



Kobalt(II) 4-Floro- ve 4-Bromobenzoat Nikotinamid Komplekslerinin Hirshfeld Yüzeysel Analizi, Etkileşim Enerjisi Hesaplamaları ve Koronavirüs Spike Proteini ile Etkileşimlerinin Moleküler Docking Çalışmaları ile İncelenmesi

Füreyya Elif ÖZTÜRKAN¹, Giray Buğra AKBABA², Mustafa SERTÇELİK³

Makalenin Alanı: İnorganik Kimya, Teorik Kimya, Biyoloji, Farmakoloji

Makale Bilgileri	Özet
Geliş Tarihi 08.11.2021	<p>Bu çalışmada kristal yapıları önceki çalışmalarda belirlenmiş olan diaquabis(4-florobenzoat)bis(nikotinamid) kobalt (II) ve diaquabis(4-bromobenzoat)bis(nikotinamid) kobalt (II) komplekslerinin moleküller arası etkileşimleri Hirshfeld Yüzeysel Analizi ile belirlenmiştir. Moleküller arası etkileşim katkı yüzdeleri iki boyutlu parmak izi grafiklerinden elde edilmiştir. Komplekslerin etkileşim enerjileri CrystalExplorer programı yardımıyla B3LYP/6-31G ve HF/3-21G temel setleri kullanarak belirlenmiştir. Komplekslerin elektrostatik potansiyel haritaları CrystalExplorer programı ile HF/STO-3G temel seti kullanarak oluşturulmuştur. Çalışmada ayrıca komplekslerin Koronavirüs spike proteini ve spike protein ile anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) katalitik bağlanma bölgesindeki etkileşimleri Moleküler Docking yardımı ile incelenmiştir. Komplekslerin absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite (ADMET) özelliklerine ilişkin tahminler SwissADME ve ProTox-II çevrimiçi veritabanları kullanılarak yapılmıştır. Hirshfeld yüzeysel analizi sonuçlarına göre komplekslerin Hirshfeld yüzeyinde H...H, H...C/C...H, H...O/O...H, F...H/H...F, H...Br/Br...H, C...C, C...O/O...C, C...N/N...C, F...O/O...F, N...F/F...N, H...N/N...H, C...Br/Br...C, O...Br/Br...O, N...Br/Br...N, Br...Br ve N...N gibi moleküller arası etkileşimler tespit edilmiştir. Kompleks 1 ve 2'nin toplam enerjilerine en büyük katkıyı elektrostatik ve dispersiyon enerjilerinin sağladığı belirlenmiştir. Komplekslerin SARS-CoV-2'nin spike proteini ve spike protein ile ACE2 bağlanma bölgesine karşı substrat etkileri in silico olarak incelendiğinde, hidrojen bağı, karbon-hidrojen bağı, π-π istiflenmesi, π-π T-şekilli etkileşimleri, elektrostatik etkileşimler, halojen, π-katyon, π-alkil, amid-π etkileşimleri ve alkil etkileşimleri gibi birçok etkileşim vasıtasıyla proteinlere karşı antagonist etki sergileyebileceği tespit edilmiştir.</p>
Kabul Tarihi 16.12.2021	
Anahtar Kelimeler Kovalent olmayan etkileşimler Hirshfeld yüzeysel analizi Moleküler docking Sars-CoV-2 Karboksilat kompleksleri	

Article Info	Abstract
Received 08.11.2021	<p>In this study, the intermolecular interactions of diaquabis(4-fluorobenzoate)bis(nicotinamide) cobalt (II) and diaquabis(4-bromobenzoate)bis(nicotinamide) cobalt (II) complexes, whose crystal structures were previously determined, were determined by Hirshfeld Surface Analysis. Intermolecular interaction contribution percentages were obtained from two-dimensional fingerprint plots. The interaction energies of the complexes were determined using the B3LYP/6-31G and HF/3-21G basis sets with the help of CrystalExplorer program. Electrostatic potential maps of the complexes were created with the CrystalExplorer program using</p>
Accepted 16.12.2021	
Keywords Non-covalent interactions	

¹ Kafkas Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü- Kars/ Türkiye; e-mail: fozturkan36@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6376-4161 (Sorumlu Yazar)

² Kafkas Üniversitesi Biyomühendislik Bölümü- Kars/ Türkiye; e-mail: gbugraakbaba@hotmail.com; ORCID: 0000-0002-1413-9498

³ Kafkas Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü- Kars/ Türkiye; e-mail: mustafasertcelik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7919-7907

Hirshfeld surface analysis Sars-CoV-2 Carboxylate Complexes	the HF/STO-3G base set. In addition, the interactions of the complexes with the Coronavirus spike protein and spike protein-ACE2 catalytic binding site were investigated with the help of Molecular Docking. Predictions of the complexes' absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADMET) properties were made using SwissADME and ProTox-II online databases. According to the results of Hirshfeld surface analysis, There are intermolecular interactions such as H...H, H...C/C...H, H...O/O...H, F...H/H...F, H...Br/Br...H, C...C, C...O/O...C, C...N/N...C, F...O/O...F, N...F/F...N, H...N/N...H, C...Br/Br...C, O... Br/Br...O, N...Br/Br...N, Br...Br and N...N on the Hirshfeld surface of the complexes. It was determined that electrostatic and dispersion energies provided the greatest contribution to the total energies of Complexes 1 and 2. When the substrate effects of the complexes against the spike protein of SARS-CoV-2 and the spike protein and the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) binding site were examined in silico, it was determined that they could exhibit antagonist effects against proteins through many interactions such as hydrogen bonding, carbon hydrogen bonding, π - π stacking, π - π T-shaped interactions, electrostatic interactions, halogen, π -cation, π -alkyl, amide- π interactions, and alkyl interactions.
--	---

GİRİŞ

Kovalent olmayan etkileşimler kimya, fizik ve özellikle biyodisiplinlerde hatta bilimin tamamında önemli bir rol oynamaktadır. Bu etkileşimler, DNA ve proteinler gibi biyomakromoleküllerin yapısını belirlerler ve moleküler tanıma sürecinden sorumludurlar (Černý & Hobza, 2007). Biyolojik moleküllerin kovalent olmayan etkileşimleri, metabolizmanın düzenlenmesi başta olmak üzere biyolojik süreçlerin yönetilmesini sağlamaktadır (Frieden, 1975). Kovalent olmayan etkileşimler canlı sistemlerin yanı sıra kimyasal moleküllerin yapılarının kararlılığına da önemli katkı sunmaktadır (Černý & Hobza, 2007). Moleküler yapılar, yeni materyallerin ve ilaçların tasarımı da dahil olmak üzere biyoloji ve kimyanın birçok alanını yöneten kovalent olmayan etkileşimleri kolayca tanımlamaz. Bu nedenle, son yıllarda araştırmacılar bu etkileşimleri tanımlayabilmek için bilgisayar destekli programlar kullanmaktadırlar (Beytur, 2020; Beytur et al., 2019; Beytur & Avinca, 2021; Johnson et al., 2010; Uğurlu & Beytur, 2020). Moleküler Docking, bir hedef proteinin (reseptör) bağlanma bölgesi içindeki ligand (ilaç) moleküllerinin etkileşiminin incelenmesi yoluyla ilaç keşfi ve geliştirilmesi için umut verici bir araçtır (Boy et al., 2021; Cheke, 2020; Singh & Florez, 2020). Aralık 2019'da, bir pnömoni salgını başlamış ve bulaşma kolaylığı nedeniyle küresel sağlık endişelerini artırmıştır. Çok sayıda çalışmadan sonra, hastalığın nedeni olarak yeni bir şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) tanımlanmış ve hastalığa "koronavirüs-19" (COVID-19) adı verilmiştir. Son derece bulaşıcı olan bu hastalığı hızlı bir şekilde teşhis etmek ve kontrol altına almak için şüpheli kişiler izole edilmiş ve hastaların epidemiyolojik ve klinik verileri üzerinden teşhis/tedavi prosedürleri geliştirilmiştir (Brodeur et al., 2021; Esakandari et al., 2020). Pandeminin yarattığı çoklu tehditler ve düzensizlikler göz

önüne alındığında, dünyanın dört bir yanındaki bilim adamları SARS-CoV-2'yi ve daha birçok hastalığı anlamak ve potansiyel tedavileri ve etkili terapötik ilaç adaylarını bulmak için hala çalışmalar yürütmektedir. Metal kompleksler ve çeşitli organik ligandların ilaç özelliklerine ilişkin çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Bahçeci et al., 2017; Çiftçi et al., 2018; Irak & Beytur, 2019; Koç et al., 2020; Sertçelik et al., 2018; Sertçelik et al., 2018). Günümüzde, birçok viral hastalık için ilaç tedavisinde kullanılan ilaç materyalleri sınırlıdır. Pandeminin başlangıcından bu yana SARS-CoV-2 tedavisinde kullanılan ilaçların bazıları halen kullanımdayken bazılarının kullanımı durdurulmuştur (Fakhar et al., 2021; Jain et al., 2021; Rothan & Byrareddy, 2020; Verma et al., 2021). Hesaplamalı yöntemler, hem yapısal özelliklere ilişkin hem de ilaç araştırmaları için hipotezler sunar. Spike protein (S) koronavirüs genomu tarafından sentezi gerçekleştirilen ana proteinlerden biridir. Koronavirüs için geliştirilecek ilaçlar için de hesaplamalı yöntemler sayesinde bazı tahminler yapılması mümkündür. Spike protein, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüdür ve yapılan araştırmalar sonucu insan ACE2 reseptörü ile güçlü bir afiniteye sahip olduğu bulunmuştur. SARS-CoV-2 virüsünün Spike proteini akciğerlerdeki pnömositler üzerinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörlerine bağlayarak solunum hücrelerine girerek enflamatuvar ve bağışıklık reaksiyonlarının aktivasyonunu indüklediği birçok çalışmada rapor edilmiştir (Demir Tekol, 2020; Wan et al., 2020). Bu bilgiler ışığında, bu çalışmada daha önceden yapıları belirlenmiş olan diaquabis(4-florobenzoat)bis(nikotinamid) kobalt (II) (Kompleks 1) ve diaquabis(4-bromobenzoat)bis(nikotinamid) kobalt (II) (Kompleks 2) komplekslerinin moleküller arası etkileşimleri, etkileşim enerjileri ve elektrostatik potansiyel haritaları CrystalExplorer programı yardımı ile belirlenmiş ve koronavirüse ait spike protein ve ACE2 bağlanma bölgesi ile etkileşimleri Moleküler Docking çalışmaları ile incelenmiştir. Ayrıca potansiyel ilaç özelliklerine ilişkin yorum yapabilmek adına absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite parametreleri hesaplanmıştır.

YÖNTEM

Hirshfeld Yüzey Analizi, Etkileşim Enerjisi Hesaplamaları ve Elektrostatik Potansiyel Haritaları

Çalışmada yapıları önceden belirlenmiş olan komplekslerin (Çaylak et al., 2007; Hökelek et al., 2007) (Şekil 1) moleküller arası etkileşimlerini görselleştirmek için Hirshfeld yüzey analizi yapılmıştır (Hirshfeld, 1977; M. A. Spackman & Jayatilaka, 2009a). CrystalExplorer

V21.5 programı ile (P. R. Spackman et al., 2021) komplekslerin kristalografik bilgi dosyası (cif) kullanılarak, Hirshfeld yüzeyi (McKinnon et al., 2007) ve 2D parmak izi grafikleri (M. A. Spackman & Jayatilaka, 2009a), etkileşim enerjisi hesaplamaları CrystalExplorer programı bünyesindeki Tonto Quantum Chemistry paketinin CE-B3LYP/6-31G(d,p) ve CE-HF/3-21G (Mackenzie et al., 2017) temel setleri ile kullanılarak hesaplanmış ve elektrostatik potansiyel haritaları (M. A. Spackman et al., 2008) HF/STO-3G temel seti kullanılarak oluşturulmuştur.

Moleküler Docking Analizi

Komplekslerin bağlanma afinitesini hesaplamak için Autodock Vina programı (Trott & Olson, 2009) kullanılmıştır. SARS-CoV-2 yapısal proteinin (PDB kodu: 6M0J (Lan et al., 2020)) X-ışını kristal yapısı, 2,50 Å çözünürlük faktörü ile X-ışını diffraksiyon yöntemi kullanılarak çözülmüş, PDB uzantılı dosyası RCSB Protein Veri Bankasından alınmıştır (<https://www.rcsb.org>). Ligand için komplekslerin kristalografik bilgi dosyası (.cif) kullanılmıştır. Modelleme çalışmaları yapılacak olan enzimler öncelikle BIOVA Discovery Studio Visualizer 2021 (BIOVA, 2021.) ile optimize edilmiştir. Aktif bölgede komplekslerle enzimi etkileştirmek ve ligand-protein etkileşimlerini görüntüleyebilmek için AutoDockTools 1.5.7 programı (Trott & Olson, 2009) kullanılmıştır. Görselleştirme işlemleri BIOVA Discovery Studio Visualizer 2021 (BIOVA, 2021) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

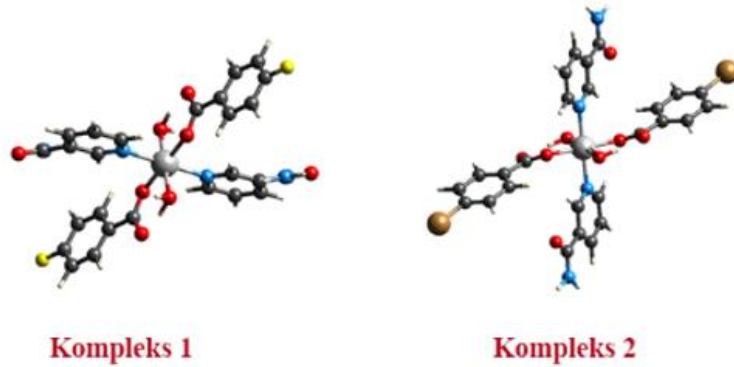
ADMET Hesaplamaları

İlaç tasarımında, ilaç adayı moleküllerin farmakokinetik ve toksikokinetik özelliklerinin belirlenmesi, çoklu deneylere gerek kalmadan hem zamandan hem de maliyetten tasarruf sağlamakta ve başarı oranını yükseltmektedir. Absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite parametreleri (ADMET), bir ilaç molekülünün taşınması gereken özellikleri tanımlar. SwissADME çevrimiçi veritabanı (Daina et al., 2017), komplekslerin absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım değerlerini tahmin etmek için kullanılmıştır. Toksikite değerlerini tahmin etmek için ProTox-II çevrimiçi veritabanı (Banerjee et al., 2018) kullanılmıştır.

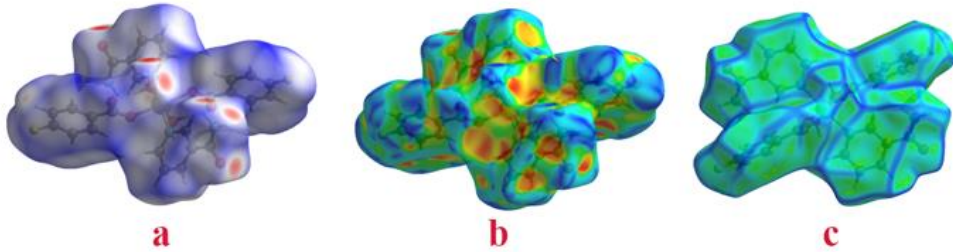
BULGULAR VE TARTIŞMA

Hirshfeld Yüzey Analizi

Komplekslerin d_{norm} haritalarında mavi, kırmızı ve beyaz renkler görülmektedir. Van der Waals yarıçapından daha kısa mesafelere sahip etkileşimler (yakın temaslar) kırmızı renk şeklinde görülmektedir. Özellikle hidrojen bağlarının yoğun bulunduğu bölgeler koyu kırmızı renk ile temsil edilmektedir. Van der Waals yarıçapından daha uzun mesafelere sahip etkileşimler (uzak temaslar) mavi renk ile gösterilmektedir. Beyaz renk Van der Waals yarıçaplarının toplamına eşit olan etkileşimleri göstermektedir (Şekil 2a ve 3a). Komplekslerin 3D Hirshfeld yüzeylerinde d_{norm} haritaları, -0,610 – 1,363 a.u (Kompleks 1) ve -0.493 – 1.4180 a.u (Kompleks 2) aralığında olduğu belirlenmiştir (M. A. Spackman & Jayatilaka, 2009b).

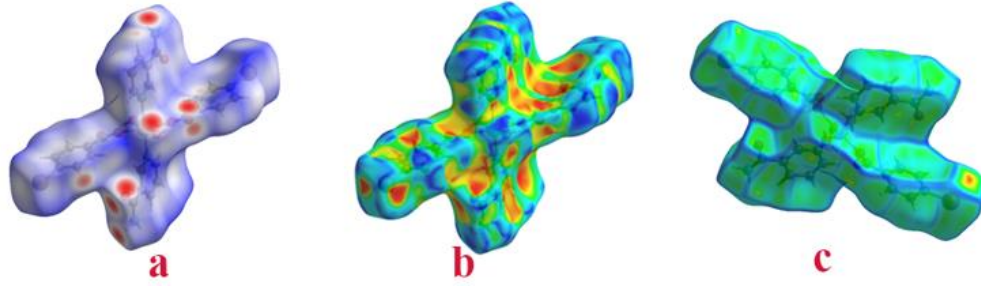


Şekil 1. Komplekslerin moleküler yapıları.



Şekil 2. Kompleks 1'in d_{norm} haritası, şekil indeksi ve kavislilik haritası.

Şekil 2b ve 3b'de komplekslerin şekil indekslerinde görülen bitişik kırmızı ve mavi üçgenler, yapıdaki benzen-benzen, benzen-piridin ve piridin-piridin aromatik halkaları arasındaki C-H \cdots π ve $\pi\cdots\pi$ etkileşimlerine atfedilmektedir (M. A. Spackman & Jayatilaka, 2009a).



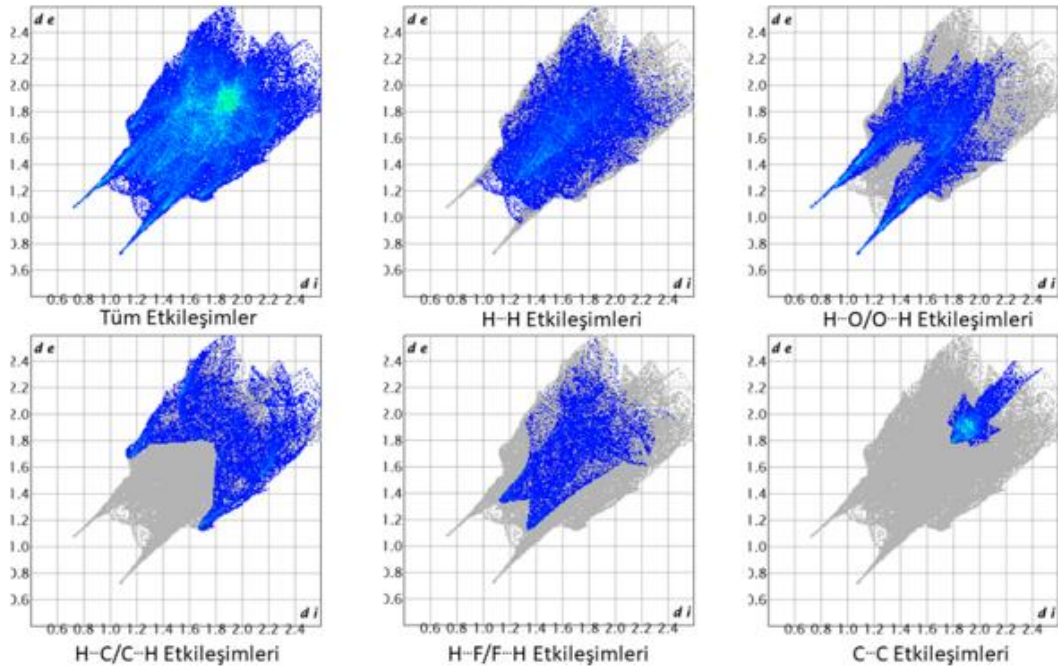
Şekil 3. Kompleks 2'nin d_{norm} haritası, şekil indeksi ve kavislilik haritası.

Komplekslerin kavislilik haritaları Şekil 2c ve 3c'de verilmiştir. Halkaların düzlemselliği şekilde görülen geniş mavi yüzeyler ile temsil edilmektedir. Bu yüzeyler $\pi \cdots \pi$ istiflemelerinin varlığından kaynaklanmaktadır. Halkalardan uzaklaştıkça düzlemsel bölgeleri birbirinden mavi şeritler ile ayrılmaktadır ve mavi bölgeler kavislilikleri temsil etmektedir.

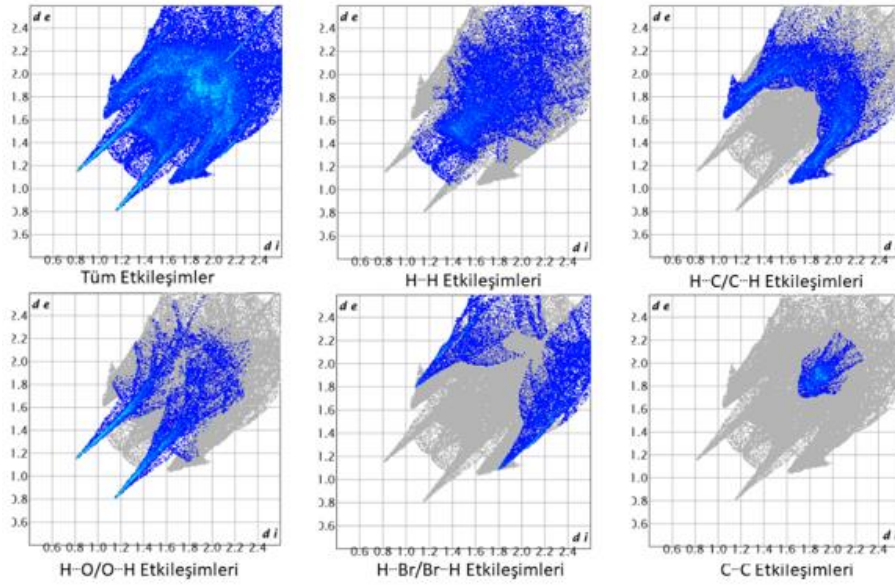
Tablo 1. Kompleks 1 ve 2'nin moleküler arası etkileşim yüzdeleri.

Etkileşim Türü	Etkileşim Miktarı (%)	
	Kompleks 1	Kompleks 2
F \cdots C/C \cdots F	3,0	
C \cdots O/O \cdots C	0,4	0,9
H \cdots C/C \cdots H	17,5	24,9
C \cdots N/N \cdots C	0,2	0,8
C \cdots C	6,8	4,2
O \cdots F/F \cdots O	1,1	
H \cdots F/F \cdots H	10,7	
N \cdots F/F \cdots N	0,8	
H \cdots H	32,9	26,1
H \cdots N/N \cdots H	2,6	2,2
H \cdots O/O \cdots H	23,9	19,3
C \cdots Br/Br \cdots C		2,9
O \cdots Br/Br \cdots O		0,9
H \cdots Br/Br \cdots H		15,6
N \cdots Br/Br \cdots N		0,6
Br \cdots Br		1,4
N \cdots N		0,2

İki boyutlu parmak izi grafikleri moleküller arası etkileşimlerin katkı yüzdelerini belirlemektedir (Tablo 1). Şekil 4 ve 5'te görülen iki boyutlu parmak izi grafiklerinde kompleks 1 ve 2'nin baskın moleküller arası etkileşimleri görülmektedir. Tablo 1'de görüldüğü gibi komplekslerin yapısındaki hidrojen bolluğundan dolayı moleküler yüzeye en önemli katkıyı H \cdots H etkileşimleri sağlamaktadır. Bu etkileşimlerin Hirshfeld yüzeyine katkıları kompleks 1 ve 2 için sırasıyla % 32,9 ve % 26,1'dir. H \cdots O/O \cdots H etkileşimleri kompleks 1 için en önemli ikinci etkileşim yüzdesine sahip iken, kompleks 2 için en önemli ikinci katkıyı H \cdots C/C \cdots H etkileşimleri sağlamaktadır. H \cdots O/O \cdots H etkileşimleri her iki kompleksin yapısındaki O—H \cdots O hidrojen bağlarından kaynaklanmaktadır. Kompleks 1 için H \cdots F/F \cdots H ve kompleks 2 için H \cdots Br/Br \cdots H etkileşimleri kristal yapıların kararlılığına önemli katkı sunmuştur. Bu katkıların miktarı sırasıyla % 10,7 (H \cdots F/F \cdots H) ve %15,6'dır (H \cdots Br/Br \cdots H). C-H etkileşimleri aromatik halkaların C-H \cdots π etkileşimleri ve π - π istiflemelerine atfedilmektedir. Kompleksler için en önemli katkılardan biri C \cdots C etkileşimleridir. Ayrıca C \cdots C etkileşimleri de π - π istiflemelerinden kaynaklanmaktadır. Hirshfeld yüzeyinde metal atomunun herhangi bir atom ile etkileşiminin bulunmadığı belirlenmiştir. Tablo 1 incelendiğinde, halojen grubunun değişimi ile etkileşim yüzdeleri açısından çok büyük farklılıkların ortaya çıktığı görülmektedir. Hirshfeld yüzeyinde C \cdots O/O \cdots C, C \cdots N/N \cdots C, F \cdots O/O \cdots F, N \cdots F/F \cdots N, H \cdots N/N \cdots H, C \cdots Br/Br \cdots C, O \cdots Br/Br \cdots O, N \cdots Br/Br \cdots N, Br \cdots Br ve N \cdots N gibi düşük katkı sağlayan moleküller arası etkileşimler bulunmuştur.



Şekil 4. Kompleks 1'in 2D parmak izi grafikleri.

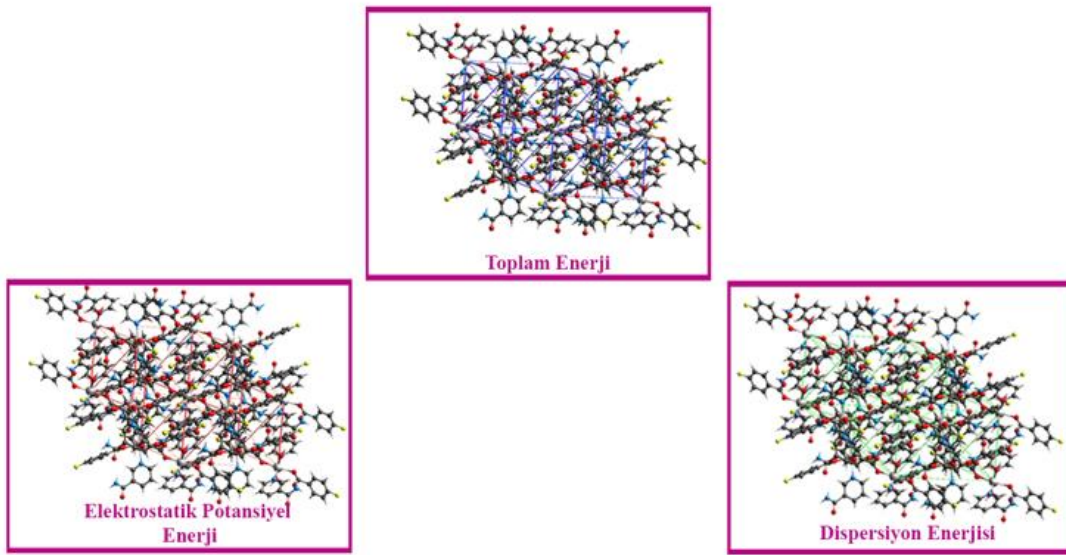


Şekil 5. Kompleks 2'nin 2D parmak izi grafikleri.

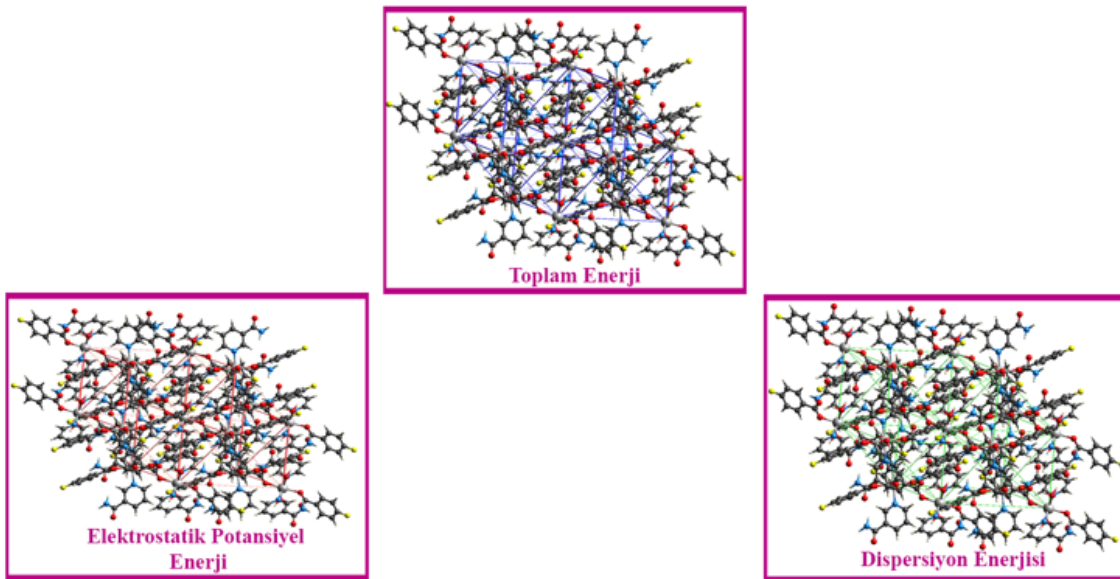
Etkileşim Enerjisi Hesaplamaları

Toplam moleküller arası enerji (E_{tot} , kJ/mol), referans moleküle göre dört ana enerji bileşeninin (elektrostatik (E_{ele}), polarizasyon (E_{pol}), dispersiyon (E_{dis}) ve değişim itme (E_{rep})) toplamıdır. B3LYP/6-31G(d,p) temel seti için ölçek faktörler $k_{ele} = 1,019$; $k_{pol} = 0,651$; $k_{disp} = 0,901$ ve $k_{rep} = 0,811$ 'dir. HF/3-21G temel seti için ölçek faktörler $k_{ele} = 1,057$; $k_{pol} = 0,740$; $k_{disp} = 0,871$ ve $k_{rep} = 0,618$ 'dir. Enerji hesaplamaları CE-B3LYP/6-31G(d,p) ve CE-HF/3-21G temel setleri kullanılarak yapılmıştır (Tablo 2). Enerji değerlerinin tahmininin doğruluğunu artırmak için CrystalExplorer yazılımının iki farklı enerji modeli kullanılmıştır. Kompleks 1 için her iki temel setinde E_{tot} değerleri benzerdir. Kompleks 2 için, Tonto Quantum Chemistry paketi B3LYP/6-31G(d,p) modelini hesaplayamamıştır. Kompleks 2 için yalnızca HF/3-21G temel setine ilişkin sonuçlar bulunmaktadır. Komplekslerin yapısındaki tek fark benzen halkasının 4- pozisyonuna bağlı halojen gruplarının farklı olmasıdır (Şekil 1). Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde toplam enerji değerine en büyük katkı dispersiyon enerjisi (E_{dis}) ve elektrostatik enerji (E_{ele}) değerlerinin katkısının bulunduğu belirlenmiştir. Önceki çalışmalarda, hidrojen bağlarının elektrostatik enerjiye katkı sağladığı bildirilmiştir. Etkileşim enerji değerleri incelenen Kompleks 1 ve 2'nin yapısında bulunan N-H...O ve O-H...O hidrojen bağları ve zayıf C-H... π etkileşimleri elektrostatik enerjiye önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (Mackenzie et al., 2017). Kompleks 2'nin toplam enerjisi dispersiyon

enerjisinden büyük ölçüde etkilenmektedir. Dağılım enerjilerinin büyüklüğünün toplam enerjilere en büyük katkıyı sunduğu önceki çalışmalar ile desteklenmektedir. Elektrostatik terim önemsiz değildir, ancak her durumda itme ile büyük ölçüde iptal edilmektedir (Maloney et al., 2015). Komplekslerin enerji çerçeveleri Şekil 6 ve 7’de verilmiştir. Toplam enerjinin ve onun elektrostatik ve dispersiyon bileşenlerinin enerji çerçeveleri biçiminde görselleştirilmesi, moleküler kristallerin mimarisine ışık tutarak gerçek kristal özelliklerine potansiyel bir bağlantı sağlamaktadır. Kovalent olmayan etkileşimlerden etkilenen elektron yoğunluğu, moleküler elektrostatik potansiyelle ve elektrostatik tamamlayıcılık gibi kalitatif kavramların değişimine neden olmaktadır.



Şekil 6. Kompleks 1'in etkileşim enerjisi haritaları



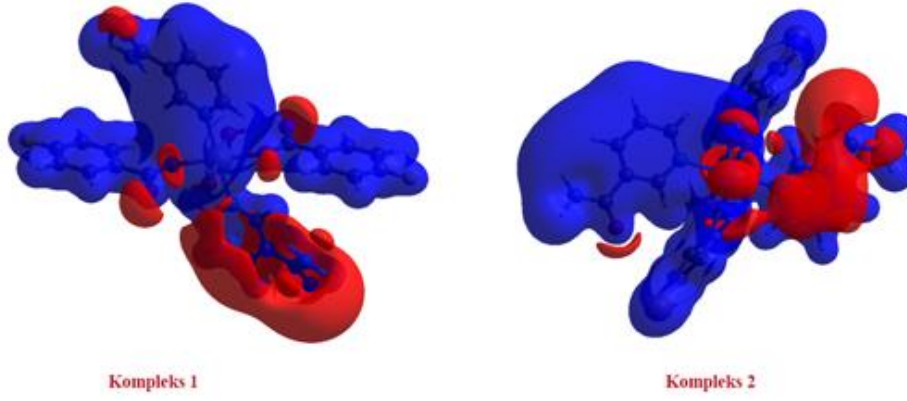
Şekil 7. Kompleks 2'nin etkileşim enerjisi haritaları

Tablo 2. Kompleks 1 ve 2'nin etkileşim enerji değerleri.

Kompleks	N	Simetri Kodları	R	Temel Set	E_ele	E_pol	E_dis	E_rep	E_tot
1	2	x, y, z	12.00	B3LYP/6-31G(d,p)	-13.7	-2.3	-31.0	18.1	-32.0
	2	x, y, z	8.93	B3LYP/6-31G(d,p)	-98.5	-26.2	-72.3	121.0	-111.8
	4	-x+1/2, y+1/2, -z+1/2	9.69	B3LYP/6-31G(d,p)	-38.8	-11.3	-34.8	43.4	-53.0
	4	-x+1/2, y+1/2, -z+1/2	9.75	B3LYP/6-31G(d,p)	-13.3	-3.0	-35.3	19.5	-35.0
	2	x, y, z	14.96	B3LYP/6-31G(d,p)	8.4	-1.5	-25.6	6.9	-10.2
	0			HF/3-21G	-20.0	-4.3	-31.0	12.7	-40.8
	0			HF/3-21G	-105.3	-36.4	-72.3	95.2	-118.9
	0			HF/3-21G	-38.1	-14.1	-34.8	31.8	-53.6
	0			HF/3-21G	-15.9	-3.7	-35.3	15.1	-38.2
	0			HF/3-21G	13.0	-2.0	-25.6	4.8	-7.2
2	2	x, y, z	10.11	HF/3-21G	1.5	-4.3	-60.7	22.1	-38.1
	2	x, y, z	13.12	HF/3-21G	2.1	-5.8	-47.7	26.0	-23.6
	2	x, y, z	9.96	HF/3-21G	-91.8	-37.5	-86.6	78.4	-132.3
	2	x, y, z	7.62	HF/3-21G	-78.4	-27.2	-60.6	63.5	-100.7
	2	x, y, z	14.32	HF/3-21G	-58.8	-18.0	-22.6	42.8	-57.3

Moleküler Elektrostatik Potansiyel Haritası

Kristal paketleme ile ilişkili elektrostatik tamamlayıcılıkları yorumlamak için, Hirshfeld yüzeyinde -0.050 ila 0.050 a.u. aralığında ortalama elektrostatik potansiyeli haritalanmıştır. Hirshfeld yüzeyindeki mavi bölgeler, hidrojen verici alanları gösteren pozitif elektrostatik potansiyellere karşılık gelmektedir ve kırmızı bölgeler, hidrojen alıcı alanları gösteren negatif elektrostatik potansiyellere karşılık gelmektedir (Şekil 8) (M. A. Spackman et al., 2008).



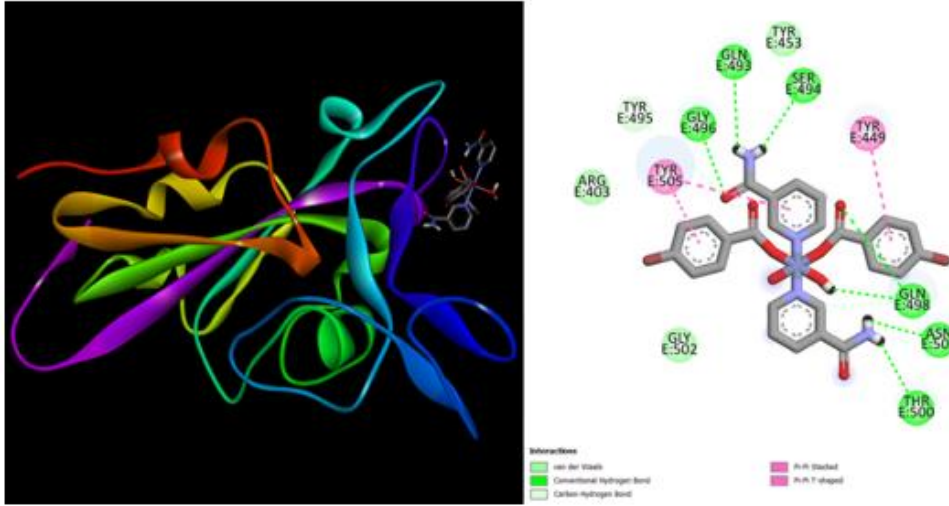
Şekil 8. Komplekslerin moleküler elektrostatik potansiyel haritası

Moleküler Docking Çalışmaları

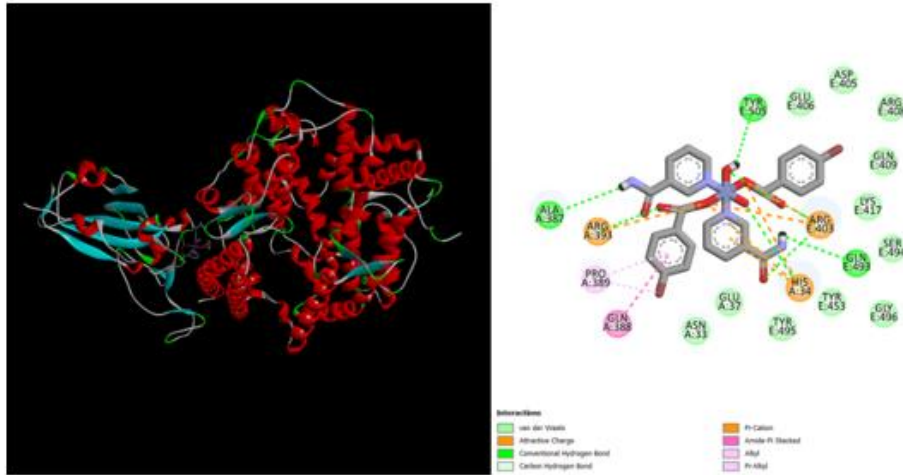
Moleküler Docking, bir molekül başka bir moleküle bağlandığı zaman oryantasyonunu tahmin etmeye izin veren bir biyoinformatik yöntemidir. Moleküler Docking için iki ana yaklaşım vardır. İlk yaklaşım, proteini ve ligandı tamamlayıcı yüzeyler olarak tanımlar. İkinci yaklaşım, serbest bağlanma enerjisine (ΔG) dayalı olarak ligand protein etkileşimini hesaplayan yerleştirme sürecini simüle eder (Singh & Florez, 2020). Kompleks 1 ve 2'nin SARS-CoV-2'nin önemli proteinlerinden biri olan spike protein ve spike protein ile ACE2 arasındaki katalitik bölgede etkileşimlerini incelemek için Moleküler Docking çalışmaları yapılmış, bağlanma afiniteleri değerlendirilmiş ve ligand etkinliği hesaplanmıştır. spike protein, hücre zarındaki ACE2 ile etkileşerek hücreye girer (Demir Tekol, 2020; Wan et al., 2020). Kompleks 1 ve 2, hem spike protein hem de spike protein ve ACE2 için yüksek bir bağlanma enerjisine (ΔG) sahiptir. Bu nedenle spike protein + ACE2 arasındaki katalitik bölgeye yerleştirilen kompleks 1 ve 2, bir antagonist görevi görebilir ve hücreye girmesini engelleyebilir. Kompleks 1 ve 2, spike protein ve spike protein ve ACE2 için sırasıyla -8,10 kcal/mol ve -7,90 kcal/mol bağlanma enerjisine sahiptir (Tablo 3). Kompleks 1 ve 2, koronavirüs spike proteini ve spike protein + ACE2 ile bağlanma bölgesinde, hidrojen bağı, karbon-hidrojen bağı, π - π istiflenmesi, π - π T-şekilli etkileşimleri, elektrostatik etkileşimler, halojen, π -katyon, π -alkil, amid- π etkileşimleri ve alkil gibi birçok etkileşim yaptığı tespit edilmiştir. Özellikle komplekslerin yapısındaki hidrojen bağı akseptör ve donör gruplarının varlığından dolayı, komplekslerin koronavirüs spike proteini ile güçlü hidrojen bağı etkileşimleri yaptığı belirlenmiştir (Şekil 9-12).

Tablo 3. SARS-CoV-2 spike proteini ve spike protein ile ACE2 bağlanma bölgesi üzerinde Kompleks 1 ve 2'nin yerleştirme sonuçları.

Enzim	Kompleks	Etkileşim Türü	Amino Asit	Bağlanma Enerjisi $\Delta G(\text{kcal/mol})$	Ligand Etkinliği
Spike protein	1	Hidrojen Bağı	GLY496, ASN501, THR500, GLN498, GLN493, SER494	-8,1	0,34
		Karbon-Hidrojen Bağı	TYR495, GLY496,		
		π - π İstiflenmesi	TYR505		
		π - π T şekilli etkileşimleri	TYR449, TYR505		
Spike protein + ACE2 ile bağlanma bölgesi	1	Elektrostatik etkileşimler	HIS34, LYS417	-7,9	0,33
		Hidrojen Bağı	ASP30, ASN33, LYS26, ARG403,		
		Karbon-Hidrojen Bağı	LYS417		
		Halojen	ARG403, GLU406		
		π -Katyon	HIS34		
		π - π İstiflenmesi	HIS34		
Spike protein	2	Hidrojen Bağı	GLY496, GLN498, ASN500, ASN501, THR500, SER494	-8,1	0,34
		Karbon-Hidrojen Bağı	TY495		
		π - π İstiflenmesi	TYR505		
		π - π T şekilli etkileşimleri	TYR449, TYR505		
Spike protein + ACE2 ile bağlanma bölgesi	2	Elektrostatik etkileşimler	HIS34, ARG393, ARG403,	-7,9	0,33
		Hidrojen Bağı	HIS34, ARG393, TYR505, ALA387, ARG403,		
		π -Katyon	HIS35		
		Amid- π etkileşimleri	GLN388, PRO389		
		Alkil	PRO389		
		π -Alkil	PRO389		



Şekil 11. Kompleks 2 ve koronavirüsün spike proteininin kenetlenme sonucu (solda) ve Kompleks 2'nin spike proteinin aktif bölgesindeki amino asitlerle iki boyutlu etkileşimleri (sağda).



Şekil 12. Kompleks 2 ve koronavirüsün spike protein + ACE2 bağlanma bölgesinde kenetlenme sonucu (solda) ve Kompleks 2'nin spike protein + ACE2 bağlanma bölgesindeki amino asitlerle iki boyutlu etkileşimleri (sağda).

ADMET Hesaplamaları

İlaç adayı bileşiklerin farmakokinetik ve toksikokinetik özelliklerinin tahmin edilmesi, ilaç keşfinde hedefe ulaşma başarısını artırmaktadır. Lipinski ve ark. bir bileşiğin ilaç olması için beş kural önermiştir (Lipinski et al., 1997). Kompleks 1 ve 2, Lipinski'nin dört kuralına uygundur. Her iki bileşiğin moleküler ağırlığı 500 g/mol'ün üzerinde olduğu için Lipinski'nin bir kuralına uymamaktadır. Bileşiklerin hacimli doğası nedeniyle, gastrointestinal absorpsiyonları

düşüktür, kan-beyin bariyerini (BBB) geçemezler ve P-glikoproteininin substratları olarak kullanılamazlar. Komplekslerin oktanol/su içindeki çözünürlükleri rijit yapılarından dolayı düşüktür. Kompleksler sitokrom P450 enzimi olan CYP2C19'u indükleyebilir veya inhibe edebilir. CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 ve CYP3A4 ile etkileşime girmez. Komplekslerin yapılarında lipofilik grupların olmaması da deri geçirgenliğini veya lipid geçirgenliğini azaltır (Daina et al., 2017). Komplekslerin tahmini toksisite değerleri incelenmiş ve bileşiklerin orta düzeyde toksik sınıfta olduğu belirlenmiştir (Toksisite sınıfı altı sayıdan oluşur. 1 numara toksik anlamına gelir; 6 numara toksik olmayan anlamına gelir). Tahmini letal doz miktarları, kompleks 1 ve 2 için sırasıyla 2000 mg/kg ve 2500 mg/kg olarak bulunmuştur. Kompleks 1 hepatoksiktir. Kompleks 2, hepatotoksisite, karsinogenisite, immünotoksisite, mutajenite, sitotoksisite ve mitokondriyal membran potansiyeli inaktiftir, yani toksik değildir. Tüm bu avantaj ve dezavantajlar göz önüne alındığında Kompleks 2'nin aday ilaç olabileceği, ilaç formülasyonu çalışmalarının yapılabileceği ve benzer molekülleri araştıranlara yol gösterici olacağı öngörülmektedir (Banerjee et al., 2018). Kompleks 1 ve 2 için tahmini farmakokinetik özellikler Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Kompleks 1 ve 2'nin farmakokinetik özellikleri.

Özellikler	Kompleks	
	(1)	(2)
Molekül Ağırlığı (g/mol)	614,42	739,23
Atom Sayısı	65	65
Ağır Atom Sayısı	24	24
Bağ Sayısı	68	68
Dönebilen Bağlar	10	10
H-Bağ Akseptörleri	10	8
H-Bağ Donörleri	4	4
Molar refraktivite	134,39	149,87
TPSA	167,10 Å ²	167.10 Å ²
Log <i>P</i> _{o/w}	2.66	3,84
GI absorpsiyonu	Düşük	Düşük
BBB Geçirgenliği	Hayır	Hayır
<i>P</i> -gp substrat	Hayır	Hayır
CYP1A2 inhibitör	Hayır	Hayır
CYP2C19 inhibitör	Evet	Evet

CYP2C9 inhibitör	Hayır	Hayır
CYP2D6 inhibitör	Hayır	Hayır
CYP3A4 inhibitör	Hayır	Hayır
Toksosite Sınıfı	3	4
Tahmin edilen LD ₅₀ (mg/kg)	2000 mg/kg	2500 mg/kg
Hepatotoksosite	Aktif	İnaktif
Kanserojenlik	İnaktif	İnaktif
İmmünotoksosite	İnaktif	İnaktif
Mutajenite	İnaktif	İnaktif
Sitotoksosite	İnaktif	İnaktif
Mitokondriyal Membran Potansiyeli	İnaktif	İnaktif

SONUÇ

Bu çalışmada Hirshfeld yüzey analizi ile komplekslerin kristal yapısındaki fonksiyonel gruplar vasıtasıyla kovalent olmayan etkileşimler oluşturduğu belirlenmiştir. Komplekslerin Hirshfeld yüzeyinde H...H, H...C/C...H, H...O/O...H, F...H/H...F, H...Br/Br...H, C...C, C...O/O...C, C...N/N...C, F...O/O...F, N...F/F...N, H...N/N...H, C...Br/Br...C, O...Br/Br...O, N...Br/Br...N, Br...Br ve N...N gibi moleküller arası etkileşimler bulunmuştur. Kompleks 1'in elektrostatik (E_ele), polarizasyon (E_pol), dispersiyon (E_dis) ve değişim itme (E_rep) ve toplam enerjileri CrystalExplorer (CE) yazılımının B3LYP/6-31G(d,p) ve HF/3-21G olmak üzere iki farklı modeli kullanılarak hesaplanmıştır. Kompleks 2'nin elektrostatik (E_ele), polarizasyon (E_pol), dispersiyon (E_dis) ve değişim itme (E_rep) ve toplam enerjileri CrystalExplorer (CE) yazılımının HF/3-21G modeli ile hesaplanmıştır. Kompleks 1'in her iki temel sette hesaplanan enerji değerlerinin birbirine yakın olduğu bulunmuştur. Halojen grubu değişimi ile farklı yapılara sahip olan iki kompleksin farklı enerji değerleri gösterdiği tespit edilmiştir. Kompleks 1 ve 2 yapı aktivite ilişkisi açısından değerlendirilmiş ve sonuçlar arasında büyük bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir. Komplekslerin substrat etkisi, küresel pandemiye neden olan SARS-CoV-2 proteinlerine karşı *in siliko* olarak araştırılmış ve tatmin edici sonuçlar bulunmuştur. Kompleksler koronavirüs spike proteini ve spike protein ile ACE2 bağlanma bölgesi ile hidrojen bağı, karbon-hidrojen bağı, π - π istiflenmesi, π - π T-şekilli etkileşimleri, elektrostatik etkileşimler, halojen, π -katyon, π -alkil, amid- π etkileşimleri ve alkil etkileşimleri gibi birçok etkileşim bulunmaktadır. Elde edilen verilere dayanarak, özellikle kompleks 2 için *in vitro/in vivo* deneylerinin yapılabileceği ve daha sonraki araştırmalar için umut verici olacağı düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkısı

Araştırmanın planlanması, Verilerin Toplanması, Teorik Hesaplamaların yapılması ve yorumlanması (Moleküler Docking ve Hirshfeld Yüzey Analizi, Etkileşim Enerji Hesaplamaları ve Elektrostatik Potansiyel Haritaları Oluşturulması) ve yazım ve Düzenleme Füreyla Elif Öztürkkan; Teorik Hesaplamaların Yorumlanması (Molecular Docking ve ADMET) ve yazım ve düzenleme Giray Buğra Akbaba; Teorik Hesaplamaların yapılması (Etkileşim Enerji Hesaplamaları ve Elektrostatik Potansiyel Haritaları Oluşturulması) ve yazım ve Düzenleme Mustafa Sertçelik tarafından yapılmıştır.

KAYNAKLAR

- Bahçeci, Ş., Yıldırım, N., Alkan, M., Gürsoy-Kol, Ö., Manap, S., & Yüksek, H. (2017). Investigation of Antioxidant, Biological and Acidic Properties of New 3-Alkyl(Aryl)-4-(3- acetoxy-4-methoxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones. *The Pharmaceutical and Chemical Journal*, 4(4), 91–101.
- Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., & Preissner, R. (2018). ProTox-II: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, 46(Web Server issue), W257–W263. <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>
- Beytur, M. (2020). Fabrication of platinum nanoparticle/boron nitride quantum dots/6-methyl-2-(3hydroxy-4-methoxybenzylidenamino)-benzothiazole (ils) nanocomposite for electrocatalytic oxidation of methanol. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 65(3), 4929–4933. Scopus. <https://doi.org/10.4067/s0717-97072020000204929>
- Beytur, M., & Avinca, I. (2021). Molecular, Electronic, Nonlinear Optical and Spectroscopic Analysis of Heterocyclic 3-Substituted-4-(3-methyl-2-thienylmethyleamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones: Experiment and DFT Calculations. *Heterocyclic Communications*, 27(1), 1–16. Scopus. <https://doi.org/10.1515/hc-2020-0118>
- Beytur, M., Turhan Irak, Z., Manap, S., & Yüksek, H. (2019). Synthesis, characterization and theoretical determination of corrosion inhibitor activities of some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-Triazol-5-one derivatives. *Heliyon*, 5(6), e01809. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01809>
- BIOVIA, Dassault Systèmes, *BIOVA Discovery Studio Visualizer 2021, v21.1.0.20298, San Diego: Dassault Systèmes, 2021.*
- Boy, S., Türkan, F., Beytur, M., Aras, A., Akyıldırım, O., Karaman, H. S., & Yüksek, H. (2021). Synthesis, design, and assessment of novel morpholine-derived Mannich bases as multifunctional agents for the potential enzyme inhibitory properties including docking study. *Bioorganic Chemistry*, 107. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104524>
- Brodeur, A., Gray, D., Islam, A., & Bhuiyan, S. (2021). A literature review of the economics of COVID-19. *Journal of Economic Surveys*, 35(4), 1007–1044. <https://doi.org/10.1111/joes.12423>

- Çaylak, N., Hökelek, T., & Necefoğlu, H. (2007). Diaquabis(4-fluorobenzoato-κ O)bis(nicotinamide-κ N¹)cobalt(II). *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*, 63(5), m1341–m1343. <https://doi.org/10.1107/S1600536807016534>
- Černý, J., & Hobza, P. (2007). Non-covalent interactions in biomacromolecules. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 9(39), 5291. <https://doi.org/10.1039/b704781a>
- Cheke, R. S. (2020). The Molecular Docking Study of Potential Drug Candidates Showing Anti-COVID-19 Activity by Exploring of Therapeutic Targets of SARS-CoV-2. *Eurasian Journal of Medicine and Oncology*. <https://doi.org/10.14744/ejmo.2020.31503>
- Çiftçi, E., Beytur, M., Calapoğlu, M., Gürsoy-Kol, Ö., Alkan, M., Toğay, V. A., Manap, S., & Yüksek, H. (2018). Synthesis, Characterization, Antioxidant and Antimicrobial Activities and DNA Damage of Some Novel 2-[3-alkyl (aryl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one-4-yl]-phenoxyacetic acids in Human Lymphocytes. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 9(5), 12.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Demir Tekol, S. (2020). SARS-CoV-2: Virology and Microbiological Diagnostic Tools. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*, 31, 8–12. <https://doi.org/10.14744/scie.2020.13549>
- Esakandari, H., Nabi-Afjadi, M., Fakkari-Afjadi, J., Farahmandian, N., Miresmaeili, S.-M., & Bahreini, E. (2020). A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biological Procedures Online*, 22(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s12575-020-00128-2>
- Fakhar, Z., Khan, S., AlOmar, S. Y., Alkhuriji, A., & Ahmad, A. (2021). ABBV-744 as a potential inhibitor of SARS-CoV-2 main protease enzyme against COVID-19. *Scientific Reports*, 11(1), 234. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79918-3>
- Frieden, E. (1975). Non-covalent interactions: Key to biological flexibility and specificity. *Journal of Chemical Education*, 52(12), 754. <https://doi.org/10.1021/ed052p754>
- Hirshfeld, F. L. (1977). Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities. *Theoretica Chimica Acta*, 44(2), 129–138. <https://doi.org/10.1007/BF00549096>
- Hökelek, T., Çaylak, N., & Necefoğlu, H. (2007). Diaquabis(4-bromobenzoato-κ O)bis(nicotinamide-κ N¹)cobalt(II). *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*, 63(7), m1873–m1874. <https://doi.org/10.1107/S1600536807028358>
- Irak, Z. T., & Beytur, M. (2019). 4-Benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Antioksidan Aktivitelerinin Teorik Olarak İncelenmesi. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 9(1), 512–521. <https://doi.org/10.21597/jist.481990>
- Jain, S., Potschka, H., Chandra, P. P., Tripathi, M., & Vohora, D. (2021). Management of COVID-19 in patients with seizures: Mechanisms of action of potential COVID-19 drug treatments and consideration for potential drug-drug interactions with anti-seizure medications. *Epilepsy Research*, 174, 106675. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106675>

- Johnson, E. R., Keinan, S., Mori-Sánchez, P., Contreras-García, J., Cohen, A. J., & Yang, W. (2010). Revealing Noncovalent Interactions. *Journal of the American Chemical Society*, 132(18), 6498–6506. <https://doi.org/10.1021/ja100936w>
- Koç, E., Yüksek, H., Beytur, M., Akyıldırım, O., Akçay, M., & Beytur, C. (2020). Heterosiklik 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevinin Antioksidan Özelliğinin Erkek Ratlarda (Wistar albino) İn vivo Olarak Belirlenmesi. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 9(2), 542–548. <https://doi.org/10.17798/bitlisfen.600412>
- Lan, J., Ge, J., Yu, J., Shan, S., Zhou, H., Fan, S., Zhang, Q., Shi, X., Wang, Q., Zhang, L., & Wang, X. (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, 581(7807), 215–220. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23(1), 3–25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)
- Mackenzie, C. F., Spackman, P. R., Jayatilaka, D., & Spackman, M. A. (2017). *CrystalExplorer* model energies and energy frameworks: Extension to metal coordination compounds, organic salts, solvates and open-shell systems. *IUCrJ*, 4(5), 575–587. <https://doi.org/10.1107/S205225251700848X>
- Maloney, A. G. P., Wood, P. A., & Parsons, S. (2015). Intermolecular interaction energies in transition metal coordination compounds. *CrystEngComm*, 17(48), 9300–9310. <https://doi.org/10.1039/C5CE01522G>
- McKinnon, J. J., Jayatilaka, D., & Spackman, M. A. (2007). Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. *Chemical Communications*, 37, 3814–3816. <https://doi.org/10.1039/b704980c>
- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 109, 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
- Sertçelik, M., Özbek, F. E., Sugeçti, S., & Necefoğlu, H. (2018). Synthesis Of Isonicotinamide Complexes Of 4-Formilbenzoate with Co (II), Cu (II) And Zn (II); Investigation of Spectroscopic, Thermal Properties and Antibacterial Activities. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 189–195. <https://doi.org/10.21597/jist.408109>
- Sertçelik, M., Sugeçti, S., Büyükgüzel, E., Necefoğlu, H., & Büyükgüzel, K. (2018). Diaquabis N,N-dietilnikotinamid-İN1 bis 4-formilbenzoato-İO kobalt II Kompleksinin Model Organizma *Galleria mellonella* L. Lepidoptera: Pyralidae Üzerindeki Toksikolojik ve Fizyolojik Etkileri. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 8(1), 359–364.
- Singh, S., & Florez, H. (2020). Coronavirus disease 2019 drug discovery through molecular docking. *F1000Research*, 9, 502. <https://doi.org/10.12688/f1000research.24218.1>
- Spackman, M. A., & Jayatilaka, D. (2009a). Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm*, 11(1), 19–32. <https://doi.org/10.1039/B818330A>
- Spackman, M. A., & Jayatilaka, D. (2009b). Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm*, 11(1), 19–32. <https://doi.org/10.1039/B818330A>

- Spackman, M. A., McKinnon, J. J., & Jayatilaka, D. (2008). Electrostatic potentials mapped on Hirshfeld surfaces provide direct insight into intermolecular interactions in crystals. *CrystEngComm*, 10.1039.b715227b. <https://doi.org/10.1039/b715227b>
- Spackman, P. R., Turner, M. J., McKinnon, J. J., Wolff, S. K., Grimwood, D. J., Jayatilaka, D., & Spackman, M. A. (2021). *CrystalExplorer*: A program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals. *Journal of Applied Crystallography*, 54(3), 1006–1011. <https://doi.org/10.1107/S1600576721002910>
- Trott, O., & Olson, A. J. (2009). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, NA-NA. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- Uğurlu, G., & Beytur, M. (2020). Theoretical studies on the structural, vibrational, conformational analysis and nonlinear optic property of 4-(methoxycarbonyl)-phenylboronic acid. *Indian Journal of Chemistry-Section A*, 59(10), 1504–1512.
- Verma, T., Sinha, M., Nitin, B., Yadav, S., Shah, K., & Chauhan, N. (2021). A review on Coronavirus Disease and potentially active drugs targeting Coronavirus. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*, 5(2), 110. https://doi.org/10.4103/bbrj.bbrj_14_21
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., & Li, F. (2020). Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: An Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of Virology*, 94(7). <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>