

میانکنش های کاندیداهای دارویی با آنزیم پروتئاز اصلی (Mpro) کووید-۱۹ با استفاده از مطالعات داکینگ مولکولی

صفیه صوفیان^{۱*}، ردینه معتمدی^۲، هومن رحیمی^۲

۱. گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

۲. گروه شیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

*نشانی برای مکاتبه: s.sofian2001@gmail.com

پذیرش برای چاپ: خرداد هزار و چهارصد

دریافت مقاله: اسفند نود و نه

چکیده

سابقه و هدف: ویروس کرونا SARS-CoV-2 به شیوع بیماری تنفسی کووید ۱۹ منجر شده است و با توجه به شیوع سریع بیماری به دارویی برای درمان کووید ۱۹ نیاز است. هدف مطالعه حاضر، بررسی ترکیبات مختلف دارویی به عنوان بازدارنده پروتئاز کووید-۱۹ با استفاده از داکینگ مولکولی و بررسی توانایی آنها در تعامل با Mpro است.

روش کار: ساختار پروتئاز اصلی کووید-۱۹ (Mpro) با کد 6M03 از pdb استخراج شد. ساختار ۶۴ ترکیب دارویی از ChemSpider استخراج شد. داکینگ مولکولی با نرم افزار Auto Dock Vina انجام شد. نتایج به وسیله Biovia Discovery Studio 4.5 آنالیز شد.

یافته ها: از ۶۴ ترکیب، هشت ترکیب N4-Cidofovir, Emtricitabine, Ganciclovir, Lamivudine, Hydroxycytidine, Tenofovir, Vidarabine, L-Pyroglutamic acid و تری پپتید Tyr-His-Asn با دلتا جی در حدود ۴.۵- تا ۶.۶- کیلوکالری بر مول، در اکتیو سایت قرار گرفت.

نتیجه گیری: از آنجا که ۹ لیگاند با انرژی منفی بر روی پروتئین مورد نظر متصل شده اند، دادن اهمیت برابر به همه این لیگاندهای بازدارنده پروتئاز معقول خواهد بود. با این حال، بهترین مقدار انرژی اتصال ۶.۶ Kcal/mol- برای تترا پپتید Tyr-His-Asn به دست آمد. پیشنهاد می شود این کاندید انتخابی برای درمان عفونت COVID-19، در مطالعات in-vitro و in-vivo مورد توجه قرار گیرد. مطالعات داکینگ مولکولی همچنین نشان داد که این پروتئاز با رمدسیویر در محل اکتیو سایت، اتصال برقرار نکرده است.

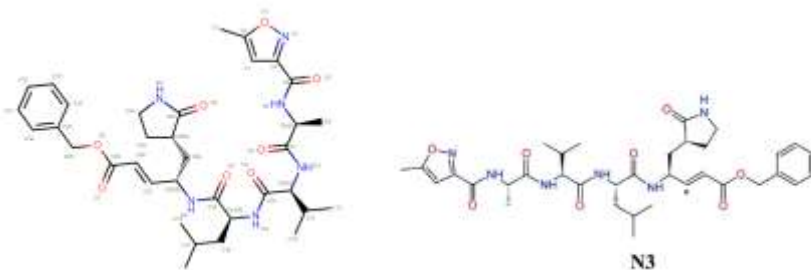
واژگان کلیدی: کووید-۱۹، پروتئاز اصلی (Mpro)، داکینگ مولکولی، اتوداک، اتوداک وینا

مقدمه

ویروس کرونا SARS-CoV-2 به شیوع بیماری تنفسی کووید ۱۹ منجر می شود و با توجه به شیوع سریع بیماری به دارویی برای درمان کووید ۱۹ نیاز است. در حال حاضر هیچ درمان هدفمند یا گزینه درمانی مؤثری برای کووید-۱۹ وجود ندارد (۱). SARS-CoV-2 یک ویروس RNA دار است که عمدتاً از چهار پروتئین ساختاری (پروتئین سنبله، پروتئین پاکت، پروتئین غشایی و پروتئین نوکلئوکاپسیدی) و شانزده پروتئین غیر ساختاری، که مسئول تکثیر ویروسی هستند، تشکیل شده است. پنج پروتئین که نقشی اساسی در عملکرد ویروس دارند، شامل پروتئین شبه

کیموتریپسین 3CLpro، پروتئاز اصلی Mpro، پروتئاز شبه Papain (PLpro) و پروتئین Spike (Spro) و RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) است (۲). پروتئاز Mpro دو مونومر دارد، که اسید آمینه های Cys145 و His41 در اکتیو سایت آنها، نقش دارند. Mpro باعث آزاد شدن پلی پپتیدها از RNA ترجمه شده می شود. پروتئاز اصلی (Mpro) مسئول بلوغ پروتئین های اصلی ویروس است. بنابراین، مهار Mpro SARS-CoV-2 می تواند از تکثیر SARS-CoV-2

ابتدا توالی اولیه پروتئاز کووید ۱۹ با کد (6m03) PDB استخراج شد. سپس با سرور BLAST P (۶) در جستجوی مشابهت ساختاری در PDB پرداختیم. مشابهت ساختاری ۶۴/۴ درصد با ساختار پروتئازی ویروس هپاتیت از موش با کد (6JII) PDB که در سال ۲۰۱۹ اطلاعات آن منتشر شده است، وجود داشت. پروتئاز ویروس هپاتیت دو زنجیره دارد و ساختار آن با بازدارنده شبه پپتیدی Ala-Val-Leu-pjeol تعیین ساختار شده است (۷). با همپوشانی ساختاری بین پروتئاز کووید ۱۹ و پروتئاز هپاتیت RMS برابر ۰/۹۲ است. همچنین مشابه دیگر ساختاری پروتئاز کووید ۱۹، با زنجیره A در پروتئاز ویروس برونشیت عفونی با کد 2Q6F است (۸). که بازدارنده آن N3 که یک شبه پپتید است، می باشد. میزان شباهت این پروتئاز کرونا با پروتئاز کووید ۱۹، ۵۵/۳ درصد است. هر دو توالی با سرور CLUSTAL W با توالی پروتئاز کووید ۱۹ ردیف سازی شد تا شباهت توالی بین آنها هم تعیین شود. سپس مولکولهای مشابه داروهای شبه پپتیدی و N3 (شکل ۱) از بانک داروها (۹) برای عملیات داکینگ، استخراج شد که لیست آنها در جدول یک ارائه شده است.



داروی شبه پپتیدی Ala-Val-Leu-pjeol

توسط هایپرکم رسم و به روش عملیات بهینه سازی توسط الگوریتم Polak-Ribiere و با حداکثر تکرار 32000 انجام شد (۱۲). سپس داکینگ توسط نرم افزار اتوداک وینا انجام شد (۱۳). ابعاد Grid Box برابر 68*68*40 و مختصات $x=12.168$, $y=-$ و $z=4.751$ استفاده Kollman Charges بار کلی از 11.446 استفاده شده است نتایج داکینگ توسط نرم افزار Discovery آنالیز شد (۱۴).

جلوگیری کند و به عنوان یک هدف مهم دارویی مورد توجه است. از آنجا که این آنزیم در انسان یافت نمی شود، ترکیباتی که آن را هدف قرار می دهند سمیت کمی دارند (۳). این پروتئاز به عنوان یک همودیمیر فعال است و وقتی که دو مونومر A و مونومر B با هم دیمیر می شوند، فعال می شود. این پروتئاز سه دمین دارد. دمین اول (۱۰۱-۸)، دمین دوم (۱۰۲-۱۸۴) و دمین سوم (۲۰۱-۳۰۳) است که ۵ هلیکس دارد و در دیمیر شدن پروتئاز نقش دارد (۴). به منظور کشف سریع ترکیبات lead برای استفاده بالینی با هدف طراحی دارو بر اساس ساختار، غربالگری داروها به طور مجازی انجام می شود (۵).

هدف از این مطالعه پاسخ به این سوال است که آیا پروتئاز اصلی کووید ۱۹ با کد (6m03) PDB، می تواند هدف داروهای مورد استفاده در کار آزمایشی بالینی و داروهای دیگر باشد و چه میانکنش هایی بین این فرم آنزیم بدون لیگاند و داروها وجود دارد؟

روش کار

پس در ادامه به داکینگ بازدارنده N3 و شبه پپتیدی و داروهای مشابه ساختاری آن با پروتئاز کووید ۱۹ پرداختیم. همچنین عملیات داکینگ برای پروتئاز با چهار پپتید موجود در گیاه سیر هم انجام شد (۱۰). عمل داکینگ برای ۶۰ کاندیدای دارویی انجام شد (جدول یک). ساختار سه بعدی داروها از ChemSpider دانلود شد (۱۱). ساختار تعدادی از کاندیدها

جدول ۱- داروهای کاندیدای عمل داکینگ

Abacavir Acyclovir Antihistamine Atazanavir Azithromycin Brivudine Calcipotriol Chloroquine Cholecalciferol *Cidofovir Dapagliflozin Darunavir Dasabuvir Delavirdine Didanosine Doxercalciferol	Efavirenz Eldecalcitol * Emtricitabine Entecavir Etravirine Falecalcitriol Favipiravir Foscarnet *Ganciclovir Hydroxychloroquine Idoxuridine Indinavir *Lamivudine Lopinavir *L-Pyroglutamic acid Maxacalcitol	Nedocromil Nelfinavir Nevirapine N1 inhibitor *N4-Hydroxycytidine N3 inhibitor N9 inhibitor Paricalcitol Remdesivir Rifaximin Rilpivirine Rupintrivir Ritonavir Saquinavir Stavudine Zidovudine	Tacalcitol Telbivudine Tenofovir Tipranavir Trp-Pro-Thr-Ser-Phe-Thr Tyr-Asn-His-Asn Tyr-Asn-His-Asn-Phe *Ala-Val-Asp-Arg-Ala-Val *Tyr-His-Asn *Tenofovir Trifluridine Tipranavir Umifenovir * Vidarabine Vitamin C Ascorbic acid Vitamin D3 Zalcitabine
---	---	---	---

یافته ها

ساختاری، شباهت توالی هم وجود دارد و می توان انتظار داشت بازدارنده های موجود در ساختارهای مشابه بر روی پروتئاز کوید ۱۹ هم مؤثر باشد.

نتایج ردیف سازی پروتئاز اصلی کووید ۱۹ (6m03) با پروتئاز برونشیت عفونی و پروتئاز هپاتیت ب در شکل دو نمایش داده شده است. نتایج ردیف سازی با Clustal w نشان داد که میزان شباهت به ترتیب ۶۴/۴٪ و ۵۳/۳٪ است. یعنی علاوه بر شباهت



شکل ۲) نتایج ردیف سازی پروتئاز کووید ۱۹ با پروتئاز برونشیت عفونی و پروتئاز هپاتیت ب

در جدول دو لیست کاندیداهای دارویی و نام بیماری ، مکانیسم عمل بازدارنده ، پروتئین هدف و حداقل انرژی آزاد و اسید آمینه های درگیر پیوند هیدروژنی نمایش داده شده است.

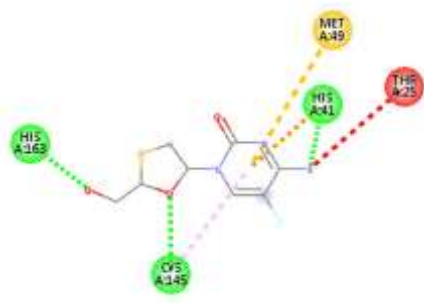
جدول ۲) لیست کاندیداهای دارویی و نام بیماری ، مکانیسم عمل بازدارنده ، پروتین هدف و حداقل انرژی آزاد و اسید آمینه های درگیر پیوند هیدروژنی

نام	بیماری	مکانیسم اثر	PDB	ΔG	پیوند هیدروژنی
Lamivudine	HIV1,2	کیناز	2NOA (15)	-۵,۵	Glu166, His41, Thr25, Ser46
Emtricitabine	HIV	ترانس کریپتاز معکوس	6ujx (16)	-۵,۵	His41, Cys145, His163
Tenofovir	HIV/HEPATIT	ترانس کریپتاز معکوس	3JSM (17)	-۶,۶	His41
Ganciclovir	هریس	کیناز	1KI2 (18)	-۶	His41, His163, Leu141, Cys145
Cidofovir	سیتومگالو ویروس	RNA بازدارنده سنتز ویروس	5KM8 (19)	-۵,۹	Ser46, Thr25, His41, Asn142, Cys145
Vidarabine	هریس	پریماز	1PW7 (20)	-۶,۵	Glu166, Cys145, Ser144, His163, Asn142, Ser46
N4-Hydroxycytidine	عفونت ویروس کوو ۲	تجمع ژنوم ویروس	4EIN (21)	-۶,۴	Glu166, His163, Cys145, His164, Phe140
L-Pyroglutamic acid	-	-	-	-۴,۵	Glu166, His163, His164
Tyr-His-Asn	-	تری پتید	-	-۶,۶	Cys145, Cys44, Phe140

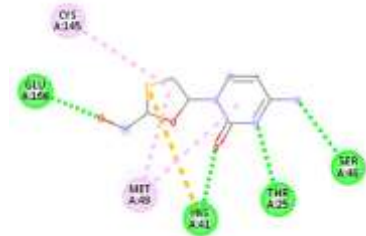
در شکل ۳ و ۴ انواع پیوندهایی موجود با کاندیداهای دارویی که در بخش اکتیو سایت قرار می گیرند، نشان داده شده است. همان طور که در شکل مشاهده می شود، داروی Cidofovir با ΔG (-5.9 Kcal/mol) ، با آمینواسیدهای Ser46, Thr25, His41, Asn142, Cys145 پیوند هیدروژنی، با آمینواسیدهای His163, Glu166 برهمکنش Salt Bridge و با آمینواسید His163 برهمکنش Attractive Charge برقرار کرده است.



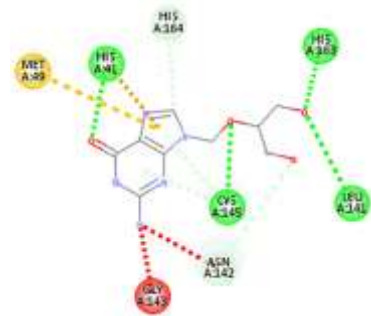
Cidofovir



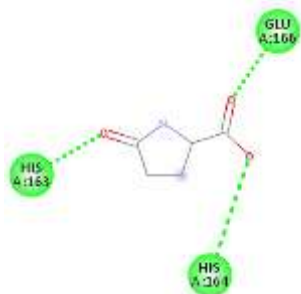
Emtricitabine



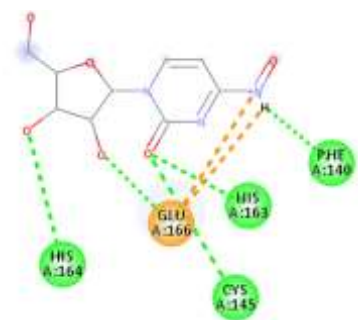
Lamiduvine



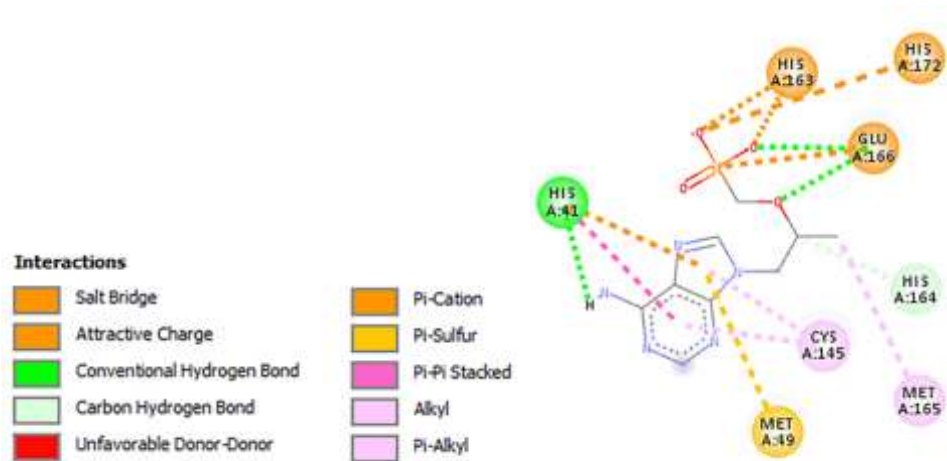
Ganciclovir



Lproglutamic acid

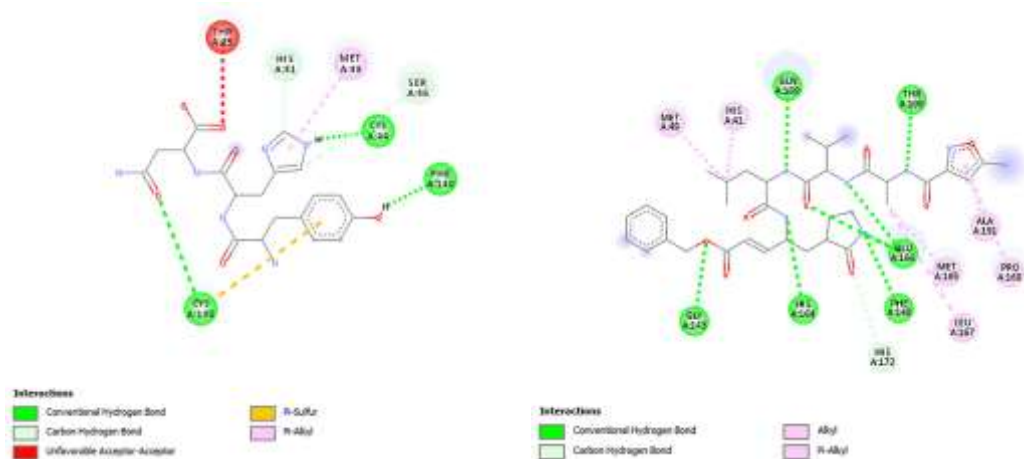


N4 Hydroxycytidine



Tenofvir

شکل ۳ نمایش انواع برهم کنش های داروهایی که در اکتیو سایت پروتئاز اصلی Mpro قرار گرفته اند.



N3 inhibitor (6lu7)

Tyr-His-Asn (6m03)

شکل ۴ (نمایش برهم کنش های تری پپتید Tyr-His-Asn با 6m03 و مقایسه با برهم کنش ساختار N3 با 6lu7

داروی Emtricitabine با ΔG (-5.5 Kcal/mol) ، با آمینواسیدهای His41, Cys145, His163 پیوند هیدروژنی، با آمینواسید His41 برهمکنش π -Cation و با آمینواسید Met49 برهمکنش π -Sulfur برقرار کرده است. داروی Ganciclovir با ΔG -6 Kcal/mol ، با آمینواسیدهای His41, His163, Leu141, Cys145 پیوند هیدروژنی، با آمینواسید His41 برهمکنش π -Cation و با آمینواسید Met49 برهمکنش π -Sulfur برقرار کرده است. دارو Lamivudine با ΔG (-5.5 Kcal/mol) ، با آمینواسیدهای Glu166, His41, Thr25, Ser46 پیوند هیدروژنی، با آمینواسید His41 برهمکنش π -Cation برقرار کرده است. داروی L-Pyroglutamic acid با ΔG (-4.5 Kcal/mol) ، با آمینواسیدهای Glu166, His163, His164 پیوند هیدروژنی برقرار کرده است. دارو N4-Hydroxycytidine با ΔG (-6.4 Kcal/mol) ، با آمینواسیدهای Glu166, His163, Cys145, His164, Phe140 پیوند هیدروژنی، با آمینواسید Glu166 برهمکنش Salt Bridge, Attractive Charge برقرار کرده است. داروی Tenofovir با ΔG (-6.6 Kcal/mol) ، با آمینواسید His41, Glu166 پیوند هیدروژنی، با آمینواسیدهای His163, Glu166, His172 برهمکنش Salt Bridge, Attractive Charge, π -Cation Bridge و با آمینواسید Met49 برهمکنش π -Sulfur و با آمینواسیدهای Cys145, Met165 برهمکنش π -Alkyl و با آمینواسید His164 برهمکنش Carbon Hydrogen Bond برقرار کرده است. ترکیب تتراپپتیدی Tyr-Asn-His-Asn با ΔG (-7.7Kcal/mol) ، با آمینواسیدهای Glu166, His163, His164, Cys145, Ser144, Thr25, Thr26, Asn119 پیوند هیدروژنی، با آمینواسید Tyr118 برهمکنش π -Stacked و با آمینواسید Met49 برهمکنش π -Alkyl برقرار کرده است. دارو Vidarabine با ΔG (-6.5 Kcal/mol) با آمینواسیدهای Glu166, Cys145, Ser144, His163, Asn142, Ser46 پیوند هیدروژنی، با آمینواسید Met49 برهمکنش π -Alkyl برقرار کرده است.

بحث

در نتایج ما نشان داده شد Glu166 نقش مهمی در میانکنش ها ایفا می کند که در تطابق با کار دیگران است (22, 23). در کار ما نشان داده شد که ریمدسیور روی mpro اثر نمی گذارد

که در تطابق با کار دیگران است که نشان داده شده است که ریمدسیوربا هلیکاز (RdRp) میانکنش می دهد و با پروتئاز اصلی واکنش نمی دهد (۲۴). L-Pyroglutamic acid کار دیگران نیز به عنوان یک مهار کننده مناسب معرفی شده است (۲۳). نیلفیناویر در کار دیگران در داکینگ با پروتئاز mpro با کد PDB (6y84) با انرژی آزاد مناسبی در جایگاه قرار گرفته است ولی در کار ما در داکینگ با 6m03 جایگاه قرار نگرفته است (۲۵). که دلیل آن داشتن وجود تفاوت جزئی در ساختار سوم (کنفورمسیون) با کد های pdb متفاوت برای پروتئاز اصلی mpro می باشد که نیازمند بررسی دقیق ترمی باشد. در کار دیگران نشان داده شده است که انتقال تغییرات ساختاری ریز در کل پروتئین از طریق برهم کنش های دوربرد انجام می شود. بیشترین حساسیت Mpro به اغتشاشات ساختاری دقیقاً در اطراف سایت کاتالیزوری Cys145 قرار دارد و همان محل اتصال بازدارنده های قوی است (۲۶). در مقایسه ساختار 6lu7 (پروتئاز و بازدارنده شبه پپتیدی) با ساختار داک شده تری پپتید و پروتئاز که کمترین دلتا جی را نشان می دهد، به نظر می رسد دریافتن یک کاندید دارویی مناسب هر چه پیوند قوی تر باشد؛ مناسب تر است. CYS145 که در 6LU7 پیوند کووالان با بازدارنده دارد و در مطالعه حاضر نیز، تری پپتید Tyr -His-Asn در جایگاه اکتیوسایت قرار گرفته است که CYS145 با آن پیوند هیدروژنی دارد. با آمینواسید Met49 برهمکنش π -Alkyl و با آمینو اسید های His41, Ser46 برهمکنش Carbon Hydrogen Bond و با آمینواسید Cys145 برهمکنش π -Sulfur برقرار کرده است. همچنین با اسید آمینه های Cys44, Phe140 پیوند هیدروژنی دارد. در کار دیگران نیز بهترین کاندیداهای بازدارنده طراحی شده را به دلیل داشتن ۶ پیوند هیدروژن اضافی با رزیدیوهای موجود در اکتیو سایت دانسته اند (۲۷). فعالیت بیولوژیکی دارو به تمایل آن دارو نسبت به گیرنده یعنی پایداری کمپلکس دارو- گیرنده ارتباط دارد. پیوند دارو با گیرنده بستگی به انواع پیوند های شیمیایی که می تواند بین دارو و گیرنده برقرار شود، دارد. قدرت این پیوند ها متفاوت است و درجه تمایل بین دارو و گیرنده را مشخص می کند. پیوند بین دارو و گیرنده معمولاً از نوع پیوند های ضعیف غیر کووالانسی می باشد که این موجب می شود اثرات ناشی از دارو برگشت پذیر باشند. وقتی غلظت دارو در سلول کاهش می یابد، دارو غیرفعال می شود و این امر در بسیاری موارد مطلوب است مانند سلولهای عصبی مرکزی که فعالیت طولانی مدت دارو در آنجا مضر می باشد ولی در

مواردی مثل شیمی درمانی باید اثر ناشی از دارو برگشت ناپذیر باشد و باید دارو با گیرنده خود که سلول‌های سرطانی می‌باشند کمپلکس برگشت ناپذیر تشکیل دهد تا بتواند عملکرد خود را در یک دوره طولانی انجام دهد و در این موارد پیوند کووالانسی مطلوب خواهد بود (۲۸). ساختار پروتئاز اصلی کووید-۱۹ با یک مولکول شبه پپتیدی (N3) با کد PDB (6lu7) منتشر شده است و مشخص شده است که پیوند کووالانسی بین بازدارنده و Cys145 در ساختار کریستالی

پروتئاز اصلی تشکیل می‌شود (۲۹). مولکول‌های شبه پپتیدی در تیمار بیماری‌هایی مثل سرطان، دیابت و بیماری خود ایمنی به کار می‌رود. ناحیه پیوندی سایت اصلی آنها، ترکیب هیدروفوبیک، هیدروفیلیک و اسید آمینه‌های باردار است که پیوندهای هیدروژنی می‌دهد. به نظر می‌رسد هر چه تعداد پیوندها بیشتر باشد، میانگینش مناسبتری وجود خواهد داشت.

REFERENCE

1. Amin SA, Banerjee S, Gayen S, Jha T. Protease targeted COVID-19 drug discovery: What we have learned from the past SARS-CoV inhibitors? *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;113294.
2. Joshi RS, Jagdale SS, Bansode SB, Shankar SS, Tellis MB, Pandya VK, et al. Discovery of potential multi-target-directed ligands by targeting host-specific SARS-CoV-2 structurally conserved main protease. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2020;1-16.
3. Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*. 2020;368(6489):409-12.
4. Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y, et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. 2020;582(7811):289-93.
5. Naik B, Gupta N, Ojha R, Singh S, Prajapati VK, Prusty D. High throughput virtual screening reveals SARS-CoV-2 multi-target binding natural compounds to lead instant therapy for COVID-19 treatment. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;160:1-17.
6. Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ. Basic local alignment search tool. *Journal of Molecular Biology*. 1990;215(3):403-10.
7. Cui W, Cui S, Chen C, Chen X, Wang Z, Yang H, et al. The crystal structure of main protease from mouse hepatitis virus A59 in complex with an inhibitor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2019;511(4):794-9.
8. Xue X, Yu H, Yang H, Xue F, Wu Z, Shen W, et al. Structures of Two Coronavirus Main Proteases: Implications for Substrate Binding and Antiviral Drug Design. *Journal of Virology*. 2008;82(5):2515-27.

9. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Research*. 2017;46(D1):D1074-D82.
10. Gao X, Chen Y, Chen Z, Xue Z, Jia Y, guo Q, et al. Identification and antimicrobial activity evaluation of three peptides from laba garlic and the related mechanism. *Food & Function*. 2019;10(8):4486-96.
11. Pence HE, Williams A. ChemSpider: an online chemical information resource. ACS Publications; 2010.
12. Teppen BJ. HyperChem, release 2: molecular modeling for the personal computer. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. 1992;32(6):757-9.
13. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem*. 2010;31(2):455-61.
14. Biovia DS, DSME R. San Diego: Dassault Systèmes, 2016 2017.
15. Sabini E, Hazra S, Konrad M, Burley SK, Lavie A. Structural basis for activation of the therapeutic L-nucleoside analogs 3TC and troxacitabine by human deoxycytidine kinase. *Nucleic acids research*. 2007;35(1):186-92.
16. Hung M, Tokarsky EJ, Lagpacan L, Zhang L, Suo Z, Lansdon EB. Elucidating molecular interactions of L-nucleotides with HIV-1 reverse transcriptase and mechanism of M184V-caused drug resistance. *Communications Biology*. 2019;2(1):469.
17. Das K, Bandwar RP, White KL, Feng JY, Sarafianos SG, Tuske S, et al. Structural Basis for the Role of the K65R Mutation in HIV-1 Reverse Transcriptase Polymerization, Excision Antagonism, and Tenofovir Resistance. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(50):35092-100.
18. Champness JN, Bennett MS, Wien F, Visse R, Summers WC, Herdewijn P, et al. Exploring the active site of herpes simplex virus type-1 thymidine kinase by X-ray crystallography of complexes with aciclovir and other ligands. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 1998;32(3):350-61.
19. Maize KM, Shah R, Strom A, Kumarapperuma S, Zhou A, Wagner CR, et al. A crystal structure based guide to the design of human histidine triad nucleotide binding protein 1 (hHint1) activated ProTides. *Molecular pharmaceuticals*. 2017;14(11):3987-97.
20. Bennett EM, Li C, Allan PW, Parker WB, Ealick SE. Structural Basis for Substrate Specificity of Escherichia coli Purine Nucleoside Phosphorylase. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(47):47110-8.
21. Dowierciał A, Jarmuła A, Wilk P, Rypniewski W, Kierdaszuk B, Rode W. Crystal structures of complexes of mouse thymidylate synthase crystallized with N4-OH-dCMP alone or in the presence of N5,10-methylenetetrahydrofolate. *Pteridines*. 2013;24(1):93-8.
22. Sagaama A, Brandan SA, Ben Issa T, Issaoui N. Searching potential antiviral candidates for the treatment of the 2019 novel coronavirus based on DFT calculations and molecular docking. *Heliyon*. 2020;6(8):e04640.
23. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):727-33.

24. Yin W, Mao C, Luan X, Shen D-D, Shen Q, Su H, et al. Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir. *Science*. 2020;368(6498):1499-504.
25. Thurakkal L, Singh S, Roy R, Kar P, Sadhukhan S, Porel M. An in-silico study on selected organosulfur compounds as potential drugs for SARS-CoV-2 infection via binding multiple drug targets. *Chemical Physics Letters*. 2021;763:138193.
26. Estrada E. Topological analysis of SARS CoV-2 main protease. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 2020;30(6):061102.
27. Frecer V, Miertus S. Antiviral agents against COVID-19: structure-based design of specific peptidomimetic inhibitors of SARS-CoV-2 main protease. *RSC Advances*. 2020;10(66):40244-63.
28. Gómez-Jeria J-S, Robles-Navarro A, Kpotin G, Garrido-Sáez N, Nelson G-D. Some remarks about the relationships between the common skeleton concept within the Klopman-Peradejordi-Gómez QSAR method and the weak molecule-site interactions. 2020.
29. Jin Z, Wang N, Zhao J, editors. Cascading failures of overload behaviors on interdependent networks. 2020 Asia-Pacific International Symposium on Advanced Reliability and Maintenance Modeling (APARM); 2020: IEEE.

