

Original Article



Aynısafa Bitkisi (*Calendula officinalis* L.) Fitobileşenlerinin Siklooksijenaz-2 Enzimi Üzerine Etkisinin İn Siliko İncelenmesi

Sevgi DURNA DAŞTAN^a, Şeyda KAYA^b, Sultan ERKAN^c ve Taner DAŞTAN^d

^a Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Sivas, Türkiye

^b Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Gaziantep, Türkiye

^c Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Sivas, Türkiye

^d Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Bölümü, Sivas, Türkiye

Article Information

Özet

Received 5 May 2025

Accepted 2 June 2025

Available online 30
June 2025

Anahtar Kelimeler:

COX-2, *Calendula officinalis*, moleküler docking, in siliko

Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etkiye sahip olup, siklooksijenaz – 2 (COX-2) enzim inhibisyonu yoluyla bu etkileri gösterdikleri belirlenmiştir. Birçok klinik çalışma sonucunda NSAİİ'lerin gastrointestinal ve kardiyovasküler yan etkiler oluşturduğu bulunmuştur. Aynısafa bitkisi (*Calendula officinalis* L.) Asteraceae familyasından bir bitkidir. Bu bitkinin halk tıbbında oldukça sık kullanıldığı ve antitümör, antioksidan, antifungal, antiviral, antiinflamatuar, antibakteriyel aktiviteler gösterdiği bilinmektedir. Mevcut literatürde *Calendula* bitkisine ait içerik raporları incelenmiştir (<https://phytochem.nal.usda.gov/>). Bu çalışma kapsamında moleküler docking çalışması için bitkinin 1,4-Phthalazinedione; Metanephrene bis (trimethylsilyl) ether; Alpha-Cubebene; Beta-Copaene; Nitro-2H-chromene; Beta-Guaiene; Gamma-Murolene; Isofucosterol, 5-Phytyltoluquinone gibi etken moleküller seçilmiştir. Protein Data Bank (PDB)'den çekilen COX-2 enziminin yapısı moleküler kenetleme (moleküler docking) analizleri ile değerlendirilmiş ve fitokimyasallar ile hedef proteinlerin etkileşimleri belirlenmiştir. Validasyon işlemi için redocking yapılmıştır. PDB (Protein Data Bank) da COX-2 enzimini en iyi temsil edecek şekilde 5KIR yapısı seçilmiştir.

Giriş

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) ve selektifsiklooksijenaz-2 NSAİİ (COXIB)'lergenellikle inflamasyona bağlı rahatsızlıklar için kullanılan analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etkiye sahip ilaçlardır [1]. NSAİİ'ler, analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etkisini siklo-oksijenaz-2 (COX-2) enziminin inhibisyonu sonucunda oluşturur. Biyolojik olarak aktif bir aile olan prostanooidler, prostaglandinler (PG), prostasiklinler (PGI₂) ve tromboksan (Tx)'ları içerir ve anahtar enzimi siklooksijenaz (COX) veya diğer adıyla prostaglandin endoperoksidazsentaz (PGHS) enzimidir [2-4]. NSAİİ'lerin tercih edilmesinin en önemli sebeplerinden birisi de bu grupta bulunan ilaçlar bağımlılık yapmaması, uyuşukluk veya bilinç bulanıklığı göstermemesidir [5].

NSAİİ'ler etkisini ya COX inhibisyonu ile prostoglandin sentezinin baskılayarak ya da lipoksijenaz inhibisyonu ile lökotrien sentezinin baskılayarak gerçekleştirir [4,6-8].

Organizmada hemen hemen her hücrenin sentezleyebildiği prostaglandinler (PG'ler) yağ asidi metabolizmasının son ürünleridir ve COX yolu ile üretilirler [9]. Prostaglandinlerin öncü molekülü hücre membranında fosfolipid ester olarak bulunan ve birçok çeşitli uyarana yanıt olarak salınan araşidonik asit (AA)'tır. Araşidonik asit doymamış 20 karbonlu bir yağ asididir. Serbest AA, COX yolu ve lipoksijenaz (LOX) enzim katalizi yoluyla topluca eikosanoidler olarak bilinen lipid araçılara dönüştürülür [10]. COX-1 ve COX-2 izoformları PG'lerin ve tromboksanların (Tx_A) biyosentezinde ilk işlenen adımı katalize eder. İlk COX reaksiyonu AA'nın ilk olarak prostoglandin G₂ (PGG₂)'ye oksitlenme reaksiyonu ile başlar ve prostaglandin H₂ (PGH₂) 'ye indirgenmesiyle gerçekleşir. Daha sonra çeşitli hücreye özgü izomerazlar ve sentazlar tarafından biyolojik olarak aktif beş primere dönüştürülür bunlar prostaglandin D₂ (PGD₂), prostasiklin (PGI₂), tromboksan A₂ (Tx_{A2}), prostaglandin E₂ (PGE₂) ve prostaglandin F₂ (PGF₂) oluşan bu ürünler prostanooid G

protein-bağı ve diğer reseptörlerle etkileşime girerek ikincil haberciler olarak hareket eder [10].

COX-1'in enzimatik aktivitesiyle oluşan prostaglandinler, öncelikle vücuttaki homeostatik fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynarken, COX-2 tarafından oluşturulan PG'ler öncelikle ağrı ve inflamasyona aracılık eder [11]. NSAİ'lerin yan etkilerine bakıldığında gastrointestinal sistem (GİS)'de çeşitli deformasyonlar, peptik ülser, üst GİS kanaması, barsak inflamasyonuna aynı zamanda glomerüler filtrasyonda azalma, ani böbrek yetmezliği, papiller nekroza sebep olduğu bildirilmiştir. Dermatolojik rahatsızlıklardan ürtiker gibi hematolojik rahatsızlıklardan aplastik anemi, agranülositoz, kanamaya eğilim, ek olarak toksik hepatit, kolestatik sarılık, trombositopeni, karaciğer yetmezliği de bildirilmiştir [6].

COX-1 ve COX-2, membranla sınırlı enzimler olarak kabul edilen siklooksijenaz enzimlerinin ana izoformlarıdır [13]. COX-1 enzimi, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemlerin işlevlerini korumak için temel olan birçok prostaglandinin üretiminde yer alır [12] ve COX-2 enzimi, inflamasyon gibi çeşitli patofizyolojik koşullarda aşırı ifade edilir [14]. COX-1 ve COX-2 enzimlerinin yapısında bazı aminoasitler bakımından benzerlikler bulunur. COX-1 izolösün (Ile523) aminoasitine sahipken, COX-2 valin (Val523) aminoasitini bulundurur ve bu fark COX-2 bağlanma cebini COX-1 bağlanma cebinden daha büyük yapar [15].

Asteraceae familyasına ait *Calendula officinalis*, genellikle tek yıllık bir türdür. *C. officinalis*'in Orta Çağ'da, sindirim problemlerini, cilt lezyonlarını ve adet ağrılarını tedavi etmek için kullanılmış özellikle yara iyileşmesindeki etkisi nedeniyle dünyada ki birçok ülkeye de yayılmıştır. Antiseptik ve antiinflamatuvar olarak, inflamasyon ve cilt lezyonları için bir tedavi aracı olarak kullanılmaktadır [16]. Bu bitki flavonoidler, triterpenoidler, glikozitler, saponinler, karotenoidler, uçucu yağ, amino asitler, steroidler, steroller ve kinin içerir [17]. İçeriğinde birçok fitobileşen bulunduran bu bitkinin antiinflamatuvar özelliğinden yola çıkarak bu çalışmada COX-2 enzimi ile etkileşiminin değerlendirilmesi amacıyla in silico analizi yapılmıştır.

Materyal ve Metod

❖ Veri Toplanması

C. officinalis bitkisine ait aktif bileşikler "Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases" (<https://phytochem.nal.usda.gov/>) veri tabanı kullanılarak elde edildi

[18]. Bu veritabanı, biyomedikal, farmakoloji, beslenme ve alternatif tıp alanındaki çalışmalar ile bitkisel ürünler için ilgi çekici pek çok bilgiyi sunmaktadır. Bitki içeriğine ulaşmak için veri tabanı arama kısmına "*Calendula officinalis*" yazılarak bitki içeriğindeki etken maddeler elde edilmiştir (Erişim tarihi: 10.01.2023).

Moleküler Yerleştirme Çalışmaları

C. officinalis bitkisine ait bileşiklerin moleküler yerleştirme çalışmaları Docking Server, web tabanlı kullanımı kolay bir arayüz sunan ligand ve protein kurulumunun ve yerleştirme hesaplamalarının belirli parametrelerinin ayarlanması üzerinde tam kontrol imkânı sağlayan moleküler yerleştirme programıdır [19]. Docking Server ile sonuçları elde etmek için 20x20x20 Å ızgara noktaları ve 0,375 Å aralığında afinite (ızgara) haritaları oluşturuldu [20]. Van der Waals ve elektrostatik etkileşimleri hesaplamak için AutoDock ve dielektrik fonksiyonlar kullanıldı. Popülasyon boyutu 150 olarak ayarlandı ve 0,2 Å çeviri adımı ve 5 kuaterniyon burulma adımı uygulandı [19,21]. COX-2 enzimini temsil eden hedef protein PDB ID: 5KIR [22] veri bankasından (<https://www.rcsb.org/>) alınmıştır [23]. Ligandların 3D moleküler yapıları PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) veritabanından elde edilmiştir [24]. Moleküler docking çalışmalarında protokolün güvenilirliğini test etmek için redocking işlemi yapılır. Fakat Docking Server platformu üzerinden gerçekleştirilen analizlerde redocking işlemi teknik sınırlılıklar nedeni ile sağlanamadığı için RMSD (Root Mean Square Deviation) değerleriyle karşılaştırılması yapılamamıştır.

Bulgular

Moleküler kenetleme çalışmalarında 1,4-Phthalazinedione, Alpha-Cubebene, Beta-Copaene, Gamma-Murolene, Isofucosterol, Metanephrene bis (trimethylsilyl) ether, Nitro-2H-chromene ve 5-FU referans molekülü, COX-2 enzimini temsil eden 5KIR hedef protein ile etkileşim göstermiştir. Moleküler kenetlenme çalışmaları, biyolojik reseptör ile incelenen moleküller arasındaki bağlanma enerjisini belirlemek için kullanılır. Biyolojik reseptörün kristal yapısı protein veri bankasından seçilir. Kenetlenme yoluyla incelenen ligandların hedef proteinlerle etkileşimi incelenebilir. Tablo 1, ligantlar ve hedef protein arasındaki bağlanma enerjilerini (BE), vdW + Hbond + çözünmüş enerji (WHDE), toplam moleküller arası enerjiyi (IE), tahmini inhibisyon sabitini (Ki) ve etkileşim yüzeyini (IS) göstermektedir

Tablo 2. 5KIR hedef protein ve çalışmadaki farklı fitobileşenlerin etkileşim türleri.

Ligandlar	Hidrojen Bağları	Polar	Hidrofobik
1,4-Phthalazinedione	SER ₁₄₃	SER ₁₄₆	LEU ₁₄₅
Alpha-Cubebene	-	-	LEU ₂₂₄
Beta-Copaene	-	-	LEU ₁₄₅
Gamma-Murolene	-	-	LEU ₁₄₅
Isofucosterol	-	-	LEU ₁₄₅ -TRP ₁₃₉ -LEU ₂₂₄
Metanephine bis (trimethylsilyl) ether	GLU ₁₄₀	ASN ₁₄₄ -SER ₁₄₃ -SER ₁₄₆	LEU ₁₄₅ -LEU ₂₂₄
Nitro-2H-chromene	-	ASP ₁₃₃ -TYR ₁₄₇	PHE ₂₂₀ -ALA ₂₁₉

Tablo 2'de listelenen veriler doğrultusunda, biyolojik aktivitede aktif rol oynayan etkileşim tipleri hidrojen bağı ve hidrofobik etkileşimlerdir. Yüksek derecede aktif olan isofucosterol, 5KIR proteininin LEU₁₄₅, TRP₁₃₉ ve LEU₂₂₄ amino asit dizileriyle hidrofobik olarak etkileşime girer. 1,4-Phthalazinedione ve methanephine bis(trimethylsilyl) ether bileşikler diğer yüksek derecede aktif amino asit dizileri SER₁₄₃ ve GLU₁₄₀ ile hidrojen bağları oluşturmuş ve hidrofobik etkileşimler meydana getirmiştir. Spesifik amino asit dizileri olan bileşenlerin etkileşimleri aktivite çalışmalarının geliştirilmesi için önemlidir [27].

Tartışma

Bu çalışmada, *C. officinalis* bitkisinin çeşitli fitobileşenlerinin COX-2 enzimi temsil eden 5KIR hedef proteiniyle moleküler kenetleme etkileşimleri değerlendirilmiştir. Referans bileşik olarak antikanser özelliğibilinen 5-FU (5-florourasil) kullanılmıştır. Docking Server aracından elde edilen veriler, *C. officinalis* bileşiklerinin COX-2 enzimi üzerinde önemli inhibitör potansiyel sergilediğini ortaya koymaktadır.

Tablo 1'de, izlenen bağlanma enerjisi (BE), vdW + H bağları + çözünme enerjisi (WHDE) ve toplam intermoleküler enerji (IE) parametreleri, inhibitör etkinlik açısından kıyaslanabilir bilgiler sunmaktadır. Isofucosterol bileşeninin, BE: -4.88 kcal/mol; IE: -5.90 kcal/mol; Ki: 0.26 mM; IS: 552.84 Å² değerleri ile diğer bileşiklerin önüne geçtiği görülmektedir. Düşük inhibitör sabiti (Ki) değeri, daha az miktarda yüksek etki sağlanabileceğini ifade etmektedir. Bu parametreler, isofucosterol'un COX-2 enzimi için en güçlü bağlanma ve inhibisyon potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir [26]. Şekil 1'de gösterildiği üzere, ligandların hedef proteinle olan bağlanma modları, farklı amino asit kalıntıları üzerinden

şekillenmiştir. Özellikle isofucosterol bileşeni, LEU₁₄₅, TRP₁₃₉ ve LEU₂₂₄ ile yoğun hidrofobik etkileşim göstermiştir. Metanephine bis(trimethylsilyl) ether bileşeni, GLU₁₄₀ ile hidrojen bağları, LEU₁₄₅ ve LEU₂₂₄ ile hidrofobik etkileşim kurmuştur. 1,4-Phthalazinedione bileşeni ise, SER₁₄₃ ile hidrojen bağları ve LEU₁₄₅ ile hidrofobik etkileşim göstermiştir. Bu etkileşimlerin yapısal temeli, fitobileşenlerin hedef protein üzerinde farklı bölgelere yönelerek etkili bağlanma stratejileri geliştirdiğini göstermektedir [27].

Elde edilen bulgular, COX-2 enziminin moleküler inhibisyonuna yönelik olarak *C. officinalis* bitkisinin farmakolojik potansiyelini ortaya koymaktadır. 5-FU referans bileşiği ile kıyaslandığında, özellikle isofucosterol'un daha güçlü bağlanma enerjisine sahip olması, bitkinin içeriğindeki etken maddenin antiinflamatuvar ve özellikle antikanser aktiviteleri açısından güçlü bir aday olabileceğini düşündürmektedir [25]. Bu çalışmada yer alan moleküler docking sonuçları, bağlanma enerjileri ve etkileşim türleri açısından değerlendirildiğinde güçlü molekül-hedef ilişkileri ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, docking yönteminin doğruluğunu test etmeye yönelik redocking işlemi, teknik sınırlılıklar nedeniyle gerçekleştirilememiştir. Docking Server platformu üzerinden bağlanma pozisyonlarının RMSD analizi yapılamamıştır. Bu durum, elde edilen bağlanma skorlarının mutlak doğrulukla yorumlanmasını sınırlamakla birlikte, çalışmanın in silico düzeyde ön değerlendirme amaçlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda kabul edilebilir düzeydedir. İlerleyen çalışmalarda, doğrulama işleminin gelişmiş hesaplama ortamlarında gerçekleştirilmesi planlanmaktadır.

Sonuç

Isofucosterol, 5KIR hedef proteinle daha güçlü bağlanma enerjisi ve etkileşim yüzeyine sahiptir. COX-2 inhibisyon potansiyeli olarak değerlendirilecek olursa isofucosterol,

metanephrine bis(trimethylsilyl) ether ve 1,4- phthalazine Dione sıralaması öne çıkmaktadır. Referans bileşik olan 5-FU'ya göre tüm fitobiyetler daha etkili bağlanma göstermiştir. Hidrojen bağları ve hidrofobik etkileşimler, ligand-reseptör ilişkilerinde temel belirleyici bağlar olarak rol oynamaktadır. Bu bulgular, *C. officinalis* bitkisinin COX-2 enzimine karşı potansiyel doğal inhibitörler geliştirilmesinde kullanılabileceğini desteklemektedir. Daha ileri çalışmalar için bu bileşiklerin in vitro ve in vivo düzeyde doğrulanması gerekmektedir.

Çıkar Çatışması: YOK

Finansman Kaynakları: Bu çalışma, TÜBİTAK (Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu) tarafından, BİDEB 2211-A Yurt İçi Genel Doktora Burs Programı kapsamında desteklenmiştir.

Kaynaklar

- [1] Bacchi, S., Palumbo, P., Sponta, A., & Coppolino, M. F. (2012). Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry, 11(1), 52–64. <https://doi.org/10.2174/187152312803476255>
- [2] Çölçimen, N. (2020). Effects of Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs on Female Reproductive System: Review. The Journal of Gynecology - Obstetrics and Neonatology, 17, 305–308.
- [3] Kraemer, S. A., Meade, E. A., & DeWitt, D. L. (1992). Prostaglandin endoperoxide synthase gene structure: Identification of the transcriptional start site and 5'-flanking regulatory sequences. Archives of Biochemistry and Biophysics, 293(2), 391–400. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(92\)90411-0](https://doi.org/10.1016/0003-9861(92)90411-0)
- [4] Simmons, D. L., Botting, R. M., & Hla, T. (2004). Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition. Pharmacological Reviews, 56(3), 387–437. <https://doi.org/10.1124/pr.56.3.3>
- [5] Satılmış, M., & Bilgili, A. (2013). Nonsteroid antiinflatuvar ilaçların yeni kullanım seçenekleri. Journal of Faculty of Veterinary Medicine, Erciyes University, 10(1), 63–71.
- [6] Haşcelik Zafer. (2001). Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar. Sted, Sürekli Tıp Eğitim Dergisi.
- [7] Vane, J. R. (1971). Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. Nature New Biology, 231(25), 232–235. <https://doi.org/10.1038/newbio231232a0>
- [8] Vane, J. R. (1976). The mode of action of aspirin and similar compounds. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 58(6), 691–712. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(76\)90181-0](https://doi.org/10.1016/0091-6749(76)90181-0)
- [9] Vane, J. R., Bakhle, Y. S., & Botting, R. M. (1998). Cyclooxygenases 1 and 2. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 38(1), 97–120. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.38.1.97>
- [10] Smith, W. L., DeWitt, D. L., & Garavito, R. M. (2000). Cyclooxygenases: Structural, Cellular, and Molecular Biology. Annual Review of Biochemistry, 69(1), 145–182. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.69.1.145>
- [11] Adelizzi, R. A. (1999). COX-1 and COX-2 in health and disease. The Journal of the American Osteopathic Association, 99(11 Suppl), S7–12.
- [12] Paragi-Vedanthi, P., & Doble, M. (2010). Comparison of PGH₂ binding site in prostaglandin synthases. BMC Bioinformatics, 11(S1), S51. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-S1-S51>

- [13] Vane, J. R., & Botting, R. M. (2003). The mechanism of action of aspirin. Thrombosis Research, 110(5–6), 255–258. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(03\)00379-7](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(03)00379-7)
- [14] Zidar, N., Odar, K., Glavac, D., Jerse, M., Zupanc, T., & Stajer, D. (2009). Cyclooxygenase in normal human tissues – is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform? Journal of Cellular and Molecular Medicine, 13(9b), 3753–3763. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3113.2009.02300.x>
- [15] Hawash, M., Jaradat, N., Abualhasan, M., Şüküroğlu, M. K., Qaoud, M. T., Kahraman, D. C., Daraghme, H., Maslamani, L., Sawafta, M., Ratrou, A., & Issa, L. (2023). Design, synthesis, molecular docking studies and biological evaluation of thiazole carboxamide derivatives as COX inhibitors. BMC Chemistry, 17(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s13065-023-00924-3>
- [16] Jarić, S., Kostić, O., Mataruga, Z., Pavlović, D., Pavlović, M., Mitrović, M., & Pavlović, P. (2018). Traditional wound-healing plants used in the Balkan region (Southeast Europe). Journal of Ethnopharmacology, 211, 311–328. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.09.018>
- [17] Zitterl-Eglseer, K., Sosa, S., Jurenitsch, J., Schubert-Zsilavecz, M., Della Loggia, R., Tubaro, A., Bertoldi, M., & Franz, C. (1997). Anti-oedematous activities of the main triterpenoid esters of marigold (*Calendula officinalis* L.). Journal of Ethnopharmacology, 57(2), 139–144. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(97\)00061-5](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(97)00061-5)
- [18] Duke, J. A. (1992). Handbook of Phytochemical Constituents of GRAS Herbs and Other Economic Plants. Boca Raton: CRC Press.
- [19] Bikadi, Z., & Hazai, E. (2009). Application of the PM6 semi-empirical method to modeling proteins enhances docking accuracy of AutoDock. Journal of Cheminformatics, 1(1), 15. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-1-15>
- [20] Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R. S., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K., & Olson, A. J. (1998). Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. Journal of Computational Chemistry, 19(14), 1639–1662. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19981115\)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19981115)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B)
- [21] Halgren, T. A. (1996). Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94. Journal of Computational Chemistry, 17(5–6), 490–519. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199604\)17:5<490::AID-JCC10>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199604)17:5<490::AID-JCC10>3.0.CO;2-P)
- [22] Orlando, B. J., & Malkowski, M. G. (2016). Crystal structure of rofecoxib bound to human cyclooxygenase-2. Acta Crystallographica Section F Structural Biology Communications, 72(10), 772–776. <https://doi.org/10.1107/S2053230X16014230>
- [23] Burley, S. K., Bhikadiya, C., Bi, C., Bittrich, S., Chen, L., Crichlow, G. V., Christie, C. H., Dalenberg, K., Di Costanzo, L., Duarte, J. M., Dutta, S., Feng, Z., Ganesan, S., Goodsell, D. S., Ghosh, S., Green, R. K., Gurunović, V., Guzenko, D., Hudson, B. P., ... Zhuravleva, M. (2021). RCSB Protein Data Bank: powerful new tools for exploring 3D structures of biological macromolecules for basic and applied research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology, bioengineering and energy sciences. Nucleic Acids Research, 49(D1), D437–D451. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1038>
- [24] Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2019). PubChem 2019 update: improved access to chemical data. Nucleic Acids Research, 47(D1), D1102–D1109. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1033>
- [25] Kaya, S., Erkan, S., & Karakaş, D. (2021). Computational investigation of molecular structures, spectroscopic properties and antitumor-antibacterial activities of some Schiff bases. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 244, 118829. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2020.118829>

[26] Erkan, S. (2019). Activity of the rocuronium molecule and its derivatives: A theoretical calculation. *Journal of Molecular Structure*, 1189, 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.04.042>

[27] Güzel, E., Koçyiğit, Ü. M., Taslimi, P., Gülçin, İ., Erkan, S., Nebioğlu, M., Arslan, B. S., & Şişman, İ. (2022). Phthalocyanine complexes with (4-isopropylbenzyl) oxy substituents: preparation and evaluation of anti-carbonic anhydrase, anticholinesterase enzymes and molecular docking studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(2), 733–741. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1818623>

Beyanlar:

- Bu çalışma, 13-14 Ocak 2023 tarihinde düzenlenen International Interdisciplinary Congress of Women in Science "Diversity, Careers, Interdisciplinarity" adlı kongrede özet bildirisi olarak sunulmuştur.
- Bu çalışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde yapılan doktora tezinden üretilmiştir.

Yazarın Katkısı:

- Tüm yazarlar kavramsallaştırmaya, veri toplamaya, araştırmaya ve nihai yazının hazırlanmasına eşit şekilde katkıda bulunmuştur.
- Yazar, çalışmanın her aşamasından sorumlu olmayı ve çalışmanın bütünlüğü veya doğruluğu hakkındaki tüm endişelerin kapsamlı bir şekilde incelenip ele alınmasını sağlamayı kabul eder.

Yazışmalar:

Sevgi DURNA DAŞTAN

sdurna@cumhuriyet.edu.tr