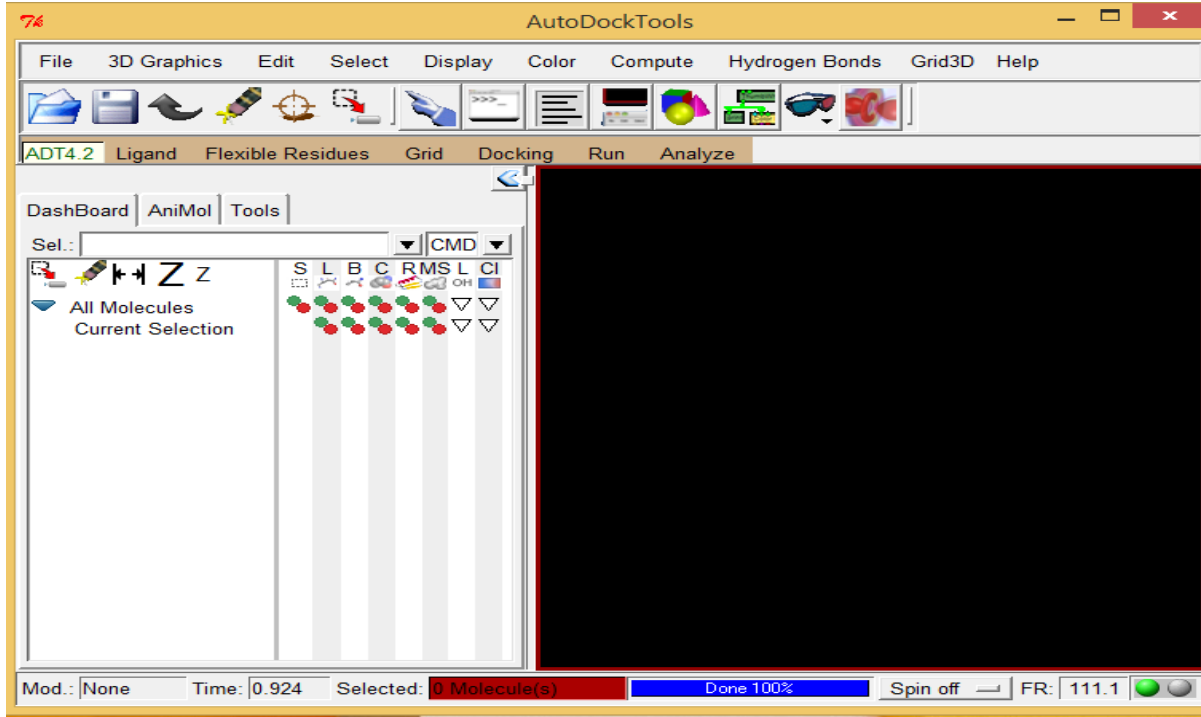
2010 yılında Scripps Araştırma Enstitüsü Moleküler Grafik Laboratuvar'ında Dr.Oleg Trott tarafından tasarlanan AutoDock Vina, bir doking programıdır. AutoDock Vina'nın algoritması birçok yerel ve global optimizasyon yaklaşımının bir kombinasyonudur. Programın grafiksel kullanıcı ara yüzünün bulunmaması ve programın temel olarak Linux platformu için tasarlanmış olması doking prosedürünün parametrisasyonunu karmaşık hale getirmektedir.

Bu program ile doking hesaplaması yapılabilmesi için öncelikle bir konfigürasyon dosyası hazırlanır.Bu dosya, ligand ve hedef molekül bilgileri ile birlikte doking yapılacak alan merkezinin kartezyen koordinatlarının ve skollama fonksiyonu parametrelerinin bilgilerini içerir (Şekil 3. 4.).

Tüm doking programlarının genelinde sistemin standart kimya potansiyellerinin yaklaştığı bir girişim olarak kabul edilen bir skollama fonksiyonu kullanılır.Bu skollama fonksiyonu ise Xscore fonksiyonunun geliştirilmiştir. Xscore lineer regrasyona dayanan ve sadece molekül içi etkileşimleri hesaba katan bir fonksiyon iken AutoDock Vina bu fonksiyonun bazı terimlerini ve parametrisasyonlarını geliştirerek deneysel verilere daha yakın sonuçlar elde edilebilen, molekül içi ve dışı etkileşimleri hesaba katan bir skollama fonksiyonu kullanır.

6-12 van der Waals etkileşimleri ve Coulomb enerjileri gibi terimler skollama fonksiyonlarında kullanıldığında, deneysel enerji ve serbest enerji arasındaki farkları açıklamak için önemli ölçüde skollama fonksiyonunda değişiklik yapmaya ihtiyaç duyarlar. Bu sebeplerden dolayı kullanılan skollama fonksiyonunda, hidrofobik atomlar arasındaki hidrofobik etkileşimler ve hidrojen bağlarındaki tüm atom çiftleri için sterik etkileşimlerin

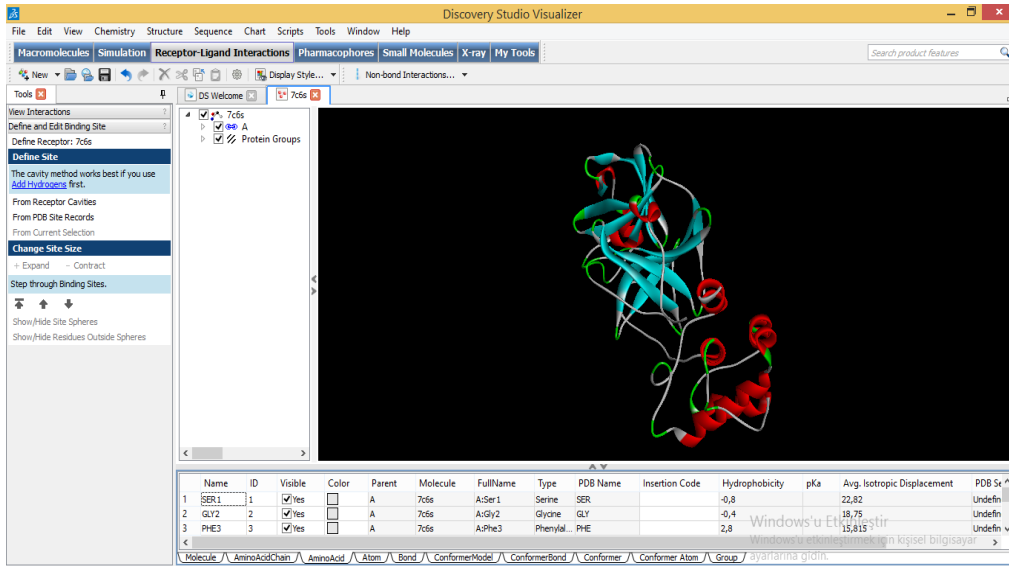
toplam etkisi göz önünde bulundurularak programın konfigürasyon dosyasına skorlama fonksiyonuna ait bu parametrelerinde eklenmesi gerekebilir [135].



Şekil 3. 4. AutoDock Vina Programı Görüntüsü

3. 2. 8. BIOVIA Discovery Studio Visualizer

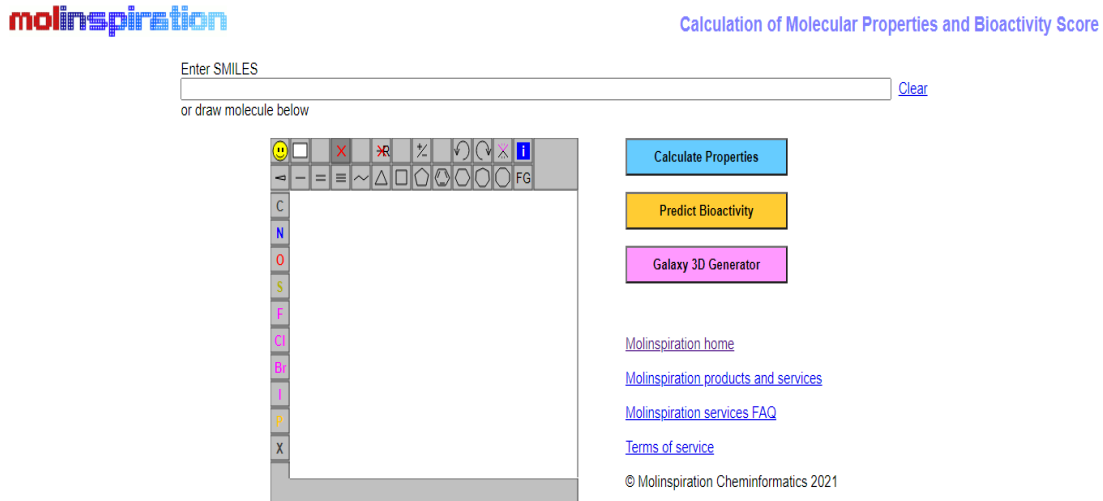
Moleküler yapıları, dizileri, komut dosyalarını, X-ışını yansıma verilerini ve proteinleri görüntülemek, analiz etmek, düzenlemek ve modellemek için kullanılan kapsamlı, ücretsiz bir moleküler modelleme uygulamasıdır (Şekil 3. 5.). Windows ve Linux üzerinde sorunsuzca çalışır. Ayrıca diğer yazılımlar tarafından oluşturulan verileri açmak, grafikleri ve verilerin diğer grafik temsillerini görüntülemek için görüntüleyici seti sağlar. Uygulamaya <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download> üzerinden erişim sağlanır.



Şekil 3. 5. BIOVIA Discovery Studio Visualizer Programı Görüntüsü

3. 2. 9. Molinspiration Cheminformatics

Molinspiration 1986'da Bratislava Üniversitesi'nin bir yan kuruluşu olarak kurulmuştur. Moleküler işleme (SMILES kanonikleştirme, yüklerin normalleştirilmesi) SMILES ve SDF ile dönüşümü, biyoaktivite tahmini ve veri görselleştirme, moleküler özelliklerin hesaplanması, QSAR'da ihtiyaç duyulan çeşitli moleküler özelliklerin hesaplanması vb. destekleyen moleküler veritabanı aracıdır [138]. Uygulamaya <https://www.molinspiration.com/> üzerinden erişim sağlanır(Şekil 3. 6.).



Şekil 3. 6. Molinspiration Cheminformatics Programı Görüntüsü

3. 2. 10. Admet/SAR

Absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite (ADMET)'nin tahmini için kapsamlı, ADMET ile ilişkili olan her türlü literatür verilerini toplayan, düzenleyen ve yöneten ve sürekli güncellenen ücretsiz bir veritabanıdır. AdmetSAR, Veritabanı, CAS kayıt numarası, ortak ad veya yapı benzerliğini kullanarak belirli bir kimyasal 'ı sorgulamak için bir ara yüz sağlar. ADMET ilaçların, pestisitlerin, gıda katkı maddelerinin, tüketici ürünlerinin ve endüstriyel kimyasalların keşfi ve geliştirilmesinde önemli bir rol oynar. Çevresel ve insani tehlike değerlendirilmelerinde yararlıdır [139].

3. 3. ÇALIŞMA AŞAMALARI

Bu tez çalışması 5 aşamada oluşturulmuştur.

- 1) AutoDock Vina Programı yardımı ile **SARS Cov 2 Ana Proteaz'ın (PDB Kod:7C6S)** validasyonu
- 2) FDA tarafından kullanım izni alan 4 ilaç etken maddesi ile Sars Cov 2 hastalığına iyi geldiği düşünülen 18 adet ilaç etken maddesi ve 8 adet bitkilerden elde edilen 19 fitokimyasalların AutoDock Vina Programı yardımı ile **docking** hesaplamalarının yapılması
- 3) 19 adet bitki fitokimyasalları için Molinspiration Cheminformatics Programından yararlanarak **Biyolojik Aktivite** varlıkları ile **Lipinski Kuralı uygunlukları'nın** saptanması
- 4) AdmetSar 1.0 Programı yardımı ile 19 adet bitki fitokimyasalları için **Admet/Sar (Emilim Dağılım Metabolizma Atılım ile Toksisite)** Analizlerinin yapılması
- 5) ZINC15 Veritabanı kullanılarak **Lumakaftor** ve **Aprepitant** ilaç etken maddeleri ile Sarı Kantaron İçinde bulunan **Hiperisin**'in sanal tarama ile SARS Cov 2 Ana Proteaz'ı inhibitörü olabilecek **ilaç adaylarının saptanması** salanmıştır.

3. 3. 1. SARS Cov 2 Ana Proteaz'ın Validasyonu

Bir veri seti içerisindeki ligandların enzime farklı docking programları kullanılarak yerleştirilmesi ve elde edilen konformasyonların orijinal X-ray yapısındaki konformasyonundan sapmasının incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir. Ligandın orijinal yapıdan sapması (RMSD) değerleri, incelenen programların birbirinden farklılıklarına veya enzim ve ligand molekülün yapısı gibi çeşitli parametrelere bağlıdır [137].

Validasyon için seçilecek 3CL^{pro} bağlanma proteininin 3D yapısı Protein veri bankası (PDB) incelenmiştir [136]. **7C6S kodlu proteinin** tek zincirden oluşması, mutasyon içermemesi, yakın tarihli olması, R değerinin düşük olması [137], inhibitör olarak davranacak ilaç adaylarının SARS-CoV 2 ana proteaz (M^{pro}) aktif bölgesine kovalent bağlanmalarından dolayı **artan bir ligand etkinliği** gösterecek olması, doğal ligandlar ile rekabetin üstesinden gelecek olması ve ayrıca **sürekli etki süresi yetenekleri** nedeni ile **daha az tekrarlayan dozlamalara** ihtiyaç duymaları nedeni ile ülke ekonomisine katkıda bulunmalarından dolayı [59]. **7C6S kodlu protein** doking hesaplaması için seçilmiştir.

7C6S kodlu protein seçildikten sonra, öncelikle *Chimera* Programı yardımı ile protein içinde bulunan U5G (**Boceprevir**) ligandı belirlendi. Aynı program yardımı ile U5G (**Boceprevir**) ligandı yapıdan ayrıldı ve yapıdaki sular silindi. Tüm işlemlerden sonra oluşturulan 3CL^{pro} proteini pdb formatında kaydedilmiştir. Daha sonra ligandsız olan 3CL^{pro} protein yapısına ADT kullanıcı ara yüzü kullanılarak polar hidrojenler eklendi ve protein pdbqt formatında kaydedildi. Böylelikle 3CL^{pro} proteini doking için hazırlanmıştır.

Hesaplama sonuçlarının analizi, deneysel değer (X-ray) ile hesaplanan değer arasındaki sapmayı gösteren RMSD değeri karşılaştırılarak yapılmıştır. RMSD değeri ne kadar düşük ise, seçilen yöntem de bir o kadar iyi demektir. Doking metodunun doğruluğunu belirlemek için hesaplanan ve deneysel ligand konformerleri arasındaki RMSD değeri karşılaştırılır. RMSD değeri 2 Å 'dan küçük olanlar doking işleminde anlamlı sonuçlardır [137].

3. 3. 2. Doking Kenetlenmesi

3. 3. 2. 1. Hedef Proteinin Seçilmesi ve Hazırlanması: 3CL^{pro} Proteini

Sars Cov 2 3CL^{pro} proteini yapıları arasından **7C6S** kodlu 3CL^{pro} proteini seçildikten sonra Chimera programı yardımı ile 3CL Pro proteini içindeki U5G (**Boceprevir**) ligandı çıkarıldı ve yapı içinde bulunan sular silindi. Bu hazırlanan yapı optimize edildi ve doking hesaplamalarında kullanılması için .pdb formatında kaydedildi. ADT kullanıcı arayüzü yardımı ile polar hidrojenler yapıya eklendi ve daha sonra 3CL^{pro} proteini .pdbqt formatında kaydedildi. Son olarak, grid parametreleri seçilerek Vina programının kullanılması için aktif bölge koordinatları belirlendi.

3. 3. 2. 2. Ligandların Hazırlanması: Fitokimyasallar

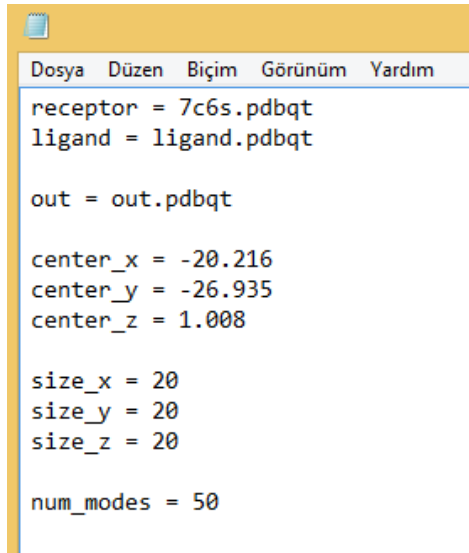
Ligand olarak kullanılacak fitokimyasallar Pymol programı yardımı ile *.pdb* formatına çevrildikten sonra ADT kullanıcı arayüzü yardımı ile öncelikle torsiyon kökü belirlendi. Daha sonra dönebilen bağ sayısı belirlenerek dosya *.pdbqt* formatında kaydedildi. Böylece ligandların doking için hazırlanması sağlandı.

3. 3. 2. 3. AutoDock Vina ile Doking Hesaplamaları

ADT kullanıcı arayüzü yardımı ile *.pdbqt* formatında önceden hazırlanmış olan protein ve ligandların dosya bilgileri ile önceden belirlenerek hedef alınan doking yapılacak alanın kartezyen koordinatları ve doking bölgesinin genişliği ile tanımlanmış parametrelerden oluşan *.txt* formatında ve “conf” adında bir konfigürasyon dosyası hazırlandı. Bu dosya içerisinde doking işlemine girecek ligand ve makromolekülün (7C6S protein) dosya adı ve formatı'nın yazıldığı ayrıca grid harita kartezyen koordinatları ve grid kutusu boyutu değerleri bulunmaktadır. Bu tek girdi dosyasıdır (Şekil 3.7.).

Doking aşamasında önceden hazırlanan 3CL^{pro} protein'in grid haritasında bulunan değerler her bir ligand için aynı tutulmaktadır.

Bu dosyanın Hiperisin için hazırlanan örneği Şekil 3.7.'de gösterilmektedir.



```
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
receptor = 7c6s.pdbqt
ligand = ligand.pdbqt

out = out.pdbqt

center_x = -20.216
center_y = -26.935
center_z = 1.008

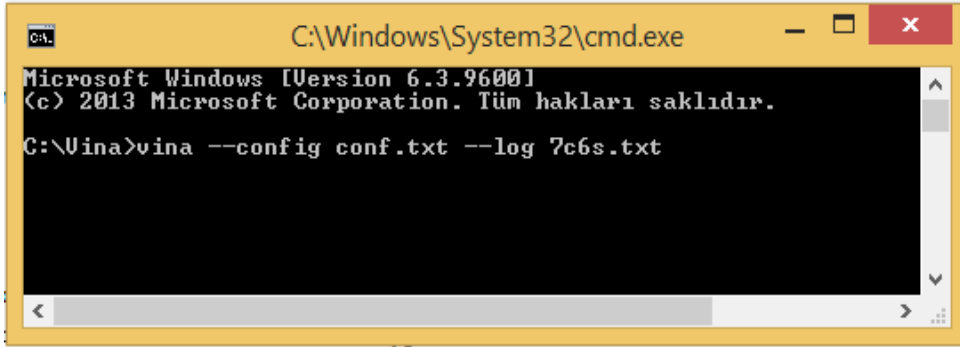
size_x = 20
size_y = 20
size_z = 20

num_modes = 50
```

Şekil 3.7. Hiperisin için Örnek Konfigürasyon Dosyası

Docking aşaması başlamadan önce AutoDock Vina programının çalışmasını sağlayan vina.exe dosyası komut sistemi üzerinden çağırılır bunu yapmak için önce docking aşamasından kullanılacak olan conf.txt dosyasının bulunduğu klasör çağırılır. Daha sonra program çalışmaya başlar ve log dosyası kaydedilir [131].

Docking işlemi için gerekli olan komut sistemi üzerinden dosya çağırma komutu ise aşağıdaki şekilde gösterilmektedir (Şekil 3.8.).

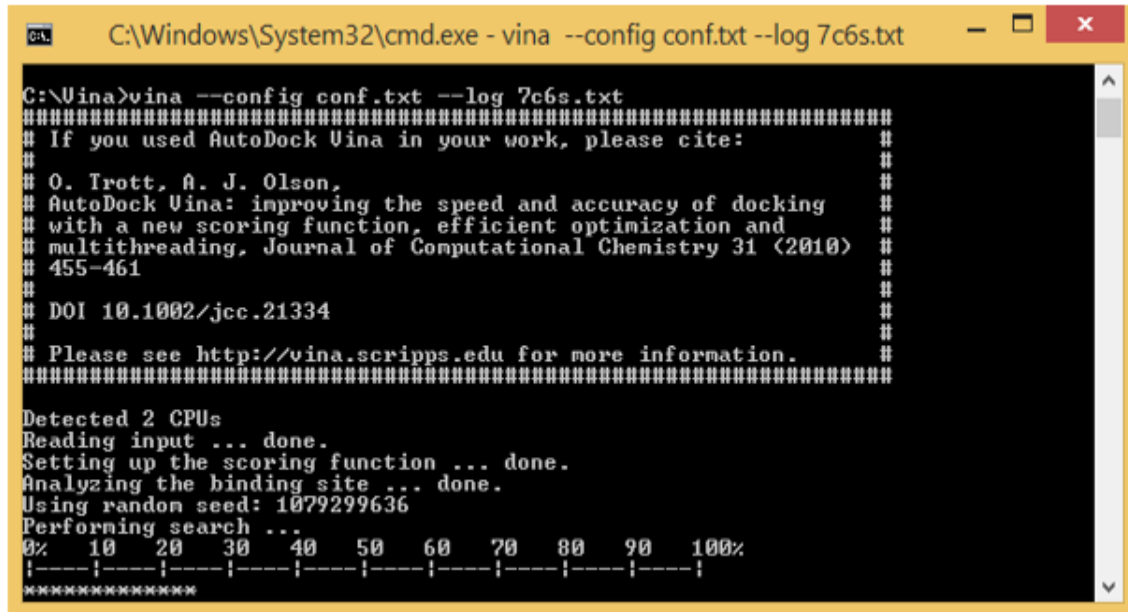


```
C:\Windows\System32\cmd.exe
Microsoft Windows [Version 6.3.9600]
(c) 2013 Microsoft Corporation. Tüm hakları saklıdır.

C:\Vina>vina --config conf.txt --log 7c6s.txt
```

Şekil 3.8. Komut Sistemi ile Dosya Çağırma Aşaması

Docking hesaplamasının başlangıç görüntüsü ise (Şekil 3. 9.)’da görülmektedir.



```
C:\Windows\System32\cmd.exe - vina --config conf.txt --log 7c6s.txt
C:\Vina>vina --config conf.txt --log 7c6s.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####
Detected 2 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 1079299636
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
*****
```

Şekil 3. 9. Docking Hesaplaması Başlangıç Görüntüsü

Yapılan araştırma sonucunda **Lumakaftor (ZINC000064033452)**, **Aprepitant (ZINC000027428713)** ve **Hiperisin (ZINC00000378030)** yapılarına benzer bileşik yapıları tespit edilmiştir. Bu yapılar toplu olarak *.mol2* formatında indirildikten sonra *AutoDock Raccoon* programı yardımı ile *.pdbqt* formatına dönüştürülür. Tüm ligandlar tek bir dosyada toplanarak kenetlenme için hazırlık aşamasının tamamlanması sağlanır. Fitokimyasallar için kullanılan konfigürasyon dosyası *Vina* programını çalıştırmak için kullanılan konfigürasyon dosyası ile için aynı parametreleri içermektedir (Şekil 3.4.). Birden fazla ligandı SARS-CoV 2 ana proteaz (3CL^{pro})'a kenetlemek için *Cygwin* programı kullanılır. *Cygwin* programı bir ligandın kenetlenme işlemini tamamlandıktan sonra otomatik olarak yeni bir ligandın kenetlenme işlemine başlar. Programın komutları ise (Şekil 3. 11.)'de gösterildiği şekildedir. Her bir ligandın kenetlenme işlemi tamamlandıktan sonra kenetlenme sonuçlarını belirten *out.pdbqt* ve *log.txt* dosyalarının arşivlenmesi sağlanır (Şekil 3. 11.).

```
$ for f in ligand_*.pdbqt; do
b=`basename $f .pdbqt`;
echo Processing ligand $b;
mkdir -p $b;
"C:/Program Files/The Scripps Research Institute/Vina/vina.exe" --config conf.txt
--ligand $f --out ${b}/out.pdbqt --log ${b}/log.txt;
done;
```

Şekil 3. 11. Cygwin Kodları ile Çoklu Doking için Dosya Çağırma Aşaması

4. SONUÇLAR

4. 1. Protein Data Bank'tan Alınan 10 Adet Sars Cov 2, 3CL^{pro}'ya ait X-Ray Yapılarının Veri Seti Bilgileri ile Doking Metodu Validasyonu Hesaplama Sonuçları

Doking metodunun validasyonu için Sars Cov 2 hastalığının tedavisi kapsamında incelenen 3CL^{pro} komplekslerinden oluşan ve Protein Data Bank'tan alınan 10 adet Sars Cov 2, 3CL^{pro} X-Ray yapısından bir veri seti hazırlanmıştır.

Bu veri seti hazırlanırken Protein Databank da bulunan 115 adet 3 CL Pro X-Ray içinden 3CL^{pro}'yu inhibe ettiği düşünülen ligandlar ve çeşitli ilaç molekülleriyle kompleks yapmış yapılar arasından en iyi çözünürlüğe sahip olan 2.5Å ve altı değerler uygun kabul

edilir. Sonuçlar içerisinde kristalografik çözünürlüğü 2.5 Å değerinden büyük olanlar hesaplama dahil edilmemiştir, geride kalanlar arasından en iyi çözünürlüğe sahip olanlar seçilmiştir.

Çalışmanın bu kısmının amacı doking programı olan AutoDock Vina'nın doğruluğunu test etmektir. Bu amaçla 10 adet Sars Cov 2 3CL^{pro} inhibitörü, kendi hedef molekül bağlanma bölgelerine doking yapılmıştır. Doking metodunun doğruluğunu belirlemek amacıyla hesaplanan ve deneysel ligand konformerleri arasındaki RMSD (ligand molekülün X-ray yapısında belirlenen konformasyonundan kök ortalama kare sapması) değerleri (Çizelge 4. 1.) karşılaştırılmıştır.

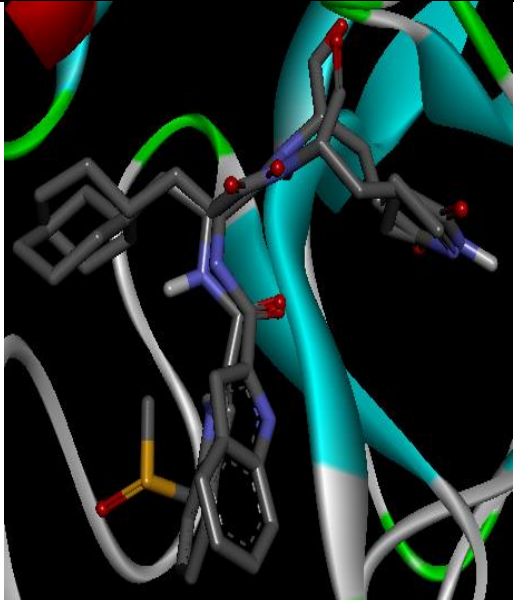
Elde edilen doking sonuçları RMSD değeri 2 Å'den küçük olanlar doğru olarak nitelendirilmiştir. X-ray verileri ile karşılaştırıldığında çıkan sonucun **1.978 RMSD değeri** (2.0 Å'dan küçük)'yle **en iyi ve tekrarlanabilir** sonucu veren 7C6S (Boceprevir ile kompleks oluşturan SARS Cov 2 Ana Proteaz'ın kristal Yapısı) kodlu protein yapısıdır. AutoDock Vina programının **7C6S PDB kodlu protein yapısı için uygun** olduğu belirlenmiştir.

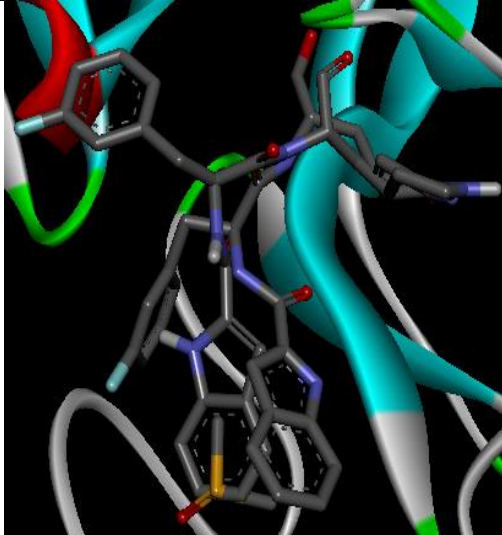
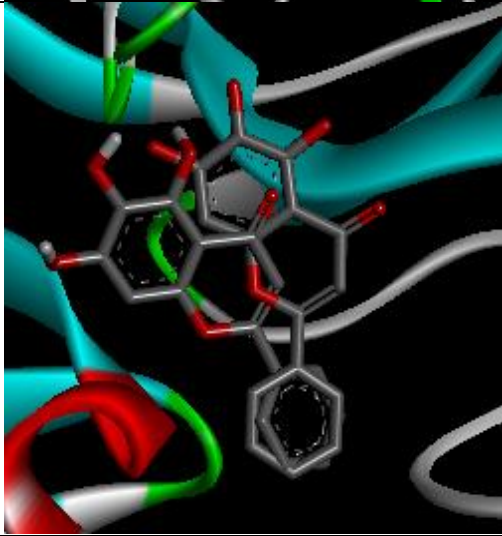
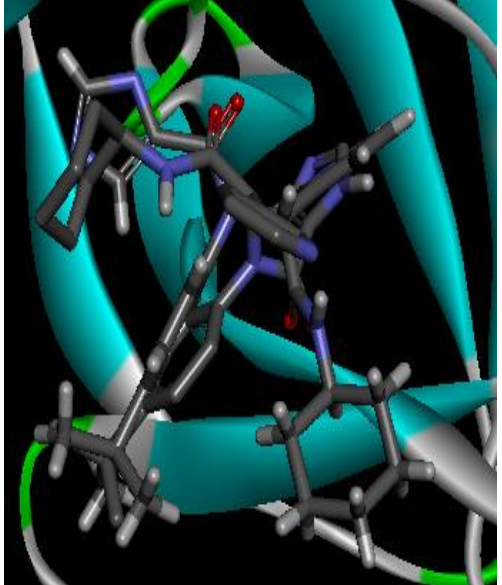
Çizelge 4. 1. Protein Data Bank'tan Alınan 10 Adet Sars Cov 2, 3CL^{pro} X-Ray Yapılarının Veri Seti Tablosu

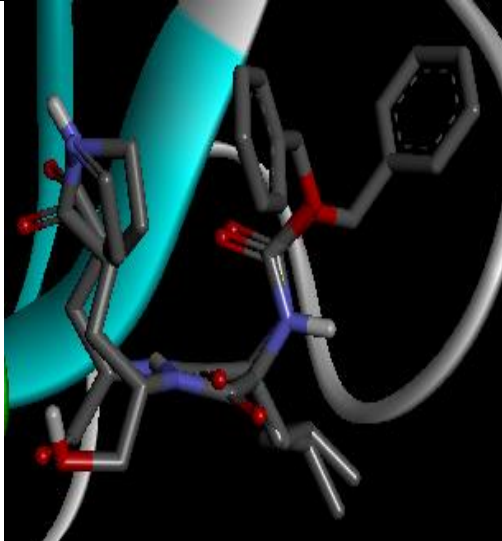
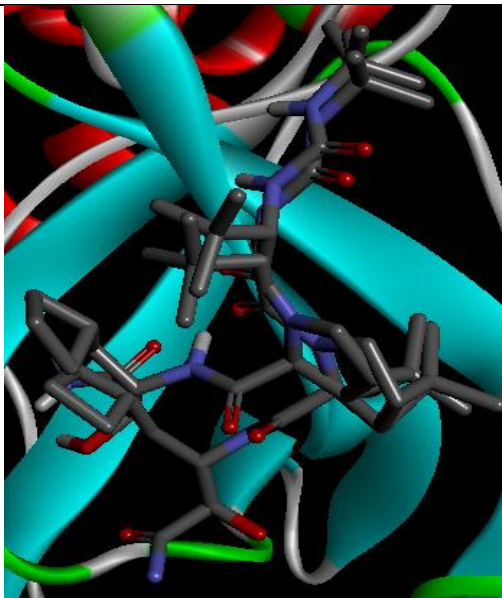
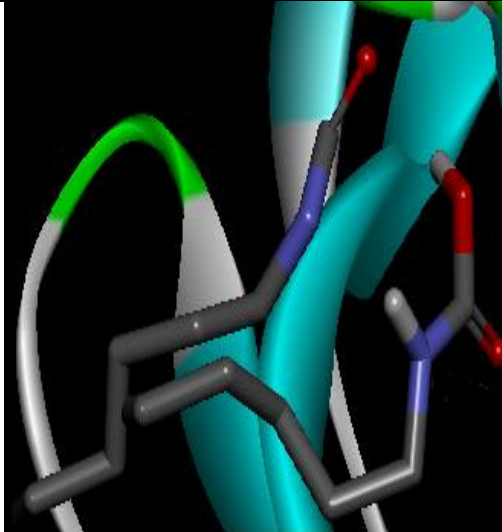
PDB Kodu	Aktif Bölge Amino Asitleri	Hidrojen Bağ Bölgeleri	Çözünürlük R(Å)	Zincir Sayısı	RMSD Değeri
7C6S	GLN192,THR190,ALA191,PRO168,HIS41, LEU167,GLU166,HIS164,MET165,ASN142, CYS145,GLY143,SER144,PHE140,LEU141, HIS163,HIS172,MET49,ASP187,GLN189	GLU166, LEU141, SER144,	1.60 Å	A:306	1.978
6WTK	ALA191,THR190,PRO168,TYR54,LEU167, MET49,GLN189,ARG188,MET165,ASP187, HIS164,HIS41,GLU166,CYS145,LEU27,GL Y143,LEU141,ASN142,SER144,PHE140, HIS172,HIS163,	GLN189,GLU166, ASN142,SER144, HIS163,PHE140	2.00 Å	A:306	2.316
7JKV(B ZİNCİRİ)	THR24,THR25,THR26,GLY143,ASN142,SE R144,CYS145,HIS163,PHE140,LEU141,HIS 164,HIS41,ARG188,GLN189,ASP187,THR1 90,LEU27,GLU166,MET49,MET165,PRO16 8,LEU167,ALA191,	SER144,CYS145, GLY143,LEU141, GLU166,GLN189,	1.25 Å	A,B:307	2.909
7BRP(A ZİNCİRİ)	GLN192,THR190,ALA191,PRO168,LEU16 7,GLU166,MET165,GLN189,MET49,HIS16 4,ASP187,HIS41,HIS163,HIS172,PHE140,C YS145,SER144,LEU141,ASN142,GLY143,	GLU166,HIS163, PHE140,LEU141,	1.80 Å	A,B:307	3.967
6M2N	HIS41,GLY143,CYS145,SER144,ASN142,L EU141,PHE140,HIS163,HIS172,GLU166,M ET165,	GLU166, GLY143	2.20 Å	A,B,C, D:306	5.712
7JKV(A ZİNCİRİ)	LEU27,HIS41,GLY143,MET49,GLN189,HI S164,ASP187,ARG188,TYR54,ASN142,GL U166,CYS145,MET165,LEU167,ALA191,P RO168,	HIS41,GLN189, ASN142,GLU166, CYS145	1.25 Å	A,B:307	5.775

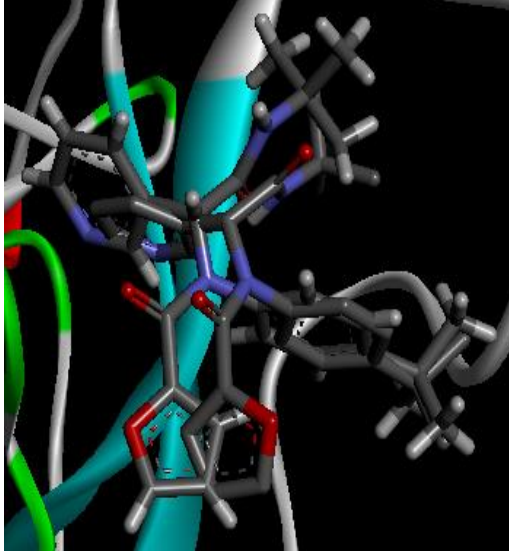
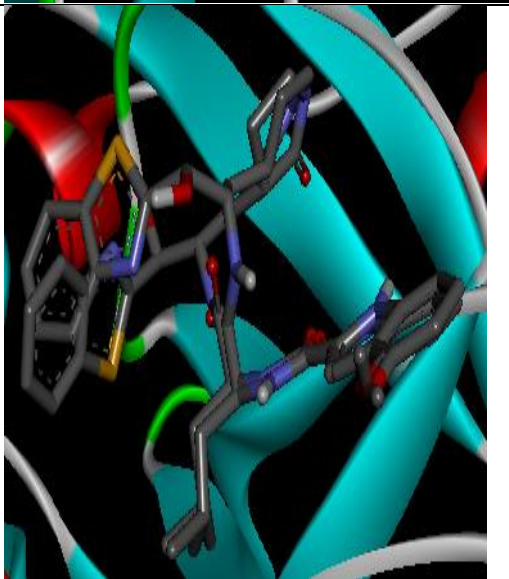
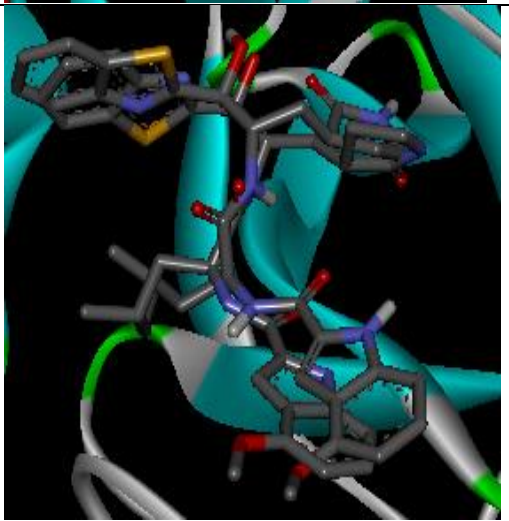
7L0D	LEU167,PRO168,GLN192,GLN189,THR190,GLU166,MET49,ARG188,MET165,THR25,CYS145,HIS164,CYS44,ASN142,HIS163,HIS41,ASP187	GLU166	2.39 Å	A:306	6.272
6W63	ASN142,GLU166,GLY143,HIS163,SER144,LEU141,CYS145,MET165,HIS41,PHE140,GLN189,MET49,CYS44,ARG188,ASP187,TYR54,HIS164,THR25	GLU166,GLY143,HIS163,SER144,	2.10 Å	A:306	6.414
6LZE	PRO168,THR190,GLN192,GLN189,LEU167,MET165,CYS145,HIS164,GLU166,GLY143,SER144,HIS163,HIS17,PHE140,LEU141,ARG188,ASN142,TYR54,ASP187,HIS41,MET49	GLU166,GLY143,ASN142,PHE140	1.50 Å	A:303	6.625
6M0K	GLN192,THR190,GLN189,ARG188,MET165,GLY143,PRO168,LEU167,HIS164,GLU166,SER144,HIS172,PHE140,HIS163,LEU141,CYS145,ASN142,LEU27,MET49,HIS41,THR25,CYS44,THR45,	THR45,CYS44,GLU166,HIS172,HIS163	1.50 Å	A:306	6.949
7BUY	CYS145,HIS41,MET165,MET49,ASP187,LEU167,GLN192,THR190,GLN189,ARG188,HIS167	GLN189,THR190	1.60 Å	A:306	7.895

Protein Data Bank'tan Alınan 10 Adet Sars Cov 2, 3CL^{PRO} X-Ray Yapıları'nın En İyi Konformasyon'un ve Referans Olarak Alınan Ligandın Üst Üste Çakışmış Şeklleri aşağıda bulunan çizelgededir (Çizelge 4. 1. 1.).

No	PDB Kodu	20 Konformasyon'un Log Dosyası	En İyi Konformasyon'un ve Referans Olarak Alınan Ligand'ın Üst Üste Çakışmış Şekli
1	6LZE	<pre> Performing search ... done. Refining results ... done. mode affinity dist from best mode (kcal/mol) rmsd l.b. rmsd u.b. -----+-----+-----+----- 1 -8.6 0.000 0.000 2 -8.2 2.609 6.625 3 -8.1 3.706 7.514 4 -8.1 2.452 6.787 5 -7.9 2.052 2.677 6 -7.8 2.032 2.870 7 -7.8 4.273 9.997 8 -7.7 3.786 6.554 9 -7.7 2.835 7.830 10 -7.7 3.447 6.235 11 -7.7 4.247 7.689 12 -7.6 2.860 8.106 13 -7.5 3.960 6.803 14 -7.5 2.145 2.947 15 -7.4 4.559 9.355 16 -7.2 3.377 9.577 17 -7.2 3.364 7.096 18 -7.1 2.004 2.801 19 -7.1 3.506 8.513 20 -7.0 3.714 6.172 Writing output ... done. </pre>	

2	6M0K	<p>Performing search ... done. Refining results ... done.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-8.0</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-8.0</td><td>3.320</td><td>6.949</td></tr> <tr><td>3</td><td>-7.8</td><td>2.740</td><td>6.493</td></tr> <tr><td>4</td><td>-7.8</td><td>3.262</td><td>6.646</td></tr> <tr><td>5</td><td>-7.8</td><td>3.582</td><td>6.613</td></tr> <tr><td>6</td><td>-7.7</td><td>3.167</td><td>6.706</td></tr> <tr><td>7</td><td>-7.7</td><td>2.288</td><td>3.075</td></tr> <tr><td>8</td><td>-7.6</td><td>2.188</td><td>7.805</td></tr> <tr><td>9</td><td>-7.5</td><td>2.640</td><td>6.414</td></tr> <tr><td>10</td><td>-7.4</td><td>2.982</td><td>6.100</td></tr> <tr><td>11</td><td>-7.4</td><td>3.542</td><td>8.553</td></tr> <tr><td>12</td><td>-7.0</td><td>3.396</td><td>5.561</td></tr> <tr><td>13</td><td>-6.8</td><td>3.977</td><td>6.654</td></tr> <tr><td>14</td><td>-6.6</td><td>3.388</td><td>7.287</td></tr> <tr><td>15</td><td>-6.6</td><td>3.094</td><td>8.220</td></tr> <tr><td>16</td><td>-6.5</td><td>4.013</td><td>7.014</td></tr> <tr><td>17</td><td>-6.5</td><td>2.657</td><td>8.285</td></tr> <tr><td>18</td><td>-6.5</td><td>3.011</td><td>6.589</td></tr> <tr><td>19</td><td>-6.4</td><td>2.935</td><td>6.382</td></tr> <tr><td>20</td><td>-6.4</td><td>4.006</td><td>7.591</td></tr> </tbody> </table> <p>Writing output ... done.</p>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode				rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-8.0	0.000	0.000	2	-8.0	3.320	6.949	3	-7.8	2.740	6.493	4	-7.8	3.262	6.646	5	-7.8	3.582	6.613	6	-7.7	3.167	6.706	7	-7.7	2.288	3.075	8	-7.6	2.188	7.805	9	-7.5	2.640	6.414	10	-7.4	2.982	6.100	11	-7.4	3.542	8.553	12	-7.0	3.396	5.561	13	-6.8	3.977	6.654	14	-6.6	3.388	7.287	15	-6.6	3.094	8.220	16	-6.5	4.013	7.014	17	-6.5	2.657	8.285	18	-6.5	3.011	6.589	19	-6.4	2.935	6.382	20	-6.4	4.006	7.591	
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode																																																																																									
		rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																																								
1	-8.0	0.000	0.000																																																																																								
2	-8.0	3.320	6.949																																																																																								
3	-7.8	2.740	6.493																																																																																								
4	-7.8	3.262	6.646																																																																																								
5	-7.8	3.582	6.613																																																																																								
6	-7.7	3.167	6.706																																																																																								
7	-7.7	2.288	3.075																																																																																								
8	-7.6	2.188	7.805																																																																																								
9	-7.5	2.640	6.414																																																																																								
10	-7.4	2.982	6.100																																																																																								
11	-7.4	3.542	8.553																																																																																								
12	-7.0	3.396	5.561																																																																																								
13	-6.8	3.977	6.654																																																																																								
14	-6.6	3.388	7.287																																																																																								
15	-6.6	3.094	8.220																																																																																								
16	-6.5	4.013	7.014																																																																																								
17	-6.5	2.657	8.285																																																																																								
18	-6.5	3.011	6.589																																																																																								
19	-6.4	2.935	6.382																																																																																								
20	-6.4	4.006	7.591																																																																																								
3	6M2N	<p>Performing search ... done. Refining results ... done.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-7.3</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-7.1</td><td>4.049</td><td>5.712</td></tr> <tr><td>3</td><td>-7.1</td><td>5.849</td><td>6.775</td></tr> <tr><td>4</td><td>-7.1</td><td>3.256</td><td>4.216</td></tr> <tr><td>5</td><td>-6.7</td><td>3.259</td><td>4.765</td></tr> <tr><td>6</td><td>-6.7</td><td>4.224</td><td>5.446</td></tr> <tr><td>7</td><td>-6.6</td><td>3.535</td><td>6.696</td></tr> <tr><td>8</td><td>-6.5</td><td>6.154</td><td>8.336</td></tr> <tr><td>9</td><td>-6.4</td><td>4.584</td><td>8.215</td></tr> <tr><td>10</td><td>-6.3</td><td>3.112</td><td>5.038</td></tr> <tr><td>11</td><td>-6.3</td><td>3.526</td><td>6.334</td></tr> <tr><td>12</td><td>-6.2</td><td>5.935</td><td>7.724</td></tr> <tr><td>13</td><td>-6.2</td><td>3.929</td><td>6.270</td></tr> <tr><td>14</td><td>-6.2</td><td>4.192</td><td>5.170</td></tr> <tr><td>15</td><td>-6.2</td><td>4.114</td><td>7.161</td></tr> <tr><td>16</td><td>-6.1</td><td>2.844</td><td>6.897</td></tr> <tr><td>17</td><td>-6.1</td><td>3.373</td><td>4.827</td></tr> <tr><td>18</td><td>-6.0</td><td>6.587</td><td>8.553</td></tr> <tr><td>19</td><td>-6.0</td><td>5.003</td><td>8.323</td></tr> <tr><td>20</td><td>-6.0</td><td>6.185</td><td>6.784</td></tr> </tbody> </table> <p>Writing output ... done.</p>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode				rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-7.3	0.000	0.000	2	-7.1	4.049	5.712	3	-7.1	5.849	6.775	4	-7.1	3.256	4.216	5	-6.7	3.259	4.765	6	-6.7	4.224	5.446	7	-6.6	3.535	6.696	8	-6.5	6.154	8.336	9	-6.4	4.584	8.215	10	-6.3	3.112	5.038	11	-6.3	3.526	6.334	12	-6.2	5.935	7.724	13	-6.2	3.929	6.270	14	-6.2	4.192	5.170	15	-6.2	4.114	7.161	16	-6.1	2.844	6.897	17	-6.1	3.373	4.827	18	-6.0	6.587	8.553	19	-6.0	5.003	8.323	20	-6.0	6.185	6.784	
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode																																																																																									
		rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																																								
1	-7.3	0.000	0.000																																																																																								
2	-7.1	4.049	5.712																																																																																								
3	-7.1	5.849	6.775																																																																																								
4	-7.1	3.256	4.216																																																																																								
5	-6.7	3.259	4.765																																																																																								
6	-6.7	4.224	5.446																																																																																								
7	-6.6	3.535	6.696																																																																																								
8	-6.5	6.154	8.336																																																																																								
9	-6.4	4.584	8.215																																																																																								
10	-6.3	3.112	5.038																																																																																								
11	-6.3	3.526	6.334																																																																																								
12	-6.2	5.935	7.724																																																																																								
13	-6.2	3.929	6.270																																																																																								
14	-6.2	4.192	5.170																																																																																								
15	-6.2	4.114	7.161																																																																																								
16	-6.1	2.844	6.897																																																																																								
17	-6.1	3.373	4.827																																																																																								
18	-6.0	6.587	8.553																																																																																								
19	-6.0	5.003	8.323																																																																																								
20	-6.0	6.185	6.784																																																																																								
4	6W63	<p>Performing search ... done. Refining results ... done.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-7.8</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-7.2</td><td>3.151</td><td>6.414</td></tr> <tr><td>3</td><td>-7.1</td><td>1.880</td><td>5.254</td></tr> <tr><td>4</td><td>-7.0</td><td>3.727</td><td>7.140</td></tr> <tr><td>5</td><td>-7.0</td><td>2.004</td><td>5.923</td></tr> <tr><td>6</td><td>-6.6</td><td>3.314</td><td>5.577</td></tr> <tr><td>7</td><td>-6.6</td><td>2.514</td><td>5.913</td></tr> <tr><td>8</td><td>-6.5</td><td>2.962</td><td>6.146</td></tr> <tr><td>9</td><td>-6.5</td><td>3.713</td><td>7.544</td></tr> <tr><td>10</td><td>-6.5</td><td>2.247</td><td>5.731</td></tr> <tr><td>11</td><td>-6.4</td><td>2.775</td><td>4.213</td></tr> <tr><td>12</td><td>-6.4</td><td>2.146</td><td>5.668</td></tr> <tr><td>13</td><td>-6.3</td><td>2.796</td><td>5.930</td></tr> <tr><td>14</td><td>-6.2</td><td>2.720</td><td>6.134</td></tr> <tr><td>15</td><td>-6.1</td><td>2.661</td><td>6.772</td></tr> <tr><td>16</td><td>-6.1</td><td>2.373</td><td>5.388</td></tr> <tr><td>17</td><td>-6.0</td><td>2.902</td><td>5.566</td></tr> <tr><td>18</td><td>-6.0</td><td>4.680</td><td>7.449</td></tr> <tr><td>19</td><td>-5.9</td><td>2.081</td><td>6.361</td></tr> <tr><td>20</td><td>-5.8</td><td>3.507</td><td>5.788</td></tr> </tbody> </table> <p>Writing output ... done.</p>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode				rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-7.8	0.000	0.000	2	-7.2	3.151	6.414	3	-7.1	1.880	5.254	4	-7.0	3.727	7.140	5	-7.0	2.004	5.923	6	-6.6	3.314	5.577	7	-6.6	2.514	5.913	8	-6.5	2.962	6.146	9	-6.5	3.713	7.544	10	-6.5	2.247	5.731	11	-6.4	2.775	4.213	12	-6.4	2.146	5.668	13	-6.3	2.796	5.930	14	-6.2	2.720	6.134	15	-6.1	2.661	6.772	16	-6.1	2.373	5.388	17	-6.0	2.902	5.566	18	-6.0	4.680	7.449	19	-5.9	2.081	6.361	20	-5.8	3.507	5.788	
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode																																																																																									
		rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																																								
1	-7.8	0.000	0.000																																																																																								
2	-7.2	3.151	6.414																																																																																								
3	-7.1	1.880	5.254																																																																																								
4	-7.0	3.727	7.140																																																																																								
5	-7.0	2.004	5.923																																																																																								
6	-6.6	3.314	5.577																																																																																								
7	-6.6	2.514	5.913																																																																																								
8	-6.5	2.962	6.146																																																																																								
9	-6.5	3.713	7.544																																																																																								
10	-6.5	2.247	5.731																																																																																								
11	-6.4	2.775	4.213																																																																																								
12	-6.4	2.146	5.668																																																																																								
13	-6.3	2.796	5.930																																																																																								
14	-6.2	2.720	6.134																																																																																								
15	-6.1	2.661	6.772																																																																																								
16	-6.1	2.373	5.388																																																																																								
17	-6.0	2.902	5.566																																																																																								
18	-6.0	4.680	7.449																																																																																								
19	-5.9	2.081	6.361																																																																																								
20	-5.8	3.507	5.788																																																																																								

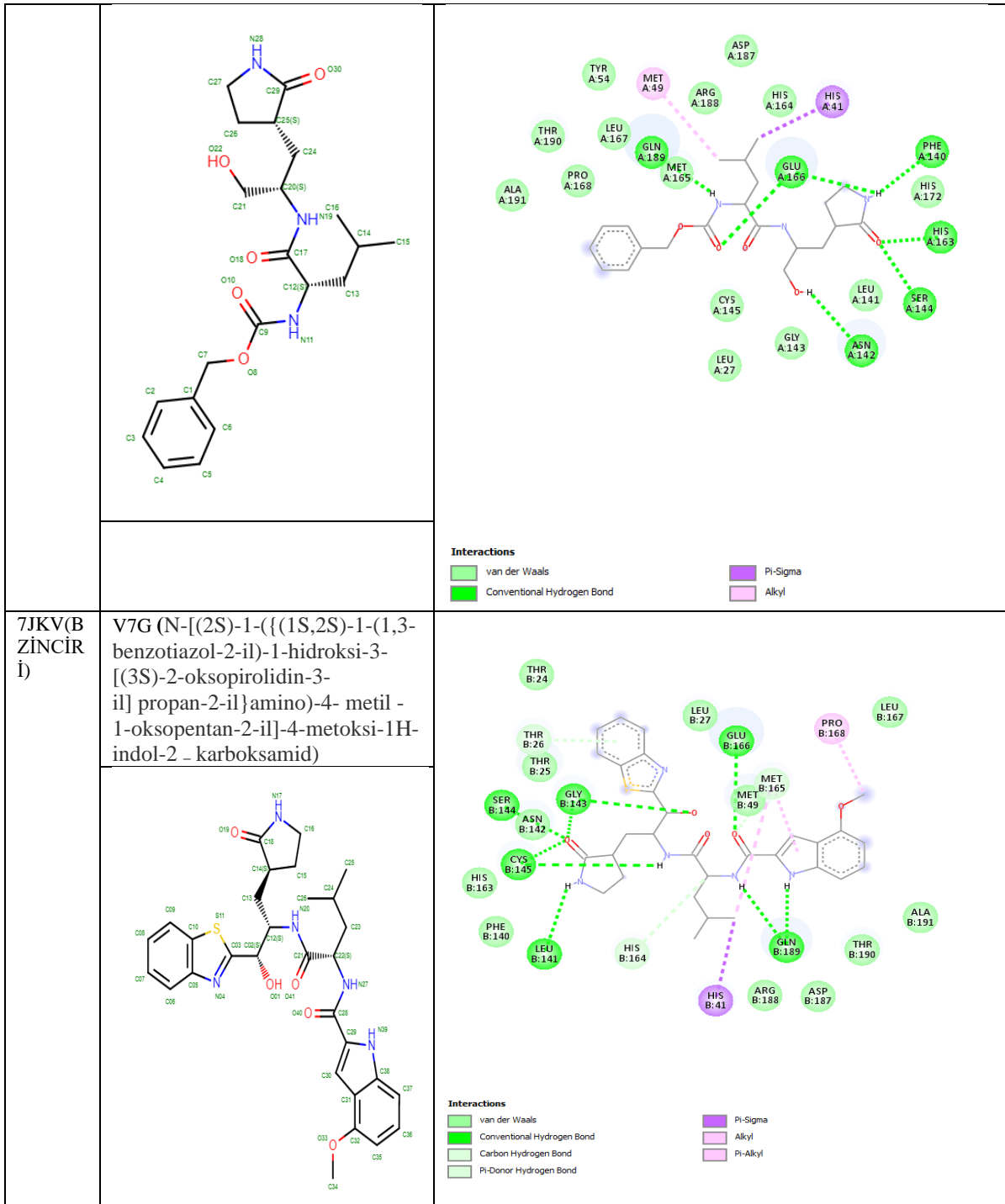
5	6WTK	<p>Performing search ... done. Refining results ... done.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-7.6</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-7.6</td><td>1.673</td><td>2.316</td></tr> <tr><td>3</td><td>-7.4</td><td>2.169</td><td>6.872</td></tr> <tr><td>4</td><td>-7.2</td><td>3.622</td><td>7.496</td></tr> <tr><td>5</td><td>-7.0</td><td>2.248</td><td>5.135</td></tr> <tr><td>6</td><td>-6.9</td><td>2.690</td><td>6.200</td></tr> <tr><td>7</td><td>-6.9</td><td>1.857</td><td>2.598</td></tr> <tr><td>8</td><td>-6.8</td><td>1.856</td><td>2.538</td></tr> <tr><td>9</td><td>-6.7</td><td>2.457</td><td>6.800</td></tr> <tr><td>10</td><td>-6.6</td><td>4.447</td><td>7.538</td></tr> <tr><td>11</td><td>-6.6</td><td>2.041</td><td>3.600</td></tr> <tr><td>12</td><td>-6.6</td><td>3.584</td><td>7.954</td></tr> <tr><td>13</td><td>-6.5</td><td>2.353</td><td>5.835</td></tr> <tr><td>14</td><td>-6.5</td><td>2.364</td><td>3.733</td></tr> <tr><td>15</td><td>-6.5</td><td>2.085</td><td>2.785</td></tr> <tr><td>16</td><td>-6.4</td><td>1.958</td><td>5.360</td></tr> <tr><td>17</td><td>-6.4</td><td>2.756</td><td>7.614</td></tr> <tr><td>18</td><td>-6.4</td><td>2.743</td><td>7.580</td></tr> <tr><td>19</td><td>-6.3</td><td>2.761</td><td>8.453</td></tr> <tr><td>20</td><td>-6.3</td><td>3.336</td><td>7.361</td></tr> </tbody> </table> <p>Writing output ... done.</p>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode				rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-7.6	0.000	0.000	2	-7.6	1.673	2.316	3	-7.4	2.169	6.872	4	-7.2	3.622	7.496	5	-7.0	2.248	5.135	6	-6.9	2.690	6.200	7	-6.9	1.857	2.598	8	-6.8	1.856	2.538	9	-6.7	2.457	6.800	10	-6.6	4.447	7.538	11	-6.6	2.041	3.600	12	-6.6	3.584	7.954	13	-6.5	2.353	5.835	14	-6.5	2.364	3.733	15	-6.5	2.085	2.785	16	-6.4	1.958	5.360	17	-6.4	2.756	7.614	18	-6.4	2.743	7.580	19	-6.3	2.761	8.453	20	-6.3	3.336	7.361	
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode																																																																																									
		rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																																								
1	-7.6	0.000	0.000																																																																																								
2	-7.6	1.673	2.316																																																																																								
3	-7.4	2.169	6.872																																																																																								
4	-7.2	3.622	7.496																																																																																								
5	-7.0	2.248	5.135																																																																																								
6	-6.9	2.690	6.200																																																																																								
7	-6.9	1.857	2.598																																																																																								
8	-6.8	1.856	2.538																																																																																								
9	-6.7	2.457	6.800																																																																																								
10	-6.6	4.447	7.538																																																																																								
11	-6.6	2.041	3.600																																																																																								
12	-6.6	3.584	7.954																																																																																								
13	-6.5	2.353	5.835																																																																																								
14	-6.5	2.364	3.733																																																																																								
15	-6.5	2.085	2.785																																																																																								
16	-6.4	1.958	5.360																																																																																								
17	-6.4	2.756	7.614																																																																																								
18	-6.4	2.743	7.580																																																																																								
19	-6.3	2.761	8.453																																																																																								
20	-6.3	3.336	7.361																																																																																								
6	7BRP (A zinciri)	<p>Performing search ... done. Refining results ... done.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-7.6</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-7.5</td><td>2.514</td><td>3.967</td></tr> <tr><td>3</td><td>-7.2</td><td>1.714</td><td>2.419</td></tr> <tr><td>4</td><td>-7.1</td><td>3.650</td><td>5.490</td></tr> <tr><td>5</td><td>-6.9</td><td>2.734</td><td>7.777</td></tr> <tr><td>6</td><td>-6.9</td><td>3.367</td><td>8.333</td></tr> <tr><td>7</td><td>-6.7</td><td>2.030</td><td>3.222</td></tr> <tr><td>8</td><td>-6.7</td><td>3.157</td><td>5.685</td></tr> <tr><td>9</td><td>-6.6</td><td>2.549</td><td>7.823</td></tr> <tr><td>10</td><td>-6.4</td><td>2.766</td><td>7.682</td></tr> <tr><td>11</td><td>-6.2</td><td>2.472</td><td>7.669</td></tr> <tr><td>12</td><td>-6.0</td><td>2.691</td><td>7.770</td></tr> <tr><td>13</td><td>-6.0</td><td>3.042</td><td>8.160</td></tr> <tr><td>14</td><td>-6.0</td><td>2.414</td><td>5.885</td></tr> <tr><td>15</td><td>-6.0</td><td>3.784</td><td>6.144</td></tr> <tr><td>16</td><td>-5.9</td><td>4.996</td><td>7.183</td></tr> <tr><td>17</td><td>-5.9</td><td>1.834</td><td>8.420</td></tr> <tr><td>18</td><td>-5.7</td><td>2.710</td><td>8.084</td></tr> <tr><td>19</td><td>-5.7</td><td>3.237</td><td>4.790</td></tr> <tr><td>20</td><td>-5.7</td><td>2.241</td><td>3.204</td></tr> </tbody> </table> <p>Writing output ... done.</p>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode				rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-7.6	0.000	0.000	2	-7.5	2.514	3.967	3	-7.2	1.714	2.419	4	-7.1	3.650	5.490	5	-6.9	2.734	7.777	6	-6.9	3.367	8.333	7	-6.7	2.030	3.222	8	-6.7	3.157	5.685	9	-6.6	2.549	7.823	10	-6.4	2.766	7.682	11	-6.2	2.472	7.669	12	-6.0	2.691	7.770	13	-6.0	3.042	8.160	14	-6.0	2.414	5.885	15	-6.0	3.784	6.144	16	-5.9	4.996	7.183	17	-5.9	1.834	8.420	18	-5.7	2.710	8.084	19	-5.7	3.237	4.790	20	-5.7	2.241	3.204	
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode																																																																																									
		rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																																								
1	-7.6	0.000	0.000																																																																																								
2	-7.5	2.514	3.967																																																																																								
3	-7.2	1.714	2.419																																																																																								
4	-7.1	3.650	5.490																																																																																								
5	-6.9	2.734	7.777																																																																																								
6	-6.9	3.367	8.333																																																																																								
7	-6.7	2.030	3.222																																																																																								
8	-6.7	3.157	5.685																																																																																								
9	-6.6	2.549	7.823																																																																																								
10	-6.4	2.766	7.682																																																																																								
11	-6.2	2.472	7.669																																																																																								
12	-6.0	2.691	7.770																																																																																								
13	-6.0	3.042	8.160																																																																																								
14	-6.0	2.414	5.885																																																																																								
15	-6.0	3.784	6.144																																																																																								
16	-5.9	4.996	7.183																																																																																								
17	-5.9	1.834	8.420																																																																																								
18	-5.7	2.710	8.084																																																																																								
19	-5.7	3.237	4.790																																																																																								
20	-5.7	2.241	3.204																																																																																								
7	7BUY	<p>Performing search ... done. Refining results ... done.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-4.6</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-4.1</td><td>6.502</td><td>7.895</td></tr> <tr><td>3</td><td>-4.0</td><td>6.422</td><td>8.053</td></tr> <tr><td>4</td><td>-4.0</td><td>2.005</td><td>2.903</td></tr> <tr><td>5</td><td>-4.0</td><td>1.561</td><td>2.312</td></tr> <tr><td>6</td><td>-3.9</td><td>1.477</td><td>2.062</td></tr> <tr><td>7</td><td>-3.7</td><td>6.590</td><td>8.123</td></tr> <tr><td>8</td><td>-3.6</td><td>9.048</td><td>9.889</td></tr> <tr><td>9</td><td>-3.6</td><td>7.508</td><td>8.358</td></tr> <tr><td>10</td><td>-3.5</td><td>2.260</td><td>2.653</td></tr> <tr><td>11</td><td>-3.5</td><td>2.881</td><td>4.014</td></tr> <tr><td>12</td><td>-3.4</td><td>3.419</td><td>5.796</td></tr> <tr><td>13</td><td>-3.4</td><td>12.234</td><td>13.772</td></tr> <tr><td>14</td><td>-3.4</td><td>7.175</td><td>8.783</td></tr> <tr><td>15</td><td>-3.3</td><td>7.594</td><td>9.163</td></tr> <tr><td>16</td><td>-3.3</td><td>8.903</td><td>10.046</td></tr> <tr><td>17</td><td>-3.2</td><td>5.407</td><td>6.781</td></tr> <tr><td>18</td><td>-3.2</td><td>2.630</td><td>3.567</td></tr> <tr><td>19</td><td>-3.2</td><td>8.536</td><td>9.374</td></tr> <tr><td>20</td><td>-3.1</td><td>9.670</td><td>10.826</td></tr> </tbody> </table> <p>Writing output ... done.</p>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode				rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-4.6	0.000	0.000	2	-4.1	6.502	7.895	3	-4.0	6.422	8.053	4	-4.0	2.005	2.903	5	-4.0	1.561	2.312	6	-3.9	1.477	2.062	7	-3.7	6.590	8.123	8	-3.6	9.048	9.889	9	-3.6	7.508	8.358	10	-3.5	2.260	2.653	11	-3.5	2.881	4.014	12	-3.4	3.419	5.796	13	-3.4	12.234	13.772	14	-3.4	7.175	8.783	15	-3.3	7.594	9.163	16	-3.3	8.903	10.046	17	-3.2	5.407	6.781	18	-3.2	2.630	3.567	19	-3.2	8.536	9.374	20	-3.1	9.670	10.826	
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode																																																																																									
		rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																																								
1	-4.6	0.000	0.000																																																																																								
2	-4.1	6.502	7.895																																																																																								
3	-4.0	6.422	8.053																																																																																								
4	-4.0	2.005	2.903																																																																																								
5	-4.0	1.561	2.312																																																																																								
6	-3.9	1.477	2.062																																																																																								
7	-3.7	6.590	8.123																																																																																								
8	-3.6	9.048	9.889																																																																																								
9	-3.6	7.508	8.358																																																																																								
10	-3.5	2.260	2.653																																																																																								
11	-3.5	2.881	4.014																																																																																								
12	-3.4	3.419	5.796																																																																																								
13	-3.4	12.234	13.772																																																																																								
14	-3.4	7.175	8.783																																																																																								
15	-3.3	7.594	9.163																																																																																								
16	-3.3	8.903	10.046																																																																																								
17	-3.2	5.407	6.781																																																																																								
18	-3.2	2.630	3.567																																																																																								
19	-3.2	8.536	9.374																																																																																								
20	-3.1	9.670	10.826																																																																																								

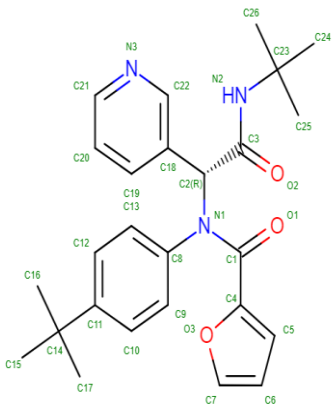
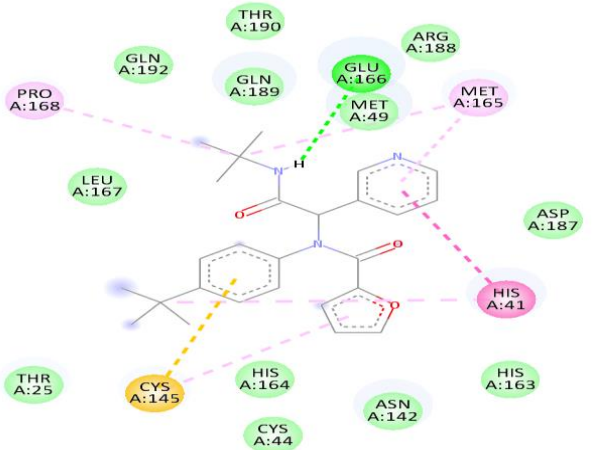
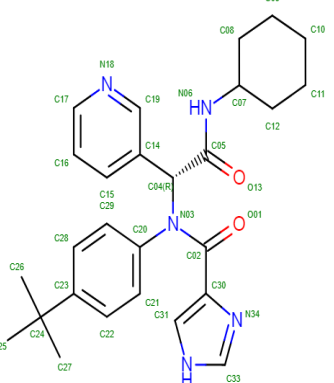
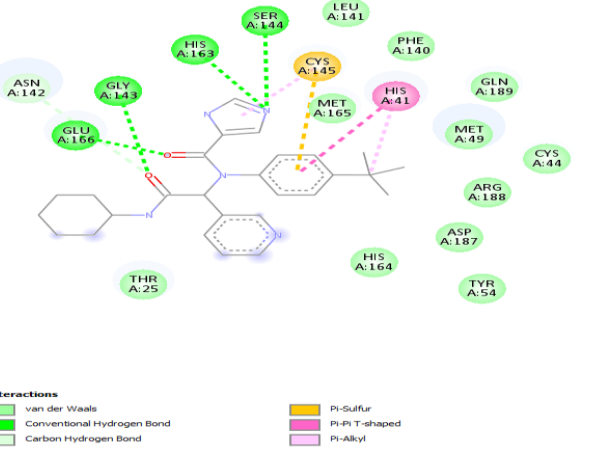
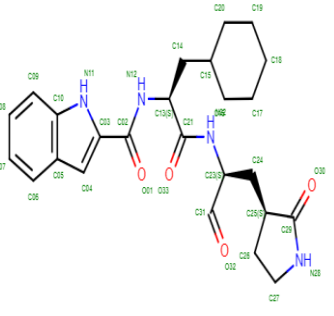
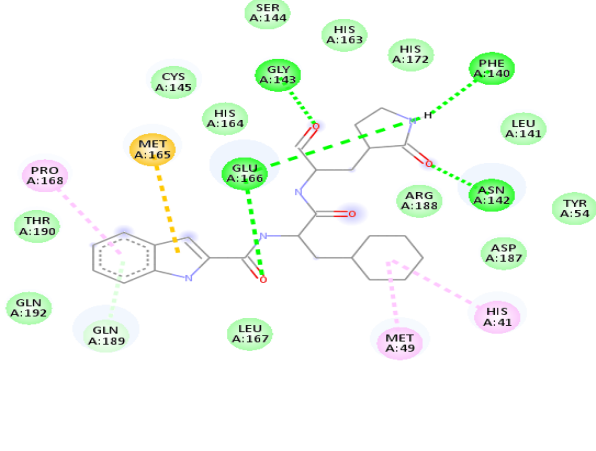
8	7L0D	<p>Performing search ... done. Refining results ... done.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-7.5</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-7.3</td><td>2.278</td><td>6.272</td></tr> <tr><td>3</td><td>-7.0</td><td>1.627</td><td>2.311</td></tr> <tr><td>4</td><td>-6.8</td><td>2.090</td><td>6.034</td></tr> <tr><td>5</td><td>-6.7</td><td>2.333</td><td>6.435</td></tr> <tr><td>6</td><td>-6.6</td><td>2.952</td><td>5.701</td></tr> <tr><td>7</td><td>-6.6</td><td>2.457</td><td>5.367</td></tr> <tr><td>8</td><td>-6.6</td><td>2.756</td><td>7.229</td></tr> <tr><td>9</td><td>-6.4</td><td>3.095</td><td>5.816</td></tr> <tr><td>10</td><td>-6.4</td><td>2.717</td><td>6.147</td></tr> <tr><td>11</td><td>-6.4</td><td>3.156</td><td>4.770</td></tr> <tr><td>12</td><td>-6.2</td><td>2.969</td><td>6.601</td></tr> <tr><td>13</td><td>-6.2</td><td>2.380</td><td>5.958</td></tr> <tr><td>14</td><td>-6.1</td><td>2.983</td><td>7.640</td></tr> <tr><td>15</td><td>-6.0</td><td>2.870</td><td>4.976</td></tr> <tr><td>16</td><td>-5.8</td><td>3.559</td><td>7.830</td></tr> <tr><td>17</td><td>-5.7</td><td>3.568</td><td>7.463</td></tr> <tr><td>18</td><td>-5.7</td><td>3.234</td><td>5.721</td></tr> <tr><td>19</td><td>-5.6</td><td>3.032</td><td>6.339</td></tr> <tr><td>20</td><td>-5.6</td><td>2.629</td><td>6.623</td></tr> </tbody> </table> <p>Writing output ... done.</p>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.		1	-7.5	0.000	0.000	2	-7.3	2.278	6.272	3	-7.0	1.627	2.311	4	-6.8	2.090	6.034	5	-6.7	2.333	6.435	6	-6.6	2.952	5.701	7	-6.6	2.457	5.367	8	-6.6	2.756	7.229	9	-6.4	3.095	5.816	10	-6.4	2.717	6.147	11	-6.4	3.156	4.770	12	-6.2	2.969	6.601	13	-6.2	2.380	5.958	14	-6.1	2.983	7.640	15	-6.0	2.870	4.976	16	-5.8	3.559	7.830	17	-5.7	3.568	7.463	18	-5.7	3.234	5.721	19	-5.6	3.032	6.339	20	-5.6	2.629	6.623	
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.																																																																																					
1	-7.5	0.000	0.000																																																																																				
2	-7.3	2.278	6.272																																																																																				
3	-7.0	1.627	2.311																																																																																				
4	-6.8	2.090	6.034																																																																																				
5	-6.7	2.333	6.435																																																																																				
6	-6.6	2.952	5.701																																																																																				
7	-6.6	2.457	5.367																																																																																				
8	-6.6	2.756	7.229																																																																																				
9	-6.4	3.095	5.816																																																																																				
10	-6.4	2.717	6.147																																																																																				
11	-6.4	3.156	4.770																																																																																				
12	-6.2	2.969	6.601																																																																																				
13	-6.2	2.380	5.958																																																																																				
14	-6.1	2.983	7.640																																																																																				
15	-6.0	2.870	4.976																																																																																				
16	-5.8	3.559	7.830																																																																																				
17	-5.7	3.568	7.463																																																																																				
18	-5.7	3.234	5.721																																																																																				
19	-5.6	3.032	6.339																																																																																				
20	-5.6	2.629	6.623																																																																																				
9	7JKV(A zinciri)	<p>Performing search ... done. Refining results ... done.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-7.2</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-7.1</td><td>2.612</td><td>5.775</td></tr> <tr><td>3</td><td>-7.0</td><td>2.058</td><td>5.074</td></tr> <tr><td>4</td><td>-6.9</td><td>3.190</td><td>6.472</td></tr> <tr><td>5</td><td>-6.9</td><td>3.394</td><td>6.960</td></tr> <tr><td>6</td><td>-6.7</td><td>2.883</td><td>5.650</td></tr> <tr><td>7</td><td>-6.7</td><td>2.525</td><td>8.853</td></tr> <tr><td>8</td><td>-6.7</td><td>3.224</td><td>7.024</td></tr> <tr><td>9</td><td>-6.7</td><td>2.713</td><td>7.973</td></tr> <tr><td>10</td><td>-6.7</td><td>1.650</td><td>1.983</td></tr> <tr><td>11</td><td>-6.6</td><td>3.623</td><td>5.338</td></tr> <tr><td>12</td><td>-6.5</td><td>4.112</td><td>7.452</td></tr> <tr><td>13</td><td>-6.5</td><td>2.918</td><td>8.675</td></tr> <tr><td>14</td><td>-6.5</td><td>3.305</td><td>6.856</td></tr> <tr><td>15</td><td>-6.4</td><td>3.192</td><td>5.860</td></tr> <tr><td>16</td><td>-6.4</td><td>2.519</td><td>8.630</td></tr> <tr><td>17</td><td>-6.3</td><td>3.572</td><td>6.609</td></tr> <tr><td>18</td><td>-6.3</td><td>4.078</td><td>9.150</td></tr> <tr><td>19</td><td>-6.3</td><td>2.686</td><td>8.455</td></tr> <tr><td>20</td><td>-6.2</td><td>3.494</td><td>8.414</td></tr> </tbody> </table> <p>Writing output ... done.</p>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.		1	-7.2	0.000	0.000	2	-7.1	2.612	5.775	3	-7.0	2.058	5.074	4	-6.9	3.190	6.472	5	-6.9	3.394	6.960	6	-6.7	2.883	5.650	7	-6.7	2.525	8.853	8	-6.7	3.224	7.024	9	-6.7	2.713	7.973	10	-6.7	1.650	1.983	11	-6.6	3.623	5.338	12	-6.5	4.112	7.452	13	-6.5	2.918	8.675	14	-6.5	3.305	6.856	15	-6.4	3.192	5.860	16	-6.4	2.519	8.630	17	-6.3	3.572	6.609	18	-6.3	4.078	9.150	19	-6.3	2.686	8.455	20	-6.2	3.494	8.414	
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.																																																																																					
1	-7.2	0.000	0.000																																																																																				
2	-7.1	2.612	5.775																																																																																				
3	-7.0	2.058	5.074																																																																																				
4	-6.9	3.190	6.472																																																																																				
5	-6.9	3.394	6.960																																																																																				
6	-6.7	2.883	5.650																																																																																				
7	-6.7	2.525	8.853																																																																																				
8	-6.7	3.224	7.024																																																																																				
9	-6.7	2.713	7.973																																																																																				
10	-6.7	1.650	1.983																																																																																				
11	-6.6	3.623	5.338																																																																																				
12	-6.5	4.112	7.452																																																																																				
13	-6.5	2.918	8.675																																																																																				
14	-6.5	3.305	6.856																																																																																				
15	-6.4	3.192	5.860																																																																																				
16	-6.4	2.519	8.630																																																																																				
17	-6.3	3.572	6.609																																																																																				
18	-6.3	4.078	9.150																																																																																				
19	-6.3	2.686	8.455																																																																																				
20	-6.2	3.494	8.414																																																																																				
10	7JKV(B zinciri)	<p>Performing search ... done. Refining results ... done.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-8.8</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-8.4</td><td>2.130</td><td>2.909</td></tr> <tr><td>3</td><td>-8.1</td><td>1.730</td><td>2.134</td></tr> <tr><td>4</td><td>-8.1</td><td>2.118</td><td>5.244</td></tr> <tr><td>5</td><td>-7.8</td><td>2.318</td><td>9.815</td></tr> <tr><td>6</td><td>-7.8</td><td>2.815</td><td>5.774</td></tr> <tr><td>7</td><td>-7.8</td><td>3.352</td><td>6.722</td></tr> <tr><td>8</td><td>-7.7</td><td>2.336</td><td>7.980</td></tr> <tr><td>9</td><td>-7.7</td><td>2.646</td><td>5.898</td></tr> <tr><td>10</td><td>-7.6</td><td>2.394</td><td>5.675</td></tr> <tr><td>11</td><td>-7.6</td><td>2.512</td><td>5.429</td></tr> <tr><td>12</td><td>-7.6</td><td>3.097</td><td>7.335</td></tr> <tr><td>13</td><td>-7.5</td><td>2.635</td><td>7.628</td></tr> <tr><td>14</td><td>-7.5</td><td>2.346</td><td>8.918</td></tr> <tr><td>15</td><td>-7.5</td><td>2.751</td><td>5.872</td></tr> <tr><td>16</td><td>-7.3</td><td>3.244</td><td>8.593</td></tr> <tr><td>17</td><td>-7.3</td><td>2.179</td><td>3.801</td></tr> <tr><td>18</td><td>-7.1</td><td>2.951</td><td>5.798</td></tr> <tr><td>19</td><td>-7.1</td><td>1.511</td><td>5.024</td></tr> <tr><td>20</td><td>-7.0</td><td>2.655</td><td>5.045</td></tr> </tbody> </table> <p>Writing output ... done.</p>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.		1	-8.8	0.000	0.000	2	-8.4	2.130	2.909	3	-8.1	1.730	2.134	4	-8.1	2.118	5.244	5	-7.8	2.318	9.815	6	-7.8	2.815	5.774	7	-7.8	3.352	6.722	8	-7.7	2.336	7.980	9	-7.7	2.646	5.898	10	-7.6	2.394	5.675	11	-7.6	2.512	5.429	12	-7.6	3.097	7.335	13	-7.5	2.635	7.628	14	-7.5	2.346	8.918	15	-7.5	2.751	5.872	16	-7.3	3.244	8.593	17	-7.3	2.179	3.801	18	-7.1	2.951	5.798	19	-7.1	1.511	5.024	20	-7.0	2.655	5.045	
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.																																																																																					
1	-8.8	0.000	0.000																																																																																				
2	-8.4	2.130	2.909																																																																																				
3	-8.1	1.730	2.134																																																																																				
4	-8.1	2.118	5.244																																																																																				
5	-7.8	2.318	9.815																																																																																				
6	-7.8	2.815	5.774																																																																																				
7	-7.8	3.352	6.722																																																																																				
8	-7.7	2.336	7.980																																																																																				
9	-7.7	2.646	5.898																																																																																				
10	-7.6	2.394	5.675																																																																																				
11	-7.6	2.512	5.429																																																																																				
12	-7.6	3.097	7.335																																																																																				
13	-7.5	2.635	7.628																																																																																				
14	-7.5	2.346	8.918																																																																																				
15	-7.5	2.751	5.872																																																																																				
16	-7.3	3.244	8.593																																																																																				
17	-7.3	2.179	3.801																																																																																				
18	-7.1	2.951	5.798																																																																																				
19	-7.1	1.511	5.024																																																																																				
20	-7.0	2.655	5.045																																																																																				

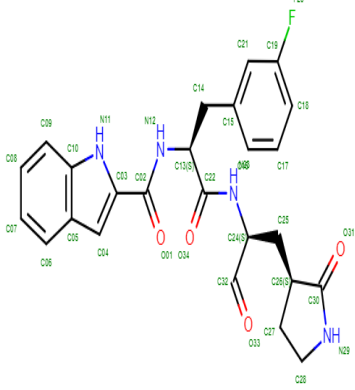
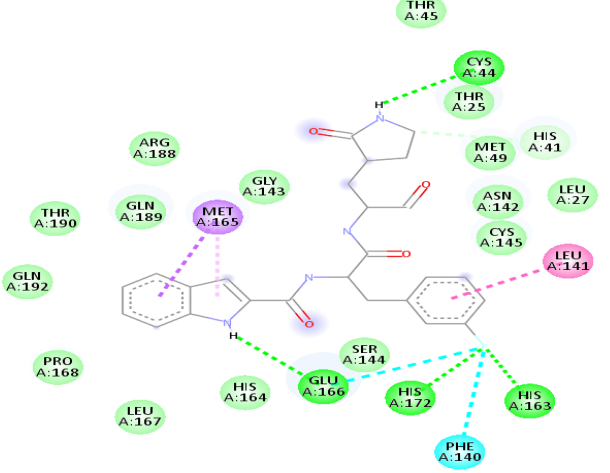
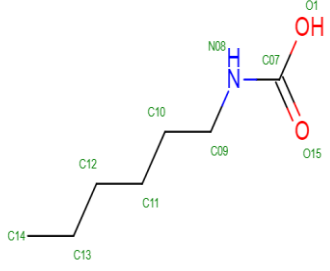
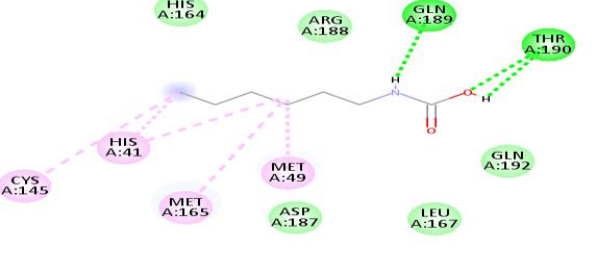
Protein Data Bank'tan Alınan 10 Adet Sars Cov 2, 3CL^{pro} X-Ray Yapıları'nın En İyi Konformasyon'un ve Referans Olarak Alınan Ligandın Üst Üste Çakışmış Şekilleri

Çizelge 4. 1. 2. Protein Data Bank'tan Alınan 10 Adet Sars Cov 2, 3CL^{pro} X-Ray Yapıları'nın Aktif Bölge Amino Asitleri ile Yapmış Oldukları Reseptör-Ligand Etkileşimi 2 Boyutlu Görüntüleri

PDB Kodu	Ligand/Ligand veya İlaç Adı	Aktif Bölge Amino Asitleri ve Reseptör-ligand Etkileşimi 2D Gösterimi
7C6S	U5G (Boseprevir)	<p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> van der Waals Conventional Hydrogen Bond Carbon Hydrogen Bond Unfavorable Donor-Donor Pi-Sigma Alkyl
6WTK	UED (N~2~[(benziloksi)karbonil]-N-{(2S)-1-hidroksi-3-[(3S)-2-okspiroolidin-3-il]propan-2-il}-L-leucinamide)	



<p>7L0D</p>	<p>0EN (N-[(1R)-2-(tert-bütilamino)-2-okso-1-(piridin-3-il)etil] -N- (4-tert-bütilfenil)furan-2 - karboksamid)</p> 	 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> van der Waals Conventional Hydrogen Bond Pi-Sulfur Pi-Pi T-shaped Alkyl Pi-Alkyl
<p>6W63</p>	<p>X77 (N-(4-tert-bütilfenil)-N-[(1R)-2-(sikloheksilamino)-2-okso-1-(piridin-3-il)etil]-1H-imidazol-4 - karboksamid)</p> 	 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> van der Waals Conventional Hydrogen Bond Carbon Hydrogen Bond Pi-Sulfur Pi-Pi T-shaped Pi-Alkyl
<p>6LZE</p>	<p>FHR (~{N}-[(2~{S})-3-sikloheksil-1-oksidaniliden-1-[(2~{S})-1-oksidaniliden-3-[(3~{S})-2oksidanilidenpirolidin-3-il]propan-2-il]amino]propan-2-il]-1~{H}-indol-2-karboksamid)</p> 	 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> van der Waals Conventional Hydrogen Bond Pi-Donor Hydrogen Bond Pi-Sulfur Alkyl Pi-Alkyl

<p>6M0K</p> <p>FJC (~{N}) - [(2 ~ { S }) - 3 - (3 - florofenil) - 1 - oksidaniliden - 1 - [[(2 ~ { S }) - 1 - oksidaniliden - 3 - [(3 ~ { S }) - 2 - oksidanilidenpirolidin - 3 - il] propan - 2 - il] amino] propan - 2 - il] - 1 ~ { H } - indol - 2 - karboksamid</p>		 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> van der Waals Conventional Hydrogen Bond Carbon Hydrogen Bond Halogen (Fluorine) Pi-Sigma Amide-Pi Stacked Pi-Alkyl
<p>7BUY</p> <p>JRY(Heksilkarbamik Asit)</p>		 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> van der Waals Conventional Hydrogen Bond Alkyl Pi-Alkyl

4. 2. Validasyon Hesaplaması

Bu çalışmada Doking yöntemi validasyonu için, AutoDock Vina Programı kullanılarak 7C6S kodlu (Boceprevir ile kompleks haline getirilmiş SARS-COV-2 Ana Proteazın kristal yapısı) protein'in içindeki Boseprevir ligandı kullanılmıştır (Şekil 4.1.).

Doking yöntemi validasyonu aşağıda bulunan aşamalar ile yapılmaktadır.

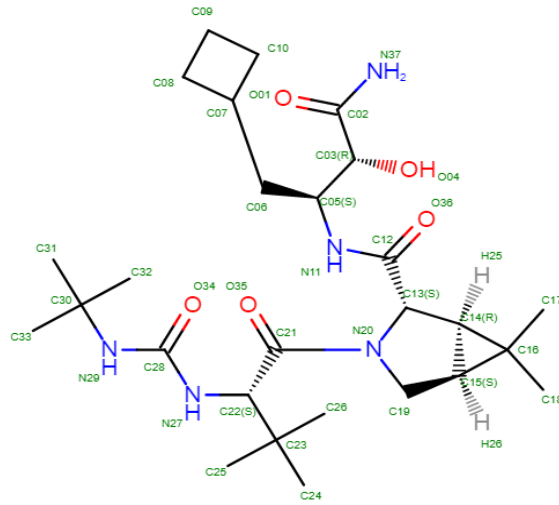
1) X-ray yapısında 7C6S kodlu (Boceprevir ile kompleks haline getirilmiş SARS-COV-2 Ana Proteazın kristal yapısı) protein'in içinde bulunan ligand (Boceprevir) yapıdan çıkarıldı.

2) AutoDock Vina (doking) programı aracılığı ile tekrardan ligand (Boceprevir) protein yapısına yeniden yerleştirildi.

3) Elde edilen konformasyonların referans yapıdaki konformasyondan sapması incelendi.

4) Tekrar aynı bölgeye doking yapılarak hesaplanan RMSD değeri 1.978 Å olarak bulundu.

X-ray verileri ile karşılaştırıldığında çıkan sonucun 2.0 Å'dan küçük çıkması nedeni ile seçilen programın 7C6S kodlu (Boceprevir ile kompleks haline getirilmiş SARS-COV-2 Ana Proteazın kristal yapısı) protein yapısı için uygun olduğunu saptandı.



Şekil 4.1. Boceprevir Yapısının Gösterimi

Doking için oluşturulan konfigürasyon dosyası ise Şekil 4.2.' de gösterilmiştir.

```
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
receptor = 7c6s.pdbqt
ligand = ligand.pdbqt

out = out.pdbqt

center_x = -20.216
center_y = -26.935
center_z = 1.008

size_x = 20
size_y = 20
size_z = 20

num_modes = 50
```

Şekil 4. 2. Validasyon Konfigürasyon Dosyası

Validasyon işlemi sonucunda toplamda 20 adet konformasyon hesaplandı ve bu konformasyonların bağlanma afiniteleri ile RMSD değerleri program tarafından oluşturulan log dosyasında en yüksekten en düşüğe doğru sıralandı.

Validasyon işleminden sonra oluşturulan log dosyası ise Şekil 4.3.'de görülmektedir.

```
Performing search ... done.
Refining results ... done.

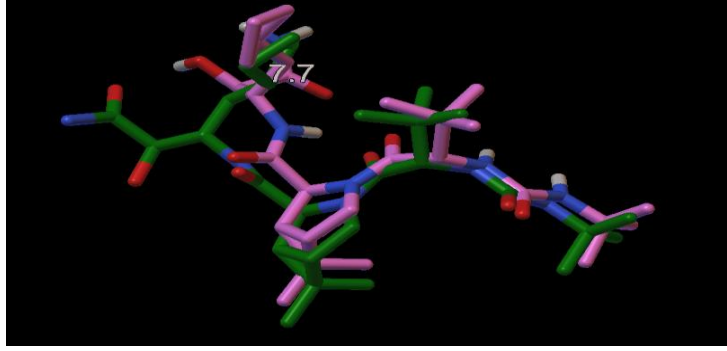
mode |   affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |    -7.7   |    0.000   |    0.000
  2   |    -7.4   |    1.361   |    1.978
  3   |    -7.3   |    2.145   |    3.474
  4   |    -7.1   |    3.161   |    5.038
  5   |    -7.0   |    1.277   |    1.908
  6   |    -6.9   |    3.051   |    8.260
  7   |    -6.7   |    3.146   |    5.325
  8   |    -6.7   |    1.824   |    2.887
  9   |    -6.7   |    2.610   |    7.813
 10   |    -6.6   |    3.032   |    7.564
 11   |    -6.4   |    3.137   |    5.673
 12   |    -6.3   |    1.993   |    2.756
 13   |    -6.2   |    1.999   |    2.783
 14   |    -6.0   |    1.840   |    2.792
 15   |    -6.0   |    3.466   |    5.881
 16   |    -5.8   |    3.755   |    6.278
 17   |    -5.6   |    3.022   |    8.209
 18   |    -5.5   |    2.877   |    5.078
 19   |    -5.4   |    4.714   |    6.642
 20   |    -5.4   |    2.193   |    3.047

Writing output ... done.
```

Şekil 4. 3. Validasyon Log Dosyaları

Validasyon sonucu bulunan tüm konformasyonlar aynı zamanda ADT kullanıcı ara yüz programı ve BIOVIA Discovery Studio Visulazer 2021 programı kullanılarak incelendi. Tüm konformasyonlarda oluşabilecek elektrostatik etkileşimler, van der waals bağları ve hidrojen bağları bu programlar neticesinde gözlemlendi.

7C6S (Boceprevir ile kompleks haline getirilmiş SARS-COV-2 Ana Proteazın kristal yapısı) pdb kod için bulunan en iyi konformasyonun ve referans olarak alınan ligandın üst üste çakışmış şekli ise Şekil 4.4.'de gösterilmektedir.



Şekil 4. 4. Validasyon Sonucu RMSD = 1.978 Å

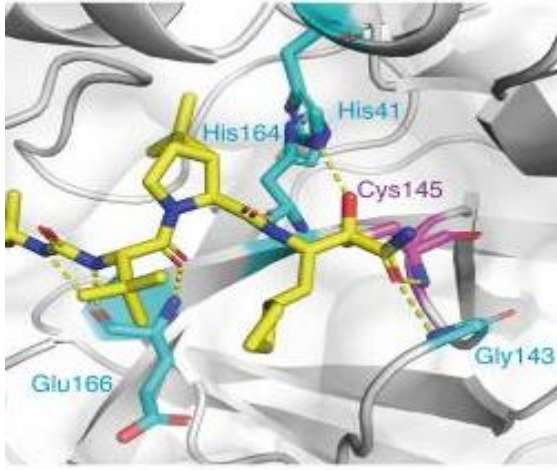
(Pembe ligand referans, yeşil ligand en iyi RMSD değerine sahip olan ligand)

Sonuç olarak AutoDock Vina Programı tarafından oluşturulan log dosyaları, ADT kullanıcı ara yüz programı ve BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2021 programı kullanılarak oluşturulan sanal grafikler incelenerek validasyon testinin güvenilirliği incelenmiştir.

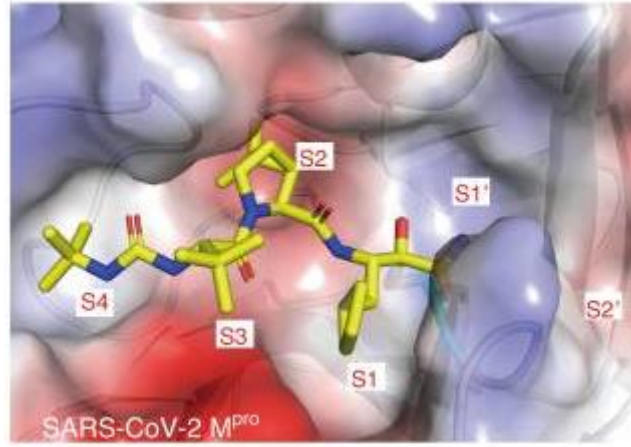
Görsel veriler incelendiğinde aktif bölgeye yerleşen en iyi konformasyonun 1. Konformasyon olduğu görülmüştür. 7C6S kodlu protein'in doking sonucunda bulunan aktif bölgedeki amino asitleri; **HİS 41**, **MET 49**, PHE140, LEU 141 , **ASN 142**, GLY143,**SER 144**, **CYS 145**, HİS163, **HİS 164**, MET165,**GLU 166**, LEU167, PRO 168, HİS172, ASP187,**GLN 189**, THR190, ALA191, GLN192 dir.

Basel üniversitesi moleküler yaşam bilim merkezi (BIOZENTRUM) veri tabanından alınan X-ray verilerine göre belirlenen aktif bölge aminoasitleri ise; THR 26, LEU 27, **HİS 41**, **MET 49**, TYR 54, **ASN 142**, GLY 143, **SER 144**, **CYS 145**, **HİS 164**, MET 165, **GLU 166**, ASP 187,**GLN 189**,THR 190,GLN 192'dir.Yapı (<https://swissmodel.expasy.org/templates/7c6s>) adresinde incelenebilir.

7C6S Kodlu PDB X-ray makale [61] verilerine göre Boseprevir'in SARS-COV-2 Ana Proteaz Enzimi'nin aktif bölgesi ve bu bölge ile yaptığı etkileşimler aşağıdaki şekillerde gösterilmektedir (Şekil 4. 5. ve Şekil 4. 6.).

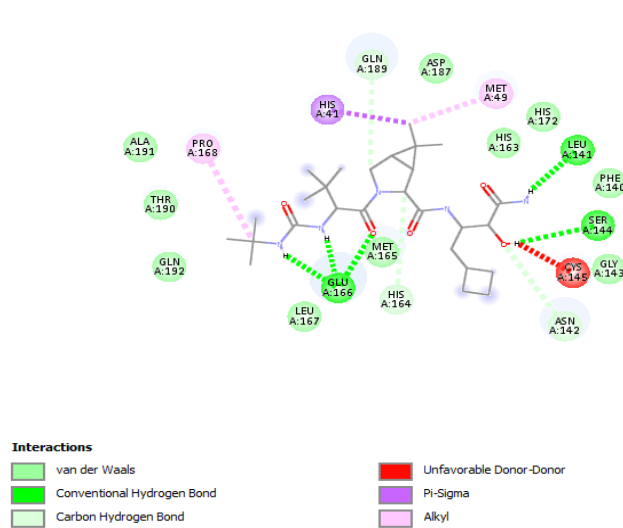


Şekil 4. 5. 7C6S Kodlu PDB X-ray makale verilerine göre, Boseprevir (sarı)'in Sars Cov 2 M pro içindeki görüntüsü ilgili aminoasitler (mavi) Hidojen bağ etkileşimi (kesikli çizgi), Cys 145(mor) Kovalent bağı oluşturmuştur [61].

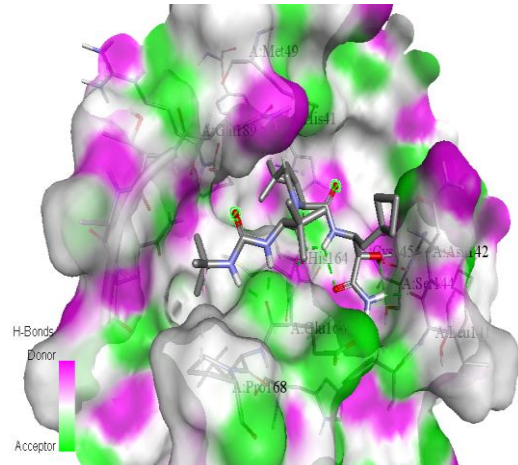


Şekil 4. 6. 7C6S Kodlu PDB X-ray makale verilerine göre, Sars Cov 2 M pro Aktif bölge S1, S2, S3 ve S4 pozisyonları içindeki Boseprevir'in görüntüsü [61].

Boseprevir bileşiği ile 7C6S kodlu proteinin validasyon sonucunda Boseprevir bileşiğinin aktif bölgedeki amino asitleri ile aktif bölgede yaptığı bağ etkileşimleri (Şekil 4. 7.) ve H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri (Şekil 4. 8.) aşağıdaki gibidir. Konformasyon, aktif bölge cebine tam olarak yerleşmektedir.



Şekil 4. 7. Boseprevir Bileşiğinin Aktif Bölgedeki Amino Asitleri ile Aktif Bölgede Yaptığı Bağ Etkileşimlerinin (2D) Gösterimi



Şekil 4. 8. Boseprevir Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-bağ Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/mol.K}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak **Ki** değeri **2.236 nM** olarak hesaplanmıştır.

2020 yılında Chunlong Ma, Michael Dominic Sacco, Brett Hurst ve arkadaşları tarafından FRET bazlı enzimatik tahlil kullanılarak yapılan deneysel bir çalışmada Boceprevir'in deneysel Ki değeri ise $1.18 \pm 0.10 \text{ uM}$ olarak bulunmuştur [142].

4.3. Doking Hesaplamaları Bölümü

4.3.1. 18 İlaçların İlaç Etkin Maddeleri için Hesaplaması

AutoDock Vina programı kullanılarak doking işlemi gerçekleştirildi.

Yukarıda belirtilen İlaçların içinde bulunan, İlaç Etkin Maddeleri ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması AutoDock Vina programı ile yapıldı.

Yukarı da belirtilen şekilde dosyalar oluşturuldu. Mümkün olabilecek konformasyonlar AutoDock Vina programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu. Doking hesaplaması için hazırlanan konfigürasyon dosyası'nın parametreleri, anlamlı sonuçlar elde edilebilmesi için tüm doking hesaplamalarında olduğu gibidir.

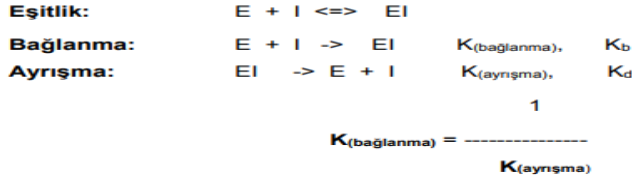
Her bir ligand için bulunan 20 konformasyon ADT kullanıcı ara yüzü ve BIOVIA Discovery Studio Visulazer kullanılarak görsel olarak incelendi.

Her bir ligandın konformasyonlarının bağlanma enerjileri ve görsel incelemeleri yapıldığında; 1. Konformasyonların en anlamlı olan konformasyon olduğu ve 7C6S Kodlu proteinin aktif bölge cebine tam olarak yerleştikleri saptandı.

AutoDock Vina ve BIOVIA Discovery Studio Visulazer Programı kullanılarak her bir ilacın, ilaç etken maddesinin 7C6S Kodlu protein ile yaptığı etkileşimler ve hidrojen bağları gözlemlenerek 2D ve 3D yapıları gösterildi.

Ayrıca, AutoDock Vina Programı log dosyası bize ΔG Bağlanma enerji'sini de vermektedir. Aşağıda belirtilen formüller yardımı ile her bir ilacın ilaç etkin maddesi için; 1.Konformasyonun ΔG Bağlanma enerjisinden yola çıkılarak K_i (İnhibisyon Katsayısı) değerleri tek tek hesaplandı.

ΔGB (bağlanma enerjisi) değerini belirlemektedir. Bu değerden yola çıkılarak aşağıdaki tabloda bulunan denklemler yardımı ile K_i sabitine ulaşılabilir(Çizelge 4. 2.).



Böylece:

$$\ln K_{(bağlanma)} = -\ln K_{(ayrışma)}$$

$$\ln K_b = -\ln K_d$$

$$K_i = \text{Enzim ve inhibitör kompleksinin ayrışma sabiti} = K_d$$

$$K_i = \frac{[E][I]}{[EI]}$$

Sonuç olarak:

$$\ln K_b = -\ln K_i$$

$$\Delta G_{(bağlanma)} = -RT \ln K_b$$

$$\Delta G_{(inhibasyon)} = RT \ln K_i$$

Çizelge 4. 2. Bağlanma Enerjisi (ΔG_B) Formülüzasyonu

Bağlanma ve inhibasyon zıt yönlerde meydana gelir. Bu nedenle denklemdeki negatif işareti kaldırılır ve denklem formülü " $\Delta G_B = R \ln K_i$ " olur.

$\Delta G_B / (RT) = \ln K_i = \exp(\Delta G_B / (RT))$ formülünden K_i değeri elde edilir.

Yapılan bütün hesaplamalarda, Gaz Sabiti (R) 1.986 cal/mol K ; Sıcaklık(T) ise $=298 \text{ K}$ olarak alınmıştır.

4.3.1. 1. Klinik Çalışmalar ile Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) Hastalığına İyi Geldiği Belirlenen Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) Tarafından Kullanım İzni Alan Terapötik İlaçlar ile 7C6S Kodlu Proteinin Doking Hesaplaması

Nirmatrelvir, Barisitinib, Molnupiravir ve Remdesivir ilacı etkin maddesi ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması AutoDock Vina programı kullanılarak yapılmıştır. Sırası ile Bağlanma afiniteleri ise -8.4, -7.0, -6.9, -6.7 kcal/mol'dür

Discovery Studio Visulazer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan aminoasitleri sırası ile

Nirmatrelvir İlacı için; PRO168, LEU167, GLU166, GLN189, GLN192, TYR54, THR190, ASP187, MET165, CYS145, ASN142, HİS41, MET49, ARG188, HİS164, HİS172, SER144, HİS163, LEU141, GLY143, PHE140'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; GLN192, THR190, Halojen Bağı, GLU166, HİS164 ve PHE140 ile Konvansiyonel Hidrojen Bağı yapar.

Barisitinib İlacı için; PHE140, GLU166, LEU141, CYS145, ASN142, GLY143, HİS164, MET49, HİS41, TYR54, ARG188, ASP18, GLN189, MET165, SER144, HİS163, HİS172'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; PHE140, GLU166 ile Konvansiyonel Hidrojen Bağı, ASN142 ile Karbon Hidrojen Bağı yapar.

Molnupiravir İlacı için; SER144, GLY143, ASN142, LEU141, GLU166, LEU167, HİS163, HİS164, CYS145, MET49, MET165, HİS41, PRO52, TYR54, GLN189, THR190, ARG188, ASP187, CYS44'dür. Bu konformasyon incelendiğinde; GLU166, HİS163, CYS145, TYR54 ile Konvansiyonel Hidrojen Bağı yapar.

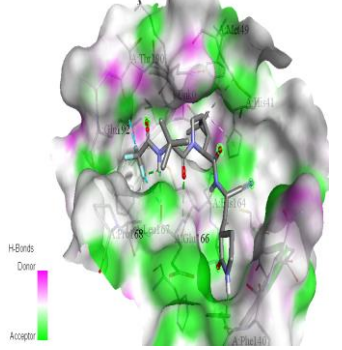
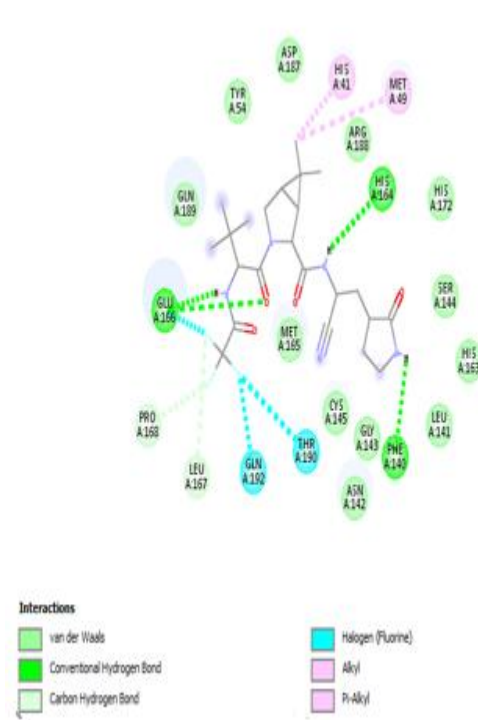
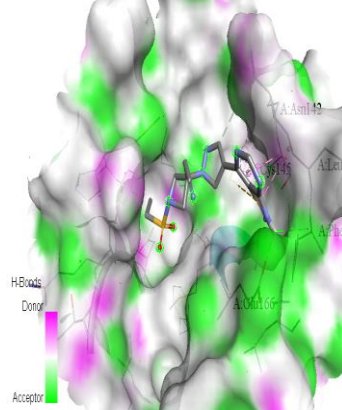
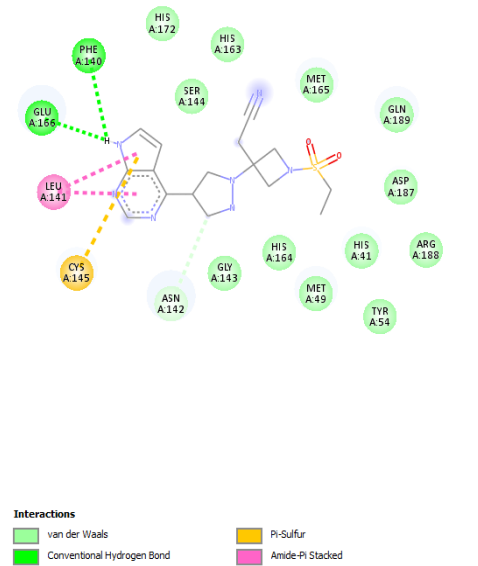
Remdesivir İlacı için; THR190, GLU166, ALA191, GLN192, LEU167, HİS163, GLN189, HİS164, ARG188, MET165, HİS41, PRO168, SER144, PHE140, LEU141, CYS145, GLY143, ASN142, MET49, TYR54, ASP187, PRO52'dur. Bu konformasyon incelendiğinde; GLU166 ile Konvansiyonel Hidrojen Bağı yapar.

Nirmatrelevir, Barisitinib, Molnupiravir, Remdesivir İlacı etken maddelerinin 2D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki çizelgede görüntülenmektedir (Çizelge 4. 3.).

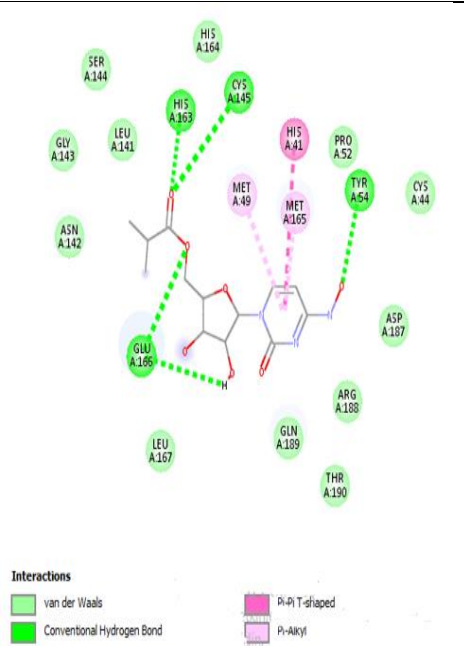
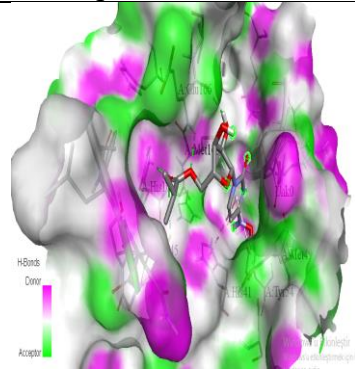
Konformasyonlar, aktif bölge cebine aşağıdaki şekillerde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Ayrıca 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yapmış oldukları H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki çizelgedeki gibidir (Çizelge 4. 3.).

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/mol K}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Barisitinib, Molnupiravir, Remdesivir İlacı etken maddesinin K_i değerleri (Mm) sırası ile 0.6854 nM, 7.299 μM , 8.642 μM , 12.11 μM olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4. 3. FDA Tarafından Kullanım İzni Alan Terapötik İlaçlar ile 7C6S Kodlu Proteinin Doking Hesaplama Sonuçları Tablosu

İlaç'ın 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi	Aktif Bölge Amino Asitleri ile Yapmış Oldukları Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi	Bağlanma Enerjisi kcal/mol																																																																																				
Nirmatrelvir İlacı																																																																																						
	 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> van der Waals Conventional Hydrogen Bond Carbon Hydrogen Bond Halogen (Fluorine) Alkyl Pi-Alkyl 	<p>Performing search ... done. Refining results ... done.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th>dist from best mode rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-8.4</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-8.1</td><td>1.411</td><td>1.959</td></tr> <tr><td>3</td><td>-7.6</td><td>4.785</td><td>8.992</td></tr> <tr><td>4</td><td>-7.5</td><td>2.569</td><td>3.676</td></tr> <tr><td>5</td><td>-7.3</td><td>3.275</td><td>6.288</td></tr> <tr><td>6</td><td>-7.2</td><td>4.424</td><td>7.902</td></tr> <tr><td>7</td><td>-7.1</td><td>4.983</td><td>8.764</td></tr> <tr><td>8</td><td>-6.9</td><td>3.337</td><td>5.985</td></tr> <tr><td>9</td><td>-6.9</td><td>3.569</td><td>6.301</td></tr> <tr><td>10</td><td>-6.8</td><td>3.521</td><td>6.630</td></tr> <tr><td>11</td><td>-6.7</td><td>2.100</td><td>4.400</td></tr> <tr><td>12</td><td>-6.6</td><td>3.247</td><td>5.151</td></tr> <tr><td>13</td><td>-6.6</td><td>4.579</td><td>8.626</td></tr> <tr><td>14</td><td>-6.6</td><td>3.556</td><td>8.218</td></tr> <tr><td>15</td><td>-6.3</td><td>3.667</td><td>7.168</td></tr> <tr><td>16</td><td>-6.3</td><td>3.740</td><td>8.542</td></tr> <tr><td>17</td><td>-6.3</td><td>4.694</td><td>6.993</td></tr> <tr><td>18</td><td>-6.0</td><td>4.772</td><td>7.398</td></tr> <tr><td>19</td><td>-5.9</td><td>4.457</td><td>6.671</td></tr> <tr><td>20</td><td>-5.9</td><td>4.877</td><td>7.171</td></tr> </tbody> </table> <p>Writing output ... done.</p>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-8.4	0.000	0.000	2	-8.1	1.411	1.959	3	-7.6	4.785	8.992	4	-7.5	2.569	3.676	5	-7.3	3.275	6.288	6	-7.2	4.424	7.902	7	-7.1	4.983	8.764	8	-6.9	3.337	5.985	9	-6.9	3.569	6.301	10	-6.8	3.521	6.630	11	-6.7	2.100	4.400	12	-6.6	3.247	5.151	13	-6.6	4.579	8.626	14	-6.6	3.556	8.218	15	-6.3	3.667	7.168	16	-6.3	3.740	8.542	17	-6.3	4.694	6.993	18	-6.0	4.772	7.398	19	-5.9	4.457	6.671	20	-5.9	4.877	7.171
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																																			
1	-8.4	0.000	0.000																																																																																			
2	-8.1	1.411	1.959																																																																																			
3	-7.6	4.785	8.992																																																																																			
4	-7.5	2.569	3.676																																																																																			
5	-7.3	3.275	6.288																																																																																			
6	-7.2	4.424	7.902																																																																																			
7	-7.1	4.983	8.764																																																																																			
8	-6.9	3.337	5.985																																																																																			
9	-6.9	3.569	6.301																																																																																			
10	-6.8	3.521	6.630																																																																																			
11	-6.7	2.100	4.400																																																																																			
12	-6.6	3.247	5.151																																																																																			
13	-6.6	4.579	8.626																																																																																			
14	-6.6	3.556	8.218																																																																																			
15	-6.3	3.667	7.168																																																																																			
16	-6.3	3.740	8.542																																																																																			
17	-6.3	4.694	6.993																																																																																			
18	-6.0	4.772	7.398																																																																																			
19	-5.9	4.457	6.671																																																																																			
20	-5.9	4.877	7.171																																																																																			
Barisitinib İlacı																																																																																						
	 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> van der Waals Conventional Hydrogen Bond Carbon Hydrogen Bond Pi-Sulfur Amide-Pi Stacked 	<p>Performing search ... done. Refining results ... done.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th>dist from best mode rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-7.0</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-6.8</td><td>1.150</td><td>2.026</td></tr> <tr><td>3</td><td>-6.8</td><td>4.184</td><td>6.962</td></tr> <tr><td>4</td><td>-6.7</td><td>1.777</td><td>3.137</td></tr> <tr><td>5</td><td>-6.6</td><td>2.934</td><td>4.295</td></tr> <tr><td>6</td><td>-6.6</td><td>3.404</td><td>6.956</td></tr> <tr><td>7</td><td>-6.5</td><td>2.845</td><td>3.815</td></tr> <tr><td>8</td><td>-6.4</td><td>2.748</td><td>4.956</td></tr> <tr><td>9</td><td>-6.4</td><td>3.353</td><td>4.757</td></tr> <tr><td>10</td><td>-6.3</td><td>3.937</td><td>6.879</td></tr> <tr><td>11</td><td>-6.2</td><td>2.950</td><td>3.455</td></tr> <tr><td>12</td><td>-6.2</td><td>3.106</td><td>6.728</td></tr> <tr><td>13</td><td>-6.2</td><td>4.851</td><td>7.741</td></tr> <tr><td>14</td><td>-6.0</td><td>4.199</td><td>6.837</td></tr> <tr><td>15</td><td>-6.0</td><td>2.470</td><td>3.970</td></tr> <tr><td>16</td><td>-5.9</td><td>4.953</td><td>6.326</td></tr> <tr><td>17</td><td>-5.9</td><td>3.061</td><td>5.616</td></tr> <tr><td>18</td><td>-5.7</td><td>3.474</td><td>6.076</td></tr> <tr><td>19</td><td>-5.7</td><td>3.050</td><td>6.605</td></tr> <tr><td>20</td><td>-5.6</td><td>5.512</td><td>8.533</td></tr> </tbody> </table> <p>Writing output ... done.</p>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-7.0	0.000	0.000	2	-6.8	1.150	2.026	3	-6.8	4.184	6.962	4	-6.7	1.777	3.137	5	-6.6	2.934	4.295	6	-6.6	3.404	6.956	7	-6.5	2.845	3.815	8	-6.4	2.748	4.956	9	-6.4	3.353	4.757	10	-6.3	3.937	6.879	11	-6.2	2.950	3.455	12	-6.2	3.106	6.728	13	-6.2	4.851	7.741	14	-6.0	4.199	6.837	15	-6.0	2.470	3.970	16	-5.9	4.953	6.326	17	-5.9	3.061	5.616	18	-5.7	3.474	6.076	19	-5.7	3.050	6.605	20	-5.6	5.512	8.533
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																																			
1	-7.0	0.000	0.000																																																																																			
2	-6.8	1.150	2.026																																																																																			
3	-6.8	4.184	6.962																																																																																			
4	-6.7	1.777	3.137																																																																																			
5	-6.6	2.934	4.295																																																																																			
6	-6.6	3.404	6.956																																																																																			
7	-6.5	2.845	3.815																																																																																			
8	-6.4	2.748	4.956																																																																																			
9	-6.4	3.353	4.757																																																																																			
10	-6.3	3.937	6.879																																																																																			
11	-6.2	2.950	3.455																																																																																			
12	-6.2	3.106	6.728																																																																																			
13	-6.2	4.851	7.741																																																																																			
14	-6.0	4.199	6.837																																																																																			
15	-6.0	2.470	3.970																																																																																			
16	-5.9	4.953	6.326																																																																																			
17	-5.9	3.061	5.616																																																																																			
18	-5.7	3.474	6.076																																																																																			
19	-5.7	3.050	6.605																																																																																			
20	-5.6	5.512	8.533																																																																																			

Molnupiravir İlacı

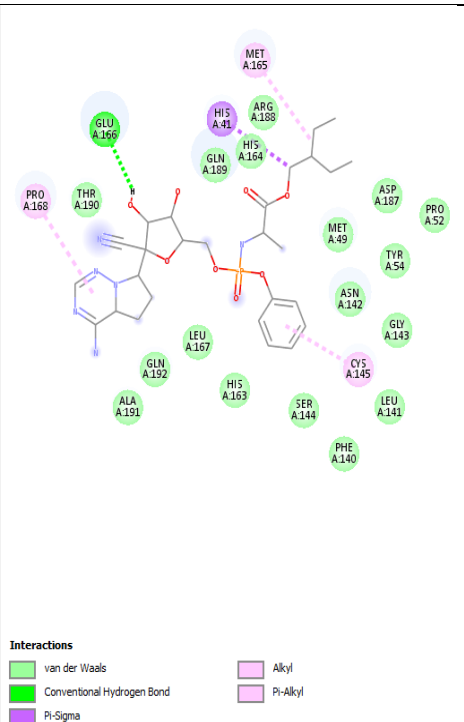
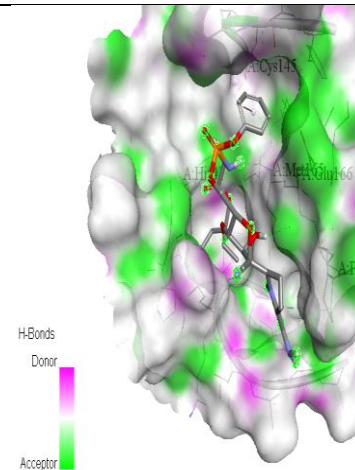


Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-6.9	0.000	0.000
2	-6.7	3.155	6.962
3	-6.7	3.027	5.735
4	-6.5	3.757	7.664
5	-6.4	4.388	6.769
6	-6.4	2.270	3.661
7	-6.2	5.233	7.229
8	-6.2	2.889	6.726
9	-6.1	3.044	5.393
10	-6.0	3.193	3.767
11	-6.0	3.288	6.947
12	-6.0	3.650	6.134
13	-5.9	3.979	7.518
14	-5.8	2.453	4.867
15	-5.7	3.417	6.697
16	-5.6	4.896	7.914
17	-5.6	3.197	3.878
18	-5.6	3.347	6.164
19	-5.5	5.793	7.979
20	-5.4	4.352	7.003

Writing output ... done.

Remdesivir İlacı



Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-6.7	0.000	0.000
2	-6.7	3.066	9.442
3	-6.6	2.023	4.728
4	-6.6	2.803	9.029
5	-6.6	3.432	8.475
6	-6.5	3.327	8.570
7	-6.5	3.728	6.062
8	-6.5	3.712	9.728
9	-6.4	4.195	10.434
10	-6.4	2.923	9.194
11	-6.3	2.716	4.428
12	-6.3	3.046	9.082
13	-6.2	1.705	2.311
14	-6.2	2.929	9.390
15	-6.1	2.113	4.809
16	-6.1	2.331	4.000
17	-6.1	4.560	10.783
18	-6.0	2.313	4.198
19	-6.0	5.275	11.251
20	-5.7	2.212	3.682

Writing output ... done.

4.3.1. 2. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) Hastalığına İyi Geldiği Düşünülen Terapötik İlaçlar ile 7C6S Kodlu Proteinin Doking Hesaplaması

4. 3. 1. 2. 1. Lumakaftor İlacı

Lumakaftor ilacı etkin maddesi ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması AutoDock Vina programı kullanılarak yapılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 10.).

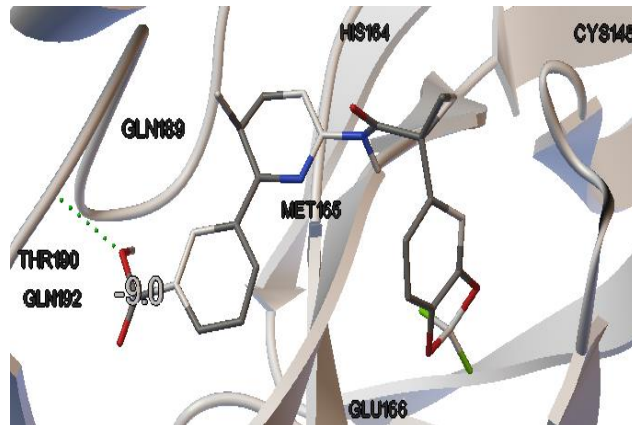
```
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode |   affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |    -9.0    |    0.000   |    0.000
  2   |    -8.2    |    3.769   |    7.761
  3   |    -8.2    |    1.764   |    2.188
  4   |    -8.2    |    2.939   |    7.610
  5   |    -8.0    |    3.096   |    4.641
  6   |    -7.9    |    3.703   |    7.939
  7   |    -7.8    |    3.855   |    8.124
  8   |    -7.6    |    3.358   |    8.242
  9   |    -7.6    |    3.695   |    8.007
 10   |    -7.6    |    3.894   |    5.558
 11   |    -7.6    |    3.244   |    8.535
 12   |    -7.4    |    3.265   |    5.436
 13   |    -7.4    |    1.867   |    2.228
 14   |    -7.3    |    4.350   |    7.123
 15   |    -7.3    |    3.659   |    6.872
 16   |    -7.2    |    2.839   |    4.796
 17   |    -7.2    |    3.069   |    7.852
 18   |    -7.2    |    3.457   |    4.577
 19   |    -7.1    |    3.566   |    8.693
 20   |    -7.1    |    3.344   |    5.365

Writing output ... done.
```

Şekil 4. 10. Lumakaftor ilacı Etkin Maddesi Log Dosyası

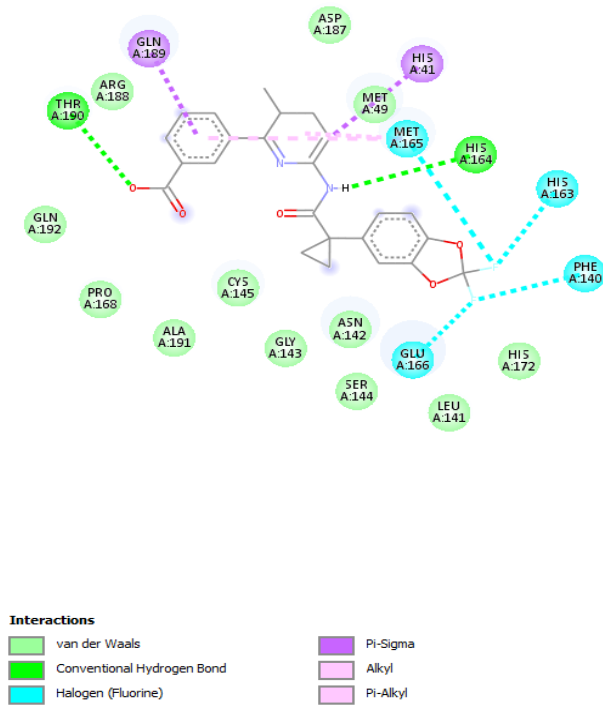
En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 11.).



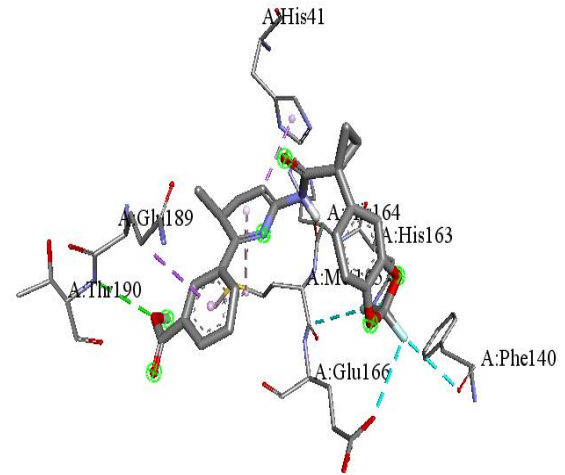
Şekil 4. 11. Lumakaftor İlacı Etkin Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü

AutoDock Vina ve Discovery Studio Visualizer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; THR190, ARG188, GLN189, GLN192, PRO168, ALA191, CYS145, GLY143, ASN142, SER144, ASP187, MET49, HİS41, MET165, HİS164, GLU166, HİS163, PHE140, HİS172, LEU141'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; THR190 ve HİS164 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, PHE140, GLU166, HİS163 ve MET165 aminoasitleri ile Halojen bağı, MET165 aminoasit'i ile Pi-Alkil etkileşimi, MET165 aminoasit'i ile Alkil etkileşimi, HİS41 ve GLN189 aminoasitleri ile Pi-Sigma etkileşimi, ARG188, GLN192, PRO168, ALA191, CYS145, GLY143, ASN142, SER144, ASP187, MET49, HİS172, LEU141 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-9.0 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 10.).

Lumakaftor İlacı etken maddesinin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visualizer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 12. ve Şekil 4. 13.).

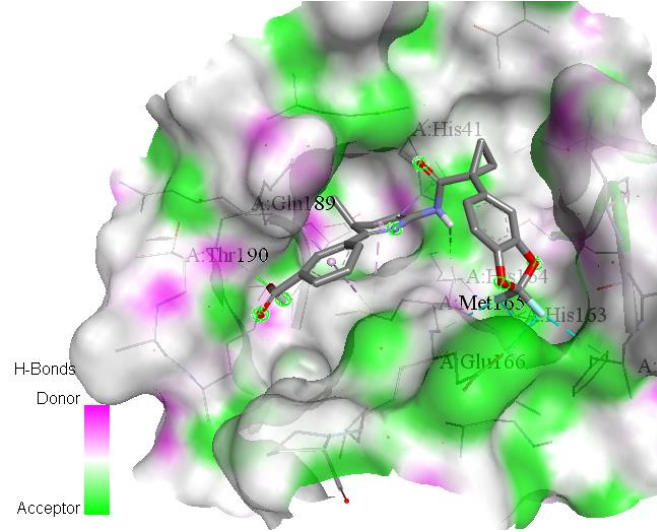


Şekil 4. 12. Lumakaftor İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 13. Lumakaftor İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Lumakaftor İlacı etken maddesinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 14.).



Şekil 4. 14. Lumakaftor İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağ Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/mol K}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Lumakaftor İlacı etken maddesinin **Ki** değeri **0.2487 nM** olarak hesaplanmıştır.

4. 3. 1. 2. 2. Aprepitant İlacı

Aprepitant ilacı etkin maddesi ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması AutoDock Vina programı kullanılarak yapılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 15.).

```

Performing search ... done.
Refining results ... done.

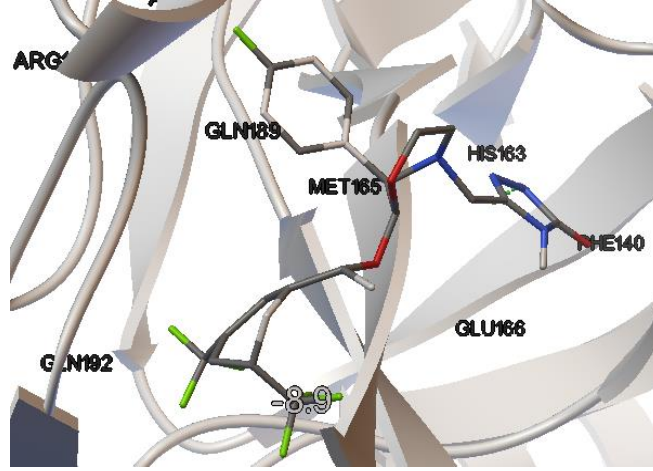
mode | affinity | dist from best mode
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      -8.9      0.000      0.000
2      -8.8      3.782      7.026
3      -8.3      1.651      2.689
4      -8.3      6.015      9.992
5      -7.9      3.750      5.282
6      -7.7      2.839      5.351
7      -7.7      4.835      7.665
8      -7.6      4.411      8.647
9      -7.5      4.052      8.338
10     -7.5      2.965      4.543
11     -7.4      5.228      9.222
12     -7.4      3.760      6.870
13     -7.4      2.707      3.618
14     -7.4      6.525      11.076
15     -7.3      4.208      6.503
16     -7.3      4.236      6.361
17     -7.2      5.244      9.105
18     -7.2      5.740      9.965
19     -7.1      3.908      6.160
20     -7.0      5.755      10.121

Writing output ... done.

```

Şekil 4. 15. Aprepitant İlacı Etken Maddesi Log Dosyası

En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 16.).

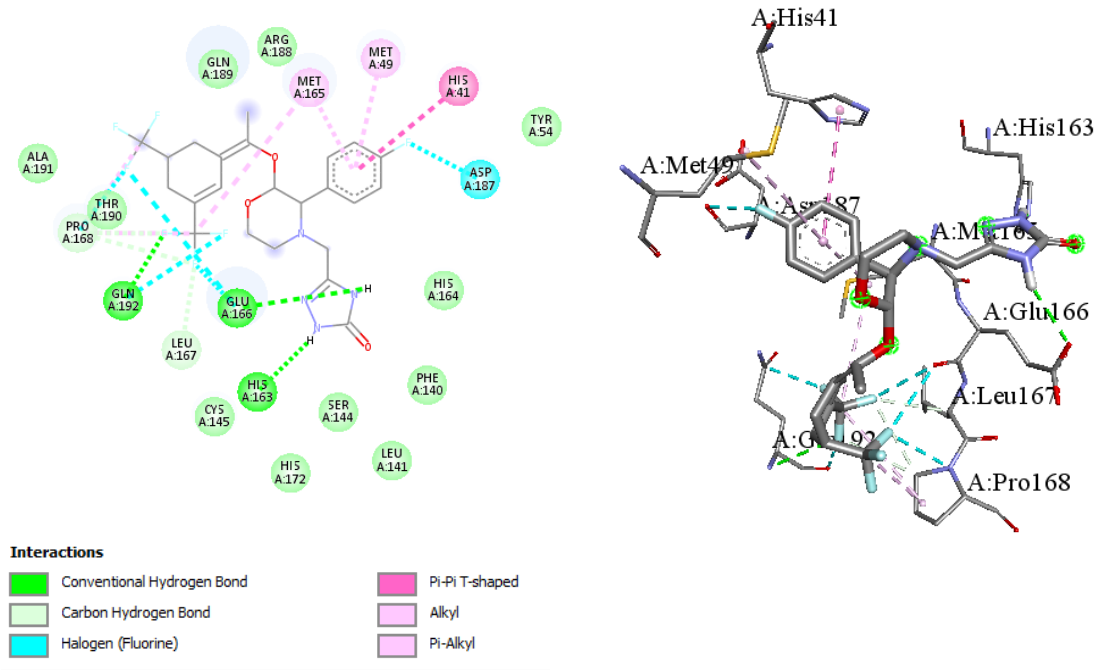


Şekil 4. 16. Aprepitant İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü

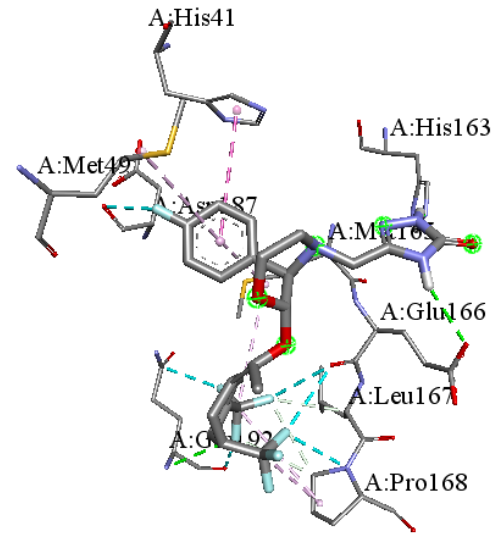
AutoDock Vina ve Discovery Studio Visualizer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri;ALA191, PRO168, THR190, GLN192, LEU167, CYS145, GLU166, HİS163, HİS172, SER144, LEU141, PHE140, HİS164, GLN189, ARG188, MET165, MET49, HİS41, ASP187, THR54'dür. Bu konformasyon incelendiğinde;

GLN192, GLU166 ve HİS163 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, LEU167 ve PRO168 aminoasitleri ile Karbon Hidrojen bağı, GLU166, PRO168, ASP187 ve GLN192 aminoasitleri ile Halojen bağı, MET49 ve MET165 aminoasitleri ile Pi-Alkil etkileşimi, MET165 ve PRO168 aminoasitleri ile Alkil etkileşimi, HİS41 aminoasit'i ile yoğun Pi-Pi etkileşimi, ALA191, THR190, LEU167, CYS145, HİS172, SER144, LEU141, PHE140, HİS164, THR54, GLN189, ARG188, aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.9 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 15.).

Aprepitant İlacı etken maddesinin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 17. ve Şekil 4. 18.).

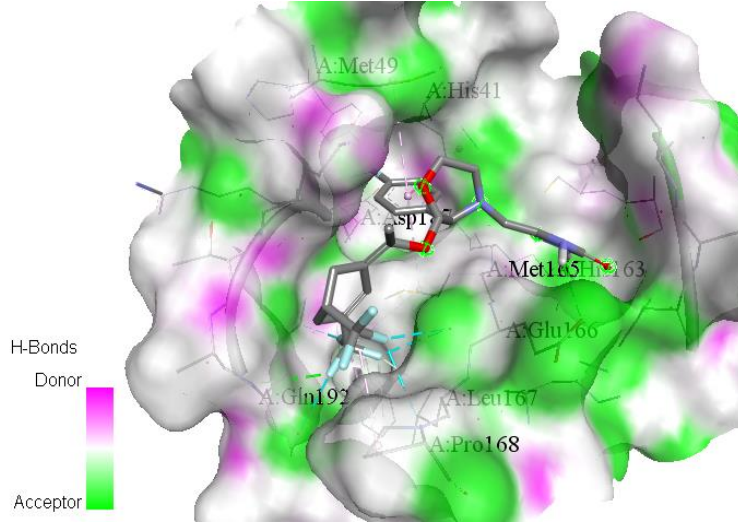


Şekil 4. 17. Aprepitant İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 18. Aprepitant İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Aprepitant İlacı etken maddesinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 19.).



Şekil 4. 19. Aprepitant İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/mol K}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Aprepitant İlacı etken maddesinin **Ki** değeri **0.2944 nM** olarak hesaplanmıştır.

4. 3. 1. 2. 3. Konivaptan İlacı

Konivaptan ilacı etkin maddesi ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması AutoDock Vina programı kullanılarak yapılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 25.).

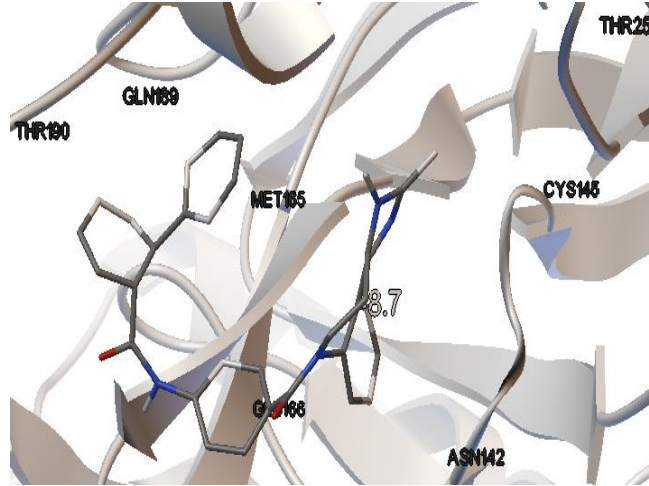
```
Performing search ... done.
Refining results ... done.
```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-8.7	0.000	0.000
2	-8.5	2.736	5.612
3	-8.5	2.511	4.634
4	-8.4	2.395	4.256
5	-8.4	3.369	8.623
6	-8.2	2.832	4.789
7	-8.2	3.003	9.178
8	-8.1	2.971	9.471
9	-7.9	2.685	5.538
10	-7.8	2.397	3.816
11	-7.6	2.022	3.644
12	-7.5	3.123	5.643
13	-7.5	1.913	2.921
14	-7.4	2.738	4.594
15	-7.4	3.487	6.889
16	-7.3	1.982	2.473
17	-7.2	3.141	8.527
18	-7.0	3.775	6.318
19	-6.8	2.279	3.437
20	-6.6	3.121	7.941

Writing output ... done.

Şekil 4. 20. Konivaptan ilacı Etken Maddesi Log Dosyası

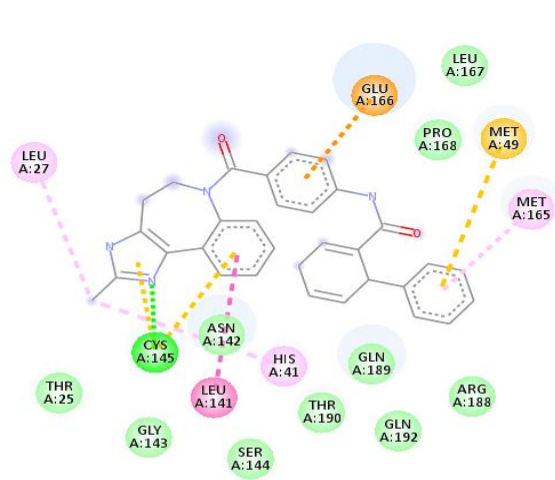
En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 21.).



Şekil 4. 21. Konivaptan İlacı Etkin Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü

AutoDock Vina ve Discovery Studio Visulazer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; LEU27, THR25, CYS145, GLY143, ASN142, LEU141, SER144, HİS41, THR190, GLN189, GLN192, ARG188, PRO168, LEU167, GLU166, MET49, MET165'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; CYS145 aminoasit'i ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, GLU166 aminoasit'i ile Pi-Anyon etkileşimi, GLU166 aminoasit'i ile Pi-Sigma etkileşimi, MET49 ve CYS145 aminoasitleri ile Pi-Sülfür etkileşimi, HİS41 ve MET165 aminoasitleri ile Pi-Alkil etkileşimi, LEU27 aminoasit'i ile Alkil etkileşimi, LEU141 ve ASN142 aminoasitleri ile Amid-Pi İstifleme etkileşimi, THR25, GLY143, GLY143, ASN142, SER144, THR190, GLN189, GLN192, ARG188, PRO168, LEU167, aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.7 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 20.).

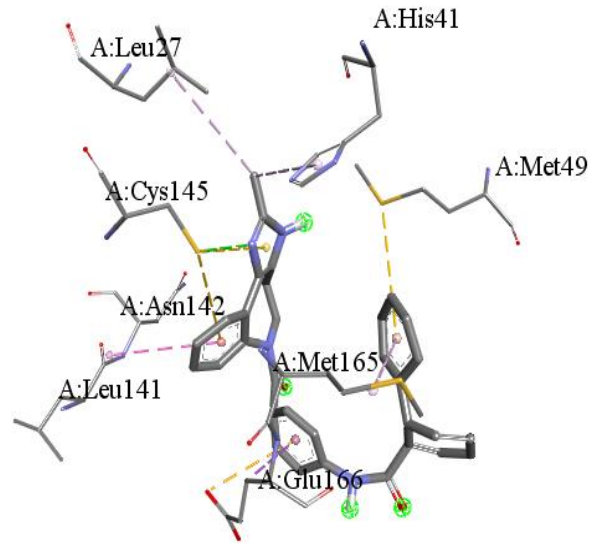
Konivaptan İlacı etkin maddesinin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 22. Ve Şekil 4. 23.).



Interactions

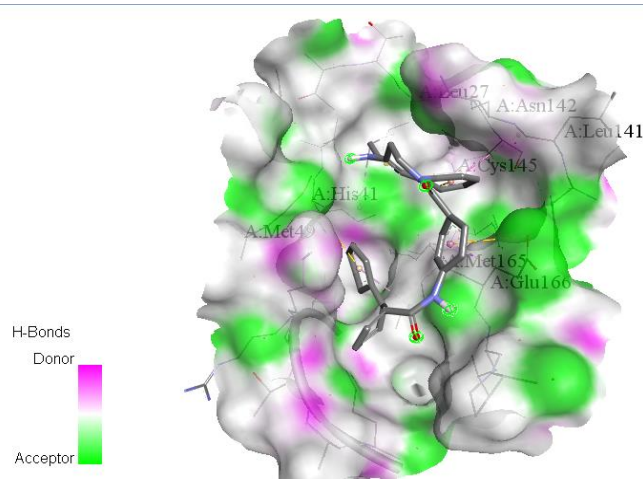
■ van der Waals	■ Pi-Sulfur
■ Conventional Hydrogen Bond	■ Amide-Pi Stacked
■ Pi-Anion	■ Alkyl
■ Pi-Sigma	■ Pi-Alkyl

Şekil 4. 22. Konivaptan İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 23. Konivaptan İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Konivaptan İlacı etken maddesinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 24.).



Şekil 4. 24. Konivaptan İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağ Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/mol K}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Konivaptan İlacı etken maddesinin **K_i** değeri **0.4128 nM** olarak hesaplanmıştır.

4. 3. 1. 2. 4. Sefpiramid İlacı

Sefpiramid ilacı etken maddesi ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması AutoDock Vina programı kullanılarak yapılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 25.).

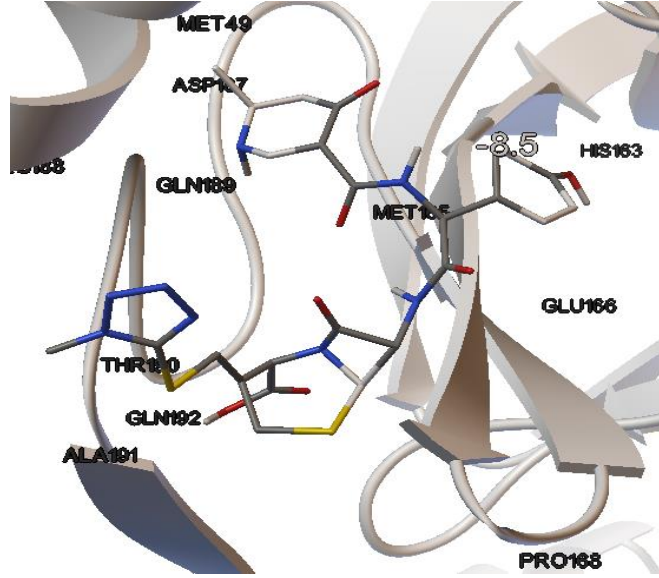
```
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode |   affinity   | dist from best mode
      | (kcal/mol)   | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |      -8.5    |    0.000   |    0.000
  2   |      -8.1    |    3.951   |    9.347
  3   |      -7.9    |    3.807   |    9.088
  4   |      -7.8    |    3.571   |    6.391
  5   |      -7.7    |    4.784   |    9.869
  6   |      -7.7    |    2.810   |    5.985
  7   |      -7.6    |    3.738   |    8.306
  8   |      -7.4    |    1.624   |    2.123
  9   |      -7.4    |    4.387   |    9.739
 10   |      -7.3    |    2.147   |    4.152
 11   |      -7.2    |    2.759   |    4.077
 12   |      -7.2    |    3.925   |    8.289
 13   |      -7.1    |    4.035   |    9.313
 14   |      -7.1    |    5.891   |   10.008
 15   |      -7.0    |    2.428   |    3.460
 16   |      -6.7    |    4.413   |    8.726
 17   |      -6.7    |    4.350   |    9.719
 18   |      -6.7    |    3.737   |    8.573
 19   |      -6.6    |    1.860   |    2.369
 20   |      -6.6    |    3.695   |    5.050

Writing output ... done.
```

Şekil 4. 25. Sefpiramid ilacı Etken Maddesi Log Dosyası

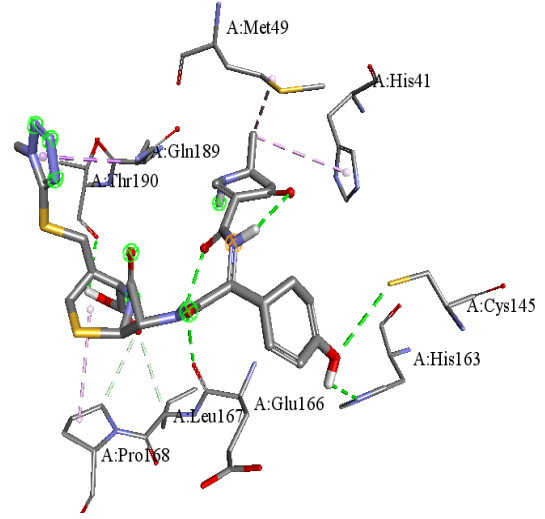
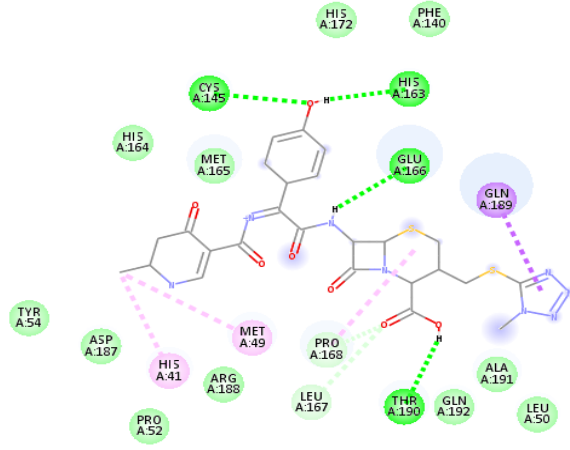
En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 26.).



Şekil 4. 26. Sefpiramid İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü

AutoDock Vina ve Discovery Studio Visualizer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri;CYS145, HİS164, MET165, THR54, ASP187, PRO52, HİS41, MET49, ARG188, PRO168, LEU167, GLN192, ALA191, LEU50, GLN189, THR190, GLU166, HİS163, PHE140, HİS172'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; CYS145, THR190, GLU166 ve HİS163, aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, PRO168 ve LEU167 aminoasitleri ile Karbon Hidrojen bağı, HİS41 aminoasit'i ile Pi-Alkil etkileşimi, MET49 ve PRO168 aminoasitleri ile Alkil etkileşimi, GLN189 aminoasit'i ile Pi-Sigma etkileşimi, THR54, ASP187, PRO52, ARG188, HİS164, MET165, PHE140, HİS172, GLN192, ALA191, LEU50 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.5 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 25.).

Sefpiramid İlacı etken maddesinin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visualizer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 27. Ve Şekil 4. 28.).



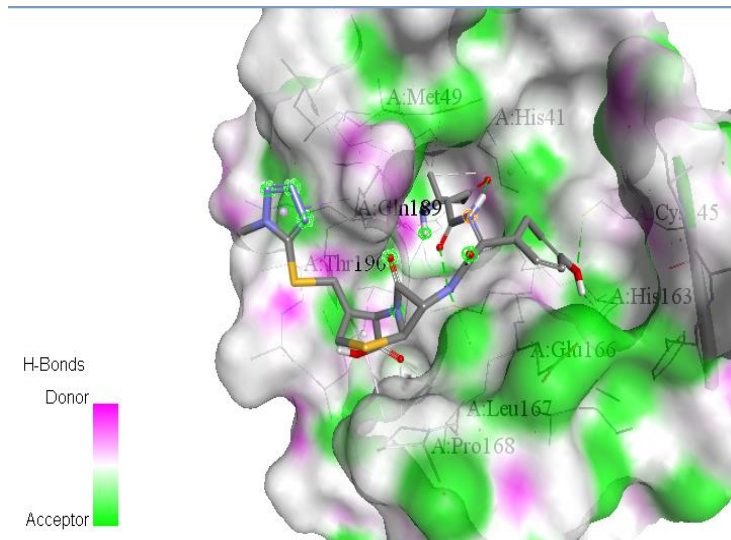
Interactions

■ van der Waals	■ Pi-Sigma
■ Conventional Hydrogen Bond	■ Alkyl
■ Carbon Hydrogen Bond	■ Pi-Alkyl

Şekil 4. 27. Sefpiramid İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi

Şekil 4. 28. Sefpiramid İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Sefpiramid İlacı etken maddesinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 29.).



Şekil 4. 29. Sefpiramid İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/mol K}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Sefpiramid İlacı etken maddesinin **K_i** değeri **0.5789 nM** olarak hesaplanmıştır.

4. 3. 1. 2. 5. Tadalafil İlacı

Tadalafil ilacı etkin maddesi ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması AutoDock Vina programı kullanılarak yapılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 30.).

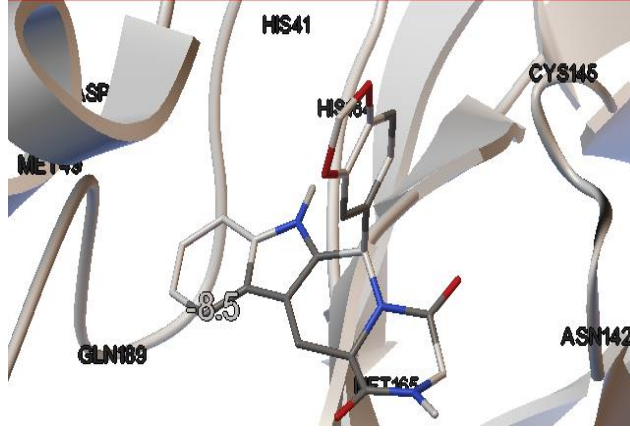
```
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode |   affinity | dist from best mode
   | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |    -8.5   |    0.000   |    0.000
  2   |    -8.2   |    2.055   |    5.221
  3   |    -8.1   |    2.888   |    6.125
  4   |    -7.9   |    3.041   |    5.744
  5   |    -7.7   |    2.695   |    5.735
  6   |    -7.7   |    2.730   |    5.860
  7   |    -7.6   |    2.080   |    2.816
  8   |    -7.5   |    3.734   |    6.542
  9   |    -7.5   |    2.084   |    5.158
 10   |    -7.2   |    3.644   |    5.338
 11   |    -7.1   |    2.598   |    5.778
 12   |    -7.1   |    2.640   |    6.271
 13   |    -6.9   |    2.770   |    4.697
 14   |    -6.7   |    3.578   |    4.741
 15   |    -6.5   |    2.415   |    5.476
 16   |    -6.5   |    5.007   |    7.712
 17   |    -6.4   |    3.376   |    6.252
 18   |    -6.4   |    2.718   |    5.942
 19   |    -6.4   |    3.085   |    5.363
 20   |    -6.3   |    7.305   |   10.233

Writing output ... done.
```

Şekil 4. 30. Tadalafil ilacı Etken Maddesi Log Dosyası

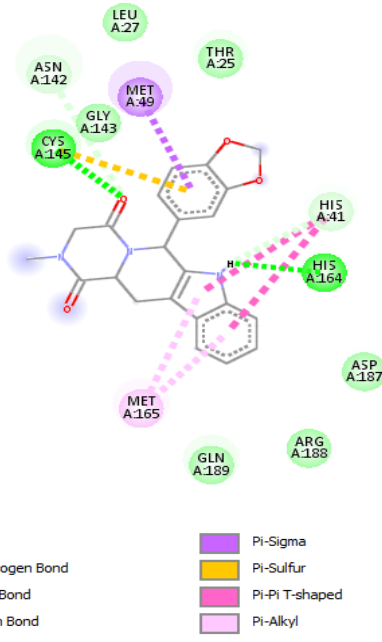
En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 31.).











Şekil 4. 31. Tadalafil İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü

AutoDock Vina ve Discovery Studio Visulazer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; MET165, CYS145, HİS164, MET49, ASN142, GLY143, LEU27, THR25, HİS41, ASP187, ARG188, GLN189'dur. Bu konformasyon incelendiğinde; CYS145 ve HİS164 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, ASN142 aminoasit'i ile Karbon Hidrojen bağı, HİS41 aminoasit'i ile Pi-Donor Hidrojen bağı, MET49 aminoasit'i ile Pi-Sigma etkileşimi, MET165 aminoasit'i ile Pi-Alkil etkileşimi, Hİ41 aminoasit'i ile yoğun Pi-Pi etkileşimi, CYS145 aminoasit'i ile Pi-Sülfür etkileşimi, GLY143, LEU27, THR25, ASP187, ARG188, GLN189 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.5 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 30.).

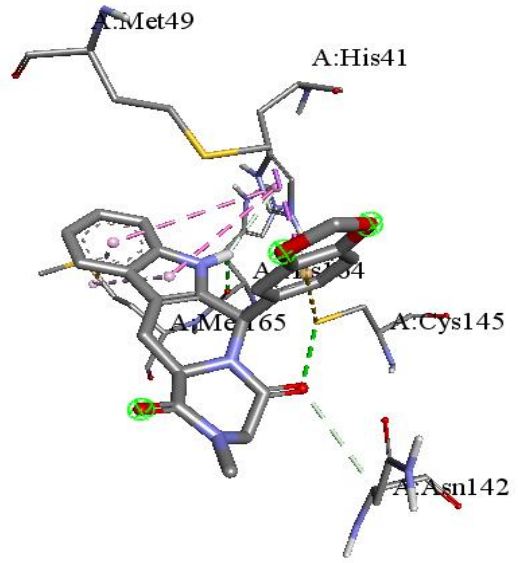
Tadalafil İlacı etken maddesi'nin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 32. Ve Şekil 4. 33.).



Interactions

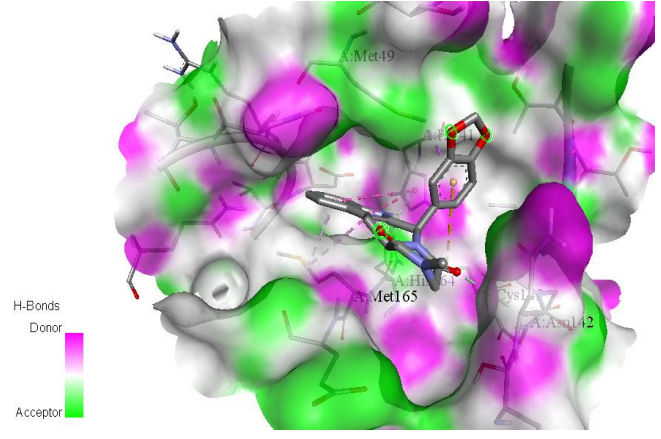
	van der Waals		Pi-Sigma
	Conventional Hydrogen Bond		Pi-Sulfur
	Carbon Hydrogen Bond		Pi-Pi T-shaped
	Pi-Donor Hydrogen Bond		Pi-Alkyl

Şekil 4. 32. Tadalafil İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 33. Tadalafil İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Tadalafil İlacı etken maddesinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 34.).



Şekil 4. 34. Tadalafil İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağ Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/mol K}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Tadalafil İlacı etken maddesinin **Ki** değeri **0.5789 nM** olarak hesaplanmıştır.

4. 3. 1. 2. 6. Nilotinib İlacı

Nilotinib ilacı etkin maddesi ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması AutoDock Vina programı kullanılarak yapılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 35.).

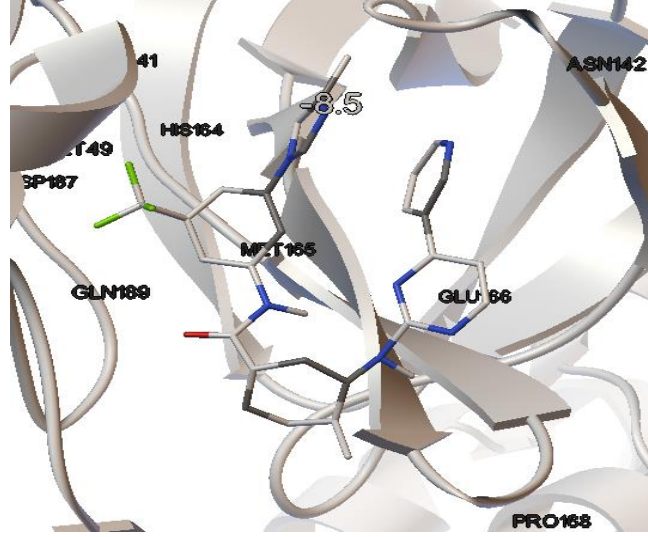
```
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode |   affinity   | dist from best mode
      | (kcal/mol)   | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |    -8.5     |    0.000  |    0.000
  2   |    -8.3     |    1.653  |    2.250
  3   |    -8.2     |    3.104  |    6.632
  4   |    -8.1     |    3.177  |    5.705
  5   |    -8.1     |    3.320  |    6.788
  6   |    -8.0     |    2.295  |    7.447
  7   |    -8.0     |    2.869  |    7.053
  8   |    -7.9     |    3.225  |    5.074
  9   |    -7.7     |    3.459  |    5.807
 10   |    -7.7     |    3.377  |    7.490
 11   |    -7.7     |    2.855  |    4.223
 12   |    -7.5     |    3.518  |    7.604
 13   |    -7.4     |    2.729  |    7.597
 14   |    -7.3     |    3.557  |    7.400
 15   |    -7.2     |    3.523  |    8.108
 16   |    -7.2     |    4.064  |    8.589
 17   |    -7.0     |    3.525  |    5.696
 18   |    -7.0     |    2.734  |    6.190
 19   |    -7.0     |    1.950  |    2.713
 20   |    -6.9     |    4.488  |    7.554

Writing output ... done.
```

Şekil 4. 35. Nilotinib ilacı Etken Maddesi Log Dosyası

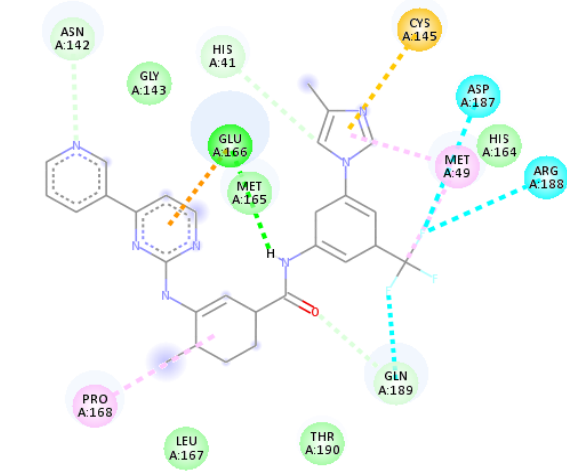
En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 36.).



Şekil 4. 36. Nilotinib İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü

AutoDock Vina ve Discovery Studio Visualizer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; ASN14, PRO168, GLY143, LEU167, HİS41, GLU166, MET165, LEU167, THR190, GLN189, CYS145, MET49, HİS164, ASP187, ARG188'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; GLU166 aminoasit'i ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, ASN142, GLN189 ve HİS41 aminoasitleri ile Karbon Hidrojen bağı, MET49 aminoasit'i ile Pi-Alkil etkileşimi, MET49 ve PRO168 aminoasitleri ile Alkil etkileşimi, CYS145 aminoasit'i ile Pi-Sülfür etkileşimi, GLU166 aminoasit'i ile Pi-Anyon etkileşimi, ASP187, ARG188 ve GLN189 aminoasitleri ile Halojen bağı, GLY143, MET165, LEU167, THR190, HİS164, aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.5 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 35.).

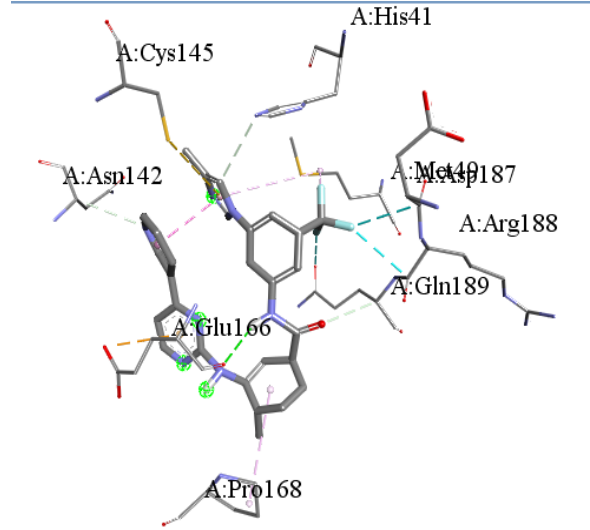
Nilotinib İlacı etken maddesinin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visualizer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 37. Ve Şekil 4. 38.).



Interactions

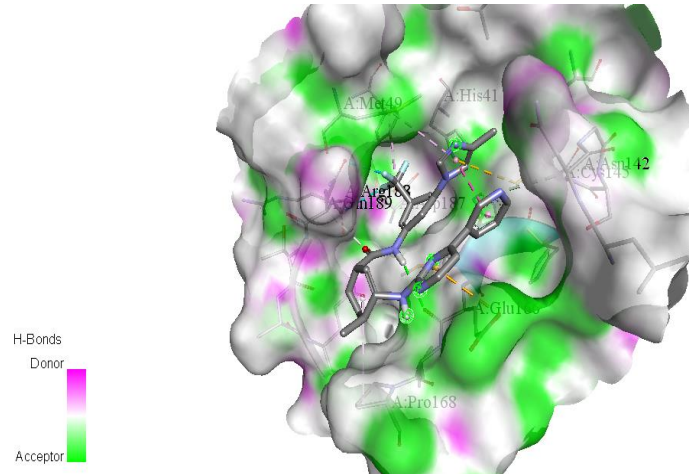
■ van der Waals	■ Pi-Anion
■ Conventional Hydrogen Bond	■ Pi-Sulfur
■ Carbon Hydrogen Bond	■ Alkyl
■ Halogen (Fluorine)	■ Pi-Alkyl

Şekil 4. 37. Nilotinib İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 38. Nilotinib İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Nilotinib İlacı etken maddesinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 39.).



Şekil 4. 39. Nilotinib İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/mol K}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Nilotinib İlacı etken maddesinin **Ki** değeri **0.5789 nM** olarak hesaplanmıştır.

4. 3. 1. 2. 7. Acalabrutinib İlacı

Acalabrutinib ilacı etkin maddesi ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması AutoDock Vina programı kullanılarak yapılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 40.).

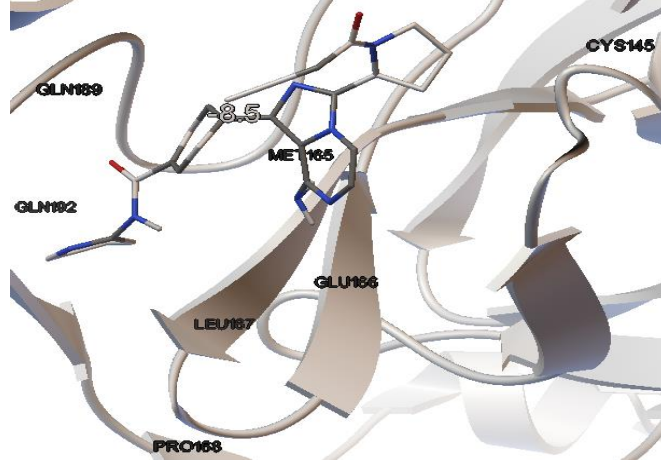
```
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |   -8.5   |   0.000   |   0.000
  2   |   -8.0   |   3.229   |  10.116
  3   |   -7.9   |   2.444   |   4.281
  4   |   -7.8   |   3.632   |   8.835
  5   |   -7.4   |   1.898   |   2.292
  6   |   -7.3   |   3.176   |   4.356
  7   |   -7.2   |   2.213   |   9.539
  8   |   -6.7   |   4.493   |   6.911
  9   |   -6.6   |   3.355   |   5.113
 10   |   -6.5   |   4.410   |   8.154
 11   |   -6.4   |   3.819   |  10.459
 12   |   -6.4   |   2.382   |   3.586
 13   |   -6.3   |   2.386   |   3.420
 14   |   -6.3   |   4.455   |   9.019
 15   |   -6.3   |   3.047   |   9.516
 16   |   -6.2   |   2.589   |   4.741
 17   |   -6.2   |   3.916   |   5.922
 18   |   -6.2   |   4.359   |   6.788
 19   |   -6.0   |   2.831   |   4.385
 20   |   -5.8   |   4.089   |   5.280

Writing output ... done.
```

Şekil 4. 40. Acalabrutinib ilacı Etken Maddesi Log Dosyası

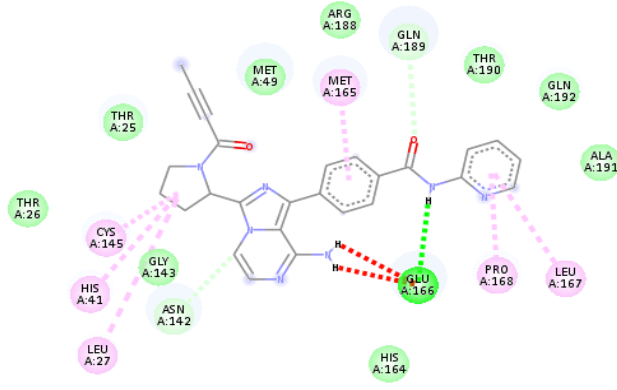
En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 41.).



Şekil 4. 41. Acalabrutinib İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü

AutoDock Vina ve Discovery Studio Visulazer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; THR26, THR5, GLY143, CYS145, HİS41, LEU7, ASN142, MET165, MET49, ARG188, GLN189, GLU166, HİS164, THR190, GLN192, ALA191, PRO168, LEU167'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; GLU166 aminoasit'i ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, GLN189 ve ASN142 aminoasitleri ile Karbon Hidrojen bağı, HİS41, MET165, LEU167 ve PRO168 aminoasitleri ile Pi-Alkil etkileşimi, LEU7 ve CYS145 aminoasitleri ile Alkil etkileşimi, THR26, THR5, GLY143, MET49, ARG188, HİS164, THR190, GLN192, ALA191, aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.5 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 40.).

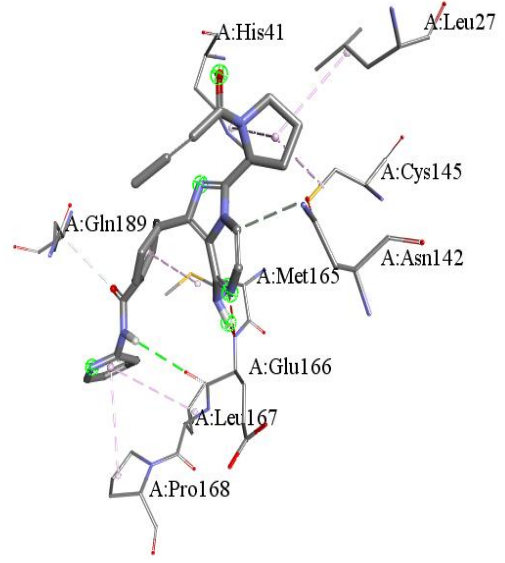
Acalabrutinib İlacı etken maddesinin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 42. Ve Şekil 4. 43.).



Interactions

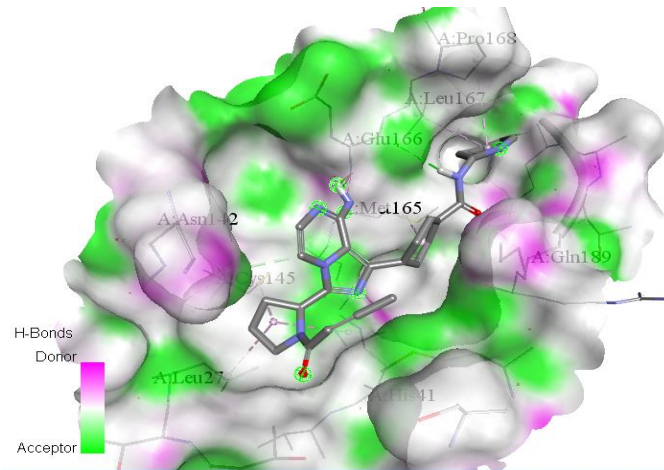
- | | |
|--|--|
| ■ van der Waals | ■ Unfavorable Donor-Donor |
| ■ Conventional Hydrogen Bond | ■ Alkyl |
| ■ Carbon Hydrogen Bond | ■ Pi-Alkyl |

Şekil 4. 42. Acalabrutinib İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 43. Acalabrutinib İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Acalabrutinib İlacı etken maddesinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 44.).



Şekil 4. 44. Acalabrutinib İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağ Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/mol K}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Acalabrutinib İlacı etken maddesinin **Ki** değeri **0.5789 nM** olarak hesaplanmıştır.

4. 3. 1. 2. 8. Tradipitant İlacı

Tradipitant ilacı etkin maddesi ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması AutoDock Vina programı kullanılarak yapılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 45.).

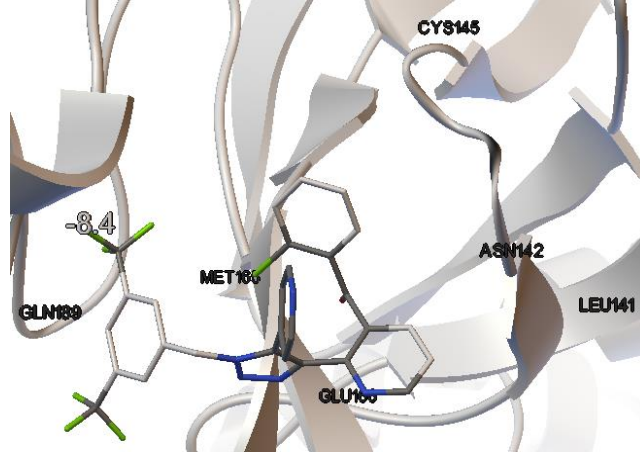
```
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      -8.4      0.000      0.000
2      -8.3      0.117      2.724
3      -8.2      2.258      4.951
4      -8.2      1.960      3.255
5      -8.1      1.958      4.153
6      -8.1      2.249      4.196
7      -8.1      2.303      4.822
8      -8.0      4.410      7.576
9      -7.9      2.092      3.490
10     -7.8      3.587      5.585
11     -7.8      3.521      6.086
12     -7.7      2.655      4.505
13     -7.6      2.632      4.600
14     -7.6      3.575      6.155
15     -7.5      2.429      4.910
16     -7.4      3.710      6.326
17     -7.4      4.856      7.186
18     -7.2      2.899      5.351
19     -7.2      1.932      2.452
20     -7.1      5.004      7.073

Writing output ... done.
```

Şekil 4. 45. Tradipitant ilacı Etken Maddesi
Log Dosyası

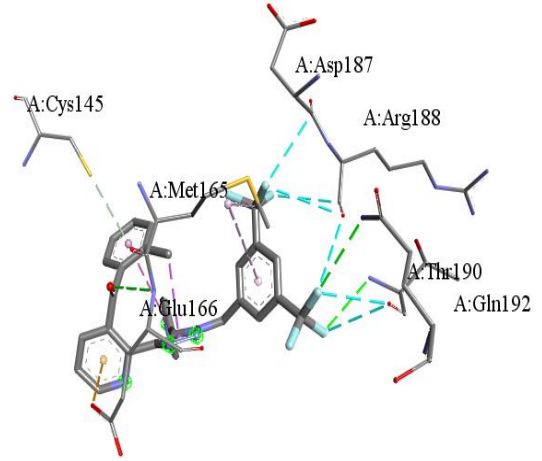
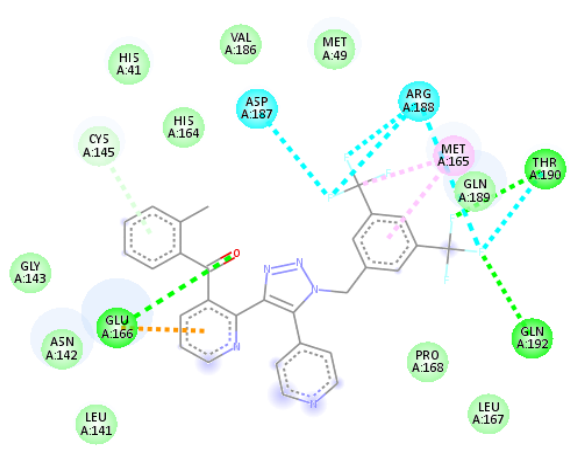
En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 46.).



Şekil 4. 46. Tradipitant İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü

AutoDock Vina ve Discovery Studio Visulazer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; LEU141, ASN142, GLY143, CYS145, GLU166, HİS41, HİS164, VAL186, ASP187, ARG188, MET49, MET165, GLN189, THR190, GLN192, PRO168, LEU167'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; GLU166, THR190 ve GLN192 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, CYS145 aminoast'i ile Pi-Donor Hidrojen bağı, ASP187, ARG188 ve THR190 aminoasitleri ile Halojen bağı, GLU166 aminoasit'i ile Pi-Anyon etkileşimi, MET165 aminoasit'i ile Pi-Alkil etkileşimi, MET165, aminoasit'i ile Alkil etkileşimi, LEU141, ASN142, GLY143, HİS41, HİS164, VAL186, MET49, GLN189, PRO168, LEU167 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.4 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 45.).

Tradipitant İlacı etken maddesinin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 47. Ve Şekil 4. 48.).



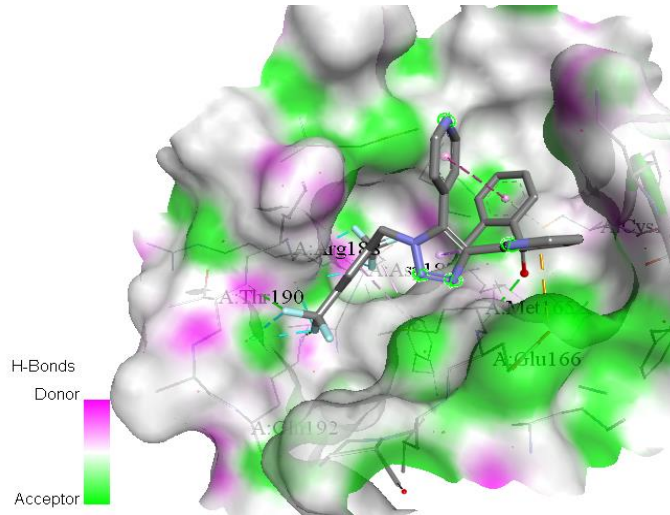
Interactions

■ van der Waals	■ Pi-Donor Hydrogen Bond
■ Conventional Hydrogen Bond	■ Alkyl
■ Halogen (Fluorine)	■ Pi-Alkyl
■ Pi-Anion	

Şekil 4. 47. Tradipitant İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi

Şekil 4. 48. Tradipitant İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Tradipitant İlacı etken maddesinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 49.).



Şekil 4. 49. Tradipitant İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/mol K}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Tradipitant İlacı etken maddesinin **K_i** değeri **0.6854 nM** olarak hesaplanmıştır.

4. 3. 1. 2. 9. Beklabuvir (BMS-791325 araştırma adı; BCV)İlacı

Beklabuvir ilacı etkin maddesi ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması AutoDock Vina programı kullanılarak yapılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 50.).

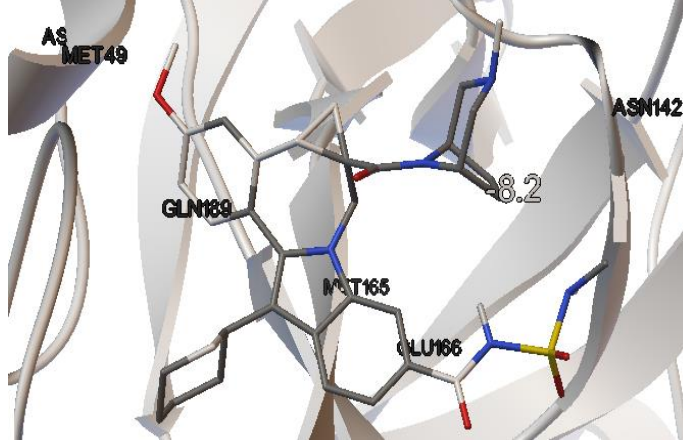
```
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode |   affinity   | dist from best mode
      | (kcal/mol)   | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |    -8.2     |    0.000  |    0.000
  2   |    -8.0     |    3.478  |    7.445
  3   |    -7.8     |    3.033  |    6.862
  4   |    -7.7     |    3.985  |    7.572
  5   |    -7.5     |    3.244  |    9.181
  6   |    -7.4     |    2.846  |    6.477
  7   |    -7.4     |    3.233  |    6.670
  8   |    -7.3     |    2.259  |    3.237
  9   |    -7.1     |    3.399  |    6.810
 10   |    -7.0     |    3.246  |    7.986
 11   |    -7.0     |    3.696  |    6.481
 12   |    -6.9     |    3.701  |    8.764
 13   |    -6.9     |    3.202  |    8.311
 14   |    -6.8     |    3.577  |    7.374
 15   |    -6.5     |    3.370  |    6.397
 16   |    -6.3     |    3.216  |    6.761
 17   |    -6.2     |    3.785  |    8.773
 18   |    -6.1     |    3.827  |    8.903
 19   |    -6.0     |    3.281  |    8.568
 20   |    -6.0     |    3.596  |    9.315

Writing output ... done.
```

Şekil 4. 50. Beklabuvir ilacı Etken Maddesi Log Dosyası

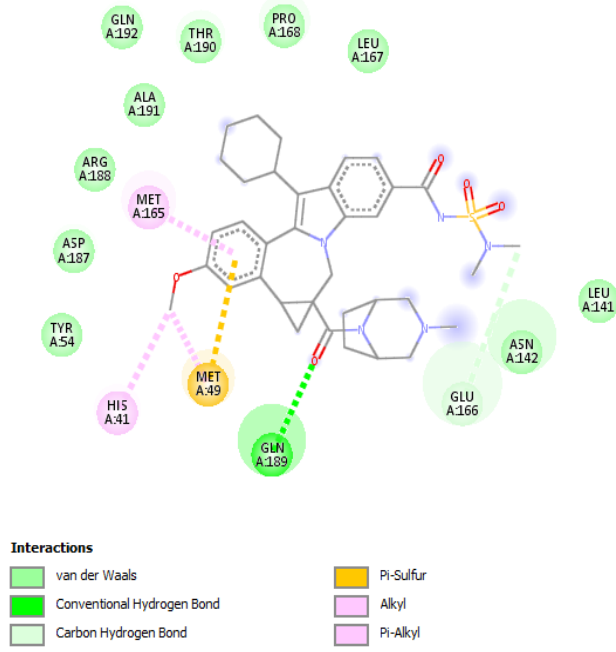
En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 51.).



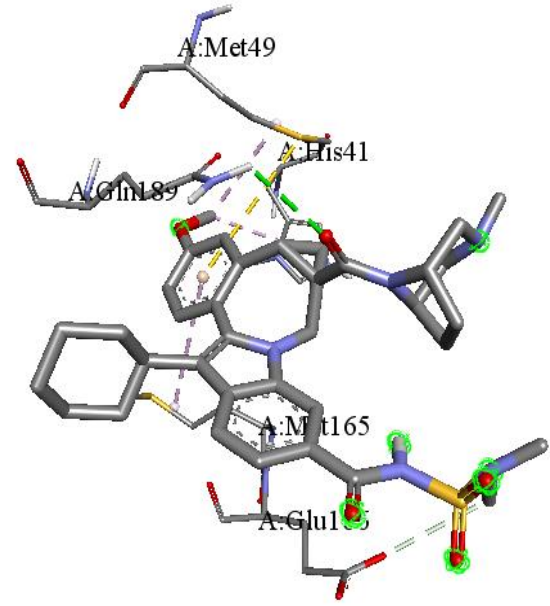
Şekil 4. 51. Beklabuvir İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü

AutoDock Vina ve Discovery Studio Visulazer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; GLN189, TYR54, ASP187, ARG188, ALA191, GLN192, THR190, PRO168, LEU167, MET165, HİS41, MET49, LEU141, ASN142, GLU166'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; GLN189 aminoasit'i ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, GLU166 aminoasit'i ile Karbon Hidrojen bağı, HİS41 ve MET165 aminoasitleri ile Pi-Alkil etkileşimi, MET49 aminoasit'i ile Alkil etkileşimi, MET49 aminoasit'i ile Pi-Sülfür etkileşimi, TYR54, ASP187, ARG188, ALA191, GLN192, THR190, PRO168, LEU167, LEU141, ASN142 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.2 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 50.).

Beklabuvir İlacı etken maddesinin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 52. Ve Şekil 4. 53.).

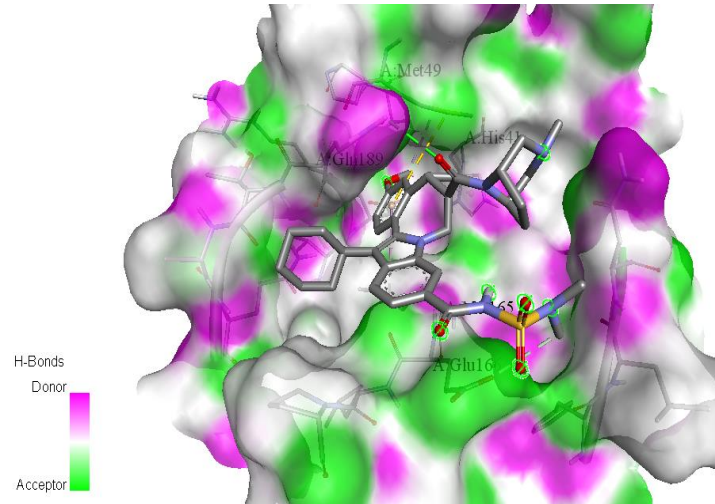


Şekil 4. 52. Beklabuvir İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 53. Beklabuvir İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Beklabuvir İlacı etken maddesinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 54.).



Şekil 4. 54. Beklabuvir İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/mol K}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak İlacı etken maddesinin **Ki** değeri **0.961 nM** olarak hesaplanmıştır.

4. 3. 1. 2. 10. Düvelisib İlacı

Düvelisib ilacı etkin maddesi ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması AutoDock Vina programı kullanılarak yapılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 55.).

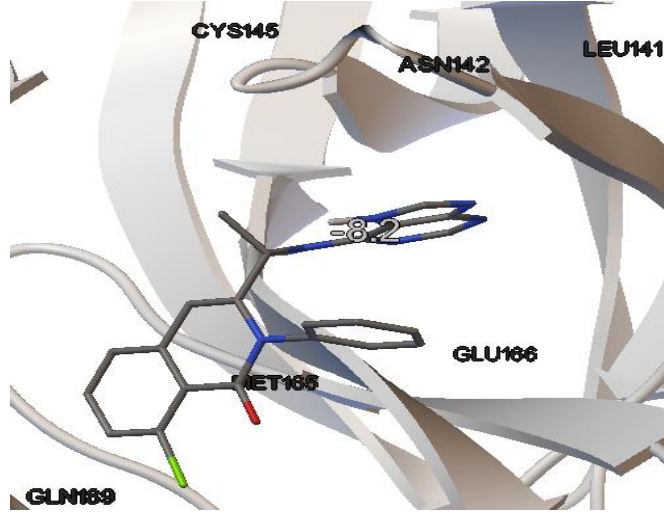
```
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode |   affinity   | dist from best mode
      | (kcal/mol)   | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |      -8.2    |    0.000   |    0.000
  2   |      -7.7    |    3.230   |    4.873
  3   |      -7.6    |    0.730   |    1.812
  4   |      -7.5    |    4.338   |    7.927
  5   |      -7.4    |    3.519   |    6.553
  6   |      -7.4    |    3.945   |    7.976
  7   |      -7.3    |    3.942   |    6.930
  8   |      -7.3    |    3.513   |    6.773
  9   |      -7.2    |    3.900   |    6.634
 10   |      -7.1    |    2.367   |    3.716
 11   |      -6.9    |    3.037   |    6.055
 12   |      -6.9    |    2.397   |    5.134
 13   |      -6.9    |    4.180   |    6.586
 14   |      -6.7    |    2.864   |    6.008
 15   |      -6.7    |    3.959   |    6.960
 16   |      -6.7    |    3.282   |    6.314
 17   |      -6.6    |    2.419   |    5.532
 18   |      -6.6    |    3.852   |    6.592
 19   |      -6.5    |    4.393   |    7.623
 20   |      -6.4    |    3.920   |    6.975

Writing output ... done.
```

Şekil 4. 55. Düvelisib ilacı Etken Maddesi
Log Dosyası

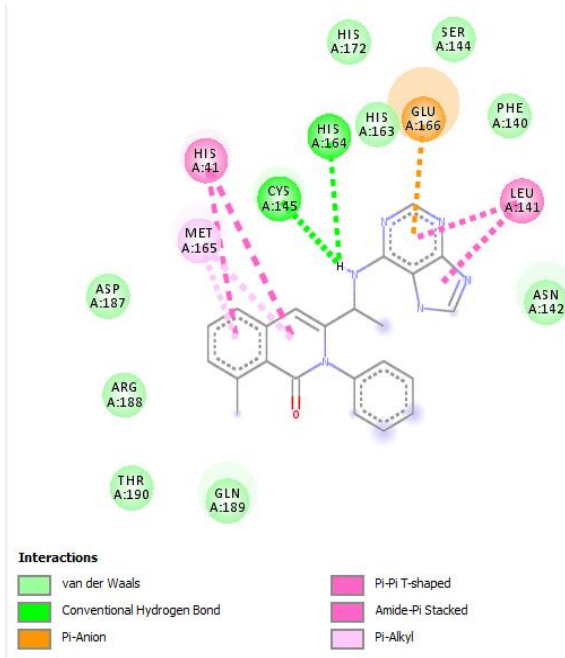
En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 56.).



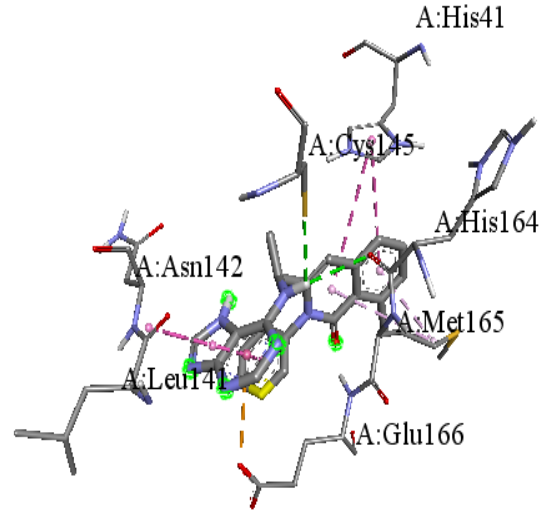
Şekil 4. 56. Düvelisib İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü

AutoDock Vina ve Discovery Studio Visualizer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri;ASP187, ARG188, THR190, GLN189, MET165, HİS41, CYS145, HİS165, HİS172, HİS163, GLU166, SER144, PHE140, LEU141, ASN142 'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; CYS145 ve HİS164 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, HİS41 aminoasit'i ile yoğun Pi-Pi etkileşimi, LEU141 ve ASN142 aminoasitleri ile Amid-Pi İstifleme etkileşimi, MET165 aminoasit'i ile Pi-Alkil etkileşimi, GLU166 aminoasit'i ile Pi-Anyon etkileşimi, ASP187, ARG188, THR190, GLN189, HİS172, HİS163, SER144, PHE140, ASN142 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.2 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 55.).

Düvelisib İlacı etken maddesinin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visualizer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 57. Ve Şekil 4. 58.).

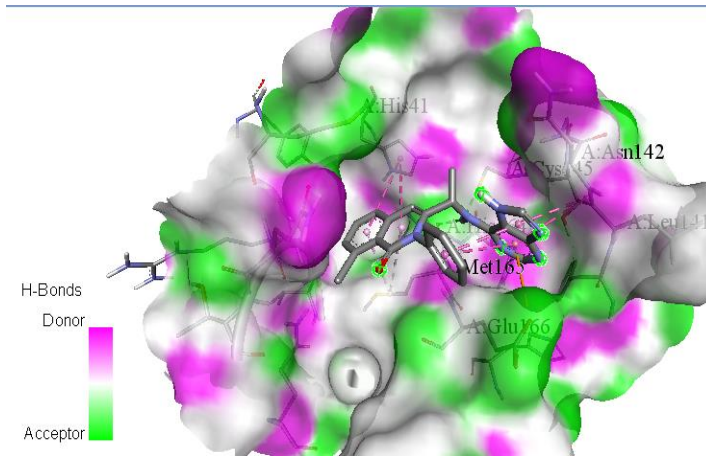


Şekil 4. 57. Düvelisib İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 58. Düvelisib İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Düvelisib İlacı etken maddesinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 59.).



Şekil 4. 59. Düvelisib İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/mol K}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Düvelisib İlacı etken maddesinin **Ki** değeri **0.961 nM** olarak hesaplanmıştır.

4. 3. 1. 2. 11. Argatroban İlacı

Argatroban ilacı etkin maddesi ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması AutoDock Vina programı kullanılarak yapılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 60.).

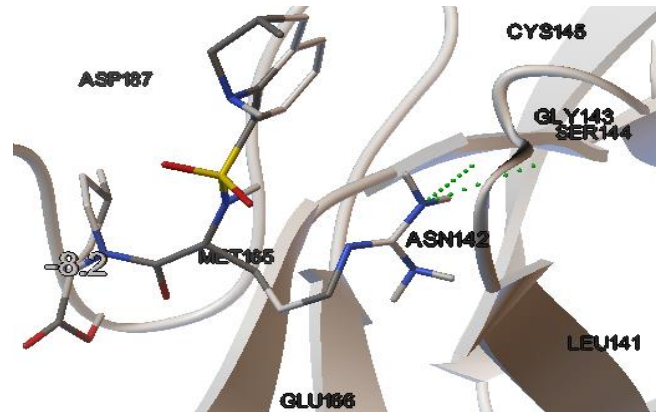
```
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----|-----|-----|-----
1     | -8.2      | 0.000     | 0.000
2     | -8.1      | 2.785     | 7.234
3     | -8.0      | 2.150     | 7.482
4     | -7.9      | 3.370     | 9.282
5     | -7.7      | 3.661     | 9.453
6     | -7.7      | 3.501     | 8.087
7     | -7.4      | 4.152     | 7.143
8     | -7.3      | 4.081     | 9.960
9     | -7.3      | 3.768     | 9.339
10    | -7.3      | 1.690     | 2.723
11    | -7.2      | 2.761     | 5.465
12    | -7.0      | 4.460     | 10.063
13    | -7.0      | 3.346     | 6.194
14    | -6.9      | 3.230     | 6.274
15    | -6.9      | 3.806     | 7.619
16    | -6.9      | 2.677     | 5.670
17    | -6.8      | 5.117     | 7.425
18    | -6.8      | 4.322     | 10.070
19    | -6.7      | 3.563     | 7.866
20    | -6.7      | 2.929     | 4.169

Writing output ... done.
```

Şekil 4. 60. Argatroban ilacı Etken Maddesi
Log Dosyası

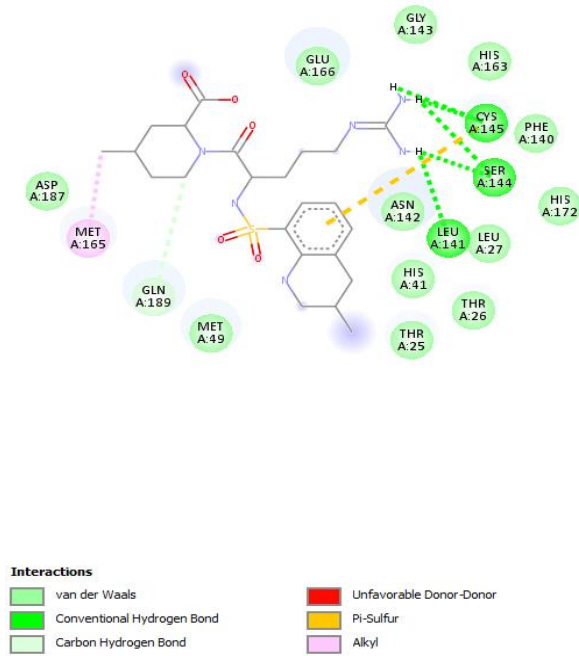
En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 61.).



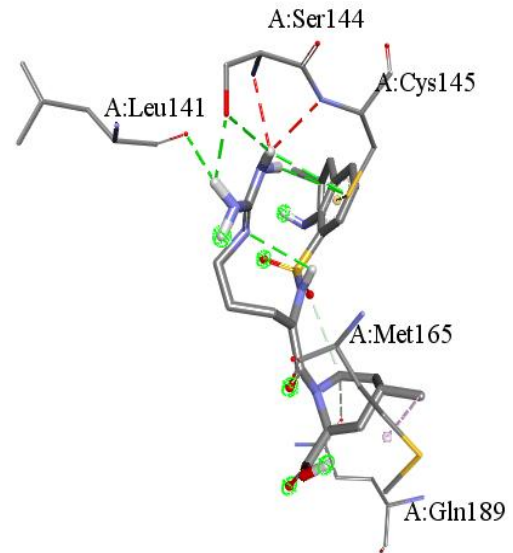
Şekil 4. 61. Argatroban İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu
Görüntüsü

AutoDock Vina ve Discovery Studio Visulazer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; MET165, GLN189, MET49, ASP187, GLU166, CYS145, SER144, LEU141, GLY143, HİS163, ASN142, HİS41, THR5,THR26, LEU27, HİS172, PHE140'dır. Bu konformasyon incelendiğinde; LEU141, SER144 ve CYS145 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, GLN189 aminoasit'i ile Karbon Hidrojen bağı, MET165 aminoasit'i ile Alkil etkileşimi, CYS145 aminoasit'i ile Pi-Sülfür etkileşimi, ASP187, MET49, GLU166, GLY143, HİS163, ASN142, HİS41, THR5,THR26, LEU27, HİS172, PHE140 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.2 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 60.).

Argatroban İlacı etken maddesinin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 62. Ve Şekil 4. 63.).

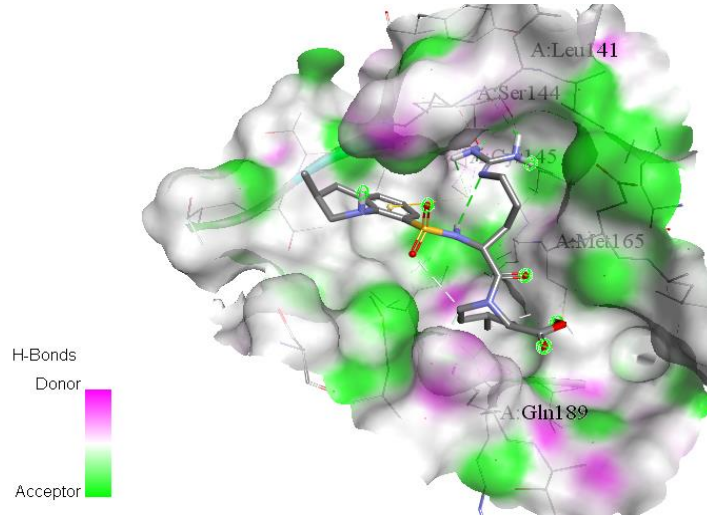


Şekil 4. 62. Argatroban İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 63. Argatroban İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Argatroban İlacı etken maddesinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 64.).



Şekil 4. 64. Argatroban İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/mol K}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Argatroban İlacı etken maddesinin **Ki** değeri **0.961 nM** olarak hesaplanmıştır.

4. 3. 1. 2. 12. Abivertinib İlacı

Abivertinib ilacı etkin maddesi ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması AutoDock Vina programı kullanılarak yapılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 65.).

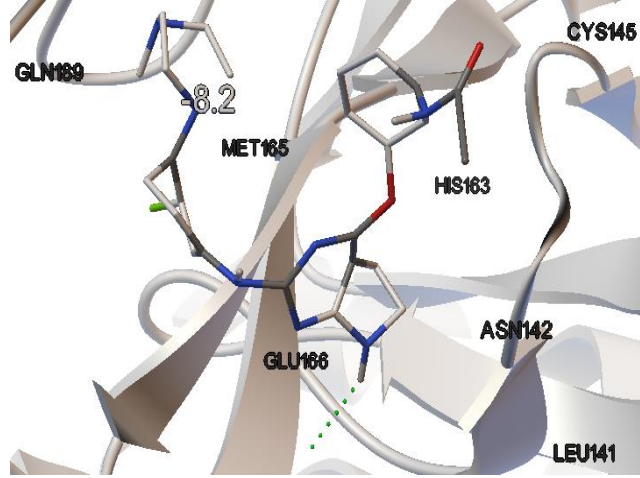
```

Performing search ... done.
Refining results ... done.
mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   | -8.2   | 0.000   | 0.000
  2   | -8.1   | 2.993   | 7.502
  3   | -7.8   | 3.017   | 5.038
  4   | -7.8   | 3.666   | 8.645
  5   | -7.7   | 4.478   | 6.865
  6   | -7.6   | 2.541   | 4.463
  7   | -7.6   | 4.139   | 7.016
  8   | -7.6   | 3.869   | 7.088
  9   | -7.6   | 4.182   | 8.865
 10   | -7.4   | 4.329   | 7.535
 11   | -7.4   | 4.114   | 9.536
 12   | -7.3   | 3.367   | 6.745
 13   | -7.3   | 3.488   | 6.842
 14   | -7.3   | 3.578   | 8.844
 15   | -7.3   | 3.045   | 6.837
 16   | -7.3   | 5.593   | 9.975
 17   | -7.2   | 3.844   | 7.318
 18   | -7.1   | 4.467   | 9.948
 19   | -6.9   | 3.207   | 4.096
 20   | -6.9   | 3.412   | 7.868
Writing output ... done.

```

Şekil 4. 65. Abivertinib ilacı Etken Maddesi Log Dosyası

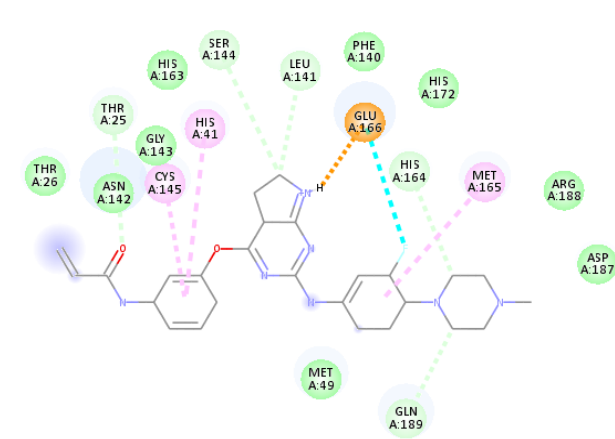
En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 66.).




Şekil 4. 66. Abivertinib İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü

AutoDock Vina ve Discovery Studio Visualizer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; THR26, ASN142, THR25, CYS145, HİS41, GLY143, HİS163, SER144, LEU141, PHE140, GLU166, HİS172, HİS164, MET165, ARG188, ASP187, MET49, GLN189'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; GLU166 aminoasit'i ile tuz köprüsü, THR25, LEU141, SER144, HİS164 ve GLN189 aminoasitleri ile Karbon Hidrojen bağı, HİS41 aminoasit'i ile Pi-Alkil etkileşimi, CYS145 ve MET165 aminoasitleri ile Alkil etkileşimi, THR26, ASN142, GLY143, HİS163, PHE140, HİS172, ARG188, ASP187, MET49, aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.2 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 65.).

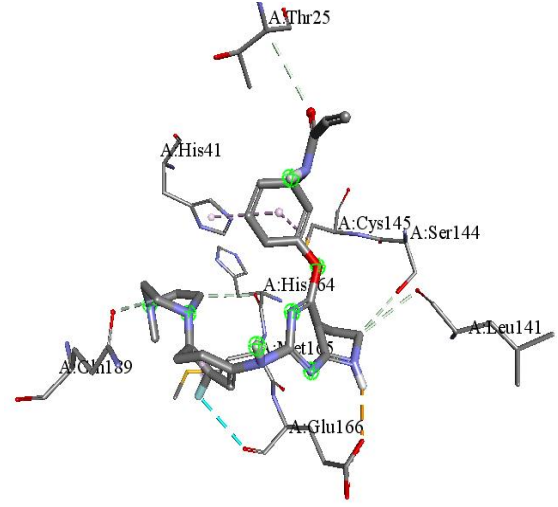
Abivertinib İlacı etken maddesinin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 67. Ve Şekil 4. 68.).



Interactions

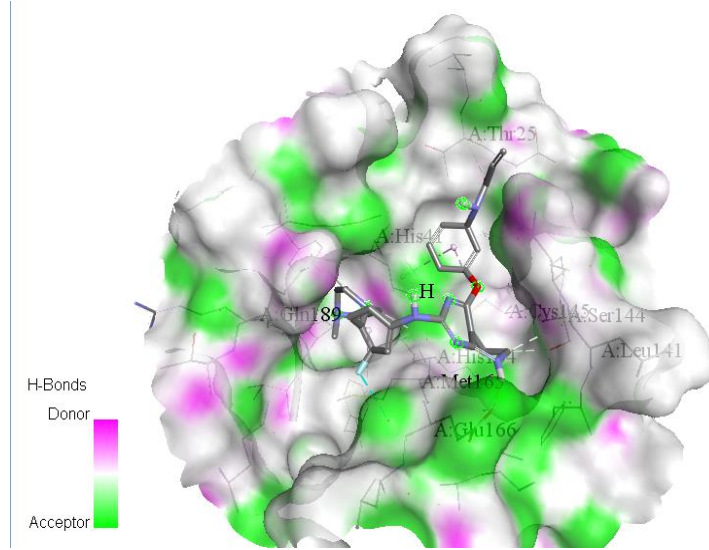
 van der Waals	 Halogen (Fluorine)
 Salt Bridge	 Alkyl
 Carbon Hydrogen Bond	 Pi-Alkyl

Şekil 4. 67. Abivertinib İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 68. Abivertinib İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Abivertinib İlacı etken maddesinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 69.).



Şekil 4. 69. Abivertinib İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/mol K}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Abivertinib İlacı etken maddesinin **Ki** değeri **0.961 nM** olarak hesaplanmıştır.

4. 3. 1. 2. 13. Digoksin İlacı

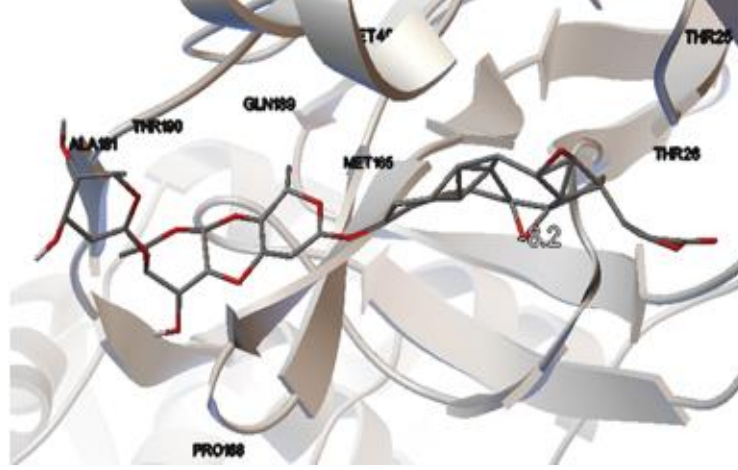
Digoksin ilacı etkin maddesi ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması AutoDock Vina programı kullanılarak yapılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 70.).

```
Performing search ... done.
Refining results ... done.
```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.
1	-8.2	0.000 0.000
2	-7.9	2.116 2.969
3	-7.7	2.851 13.983
4	-7.7	2.900 4.996
5	-7.4	1.897 2.946
6	-6.9	2.347 3.392
7	-6.7	3.196 4.856
8	-6.6	3.288 4.910
9	-6.6	2.767 5.291
10	-6.6	5.165 13.697
11	-6.5	3.121 5.565
12	-6.4	2.774 4.482
13	-6.4	3.463 14.287
14	-6.2	3.877 14.088
15	-6.2	3.345 4.463
16	-6.1	4.168 6.246
17	-6.1	2.869 4.488
18	-6.1	2.919 4.845
19	-5.8	4.760 7.482

Şekil 4. 70. Digoksin ilacı Etken Maddesi Log Dosyası

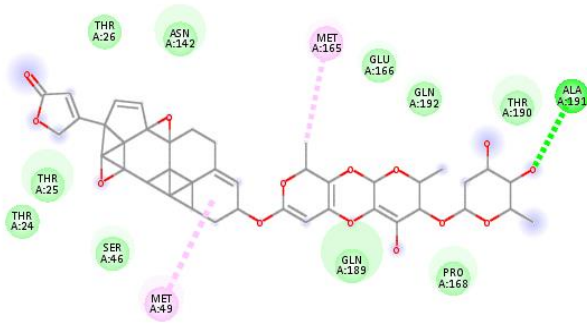
En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 71.).



Şekil 4. 71. Digoksin İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü

AutoDock Vina ve Discovery Studio Visulazer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; ALA191,THR190, THR24, THR25, THR26, ASN142, SER46, GLU166, GLN192, PRO168, GLN189, MET49, MET165'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; ALA191 aminoasit'i ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, MET49 ve MET165 aminoasitleri ile Alkil etkileşimi, THR190, THR24, THR25, THR26, ASN142, SER46, GLU166, GLN192, PRO168, GLN189, aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.2 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 70.).

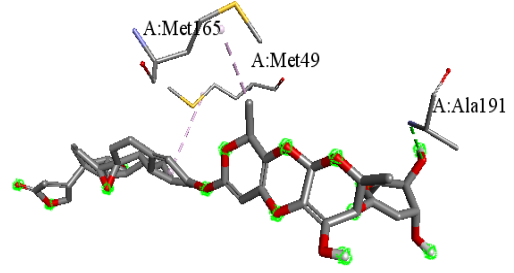
Digoksin İlacı etken maddesinin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 72. Ve Şekil 4. 73.).



Interactions

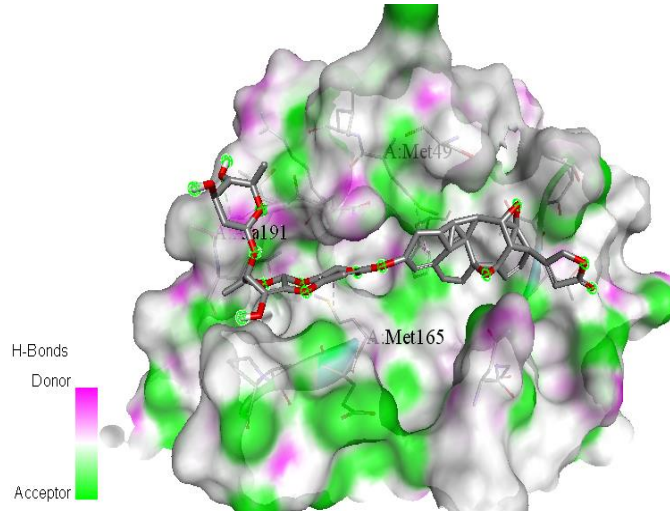
- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Alkyl

Şekil 4. 72. İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 73. İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Digoksin İlacı etken maddesinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 74.).



Şekil 4. 74. Digoksin İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/mol K}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Digoksin İlacı etken maddesinin **Ki** değeri **0.961 nM** olarak hesaplanmıştır.

4. 3. 1. 2. 15. Pakritinib İlacı

Pakritinib ilacı etkin maddesi ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması AutoDock Vina programı kullanılarak yapılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 75.).

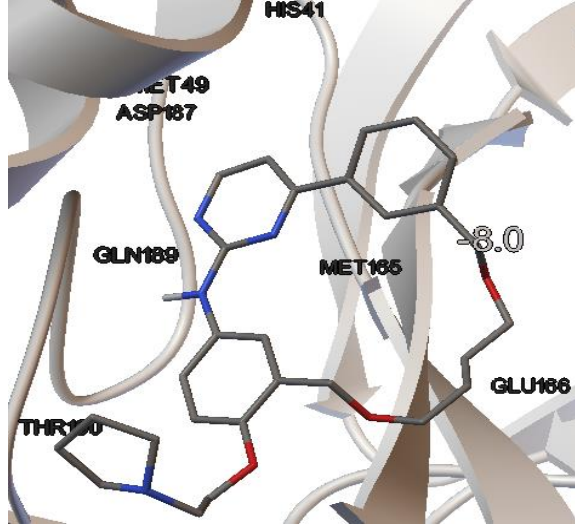
```
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode |   affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |    -8.0    |    0.000   |    0.000
  2   |    -7.8    |    2.941   |    7.926
  3   |    -7.6    |    3.003   |    8.985
  4   |    -7.5    |    2.895   |    7.666
  5   |    -7.3    |    2.584   |    8.470
  6   |    -7.1    |    3.301   |    9.717
  7   |    -7.1    |    3.254   |    8.608
  8   |    -7.1    |    2.447   |    8.458
  9   |    -7.0    |    4.355   |    7.267
 10   |    -6.9    |    2.635   |    8.273
 11   |    -6.8    |    3.255   |    6.014
 12   |    -6.8    |    2.817   |    5.334
 13   |    -6.8    |    3.307   |    7.588
 14   |    -6.6    |    4.272   |    6.575
 15   |    -6.5    |    3.058   |    9.631
 16   |    -6.4    |    3.899   |    6.018
 17   |    -6.4    |    3.449   |    6.263
 18   |    -6.3    |    2.977   |    5.285
 19   |    -6.2    |    3.743   |    7.807
 20   |    -6.2    |    3.339   |    5.758

Writing output ... done.
```

Şekil 4. 75. Pakritinib ilacı Etken Maddesi
Log Dosyası

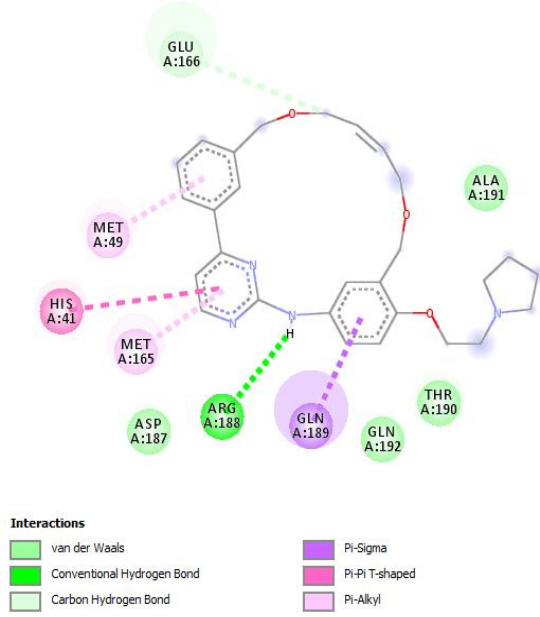
En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 76.).



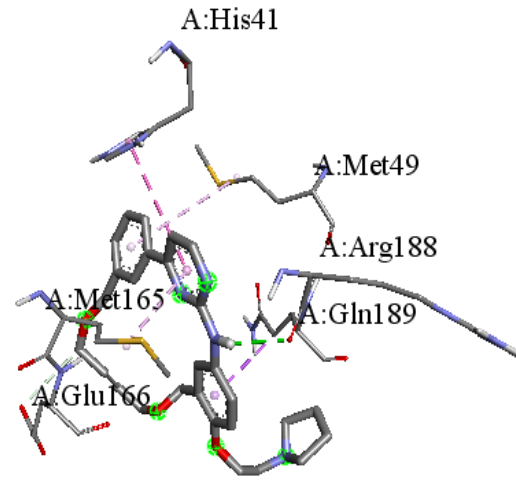
Şekil 4. 76. Pakritinib İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü

AutoDock Vina ve Discovery Studio Visualizer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri;GLU166, MET165, MET49, HİS41, ARG188, GLN189, ASP187, GLN192, THR190, ALA191'dir. Bu konformasyon incelendiğin de, ARG188 aminoasit'i ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, GLU166 aminoasit'i ile Karbon Hidrojen bağı, MET165 ve MET49 aminoasitleri ile Pi-Alkil etkileşimi, GLN189 aminoasit'i ile Pi-Sigma etkileşimi, HİS41 aminoasit'i ile yoğun Pi-Pi etkileşimi, ASP187, GLN192, THR190, ALA191 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.0 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 75.).

Pakritinib İlacı etken maddesinin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visualizer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 77. Ve Şekil 4. 78.).

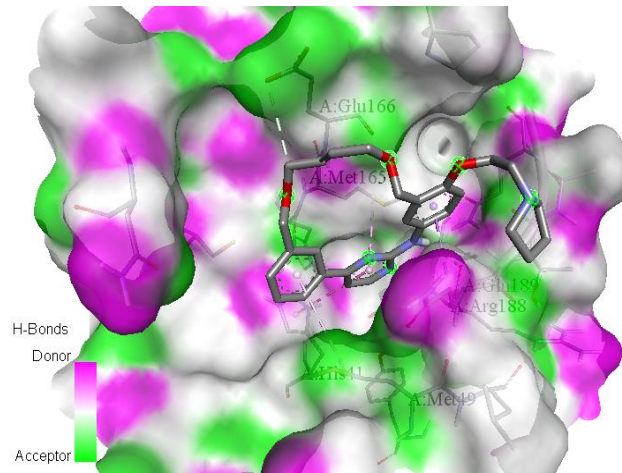


Şekil 4. 77. Pakritinib İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 78. Pakritinib İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Pakritinib İlacı etken maddesinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 79.).



Şekil 4. 79. Pakritinib İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/mol K}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak İlacı etken maddesinin **Ki** değeri **1.347 nM** olarak hesaplanmıştır.

4. 3. 1. 2. 16. Apilimod İlacı

Apilimod ilacı etkin maddesi ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması AutoDock Vina programı kullanılarak yapılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 80.).

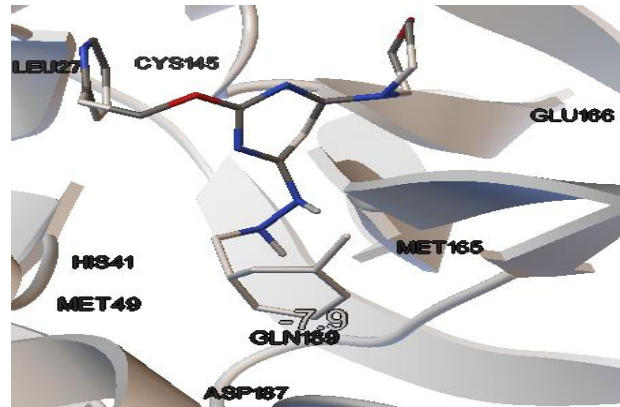
```
Performing search ... done.
Refining results ... done.
```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.9	0.000	0.000
2	-7.9	3.131	6.401
3	-7.8	1.816	6.492
4	-7.7	3.545	5.985
5	-7.6	2.020	5.701
6	-7.6	4.314	9.612
7	-7.5	2.231	7.045
8	-7.2	2.099	5.731
9	-7.0	2.907	8.356
10	-6.9	4.197	9.421
11	-6.9	3.669	6.999
12	-6.8	2.745	7.891
13	-6.7	2.115	3.328
14	-6.7	1.898	6.645
15	-6.7	1.704	5.198
16	-6.6	2.325	3.771
17	-6.4	1.860	6.784
18	-6.4	4.239	9.264
19	-6.4	4.082	6.688
20	-6.1	2.075	6.435

```
Writing output ... done.
```

Şekil 4. 80. Apilimod ilacı Etken Maddesi Log Dosyası

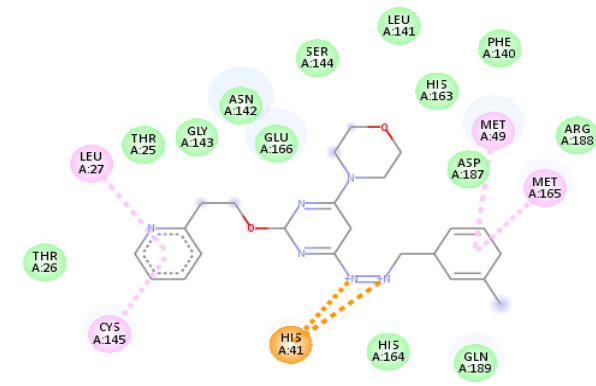
En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 81.).



Şekil 4. 81. Apilimod İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü

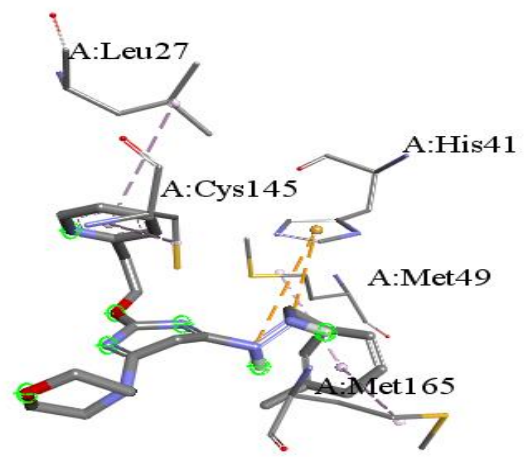
AutoDock Vina ve Discovery Studio Visualizer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; LEU27, CYS145, THR26, THR25, GLY143, ASN142, GLU166, SER144, LEU141, HİS163, PHE140, ASP187, ARG188, MET49, MET165, GLN189, HİS164, HİS41'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; HİS41 aminoasit'i ile Pi-Kasyon etkileşimi, LEU27 ve CYS145 aminoasitleri ile Pi-Alkil etkileşimi, MET49 ve MET165 aminoasitleri ile Alkil etkileşimi, THR26, THR25, GLY143, ASN142, GLU166, SER144, LEU141, HİS163, PHE140, ASP187, ARG188, GLN189, HİS164, aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-7.9 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 80.).

Apilimod İlacı etken maddesinin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visualizer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 82. Ve Şekil 4. 83.).



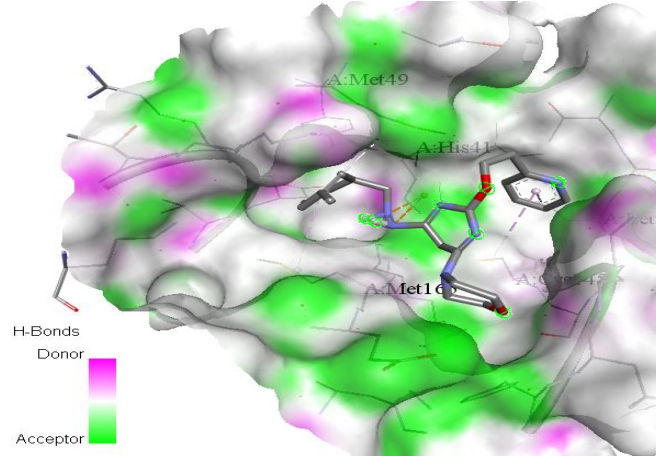
Interactions
 van der Waals
 Pi-Cation
 Alkyl
 Pi-Alkyl

Şekil 4. 82. Apilimod İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 83. Apilimod İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Apilimod İlacı etken maddesinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 84.).



Şekil 4. 84. Apilimod İlacı Etkin Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/mol K}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Apilimod İlacı etkin maddesinin **Ki** değeri **1.595 nM** olarak hesaplanmıştır.

4. 3. 1. 2. 17. Nelfinavir İlacı

Nelfinavir ilacı etkin maddesi ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması AutoDock Vina programı kullanılarak yapılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 85.).

```

Performing search ... done.
Refining results ... done.

```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.
1	-7.8	0.000 0.000
2	-7.5	2.513 8.023
3	-7.5	2.700 5.033
4	-7.4	2.724 6.969
5	-7.4	2.396 5.550
6	-7.3	2.445 8.588
7	-7.2	2.666 7.993
8	-7.2	2.476 4.275
9	-7.2	2.301 8.051
10	-7.1	1.723 2.181
11	-7.0	2.047 2.820
12	-6.9	2.606 7.706
13	-6.8	1.790 2.907
14	-6.8	2.996 4.302
15	-6.8	3.250 6.956
16	-6.7	4.023 9.030
17	-6.7	2.271 4.423
18	-6.6	2.411 6.235
19	-6.5	2.430 7.894
20	-6.5	3.098 9.113

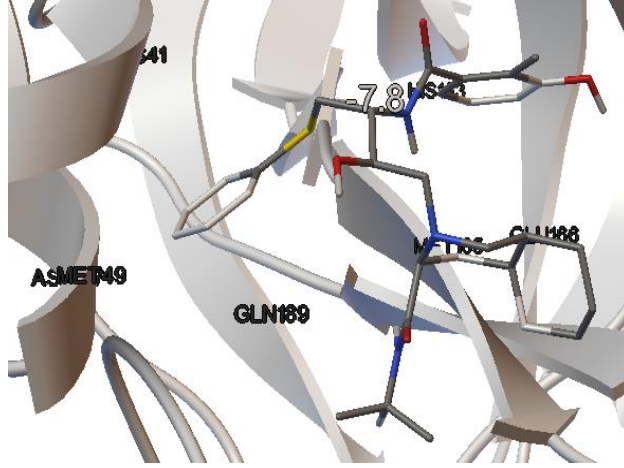
```

Writing output ... done.

```

Şekil 4. 85. Nelfinavir ilacı Etkin Maddesi Log Dosyası

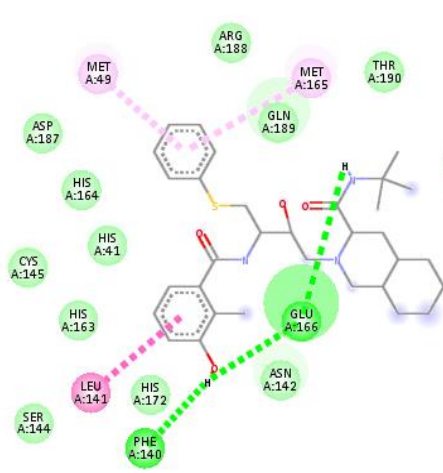
En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 86.).



Şekil 4. 86. Nelfinavir İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü

AutoDock Vina ve Discovery Studio Visulazer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; LEU141, MET49, MET165, GLU166, PHE140, ASP187, HİS164, HİS41, CYS145, HİS163, SER144, HİS172, ASN142, ARG188, GLN189, THR190, LEU167, PRO168'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; GLU166 ve PHE140 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, MET49 ve MET165 aminoasitleri ile Pi-Alkil etkileşimi, LEU141 ve ASN142 aminoasitleri ile Amid-Pi İstifleme etkileşimi, ASP187, HİS164, HİS41, CYS145, HİS163, SER144, HİS172, ASN142, ARG188, GLN189, THR190, LEU167, PRO168 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-7.8 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 85.).

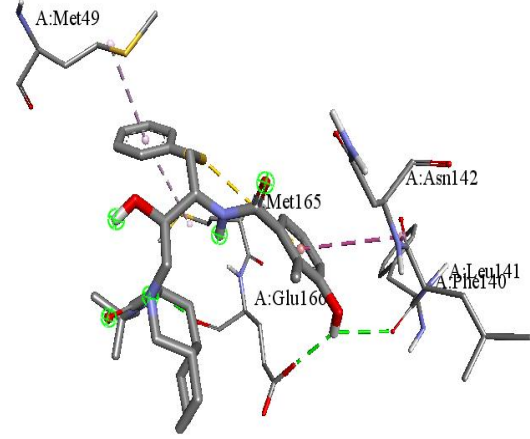
Nelfinavir İlacı etken maddesinin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 87. Ve Şekil 4. 88.).



Interactions

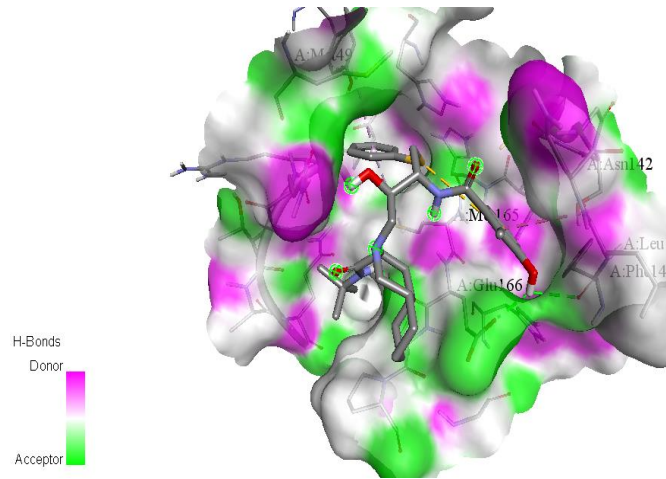
- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Amide-Pi Stacked
- Pi-Alkyl

Şekil 4. 87. Nelfinavir İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 88. Nelfinavir İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Nelfinavir İlacı etken maddesinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 89.).



Şekil 4. 89. Nelfinavir İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/mol K}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Nelfinavir İlacı etken maddesinin **Ki** değeri **1.888 nM** olarak hesaplanmıştır.

4. 3. 1. 2. 17. Almitrin İlacı

Almitrin ilacı etkin maddesi ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması AutoDock Vina programı kullanılarak yapılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 90).

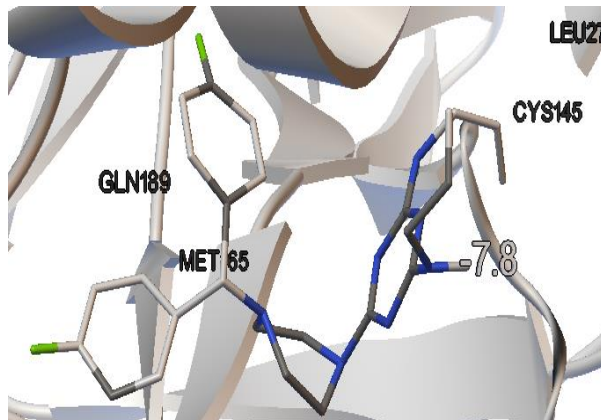
```
Performing search ... done.
Refining results ... done.
```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.
1	-7.8	0.000 0.000
2	-7.8	0.566 2.901
3	-7.5	1.896 3.518
4	-7.4	3.321 7.884
5	-7.4	2.326 5.558
6	-7.3	3.189 7.985
7	-7.2	1.921 3.807
8	-7.2	2.630 4.977
9	-7.0	2.398 6.633
10	-7.0	2.110 4.293
11	-6.9	3.213 6.230
12	-6.9	3.653 8.033
13	-6.9	2.603 4.671
14	-6.9	2.644 5.509
15	-6.9	3.024 6.106
16	-6.8	2.183 5.279
17	-6.8	3.363 7.597
18	-6.7	3.089 5.433
19	-6.6	2.493 6.188
20	-6.6	3.647 8.502

```
Writing output ... done.
```

Şekil 4. 90. Almitrin ilacı Etken Maddesi Log Dosyası

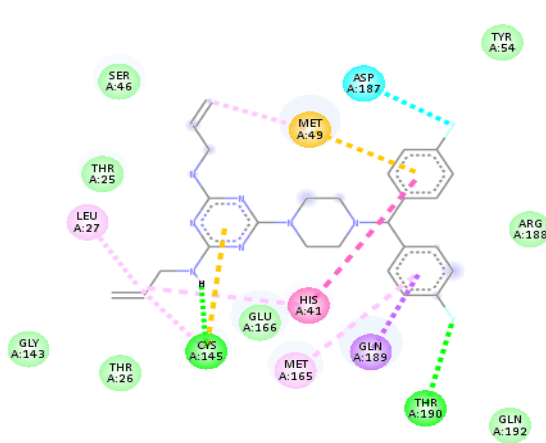
En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 91.).



Şekil 4. 91. Almitrin İlacı Etken Maddesi Doking Sonucu Görüntüsü

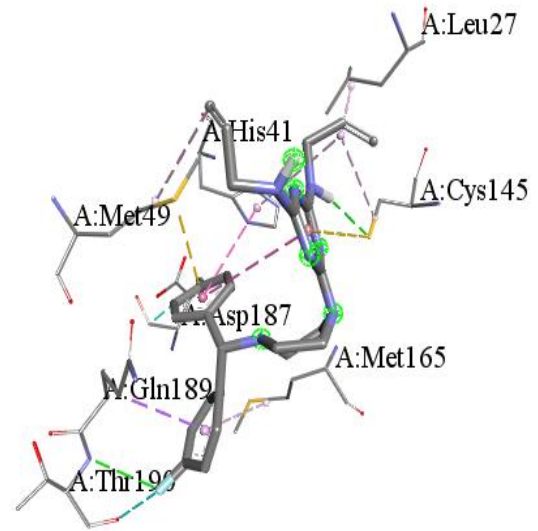
AutoDock Vina ve Discovery Studio Visualizer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; LEU27, SER46, THR25, GLY143, THR26, GLU166, CYS145, THR190, ASP187, MET49, HİS41, MET165, GLN189, TYR54, ARG188, GLN192'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; CYS145 ve THR190, aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, THR190 ve ASP187 aminoasitleri Halojen bağı, HİS41 ve MET165 aminoasitleri ile Pi-Alkil etkileşimi, CYS145, LEU27 ve MET49 aminoasitleri ile Alkil etkileşimi, GLN189 aminoasit'i ile Pi-Sigma etkileşimi, MET49 ve CYS145 aminoasitleri ile Pi-Sülfür etkileşimi, HİS41 aminoasit'i ile yoğun Pi-Pi etkileşimi, SER46, THR25, GLY143, THR26, GLU166, TYR54, ARG188, GLN192 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-7.8 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 90.).

Almitrin İlacı etken maddesinin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visualizer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 92. Ve Şekil 4. 93.).



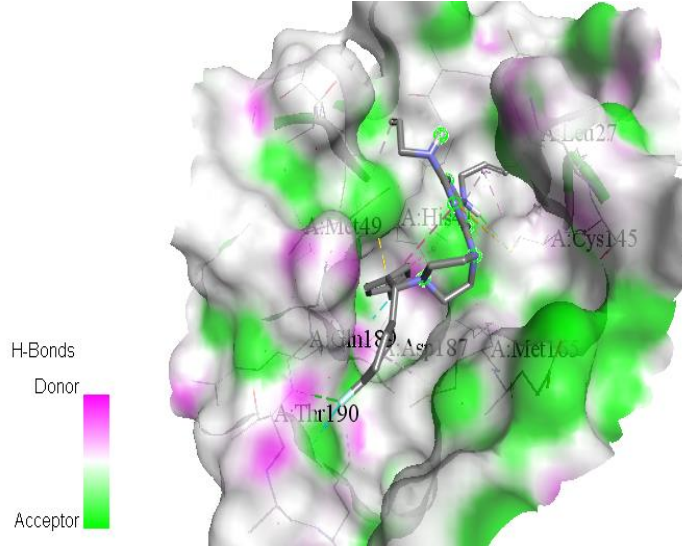
Interactions	
■	van der Waals
■	Conventional Hydrogen Bond
■	Halogen (Fluorine)
■	Pi-Sigma
■	Pi-Sulfur
■	Pi-Pi T-shaped
■	Alkyl
■	Pi-Alkyl

Şekil 4. 92. Almitrin İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 93. Almitrin İlacı Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Almitrin İlacı etken maddesinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 94.).



Şekil 4. 94. Almitrin İlacı Etken Maddesinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln Ki$ ($R=1.986 \text{ cal/mol K}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Almitrin İlacı etken maddesinin **Ki** değeri **1.888 nM** olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4. 4. İlaç Etken Maddelerinin Seri halinde 7C6S sonuçları

Teorik sıra	İlaç	Bağlanma enerjisi kcal/mol	Hidrojen Bağ Sayısı	Kİ (hesaplanan) nM
1	Lumakaftor İlacı	-9.0	2 adet THR190, HİS164	0.2487
2	Aprepitant İlacı	-8.9	3 adet GLN192, GLU166, HİS163	0.2944
3	Konivaptan İlacı	-8.7	1 adet CYS145	0.4128
4	Sefpiramid İlacı	-8.5	4 adet CYS145, THR190, GLU166, HİS163	0.5789
5	Tadalafil İlacı	-8.5	2 adet CYS145 HİS164	0.5789
6	Nilotinib İlacı	-8.5	1 adet GLU166	0.5789
7	Acalabrutinib İlacı	-8.5	1 adet GLU166	0.5789
8	Tradipitant İlacı	-8.4	3 adet GLU166, THR190, GLN192	0.6854
9	Nirmatrelvir	-8.4	3 adet GLU166, HİS164, PHE140	0.6854
10	Beklabuvir İlacı	-8.2	1 adet GLN189	0.961
11	Düvelisib İlacı	-8.2	2 adet CYS145 HİS164	0.961
12	Argatroban İlacı	-8.2	5 adet LEU141, SER144(2 adet), CYS145 (2 adet)	0.961
13	Abivertinib İlacı	-8.2	-	0.961
14	Digoksin ilacı	-8.2	1 adet ALA191	0.961
15	Pakritinib ilacı	-8.0	1 adet ARG188	1.347
16	Apilimod İlacı	-7.9	-	1.595
17	Nelfinavir ilacı	-7.8	3 adet GLU166(2 adet), PHE140	1.888
18	Almitrin İlacı	-7.8	2 adet CYS145, THR190	1.888
19	Barisitinib İlacı	-7.0	2 adet PHE140, GLU166	7.299
20	Molnupiravir İlacı	-6.9	4 adet GLU166, HİS163, CYS145, TYR 54	8.642

21	Remdesivir İlacı	-6.7	1 adet GLU166	12.11

4.3. 2. Bitkiler İçinde Bulunan Fitokimyasallar için Hesaplama

4. 3. 2. 1. Bitkiler İçinde Bulunan Fitokimyasallar için Doking İşlemleri

Doking işlemi için AutoDock Vina programı kullanıldı.

Yukarıda belirtilen bitkiler içerisinde bulunan liganlar ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması AutoDock Vina programı ile yapıldı.

Yukarı da belirttiğimiz şekilde dosyalar oluşturuldu. Mümkün olabilecek konformasyonlar AutoDock Vina programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu. Doking hesaplaması için hazırlanan konfigürasyon dosyası'nın parametreleri anlamlı sonuçlar elde edilebilmesi için tüm doking hesaplamalarında olduğu gibidir.

Her bir ligand için bulunan 20 konformasyon ADT kullanıcı ara yüzü ve BIOVIA Discovery Studio Visulazer kullanılarak görsel olarak incelendi.

Her bir ligandın konformasyonlar'ının bağlanma enerjileri ve görsel incelemeleri yapıldığında; 1. Konformasyonların en anlamlı olan konformasyon olduğu ve 7C6S Kodlu proteinin aktif bölge cebine tam olarak yerleştikleri saptandı.

AutoDock Vina ve BIOVIA Discovery Studio Visulazer Programı kullanılarak her bir ligandın 7C6S Kodlu protein ile yaptığı etkileşimler ve hidrojen bağları gözlemlenerek 2D ve 3D yapıları gösterildi.

AutoDock Vina Programı log dosyası bize ΔG Bağlanma enerjisini de vermektedir. Yukarıda belirtilen formüller yardımı ile her bir ligand için; 1.Konformasyonun ΔG Bağlanma enerjisinden yola çıkılarak K_i (İnhibisyon Katsayısı) değerleri tek tek hesaplandı..

Ayrıca; Biyolojik Aktivite Kuralı ile Moleküler Fiziko-Kimyasal özellikler incelenerek Admet/Sar Analizleri yapıldı.

4. 3. 2. 2. Moleküler Fiziko-Kimyasal Özelliklerin İncelenmesi

Her bir ligand için;

Lipinski Kuralı [log P, moleküler ağırlık (MW), hidrojen bağı alıcısı sayısı (nON) ve hidrojen bağı donörlerinin sayısı (nOHNH)],

Topolojik (Moleküler) Polar Yüzey Alanı (TPSA/PSA),

Dönebilen bağ sayısı (nrotb),

Moleküler Hacim...gibi

Moleküler Fiziko-kimyasal parametreler tek tek Molinspiration Programı tarafından hesaplandı.

A) Lipinski Kuralı, "5 Kuralı "

Lipinski kuralı için,

$\log P$ (oktanol/su bölme katsayısı) ≤ 5 , Moleküler Ağırlık(MW) ≤ 500 , Hidrojen Bağı alıcısı sayısı (nON) ≤ 10 ve Hidrojen Bağı donör sayısı(nOHNH) ≤ 5 , için en uygun değerdir. Lipinski Kuralı İhlali ≤ 1 ise bir bileşik oral olarak alınabilir fakat 2 ve daha fazla ihlal var ise bileşik oral yol ile alınamaz.

B) Topolojik (Moleküler) Polar Yüzey Alanı (TPSA/PSA)

Program Ertl ve arkadaşları tarafından yayınlanan metodoloji'ye göre TPSA değeri hesaplaması yapar. Parça katkılarının toplamı olarak O ve N merkezli polar fregmanlar dikkate alınır. TPSA'nın, (bağırsak emilimi, biyoyararlanım, Caco-2 geçirgenliği ve kan-beyin bariyer penetrasyonu dahil) ilaç emilimini karakterize eden çok iyi bir tanımlayıcı olduğu gösterilmiştir [138]. TPSA(topolojik polar yüzey alanı) ≤ 140 için en uygun değerdir.

C) Dönebilen Bağ Sayısı (nrotb veya RBN)

Basit bir topolojik parametre olan Dönebilen bağ sayısı, moleküler esnekliğin bir ölçüsüdür. İlaçların oral biyo-yararlanımı'nın çok iyi bir tanımlayıcısı olduğu gösterilmiştir. Dönebilen bağ, terminal olmayan (hidrojen olmayan) ağır atoma bağlı, halka olmayan herhangi bir tek bağ olarak tanımlanır. Bu program da Amid CN bağları, yüksek rotasyonel enerji bariyerleri nedeniyle dikkate alınmaz [138]. Dönebilen bağ sayısı ≤ 10 için en uygun değerdir.

D) Moleküler Hacim

Çoğunluğu ilaç benzeri bileşikler olan yaklaşık on iki bin bileşik gerçek 3 boyut hacime uyarlandı. Bir bileşiğin 3 boyut moleküler geometrileri yarı deneysel AM1 yöntemiyle tamamen optimize edildi [138].

4. 3. 2. 3. Biyolojik Aktivite Kuralı İncelemesi

Bileşiğin potansiyel biyoaktivite skoru, herhangi bir bileşiğin, ilaç olarak hareket etmesi için gerekli olan özellikleri gösterir. Bileşiğin biyoaktivite skorları Molinspiration Programı tarafından altı parametre incelenmektedir [138]. Bunlar GPCR ligand aktivitesi, iyon kanalı modülasyonu, kinaz inhibisyon aktivitesi, proteaz inhibitörü, enzim inhibitörü ve nükleer reseptör ligand aktivitesidir.

Organik moleküller için,

Biyoaktivite Skoru 0.00'dan fazlaysa yani bileşiğin Biyoaktivite Skoru (+) ise, bileşik aktiftir,

Biyoaktivite Skoru -0.50 ile 0.00 arasındaysa, bileşik orta derecede aktiftir

Biyoaktivite Skoru -0.50 ve daha az bir değere sahipse, aktif olmayan bileşiktir.

4. 3. 2. 4. Admet/Sar Analizleri

Bitkiler içerisinde bulunan liganların Admet/Sar Analizleri admetsar1.0 Programı ile yapıldı.

İlgili Programa (<http://lmmmd.ecust.edu.cn/admetsar1/predict/>) adresinden ulaşılabilir. Program ile ilgili makaleye (<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ci300367a>) adresinden ulaşılabilir.

Kan Beyin Bayi için: Tüm veri seti için, Shen'in çalışmasından **1839 bileşik** (1438 BBB + ve 401 BBB- bileşikleri içeren) toplandı.

İlgili referansa (<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ci100104j>) adresinden ulaşılabilir.

Caco-2 Geçirgenliği (CaCo2) için: Hai Pham The ve arkadaşları tarafından toplamda **674 bileşik** toplandı [303 CaCo2 (+) ve 371 CaCo2(-)]. Caco-2 geçirgenlik değeri (Papp) $\geq 8 \times 10^{-6}$ cm / s olan bileşikler yüksek Caco-2 geçirgenliği olarak kabul edilirken, bu durumun aksi orta-zayıf geçirgenlik olarak kabul edilir.

İlgili referansa (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/minf.201000118>) adresinden ulaşılabilir.

İnsan Bağırsak Emilimi (HIA) için: Tüm veri seti için, Shen'in çalışmasından **578 bileşiği** [500 HIA (+) ve 78 HIA(-)]toplandı. HIA içeren bir bileşik % 30'un altında ise HIA(-) olarak kabul edilirken, Bu durumun aksi HIA(+) olarak etiketlenir.

İlgili referansa (<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ci100104j>) adresinden ulaşılabilir.

P-glikoprotein İnhibitörü I:Chen ve arkadaşları tarafından toplamda **1273 bileşik**, (797 Pgp inhibitörü ve 476 Pgp inhibitör olmayan) toplanarak program hazırlanmıştır.

İlgili referansa (<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/mp100465q>) adresinden ulaşılabilir.

P-glikoprotein İnhibitörü II: Broccatelli ve arkadaşları tarafından toplamda **1275 bileşik** (666 Pgp inhibitörü ve 609 Pgp inhibitör olmayan) toplanarak program hazırlanmıştır.

İlgili referansa (<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm101421d>) adresinden ulaşılabilir.

P-glikoprotein Substratı: Wang ve arkadaşları tarafından toplamda **332 bileşik** (206 Pgp substrat ve 126 Pgp olmayan substrat) toplanarak program hazırlanmıştır.

İlgili referansa (<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ci2001583>) adresinden ulaşılabilir.

Renal Organik Katyon Taşıyıcı: Kido'nun model oluşturma çalışmasından **toplamda 906 molekül**(244 inhibitör ve 633 inhibitör olmayan molekül) böbrek organik katyon taşıyıcısına (OCT2 / SLC22A2) karşı toplanarak program oluşturuldu.

İlgili referansa (<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm2001629>) adresinden ulaşılabilir.

Hücrealtı Lokalizasyonu: Toplamda 132'si lizozom'da lokalize, 190'ı mitokondri'de, 81'i nükleus'ta ve 88'i plazma membranı'nda olmak üzere **491 bileşik** literatürden toplandı ve destek vektör makinesi ile eğitilerek modelin hücredeki en olası yerelleştirmeyi yapması ve sorgu bileşiğinin olasılığını vermesi sağlandı.

Carbon-Mangles'ın çalışmasından toplamda **673 ilaç** (142 substrat ve 531 substrat olmayan) toplanarak **CYP450 2C9** substratı modeli, **671 ilaç**(191 substrat ve 480 substrat olmayan)

toplanarak **CYP450 2D6** substrat modeli, **671 ilaç**(357 substrat ve 317 substrat olmayan) toplanarak **CYP450 3A4** substratı modeli oluşturuldu.

İlgili referansa (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/minf.201100069>) adresinden ulaşılabilir.

Cheng ve arkadaşları tarafından; toplamda **14903 bileşik**(7415 inhibitör ve 7488 inhibitör olmayan) toplanarak **CYP450 1A2** inhibitör modeli, toplamda **14709 bileşik**(4978 inhibitör ve 9731 inhibitör olmayan) toplanarak **CYP450 2C9** inhibitörü modeli, toplamda 14741 bileşik(3060 inhibitör ve 11681 inhibitör olmayan) toplanarak **CYP450 2D6** inhibitörü modeli, toplamda **14576 bileşik**(6041 inhibitör ve 8535 inhibitör olmayan) toplanarak CYP 450 2C19 inhibitörü modeli, toplamda **18561 bileşik** (6707 inhibitör ve 11854 inhibitör olmayan) toplanarak **CYP450 3A4** inhibitörü modeli oluşturulmuştur.

İlgili referansa (<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ci200028n>) adresinden ulaşılabilir.

CYP450 1A2, CYP450 2C9, CYP450 2D6, CYP450 2C19 ve CYP450 3A4 için AC50 (bileşik konsantrasyon'u bir inhibisyon kontrolünün aktivitesinin% 50'sine yol açar) = e10 uM değeri ise bir bileşik CYP inhibitörü olarak kabul edilir. AC50 > 57 µM ise inhibitör olmayan olarak kabul edilmiştir. Ek olarak, bir bileşik 40 < PubChem aktivite < 100 arasında skoruna sahipse bir CYP inhibitörü olarak, PubChem aktivite skoru = 0 sahipse CYP inhibitör olmayan olarak kabul edildi.

CYP450 İnhibitör Düzensizliği: Cheng'in çalışmasından, toplam da **5461 bileşik**, [3269 yüksek P450 inhibe edici bileşik (I_{inh} ≥ 0.8)) ve (2192 düşük P450 inhibe edici bileşik (I_{inh} ≤ 0.2)] toplanarak CYP450 inhibitör Düzensizliği modeli oluşturuldu.

İlgili referansa (<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ci200317s>) adresinden ulaşılabilir.

İnsan Eter-a-go-go ile ilgili Gen Engellemesi (hERG) I: Marchese Robinson ve arkadaşları tarafından, toplam da **368 molekül** [79 güçlü hERG inhibitörü (pIC₅₀> 6.0 mol / L)) ve (289 zayıf hERG inhibitörü (pIC₅₀ ≤ 6.0 mol / L)] toplanarak model oluşturuldu.

İlgili referansa (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/minf.201000159>) adresinden ulaşılabilir.

İnsan Eter-a-go-Go ile ilgili Gen Engellemesi (hERG) II: Wang'ın çalışmasından, toplamda **806 molekül** [433 hERG inhibitörü ($IC_{50} > 50 \mu M$) ve (373 hERG noninhibitör ($pIC_{50} \leq 50 \mu M$)] toplanarak model oluşturuldu.

İlgili referansa (<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/mp300023x>) adresinden ulaşılabilir.

Ames Toksisitesi: toplamda **8445 bileşik** [4912 AMES toksik kimyasal ve 3533 AMES toksik olmayan kimyasal] 10 yayınlanmış makaleden toplanarak model oluşturuldu.

İlgili referansa (<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ci900161g>) adresinden ulaşılabilir.

Kanserojenler: Lagunin ve arkadaşları tarafından toplam **293 bileşik** [64 kanserojen olan kimyasal ve 229 kanserojen olmayan kimyasal] toplanarak model oluşturuldu.

İlgili referansa (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/qsar.200860192>) adresinden ulaşılabilir.

Balık Toksisitesi (FHMT): EPA Fathead Minnow Akut Toksikite Veri Tabanı EPAFHMT'den, toplamda **554 bileşik** [336 yüksek boğazlı minnow toksisite (FHMT) bileşiği ve 188 düşük FHMT bileşiği] toplanmıştır. $LC_{50} > 0.5$ mmol / L değerine sahip bir bileşik, yüksek akut FHMT bileşiği olarak kabul edilirken, Bu durumun aksi, düşük akut FHMT bileşikleri olarak kabul edilir.

Tetrahymena Pyriformis (Su Yosunu) Toksisitesi (TPT): Cheng ve arkadaşları tarafından, toplam da **1571 bileşik**, [1217 yüksek Tetrahymena Pyriformis Toksikite (TPT) bileşiği ve 354 düşük TPT bileşiği] toplanmıştır. $PIGC_{50}$ (% 50 büyüme önleyici konsantrasyon'un negatif logaritması) > -0.5 olan bir bileşik TPT olarak kabul edilirken, Bu durumun aksi, TPT olmayan olarak kabul edilir.

İlgili referansa (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653510013500>) adresinden ulaşılabilir.

Bal Arısı Zehirliliği (HBT): Toplamda **195 pestisit veya pestisit benzeri molekülden** yola çıkılarak [99 yüksek bal arısı toksisiteli bileşik ve 96 düşük HBT bileşiği] ABD EPA ECOTOX Veritabanı'ndan toplandı. LD50 > 100 µg / arı olan bir bileşik yüksek akut HBT bileşiği olarak, kabul edilirken, diğerleri düşük akut HBT bileşiği olarak kabul edilir.

Biyolojik Bozunma/Biyobozunurluk: Cheng ve arkadaşları tarafından toplamda **1604 bileşik** [591 hazır biyolojik olarak parçalanabilen kimyasal içeren ve 1013 hazır olmayan biyolojik olarak parçalanabilen kimyasal içeren bileşikler] toplanarak model oluşturuldu.

İlgili referansa (<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ci200622d>) adresinden ulaşılabilir.

Akut Oral Toksikite: LD50'li olan **12.204 farklı bileşik**, ABD EPA Kriteri'ne göre dört kategoriye ayrılmıştır.

Kategori I, LD50 = 50 mg / kg veya LD50 < 50 mg / kg olan bileşikleri içerir.

Kategori II, 50 mg / kg < LD50 < 500 mg / kg olan bileşikleri içerir.

Kategori III, 500 mg / kg < LD50 < 5000 mg / kg az olan bileşikleri içerir.

Kategori IV, LD50 > 5000 mg / kg olan bileşiklerden oluşur.

Kanserojenite (3 sınıf): Kanserojen Potans Veritabanından (CPDB) ekstrakte edilen sıçan kanserojenliği için, **981 yapısal olarak çeşitli kimyasallar**, TD50 değerlerine göre "Tehlike", "Uyarı" ve "Gerekli Değil" olarak etiketlenen üç sınıfa ayrıldı.

Kanserojen olmayan kimyasallar "Gerekli değil" olarak belirlendi.

TD50 ≤ 10 mg / kg vücut ağırlığı / gün olan kanserojen bileşikler "Tehlike"

TD50 > 10 mg / kg vücut ağırlığı / gün olanlar "Uyarı" olarak kabul edilir.

4. 3. 2. 1. 1. Sarı Kantaron (Hypericum perforatum L): Hiperisin

Docking işlemi için AutoDock Vina programı kullanılarak Sarı Kantaron bitkisinde bulunan Hiperisin ligandı ile 7C6S Kodlu proteinin docking hesaplaması yapılmıştır. Tüm

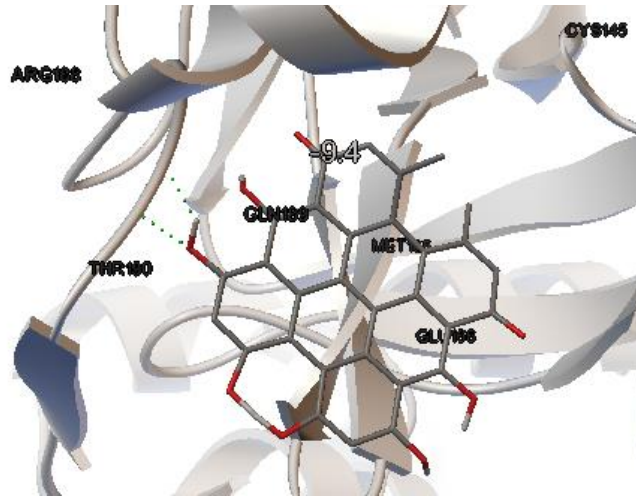
fitokimyasallar için anlamlı sonuçlar elde edilmesi amacıyla aynı konfigürasyon dosyası kullanılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 95.).

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-9.4	0.000	0.000
2	-9.4	0.213	5.710
3	-9.3	1.441	7.760
4	-9.3	1.445	5.622
5	-8.7	1.341	7.087
6	-8.7	1.631	4.615
7	-8.7	1.547	3.580
8	-8.6	1.555	5.842
9	-8.5	1.649	7.647
10	-8.4	2.608	6.124
11	-8.3	1.564	5.834
12	-8.2	1.563	4.240
13	-8.1	1.909	5.094
14	-8.0	4.816	7.664
15	-7.9	5.954	8.307
16	-7.9	5.929	7.782
17	-7.9	5.998	7.162
18	-7.9	1.744	6.284
19	-7.8	5.937	8.746
20	-7.7	1.424	7.397

Writing output ... done.

Şekil 4. 95. Hiperisin Log Dosyası

En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölge'sindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıda bulunan şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 96.).

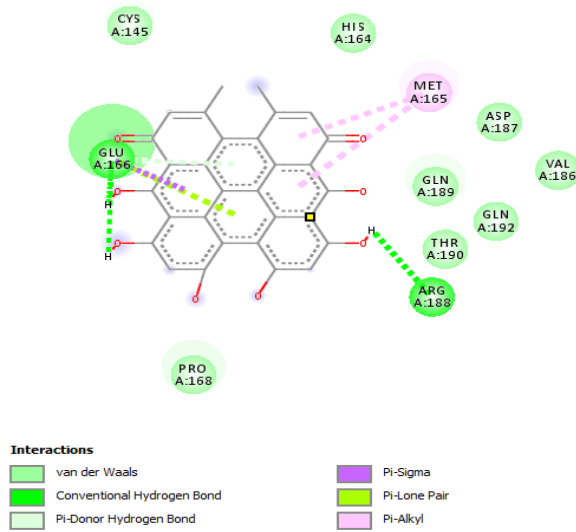


Şekil 4. 96. Hiperisin Doking Görüntüsü

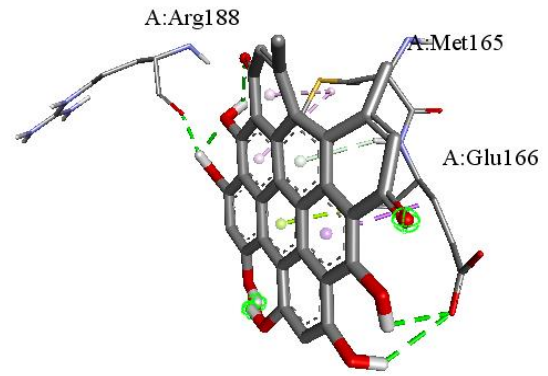
AutoDock Vina ve Discovery Studio Visualizer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; CYS145, GLU166, PRO168, HİS164, MET165, GLN189, THR190, ARG188, ASP187, GLN192, VAL186'dır. Bu konformasyon incelendiğinde; GLU166 ve ARG188 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, GLU166

aminoasit'i ile Pi-Donor Hidrojen bağı, GLU166 aminoasit'i ile Pi-Yalnız Çift ($lp-\pi$) etkileşimi, GLU166 aminoasit'i ile Pi-Sigma etkileşimi, MET165 aminoasit'i ile Pi-Alkil etkileşimi, CYS145, PRO168, HİS164, GLN189, THR190, ASP187, GLN192, VAL186 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi ve yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-9.4 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 95.).

Hiperisin'nin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 97. Ve Şekil 4. 98.).

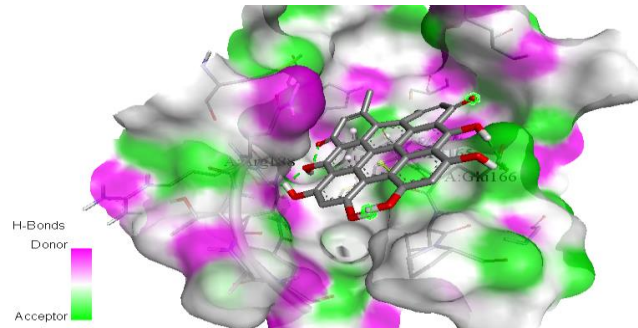


Şekil 4. 97. Hiperisin Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 98. Hiperisin Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Hiperisin bileşiminin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 99.).



Şekil 4. 99. Hiperisin Bileşiminin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağ Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/molK}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak **K_i** değeri **0.1265 nM** olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4. 5. Hiperisin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Biyolojik Aktivite Kuralı	
G Protein Bağlı Reseptör (GPCR)Ligand Aktivitesi	-0.01
İyon kanalı Modülasyonu	-0.16
Kinaz İnhibisyon Aktivitesi	0.08
Nükleer Reseptör Ligand Aktivitesi	0.11
Proteaz İnhibitörü	-0.16
Enzim İnhibitörü	0.19
Çizelge 4. 5. Hiperisin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi	

Hiperisin için; Molinspiration Programı Biyolojik Aktivite hesaplaması sonuçları yukarıda ki tabloda verilmektedir. Yukarıda bulunan tabloya göre Hiperisin biyolojikçe aktif bir bileşiktir.

Çizelge 4. 6. Hiperisin için Lipinski Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Lipinski Kuralı	
LogP (oktanol/subölme katsayısı)	5.77
TPSA (topolojik veya moleküler polar yüzey alanı)	155.51
N atoms (atom sayısı)	38
Moleküler Ağırlık (MW)	504.45
Hidrojen bağı alıcılarının sayısı (nON)	8
Hidrojen bağı donörlerinin sayısı (nOHNH)	6
Dönebilen bağı sayısı (nrotb)	0
Moleküler Hacim	401.51
Çizelge 4. 6. Hiperisin için Lipinski Kuralı incelemesi	

Hiperisin için; Lipinski Kuralı ihlali vardır ve yukarıda bulunan tabloda gösterildiği gibi 3 adettir. Bu nedenle Hiperisin'nin oral yol ile alınımı önerilmemektedir.

Çizelge 4. 7. Hiperisin için Admet/Sar Analizleri aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Model	Sonuç	Olasılık
EMİLİM		
Kan Beyin Bariyeri (BBB)	BBB (-) Negatif	0.7368
İnsan Bağırsak Emilimi (HIA)	HIA (+) Pozitif	0.9898

Caco-2 Geçirgenliği (CaCo2)	1.1300 cm/s Caco2 (+) Pozitif	0.8019
P-glikoprotein Substratı	Substrat	0.6499
P-glikoprotein İnhibitörü I	İnhibitör Değil	0.8724
P-glikoprotein İnhibitörü II	İnhibitör Değil	0.9459
Renal Organik Katyon Taşıyıcı	İnhibitör Değil	0.8987
DAĞILIM		
Hücrealtı Lokalizasyonu	Mitekondri	0.7872
METABOLİZMA		
CYP450 2C9 Substratı	Substrat Değil	0.7848
CYP450 2D6 Substratı	Substrat Değil	0.8990
CYP450 3A4 Substratı	Substrat Değil	0.5392
CYP450 1A2 İnhibitörü	İnhibitör	0.9193
CYP450 2C9 İnhibitörü	İnhibitör	0.9243
CYP450 2D6 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.5547
CYP450 2C19 İnhibitörü	İnhibitör	0.7148
CYP450 3A4 İnhibitörü	İnhibitör	0.7228
CYP450 İnhibitör Düzensizliği	Yüksek CYP İnhibitör Düzensizliği	0.8332
TOKSİSİTE		
İnsan Eter-a-Go-Go ile ilgili Gen Engellemesi (hERG)	Zayıf İnhibitör	0.9198
	İnhibitör Değil	0.8674
Ames Toksikitesi	Ames toksisitesi değil	0.5581
Kanserojenler	Kanserojen değil	0.8912
Balık toksisitesi (FHMT)	-0.5459 mg/L(Yüksek FHMT)	0.9622
Tetrahymena Pyriformis (Su Yosunu) Toksikitesi(TPT)	1.3603 µg/L(Yüksek TPT)	0.9836
Bal Arısı Zehirliliği(HBT)	Yüksek HBT	0.8101
Biyolojik Bozunma	Biyolojik bozunmaya Hazır Değil	0.8072
Akut Oral toksisite	III	0.4910
Kanserojenlik (3 sınıf)	Gerekli Değil	0.5981
Çizelge 4. 7. Hiperisin için Admet/Sar Analizleri		

4. 3. 2. 1. 2. Psödohiperisin

Psödohiperisin yapısının doking hesaplaması için hazırlanan konfigürasyon dosyası'nın parametreleri tüm doking hesaplamalarında olduğu gibidir. Program tarafından mümkün olabilecek 20 konformasyon'un bağlanma enerjileri dikkate alınarak sıralanan bir log dosyası oluşturulmuş ve aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 100.).

```

Performing search ... done.
Refining results ... done.

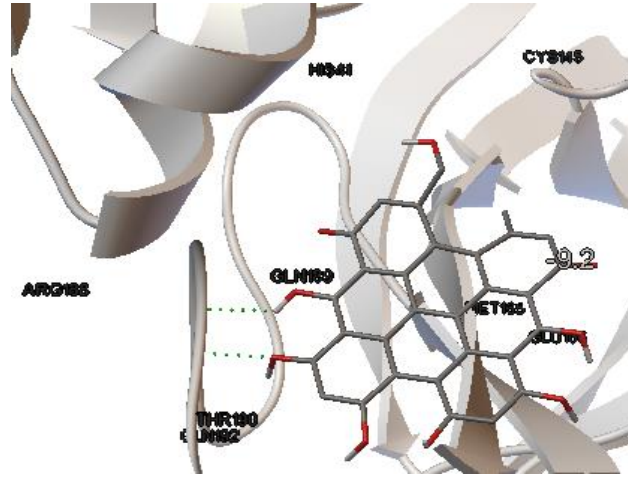
mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1     | -9.2      | 0.000     | 0.000
2     | -9.2      | 0.815     | 5.691
3     | -8.8      | 1.049     | 5.816
4     | -8.8      | 1.331     | 7.793
5     | -8.6      | 1.183     | 5.745
6     | -8.5      | 2.050     | 7.864
7     | -8.5      | 1.279     | 5.846
8     | -8.4      | 1.285     | 5.783
9     | -8.3      | 1.434     | 3.510
10    | -8.2      | 1.264     | 7.142
11    | -8.0      | 1.451     | 7.756
12    | -8.0      | 2.654     | 5.025
13    | -7.9      | 2.514     | 6.319
14    | -7.9      | 1.262     | 5.716
15    | -7.6      | 5.202     | 8.174
16    | -7.5      | 1.539     | 6.065
17    | -7.5      | 4.216     | 8.900
18    | -7.2      | 1.747     | 5.946
19    | -7.0      | 1.667     | 5.873
20    | -7.0      | 5.809     | 8.647

Writing output ... done.

```

Şekil 4. 100. Psödohiperisin Log Dosyası

En anlamlı olan 1.konformasyon'un 7c6s kodlu protein'in aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 101.).

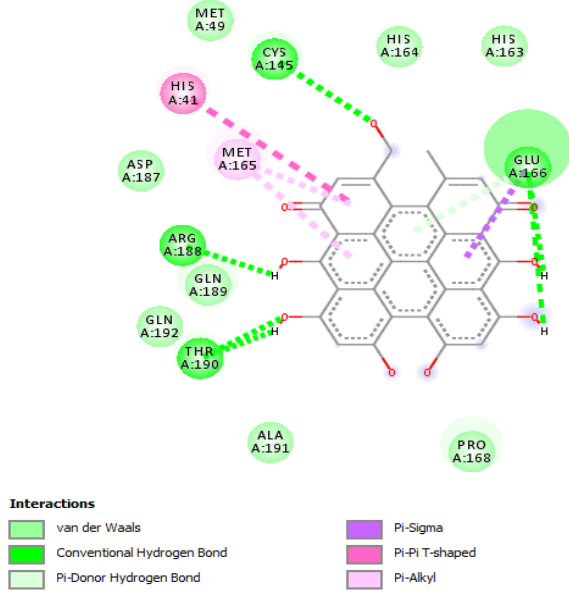


Şekil 4. 101. Psödohiperisin Doking Görüntüsü

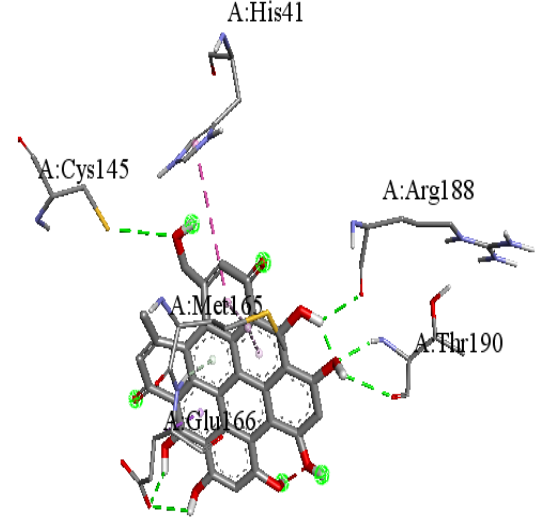
AutoDock Vina ve Discovery Studio Visulazer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; MET49, HİS41, ASP187, ARG188, GLN189, GLN192, THR190, ALA191, CYS145, MET165, HİS164, HİS163, GLU166, PRO168 dir. Bu konformasyon incelendiğinde; CYS145, THR190, GLU166 ve ARG188 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, GLU166 aminoasit'i ile Pi-Donor Hidrojen bağı, GLU166 aminoasit'i ile Pi-Sigma etkileşimi, HİS41 aminoasit'i ile yoğun Pi-Pi etkileşimi, MET165 aminoasit'i ile Pi-Alkil etkileşimi, MET49, ASP187, GLN189, GLN192, ALA191, HİS164,

HİS163, PRO168 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi, yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-9.2 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 100.).

Psödohiperisin'nin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 102. Ve Şekil 4. 103.).

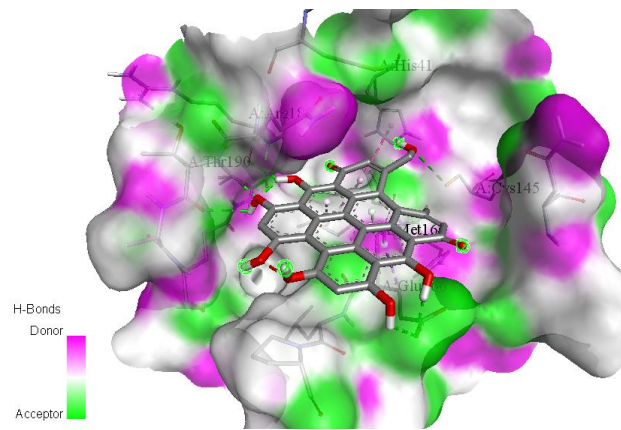


Şekil 4. 102. Psödohiperisin Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 103. Psödohiperisin Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Psödohiperisin bileşiğinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 104.).



Şekil 4. 104. Psödohiperisin Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/molK}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak **K_i** değeri **0.1773 nM** olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4. 8. Psödohiperisin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Biyolojik Aktivite Kuralı	
G Protein Bağlı Reseptör (GPCR)Ligand Aktivitesi	0.01
İyon kanalı Modülasyonu	-0.18
Kinaz İnhibisyon Aktivitesi	0.08
Nükleer Reseptör Ligand Aktivitesi	0.13
Proteaz İnhibitörü	-0.07
Enzim İnhibitörü	0.22
Çizelge 4. 8. Psödohiperisin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi	

Psödohiperisin için; Molinspiration Programı Biyolojik Aktivite hesaplaması sonuçları yukarıda ki tabloda verilmektedir. Yukarıda bulunan tabloya göre Psödohiperisin biyolojikçe aktif bir bileşiktir.

Çizelge 4. 9. Psödohiperisin için Lipinski Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Lipinski Kuralı	
LogP (oktanol/subölme katsayısı)	4.66
TPSA (topolojik veya moleküler polar yüzey alanı)	175.74
Natoms (atom sayısı)	39
Moleküler Ağırlık (MW)	520.45
Hidrojen bağı alıcılarının sayısı (nON)	9
Hidrojen bağı donörlerinin sayısı (nOHNH)	7
Dönebilen bağı sayısı (nrotb)	1
Moleküler Hacim	409.77
Çizelge 4. 9. Psödohiperisin için Lipinski Kuralı incelemesi	

Psödohiperisin için; Lipinski Kuralı ihlali vardır ve yukarıda bulunan tabloda gösterildiği gibi 2 adettir. Bu nedenle Psödohiperisin'nin oral yol ile alınımı önerilmemektedir.

Çizelge 4. 10. Psödohiperisin için Admet/Sar Analizleri aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Model	Sonuç	Olasılık
EMİLİM		
Kan Beyin Bariyeri (BBB)	BBB(-) Negatif	0.7466
İnsan Bağırsak Emilimi (HIA)	HIA(+) Pozitif	0.9922
Caco-2 Geçirgenliği (CaCo2)	0.8101 cm/s Caco2 Pozitif(+)	0.6664
P-glikoprotein Substratı	Substrat	0.6420
P-glikoprotein İnhibitörü I	İnhibitör Değil	0.8658
P-glikoprotein İnhibitörü II	İnhibitör Değil	0.8254
Renal Organik Katyon Taşıyıcı	İnhibitör Değil	0.8312
DAĞILIM		
Hücrealtı Lokalizasyonu	Mitekondri	0.7682
METABOLİZMA		
CYP450 2C9 Substratı	Substrat Değil	0.7465
CYP450 2D6 Substrat	Substrat Değil	0.8817
CYP450 3A4 Substratı	Substrat Değil	0.5830
CYP450 1A2 İnhibitörü	İnhibitör	0.8930
CYP450 2C9 İnhibitörü	İnhibitör	0.8559
CYP450 2D6 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.7056
CYP450 2C19 İnhibitörü	İnhibitör	0.6607
CYP450 3A4 İnhibitörü	İnhibitör	0.5092
CYP450 İnhibitör Düzensizliği	Yüksek CYP İnhibitör Düzensizliği	0.8485
TOKSİSİTE		
İnsan Eter-a-Go-Go ile ilgili Gen Engelleme (hERG)	Zayıf İnhibitör	0.8536
	İnhibitör Değil	0.8085
Ames Toksikitesi	Ames toksik	0.8682
Kanserojenler	Kanserojen değil	0.8998
Balık Toksikitesi (FHMT)	-0.4385 mg/L (Yüksek FHMT)	0.9281
Tetrahymena Pyriformis(Su Yosunu) toksisitesi(TPT)	0.8534 µg/L (Yüksek TPT)	0.9194
Bal Arısı Zehirliliği(HBT)	Yüksek HBT	0.7760
Biyolojik Bozunma	Biyolojik bozunmaya Hazır	0.5169
Akut Oral Toksikite	III	0.4439
Kanserojenlik (3 sınıf)	Gerekli Değil	0.7126
Çizelge 4. 10. Psödohiperisin için Admet/Sar Analizleri		

4. 3. 2. 1. 3. Amentoflavon

Amentoflavon yapısının doking hesaplaması için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametreleri tüm doking hesaplamalarında olduğu gibidir. Program tarafından mümkün olabilecek 20 konformasyon'un bağlanma enerjileri dikkate alınarak sıralanan bir log dosyası oluşturulmuş ve aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 105.).

```

Performing search ... done.
Refining results ... done.

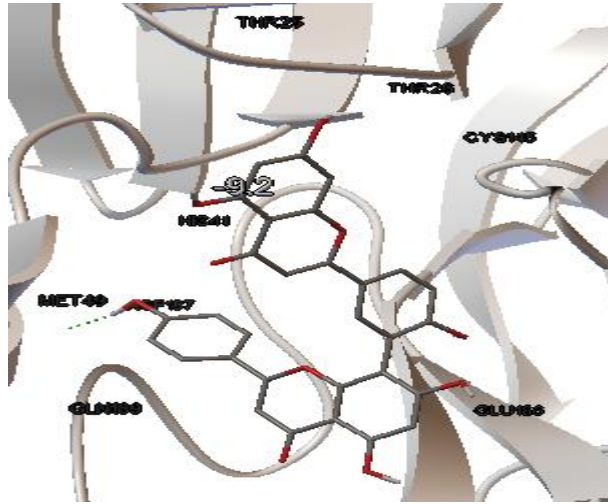
mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1     | -9.2      | 0.000     | 0.000
2     | -9.1      | 3.150     | 5.421
3     | -8.7      | 2.376     | 9.183
4     | -8.7      | 2.915     | 8.769
5     | -8.6      | 2.277     | 8.973
6     | -8.6      | 1.651     | 4.946
7     | -8.5      | 2.331     | 8.343
8     | -8.5      | 2.153     | 8.657
9     | -8.4      | 2.870     | 9.483
10    | -8.3      | 2.718     | 7.387
11    | -8.2      | 3.418     | 9.488
12    | -8.2      | 4.348     | 9.192
13    | -8.1      | 2.288     | 3.196
14    | -8.0      | 2.816     | 8.331
15    | -7.9      | 2.823     | 9.270
16    | -7.8      | 3.111     | 9.479
17    | -7.8      | 2.828     | 9.077
18    | -7.6      | 4.184     | 9.890
19    | -7.6      | 2.745     | 8.474
20    | -7.6      | 2.723     | 7.904

Writing output ... done.

```

Şekil 4. 105. Amentoflavon Log Dosyası

En anlamlı olan 1.konformasyon'un 7c6s kodlu protein'in aktif bölgesindeki görüntüsü aşağıdaki şekilde görüldüğü gibidir (Şekil 4. 106.).

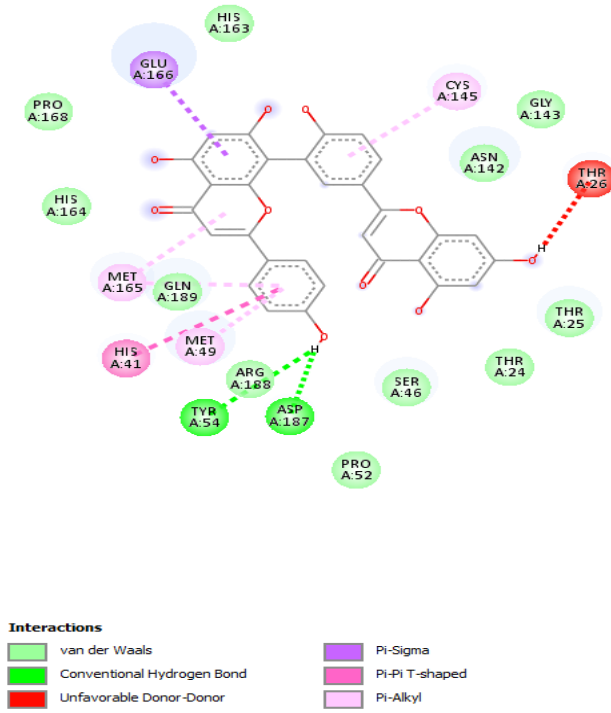


Şekil 4. 106. Amentoflavon Doking Görüntüsü

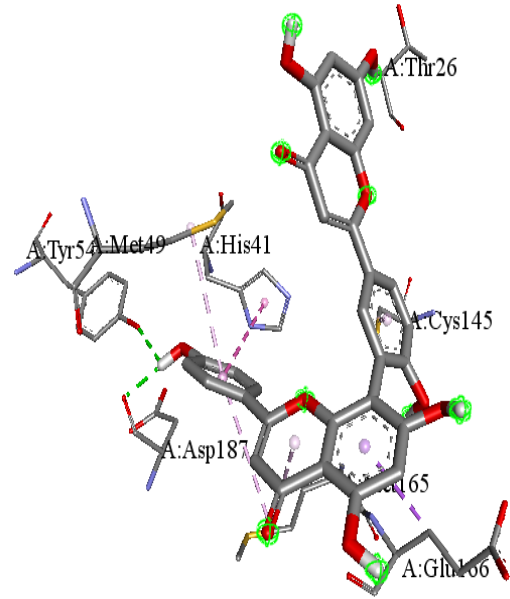
Autodock Vina ve Discovery Studio Visualizer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; HİS163, GLU166, PRO168, HİS164, MET165, GLN189, HİS41, MET49, TYR54, ARG188, ASP187, PRO52, SER46, CYS145, GLY143, ASN142, THR24, THR25, THR26,dir. Bu konformasyon incelendiğinde; TYR54 ve ASP187 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, GLU166 aminoasit'i ile Pi-Sigma etkileşimi, HİS41 aminoasit'i ile yoğun Pi-Pi etkileşimi, CYS145, MET49 ve MET165 aminoasitleri ile Pi-Alkil etkileşimi, HİS163, HİS164, PRO168, GLN189, ARG188, PRO52,SER46, GLY143,

ASN142,THR24 ve THR25 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi ve THR26 aminoasit'i ile İstenmeyen (olumsuz) Donor-Donor etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-9.2 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 105).

Amentoflavon'un 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 107. Ve Şekil 4. 108.).

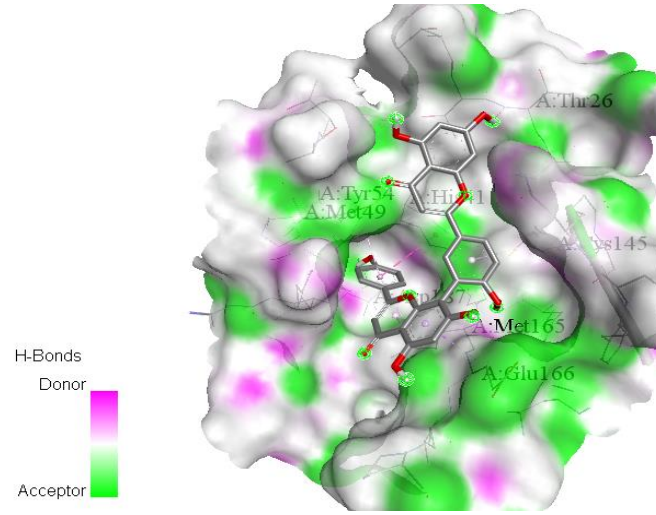


Şekil 4. 107. Amentoflavon Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 108. Amentoflavon Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Amentoflavon bileşiğinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 109.).



Şekil 4. 109. Amentoflavon Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/molK}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak **Ki** değeri **0.1773 nM** olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4. 11. Amentoflavon için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Biyolojik Aktivite Kuralı	
G Protein Bağlı Reseptör (GPCR)Ligand Aktivitesi	0.07
İyon kanalı Modülasyonu	-0.15
Kinaz İnhibisyon Aktivitesi	0.19
Nükleer Reseptör Ligand Aktivitesi	0.21
Proteaz İnhibitörü	0.06
Enzim İnhibitörü	0.10
Çizelge 4. 11. Amentoflavone için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi	

Amentoflavon için; Molinspiration Programı Biyolojik Aktivite hesaplaması sonuçları yukarıda ki tabloda verilmektedir. Yukarıda bulunan tabloya göre Amentoflavone biyolojikçe aktif bir bileşiktir.

Çizelge 4. 12. Amentoflavon için Lipinski Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Lipinski Kuralı	
LogP (oktanol/subölme katsayısı)	5.16
TPSA (topolojik veya moleküler polar yüzey alanı)	181.79
Natoms (atom sayısı)	40
Moleküler Ağırlık (MW)	538.46
Hidrojen bağı alıcılarının sayısı (nON)	10
Hidrojen bağı donörlerinin sayısı (nOHNH)	6
Dönebilen bağı sayısı (nrotb)	3
Moleküler Hacim	435.46
Çizelge 4. 12. Amentoflavone için Lipinski Kuralı incelemesi	

Amentoflavon için; Lipinski Kuralı ihlali vardır ve yukarıda bulunan tabloda gösterildiği gibi 3 adettir. Bu nedenle Amentoflavone'nin oral yol ile alınımı önerilmemektedir.

Çizelge 4. 13. Amentoflavon için Admet/Sar Analizleri aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Model	Sonuç	Olasılık
EMİLİM		
Kan Beyin Bariyeri (BBB)	BBB (+) Pozitif	0.6602
İnsan Bağırsak Emilimi (HIA)	HIA (+) Pozitif	0.9739
Caco-2 Geçirgenliği (CaCo2)	0.7086 cm/s Caco2 (-) Negatif	0.5085
P-glikoprotein Substratı	Substrat	0.5000
P-glikoprotein İnhibitörü I	İnhibitör Değil	0.9227
P-glikoprotein İnhibitörü II	İnhibitör Değil	0.7751
Renal Organik Katyon Taşıyıcı	İnhibitör Değil	0.9197
DAĞILIM		
Hücrealtı Lokalizasyonu	Mitokondri	0.8010
METABOLİZMA		
CYP450 2C9 Substratı	Substrat Değil	0.7931
CYP450 2D6 Substrat	Substrat Değil	0.9072
CYP450 3A4 Substratı	Substrat Değil	0.7154
CYP450 1A2 İnhibitörü	İnhibitör	0.6838
CYP450 2C9 İnhibitörü	İnhibitör	0.8920
CYP450 2D6 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9322
CYP450 2C19 İnhibitörü	İnhibitör	0.6827
CYP450 3A4 İnhibitörü	İnhibitör	0.6172
CYP450 İnhibitör Düzensizliği	Yüksek CYP İnhibitör Düzensizliği	0.5157
TOKSİSİTE		
İnsan Eter-a-Go-Go ile ilgili Gen Engelleme (hERG)	Zayıf İnhibitör	0.9545
	İnhibitör Değil	0.9051
Ames Toksikitesi	Ames toksisite değil	0.9509
Kanserojenler	Kanserojen değil	0.9307
Balık Toksikitesi (FHMT)	0.4420 mg/L (Yüksek FHMT)	0.9260

Tetrahymena Pyriformis(Su Yosunu) Toksisitesi (TPT)	1.0226 µg/L (Yüksek TPT)	0.9739
Bal Arısı Zehirliliği (HBT)	Yüksek HBT	0.6002
Biyolojik Bozunma	Biyolojik bozunmaya Hazır Değil	0.9253
Akut Oral Toksikite	II	0.6295
Kanserojenlik (3 sınıf)	Gerekli Değil	0.7320
Çizelge 4. 13. Amentoflavone için Admet/Sar Analizleri		

4. 3. 2. 1. 4. 3,8'-Biapigenin

3,8'-Biapigenin yapısının doking hesaplaması için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametreleri tüm doking hesaplamalarında olduğu gibidir. Program tarafından mümkün olabilecek 20 konformasyon'un bağlanma enerjileri dikkate alınarak sıralanan bir log dosyası oluşturulmuş ve aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 110.).

```

Performing search ... done.
Refining results ... done.

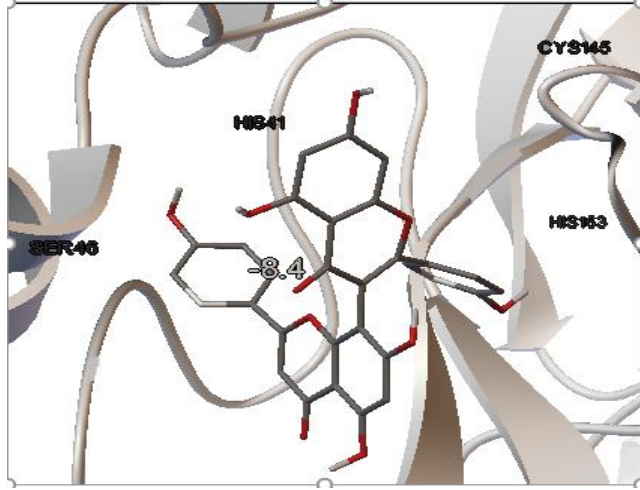
mode |   affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |    -8.4    |    0.000   |    0.000
  2   |    -8.2    |    1.736   |    7.685
  3   |    -8.2    |    1.706   |    3.991
  4   |    -8.1    |    2.030   |    6.954
  5   |    -7.8    |    2.804   |    6.746
  6   |    -7.8    |    4.600   |    7.954
  7   |    -7.8    |    1.923   |    6.028
  8   |    -7.6    |    2.722   |    5.336
  9   |    -7.4    |    4.787   |    8.293
 10   |    -7.4    |    2.563   |    7.996
 11   |    -7.4    |    2.512   |    7.476
 12   |    -7.2    |    2.294   |    4.557
 13   |    -7.1    |    2.232   |    6.594
 14   |    -7.1    |    2.480   |    6.994
 15   |    -7.1    |    2.472   |    7.711
 16   |    -6.9    |    2.392   |    7.099
 17   |    -6.8    |    2.366   |    6.115
 18   |    -6.8    |    2.806   |    4.962
 19   |    -6.7    |    3.091   |    7.163
 20   |    -6.7    |    3.771   |    7.087

Writing output ... done.

```

Şekil 4. 110. 3,8'-Biapigenin Log Dosyası

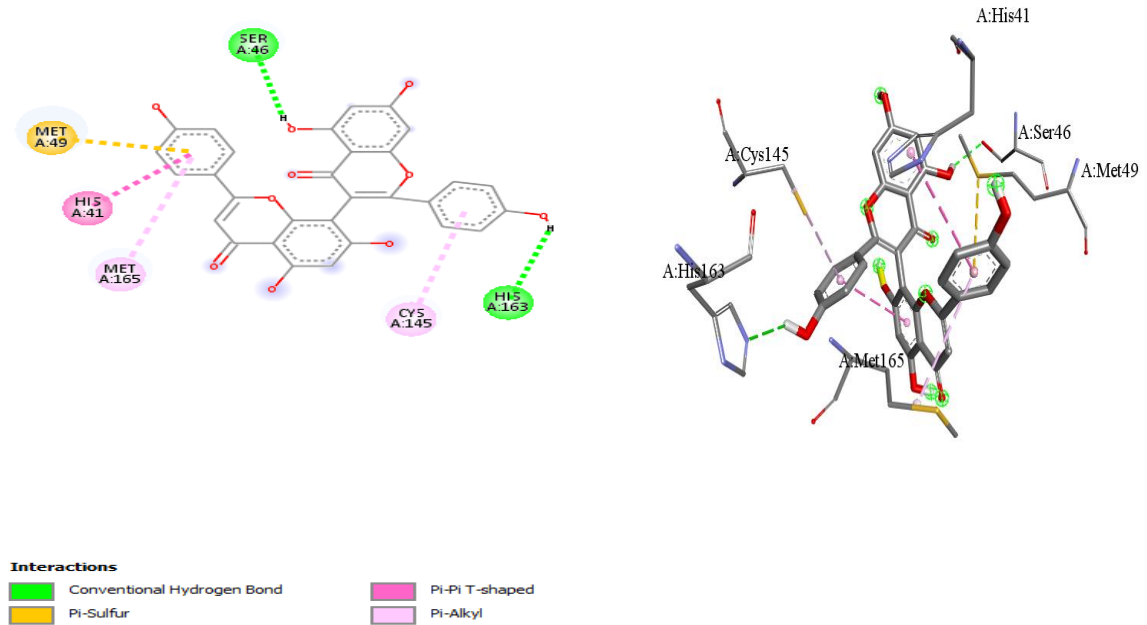
En anlamlı olan 1.konformasyon'un 7c6s kodlu protein'in aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 111.).



Şekil 4. 111. 3,8'-Biapigenin Doking Görüntüsü

Autodock Vina ve Discovery Studio Visualizer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; SER46, MET49, HİS41, MET165, CYS145, HİS163'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; SER46 ve HİS163 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, MET49 aminoasit'i ile Pi-Sülfür etkileşimi, HİS41 aminoasit'i ile yoğun Pi-Pi etkileşimi, CYS145 ve MET165 aminoasitleri ile Pi-Alkil etkileşimi, Bağlanma afinitesi ise **-8.4 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 110).

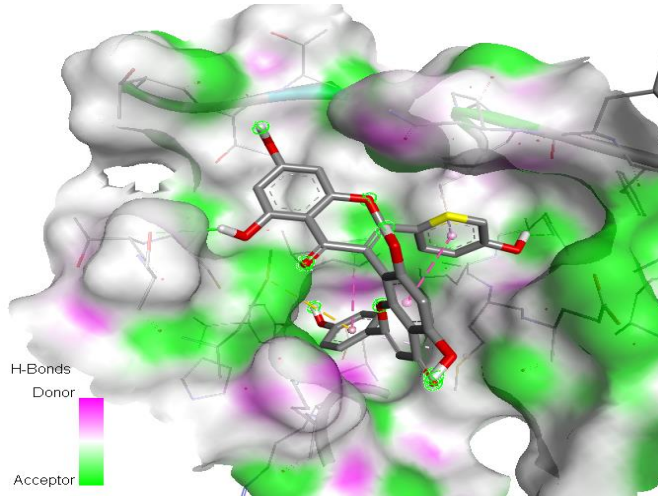
3,8'-Biapigen'in 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visualizer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 112. Ve Şekil 4. 113.).



Şekil 4. 112. 3,8'-Biapigenin Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi

Şekil 4. 113. 3,8'-Biapigenin Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. 3,8'-Biapigenin bileşiğinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 114.).



Şekil 4. 114. 3,8'-Biapigenin Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağ Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/molK}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak **Ki** değeri **0.6854 nM** olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4. 14. 3,8'-Biapigenin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Biyolojik Aktivite Kuralı	
G Protein Bağlı Reseptör (GPCR)Ligand Aktivitesi	0.01
İyon kanalı Modülasyonu	-0.29
Kinaz İnhibisyon Aktivitesi	0.12
Nükleer Reseptör Ligand Aktivitesi	0.14
Proteaz İnhibitörü	-0.02
Enzim İnhibitörü	0.14
Çizelge 4. 14. 3,8'-Biapigenin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi	

3,8'-Biapigenin için; Molinspiration Programı Biyolojik Aktivite hesaplaması sonuçları yukarıda ki tabloda verilmektedir. Yukarıda bulunan tabloya göre 3,8'-Biapigenin biyolojikçe aktif bir bileşiktir.

Çizelge 4. 15. 3,8'-Biapigenin için Lipinski Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Lipinski Kuralı	
LogP (oktanol/subölme katsayısı)	4.90
TPSA (topolojik veya moleküler polar yüzey alanı)	181.79
Natoms (atom sayısı)	40
Moleküler Ağırlık (MW)	538.46
Hidrojen bağı alıcılarının sayısı (nON)	10
Hidrojen bağı donörlerinin sayısı (nOHNH)	6
Dönebilen bağı sayısı (nrotb)	3
Moleküler Hacim	435.46
Çizelge 4. 15. 3,8'-Biapigenin için Lipinski Kuralı incelemesi	

3,8'-Biapigenin için; Lipinski Kuralı ihlali vardır ve yukarıda bulunan tabloda gösterildiği gibi 2 adettir. Bu nedenle 3,8'-Biapigenin oral yol ile alınımı önerilmemektedir.

Çizelge 4. 16. 3,8'-Biapigenin için Admet/Sar Analizleri aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Model	Sonuç	Olasılık
EMİLİM		
Kan Beyin Bariyeri (BBB)	BBB (+) Pozitif	0.6602
İnsan Bağırsak Emilimi (HIA)	HIA (+) Pozitif	0.9739
Caco-2 Geçirgenliği (CaCo2)	0.7086 cm/s Caco2 (-) Negatif	0.5085
P-glikoprotein Substratı	Substrat	0.5000
P-glikoprotein İnhibitörü I	İnhibitör Değil	0.9227
P-glikoprotein İnhibitörü II	İnhibitör Değil	0.7751
Renal Organik Katyon Taşıyıcı	İnhibitör Değil	0.9197
DAĞILIM		
Hücrealtı Lokalizasyonu	Mitokondri	0.8010
METABOLİZMA		
CYP450 2C9 Substratı	Substrat Değil	0.7931
CYP450 2D6 Substratı	Substrat Değil	0.9072
CYP450 3A4 Substratı	Substrat Değil	0.7154
CYP450 1A2 İnhibitörü	İnhibitör	0.6838
CYP450 2C9 İnhibitörü	İnhibitör	0.8920
CYP450 2D6 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9322
CYP450 2C19 İnhibitörü	İnhibitör	0.6827
CYP450 3A4 İnhibitörü	İnhibitör	0.6172
CYP450 İnhibitör Düzensizliği	Yüksek CYP İnhibitör Düzensizliği	0.5157

TOKSİSİTE		
İnsan Eter-a-Go-Go ile ilgili Gen Engellemesi (hERG)	Zayıf İnhibitör	0.9545
	İnhibitör Değil	0.9051
Ames Toksisitesi	Ames toksisite değil	0.9509
Kanserojenler	Kanserojen değil	0.9307
Balık Toksisitesi (FHMT)	0.4420 mg/L (Yüksek FHMT)	0.9260
Tetrahymena Pyriiformis(Su Yosunu) Toksisitesi (TPT)	1.0226 µg/L (Yüksek TPT)	0.9739
Bal Arısı Zehirliliği (HBT)	Yüksek HBT	0.6002
Biyolojik Bozunma	Biyolojik bozunmaya Hazır Değil	0.9253
Akut Oral Toksisite	II	0.6295
Kanserojenlik (3 sınıf)	Gerekli Değil	0.7320
Çizelge 4. 16. 3,8'-Biapigenin için Admet/Sar Analizleri		

4. 3. 2. 1. 5. Miquelianin

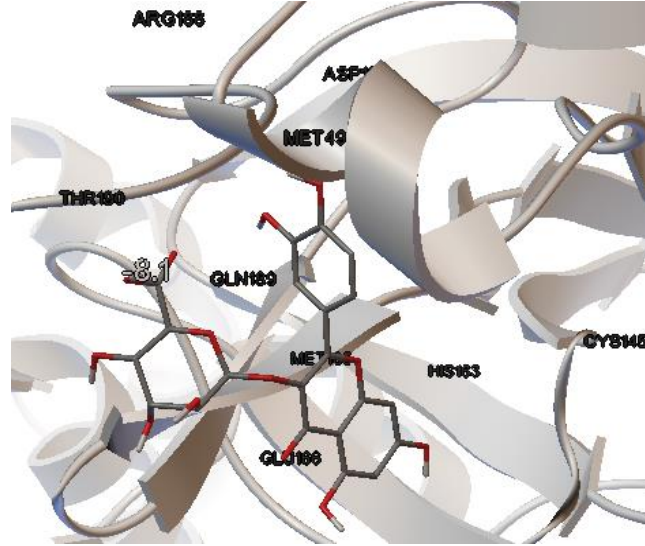
Miquelianin yapısının doking hesaplaması için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametreleri tüm doking hesaplamalarında olduğu gibidir. Program tarafından mümkün olabilecek 20 konformasyonların bağlanma enerjileri dikkate alınarak sıralanan bir log dosyası oluşturulmuştur (Şekil 4. 115.).

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.	
1	-8.1	0.000	0.000
2	-7.9	3.518	7.943
3	-7.8	1.795	6.503
4	-7.8	3.676	8.803
5	-7.7	3.472	6.670
6	-7.5	3.187	8.091
7	-7.2	1.948	6.547
8	-7.1	2.388	6.298
9	-7.1	1.752	6.575
10	-7.1	2.555	6.581
11	-7.0	2.203	8.229
12	-6.9	2.130	6.343
13	-6.9	2.933	5.285
14	-6.9	1.650	7.219
15	-6.8	2.980	4.989
16	-6.7	2.015	7.822
17	-6.7	2.440	6.036
18	-6.7	3.823	7.790
19	-6.5	2.495	7.671
20	-6.5	2.613	7.961

Writing output ... done.

Şekil 4. 115. Miquelianin Log Dosyası

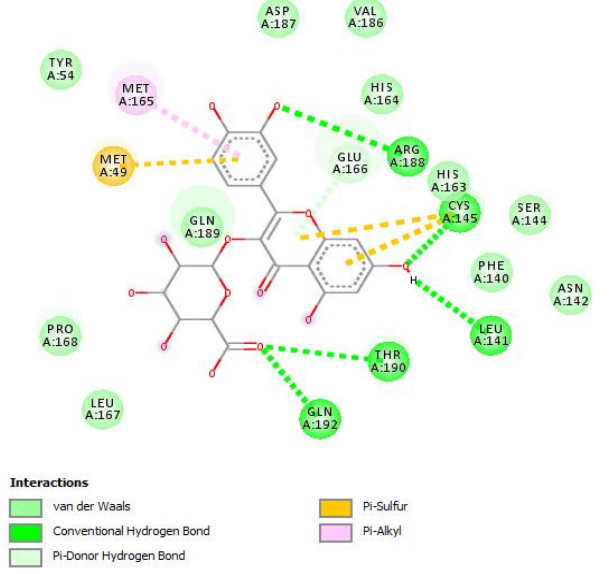
En anlamlı olan 1.konformasyon'un 7c6s kodlu protein'in aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 116.).



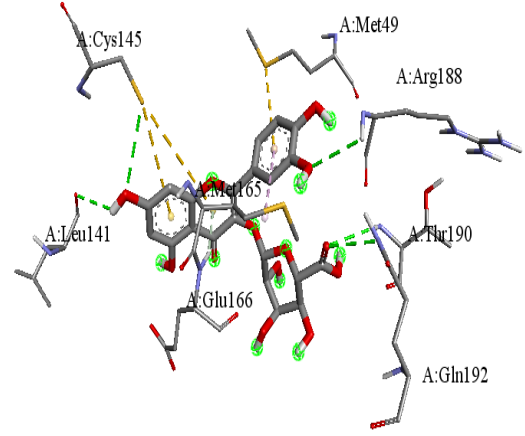
Şekil 4. 116. Miquelianin Doking Görüntüsü

Autodock Vina ve Discovery Studio Visulazer programı sonuçlarına göre konformasyo'nun yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri;TYR54, MET165, MET49, PRO168, LEU167, GLN189, ASP187, GLU166, GLN192,THR190, VAL186, HİS164, ARG188, HİS163, CYS145, LEU141, PHE140, SER144 ve ASN142'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; ARG188, CYS145, LEU141, THR190 ve GLN192 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, GLU166 aminoasit'i ile Pi-Donor Hidrojen bağı, MET165 aminoasit'i ile Pi-Alkil etkileşimi, MET49 ve CYS145 aminoasitleri ile Pi-Sülfür etkileşimi, TYR54, PRO168, LEU167, GLN189,ASP187, VAL186, HİS164, HİS163, PHE140, SER144 ve ASN142 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.1 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 115.).

Miquelianin'nin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 117. Ve Şekil 4. 118.).

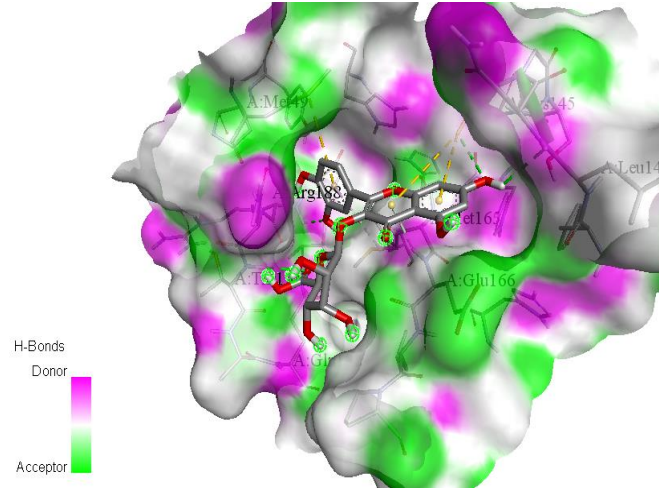


Şekil 4. 117. Miquelianin Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 118. Miquelianin Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Miquelianin bileşiğinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 119.).



Şekil 4. 119. Miquelianin Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/molK}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak **Ki** değeri **1.137 nM** olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4. 17. Miquelianin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Biyolojik Aktivite Kuralı	
G Protein Bağlı Reseptör (GPCR)Ligand Aktivitesi	0.08
İyon kanalı Modülasyonu	-0.06
Kinaz İnhibisyon Aktivitesi	-0.01
Nükleer Reseptör Ligand Aktivitesi	0.33
Proteaz İnhibitörü	-0.05
Enzim İnhibitörü	0.42
Çizelge 4. 17. Miquelianin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi	

Miquelianin için; Molinspiration Programı Biyolojik Aktivite hesaplaması sonuçları yukarıda ki tabloda verilmektedir. Yukarıda bulunan tabloya göre Miquelianin biyolojikçe aktif bir bileşiktir.

Çizelge 4. 18. Miquelianin için Lipinski Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Lipinski Kuralı	
LogP (oktanol/subölme katsayısı)	-0.49
TPSA(topolojik veya moleküler polar yüzey alanı)	227.57
Natoms (atom sayısı)	34
Moleküler Ağırlık (MW)	478.36
Hidrojen bağı alıcılarının sayısı (nON)	13
Hidrojen bağı donörlerinin sayısı (nOHNH)	8
Dönebilen bağ sayısı (nrotb)	4
Moleküler Hacim	374.39
Çizelge 4. 18. Miquelianin için Lipinski Kuralı incelemesi	

Miquelianin için; Lipinski Kuralı ihlali vardır ve yukarıda bulunan tabloda gösterildiği gibi 2 adettir. Bu nedenle 3,8'-Biapigenin oral yol ile alınımı önerilmemektedir.

Çizelge 4. 19. Miquelianin için Admet/Sar Analizleri aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Model	Sonuç	Olasılık
EMİLİM		
Kan Beyin Bariyeri (BBB)	BBB (-) Negatif	0.6049
İnsan Bağırsak Emilimi (HIA)	HIA (+) Pozitif	0.7366
Caco-2 Geçirgenliği (CaCo2)	-0.6443 cm/s Caco2 (-) Negatif	0.8957
P-glikoprotein Substratı	Substrat	0.5706
P-glikoprotein İnhibitörü I	İnhibitör Değil	0.8868

P-glikoprotein İnhibitörü II	İnhibitör Değil	0.6675
Renal Organik Katyon Taşıyıcı	İnhibitör Değil	0.9413
DAĞILIM		
Hücrealtı Lokalizasyonu	Mitekondri	0.6482
METABOLİZMA		
CYP450 2C9 Substratı	Substrat Değil	0.8208
CYP450 2D6 Substratı	Substrat Değil	0.9180
CYP450 3A4 Substratı	Substrat Değil	0.6880
CYP450 1A2 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.7704
CYP450 2C9 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.7205
CYP450 2D6 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9625
CYP450 2C19 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.8328
CYP450 3A4 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.7354
CYP450 İnhibitör Düzensizliği	Düşük CYP İnhibitör Düzensizliği	0.8051
TOKSİSİTE		
İnsan Eter-a-Go-Go ile ilgili Gen Engellemesi (hERG)	Zayıf İnhibitör	0.9841
	İnhibitör Değil	0.8205
Ames Toksisitesi	Ames toksisite değil	0.9336
Kanserojenler	Kanserojen değil	0.9493
Balık Toksisitesi (FHMT)	0.5766 mg/L (Yüksek FHMT)	0.9797
Tetrahymena Pyriformis (Su Yosunu) Toksisitesi (TPT)	0.8765 µg/L (Yüksek TPT)	0.9846
Bal Arısı Zehirliliği (HBT)	Yüksek HBT	0.6104
Biyolojik Bozunma	Biyolojik bozunmaya Hazır Değil	0.8569
Akut Oral Toksisite	II	0.4816
Kanserojenlik (3 sınıf)	Gerekli Değil	0.6914
Çizelge 4. 19. Miquelianin için Admet/Sar Analizleri		

4. 3. 2. 1. 6. Çay (Camellia sinensis):Teaflavin

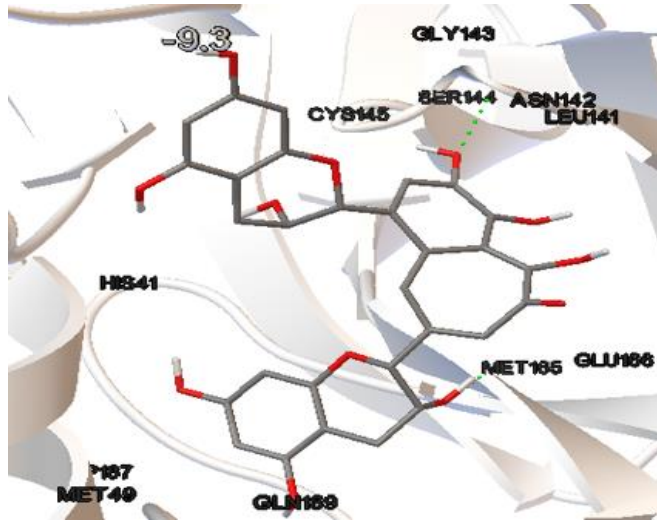
Docking işlemi için AutoDock Vina programı kullanılarak Çay bitkisinde bulunan Teaflavin ligandı ile 7C6S Kodlu proteinin docking hesaplaması yapılmıştır. Tüm fitokimyasallar için anlamlı sonuçlar elde edilmesi amacıyla aynı konfigürasyon dosyası kullanılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 120.).

Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode	affinity	dist from best mode	
	(kcal/mol)	rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-9.3	0.000	0.000
2	-8.4	3.539	5.801
3	-8.4	3.546	6.606
4	-8.3	4.209	10.434
5	-8.2	2.409	3.794
6	-8.1	4.566	9.844
7	-8.0	3.378	7.931
8	-8.0	4.465	8.363
9	-8.0	2.217	7.386
10	-7.9	4.250	6.004
11	-7.9	1.050	7.374
12	-7.8	3.665	7.888
13	-7.8	3.228	4.734
14	-7.5	2.772	4.618
15	-7.3	3.246	7.213
16	-7.2	3.345	8.585
17	-7.2	4.356	8.117
18	-7.1	4.186	7.630
19	-7.1	2.115	7.706
20	-7.0	3.653	8.046

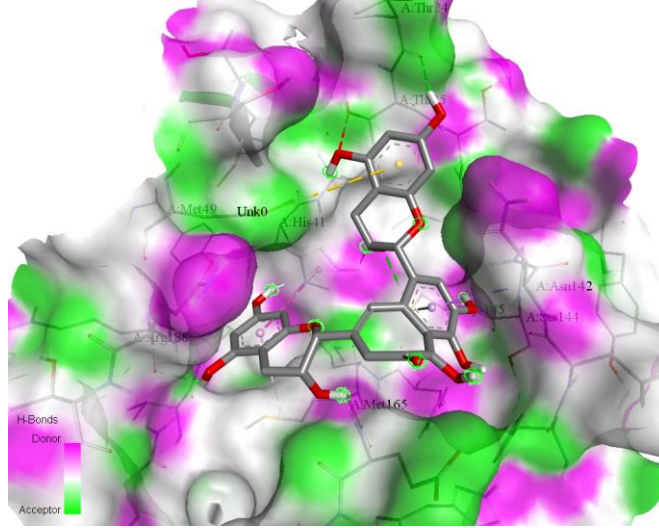
Şekil 4. 120. Teaflavin Log Dosyası

En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölge'sindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıda bulunan şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 121.).



Şekil 4. 121. Teaflavin Doking Görüntüsü

AutoDock Vina ve Discovery Studio Visualizer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; HIS163, LEU141, PHE140, CYS145, SER144, GLY143, ASN142, LEU27, HIS41, MET49, CYS44, THR25, THR26, THR24, TYR54, ASP187, MET165, GLN189, THR190, GLN192, VAL186, ARG188, GLU166'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; CYS145, SER144, THR24, ARG188 aminoasitleri ile



Şekil 4. 124. Teaflavin Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/molK}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Teaflavin **K_i** değeri **0.1497 nM** olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4. 20. Teaflavin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Biyolojik Aktivite Kuralı	
G Protein Bağlı Reseptör (GPCR)Ligand Aktivitesi	0.14
İyon kanalı Modülasyonu	-0.32
Kinaz İnhibisyon Aktivitesi	0.01
Nükleer Reseptör Ligand Aktivitesi	0.17
Proteaz İnhibitörü	0.10
Enzim İnhibitörü	0.20
Çizelge 4. 20. Teaflavin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi	

Teaflavin için; Molinspiration Programı Biyolojik Aktivite hesaplaması sonuçları yukarıda ki tabloda verilmektedir. Yukarıda bulunan tabloya göre Teaflavin biyolojikçe aktif bir bileşiktir.

Çizelge 4. 21. Teaflavin için Lipinski Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Lipinski Kuralı	
LogP (oktanol/subölme katsayısı)	1.66
TPSA (topolojik veya moleküler polar yüzey alanı)	217.59

N atoms (atom sayısı)	41
Moleküler Ağırlık (MW)	564.50
Hidrojen bağı alıcılarının sayısı (nON)	12
Hidrojen bağı donörlerinin sayısı (nOHNH)	9
Dönebilen bağ sayısı (nrotb)	2
Moleküler Hacim	459.20
Çizelge 4. 21. Teaflavin için Lipinski Kuralı incelemesi	

Teaflavin için; Lipinski Kuralı ihlali vardır ve yukarıda bulunan tabloda gösterildiği gibi 3 adettir. Bu nedenle Teaflavin'in oral yol ile alınımı önerilmemektedir.

Çizelge 4. 22. Teaflavin için Admet/Sar Analizleri aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Model	Sonuç	Olasılık
EMİLİM		
Kan Beyin Bariyeri (BBB)	BBB (-) Negatif	0.6153
İnsan Bağırsak Emilimi (HIA)	HIA (+) Pozitif	0.9661
Caco-2 Geçirgenliği (CaCo2)	-0.2487 cm/s Caco2 (-) Negatif	0.8970
P-glikoprotein Substratı	Substrat	0.6404
P-glikoprotein İnhibitörü I	İnhibitör Değil	0.8889
P-glikoprotein İnhibitörü II	İnhibitör Değil	0.9781
Renal Organik Katyon Taşıyıcı	İnhibitör Değil	0.9447
DAĞILIM		
Hücrealtı Lokalizasyonu	Mitekondri	0.4977
METABOLİZMA		
CYP450 2C9 Substratı	Substrat Değil	0.8164
CYP450 2D6 Substratı	Substrat Değil	0.8860
CYP450 3A4 Substratı	Substrat Değil	0.6120
CYP450 1A2 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.8766
CYP450 2C9 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9305
CYP450 2D6 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9223
CYP450 2C19 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9018
CYP450 3A4 İnhibitörü	İnhibitör	0.5611
CYP450 İnhibitör Düzensizliği	Düşük CYP İnhibitör Düzensizliği	0.9014
TOKSİSİTE		
İnsan Eter-a-Go-Go ile ilgili Gen Engellemesi (hERG)	Zayıf İnhibitör	0.9899
	İnhibitör Değil	0.7647
Ames Toksikitesi	Ames toksisitesi değil	0.7817
Kanserojenler	Kanserojen değil	0.9602
Balık toksisitesi (FHMT)	0.8879 mg/L(Yüksek FHMT)	0.9584
Tetrahymena Pyriformis (Su Yosunu) Toksikitesi(TPT)	0.5562 µg/L(Yüksek TPT)	0.9955
Bal Arısı Zehirliliği(HBT)	Yüksek HBT	0.6091
Biyolojik Bozunma	Biyolojik bozunmaya Hazır Değil	0.9242
Akut Oral toksisite	IV	0.4162
Kanserojenlik (3 sınıf)	Gerekli Değil	0.6771
Çizelge 4. 22. Teaflavin için Admet/Sar Analizleri		

4. 3. 2. 1. 7. Epigallokatekin Galat (EGCG)

Docking işlemi için AutoDock Vina programı kullanılarak yeşil çay bitkisinde bulunan Epigallokatekin galat (EGCG) ligandı ile 7C6S Kodlu protein'in docking hesaplaması yapılmıştır. Mümkün olabilecek konformasyonlar AutoDock Vina programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4. 125.).

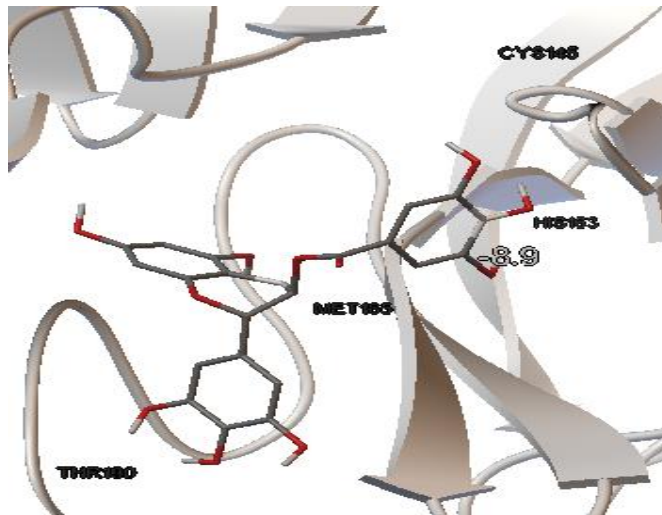
```
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----|-----|-----|-----
1     | -8.9      | 0.000     | 0.000
2     | -8.9      | 0.077     | 1.443
3     | -8.7      | 1.227     | 2.272
4     | -8.6      | 2.492     | 7.670
5     | -8.5      | 2.882     | 7.464
6     | -8.2      | 3.630     | 7.192
7     | -8.2      | 2.156     | 7.965
8     | -8.2      | 3.960     | 7.545
9     | -8.1      | 2.372     | 8.701
10    | -8.1      | 2.409     | 7.656
11    | -8.1      | 3.937     | 7.533
12    | -8.0      | 2.357     | 8.682
13    | -7.9      | 2.997     | 8.201
14    | -7.8      | 2.828     | 8.679
15    | -7.8      | 2.660     | 8.477
16    | -7.7      | 3.364     | 6.244
17    | -7.7      | 1.609     | 7.372
18    | -7.6      | 2.417     | 5.247
19    | -7.6      | 2.330     | 8.737
20    | -7.5      | 2.420     | 5.315

Writing output ... done.
```

Şekil 4. 125. Epigallokatekin Galat (EGCG) Log Dosyası

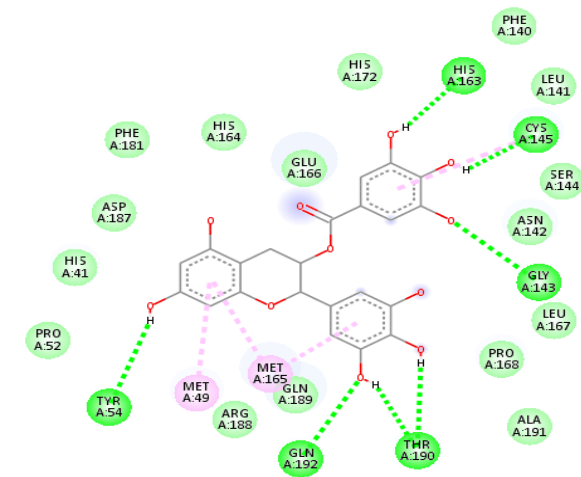
En anlamlı olan 1.konformasyon'un 7c6s kodlu protein'in aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 126.).



Şekil 4. 126. Epigallokatekin Galat(EGCG) Docking Görüntüsü

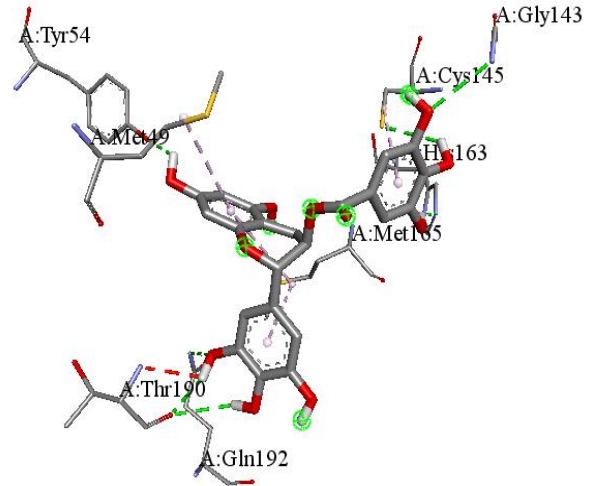
Autodock Vina ve Discovery Studio Visualizer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; PHE181, ASP187, HİS41, PRO52, TYR54, HİS164, MET49, ARG188, MET165, GLN189, GLN192, GLU166, HİS172, THR190, HİS163, PHE140, LEU141, CYS145, SER144, ASN142, GLY143, LEU167, PRO168, ALA191'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; TYR54, GLN192, THR190, CYS145, HİS163 ve GLY143 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, MET49, CYS145 ve MET165 aminoasit'leri ile Pi-Alkil etkileşimi, PHE181, ASP187, HİS41, PRO52, HİS164, GLU166, ARG188, GLN189, PHE140, LEU141, SER144, ASN142, LEU167, PRO168 ve ALA191 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.9 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 125.).

Epigallokatekin galat'ın 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visualizer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 127. Ve Şekil 4. 128.).



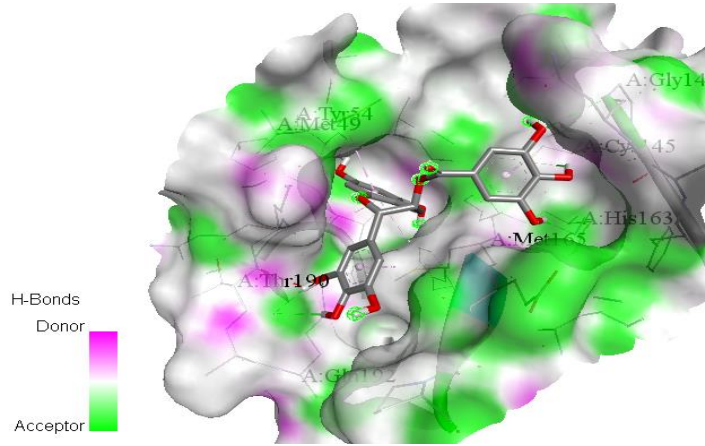
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Unfavorable Donor-Donor
 Pi-Alkyl

Şekil 4. 127. Epigallokatekin Galat(EGCG) Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 128. Epigallokatekin Galat(EGCG) Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Epigallokatekin Galat (EGCG) bileşiği,7C6S Kodlu proteinin aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Epigallokatekin Galat (EGCG) bileşiğinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 129.).



Şekil 4. 129. Epigallokatekin galat (EGCG) Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln Ki$ ($R=1.986 \text{ cal/molK}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Epigallokatekin Galat(EGCG) **Ki** değeri **0.2944 nM** olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4. 23. Epigallokatekin Galat (EGCG) için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Biyolojik Aktivite Kuralı	
G Protein Bağlı Reseptör (GPCR)Ligand Aktivitesi	0.16
İyon kanalı Modülasyonu	0.02
Kinaz İnhibisyon Aktivitesi	0.06
Nükleer Reseptör Ligand Aktivitesi	0.33
Proteaz İnhibitörü	0.13
Enzim İnhibitörü	0.25
Çizelge 4. 23. Epigallokatekin Galat (EGCG) için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi	

Epigallokatekin Galat (EGCG) için; Molinspiration Programı Biyolojik Aktivite hesaplaması sonuçları yukarıda ki tabloda verilmektedir. Yukarıda bulunan tabloya göre Epigallokatekin galat (EGCG) biyolojikçe aktif bir bileşiktir.

Çizelge 4. 24. Epigallokatekin Galat(EGCG) için Lipinski Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Lipinski Kuralı	
LogP (oktanol/subölme katsayısı)	2.25
TPSA(topolojik veya moleküler polar yüzey alanı)	197.36
Natoms (atom sayısı)	33
Moleküler Ağırlık (MW)	458.38
Hidrojen bağı alıcılarının sayısı (nON)	11
Hidrojen bağı donörlerinin sayısı (nOHNH)	8
Dönebilen bağı sayısı (nrotb)	4
Moleküler Hacim	367.57
Çizelge 4. 24. Epigallokatekin Galat(EGCG) için Lipinski Kuralı incelemesi	

Epigallokatekin Galat(EGCG) için; Lipinski Kuralı ihlali vardır ve yukarıda bulunan tabloda gösterildiği gibi 2 adettir. Bu nedenle Epigallokatekin Galat (EGCG)'nin oral yol ile alınımı önerilmemektedir.

Çizelge 4. 25. Epigallokatekin Galat(EGCG) için Admet/Sar Analizleri aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Model	Sonuç	Olasılık
EMİLİM		
Kan Beyin Bariyeri (BBB)	BBB (-) Negatif	0.6047
İnsan Bağırsak Emilimi (HIA)	HIA (+) Pozitif	0.8867
Caco-2 Geçirgenliği (CaCo2)	-0.8602 cm/s Caco2 (-) Negatif	0.8957
P-glikoprotein Substratı	Substrat	0.5768
P-glikoprotein İnhibitörü I	İnhibitör Değil	0.8500
P-glikoprotein İnhibitörü II	İnhibitör Değil	0.8993
Renal Organik Katyon Taşıyıcı	İnhibitör Değil	0.9335
DAĞILIM		
Hücrealtı Lokalizasyonu	Mitekondri	0.6166
METABOLİZMA		
CYP450 2C9 Substratı	Substrat Değil	0.8225
CYP450 2D6 Substrat	Substrat Değil	0.9057
CYP450 3A4 Substratı	Substrat Değil	0.6299
CYP450 1A2 İnhibitör	İnhibitör Değil	0.8058
CYP450 2C9 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.8369
CYP450 2D6 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9553
CYP450 2C19 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.8089
CYP450 3A4 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.7662
CYP450 İnhibitör Düzensizliği	Düşük CYP İnhibitör Düzensizliği	0.8067
TOKSİSİTE		
İnsan Eter-a-Go-Go ile ilgili Gen Engelleme (hERG)	Zayıf İnhibitör	0.9847
	İnhibitör Değil	0.7601
Ames Toksisitesi	Ames toksisite değil	0.9040
Kanserojenler	Kanserojen değil	0.9617

Balık Toksikitesi (FHMT)	0.7260 mg/L (Yüksek FHMT)	0.9479
Tetrahymena Pyriformis (Su Yosunu) Toksikitesi (TPT)	0.6679 µg/L (Yüksek TPT)	0.9928
Bal Arısı Zehirliliği (HBT)	Yüksek HBT	0.6770
Biyolojik Bozunma	Biyolojik bozunmaya Hazır Değil	0.6099
Akut Oral Toksikite	IV	0.3764
Kanserojenlik (3 sınıf)	Gerekli Değil	0.6339
Çizelge 4. 25. Epigallokatekin Galat(EGCG) için Admet/Sar Analizleri		

4. 3. 2. 1. 8. Galloocatechin Gallat

Galloocatechin gallate yapısının doking hesaplaması için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametreleri tüm doking hesaplamalarında olduğu gibidir. Program tarafından mümkün olabilecek 20 konformasyon'un bağlanma enerjileri dikkate alınarak sıralanan bir log dosyası oluşturulmuştur (Şekil 4. 130.).

```

Performing search ... done.
Refining results ... done.

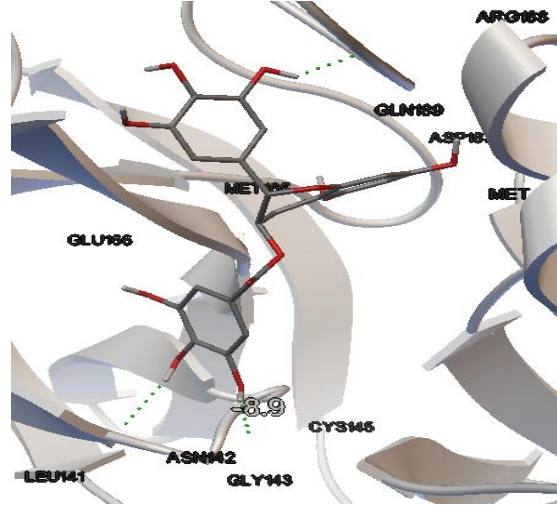
mode | affinity | dist from best mode
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      -8.9      0.000      0.000
2      -8.8      0.154      1.445
3      -8.5      2.512      7.733
4      -8.5      2.865      7.454
5      -8.4      2.780      7.436
6      -8.2      2.560      8.552
7      -8.2      3.917      7.501
8      -8.2      3.634      7.240
9      -8.2      2.075      7.910
10     -8.2      2.419      8.657
11     -8.0      3.910      7.564
12     -8.0      1.861      7.561
13     -7.9      3.743      7.162
14     -7.8      3.917      7.227
15     -7.8      2.992      6.129
16     -7.8      3.250      6.337
17     -7.8      2.567      7.558
18     -7.6      2.338      8.695
19     -7.6      2.052      7.351
20     -7.5      2.391      5.168

Writing output ... done.

```

Şekil 4. 130. Galloocatechin Gallat Log Dosyası

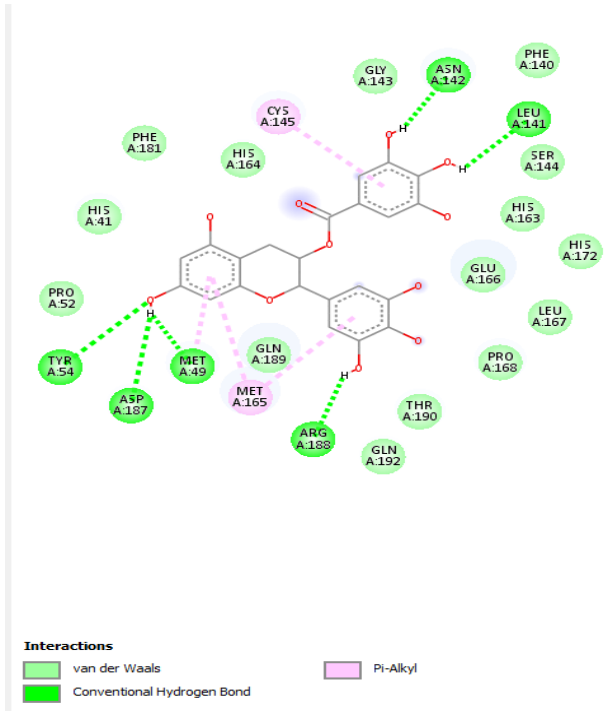
En anlamlı olan 1.konformasyon'un 7c6s kodlu protein'in aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 131.).



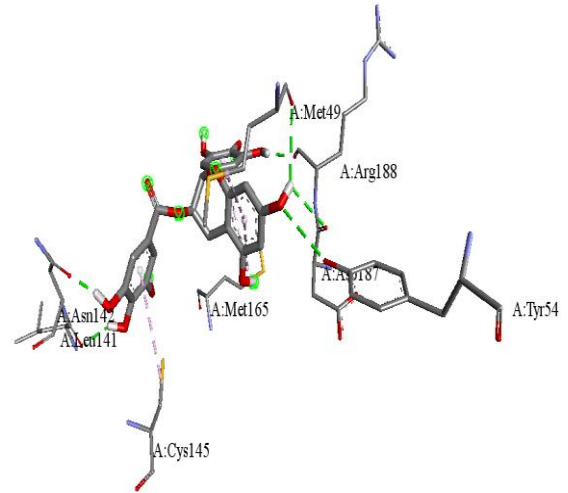
Şekil 4. 131. Gallocatechin Gallat Doking Görüntüsü

Autodock Vina ve Discovery Studio Visulazer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; PHE181, HİS41, PRO52, TYR54, ASP187, MET49, HİS164, GLN189, MET165, CYS145, GLY143, ARG188, ASN142, GLN192, THR190, PHE140, LEU141, SER144, HİS163, GLU166, HİS172, LEU167, PRO168, THR190, GLN192'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; TYR54, ASP187, MET49, ASN142, ARG188 ve LEU141 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, MET49, CYS145 ve MET165 aminoasitleri ile Pi-Alkil etkileşimi, PHE181, HİS41, PRO52, HİS164, GLN189, SER144, HİS163, GLU166, HİS172, LEU167, PRO168, THR190 ve GLN192 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.9 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 130.).

Gallocatechin gallate'nin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 132. Ve Şekil 4. 133.).

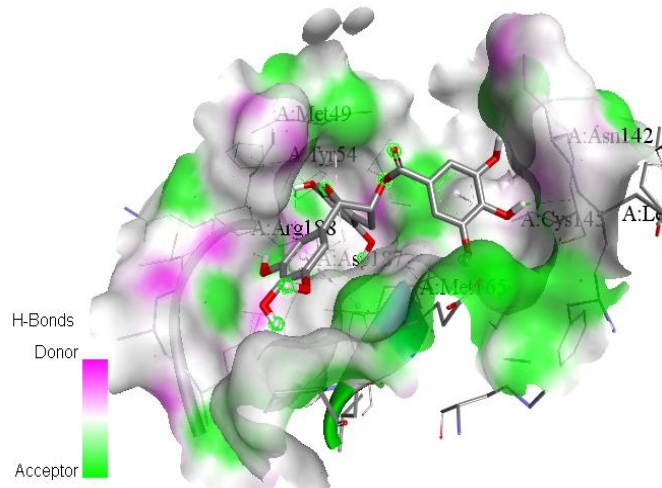


Şekil 4. 132. Gallic acidin Gallat Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 133. Gallic acidin Gallat Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Gallic acidin gallate bileşiğinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 134.).



Şekil 4. 134. Gallic acidin Gallate Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağ Alıcı ve Verici Etkileşim Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/molK}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Galocatechin gallate **K_i** değeri **0.2944 nM** olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4. 26. Galocatechin gallate için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Biyolojik Aktivite Kuralı	
G Protein Bağlı Reseptör (GPCR)Ligand Aktivitesi	0.16
İyon kanalı Modülasyonu	0.02
Kinaz İnhibisyon Aktivitesi	0.06
Nükleer Reseptör Ligand Aktivitesi	0.33
Proteaz İnhibitörü	0.13
Enzim İnhibitörü	0.25
Çizelge 4. 26. Galocatechin gallate için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi	

Galocatechin gallate için; Molinspiration Programı Biyolojik Aktivite hesaplaması sonuçları yukarıda ki tabloda verilmektedir. Yukarıda bulunan tabloya göre Galocatechin gallate biyolojikçe aktif bir bileşiktir.

Çizelge 4. 27. Galocatechin gallate için Lipinski Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Lipinski Kuralı	
LogP (oktanol/subölme katsayısı)	2.25
TPSA(topolojik veya moleküler polar yüzey alanı)	197.36
Natoms (atom sayısı)	33
Moleküler Ağırlık (MW)	458.38
Hidrojen bağı alıcılarının sayısı (nON)	11
Hidrojen bağı donörlerinin sayısı (nOHNH)	8
Dönebilen bağı sayısı (nrotb)	4
Moleküler Hacim	367.57
Çizelge 4. 27. Galocatechin gallate için Lipinski Kuralı incelemesi	

Galocatechin gallate için; Lipinski Kuralı ihlali vardır ve yukarıda bulunan tabloda gösterildiği gibi 2 adettir. Bu nedenle Galocatechin gallate 'in oral yol ile alınımı önerilmemektedir.

Çizelge 4. 28. Galloocatechin gallate(Galloocatechin 3-O-gallate) için Admet/Sar Analizleri aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Model	Sonuç	Olasılık
EMİLİM		
Kan Beyin Bariyeri (BBB)	BBB (-) Negatif	0.6047
İnsan Bağırsak Emilimi (HIA)	HIA (+) Pozitif	0.8867
Caco-2 Geçirgenliği (CaCo2)	-0.8602 cm/s Caco2 (-) Negatif	0.8957
P-glikoprotein Substratı	Substrat	0.5768
P-glikoprotein İnhibitörü I	İnhibitör Değil	0.8500
P-glikoprotein İnhibitörü II	İnhibitör Değil	0.8993
Renal Organik Katyon Taşıyıcı	İnhibitör Değil	0.9335
DAĞILIM		
Hücrealtı Lokalizasyonu	Mitekondri	0.6166
METABOLİZMA		
CYP450 2C9 Substratı	Substrat Değil	0.8225
CYP450 2D6 Substrat	Substrat Değil	0.9057
CYP450 3A4 Substratı	Substrat Değil	0.6299
CYP450 1A2 İnhibitör	İnhibitör Değil	0.8058
CYP450 2C9 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.8369
CYP450 2D6 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9553
CYP450 2C19 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.8089
CYP450 3A4 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.7662
CYP450 İnhibitör Düzensizliği	Düşük CYP İnhibitör Düzensizliği	0.8067
TOKSİSİTE		
İnsan Eter-a-Go-Go ile ilgili Gen Engellemesi (hERG)	Zayıf İnhibitör	0.9847
	İnhibitör Değil	0.7601
Ames Toksikitesi	Ames toksisite değil	0.9040
Kanserojenler	Kanserojen değil	0.9617
Balık Toksikitesi (FHMT)	0.7260 mg/L (Yüksek FHMT)	0.9479
Tetrahymena Pyriformis (Su Yosunu) Toksikitesi (TPT)	0.6679 µg/L (Yüksek TPT)	0.9928
Bal Arısı Zehirliliği (HBT)	Yüksek HBT	0.6770
BiyolojikBozunma	Biyolojik bozunmaya Hazır Değil	0.6099
Akut Oral Toksikite	IV	0.3764
Kanserojenlik (3 sınıf)	Gerekli Değil	0.6339
Çizelge 4. 28. Galloocatechin gallate(Galloocatechin 3-O-gallate) için Admet/Sar Analizleri		

4. 3. 2. 1. 9. (-) - Epikateşin Gallat

(-) - Epikateşin Gallat yapısının doking hesaplaması için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametreleri tüm doking hesaplamalarında olduğu gibidir. Program tarafından mümkün olabilecek 20 konformasyon'un bağlanma enerjileri dikkate alınarak sıralanan bir log dosyası oluşturulmuştur (Şekil 4. 135.).

```

Performing search ... done.
Refining results ... done.

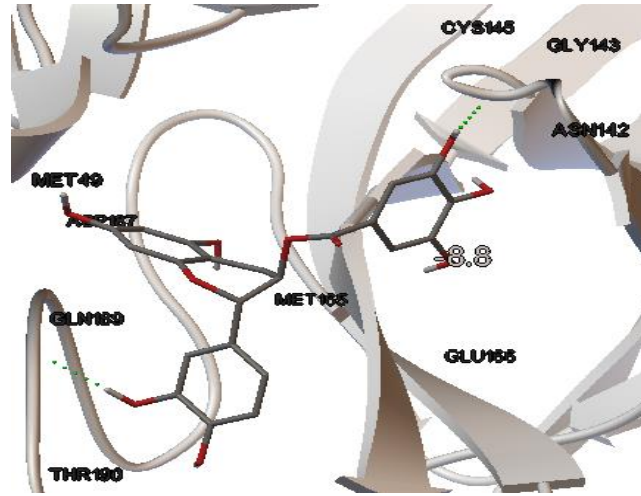
mode |   affinity | dist from best mode
   | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |    -8.8   |    0.000   |    0.000
  2   |    -8.6   |    2.438   |    8.567
  3   |    -8.5   |    2.738   |    7.446
  4   |    -8.4   |    3.300   |    6.728
  5   |    -8.4   |    2.226   |    8.684
  6   |    -8.3   |    3.980   |    7.492
  7   |    -8.1   |    2.217   |    7.238
  8   |    -8.1   |    3.661   |    7.175
  9   |    -8.0   |    2.515   |    7.436
 10   |    -8.0   |    3.760   |    7.174
 11   |    -7.7   |    2.527   |    5.268
 12   |    -7.7   |    3.054   |    5.432
 13   |    -7.7   |    3.179   |    5.209
 14   |    -7.7   |    3.704   |    7.406
 15   |    -7.6   |    2.648   |    6.710
 16   |    -7.6   |    3.596   |    6.859
 17   |    -7.4   |    2.636   |    8.658
 18   |    -7.3   |    3.030   |    7.585
 19   |    -7.3   |    2.083   |    7.481
 20   |    -6.9   |    2.697   |    5.264

Writing output ... done.

```

Şekil 4. 135. (-)-Epikateşin Gallat Log Dosyası

En anlamlı olan 1.konformasyon'un 7c6s kodlu protein'in aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 136.).

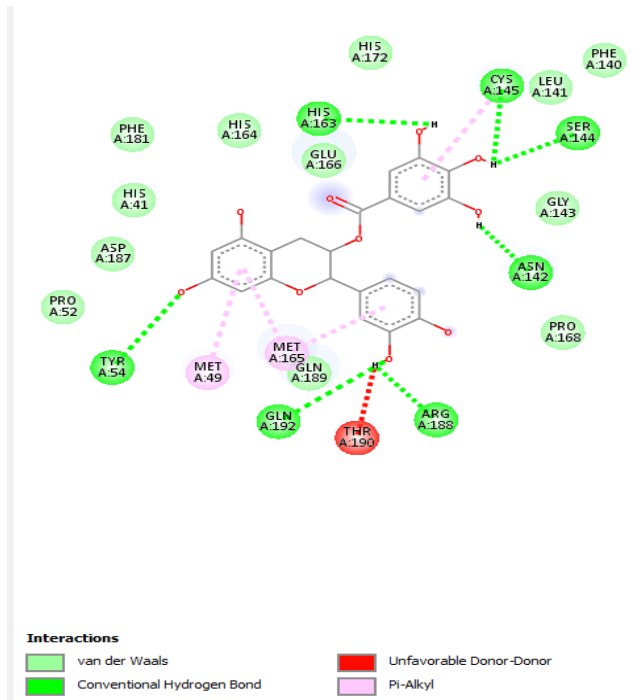


Şekil 4. 136. (-)-Epikateşin Gallat Doking Görüntüsü

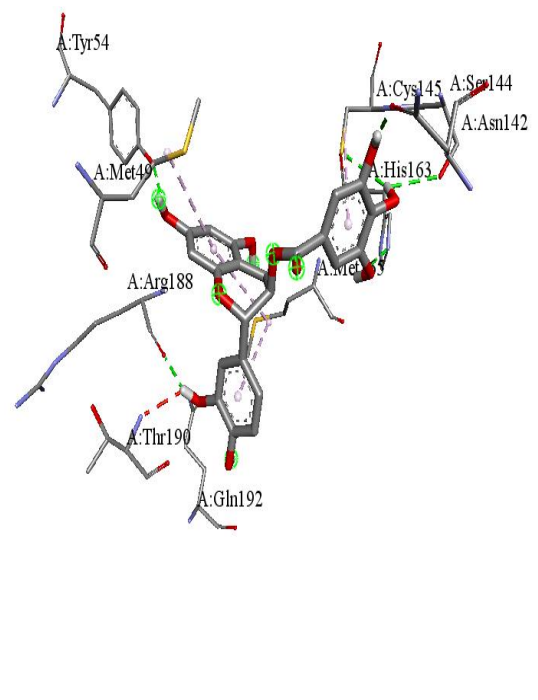
Autodock Vina ve Discovery Studio Visulazer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; PHE181, HİS41, ASP187, PRO52, TYR54, HİS164, MET49, MET165, GLN189, GLN192, HİS163, GLU166, HİS172, THR190, ARG188, CYS145, ASN142, LEU141, GLY143, PRO168, SER144, PHE140'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; TYR54, GLN192, HİS163, ARG188, ASN142, CYS145 ve

SER144 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, MET49, CYS145 ve MET165 aminoasitleri ile Pi-Alkil etkileşimi, PHE181, HİS41, ASP187, PRO52, HİS164, HİS172, GLU166, GLN189, LEU141, GLY143, PRO168 ve PHE140 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi THR190 aminoasit'i ile istenmeyen (olumsuz) Donor-Donor etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.8 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 135.).

(-) - Epikateşin Gallat'ın 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 137. Ve Şekil 4. 138.).

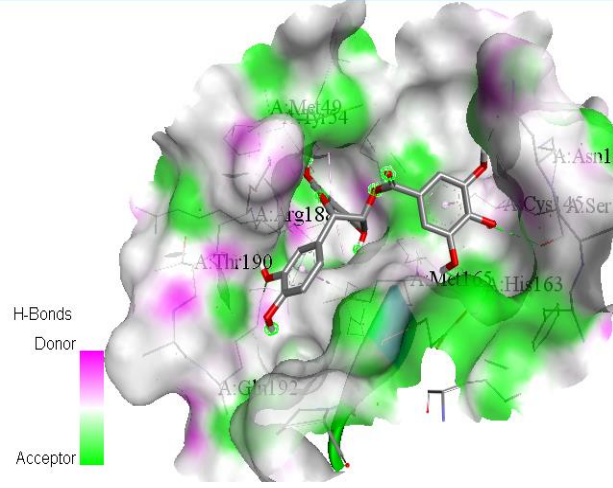


Şekil 4. 137. (-)-Epikateşin Gallat Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 138. (-)-Epikateşin Gallat Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. (-)-Epikateşin Gallat bileşiğinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 139.).



Şekil 4. 139. Gallocatechin Gallat Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/molK}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak (-)-Epikateşin Gallat **K_i** değeri **0.3486 nM** olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4. 29. (-)-Epikateşin Gallat için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Biyolojik Aktivite Kuralı	
G Protein Bağlı Reseptör (GPCR)Ligand Aktivitesi	0.17
İyon kanalı Modülasyonu	0.02
Kinaz İnhibisyon Aktivitesi	0.05
Nükleer Reseptör Ligand Aktivitesi	0.34
Proteaz İnhibitörü	0.13
Enzim İnhibitörü	0.25
Çizelge 4. 29. (-)-Epikateşin Gallat için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi	

(-)-Epikateşin Gallat için; Molinspiration Programı Biyolojik Aktivite hesaplaması sonuçları yukarıda ki tabloda verilmektedir. Yukarıda bulunan tabloya göre (-)-Epikateşin gallat biyolojikçe aktif bir bileşiktir.

Çizelge 4. 30. (-)-Epikateşin Gallat için Lipinski Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Lipinski Kuralı	
LogP (oktanol/subölme katsayısı)	2.54
TPSA(topolojik veya moleküler polar yüzey alanı)	177.13
Natoms (atom sayısı)	32
Moleküler Ağırlık (MW)	442.38
Hidrojen bağı alıcılarının sayısı (nON)	10
Hidrojen bağı donörlerinin sayısı (nOHNH)	7
Dönebilen bağı sayısı (nrotb)	4
Moleküler Hacim	359.55
Çizelge 4. 30. (-)-Epikateşin Gallat için Lipinski Kuralı incelemesi	

(-)-Epikateşin Gallat için; Lipinski Kuralı ihlali vardır ve yukarıda bulunan tabloda gösterildiği gibi 1 adettir. Bir ilacın oral yol ile alınabilmesi için Lipinski Kuralı ihlali < 2 olması gerekliliği vardır. Bu nedenle (-)-Epikateşin Gallat'ın oral yol ile alınımı önerilmektedir.

Çizelge 4. 31. (-) -Epikateşin Gallat için Admet/Sar Analizleri aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Model	Sonuç	Olasılık
EMİLİM		
Kan Beyin Bariyeri (BBB)	BBB (-) Negatif	0.6047
İnsan Bağırsak Emilimi (HIA)	HIA (+) Pozitif	0.8867
Caco-2 Geçirgenliği (CaCo2)	-0.8602 cm/s Caco2 (-) Negatif	0.8957
P-glikoprotein Substratı	Substrat	0.5768
P-glikoprotein İnhibitörü I	İnhibitör Değil	0.8500
P-glikoprotein İnhibitörü II	İnhibitör Değil	0.8993
Renal Organik Katyon Taşıyıcı	İnhibitör Değil	0.9335
DAĞILIM		
Hücrealtı Lokalizasyonu	Mitekondri	0.6166
METABOLİZMA		
CYP450 2C9 Substratı	Substrat Değil	0.8225
CYP450 2D6 Substrat	Substrat Değil	0.9057
CYP450 3A4 Substratı	Substrat Değil	0.6299
CYP450 1A2 İnhibitör	İnhibitör Değil	0.8058
CYP450 2C9 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.8369
CYP450 2D6 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9553
CYP450 2C19 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.8089
CYP450 3A4 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.7662
CYP450 İnhibitör Düzensizliği	Düşük CYP İnhibitör Düzensizliği	0.8067
TOKSİSİTE		
İnsan Eter-a-Go-Go ile ilgili Gen Engellemesi (hERG)	Zayıf İnhibitör	0.9847
	İnhibitör Değil	0.7601
Ames Toksisitesi	Ames toksisite değil	0.9040

Kanserojenler	Kanserojen değil	0.9617
Balık Toksikitesi (FHMT)	0.7260 mg/L (Yüksek FHMT)	0.9479
Tetrahymena Pyriformis (Su Yosunu) Toksikitesi (TPT)	0.6679 µg/L (Yüksek TPT)	0.9928
Bal Arısı Zehirliliği (HBT)	Yüksek HBT	0.6770
Biyolojik Bozunma	Biyolojik bozunmaya Hazır Değil	0.6099
Akut Oral Toksikite	IV	0.3764
Kanserojenlik (3 sınıf)	Gerekli Değil	0.6339
Çizelge 4. 31. (-) -Epikateşin Gallat için Admet/Sar Analizleri		

4. 3. 2. 1. 10. Kaju (Anacardium Occidentale):Agathisflavone

Docking işlemi için AutoDock Vina programı kullanılarak Anacardium Occidentale(Kaju) kuruyemişi'nde bulunan Agathisflavone ligandı ile 7C6S Kodlu protein'in docking hesaplaması yapılmıştır. Mümkün olabilecek konformasyonlar AutoDock Vina programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4. 140.).

```

Performing search ... done.
Refining results ... done.

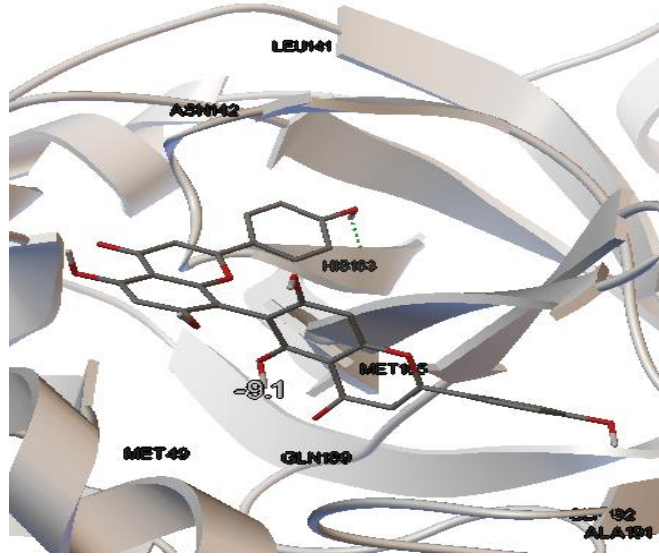
mode |   affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |   -9.1     |  0.000    |  0.000
  2   |   -8.5     |  3.158    |  5.500
  3   |   -8.4     |  2.672    |  9.223
  4   |   -8.3     |  2.856    |  9.433
  5   |   -8.2     |  2.427    |  9.727
  6   |   -7.7     |  3.511    |  8.810
  7   |   -7.7     |  2.914    | 10.596
  8   |   -7.6     |  2.555    |  9.715
  9   |   -7.6     |  2.694    | 10.584
 10   |   -7.3     |  3.871    |  8.575
 11   |   -7.2     |  2.895    |  9.467
 12   |   -7.2     |  4.240    |  9.068
 13   |   -7.1     |  4.042    |  8.874
 14   |   -7.1     |  4.242    |  8.259
 15   |   -7.1     |  4.229    |  8.330
 16   |   -7.0     |  3.959    |  9.008
 17   |   -6.8     |  3.825    |  9.251
 18   |   -6.7     |  3.539    |  5.677
 19   |   -6.6     |  4.244    |  7.761
 20   |   -6.5     |  4.665    |  9.146

Writing output ... done.

```

Şekil 4. 140. Agathisflavone Log Dosyası

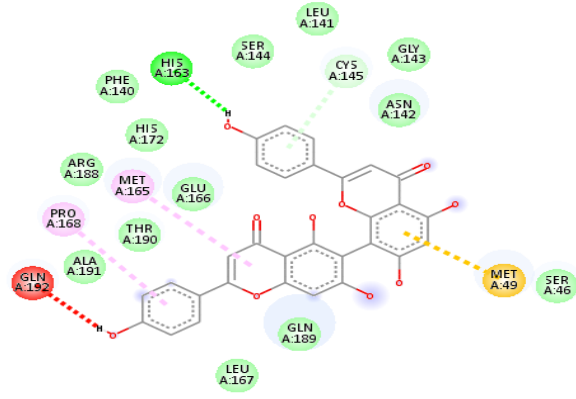
En anlamlı olan 1.konformasyon'un 7c6s kodlu protein'in aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 141.).



Şekil 4. 141. Agathisflavone Doking Görüntüsü

Autodock Vina ve Discovery Studio Visulazer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; PHE140, HİS172, ARG188, PRO168, ALA191, GLN192, HİS163, HİS172, MET165, THR190, HİS163, GLU166, LEU167, SER144, GLN189, LEU141, CYS145, GLY143, ASN142, MET49 ve SER46'dır. Bu konformasyon incelendiğinde; HİS163 aminoasit'i ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, CYS145 aminoasit'i ile Pi-Donor Hidrojen bağı, MET165 ve PRO168 aminoasitleri ile Pi-Alkil etkileşimi, MET49 aminoasit'i ile Pi-Sülfür etkileşimi PHE140, HİS172, ARG188, GLU166, THR190, ALA191, LEU167, GLN189 ve SER46 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi, GLN192 aminoasit'i ile istenmeyen (olumsuz) Donor-Donor etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-9.1 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 140.).

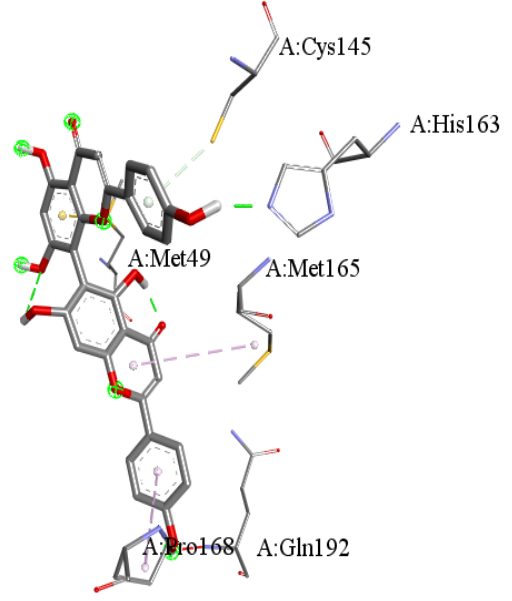
Agathisflavone'nin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 142. Ve Şekil 4. 143.).



Interactions

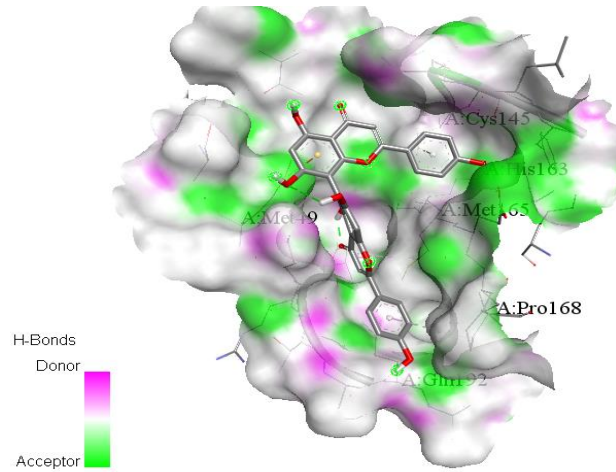
■ van der Waals	■ Pi-Donor Hydrogen Bond
■ Unfavorable Donor-Donor	■ Pi-Sulfur
■ Conventional Hydrogen Bond	■ Pi-Alkyl

Şekil 4. 142. Agathisflavone Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 143. Agathisflavone Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Agathisflavone bileşiğinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 144.).



Şekil 4. 144. Agathisflavone Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/molK}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Agathisflavone **K_i** değeri **0.21 nM** bulunmuştur.

Çizelge 4. 32. Agathisflavone için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Biyolojik Aktivite Kuralı	
G Protein Bağlı Reseptör (GPCR)Ligand Aktivitesi	0.09
İyon kanalı Modülasyonu	-0.20
Kinaz İnhibisyon Aktivitesi	0.12
Nükleer Reseptör Ligand Aktivitesi	0.16
Proteaz İnhibitörü	0.02
Enzim İnhibitörü	0.06
Çizelge 4. 32. Agathisflavone için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi	

Agathisflavone için; Molinspiration Programı Biyolojik Aktivite hesaplaması sonuçları yukarıda ki tabloda verilmektedir. Yukarıda bulunan tabloya göre Agathisflavone biyolojikçe aktif bir bileşiktir.

Çizelge 4. 33. Agathisflavone için Lipinski Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Lipinski Kuralı	
LogP (oktanol/subölme katsayısı)	5.16
TPSA(topolojik veya moleküler polar yüzey alanı)	209.75
Natoms (atom sayısı)	40
Moleküler Ağırlık (MW)	538.46
Hidrojen bağı alıcılarının sayısı (nON)	10
Hidrojen bağı donörlerinin sayısı (nOHNH)	6
Dönebilen bağı sayısı (nrotb)	3
Moleküler Hacim	435.46
Çizelge 4. 33. Agathisflavone için Lipinski Kuralı incelemesi	

Agathisflavone için; Lipinski Kuralı ihlali vardır ve yukarıda bulunan tabloda gösterildiği gibi 3 adettir. Bu nedenle Agathisflavone'nin oral yol ile alınımı önerilmemektedir.

Çizelge 4. 34. Agathisflavone için Admet/Sar Analizleri aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Model	Sonuç	Olasılık
EMİLİM		
Kan Beyin Bariyeri (BBB)	BBB (+) Pozitif	0.6602

İnsan Bağırsak Emilimi (HIA)	HIA (+) Pozitif	0.9739
Caco-2 Geçirgenliği (CaCo2)	0.7086 cm/s Caco2 (-) Negatif	0.5085
P-glikoprotein Substratı	Substrat	0.5000
P-glikoprotein İnhibitörü I	İnhibitör Değil	0.9227
P-glikoprotein İnhibitörü II	İnhibitör Değil	0.7751
Renal Organik Katyon Taşıyıcı	İnhibitör Değil	0.9197
DAĞILIM		
Hücrealtı Lokalizasyonu	Mitekondri	0.8010
METABOLİZMA		
CYP450 2C9 Substratı	Substrat Değil	0.7931
CYP450 2D6 Substrat	Substrat Değil	0.9072
CYP450 3A4 Substratı	Substrat Değil	0.7154
CYP450 1A2 İnhibitörü	İnhibitör	0.6838
CYP450 2C9 İnhibitörü	İnhibitör	0.8920
CYP450 2D6 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9322
CYP450 2C19 İnhibitörü	İnhibitör	0.6827
CYP450 3A4 İnhibitörü	İnhibitör	0.6172
CYP450 İnhibitör Düzensizliği	Yüksek CYP İnhibitör Düzensizliği	0.5157
TOKSİSİTE		
İnsan Eter-a-Go-Go ile ilgili Gen Engellemesi (hERG)	Zayıf İnhibitör	0.9545
	İnhibitör Değil	0.9051
Ames Toksisitesi	Ames toksisite değil	0.9509
Kanserojenler	Kanserojen değil	0.9307
Balık Toksisitesi (FHMT)	0.4420 mg/L (Yüksek FHMT)	0.9260
Tetrahymena Pyriformis toksisitesi (Su Yosunu) (TPT)	1.0226 µg/L (Yüksek TPT)	0.9739
Bal Arısı Zehirliliği (HBT)	Yüksek HBT	0.6002
Biyolojik Bozunma	Biyolojik bozunmaya Hazır Değil	0.9253
Akut Oral Toksisite	II	0.6295
Kanserojenlik (3 sınıf)	Gerekli Değil	0.7320
Çizelge 4. 34. Agathisflavone için Admet/Sar Analizleri		

4. 3. 2. 1. 11. Narenciye Ürünleri (Portakal, Greyfurt, Mandalina, Limon(Citrus):Rutin

Doking işlemi için Vina programı kullanılarak Portakal, Greyfurt, Mandalina ve Limon'da bulunan Rutin(quercetin-3-O-rutinoside) ligandı ile 7C6S Kodlu protein'in docking hesaplaması yapılmıştır. Mümkün olabilecek konformasyonlar AutoDock Vina programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4. 145.).

```

Performing search ... done.
Refining results ... done.

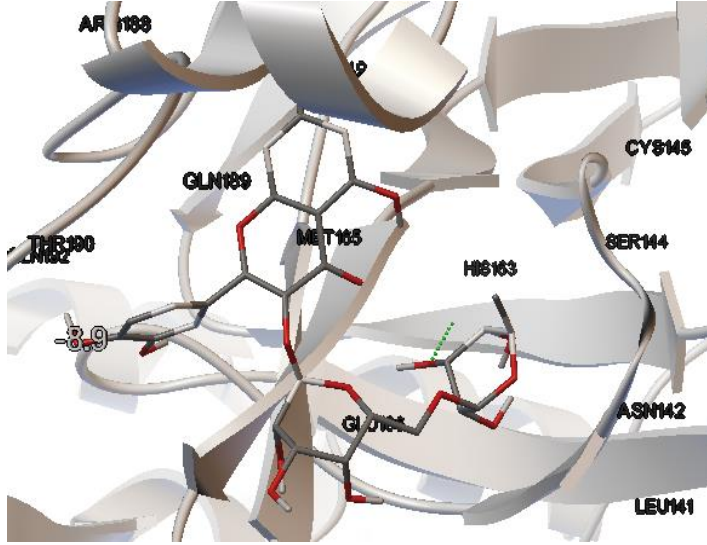
mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      -8.9      0.000      0.000
2      -8.8      2.640      7.355
3      -8.8      1.893      5.488
4      -8.7      2.667      6.311
5      -8.6      4.012      7.133
6      -8.3      2.428      8.541
7      -8.2      2.741      6.153
8      -8.2      1.940      6.085
9      -8.1      4.903      8.751
10     -8.0      2.812      9.144
11     -8.0      3.143      8.331
12     -8.0      4.186      7.317
13     -7.9      2.039      6.272
14     -7.9      3.771      8.160
15     -7.9      1.761      5.049
16     -7.8      2.215      6.393
17     -7.5      2.603      8.811
18     -7.3      2.646      8.170
19     -7.2      3.302      7.458
20     -7.2      2.782      3.854

Writing output ... done.

```

Şekil 4. 145. Rutin (quercetin-3-O-rutinoside Log Dosyası

En anlamlı olan 1.konformasyon'un 7c6s kodlu protein'in aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 146.).

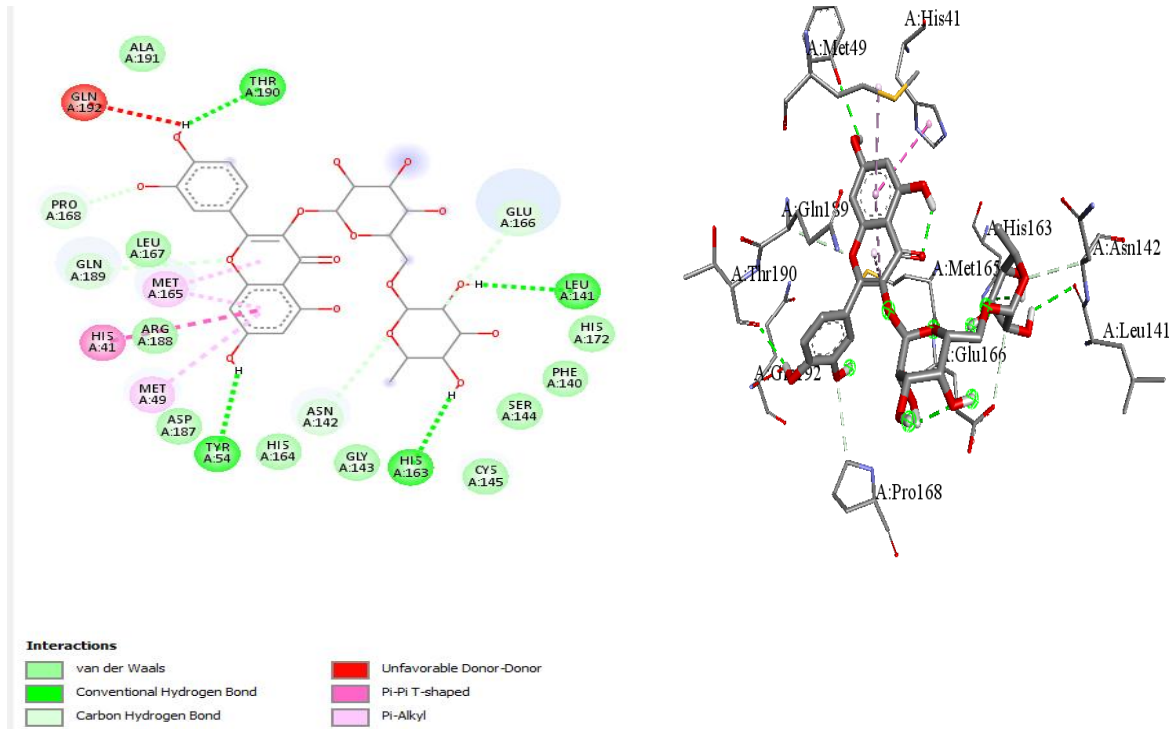


Şekil 4. 146. Rutin Doking Görüntüsü

Autodock Vina ve Discovery Studio Visualizer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; ALA191, GLN192, PRO168, GLN189, HİS41, MET49, ASP187, TYR54, THR190, GLU166, LEU167, MET165, ARG188, HİS164, ASN142, GLY143, HİS163, CYS145, SER144, PHE140, HİS172, LEU141'dir. Bu

konformasyon incelendiğinde; TYR54, THR190, HİS163 ve LEU141 aminoasit'leri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, GLU166, GLN189, ASN142 ve PRO168 Karbon Hidrojen bağı, MET165 ve MET49 aminoasitleri ile Pi-Alkil etkileşimi, HİS41 aminoasit'i ile yoğun Pi-Pi etkileşimi ALA191, LEU167, ARG188, ASP187, HİS164, GLY143, CYS145, SER144, PHE140,HİS172 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi ve GLN192 aminoasit'i ile istenmeyen (olumsuz) Donor-Donor etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.9 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 145.).

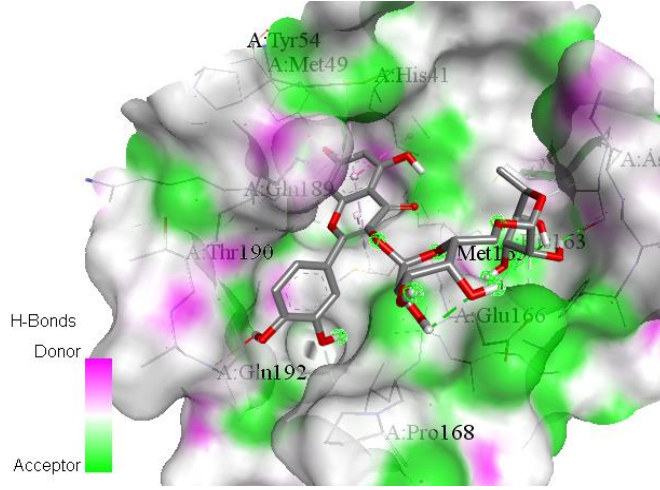
Rutin'in 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 147. Ve Şekil 4. 148.).



Şekil 4. 147. Rutin Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi

Şekil 4. 148. Rutin Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Rutin bileşiği,7C6S Kodlu proteinin aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Rutin bileşiğinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 149.).



Şekil 4. 149. Rutin(quercetin-3-O-rutinoside) Bileşiminin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/mol.K}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Rutin(quercetin-3-O-rutinoside) **Ki** değeri **0.2944 nM** olarak hesaplanmıştır..

Çizelge 4. 35. Rutin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Biyolojik Aktivite Kuralı	
G Protein Bağlı Reseptör (GPCR)Ligand Aktivitesi	-0.05
İyon kanalı Modülasyonu	-0.52
Kinaz İnhibisyon Aktivitesi	-0.14
Nükleer Reseptör Ligand Aktivitesi	-0.23
Proteaz İnhibitörü	-0.07
Enzim İnhibitörü	0.12
Çizelge 4. 35. Rutin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi	

Rutin için; Molinspiration Programı Biyolojik Aktivite hesaplaması sonuçları yukarıda ki tabloda verilmektedir. Yukarıda bulunan tabloya göre İyon kanalı modülasyonu, uygun değerler aralığını önemsenmeyen miktarda aşmaktadır.

Çizelge 4. 36. Rutin için Lipinski Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Lipinski Kuralı	
LogP (oktanol/subölme katsayısı)	1.06
TPSA(topolojik veya moleküler polar yüzey alanı)	269.43

Natoms (atom sayısı)	43
Moleküler Ağırlık (MW)	610.52
Hidrojen bağı alıcılarının sayısı (nON)	16
Hidrojen bağı donörlerinin sayısı (nOHNH)	10
Dönebilen bağ sayısı (nrotb)	6
Moleküler Hacim	496.07
Çizelge 4. 36. Rutin için Lipinski Kuralı incelemesi	

Rutin için; Lipinski Kuralı ihlali vardır ve yukarıda bulunan tabloda gösterildiği gibi 3 adettir. Bu nedenle Rutin(querçetin-3-O-rutinoside)'nin oral yol ile alınımı önerilmemektedir.

Çizelge 4. 37. Rutin(querçetin-3-O-rutinoside) için Admet/Sar Analizleri aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Model	Sonuç	Olasılık
EMİLİM		
Kan Beyin Bariyeri (BBB)	BBB (-) Negatif	0.8542
İnsan Bağırsak Emilimi (HIA)	HIA (+) Pozitif	0.8041
Caco-2 Geçirgenliği (CaCo2)	-0.6508 cm/s Caco2 (-) Negatif	0.9172
P-glikoprotein Substratı	Substrat	0.6901
P-glikoprotein İnhibitörü I	İnhibitör Değil	0.8759
P-glikoprotein İnhibitörü II	İnhibitör Değil	0.8546
Renal Organik Katyon Taşıyıcı	İnhibitör Değil	0.8977
DAĞILIM		
Hücrealtı Lokalizasyonu	Mitekondri	0.7477
METABOLİZMA		
CYP450 2C9 Substratı	Substrat Değil	0.7639
CYP450 2D6 Substrat	Substrat Değil	0.8962
CYP450 3A4 Substratı	Substrat Değil	0.5374
CYP450 1A2 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.8673
CYP450 2C9 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9071
CYP450 2D6 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9545
CYP450 2C19 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9025
CYP450 3A4 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9249
CYP450 İnhibitör Düzensizliği	Düşük CYP İnhibitör Düzensizliği	0.6787
TOKSİSİTE		
İnsan Eter-a-Go-Go ile ilgili Gen Engelleme (hERG)	Zayıf İnhibitör	0.9814
	İnhibitör Değil	0.7469
Ames Toksikitesi	Ames toksisite değil	0.5118
Kanserojenler	Kanserojen değil	0.9608
Balık Toksikitesi (FHMT)	0.8074 mg/L (Yüksek FHMT)	0.9182
Tetrahymena Pyriformis (Su Yosunu) toksisitesi (TPT)	0.5411 µg/L (Yüksek TPT)	0.9949
Bal Arısı Zehirliliği (HBT)	Yüksek HBT	0.6326
Biyolojik Bozunma	Biyolojik bozunmaya Hazır Değil	0.8339
Akut Oral Toksikite	III	0.5971
Kanserojenlik (3 sınıf)	Gerekli Değil	0.6741
Çizelge 4. 37. Rutin(querçetin-3-O-rutinoside) için Admet/Sar Analizleri		

4. 3. 2. 1. 12. Hesperidin

Hesperidin yapısının doking hesaplaması için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametreleri tüm doking hesaplamalarında olduğu gibidir. Program tarafından mümkün olabilecek 20 konformasyon'un bağlanma enerjileri dikkate alınarak sıralanan bir log dosyası oluşturulmuştur (Şekil 4. 150.).

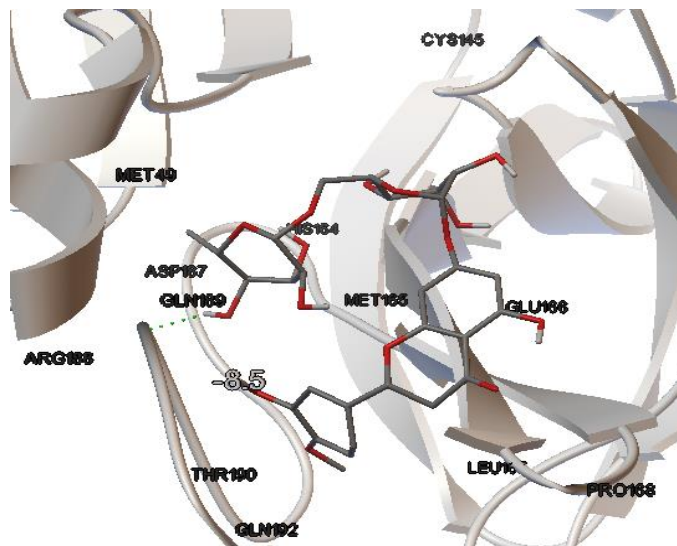
```
Performing search ... done.  
Refining results ... done.
```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.
1	-8.5	0.000 0.000
2	-8.4	2.981 5.891
3	-8.3	3.140 6.089
4	-8.3	1.720 8.539
5	-8.0	1.819 8.565
6	-7.9	2.292 8.695
7	-7.8	3.187 4.871
8	-7.7	3.557 8.678
9	-7.7	6.067 9.590
10	-7.7	3.553 6.929
11	-7.7	2.166 8.389
12	-7.5	4.307 9.161
13	-7.3	3.547 6.589
14	-7.2	4.051 6.894
15	-7.2	2.721 5.396
16	-7.2	2.835 8.012
17	-7.2	3.477 9.475
18	-7.2	3.498 7.901
19	-7.0	3.227 5.069
20	-6.9	3.849 8.385

```
Writing output ... done.
```

Şekil 4. 150. Hesperidin Log Dosyası

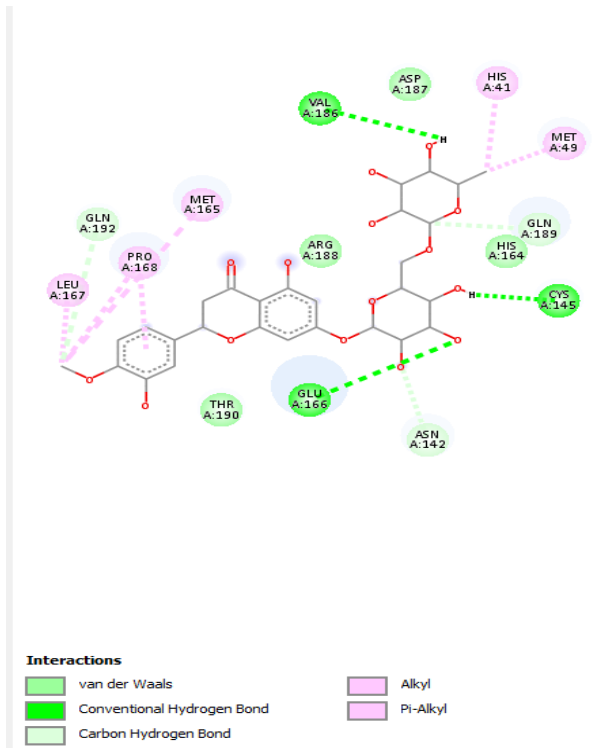
En anlamlı olan 1.konformasyon'un 7c6s kodlu protein'in aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 151.).



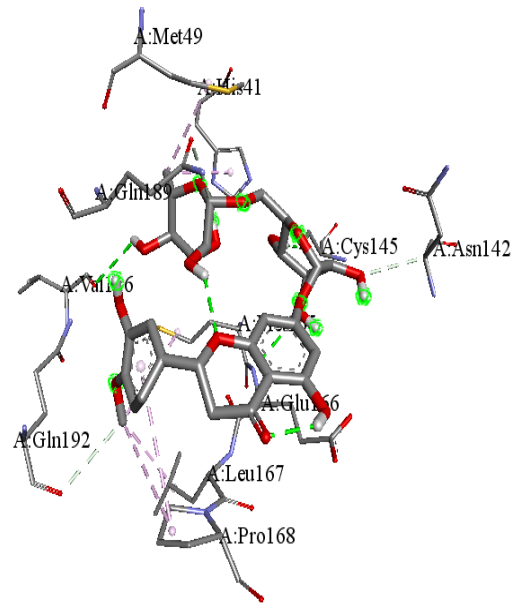
Şekil 4. 151. Hesperidin Doking Görüntüsü

Autodock Vina ve Discovery Studio Visulazer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri;LEU167, GLN192, PRO168, MET165, THR190, VAL186, ARG188, GLU166, ASP187, ASN142, HİS41, HİS164, CYS145, GLN189, MET49, TYR54dır. Bu konformasyon incelendiğinde; VAL186, GLU166 ve CYS145 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, ASN142, GLN192 ve GLN189 aminoasitleri ile Karbon Hidrojen bağı, MET165, MET49, LEU167 ve PRO168 aminoasit'leri ile Alkil etkileşimleri, PRO168 ve HİS41 aminoasit'leri ile Pi-Alkil etkileşimi, THR190, ARG188, ASP187, HİS164 ve TYR54 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.5 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 150.).

Hesperidin'in 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 152. Ve Şekil 4. 153.).

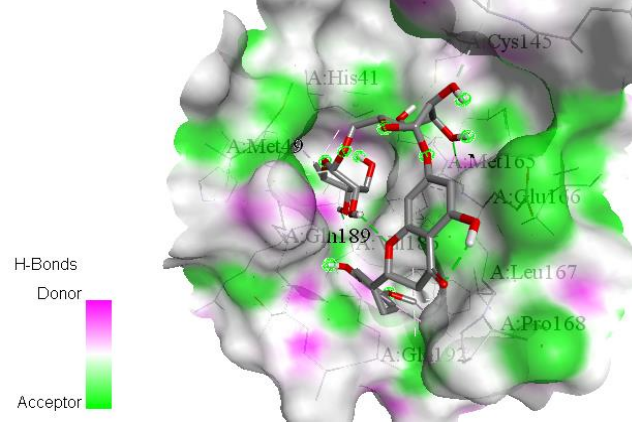


Şekil 4. 152. Hesperidin Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 153. Hesperidin Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Hesperidin bileşiğinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 154.).



Şekil 4. 154. Hesperidin Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/molK}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Hesperidin **Ki** değeri **0.5789 nM** olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4. 38. Hesperidin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Biyolojik Aktivite Kuralı	
G Protein Bağlı Reseptör (GPCR)Ligand Aktivitesi	-0.01
İyon kanalı Modülasyonu	-0.59
Kinaz İnhibisyon Aktivitesi	-0.36
Nükleer Reseptör Ligand Aktivitesi	-0.20
Proteaz İnhibitörü	-0.01
Enzim İnhibitörü	0.06
Çizelge 4. 38. Hesperidin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi	

Hesperidin için; Molinspiration Programı Biyolojik Aktivite hesaplaması sonuçları yukarıda ki tabloda verilmektedir. Yukarıda bulunan tabloya göre İyon kanalı modülasyonu, uygun değerler aralığını önemsenmeyen miktarda aşmaktadır.

Çizelge 4. 39. Hesperidin için Lipinski Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Lipinski Kuralı	
LogP (oktanol/subölme katsayısı)	-0.55
TPSA(topolojik veya moleküler polar yüzey alanı)	234.30
Natoms (atom sayısı)	43
Moleküler Ağırlık (MW)	610.57

Hidrojen bağı alıcılarının sayısı (nON)	15
Hidrojen bağı donörlerinin sayısı (nOHNH)	8
Dönebilen bağ sayısı (nrotb)	7
Moleküler Hacim	511.79
Çizelge 4. 39. Hesperidin için Lipinski Kuralı incelemesi	

Hesperidin için; Lipinski Kuralı ihlali vardır ve yukarıda bulunan tabloda gösterildiği gibi 3 adettir. Bu nedenle Hesperidin'nin oral yol ile alınımı önerilmemektedir.

Çizelge 4. 40. Hesperidin için Admet/Sar Analizleri aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Model	Sonuç	Olasılık
EMİLİM		
Kan beyin bariyeri (BBB)	BBB (-) Negatif	0.9466
İnsan Bağırsak Emilimi (HIA)	HIA (+) Pozitif	0.6344
Caco-2 geçirgenliği (CaCo2)	-0.4128 cm/s Caco2 (-) Negatif	0.8957
P-glikoprotein Substratı	Substrat	0.6954
P-glikoprotein İnhibitörü I	İnhibitör Değil	0.8782
P-glikoprotein İnhibitörü II	İnhibitör Değil	0.8050
Renal Organik Katyon Taşıyıcı	İnhibitör Değil	0.8975
DAĞILIM		
Hücrealtı Lokalizasyonu	Mitekondri	0.6902
METABOLİZMA		
CYP450 2C9 Substratı	Substrat Değil	0.8079
CYP450 2D6 Substrat	Substrat Değil	0.9117
CYP450 3A4 Substratı	Substrat	0.5311
CYP450 1A2 İnhibitör	İnhibitör Değil	0.9045
CYP450 2C9 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9071
CYP450 2D6 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9231
CYP450 2C19 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9025
CYP450 3A4 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.8619
CYP450 İnhibitör Düzensizliği	Düşük CYP İnhibitör Düzensizliği	0.6670
TOKSİSİTE		
İnsan Eter-a-Go-Go ile ilgili Gen Engelleme (hERG)	Zayıf İnhibitör	0.9863
	İnhibitör Değil	0.7873
Ames Toksikitesi	Ames toksisite değil	0.8976
Kanserojenler	Kanserojen değil	0.9649
Balık Toksikitesi (FHMT)	0.8428 mg/L (Yüksek FHMT)	0.8594
Tetrahymena Pyriformis (Su Yosunu) Toksikitesi (TPT)	0.5803 µg/L (Yüksek TPT)	0.9961
Bal Arısı Zehirliliği (HBT)	Yüksek HBT	0.6695
Biyolojik Bozunma	Biyolojik bozunmaya Hazır Değil	0.8830
Akut Oral Toksikite	III	0.6904
Kanserojenlik (3 sınıf)	Gerekli Değil	0.6995
Çizelge 4. 40. Hesperidin için Admet/Sar Analizleri		

4. 3. 2. 1. 13. Rhoifolin

Doking işlemi için AutoDock Vina programı kullanılarak Sarı Kantaron bitkisinde bulunan Rhoifolin ligandı ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması yapılmıştır. Tüm fitokimyasallar için anlamlı sonuçlar elde edilmesi amacıyla aynı konfigürasyon dosyası kullanılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 155.).

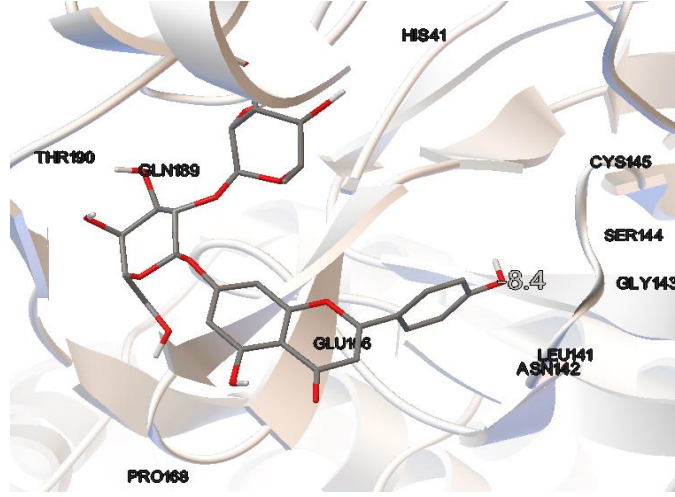
```
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode |   affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |    -8.4    |  0.000    |  0.000
  2   |    -8.1    |  2.079    |  7.774
  3   |    -8.0    |  5.376    |  9.759
  4   |    -7.9    |  1.968    |  2.709
  5   |    -7.8    |  2.915    |  9.031
  6   |    -7.8    |  2.519    |  8.720
  7   |    -7.7    |  4.672    |  7.405
  8   |    -7.7    |  2.761    |  9.534
  9   |    -7.7    |  3.945    |  9.050
 10   |    -7.6    |  4.316    |  7.941
 11   |    -7.4    |  3.204    |  8.888
 12   |    -7.4    |  5.966    | 10.912
 13   |    -7.3    |  2.961    |  8.396
 14   |    -7.3    |  2.526    |  7.415
 15   |    -7.1    |  3.035    |  8.530
 16   |    -7.0    |  4.125    |  9.113
 17   |    -7.0    |  2.783    |  8.028
 18   |    -6.9    |  5.814    |  9.879
 19   |    -6.8    |  3.131    |  7.489
 20   |    -6.8    |  2.222    |  9.190

Writing output ... done.
```

Şekil 4. 155. Rhoifolin Log Dosyası

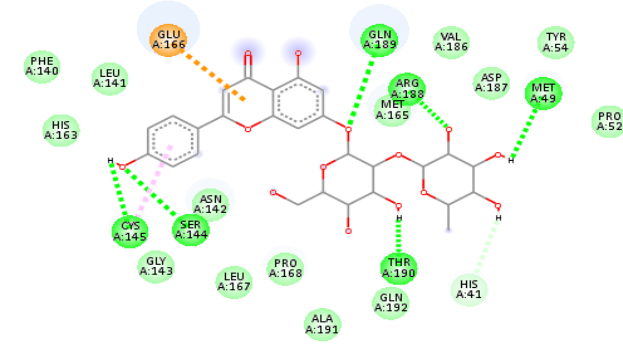
En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölge'sindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıda bulunan şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 156.).



Şekil 4. 156. Rhoifolin Doking Görüntüsü

AutoDock Vina ve Discovery Studio Visualizer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; ALA191, PRO168, LEU167, ASN142, SER144, GLY143, CYS145, HİS163, LEU141, PHE140, GLU166, GLN189, ARG188, MET165, VAL186, ASP187, TYR54, MET49, PRO52, HİS41, GLN192, THR190'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; THR190, SER144, CYS145, GLN189, ARG188, MET49 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, HİS41 aminoasiti ile Pi-Donor Hidrojen Bağ, GLU166 aminoasit'i ile Pi-Anyon etkileşimi, CYS145 ve, MET165 aminoasit'i ile Pi-Alkil etkileşimi, THR190 aminoasit'i ile istenmeyen (olumsuz) Donor-Donor etkileşimi, PHE140, LEU141, HİS163, GLY143, ASN142, ALA191, PRO168, LEU167, HİS41, GLN192, MET165, VAL186, ASP187, TYR54 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.4 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 155.).

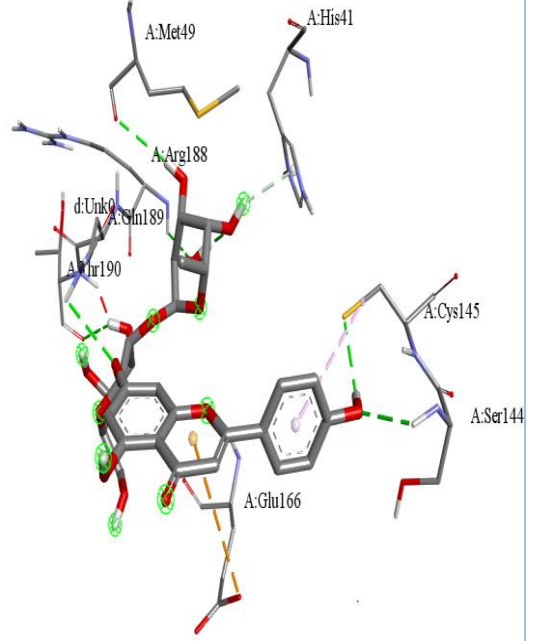
Rhoifolin'in 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visualizer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 157. Ve Şekil 4. 158.).



Interactions

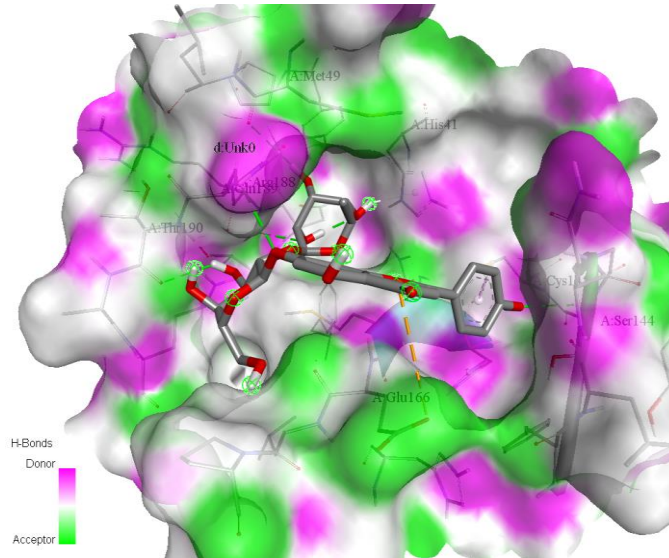
- | | |
|---|--|
| ■ van der Waals | ■ Pi-Anion |
| ■ Conventional Hydrogen Bond | ■ Pi-Donor Hydrogen Bond |
| ■ Unfavorable Donor-Donor | ■ Pi-Alkyl |

Şekil 4. 157. Rhoifolin Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 158. Rhoifolin Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Rhoifolin bileşiğinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 159.).



Şekil 4. 159. Rhoifolin Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/molK}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Rhoifolin **Ki** değeri **0.6854 nM** olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4. 41. Rhoifolin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Biyolojik Aktivite Kuralı	
G Protein Bağlı Reseptör (GPCR)Ligand Aktivitesi	0.07
İyon kanalı Modülasyonu	-0.35
Kinaz İnhibisyon Aktivitesi	-0.03
Nükleer Reseptör Ligand Aktivitesi	0.01
Proteaz İnhibitörü	0.03
Enzim İnhibitörü	0.26
Çizelge 4. 41. Rhoifolin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi	

Rhoifolin için; Molinspiration Programı Biyolojik Aktivite hesaplaması sonuçları yukarıda ki tabloda verilmektedir. Yukarıda bulunan tabloya göre Rhoifolin biyolojikçe aktif bir bileşiktir.

Çizelge 4. 42. Rhoifolin için Lipinski Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Lipinski Kuralı	
LogP (oktanol/subölme katsayısı)	-0.02
TPSA (topolojik veya moleküler polar yüzey alanı)	228.97
N atoms (atom sayısı)	41
Moleküler Ağırlık (MW)	578.52
Hidrojen bağı alıcılarının sayısı (nON)	14
Hidrojen bağı donörlerinin sayısı (nOHNH)	8
Dönebilen bağı sayısı (nrotb)	6
Moleküler Hacim	480.03
Çizelge 4. 42. Rhoifolin için Lipinski Kuralı incelemesi	

Rhoifolin için; Lipinski Kuralı ihlali vardır ve yukarıda bulunan tabloda gösterildiği gibi 3 adettir. Bu nedenle Rhoifolin'in oral yol ile alınımı önerilmemektedir.

Çizelge 4. 43. Rhoifolin için Admet/Sar Analizleri aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Model	Sonuç	Olasılık
EMİLİM		
Kan Beyin Bariyeri (BBB)	BBB (-) Negatif	0.8364
İnsan Bağırsak Emilimi (HIA)	HIA (+) Pozitif	0.8915

Caco-2 Geçirgenliği (CaCo2)	-0.8372 cm/s Caco2 (-) Negatif	0.8986
P-glikoprotein Substratı	Substrat	0.6520
P-glikoprotein İnhibitörü I	İnhibitör Değil	0.8580
P-glikoprotein İnhibitörü II	İnhibitör Değil	0.8204
Renal Organik Katyon Taşıyıcı	İnhibitör Değil	0.8942
DAĞILIM		
Hücrealtı Lokalizasyonu	Mitekondri	0.7093
METABOLİZMA		
CYP450 2C9 Substratı	Substrat Değil	0.7667
CYP450 2D6 Substratı	Substrat Değil	0.8872
CYP450 3A4 Substratı	Substrat Değil	0.5494
CYP450 1A2 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9095
CYP450 2C9 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9390
CYP450 2D6 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9615
CYP450 2C19 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9490
CYP450 3A4 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9373
CYP450 İnhibitör Düzensizliği	Düşük CYP İnhibitör Düzensizliği	0.7369
TOKSİSİTE		
İnsan Eter-a-Go-Go ile ilgili Gen Engellemesi (hERG)	Zayıf İnhibitör	0.9709
	İnhibitör Değil	0.7349
Ames Toksisitesi	Ames toksik	0.8185
Kanserojenler	Kanserojen değil	0.9503
Balık toksisitesi (FHMT)	1.0832 mg/L(Yüksek FHMT)	0.9132
Tetrahymena Pyriformis (Su Yosunu) Toksisitesi(TPT)	0.1767 µg/L (Yüksek TPT)	0.9700
Bal Arısı Zehirliliği(HBT)	Yüksek HBT	0.6718
Biyolojik Bozunma	Biyolojik bozunmaya Hazır Değil	0.7899
Akut Oral toksisite	III	0.6229
Kanserojenlik (3 sınıf)	Gerekli Değil	0.6533
Çizelge 4. 43. Rhoifolin için Admet/Sar Analizleri		

4. 3. 2. 1. 14. Diosmin

Diosmin yapısının doking hesaplaması için hazırlanan konfigürasyon dosyasının parametreleri tüm doking hesaplamalarında olduğu gibidir. Program tarafından mümkün olabilecek 20 konformasyon'un bağlanma enerjileri dikkate alınarak sıralanan bir log dosyası oluşturulmuştur (Şekil 4. 160.).

```

Performing search ... done.
Refining results ... done.

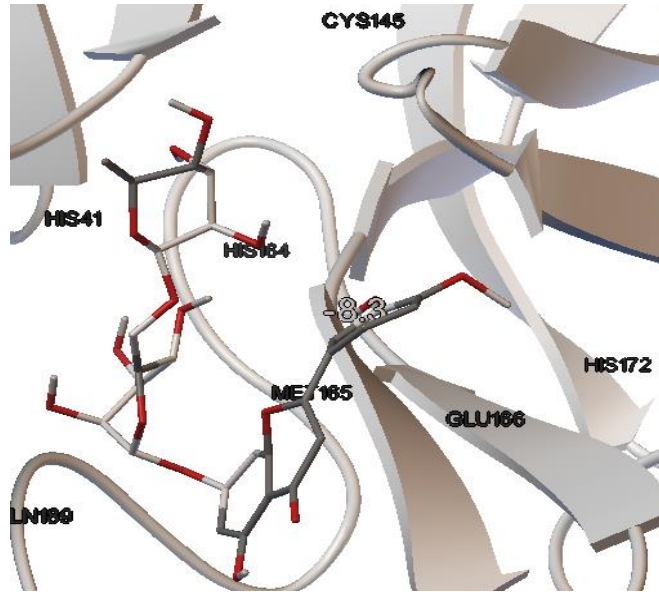
mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |    -8.3   |    0.000   |    0.000
  2   |    -8.2   |    1.860   |    5.729
  3   |    -8.2   |    1.915   |    5.793
  4   |    -8.2   |    2.167   |    6.640
  5   |    -8.1   |    1.320   |    2.130
  6   |    -8.1   |    1.772   |    6.440
  7   |    -8.0   |    2.170   |    6.808
  8   |    -7.7   |    3.794   |    9.157
  9   |    -7.5   |    2.168   |    6.779
 10   |    -7.5   |    2.764   |    6.550
 11   |    -7.4   |    2.449   |    7.201
 12   |    -7.4   |    2.486   |    4.808
 13   |    -7.3   |    2.637   |    5.386
 14   |    -7.2   |    2.543   |    4.726
 15   |    -7.2   |    2.923   |    5.512
 16   |    -7.1   |    1.640   |    5.494
 17   |    -7.1   |    1.638   |    6.464
 18   |    -7.1   |    2.865   |    5.833
 19   |    -7.0   |    2.374   |    7.092
 20   |    -7.0   |    2.722   |    6.635

Writing output ... done.

```

Şekil 4. 160. Diosmin Log Dosyası

En anlamlı olan 1.konformasyon'un 7c6s kodlu protein'in aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 161.).

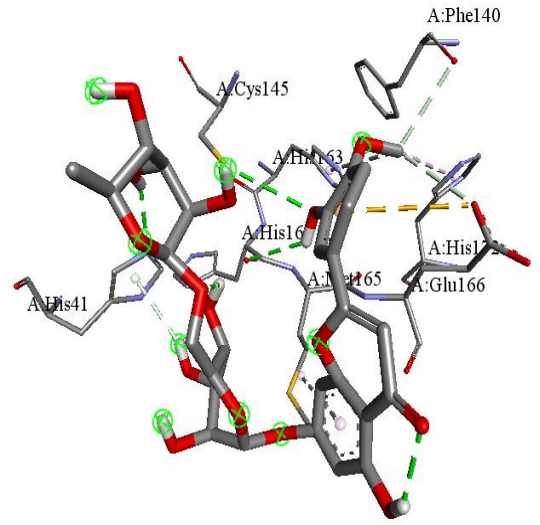
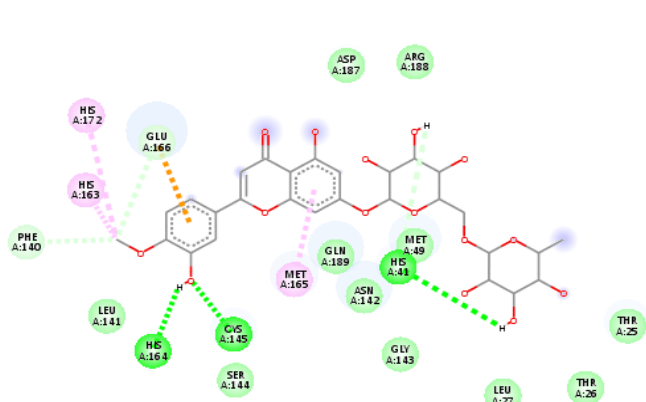


Şekil 4. 161. Diosmin Doking Görüntüsü







Autodock Vina ve Discovery Studio Visulazer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; PHE140, HİS172, HİS163, LEU141, GLU166, HİS164, CYS145, SER144, MET165, GLN189, ASN142, GLY143, HİS41, MET49, ASP187,

ARG188, LEU27, THR26, THR25'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; CYS145, HİS164 ve HİS41, aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, PHE140 ve GLU166 aminoasitleri ile Karbon Hidrojen bağı, GLU166 aminoasit'i ile Pi-Anyon etkileşimi, HİS41 aminoasit'i ile Pi-Donor Hidrojen bağı, HİS163, HİS172 ve MET165 aminoasitleri ile Pi-Alkil etkileşimi, LEU141, SER144, ASP187, ARG188, GLN189, ASN142, GLY143, MET49, LEU27, THR26, THR25 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.3 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 160.).

Diosmin'in 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 162. Ve Şekil 4. 163.).



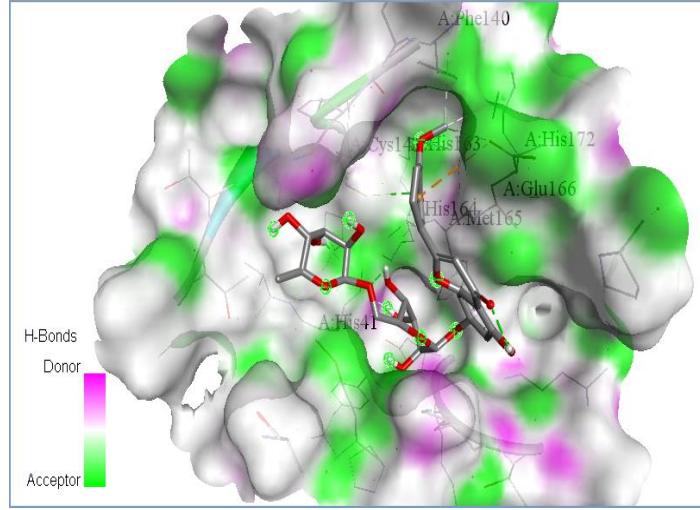
Interactions

 van der Waals	 Pi-Anion
 Conventional Hydrogen Bond	 Pi-Donor Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond	 Pi-Alkyl

Şekil 4. 162. Diosmin Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi

Şekil 4. 163. Diosmin Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Hesperidin bileşiğinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 164.).



Şekil 4. 164. Diosmin Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/molK}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Diosmin **Ki** değeri **0.8116 nM** olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4. 44. Diosmin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Biyolojik Aktivite Kuralı	
G Protein Bağlı Reseptör (GPCR)Ligand Aktivitesi	-0.05
İyon kanalı Modülasyonu	-0.53
Kinaz İnhibisyon Aktivitesi	-0.13
Nükleer Reseptör Ligand Aktivitesi	-0.23
Proteaz İnhibitörü	-0.06
Enzim İnhibitörü	0.09
Çizelge 4. 44. Diosmin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi	

Diosmin için; Molinspiration Programı Biyolojik Aktivite hesaplaması sonuçları yukarıda ki tabloda verilmektedir. Yukarıda bulunan tabloya göre İyon kanalı modülasyonu, uygun değerler aralığını önemsenmeyen miktarda aşmaktadır.

Çizelge 4. 45. Diosmin için Lipinski Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Lipinski Kuralı	
LogP (oktanol/subölme katsayısı)	-0.20

TPSA(topolojik veya moleküler polar yüzey alanı)	238.21
Natoms (atom sayısı)	43
Moleküler Ağırlık (MW)	608.55
Hidrojen bağı alıcılarının sayısı (nON)	15
Hidrojen bağı donörlerinin sayısı (nOHNH)	8
Dönebilen bağ sayısı (nrotb)	7
Moleküler Hacim	505.58
Çizelge 4. 45. Diosmin için Lipinski Kuralı incelemesi	

Diosmin için; Lipinski Kuralı ihlali vardır ve yukarıda bulunan tabloda gösterildiği gibi 3 adettir. Bu nedenle Diosmin'nin oral yol ile alınımı önerilmemektedir.

Çizelge 4. 46. Diosmin için Admet/Sar Analizleri aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Model	Sonuç	Olasılık
EMİLİM		
Kan beyin bariyeri (BBB)	BBB (-) Negatif	0.9466
İnsan Bağırsak Emilimi (HIA)	HIA (+) Pozitif	0.6344
Caco-2 geçirgenliği (CaCo2)	-0.4128 cm/s Caco2 (-) Negatif	0.8957
P-glikoprotein Substratı	Substrat	0.6954
P-glikoprotein İnhibitörü I	İnhibitör Değil	0.8782
P-glikoprotein İnhibitörü II	İnhibitör Değil	0.8050
Renal Organik Katyon Taşıyıcı	İnhibitör Değil	0.8975
DAĞILIM		
Hücrealtı Lokalizasyonu	Mitekondri	0.6902
METABOLİZMA		
CYP450 2C9 Substratı	Substrat Değil	0.8079
CYP450 2D6 Substrat	Substrat Değil	0.9117
CYP450 3A4 Substratı	Substrat	0.5311
CYP450 1A2 İnhibitör	İnhibitör Değil	0.9045
CYP450 2C9 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9071
CYP450 2D6 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9231
CYP450 2C19 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9025
CYP450 3A4 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.8619
CYP450 İnhibitör Düzensizliği	Düşük CYP İnhibitör Düzensizliği	0.6670
TOKSİSİTE		
İnsan Eter-a-Go-Go ile ilgili Gen Engelleme (hERG)	Zayıf İnhibitör	0.9863
	İnhibitör Değil	0.7873
Ames Toksikitesi	Ames toksisite değil	0.8976
Kanserojenler	Kanserojen değil	0.9649
Balık Toksikitesi (FHMT)	0.8428 mg/L (Yüksek FHMT)	0.8594
Tetrahymena Pyriformis (Su Yosunu) Toksikitesi (TPT)	0.5803 µg/L (Yüksek TPT)	0.9961
Bal Arısı Zehirliliği (HBT)	Yüksek HBT	0.6695
Biyolojik Bozunma	Biyolojik bozunmaya Hazır Değil	0.8830
Akut Oral Toksikite	III	0.6904
Kanserojenlik (3 sınıf)	Gerekli Değil	0.6995
Çizelge 4. 46. Diosmin için Admet/Sar Analizleri		

4. 3. 2. 1. 15. Köpek Üzümü (Solanum Nigrum): Quercetin 3-Gentiobioside

Doking işlemi için Vina programı kullanılarak Köpek Üzümü bitkisinde bulunan Quercetin 3-gentiobioside ligandı ile 7C6S Kodlu proteinin doking hesaplaması yapılmıştır. Mümkün olabilecek konformasyonlar AutoDock Vina programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4. 165.).

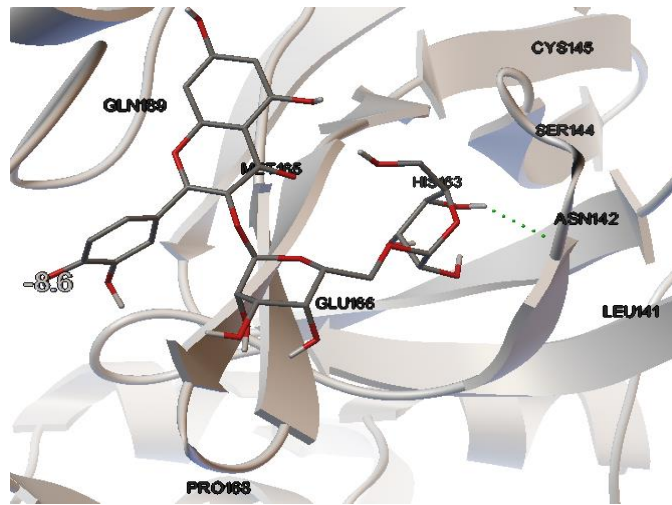
```
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   | -8.6      | 0.000     | 0.000
  2   | -8.5      | 2.671     | 7.359
  3   | -8.4      | 3.994     | 7.100
  4   | -8.0      | 2.429     | 8.588
  5   | -8.0      | 2.750     | 6.303
  6   | -7.7      | 1.914     | 6.158
  7   | -7.7      | 2.002     | 5.992
  8   | -7.6      | 1.773     | 5.678
  9   | -7.6      | 1.614     | 5.011
 10  | -7.6      | 1.764     | 7.411
 11  | -7.5      | 2.687     | 8.234
 12  | -7.5      | 5.033     | 8.770
 13  | -7.5      | 3.060     | 7.411
 14  | -7.4      | 1.895     | 7.510
 15  | -7.4      | 2.871     | 8.559
 16  | -7.3      | 2.688     | 8.859
 17  | -7.1      | 2.466     | 5.685
 18  | -7.1      | 2.817     | 8.591
 19  | -7.1      | 2.392     | 8.120
 20  | -7.0      | 2.436     | 5.965

Writing output ... done.
```

Şekil 4. 165. Quercetin 3-Gentiobioside
Log Dosyası

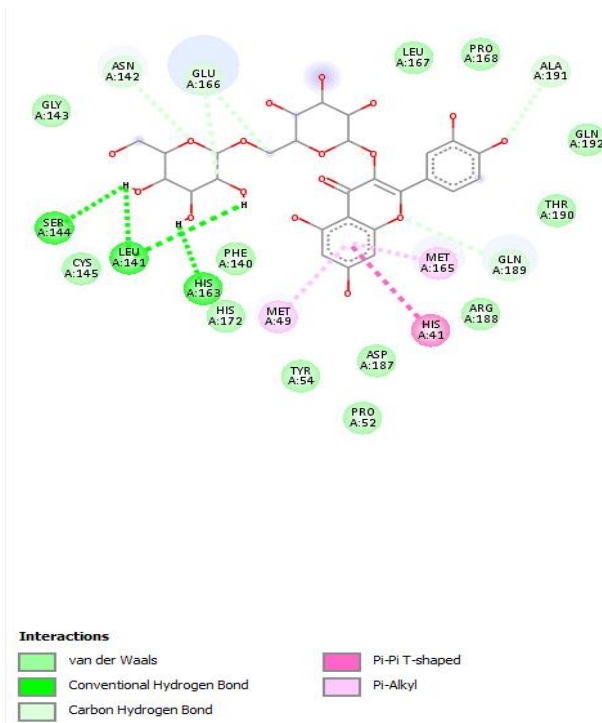
En anlamlı olan 1.konformasyon'un 7c6s kodlu protein'in aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 166.).



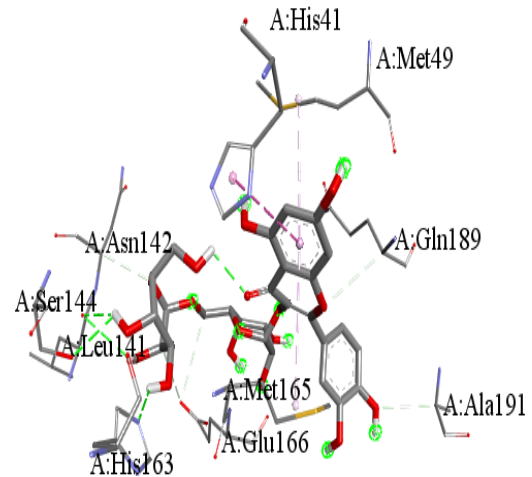
Şekil 4. 166. Quercetin 3-Gentiobioside Doking Görüntüsü

Autodock Vina ve Discovery Studio Visulazer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; GLY143, SER144, CYS145, ASN142, LEU141, GLU166, HİS163, PHE140, HİS172, MET49, TYR54, ASP187, PRO52, LEU167, HİS41, MET165, ARG188, PRO168, GLN189, ALA191, THR190'dır. Bu konformasyon incelendiğinde; SER144, LEU141 ve HİS163 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağ'ı, MET165 ve MET49 aminoasitleri ile Pi-Alkil etkileşimi, ASN142, GLN189, ALA191 ve GLU166 aminoasitleri ile Karbon Hidrojen bağı, HİS41 aminoasit'i ile yoğun Pi-Pi etkileşimi GLY143, CYS145, PHE140, HİS172, TYR54, ASP187, PRO52, LEU167, PRO168, THR190 ve ARG188 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.6 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 165.).

Quercetin 3-gentiobioside'nin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 167. Ve Şekil 4. 168.).

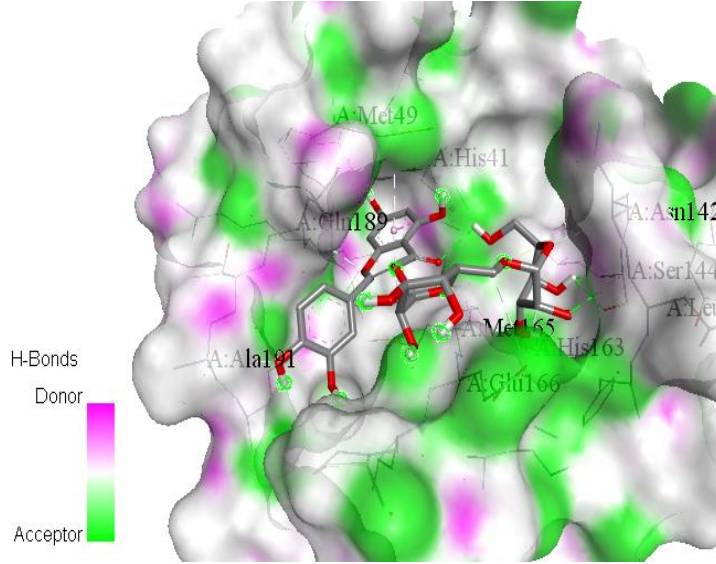


Şekil 4. 167. Quercetin 3-Gentiobioside Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 168. Quercetin 3-Gentiobioside Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Quercetin 3-Gentiobioside bileşiğinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 169.).



Şekil 4. 169. Quercetin 3-Gentiobioside Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağ Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/molK}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Quercetin 3-Gentiobioside **K_i** değeri **0.4889 nM** olarak hesaplanmaktadır.

Çizelge 4. 47. Quercetin 3-Gentiobioside için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Biyolojik Aktivite Kuralı	
G Protein Bağlı Reseptör (GPCR)Ligand Aktivitesi	-0.05
İyon kanalı Modülasyonu	-0.59
Kinaz İnhibisyon Aktivitesi	-0.18
Nükleer Reseptör Ligand Aktivitesi	-0.28
Proteaz İnhibitörü	-0.08
Enzim İnhibitörü	0.07
Çizelge 4. 47. Quercetin 3-Gentiobioside için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi	

Quercetin 3-gentiobioside için; Molinspiration Programı Biyolojik Aktivite hesaplaması sonuçları yukarıda ki tabloda verilmektedir. Yukarıda bulunan tabloya göre **İyon kanalı modülasyonu** istenen değerden (> -0.5) çok az sapmaktadır.

Çizelge 4. 48. Quercetin 3-Gentiobioside için Lipinski Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Lipinski Kuralı	
LogP (oktanol/subölme katsayısı)	-2.07
TPSA (topolojik veya moleküler polar yüzey alanı)	289.65
Natoms (atom sayısı)	44
Moleküler Ağırlık (MW)	626.52
Hidrojen bağı alıcılarının sayısı (nON)	17
Hidrojen bağı donörlerinin sayısı (nOHNH)	11
Dönebilen bağ sayısı (nrotb)	7
Moleküler Hacim	504.33
Çizelge 4. 48. Quercetin 3-Gentiobioside için Lipinski Kuralı incelemesi	

Quercetin 3-Gentiobioside için; Lipinski Kuralı ihlali vardır ve yukarıda bulunan tabloda gösterildiği gibi 3 adettir. Bu nedenle Quercetin 3-gentiobioside'nin oral yol ile alınımı önerilmemektedir.

Çizelge 4. 49. Quercetin 3-Gentiobioside için Admet/Sar Analizleri aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Model	Sonuç	Olasılık
EMİLİM		
Kan Beyin Bariyeri (BBB)	BBB (-) Negatif	0.7248
İnsan Bağırsak Emilimi (HIA)	HIA (+) Pozitif	0.7012
Caco-2 Geçirgenliği (CaCo2)	-0.9210 cm/s Caco2 (-) Negatif	0.9324
P-glikoprotein Substratı	Substrat	0.6341
P-glikoprotein İnhibitörü I	İnhibitör Değil	0.8698
P-glikoprotein İnhibitörü II	İnhibitör Değil	0.7960
Renal Organik Katyon Taşıyıcı	İnhibitör Değil	0.8740
DAĞILIM		
Hücrealtı Lokalizasyonu	Mitekondri	0.5848
METABOLİZMA		
CYP450 2C9 Substratı	Substrat Değil	0.8192
CYP450 2D6 Substrat	Substrat Değil	0.8871
CYP450 3A4 Substratı	Substrat Değil	0.6158
CYP450 1A2 İnhibitör	İnhibitör Değil	0.9180
CYP450 2C9 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9315
CYP450 2D6 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9458
CYP450 2C19 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9047
CYP450 3A4 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9390
CYP450 İnhibitör Düzensizliği	Düşük CYP İnhibitör Düzensizliği	0.7526

TOKSİSİTE		
İnsan Eter-a-Go-Go ile ilgili Gen Engellemesi (hERG)	Zayıf İnhibitör	0.9739
	İnhibitör Değil	0.6427
Ames Toksisitesi	Ames toksisite değil	0.5389
Kanserojenler	Kanserojen değil	0.9518
Balık toksisitesi (FHMT)	1.1965 mg/L (Yüksek FHMT)	0.8978
Tetrahymena Pyriformis toksisitesi (Su Yosunu) (TPT)	0.2813 µg/L (Yüksek TPT)	0.9394
Bal Arısı Zehirliliği (HBT)	Yüksek HBT	0.6270
Biyolojik Bozunma	Biyolojik bozunmaya Hazır Değil	0.7644
Akut Oral Toksikite	IV	0.4763
Kanserojenlik (3 sınıf)	Gerekli Değil	0.6848
Çizelge 4. 49. Quercetin 3-Gentiobioside için Admet/Sar Analizleri		

4. 3. 2. 1. 16. Peygamber Süpürgesi (*Artemisia Annu L*): 3,4-Dikafeoilkinik Asit

Doking işlemi için Vina programı kullanılarak Oryantal Sahte Hawksbeard bitkisinde bulunan 3,4-Dikafeoilkinik asit ligandı ile 7C6S Kodlu proteinin docking hesaplaması yapılmıştır. Mümkün olabilecek konformasyonlar AutoDock Vina programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4. 170.).

```

Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode |   affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |    -8.7   |    0.000   |    0.000
  2   |    -8.0   |    1.571   |    2.599
  3   |    -8.0   |    2.936   |    8.021
  4   |    -7.8   |    2.573   |    9.119
  5   |    -7.8   |    2.283   |    7.487
  6   |    -7.7   |    1.283   |    6.007
  7   |    -7.6   |    2.374   |    5.846
  8   |    -7.5   |    2.414   |    7.350
  9   |    -7.4   |    3.495   |    6.289
 10   |    -7.2   |    2.001   |    6.054
 11   |    -7.0   |    2.931   |    5.907
 12   |    -7.0   |    2.413   |    7.885
 13   |    -7.0   |    1.977   |    5.730
 14   |    -6.8   |    3.569   |    7.191
 15   |    -6.7   |    2.329   |    6.628
 16   |    -6.6   |    4.201   |    9.119
 17   |    -6.6   |    1.770   |    5.560
 18   |    -6.5   |    2.054   |    6.049
 19   |    -6.4   |    2.772   |    6.714
 20   |    -6.3   |    3.322   |    4.971

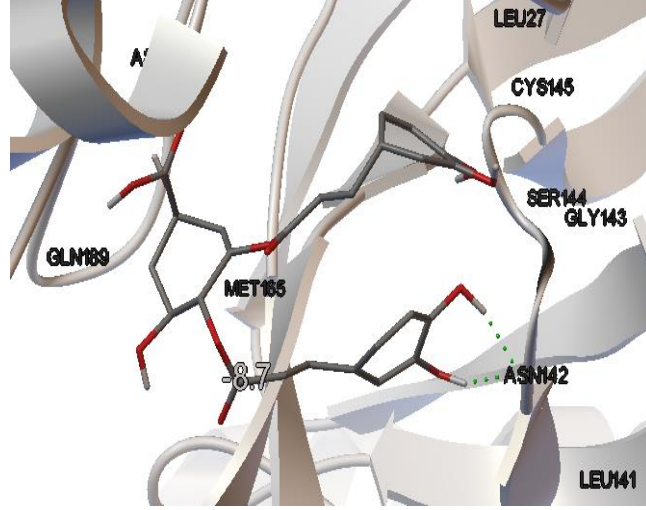
Writing output ... done.

```

Şekil 4. 170. 3,4-Dikafeoilkinik Asit Log

Dosyası

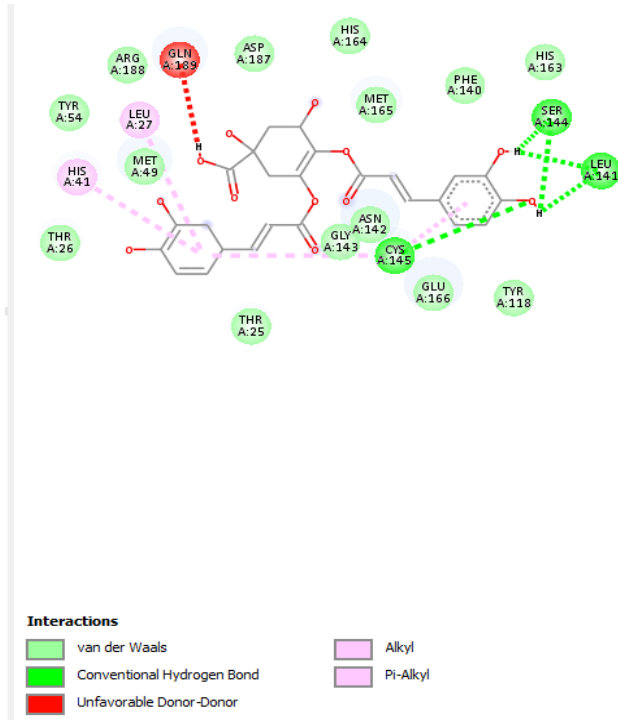
En anlamlı olan 1.konformasyon'un 7c6s kodlu protein'in aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 171.).



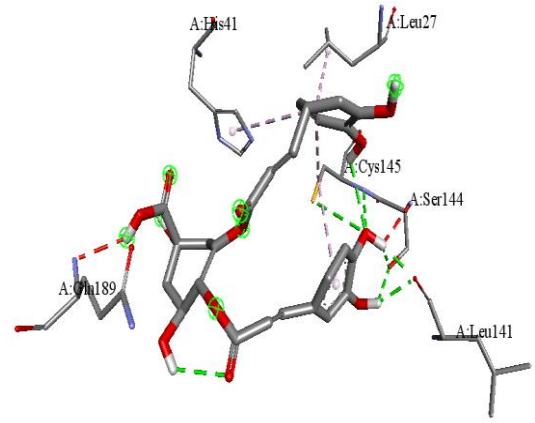
Şekil 4. 171. 3,4-Dikafeoilkinik Asit Doking Görüntüsü

Autodock Vina ve Discovery Studio Visulazer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; TYR54, HİS41, THR26, ARG188, LEU27, MET49, GLN189, THR5, ASP187, GLY143, HİS164, MET165, ASN142, CYS145, GLU166, PHE140, TYR118, HİS163, SER144, LEU141 'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; CYS145, SER144 ve LEU141 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, CYS145 ve HİS41 aminoasit'i ile Pi-Alkil etkileşimi, CYS145 ve LEU27 aminoasitleri ile Alkil etkileşimi, GLN189 aminoasit'i ile istenmeyen (olumsuz) Donor-Donor etkileşimi, TYR54, THR26, THR25, MET49, ASP187, GLY143, HİS164, MET165, ASN142, GLU166, PHE140, TYR118 ve HİS163 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.7 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 170.).

3,4-Dikafeoilkinik Asit'in 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 172. Ve Şekil 4. 173.).

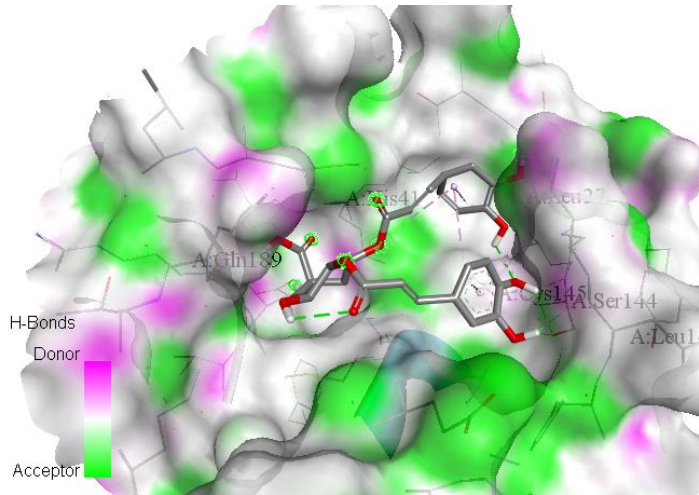


Şekil 4. 172. 3,4-Dikafeoilkinik Asit Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 173. 3,4-Dikafeoilkinik Asit Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. 3,4-Dikafeoilkinik Asit bileşiminin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 174.).



Şekil 4. 174. 3,4-Dikafeoilkinik Asit Bileşiminin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağ Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln Ki$ ($R=1.986 \text{ cal/molK}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak 3,4-Dikafeoilkinik Asit **Ki** değeri **0.4128 nM** olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4. 50. 3,4-Dikafeoilkinik Asit için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Biyolojik Aktivite Kuralı	
G Protein Bağlı Reseptör (GPCR)Ligand Aktivitesi	0.19
İyon kanalı Modülasyonu	0.01
Kinaz İnhibisyon Aktivitesi	-0.01
Nükleer Reseptör Ligand Aktivitesi	0.50
Proteaz İnhibitörü	0.16
Enzim İnhibitörü	0.40
Çizelge 4. 50. 3,4-Dikafeoilkinik Asit için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi	

3,4-Dikafeoilkinik Asit için; Molinspiration Programı Biyolojik Aktivite hesaplaması sonuçları yukarıda ki tabloda verilmektedir. Yukarıda bulunan tabloya göre 3,4-Dikafeoilkinik asit biyolojikçe aktif bir bileşiktir.

Çizelge 4. 51. 3,4-Dikafeoilkinik Asit için Lipinski Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Lipinski Kuralı	
LogP(oktanol/subölme katsayısı)	1.21
TPSA(topolojik veya moleküler polar yüzey alanı)	211.28
Natoms(atom sayısı)	37
Moleküler Ağırlık (MW)	516.46
Hidrojen bağı alıcılarının sayısı (nON)	12
Hidrojen bağı donörlerinin sayısı (nOHNH)	7
Dönebilen bağı sayısı (nrotb)	9
Moleküler Hacim	431.08
Çizelge 4. 51. 3,4-Dikafeoilkinik Asit için Lipinski Kuralı incelemesi	

3,4-Dikafeoilkinik Asit için; Lipinski Kuralı ihlali vardır ve yukarıda bulunan tabloda gösterildiği gibi 3 adettir. Bu nedenle 3,4-Dikafeoilkinik Asit'nin oral yol ile alınımı önerilmemektedir.

Çizelge 4. 52. 3,4-Dikafeoilkinik Asit için Admet/Sar Analizleri aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Model	Sonuç	Olasılık
EMİLİM		
Kan Beyin Bariyeri (BBB)	BBB (+) Pozitif	0.5663
İnsan Bağırsak Emilimi (HIA)	HIA (+) Pozitif	0.7433
Caco-2 Geçirgenliği (CaCo2)	-0.6124 cm/s Caco2 (-) Negatif	0.8005
P-glikoprotein Substratı	Substrat	0.6363
P-glikoprotein İnhibitörü I	İnhibitör Değil	0.8766
P-glikoprotein İnhibitörü II	İnhibitör Değil	0.9451
Renal Organik Katyon Taşıyıcı	İnhibitör Değil	0.9206
DAĞILIM		
Hücrealtı Lokalizasyonu	Mitekondri	0.6770
METABOLİZMA		
CYP450 2C9 Substratı	Substrat Değil	0.7901
CYP450 2D6 Substrat	Substrat Değil	0.8976
CYP450 3A4 Substratı	Substrat Değil	0.5493
CYP450 1A2 İnhibitör	İnhibitör Değil	0.9045
CYP450 2C9 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9071
CYP450 2D6 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9388
CYP450 2C19 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9069
CYP450 3A4 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.8744
CYP450 İnhibitör Düzensizliği	Düşük CYP İnhibitör Düzensizliği	0.9686
TOKSİSİTE		
İnsan Eter-a-Go-Go ile ilgili Gen Engellemesi (hERG)	Zayıf İnhibitör	0.9862
	İnhibitör Değil	0.8460
Ames Toksikitesi	Ames toksisite değil	0.9132
Kanserojenler	Kanserojen değil	0.9341
Balık Toksikitesi (FHMT)	0.5354 mg/L (Yüksek FHMT)	0.9959
Tetrahymena Pyriformis toksisitesi (Su Yosunu) (TPT)	1.3667 µg/L (Yüksek TPT)	0.9971
Bal Arısı Zehirliliği (HBT)	Yüksek HBT	0.6825
Biyolojik Bozunma	Biyolojik bozunmaya Hazır Değil	0.8204
Akut Oral Toksikite	III	0.7775
Kanserojenlik (3 sınıf)	Gerekli Değil	0.6128
Çizelge 4. 52. 3,4-Dikafeoilkinik Asit için Admet/Sar Analizleri		

4. 3. 2. 1. 17. Artelinik Asit

Doking işlemi için AutoDock Vina programı kullanılarak *Peygamber Süpürgesi* bitkisinde bulunan Artelinik Asit ligandı ile 7C6S Kodlu proteinin docking hesaplaması yapılmıştır. Tüm fitokimyasallar için anlamlı sonuçlar elde edilmesi amacıyla aynı konfigürasyon dosyası kullanılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 175.).


```

Performing search ... done.
Refining results ... done.

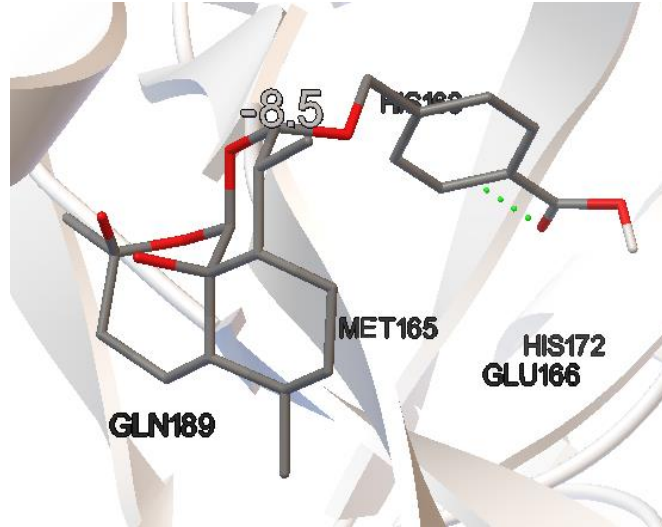
mode |   affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |    -8.5   |    0.000   |    0.000
  2   |    -7.8   |    2.082   |    7.207
  3   |    -7.6   |    1.488   |    1.993
  4   |    -7.6   |    4.742   |    8.499
  5   |    -7.6   |    2.932   |    6.995
  6   |    -7.5   |    2.612   |    7.541
  7   |    -7.3   |    3.019   |    6.395
  8   |    -7.1   |    3.152   |    6.641
  9   |    -6.9   |    2.986   |    4.465
 10   |    -6.9   |    2.662   |    6.775
 11   |    -6.9   |    3.387   |    6.540
 12   |    -6.7   |    2.981   |    7.178
 13   |    -6.6   |    3.345   |    5.859
 14   |    -6.6   |    2.929   |    7.123
 15   |    -6.5   |    3.886   |    7.851
 16   |    -6.4   |    3.372   |    7.704
 17   |    -6.4   |    4.378   |    7.891
 18   |    -6.4   |    4.690   |    8.457
 19   |    -6.1   |    3.557   |    6.061
 20   |    -6.1   |    3.572   |    7.023

Writing output ... done.

```

Şekil 4. 175. Artelinik Asit Log Dosyası

En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölge'sindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıda bulunan şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 176.).

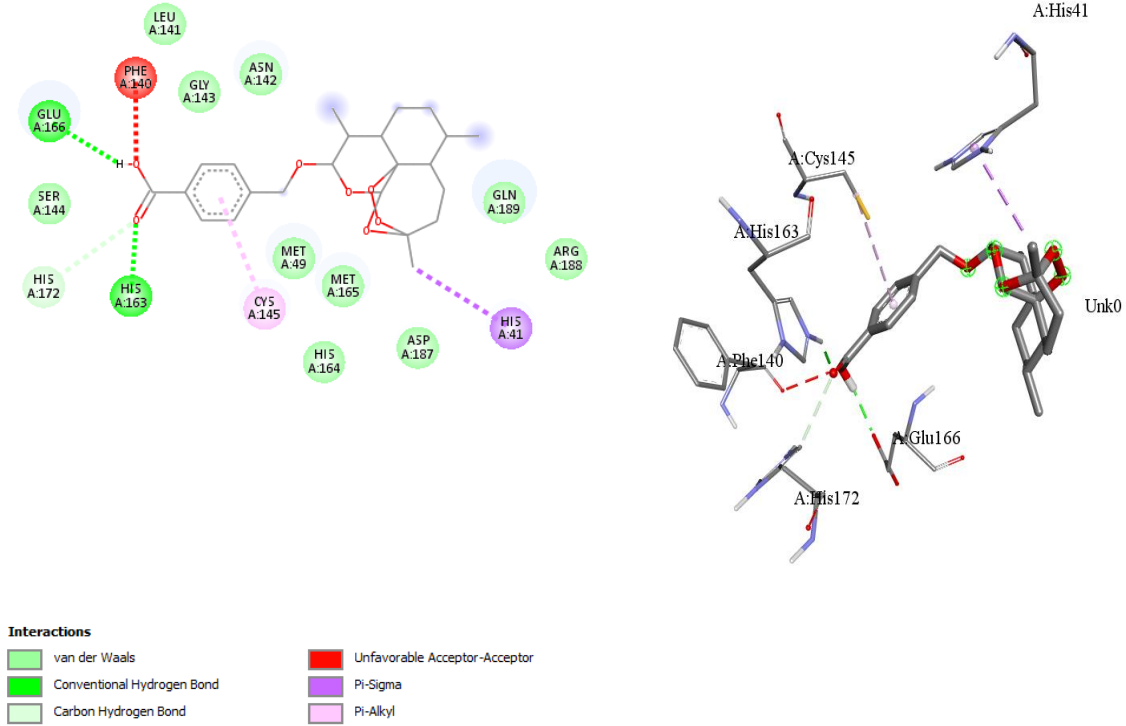


Şekil 4. 176. Artelinik Asit Doking Görüntüsü

AutoDock Vina ve Discovery Studio Visualizer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; HIS163, HIS172, SER144, GLU166, PHE140, LEU141, GLY143, ASN142, GLN189, ARG188, HIS41, ASP187, HIS164, MET165, MET49, CYS145'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; GLU166 ve HIS163 aminoasitleri ile

Konvansiyonel Hidrojen bağı, HİS172 aminoasiti ile Karbon Hidrojen Bağı, HİS41 aminoasiti ile Pi-Sigma etkileşimi, CYS145 aminoasit'i ile Pi-Alkil etkileşimi, PHE140 aminoasit'i ile istenmeyen (olumsuz) Akseptör-Akseptör etkileşimi, LEU141, GLY143, ASN142, SER144, HİS164, MET165, MET49, GLN189, ARG188, ASP187 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.5 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 175.).

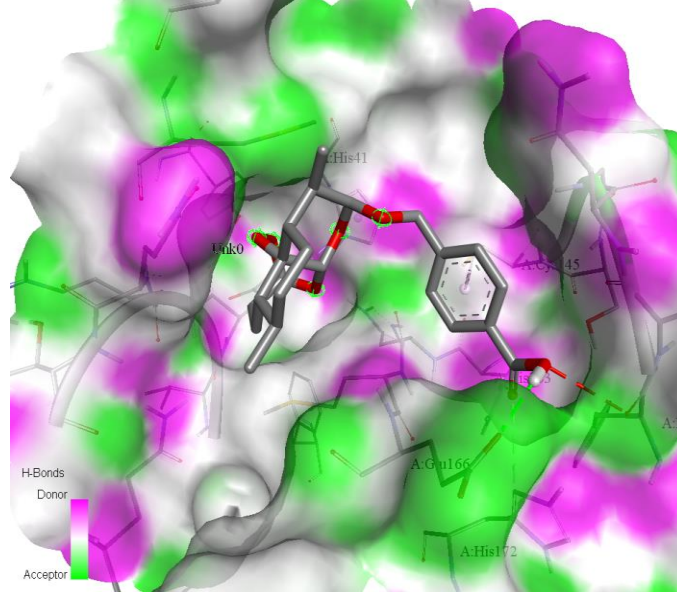
Artelinik Asit'in 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visulazer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 177. Ve Şekil 4. 178.).



Şekil 4. 177. Artelinik Asit Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi

Şekil 4. 178. Artelinik Asit Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Artelinik Asit bileşiğinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 179.).



Şekil 4. 179. Artelinik Asit Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/molK}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Artelinik Asit'in **K_i** değeri **0.5789 nM** olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4. 53. Artelinik Asit için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Biyolojik Aktivite Kuralı	
G Protein Bağlı Reseptör (GPCR)Ligand Aktivitesi	0.07
İyon kanalı Modülasyonu	-0.09
Kinaz İnhibisyon Aktivitesi	-0.32
Nükleer Reseptör Ligand Aktivitesi	0.21
Proteaz İnhibitörü	0.14
Enzim İnhibitörü	0.42
Çizelge 4. 53. Artelinik Asit için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi	

Artelinik Asit için; Molinspiration Programı Biyolojik Aktivite hesaplaması sonuçları yukarıda ki tabloda verilmektedir. Yukarıda bulunan tabloya göre Artelinik Asit biyolojikçe aktif bir bileşiktir.

Çizelge 4. 54. Artelinik Asit için Lipinski Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Lipinski Kuralı	
LogP (oktanol/subölme katsayısı)	4.90
TPSA (topolojik veya moleküler polar yüzey alanı)	83.47
N atoms (atom sayısı)	30
Moleküler Ağırlık (MW)	418.49
Hidrojen bağı alıcılarının sayısı (nON)	7
Hidrojen bağı donörlerinin sayısı (nOHNH)	1
Dönebilen bağı sayısı (nrotb)	4
Moleküler Hacim	380.27
Çizelge 4. 54. Artelinik Asit için Lipinski Kuralı incelemesi	

Artelinik Asit için; Lipinski Kuralı ihlali yoktur. Bu nedenle Artelinik Asit'in oral yol ile alınımı önerilir.

Çizelge 4. 55. Artelinik Asit için Admet/Sar Analizleri aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Model	Sonuç	Olasılık
EMİLİM		
Kan Beyin Bariyeri (BBB)	BBB (+) Pozitif	0.9352
İnsan Bağırsak Emilimi (HIA)	HIA (+) Pozitif	0.8808
Caco-2 Geçirgenliği (CaCo2)	0.9758 cm/s Caco2 (+) Pozitif	0.5202
P-glikoprotein Substratı	Substrat	0.7142
P-glikoprotein İnhibitörü I	İnhibitör	0.8160
P-glikoprotein İnhibitörü II	İnhibitör	0.5918
Renal Organik Katyon Taşıyıcı	İnhibitör Değil	0.7816
DAĞILIM		
Hücrealtı Lokalizasyonu	Mitekondri	0.6459
METABOLİZMA		
CYP450 2C9 Substratı	Substrat Değil	0.8232
CYP450 2D6 Substratı	Substrat Değil	0.7160
CYP450 3A4 Substratı	Substrat	0.6987
CYP450 1A2 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.5584
CYP450 2C9 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9044
CYP450 2D6 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9568
CYP450 2C19 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.8771
CYP450 3A4 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.8740
CYP450 İnhibitör Düzensizliği	Düşük CYP İnhibitör Düzensizliği	0.9551
TOKSİSİTE		
İnsan Eter-a-Go-Go ile ilgili Gen Engellemesi (hERG)	Zayıf İnhibitör	0.9647
	İnhibitör Değil	0.5818
Ames Toksisitesi	Ames toksisitesi değil	0.8077
Kanserojenler	Kanserojen değil	0.9184
Balık toksisitesi (FHMT)	0.5517 mg/L(Yüksek FHMT)	0.9414

Tetrahymena Pyriformis (Su Yosunu) Toksisitesi(TPT)	1.5680 µg/L(Yüksek TPT)	0.9993
Bal Arısı Zehirliliği(HBT)	Yüksek HBT	0.7478
Biyolojik Bozunma	Biyolojik bozunmaya Hazır Değil	0.9961
Akut Oral toksisite	III	0.4021
Kanserojenlik (3 sınıf)	Gerekli Değil	0.6823
Çizelge 4. 55. Artelinik Asit için Admet/Sar Analizleri		

4. 3. 2. 1. 18. Ada Çayı (Salvia Officinalis): Salvianolik Asit A

Docking işlemi için AutoDock Vina programı kullanılarak Ada Çayı bitkisinde bulunan Salvianolik Asit A ligandı ile 7C6S Kodlu proteinin docking hesaplaması yapılmıştır. Tüm fitokimyasallar için anlamlı sonuçlar elde edilmesi amacıyla aynı konfigürasyon dosyası kullanılmıştır. Mümkün olabilecek 20 konformasyon'un log dosyası aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Şekil 4. 180.).

```

Performing search ... done.
Refining results ... done.

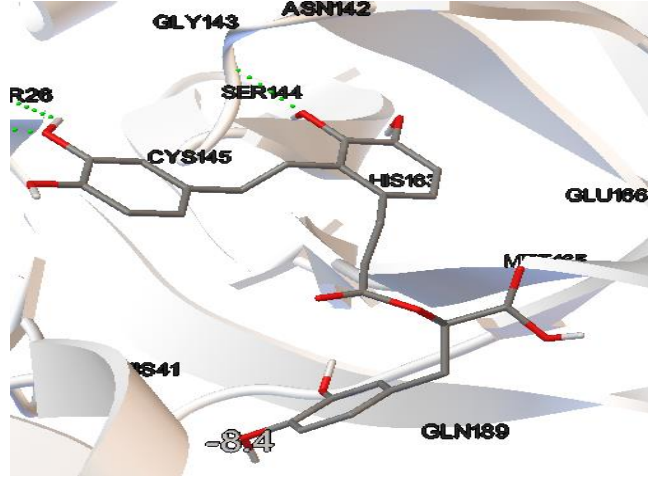
mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |   -8.4   |   0.000   |   0.000
  2   |   -8.4   |   3.960   |   5.725
  3   |   -8.3   |   1.508   |   3.409
  4   |   -8.3   |   1.637   |   5.350
  5   |   -8.1   |   2.323   |   7.809
  6   |   -8.1   |   3.061   |   8.191
  7   |   -8.1   |   2.147   |   7.256
  8   |   -8.0   |   3.211   |   5.888
  9   |   -7.9   |   3.301   |   9.202
 10   |   -7.9   |   3.280   |   8.326
 11   |   -7.9   |   2.081   |   6.509
 12   |   -7.9   |   2.058   |   7.524
 13   |   -7.9   |   2.433   |   7.475
 14   |   -7.8   |   3.783   |   6.800
 15   |   -7.7   |   2.458   |   8.913
 16   |   -7.6   |   2.545   |   7.974
 17   |   -7.6   |   2.124   |   6.985
 18   |   -7.6   |   2.915   |   9.217
 19   |   -7.5   |   2.324   |   6.040
 20   |   -7.4   |   1.690   |   5.402

Writing output ... done.

```

Şekil 4. 180. Salvianolik Asit A Log Dosyası

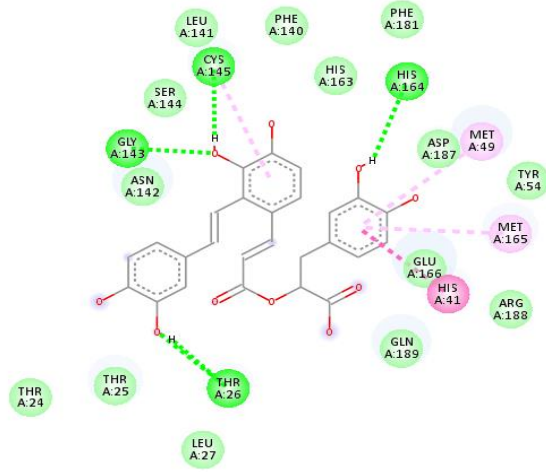
En anlamlı olan 1. konformasyon'un aktif bölge'sindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıda bulunan şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 181.).



Şekil 4. 181. Salvianolik Asit A Doking Görüntüsü

AutoDock Vina ve Discovery Studio Visualizer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; THR26, LEU27, THR25, THR24, ASN142, GLY143, SER144, CYS145, LEU141, PHE140, HİS163, HİS164, PHE181, ASP187, MET49, TYR54, MET165, ARG188, HİS41, GLU166, GLN189'dır. Bu konformasyon incelendiğinde; GLY143, CYS145, HİS164, THR26 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, MET165, CYS145 ve MET49 aminoasitleri ile Pi-Alkil etkileşimi, HİS41 aminoasiti ile yoğun Pi-Pi etkileşimi, THR25 aminoasit'i ile istenmeyen (olumsuz) Donor-Donor etkileşimi, LEU141, PHE140, ASN142, SER144, LEU27, THR25, THR24, HİS163, PHE181, ASP187, GLU166, GLN189, ARG188, TYR54, aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.4 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 180.).

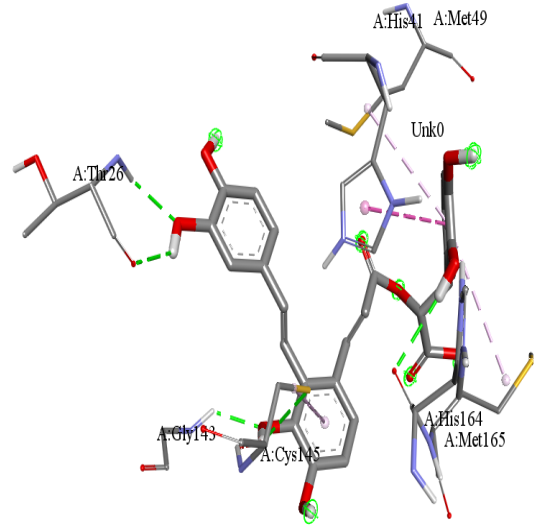
Salvianolik Asit A'nın 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visualizer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 182. Ve Şekil 4. 183.).



Interactions

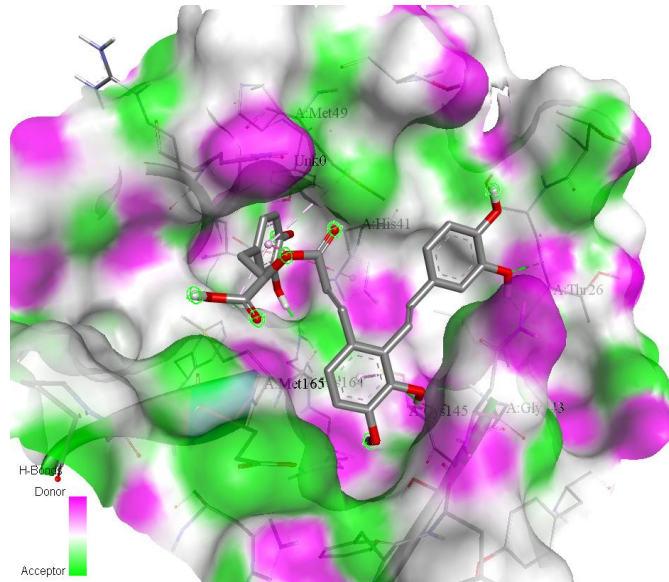
- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Unfavorable Donor-Donor
- Pi-Pi T-shaped
- Pi-Alkyl

Şekil 4. 182. Salvianolik Asit A Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 183. Salvianolik Asit A Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Salvianolik Asit A bileşiğinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 184.).



Şekil 4. 184. Salvianolik Asit A Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/molK}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Salvianolik Asit A **Ki** değeri **0.6854 nM** olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4. 56. Salvianolik Asit A için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Biyolojik Aktivite Kuralı	
G Protein Bağlı Reseptör (GPCR)Ligand Aktivitesi	0.14
İyon kanalı Modülasyonu	-0.08
Kinaz İnhibisyon Aktivitesi	-0.12
Nükleer Reseptör Ligand Aktivitesi	0.46
Proteaz İnhibitörü	0.08
Enzim İnhibitörü	0.21
Çizelge 4. 56. Salvianolik Asit A için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi	

Salvianolik Asit A için; Molinspiration Programı Biyolojik Aktivite hesaplaması sonuçları yukarıda ki tabloda verilmektedir. Yukarıda bulunan tabloya göre Salvianolik Asit A biyolojikçe aktif bir bileşiktir.

Çizelge 4. 57. Salvianolik Asit A için Lipinski Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Lipinski Kuralı	
LogP (oktanol/subölme katsayısı)	3.01
TPSA (topolojik veya moleküler polar yüzey alanı)	184.97
N atoms (atom sayısı)	36
Moleküler Ağırlık (MW)	494.45
Hidrojen bağı alıcılarının sayısı (nON)	10
Hidrojen bağı donörlerinin sayısı (nOHNH)	7
Dönebilen bağı sayısı (nrotb)	9
Moleküler Hacim	418.40
Çizelge 4. 57. Salvianolik Asit A için Lipinski Kuralı incelemesi	

Salvianolik Asit A için; Lipinski Kuralı ihlali vardır ve yukarıda bulunan tabloda gösterildiği gibi 1 adettir. Bir ilacın oral yol ile alınabilmesi için Lipinski Kuralı ihlali < 2 olması gerekliliği vardır. Bu nedenle **Salvianolik Asit A'nın oral yol ile alınımı önerilmektedir.**

Çizelge 4. 58. Salvianolik Asit A için Admet/Sar Analizleri aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Model	Sonuç	Olasılık
EMİLİM		
Kan Beyin Bariyeri (BBB)	BBB (+) Pozitif	0.6095
İnsan Bağırsak Emilimi (HIA)	HIA (+) Pozitif	0.7243
Caco-2 Geçirgenliği (CaCo2)	-0.5513 cm/s Caco2 (-) Negatif	0.8957
P-glikoprotein Substratı	Substrat	0.5223
P-glikoprotein İnhibitörü I	İnhibitör Değil	0.8278
P-glikoprotein İnhibitörü II	İnhibitör Değil	0.8750
Renal Organik Katyon Taşıyıcı	İnhibitör Değil	0.8941
DAĞILIM		
Hücrealtı Lokalizasyonu	Mitekondri	0.8306
METABOLİZMA		
CYP450 2C9 Substratı	Substrat Değil	0.7660
CYP450 2D6 Substratı	Substrat Değil	0.9035
CYP450 3A4 Substratı	Substrat Değil	0.6114
CYP450 1A2 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.6279
CYP450 2C9 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.8754
CYP450 2D6 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9231
CYP450 2C19 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9026
CYP450 3A4 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.8309
CYP450 İnhibitör Düzensizliği	Düşük CYP İnhibitör Düzensizliği	0.8300
TOKSİSİTE		
İnsan Eter-a-Go-Go ile ilgili Gen Engellemesi (hERG)	Zayıf İnhibitör	0.9597
	İnhibitör Değil	0.8234
Ames Toksisitesi	Ames toksisitesi değil	0.7412
Kanserojenler	Kanserojen değil	0.9414
Balık toksisitesi (FHMT)	-0.1231 mg/L(Yüksek FHMT)	0.9967
Tetrahymena Pyriformis (Su Yosunu) Toksisitesi(TPT)	0.8320 µg/L(Yüksek TPT)	0.9967
Bal Arısı Zehirliliği(HBT)	Yüksek HBT	0.6511
Biyolojik Bozunma	Biyolojik bozunmaya Hazır Değil	0.6207
Akut Oral toksisite	III	0.7720
Kanserojenlik (3 sınıf)	Gerekli Değil	0.6152
Çizelge 4. 58. Salvianolik Asit A için Admet/Sar Analizleri		

4. 3. 2. 1. 19. Çoban Değneği (Polygonum aviculare): Mirisitrin

Docking işlemi için Vina programı kullanılarak Çoban Değneği bitkisinde bulunan Mirisitrin ligandı ile 7C6S Kodlu proteinin docking hesaplaması yapılmıştır. Mümkün olabilecek konformasyonlar AutoDock Vina programı tarafından belirlendi ve log dosyası oluşturuldu (Şekil 4. 185.).


```

Performing search ... done.
Refining results ... done.

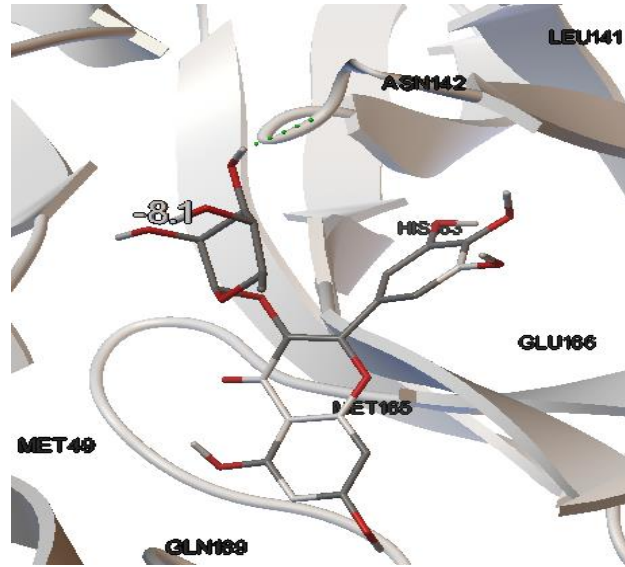
mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----|-----|-----|-----
1     | -8.1      | 0.000     | 0.000
2     | -8.0      | 2.385     | 5.940
3     | -7.9      | 3.687     | 7.350
4     | -7.8      | 1.599     | 6.287
5     | -7.7      | 3.159     | 7.230
6     | -7.5      | 1.874     | 5.507
7     | -7.4      | 0.967     | 2.335
8     | -7.4      | 2.704     | 5.958
9     | -7.1      | 2.039     | 6.996
10    | -7.1      | 4.083     | 8.077
11    | -7.0      | 3.734     | 7.393
12    | -7.0      | 2.092     | 7.112
13    | -6.9      | 2.820     | 5.594
14    | -6.9      | 1.422     | 2.360
15    | -6.8      | 2.668     | 5.192
16    | -6.7      | 3.150     | 6.537
17    | -6.7      | 2.743     | 5.712
18    | -6.6      | 3.836     | 8.129
19    | -6.5      | 2.647     | 4.725
20    | -6.2      | 2.534     | 5.956

Writing output ... done.

```

Şekil 4. 185. Mirisitrin Log Dosyası

En anlamlı olan 1.konformasyon'un 7c6s kodlu protein'in aktif bölgesindeki görüntüsü AutoDock Vina programı yardımı ile aşağıdaki şekilde görüntülenmektedir (Şekil 4. 186.).

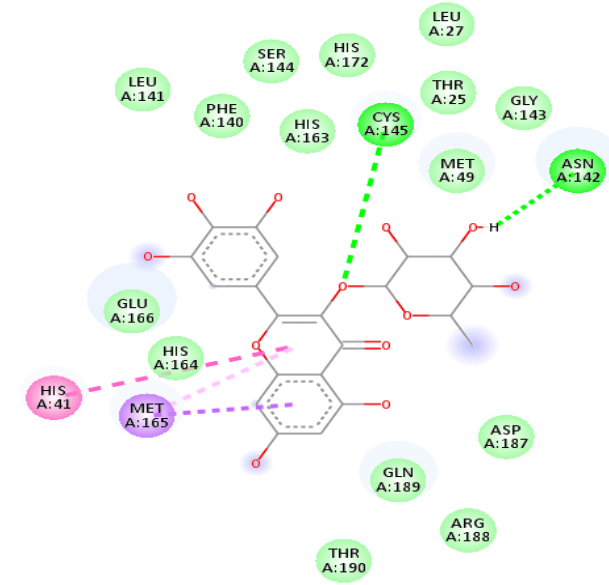


Şekil 4. 186. Mirisitrin Doking Görüntüsü

Autodock Vina ve Discovery Studio Visulazer programı sonuçlarına göre konformasyon'un yerleştiği aktif bölgede bulunan amino asitleri; CYS145, ASN142, HİS 41, MET165, LEU141, GLU166, HİS164, PHE140, SER144, HİS163, HİS172, LEU27, THR25, MET49, GLY143, ASP187, GLN189, ARG188, THR190'dir. Bu konformasyon incelendiğinde; CYS145 ve ASN142 aminoasitleri ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, MET165 aminoasit'i ile Pi-Alkil

etkileşimi, MET165 aminoasit'i ile Pi-Sigma etkileşimi, HİS41 aminoasit'i ile yoğun Pi-Pi etkileşimi, LEU141, GLU166, HİS164, PHE140, SER144, HİS163, HİS172, LEU27, THR25, MET49, GLY143, ASP187, GLN189, ARG188 ve THR190 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimi yapmaktadır. Bağlanma afinitesi ise **-8.1 kcal/mol**'dür (Şekil 4. 185.).

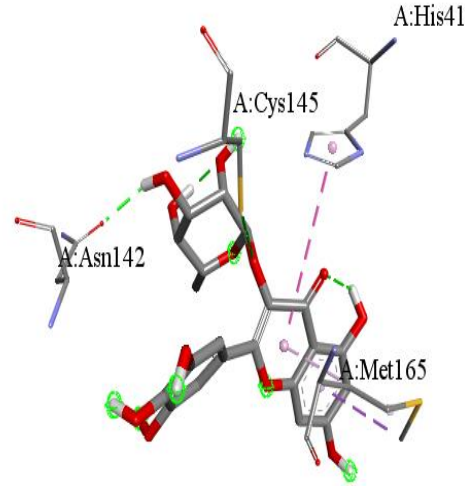
Mirisitrin'nin 2D ve 3D yapıları Discovery Studio Visualizer programı ile aşağıdaki şekillerde görüntülenmektedir (Şekil 4. 187. Ve Şekil 4. 188.).



Interactions

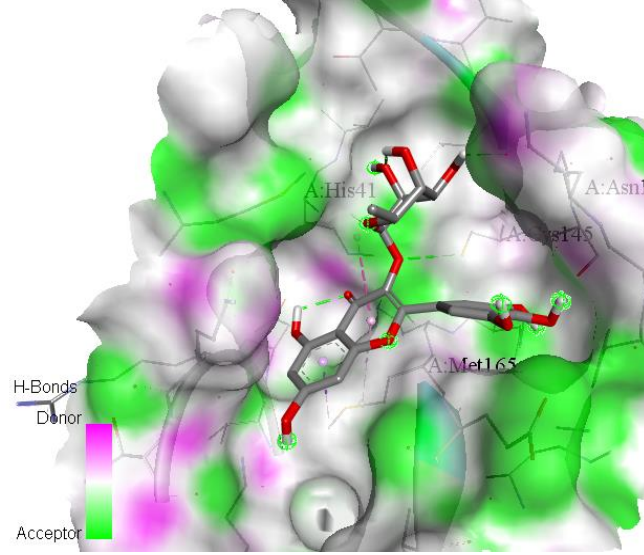
■ van der Waals	■ Pi-Pi T-shaped
■ Conventional Hydrogen Bond	■ Pi-Alkyl
■ Pi-Sigma	

Şekil 4. 187. Mirisitrin Reseptör-Ligand Etkileşimi 2D Gösterimi



Şekil 4. 188. Mirisitrin Reseptör-Ligand Etkileşimi 3D Gösterimi

Konformasyon, aktif bölge cebine aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi tam olarak yerleşmektedir. Mirisitrin bileşiğinin 7c6s kodlu enziminin aktif bölgesi ile yaptığı H-bağ alıcı ve verici etkileşim bölgeleri ise aşağıdaki gibidir (Şekil 4. 189.).



Şekil 4. 189. Mirisitrin Bileşiğinin 7c6s Kodlu Enziminin Aktif Bölgesi ile Yaptığı H-Bağı Alıcı ve Verici Etkileşimi Bölgeleri Gösterimi

Yukarıda belirtilen $\Delta GB = R T \ln K_i$ ($R=1.986 \text{ cal/molK}$; $T=298 \text{ K}$) formülünden yararlanarak Mirisitrin **Ki** değeri **1.137 nM** olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4. 59. Mirisitrin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Biyolojik Aktivite Kuralı	
G Protein Bağlı Reseptör (GPCR)Ligand Aktivitesi	-0.02
İyon kanalı Modülasyonu	-0.08
Kinaz İnhibisyon Aktivitesi	0.08
Nükleer Reseptör Ligand Aktivitesi	0.14
Proteaz İnhibitörü	-0.06
Enzim İnhibitörü	0.38
Çizelge 4. 59. Mirisitrin için Biyolojik Aktivite Kuralı incelemesi	

Mirisitrin için; Molinspiration Programı Biyolojik Aktivite hesaplaması sonuçları yukarıda ki tabloda verilmektedir. Yukarıda bulunan tabloya göre Mirisitrin biyolojikçe aktif bir bileşiktir.

Çizelge 4. 60. Mirisitrin için Lipinski Kuralı incelemesi aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Lipinski Kuralı	
LogP (oktanol/subölme katsayısı)	0.35
TPSA (topolojik veya moleküler polar yüzey alanı)	210.50
Natoms(atom sayısı)	33
Moleküler Ağırlık (MW)	464.38
Hidrojen bağı alıcılarının sayısı (nON)	12
Hidrojen bağı donörlerinin sayısı (nOHNH)	8
Dönebilen bağ sayısı (nrotb)	3
Moleküler Hacim	371.96
Çizelge 4. 60. Mirisitrin için Lipinski Kuralı incelemesi	

Mirisitrin için; Lipinski Kuralı ihlali vardır ve yukarıda bulunan tabloda gösterildiği gibi 2 adettir. Bu nedenle Mirisitrin'nin oral yol ile alınımı önerilmemektedir.

Çizelge 4. 61. Mirisitrin için Admet/Sar Analizleri aşağıda bulunan çizelgede verilmektedir.

Model	Sonuç	Olasılık
EMİLİM		
Kan Beyin Bariyeri (BBB)	BBB (-) Negatif	0.7568
İnsan Bağırsak Emilimi (HIA)	HIA (+) Pozitif	0.9051
Caco-2 Geçirgenliği (CaCo2)	-0.3114 cm/s Caco2 (-) Negatif	0.7493
P-glikoprotein Substratı	Substrat	0.6415
P-glikoprotein İnhibitörü I	İnhibitör Değil	0.8740
P-glikoprotein İnhibitörü II	İnhibitör Değil	0.7784
Renal Organik Katyon Taşıyıcı	İnhibitör Değil	0.9396
DAĞILIM		
Hücrealtı Lokalizasyonu	Mitekondri	0.7163
METABOLİZMA		
CYP450 2C9 Substratı	Substrat Değil	0.7557
CYP450 2D6 Substrat	Substrat Değil	0.9171
CYP450 3A4 Substratı	Substrat Değil	0.6312
CYP450 1A2 İnhibitör	İnhibitör Değil	0.5306
CYP450 2C9 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.8538
CYP450 2D6 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.9547
CYP450 2C19 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.8339
CYP450 3A4 İnhibitörü	İnhibitör Değil	0.7109
CYP450 İnhibitör Düzensizliği	Düşük CYP İnhibitör Düzensizliği	0.5648
TOKSİSİTE		
İnsan Eter-a-Go-Go ile ilgili Gen Engelleme (hERG)	Zayıf İnhibitör	0.9846
	İnhibitör Değil	0.8181
Ames Toksikitesi	Ames toksisite değil	0.9319
Kanserojenler	Kanserojen değil	0.9461
Balık Toksikitesi (FHMT)	0.6766 mg/L (Yüksek FHMT)	0.9657
Tetrahymena Pyriformis toksisitesi (Su Yosunu) (TPT)	0.8401 µg/L (Yüksek TPT)	0.9945
Bal Arısı Zehirliliği (HBT)	Yüksek HBT	0.6560
Biyolojik Bozunma	Biyolojik bozunmaya Hazır Değil	0.9073
Akut Oral Toksikite	III	0.5184
Kanserojenlik (3 sınıf)	Gerekli Değil	0.6170
Çizelge 4. 61. Mirisitrin için Admet/Sar Analizleri		

Çizelge 4. 62. Fitokimyasalların seri halinde 7C6S sonuçları

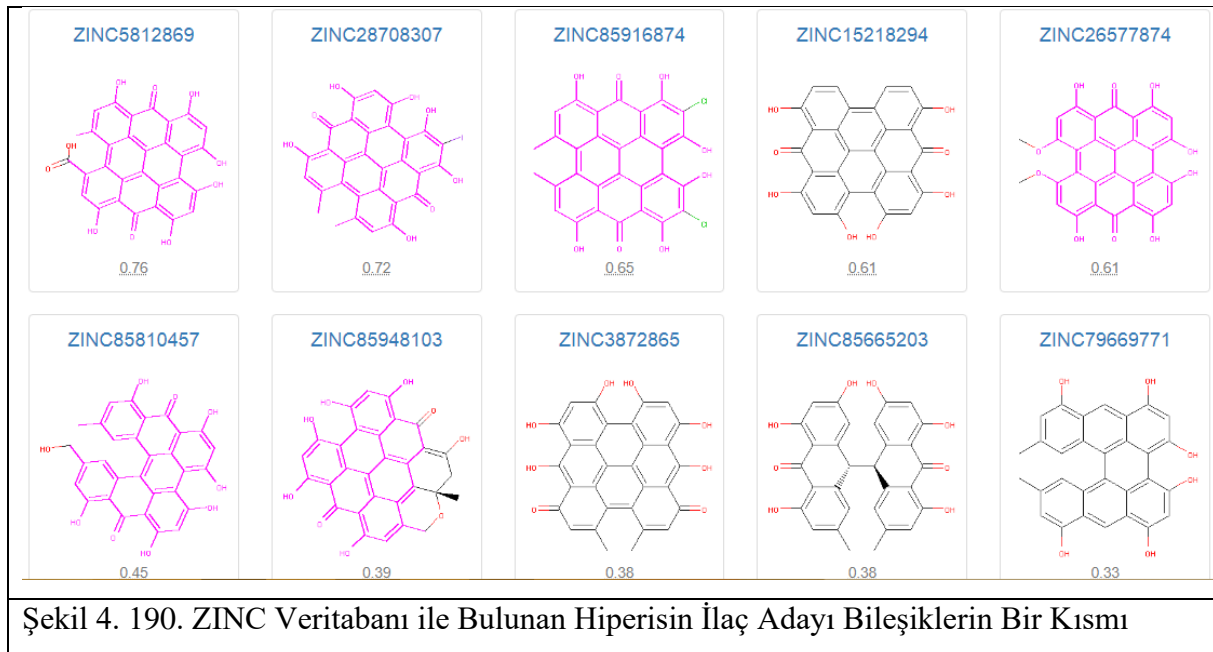
Teorik sıra	Bitkideki ligand yapısı	Bağlanma enerjisi kcal/mol	Hidrojen bağ sayısı	Kİ (hesaplanan) nM
1	Hiperisin	-9.4	3 adet GLU166 (2 adet), ARG188	0.1265
2	Teaflavin	-9.3	4 adet CYS145, SER144, THR24, ARG188	0.1497
3	Psödohiperisin	-9.2	6 adet CYS145, THR190 (2 adet) , GLU166 (2 adet), ARG188	0.1773
4	Amentoflavon	-9.2	2 adet TYR54, ASP187	0.1773
5	Agathisflavon	-9.1	1 adet HİS163	0.21
6	Rutin	-8.9	4 adet TYR54, THR190, HİS163, LEU141	0.2944
7	Epigallokatekin Galat	-8.9	7 adet TYR54, GLN192, THR190(2 adet), CYS145, HİS163, GLY143	0.2944
8	Gallocatechin Gallat	-8.9	6 adet TYR54, ASP187, MET49, ASN142, ARG188, LEU141	0.2944
9	(-) - Epikateşin Gallat	-8.8	7 adet TYR54, GLN192, HİS163, ARG188, ASN142, CYS145,SER144	0.3486
10	3,4-Dikafeoilkinik Asit	-8.7	6 adet CYS145(2 adet), SER144(2 adet), LEU141(2 adet)	0.4128
12	Quercetin 3-Gentiobioside	-8.6	4 adet SER144, LEU141(2 adet) ve HİS163	0.4889
13	Hesperidin	-8.5	3 adet VAL186, GLU166, CYS145	0.5789
14	Artelinik Asit	-8.5	2 adet GLU166, HİS163	0.5789
15	Salvianolik Asit A	-8.4	5 adet GLY143, CYS145, HİS164, THR26(2 adet)	0.6854
16	Rhoifolin	-8.4	6 adet THR190, SER144, CYS145, GLN189, ARG188, MET49	0.6854

17	3,8'- Biapigenin	-8.4	2 adet SER46, HİS163	0.6854
18	Diosmin	-8.3	3 adet CYS145, HİS164, HİS41	0.8116
19	Mirisitrin	-8.1	2 adet CYS145, ASN142	1.137
20	Miquelianin	-8.1	5 adet ARG188, CYS145, LEU141, THR190, GLN192	1.137

4. 4. Sanal Ligand Tarama Sonuçları

ZINC15 veri tabanı kullanılarak potansiyel ligand olabilecek bileşiklerin, 3CL^{pro} olan 7C6S kodlu makromoleküle kenetleme işlemi otomatik komut sistemi ve Cygwin Programı yardımı ile AutoDock Vina Programı tarafından gerçekleştirildi.

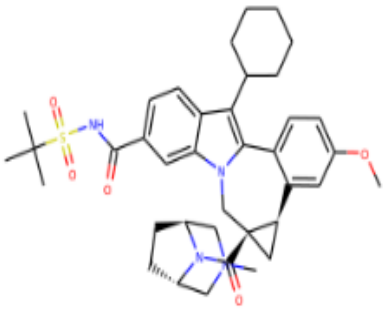
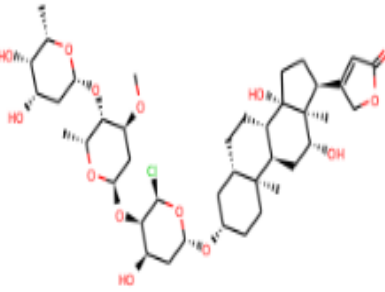
Bu arama sonucundaki arama sonuçlarının bir bölümü (Şekil 4. 1.'de) görülmektedir.

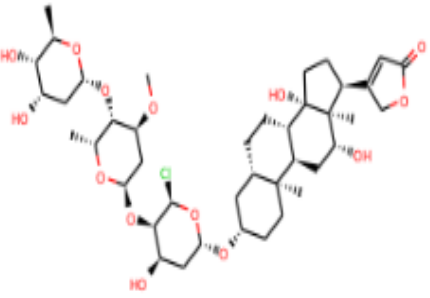
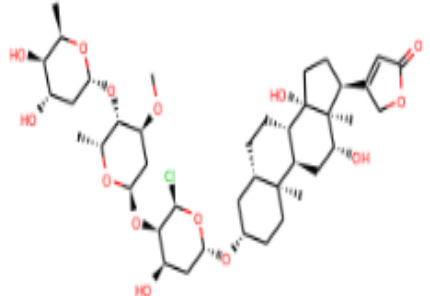
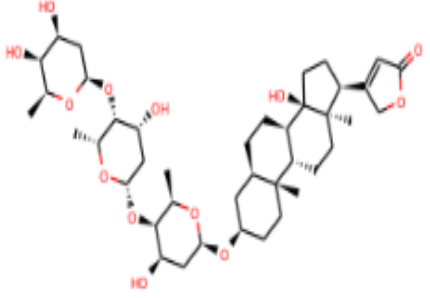


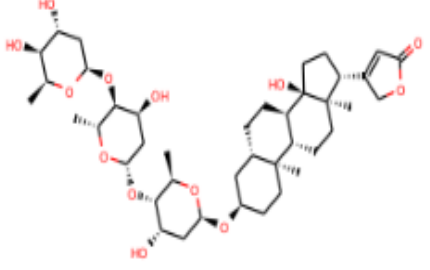
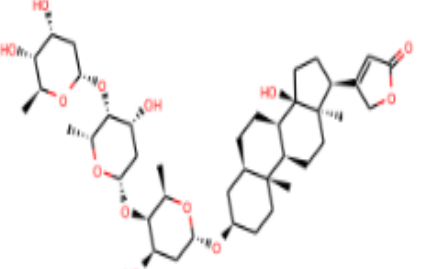
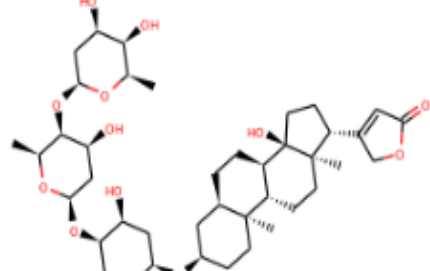
Yapılan çalışmalar sonucu en iyi Sars Cov 2 - 3CL^{pro} (main proteaz) inhibitör adayları olan Lumakaftor ve Aprepitant İlaç'ının sanal ligand taramasında en iyi sonucu verenin yine bu iki bileşik olduğu saptanmıştır. Yapılan ek araştırmalarda ise Beklabuvir ve Digoksin ilaç etken maddesinin sanal ligand taramasında 15 adet bileşiğin yüksek bağlanma afinitesi gösterdiği

belirlenmiştir. Yüksek bağlanma afinitesi göstererek ilaç adayı olma potansiyeli olan 15 bileşik aşağıda bulunan tabloda verilmektedir (Çizelge 4. 1.).

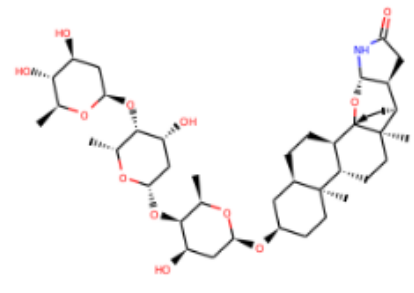
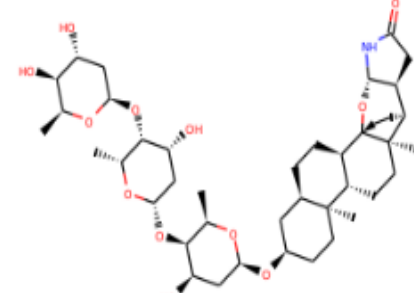
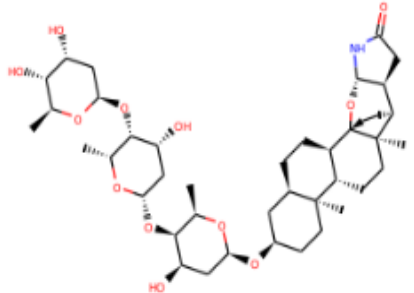
Çizelge 4. 1. Beklabuvir ve Digoksin İlacı Sanal Ligand Taraması Sonucu En İyi Olan 15 Bileşik

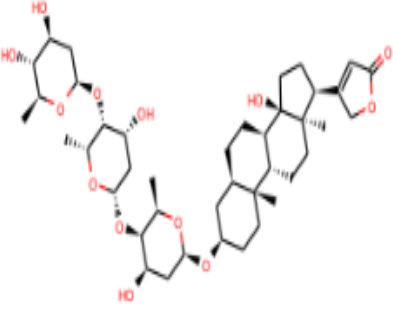
No	ZINC kodu ve Kimyasal yapı	Bağlanma afinitesi Kcal/mol	Etken Maddesi log dosyası																																																																																				
1	653703151 	-11.0	<table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-11.0</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-10.4</td><td>1.630</td><td>2.356</td></tr> <tr><td>3</td><td>-10.1</td><td>2.196</td><td>2.675</td></tr> <tr><td>4</td><td>-9.6</td><td>3.471</td><td>7.058</td></tr> <tr><td>5</td><td>-9.4</td><td>4.782</td><td>9.216</td></tr> <tr><td>6</td><td>-9.1</td><td>4.036</td><td>8.097</td></tr> <tr><td>7</td><td>-9.0</td><td>4.014</td><td>6.761</td></tr> <tr><td>8</td><td>-8.9</td><td>4.274</td><td>10.420</td></tr> <tr><td>9</td><td>-8.9</td><td>4.691</td><td>11.202</td></tr> <tr><td>10</td><td>-8.8</td><td>4.025</td><td>7.222</td></tr> <tr><td>11</td><td>-8.4</td><td>3.939</td><td>6.591</td></tr> </tbody> </table>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.		1	-11.0	0.000	0.000	2	-10.4	1.630	2.356	3	-10.1	2.196	2.675	4	-9.6	3.471	7.058	5	-9.4	4.782	9.216	6	-9.1	4.036	8.097	7	-9.0	4.014	6.761	8	-8.9	4.274	10.420	9	-8.9	4.691	11.202	10	-8.8	4.025	7.222	11	-8.4	3.939	6.591																																				
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.																																																																																					
1	-11.0	0.000	0.000																																																																																				
2	-10.4	1.630	2.356																																																																																				
3	-10.1	2.196	2.675																																																																																				
4	-9.6	3.471	7.058																																																																																				
5	-9.4	4.782	9.216																																																																																				
6	-9.1	4.036	8.097																																																																																				
7	-9.0	4.014	6.761																																																																																				
8	-8.9	4.274	10.420																																																																																				
9	-8.9	4.691	11.202																																																																																				
10	-8.8	4.025	7.222																																																																																				
11	-8.4	3.939	6.591																																																																																				
2	1082872771 	-10.8	<table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-10.8</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-10.7</td><td>1.455</td><td>1.816</td></tr> <tr><td>3</td><td>-10.7</td><td>1.709</td><td>2.735</td></tr> <tr><td>4</td><td>-10.4</td><td>3.892</td><td>11.427</td></tr> <tr><td>5</td><td>-10.4</td><td>1.564</td><td>3.822</td></tr> <tr><td>6</td><td>-10.3</td><td>3.543</td><td>6.738</td></tr> <tr><td>7</td><td>-10.2</td><td>4.238</td><td>6.946</td></tr> <tr><td>8</td><td>-10.1</td><td>2.084</td><td>4.576</td></tr> <tr><td>9</td><td>-9.9</td><td>1.602</td><td>3.938</td></tr> <tr><td>10</td><td>-9.4</td><td>1.982</td><td>2.870</td></tr> <tr><td>11</td><td>-9.3</td><td>2.210</td><td>4.470</td></tr> <tr><td>12</td><td>-9.3</td><td>2.422</td><td>12.227</td></tr> <tr><td>13</td><td>-8.9</td><td>2.601</td><td>3.453</td></tr> <tr><td>14</td><td>-8.7</td><td>2.850</td><td>12.212</td></tr> <tr><td>15</td><td>-8.6</td><td>2.308</td><td>12.113</td></tr> <tr><td>16</td><td>-8.5</td><td>2.694</td><td>12.208</td></tr> <tr><td>17</td><td>-8.5</td><td>2.008</td><td>12.771</td></tr> <tr><td>18</td><td>-8.4</td><td>3.621</td><td>6.055</td></tr> <tr><td>19</td><td>-8.4</td><td>2.544</td><td>12.219</td></tr> <tr><td>20</td><td>-8.3</td><td>3.626</td><td>6.221</td></tr> </tbody> </table>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.		1	-10.8	0.000	0.000	2	-10.7	1.455	1.816	3	-10.7	1.709	2.735	4	-10.4	3.892	11.427	5	-10.4	1.564	3.822	6	-10.3	3.543	6.738	7	-10.2	4.238	6.946	8	-10.1	2.084	4.576	9	-9.9	1.602	3.938	10	-9.4	1.982	2.870	11	-9.3	2.210	4.470	12	-9.3	2.422	12.227	13	-8.9	2.601	3.453	14	-8.7	2.850	12.212	15	-8.6	2.308	12.113	16	-8.5	2.694	12.208	17	-8.5	2.008	12.771	18	-8.4	3.621	6.055	19	-8.4	2.544	12.219	20	-8.3	3.626	6.221
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.																																																																																					
1	-10.8	0.000	0.000																																																																																				
2	-10.7	1.455	1.816																																																																																				
3	-10.7	1.709	2.735																																																																																				
4	-10.4	3.892	11.427																																																																																				
5	-10.4	1.564	3.822																																																																																				
6	-10.3	3.543	6.738																																																																																				
7	-10.2	4.238	6.946																																																																																				
8	-10.1	2.084	4.576																																																																																				
9	-9.9	1.602	3.938																																																																																				
10	-9.4	1.982	2.870																																																																																				
11	-9.3	2.210	4.470																																																																																				
12	-9.3	2.422	12.227																																																																																				
13	-8.9	2.601	3.453																																																																																				
14	-8.7	2.850	12.212																																																																																				
15	-8.6	2.308	12.113																																																																																				
16	-8.5	2.694	12.208																																																																																				
17	-8.5	2.008	12.771																																																																																				
18	-8.4	3.621	6.055																																																																																				
19	-8.4	2.544	12.219																																																																																				
20	-8.3	3.626	6.221																																																																																				

3	<p>1082872772</p> 	-10.8	<table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-10.8</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-10.8</td><td>1.496</td><td>1.864</td></tr> <tr><td>3</td><td>-10.8</td><td>1.613</td><td>2.610</td></tr> <tr><td>4</td><td>-10.5</td><td>1.573</td><td>3.840</td></tr> <tr><td>5</td><td>-10.3</td><td>3.765</td><td>11.357</td></tr> <tr><td>6</td><td>-10.3</td><td>3.547</td><td>6.427</td></tr> <tr><td>7</td><td>-10.1</td><td>2.087</td><td>4.598</td></tr> <tr><td>8</td><td>-9.9</td><td>1.622</td><td>3.948</td></tr> <tr><td>9</td><td>-9.4</td><td>2.306</td><td>3.299</td></tr> <tr><td>10</td><td>-9.3</td><td>2.484</td><td>12.085</td></tr> <tr><td>11</td><td>-9.3</td><td>2.276</td><td>4.565</td></tr> <tr><td>12</td><td>-9.1</td><td>1.680</td><td>2.573</td></tr> <tr><td>13</td><td>-8.6</td><td>2.252</td><td>12.107</td></tr> <tr><td>14</td><td>-8.6</td><td>2.010</td><td>12.719</td></tr> <tr><td>15</td><td>-8.5</td><td>3.080</td><td>12.211</td></tr> <tr><td>16</td><td>-8.5</td><td>2.687</td><td>12.179</td></tr> <tr><td>17</td><td>-8.4</td><td>2.090</td><td>2.876</td></tr> <tr><td>18</td><td>-8.3</td><td>3.655</td><td>6.129</td></tr> <tr><td>19</td><td>-8.3</td><td>2.646</td><td>12.107</td></tr> <tr><td>20</td><td>-8.3</td><td>3.538</td><td>6.239</td></tr> </tbody> </table>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode				rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-10.8	0.000	0.000	2	-10.8	1.496	1.864	3	-10.8	1.613	2.610	4	-10.5	1.573	3.840	5	-10.3	3.765	11.357	6	-10.3	3.547	6.427	7	-10.1	2.087	4.598	8	-9.9	1.622	3.948	9	-9.4	2.306	3.299	10	-9.3	2.484	12.085	11	-9.3	2.276	4.565	12	-9.1	1.680	2.573	13	-8.6	2.252	12.107	14	-8.6	2.010	12.719	15	-8.5	3.080	12.211	16	-8.5	2.687	12.179	17	-8.4	2.090	2.876	18	-8.3	3.655	6.129	19	-8.3	2.646	12.107	20	-8.3	3.538	6.239
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode																																																																																									
		rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																																								
1	-10.8	0.000	0.000																																																																																								
2	-10.8	1.496	1.864																																																																																								
3	-10.8	1.613	2.610																																																																																								
4	-10.5	1.573	3.840																																																																																								
5	-10.3	3.765	11.357																																																																																								
6	-10.3	3.547	6.427																																																																																								
7	-10.1	2.087	4.598																																																																																								
8	-9.9	1.622	3.948																																																																																								
9	-9.4	2.306	3.299																																																																																								
10	-9.3	2.484	12.085																																																																																								
11	-9.3	2.276	4.565																																																																																								
12	-9.1	1.680	2.573																																																																																								
13	-8.6	2.252	12.107																																																																																								
14	-8.6	2.010	12.719																																																																																								
15	-8.5	3.080	12.211																																																																																								
16	-8.5	2.687	12.179																																																																																								
17	-8.4	2.090	2.876																																																																																								
18	-8.3	3.655	6.129																																																																																								
19	-8.3	2.646	12.107																																																																																								
20	-8.3	3.538	6.239																																																																																								
4	<p>1082872773</p> 	-10.8	<table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-10.8</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-10.7</td><td>1.450</td><td>1.790</td></tr> <tr><td>3</td><td>-10.7</td><td>1.589</td><td>2.586</td></tr> <tr><td>4</td><td>-10.5</td><td>1.557</td><td>3.848</td></tr> <tr><td>5</td><td>-10.4</td><td>3.534</td><td>6.726</td></tr> <tr><td>6</td><td>-10.1</td><td>2.072</td><td>4.609</td></tr> <tr><td>7</td><td>-10.0</td><td>1.594</td><td>3.934</td></tr> <tr><td>8</td><td>-9.4</td><td>2.341</td><td>3.421</td></tr> <tr><td>9</td><td>-9.4</td><td>2.268</td><td>4.541</td></tr> <tr><td>10</td><td>-9.3</td><td>2.408</td><td>12.240</td></tr> <tr><td>11</td><td>-8.7</td><td>1.897</td><td>2.930</td></tr> <tr><td>12</td><td>-8.6</td><td>3.362</td><td>6.284</td></tr> <tr><td>13</td><td>-8.5</td><td>1.999</td><td>12.858</td></tr> <tr><td>14</td><td>-8.5</td><td>3.328</td><td>5.142</td></tr> <tr><td>15</td><td>-8.4</td><td>2.720</td><td>5.826</td></tr> <tr><td>16</td><td>-8.3</td><td>3.577</td><td>6.204</td></tr> <tr><td>17</td><td>-8.3</td><td>4.112</td><td>13.111</td></tr> <tr><td>18</td><td>-8.3</td><td>2.702</td><td>12.246</td></tr> <tr><td>19</td><td>-8.2</td><td>2.345</td><td>12.680</td></tr> <tr><td>20</td><td>-8.1</td><td>3.516</td><td>5.936</td></tr> </tbody> </table>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode				rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-10.8	0.000	0.000	2	-10.7	1.450	1.790	3	-10.7	1.589	2.586	4	-10.5	1.557	3.848	5	-10.4	3.534	6.726	6	-10.1	2.072	4.609	7	-10.0	1.594	3.934	8	-9.4	2.341	3.421	9	-9.4	2.268	4.541	10	-9.3	2.408	12.240	11	-8.7	1.897	2.930	12	-8.6	3.362	6.284	13	-8.5	1.999	12.858	14	-8.5	3.328	5.142	15	-8.4	2.720	5.826	16	-8.3	3.577	6.204	17	-8.3	4.112	13.111	18	-8.3	2.702	12.246	19	-8.2	2.345	12.680	20	-8.1	3.516	5.936
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode																																																																																									
		rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																																								
1	-10.8	0.000	0.000																																																																																								
2	-10.7	1.450	1.790																																																																																								
3	-10.7	1.589	2.586																																																																																								
4	-10.5	1.557	3.848																																																																																								
5	-10.4	3.534	6.726																																																																																								
6	-10.1	2.072	4.609																																																																																								
7	-10.0	1.594	3.934																																																																																								
8	-9.4	2.341	3.421																																																																																								
9	-9.4	2.268	4.541																																																																																								
10	-9.3	2.408	12.240																																																																																								
11	-8.7	1.897	2.930																																																																																								
12	-8.6	3.362	6.284																																																																																								
13	-8.5	1.999	12.858																																																																																								
14	-8.5	3.328	5.142																																																																																								
15	-8.4	2.720	5.826																																																																																								
16	-8.3	3.577	6.204																																																																																								
17	-8.3	4.112	13.111																																																																																								
18	-8.3	2.702	12.246																																																																																								
19	-8.2	2.345	12.680																																																																																								
20	-8.1	3.516	5.936																																																																																								
5	<p>253530269</p> 	-10.5	<table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-10.5</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-10.3</td><td>3.694</td><td>7.658</td></tr> <tr><td>3</td><td>-10.1</td><td>3.173</td><td>9.625</td></tr> <tr><td>4</td><td>-9.7</td><td>2.675</td><td>10.354</td></tr> <tr><td>5</td><td>-9.4</td><td>4.039</td><td>12.126</td></tr> <tr><td>6</td><td>-9.1</td><td>3.906</td><td>9.225</td></tr> <tr><td>7</td><td>-9.0</td><td>3.125</td><td>10.038</td></tr> <tr><td>8</td><td>-8.9</td><td>4.372</td><td>9.695</td></tr> <tr><td>9</td><td>-8.8</td><td>2.876</td><td>4.787</td></tr> <tr><td>10</td><td>-8.8</td><td>2.465</td><td>10.712</td></tr> <tr><td>11</td><td>-8.8</td><td>5.303</td><td>8.025</td></tr> <tr><td>12</td><td>-8.7</td><td>4.706</td><td>9.349</td></tr> <tr><td>13</td><td>-8.7</td><td>3.362</td><td>4.897</td></tr> <tr><td>14</td><td>-8.6</td><td>2.914</td><td>10.065</td></tr> <tr><td>15</td><td>-8.5</td><td>2.053</td><td>3.305</td></tr> <tr><td>16</td><td>-8.3</td><td>5.888</td><td>9.921</td></tr> <tr><td>17</td><td>-8.3</td><td>2.637</td><td>4.338</td></tr> <tr><td>18</td><td>-8.1</td><td>3.161</td><td>5.899</td></tr> <tr><td>19</td><td>-8.1</td><td>3.688</td><td>10.796</td></tr> <tr><td>20</td><td>-8.1</td><td>2.986</td><td>11.011</td></tr> </tbody> </table>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode				rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-10.5	0.000	0.000	2	-10.3	3.694	7.658	3	-10.1	3.173	9.625	4	-9.7	2.675	10.354	5	-9.4	4.039	12.126	6	-9.1	3.906	9.225	7	-9.0	3.125	10.038	8	-8.9	4.372	9.695	9	-8.8	2.876	4.787	10	-8.8	2.465	10.712	11	-8.8	5.303	8.025	12	-8.7	4.706	9.349	13	-8.7	3.362	4.897	14	-8.6	2.914	10.065	15	-8.5	2.053	3.305	16	-8.3	5.888	9.921	17	-8.3	2.637	4.338	18	-8.1	3.161	5.899	19	-8.1	3.688	10.796	20	-8.1	2.986	11.011
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode																																																																																									
		rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																																								
1	-10.5	0.000	0.000																																																																																								
2	-10.3	3.694	7.658																																																																																								
3	-10.1	3.173	9.625																																																																																								
4	-9.7	2.675	10.354																																																																																								
5	-9.4	4.039	12.126																																																																																								
6	-9.1	3.906	9.225																																																																																								
7	-9.0	3.125	10.038																																																																																								
8	-8.9	4.372	9.695																																																																																								
9	-8.8	2.876	4.787																																																																																								
10	-8.8	2.465	10.712																																																																																								
11	-8.8	5.303	8.025																																																																																								
12	-8.7	4.706	9.349																																																																																								
13	-8.7	3.362	4.897																																																																																								
14	-8.6	2.914	10.065																																																																																								
15	-8.5	2.053	3.305																																																																																								
16	-8.3	5.888	9.921																																																																																								
17	-8.3	2.637	4.338																																																																																								
18	-8.1	3.161	5.899																																																																																								
19	-8.1	3.688	10.796																																																																																								
20	-8.1	2.986	11.011																																																																																								

6	169362058 	-10.4	<table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-10.4</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-10.2</td><td>2.358</td><td>6.833</td></tr> <tr><td>3</td><td>-10.1</td><td>3.287</td><td>10.474</td></tr> <tr><td>4</td><td>-9.5</td><td>3.964</td><td>7.884</td></tr> <tr><td>5</td><td>-9.2</td><td>3.361</td><td>10.208</td></tr> <tr><td>6</td><td>-9.1</td><td>2.761</td><td>6.915</td></tr> <tr><td>7</td><td>-9.0</td><td>4.497</td><td>7.967</td></tr> <tr><td>8</td><td>-9.0</td><td>1.814</td><td>2.457</td></tr> <tr><td>9</td><td>-8.9</td><td>2.323</td><td>4.776</td></tr> <tr><td>10</td><td>-8.9</td><td>2.650</td><td>5.145</td></tr> <tr><td>11</td><td>-8.7</td><td>3.413</td><td>10.937</td></tr> <tr><td>12</td><td>-8.6</td><td>2.921</td><td>7.519</td></tr> <tr><td>13</td><td>-8.5</td><td>6.361</td><td>10.118</td></tr> <tr><td>14</td><td>-8.5</td><td>1.812</td><td>2.567</td></tr> <tr><td>15</td><td>-8.4</td><td>3.187</td><td>10.385</td></tr> <tr><td>16</td><td>-8.4</td><td>2.795</td><td>5.658</td></tr> <tr><td>17</td><td>-8.2</td><td>6.606</td><td>10.510</td></tr> <tr><td>18</td><td>-8.1</td><td>3.360</td><td>11.362</td></tr> <tr><td>19</td><td>-8.1</td><td>2.945</td><td>11.311</td></tr> <tr><td>20</td><td>-8.0</td><td>4.321</td><td>12.511</td></tr> </tbody> </table>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode				rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-10.4	0.000	0.000	2	-10.2	2.358	6.833	3	-10.1	3.287	10.474	4	-9.5	3.964	7.884	5	-9.2	3.361	10.208	6	-9.1	2.761	6.915	7	-9.0	4.497	7.967	8	-9.0	1.814	2.457	9	-8.9	2.323	4.776	10	-8.9	2.650	5.145	11	-8.7	3.413	10.937	12	-8.6	2.921	7.519	13	-8.5	6.361	10.118	14	-8.5	1.812	2.567	15	-8.4	3.187	10.385	16	-8.4	2.795	5.658	17	-8.2	6.606	10.510	18	-8.1	3.360	11.362	19	-8.1	2.945	11.311	20	-8.0	4.321	12.511
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode																																																																																									
		rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																																								
1	-10.4	0.000	0.000																																																																																								
2	-10.2	2.358	6.833																																																																																								
3	-10.1	3.287	10.474																																																																																								
4	-9.5	3.964	7.884																																																																																								
5	-9.2	3.361	10.208																																																																																								
6	-9.1	2.761	6.915																																																																																								
7	-9.0	4.497	7.967																																																																																								
8	-9.0	1.814	2.457																																																																																								
9	-8.9	2.323	4.776																																																																																								
10	-8.9	2.650	5.145																																																																																								
11	-8.7	3.413	10.937																																																																																								
12	-8.6	2.921	7.519																																																																																								
13	-8.5	6.361	10.118																																																																																								
14	-8.5	1.812	2.567																																																																																								
15	-8.4	3.187	10.385																																																																																								
16	-8.4	2.795	5.658																																																																																								
17	-8.2	6.606	10.510																																																																																								
18	-8.1	3.360	11.362																																																																																								
19	-8.1	2.945	11.311																																																																																								
20	-8.0	4.321	12.511																																																																																								
7	254025888 	-10.3	<table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-10.3</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-10.0</td><td>3.210</td><td>10.454</td></tr> <tr><td>3</td><td>-9.9</td><td>2.901</td><td>9.569</td></tr> <tr><td>4</td><td>-9.6</td><td>3.958</td><td>7.881</td></tr> <tr><td>5</td><td>-9.5</td><td>3.227</td><td>10.484</td></tr> <tr><td>6</td><td>-9.5</td><td>3.887</td><td>10.522</td></tr> <tr><td>7</td><td>-9.4</td><td>2.411</td><td>6.856</td></tr> <tr><td>8</td><td>-9.3</td><td>3.926</td><td>9.253</td></tr> <tr><td>9</td><td>-9.2</td><td>4.569</td><td>7.987</td></tr> <tr><td>10</td><td>-9.1</td><td>3.182</td><td>5.794</td></tr> <tr><td>11</td><td>-9.0</td><td>3.393</td><td>10.211</td></tr> <tr><td>12</td><td>-9.0</td><td>4.080</td><td>12.412</td></tr> <tr><td>13</td><td>-8.9</td><td>2.831</td><td>10.320</td></tr> <tr><td>14</td><td>-8.9</td><td>1.896</td><td>2.894</td></tr> <tr><td>15</td><td>-8.8</td><td>6.636</td><td>10.501</td></tr> <tr><td>16</td><td>-8.7</td><td>5.871</td><td>8.985</td></tr> <tr><td>17</td><td>-8.4</td><td>2.615</td><td>4.437</td></tr> <tr><td>18</td><td>-8.3</td><td>6.608</td><td>10.497</td></tr> <tr><td>19</td><td>-8.3</td><td>3.293</td><td>10.840</td></tr> <tr><td>20</td><td>-8.3</td><td>5.222</td><td>10.690</td></tr> </tbody> </table>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode				rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-10.3	0.000	0.000	2	-10.0	3.210	10.454	3	-9.9	2.901	9.569	4	-9.6	3.958	7.881	5	-9.5	3.227	10.484	6	-9.5	3.887	10.522	7	-9.4	2.411	6.856	8	-9.3	3.926	9.253	9	-9.2	4.569	7.987	10	-9.1	3.182	5.794	11	-9.0	3.393	10.211	12	-9.0	4.080	12.412	13	-8.9	2.831	10.320	14	-8.9	1.896	2.894	15	-8.8	6.636	10.501	16	-8.7	5.871	8.985	17	-8.4	2.615	4.437	18	-8.3	6.608	10.497	19	-8.3	3.293	10.840	20	-8.3	5.222	10.690
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode																																																																																									
		rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																																								
1	-10.3	0.000	0.000																																																																																								
2	-10.0	3.210	10.454																																																																																								
3	-9.9	2.901	9.569																																																																																								
4	-9.6	3.958	7.881																																																																																								
5	-9.5	3.227	10.484																																																																																								
6	-9.5	3.887	10.522																																																																																								
7	-9.4	2.411	6.856																																																																																								
8	-9.3	3.926	9.253																																																																																								
9	-9.2	4.569	7.987																																																																																								
10	-9.1	3.182	5.794																																																																																								
11	-9.0	3.393	10.211																																																																																								
12	-9.0	4.080	12.412																																																																																								
13	-8.9	2.831	10.320																																																																																								
14	-8.9	1.896	2.894																																																																																								
15	-8.8	6.636	10.501																																																																																								
16	-8.7	5.871	8.985																																																																																								
17	-8.4	2.615	4.437																																																																																								
18	-8.3	6.608	10.497																																																																																								
19	-8.3	3.293	10.840																																																																																								
20	-8.3	5.222	10.690																																																																																								
8	169637781 	-10.2	<table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-10.2</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-10.0</td><td>1.181</td><td>3.969</td></tr> <tr><td>3</td><td>-9.7</td><td>2.199</td><td>8.440</td></tr> <tr><td>4</td><td>-9.3</td><td>2.607</td><td>8.292</td></tr> <tr><td>5</td><td>-9.0</td><td>2.598</td><td>8.598</td></tr> <tr><td>6</td><td>-9.0</td><td>2.597</td><td>7.978</td></tr> <tr><td>7</td><td>-8.9</td><td>2.469</td><td>9.406</td></tr> <tr><td>8</td><td>-8.8</td><td>2.438</td><td>9.601</td></tr> <tr><td>9</td><td>-8.8</td><td>2.708</td><td>9.925</td></tr> <tr><td>10</td><td>-8.8</td><td>1.420</td><td>1.925</td></tr> <tr><td>11</td><td>-8.7</td><td>2.612</td><td>9.588</td></tr> <tr><td>12</td><td>-8.6</td><td>2.452</td><td>8.034</td></tr> <tr><td>13</td><td>-8.6</td><td>1.906</td><td>2.939</td></tr> <tr><td>14</td><td>-8.6</td><td>2.104</td><td>5.825</td></tr> <tr><td>15</td><td>-8.5</td><td>2.787</td><td>6.596</td></tr> <tr><td>16</td><td>-8.5</td><td>2.049</td><td>5.314</td></tr> <tr><td>17</td><td>-8.4</td><td>2.099</td><td>5.955</td></tr> <tr><td>18</td><td>-8.4</td><td>1.912</td><td>2.867</td></tr> <tr><td>19</td><td>-8.4</td><td>2.951</td><td>7.599</td></tr> <tr><td>20</td><td>-8.3</td><td>2.112</td><td>6.230</td></tr> </tbody> </table>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode				rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-10.2	0.000	0.000	2	-10.0	1.181	3.969	3	-9.7	2.199	8.440	4	-9.3	2.607	8.292	5	-9.0	2.598	8.598	6	-9.0	2.597	7.978	7	-8.9	2.469	9.406	8	-8.8	2.438	9.601	9	-8.8	2.708	9.925	10	-8.8	1.420	1.925	11	-8.7	2.612	9.588	12	-8.6	2.452	8.034	13	-8.6	1.906	2.939	14	-8.6	2.104	5.825	15	-8.5	2.787	6.596	16	-8.5	2.049	5.314	17	-8.4	2.099	5.955	18	-8.4	1.912	2.867	19	-8.4	2.951	7.599	20	-8.3	2.112	6.230
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode																																																																																									
		rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																																								
1	-10.2	0.000	0.000																																																																																								
2	-10.0	1.181	3.969																																																																																								
3	-9.7	2.199	8.440																																																																																								
4	-9.3	2.607	8.292																																																																																								
5	-9.0	2.598	8.598																																																																																								
6	-9.0	2.597	7.978																																																																																								
7	-8.9	2.469	9.406																																																																																								
8	-8.8	2.438	9.601																																																																																								
9	-8.8	2.708	9.925																																																																																								
10	-8.8	1.420	1.925																																																																																								
11	-8.7	2.612	9.588																																																																																								
12	-8.6	2.452	8.034																																																																																								
13	-8.6	1.906	2.939																																																																																								
14	-8.6	2.104	5.825																																																																																								
15	-8.5	2.787	6.596																																																																																								
16	-8.5	2.049	5.314																																																																																								
17	-8.4	2.099	5.955																																																																																								
18	-8.4	1.912	2.867																																																																																								
19	-8.4	2.951	7.599																																																																																								
20	-8.3	2.112	6.230																																																																																								

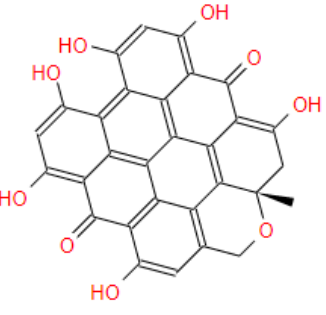
9	95862735	-10.1	<table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-10.1</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-10.0</td><td>2.802</td><td>10.468</td></tr> <tr><td>3</td><td>-10.0</td><td>3.113</td><td>10.020</td></tr> <tr><td>4</td><td>-9.9</td><td>2.543</td><td>5.709</td></tr> <tr><td>5</td><td>-9.9</td><td>2.835</td><td>10.607</td></tr> <tr><td>6</td><td>-9.6</td><td>3.688</td><td>10.459</td></tr> <tr><td>7</td><td>-9.6</td><td>3.967</td><td>12.058</td></tr> <tr><td>8</td><td>-9.5</td><td>3.483</td><td>10.047</td></tr> <tr><td>9</td><td>-9.4</td><td>4.762</td><td>9.460</td></tr> <tr><td>10</td><td>-9.3</td><td>2.132</td><td>3.215</td></tr> <tr><td>11</td><td>-9.1</td><td>1.489</td><td>4.180</td></tr> <tr><td>12</td><td>-9.0</td><td>5.976</td><td>11.466</td></tr> <tr><td>13</td><td>-9.0</td><td>3.824</td><td>8.271</td></tr> <tr><td>14</td><td>-8.7</td><td>3.467</td><td>10.872</td></tr> <tr><td>15</td><td>-8.6</td><td>1.856</td><td>2.922</td></tr> <tr><td>16</td><td>-8.5</td><td>3.566</td><td>9.886</td></tr> <tr><td>17</td><td>-8.4</td><td>2.350</td><td>3.575</td></tr> <tr><td>18</td><td>-8.3</td><td>2.746</td><td>11.126</td></tr> <tr><td>19</td><td>-8.3</td><td>3.352</td><td>6.103</td></tr> <tr><td>20</td><td>-8.1</td><td>1.823</td><td>2.642</td></tr> </tbody> </table>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode				rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-10.1	0.000	0.000	2	-10.0	2.802	10.468	3	-10.0	3.113	10.020	4	-9.9	2.543	5.709	5	-9.9	2.835	10.607	6	-9.6	3.688	10.459	7	-9.6	3.967	12.058	8	-9.5	3.483	10.047	9	-9.4	4.762	9.460	10	-9.3	2.132	3.215	11	-9.1	1.489	4.180	12	-9.0	5.976	11.466	13	-9.0	3.824	8.271	14	-8.7	3.467	10.872	15	-8.6	1.856	2.922	16	-8.5	3.566	9.886	17	-8.4	2.350	3.575	18	-8.3	2.746	11.126	19	-8.3	3.352	6.103	20	-8.1	1.823	2.642
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode																																																																																									
		rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																																								
1	-10.1	0.000	0.000																																																																																								
2	-10.0	2.802	10.468																																																																																								
3	-10.0	3.113	10.020																																																																																								
4	-9.9	2.543	5.709																																																																																								
5	-9.9	2.835	10.607																																																																																								
6	-9.6	3.688	10.459																																																																																								
7	-9.6	3.967	12.058																																																																																								
8	-9.5	3.483	10.047																																																																																								
9	-9.4	4.762	9.460																																																																																								
10	-9.3	2.132	3.215																																																																																								
11	-9.1	1.489	4.180																																																																																								
12	-9.0	5.976	11.466																																																																																								
13	-9.0	3.824	8.271																																																																																								
14	-8.7	3.467	10.872																																																																																								
15	-8.6	1.856	2.922																																																																																								
16	-8.5	3.566	9.886																																																																																								
17	-8.4	2.350	3.575																																																																																								
18	-8.3	2.746	11.126																																																																																								
19	-8.3	3.352	6.103																																																																																								
20	-8.1	1.823	2.642																																																																																								
10	253499577	-9.9	<table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-9.9</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-9.0</td><td>3.164</td><td>11.293</td></tr> <tr><td>3</td><td>-9.0</td><td>3.395</td><td>6.377</td></tr> <tr><td>4</td><td>-8.7</td><td>2.016</td><td>4.166</td></tr> <tr><td>5</td><td>-8.6</td><td>3.132</td><td>11.453</td></tr> <tr><td>6</td><td>-7.8</td><td>3.390</td><td>10.719</td></tr> <tr><td>7</td><td>-7.8</td><td>3.391</td><td>11.220</td></tr> <tr><td>8</td><td>-7.7</td><td>3.184</td><td>11.323</td></tr> <tr><td>9</td><td>-7.5</td><td>4.341</td><td>8.281</td></tr> <tr><td>10</td><td>-7.5</td><td>5.586</td><td>9.647</td></tr> <tr><td>11</td><td>-7.4</td><td>2.367</td><td>5.096</td></tr> <tr><td>12</td><td>-7.3</td><td>6.328</td><td>10.383</td></tr> </tbody> </table>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode				rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-9.9	0.000	0.000	2	-9.0	3.164	11.293	3	-9.0	3.395	6.377	4	-8.7	2.016	4.166	5	-8.6	3.132	11.453	6	-7.8	3.390	10.719	7	-7.8	3.391	11.220	8	-7.7	3.184	11.323	9	-7.5	4.341	8.281	10	-7.5	5.586	9.647	11	-7.4	2.367	5.096	12	-7.3	6.328	10.383																																
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode																																																																																									
		rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																																								
1	-9.9	0.000	0.000																																																																																								
2	-9.0	3.164	11.293																																																																																								
3	-9.0	3.395	6.377																																																																																								
4	-8.7	2.016	4.166																																																																																								
5	-8.6	3.132	11.453																																																																																								
6	-7.8	3.390	10.719																																																																																								
7	-7.8	3.391	11.220																																																																																								
8	-7.7	3.184	11.323																																																																																								
9	-7.5	4.341	8.281																																																																																								
10	-7.5	5.586	9.647																																																																																								
11	-7.4	2.367	5.096																																																																																								
12	-7.3	6.328	10.383																																																																																								
11	253505417	-9.9	<table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-9.9</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-8.9</td><td>3.120</td><td>11.372</td></tr> <tr><td>3</td><td>-8.5</td><td>2.851</td><td>3.658</td></tr> <tr><td>4</td><td>-8.5</td><td>1.288</td><td>2.204</td></tr> <tr><td>5</td><td>-8.3</td><td>3.156</td><td>11.545</td></tr> <tr><td>6</td><td>-8.1</td><td>3.074</td><td>10.893</td></tr> <tr><td>7</td><td>-8.0</td><td>5.173</td><td>11.094</td></tr> <tr><td>8</td><td>-7.6</td><td>5.208</td><td>10.874</td></tr> <tr><td>9</td><td>-7.5</td><td>2.436</td><td>4.790</td></tr> <tr><td>10</td><td>-7.2</td><td>3.782</td><td>11.064</td></tr> <tr><td>11</td><td>-7.2</td><td>3.369</td><td>12.211</td></tr> <tr><td>12</td><td>-7.2</td><td>3.308</td><td>11.801</td></tr> <tr><td>13</td><td>-7.2</td><td>6.390</td><td>10.422</td></tr> </tbody> </table>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode				rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-9.9	0.000	0.000	2	-8.9	3.120	11.372	3	-8.5	2.851	3.658	4	-8.5	1.288	2.204	5	-8.3	3.156	11.545	6	-8.1	3.074	10.893	7	-8.0	5.173	11.094	8	-7.6	5.208	10.874	9	-7.5	2.436	4.790	10	-7.2	3.782	11.064	11	-7.2	3.369	12.211	12	-7.2	3.308	11.801	13	-7.2	6.390	10.422																												
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode																																																																																									
		rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																																								
1	-9.9	0.000	0.000																																																																																								
2	-8.9	3.120	11.372																																																																																								
3	-8.5	2.851	3.658																																																																																								
4	-8.5	1.288	2.204																																																																																								
5	-8.3	3.156	11.545																																																																																								
6	-8.1	3.074	10.893																																																																																								
7	-8.0	5.173	11.094																																																																																								
8	-7.6	5.208	10.874																																																																																								
9	-7.5	2.436	4.790																																																																																								
10	-7.2	3.782	11.064																																																																																								
11	-7.2	3.369	12.211																																																																																								
12	-7.2	3.308	11.801																																																																																								
13	-7.2	6.390	10.422																																																																																								

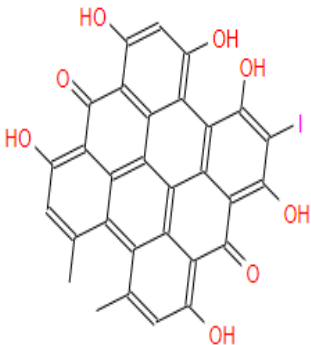
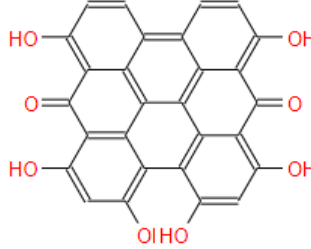
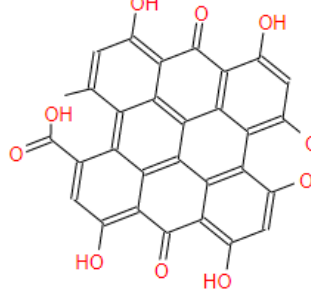
12	253505422	-9.8	 <p>Chemical structure of compound 253505422, showing a complex molecule with multiple hydroxyl groups and a fused ring system.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-9.8</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-9.1</td><td>3.358</td><td>6.348</td></tr> <tr><td>3</td><td>-9.1</td><td>3.099</td><td>11.290</td></tr> <tr><td>4</td><td>-8.9</td><td>1.295</td><td>2.097</td></tr> <tr><td>5</td><td>-8.8</td><td>1.520</td><td>2.491</td></tr> <tr><td>6</td><td>-8.6</td><td>3.070</td><td>11.336</td></tr> <tr><td>7</td><td>-8.6</td><td>3.115</td><td>11.412</td></tr> <tr><td>8</td><td>-7.5</td><td>3.700</td><td>11.153</td></tr> <tr><td>9</td><td>-7.4</td><td>3.283</td><td>11.656</td></tr> <tr><td>10</td><td>-7.3</td><td>2.955</td><td>3.695</td></tr> <tr><td>11</td><td>-7.2</td><td>3.495</td><td>11.188</td></tr> <tr><td>12</td><td>-7.1</td><td>6.727</td><td>10.194</td></tr> <tr><td>13</td><td>-7.0</td><td>3.434</td><td>12.058</td></tr> <tr><td>14</td><td>-6.9</td><td>4.289</td><td>7.367</td></tr> <tr><td>15</td><td>-6.8</td><td>3.295</td><td>12.002</td></tr> </tbody> </table>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode				rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-9.8	0.000	0.000	2	-9.1	3.358	6.348	3	-9.1	3.099	11.290	4	-8.9	1.295	2.097	5	-8.8	1.520	2.491	6	-8.6	3.070	11.336	7	-8.6	3.115	11.412	8	-7.5	3.700	11.153	9	-7.4	3.283	11.656	10	-7.3	2.955	3.695	11	-7.2	3.495	11.188	12	-7.1	6.727	10.194	13	-7.0	3.434	12.058	14	-6.9	4.289	7.367	15	-6.8	3.295	12.002								
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode																																																																														
		rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																													
1	-9.8	0.000	0.000																																																																													
2	-9.1	3.358	6.348																																																																													
3	-9.1	3.099	11.290																																																																													
4	-8.9	1.295	2.097																																																																													
5	-8.8	1.520	2.491																																																																													
6	-8.6	3.070	11.336																																																																													
7	-8.6	3.115	11.412																																																																													
8	-7.5	3.700	11.153																																																																													
9	-7.4	3.283	11.656																																																																													
10	-7.3	2.955	3.695																																																																													
11	-7.2	3.495	11.188																																																																													
12	-7.1	6.727	10.194																																																																													
13	-7.0	3.434	12.058																																																																													
14	-6.9	4.289	7.367																																																																													
15	-6.8	3.295	12.002																																																																													
13	253505412	-9.8	 <p>Chemical structure of compound 253505412, showing a complex molecule with multiple hydroxyl groups and a fused ring system.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-9.8</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-9.0</td><td>3.102</td><td>11.721</td></tr> <tr><td>3</td><td>-9.0</td><td>1.333</td><td>2.243</td></tr> <tr><td>4</td><td>-8.4</td><td>3.243</td><td>11.776</td></tr> <tr><td>5</td><td>-7.9</td><td>1.509</td><td>2.346</td></tr> <tr><td>6</td><td>-7.7</td><td>3.687</td><td>11.103</td></tr> <tr><td>7</td><td>-7.6</td><td>5.333</td><td>11.109</td></tr> <tr><td>8</td><td>-7.5</td><td>2.367</td><td>4.423</td></tr> <tr><td>9</td><td>-7.5</td><td>3.376</td><td>12.178</td></tr> <tr><td>10</td><td>-7.4</td><td>3.454</td><td>11.984</td></tr> <tr><td>11</td><td>-7.3</td><td>5.291</td><td>11.216</td></tr> <tr><td>12</td><td>-7.3</td><td>6.802</td><td>11.055</td></tr> <tr><td>13</td><td>-7.2</td><td>4.245</td><td>8.270</td></tr> <tr><td>14</td><td>-7.0</td><td>2.487</td><td>4.864</td></tr> <tr><td>15</td><td>-6.9</td><td>6.013</td><td>9.300</td></tr> </tbody> </table>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode				rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-9.8	0.000	0.000	2	-9.0	3.102	11.721	3	-9.0	1.333	2.243	4	-8.4	3.243	11.776	5	-7.9	1.509	2.346	6	-7.7	3.687	11.103	7	-7.6	5.333	11.109	8	-7.5	2.367	4.423	9	-7.5	3.376	12.178	10	-7.4	3.454	11.984	11	-7.3	5.291	11.216	12	-7.3	6.802	11.055	13	-7.2	4.245	8.270	14	-7.0	2.487	4.864	15	-6.9	6.013	9.300								
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode																																																																														
		rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																													
1	-9.8	0.000	0.000																																																																													
2	-9.0	3.102	11.721																																																																													
3	-9.0	1.333	2.243																																																																													
4	-8.4	3.243	11.776																																																																													
5	-7.9	1.509	2.346																																																																													
6	-7.7	3.687	11.103																																																																													
7	-7.6	5.333	11.109																																																																													
8	-7.5	2.367	4.423																																																																													
9	-7.5	3.376	12.178																																																																													
10	-7.4	3.454	11.984																																																																													
11	-7.3	5.291	11.216																																																																													
12	-7.3	6.802	11.055																																																																													
13	-7.2	4.245	8.270																																																																													
14	-7.0	2.487	4.864																																																																													
15	-6.9	6.013	9.300																																																																													
14	253505420	-9.8	 <p>Chemical structure of compound 253505420, showing a complex molecule with multiple hydroxyl groups and a fused ring system.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-9.8</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-9.0</td><td>3.097</td><td>11.282</td></tr> <tr><td>3</td><td>-8.9</td><td>3.380</td><td>6.369</td></tr> <tr><td>4</td><td>-8.8</td><td>1.523</td><td>2.483</td></tr> <tr><td>5</td><td>-8.8</td><td>1.285</td><td>2.094</td></tr> <tr><td>6</td><td>-8.6</td><td>2.988</td><td>10.834</td></tr> <tr><td>7</td><td>-8.6</td><td>2.764</td><td>3.570</td></tr> <tr><td>8</td><td>-8.5</td><td>3.139</td><td>11.418</td></tr> <tr><td>9</td><td>-8.3</td><td>1.374</td><td>2.092</td></tr> <tr><td>10</td><td>-8.0</td><td>5.088</td><td>10.940</td></tr> <tr><td>11</td><td>-7.5</td><td>5.141</td><td>10.830</td></tr> <tr><td>12</td><td>-7.5</td><td>2.454</td><td>4.847</td></tr> <tr><td>13</td><td>-7.3</td><td>3.290</td><td>11.689</td></tr> <tr><td>14</td><td>-7.2</td><td>3.227</td><td>11.398</td></tr> <tr><td>15</td><td>-7.1</td><td>3.655</td><td>6.225</td></tr> <tr><td>16</td><td>-6.9</td><td>2.426</td><td>4.473</td></tr> <tr><td>17</td><td>-6.9</td><td>3.670</td><td>11.773</td></tr> </tbody> </table>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode				rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-9.8	0.000	0.000	2	-9.0	3.097	11.282	3	-8.9	3.380	6.369	4	-8.8	1.523	2.483	5	-8.8	1.285	2.094	6	-8.6	2.988	10.834	7	-8.6	2.764	3.570	8	-8.5	3.139	11.418	9	-8.3	1.374	2.092	10	-8.0	5.088	10.940	11	-7.5	5.141	10.830	12	-7.5	2.454	4.847	13	-7.3	3.290	11.689	14	-7.2	3.227	11.398	15	-7.1	3.655	6.225	16	-6.9	2.426	4.473	17	-6.9	3.670	11.773
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode																																																																														
		rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																													
1	-9.8	0.000	0.000																																																																													
2	-9.0	3.097	11.282																																																																													
3	-8.9	3.380	6.369																																																																													
4	-8.8	1.523	2.483																																																																													
5	-8.8	1.285	2.094																																																																													
6	-8.6	2.988	10.834																																																																													
7	-8.6	2.764	3.570																																																																													
8	-8.5	3.139	11.418																																																																													
9	-8.3	1.374	2.092																																																																													
10	-8.0	5.088	10.940																																																																													
11	-7.5	5.141	10.830																																																																													
12	-7.5	2.454	4.847																																																																													
13	-7.3	3.290	11.689																																																																													
14	-7.2	3.227	11.398																																																																													
15	-7.1	3.655	6.225																																																																													
16	-6.9	2.426	4.473																																																																													
17	-6.9	3.670	11.773																																																																													

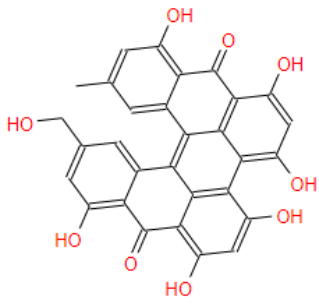
15	253530270	-9.7		<table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th>dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-9.7</td><td>0.000 0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-9.6</td><td>2.135 10.108</td></tr> <tr><td>3</td><td>-9.5</td><td>1.841 2.178</td></tr> <tr><td>4</td><td>-9.1</td><td>2.572 9.160</td></tr> <tr><td>5</td><td>-9.0</td><td>3.717 10.626</td></tr> <tr><td>6</td><td>-8.9</td><td>2.455 5.931</td></tr> <tr><td>7</td><td>-8.9</td><td>1.848 10.079</td></tr> <tr><td>8</td><td>-8.9</td><td>2.903 10.089</td></tr> <tr><td>9</td><td>-8.7</td><td>1.871 10.077</td></tr> <tr><td>10</td><td>-8.6</td><td>2.258 8.599</td></tr> <tr><td>11</td><td>-8.3</td><td>2.553 10.256</td></tr> <tr><td>12</td><td>-8.2</td><td>3.058 10.316</td></tr> <tr><td>13</td><td>-8.1</td><td>2.303 7.393</td></tr> <tr><td>14</td><td>-7.4</td><td>2.352 6.327</td></tr> <tr><td>15</td><td>-7.4</td><td>2.484 6.425</td></tr> <tr><td>16</td><td>-7.2</td><td>3.303 9.726</td></tr> <tr><td>17</td><td>-7.0</td><td>2.658 9.771</td></tr> <tr><td>18</td><td>-6.9</td><td>3.140 7.655</td></tr> <tr><td>19</td><td>-6.8</td><td>2.975 9.450</td></tr> </tbody> </table>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.	1	-9.7	0.000 0.000	2	-9.6	2.135 10.108	3	-9.5	1.841 2.178	4	-9.1	2.572 9.160	5	-9.0	3.717 10.626	6	-8.9	2.455 5.931	7	-8.9	1.848 10.079	8	-8.9	2.903 10.089	9	-8.7	1.871 10.077	10	-8.6	2.258 8.599	11	-8.3	2.553 10.256	12	-8.2	3.058 10.316	13	-8.1	2.303 7.393	14	-7.4	2.352 6.327	15	-7.4	2.484 6.425	16	-7.2	3.303 9.726	17	-7.0	2.658 9.771	18	-6.9	3.140 7.655	19	-6.8	2.975 9.450
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.																																																														
1	-9.7	0.000 0.000																																																														
2	-9.6	2.135 10.108																																																														
3	-9.5	1.841 2.178																																																														
4	-9.1	2.572 9.160																																																														
5	-9.0	3.717 10.626																																																														
6	-8.9	2.455 5.931																																																														
7	-8.9	1.848 10.079																																																														
8	-8.9	2.903 10.089																																																														
9	-8.7	1.871 10.077																																																														
10	-8.6	2.258 8.599																																																														
11	-8.3	2.553 10.256																																																														
12	-8.2	3.058 10.316																																																														
13	-8.1	2.303 7.393																																																														
14	-7.4	2.352 6.327																																																														
15	-7.4	2.484 6.425																																																														
16	-7.2	3.303 9.726																																																														
17	-7.0	2.658 9.771																																																														
18	-6.9	3.140 7.655																																																														
19	-6.8	2.975 9.450																																																														

Yapılan çalışmalar sonucu en iyi Sars Cov 2 - 3CL^{pro} (main proteaz) inhibitör adayı olan, Sarı Kantaron bitkisinden elde edilen, Hiperisin flavonoid'inin sanal ligand taramasında 6 adet Bileşiğin yüksek bağlanma afinitesi gösterdiği belirlenmiştir. Yüksek bağlanma afinitesi göstererek ilaç adayı olma potansiyeli olan **5 adet** bileşik aşağıda bulunan tabloda verilmektedir (Çizelge 4. 2.).

Çizelge 4. 2. Sarı Kantaron Bitkisinden Elde Edilen, Hiperisin İlacı Sanal Ligand Taraması Sonucu En İyi Olan 5 Bileşik

No	ZINC kodu ve Kimyasal yapı	Bağlanma afinitesi Kcal/mol	Etken Maddesi log dosyası																																																												
1	ZINC000085948103 	-10.3	<p>Performing search ... done. Refining results ... done.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th>dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-10.3</td><td>0.000 0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-10.0</td><td>1.067 5.575</td></tr> <tr><td>3</td><td>-9.9</td><td>1.211 7.283</td></tr> <tr><td>4</td><td>-9.9</td><td>0.903 5.551</td></tr> <tr><td>5</td><td>-9.8</td><td>1.074 5.598</td></tr> <tr><td>6</td><td>-9.8</td><td>0.969 6.348</td></tr> <tr><td>7</td><td>-9.8</td><td>1.062 3.280</td></tr> <tr><td>8</td><td>-9.7</td><td>1.079 6.251</td></tr> <tr><td>9</td><td>-9.7</td><td>1.146 5.499</td></tr> <tr><td>10</td><td>-9.7</td><td>1.143 5.546</td></tr> <tr><td>11</td><td>-9.6</td><td>1.181 3.925</td></tr> <tr><td>12</td><td>-9.6</td><td>0.924 5.542</td></tr> <tr><td>13</td><td>-9.5</td><td>1.010 7.681</td></tr> <tr><td>14</td><td>-9.1</td><td>0.643 5.492</td></tr> <tr><td>15</td><td>-8.8</td><td>1.445 7.988</td></tr> <tr><td>16</td><td>-8.3</td><td>2.278 6.609</td></tr> <tr><td>17</td><td>-8.1</td><td>1.634 5.819</td></tr> <tr><td>18</td><td>-8.0</td><td>1.448 5.296</td></tr> <tr><td>19</td><td>-8.0</td><td>2.468 5.976</td></tr> </tbody> </table> <p>Writing output ... done.</p>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.	1	-10.3	0.000 0.000	2	-10.0	1.067 5.575	3	-9.9	1.211 7.283	4	-9.9	0.903 5.551	5	-9.8	1.074 5.598	6	-9.8	0.969 6.348	7	-9.8	1.062 3.280	8	-9.7	1.079 6.251	9	-9.7	1.146 5.499	10	-9.7	1.143 5.546	11	-9.6	1.181 3.925	12	-9.6	0.924 5.542	13	-9.5	1.010 7.681	14	-9.1	0.643 5.492	15	-8.8	1.445 7.988	16	-8.3	2.278 6.609	17	-8.1	1.634 5.819	18	-8.0	1.448 5.296	19	-8.0	2.468 5.976
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.																																																													
1	-10.3	0.000 0.000																																																													
2	-10.0	1.067 5.575																																																													
3	-9.9	1.211 7.283																																																													
4	-9.9	0.903 5.551																																																													
5	-9.8	1.074 5.598																																																													
6	-9.8	0.969 6.348																																																													
7	-9.8	1.062 3.280																																																													
8	-9.7	1.079 6.251																																																													
9	-9.7	1.146 5.499																																																													
10	-9.7	1.143 5.546																																																													
11	-9.6	1.181 3.925																																																													
12	-9.6	0.924 5.542																																																													
13	-9.5	1.010 7.681																																																													
14	-9.1	0.643 5.492																																																													
15	-8.8	1.445 7.988																																																													
16	-8.3	2.278 6.609																																																													
17	-8.1	1.634 5.819																																																													
18	-8.0	1.448 5.296																																																													
19	-8.0	2.468 5.976																																																													

2	<p>ZINC000028708307</p> 	-10.3	<p>Performing search ... done. Refining results ... done.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-10.3</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-10.2</td><td>1.282</td><td>5.622</td></tr> <tr><td>3</td><td>-10.1</td><td>2.327</td><td>7.098</td></tr> <tr><td>4</td><td>-9.9</td><td>2.301</td><td>5.695</td></tr> <tr><td>5</td><td>-9.9</td><td>2.336</td><td>5.808</td></tr> <tr><td>6</td><td>-9.8</td><td>1.316</td><td>5.451</td></tr> <tr><td>7</td><td>-9.7</td><td>1.876</td><td>4.626</td></tr> <tr><td>8</td><td>-9.5</td><td>1.845</td><td>4.622</td></tr> <tr><td>9</td><td>-9.3</td><td>1.132</td><td>1.902</td></tr> <tr><td>10</td><td>-9.0</td><td>0.988</td><td>1.478</td></tr> <tr><td>11</td><td>-9.0</td><td>2.484</td><td>5.876</td></tr> <tr><td>12</td><td>-8.5</td><td>2.841</td><td>4.348</td></tr> <tr><td>13</td><td>-8.2</td><td>3.098</td><td>6.019</td></tr> <tr><td>14</td><td>-8.2</td><td>3.113</td><td>7.550</td></tr> <tr><td>15</td><td>-8.1</td><td>2.785</td><td>5.192</td></tr> <tr><td>16</td><td>-8.1</td><td>2.564</td><td>6.149</td></tr> <tr><td>17</td><td>-8.1</td><td>2.626</td><td>3.093</td></tr> <tr><td>18</td><td>-8.1</td><td>2.687</td><td>4.308</td></tr> <tr><td>19</td><td>-8.0</td><td>2.547</td><td>3.878</td></tr> </tbody> </table> <p>Writing output ... done.</p>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.		1	-10.3	0.000	0.000	2	-10.2	1.282	5.622	3	-10.1	2.327	7.098	4	-9.9	2.301	5.695	5	-9.9	2.336	5.808	6	-9.8	1.316	5.451	7	-9.7	1.876	4.626	8	-9.5	1.845	4.622	9	-9.3	1.132	1.902	10	-9.0	0.988	1.478	11	-9.0	2.484	5.876	12	-8.5	2.841	4.348	13	-8.2	3.098	6.019	14	-8.2	3.113	7.550	15	-8.1	2.785	5.192	16	-8.1	2.564	6.149	17	-8.1	2.626	3.093	18	-8.1	2.687	4.308	19	-8.0	2.547	3.878				
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.																																																																																					
1	-10.3	0.000	0.000																																																																																				
2	-10.2	1.282	5.622																																																																																				
3	-10.1	2.327	7.098																																																																																				
4	-9.9	2.301	5.695																																																																																				
5	-9.9	2.336	5.808																																																																																				
6	-9.8	1.316	5.451																																																																																				
7	-9.7	1.876	4.626																																																																																				
8	-9.5	1.845	4.622																																																																																				
9	-9.3	1.132	1.902																																																																																				
10	-9.0	0.988	1.478																																																																																				
11	-9.0	2.484	5.876																																																																																				
12	-8.5	2.841	4.348																																																																																				
13	-8.2	3.098	6.019																																																																																				
14	-8.2	3.113	7.550																																																																																				
15	-8.1	2.785	5.192																																																																																				
16	-8.1	2.564	6.149																																																																																				
17	-8.1	2.626	3.093																																																																																				
18	-8.1	2.687	4.308																																																																																				
19	-8.0	2.547	3.878																																																																																				
3	<p>ZINC000015218294</p> 	-10.0	<p>Performing search ... done. Refining results ... done.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-10.0</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-10.0</td><td>0.091</td><td>5.687</td></tr> <tr><td>3</td><td>-9.8</td><td>1.413</td><td>5.435</td></tr> <tr><td>4</td><td>-9.7</td><td>1.255</td><td>7.401</td></tr> <tr><td>5</td><td>-9.7</td><td>1.257</td><td>5.087</td></tr> <tr><td>6</td><td>-9.5</td><td>1.420</td><td>5.488</td></tr> <tr><td>7</td><td>-9.4</td><td>1.528</td><td>5.514</td></tr> <tr><td>8</td><td>-9.3</td><td>1.238</td><td>7.433</td></tr> <tr><td>9</td><td>-9.3</td><td>2.107</td><td>6.058</td></tr> <tr><td>10</td><td>-9.1</td><td>0.950</td><td>5.721</td></tr> <tr><td>11</td><td>-9.1</td><td>1.680</td><td>4.194</td></tr> <tr><td>12</td><td>-9.0</td><td>1.312</td><td>7.603</td></tr> <tr><td>13</td><td>-9.0</td><td>1.419</td><td>6.628</td></tr> <tr><td>14</td><td>-8.5</td><td>2.297</td><td>6.031</td></tr> <tr><td>15</td><td>-8.5</td><td>2.781</td><td>6.027</td></tr> <tr><td>16</td><td>-8.5</td><td>1.308</td><td>5.371</td></tr> <tr><td>17</td><td>-8.3</td><td>2.653</td><td>5.378</td></tr> <tr><td>18</td><td>-8.2</td><td>1.698</td><td>5.711</td></tr> <tr><td>19</td><td>-8.0</td><td>2.526</td><td>5.449</td></tr> <tr><td>20</td><td>-8.0</td><td>2.482</td><td>5.037</td></tr> </tbody> </table> <p>Writing output ... done.</p>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.		1	-10.0	0.000	0.000	2	-10.0	0.091	5.687	3	-9.8	1.413	5.435	4	-9.7	1.255	7.401	5	-9.7	1.257	5.087	6	-9.5	1.420	5.488	7	-9.4	1.528	5.514	8	-9.3	1.238	7.433	9	-9.3	2.107	6.058	10	-9.1	0.950	5.721	11	-9.1	1.680	4.194	12	-9.0	1.312	7.603	13	-9.0	1.419	6.628	14	-8.5	2.297	6.031	15	-8.5	2.781	6.027	16	-8.5	1.308	5.371	17	-8.3	2.653	5.378	18	-8.2	1.698	5.711	19	-8.0	2.526	5.449	20	-8.0	2.482	5.037
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.																																																																																					
1	-10.0	0.000	0.000																																																																																				
2	-10.0	0.091	5.687																																																																																				
3	-9.8	1.413	5.435																																																																																				
4	-9.7	1.255	7.401																																																																																				
5	-9.7	1.257	5.087																																																																																				
6	-9.5	1.420	5.488																																																																																				
7	-9.4	1.528	5.514																																																																																				
8	-9.3	1.238	7.433																																																																																				
9	-9.3	2.107	6.058																																																																																				
10	-9.1	0.950	5.721																																																																																				
11	-9.1	1.680	4.194																																																																																				
12	-9.0	1.312	7.603																																																																																				
13	-9.0	1.419	6.628																																																																																				
14	-8.5	2.297	6.031																																																																																				
15	-8.5	2.781	6.027																																																																																				
16	-8.5	1.308	5.371																																																																																				
17	-8.3	2.653	5.378																																																																																				
18	-8.2	1.698	5.711																																																																																				
19	-8.0	2.526	5.449																																																																																				
20	-8.0	2.482	5.037																																																																																				
4	<p>ZINC000005812869</p> 	-10.0	<p>Performing search ... done. Refining results ... done.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-10.0</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-9.7</td><td>1.157</td><td>5.724</td></tr> <tr><td>3</td><td>-9.7</td><td>1.276</td><td>5.710</td></tr> <tr><td>4</td><td>-9.7</td><td>1.248</td><td>5.767</td></tr> <tr><td>5</td><td>-9.7</td><td>1.168</td><td>6.985</td></tr> <tr><td>6</td><td>-9.6</td><td>1.268</td><td>5.696</td></tr> <tr><td>7</td><td>-9.3</td><td>1.181</td><td>7.015</td></tr> <tr><td>8</td><td>-9.2</td><td>1.328</td><td>5.873</td></tr> <tr><td>9</td><td>-9.2</td><td>1.190</td><td>4.998</td></tr> <tr><td>10</td><td>-9.2</td><td>1.265</td><td>5.672</td></tr> <tr><td>11</td><td>-8.6</td><td>1.282</td><td>7.838</td></tr> <tr><td>12</td><td>-8.5</td><td>1.656</td><td>6.043</td></tr> <tr><td>13</td><td>-8.5</td><td>1.541</td><td>5.906</td></tr> <tr><td>14</td><td>-8.4</td><td>1.345</td><td>2.671</td></tr> <tr><td>15</td><td>-8.4</td><td>2.264</td><td>5.977</td></tr> <tr><td>16</td><td>-8.3</td><td>1.246</td><td>5.812</td></tr> <tr><td>17</td><td>-8.1</td><td>1.191</td><td>1.902</td></tr> <tr><td>18</td><td>-8.1</td><td>2.238</td><td>5.756</td></tr> <tr><td>19</td><td>-8.0</td><td>1.387</td><td>5.587</td></tr> <tr><td>20</td><td>-7.8</td><td>2.069</td><td>6.682</td></tr> </tbody> </table> <p>Writing output ... done.</p>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.		1	-10.0	0.000	0.000	2	-9.7	1.157	5.724	3	-9.7	1.276	5.710	4	-9.7	1.248	5.767	5	-9.7	1.168	6.985	6	-9.6	1.268	5.696	7	-9.3	1.181	7.015	8	-9.2	1.328	5.873	9	-9.2	1.190	4.998	10	-9.2	1.265	5.672	11	-8.6	1.282	7.838	12	-8.5	1.656	6.043	13	-8.5	1.541	5.906	14	-8.4	1.345	2.671	15	-8.4	2.264	5.977	16	-8.3	1.246	5.812	17	-8.1	1.191	1.902	18	-8.1	2.238	5.756	19	-8.0	1.387	5.587	20	-7.8	2.069	6.682
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.																																																																																					
1	-10.0	0.000	0.000																																																																																				
2	-9.7	1.157	5.724																																																																																				
3	-9.7	1.276	5.710																																																																																				
4	-9.7	1.248	5.767																																																																																				
5	-9.7	1.168	6.985																																																																																				
6	-9.6	1.268	5.696																																																																																				
7	-9.3	1.181	7.015																																																																																				
8	-9.2	1.328	5.873																																																																																				
9	-9.2	1.190	4.998																																																																																				
10	-9.2	1.265	5.672																																																																																				
11	-8.6	1.282	7.838																																																																																				
12	-8.5	1.656	6.043																																																																																				
13	-8.5	1.541	5.906																																																																																				
14	-8.4	1.345	2.671																																																																																				
15	-8.4	2.264	5.977																																																																																				
16	-8.3	1.246	5.812																																																																																				
17	-8.1	1.191	1.902																																																																																				
18	-8.1	2.238	5.756																																																																																				
19	-8.0	1.387	5.587																																																																																				
20	-7.8	2.069	6.682																																																																																				

5	<p>ZINC000085810457</p> 	-9.5	<p>Performing search ... done. Refining results ... done.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mode</th> <th>affinity (kcal/mol)</th> <th colspan="2">dist from best mode</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>rmsd l.b.</th> <th>rmsd u.b.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>-9.5</td><td>0.000</td><td>0.000</td></tr> <tr><td>2</td><td>-9.4</td><td>0.962</td><td>1.388</td></tr> <tr><td>3</td><td>-9.3</td><td>1.699</td><td>5.744</td></tr> <tr><td>4</td><td>-9.3</td><td>1.643</td><td>6.904</td></tr> <tr><td>5</td><td>-9.2</td><td>1.236</td><td>5.755</td></tr> <tr><td>6</td><td>-8.7</td><td>1.331</td><td>2.333</td></tr> <tr><td>7</td><td>-8.6</td><td>1.525</td><td>5.765</td></tr> <tr><td>8</td><td>-8.6</td><td>1.793</td><td>5.843</td></tr> <tr><td>9</td><td>-8.3</td><td>1.823</td><td>5.802</td></tr> <tr><td>10</td><td>-8.3</td><td>1.632</td><td>5.767</td></tr> <tr><td>11</td><td>-8.2</td><td>1.605</td><td>7.082</td></tr> <tr><td>12</td><td>-8.1</td><td>1.639</td><td>2.385</td></tr> <tr><td>13</td><td>-8.0</td><td>1.778</td><td>4.334</td></tr> <tr><td>14</td><td>-7.9</td><td>1.579</td><td>7.994</td></tr> <tr><td>15</td><td>-7.5</td><td>1.814</td><td>7.139</td></tr> <tr><td>16</td><td>-7.5</td><td>3.254</td><td>3.923</td></tr> <tr><td>17</td><td>-7.4</td><td>2.450</td><td>6.178</td></tr> <tr><td>18</td><td>-7.3</td><td>1.628</td><td>5.668</td></tr> <tr><td>19</td><td>-7.2</td><td>2.392</td><td>5.716</td></tr> <tr><td>20</td><td>-7.2</td><td>3.029</td><td>6.288</td></tr> </tbody> </table> <p>Writing output ... done.</p>	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode				rmsd l.b.	rmsd u.b.	1	-9.5	0.000	0.000	2	-9.4	0.962	1.388	3	-9.3	1.699	5.744	4	-9.3	1.643	6.904	5	-9.2	1.236	5.755	6	-8.7	1.331	2.333	7	-8.6	1.525	5.765	8	-8.6	1.793	5.843	9	-8.3	1.823	5.802	10	-8.3	1.632	5.767	11	-8.2	1.605	7.082	12	-8.1	1.639	2.385	13	-8.0	1.778	4.334	14	-7.9	1.579	7.994	15	-7.5	1.814	7.139	16	-7.5	3.254	3.923	17	-7.4	2.450	6.178	18	-7.3	1.628	5.668	19	-7.2	2.392	5.716	20	-7.2	3.029	6.288
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode																																																																																									
		rmsd l.b.	rmsd u.b.																																																																																								
1	-9.5	0.000	0.000																																																																																								
2	-9.4	0.962	1.388																																																																																								
3	-9.3	1.699	5.744																																																																																								
4	-9.3	1.643	6.904																																																																																								
5	-9.2	1.236	5.755																																																																																								
6	-8.7	1.331	2.333																																																																																								
7	-8.6	1.525	5.765																																																																																								
8	-8.6	1.793	5.843																																																																																								
9	-8.3	1.823	5.802																																																																																								
10	-8.3	1.632	5.767																																																																																								
11	-8.2	1.605	7.082																																																																																								
12	-8.1	1.639	2.385																																																																																								
13	-8.0	1.778	4.334																																																																																								
14	-7.9	1.579	7.994																																																																																								
15	-7.5	1.814	7.139																																																																																								
16	-7.5	3.254	3.923																																																																																								
17	-7.4	2.450	6.178																																																																																								
18	-7.3	1.628	5.668																																																																																								
19	-7.2	2.392	5.716																																																																																								
20	-7.2	3.029	6.288																																																																																								

5.YORUM VE ÖNERİLER

Çalışmanın;

ilk aşamasında AutoDock Vina Programı için **10 adet pdb kodu** için validasyon testi yapılmıştır.

ikinci aşamada çeşitli ilaç etken maddelerinden **22 adet bileşik** ve 8 adet bitki içindeki fitokimyasallardan **19 adet bileşik** seçilerek 7C6S Kodlu - Sars Cov 2 - 3CL^{pro} (main proteaz) ve AutoDock Vina Programı ile doking çalışmaları yapıldı. Çıkan sonuçlardan yararlanılarak **Ki (inhibisyon)** değerleri hesaplandı.

Üçüncü aşamasında, Molinspiration Programı kullanılarak bitkiler içinde bulunan **19 adet** bileşiğin **Biyolojik Aktivite** varlıkları ile **Lipinski kuralı uygunluk**'ları incelendi.

Dördüncü aşamasında bitkiler içinde bulunan **19 adet bileşik** için admetsar 1.0 Programı kullanılarak **Admet/Sar** (emilim dağılımı metabolizma atılım ile toksisite) analizleri teorik olarak çalışıldı.

Çalışmanın son aşamasında sanal ligand taraması yapılarak 6 adet bileşiğin ilaç adayı olabileceği belirlendi.

5. 1. Validasyon Çalışmasında Yorum ve Öneriler;

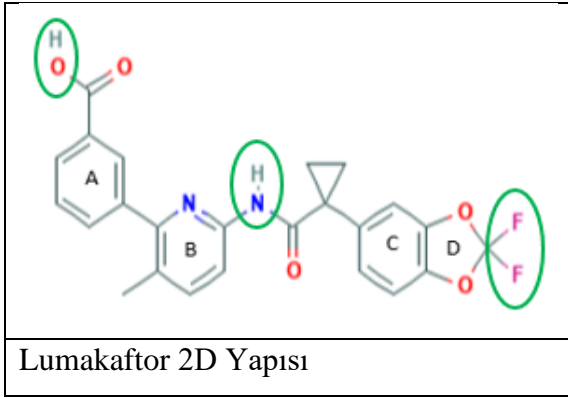
1. AutoDock Vina Programının 7C6S Kodlu - Sars Cov 2 - 3CL^{pro} (main proteaz) proteini kullanılarak doking çalışmaları yapılmasında uygun olduğu belirlendi.
2. Yapıdan boseprevir ligandın çıkarılarak tekrar aynı bölgeye doking yapılması ile hesaplanan RMSD değeri **1.978 Å** olarak bulundu. X-ray verileri ile karşılaştırıldığında bu sonucun 2.0 Å'dan küçük çıkması sebebi ile seçilen programın **7C6S kodlu** (Boceprevir ile kompleks haline getirilmiş SARS-COV-2 Ana Proteazın kristal yapısı) **protein yapısı** için uygun olduğunu belirlendi.

5. 2. 17 Adet İlaç Etken Maddelerinin Doking Çalışmasında Yorum ve Öneriler;

Doking'leri yapılan ilaç etken maddelerinin bağlanma enerjilerine göre sıralaması aşağıdaki gibidir.

- Lumakaftor > Aprepitant > Konivaptan > Sefpiramid = Tadalafil = Nilotinib = Acalabrutinib > Tradipitant = Nirmatrelvir > Beklabuvir = Düvelisib = Argatroban = Abivertinib = Digoksin > Pakritinib > Apilimod > Nelfinavir = Almitrin > Barisitinib > Molnupiravir > Remdesivir

Lumakaftor'un şekilde gösterilen A halkasında bulunan (-OH) grubu (benzoil grubuna bağlı olan -OH) ile B halkasında bulunan (-NH) grubunun hidrojen bağ yapması, D halkasında bulunan 2 adet F elementinin halojen bağ yapması bağlanma afinitesine olumlu katkı sağlamaktadır.



Aprepitant şekilde gösterilen D halkasında bulunan 2 adet (-NH) grubunun ve A halkasında elektronegatifliği büyük olan F elementi'nin hidrojen bağ yapması, A ve B halkalarında bulunan F elementlerinin halojen bağ yapması, bağlanma afinitesine olumlu katkı sağlamaktadır.

Konivaptan şekilde gösterilen C halkasında bulunan (-NH) grubunun hidrojen bağ yapması bağlanma aktifliğinin artmasına olumlu katkı yapmaktadır.

Aprepitant 2D Yapısı	Konivaptan 2D Yapısı

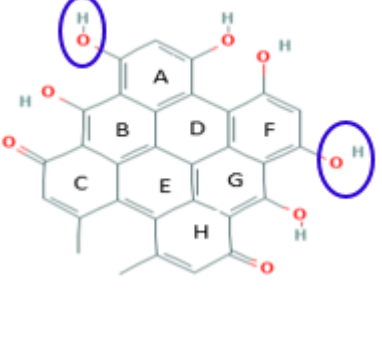
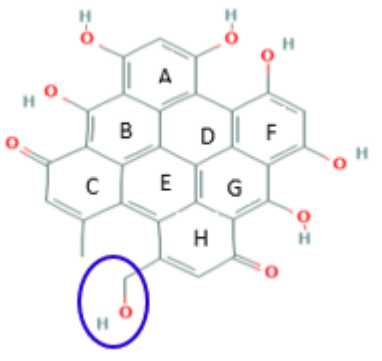
5. 3. Bitkilerden Elde Edilen Fitokimyasalların Doking Çalışmasında Yorum ve Öneriler;

Doking'leri yapılan bitkilerden elde edilen fitokimyasalların bağlanma enerjilerine göre sıralaması aşağıdaki gibidir.

Hiperisin > Theaflavin > Psödohiperisin = Amentoflavon > Agathisflavon > Rutin = Epigallokatekin Galat = Gallo catechin Gallat > (-) - Epikateşin Gallat > 3,4-Dikafeoilkinik Asit > Quercetin 3-Gentiobioside > Hesperidin = Artelinik Asit > Salvianolik Asit = Rhoifolin = 3,8'-Biapigenin > Diosmin > Mirisitrin = Miquelianin

Sarı Kantaron içerisinde bulunan çok halkalı bir yapıya sahip olan Hiperisin molekülü, düzlemsel bir yapıya sahip olması nedeniyle Sars Cov 2 3CL Pro'ya en iyi kenetlenen bileşiktir. Ayrıca şekilde gösterilen D ve F halkaları ile yapmış oldukları hidrojen bağ ve A halkasında bulunan hidroksil grubu (-OH)'nun Hidrojen bağ yapması, D halkası ile Pi-Donor Hidrojen bağına sahip olması bağlanma afinitesine olumlu katkı sağlamaktadır.

Psödohiperisin bileşiğinde şekilde gösterilen H halkasında bulunan hidroksil grubu (-OH) ise bağlanma afinitesine olumlu bir katkısı bulunmamaktadır.

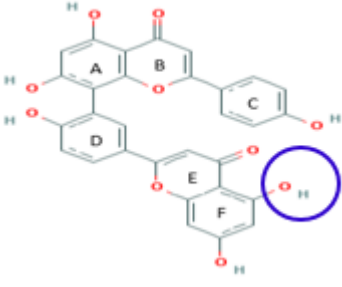
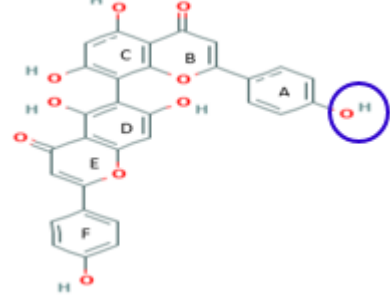
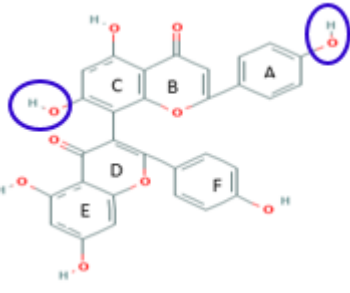
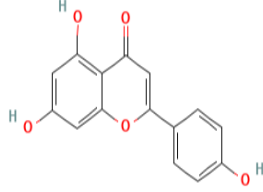
	
<p>Hiperisin Bağlanma enerjisi -9.4 kcal/mol</p>	<p>Psödohiperisin Bağlanma enerjisi -9.2 kcal/mol</p>

2 apigenin molekülünün farklı bölgelerinin birbirine bağlanması ile oluşan, anti-viral özelliğine sahip, doğada çeşitli bitkilerde bulunan Amentoflavon (Sarı Kantaron), Agathisflavon (Kaju) ve 3,8'-Biapigenin (Sarı Kantaron) fitokimyasalları, Sars Cov ve Sars Cov 2 3CL Pro'ya iyi geldiği teorik ve/veya deneysel çalışmalar ile kanıtlanan vücut bağışıklığının güçlenmesinde rolü olan apigenin molekülünden türemişlerdir.

2 adet apigenin molekülünün oksidatif bağlanmasıyla oluşan amentflavon, Agathisflavon ve 3,8'-Biapigeninden daha iyi bir bağlanma afinitesi göstermektedir. Bunun sebebi 2 adet apigenin molekülünün bağlantı bölgelerinin Hidroksifenil halkası C-3 ile kromen halkası C-8'i arasında olmasıdır. Ayrıca şekilde gösterilen C halkası'nın hidroksil grubu(-OH) ile Hidrojen bağı yapması bağlanma afinitesine olumlu katkı sağlamaktadır.

2 adet apigenin molekülünün oksidatif bağlanması ile oluşan agathisflavon, iki kromen halkasının C-6 ile C-8 bağlantı bölgesi ile bağlanmasından oluşur. Şekilde gösterilen A halkası'nın hidroksil grubu (-OH) ile Hidrojen bağı yapması bağlanma afinitesine olumlu katkı sağlamaktadır.

2 adet apigenin molekülünün bağlanması ile oluşan 3,8'-Biapigenin, şekilde gösterilen C ve A halkalarında bulunan hidroksil grubu (-OH) ile Hidrojen bağı yapması bağlanma afinitesine olumlu bir katkı sağlar.

	
<p>Amentoflavon Bağlanma enerjisi : -9.2 kcal/mol</p>	<p>Agathisflavon Bağlanma enerjisi : -9.1</p>
	
<p>3,8'-Biapigenin Bağlanma enerjisi : -8.4</p>	<p>Apigenin</p>

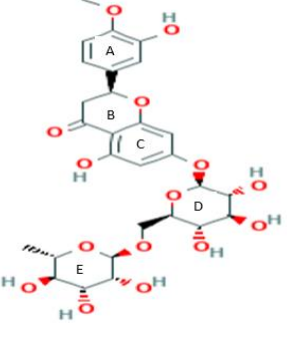
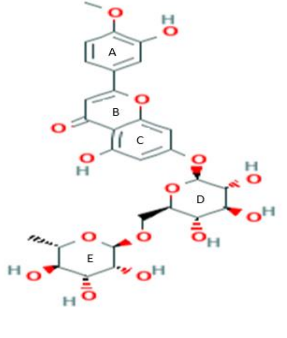
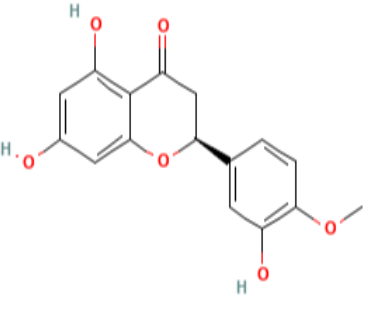
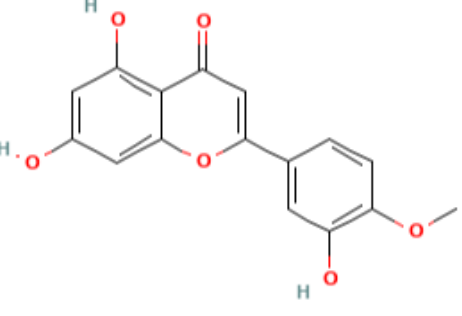
Diosmin, 7. konumda bulunan bir 6-O-(alfa-L-rhamnopyranosil)-beta-D-glukopiranozil'in glikozidik bağlantı yoluyla diosmetine bağlanması ile oluşan bir disakarit türevidir. Yarı sentetik bir ilaçtır.

Hesperidin, 7. konumda bulunan bir 6-O-(alfa-L-rhamnopyranosil)-beta-D-glukopiranozil'in glikozidik bağlantı yoluyla hesperetine bağlanması ile oluşan bir disakarit türevidir .

Hesperidin bileşiğinin A halkasının konformasyonunun Sars Cov 2 3CL Pro cebi içinde arka yöne yönelim yapması (2S) ve B halkasının aromatik yapıda olmaması Diosmin bileşiğine kıyasla daha iyi bir bağlanmayı sağlamıştır.

Hesperidin de şekilde gösterilen E ve D halkasında bulunan hidroksil grub(-OH)'ları ile Hidrojen bağı yaparak bağlanma afinitesine katkı sağlar.

Diosmin de ise şekilde gösterilen A ve E halkalarında bulunan hidroksil grub(-OH)'ları ile, Hidrojen bağı yaparak bağlanma afinitesine katkı sağlar.

	
Hesperidin Bağlanma enerjisi : -8.5	Diosmin Bağlanma enerjisi : -8.3
	
Hesperetin	Diosmetin

(-)-gallokateşin gallatın bir enantiyomeri olan Gallokateşin gallat, gallik asidin karboksil grubunun (+)-gallokateşin'in (3S)-hidroksi grubu ile yoğunlaştırılmasıyla elde edilir ve bir gallat esteridir. Bir (+)-gallokateşin ve bir gallik asitten türetilir.

(-) – Epikateşin gallat, gallik asidin karboksil grubunun epikateşinin (3R)-hidroksi grubu ile yoğunlaştırılmasıyla elde edilir. Bir (-)-epikateşin ve bir gallik asitten türetilir.

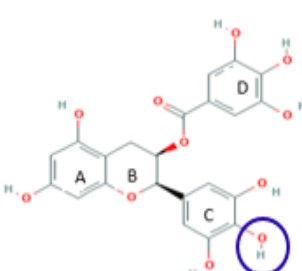
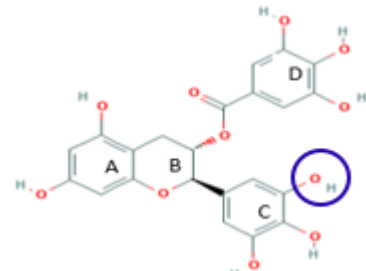
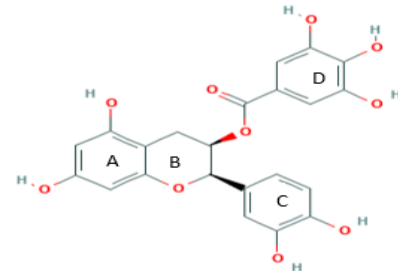
Epigallokatekin galat, Gallokateşin gallat ve (-) – Epikateşin gallat 'ın B halkasına bağlı olan D halkasının farklı konformasyonlarda bulunmaları bağlanma afinitesi sonucunu değiştirmemesine rağmen şekilde gösterilen Epigallokatekin galat ve Gallokateşin gallat'ın C halkasında bulunan hidroksil grub(-OH)'ları bağlanma afinitesine olumlu katkı sağlar.

Aynı zaman da her üç fitokimyasalın A,C ve D halkaları ile yapmış oldukları yüksek sayıdaki hidrojen bağları bağlanma afinitelerini arttırmaktadır.

- Epigallokatekin Galat (EGCG) A halkası 1 adet C halkası 2 adet D halkası 3 adet,
- Gallokateşin gallat A halkası 3 adet C halkası 1 adet D halkası 2 adet
- (-) – Epikateşin gallat (EKG) A halkası 1 adet C halkası 2 adet D halkası 4 adet

- (+) – Epikateşin-3-O-galat A halkası 2 adet C halkası 2 adet D halkası 4 adet

Hidrojen bağı yapmaktadırlar.

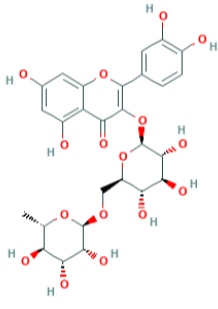
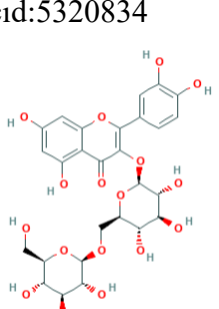
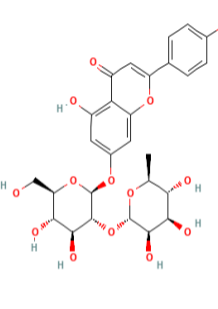
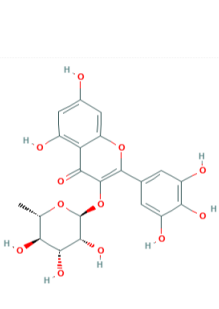
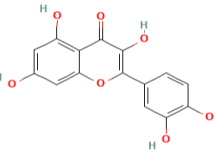
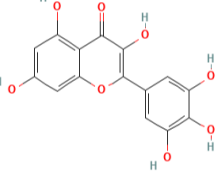
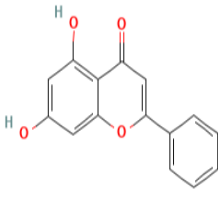
<p>Epigallokatekin galat (EGCG) c1d: 65064</p> 	<p>Gallokateşin gallat (GCG) c1d:5276890</p> 	<p>(-) - Epikateşin gallat (EKG) c1d: 107905</p> 
<p>Bağlanma enerjisi : -8.9</p>	<p>Bağlanma enerjisi : -8.9</p>	<p>Bağlanma enerjisi : -8.8</p>

Rutin, flavanol kuersetin ve disakkarit rutinoz'u (α - L – rhamnopyranosyl-(1→6) - β - D - glucopyranose) birleştiren glikozittir. Kuersetin'in aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi disakkarit rutinoz'a (1→6) bağlantısı ile bağlanması, bağlanma afinitesine olumlu katkı sağlar.

Bir gentiobiyozdan türeyen Querçetin 3-gentiobioside, quercetin'in 3. konumundaki hidroksi hidrojenin bir gentiobiosil grubu ile değiştirilmesinden oluşan quercetin O- glikozittir .

Rhoifolin, 7-hidroksi grubuna bağlı bir alfa-(1->2)-L-rhamnopyranosil)-beta-D-glukopiranozil parçasına sahip bir apigenin türevidir. Apigenin'den türetilmiştir

Mirisetin'den türetilen Mirisitrin, glikosidik bağlantı yoluyla 3. pozisyonda bir alfa-L-rhamnopyranosil tortusuna bağlanan bir glikosiloksiflavondur.

<p>Rutin cid: 5280805</p> 	<p>Quercetin 3- gentiobioside cid:5320834</p> 	<p>Rhoifolin cid:5282150</p> 	<p>Mirisitrin cid: 5281673</p> 
<p>Bağlanma enerjisi : -8.9</p>	<p>Bağlanma enerjisi : -8.6</p>	<p>Bağlanma enerjisi : -8.4</p>	<p>Bağlanma enerjisi : 8.1</p>
<p>Quercetin cid: 5280343</p> 	<p>Mirisetin cid:5281672</p> 	<p>Apigenin cid: 5280443</p> 	

5. 4. Biyolojik Aktivite Kuralı ve Lipinski Kuralı Çalışmasında Yorum ve Öneriler;

Hiperisin, Psödohiperisin, Amentoflavone, 3,8'-Biapigenin, Miquelianin, Teaflavin, Epigallokatekin Galat (EGCG), Gallocatechin gallate, (-)-Epikateşin gallat, Agathisflavone, Rhoifolin, 3,4-Dikafeoilkinik asit, Artelinik Asit, Salvianolik Asit A ve Mirisitrin biyolojikçe aktif olan bileşiklerdir.

(-)-Epikateşin Gallat, Artelinik Asit ve Salvianolik Asit A lipinski kuralına uymaktadır. Bu nedenle bu üç adet bileşiğin **oral yol ile alınımı önerilmektedir.**

Bitkilerden Elde Edilen Fitokimyasalların Admet/Sar (emilim, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite) analizleri Çalışmasında

Epitel taşıma araştırmalarında, bağırsak epitel hücrelerinin önemli özelliklerini gösteren bir model sistemi olan *in vitro* Caco-2 hücreleri gibi hücre kültürü modelleri kullanılır. Bu hücre dizileri, epitelyal-mikrobiyal etkileşimler dahil epiteli modellemek için indirgemeci bir yaklaşımla birçok mekanik çalışmada kullanılır [140]. Bu tez kapsamında Sarı Kantaron (*Hypericum Perforatum* L) içinde bulunan hiperisin, Psödohiperisin ve Peygamber Süpürgesi (*Artemisia Annu*) içinde bulunan Artelinik Asit'in Caco-2 Geçirgenliği (CaCo2) vardır.

Yukarıda incelenmesi yapılan bitkiler içindeki tüm fitokimyasallar'ın İnsan Bağırsak Emilimi (HIA) vardır ve hücrealtı lokalizasyonları mitekondridir.

İlaçlar büyük ölçüde karaciğerde, böbreklerde, gastrointestinal sistemde, ciltte ve akciğerde çeşitli enzimlerle metabolize olurlar. Bu enzimler, hücrenin endoplazmik retikulumunda bulunur [141].

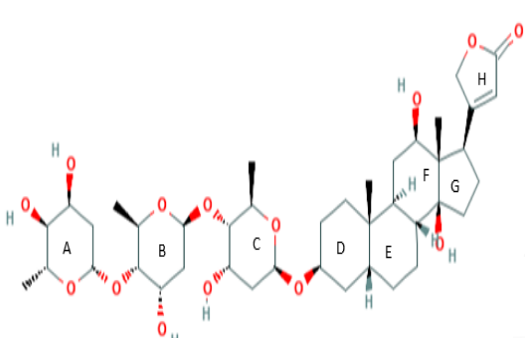
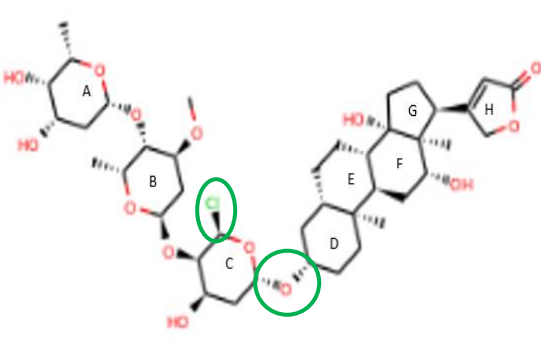
Bir ilacı metabolize eden 2 tip enzim sınıfı mevcuttur. Bunlar 1- Faz I enzimleri ve 2- Faz II enzimleridir. 1- Faz I enzimleri: hidroksilasyon, oksidasyon, redüksiyon ve demetilasyon işlemlerini yaparlar ve bu işlemlerle yabancı maddeler metabolizma yolunda faz II'ye hazırlanır. Faz I metabolizması büyük ölçüde P450 enzimleri ile gerçekleşir. Bunlar "heme" içeren proteinlerdir ve birincil olarak karaciğerde bulunurlar. P450 enzim sistemi; dışarıdan alınan ilaçlar, kimyasal maddeler, ensektisidler, petrol ürünleri vb. maddeleri metabolize eden sistemdir. 2- Faz II enzimleri: Glukronat veya sulfat ile konjugasyon ve asetilasyon işlemlerini yaparlar [141].

Yapılan çalışmalar sonucu anti-viral olarak tanımlanan bileşiklerin genellikle CYP450 enzimi 3A4 üzerinde inhibitör etkisi olduğu ortaya çıkmaktadır. Sarı Kantaron (*Hypericum Perforatum* L) içinde bulunan Hiperisin, Psödohiperisin, Amentoflavone, 3,8'-Biapigenin, Çay (*Camellia Sinensis*) içinde bulunan Teaflavin ve Kaju Kuruyemişi (*Anacardium Occidentale*) içinde bulunan Agathisflavon CYP450 enzimin 3A4 inhibitörü olarak devranır.

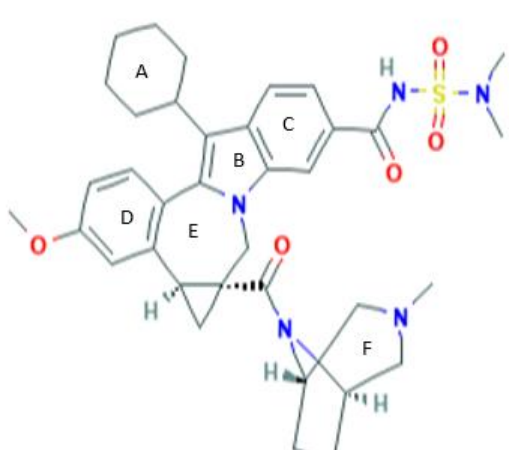
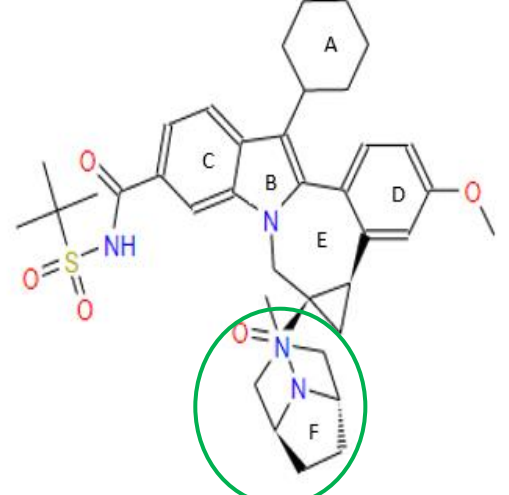
5. 5. Sanal Ligand Tarama Çalışmasında Yorum ve Öneriler;

Digoksin'den farklı olarak, ZINC1082872771 Ligandı'nın C halkasında klor atomunun (-Cl) bulunması, C ve D halkası arasında bağlantı sağlayan oksijen atomu (-O) digoksin'e göre konformasyonunun farklı konformasyonda olması ve ile E ve F halkalarının

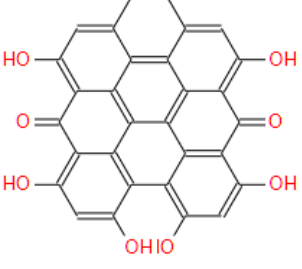
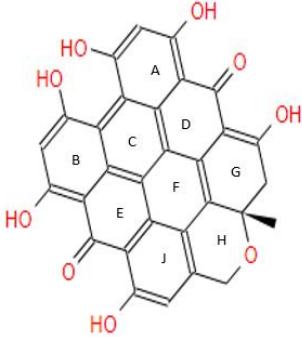
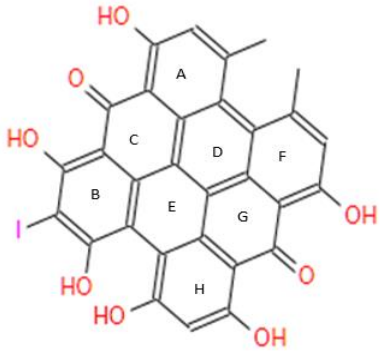
konformasyonlarının farklı konformasyonda olması (şekilde görülen) bağlanma afinitesini digoksin'e oranla arttırmaktadır.

<p>Digoksin</p> 	<p>ZINC1082872771</p> 
<p>Bağlanma enerjisi: -8.2 kcal/mol</p>	<p>Bağlanma enerjisi: -10.8 kcal/mol</p>

Beklabuvir'den farklı olarak, ZINC653703151 Ligandı'nın E halkasına bağlı bulunan F halkasının hem farklı bir geometrideki bağlanışı hemde konformasyon farklılıkları bağlanma finitesini arttırmaktadır.

<p>Beklabuvir</p> 	<p>ZINC653703151</p> 
<p>Bağlanma enerjisi: -8.2 kcal/mol</p>	<p>Bağlanma enerjisi: -11 kcal/mol</p>

Hiperisin'den farklı olarak, ZINC85948103 Ligandı'nın J ve G halkalarında bulunan hidroksil grub(-OH)'larının birleşerek H halkasını oluşturması ve A ile B halkalarına hidroksil grub (-OH)'larının eklenmesi bağlanma finitesini arttırmaktadır. Ayrıca ZINC000028708307 Ligandı'nın B halka (fenil)'sına iyodür bağlanması bağlanma finitesini arttırmaktadır.

<p>Hiperisin cid:3663</p> 	<p>ZINC000085948103</p> 	<p>ZINC000028708307</p> 
<p>Bağlanma enerjisi: -9.4 kcal/mol</p>	<p>Bağlanma enerjisi: -10.3 kcal/mol</p>	<p>Bağlanma enerjisi: -10.3 kcal/mol</p>

KAYNAKÇA

- [1] Arya R, Kumari S, Pandey B, Mistry H, Bihani SC, Das A, Prashar V, Gupta GD, Panicker L, Kumar M. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. *J Mol Biol.* 2021 Jan 22;433(2):166725. doi: 10.1016/j.jmb.2020.11.024. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33245961; PMCID: PMC7685130.
- [2] Tahir Ul Qamar M, Alqahtani SM, Alamri MA, Chen LL. Structural basis of SARS-CoV-2 3CL^{pro} and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *J Pharm Anal.* 2020 Aug;10(4):313-319. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.009. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32296570; PMCID: PMC7156227.
- [3] Pillaiyar T, Meenakshisundaram S, Manickam M. Recent discovery and development of inhibitors targeting coronaviruses. *Drug Discov Today.* 2020 Apr;25(4):668-688. doi: 10.1016/j.drudis.2020.01.015. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32006468; PMCID: PMC7102522.
- [4] Azkur, A. K. (2020). COVID-19 VE HAYVANLAR . Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni , 11 (2) , 49-60 . DOI: 10.38137/vetfarmatoksbulen.768811
- [5] Öztan G, İşsever H. Molecular Structure and Genomic Characterization of The New Coronavirus (Covid-19). *Journal of Advanced Research in Health Sciences.* 2020;3(2):61-71. <https://doi.org/10.26650/JARHS2020-726533>
- [6] Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007145; PMCID: PMC7159086.
- [7] İlhan, A. Ş. (2020). SARS-COV-2 VE COVID-19 PATOGENEZİ . Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi , Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi Özel Sayı 2020 , 78-87 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/gsbdergi/issue/56673/790772>
- [8] Yan Y, Shin WI, Pang YX, Meng Y, Lai J, You C, Zhao H, Lester E, Wu T, Pang CH. The First 75 Days of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Outbreak: Recent Advances, Prevention, and Treatment. *International Journal of Environmental*

- Research and Public Health.* 2020; 17(7):2323.
<https://doi.org/10.3390/ijerph17072323>
- [9] Tahir Ul Qamar M, Alqahtani SM, Alamri MA, Chen LL. Structural basis of SARS-CoV-2 3CL^{pro} and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *J Pharm Anal.* 2020 Aug;10(4):313-319. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.009. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32296570; PMCID: PMC7156227.
- [10] Onur ALTEN Asıl Hiv-1 glikoprotein 41 molekülünün aktif bölgesinin substrat-bağlayıcı alanının moleküler kenetlenme yöntemiyle araştırılması Yüksek Lisans Tezi Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya A.B.D., Türkiye Danışman :VİLDAN GÜRSOY Tez Onay Tarihi: 2011
- [11] Wu, C., Liu, Y., Yang, Y., Zhang, P., Zhong, W., Wang, Y. et al. (2020). Analysis of Therapeutic Targets for SARS-CoV-2 and Discovery of Potential Drugs by Computational Methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10, 766-788. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>
- [12] Anonim,<https://www.medicana.com.tr/saglik-rehberi-detay/12265/sars-virusu- nedir-ve-ne-zaman-ortaya-cikti-nasil-tedavi-edilir> (Oluşturma: 27.10.2020 03:03)
- [13] Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, Smoot J, Gregg AC, Daniels AD, Jervey S, Albaiu D. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Cent Sci.* 2020 Mar 25;6(3):315-331. doi: 10.1021/acscentsci.0c00272. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32226821; PMCID: PMC7094090.
- [14] Tahir Ul Qamar M, Alqahtani SM, Alamri MA, Chen LL. Structural basis of SARS-CoV-2 3CL^{pro} and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *J Pharm Anal.* 2020 Aug;10(4):313-319. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.009. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32296570; PMCID: PMC7156227.
- [15] Merve ERTEM 5 th International EMI Entrepreneurship & Social Sciences Congress Relationship Between Oxygen And Pandemia Giresun University 30 Eyl 2020
- [16] Dr. Özlem Ak Soğuk Algınlığından Ölümcül Salgına! KÜRESEL KÂBUS

- <https://covid19.tubitak.gov.tr/sites/default/files/inline-files/mart-2020.pdf>
- [17] Phan T. Novel coronavirus: From discovery to clinical diagnostics. *Infect Genet Evol.* 2020 Apr;79:104211. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104211. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007627; PMCID: PMC7129799.
- [18] 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 GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31978945; PMCID: PMC7092803.
- [19] Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction Fung, TS; Liu, DX *Annual Review of Microbiology* Vol. 73:59-557 (Volume publication date september 2019) First published as a Review in Advance on June 21,2019 Doi:<https://doi.org/10.1146/annurev-micro-020518-115759>
- [20] V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S. *et al.* Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* **19**, 155–170 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
- [21] Agrawal PK, Agrawal C, Blunden G. Rutin: A Potential Antiviral for Repurposing as a SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro) Inhibitor. *Natural Product Communications.* 2021;16(4). doi:[10.1177/1934578X21991723](https://doi.org/10.1177/1934578X21991723)
- [22] Kim JS, Jang JH, Kim JM, Chung YS, Yoo CK, Han MG. Genome-Wide Identification and Characterization of Point Mutations in the SARS-CoV-2 Genome. *Osong Public Health Res Perspect.* 2020;11(3):101-111. doi: 10.24171/j.phrp.2020.11.3.05
- [23] Alanagreh L, Alzoughool F, Atoum M. The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens.* 2020; 9(5):331. <https://doi.org/10.3390/pathogens9050331>
- [24] Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics,

- Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(4):1225. <https://doi.org/10.3390/jcm9041225>
- [25] Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):418-423. doi: 10.1002/jmv.25681. Epub 2020 Feb 7. Erratum in: *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):2249. PMID: 31967327; PMCID: PMC7167049.
- [26] Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. *Cells*. 2020; 9(5):1267. <https://doi.org/10.3390/cells9051267>
- [27] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. Epub 2020 Feb 18. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 25;: PMID: 32085846; PMCID: PMC7164771.
- [28] Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2020 May;15(5):700-704. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32114094; PMCID: PMC7128866.
- [29] Patel, B., Sharma, S., Nair, N. *et al*. Therapeutic opportunities of edible antiviral plants for COVID-19. *Mol Cell Biochem* 476, 2345–2364 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04084-7>
- [30] Tomar B, Anders H-J, Desai J, Mulay SR. Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Drive Necroinflammation in COVID-19. *Cells*. 2020; 9(6):1383. <https://doi.org/10.3390/cells9061383>
- [31] Barbara A. Small, Sarah A. Dressel, Christopher W. Lawrence, Donald R. Drake, III, Mark H. Stoler, Richard I. Enelow, Thomas J. Braciale CD8⁺ T Cell-mediated Injury In Vivo Progresses in the Absence of Effector T Cells

- J Exp Med (2001) 194 (12): 1835–1846.
Doi:<https://doi.org/10.1084/jem.194.12.1835>
- [32] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017 Jul;39(5):529-539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x. Epub 2017 May 2. PMID: 28466096; PMCID: PMC7079893.
- [33] Serap Demir Tekol SARS-CoV-2: Virology and Microbiological Diagnostic Tests *South Clin Ist Euras.* 2020; 31(1): 8-12 | DOI: 10.14744/scie.2020.13549
- [34] Zhou, P., Yang, XL., Wang, XG. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579**, 270–273 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- [35] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020 Mar 13;367(6483):1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32075877; PMCID: PMC7164637.
- [36] Kirchdoerfer, R., Cottrell, C., Wang, N. *et al.* Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature* **531**, 118–121 (2016). <https://doi.org/10.1038/nature17200>
- [37] Transient oligomerization of the SARS-CoV N protein—implication for virus ribonucleoprotein packaging C. Chang, C.-M.M. Chen, M. Chiang, Y. Hsu, T. Huang
PLoS ONE, 8 (2013), p. e65045,
Doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065045>
- [38] Rossi GA, Sacco O, Mancino E, Cristiani L, Midulla F. Differences and similarities between SARS-CoV and SARS-CoV-2: spike receptor-binding domain recognition and host cell infection with support of cellular serine proteases. *Infection.* 2020 Oct;48(5):665-669. doi: 10.1007/s15010-020-01486-5. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32737833; PMCID: PMC7393809.

- [39] R. He, A. Leeson, M. Ballantine, A. Andonov, L. Baker, F. Dobie, Y. Li, N. Bastien, *et al.* Characterization of protein–protein interactions between the nucleocapsid protein and membrane protein of the SARS coronavirus
Virus Res., 105 (2004), pp. 121-125, <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2004.05.002>
- [40] X. Zhao, J.M. Nicholls, Y.-G. Chen Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus nucleocapsid protein interacts with smad3 and modulates transforming growth factor- β signaling *J. Biol. Chem.*, Volume 283, Issue 6, 8 February 2008, Pages 3272-3280 Doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M708033200>
- [41] Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, Lu G, Qiao C, Hu Y, Yuen KY, Wang Q, Zhou H, Yan J, Qi J. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. 2020 May 14;181(4):894-904.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.045. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32275855; PMCID: PMC7144619.
- [42] A.C. Walls, Y.-J. Park, M.A. Tortorici, A. Wall, A.T. McGuire, D. Veessler Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein *Cell*, Volume 181, Issue 2, 16 April 2020, Pages 281-292.e6 doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- [43] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020 Mar 13;367(6483):1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32075877; PMCID: PMC7164637.
- [44] Kirchdoerfer, R., Cottrell, C., Wang, N. *et al.* Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature* **531**, 118–121 (2016). <https://doi.org/10.1038/nature17200>
- [45] F. Li Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins *Annu. Rev. Virol.*, 3 (2016), pp. 237-261, Doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301>

- [46] A.C. Walls, M.A. Tortorici, J. Snijder, X. Xiong, B.J. Bosch, F.A. Rey, D. Veeler Tectonic conformational changes of a coronavirus spike glycoprotein promote membrane fusion PNAS, 114 (2017), pp. 11157-11162, doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1708727114>
- [47] M. Bartlam, H. Yang, Z. Rao Structural insights into SARS coronavirus proteins Curr. Opin. Struct. Biol., 15 (2005), pp. 664-672, doi: <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2005.10.004>
- [48] S. Kang, M. Yang, Z. Hong, L. Zhang, Z. Huang, X. Chen, S. He, Z. Zhou, *et al.* Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein RNA binding domain reveals potential unique drug targeting sites Acta Pharmaceutica Sinica B, 10 (2020), pp. 1228-1238, doi: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.009>
- [49] Q. Ye, A.M.V. West, S. Silletti, K.D. Corbett Architecture and self-assembly of the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein Protein Sci., 29 (2020), pp. 1890-1901, doi: <https://doi.org/10.1002/pro.3909>
- [50] Ujike M, Taguchi F. Incorporation of Spike and Membrane Glycoproteins into Coronavirus Virions. *Viruses*. 2015; 7(4):1700-1725. <https://doi.org/10.3390/v7041700>
- [51] S. Satarker, M. Nampoothiri Structural proteins in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 Arch. Med. Res., 51 (2020), pp. 482-491, doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.05.012>
- [52] S. Satarker, M. Nampoothiri Structural proteins in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 Arch. Med. Res., Volume 51, Issue 6, August 2020, Pages 482-491 Doi:<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.05.012>
- [53] Mody, V., Ho, J., Wills, S. *et al.* Identification of 3-chymotrypsin like protease (3CLPro) inhibitors as potential anti-SARS-CoV-2 agents. *Commun Biol* 4, 93 (2021). <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01577-x>
- [54] Ziebuhr J, Snijder EJ, Gorbalenya AE. Virus-encoded proteinases and proteolytic processing in the Nidovirales. *J Gen Virol*. 2000 Apr;81(Pt 4):853-79. doi: 10.1099/0022-1317-81-4-853. PMID: 10725411.
- [55] H.J. Lee, C.K. Shieh, A.E. Gorbalenya, E.V. Koonin, N. La Monica, J. Tuler, A. Bagdzhadzhyan, M.M. Lai The complete sequence (22

- kilobases) of murine coronavirus gene 1 encoding the putative proteases and RNA polymerase *Virology*, Volume 180, Issue 2, February 1991, Pages 567-582 DOI:[https://doi.org/10.1016/0042-6822\(91\)90071-i](https://doi.org/10.1016/0042-6822(91)90071-i)
- [56] H. Yang, M. Yang, Y. Ding, Y. Liu, Z. Lou, Z. Zhou, L. Sun, L. Mo, *et al* The crystal structures of severe acute respiratory syndrome virus main protease and its complex with an inhibitor. *PNAS* November 11, 2003 100 (23) 13190-13195; Doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.1835675100>
- [57] Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, Becker S, Rox K, Hilgenfeld R. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*. 2020 Apr 24;368(6489):409-412. doi: 10.1126/science.abb3405. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32198291; PMCID: PMC7164518.
- [58] Peng Sang, Shu-Hui Tian, Zhao-Hui Meng and Li-Quan Yang Anti-HIV drug repurposing against SARS-CoV-2 From the journal:RSC Advances, Issue 27, 2020, DOI link: <https://doi.org/10.1039/d0ra01899f>
- [59] Rick Oerlemans,Angel Jonathan Ruiz-Moreno,Yingying Cong,Nilima Dinesh Kumar,Marco A. Velasco-Velazquez,Constantinos G. Neochoritis,Jolanda Smith,Fulvio Reggiori,Matthew R. Groves and Alexander Dömling Repurposing the HCV NS3-4A protease drug boceprevir as COVID-19 therapeutics **First** published on 21st December 2020 (Research Article) *RSC Med. Chem.*, 2021, **12**, 370-379 DOI: 10.1039/D0MD00367K
- [60] YustinaHartini,BaktiSaputra,BryanWahono,ZerlindaAuw,FriskaIndayani,LintangAdelya,GabrielNamba,MaywanHariono Biflavonoid as potential 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro) inhibitor of SARS-Coronavirus *Results in Chemistry*,Volume 3, January 2021, 100087 Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2020.100087>
- [61] Fu, L., Ye, F., Feng, Y. *et al*. Both Boceprevir and GC376 efficaciously inhibit SARS-CoV-2 by targeting its main protease. *Nat Commun* **11**, 4417 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18233-x>
- [62] Anonim, CTI Biopharma Announces Initiation of Phase 3 PRE-VENT Study Evaluating Pacritinib in Hospitalized Patients with Severe COVID-19

NEWS PROVIDED BY :CTI BioPharma Corp. Apr 27, 2020, 07:00 ET
<https://www.prnewswire.com/news-releases/cti-biopharma-announces-initiation-of-phase-3-pre-vent-study-evaluating-pacritinib-in-hospitalized-patients-with-severe-covid-19-301047305.html>

- [63] Warren, T., Jordan, R., Lo, M. *et al.* Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature* **531**, 381–385 (2016).
<https://doi.org/10.1038/nature17180>
- [64] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04292730
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730>
- [65] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04575597
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04575597>
- [66] drugbank(<https://go.drugbank.com/>)Baricitinib
<https://go.drugbank.com/drugs/DB11817>
- [67] Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect.* 2020 Aug;81(2):318-356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32333918; PMCID: PMC7177073
- [68] A Study to Learn About the Study Medicines (Called Nirmatrelvir/Ritonavir) in People 12 Years Old or Older With COVID-19 Who Are Immunocompromised
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05438602>
-
- [69] Kelly Kuk, Jennifer L Taylor-Cousar Lumacaftor and ivacaftor in the management of patients with cystic fibrosis: current evidence and future prospects *Ther Adv Respir Dis.* 2015 Dec;9(6):313-26.PMID: 26416827 DOI: 10.1177/1753465815601934 2015 Sep 28.
- [70] Day CJ, Bailly B, Guillon P, Dirr L, Jen FE, Spillings BL, Mak J, von Itzstein M, Haselhorst T, Jennings MP. Multidisciplinary Approaches Identify Compounds that Bind to Human ACE2 or SARS-CoV-2 Spike Protein as Candidates to Block SARS-CoV-2-ACE2 Receptor Interactions. *mBio.* 2021 Mar 30;12(2):e03681-20. doi: 10.1128/mBio.03681-20. PMID: 33785634; PMCID: PMC8092326.
- [71] Trezza A, Iovinelli D, Santucci A, Prischi F, Spiga O. An integrated drug repurposing strategy for the rapid identification of potential SARS-CoV-2 viral

- inhibitors. *Sci Rep.* 2020 Aug 17;10(1):13866. doi: 10.1038/s41598-020-70863-9. PMID: 32807895; PMCID: PMC7431416.
- [72] drugbank (<https://go.drugbank.com/>) aprepitant
<https://go.drugbank.com/drugs/DB00673>
- [73] Aprepitant as a combinant with Dexamethasone reduces the inflammation via Neurokinin 1 Receptor Antagonism in severe to critical Covid-19 patients and potentiates respiratory recovery: A novel therapeutic approach Riffat Mehboob, Fridoon Jawad Ahmad, Ahad Qayyum, Muhammad Asim Rana, Syed Amir Gilani, Muhammad Akram Tariq, Gibran Ali, Shehla Javed Akram, Javed Akram doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.01.20166678>
Posted December 17, 2020.
- [74] To Determine the Efficacy of Neurokinin 1 Receptor Antagonist as a Therapeutic Tool Against Cytokine Storm and Respiratory Failure in Covid-19 Patients-Prof. Dr. Fridoon Jawad Ahmad-University of Health Sciences Lahore-ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04468646 July 13, 2020
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04468646>
- [75] Drugbank(<https://go.drugbank.com/>) konivaptan
<https://go.drugbank.com/drugs/DB00872>
- [76] Piplani S, Singh PK, Winkler DA, Petrovsky N. Computationally repurposed drugs and natural products against RNA dependent RNA polymerase as potential COVID-19 therapies. *Mol Biomed.* 2021;2(1):28. doi: 10.1186/s43556-021-00050-3. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34766004; PMCID: PMC8450033.
- [77] drugbank(<https://go.drugbank.com/>) cefpiramide
<https://go.drugbank.com/drugs/DB00430>
- [78] HuiWangYingchunYuXiuliXieCangzhenWangYuexianZhangYingYuanXiaojiangZhangJuanLiuPengWangMinjunChen n-vitro antibacterial activities of cefpiramide and other broad-spectrum antibiotics against 440 clinical isolates in China *Journal of Infection and Chemotherapy* Volume 6, Issue 2, 2000, Pages 81-85 <https://doi.org/10.1007/PL00012156>
- [79] Christopher J.Day, Benjamin Bailly , Patrice Guillon, Larissa Dirr, Freda E.-C. Jen, Belinda L. Spillings, Johnson Mak, Mark von Itzstein, Thomas Haselhorst and Michael P. Jennings Multidiciplinary

Approaches Identify Compounds that Bind to Human ACE2 or SARS-CoV-2 Spike Protein as Candidates to Block SARS-CoV-2–ACE2 Receptor Interactions
DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.03681-20> ASM JOURNALS-mBio-
Vol. 12, No. 2, April 21

- [80] Calisha Myers FDA Approves Adcirca(tadalafil) Tablets for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Fierce Biotech 26 May 2009
<https://www.fiercebiotech.com/biotech/fda-approves-adcirca-tadalafil-tablets-for-treatment-of-pulmonary-arterial-hypertension>
- [81] Shirvaliloo M. Targeting the SARS-CoV-2 3CL^{pro} and NO/cGMP/PDE5 pathway in COVID-19: a commentary on PDE5 inhibitors. *Future Cardiol.* 2021 Aug;17(5):765-768. doi: 10.2217/fca-2020-0201. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33576273; PMCID: PMC7885524.
- [82] The Use of Tadalafil in Confirmed COVID-19 Pneumonia.- Santa Barbara Cottage Hospital- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04946162- July 2, 2021
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04946162>
- [83] drugbank(<https://go.drugbank.com/>) nilotinib
<https://go.drugbank.com/drugs/DB04868>
- [84] Valeria Cagno, Gaelle Magliocco, Caroline Tapparel, Youssef Daali The tyrosine kinase inhibitor nilotinib inhibits SARS-CoV-2 in vitro Vol.128 **issue 4** Pages 621-624 24 November 2020 Doi:<https://doi.org/10.1111/bcpt.13537>
- [85] drugbank(<https://go.drugbank.com/>) (acalabrutinib)
<https://go.drugbank.com/drugs/DB11703>
- [86] Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, Roswarski J, Goy A, Monticelli MA, Roshon M, Wrzesinski SH, Desai JV, Zarakas MA, Collen J, Rose K, Hamdy A, Izumi R, Wright GW, Chung KK, Baselga J, Staudt LM, Wilson WH. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci Immunol.* 2020 Jun 5;5(48):eabd0110. doi: 10.1126/sciimmunol.abd0110. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32503877; PMCID: PMC7274761.
- [87] Sandra P. Smieszek, Vasilios M. Polymeropoulos, Changfu Xiao, Christos M. Polymeropoulos, Mihael H. Polymeropoulos, Loss-of-function mutations in

IFNAR2 in COVID-19 severe infection susceptibility, *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, Volume 26, 2021, Pages 239-240, ISSN 2213-7165, <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.06.005>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716521001569>)

- [88] drugbank(<https://go.drugbank.com/>)(tradipitant)
<https://go.drugbank.com/drugs/DB12580>
- [89] Pubchem beclabuvir <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56934415>
- [90] ShuC., HuangX., HuangT., ChenL., YaoB., ZhouJ., & DengC. (2020). Potential inhibitors for targeting Mpro and Spike of SARS-CoV-2 based on sequence and structural pharmacology analysis. *STEMedicine*, 1(2), e41. <https://doi.org/10.37175/stemedicine.v1i2.41>
- [91] Winkler DG, Faia KL, DiNitto JP, et al. PI3K- δ and PI3K- γ inhibition by IPI-145 abrogates immune responses and suppresses activity in autoimmune and inflammatory disease models. *Chemistry & Biology*. 2013 Nov;20(11):1364-1374. DOI: 10.1016/j.chembiol.2013.09.017. PMID: 24211136.
- [92] El Bairi K, Trapani D, Petrillo A, Le Page C, Zbakh H, Daniele B, Belbaraka R, Curigliano G, Afqir S. Repurposing anticancer drugs for the management of COVID-19. *Eur J Cancer*. 2020 Dec;141:40-61. doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.014. Epub 2020 Sep 22. PMID: 33125946; PMCID: PMC7508523.
- [93] Duvelisib to Combat COVID-19 - Washington University School of Medicine- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04372602- May 25, 2021
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04372602>
- [94] Aliter KF, Al-Horani RA. Thrombin Inhibition by Argatroban: Potential Therapeutic Benefits in COVID-19. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021 Apr;35(2):195-203. doi: 10.1007/s10557-020-07066-x. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32870433; PMCID: PMC7459262.
- [95] John Parkinson July 21, 2020 COVID-19 Investigational Therapy Approved for Phase 2 Study <https://www.contagionlive.com/view/covid19-investigational-therapy-approved-for-phase-2-study>
- [96] drugbank (<https://go.drugbank.com/>) digoksin
<https://go.drugbank.com/drugs/DB00390>

- [97] SINIORAKIS, EFTYCHIOS, ARVANITAKIS, SPYRIDON and ELKOURIS, MAXIMILIANOS. Cardiac glycosides and COVID-19: would it be a promising therapeutic approach?. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* [online]. 2020, v. 92, n. 4 [Accessed 14 January 2023], e20201080. Available from: <<https://doi.org/10.1590/0001-3765202020201080>>. Epub 28 Oct 2020. ISSN 1678-2690. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202020201080>.
- [98] Cho, J., Lee, Y.J., Kim, J. *et al.* Antiviral activity of digoxin and ouabain against SARS-CoV-2 infection and its implication for COVID-19. *Sci Rep* **10**, 16200 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72879-7>
- [99] PRE-VENT Study in Hospitalized Patients With Severe COVID-19 With or Without Cancer- CTI BioPharma- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04404361- September 28, 2021 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04404361>
- [100] drugbank(<https://go.drugbank.com/>) apilimod
<https://go.drugbank.com/drugs/DB05611>
- [101] Riva, L., Yuan, S., Yin, X. *et al.* Discovery of SARS-CoV-2 antiviral drugs through large-scale compound repurposing. *Nature* **586**, 113–119 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2577-1>
- [102] drugbank(<https://go.drugbank.com/>) nelfinavir
<https://go.drugbank.com/drugs/DB00220>
- [103] Norio Yamamoto, Shutoku Matsuyama, Tyuji Hoshino, and Naoki Yamamoto Nelfinavir inhibits replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in vitro. *bioRxiv* 2020.0.06.026476 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.026476>;
- [104] Hosogaya, N., Miyazaki, T., Fukushige, Y. *et al.* Efficacy and safety of nelfinavir in asymptomatic and mild COVID-19 patients: a structured summary of a study protocol for a multicenter, randomized controlled trial. *Trials* **22**, 309 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05282-w>
- [105] drugbank (<https://go.drugbank.com/>) Almitrine
<https://go.drugbank.com/drugs/DB01430>
- [106] Caplan, Morgan MD¹; Goutay, Julien MD¹; Bignon, Anne MD²; Jaillette, Emmanuelle MD¹; Favory, Raphael MD, PhD³; Mathieu, Daniel MD, PhD¹;

- Parmentier-Decrucq, Erika MD¹; Poissy, Julien MD, PhD⁴; Duburcq, Thibault MD¹; on behalf of the Lille Intensive Care COVID-19 Group. Almitrine Infusion in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-Center Observational Study*. *Critical Care Medicine* 49(2):p e191-e198, February 2021. | DOI: 10.1097/CCM.0000000000004711
- [107] Cüneyt ÇIRAK, Dursun KURT Önemli Tıbbi Bitkiler Olarak Hypericum Türleri ve Kullanım Alanları
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bafra Meslek Yüksekokulu Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Samsun, Turkey, *ANADOLU, J. of AARI* 24 (1) 2014, 38 - 52
MFAL
<https://arastirma.tarimorman.gov.tr/etae/Belgeler/AnadoluDergisi/2014/1/04%20MAK%2042-56.pdf>
- [108] Leena Hussein Bajrai, Sherif Ali El-Kafrawy, Rabie Saleh Alnahas, Esam Ibraheem Azhar In vitro screening of anti-viral and virucidal effects against SARS-CoV-2 by *Hypericum perforatum* and *Echinacea*
bioRxiv 2021.01.11.426295; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.11.426295>
Posted January 13, 2021.
- [109] Y.B. Ryu, H.J. Jeong, J.H. Kim, Y.M. Kim, J.-Y. Park, D. Kim, T.T.H. Nguyen, S.-J. Park, J.S. Chang, K.H. Park, M.-C. Rho, and W.S. Lee. Biflavonoids from *torreya nucifera* displaying sars-cov 3cl(pro) inhibition. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(22):7940–7947, 2010
- [110] Strodel, B.; Olubiyi, O.; Olagunju, M.; Keutmann, M.; Loschwitz, J. High Throughput Virtual Screening to Discover Inhibitors of the Main Protease of the Coronavirus SARS-CoV-2 Preprints 2020, 2020040161 (doi: 10.20944/preprints202004.0161.v1) Received: 30 May 2020 / Approved: 1 June 2020 / Online: 1 June 2020 (02:42:54 CEST)
- [111] Useful Tropical Plants Database, *Anacardium occidentale* L. Anacardiaceae, Ken Fern. tropical.theferns.info. 2021-11-02.
<http://tropical.theferns.info/viewtropical.php?id=Anacardium+occidentale>
- [112] José C.J.M.D.S.Menezes Ph.D^a Vinícius R.Campos Ph.D^b Natural biflavonoids as potential therapeutic agents against microbial diseases

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145168>

Accepted 12 January 2021, Available online 16 January 2021.

- [113] Ali TAT , Deniz SARICA Structural Analysis of Citrus Exporting Firms: The Case of Antalya Province
Turunçgil İhracatı Yapan Firmaların Yapısal Analizi: Antalya İli Örneği
ORCID ID: 0000-0001-8206-4718, 0000-0002-9176-0296
Çukurova Tarım Gıda Bil. Der. Çukurova J. Agric. Food Sci. 36(1): 101-110, 2021 doi: 10.36846/CJAFS.2021.39 Kabul Tarihi: 02.05.2021
- [114] Montanari, A., Chen, J., Widmer, W. (1998). Citrus Flavonoids: A Review of Past Biological Activity Against Disease. In: Manthey, J.A., Buslig, B.S. (eds) Flavonoids in the Living System. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 439. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5335-9_8
- [115] Bioactive Polyphenolic Compounds Showing Strong Antiviral Activities against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
Ahmed Kandeil, Ahmed Mostafa, Omnia Kutkat, Yassmin Moatasim, Ahmed A. Al-Karmalawy, Adel A. Rashad, Ahmed E. Kayed, Azza E. Kayed, Rabeh El-Shesheny , Ghazi Kayali, and Mohamed A. Ali
Pathogens 2021, 10, 758. <https://doi.org/10.3390/pathogens10060758>
- [116] Haggag YA, El-Ashmawy NE, Okasha KM. Is hesperidin essential for prophylaxis and treatment of COVID-19 Infection? Med Hypotheses. 2020 Nov;144:109957. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109957. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32531538; PMCID: PMC7274964.
- [117] Qi Liao, Ziyu Chen, Yanlin Tao et al. An Integrated Method For Optimized Identification of Effective Natural Inhibitors Against SARS-CoV-2 3CLpro, 22 April 2021, PREPRINT (Version 2) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-314304/v2>]
- [118] Rutin Is a Low Micromolar Inhibitor of SARS-CoV-2 Main Protease 3CLpro: Implications for Drug Design of Quercetin Analogs
Bruno Rizzuti, Fedora Grande, Filomena Conforti, Ana Jimenez-Alesanco, Laura Ceballos-Laita, David Ortega-Alarcon, Sonia Vega, Hugh T. Reyburn, Olga Abian and Adrian Velazquez-Campoy

Biomedicines 2021, 9(4), 375; <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040375>

Accepted: 30 March 2021 / Published: 2 April 2021

- [119] Jennifer Loschwitz, Anna Jäckering, Monika Keutmann, Maryam Olagunju, Raphael J. Eberle, Monika Aparecida Coronado, Olujide O. Olubiyi, Birgit Strodel,
Novel inhibitors of the main protease enzyme of SARS-CoV-2 identified via molecular dynamics simulation-guided in vitro assay, *Bioorganic Chemistry*, Volume 111, 2021, 104862, ISSN 0045-2068, <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104862>.
- [120] Çağatay Üstün, Nuray Demirci The Plant of Tea (*Camellia Sinensis L.*) Historical Development and Medical Evaluation *Lokman Hekim Journal*, 2013;3(3):5-12
- [121] Karimi Aliabadi Parastoo, Sohrab Mehrnoush, Zarrinpashneh Elham, Kashi Zahra, Green Tea and Coronavirus Infection. 2020 - 10(5).
AJBSR.MS.ID.001560. DOI:[10.34297/AJBSR.2020.10.001560](https://doi.org/10.34297/AJBSR.2020.10.001560).
- [122] Yue Zhu and De-Yu Xie Docking Characterization and in vitro Inhibitory Activity of Flavan-3-ols and Dimeric Proanthocyanidins Against the Main Protease Activity of SARS-Cov-2
Front. Plant Sci., 30 November 2020 | <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.601316>
- [123] Minsu Jang, Yea-In Park, Yeo-Eun Cha, Rackhyun Park, Sim Namkoong, Jin I. Lee, and Junsoo Park Tea Polyphenols EGCG and Theaflavin Inhibit the Activity of SARS-CoV-2 3CL-Protease In Vitro
Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, vol. 2020, Article ID 5630838, 7 pages, 2020. Published: 17 Sep 2020
DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/5630838>
- [124] Hüseyin Cahid Doğan Kocaeli Bitkileri -*Solanum nigrum* 21 Temmuz 1753
<https://kocaelibitkileri.com/solanum-nigrum/>
- [125] Di Pierro F, Iqtadar S, Khan A, Ullah Mumtaz S, Masud Chaudhry M, Bertuccioli A, Derosa G, Maffioli P, Togni S, Riva A, Allegrini P, Khan S. Potential Clinical Benefits of Quercetin in the Early Stage of COVID-19: Results of a Second, Pilot, Randomized, Controlled and Open-Label Clinical Trial. *Int J Gen Med*. 2021;14:2807-2816
<https://doi.org/10.2147/IJGM.S318949>

- [126] Erkan YALÇINKAYA, Serdar ÖZGÜÇ, Ahmet AYDINALP, Ulvi ZEYBEK
The Importance Of Artemisia Annu L. In The Anticancer Activity Research
Ankara Ecz. Fak. Derg. / J. Fac. Pharm. Ankara, 41(3): 1-8, 2017
Kabul/Accepted: 18.06.2018 Doi: 10.1501/Eczfak_0000000596
- [127] ClinicalTrials.gov, NCT04530617.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530617>
- [128] Dilek Göktürk Investigation of the Cytotoxic Effect of Sage on Osteosarcoma (U-2 OS Cell Line Afyon Kocatepe University Journal of Science and Engineering, AKU J. Sci. Eng. 18 (2018) 011002 (420-425), Kabul Tarihi: 05.07.2018. Doi: 10.5578/fmbd.66935
- [129] Lilian Peñalver,Philipp Schmid,Dr. Dávid Szamosvári,Prof. Dr. Stefan Schildknecht,Dr. Christoph Globisch,Kevin Sawade,Prof. Dr. Christine Peter,Prof. Dr. Thomas Böttcher A Ligand Selection Strategy Identifies Chemical Probes Targeting the Proteases of SARS-CoV-2 Angew. Chem. Int. Ed. 2021, 60, 6 799– 6 806 Doi:<https://doi.org/10.1002/anie.202016113>
- [130] Yuan Xiong, Guang-Hao Zhu, Ya-Ni Zhang, Qing Hu, Hao-Nan Wang, Hao-Nan Yu, Xiao-Ya Qin, Xiao-Qing Guan, Yan-Wei Xiang, Hui Tang, Guang-Bo Ge, Flavonoids in Ampelopsis grossedentata as covalent inhibitors of SARS-CoV-2 3CLpro: Inhibition potentials, covalent binding sites and inhibitory mechanisms, International Journal of Biological Macromolecules, Volume 187,2021, Pages 976-987,ISSN 0141-8130,<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.07.167>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813021016172>)
- [131] Konul HAJIYEVA Sanal Ligand Taraması Yöntemi ile Nikotinik Asetilkolin Antagonistlerinin Tasarımı Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kimya Ana Bilim Dalı 2018
- [132] Yang Z, Lasker K, Schneidman-Duhovny D, Webb B, Huang CC, Pettersen EF, Goddard TD, Meng EC, Sali A, Ferrin TE. UCSF Chimera, MODELLER, and IMP: an integrated modeling system. J Struct Biol. 2012 Sep;179(3):269-78. doi: 10.1016/j.jsb.2011.09.006. Epub 2011 Sep 22. PMID: 21963794; PMCID: PMC3410985.

- [133] Eric F. Pettersen, Thomas D. Goddard, Conrad C. Huang, Gregory S. Couch, Daniel M. Greenblatt, Elaine C. Meng, Thomas E. Ferrin
UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis
First published: 01 July 2004, Journal of computational Chemistry
Volume25, Issue13,Pages 1605-1612 Doi:<https://doi.org/10.1002/jcc.20084>
- [134] Li Z, Wan H, Shi Y, Ouyang P. Personal experience with four kinds of chemical structure drawing software: review on ChemDraw, ChemWindow, ISIS/Draw, and ChemSketch. J Chem Inf Comput Sci. 2004 Sep-Oct;44(5):1886-90. doi: 10.1021/ci049794h. PMID: 15446849.
- [135] Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. J Comput Chem. 2010 Jan 30;31(2):455-61. doi: 10.1002/jcc.21334. PMID: 19499576; PMCID: PMC3041641.
- [136] Protein Veri Bankası, 7C6S Kodlu Protein,
<https://www.rcsb.org/structure/7C6S>
- [137] Yasemin KEŞKEK Design Of New MAO-A Inhibitors For Treatment Of Depression Using Molecular Modelling And Experimental Studies Of Hypericum Flavonoids Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi 2016
- [138] <https://www.molinspiration.com/>
- [139] Feixiong Cheng, Weihua Li, Yadi Zhou, Jie Shen, Zengrui Wu, Guixia Liu, Philip W. Lee, and Yun Tang admetSAR: A Comprehensive Source and Free Tool for Assessment of Chemical ADMET Properties
Journal of Chemical Information and Modeling 2012 52 (11), 3099-3105
DOI: 10.1021/ci300367a
- [140] Anabazhagan AN, Chatterjee I, Priyamvada S, Kumar A, Tyagi S, Saksena S, Alrefai WA, Dudeja PK, Gill RK. Methods to Study Epithelial Transport Protein Function and Expression in Native Intestine and Caco-2 Cells Grown in 3D. J Vis Exp. 2017 Mar 16;(121):55304. doi: 10.3791/55304. PMID: 28362399; PMCID: PMC5408935.
- [141] Nevzat YÜKSEL Sitokrom P450 Enzim Sistemi ve İlaç Etkileşmeleri
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA
J Clin Psy. 2001; 4(1): 5-1 ,klinik psikiyatri dergisi,
Volume: 24 Issue: 4 Year: 2021 ISSN 1302-0099 | e-ISSN 2146-7153
- [142] Ma, C., Sacco, M.D., Hurst, B. *et al.* Boceprevir, GC-376, and calpain inhibitors II, XII inhibit SARS-CoV-2 viral replication by targeting the viral

main protease. *Cell Res* **30**, 678–692 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0356-z>

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Nida ULULAR
Doğum yeri : ANKARA
Doğum tarihi : 17.08.1992
Medeni hali : Bekar
Elektronik posta adresi : nida.ulular@hacettepe.edu.tr
Yabancı dili : İngilizce
EĞİTİM DURUMU : Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya
Lisans Bölümü
Yüksek Lisans : Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri
Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalı