



6-Methylpyrimidine-2-Chloro-5-(2-Hydroxyethyl)-4-Methoxy Molekülünün Moleküler Yerleştirme Hesaplamaları

Hacer GÜMÜŞ

Kocaeli Üniversitesi, Gölcük Meslek Yüksekokulu, Otomotiv Teknolojisi, Kocaeli, 41650, Türkiye

Makale Bilgileri

Makale geçmişi:

Alındı 20 Eylül 2022

Kabul edildi 24 Ekim 2022

Anahtar kelimeler:

Autodocking

Moleküler Yerleştirme

Sars-CoV-2

PDB 5r7y

Özet

Son yıllarda bilgisayar teknolojilerindeki gelişmelerle birlikte ilaç geliştirme çalışmaları için bilgisayar destekli ilaç tasarım yöntemleri geliştirilmiştir. Böylece ilaç geliştirme süreci, maliyetli ve zaman alıcı laboratuvar çalışmaları yerine kısa sürede ve düşük maliyetle tamamlanabilmektedir. Bu çalışmada 6-metilpirimidin-2-kloro-5-(2-hidroksietil)-4-metoksi molekülünün moleküler tanımının daha iyi anlaşılabilmesi için protein-ligand etkileşiminin altında yatan fizikokimyasal (moleküler yerleştirme gibi) mekanizmalar detaylı olarak incelenmelidir. Bu nedenle, moleküler yerleştirme için AutoDock Tools (ADT) sürüm 1.5.6 paketi kullanılarak birleştirme işlemleri ise AutoDock 4.2 paketi kullanılarak gerçekleştirildi. Sars-CoV-2 hedef proteini (PDB 5r7y) ve ligand (6-metilpirimidin-2-kloro-5-(2-hidroksietil)-4-metoksi) moleküler etkileşimini incelendi. İncelenen molekül, etkili inhibisyon özellikleri göstermiştir ($\Delta G_{bind} = -2.36$ kcal/mol). Bu durum, PDB 5r7y de heyecan verici etkiye sahiptir. Bu molekülün COVID-19 hastalığına ilaç adayı olarak belirlenmesi için daha fazla laboratuvar araştırması gereklidir.

Molecular Docking Calculations of 6-Methylpyrimidine-2-Chloro-5-(2-Hydroxyethyl)-4-Methoxy Molecule

Hacer GÜMÜŞ 

Kocaeli University, Golcuk Vocational School, Automotive Technology, Kocaeli, 41650, Turkey

Article Info

Article history:

Received 20 September 2022

Accepted 24 October 2022

Keywords:

AutoDock

Molecular Docking

Sars-CoV-2

PDB 5r7y

Abstract

In recent years, with the developments in computer technologies, computer aided drug design methods have been developed for drug development studies. Thus, the drug development process can be completed in a short time and at low cost instead of costly and time-consuming laboratory studies. In this study, the physicochemical (as molecular docking) mechanisms underlying the protein-ligand interaction should be examined in detail in order to better understand the molecular definition of the 6-methylpyrimidine-2-chloro-5-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy molecule. Therefore, the AutoDock Tools (ADT) version 1.5.6 package was used for molecular docking, and the assembly operations were performed using the AutoDock 4.2 package. Molecular interaction of Sars-CoV-2 target protein (PDB 5r7y) and ligand (6-methylpyrimidine-2-chloro-5-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy) was investigated. The studied molecule showed effective inhibition properties ($\Delta G_{bind} = -2.36$ kcal/mol). This has an exciting effect on the PDB 5r7y. Further laboratory research is required to identify this molecule as a drug candidate for COVID-19 disease.

* Sorumlu yazar E-posta adresi: hacer.gumus@kocaeli.edu.tr

1. Giriş

Sars-CoV-2 (koronavirüs) hızla yayılan bir salgın olarak ortaya çıkmış ve bu virüse karşı henüz etkili bir antiviral ilaç geliştirilmemiştir. Sars-CoV-2 virüsüyle savaşmak için etkili antiviral ajanların aranmasına acil ihtiyaç duyulduğundan ayrıntılı çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalardan önemli birçoğu teorik olarak yapılan moleküler yerleştirme (MD) analizi ile ilaç tasarımları yapılmaktadır. Moleküler yerleştirme (MD) ile protein-ligand etkileşim çalışmaları, ilaçların keşfi, tasarımı ve geliştirilmesinde mekanizmaların bilinmesinde etkin rol oynamaktadır. Moleküler yerleştirmede ligand seçimi, antiviral aktivitelerine dayanır.

Pirimidin türevleri, farmasötik ajanların tasarımı için değerli heterosiklik çekirdeklere [1] sahip biyolojik olarak önemli moleküllerdir. Pirimidin türevlerinin antibakteriyel [4], antifungal [5], antiviral [6] ve antitümör [7-9] gibi birçok biyolojik aktiviteye [3] sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, flor içeren moleküller, çözünebilirlik ve biyoyararlanım gibi kimyasal ve biyolojik özelliklerinden dolayı farmasötiklerin sentezinde kullanılırlar, lipofilisiteyi artırırlar ve böylece hücre penetrasyon hızını ve aktif bölgeye ilaç taşınmasını artırırlar [10]. Bu sebeplerden dolayı bu çalışmada öncelikle; Floroalkillenmiş pirimidin türevleri [2], antiviral özelliklere sahip oldukları için Sars-CoV-2'ye karşı etkinlikleri açısından önemli rol oynadıkları için değerlendirildi.

2. Bilgisayar Detayları

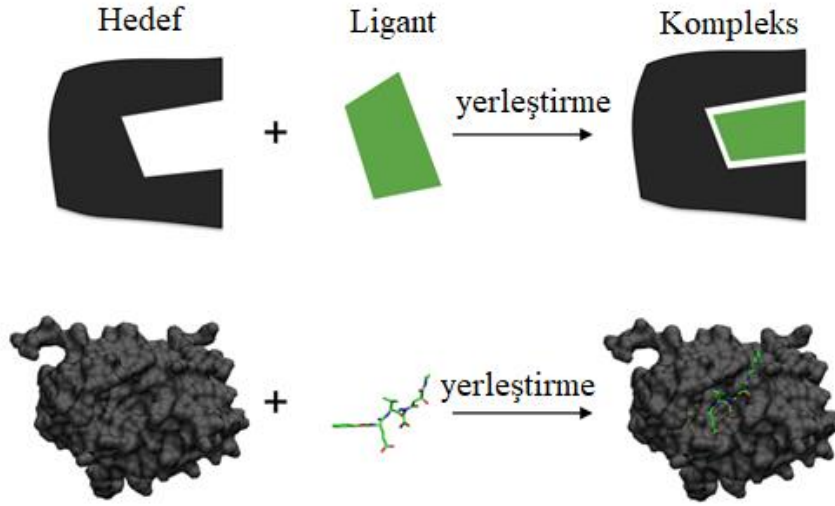
2.1. Moleküler Yerleştirme Hesaplamaları

Moleküler yerleştirme hesaplamalarına başlamadan önce, Sars-CoV-2 'un 3D moleküler yapısı (PDB 5r7y), Yapısal Biyoinformatik Araştırma Laboratuvarı'nın (RCSB) Protein Veri Bankasından indirildi [11]. Böylece MD hesaplamaları için ligand hedefi belirlendi. MD hesaplamaları, ligand-protein yerleştirme etkileşimlerini bulmak için AutoDock Tools 1.5.6 programı [12] kullanılarak yapıldı. PyMOL yazılımı [13], AutoDock 4.0 programının [14] çıktısını analiz etti. Ek olarak, Discovery Studio Visualizer 3.5 programı [15], proteindeki kenetlenmiş aktif bölgeleri ve hidrojen bağı etkileşimlerini görselleştirmek için kullanıldı.

3. Sonuçlar ve Tartışma

3.1. Ligand ve Hedef Protein Hazırlama

Moleküler yerleştirme, reseptör- ligand komplekslerinin yapı öngörüsü olarak tanımlanabilir. Reseptör genellikle protein veya protein oligomeri, ligand ise küçük bir molekül veya başka bir proteindir. Reseptör- ligand komplekslerinin yapı öngörüsünün şeması Şekil 1'de gösterilmiştir.



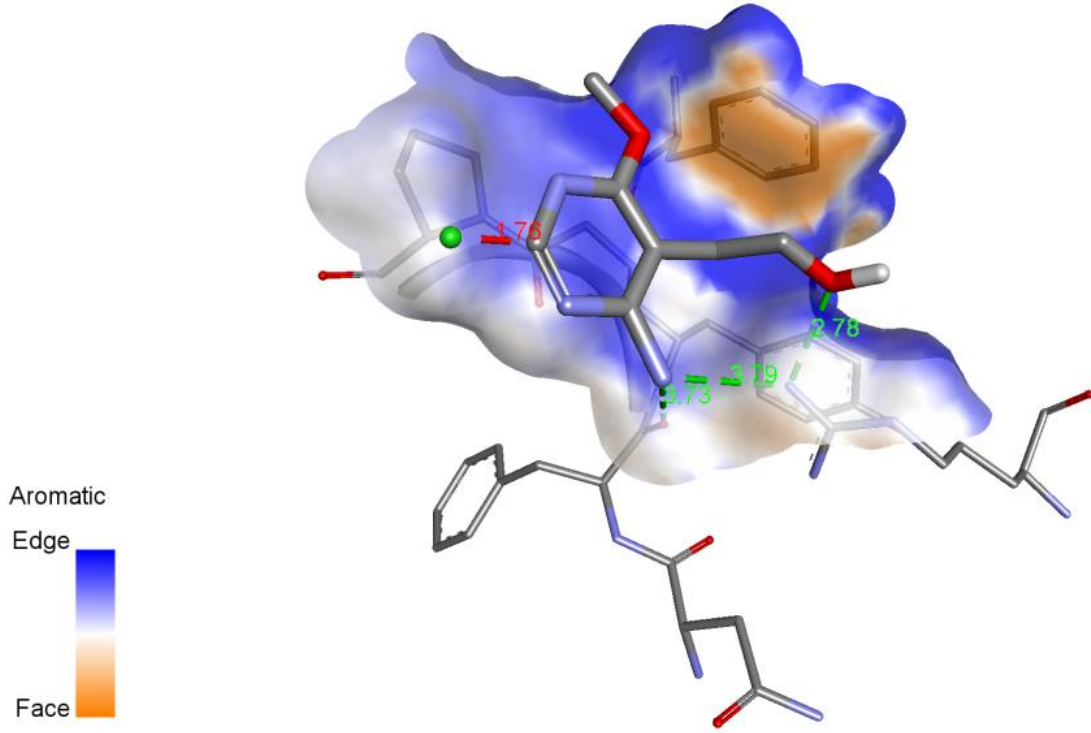
Şekil 1. Reseptör- ligand komplekslerinin yapı öngörüsü

3.2. Moleküler Yerleştirme Analizi

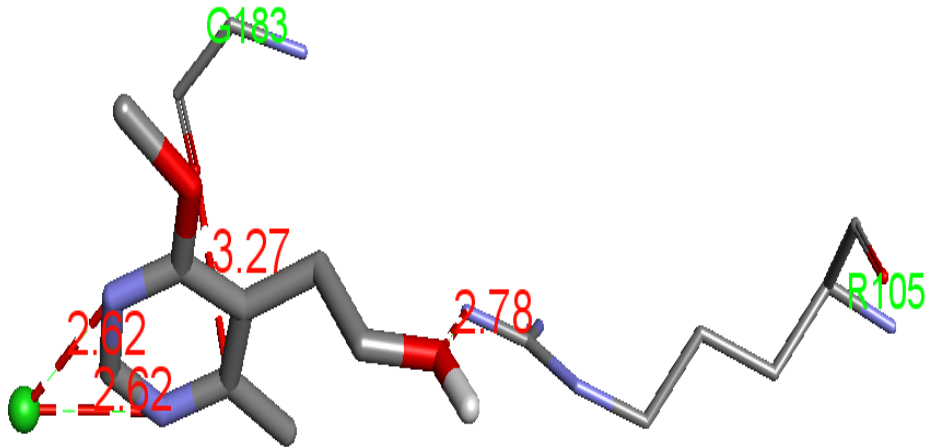
Moleküler yerleştirmeyeyle sanal taramanın ilaç keşfindeki önemi giderek artmaktadır. Moleküler yerleştirme hesaplamalarına başlamadan önce, Sars-CoV-2 hedefinin (PDB 5r7y) 3D moleküler yapısı, Yapısal Biyoinformatik Araştırma Laboratuvarı'nın (RCSB) Protein Veri Bankasından (PDB) indirildi [18]. Böylece moleküler yerleştirme hesaplamaları için ligand ve hedef belirlendi. Moleküler Yerleştirme hesaplamaları, ligand-protein yerleştirme etkileşimlerini bulmak için AutoDock Tools (ADT) Sürüm 1.5.6 [19] kullanılarak yapıldı. Moleküler etkileşimler temel biyolojik süreçlerde önemli roller oynar. Bu moleküler etkileşimler, biyolojik işlevleri için gerekli olan kararlı ligand-protein komplekslerinin oluşumuna yol açar. Moleküler yerleştirme, AutoDock (sürüm 4.0) programı ile gerçekleştirilmiştir. Program, yerleştirme simülasyon süreçlerinde yarı deneysel bir serbest enerji kuvveti alır. Kuvvet alanı (Vi) ve bağlanmadan sonra (ΔS_{conf}) konformasyonel entropi kaybını içerir:

$$\Delta G = (V_{bound}^{L-L} - V_{unbound}^{L-L}) + (V_{bound}^{P-P} - V_{unbound}^{P-P}) + (V_{bound}^{P-L} - V_{unbound}^{P-L} + \Delta S_{conf})$$

burada L ligandı ve P proteini ifade eder. Moleküler yerleştirme analizi, AutoDock (versiyon 4.0) programı ile yapıldı. Program, yerleştirme simülasyon süreçlerinde yarı deneysel bir serbest enerji kuvveti alır. PDB 5r7y'nin minimum bağlanma enerjisinin -2.36 kcal/mol olarak proteazı hedeflediği gözlemlendi. Moleküller arası enerji -3.29 kcal/mol olarak gözlemlendi. İnhibisyon sabiti 18.52 mikromolar (mM) olarak gözlemlendi. Ligand-proteaz arasındaki sapma çalışılmış, burada başlık molekülü için kök ortalama sapma karesi (RMSD) değeri 28.52 olarak hesaplanmıştır. Hedef ve ligandın 3B moleküler etkileşim diyagramları Şekil 2' de gösterilmiştir. Ayrıntılı 2B etkileşim diyagramları, Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 2. PDB 5r7y'nin aktif bölgelerine 3D moleküler etkileşim diyagramları.



Şekil 3. PDB 5r7y'nin aktif bölgelerine 2D moleküler etkileşim diyagramları.

4. Sonuç

Sars-CoV-2 hedef proteini (PDB 5r7y) ve ligand (6-metilpirimidin-2-kloro-5-(2-hidroksietil)-4-metoksi) moleküler etkileşimi kenetlendi ve minimum bağlanma enerjisi değeri incelendi. Aktif site bağlanma özellikleri ve bağlanma konformasyonları, moleküler yerleştirme çalışması ile görsel olarak görüntülendi. Ayrıca pirimidin içeren bileşiklerden elde edilen 6-metilpirimidin-2-kloro-5-(2-hidroksietil)-4-metoksi molekülünün moleküler yerleştirme hesaplamaları yardımıyla Sars-CoV-2 inhibitörü olup olmadığı araştırıldı. Sonuç olarak, araştırmamız pirimidin türevinin Sars-CoV-2 virüsüne karşı potansiyel bir antiviral ilaç adayı olabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

- [1] Chopra D., Row T.N.G., Evaluation of the interchangeability of C–H and C–F groups: insights from crystal packing in a series of isomeric fluorinated benzanilides, *CrystEngComm*. 10 (2008) 54.
- [2] Krištafor S. and et. al., Synthesis and structural characterization of the C-6 fluoroalkylated pyrimidine derivatives, *Journal of Molecular Structure* 923, 19–23, (2009).
- [3] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2009)
- [4] GaussView, Version 5, Roy Dennington, Todd Keith and John Millam, Semicem Inc., Shawnee Mission KS, (2009).
- [5] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648-5652
- [6] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785-789
- [7] J. Heyd and G. Scuseria, *J. Chem. Phys.* 121 (2004) 1187-92
- [8] J. Heyd and G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, 120 (2004) 7274
- [9] J. Heyd, J. E. Peralta, G. E. Scuseria, and R. L. Martin, *J. Chem. Phys.* 123 (2005) 174101 1-8
- [10] J. Heyd, G. E. Scuseria, and M. Ernzerhof, *J. Chem. Phys.*, 124 (2006) 219906
- [11] <http://www.rcsb.org/>, Protein Data Bank of the Structural Bioinformatics Research Laboratory (RCSB).
- [12] Sanner, M. F., Python: a programming language for software integration and development, *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 1999, 17, 57-61.
- [13] De Lano W. L., San C., Pymol reference guide, California, U.S.A., Scientific, 2004.
- [14] Morris and et. al. AutoDock4 and AutoDockTools4, *Journal of Computational Chemistry* 2009, 30, 2785-2791. DOI: 10.1002/jcc.21256.
- [15] San D., Dassault Syst_emes BIOVIA DiscoveryStudio Modeling Environment., Release 2017 Dassault Systemes, 2016.