

ГОССИПОЛ ВА УНИНГ АЙРИМ ҲОСИЛАЛАРИНГ SARS-COV-2 АСОСИЙ ПРОТЕАЗАСИГА БОҒЛАНИШ ЭНЕРГИЯСИ

А.Г. Ешимбетов¹, Х.У. Ходжаниязов^{1,2}, Ж.М. Ашуров¹, Б.Т. Ибрагимов¹

¹ ЎзР ФА О.С. Содиқов номидаги Биоорганик кимё институти

² Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий университети

E-mail: ealisherg@yahoo.com

Аннотация. Мақолада госсипол, диангидрогоссипол, диэтиламиногоссипол, гемигоссиполон ва дезоксигемигоссипол 6-метил эфирининг SARS-COV-2 Mpro оқили билан таъсирлашиш энергиялари AutoDock Vina дастурида ҳисобланиб, ремдсивир дори воситасининг боғланиш энергияси билан таққосланди. Шунингдек, молекуладаги конформацион ўзгаришларнинг докинг натижасига таъсири таҳлил қилинди. Госсипол ҳосилалари орасида диангидрогоссиполнинг Mpro оқилига боғланиш энергияси нисбатан яхши эканлиги аниқланди. Ремдсивир мисолида молекуланинг энергетик жиҳатдан мақбул ва мақбул бўлмаган геометриялари асосида докинг қилинганда боғланиш энергиясида сезиларли фарқ кузатилди. Шу сабабли турли конформацион ва изомер (цис-, транс-, син, анти ва б.) шаклларига эга бирикмаларнинг ҳар бир геометрик ҳолатлари учун докинг скрининги олиб бориш тавсия қилинди.

Калит сўзлар: госсипол, диангидрогоссипол, Шифф асослари, молекуляр докинг, боғланиш энергияси, РТТ, MMFF94, DFT

ЭНЕРГИИ СВЯЗЫВАНИЯ ГОССИПОЛА И НЕКОТОРЫХ ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ С ОСНОВНОЙ ПРОТЕАЗОЙ SARS-CoV-2

Аннотация: В статье, выполненной с использованием программы AutoDock Vina, были изучены энергии взаимодействия госсипола, диангидрогоссипола, диэтиламиногоссипола, гемигоссиполона и 6-метилового эфира деоксигемигоссипола с белком Mpro SARS-COV-2 и сравнены с энергией связывания ремдесивира. Также рассматривалось влияние конформационных

изменений в молекуле на результат докинга. Среди производных госсипола было обнаружено, что энергия связывания диангидрогоссипола с белком Mpro является относительно хорошей. В случае ремдесивира было обнаружено, что существенное различие в энергии связывания наблюдается при докинге энергетически выгодных и невыгодных геометрий. Поэтому рекомендуется проводить докинг соединений с различными конформациями и изомерными формами (цис-, транс-, син-, анти- и т.д.) для каждого геометрического состояния.

Ключевые слова: госсипол, диангидрогоссипол, Шифф основания, молекулярный докинг, энергия связывания, PCA, MMFF94, DFT

BINDING ENERGIES OF GOSSYPOL AND SOME OF ITS DERIVATIVES WITH THE MAIN PROTEASE OF SARS-CoV-2

Abstract. The AutoDock Vina program was applied for calculations of interaction energies of gossypol, dianhydrogossypol, diethylaminogossypol, hemigossypolone, and deoxyhemigossypol 6-methyl ester with the Mpro protein of SARS-CoV-2 and compared them with the binding energy of remdesivir. The influence of conformational changes in the molecule on the docking result was also considered. Among the gossypol derivatives, the binding energy of dianhydrogossypol to the Mpro protein was found to be relatively good. In the case of remdesivir, it was found a significant difference in binding energies when docking energetically favorable and unfavorable geometries. For this reason, the docking of compounds with different conformations and isomeric forms (cis-, trans-, syn-, anti-, etc.) was recommended for each geometric state.

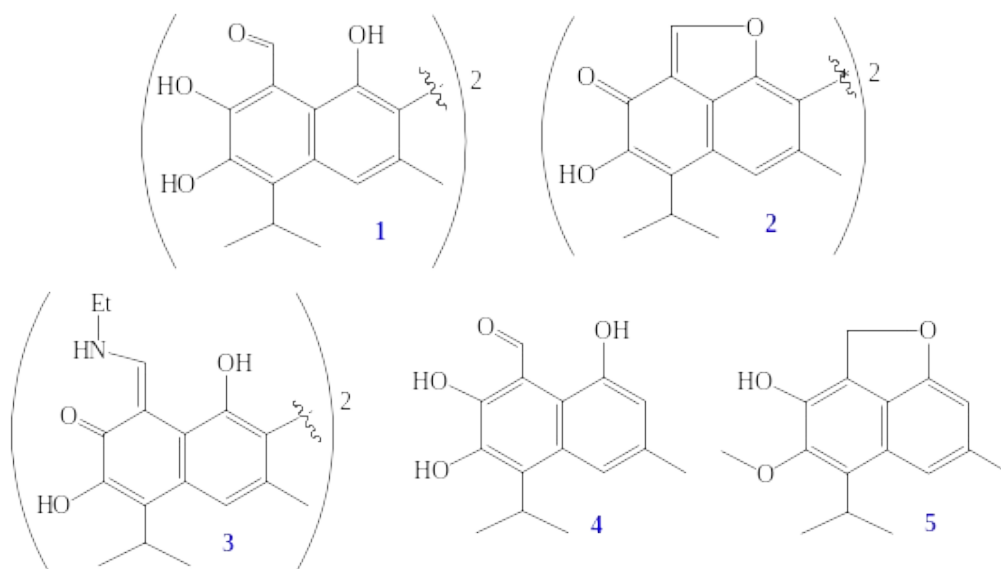
Key words: gossypol, dianhydrogossypol, Schiff bases, molecular docking, binding energy, X-ray diffraction, MMFF94, DFT

Кириш. SARS COVID-19 пандемияси давридан кейин тадқиқотларнинг молекуляр докинг усуллари бирикмаларнинг тахминий фаолликлари ҳақида бирламчи маълумотлар олиш учун кенг қўлланила бошлади. Молекуляр

докинг усуллари мавжуд бирикмаларни, шунингдек, синтез қилинган ёки янги ажратиб олинган моддаларни ҳам маълум оқсил молекулаларига боғланиш энергиялари орқали саралашда муҳим аҳамият касб этади [1-3]. Молекуляр докинг дастурлари орасида AutoDock Vina [4] дастури ўзининг тезкорлиги ва минглаб бирикмаларни тезкор (экспресс) скрининг қилиш имконияти мавжудлиги билан ажралиб туради [5, 6]. Масалан, AutoDock [7] дастурида скирининг ўтказиш имконияти йўқ. Бу дастур асосида ҳисоблаш натижаси ва аниқлиги оператор томонидан танланган докинг алгоритмига боғлиқ ҳолда битта бирикма учун докинг изланиш вақти 1-2 соатдан 24-72 соатгача давом этиши мумкин. Шу йўналишда лабораториямизда олиб борилаётган илмий изланишлар жараёнида РТТ усулида аниқланган бирикма ва унинг Avogadro дастурида [8] мақбуллаштирилган геометрияси докинг усулида ўрганилганда боғланиш энергияларида сезиларли тафовутлар мавжудлиги аниқланди. Ушбу мақолада айни ҳолатни ойдинлаштириш ҳамда госсипол ва унинг айрим ҳосилаларининг SARS-CoV-2 асосий протеаза (Mpro) оқсигига боғланиш энергияларини молекуляр докинг усулида аниқлаш мақсадида AutoDock Vina дастурида назарий ҳисоблашлар олиб борилди. Шунингдек, тадқиқ қилинган бирикмаларнинг РТТ усулида аниқланган геометриялари ва уларнинг DFT ҳамда эмпирик усулларда мақбуллаштирилган геометрияларининг Mpro оқсигига боғланиш энергиялари таққосланди.

Тадқиқот услуби. Госсипол (1, 1-расм), диангидрогоссипол (2), диэтиламиногоссипол (3), гемигоссиполон (4) ва дезоксигемигоссипол 6-метил эфирларининг (5) молекуляр ва кристалл тузилишлари РТТ усулида аниқланган бўлиб, уларнинг уч ўлчамли тузилиш формулалари Кэмбриж кристаллографик маълумотлар базасидан (CCDC [9]) юклаб олинди. Мазкур маълумотлар CCDC базасида BEMLOU12 (1), YURMEE (2), VUDQAN (3), TEFUP (4) ва LETBOD (5) махсус кодлари (RefCode) билан ифодаланган. SARS-CoV-2 асосий протеазаси (Mpro) оқсиги (PDB ID: 6LU7) PDB базадан (rcsb.org, [10]) юклаб олинди. Лигандларнинг ва оқсилнинг pdbqt файллари

AutoDock Tools-1.5.7 дастурида [7] тайёрланди. Бирикмаларнинг 6LU7 оқсигига боғланиш энергиялари ва конформациялари AutoDock Vina дастурида [4] ҳисобланди. Mpro оқсиги фаол маркази CB-Dock2 серверида [11] аниқланди. Бирикмаларнинг геометриялари Avogadro [8] ва ORCA 5.0 [12] дастурларида мос равишда MMFF94 ва DFT (B3LYP/6-31G**) усулларида мақбуллаштирилди.



1-расм. Тадқиқот учун танланган бирикмаларнинг тузилиш формуллари

Лигандларнинг (1-5, 1-расм) Mpro оқсигига боғланиш энергияларини таққослаш учун ремдесивир (RDV, 2-расм) молекуласи (CCDC RefCode: IQIMAZ03) стандарт сифатида олинди. У ковид-19 пандемияси даврида вирусга қарши препарат сифатида қўлланилган [13]. Докинг натижалари BIOVIA Studio Discovery Visualizer v21.1.0.20298 [14] дастурида визуаллаштирилди.

Натижалар ва таҳлиллар. Маълумки, РТТ усулида аниқланган бирикмаларнинг геометриялари кристалл ячейкаларда энг мақбул ҳолатда таҳланган бўлади. Шунинг учун, дастлаб РТТ усулида аниқланган RDV молекуласининг 6LU7 оқсигига боғланиши ўрганилди. Олинган натижалар 1-жадвал ва 2-расмда келтирилган. РТТ усулида олинган геометрияни DFT ёки MMFF94 усулларида мақбуллаштиришдан қатъи назар RDV молекуласининг Mpro оқсигига боғланиш энергияси бир хил бўлиши аниқланди. Аммо, РТТ усулида аниқланган геометрия функционал

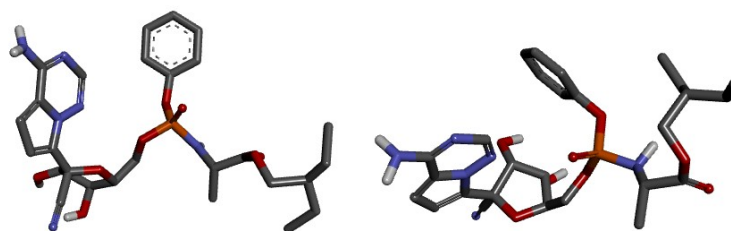
гуруҳларининг конформациялари (бурилувчи торсион бурчаклар) қисман ўзгартирилиб (2-расм), MMFF94 усулида мақбуллаштирилгандан кейин оқсилга боғланиш энергиясида фарқ бўлиши аниқланди. Аввал боғланиш энергияси $\Delta G_{\text{binding}} = -7.7$ ккал/моль бўлган бўлса, конформациядаги ўзгаришлардан кейин $\Delta G_{\text{binding}} = -7.2$ ккал/моль бўлиши аниқланди (1-жадвал).

1-жадвал. RDV ва госсипол ҳосилаларининг 6LU7 оқсили фаол марказига боғланиш энергиялари ($\Delta G_{\text{binding}}$, ккал/моль)

Бирикма	PTT	DFT	MMFF94
1	-7.1	-7.3	-7.2
2	-7.9	-7.7	-7.8
3	-7.1	-7.3	-7.1
4	-7.3	-7.3	-7.1
5	-6.4	-6.3	-6.4
RDV	-7.7	-7.7	-7.7 (-7.2)*

*Қавс ичида конформацияси ўзгартирилган RDV боғланиш энергияси келтирилган

Маълумки, AutoDock Vina ва AutoDock дастурларида $\Delta G_{\text{binding}}$ энергиясини аниқлашда конформацион омил (ΔS_{conf} , [15]) киритилган бўлиб, унинг улуши энергия ҳисобида муҳим ўрин тутди. AutoDock Vina дастури оқсил – лиганд таъсирлашишини тадқиқ қилиш жараёнида лиганд молекуласининг 9та конформацион ҳолати билан боғлиқ бўлган $\Delta G_{\text{binding}}$ катталикларини кўрсатади ва улардан биринчиси конформацион жиҳатдан мақбул ҳолат деб қаралади (2-жадвал). PTT усулида аниқланган ва конформацияси ўзгартирилиб, MMFF94 эмпирик усулда мақбуллаштирилган RDV молекулалари $\Delta G_{\text{binding}}$ катталиклари сифатида 9та конформацион ҳолатнинг биринчиси олинган.



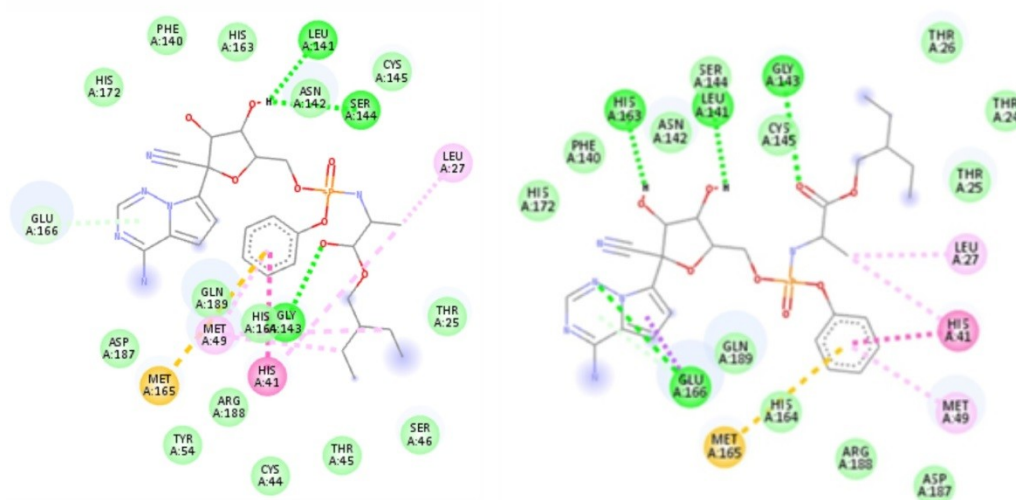
2-расм. PTT усулида аниқланган (chapда) ва конформацияси ўзгартирилиб MMFF94 усулида мақбуллаштирилган RDV (ўнгда) тузилиши

2-жадвал. РТТ усулида аниқланган RDV молекуласининг молекуляр докинг натижаси

№	$\Delta G_{\text{binding}}$, ккал/моль	RMSD*	RMSD**
1	-7.7	0.00	0.00
2	-7.6	2.32	8.34
3	-7.5	1.96	5.54
4	-7.5	2.62	7.81
5	-7.4	2.21	3.51
6	-7.3	2.81	7.03
7	-7.3	1.88	2.33
8	-7.2	2.93	5.41
9	-7.2	1.97	2.65

* Root Mean Square Deviation – ўртача квадратик четланиш қуйи чегараси. ** юқори чегараси

RDV мисолида амалга оширилган конформацион ўзгаришлар нафақат боғланиш энергиясига балқи оқсил фаол марказида аминокислота қолдиқлари билан Н-боғ, Ван-дер-Ваальс ва бошқа турдаги таъсирлашишларига ҳам таъсир қилиши аниқланди (3-расм).

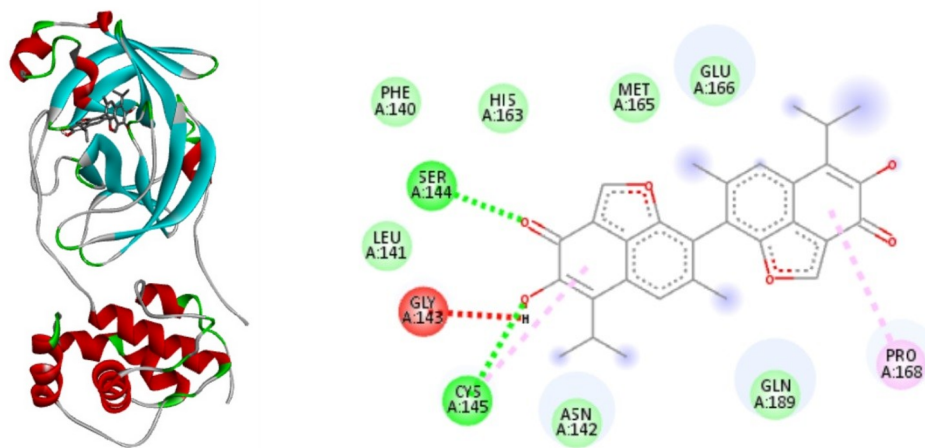


3-расм. РТТ усулида аниқланган (чапда) ва конформацияси ўзгартирилиб MMFF94 усулида мақбуллаштирилган (ўнгда) ремдесивирнинг оқсил фаол марказида аминокислота қолдиқлари билан таъсирлашишлари

Масалан, улардан бирида (3-расм, чапда) лейцин (LEU141), серин (SER144) ва глицин (GLY143) аминокислота қолдиқлари лиганд билан Н-боғ ҳосил қилган бўлса, бошқасида эса (3-расм, ўнгда) лейцин (LEU141), глицин

(GLY143), гистидин (HIS163) ва глутамин (GLU166) аминокислота қолдиқлари билан Н-боғ орқали таъсирлашган.

Маълумки, госсипол табиий полифенол бирикма бўлиб, айрим вирусли касалликларга қарши фаолликка эга [16]. Госсипол ва унинг ҳосилаларининг (1-5) SARS-COV-2 Mpro оқсилга қарши фаоллигини назарий жиҳатдан нисбий баҳолаш учун уларнинг 6LU7 оқсилга боғланиши ҳисобланди (1-жадвал). Диангидрогоссипол (2) молекуласининг 6LU7 оқсилга боғланиш энергияси RDV бирикмаси каби эканлиги аниқланди. 1, 3 ва 4 бирикмаларининг боғланиш энергиялари қарийб бир хил бўлиб ($\Delta G_{\text{binding}} = -7.3$ ккал/моль), 5 бирикма боғланиш энергиясидан ($\Delta G_{\text{binding}} = -6.3$ ккал/моль) нисбатан яхши эканлиги аниқланди. Госсипол ҳосилаларида бурилувчи торсион бурчаклар сони RDV молекуласиникига нисбатан кам бўлганлиги сабабли MMFF94 усули конформацион ўзгартирилган 1-5 бирикмалар геометрияларини тез фурсатда мақбул ҳолатга келтириб, РТТ асосида аниқланган геометриялардаги боғланиш энергиялари ($\Delta G_{\text{binding}} = -7.1$ ккал/моль) билан қарийб бир хил бўлиши кузатилди (1-жадвал, РТТ ва MMFF94 таққосланг).



4-расм. Диангидрогоссипол молекуласининг оқсил фаол марказида жойлашиши ва унинг аминокислота қолдиқлари билан таъсирлашиши

Диангидрогоссипол оқсил фаол марказида серин (SER144) ва цистеин (CYS145) аминокислота қолдиқлари билан Н-боғ орқали ҳамда айрим аминокислота (PHE140, LEU141, ASN142, HIS163, MET165, GLU166 ва

GLN189) қолдиқлари билан эса Ван-дер-Ваальс кучлари ҳисобига таъсирлашиши аниқланди (4-расм).

Хулоса. Олиб борилган молекуляр докинг изланишлари натижасида госсипол ҳосилалари орасида диангидрогоссипол SARS-COV-2 Мрго оқсили билан мустаҳкам боғланиши аниқланди. Шунингдек, тадқиқотлар бурилувчи торсион бурчаклар сони кўп бўлган бирикмаларнинг молекуляр докинг натижаларига ΔS_{conf} сезиларли таъсир қилишини кўрсатди. Шу сабабли бир нечта конформацион (цис-, транс- ва б.) ҳолатларга эга бўлган бирикмаларни турли конформацияларида докинг қилиш тавсия этилади. Лиганд молекулаларининг мақбул минимал энергияга эга бўлган ҳолатлари CCDC ёки докинг учун тайёрланган (ZINC, pubchem, drugbank ва б.) маълумотлар базаларидан юклаб олиниши мумкин.

Адабиётлар

1. Xu J., Gao L., Liang H., Chen S.D. Nutrition. 2021, 82, 111049.
2. Zoete V., Grosdidier A., Michielin O. J. Cell. Mol. Med. 2009, 13(2), 238.
3. Alazmi M., Motwalli O. J. Biomol. Struct. Dyn. 2021, 39(17), 6761–6771.
4. Trott O., Olson A.J. J. Comput.Chem. 2010, 31, 455–461.
5. Ешимбетов А.Г., Брусков В.П., Абдуллаев Н.Д. “Вестник” Южно-Казахстанской Фармацевтической Академии. 2014, 4, 34.
6. Ешимбетов А.Г. “Биоорг. кимё фани муаммолари” VIII Респ. ёш кимёгарлари анжумани. 21–22 ноябрь, 2014, НамДУ, Наманган. 78 б.
7. Morris G.M., Huey R., et. al. Comput.Chem. 2009, 16, 2785–2791.
8. Hanwell M.D., Curtis D.E., et. al. J. Cheminform. 2012, 4, 17.
9. C.R.Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot, S. C. Ward. Acta Cryst. B. 2016, 72, 171–179.
10. Berman H.M., Westbrook J., et. al. Nucleic Acids Research. 2000, 28, 235.
11. Yang Liu, et al. Nucleic Acids Research. 2022, 50, W159–W164.
12. Neese, F. WIREs Comput. Mol. Sci. 2022, 12(5), 1–15.
13. Blair H.A. Drugs. 2023, 83(13), 1215–1237.

14. BIOVIA Discovery Studio Visualizer v21.1.0.20298, Dassault Syst`emes, San Diego, CA, 2021.
15. Ешимбетов А.Г., Жолдасов Ж., Ашуров Ж.М., Ибрагимов Б. Т. НамДУ илмий ахборотномаси. 2022, 10, 130–136.
16. Baram N.I., Ismailov A.I., Ziyayev, K.L. et al. Chem. Nat. Compd. 2004, 199–205.