

Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı ve Tasarımın Ticari Ürün Örneklerine Kısa Bir Bakış

Yasemin Keşkek Karabulut¹

Zeynep Şilan Turhan²

Özet

Son yıllarda moleküler modellemede, ilerleyen bilgisayar altyapıları ve biyoenformatik teknolojiler ile birlikte baş döndürücü gelişmeler yaşanmaktadır. Bir kimyasalın potansiyel bir ilaca dönüştürülmesi için gerekli zaman ve gerekli maliyetleri göz önüne alındığında moleküler modelleme yöntemlerinde kullanılan Bilgisayar destekli İlaç Tasarımı (CADD) en ön sırada yerini almaktadır. Bu durumun en önemli örneği, ülkemizde ve dünyada yaşanan Covid 19 pandemisidir. Hastalığın hızla yayılması ve hastalığın kendisi ve semptomları için hızla geliştirilmesi gereken ilaç etken maddeleri ihtiyacı en kısa zamanda ilaçların piyasaya sürülmesi gerekliliğini doğurmuştur. CADD yöntemleri ise bu pandemi de daha çok önem kazanmış ve adeta duruma çare olarak yetişmiştir. Bu bölümde, moleküler modelleme ve CADD yöntemleri kısa bilgilerle anlatılmaya çalışılmıştır. Ayrıca, moleküler doking yöntemlerinde sıklıkla kullanılan ücretsiz kullanılabilen Autodock Vina programı incelenmiş ve kullanımındaki ana aşamalar belirtilmiştir. Ek olarak, ilaç pazarında bu yöntemlerle geliştirilmiş hangi ilaçların olduğu paylaşılmıştır.

1. Moleküler Modelleme

Moleküler modelleme yöntemi, moleküllerin davranışını tasarlamak veya etki/davranışlarını taklit etmek amacıyla güden tüm teorik ve hesaplamalı teknikleri kapsamaktadır. Teorik ve hesaplamalı olarak tanımlanan bu teknikler, hesaplamalı kimya, ilaç tasarımı, hesaplamalı biyoloji ve malzeme bilimi alanlarını, küçük kimyasal sistemlerden büyük biyolojik moleküllere /malzeme düzeneklerini kapsayan moleküler sistemleri incelemek için son

1 Öğr. Gör. Dr., Kırklareli Üniversitesi, ykeskekcarabulut@klu.edu.tr, 0000-0002-6742-783X

2 Doç.Dr., Iğdır Üniversitesi, zeynepsilanturhan@hotmail.com, 0000-0002-3587-2576

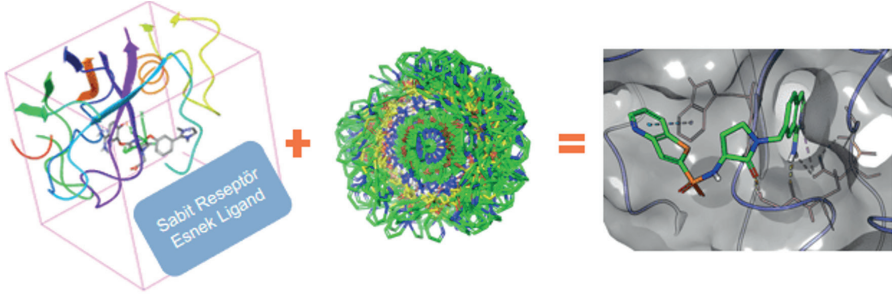
yıllarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tip hesaplamalar, moleküler sistemler büyüdükçe kaçınılmaz bir durum olarak bilgisayarların desteklerinden yararlanmaktadır. Moleküler modelleme tekniklerinin ortak özelliği moleküler sistemleri atomik düzeye indirgeyerek tanımlanmasıdır. Genellikle moleküler modelleme çalışmaları üç aşamayı içerir:

- İlk aşama, sistemdeki molekül içi ve moleküller arası etkileşimleri tanımlayacak bir model seçilmesidir. Kuantum mekaniği ve moleküler mekanik en yaygın kullanılan iki modeldir. Bu modeller, sistemdeki atom ve moleküllerin olası bir düzenlemesindeki enerjinin hesaplanmasını sağlar ve modelleyicinin, atom ve moleküllerin konumları değiştikçe sistem enerjisinin nasıl değiştiğini belirlemesine olanak tanır.
- İkinci aşama, enerji minimizasyonu, moleküler dinamik veya Monte Carlo simülasyonu veya konformasyonel arama gibi hesaplamalardan oluşur.
- Son aşamada ise, yapılan hesaplamaların düzgün bir şekilde gerçekleştirilip gerçekleştirilmediğini kontrol etmek için de analiz yapılması gerekmektedir (Eweas ve ark., 2014)

Moleküler modelleme, son yıllarda ilaç tasarım sürecinde kimyagerler için değerli ve temel bir araç haline gelmiştir. Moleküllerin üç boyutlu yapılarının ve ilgili fiziko-kimyasal özelliklerinin oluşturulmasını, manipülasyonunu veya temsilini açıklar. Moleküler modelleme yöntemi, moleküllerin ve biyolojik özelliklerini tahmini için teorik kimya yöntemlerine ve deneysel verilere dayanan bir dizi bilgisayarlı tekniği içermektedir (Keşkek, 2016).

2. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (CADD)

Modern ilaç keşfi, çok miktarda bileşiğin üretilmesi ve sanal olarak oluşturulan devasa kütüphanelerin kısa sürede incelenmesi ihtiyacı oluşturmuştur. Hızla artan bu kaynakların depolanması, yönetilmesi ve analiz edilmesi ihtiyacı, bilgisayar destekli ilaç tasarımı olarak tanımlanan alanın ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı, yeni terapötik çözümlerin tasarımını ve keşfini kolaylaştırmak için kullanılan hesaplamalı yöntemleri ve ilgili bilgileri içeren kaynakları temsil eder.



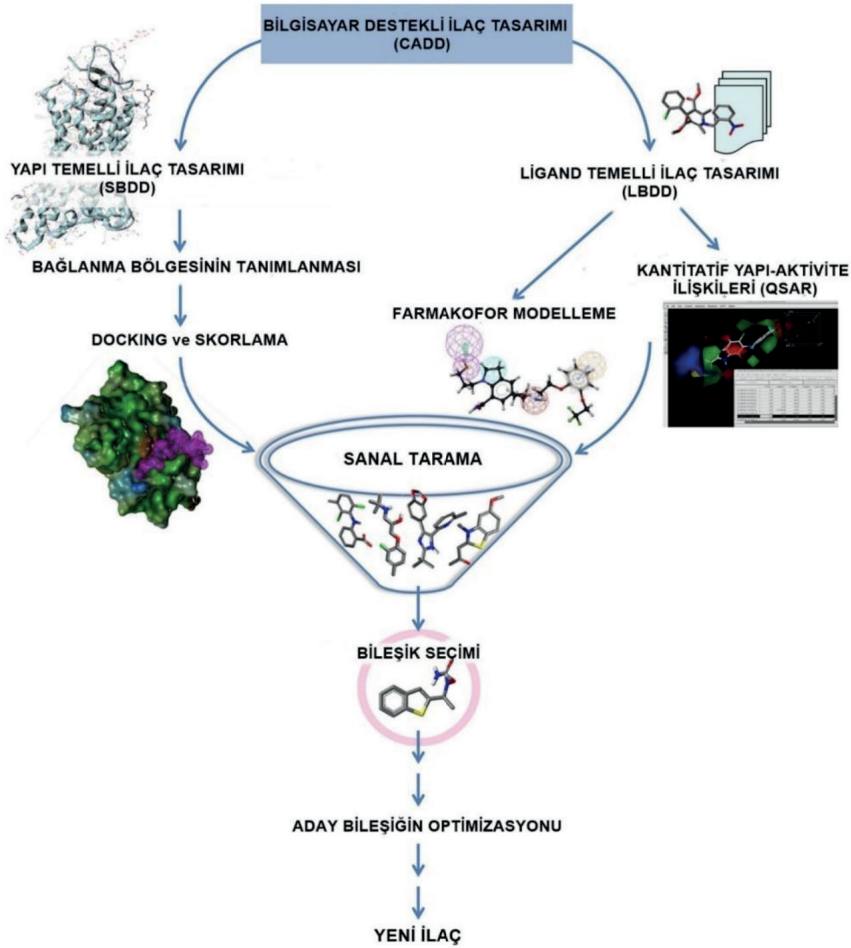
Şekil 1. Moleküler Dokimg İş Akışı

İlaçlar ve diğer yararlı bileşikler hakkında ayrıntılı bilgi içeren dijital depolar, kimyasal reaksiyon mekanizmalarının ve farmakolojik etkilerinin araştırılması için kıymetli madenlerdir. Tamamen moleküler varyantlar üretme potansiyeline sahip tasarım kütüphaneleri, farklı özelliklere sahip kimyasal bileşiklerin seçilmesine ve örneklenmesine olanak tanır. Protein dizileri ve yapıları arasındaki dizi-yapı homolojisini incelemek için katlama tanıma, bağlanma bölgeleri ve moleküler fonksiyonların anlaşılmasında faydalıdır. Yüksek verimli taramanın *in silico* analogu olan sanal tarama , sentezlenip test edilebilecek potansiyel lider adaylarını belirlemek amacıyla büyük kimyasal kitaplıkların sistematik olarak değerlendirilmesi için kolaylık sağlamaktadır ve devamlı gelişmektedir (Song ve ark., 2009).

Yeni bir ilacın pazara sunulması oldukça maliyetli bir süreçtir. İlaç keşfi ve geliştirilmesi ortalama 10-15 yıl sürer. Bilgisayar destekli ilaç keşfi (CADD) tekniklerinin önde gelen ilaç şirketleri ve diğer araştırma grupları tarafından kullanılması, ilaç geliştirme sürecini daha uygun maliyetli bir şekilde hızlandırmak ve başarısızlıkları en aza indirmek için ilaç keşfinin ön aşaması için gerekli hale gelmiştir ve başarı oranları da kayda değer seviyede yüksektir. Bilgisayar destekli ilaç tasarımının kullanılması, protein ve ligand (kompleks) arasındaki etkileşim modelinin yanı sıra bağlanma afinitesi hakkında değerli bilgiler sağlayabilen, bilgi odaklı bir yaklaşım sağlar. Ayrıca süper bilgisayarların, paralel işlemenin ve gelişmiş yazılımların mevcudiyeti, farmasötik araştırmaları büyük oranda kolaylaştırmıştır. CADD yaklaşımlarının kullanımıyla ilaç keşif ve geliştirme maliyetini %50'ye kadar azaltabildiğimiz görülmüştür. CADD, aktiviteyi yapıyla ilişkilendirmek için bir standart oluşturmak için herhangi bir yazılım programı tabanlı sürecin kullanılmasından oluşur (Surabhi ve ark., 2018).

Bilgisayar destekli ilaç tasarımı, yeni ilaç moleküllerinin geliştirilmesinde çok önemli bir rol oynayan güçlü bir teknik olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapı

bazlı ilaç tasarımı ve ligand bazlı ilaç tasarımı, bilgisayar destekli ilaç tasarımında yaygın olarak kullanılan iki yöntemdir (Baig ve ark., 2016).



Şekil 2. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı için temsili iş akışı (Macalino ve ark., 2015)

2.1. Yapı Bazlı Yöntemler

Yapı bazlı yaklaşımda, potansiyel ligandların üretimi veya taranması için hedefin (enzim/reseptör) 3 boyutlu yapısının bilinmesine dayanır. Ardından NMR, X-Ray kristalografisi, kriyoelektron mikroskopisi (EM), homoloji modellemesi ve moleküler dinamik (MD) simülasyonları yöntemleriyle 3 boyutlu yapı aydınlatılır. Yapı bazlı yaklaşımda temel olarak protein yapısı önemlidir ve yeni ligandlar tasarlamada ilk adımı oluşturur. Yöntemin temeli, ligandın protein yapısındaki aktif bölge olarak adlandırılan hedefe

kuvvetli bir şekilde bağlanması varsayımına dayanır (Eren ve ark., 2020). Hedef proteinin ve bağlanma bölgesinin saptanmasından sonra veritabanları taranmakta ve hedef proteindeki aktif bölgeye potansiyel ilaç adayı ligand yerleştirilmektedir. Son olarak, sanal tarama ve yerleştirme sonucunda elde edilen en yüksek potansiyel bileşikler sentezlenmekte ve in vitro testleri yapılmaktadır (Batool ve ark., 2019).

Yapı bazlı yöntemler tekrarlamalı bir süreçtir ve ilaç adaylarını çoklu döngülerden geçirerek klinik çalışmalara götürür. Ayrıca bu yöntemler, COVID-19 tedavisi için yeni ilaç benzeri moleküllerin keşfedilmesine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Mevcut antivirallerde elde edilen deneyimler, bu yaklaşımı kullanarak potansiyel ilaç moleküllerinin tanımlanmasında başarı oranının yüksek olduğunu göstermiştir. Ligand-protein kompleksinin yapısı, farklı bağlanma doğrulamalarının, bağlanma cebinin tanımlanmasının ve ligand-protein etkileşiminin analizine yardımcı olmaktadır. Aynı zamanda ligandın bağlanmasından kaynaklanan konformasyonel değişikliklerin aydınlatılmasına ve mekanik çalışmalara da katkı sağlamaktadır (Bajad ve ark., 2021).

2.2. Ligand Bazlı Yöntemler

Ligand bazlı ilaç tasarımı, genellikle 3 boyutlu reseptör bilgisinin yokluğunda kullanılan bir yaklaşımdır ve ilgilenilen biyolojik hedefe bağlanan moleküllerin bilgisine dayanır. Bu yöntemde, hedef proteinin bilinen ligandlarının üzerinde durulur ve başlangıç noktası olarak bilinen ligandların incelenmesi seçilir. Moleküler benzerlik yaklaşımları, kantitatif yapı-aktivite ilişkileri (QSAR) ve farmakofor modelleri, ligand bazlı ilaç tasarım sürecinde sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Bilinen ligandların moleküler parmak izlerinden yola çıkarak benzer parmak izlerine sahip molekülleri bulmak için veri tabanları taranmaktadır. Potansiyel ligandların ortak yapısal özellikleri, farmakofor modellemesi kullanılarak tanımlanabilir ve bu şekilde elde edilen bilgiler aranan ortak özelliklere sahip yeni moleküllerinde taranması için kullanılabilir. Yeni bir molekülün ligand aktivitesini tahmin etmek için QSAR yardımıyla yeni modeller oluşturulabilir. Farmakofor modeli sadece aktif bir ligandın kendisine aktivite kazandıran özelliklerini belirlemede kullanılırken QSAR modeli bir ilgili ligandın kimyasal veya fiziksel özellikleri ile biyolojik aktivitesi arasındaki ilişkiyi kapsamlı şekilde açıklamak için kullanılmaktadır (Aparoy ve ark.,2012; Lee ve ark., 2011).

3. Moleküler Doking

Moleküler doking, moleküler etkileşimi simüle eden ve reseptörler ile ligandlar arasındaki bağlanma modunu ve afiniteyi tahmin eden, yapıya

dayalı bir ilaç tasarım yöntemidir. Son yıllarda bu teknoloji ilaç tasarımı araştırma alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Potansiyel farmakoforları taramak için bileşiklerin veri tabanını kullanarak araştırmacıların sentez prosesini kısaltmakla kalmaz, aynı zamanda verimliliği büyük ölçüde artırır ve araştırma maliyetini azaltır (Fan ve ark., 2019).

Moleküler doking, ligand ve reseptör arasındaki bağlanma afinitesini ve etkileşimli modu tahmin etmede ve en iyi konformasyonu belirlemede kullanılmaktadır. Proteinler, nükleik asitler, karbonhidratlar ve lipitler gibi biyolojik olarak ilgili moleküller arasındaki ilişkiler ilaç tasarımında merkezi bir rol oynar. Moleküler doking, küçük molekülün afinitesini ve aktivitesini tahmin etmek amacıyla küçük moleküllü ilaç adaylarının protein hedeflerine bağlanma yönelimini tahmin etmek için son zamanlarda oldukça sık kullanılır. Ayrıca docking yöntemi, ilaçların akılcı tasarımında önemli bir rol oynar. Bimoleküler komplekslerin, bileşenlerinin bilinen yapıları kullanılarak hesaplamalı yerleştirme yoluyla modellenmesi, yapısal biyolojide hızla gelişen güçlü bir araçtır (Tikhonova ve ark., 2008).

Moleküler doking, moleküler hedefin (enzim/reseptör) aktif bölgesi içindeki ligand (küçük molekül) konformasyonunun ve yöneliminin tahminini yapar. Moleküler yerleştirmeye dayalı sanal tarama, birçok modern yapıya dayalı ilaç keşif çabasının ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir (Lengauer ve ark., 1996). Bununla birlikte, gerçek kenetlenme süreci o kadar esnek değildir ki, reseptörlerin ve ligandların birbirlerine iyi uyum sağlamak için konformasyonlarını değiştirmeleri gerekir. Moleküler dockingin geometrik tamamlayıcılığa dayanan enerji tamamlayıcılığı, reseptörlerin ve ligandların serbest enerjisi en aza indirecek şekilde en kararlı yapıyı elde etmesini garanti eder (Audie ve ark., 2007).

Moleküler doking; poz tahmini, sanal tarama ve bağlanma afinitesini tahminini içeren üç ana hedeften oluşur. Başarılı bir doking çalışması, reseptör bağlanma bölgesi içindeki doğal ligand pozunu ve ilgili fizikokimyasal moleküler etkileşimleri doğru bir şekilde tahmin edebilmelidir. Ayrıca büyük bileşik kütüphanelerini kullanırken yöntemin bağlanmayı başarılı bir şekilde ayırt edebilmesi ve bu ligandları veri tabanındaki en iyi bileşikler arasında doğru bir şekilde sıralayabilmesi gerekmektedir (Kolb ve ark., 2009).

Son yirmi yılda, DOCK (Venkatachalam ve ark., 2003), AutoDock (Österberg ve ark., 2002), FlexX (Rarey ve ark., 1996), Surflex (Jain, 2003), GOLD (Jones ve ark., 1997), ICM (Schapira ve ark., 2003), Glide (Friesner ve ark., 2004), Cdocker, LigandFit (Venkatachalam ve ark., 2003), MCDock, FRED (McGann ve ark., 2003), MOE-Dock (Corbeil ve ark., 2012), LeDock (Zhao ve Caflisch, 2013), AutoDock

Vina (Trott ve Olson, 2010), rDock (Ruiz-Carmona ve ark., 2014) gibi hem akademik hem de ticari kullanım için 60'tan fazla farklı yerleştirme aracı ve programı geliştirilmiştir.

3.1. Autodock Vina

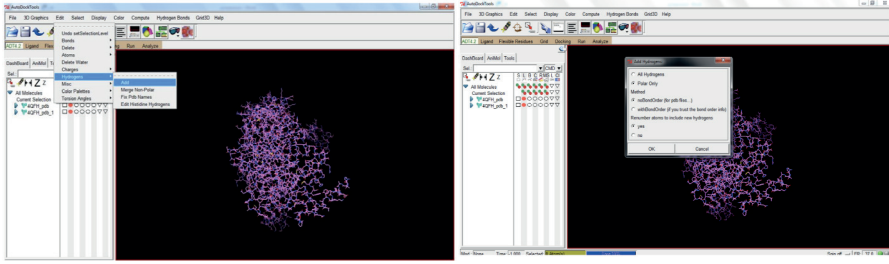
AutoDock Vina (Scripps Araştırma Enstitüsü), moleküler modelleme simülasyonları için en yaygın kullanılan, ücretsiz, açık kaynaklı araçlardan biridir (Trott ve Olson, 2010). AutoDock, küçük esnek bir ligandın, yapısı bilinen bir makromoleküler hedefe bağlanma konformasyonlarını tahmin etmek için kullanılan bir komut satırı programları birleşimidir. AutoDock Vina, önceki versiyonlarına kıyasla hızı yaklaşık 2 kat artırabilen daha doğru bir bağlama algoritmasına sahiptir. AutoDock Vina, sonuçları kullanıcı için şeffaf bir şekilde kümeler ve grid haritalarını otomatik olarak hesaplar.

Autodock Vina yapı bazlı yöntemle dayanarak hesaplamalar yapar. Küçük moleküler bileşikler (ligandlar), reseptörün bağlanma bölgesine yerleştirilir ve ardından kompleksin bağlanma afinitesi tahmin edilir. Bu, yapıya dayalı ilaç tasarım sürecinin önemli bir bölümünü oluşturur. Ligand/protein kompleksinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması ve tahmin edilmesi için, hızlı ve doğru bir yerleştirme protokolü kullanılmaktadır. Bağlanma etkileşimlerini ve geometrilerini görselleştirme yeteneğinde ara yüzü ile sağlanmaktadır (Popo ve ark., 2020). Autodock Vina, eğişen konformasyonlara sahip ligandları hesaplamak ve enerjisine atfedilen puanlama fonksiyonunu en aza indirmek için Lamarck tipi genetik algoritmayı kullanan bir kenetlenme yazılımıdır. Yazılımın sanal taramada kullanımı, özellikleri hesaplanabilen kimyasal bileşiklerle sınırlıdır (Rauf ve ark., 2015).

Autodock Vina kullanılarak yapılan kenetlenme işleminin ana aşamaları aşağıdaki gibidir:

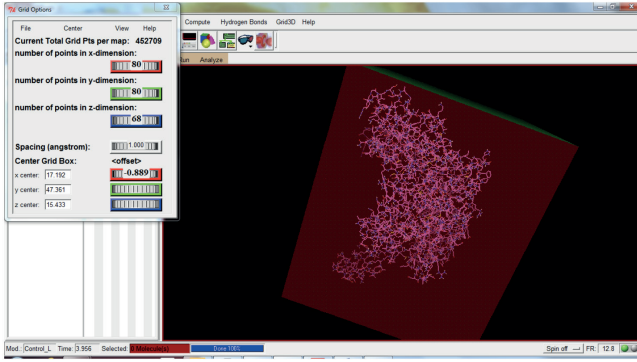
1. Hedef (reseptör) ve ligandı .pdbqt formatında hazırlamak;

Veritabanlarından indirilen reseptör .pdb dosyasını masaüstünde reseptör_1.pdb olarak açmak için dosya alanına tıklayın. Atomun seviyesini seçin. Sadece polar hidrojenleri seçin ve hidrojenleri düzenleyin. Kollmann yüklerini seçmek amacıyla yükleri hesaplamak için tekrar düzenleyin.



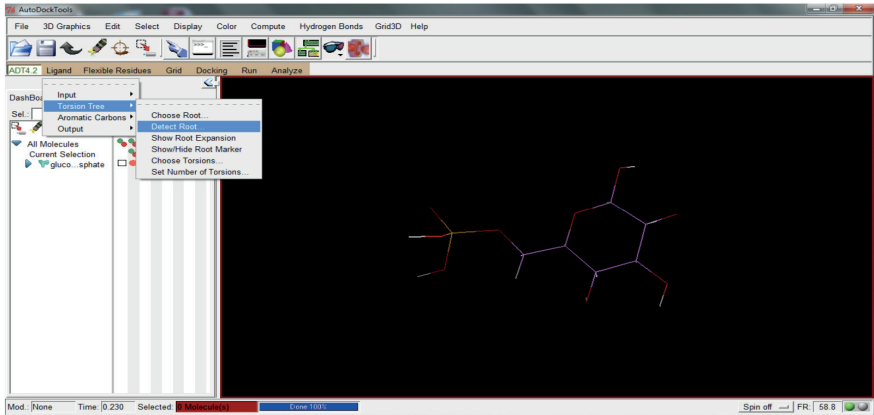
Şekil 3.H eklenmesi ve yalnızca polar H atomlarının düzenlenmesi

Makromolekül seçmek için grid dosyası hazırlanır ve reseptörün ligand bağlanmasına hazırlanması için tüm molekülü alanı kaplanarak oluşturulur.



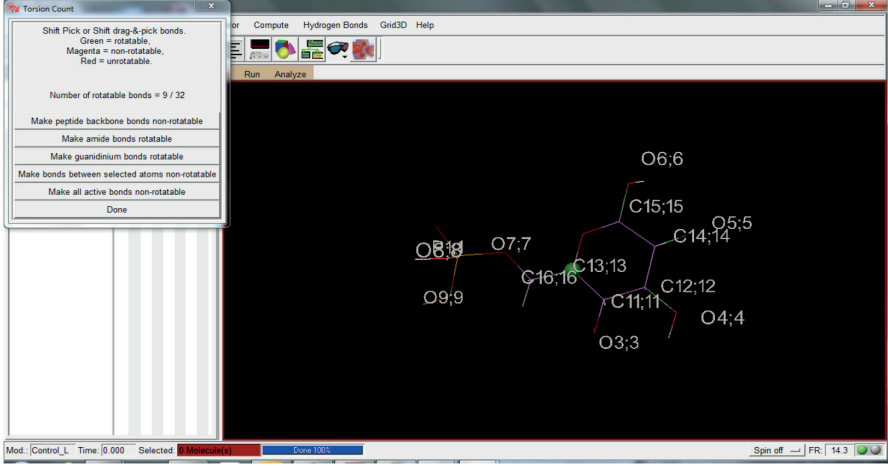
Şekil 4. Dokinge hazırlık için grid dosyasının oluşturulması

Seçilmiş Ligand dosyası açılır ve ardından ligand kökü tespit edilir.



Şekil 5. Ligand kökünün belirlenmesi

Torsiyon tespit edilir ve torsiyon sayısı seçilerek dosya ligand.pdbqt olarak kaydedilir.



Şekil 6. Torsiyon sayısının belirlenmesi

2. Doking işleminin yapılması:

Bilgisayara komut verip yönetici olarak çalıştırılır ve hazırladığınız dosyaları koyduğunuz klasörün yolunu vererek hesaplama başlatılır.

```

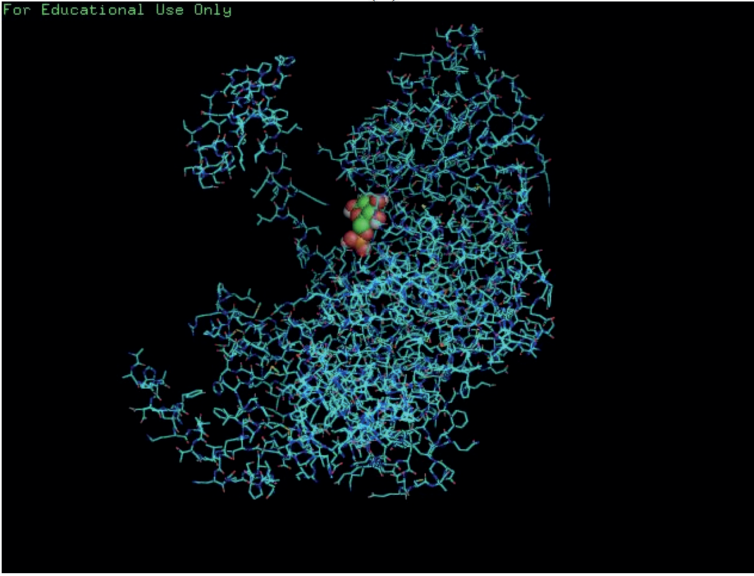
Administrator: C:\Windows\System32\cmd.exe
C:\Program Files (x86)\The Scripps Research Institute\Uina>vina.exe --config con
f.txt --log log.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#####
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with 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.
#####
WARNING: The search space volume > 27000 Angstrom^3 (See FAQ)
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 1237271664
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
done.
Refining results ... done.
mode | affinity | dist from best mode
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----|-----|-----|-----|-----|
1 | -6.7 | 0.000 | 0.000
2 | -6.5 | 2.343 | 5.489
3 | -6.4 | 0.913 | 2.894
4 | -6.3 | 3.047 | 5.819
5 | -6.3 | 2.458 | 5.785
6 | -6.2 | 30.622 | 32.461
7 | -6.2 | 1.920 | 2.465
8 | -5.9 | 3.298 | 5.530
9 | -5.9 | 2.634 | 3.800
Writing output ... done.
C:\Program Files (x86)\The Scripps Research Institute\Uina>_

```

Şekil 7. Komut istemi kullanılarak doking işleminin yapılması

3. Doking sonucunun Analiz edilmesi:

Doking işlemi tamamlandıktan sonra, Autodock Vina arayüzü kullanılarak ligand ve reseptörün etkileşimleri detaylı olarak incelenir. H bağı var ise tespit edilir.



Şekil 8. Doking sonrası görüntü

4. CADD yöntemiyle piyasaya sürülen ilaçlar

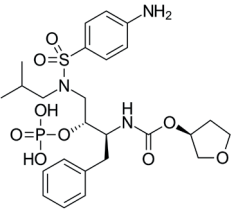
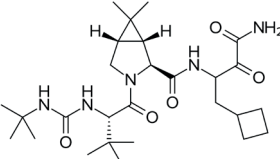
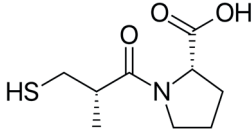
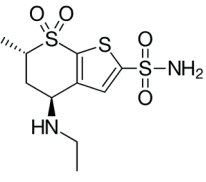
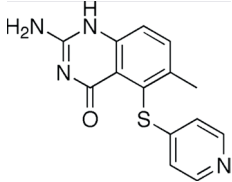
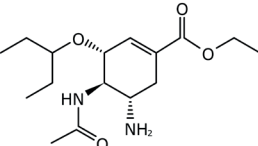
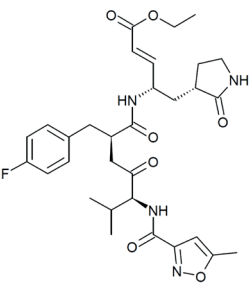
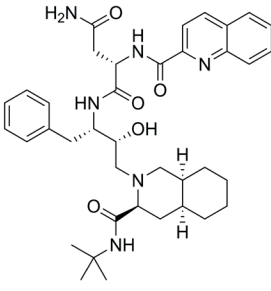
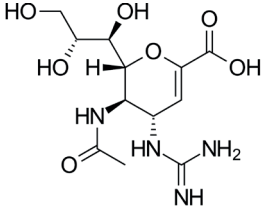
Yapay zekanın da son zamanlarda CADD yöntemlerinde de aktif olarak kullanılması ile birlikte yüksek performanslı bilgi işlemlerinin ilerlemesinden kaynaklanan karmaşık sorunların çözümü kolaylaşmıştır. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı yöntemlerinde, küçük moleküllerin ve makromoleküllerin yapılarını ve konformasyonlarını hesaplamak için farklı algoritmalar kullanılır. Çoğu durumda, çeşitli tekniklerin bir kombinasyonunun kullanılması gerekir ve yöntemler sıklıkla farklı ilaç tasarım projelerine göre ayarlanır (Ece, 2023).

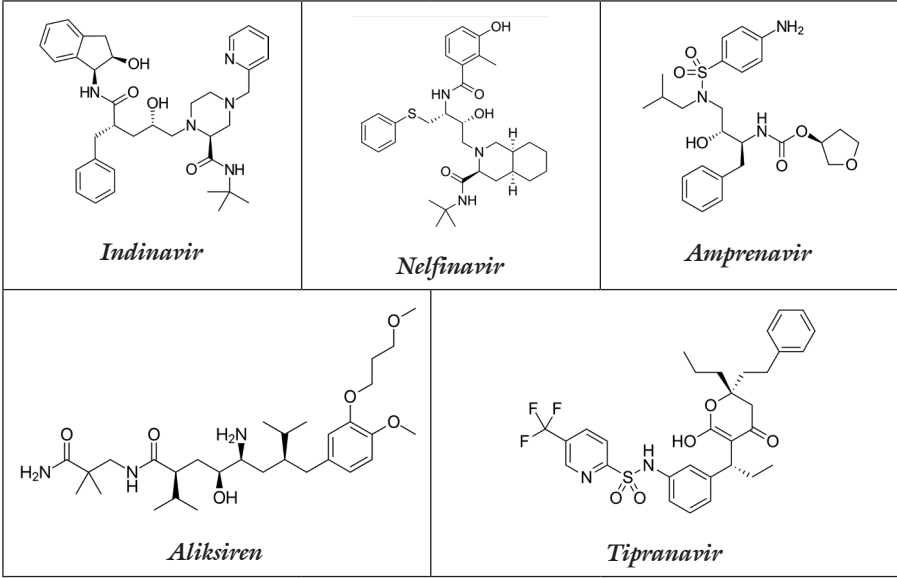
Tüm verilen metotlar ışığında, Bilgisayar Destekli İlaç Tasarım modelleri ilaçların geliştirilmesine önemli katkıları ile ilaç keşfinin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Akademik çalışmaların yanı sıra büyük ve küçük ölçekli ilaç şirketleri de biyoaktif bileşiklerin keşfine veya optimizasyonuna yardımcı olmak için Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımlarında kullanılan yazılımları çalışmalarına dahil etmişlerdir ve aktif olarak kullanılmaktadırlar. CADD

teknolojileri kullanılarak bugüne kadar birçok ilaç keşfedilmiş farklı aşamalarda ve revize edilip, geliştirilmiştir.

En bilindikleri örneklere bakacak olursak, Aliskiren, Boceprevir, Captopril, Dorzolamide, Nolatrexed, Oseltamivir, Rupintrivir, Saquinavir ve Zanamivir gibi ilaçlar CADD yöntemlerinin başarılarına örnek verilebilir (Talel eve ark., 2010). Ayrıca, Indinavir (Çevik ve ark, 2020), Nelfinavir (Sohrabi ve ark., 2020), Amprenavir (McCoy ve ark., 2020), Fosamprenavir (Murray ve ark., 2020) ve Tipranavir (Ovsyannikova ve ark., 2020) FDA tarafından onaylanan bilgisayar destekli ilaç tasarım metotları ile geliştirilen ilaçlardır (Tablo 1).

Tablo 1. Piyasada bulunan CADD teknikleri kullanılarak geliştirilmiş ticari ilaçlar

 <p><i>Fosamprenavir</i></p>	 <p><i>Boceprevir</i></p>	 <p><i>Captopril</i></p>
 <p><i>Dorzolamide</i></p>	 <p><i>Nolatrexed</i></p>	 <p><i>Oseltamivir</i></p>
 <p><i>Rupintrivir</i></p>	 <p><i>Saquinavir</i></p>	 <p><i>Zanamivir</i></p>



Kaynaklar

- Eweas, Ahmad F., Maghrabi, Ibrahim A., Namarneh ,Ali I. (2014). Advances in molecular modeling and docking as a tool for modern drug discovery, *Der Pharma Chemica*, 6(6):211-228.
- Keşkek, Y. (2016). Kantaron flavonoidlerinin moleküler modelleme ve deneysel çalışmalar ile depresyon tedavisinde kullanılacak yeni MAO-A inhibitörlerinin tasarlanması. Master Thesis, Institute of Science, Hacettepe University, Ankara, Türkiye.
- Song, C. M., Lim, S.J., Tong, J.C. (2009). Recent advances in computer-aided drug design, *Briefings In Bioinformatics*, 10(5), 579-591. <https://doi.org/10.1093/bib/bbp023>
- Surabhi, Singh, B.K. (2018). Computer Aided Drug Design: An Overview, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 8(5), 504-509. <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v8i5.1894>
- Baig, M.H., Ahmad, K., Roy, S., Ashraf, J.M., Adil, M., Siddiqui, M.H., Khan, S., Kamal, M.A., Provaznik, I., Choi, I. (2016). Computer Aided Drug Design: Success and Limitations, *Curr. Pharm. Des.*, 22(5), 572-581. DOI: 10.2174/1381612822666151125000550
- Macalino, S.J.Y., Gosu, V., Hong, S., Choi, S. (2015). Role of computer-aided drug design in modern drug discovery, *Arch. Pharm. Res.*, 38, 1686-1701. DOI 10.1007/s12272-015-0640-5
- Eren, D., Yalçın, İ. (2020). Rasyonel İlaç Tasarımında Moleküler Mekanik Ve Moleküler Dinamik Yöntemlerin Kullanılma Amacı, *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 44(2), 334-355. <https://doi.org/10.33483/jfpau.688351>
- Batool, M., Ahmad, B., Choi, S. (2019). A Structure-Based Drug Discovery Paradigm, *Int. J. Mol. Sci.*, 20(11), 2783. <https://doi.org/10.3390/ijms20112783>
- Bajad, N.G., Rayala, S., Gutti, G., Sharma, A., Singh, M., Kumar, A., Singh, S.K. (2021). Systematic review on role of structure based drug design (SBDD) in the identification of anti-viral leads against SARS-Cov-2, *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 2, 100026. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100026>
- Aparoy, P., Reddy, K.K., Reddanna, P. (2012). Structure and Ligand Based Drug Design Strategies in the Development of Novel 5- LOX Inhibitors, *Current Medicinal Chemistry*, 19(22), 3763 - 3778. DOI: 10.2174/092986712801661112
- Lee, C., Huang, H., Juan, H. (2011). Reviewing Ligand-Based Rational Drug Design: The Search for an ATP Synthase Inhibitor, *Int. J. Mol. Sci.*, 12(8), 5304-5318. <https://doi.org/10.3390/ijms12085304>

- Fan, J., Fu, A., Zhang, L. (2019). Progress in molecular docking, *Quantitative Biology*, 7, 83–89. DOI: 10.1007/s40484-019-0172-y
- Tikhonova, I.G., Sum, C.S., Neumann, S., Engel, S., Raaka, B.M., Costanzi, S., Gershengorn, M.C. (2008). Discovery of novel agonists and antagonists of the free fatty acid receptor one (FFAR1) using virtual screening, *Journal of medicinal chemistry*, 51, 625-633. doi: 10.1021/jm7012425
- Lengauer, T. Rarey, M. (1996). Computational methods for biomolecular docking, *Current opinion in structural biology*, 6, 402-406. DOI: 10.1016/s0959-440x(96)80061-3
- Audie, J., Scarlata, S. (2007). A novel empirical free energy function that explains and predicts protein–protein binding affinities, *Biophysical Chemistry*, 129(2), 198-211. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2007.05.021>
- Kolb, P., Irwin, J.J. (2009). Docking screens: right for the right reasons?, *Curr. Top. Med. Chem.*, 9(9), 755-770. doi: 10.2174/156802609789207091.
- Venkatraman, V., Ritchie, D.W. (2012) Flexible protein docking refinement using pose-dependent normal mode analysis. *Proteins*, 80, 2262–2274. doi:10.1002/prot.24115
- Österberg, F., Morris, G.M., Sanner, M.F, Olson, A.J., Goodsell, D.S. (2002) Automated docking to multiple target structures: incorporation of protein mobility and structural water heterogeneity in AutoDock, *Proteins*, 46, 34–40.
- Rarey, M., Kramer, B., Lengauer, T., Klebe, G. (1996) A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm, *J Mol Biol*, 261, 470–489. doi:10.1006/jmbi.1996.0477
- Jain, A.N. (2003) Surflex: fully automatic flexible molecular docking using a molecular similarity-based search engine, *J Med Chem*, 46, 499–511. doi:10.1021/jm020406h
- Jones, G., Willett, P., Glen, R.C., Leach, A.R., Taylor, R. (1997) Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking, *J Mol Biol*, 267, 727–748. doi:10.1006/jmbi.1996.0897
- Schapira, M., Abagyan, R., Totrov, M. (2003) Nuclear hormone receptor targeted virtual screening, *J Med Chem*, 46, 3045–3059. doi:10.1021/jm0300173
- Friesner, R.A., Banks, J.L., Murphy, R.B. (2004). Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. I. Method and assessment of docking accuracy, *J Med Chem*, 47, 1739–1749. doi:10.1021/jm0306430
- Venkatachalam, C.M., Jiang, X., Oldfield, T., Waldman, M. (2003) LigandFit: a novel method for the shape-directed rapid docking of ligands to protein active sites, *J Mol Graph Model*, 21, 289–307.

- McGann, M.R., Almond, H.R., Nicholls, A., Grant, J.A., Brown, F.K. (2003) Gaussian docking functions, *Biopolymers*, 68, 76–90. doi:10.1002/bip.10207
- Corbeil, C.R., Williams, C.I., Labute, P. (2012) Variability in docking success rates due to dataset preparation, *J Comput Aided Mol Des*, 26, 775–786. doi:10.1007/s10822-012-9570-1
- Zhao, H., Caflisch, A. (2013) Discovery of ZAP70 inhibitors by high-throughput docking into a conformation of its kinase domain generated by molecular dynamics, *Bioorg Med Chem Lett*, 23, 5721–5726. doi:10.1016/j.bmcl.2013.08.009
- Trott, O., Olson, A.J. (2010) AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading, *J Comput Chem*, 31, 455–461. doi:10.1002/jcc.21334
- Ruiz-Carmona, S., Alvarez-Garcia, D., Foloppe, N. (2014) rDock: a fast, versatile and open source program for docking ligands to proteins and nucleic acids, *PLoS Comput Biol*, 10, e1003571. doi:10.1371/journal.pcbi.1003571
- Ece, A. (2023). Computer-aided drug design, *BMC Chemistry*, 17, 26. DOI: 10.1186/s13065-023-00939-w
- Talele, T.T., Khedkar, S.A., Rigby, A.C. (2010). Successful applications of computer aided drug discovery: moving drugs from concept to the clinic, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 10(1), 127-141. doi: 10.2174/156802610790232251
- Çevik, M., Bamford, C.G.G., Ho, A. (2020). COVID-19 pandemic—a focused review for clinicians, *Clinical Microbiology and Infection*, 26(7), 842-847. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.023>
- Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, L, Khan, M., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., Agha, R. (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19), *International Journal of Surgery*, 76, 71-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.02.034>
- McCoy, J., Wambier, C.G., Vano-Galvan, S., Shapiro, J., Sinclair, R., Ramos, P.M., Washenik, K., Andrade, M., Herrera, S., Goren, A. (2020). Racial variations in COVID-19 deaths may be due to androgen receptor genetic variants associated with prostate cancer and androgenetic alopecia. Are anti-androgens a potential treatment for COVID-19?, *J Cosmet Dermatol.*, 19(7), 1542–1543. doi: 10.1111/jocd.13455
- Murray, M.F, Kenny, E.E., Ritchie, M.D., Rader, D.J., Bale, A.E., Giovanni, M.A., Abul-Husn, N.S. (2020). COVID-19 outcomes and the human genome, *Genetics in Medicine*, 22, 1175–1177.

Ovsyannikova, I.G., Haralambieva, I.H., Crooke, S.N., Poland, G.A., Kennedy, R.B.J.I.R. (2020). The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity, *Immunological Reviews*, 296(1), 205-219.

<https://doi.org/10.1111/imr.12897>

Trott, O., Olson, A.J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading, *J Comput Chem*, 31(2), 455-461.

Popo, S.S., Badshah, Y., Shabbir, M., Rafiq, M. (2020). Molecular Docking Using Chimera and Autodock Vina Software for Nonbioinformaticians, *JMIR Bioinformatics and Biotechnology*, 1(1), e14232. doi: 10.2196/14232

Rauf, M.A., Zubair, S., Azhar, A. (2015). Ligand docking and binding site analysis with pymol and autodock/vina, *International Journal of Basic and Applied Sciences*, 4 (2), 168-177. doi: 10.14419/ijbas.v4i2.4123