

PAPER DETAILS

TITLE: Kalkon Türevli Bilesiklerin Covid-19 Tedavisine Yönelik SARS-CoV-2 Main Protease Enzimine Karsi Baglanma Mekanizmasinin Moleküler Kenetlenme Yöntemi ile Aydinlatilmasi

AUTHORS: Gizem TATAR, Bedriye Seda KURSUN AKTAR

PAGES: 660-669

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1797438>

Bazı Kalkonların COVID-19 Tedavisine Yönelik SARS-CoV-2 Ana Proteaza Bağlanma Mekanizmasının Moleküler Kenetleme Yaklaşımı ile Aydınlatılması

Elucidation of the Binding Mechanism of Several Chalcone Against SARS-CoV-2 Main Protease Enzyme for COVID-19 Treatment by Molecular Docking Approach

Gizem TATAR^{1*} , Bedriye Seda KURŞUN AKTAR^{2,3} 

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Trabzon/Türkiye

²Çankırı Karatekin Üniversitesi, Yapraklı Meslek Yüksekokulu, Çankırı/Türkiye

³Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Yeşilyurt Meslek Yüksekokulu, Malatya/Türkiye

Öz

SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 hastalığının bulaşma hızının ve ağır hastalık oluşturma potansiyelinin yüksek olması dolayısıyla Dünya Sağlık Örgütü tarafından global bir pandemi olarak tanımlanmıştır. Günümüzde COVID-19 pandemisini önlemek amacıyla birçok ilaç çalışmaları yapılmakta olup ancak henüz tedavisine yönelik etkili ve güvenli bir ilaç mevcut değildir. Bu araştırmaların hızlı ve az maliyet ile klinik aşamalara geçmesi için SARS-CoV-2'in replikasyon ve transkripsiyon mekanizmasında etkili olan proteinlere karşı birçok bileşik bilgisayar destekli ilaç tasarımı yöntemleri ile taranmaktadır. Bu sayede, etkinliği deneysel çalışmalarla test edilmiş bileşiklerin SARS-CoV-2'e ait önemli yapısal proteinlerine yönelik etkinlikleri moleküler seviyede aydınlatılmaktadır. Bu çalışmada daha önce deneysel çalışmalar ile etkinliği belirlenmiş 32 adet kalkon türevi bileşiklerin moleküler kenetlenme yöntemi ile SARS-CoV-2 Main protease (M^{pro}) enzimine yönelik *in silico* biyolojik etkinliği ve moleküler mekanizması incelenmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre, bileşik 5, 6, 14, 25 ve 32 hedef proteine ait referans bileşik (N3)'e göre SARS-CoV-2 M^{pro}'ya karşı daha iyi bağlanma afinitesi göstermişlerdir. Elde edilen bu veriler sonucunda, COVID-19 hastalığının tedavisine yönelik biyolojik etkinliği yüksek kimyasal bileşikler belirlenmiştir. Bu bilgiler, COVID-19 tedavisi için daha etkili antiviral ilaçların geliştirilmesi için yapılacak klinik çalışmalara rehberlik edecektir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, SARS-CoV-2 Main protease, moleküler kenetlenme, kalkon

Abstract

COVID-19 disease, which is caused by the SARS-CoV-2, has been defined as a global pandemic by the World Health Organization due to its high transmission rate and high potential to cause severe disease. Today, many drug studies are carried out to prevent the COVID-19 pandemic, but there is no effective and safe drug for its treatment yet. Many compounds are screened against proteins that are effective in the replication and transcription mechanism of SARS-CoV-2 by computer-aided drug design methods for proceeding to clinical stages with quick and low-cost. In this way, the activities of the compounds whose efficacy has been tested in experimental studies towards the important structural proteins of SARS-CoV-2 are illuminated at the molecular level. In this study, the *in silico* biological activity and molecular mechanism of 32 chalcone-derived compounds, whose efficacy was determined by experimental studies, was investigated by molecular docking method for the SARS-CoV-2 Main protease (M^{pro}) enzyme. According to the results of this study, the compounds 5, 6, 14, 25 and 32 showed better binding affinity for SARS-CoV-2 M^{pro} than the reference compound (N3) of the target protein. As a result, chemical compounds with potential biological activity have been identified for the treatment of COVID-19. This information will guide further clinical studies to develop more effective antiviral drugs for the treatment of COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, SARS-CoV-2 Main protease, molecular docking, chalcone

1. GİRİŞ

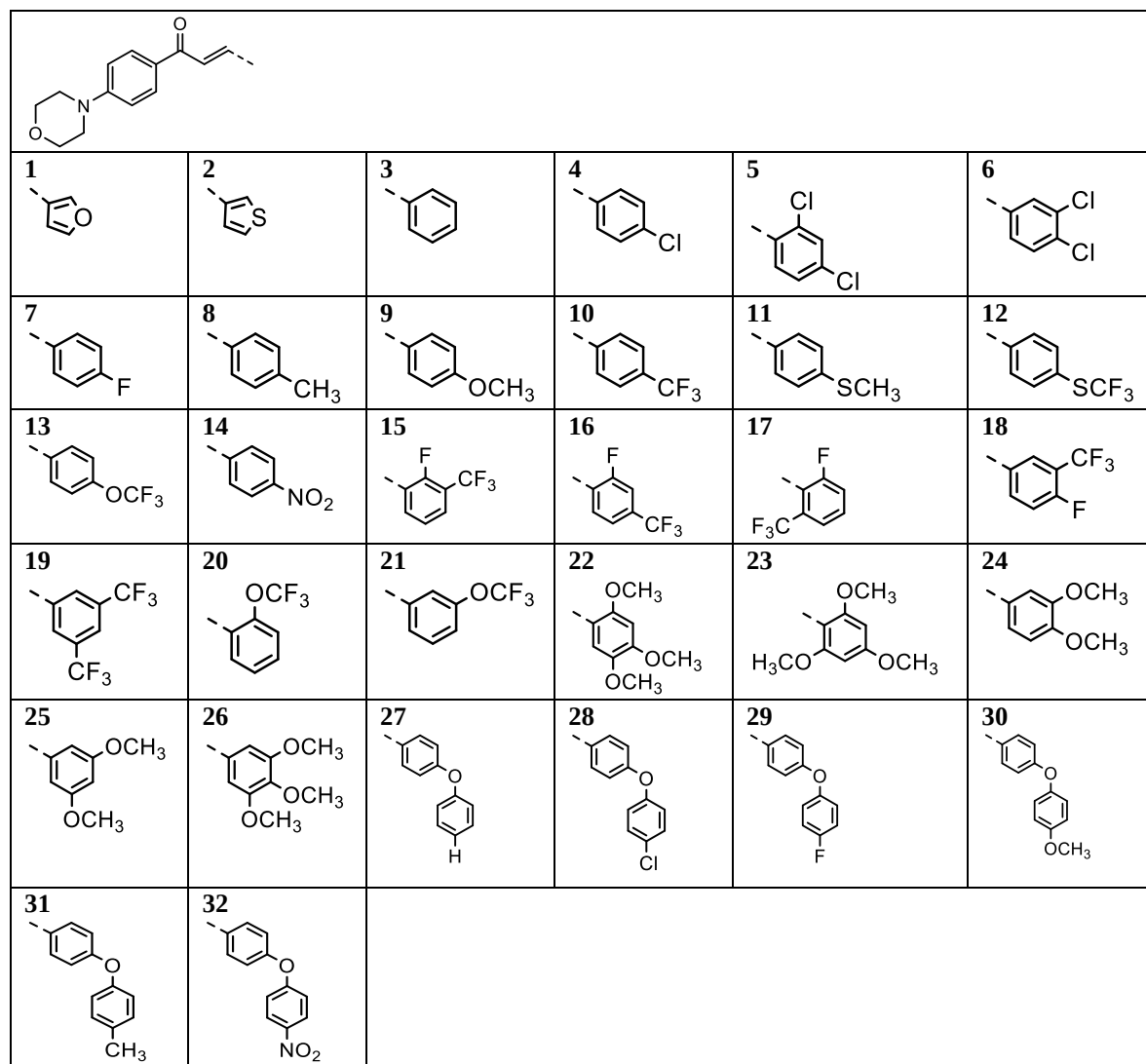
Aralık 2019'un sonlarında Çin Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde ortaya çıkan ve yayılma hızı çok yüksek olan yeni tip koronavirüs belirlenmiştir. 2002 yılında açığa çıkan SARS-CoV'a yüksek oranda benzerlik göstermesi nedeniyle bu virüs SARS-CoV-2, meydana gelen hastalık ise COVID-19 olarak isimlendirilmiştir [1-2]. Dünya sağlık örgütü verilerine göre koronavirüs kaynaklı can kaybı 3 milyonu geçmiştir. Coronaviridae ailesinden, tek zincirli bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2 dört ana yapısal protein Spike (S), Membran (M), Zarf glikoproteini (E) ve Nükleokapsid (N) ile 16 adet yapısal olmayan protein içermektedir [3]. Yapısal olmayan proteinler (nsp) RNA'nın replikasyon/transkripsiyonunda önemli görev almaktadırlar. Ana proteaz (M^{pro}, 3CL^{pro}), ppa1 ve ppa1ab'den kapsamlı proteolitik işlem ile fonksiyonel nsp proteinlerinin işlenmesini gerçekleştirmektedir. Bu nsp proteinleri çoğu viral replikasyon/transkripsiyon kompleksinin bir parçasını oluşturduğundan M^{pro}, replikasyon/transkripsiyon boyunca anahtar rol oynamaktadır [4]. Bu nedenle, M^{pro} enzimi COVID-19 tedavisine

yönelik yeni antiviral ilaçların geliştirilmesinde önemli hedefler arasında yer almaktadır. Çeşitli bilimsel çalışmalar, COVID-19 tedavisine yönelik potansiyel ilaç tedavi stratejisi olarak SARS-CoV-2 M^{pro}'yu ilaç hedefi belirlenmiş olup birçok farklı ilaç/ilaç adayı molekülerin biyolojik etkinlikleri *in siliko* ve *in vitro* olarak araştırılmıştır [5-10].

Kalkonlar ve türevlerinin; iskelet yapısı, basit kimyası, sentez kolaylığı, geniş biyolojik aktiviteye sahip olması nedeniyle 21. yüzyılda araştırmacılar arasında hayranlık uyandırmış ve bu konudaki çalışmalarını hızlandırmıştır. Antikanser [11], hipertansif [12], antiinflamatuvar [13], antihistaminik [14], antioksidan [15] ve antibakteriyel [16] gibi birçok aktiviteye sahiptir. Bunun yanı sıra, kalkonların asetilkolinesteraz (AChE), bütirilkolinesteraz (BChE) [17], piruvat kinaz M2 (PKM2), karbonik anhidraz I (CAI) ve karbonik anhidraz II (CAII) [18] enzimlerine karşı inhibitör etkileri vardır. Ayrıca, kalkon ve flavonoid türevi bileşiklerin birçok virüsün ana viral proteazlarına karşı oldukça etkin biyolojik aktivite gösterdiği literatürler de yer almıştır [19-22].

Bu bilgiler ışığında, bu çalışmada SARS-CoV-2'nin replikasyonda önemli role sahip olan M^{pro} enzimi ile 32 adet kalkon türevi bileşiklerin *in siliko* moleküler modelleme yöntemleri ile farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan incelenmiştir. Analizi yapılan bu bileşiklerden 1-14 bileşikler [23], 15-21 bileşikler [24], 23 [25], 22, 24-26 bileşikler [26], 27-32 bileşikler [18] literatürlerinden alınmış olup **Şekil 1**'de yapıları belirtilmektedir.

In siliko moleküler modelleme, reseptör-ligand etkileşimlerinin moleküler seviyede temelinin anlamada ve yeni terapötik ajanların tasarımında farmasötik ilaç keşfine yönelik önemli katkılar sunmaktadır [27]. Deneysel yöntemlerle yapılan ilaç geliştirme çalışmaları zaman ve yoğun emek gerektiren ve pahalı bir süreçtir. Bu çalışma sayesinde, küresel salgın olarak kabul edilen ve milyonlarca insanı enfekte eden SARS-CoV-2 virüsüne karşı ilaç geliştirme sürecini daha az zaman ve daha uygun maliyetlerle yürüterek, COVID-19 tedavisine yönelik yeni ilaç molekülerin geliştirilmesine katkı sağlanması beklenmektedir.



Şekil 1: 32 adet kalkon türevi bileşiğin kimyasal yapıları

II. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Ligand bileşiklerin ve protein yapılarının hazırlanması

SARS-CoV-2'ye ait M^{pro} proteinlerinin 3-boyutlu (3D) kristal yapı için, yapısında N3 inhibitörü (referans bileşik: benzyl (2Z,4S) -4- [(2S)-4- methyl- 2- [(2S)-3- methyl-2- [(2S)- 2- [(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)formamido]propanamido] butanamido] pentanamido]-5- [(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl] pent-2-enoate) içeren 6LU7 pdb kodlu (çözünürlük: 2.16Å) yapı seçilmiştir. Seçilen bu kristal yapıdan su ve iyon molekülleri uzaklaştırılarak eksik hidrojen atomları ve atomik yükler APBS-PDB2PQR programı [28] vasıtasıyla yapılandırılmıştır. Bu bileşiklerin, 3D yapıları BIOVIA Discovery Studio 2020 Client programı [29] ile hidrojen atomları eklenerek pdb formatına çevrilmiştir. Hedef protein yapısı ve ligand moleküllerin yapı hazırlıkları belirtilen prosedürlerle tamamlanarak moleküler kenetlenme işlemi için gerekli hazırlıklar tamamlanmıştır.

2.2. Moleküler kenetlenme (docking) prosedürü

Yapısal-tabanlı ilaç tasarımı olarak bilinen moleküler kenetlenme (docking) yöntemi, 3D yapı bilgisi mevcut olan hedef makro moleküler (enzim, nükleik asit, reseptör... vs.) ile küçük moleküllerin (ligandların) arasındaki etkileşimlerin farmakodinamik olarak incelenmesini olanak sağlayan bilgisayar destekli rasyonel ilaç tasarım yöntemidir. Bu yöntem, ilaç ya da ilaç adayları ile makro moleküllerin birbirine nasıl uyum gösterdiğini araştırmak, küçük moleküllü ilaç adaylarının protein hedeflerine karşı ilgisini (afinitesi), bu makro moleküllere bağlanmasını ve dolayısıyla biyolojik aktivitesini önceden tahmin edebilmek için kullanılmaktadır. Bu sayede, protein-ligand arası etkileşimde önemli role sahip olan bağlanma türleri incelenerek (hidrojen bağı, Vander walls, elektrostatik) daha uyumlu ligandların tasarlanmasına olanak sağlanmaktadır.

Bu çalışmada, SARS-CoV-2 M^{pro} proteini ile 32 adet kalkan türevi bileşiklerin bağlanma mekanizmalarını ve bu bileşiklerin hedef proteine olan bağlanma afinitesini tahmin etmek için AutoDock 4.2 programı [30] vasıtasıyla moleküler docking analizi gerçekleştirilmiştir. Bu analiz için öncelikle hazırlanan protein ve ligand yapılarına gasteiger yükler eklenerek yapılar .pdbqt dosya formatına çevrilmiştir. Ardından, hedef yapının bağlanma bölgesini kapsayacak şekilde 40x40x40 grid kutusu ve 0,375 Å grid aralığı belirlenerek Lamarckian Genetik algoritma ile 100 çalışma adımında moleküler docking işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu işlem sonucunda her bir olası konformasyon durum için bağlanma serbest enerjisi (ΔG) ve bağlanma ilgisi (afinitesi) hesaplanmıştır.

2.3. İn siliko farmakokinetik analizler

Bu çalışmada değerlendirilecek olan 32 adet bileşiğin vücuttaki Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Eliminasyon (ADME) özellikleri gibi ilaç metabolizmasını etkileyen temel parametreleri ile,

Lipinski ve Veber kurallarına göre web tabanlı SwissADME programı [31] ile gerçekleştirilmiştir. Her bir bileşik için Lipinski, Veber parametre değerleri (MA: Molekül ağırlığı, LogP: Partisyon katsayısı, TPSA: Kutuplaşmış yüzey alanı, n-ON: Hidrojen bağ akseptör sayısı, n-OHNNH: Hidrojen bağ donör sayısı, n-ROTB: dönebilen bağ sayısı) hesaplanarak farmakokinetik açıdan uygunlukları değerlendirilmiştir.

III. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Moleküler docking

Yapılan moleküler docking analizine göre, SARS-CoV-2 M^{pro} proteinin kristal yapısında bulunan referans bileşik N3 için bağlanma serbest enerjisi -8.31 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. Bu bileşik, M^{pro} proteinin bağlanma bölgesinde Glu166, Arg188, Thr190, Gln189 ile hidrojen bağ etkileşimi, His41, Met165, Leu141, His163 ve His164 aminoasitleri ile hidrofobik etkileşim meydana getirmiştir. Analizi yapılan 32 adet kalkan türevi bileşik arasından 25, 14, 5, 6 ve 32 numaralı bileşikler referans bileşik yapısına kıyasla M^{pro} proteini ile negatif yönde yüksek bağlanma serbest enerji değerine sahip olarak (-8.74,-8.54,-8.44, -8.36, -8.35 kcal/mol, sırasıyla) daha iyi bağlanma afinitesi göstermişlerdir. Bu doğrultuda, SARS-CoV-2 M^{pro} proteine en etkin bağlanma gösteren bileşik 25 olduğu görülmektedir (**Bakınız Tablo 1**).

Referans bileşiğe kıyasla daha yüksek biyolojik etkinlik gösteren bu bileşikler ile SARS-CoV-2 M^{pro} proteini arasındaki etkileşim analizine göre protein bağlanma bölgesinde sıklıkla His41, Gly143, Ser144, Cys145, His164, Met165, Glu166 ve Thr190 aminoasitleri ile etkileşim göstermiştir. Özellikle, bileşik 32 hariç etkinliği yüksek olan 25, 14, 5 ve 6 numaralı bileşikler Gln192 aminoasiti ile hidrojen bağı etkileşimi kurmuştur (**Bakınız Şekil 2**). Ayrıca, bağlanma afinitesi en yüksek bileşik 25, M^{pro} proteinin katalitik bölgesinde önemli role sahip Cys145 [32] ile pi-sülfür bağı oluşturmuştur.

3.2. ADME analizi

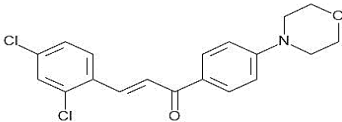
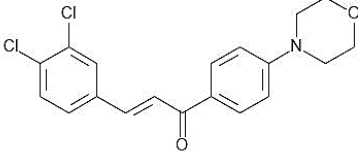
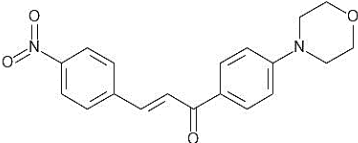
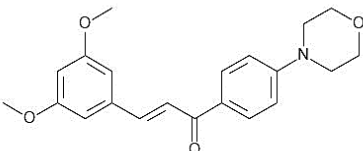
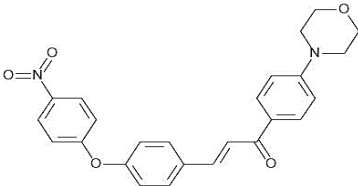
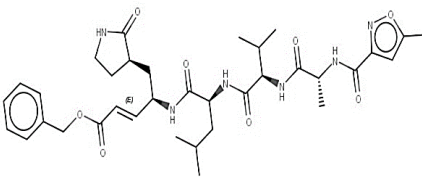
Bir bileşiğin ilaç adayı olması için, iyi bir farmakolojik aktiviteye sahip olması yeterli değildir. İyi bir farmakolojik aktiviteye sahip olmanın yanı sıra, adsorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon (ADME) ve Lipinski değer aralıklarına da uygun olmalıdır. 1-32 moleküllerinin Hidrojen donörlerinin (n-OHNNH) ve bağ alıcılarının (n-ON) sayısı Lipinski kurallarına uygundur (n-ON <10 ve n-OHNNH <5). Lipinski kurallarına göre, iLogP değeri 5'ten küçük olmalıdır ve bizim çalışmamızdaki tüm bileşiklerin iLogP değeri 5'ten küçüktür. Kalkan bileşiklerin (1-32) molekül ağırlıkları 283.32-430.45 g /mol aralığındadır. 12, 19 ve 32'nci bileşikler kan beyin bariyerini (BBB) geçemedikleri için, merkezi sinir sistemi depresyonu ve uyuşukluğa neden olmazken; diğer bileşikler kan beyin bariyerini geçtikleri için merkezi sinir sistemi depresyonu ve uyuşukluğa neden olmaktadır. Topolojik polar yüzey alanı (TPSA) <70 Å² olmalıdır. Tüm

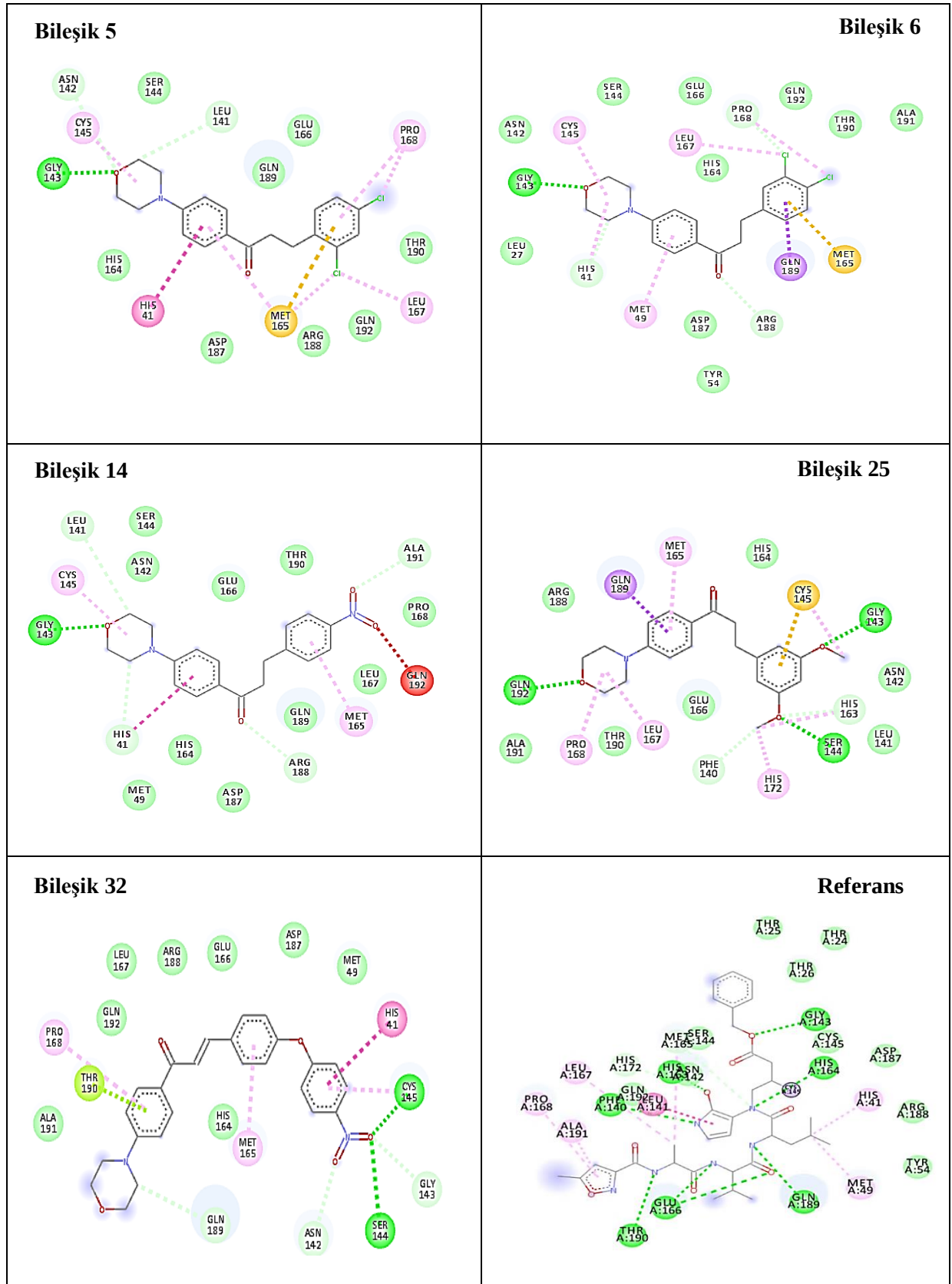
bileşikler (14 ve 32 hariç) 70 Å²'nin altında TPSA değerlerine sahiptir. Gastorintestinal emilimi 19 molekülde düşükken, diğer tüm bileşiklerde yüksek çıkmıştır [33] (**Tablo 2**).

Biyoyararlanım radarlardaki pembe alan, polarite, doyunluk, boyut, esneklik, lipofiliklik ve çözünürlük

gibi altı fizikokimyasal özellik için optimum aralığı gösterir. **1, 2, 8-13, 15-26** moleküllerinin değerleri pembe alan içerisinde. Sonuç olarak; F, OCH₃, Cl ve NO₂ gruplarının ilaç adayı olma ihtimallerinin daha yüksek olduğu tespit edilirken, yapıda fenil halkası sayısı arttığında bu ihtimali düşürdüğü tespit edilmiştir. Bileşik **1-32**'in biyoyararlanım radarı **Şekil 3**'te verilmiştir.

Tablo 1. Moleküler docking sonucuna göre en etkin çıkan bileşikler ile referans bileşiğin bağlanma enerjisi değerleri ve 2-boyutlu (2D) yapıları

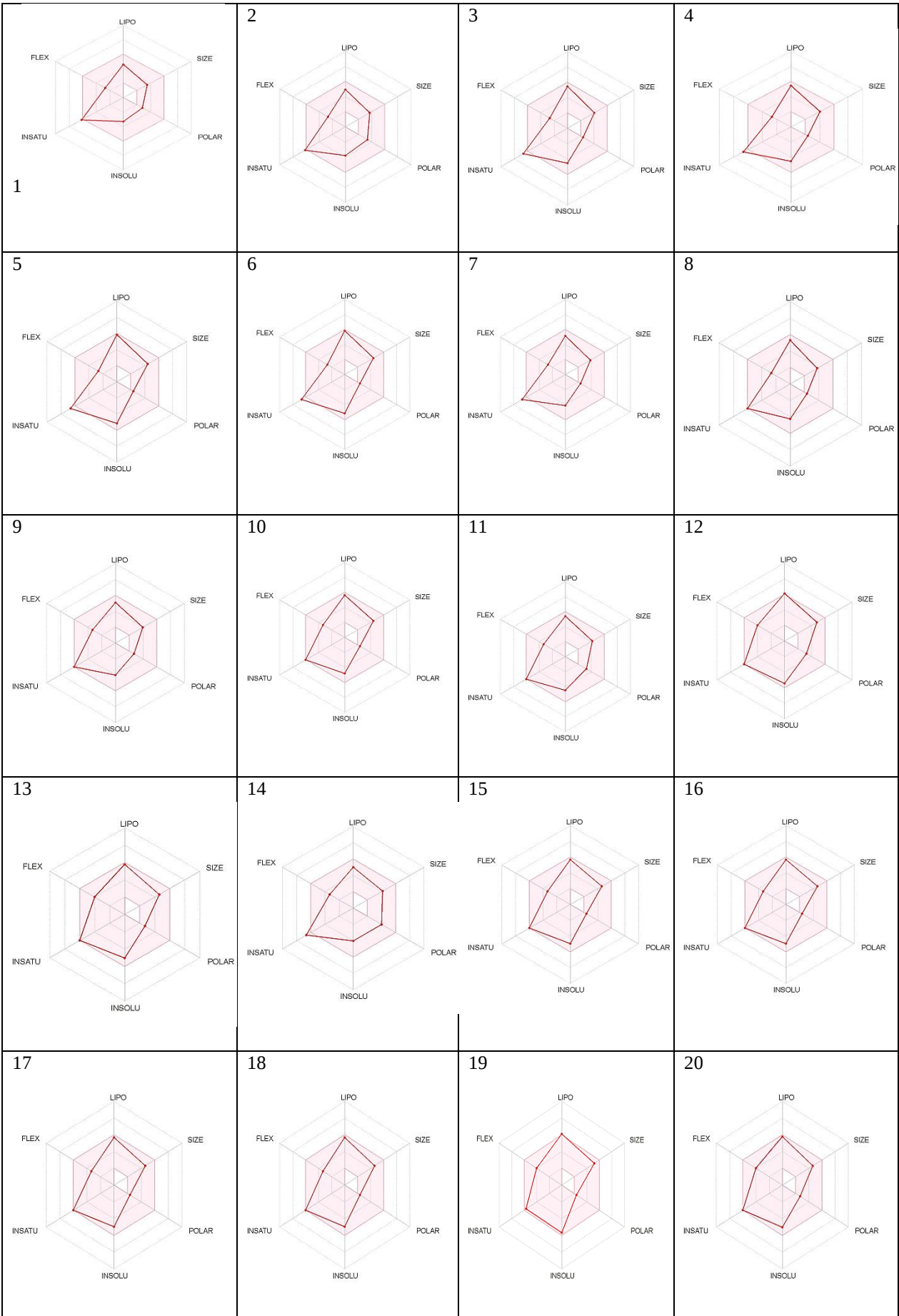
Ligand Numarası	Ligandların 2D yapıları	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
5		-8.44
6		-8.36
14		-8.54
25		-8.74
32		-8.35
Referans bileşik (N3)		-8.31

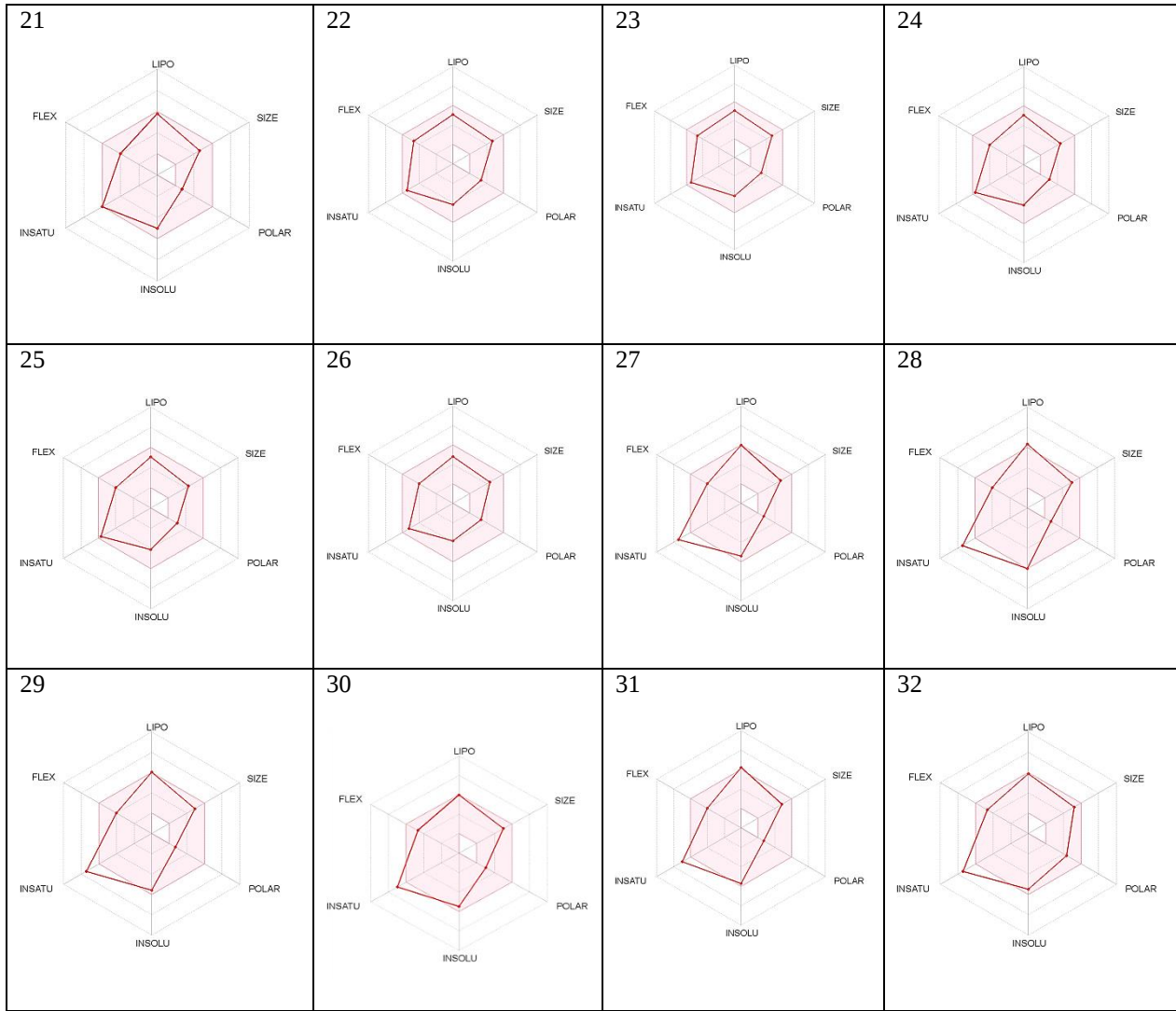


Şekil 2: M^{pro} proteinin bağlanma bölgesindeki etkileşimde rol oynayan aminoasitlerin etkin 5 bileşik ve referans bileşik ile 2-boyutlu gösterimi. Koyu yeşil renk: hidrojen bağı, açık yeşil renk: van der Waals, turuncu renk: pi-sülfür, koyu pembe: amid-pi, açık pembe: alkil, mor renk: pi-sigma bağıni ifade etmektedir.

Tablo 2: 1-32 numaralı bileşiklerin SwissADME programı ile hesaplanan fizikokimyasal özellikleri ve ADME parametre değerleri

Bileşik numarası	Formül	Moleküler ağırlık (g/mol)	H-bağı alıcı	H-bağı verici	TPSA Å ²	Lipinski	iLogP	GI emilim	BBB geçirgenlik
1	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	283.32	3	0	42.68	Evet	2.90	Yüksek	Evet
2	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂ S	299.39	2	0	57.78	Evet	2.98	Yüksek	Evet
3	C ₁₉ H ₁₉ NO ₂	293.36	2	0	29.54	Evet	3.04	Yüksek	Evet
4	C ₁₉ H ₁₈ ClNO ₂	327.80	2	0	29.54	Evet	3.31	Yüksek	Evet
5	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	362.25	2	0	29.54	Evet	3.46	Yüksek	Evet
6	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	362.25	2	0	29.54	Evet	3.37	Yüksek	Evet
7	C ₁₉ H ₁₈ FNO ₂	311.35	3	0	29.54	Evet	3.17	Yüksek	Evet
8	C ₂₀ H ₂₁ NO ₂	307.39	2	0	29.54	Evet	3.17	Yüksek	Evet
9	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃	323.39	3	0	38.77	Evet	3.28	Yüksek	Evet
10	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ NO ₂	361.36	5	0	29.54	Evet	3.30	Yüksek	Evet
11	C ₂₀ H ₂₁ NO ₂ S	339.45	2	0	54.84	Evet	3.42	Yüksek	Evet
12	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ NO ₂ S	393.42	5	0	54.84	Evet	3.61	Yüksek	Hayır
13	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ NO ₃	377.36	6	0	38.77	Evet	3.40	Yüksek	Evet
14	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	338.36	4	0	75.36	Evet	2.64	Yüksek	Evet
15	C ₂₀ H ₁₇ F ₄ NO ₂	379.35	6	0	29.54	Evet	3.38	Yüksek	Evet
16	C ₂₀ H ₁₇ F ₄ NO ₂	379.35	6	0	29.54	Evet	3.37	Yüksek	Evet
17	C ₂₀ H ₁₇ F ₄ NO ₂	379.35	6	0	29.54	Evet	3.16	Yüksek	Evet
18	C ₂₀ H ₁₇ F ₄ NO ₂	379.35	6	0	29.54	Evet	3.27	Yüksek	Evet
19	C ₂₁ H ₁₇ F ₆ NO ₂	429.36	8	0	29.54	Evet	3.53	Düşük	Hayır
20	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ NO ₃	377.36	6	0	38.77	Evet	3.26	Yüksek	Evet
21	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ NO ₃	377.36	6	0	38.77	Evet	3.44	Yüksek	Evet
22	C ₂₂ H ₂₅ NO ₅	383.44	5	0	57.23	Evet	3.72	Yüksek	Evet
23	C ₂₂ H ₂₅ NO ₅	383.44	5	0	57.23	Evet	3.71	Yüksek	Evet
24	C ₂₁ H ₂₃ NO ₄	353.41	4	0	48.00	Evet	3.37	Yüksek	Evet
25	C ₂₁ H ₂₃ NO ₄	353.41	4	0	48.00	Evet	3.57	Yüksek	Evet
26	C ₂₂ H ₂₅ NO ₅	383.44	5	0	57.23	Evet	3.66	Yüksek	Evet
27	C ₂₅ H ₂₃ NO ₃	385.46	3	0	38.77	Evet	3.88	Yüksek	Evet
28	C ₂₅ H ₂₂ ClNO ₃	419.90	3	0	38.77	Evet	4.24	Yüksek	Evet
29	C ₂₅ H ₂₂ FNO ₃	403.45	4	0	38.77	Evet	4.08	Yüksek	Evet
30	C ₂₆ H ₂₅ NO ₄	415.48	4	0	48.00	Evet	4.29	Yüksek	Evet
31	C ₂₆ H ₂₅ NO ₃	399.48	3	0	38.77	Evet	4.19	Yüksek	Evet
32	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₅	430.45	5	0	84.59	Evet	3.55	Yüksek	Hayır





Şekil 3: Bileşiklerin ilaç olma özelliklerinin biyoyararlanım radarı ile değerlendirmesi (Pembe alan, her özellik için optimal aralığı temsil eder. (LIPO: Lipofiliklik, SIZE: Moleküler ağırlık, POLAR: Toplam Polar Yüzey Alanı, INSOLU: log S ölçeğine göre suda çözünürlük, INSATU: sp³ hibridizasyonundaki karbon fraksiyonuna göre doymamışlık, FLEX: dönebilen bağlara göre esneklik).

IV. SONUÇ

Yapılan bu çalışmada, moleküler kenetlenme yöntemi kullanılarak kalkon türevi 32 adet bileşik ile SARS-CoV-2 M^{pro}'ya yönelik hesaplanan bağlanma serbest enerjisine göre bağlanma afiniteleri değerlendirilmiştir. Bu analize göre, 5, 6, 14, 25 ve 32 numaralı bileşikler hedef protein SARS-CoV-2 M^{pro}'ya karşı bilinen referans bileşiğe göre daha iyi bağlanma afinitesi göstermiştir. Ayrıca yapılan ADME analizine göre bu bileşikler farmakokinetik açıdan da uygunluk sergilemiştir. Bunun yanı sıra, SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsünde anahtar role sahip olan M^{pro} enzimi ile kalkon türevi 32 bileşiğin bağlanma mekanizması moleküler seviyede aydınlatılmıştır. Buna göre, protein-ligand etkileşiminde His41, Gly143, Ser144, Cys145, His164, Met165, Glu166 ve Thr190 aminoasitlerinin önemli rol oynadığı gözlemlenmiştir. Bu bilgiler, COVID-19 tedavisine yönelik daha etkin yeni antiviral ilaçların zaman, maliyet açısından tasarruf sağlayarak geliştirilmesine yön gösterecektir.

TEŞEKKÜRLER

Bu çalışmadaki *in silico* hesaplamaların TRUBA kaynaklarında yapılmasına olanak sağlayan TÜBİTAK ULAKBİM'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- [1] Grifoni, A., Weiskopf, D. , (2020). Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*, 181(7), 1489-1501.e15.
- [2] Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., ... Tan, W., (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565-574.
- [3] Wu, A., Peng, Y., Huang, B., Ding, X., Wang, X., Niu, P., Meng, J., Zhu, Z., Zhang, Z., Wang, J., Sheng,

- J., Quan, L., Xia, Z., Tan, W., Cheng, G., & Jiang, T., (2020). Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host & Microbe*, 27(3), 325-328.
- [4] Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., Zhang, B., Li, X., Zhang, L., Peng, C., Duan, Y., Yu, J., Wang, L., Yang, K., Liu, F., Jiang, R., Yang, X., You, T., Liu, X., ... Yang, H., (2020). Structure of M pro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, 582(7811), 289-293.
- [5] Amin, M., & Abbas, G., (2020). Docking study of chloroquine and hydroxychloroquine interaction with RNA binding domain of nucleocapsid phospho-protein – an *in silico* insight into the comparative efficacy of repurposing antiviral drugs. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-13.
- [6] Banerjee, R., Perera, L., & Tillekeratne, L. M. V., (2021). Potential SARS-CoV-2 main protease inhibitors. *Drug Discovery Today*, 26(3), 804-816.
- [7] Cui, W., Yang, K., & Yang, H., (2020). Recent Progress in the Drug Development Targeting SARS-CoV-Main Protease as Treatment for COVID-19. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7.
- [8] Kumar, D., Kumari, K., Vishvakarma, V. K., Jayaraj, A., Kumar, D., Ramappa, V. K., Patel, R., Kumar, V., Dass, S. K., Chandra, R., & Singh, P., (2020). Promising inhibitors of main protease of novel corona virus to prevent the spread of COVID-19 using docking and molecular dynamics simulation. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-15.
- [9] Li, Z., Li, X., Huang, Y.-Y., Wu, Y., Liu, R., Zhou, L., Lin, Y., Wu, D., Zhang, L., Liu, H., Xu, X., Yu, K., Zhang, Y., Cui, J., Zhan, C.-G., Wang, X., & Luo, H.-B., (2020). Identify potent SARS-CoV-2 main protease inhibitors via accelerated free energy perturbation-based virtual screening of existing drugs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(44), 27381-27387.
- [10] Zhang, L., Lin, D., Sun, X., Curth, U., Drosten, C., Sauerhering, L., Becker, S., Rox, K., & Hilgenfeld, R., (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*, 368(6489), 409-412.
- [11] Marquina, S., Maldonado-Santiago, M., Sánchez-Carranza, J. N., Antúnez-Mojica, M., González-Maya, L., Razo-Hernández, R. S., & Alvarez, L., (2019). Design, synthesis and QSAR study of 2'-hydroxy-4'-alkoxy chalcone derivatives that exert cytotoxic activity by the mitochondrial apoptotic pathway. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(1), 43-54.
- [12] Bukhari, S. N. A., Butt, A. M., Amjad, M. W. B., Ahmad, W., Shah, V. H., & Trivedi, A. R., (2013). Synthesis and evaluation of chalcone analogues based pyrimidines as angiotensin converting enzyme inhibitors. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, 16(21), 1368-1372.
- [13] Israf, D. A., Khaizurin, T. A., Syahida, A., Lajis, N. H., & Khozirah, S., (2007). Cardamonin inhibits COX and iNOS expression via inhibition of p65NF-kappaB nuclear translocation and Ikappa-B phosphorylation in RAW 264.7 macrophage cells. *Molecular Immunology*, 44(5), 673-679.
- [14] Yamamoto, T., Yoshimura, M., Yamaguchi, F., Kouchi, T., Tsuji, R., Saito, M., Obata, A., & Kikuchi, M., (2004). Anti-allergic Activity of Naringenin Chalcone from a Tomato Skin Extract. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 68(8), 1706-1711.
- [15] Aoki, N., Muko, M., Ohta, E., & Ohta, S., (2008). C-Geranylated Chalcones from the Stems of *Angelica keiskei* with Superoxide-Scavenging Activity. *Journal of Natural Products*, 71(7), 1308-1310.
- [16] Abdullah, M. I., Mahmood, A., Madni, M., Masood, S., & Kashif, M., (2014). Synthesis, characterization, theoretical, anti-bacterial and molecular docking studies of quinoline based chalcones as a DNA gyrase inhibitor. *Bioorganic Chemistry*, 54, 31-37.
- [17] Kurşun-Aktar, B. S., Sıcak, Y., Tok Taşkın, T., Oruç-Emre, E. E., Şahin-Yağlıoğlu, A., Karaküçük-İyidoğan, A., Öztürk, M., Demirtaş, İ., (2020). Designing heterocyclic chalcones, benzoyl/sulfonyl hydrazones: An insight into their biological activities and molecular docking study. *Journal of Molecular Structure*, 1211, 128059.
- [18] Kurşun Aktar, B. S., Oruç-Emre, E. E., Demirtaş, İ., Yağlıoğlu, A. Ş., İyidoğan, A. K., Güler, Ç., & Adem, Ş., (2018). Synthesis and biological evaluation of novel chalcones bearing morpholine moiety as antiproliferative agents. *Turkish Journal Of Chemistry*, 42(2), 482-492.
- [19] Elkhailifa, D., Al-Hashimi, I., Al Moustafa, A.-E., & Khalil, A., (2021). A comprehensive review on the antiviral activities of chalcones. *Journal of Drug Targeting*, 29(4), 403-419.
- [20] Jo, S., Kim, S., Shin, D. H., & Kim, M.-S., (2020). Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 35(1), 145-151.
- [21] Solnier, J., & Fladerer, J.-P., (2020). Flavonoids: A complementary approach to conventional therapy of COVID-19? *Phytochemistry Reviews*, 1-23.
- [22] Tatar, G., Salmanli, M., Dogru, Y., & Tuzuner, T., (2021). Evaluation of the effects of chlorhexidine and several flavonoids as antiviral purposes on SARS-CoV-2 main protease: Molecular docking, molecular dynamics simulation studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-10.
- [23] Kurşun-Aktar, B. S., Oruç-Emre, E. E., Karaküçük-İyidoğan, A., Yağlıoğlu, A. Ş., Demirtaş, İ., & Tekin, Ş., (2017). Synthesis and structure-activity relationship study: Anticancer chalcones derived

- from 4'-morpholinoacetophenone. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(4), 949-960.
- [24] Kurşun Aktar, B. S., Oruç-Emre, E. E., Demirtaş, I., Yaglioglu, A. S., Guler, C., Adem, S., & Karaküçük Iyidoğan, A., (2017). Synthesis of novel fluorinated chalcones derived from 4'-morpholinoacetophenone and their antiproliferative effects. *Journal of Molecular Structure*, 1149, 632-639.
- [25] Ambinter, Search and Inquire chemicals online www.ambinter.com
- [26] Khalil, O. M., (2011). Synthesis of some chalcones and pyrazolines carrying morpholinophenyl moiety as potential anti-inflammatory agents. *Archiv Der Pharmazie*, 344(4), 242-247.
- [27] Marshall, G. R., (1987). Computer-Aided Drug Design. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 27(1), 193-213.
- [28] Jurrus, E., Engel, D., Star, K., Monson, K., Brandi, J., Felberg, L. E., Brookes, D. H., Wilson, L., Chen, J., Liles, K., Chun, M., Li, P., Gohara, D. W., Dolinsky, T., Konecny, R., Koes, D. R., Nielsen, J. E., Head-Gordon, T., Geng, W., ... Baker, N. A., (2018). Improvements to the APBS biomolecular solvation software suite. *Protein Science: A Publication of the Protein Society*, 27(1), 112-128.
- [29] Dassault Systèmes BIOVIA. Discovery Studio Modeling Environment, Release 2020. San Diego: Dassault Systèmes; 2020)
- [30] Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J., (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785-2791.
- [31] 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.
- [32] Ullrich, S., & Nitsche, C., (2020). The SARS-CoV-2 main protease as drug target. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30(17), 127377.
- [33] Sıcak, Y., (2021) Design and Antiproliferative and Antioxidant Activities of Furan-Based Thiosemicarbazides and 1, 2, 4-Triazoles: Their Structure-Activity Relationship and SwissADME Predictions'' . *Medicinal Chemistry Research*, 30(8), 1557-1568.