



Vecihi: Mutasyon Odaklı Moleküler Keşif ve Direnç Tahmini

**Biyoteknoloji ve ilaç Ar-Ge ekipleri için
fizik temelli direnç tahmini**

Precision in motion · Hareket içinde hassasiyet

Dr. Ebru Çetin · Vecihi · ebru.cetin1@sabanciuniv.edu



Vecihi neden Vecihi olarak adlandırıldı?

Vecihi Hürkuş

Havacılık öncüsü • mühendis • kısıtlar altında üreten/inşa eden kişi

Kusursuz koşulları beklemedi. İnşa etti, test etti, sertifikalandırdı ve daha önce var olmayan uçuş yollarını açmak için denemeye devam etti.

Mirasına dair temel bilgiler

1896–1969 | 1925’te Türkiye’nin ilk yerli üretim uçağı olan Vecihi K-VI’yı inşa etti ve uçurdu. 1932’de Türkiye’nin ilk sivil havacılık okulunu kurdu.

Bugün Vecihi İçin Ne Anlama Geliyor?

Bu felsefeyi biyolojiye taşıyoruz: Mutasyonlar belirsizlik yarattığında, karmaşık moleküler riski net öncü molekül seçimi kararlarına dönüştürüyoruz.





Dr. Ebru Çetin

Kurucu

Bilimsel yöntem ve ürün vizyonu
Moleküler dinamik, FEP,
mutasyon-direnci ve
yayınlanmış yöntem

Full Merit Scholarship, Koç
University



Sinan Topaloğlu

Kurucu Ortak

Platform ve otomasyon
Hesaplama iş akışları,
yazılım altyapısı ve
ölçeklenebilir koşu
yönetimi

Dean's Honor, Sabancı University

Üniversite yerleştirme sınavında
% 0.075'lik dilim.

TUBITAK Bilim Olimpiyatları,
Bronz, Fizik.



Prof. Dr. Canan Atılğan

Bilimsel Danışman

Protein dinamiği,
moleküler
simülasyon ve
akademik
doğrulama



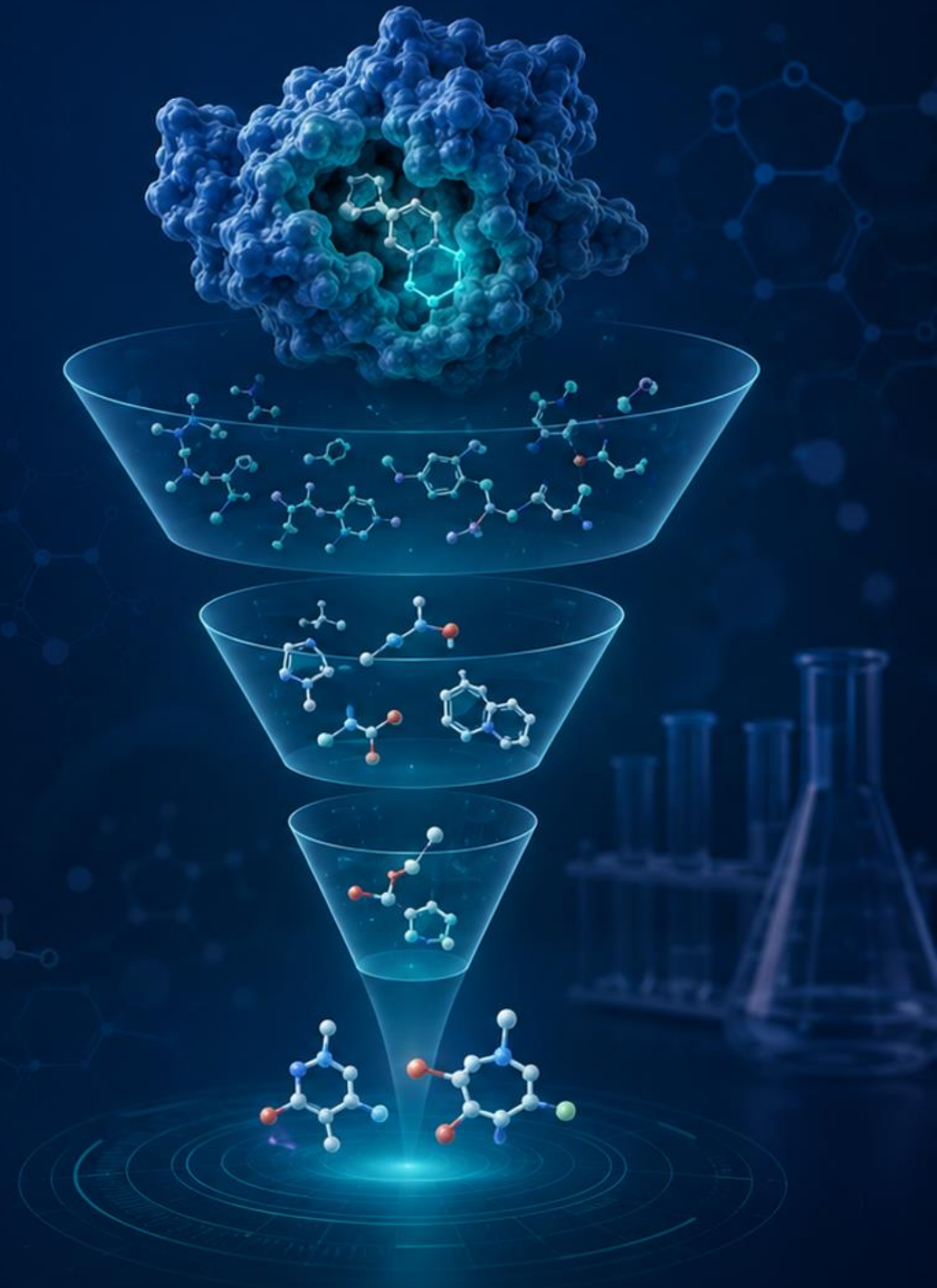
Sorun

İlaç keşfi bir karar hunisidir

Binlerce moleküler olasılık, test edilmeye değer birkaç adaya indirgenir.

Amaç: doğru hedefe bağlanan ve istenen biyolojik etkiyi oluşturan molekülleri bulmak.

Hedef > moleküller > sıralama > deneyler > karar



Tarım ilaçları da keşif gerektirir.

\$12B

Yıllık
maliyet

\$80B

2050
öngörüsü

İLAÇ
SEKTÖRÜ

\$15B

Yıllık
maliyet

\$65B

2050
öngörüsü

TARIM
SEKTÖRÜ

Mutasyon kaynaklı ilaç direncinin piyasa maliyeti.



Protein-Temelli Keşifte İki Karar Hunisi

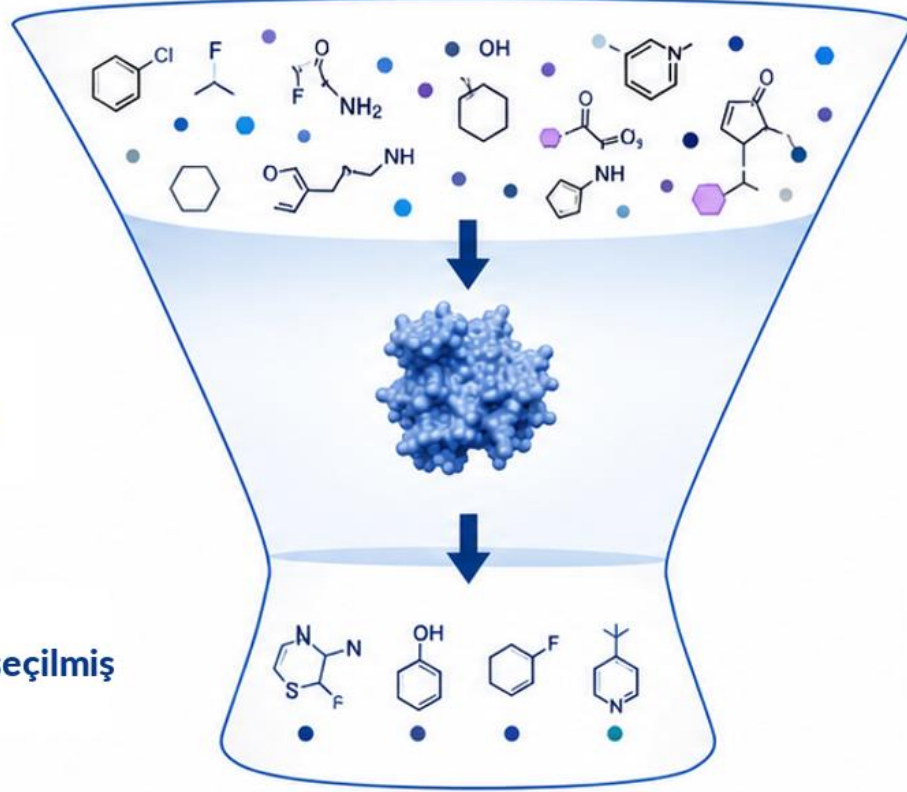
I. Vahşi Tip Hedefte Kimyasal Uzay

100'lerce bileşik, 1 vahşi tip hedefe karşı

Geniş kimyasal uzay

1 vahşi tip hedef

Az sayıda seçilmiş hit / lead



Soru: Hangi moleküller vahşi tip proteine karşı en iyi çalışır?

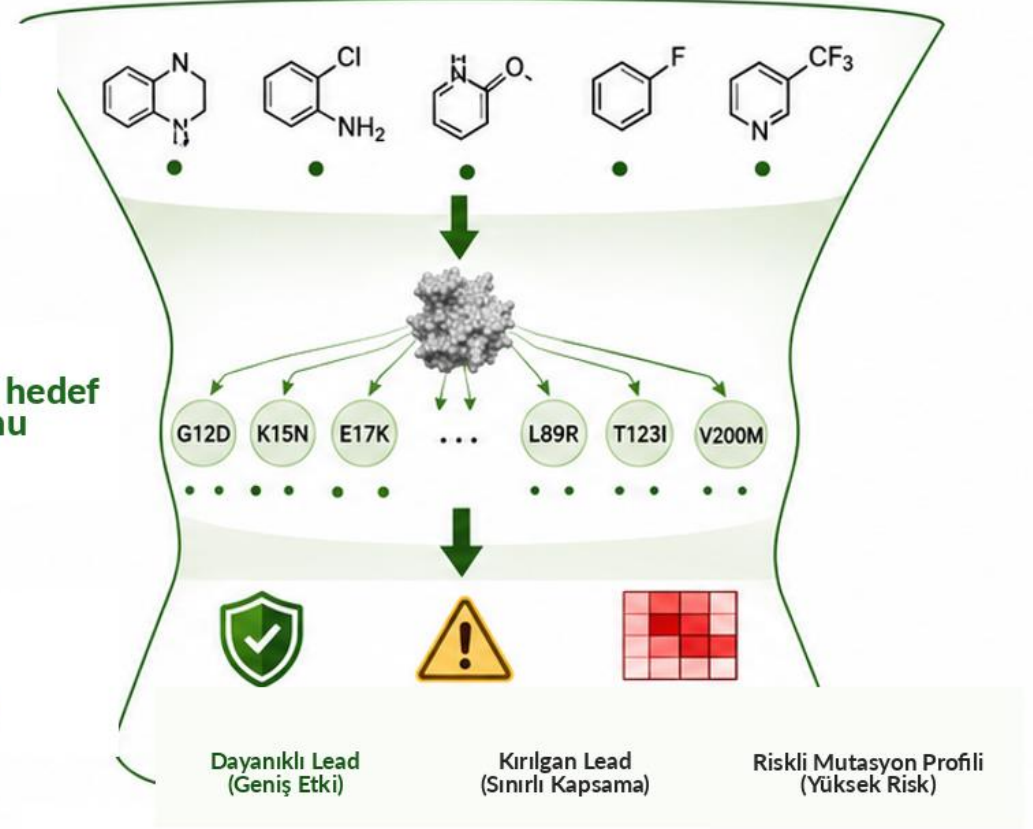
II. Mutasyonlu Hedefte Kimyasal Uzay

Az sayıda bileşik, 100'lerce mutasyona karşı

Az sayıda aday bileşik

100'lerce hedef mutasyonu

Dayanıklı lead'ler / direnç-risk haritası



Soru: Hangi bileşikler mutasyon uzayı boyunca etkisini korur?



Proteini mevcut hâliyle optimize eder

VS.



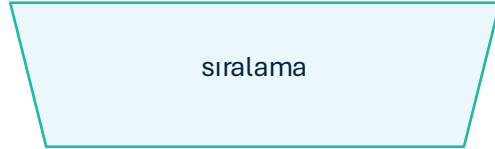
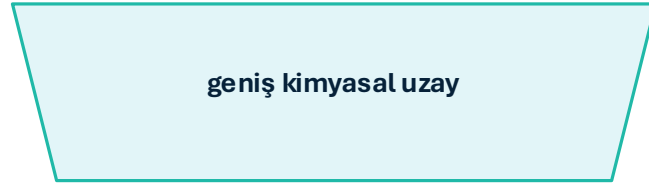
Proteini dönüşebileceği hâliyle değerlendirir

Vecihi, ikinci karar hunisinin hesaplama katmanıdır

İlk huni bağlanmayı sorar; ikinci huni mutasyonlar karşısında kararın dayanıklılığını ölçer.

I. Klasik keşif hunisi

“Hangi molekül vahşi tip proteine en iyi bağlanır?”



seçilmiş adaylar

Mevcut hali optimize eder

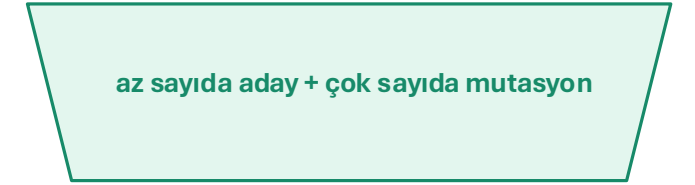
Vecihi sorusu
Bu aday, proteinin
dönüşebileceği hallerde
de karar değerini
koruyor mu?

mutasyon paneli + FEP + kalite kontrol

→ karar katmanı

II. Mutasyonlu hedefte karar hunisi

“Hangi molekül mutasyon uzayı boyunca etkisini korur?”



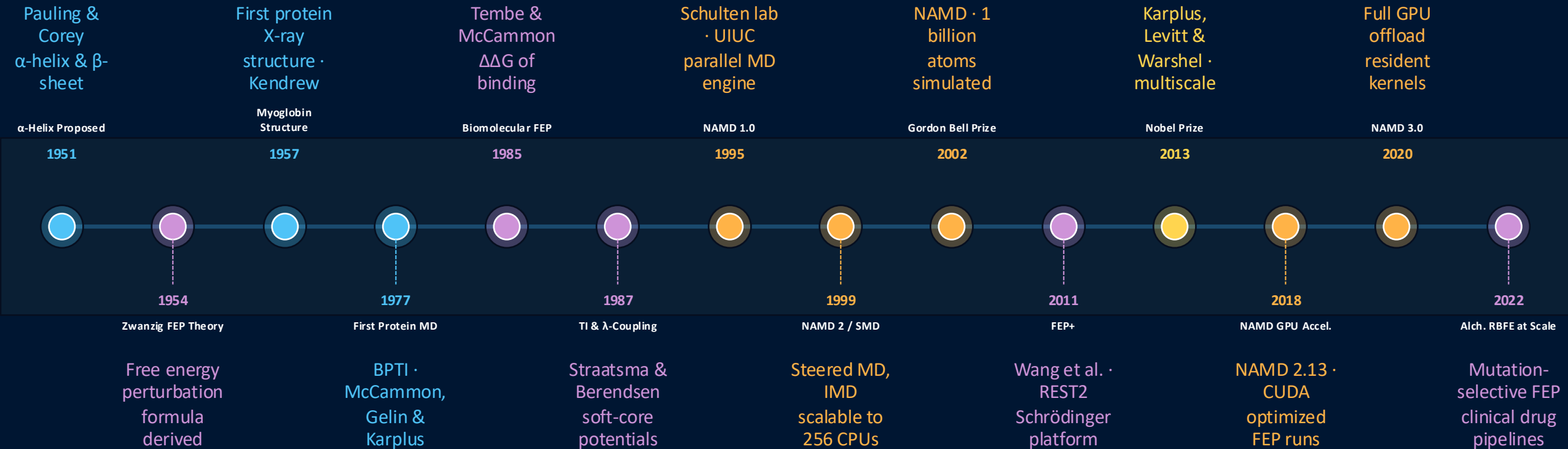
direnç-risk haritası

Dönüşebileceği hali değerlendirir

NAMD & Alchemical FEP — A Field in Motion

Key milestones in MD simulation engines and free energy perturbation methods

● Structural Biology ● NAMD Engine ● FEP Methods ● Nobel Prize



Farmada Kanıtlanmış FEP'ten Tarımsal Direnç Kararlarına



FEP, ilaç sektöründe halihazırda ticari bir karar teknolojisidir. Vecihi, bu doğrulanmış fizik temelli yaklaşımı mutasyon farkındalıklı direnç riski kararlarına taşır. Türkiye'yi doğrulama sahası olarak kullanarak başlar ve Avrupa tarım kimyasalları Ar-Ge'sine ölçeklenir.

Vecihi Çözümü: FEP'i Uzman Darboğazından Karar Katmanına Taşır

ABL pilot kapsamı: 21 mutasyon × 2 bileşik → 468 FEP edge



Yaratılan değer

6,7–8,4× hızlanma

468 gün → 56–70 gün

Ölçekle büyüyen maliyet avantajı

Doğrusal değil, logaritmik/üstel ölçekte etki hedefi

Uzman bilgisinin ürünleşmesi

Tek seferlik analizden tekrarlanabilir karar katmanına

Not: Zaman kazanımı, 468 gün ve 8–10 hafta varsayımlarından hesaplanmıştır. Maliyet için sayısal oran yerine ölçek etkisi gösterilmiştir.

İş akışı

Bilimsel problemden hesaplama ölçeğine, oradan karar raporuna gidiyoruz.

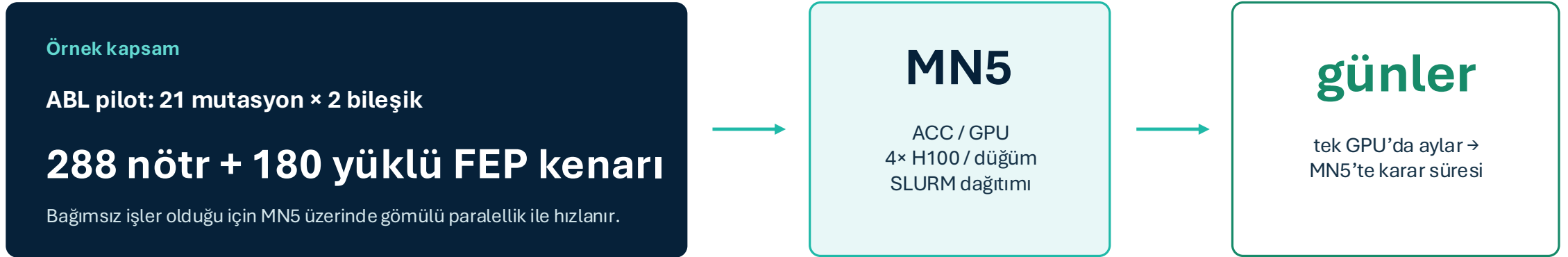


Problem yalnızca bilimsel değil; ölçek problemi

Mutasyon farkındalıklı keşif, tek bir simülasyon değil; yüzlerce bağımsız FEP kenarının yönetimidir.

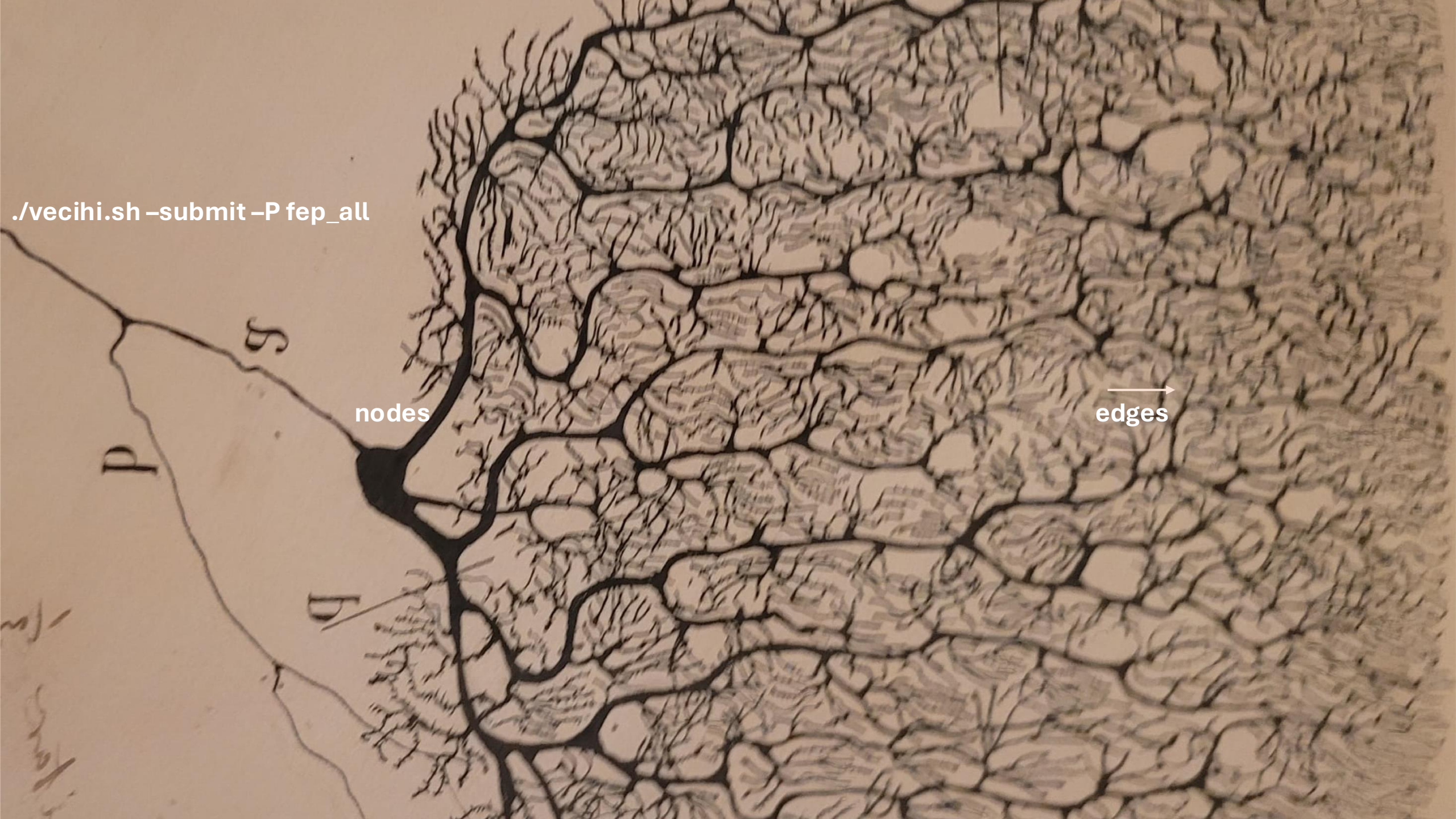


= yüzlerce bağımsız FEP kenarı



Vecihi'nin değeri yalnızca FEP çalıştırmak değil; FEP'i izlenebilir, tekrarlanabilir ve raporlanabilir bir karar işine çevirmektir.

`./vecihi.sh -submit -P fep_all`



MareNostrum5 ile Yüksek Verimli Paralel İş Yürütme

ACC / GPU

Çok sayıda bağımsız işi ACC partisionunda eş zamanlı çalıştırarak, tek GPU'da aylar sürecekt işi günlere indiriyoruz.

288

Bağımsız İş

eş zamanlı kuyruğa
tek gönderimde

4× H100

Düğüm Başına GPU

→ 4 iş / düğüm
paralel çalışır

acc_ehpc

ACC Partisyon & Kuyruk

GPU-hızlandırılmış
yürütme

günler

Tarama Süresi

tek GPU'da aylar
→ MN5'te günler

Paralel Yürütme Modeli

- Çok sayıda bağımsız iş tek seferde kuyruğa gönderilir.
- SLURM zamanlayıcı işleri ACC düğümlerine dağıtır; düğüm başına 4× H100 → 4 iş paralel.
- İşler birbirinden bağımsız (gömülü paralel) → verim neredeyse doğrusal ölçeklenir.
- Tek GPU ile aylar süren tarama, MN5'te günler mertebesine iner.

Tek GPU → MareNostrum5

TEK GPU aylar

▼ 288 bağımsız iş · gömülü paralel · 4× H100/düğüm

MARENOSTRUM5 günler

Otomatik Orkestrasyon ve Hata Toleransı

Pipeline

Yapılandırılmış pipeline'lar yüzlerce işi gözetimsiz ve kesintiden devam edebilir şekilde yürütür.

Toplu Gönderim

- Tek komutla yüzlerce iş kuyruğa girer.
- Yapılandırma tek bir tanım dosyasında tutulur.

Çok Adımlı İş Akışı

- Her iş sıralı, birbirine bağımlı adımlardan oluşur.
- Her adım bir öncekinin çıktısından devam eder.

Otomatik Hata Kurtarma

- Başarısız adımlar otomatik tespit edilir.
- Checkpoint'ten devam edilir veya yeniden denenir — gözetim gerekmez.

Durum Takibi & Devam

- Her işin durumu kalıcı olarak kaydedilir.
- Tamamlanan adımlar atlanır; kaldığı yerden devam eder.

Bir girişim için süper bilgisayar kullanmak

HPC erişimi değerli, ama değer protokol standartlaşınca ortaya çıkar.

1 · Girdi standardı

Protein, mutasyon listesi
ve aday moleküller
açıkça tanımlanır.

2 · Koşu standardı

Kaynak, kuyruk,
replikalar ve hata
günlükleri izlenebilir olur.

3 · Analiz standardı

Enerji farkları kalite
kontrol ve belirsizlik
notlarıyla okunur.

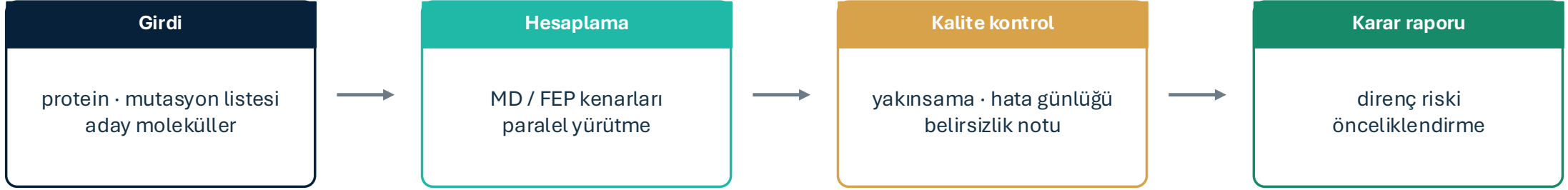
4 · Rapor standardı

Bilimsel çıktı Ar-Ge karar
diline çevrilir.

MN5 bize yalnızca daha çok koşu değil; bilimsel hesaplamanın ürünleşebilirliğini test edecek bir çalışma disiplini verdi.

Koşu çıktısı değil, karar raporu

MN5 çıktısı ham veri olarak kalırsa değer sınırlı kalır; Vecihi bunu Ar-Ge karar diline çevirir.



Raporun karar cümleleri

Mutasyon başına direnç riski

hangi değişim hangi adayı zayıflatıyor?

Molekül sıralama stabilitesi

lead sıralaması mutasyon uzayında korunuyor mu?

Belirsizlik / kalite kontrol notu

hangi sonuç güvenilir, hangisi tekrar ister?

Ar-Ge karar önerisi

sentezden önce hangi molekül devam etmeli?

Ürünleşme eşiği: hesaplama protokolü + izlenebilir koşular + yorumlanabilir rapor

Farklılaşma

Vecihi, mevcut ilaç keşfi iş akışlarına mutasyon öncelikli bir direnç katmanı ekler.

 Alternatif	 Eksik Olan	 Vecihi'nin Avantajı
 Schrödinger FEP+ / OpenEye	Kapalı ekosistemler. Mutasyon öncelikli değil. Koltuk başı maliyet yüksek. Direnç paneli taraması için tasarlanmamış.	 Mutasyon öncelikli. Karara hazır. Hizmet olarak sunulur — kapalı ekosisteme bağımlılık yok.
 Kendin kur açık kaynak yığınları	Operasyonelleştirmesi zor. Kurum içi HPC uzmanlığı gerektirir. Kurulumu ve bakımı yavaştır.	 Otomatize iş akışı. HPC destekli. Raporlamaya hazır çıktı. İç altyapı gerektirmez.
 Kurum içi wet-lab direnç testleri	Pahalı ve yavaş. Direnci geç yakalar. Öngörücü değildir — yatırım yapıldıktan sonra başarısızlığı doğrular.	 Sentez yatırımından önce moleküler düzeyde öngörü. Ar-Ge karar noktasında Direnç Riski Raporu.

Amaç mevcut araçların yerini almak değil — sermaye bağlanmadan önce mutasyon farkındalıklı bir karar katmanı eklemektir.



Fotoğraf: buğday pas hastalığı, tarim.com.tr.

Agro geçişi: fungusit direnci

İlaç keşfinde doğrulanan FEP mantığı, tarım kimyasallarında direnç riskini erken okumak için kullanılabilir.



İlk ürünleşme odağı: hedef-site mutasyonlarıyla fungusit adaylarının direnç riski ve sıralama stabilitesi.

Türkiye ilk validasyon pazarı; Avrupa agro-kimya Ar-Ge pazarı ölçeklenme alanı.

Vecihi, mutasyondan
hızlı davranan molekülü seçtirir.



Teşekkürler Ahali!

