

PAPER DETAILS

TITLE: Antiviral peptidlerin SARS COV-2 ana proteaz yapısına bağlanma etkinliklerinin protein-yanastırma yöntemi ile incelenmesi: In silico bir çalışma

AUTHORS: İlter DEMIRHAN,Erkan ÖNER,Ergul BELGE KURUTAS

PAGES: 121-127

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/2330139>



Araştırma makalesi / Research article

Antiviral peptidlerin SARS COV-2 ana proteaz yapısına bağlanma etkinliklerinin protein-yanaştırma yöntemi ile incelenmesi: *In silico* bir çalışma

İlter Demirhan^{*1} , Erkan Oner² , Ergul Belge Kurutas³

¹ Harran University, Health Services Vocational School, Biomedical Device Technology Program, 63300, Sanliurfa, Türkiye

² Mersin University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, 33169, Mersin, Türkiye

³ Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, 46040, Kahramanmaraş, Türkiye

Öz

Virüsler günümüzde hastalıklarının önemli etkenleri arasında yer almaktadır. Viral hastalıklar için tasarlanan tedavilerin yetersizliği yeni tedavi yöntemlerinin tasarlanması ihtiyacını doğurmaktadır. 2019 yılında ortaya çıkan COVID-19 (SARS COV-2) de yeni antiviral ajanların ihtiyacı olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalar sonucu sunulan raporlarda viral direncin arttığı görülmektedir. Bu çalışmanın amacı, antiviral/antimikrobiyal etkinliğe sahip peptidlerin SARS COV-2 ana proteaz yapısında protein-peptid yanaştırma yöntemiyle araştırılmasıdır. Antiviral aktiviteye sahip antimikrobiyal peptidlerin sayısı hala düşük olsa da, hali hazırda farmasötik olarak temin edilebilen antiviral ilaçlar olma yolunda muazzam bir potansiyel göstermektedir. Antiviral etkinliğe sahip alloferon 1, e ctry2801, temporin 1ta, dermaseptin s4, clavanin b, magainin b2 ve magainin b1 peptidlerinin SARS COV-2 ana proteaz (PDB ID:6LU7) yapısında protein çalışması CABSDOCK ile yapılmıştır. Magainin b2 ve peptid ctyr2801 peptidleri bağlanmalarının yüksek düzeyde olduğu, alloferon 1 ve magainin b1 in orta düzeyde bağlanma afinitesinin olduğu, termorin 1ta, dermaseptin s4 ve clavanin b'nin düzey düzeyde bağlanma afinitesine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Sonuçlarımıza göre; peptid ctyr2801 ve magainin b2'nin, SARS COV-2 ana proteaz yapısında *in vivo* çalışmalara ve diğer çalışmalara öncülük edeceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Antiviral peptid; CABSDOCK; protein peptid yanaştırma; SARS COV-2 Mpro

Investigation of antiviral peptides in SARS COV-2 major protease structure by protein-e docking method: An *in silico* study

Abstract

Viruses are among the important factors of diseases today. The inadequacy of the treatments designed for viral diseases necessitates the design of new treatment methods. It has been seen that there is a need for new antiviral agents in COVID-19. In the reports presented as a result of the studies, it was seen that the viral resistance has increased. The aim of this study is to investigate peptides with antiviral/antimicrobial activity in the main protease (Mpro) structure of SARS COV-2 by protein-peptide docking method. Although the number of antimicrobial peptides with antiviral activity is still low, they still show enormous potential as pharmaceutically available antiviral drugs. Protein analysis of alloferon 1, ctry2801, temporin 1ta, dermaseptin-s4, clavanin b, magainin b2 and magainin b1 peptides with antiviral activity in the SARS COV-2 Mpro (PDB ID: 6LU7) structure was performed

* Sorumlu yazar / Corresponding author.

E-mail: ilterdemirhan@harran.edu.tr (I. Demirhan).

<https://doi.org/10.51753/flsrt.1092767> Yazar katkıları / Author contributions

Geliş tarihi / Received 24 Mart 2022 / 24 March 2022; Kabul tarihi / Accepted 27 Eylül 2022/ 27 September 2022

Çevrimiçi yayın / Available online 26 Aralık 2022 / 26 December 2022

2718-062X © 2022 This is an open access article published by Dergipark under the [CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) license.

with CABSDOCK. It has been observed that the binding affinity of magainin b2 and peptide ctyr2801 is high, alloferon 1 and magainin b1 have a moderate binding affinity, and thermorin-1ta, dermaseptin s4 and clavanin b have a high level of binding affinity. According to our results; Peptide ctyr2801 and magainin b2 are thought to lead to *in vivo* studies and other studies on the SARS COV-2 Mpro structure.

Keywords: Antiviral peptide; CABSDOCK; protein peptide docking; SARS COV-2 Mpro

1. Giriş / Introduction

Viral enfeksiyonlar eski zamanlardan bu yana bildirilmiş olsa da bilim insanlarının daha sonra virüs olarak adlandırılan “filtrelenebilir parçacıkları” izole edebilmeleri ancak on dokuzuncu yüzyılda mümkün olmuştur. O zamandan günümüze, viral çoğalma, enfeksiyon ve aşı üretiminin kontrolü ile ilgili büyük atılımlar, çiçek hastalığının eradikasyonu, kızamık ve çocuk felci bulaşmasının kontrolü gibi insan-virüs etkileşiminde dikkate değer ilerlemelere yol açmıştır. Bununla birlikte, virüsler hala insan hastalıklarının ana nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Bunun sebebi olarak yeni aşılarda keşfinin ve geliştirilmesinin genellikle zorlu ve zaman alıcı olması söylenebilir (Mahmoud, 2016). Viral kontrol için en yaygın kullanılan tedavi yöntemi antiviral ilaç tedavisi olmuştur (Lou, 2014).

Genel bir bakış açısıyla, antiviral ilaçlar için en yaygın etki mekanizmaları, virüs hedefli antiviraller ve konakçı hedefli antivirallerdir. Virüs hedefli antiviraller, proteazlar ve polimerazlar gibi önemli transkripsiyon ve replikasyon enzimlerinin inhibisyonuna veya viral yapısal proteinlerin doğrudan inaktivasyonuna odaklanır (Kiser ve Flexner, 2013). Bunun aksine, konakçı hücreyi hedefleyen antiviraller ise replikasyon döngüsü sırasında bazı virüsler tarafından kaçırılan önemli hücresel faktörler olduğu bilinen inhibisyon siklofilinleri (Lou, 2014), interferonlar gibi immünomodulatorlerin kullanımı ve gama globülinlere odaklanmaktadır (El Raziky ve ark., 2013; Lin ve Young, 2014).

Birinci nesil antiviral moleküller (60'larda ve 70'lerin başında tanımlanmıştır), zayıf özgüllüklerinden dolayı insanlar üzerinde ciddi yan etkilere sahiptir. Örneğin, bir replikasyon inhibitörü olarak kullanılan bir adenosin analogu olan vidarabin, sadece viral DNA polimerazı değil, aynı zamanda ökaryotik analogu da etkileyebilmektedir. Bu alandaki araştırmaların ilerlemesi, herpes simplex virüsü (HSV) ve varicella zoster virüsü (VZV) enfeksiyonlarının tedavisinde başarılı olarak kabul edilen asiklovir, ilk nükleozid analogu ve antiviral ilaç gibi daha iyi moleküllerin tanımlanmasına yol açmıştır. Spesifikliği nedeniyle (viral bir proteinin aracılık ettiği bir fosforilasyon adımı gerektirir) bu molekül, daha önce kullanılan tedavilere kıyasla konakçı için daha düşük toksisiteye neden olur (Thompson ve Whitley, 2011).

H1N1, Ebola ve zika virüsü (ZIKV) viral salgınlarının ortaya çıktıktan sonraki ilk 5 yılında yapılan çalışmalarda gözlemlendiği gibi kullanılan antiviral tedavilerin düşük etkinliği, viral direnç ve artan viral enfeksiyonlar yeni raporlar ile kanıtlanmıştır (Deming ve McNicholl, 2011; Le Page ve ark., 2013; Hui ve ark., 2017; Marston ve ark., 2017; De Souza ve ark., 2018). Bu nedenle, geniş spektrumlu aktivite sunabilen moleküller için artan tercihle birlikte yeni antiviral ilaçların üretimine olan talep her zamankinden daha fazladır (Lowe ve ark., 2018). Bu yeni moleküllerin araştırılması, önemli viral yapılar veya enzimler ile molekül etkileşimine (Jesus ve ark.,

2012; Elshabrawy ve ark., 2014) ve doğal kaynaklardan elde edilen yeni bileşiklerin izolasyonuna (Cantatore ve ark., 2013; Rothan ve ark., 2014) dayanan biyoinformatik destekli tahminler gibi farklı yaklaşımları içerir. Bu tür teknikler kullanılarak şimdiye kadar birçok yeni molekül tanımlanmıştır ve son zamanlarda antimikrobiyal peptidlerin tanımı dikkat çekmektedir (Hakim ve ark., 2013; Ishag ve ark., 2013).

Son kanıtlar, bir savunma bariyeri olarak antiviral proteinli bileşiklerin işlevini vurgulamaktadır ve bazı antimikrobiyal peptidlerin ayrıca geniş bir virüs yelpazesine karşı aktivite gösterebildiği ve bu nedenle antiviral peptidler (AVP'ler) olarak adlandırıldığı gösterilmiştir (Chen ve ark., 2017; Altmann ve ark., 2012). Bu moleküller ayrıca biyoinformatik araçların kullanılmasıyla da elde edilebilmektedir ve daha sonra tasarlanmış veya yapay AVP'ler olarak adlandırılmaktadır. Yapay bir peptidin, bir yüzey glikoproteinini veya önemli bir viral enzim gibi belirli bir hedefe karşı etkileşim için test edildiği yem çalışmalarından elde edilebilmektedir (Okazaki ve Kida, 2004). Peptidlerin tahmini için tasarlanmış özel yazılım kullanılarak *in silico*'da elde edilmektedir (Mooney ve ark., 2012). Her iki durumda da topoloji, amino asit bileşimi, yük ve bir in antiviral aktivitesini etkileyebilecek diğer birçok kimyasal ve yapısal özellik gibi birçok ayar dikkate alınır (Maccari ve ark., 2013; Sharma ve ark., 2014).

AVP'lerin incelenmesi, son yıllarda çok sayıda araştırma projesinin odak noktası olmuştur ve bu tür moleküllerin yapıları ve etki mekanizmaları daha önce gözden geçirilmiş ve hatta antiviral peptid veritabanı (AVPdb—<http://crdd.osdd.net/servers/avpdb/>) gibi çevrimiçi veri tabanlarında derlenmiştir. İlgili sunucuda 2683 deneysel olarak test edilmiş peptid girişi olduğu görülmektedir (Barlow ve ark., 2014; Mulder ve ark., 2014; Qureshi ve ark., 2014). Etki mekanizmaları ile ilgili olarak (Şekil 1), AVP'lerin viral partikülü doğrudan inhibe ederek hareket ettiklerinde çoğunlukla virüsidal olarak adlandırılırlar veya konakçı hücre zarındaki protein bağlantı bölgesi için rekabet ederler. Bununla birlikte, viral gen ekspresyonunun baskılanmasına neden olarak viral döngünün diğer aşamalarında da etkili olabilmektedir (Zapata ve ark., 2016).

CABSDOCK modelleme yöntemi, CABS kaba taneli modeli kullanılarak bir peptidin birleştirilmiş bağlanması ve katlanması için etkin simülasyon şemasına dayanmaktadır. CABS, içsel olarak düzensiz bir peptidin katlanma ve bağlanma mekanizması, denatüre edilmiş durumdan katlanmış duruma küresel proteinlerin katlanma mekanizmaları (Jamroz ve ark., 2014; Zambrano ve ark., 2015) protein dinamiklerinin simülasyonu, neredeyse- doğal yapı dalgalanmaları (Steczkiewicz ve ark., 2014) ve protein yapısı tahminine dayanmaktadır (Kurcinski ve Kolinski, 2007). CABSDOCK otomatik protokolünde (Nielsen ve ark., 2007), CABS kaba taneli simülasyonu, seçilen yeniden yapılandırılmış modellerin tüm atomlu yerel optimizasyonu ile birleştirilir.

Bu çalışmanın amacı peptidlerin antiviral aktivitesini gösteren çalışmaların sayısının artması ve yeni antiviral ilaçlara

yönelik acil ihtiyaç nedeniyle etkili ilaçlar haline gelebilecek ve halen üzerinde çalışılmakta olan en umut verici antiviral peptidlerden protein-docking (yanaştırma) yöntemi ile SARS COV-2 ana proteaz yapısına bu peptidlerin ilgisini belirlemektir.

2. Gereç ve yöntemler / Materials and methods

Modelleme, esnek protein-yanaştırma için CABSDOCK web sunucusu kullanılarak (<http://biocomp.chem.uw.edu.pl/CABSDOCK/>) bağlanma bölgesi hakkında önceden bilgi sahibi olmadan gerçekleştirilmiştir. CABSDOCK bir bağlanma bölgesi için kör arama sırasında peptid yapısının tam esnekliğini ve protein fragmanlarının büyük ölçekli esnekliğini sağlar. CABSDOCK sunucusunun ayrıntılı açıklaması ve kıyaslama testleri yakın zamanda açıklanmıştır. CABSDOCK uygulamalarının ve uzantılarının birkaç örneğini de ifade eden literatür çalışması mevcuttur (Nielsen ve ark., 2007).

2.1. Giriş verileri / Input data

SARS COV-2 ana proteaz yapısı (PDB ID: 6LU7) protein data bankdan (<https://www.rcsb.org/>) alındı. Antiviral peptidlerden alloferon 1, e ctry2801, temporin 1ta, dermaseptin s4, cavanin b, magainin b2 ve magainin b1 yapılarının amino asit dizileri Uniprot'dan (<https://www.uniprot.org/>) alındı. Anti viral peptidlerin biyokimyasal özelliklerine bakıldığında, katyonik ve amfipatik özellikler ve pozitif net yükler olup, bunların tümü bu peptidlerin antiviral ajan olarak çalışması için önemli bir özelliktir. Ayrıca antiviral peptidlerdeki hidrofobik olan yapıları zarflı virüslere karşı önemli aktiviteler gösterdiği bilinmektedir (Badani ve ark., 2014).

3. Bulgular / Results

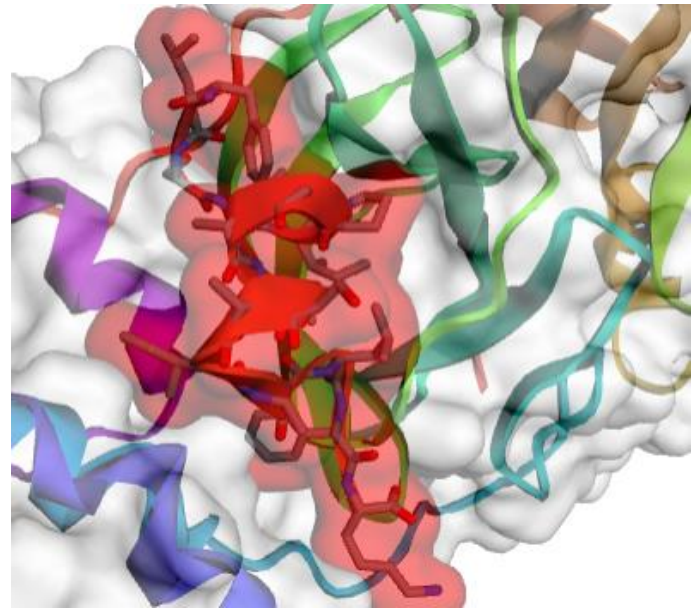
Antiviral peptidlerin protein-peptid etkileşimleri için proteinin peptide olan bağlanma ilgisi (RMSD değeri) Tablo 1 de verilmiştir. Antiviral peptidlerin SARS COV-2 Mpro (PDB ID:6LU7) yapısı ile birlikte yaptığımız protein-peptid docking sonuçlarına göre en iyi bağlanma modelleri Şekil 1-2-3-4-5-6-7'de gösterildi. Şekil 1-2-3-4-5'de 6LU7 protein yapısının aktif bölgesine hedeflendiği de gözükmemektedir. RMSD sonuçlarına göre en iyi bağlanma Şekil 2'de görülen e ctry2801 de ve Şekil 5'de görülen magainin b2 de olduğu belirlendi. En iyi bağlanma

modeli tahminleri de Ek Şekil 1-2-3-4-5-6-7'de gösterilmiştir.

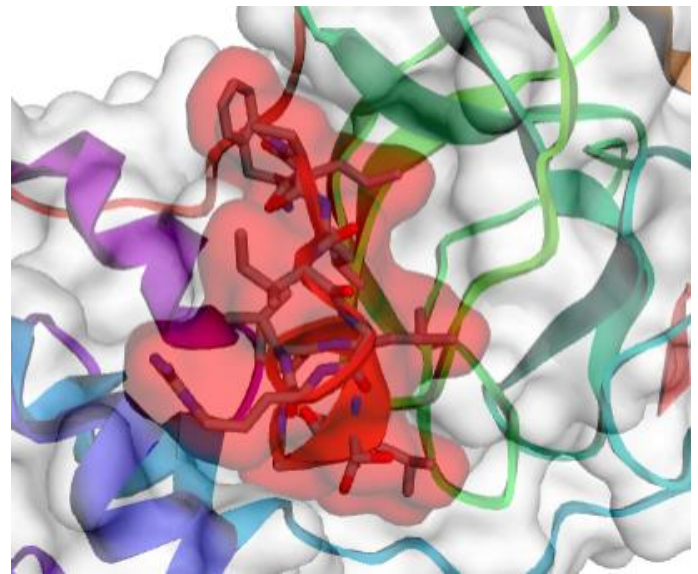
Tablo 1 / Table 1

Protein-peptid etkileşimlerinin RMSD değerleri, küme yoğunlukları ve kümede bulunan toplam element sayıları / RMSD values of protein-peptide interactions, cluster densities and total number of elements in the cluster.

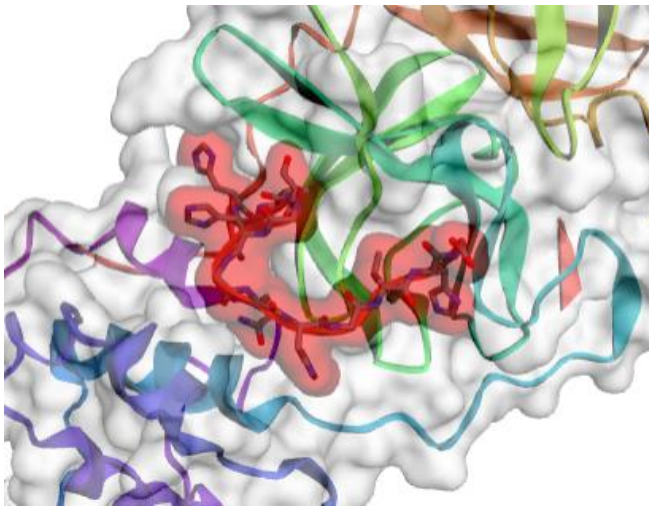
Peptidler	RMSD Değeri	Küme Yoğunluğu	Kümede Bulunan Toplam Element Sayısı
Alloferon 1	3.60	39.40	142
E ctry2801	2.82	38.19	108
Temporin 1ta	7.30	29.01	212
Dermaseptin s4	8.64	25.22	218
Clavanin b	7.83	26.80	210
Magainin b2	2.85	38.53	110
Magainin b1	5.01	25.50	128



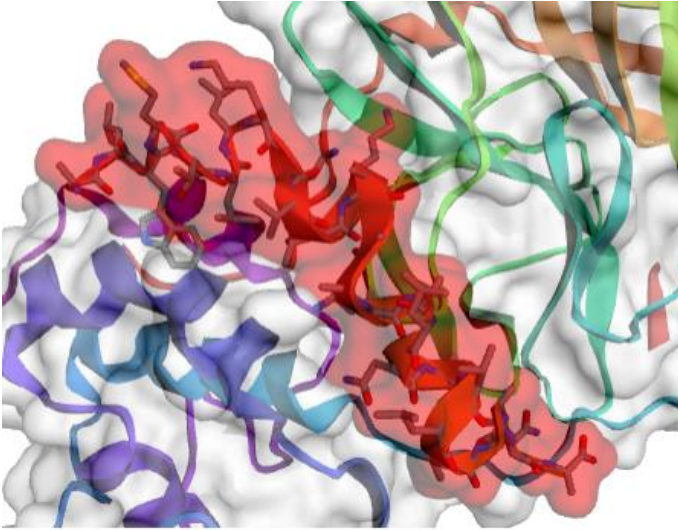
Şekil 2 / Figure 2. Peptid ctry2801 in SARS COV-2 (6LU7) yapısına bağlanma modeli / Binding model of the peptide Ctry2801 to the SARS COV-2 (6LU7) structure.



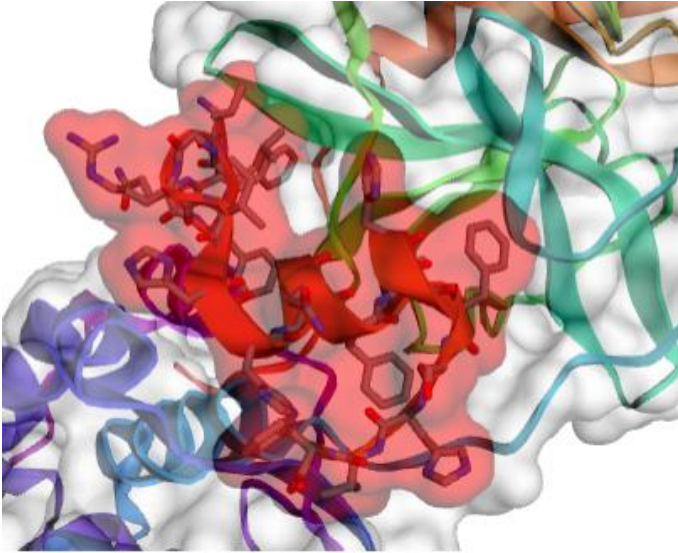
Şekil 3 / Figure 3. Temporin 1ta'nın SARS COV-2 (6LU7) yapısına bağlanma modeli / Binding model of the temporin 1ta to the SARS COV-2 (6LU7) structure.



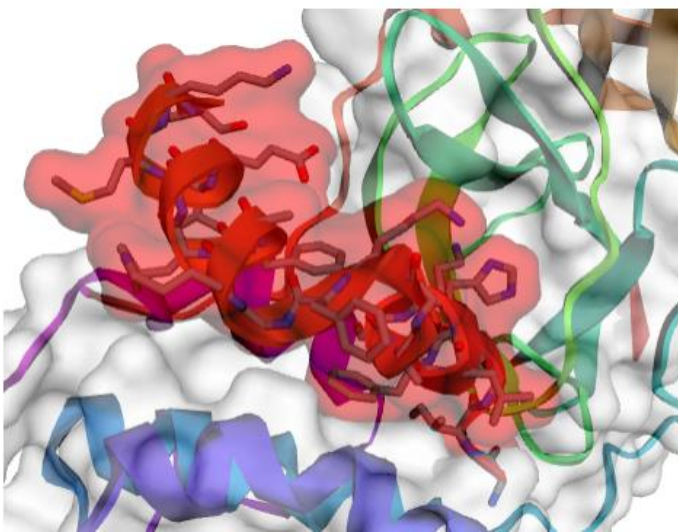
Şekil 1 / Figure 1. Alloferon 1 in SARS COV-2 (6LU7) yapısına bağlanma modeli / Binding model of alloferon 1 to the SARS COV-2 (6LU7) structure.



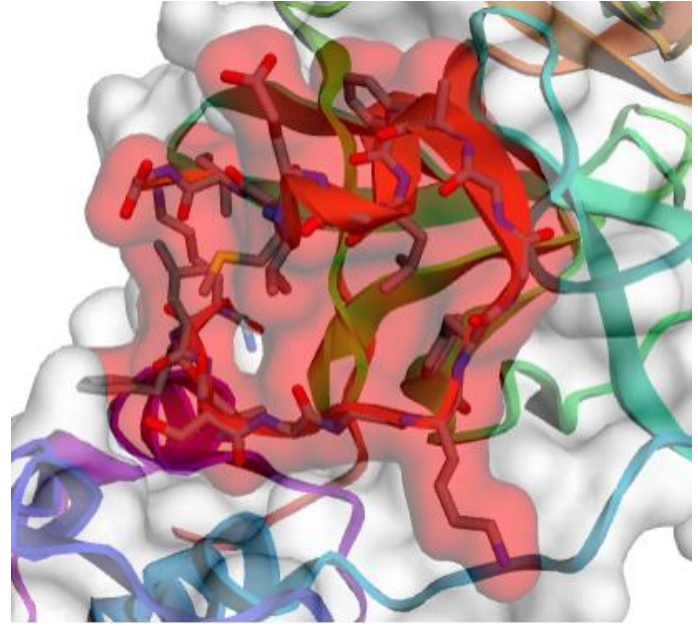
Şekil 4 / Figure 4. Dermaseptin s4'ün SARS COV-2 (6LU7) yapısına bağlanma modeli / Binding model of the tempoin 1ta to the SARS COV-2 (6LU7) structure.



Şekil 5 / Figure 5. Clavanin b'nin SARS COV-2 (6LU7) yapısına bağlanma modeli / Binding model of the clavanin b to the SARS COV-2 (6LU7) structure.



Şekil 6 / Figure 6. Magainin b2'nin SARS COV-2 (6LU7) yapısına bağlanma modeli / Binding model of the magainin b2 to the SARS COV-2 (6LU7) structure.



Şekil 7 / Figure 7. Magainin b1'in SARS COV-2 (6LU7) yapısına bağlanma modeli / Binding model of the magainin b1 to the SARS COV-2 (6LU7) structure.

4. Tartışma / Discussion

COVID-19, 2020'de küresel bir salgın haline geldi ve etkili bir antiviral ilaç veya aşı tam anlamıyla oluşturulamadı (Genc, 2020). Ayrıca, virüsün delta ve omikron gibi farklı SARS COV-2 varyantlarının ortaya çıkması, dünya çapında küresel sağlık için ciddi bir tehdit oluşturmıştır (Li, 2021; Araf, 2022). Salgınlar ve pandemilerle ilişkili ortaya çıkan bulaşıcı hastalıklara yanıt vermede önceliklendirme ve acil durum hazırlığı son derece elzemdir. COVID-19'a karşı etkili bir antiviral arayışı içinde, AVP'lerin SARS COV-2'ye karşı potansiyel yeni antiviral ajan sınıflarından birini temsil edebileceğine inanıyoruz. Bu çalışma daha önce SARS COV-2 yapısında bilgisayar destekli modelleme çalışmalarıyla incelenmemiş olup ilk kez yapılmaktadır. Çalışma bulgularımıza göre magainin b2 ve peptid ctyr2801 peptidleri bağlanmalarının yüksek düzeyde olduğu, alloferon 1 ve magainin b1 in orta düzeyde bağlanma affinitesinin olduğu, termorin 1ta, dermaseptin s4 ve clavanin b'nin düşük düzeyde bağlanma affinitesinin olduğu belirlenmiştir.

Moleküler yanıştırma süreci, güvenilir çevrimiçi tabanlı veri tabanında bulunan çeşitli peptid dizileri arasında güvenilir antiviral terapötiklerin belirlenmesi için uygun bir yaklaşım olarak kabul edilir. Özellikle, bir protein substratı ve bir peptid ligandı arasındaki etkileşimin bağ mesafesi ile bağlantılı olarak etkileşim tipi ve bağlanma enerjisi, moleküler kenetlenmenin kullanımı yoluyla değerlendirilebilir. Bu nedenle, bağlanma enerjisi değerlendirmesine dayalı olarak çok sayıda peptid dizisi arasında makul bir peptid taraması, en yüksek peptid adaylarını yanıştırma etkileşimine göre değerlendirmek için moleküler yanıştırma çalıştırılarak minimum süre içinde uygulanabilir. Ayrıca, doğruluk elde etmek için hesaplama şemasına dahil olmak için çeşitli yanıştırma programları uyumludur (Shoichet, 2006; Hengphasatporn ve ark., 2020). Sonuç olarak, hesaplama dayalı bir yaklaşımın, SARS COV-2'ye karşı antiviral peptid adayının yakalanması için güvenilir bir teknik olduğu düşünülmektedir.

COVID-19'da spike proteinin bağlanma alanında mutasyon gösteren birkaç SARS COV-2 varyantı ortaya çıktığı Gupta, 2021 tarafından belirlenmiştir. Mpro homodimerik sistein proteaz yapısındadır. Subsrat bağlanma bölgesi 3 cepten oluşur. İlk cep olarak tanımlanan P1 cebinde Phe140, Asn142, Glu166, His163 ve His172 amino asit kalıntıları oluşur. P2 cebi daha derinde ve His41, Met49, Tyr54, Met165 ve Asp187 kalıntıları oluşur. P3 cebinde ise Leu168, Glu166, Pro168, Gly170 kalıntıları oluşur. Ama en önemlisi Cys15 ve His41 amino asitleri katalitik özelliği sebebiyle proteolize etki eder. Enzim yapısındaki bölünme genellikle Leu/Phe/Met-Gln ↓ Gly/Ser/Ala modelini takip eder (↓ bölünme bölgesini belirtir). P1 pozisyonundaki glutamin, proteolizin gerçekleşmesi için çok önemlidir. Bu tür bölünme bölgelerine sahip bilinen doğal insan enzimleri olmadığı için, konak hücreler üzerinde toksik etkiler için düşük bir risk olduğundan Mpro ideal bir ilaç hedefi gibi görünmektedir (Hilgenfeld ve ark., 2014; Zhang ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2021). Virüsün tüm varyantlarında mutasyon gözlenirken Mpro geninde mutasyon gözlenmediği Jukic ve ark., 2021, tarafından bildirilmiştir. Bu sonuç Mpro'nun hedef gen olabileceğini göstermektedir.

AVP'lerin antiviral aktivitelerini uygulamak için varsayılan etki mekanizması şöyle görünmektedir: (i) yüzey karbonhidrat etkileşimi ile viral girişin erken aşamalarını bloke etmek, (ii) spesifik hücre reseptörlerle etkileşimler yoluyla viral bağlanmayı veya konakçı hücrelere penetrasyonu bloke etmek, (iii) viral zarf glikoproteinlerinin etkileşimi ve inaktivasyonu, (iv) konakçı hücre antiviral tepkilerinin modülasyonu ve (v) viral genlerin hücre içi ekspresyonunun ve/veya viral proteinlerin üretiminin bloke edilmesi. Bununla birlikte, şimdiye kadar AVP yapıları ile viral inhibisyon arasında kesin bir ilişki ortaya çıkmamıştır. Aslında, peptidten peptide çarpıcı farklılıklar genellikle gözlenir. Mekanik olarak, birçok AVP, virüs partikülünün dış yüzey zarının doğrudan bozulmasıyla virüsidal etkilerini gösterir.

Zhao ve ark. (2012), peptid ctyr2801'in Hepatit B virüsünün replikasyonunu % 40 oranda engellediğini ve hepatit B virüsü için zayıf bir inhibitör olacağını bulmuşlardır. El Bitar ve ark. (2015) akrep zehirlerinden elde edilen magainin b1'in hepatit c virüsüne karşı öldürücü aktivitesini bulmuşlardır.

Farklı bir çalışmada antimikrobiyal etkisi olan dermaseptin s4'ün HIV-1 viral enfektesini *in vivo* olarak inhibe ettiği gösterildi (Lorin ve ark., 2005). Antimikrobiyal etkide bulunan clavanin b'nin HIV-1 viral enfektesinin inhibitörü olabileceğini vurgulayan çalışmalar literatürde kayıtlıdır (Wang ve ark., 2004). Wachinger ve ark. (1992), alloferon 1 in HIV-1'in inhibitörü olabileceğini ayrıca alloferon 1'in herpes simpleks virüsüne karşı etkili bir inhibitör olacağını savunan çalışmalar bulunmaktadır (Wachinger ve ark., 1992; Egal ve ark., 1999).

Kaynaklar / References

- Altmann, S. E., Brandt, C. R., Jahrling, P. B., & Blaney, J. E. (2012). Antiviral activity of the EB peptide against zoonotic poxviruses. *Virology Journal*, 9(1), 1-6.
- Araf, Y., Akter, F., Tang, Y. D., Fatemi, R., Parvez, M. S. A., Zheng, C., & Hossain, M. G. (2022). Omicron variant of SARS-COV-2: genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *Journal of Medical Virology*, 94(5), 1825-1832.
- Badani, H., Garry, R. F., & Wimley, W. C. (2014). Peptide entry inhibitors of enveloped viruses: the importance of interfacial hydrophobicity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1838(9), 2180-2197.
- Barlow, P. G., Findlay, E. G., Currie, S. M., & Davidson, D. J. (2014). Antiviral potential of cathelicidins. *Future Microbiology*, 9(1), 55-73.

Mohan ve ark., Vaccinia virüsü zarlarına karşı AVP yapısında bulunan PD3, PD4 ve RW3'ün virüsidal aktivitesini %100'e yakın buldular (Mohan ve ark., 2010). Benzer çalışmada temporin 1ta'nın vaccina virüsüne karşı inhibitör etkisinin olduğu, AVP yeteneğinin oldukça güçlü olduğu vurgulanmaktadır (Wang ve ark., 2004).

Yu ve ark. (2017), hamile farelerde zika virüsü enfeksiyonunu bazlı bir viral inaktivatörle engellediklerini gösterdiler. Lok ve ark. (2012) dang virüsünün genomunun salımları ile inhibe ettiğini gösterdi. Hrobowski ve ark. (2005) Dang ve batı Nil virüsü enfektesini ile inhibe ettiğini gösterdi. Literatür araştırmaları değerlendirildiğinde çeşitli peptid yapılarının anti viral inhibitör olabileceği göstermektedir.

4. Sonuç / Conclusion

Sonuç olarak, AVP'ler basit birincil yapıları nedeniyle yapısal ve işlevsel olarak çok yönlüdür ve öngörülemez gelecekte ciddi halk sağlığı tehditleri oluşturan COVID-19 veya ortaya çıkan salgınlar karşısında hızlı terapötik adayların oluşturulması için moleküler şablonlar olarak hizmet edebilir. Yapmış olunan çalışma sonuçlarına göre bağlanma tahminin değerlendirilmesi Yüksek kaliteli tahmin: $rmsd < 3 \text{ \AA}$, Orta kalitede tahmin: $3 \text{ \AA} \leq rmsd \leq 5,5 \text{ \AA}$, Düşük kaliteli tahmin: $rmsd > 5,5 \text{ \AA}$ olarak tanımlanmaktadır. Buna göre magainin b2 ve peptid ctyr2801 peptidleri bağlanmalarının yüksek düzeyde olduğu, alloferon 1 ve magainin b1 in orta düzeyde bağlanma affinitesinin olduğu, termorin 1ta, dermaseptin s4 ve clavanin B'nin düzey düzeyde bağlanma affinitesinin olduğu belirlenmiştir. Sonuçlarımız değerlendirildiğinde alloferon 1 ve magainin b2'nin SARS COV-2 ana proteaz yapısında *in vivo* çalışmalarda değerlendirilebileceği ve diğer çalışmalara öncülük edeceği kanaatindeyiz.

Teşekkür / Acknowledgments: Bu çalışmanın hazırlanması aşamasında bizlerden yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ hocamıza teşekkürlerimizi sunarız. / We would like to thank Prof. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ for her assistance during the preparation of this study.

Çıkar çatışması / Conflict of interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder / The authors declare that they have no conflict of interests.

Etik beyanı / Informed consent: Bu çalışmada, yazarlar, hiçbir insan ya da hayvan denek kullanılmadığını ve Etik Kurul iznine gerek olmadığını beyan eder / The authors declare that this manuscript did not involve human or animal participants and informed consent was not collected.

- L. C. A., Mendes, A. D. C. G., Lyra, T. M., ... & Martelli, C. M. T. (2018). Microcephaly epidemic related to the Zika virus and living conditions in Recife, Northeast Brazil. *BMC Public Health*, 18(1), 1-7.
- Egal, M., Conrad, M., MacDonald, D. L., Maloy, W. L., Motley, M., & Genco, C. A. (1999). Antiviral effects of synthetic membrane-active peptides on herpes simplex virus, type 1. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 13(1), 57-60.
- El-Bitar, A. M., Sarhan, M. M., Aoki, C., Takahara, Y., Komoto, M., Deng, L., ... & Hotta, H. (2015). Virocidal activity of Egyptian scorpion venoms against hepatitis C virus. *Virology Journal*, 12(1), 1-9.
- El Raziky, M., Fathalah, W. F., El-Akel, W. A., Salama, A., Esmat, G., Mabrouk, M., ... & Khatib, H. M. (2013). The effect of peginterferon alpha-2a vs. peginterferon alpha-2b in treatment of naive chronic HCV genotype-4 patients: a single centre Egyptian study. *Hepatitis Monthly*, 13(5).
- Elshabrawy, H. A., Fan, J., Haddad, C. S., Ratia, K., Broder, C. C., Caffrey, M., & Prabhakar, B. S. (2014). Identification of a broad-spectrum antiviral small molecule against severe acute respiratory syndrome coronavirus and Ebola, Hendra, and Nipah viruses by using a novel high-throughput screening assay. *Journal of Virology*, 88(8), 4353-4365.
- Genc, B. N. (2020). Critical management of COVID-19 pandemic in Turkey. *Frontiers in Life Sciences and Related Technologies*, 1(2), 69-73.
- Gupta, R.K. (2021). Will SARS COV-2 variants of concern affect the promise of vaccines? *Nature Reviews Immunology*, 21, 340-341.
- Hakim, A., Nguyen, J. B., Basu, K., Zhu, D. F., Thakral, D., Davies, P. L., ... & Meng, W. (2013). Crystal structure of an insect antifreeze protein and its implications for ice binding. *Journal of Biological Chemistry*, 288(17), 12295-12304.
- Hilgenfeld, R. (2014). From SARS to MERS: crystallographic studies on coronaviral proteases enable antiviral drug design. *The FEBS Journal*, 281(18), 4085-4096.
- Hengphasatporn, K., Garon, A., Wolschann, P., Langer, T., Yasuteru, S., Huynh, T. N., ... & Rungtongmongkol, T. (2020). Multiple virtual screening strategies for the discovery of novel compounds active against dengue virus: A hit identification study. *Scientia Pharmaceutica*, 88(1), 2-19.
- Hrobowski, Y. M., Garry, R. F., & Michael, S. F. (2005). Peptide inhibitors of dengue virus and West Nile virus infectivity. *Virology Journal*, 2(1), 1-10.
- Hui, D. S., Lee, N., & Chan, P. K. (2017). A clinical approach to the threat of emerging influenza viruses in the Asia-Pacific region. *Respirology*, 22(7), 1300-1312.
- Ishag, H. Z., Li, C., Huang, L., Sun, M. X., Ni, B., Guo, C. X., & Mao, X. (2013). Inhibition of Japanese encephalitis virus infection in vitro and in vivo by pokeweed antiviral protein. *Virus Research*, 171(1), 89-96.
- Jamroz, M., Kolinski, A., & Kmiecik, S. (2014). CABS-flex predictions of protein flexibility compared with NMR ensembles. *Bioinformatics*, 30(15), 2150-2154.
- Jesus, T., Rogelio, L., Abraham, C., Uriel, L., Garcia, J., Alfonso, M. T., & Lilia, B. B. (2012). Prediction of antiviral peptides derived from viral fusion proteins potentially active against herpes simplex and influenza A viruses. *Bioinformation*, 8(18), 870.
- Jukic, M., Škrlić, B., Tomšić, G., Pleško, S., Podlipnik, Č., & Bren, U. (2021). Prioritisation of compounds for 3CLpro inhibitor development on SARS-COV-2 variants. *Molecules*, 26(10), 300-303.
- Kurcinski, M., & Kolinski, A. (2007). Hierarchical modeling of protein interactions. *Journal of Molecular Modeling*, 13(6), 691-698.
- Kiser, J. J., & Flexner, C. (2013). Direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus infection. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 53, 427-449.
- Le Page, A. K., Jager, M. M., Iwasenko, J. M., Scott, G. M., Alain, S., & Rawlinson, W. D. (2013). Clinical aspects of cytomegalovirus antiviral resistance in solid organ transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases*, 56(7), 1018-1029.
- Li, M., Lou, F., & Fan, H. (2021). SARS-COV-2 Variants of Concern Delta: a great challenge to prevention and control of COVID-19. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 1-3.
- Lin, F. C., & Young, H. A. (2014). Interferons: success in anti-viral immunotherapy. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 25(4), 369-376.
- Lok, S. M., Costin, J. M., Hrobowski, Y. M., Hoffmann, A. R., Rowe, D. K., Kukkaro, P., ... & Michael, S. F. (2012). Release of dengue virus genome induced by a peptide inhibitor. *PLoS One*, 7(11), e50995.
- Lou, Z., Sun, Y., & Rao, Z. (2014). Current progress in antiviral strategies. *Trends in Pharmacological Sciences*, 35(2), 86-102.
- Lowe, R., Barcellos, C., Brasil, P., Cruz, O. G., Honório, N. A., Kuper, H., & Carvalho, M. S. (2018). The Zika virus epidemic in Brazil: from discovery to future implications. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(1), 96.
- Maccari, G., Di Luca, M., Nifosi, R., Cardarelli, F., Signore, G., Boccardi, C., & Bifone, A. (2013). Antimicrobial peptides design by evolutionary multiobjective optimization. *PLoS Computational Biology*, 9(9), e1003212.
- Mahmoud, A. (2016). New vaccines: Challenges of discovery. *Microbial Biotechnology*, 9(5), 549-552.
- Marston, B. J., Dokubo, E. K., van Steelandt, A., Martel, L., Williams, D., Hersey, S., ... & Redd, J. T. (2017). Ebola response impact on public health programs, West Africa, 2014-2017. *Emerging Infectious Diseases*, 23(Suppl 1), S25.
- Mohan, K. V., Rao, S. S., & Atreya, C. D. (2010). Antiviral activity of selected antimicrobial peptides against vaccinia virus. *Antiviral Research*, 86(3), 306-311.
- Mooney, C., Haslam, N.J., Pollastri, G., & Shields, D.C. (2012). Towards the improved discovery and design of functional es: common features of diverse classes permit generalized prediction of bioactivity. *PLoS One*, 7, 1-12.
- Mulder, K. C., Lima, L. A., Miranda, V. J., Dias, S. C., & Franco, O. L. (2013). Current scenario of peptide-based drugs: the key roles of cationic antitumor and antiviral peptides. *Frontiers in Microbiology*, 4, 321-344.
- Nielsen, M., Lundegaard, C., Blicher, T., Lamberth, K., Harndahl, M., Justesen, S., ... & Buus, S. (2007). NetMHCpan, a method for quantitative predictions of peptide binding to any HLA-A and-B locus protein of known sequence. *PLoS One*, 2(8), e796.
- Okazaki, K., & Kida, H. (2004). A synthetic peptide from a heptad repeat region of herpesvirus glycoprotein B inhibits virus replication. *Journal of General Virology*, 85(8), 2131-2137.
- Qureshi, A., Thakur, N., Tandon, H., & Kumar, M. (2014). AVDPdb: a database of experimentally validated antiviral peptides targeting medically important viruses. *Nucleic Acids Research*, 42(D1), D1147-D1153.
- Rothan, H. A., Bahrani, H., Rahman, N. A., & Yusof, R. (2014). Identification of natural antimicrobial agents to treat dengue infection: In vitro analysis of laticin peptide activity against dengue virus. *BMC Microbiology*, 14(1), 1-10.
- Sharma, A., Singla, D., Rashid, M., & Raghava, G. P. S. (2014). Designing of peptides with desired half-life in intestine-like environment. *BMC Bioinformatics*, 15(1), 1-8.
- Shoichet, B. K. (2006). Interpreting steep dose-response curves in early inhibitor discovery. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(25), 7274-7277.
- Steczkiwicz, K., Zimmermann, M. T., Kurcinski, M., Lewis, B. A., Dobbs, D., Kloczkowski, A., ... & Ginalski, K. (2011). Human telomerase model shows the role of the TEN domain in advancing the double helix for the next polymerization step. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(23), 9443-9448.
- Thompson, C., & Whitley, R. (2011). Neonatal herpes simplex virus infections: where are we now?. *Hot Topics in Infection and Immunity in Children*, 7, 221-230.
- Wang, W., Owen, S. M., Rudolph, D. L., Cole, A. M., Hong, T., Waring, A. J., ... & Lehrer, R. I. (2004). Activity of α - and θ -defensins against primary isolates of HIV-1. *The Journal of Immunology*, 173(1), 515-520.
- Yu, Y., Deng, Y. Q., Zou, P., Wang, Q., Dai, Y., Yu, F., ... & Lu, L. (2017). A peptide-based viral inactivator inhibits Zika virus infection in pregnant mice and fetuses. *Nature Communications*, 8(1), 1-12.
- Zambrano, R., Jamroz, M., Szczasiuk, A., Pujols, J., Kmiecik, S., & Ventura, S. (2015). AGGRESCAN3D (A3D): server for prediction of aggregation properties of protein structures. *Nucleic Acids Research*, 43(W1), W306-W313.
- Zapata, W., Aguilar-Jiménez, W., Feng, Z., Weinberg, A., Russo, A., Potenza, N., ... & Rugeles, M. T. (2016). Identification of innate immune antiretroviral factors during in vivo and in vitro exposure to HIV-1. *Microbes and Infection*, 18(3), 211-219.
- Zhang, C. H., Stone, E. A., Deshmukh, M., Ippolito, J. A., Ghahremanpour, M. M., Tirado-Rives, J., ... & Jorgensen, W. L. (2021). Potent noncovalent inhibitors of the main protease of SARS-COV-2 from

- molecular sculpting of the drug perampanel guided by free energy perturbation calculations. *ACS central science*, 7(3), 467-475.
- Zhang, L., Lin, D., Kusov, Y., Nian, Y., Ma, Q., Wang, J., ... & Hilgenfeld, R. (2020). α -Ketoamides as broad-spectrum inhibitors of coronavirus and enterovirus replication: structure-based design, synthesis, and activity assessment. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(9), 4562-4578.
- Zhao, Z., Hong, W., Zeng, Z., Wu, Y., Hu, K., Tian, X., ... & Cao, Z. (2012). Mucroporin-M1 inhibits hepatitis B virus replication by activating the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway and down-regulating HNF4 α in vitro and in vivo. *Journal of Biological Chemistry*, 287(36), 30181-30190.

Cite as / Atıf şekli: Demirhan, I., Oner, E., & Belge Kurtulus, E. (2022). Antiviral peptidlerin SARS COV-2 ana proteaz yapısına bağlanma etkinliklerinin protein-yanaştırma yöntemi ile incelenmesi: *In silico* çalışma. *Front Life Sci RT*, 3(3), 121-127.

Ek / Supplementary

Receptor residue	Peptide residue	Receptor residue	Peptide residue	Receptor residue	Peptide residue
ASP A 295	GLY B 2	ARG A 298	HIS B 1	ASP A 295	HIS B 1
PHE A 294	GLY B 2	PHE A 294	HIS B 6	PHE A 294	HIS B 1
THR A 292	GLY B 2	THR A 292	GLN B 8	ILE A 249	GLY B 7
VAL A 202	GLN B 8	GLU A 240	HIS B 9	ILE A 200	HIS B 9
GLY A 183	HIS B 12	ILE A 200	GLN B 8	TYR A 182	HIS B 12
CYS A 160	VAL B 3	TYR A 182	VAL B 11	SER A 158	SER B 4
ASN A 151	SER B 4	ILE A 152	HIS B 1	ASN A 151	VAL B 3
ASN A 151	HIS B 1	ASN A 151	GLY B 2	PHE A 134	HIS B 12
PHE A 112	HIS B 1	PHE A 112	VAL B 3	THR A 111	VAL B 3
THR A 111	HIS B 1	THR A 111	GLY B 2	GLN A 110	GLY B 5
GLN A 110	VAL B 3	GLN A 110	SER B 4	GLN A 110	GLY B 2
GLY A 109	GLN B 8	GLY A 109	HIS B 9	PRO A 108	VAL B 11
PRO A 108	HIS B 9	PRO A 108	GLY B 10	GLN A 107	GLY B 10
GLN A 107	GLN B 8	GLN A 107	HIS B 9	GLN A 107	HIS B 6
GLN A 107	SER B 4	GLN A 107	GLY B 5	ILE A 106	VAL B 11
ARG A 105	VAL B 11	ARG A 105	HIS B 12	ARG A 105	GLY B 5
VAL A 104	GLY B 5	ARG A 105	SER B 4	VAL A 104	SER B 4
MET A 6	HIS B 1	PHE A 8	HIS B 1		

Ek Şekil 1 / Supplement Figure 1. Alloferon 1 in SARS COV-2 (6LU7) yapısındaki bağlanma bölge tahminleri / Binding site predictions in the SARS COV-2 (6LU7) structure of alloferon 1.

Receptor residue	Peptide residue	Receptor residue	Peptide residue	Receptor residue	Peptide residue
ARG A 298	PHE B 1	ARG A 298	LEU B 2	ARG A 298	SER B 3
ASP A 295	SER B 3	VAL A 297	ALA B 8	VAL A 297	ILE B 12
PHE A 294	ALA B 8	PHE A 294	ILE B 9	PHE A 294	SER B 14
PHE A 294	LEU B 2	PHE A 294	SER B 3	PHE A 294	LEU B 4
PRO A 293	SER B 14	PRO A 293	PHE B 16	PHE A 294	PHE B 1
PRO A 252	ILE B 12	LEU A 253	ILE B 12	THR A 292	PHE B 16
ILE A 249	ALA B 13	ILE A 249	SER B 14	LEU A 250	ILE B 12
ILE A 200	PHE B 16	VAL A 202	PHE B 16	ILE A 249	ILE B 12
ASP A 153	GLY B 7	TYR A 154	PHE B 1	SER A 158	PRO B 6
ILE A 152	ILE B 5	ASP A 153	PHE B 1	ASP A 153	PRO B 6
ILE A 152	PHE B 1	ILE A 152	LEU B 2	ILE A 152	LEU B 4
ASN A 151	LEU B 4	ASN A 151	ILE B 5	ASN A 151	PRO B 6
PHE A 112	LEU B 4	SER A 113	LEU B 4	PHE A 150	LEU B 4
THR A 111	SER B 3	THR A 111	LEU B 4	THR A 111	ILE B 5
GLN A 110	SER B 14	GLN A 110	LEU B 15	GLN A 110	PHE B 16
GLY A 109	PHE B 16	GLN A 110	LEU B 4	GLN A 110	ILE B 5
GLN A 107	PHE B 16	GLN A 107	LYS B 17	GLY A 109	LEU B 15
PRO A 9	LEU B 2	ILE A 106	ILE B 5	ILE A 106	LEU B 15
PHE A 8	LEU B 2	PHE A 8	SER B 3	PHE A 8	LEU B 4
MET A 6	SER B 3	ALAA 7	SER B 3	PHE A 8	PHE B 1

Ek Şekil 2 / Supplement Figure 2. Peptid ctyr2801 in SARS COV-2 (6LU7) yapısındaki bağlanma bölge tahminleri / Binding site predictions in the SARS COV-2 (6LU7) structure of peptid ctyr2801.

Receptor residue	Peptide residue	Receptor residue	Peptide residue	Receptor residue	Peptide residue
PHE A 294	ILE B 12	ASP A 295	PHE B 1	ARG A 298	PHE B 1
PHE A 294	LEU B 2	PHE A 294	PRO B 3	PHE A 294	VAL B 8
THR A 292	ILE B 12	PRO A 293	ILE B 12	PHE A 294	PHE B 1
ASP A 248	ARG B 7	ILE A 249	ARG B 7	ILE A 249	VAL B 8
GLU A 240	LEU B 13	ASP A 245	ARG B 7	HIS A 246	GLY B 11
VAL A 202	GLY B 11	ASN A 203	ILE B 12	GLU A 240	GLY B 11
ASP A 153	LEU B 2	ILE A 200	ILE B 12	ILE A 200	LEU B 13
ASN A 151	LEU B 2	ILE A 152	PHE B 1	ASP A 153	PHE B 1
GLN A 110	ILE B 12	THR A 111	PHE B 1	ASN A 151	PHE B 1
GLN A 110	LEU B 2	GLN A 110	LEU B 4	GLN A 110	VAL B 8
GLY A 109	ILE B 12	GLY A 109	LEU B 13	GLN A 110	PHE B 1
GLN A 107	LEU B 9	GLN A 107	LEU B 13	PRO A 108	LEU B 13
VAL A 104	LEU B 2	ILE A 106	LEU B 2	ILE A 106	LEU B 9

Ek Şekil 3 / Supplement Figure 3. Temporin 1ta'nın SARS COV-2 (6LU7) yapısındaki bağlanma bölge tahminleri / Binding site predictions in the SARS COV-2 (6LU7) structure of temporin 1ta.

Receptor residue	Peptide residue	Receptor residue	Peptide residue	Receptor residue	Peptide residue
VAL A 297	TRP B 3	SER A 301	ALA B 1	SER A 301	LEU B 2
PHE A 294	LEU B 7	PHE A 294	LYS B 9	PHE A 294	LEU B 11
PRO A 293	TRP B 3	PRO A 293	LEU B 11	PHE A 294	LEU B 6
PRO A 252	THR B 5	LEU A 253	TRP B 3	THR A 292	LEU B 11
LEU A 250	TRP B 3	PRO A 252	ALA B 1	PRO A 252	TRP B 3
ILE A 249	VAL B 10	ILE A 249	LEU B 11	ILE A 249	ALA B 15
ASP A 245	ALA B 15	ILE A 249	TRP B 3	ILE A 249	LEU B 6
PRO A 241	VAL B 23	THR A 243	ASN B 19	THR A 243	LEU B 22
GLU A 240	ALA B 20	GLU A 240	VAL B 23	PRO A 241	ASN B 19
ASN A 203	LYS B 16	GLU A 240	LYS B 16	GLU A 240	ASN B 19
THR A 196	ALA B 27	THR A 198	ALA B 25	VAL A 202	LYS B 16
GLY A 195	ASN B 26	GLY A 195	ALA B 27	THR A 196	ASN B 26
ASN A 133	ASN B 26	ASN A 151	LYS B 9	SER A 158	LYS B 12
PRO A 132	ALA B 25	PRO A 132	ASN B 26	ASN A 133	ALA B 25
PRO A 108	ALA B 17	PRO A 108	ALA B 20	GLY A 109	LYS B 16
GLN A 107	LYS B 16	GLN A 107	ALA B 17	PRO A 108	LYS B 16
GLN A 107	LYS B 12	GLN A 107	ALA B 13	GLN A 107	ALA B 14
VAL A 104	LYS B 12	ILE A 106	LYS B 12	GLN A 107	LEU B 11

Ek Şekil 4 / Supplement Figure 4. Dermaseptin s4'ün SARS COV-2 (6LU7) yapısındaki bağlanma bölge tahminleri / Binding site predictions in the SARS COV-2 (6LU7) structure of dermaseptin s4.

Receptor residue	Peptide residue	Receptor residue	Peptide residue	Receptor residue	Peptide residue
THR A 292	PHE B 4	PHE A 294	PHE B 2	ILE A 249	ILE B 9
ASP A 245	ILE B 9	ASP A 245	HIS B 10	ASP A 245	ILE B 8
THR A 243	HIS B 11	ASP A 245	ARG B 7	PRO A 241	PHE B 23
PRO A 241	HIS B 11	PRO A 241	VAL B 22	GLU A 240	VAL B 12
GLU A 240	ILE B 9	GLU A 240	HIS B 11	TYR A 239	VAL B 22
ILE A 200	VAL B 12	MET A 235	VAL B 22	THR A 198	PHE B 15
GLY A 183	PHE B 19	PRO A 184	PHE B 19	TYR A 182	VAL B 16
ASN A 151	PHE B 2	ASP A 153	VAL B 1	PHE A 134	VAL B 16
PRO A 132	VAL B 16	ASN A 133	PHE B 15	PRO A 132	PHE B 15
PHE A 112	PHE B 2	ARG A 131	VAL B 16	THR A 111	PHE B 2
GLN A 110	PHE B 2	GLN A 110	PHE B 4	GLY A 109	VAL B 12
PRO A 108	VAL B 16	GLY A 109	PHE B 4	PRO A 108	GLY B 13
PRO A 108	PHE B 4	PRO A 108	VAL B 12	GLN A 107	GLY B 13
GLN A 107	ILE B 8	GLN A 107	VAL B 12	GLN A 107	LEU B 5
ILE A 106	LEU B 5	GLN A 107	PHE B 4	ILE A 106	PHE B 2
VAL A 104	LEU B 5	ARG A 105	LEU B 5		

Ek Şekil 5 / Supplement Figure 5. Clavanin B'nin SARS COV-2 (6LU7) yapısındaki bağlanma bölge tahminleri / Binding site predictions in the SARS COV-2 (6LU7) structure of Clavanin B.

Receptor residue	Peptide residue	Receptor residue	Peptide residue	Receptor residue	Peptide residue
SER A 301	VAL B 20	GLY A 302	LEU B 17	GLY A 302	MET B 21
ARG A 298	VAL B 20	ARG A 298	SER B 23	SER A 301	LEU B 17
VAL A 297	PHE B 16	VAL A 297	VAL B 20	ARG A 298	GLU B 19
PHE A 294	SER B 8	PHE A 294	PHE B 16	VAL A 297	SER B 8
PRO A 293	PHE B 5	PRO A 293	SER B 8	PHE A 294	PHE B 5
PHE A 291	ILE B 2	THR A 292	ILE B 2	PRO A 293	ILE B 2
PRO A 252	GLY B 13	LEU A 253	PHE B 5	GLN A 256	LEU B 17
ASP A 245	LEU B 6	ILE A 249	ILE B 2	ILE A 249	PHE B 5
VAL A 202	GLY B 1	VAL A 202	ILE B 2	ASN A 203	ILE B 2
PHE A 112	LYS B 4	ASN A 151	LYS B 4	TYR A 154	LYS B 22
GLN A 110	LYS B 4	GLN A 110	HIS B 7	THR A 111	LYS B 4
GLY A 109	ILE B 2	GLN A 110	ILE B 2	GLN A 110	GLY B 3
PRO A 108	ILE B 2	PRO A 108	GLY B 3	GLY A 109	GLY B 1
GLN A 107	GLY B 3	GLN A 107	LEU B 6	PRO A 108	GLY B 1

Ek Şekil 6 / Supplement Figure 6. Magainin b2'nin SARS COV-2 (6LU7) yapısındaki bağlanma bölge tahminleri / Binding site predictions in the SARS COV-2 (6LU7) structure of magainin b2.

Receptor residue	Peptide residue
PHE A 294	PHE B 3
PRO A 293	PHE B 3
THR A 292	GLY B 1
ASP A 245	SER B 6
GLU A 240	SER B 6
ILE A 200	HIS B 5
GLY A 183	LYS B 12
TYR A 182	LEU B 15
ASNA 180	PHE B 14
ASP A 176	LYS B 12
PHE A 134	PHE B 10
ASNA 133	GLY B 8
THR A 111	GLY B 1
GLNA 110	LEU B 4
GLY A 109	HIS B 5
PRO A 108	ALA B 7
GLNA 107	VAL B 18
GLNA 107	HIS B 5
ARG A 105	GLY B 21
ARG A 105	PHE B 14

Receptor residue	Peptide residue
ASP A 295	GLY B 1
PHE A 294	GLY B 1
THR A 292	PHE B 3
ILE A 249	PHE B 3
GLU A 240	ALA B 7
VAL A 202	HIS B 5
PRO A 184	PHE B 10
GLY A 183	PHE B 10
PHE A 181	LYS B 12
ASP A 176	PHE B 14
ASNA 151	GLY B 1
ASNA 133	LYS B 9
ARG A 131	PHE B 10
GLNA 110	HIS B 5
GLNA 110	GLY B 1
PRO A 108	PHE B 10
GLNA 107	MET B 19
GLNA 107	SER B 6
ILE A 106	MET B 19
ARG A 105	MET B 19

Receptor residue	Peptide residue
VAL A 297	PHE B 3
PHE A 294	LYS B 2
THR A 292	HIS B 5
ILE A 249	LEU B 4
THR A 243	SER B 6
ASN A 203	HIS B 5
PRO A 184	GLY B 11
GLY A 183	GLY B 11
TYR A 182	LYS B 12
ASNA 180	LYS B 12
ASNA 151	LYS B 2
ASNA 133	PHE B 10
PRO A 132	PHE B 10
GLNA 110	ILE B 20
GLNA 110	LYS B 2
PRO A 108	LEU B 15
PRO A 108	HIS B 5
GLNA 107	ALA B 7
GLNA 107	LEU B 4
ARG A 105	ILE B 20

Ek Şekil 7 / Supplement Figure 7. Magainin b1'in SARS COV-2 (6LU7) yapısındaki bağlanma bölge tahminleri / Binding site predictions in the SARS COV-2 (6LU7) structure of magainin b1.