





## Estudio computacional sobre la reactividad y acoplamiento de aliina y astragalina como potenciales inhibidores de la proteasa principal del SARS-CoV-2 Computational study on the reactivity and docking of aliin and astragalgin as potential inhibitors of the main protease of SARS-CoV-2

W. López-Orozco<sup>a</sup> , L. H. Mendoza-Huizar<sup>a,\*</sup> , G. A. Álvarez-Romero<sup>a</sup> , J. J. M. Torres-Valencia<sup>a</sup> 

<sup>a</sup>Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 42184, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México

### Resumen

En el presente trabajo se realizó el estudio de reactividad para astragalina y aliina en el nivel de teoría semiempírico PM7 en la fase acuosa y empleando parámetros de reactividad global derivados de la Teoría del Funcional de la Densidad. Los resultados sugieren que aliina es mejor electrófilo que astragalina. Se analizó también la capacidad de estos compuestos para acoplarse a la proteasa principal (M<sup>pro</sup>) del SARS-COV-2 con la intención de determinar su potencial para inhibir la replicación de este virus. A partir del estudio de acoplamiento molecular se evaluaron las afinidades de unión de los complejos y los valores de  $\Delta G$  obtenidos para aliina y astragalina fueron  $-6.77 \text{ kcal mol}^{-1}$  y  $-8.52 \text{ kcal mol}^{-1}$ , respectivamente. Aliina mostró interacciones con la proteasa principal M<sup>pro</sup> del SARS-CoV-2 del tipo van der Waals con los residuos CYS145 y HSD164 que presentan la actividad catalítica de la M<sup>pro</sup> del SARS-CoV-2. Por otro lado, astragalina interactúa con la proteasa mediante puentes de hidrógeno e interacciones tipo  $\pi$ -alquil con el residuo CYS145 y con HSD164 por interacción de enlaces de carbón. Estos resultados sugieren que los metabolitos aliina y astragalina interactúan con el bolsillo catalítico de la proteasa por lo que podrían actuar como inhibidores de la replicación del virus SARS-CoV-2.

**Palabras Clave:** SARS-CoV-2, Proteasa principal, Acoplamiento molecular, Semiempírico PM7, Astragalina, Aliina.

### Abstract

In the present work, the reactivity study for astragalgin and aliin was performed at the semiempirical PM7 level of theory, in the aqueous phase and using global reactivity parameters derived from the Density Functional Theory. The results indicate that aliin is a better electrophile, in comparison to astragalgin. The ability of these compounds to dock to the (M<sup>pro</sup>) protease of SARS-COV-2 was also analyzed with the intention of determining their potential to inhibit the replication of this virus. From the molecular docking study, the binding affinities of the complexes were evaluated and the  $\Delta G$  values obtained for aliin and astragalgin were  $-6.77 \text{ kcal mol}^{-1}$  and  $-8.52 \text{ kcal mol}^{-1}$ , respectively. Aliin showed van der Waals interactions with the main protease M<sup>pro</sup> of SARS-CoV-2 with the residues CYS145 and HSD164. On the other hand, astragalgin interacts with the protease by hydrogen bonds and  $\pi$ -alkyl type interactions with the residue CYS145 and with HSD164 by carbon bond interaction. These results suggest that the metabolites aliin and astragalgin interact with the catalytic pocket of the protease and could act as inhibitors of SARS-CoV-2 virus replication.

**Keywords:** SARS-CoV-2, Molecular docking, Semiempirical PM7, Astragalgin, Aliin.

### 1. Introducción

El SARS-CoV-2 es el coronavirus causante del brote de la enfermedad pulmonar COVID-19, a finales de 2019 y desde entonces se ha esparcido por todo el mundo (Valencia 2020) y ha evolucionado rápidamente en forma de nuevas variantes (Kannan et al. 2021). Las principales manifestaciones clínicas de COVID-19 son: fiebre, tos, dolor de cabeza y dolor de

garganta, presentando diferente intensidad de los síntomas en las variantes (Boehm et al. 2021; Firestone et al. 2021; Graham et al. 2021; Lam-Hine et al. 2021; Team 2021). Mientras que las complicaciones son: el síndrome Respiratorio Agudo Severo, lesión cardíaca aguda lesión renal aguda y shock (Jiang et al. 2020). Adicionalmente, se han observado una serie de síntomas persistentes, que abarcan problemas respiratorios, cardiovasculares, neurológicos,

\*Autor para la correspondencia: [hhuizar@uaeh.edu.mx](mailto:hhuizar@uaeh.edu.mx)

Correo electrónico: [lo171194@uaeh.edu.mx](mailto:lo171194@uaeh.edu.mx) (Wendolyne López-Orozco), [hhuizar@uaeh.edu.mx](mailto:hhuizar@uaeh.edu.mx) (Luis Humberto Mendoza-Huizar), [giaan@uaeh.edu.mx](mailto:giaan@uaeh.edu.mx) (Giaan Arturo Álvarez-Romero), [jmartin@uaeh.edu.mx](mailto:jmartin@uaeh.edu.mx) (J. J. Martín Torres-Valencia).

renales, entre otros (Peramo-Álvarez, López-Zúñiga, and López-Ruz 2021). En este sentido, es posible lograr el tratamiento de la enfermedad, mediante la inhibición de alguna etapa del ciclo de vida del virus, por ejemplo, la replicación de nuevas copias virales (Tu et al. 2020). Un objetivo farmacológico importante es la proteasa principal M<sup>pro</sup> del SARS-CoV-2, cuya estructura cristalina fue revelada por Jin y colaboradores (Jin et al. 2020), quienes también definieron el sitio activo de esta enzima y las posibles moléculas inhibidoras de su actividad. Aquí es importante mencionar que el desarrollo y evaluación de nuevos medicamentos puede tardar varios años. Por lo que en el caso del tratamiento de la COVID-19, se ha aprovechado el conocimiento y técnicas de acoplamiento molecular, que han permitido resolver los mecanismos y capacidad de inhibición a través de la proteasa principal del SARS-CoV-2. Además, es posible realizar la búsqueda de los fármacos en fuentes naturales ya que aportan una variedad de posibilidades a partir de los metabolitos con actividad biológica que contienen (Arodola and Soliman 2017). En este sentido, se ha observado que los compuestos tiosulfonatos de aliina como aliina, son responsables de la actividad antiviral de *allium sativum* (Nikolić et al. 2012) Teóricamente, se ha estudiado el acoplamiento molecular de aliina con los receptores reguladores de la insulina aldosa reductasa, dipeptidil peptidasa-4 y la glicogenositas cinasa (Roy, Nazeem, and Abida 2017) y su afinidad de unión a la proteasa principal del ciclo de replicación viral del SARS-CoV-2 donde se obtuvo un valor de  $\Delta G$  igual a  $-4.3 \text{ Kcal mol}^{-1}$  (Chebaibi et al. 2021). En cuanto al estudio de la reactividad de aliina, únicamente, se han realizado estudios teóricos de desoxialiina mediante el uso de la DFT, en complejo con paladio, donde se evaluó la estabilidad de diferentes conformaciones (Spera et al. 2011). También, se han estudiado diferentes derivados sulfurados de aliina, con ayuda de los métodos semiempíricos, ab initio, Hartree Fock con restricciones y DFT, con la finalidad de conocer sus propiedades estructurales, modos vibracionales y de la estructura electrónica (Tekin 2010). Adicionalmente, el flavonoide astragalina, presente en la flor de *delonix regia* presenta actividad antiinflamatoria y antibacteriana comprobada mediante estudios *in vitro* e *in vivo* (Macías-Villamizar and González-Ascanio 2019; Riaz et al. 2018). En cuanto a los estudios *in silico*, se han estudiado sus características como antioxidante mediante el uso de la DFT (Lespade and Bercion 2012). Además se ha analizado su acoplamiento con la lipasa pancreática, como tratamiento a largo plazo contra la obesidad (Alias, Ghazali, and Hamid 2020). Cabe mencionar que se ha estudiado su acoplamiento molecular con la proteasa principal del SARS-CoV-2 con una afinidad de unión de  $\Delta G = -7.9 \text{ Kcal mol}^{-1}$  (Viciomini, Roviello, and Roviello 2021). Es por lo anterior, que en el presente trabajo evaluamos la reactividad y afinidad hacia la proteasa principal del SARS-CoV-2, para determinar su potencial como inhibidores de la replicación viral y por lo tanto como candidatos a realizar su tratamiento.

## 2. Parte experimental

### 2.1. Optimización y estudio de reactividad

Las estructuras de aliina y astragalina, fueron sometidas a una optimización geométrica completa en la fase acuosa empleando el nivel de teoría semiempírico PM7 (Stewart

2013) y el modelo de solvatación COSMO (Klamt 2011), mediante el software MOPAC (Boyd 2013) con la intención de evaluar la reactividad química que presentan las moléculas asemejándose a las condiciones biológicas. La elección del método PM7 se realizó debido a que se ha reportado en la literatura que este método provee resultados similares a aquellos obtenidos mediante cálculos DFT pero a un costo computacional mucho menor (Stewart 2013). En estos cálculos se utilizó el cutoff que por default es de 30 Angstroms. El criterio de convergencia en los cálculos SCF y en la optimización de geometría fue en ambos casos  $1 \times 10^{-8}$  a.u. Los parámetros de reactividad global se evaluaron empleando las ecuaciones (1-4) (Chattaraj 2009; Parr et al. 1977; Parr, Szentpály, and Liu 1999) y el teorema de Koopmans (Koopmans, Koopmans, and T. 1934), en donde es posible aproximar la afinidad electrónica (A), con el orbital molecular desocupado de menor energía, por sus siglas en inglés LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), donde la energía de este orbital se denota aquí, como  $\epsilon_L$ , mientras que el potencial de ionización (I), se relaciona con el orbital molecular ocupado de mayor energía, por sus siglas en inglés HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital), donde la energía de este orbital se denomina como  $\epsilon_H$ . Con las ecuaciones (1-4) es posible evaluar los siguientes parámetros de reactividad global:

- El potencial químico electrónico ( $\mu$ ) se relaciona con la tendencia de escape electrónica y la electrofilicidad ( $\chi$ ) es el inverso del potencial químico electrónico (Parr et al. 1977).

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} = -\frac{1}{2}(I + A) = (\epsilon_L + \epsilon_H) \quad (1)$$

$$\chi = -\mu \quad (2)$$

- La dureza ( $\eta$ ) se relaciona con la estabilidad de los sistemas moleculares (Parr and Pearson 1983; Pearson 1987).

$$\eta = \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} = (I - A) = (\epsilon_L - \epsilon_H) \quad (3)$$

- El índice de electrofilicidad  $\omega$  sugiere un buen nucleófilo para valores más altos, mientras que indica la presencia de un buen electrófilo a valores más bajos (Gázquez 2008).

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (4)$$

### 2.2. Estudio de acoplamiento molecular

Se realizó el estudio de acoplamiento de las moléculas aliina (ácido 2-amino-3-prop-2-enilsulfonilpropanoico) y astragalina (5,7-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxicromen-4-ona) mostradas en la Figura 1, con la proteasa principal del virus SARS-CoV-2, utilizando el software SwissDock de la página del instituto Suizo de bioinformática (SwissDock - The online docking web server of the Swiss Institute of Bioinformatics - Home n.d.), para analizar el modo de interacción mediante el campo de fuerza CHARMM (MacKerell, Banavali, and

Foloppe 2000). Las constantes de afinidad de unión ligando-receptor de todas las posibles geometrías de unión se predijeron y ponderaron por medio de una función *score* y la ecuación  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ , Gibbs-Helmholtz (Ballón and Grados 2019).

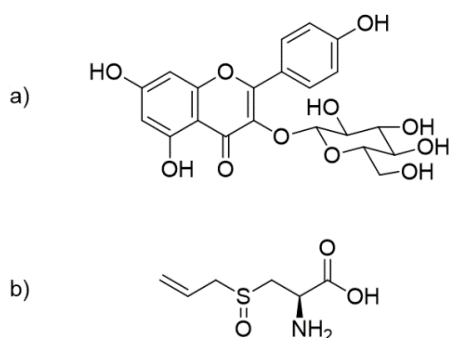


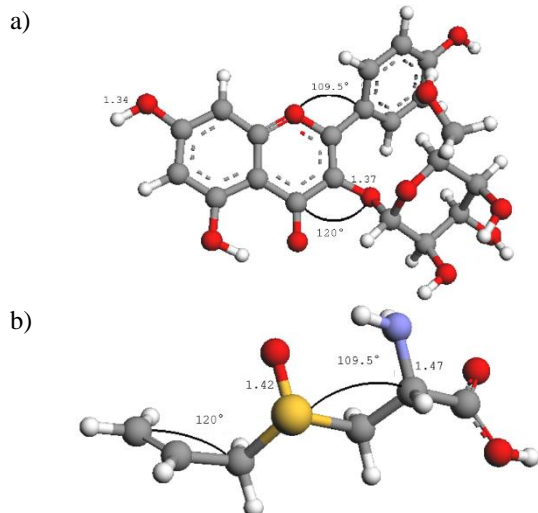
Figura 1. Estructuras de la astragalina a) y aliina b).

### 3. Resultados

#### 3.1. Optimización de ligantes en fase acuosa

En la Figura 2 se reportan las estructuras optimizadas de astragalina y aliina en fase acuosa. Las moléculas presentaron valores del calor de formación iguales a  $-387.387 \text{ kcal mol}^{-1}$  y  $-93.957 \text{ kcal mol}^{-1}$ , respectivamente.

Figura 2. Estructuras de a) astragalina y b) aliina optimizadas al nivel de teoría



semipémprico PM7 en la fase acuosa empleando el modelo de solvatación COSMO. Las distancias de enlace se indican en Angstroms y el ángulo diedro como DA.

En la Figura 3 se muestra un resumen de las bandas principales para la fase acuosa, presentes en el espectro de a) astragalina en  $2600$ ,  $1600$  y  $400 \text{ cm}^{-1}$  lo cual coincide con lo reportado (Mehdi, Al-ani, and Raouf 2018) esto indica que el modelo matemático describe adecuadamente la molécula. Por otro lado, para b) aliina en  $2690$ ,  $1800$  y  $115 \text{ cm}^{-1}$ , sin embargo no hay información experimental disponible para esta última.

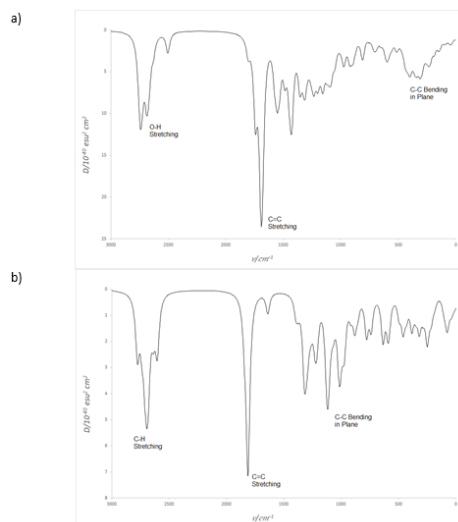


Figura 3. Espectros IR obtenidos en el nivel semiempírico PM7 para a) astragalina y b) aliina.

#### 3.2. Parámetros de reactividad global

Los descriptores de reactividad para astragalina y aliina fueron evaluados empleando las ecuaciones (1)-(4) y se reportan en la Tabla 1. Note que la aliina puede ceder más fácilmente un electrón en comparación con astragalina debido a que es el valor de su potencial químico electrónico es mayor en comparación con astragalina, por lo que se comporta como un buen electrófilo. Además, astragalina posee menor carácter mutagénico de acuerdo al poder de electroaceptación obtenido (Wondrousch et al. 2010). Por otro lado, en la Figura 3 se muestran los mapas de potencial electrostático molecular de las moléculas de astragalina y aliina. En estas figuras un color rojo indica la existencia de un sitio de mayor densidad de electrones mientras que el color azul está relacionado con deficiencia de carga, mientras que el color rojo sombreado indica la presencia de un par de electrones en esa región. Por otro lado, el color azul intenso cerca de los átomos de hidrógeno indica la presencia de cargas positivas máximas en esa zona y estos sitios son preferentes para un ataque nucleofílico. Estos resultados dan un indicio del tipo de reactividad química al que son susceptibles las moléculas.

Tabla 1. Parámetros de reactividad global dados en eV calculados para astragalina y aliina, evaluados al nivel de teoría PM7 y en la fase acuosa, empleando ecuaciones (1)-(6).

	I	A	$\mu$	$\eta$	X	$\omega$	$\omega^+$	$\omega^-$
Astragalina	-1.24	-9.49	5.37	8.25	-5.37	1.74	5.46	0.09
Aliina	0.39	-8.63	4.12	9.02	-4.12	0.94	4.13	0.01

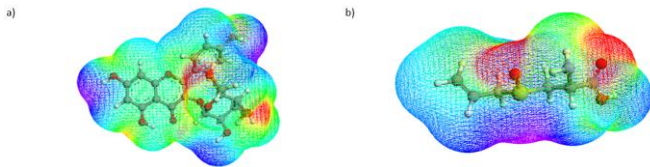


Figura 4. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría PM7 empleando el modelo de solvatación COSMO, sobre una isosuperficie de densidad (valor =  $-0.002 \text{ e/a.u.}^3$ ) para astragalina y aliina.

### 3.3. Estudio de acoplamiento. Receptor-ligante

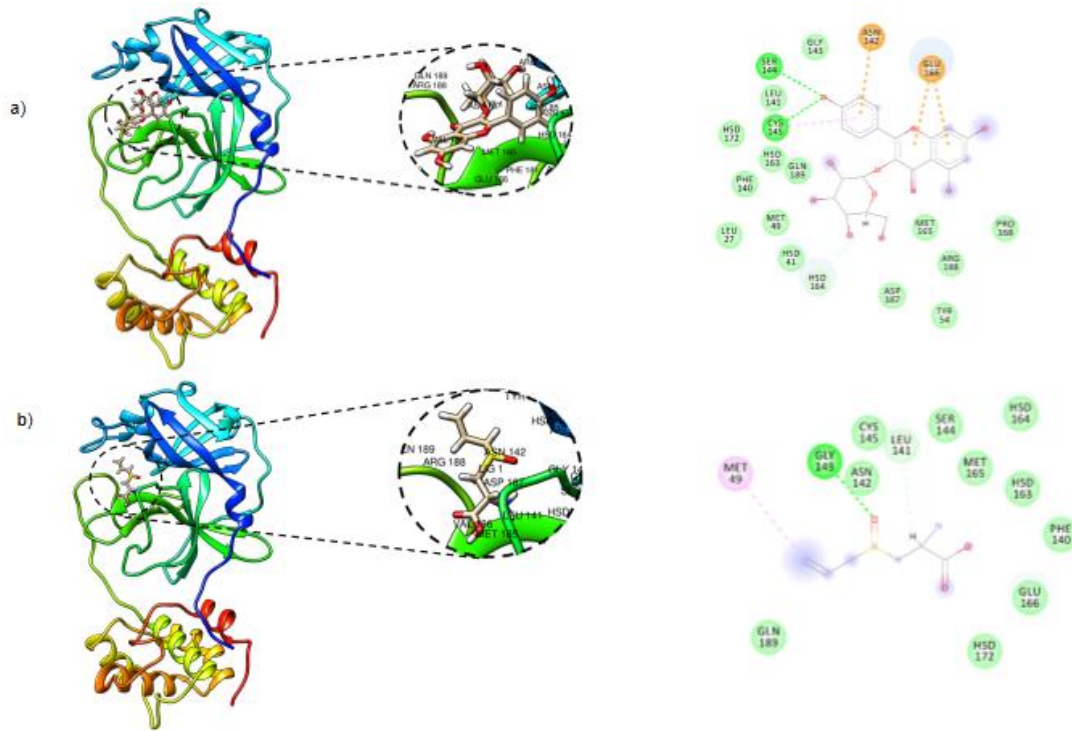


Figura 5. Sitio de enlace y mapeo 2D de las estructuras a) astragalina y b) aliina con la proteasa M<sup>pro</sup> del SARS-CoV-2.

Con la intención de analizar la posible influencia de las estructuras de astragalina y aliina en su papel como inhibidor de la replicación del virus SARS-CoV-2, se analizaron las configuraciones óptimas ligando/receptor y la afinidad de unión de las moléculas con la M<sup>pro</sup>. La Figura 4 muestra la configuración astragalina/M<sup>pro</sup> y aliina/M<sup>pro</sup> donde las energías de unión son  $-8.52 \text{ kcal mol}^{-1}$  y  $-6.77 \text{ kcal mol}^{-1}$ , que son mejores puntuaciones que las reportadas anteriormente de  $-4.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  y  $-7.9 \text{ kcal mol}^{-1}$  (Chebaibi et al. 2021; Vicidomini, Roviello, and Roviello 2021). Adicionalmente, se realizó el mapa 2D para poder visualizar las interacciones específicas que están ocurriendo para cada configuración. Se observa que, las dos moléculas se unieron al receptor en la posición del bolsillo catalítico reportado por Jin y colaboradores (Jin et al. 2020), con interacciones en la diada catalítica CYS-HSD. Note que astragalina presenta interacciones por puentes de hidrógeno y  $\pi$ -alquil con el residuo CYS145 con distancias de 3.53 y 5.77 Å, respectivamente, además de la formación de enlaces de carbón con HSD164 con una distancia de 5.60 Å. Por otro lado, aliina mostró interacciones de tipo van der Waals con los residuos CYS145 y HSD164. Además de interacciones por puentes de hidrógeno con GLY143 y de tipo alquil con distancias de 1.42 y 5.78 Å, respectivamente.

## 4. Conclusiones

En el presente trabajo se estudió la reactividad química de dos moléculas bioactivas, astragalina y aliina en fase acuosa. Aquí es importante mencionar, que el índice de electroaceptación obtenido indica menor capacidad mutagénica para astragalina, en comparación con aliina. Además los átomos de oxígeno son los sitios más electrofílicos, mientras que lo opuesto ocurre con los átomos de hidrógeno en las dos moléculas. Adicionalmente, se calcularon las interacciones de astragalina y aliina con la

proteasa M<sup>pro</sup>. Los resultados sugieren que estas moléculas podrían ser candidatos como inhibidores de la replicación del virus SARS-CoV-2 debido a que interactúa específicamente con la proteasa principal con afinidades de unión de  $-8.52 \text{ kcal mol}^{-1}$  y  $-6.77 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Las características electrónicas mencionadas se pudieron observar en las interacciones presentes en los complejos. Estos resultados sugieren que aliina y astragalina podrían formar complejos estables con la proteasa principal y por lo tanto realizar una inhibición efectiva del ciclo de replicación viral y por lo tanto lograr el tratamiento de COVID-19.

## 5. Agradecimientos

Los autores agradecen al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS), perteneciente al padrón de laboratorios nacionales CONACYT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica brindados, a través del proyecto No. 202203072N.

## 6. Referencias

Alias, Norsyuhada, Siti Nur Akmal Ghazali, and Azzmer Azzar Abdul Hamid. 2020. "Molecular Docking and Dynamic Simulation of

- Astragalin Reveals Inhibitory Potential against Pancreatic Lipase.” *International Journal of Allied Health Sciences* 4(2): 1175–90.
- Arodola, Olayide A., and Mahmoud E.S. Soliman. 2017. “Quantum Mechanics Implementation in Drug-Design Workflows: Does It Really Help?” *Drug Design, Development and Therapy* 11: 2551–64.
- Ballón, Wendy, and Ricardo Grados. 2019. “Acomplamiento Molecular: Criterios Prácticos Para La Selección de Ligandos Biológicamente Activos e Identificación de Nuevos Blancos Terapéuticos.” *Revista Con-Ciencia* 7(2): 55–72.
- Boehm, Erik et al. 2021. “Novel SARS-CoV-2 Variants: The Pandemics within the Pandemic.” *Clinical Microbiology and Infection* 27(8): 1109–17.
- Boyd, Donald B. 2013. “Quantum Chemistry Program Exchange, Facilitator of Theoretical and Computational Chemistry in Pre-Internet History.” *ACS Symposium Series* 1122: 221–73. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bk-2013-1122.ch008> (September 7, 2022).
- Chattaraj, Pratim Kumar. 2009. “Chemical Reactivity Theory : A Density Functional View.” : 576. [https://books.google.com/books/about/Chemical\\_Reactivity\\_Theory.htm?hl=es&id=n8JBNvF\\_2KAC](https://books.google.com/books/about/Chemical_Reactivity_Theory.htm?hl=es&id=n8JBNvF_2KAC) (December 16, 2021).
- Chebaibi, Mohamed et al. 2021. “Medicinal Plants Against Coronavirus (SARS-COV-2) in Morocco Via Computational Virtual Screening Approach.” <https://europepmc.org/article/PPR/PPR370491%0Ahttps://europepmc.org/article/ppr/ppr370491>.
- Firestone, Melanie J. et al. 2021. “First Identified Cases of SARS-CoV-2 Variant P.1 in the United States — Minnesota, January 2021.” *Morbidity and Mortality Weekly Report* 70(10): 346. [/pmc/articles/PMC7951823/](https://www.cdc.gov/mmwr/mmwr/pmc/articles/PMC7951823/) (January 20, 2022).
- Gázquez, José L. 2008. “Perspectives on the Density Functional Theory of Chemical Reactivity.” *Journal of the Mexican Chemical Society* 52(1): 3–10.
- Graham, Mark S. et al. 2021. “Changes in Symptomatology, Reinfection, and Transmissibility Associated with the SARS-CoV-2 Variant B.1.1.7: An Ecological Study.” *The Lancet Public Health* 6(5): e335–45.
- Jiang, Fang et al. 2020. “Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).” *Journal of General Internal Medicine* 35(5): 1545–49.
- Jin, Zhenming et al. 2020. “Structure of M pro from SARS-CoV-2 and Discovery of Its Inhibitors.” (February).
- Kannan, Saathvik R. et al. 2021. “Evolutionary Analysis of the Delta and Delta Plus Variants of the SARS-CoV-2 Viruses.” *Journal of Autoimmunity* 124: 102715.
- Klamt, Andreas. 2011. “The COSMO and COSMO-RS Solvation Models.” *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* 1(5): 699–709.
- Koopmans, T., Koopmans, and T. 1934. “Über Die Zuordnung von Wellenfunktionen Und Eigenwerten Zu Den Einzelnen Elektronen Eines Atoms.” *Phy* 1(1): 104–13. <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/1934Phy.....1..104K/abstract> (December 1, 2022).
- Lam-Hine, Tracy et al. 2021. “Outbreak Associated with SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant in an Elementary School — Marin County, California, May–June 2021.” *Morbidity and Mortality Weekly Report* 70(35): 1214. [/pmc/articles/PMC8422870/](https://www.cdc.gov/mmwr/mmwr/pmc/articles/PMC8422870/) (January 20, 2022).
- Lespade, Laure, and Sylvie Bercion. 2012. “Theoretical Investigation of the Effect of Sugar Substitution on the Antioxidant Properties of Flavonoids.” *Free Radical Research* 46(3): 346–58.
- Macías-Villamizar, Víctor, and Roxana González-Ascanio. 2019. “Plantas de Santa Marta Con Posible Actividad Biológica Antimicrobiana.” *Duazary* 16(2): 414–39.
- MacKerell, Alexander D., Nilesh Banavali, and Nicolas Foloppe. 2000. “Development and Current Status of the CHARMM Force Field for Nucleic Acids.” *Biopolymers* 56(4): 257–65.
- Mehdi, Anwar, Widad M K Al-ani, and Ayad Raouf. 2018. “ISOLATION OF ASTRAGALIN FROM IRAQI CHENOPODIUM ALBUM.” 11(12).
- Nikolić, Vesna D. et al. 2012. “The Synthesis and Structure Characterization of Deoxyalliin and Alliin.” *Savremene tehnologije / Advanced Technologies* 1(1): 38–46. <http://www.tf.ni.ac.rs/casopis/sveska1/savremene1.php>.
- Parr, Robert G., Robert A. Donnelly, Mel Levy, and William E. Palke. 1977. “Electronegativity: The Density Functional Viewpoint.” *The Journal of Chemical Physics* 68(8): 3801–7.
- Parr, Robert G., and Ralph G. Pearson. 1983. “Absolute Hardness: Companion Parameter to Absolute Electronegativity.” *Journal of the American Chemical Society* 105(26): 7512–16.
- Parr, Robert G., László V. Szentpály, and Shubin Liu. 1999. “Electrophilicity Index.” *Journal of the American Chemical Society* 121(9): 1922–24.
- Pearson, Ralph G. 1987. “Recent Advances in the Concept of Hard and Soft Acids and Bases.” *Journal of Chemical Education* 64(7): 561–67.
- Peramo-Álvarez, Francisco Pablo, Miguel Ángel López-Zúñiga, and Miguel Ángel López-Ruz. 2021. “Medical Sequels of COVID-19.” *Medicina Clinica* 157(8): 388–94.
- Riaz, Ammara et al. 2018. “Astragalin: A Bioactive Phytochemical with Potential Therapeutic Activities.” *Advances in Pharmacological Sciences* 2018.
- Roy, Nabarun, PA Nazeem, and PS Abida. 2017. “Comparative Docking Studies to Prove the Accuracy of Computational Tools for Recognizing the Inhibitory Action of Garlic (*Allium Sativum* L.) on Diabetes.” *International Journal of Chemical Studies* 5(July): 342–45.
- Spera, Marcelle B.M. et al. 2011. “Palladium(II) Complex with S-Allyl-L-Cysteine: New Solid-State NMR Spectroscopic Measurements, Molecular Modeling and Antibacterial Assays.” *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 78(1): 313–18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2010.10.012>.
- Stewart, James J.P. 2013. “Optimization of Parameters for Semiempirical Methods VI: More Modifications to the NDDO Approximations and Re-Optimization of Parameters.” *Journal of Molecular Modeling* 19(1): 1–32.
- “SwissDock - The Online Docking Web Server of the Swiss Institute of Bioinformatics - Home.” <http://www.swissdock.ch/> (January 20, 2022).
- Team, CDC COVID-19 Response. 2021. “SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant — United States, December 1–8, 2021.” *Morbidity and Mortality Weekly Report* 70(50): 1731. [/pmc/articles/PMC8675659/](https://www.cdc.gov/mmwr/mmwr/pmc/articles/PMC8675659/) (January 20, 2022).
- Tekin, Emine Deniz. 2010. “INVESTIGATION OF BIOLOGICALLY IMPORTANT SMALL MOLECULES: QUANTUM CHEMICAL AND MOLECULAR DYNAMICS CALCULATIONS.”
- Tu, Yung Fang et al. 2020. “A Review of Sars-Cov-2 and the Ongoing Clinical Trials.” *International Journal of Molecular Sciences* 21(7).
- Valencia, Damian N. 2020. “Brief Review on COVID-19: The 2020 Pandemic Caused by SARS-CoV-2.” *Cureus* 12(3). [/pmc/articles/PMC7179986/](https://www.cureus.com/doi/10.7755/cureus.12300) (December 16, 2021).
- Vicidomini, Caterina, Valentina Roviello, and Giovanni N. Roviello. 2021. “In Silico Investigation on the Interaction of Chiral Phytochemicals from *Opuntia Ficus-Indica* with Sars-Cov-2 Mpro.” *Symmetry* 13(6).
- Wondrousch, Dominik et al. 2010. “Local Electrophilicity Predicts the Toxicity-Relevant Reactivity of Michael Acceptors.” *Journal of Physical Chemistry Letters* 1(10): 1605–10.