



UDK: 004.42:544.165:615.281.8

Janibek JOLDASOV,
Qoraqalpog' davlat universiteti magistranti
E-mail: janibekjoldasov98@gmail.com
Alisher YESHIMBETOV,
Bioorganik kimyo instituti katta ilmiy xodimi, k.f.n
E-mail: ealisherg@yahoo.com

Professor, kimyo fanlari doktori A.K.Abdushukurov taqrizi asosida

STUDY OF THE BINDING OF DANOPREXIR, IVERMECTIN, LOPINAVIR, OSELTAMIVIR, REMDESIVIR AND RITONAVIR WITH THE SARS COV-2 MAIN PROTEASE USING AUTODOCK PROGRAM

Annotation

In this article, using the AutoDock program, bindings of some medical preparations (danoprevir, ivermectin, lopinavir, oseltamivir, remdesivir, and ritonavir) used in medical practice to the main protease of SARS COV-2 (Mpro, PDB ID: 6LU7) have been studied. It has been established that the optimal range of binding energies of the abovementioned preparations with the Mpro protein is $BE = -9 - -10.20$ kcal/mol.

Key words: SARS COV-2, Mpro, danoprevir, ivermectin, lopinavir, oseltamivir, remdesivir, ritonavir, molecular docking, AutoDock.

ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗЫВАНИЯ ДАНОПРЕВИРА, ИВЕРМЕКТИНА, ЛОПИНАВИРА, ОСЕЛЬТАМИВИРА, РЕМДЕСИВИРА И РИТОНАВИРА С ОСНОВНОЙ ПРОТЕАЗОЙ SARS COV-2 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОГРАММЫ AUTODOCK

Аннотация

В данной статье с помощью программы AutoDock изучено связывание некоторых препаратов (данопревир, ивермектин, лопинавир, осельтамивир, ремдесивир и ритонавир), используемых в медицинской практике, с основной протеазой SARS COV-2 (Mpro, PDB ID: 6LU7). Установлено, что оптимальный диапазон энергий связывания (ЭС) рассматриваемых препаратов с белком Mpro составляет $ЭС = -9 - -10.20$ ккал/моль.

Ключевые слова: SARS COV-2, Mpro, данопревир, ивермектин, лопинавир, осельтамивир, ремдесивир, ритонавир, молекулярный докинг, AutoDock.

DANOPREXIR, IVERMEKTIN, LOPINAVIR, OSELTAMIVIR, REMDESIVIR VA RITONAVIR DORI VOSITALARINING SARS COV-2 ASOSIY PROTEAZASI BILAN BOG'LANISHINI AUTODOCK DASTURIDA NAZARIY O'RGANISH

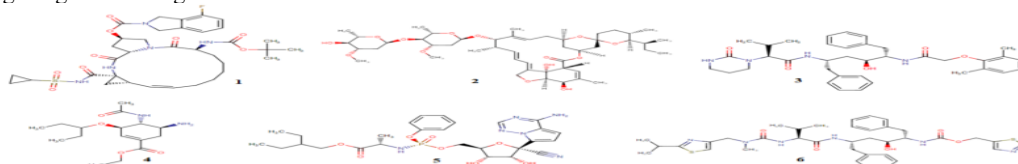
Аннотатсия

Ushbu maqolada ayrim tibbiyot amaliyotida qo'llaniladigan dori vositalarining (danoprevir, ivermektin, lopinavir, oseltamivir, remdesivir va ritonavirlarning) SARS COV-2 asosiy proteaza (Mpro, PDB ID: 6LU7) oqsiliga bog'lanishi AutoDock dasturida nazariy tomondan o'rganildi. O'rganilgan dori vositalarining Mpro oqsiliga bog'lanish energiyalarining eng maqbul oralig'i $BE = -9 - -10.20$ kkal/mol ekanligi aniqlandi.

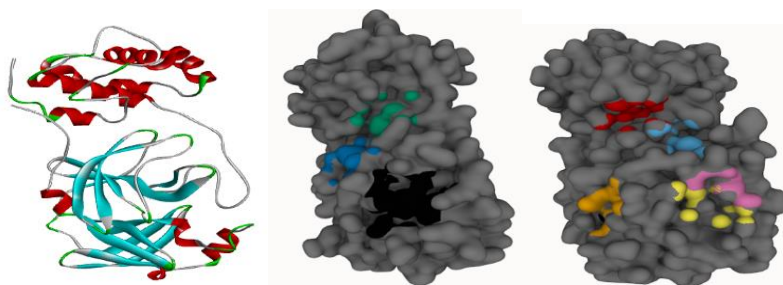
Kalit so'zlar: SARS COV-2, Mpro, danoprevir, ivermektin, lopinavir, oseltamivir, remdesivir, ritonavir, Molekulyar doking, AutoDock.

Kirish. Ma'lumki, danoprevir, ivermektin, lopinavir, oseltamivir, remdesivir va ritonavir preparatlari SARS CoV-2 virusiga qarshi vosita sifatida sinab ko'rilgan [1-8]. Ammo, hozirgi paytgacha SARS CoV-2 virusiga qarshi samarali dori vositalari topilmadi. Ushbu virusga qarshi bir nechta birikmalar *In Silico* usullari asosida taklif qilingan [9, 10]. Ammo, ularning farmakologik testi bo'yicha xulosalar e'lon qilinmadi. Nazariy jihatdan taklif qilingan birikmalarning ayrimlarigina tibbiyot amaliyotida o'zini oqlashi mumkin. Shuni e'tiborga olgan holda, SARS CoV-2 virusiga qarshi yangi dori vositalarini yaratish va taklif qilish dolzarb vazifa sanaladi. *In Silico* usullari ichida molekulyar doking usullari muhim ahamiyat kasb qilmoqda [10].

Ushbu maqolada, oldingi izlanishlarimizni [11] davom ettirgan holda, yuqorida keltirilgan dori vositalarining (1-rasm) SARS COV-2 virusi Mpro (asosiy proteaza - ferment, 2-rasm) oqsiliga bog'lanishi AutoDock 4.2 dasturida [12] o'rganildi. Shuningdek, Mpro va qaralayotgan dori vositalarining o'zaro ta'sirlashish energiyasining maqbul oraliqlarini aniqlash orqali bir nechta tabiiy birikmalarning (glitsirizin, glitserret kislotalari, *Peganum harmala* L. alkaloidlarining) ayni oqsil molekulasiga bilan bog'lanish energiyalari taqqoslandi. Qo'shimcha ravishda, SARS CoV-2 Mpro oqsili bilan nisbatan mustahkam bog'lanuvchi birikmalarni topish maqsadida tabiiy birikmalarga aminoglikozidlar biriktirilib, gipotetik birikmalar hosil qilindi va ularning ham Mpro oqsiliga bog'lanishi o'rganildi.



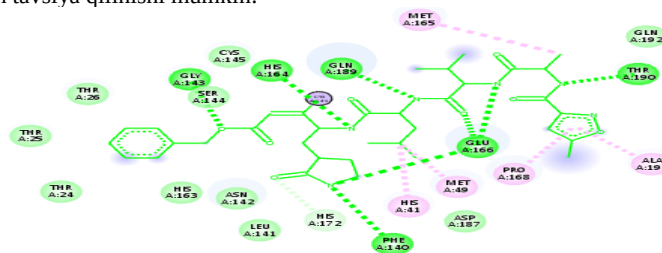
1-rasm. O'rganilgan ligandlarning tuzilish formulalari. 1-Danoprevir, 2-ivermektin, 3-lopinavir, 4- oseltamivir, 5-remdesivir va 6-ritonavir



2-Rasm. 6LU7 oqsili fazoviy ko'rinishi va faol markazlari

Tadqiqot usuli. SARS CoV-2 virusi asosiy proteaza oqsili (PDB ID: 6LU7) PDB [13] ma'lumotlar bazasidan yuklab olindi va MGLTools v1.5.7 [14] dasturida qo'shimcha birikmalardan tozalandi hamda molekulyar doking uchun tayyor holatga keltirildi. Faol markaz atrofidagi ta'sirlashish maydoni $60 \times 60 \times 60$ (Å³) o'lchamda belgilandi. Oqsil – ligand molekulyar doking jarayoni 200 siklda (ga_pop_size 300, ga_num_evals 25000000, ga_run 200) olib borildi. Oqsil faol markazlari P2Rank [15] onlayn serverida topildi. Ligand molekularining 6LU7 Mpro oqsiliga bog'lanish energiyalari AutoDock 4.2 [12] dasturida olib borildi.

Olingan natijalar tahlili. PDB ma'lumotlar bazasida 6LU7 oqsili N3 birikmasi bilan kompleks holda aniqlangan [13]. 6LU7 oqsili faol markazlari bir nechta bo'lib, ular 2-rasmda turli ranglarda ko'rsatilgan. Qora rangda ko'rsatilgan g'ovaklar oqsilning eng faol markazi hisoblanadi. N3 birikmasining ayni shu faol markazda joylashishi tajribada topilgan [13]. Ushbu faol markazda N3 molekulasida keltirilgan aminokislota qoldiqlari bilan o'zaro ta'sirlashadi. Faol markazlardagi aminokislota qoldiqlarining turlariga qarab ma'lum bir birikmalar tuzilishiga o'zgartirishlar (funktional guruhlar, fragmentlar) kiritilishi mumkin, ya'ni molekular dizayn qilinishi mumkin. Buning natijasida oqsil bilan kuchliroq bog'lanuvchi molekular tuzilishi hosil qilinishi va sintez uchun tavsiya qilinishi mumkin.



3-rasm. N3 molekulasining 6LU7 faol markazida aminokislota qoldiqlari bilan bog'lanishi (BIOVIA Discovery Studio [16] dasturida vizuallashtirildi)

Mpro faol markazlari koordinatalari va ularga N3 birikmasining bog'lanish energiyasi (BE, kkal/mol) 1-jadvalda keltirilgan.

N3 birikmasi Mpro oqsilining P2Rank [15] onlayn serverida aniqlangan faol markazlari orasida 1-faol markazga bog'lanishi energetik jihatdan maqbul ekanligini ko'rsatdi. Shuningdek, tajribada [13] ham N3 birikmasining ayni shu markazda joylashganligini ta'kidlash lozim. Ayni shu holat, bizni rejadagi birikmalarning ham Mpro oqsiliga bog'lanish energiyalarini o'rganishga undadi.

1-jadval. Mpro oqsilining faol markazlari koordinatalari va ushbu markazlarga N3 birikmasining bog'lanish energiyalari

No	X	Y	Z	BE, kkal/mol
P2Rank bo'yicha faol markazlar				
1	-10.53	16.86	65.93	-10.10
2	-37.53	5.38	58.56	-6.49
3	-21.02	15.95	77.90	-6.84
4	29.11	30.36	67.05	-7.78
5	-34.08	14.78	55.12	-7.51
6	-25.20	0.55	55.38	-7.83
7	-16.31	11.79	52.38	-6.99
8	-32.58	31.91	63.23	-6.34

Mpro oqsilining P2Rank [15] onlayn serverida aniqlangan faol markazlariga danoprevir, ivermektin, lopinavir, oseltamivir, remdesivir va ritonavirlarning bog'lanish energiyalari (BE) 2-jadvalda keltirildi.

Oldingi maqolamizda [11] danoprevir, ivermektin, lopinavir, oseltamivir, remdesivir va ritonavir preparatlarining SARS COV-2 toj (S-spike) oqsiliga bog'lanishi o'rganilib, bog'lanish energiyasining eng maqbul oralig'i (BE = -10 – -13 kkal/mol) aniqlangandi. Ushbu maqolamizda esa, Mpro (6LU7) oqsili bilan qaralgan dori vositalarining BE kattaliklarining eng maqbul oralig'i -9 – -10.20 kkal/mol ekanligi aniqlandi (2-jadval).

2-jadval. Ligand molekularining Mpro faol markazlariga bog'lanish energiyalari (BE, kkal/mol)

No	Danoprevir	Ivermektin	Lopinavir	Oseltamivir	Remdesivir	Ritonavir
1	-10.01	-9.72	-10.19	-7.24	-8.33	-9.39
2	-8.99	-7.97	-6.48	-6.87	-5.34	-5.68

3	-9.13	-9.01	-5.56	-7.01	-5.08	-5.48
4	-9.72	-9.72	-6.50	-6.23	-5.51	-4.79
5	-8.93	-9.35	-7.98	-5.65	-6.21	-6.42
6	-9.72	-7.47	-5.68	-5.70	-5.94	-5.02
7	-8.93	-9.99	-6.14	-5.26	-6.62	-5.15
8	-9.63	-8.72	-5.94	-6.83	-4.83	-4.97

BE = -9 – -10.20 kkal/mol oraliqqa kiruvchi va undan yaxshiroq natija beruvchi birikmalarni topish maqsadida Qoraqalpog'iston hududida o'suvchi o'simliklardan ajratib olingan ayrim tabiiy birikmalarning Mpro oqsiliga bog'lanishi o'rganildi. Bu sohada izlanishlarni *Peganum harmala* L. (isiriq) va *Glycyrrhiza glabra* L. (qizilmiya) o'simliklaridan ajratib olingan birikmalarning Mpro oqsili bilan bog'lanishini o'rganishdan boshladik. Ushbu o'simliklar Qoraqalpog'iston hududida keng tarqalgan o'simliklardan hisoblanadi. Ma'lumki, *Peganum harmala* L. o'simligidan indol va xinazolin tipidagi yigirmadan ortiq alkaloidlar ajratib olingan [17-21]. *Glycyrrhiza glabra* L. (qizilmiya) o'simligi glitsirrin kislotasiga boy o'simlik hisoblanadi [22].

Peganum harmala L. alkaloidlari va glitsirrin hamda glitseret kislotalarining Mpro oqsiliga bog'lanish energiyalari yuqoridagi birikmalarga qaraganda kuchsizroq ekanligi va ularning BE qiymatlari "maqbul BE oralig'iga" kirmasligi aniqlandi. Shundan keyin, garm, peganin alkaloidlariga hamda glitseret kislotasiga aminoglikozidlar biriktirilib, Mpro oqsili bilan bog'lanishi o'rganildi. Buning natijasida Mpro oqsili bilan nisbatan mustahkam bog'lanuvchi G2G (BE = -11.68 kkal/mol), G2P (BE = -11.35 kkal/mol) va G2GA (BE = -13.04 kkal/mol) gipotetik birikmalar aniqlandi.

Xulosa. Olib borilgan izlanishlar natijasida, tibbiyot amaliyotida qo'llaniladigan ayrim dori vositalarining Mpro oqsiliga bog'lanish energiyalari aniqlandi. Ushbu birikmalarga nisbatan kuchliroq bog'lanuvchi ligand molekularlari "maqbul BE oralig'i" asosida skrining qilinishi va izlab topilishi mumkinligi *Peganum harmala* L. va *Glycyrrhiza glabra* L. o'simliklari tabiiy birikmalari misolida ko'rsatib berildi.

O'tkazilgan tadqiqotlar kimyogarlarni taklif qilingan gipotetik birikmalarni sintez qilishga undashi va olingan natijalar maqsadli sintez uchun asos bo'lib xizmat qilishi mumkin.

ADABIYOTLAR

- Chen H, Zhang Z, Wang L, Huang Z, Gong F, Li X, Chen Y, Wu JJ. *Medicine (Baltimore)*. 2020, 99(48), e23357. doi: 10.1097/MD.00000000000023357.
- Bryant A., Lawrie Th.A., Dowsell Th., Fordham E., Mitchell S., Hill S.R., Tham T.C. *Am. J. Ther.* 2021. – Vol.28(4), p e434-e460. doi: 10.1097/MJT.0000000000001402
- Cattaneo D., Gervasoni C., Corbellino M., Galli M., Riva A., Gervasoni C., Clementi E., Clementi E. *Pharmacol. Res.* 2020.-Vol.158, p.104898. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104898.
- Patel T.K., Patel P.B., Barvaliya M., Saurabh M.K., Bhalla H.L., Khosla P.P. *J. Infect. Public. Health.* 2021.-Vol.14(6), pp. 740-748. doi: 10.1016/j.jiph.2021.03.015.
- Zendehele A., Bidkhor M., Ansari M., Jamalimoghaddamsiyahkali S., Asodeh A. *Ann. Med. Surg. (Lond)*. 2022.-Vol.77, p.103679. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103679.
- Taha H.R., Keewan N., Slati F., Al-Sawalha N.A. *Pharmacology*. 2021.-Vol.106, pp.462-468. doi: 10.1159/000518440.
- Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.E. *Nucleic Acids Res.* 2000.- Vol.28, pp.235-242. <https://www.rcsb.org/>
- Stefanini I., De Renzi G., Foddai E., Cordani E., Moggetti B. Profile of Bacterial Infections in COVID-19 Patients: Antimicrobial Resistance in the Time of SARS-CoV-2. *Biology (Basel)*. 2021.- Vol.10(9), p.822. doi: 10.3390/biology10090822.
- Jin, Z., Du, X., Xu, Y. *et al.* Structure of M^{pro} from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. 2020.-Vol. 582, pp.289–293. doi:10.1038/s41586-020-2223-y
- Amin S.A., Banerjee S., Singh S., Qureshi I.A., Gayen Sh., Jha T. First structure-activity relationship analysis of SARS-CoV-2 virus main protease (Mpro) inhibitors: an endeavor on COVID-19 drug discovery. *Mol Divers.*-2021, Vol. 25, 1827 doi.org/10.1007/s11030-020-10166-3
- Ешимбетов А.Г., Жолдасов Ж., Ашуrow Ж.М., Ибрагимов Б.Т. Данопренир, ивермектин, лопинавир, осельтамивир, ремдесивир ва ритонавир препаратларининг SARS COV-2 "S-Spike" оксидига боғланишларини AutoDock ва AutoDock Vina дастурларида ўрганиш. НамДУ илмий ахборотномаси. 2022.- №10, 130-136 б.
- Morris G.M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M.F., Belew R.K., Goodsell D.S., Olson A.J. *J. Comput.Chem.* 2009.- Vol.16, pp.2785-2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- Liu X., Zhang B., Jin Z., Yang H., Rao Z. The crystal structure of COVID-19 main protease in complex with an inhibitor N3. DOI: 10.2210/pdb6lu7/pdb
- MGLTools v1.5.7 <https://ccsb.scripps.edu/mgltools/1-5-7/>
- Krivák R., Hoksza D. *J. Cheminform.* 2018.-Vol.10, p.39. <https://doi.org/10.1186/s13321-018-0285-8>
- BIOVIA Discovery Studio Vizualizer. <https://www.3ds.com/products-services/biovia/products/molecular-modeling-simulation/biovia-discovery-studio/>
- Туляганов Н. Фармакологическое исследование алкалоидов *Peganum harmala* L. хиназолиновой и хиназолоновой структур и их производных // Фармакология природных соединений: Сб. науч. тр.-Ташкент: Фан. 1979. С.71-80.
- Итоги исследования алкалоидоносных растений: Сб. науч. тр.- Ташкент: Фан, 1993.- С.105-132.
- Sheng-Ge Li, Kai-Bo Wang, et al. Cytotoxic quinazoline alkaloids from the seeds of *Peganum harmala*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2020.- Vol.28 (2), pp.103-106. doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.12.003.
- Natural Compounds. Alkaloids. Plant sources, Structure and Properties. Springer, New-York, 2013. DOI 10.1007/978-1-4614-0560-3
- <https://planta-medica.uz/garmala-obyknovennaya-peganum-harmala-l/>
- <https://planta-medica.uz/glycyrrhiza-glabra-l-solodka-golaya-lakrichnyj-koren/>