

Shuxrat G'AYBULLAYEV,
Samarqand davlat universiteti stajyor-tadqiqotchisi
E-mail: shukhratbekgaybullayev@gmail.com
Qosim ZOHIDOV,
Samarqand davlat universiteti dotsenti, k.f.n.
E-mail: z-qosim@samdu.uz
Xamza TROBOV,
Samarqand davlat universiteti professori, k.f.d
E-mail: t-xamza@samdu.uz
Xurshed BOZOROV,
Samarqand davlat universiteti professori, k.f.d
E-mail: khurshedbek@gmail.com

Urganch davlat universiteti dotsenti, k.f.n. R.Kuryazov taqrizi asosida

PROTEIN KINAZA OQSILI VA XINAZOLIN HOSILALARINING O'ZARO TA'SIRLASHUVLARINI MOLEKULAR DOKING USULIDA O'RGANISH

Аннотация

Ushbu tadqiqotda molekulyar doking usuli yordamida protein kinaza (PDB kodi: 4AQC) oqsili bilan xinazolin hosilalarining o'zaro ta'siri o'rganildi. Olingan natijalar shuni ko'rsatdiki, bu hosilalar tanlangan oqsilning faol joylariga yuqori moslik bilan bog'landi, bu ularning biologik faolligini tushuntirishga yordam beradi. Doking natijalari yangi dorivor moddalarni ishlab chiqishda foydali bo'lishi qayd etilgan.

Kalit so'zlar: bog'lanish energiyasi, ligand, molekulyar doking, oqsil, protein kinaza, xinazolin hosilalari.

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОТЕИНКИНАЗЫ И ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА

Аннотация

В данном исследовании взаимодействие производных хинаязолина с протеин киназой (код PDB: 4AQC) изучалось с помощью молекулярного докинга. Результаты показали, что эти производные связываются с высокой степенью сродства к активным центрам выбранного белка, что помогает объяснить их биологическую активность. Результаты стыковки могут быть полезны при разработке новых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: белок, энергия связи, лиганд, молекулярный докинг, производные хинаязолина, протеин киназа.

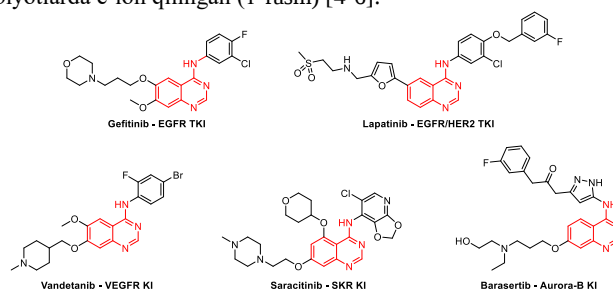
STUDY OF THE INTERACTIONS BETWEEN PROTEIN KINASE AND QUINAZOLINE DERIVATIVES USING MOLECULAR DOCKING

Annotation

In this study, the interaction of quinazoline derivatives with protein kinase (PDB code: 4AQC) was studied using molecular docking. The results showed that these derivatives bound with high affinity to the active sites of the selected protein, which helps to explain their biological activity. The docking results may be useful in the development of new drug substances.

Keywords: binding energy, ligand, molecular docking, protein, protein kinase, quinazoline derivatives.

Kirish. Tarkibida azot saqlagan geterosikllar - har xil turdagi biologik faol tabiiy mahsulotlar, sintetik dorilar, farmatsevtika va agrokimyoviy moddalar sifatida keng tarqalgan [1-3]. Ushbu geterosiklik birikmalar orasida xinazolin va xinazolinon yadrolari va ularning hosilalari alohida o'ringa ega. Xinazolin hosilalari tarkibida azot saqlagan, pirimidin va benzol halqalarining o'zaro tutashishidan hosil bo'lgan bisiklik (ikki halqali) geterosiklik birikmalar bo'lib, ular turli xil biologik faolliklarni namoyon qiladi. Xinazolin hosilalari ko'p yillar davomida gipnoz, sedativ, og'riq qoldiruvchi, yo'talga qarshi, antigipertenziv, antikonvulsant, yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega birikmalar sifatida foydalanib kelingan. Ular o'simta o'sishi ingibitorlari sifatida ishlatiladigan kinaz faolligini ingibirlashi adabiyotlarda e'lon qilingan (1-rasm) [4-6]:



1-rasm. Turli xil kinaza ingibitorlari bo'lgan 4-aminoxinazolin hosilalari

Xinazolin hosilalari ko'p yillar davomida o'rganilgan bo'lsa-da, 4-aminoxinazolinlarni saratonga qarshi vositalar sifatida qo'llash nisbatan yangi. So'nggi bir necha yil ichida 4-aminoxinazolin hosilalari turli xil protein kinaza fermentlariga nisbatan ingibitiv faolligi uchun o'rganildi. Ammo 4-aminoxinazolinlarni tizimli tekshirish kam uchraydi [7-10]. Shuning uchun hozirda ham xinazolinlarni, jumladan 4-aminoxinazolin hosilalarini kinaza ingibitorlari sifatida tekshirish tadqiqotchilar uchun qiziqarli mavzulardan biridir [11-12]. Hozirgi kunda moddalarni biologik faolligini o'rganishda *in vitro* va *in vivo* tekshiruvlarni o'tkazishdan oldin foydalaniladigan usul mavjud bo'lib, bu *in silico* usulidir. *In silico* tekshiruvlari maxsus dasturlar yordamida, kompyuterda amalga oshiriladi va molekulyar doking deb ataladi. Bu usul yordamida moddalarning biologik faolligini oldindan bashorat qilish va maqsadli sintezini amalga oshirish mumkin [13-14].

Molekulyar modellashtirish sohasida molekulyar doking barqaror kompleks hosil qilish uchun bir-biriga bog'langanda bir molekulaning ikkinchisiga afzal yo'nalishini bashorat qiladigan usuldir. Afzal yo'nalishni bilish ball funksiyalaridan foydalangan holda ikki molekula orasidagi bog'lanish kuchini yoki bog'lanish yaqinligini bashorat qilish uchun ishlatiladi. Doking ko'pincha kichik molekulaning faolligini taxmin qilish uchun dori nomzodlarining oqsillarning ma'lum qismlariga bog'lanish yo'nalishini bashorat qilish uchun ishlatiladi. Demak, doking dori vositalarini oqilona loyihalashda muhim rol o'ynaydi [15-17]. Molekulyar dokingning maqsadi oqsil va ligand uchun optimallashtirilgan konformatsiyaga va oqsil hamda ligand o'rtasidagi nisbiy yo'nalishga erishishdir, shunda umumiy tizimning erkin energiyasi minimallashtiriladi. Ligandlar va ularning oqsil yoki nuklein kislotalarining o'rtasidagi o'zaro ta'sirlarning tabiatini (van der Vaals, vodorod bog'lanishi, elektrostatik) boshqaradigan umumiy tamoyillarni batafsil tushunish ma'lum bir terapevtik maqsad uchun potentsial dori vositalarining kerakli kuchi va o'ziga xosligini loyihalash uchun asos bo'lishi mumkin. So'nggi bir necha yil ichida faol birikmalarni identifikatsiyalash uchun vosita sifatida samarali joylashtirish usullari va skoring funksiyalarini ishlab chiqish uchun katta kuch sarflandi. Ligand-oqsil maqsadli bog'lanish usullarini hisoblash prognozida sezilarli yutuqlarga erishildi [18-19].

Hozirgi kunda esa molekulyar doking orqali kichik molekulalarni, xususan 4-aminoxinazolin hosilalarini yangi maqsadli oqsillarga qanday bog'lanishini o'rganish, uning terapevtik samaradorligini oshirish uchun foydalidir. Shuning uchun ham biz bu tadqiqot ishimizda 4-aminoxinazolinlarning molekulyar dokingi Janus kinaza (PDB kodi: 4AQC) oqsili bilan amalga oshirildi, hamda olingan natijalar kelajakda yangi dori vositalarini yaratishda foydali bo'lishi mumkin.

Tajribaviy qism: Molekulyar dokingni amalga oshirish. Dastlab, Maestro dasturida, maxsus buyruq yordamida PDB (Protein Data Bank - <https://www.rcsb.org/>) bazasidan Janus kinaza (PDB kodi: 4AQC bo'lgan) oqsili yuklab olindi va "Protein Preparation Wizard" buyrug'i yordamida, 4 ta bosqichda doking uchun tayyorlandi (suv molekulalarini olib tashlash, vodorod atomlarini qo'shish va boshqalar).

Birinchi navbatda dokingi amalga oshirilmoqchi bo'lgan moddalarning yangi moddalar ekanligi reaxys (<https://www.reaxys.com>) bazasidan tekshirildi. Keyin ligandlarning kimyoviy strukturasi esa ChemDraw dasturida chizildi va Maestro dasturiga import qilindi. So'ngra "LigPrep" moduli yordamida ligandni optimallashtirildi (protonlash, stereokimyoviy konformatsiyalarni aniqlash). Bunda dastur avtomatik ravishda ligandlarni o'qiydi, keyin ularni ion holatda bo'lish ehtimollarini hisobga olgan holatda bitta strukturadan ikki va undan ortiq ligandlar tayyorladi.

Keyin esa grid fayli (oqsilning doking amalga oshiriladigan faol qismi) tayyorlandi. Bunda Maestro interfeysida "Receptor Grid Generation" buyrug'i tanlandi va oqsilning faol joyi (active site) belgilandi (ingibitor bog'langan joy), keyin grid hajmi va o'lchami sozlandi (25 Å radiusda). Keyin esa oqsilning qaysi qismlari, ya'ni aminokislotalar va ligand o'rtasida bog'lar bo'lish ehtimoli bor qismlari tanlandi (vodorod bo'glar va boshqa ta'sirlashuvlar) hamda ushbu grid fayl saqlandi. Shundan so'ng doking jarayoni amalga oshirish boshlandi. Bunda dastlab Maestro interfeysidan "Ligand Docking" buyrug'i tanlandi. Tayyorlangan ligandlar va grid fayllari tanlandi. So'ngra doking parametrlari sozlandi (doking rejimi: Extra Precision (XP)) va doking boshlandi (ligandni oqsil bilan bog'lash "Glide" moduli yordamida amalga oshirildi).

Olingan natijalar muhokamasi. Oldingi tadqiqotlarimizda 7-almashgan-4-aminoxinazolinlarning molekulyar dokingnini birinchi bosqichini amalga oshirgan edik. Ya'ni 7-holatda, o'rinbosarlarga ega bo'lmagan turli xil halqalarni (siklik, aromatik hamda geterosiklik) kiritish orqali, qaysi halqalar tanlanganda natijalar yuqori bo'lishi aniqlangan va tahlil qilingan edi. Olingan natijalarga ko'ra geterosiklik va aromatik halqalarga (fenil, piridin-4-il, tiofen-3-il va furan-3-il) ega bo'lgan birikmalar yuqori bog'lanish energiyalariga ega bo'lgan edi

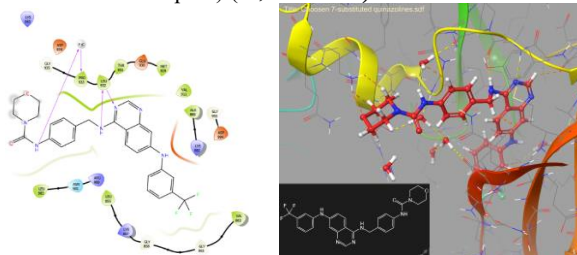
Bu tadqiqot ishimiz esa doking natijalarini ikkinchi bosqichi bo'lib, dastlabki olingan natijalarni takomillashtirish hisoblanadi, ya'ni yuqori natijalarga ega bo'lgan aromatik va geterosiklik halqalarga ega moddalarning dokingini halqalarga turli xil o'rinbosarlarni turli holatlarda kiritish orqali qaytadan amalga oshirildi. Doking amalga oshirilgandan so'ng, quyidagi natijalar tahlil qilindi:

Bog'lanish energiyasi (Binding energy): Ligandning oqsil bilan bog'lanish kuchini ko'rsatadi (kkal/mol). Bunda olingan natijalar yanada yuqori natijalarga ega bo'ldi.

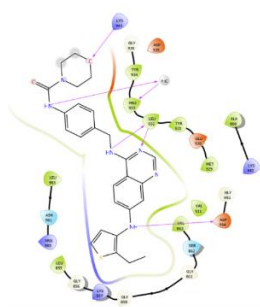
Bog'lanish joyi: Ligandning oqsilning qaysi qismiga bog'langanligi ko'rildi. Bunda ligandning oqsilning ma'lum bo'shlig'iga nisbatan yuqori darajada mosligi aniqlandi.

O'zaro ta'sirlar: ligand va oqsil o'rtasida qanday bog'lar mavjudligi tahlil qilindi (vodorod bog'lari, gidrofob o'zaro ta'sirlar, elektrostatik ta'sirlar) (1-, 2-, 3-rasmlar). Bunda oqsil va ligand o'rtasida muhim ahamiyatga ega bo'lgan ko'p sonli vodorod bog'lar mavjudligi aniqlandi.

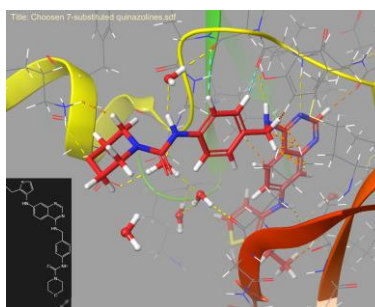
Vizualizatsiya: Maestro interfeysida ligand-oqsil kompleksi vizualizatsiya qilindi (ya'ni ligandning oqsil bo'shlig'iga mosligi, oqsil-ligand, o'zaro ta'sirlashuvlar va boshqalar) (2-, 4-rasmlar).



1-rasm



2-rasm



3-rasm

4-rasm

Izoh: *vodorod bog'lar* 1-, 3-rasmlarda nimashfa rangda, 2-, 4-rasmlarda esa sariq rangda ko'rsatilgan; *aromatik vodorod bog'lar* esa 2-, 4-rasmlarda havorang bilan ko'rsatilgan. Oqsil va ligand o'tasida bu bog'lardan tashqari yana ko'plab ta'sirlashuvlar mavjud.

Quyidagi jadvalda yuqori bog'lanish energiyasiga ega bo'lgan ba'zi xinzolin hosilalarining tahlil natijalari keltirilgan (1-jadval):

№	7-Almashgan-4-aminoxinzolinlar strukturalari	Bog'lanish energiyasi (kkal/mol)	Vodorod bog'lanish hosil qilgan aminokislotalar
1.		-11.740	PRO-933, LEU-932, ARG-980, GLU-930
2.		-11.707	PRO-933, ASP-994, LEU-932, LYS-943, ARG-980, ASN-981
3.		-11.631	PRO-933, ASP-994, LEU-932, LYS-943
4.		-11.559	LYS-943, PRO-933, LEU-932,
5.		-11.553	LYS-943, PRO-933, LEU-932, ARG-980
6.		-11.552	PRO-933, LEU-932, ARG-980
7.		-11.413	PRO-933, LEU-932, LYS-943, ARG-980
8.		-11.282	LYS-943, PRO-933, LEU-932
9.		-11.263	PRO-933, LEU-932, LYS-943, ARG-980

Maestro dasturida amalga oshirilgan molekulyar doking jarayonining natijalari, xinzolin hosilalarining maqsadli oqsil bilan qanday o'zaro ta'sir qilishini va ularning samaradorligini aniq ko'rsatdi. Tadqiqot davomida 100 dan ortiq xinzolin hosilalarining dokingi amalga oshirildi va har bir birikmaning bog'lanish energiyalari hisoblandi. Doking jarayoni natijalariga ko'ra, aksariyat xinzolin hosilalarining bog'lanish energiyalari o'rtacha darajada yuqori bo'lib, 9-10 kkal/mol oralig'ida joylashgan. Bu natijalar, xinzolin hosilalarining ko'plab birikmalari o'rtasida o'xshash bog'lanish samaradorligini ko'rsatdi. Biroq, 10 dan ortiq xinzolin hosilalarining bog'lanish energiyalari ancha yuqori, ya'ni 11 kkal/mol ga teng bo'ldi, bu esa ularning maqsadli oqsillarga kuchliroq bog'lanishini ko'rsatadi. Ushbu yuqori bog'lanish energiyasi, ligandning oqsil bilan bog'lanish mexanizmining samarali ekanligini va ularning terapevtik imkoniyatlarini yaxshilash uchun potensial ekanligini anglatadi.

Xulosa. Ushbu maqolada ko'rsatilganidek Maestro dasturi yordamida olingan natijalar, xinazolin hosilalarining turli oqsillar bilan o'zaro aloqasini va bog'lanish kuchlarini tahlil qilishda bir qator qimmatli ma'lumotlarni taqdim etdi. Masalan, yuqori bog'lanish energiyasiga ega bo'lgan xinazolin hosilalari, ko'pincha oqsillarning faol bog'lanish joylariga to'g'ri keladi. Bu holat, ligandning oqsilga bog'lanish mexanizmidagi kuchli elektrostatik va van der Waals ta'sirlarining mavjudligini tasdiqlaydi. Shuningdek, bu birikmalarda vodorod bog'lanishlarining yuqori darajada bo'lishi, ularning biologik faolligini oshiradi.

Olingan natijalardan shuni xulosa qilish mumkinki, molekulyar dokingi amalga oshirilgan tanlangan 7-almashgan-4-aminoxinazolin hosilalari Janus kinaza (PDB kodi: 4AQC) oqsili bilan yuqori bog'lanish energiyasiga egaligi, ularning potentsial ingibitor sifatida ishlash imkoniyatini ko'rsatadi. Oqsilning aktiv joylarida bog'lanishlar mavjudligi esa farmakologik samaradorlikka ta'sir qilishi mumkin. Bu olingan natijalar kelajakda yangi dori vositalarini yaratishda foydali bo'lishi mumkin.

Tadqiqot ishi Sharof Rashidov nomidagi Samarqand davlat universitetida olib borilayotgan **“Saratonga qarshi dori vositalari yaratish laboratoriyasini tashkil etish”** mavzusidagi ALM-202310062530 raqamli amaliy loyiha asosida moliyalashtirilgan.

ADABIYOTLAR

1. Khan I., Zaib S., Batool S., Abbas N., Ashraf Z., Iqbal J., Saeed A., Quinazolines and quinazolinones as ubiquitous structural fragments in medicinal chemistry: an update on the development of synthetic methods and pharmacological diversification, *Bioorg. Med. Chem.* 24 (2016) 2361-2381.
2. Ismail R.S.M., Ismail N.S.M., Abuserii S., Abou El Ella D.A., Recent advances in 4-aminoquinazoline based scaffold derivatives targeting EGFR kinases as anticancer agents, *Future J. Pharm. Sci.* 2 (2016) 9-19.
3. Alagarsamy V., Chitra K., Saravanan G., Solomon V.R., Sulthana M.T., Narendhar B., An overview of quinazolines: pharmacological significance and recent developments, *Eur. J. Med. Chem.* 151 (2018) 628-685.
4. Singh K., Sharma P.P., Kumar A., Chaudhary A., Roy R.K., 4-Aminoquinazoline analogs: a novel class of anticancer agents, *Mini Rev. Med. Chem.* 13 (2013) 1177-1194.
5. Lipunova G.N., Nosova E.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Synthesis and antitumour activity of 4-aminoquinazoline derivatives, *Russ. Chem. Rev.* 85 (2016) 759-793.
6. Wang, D., Gao, F., Quinazoline derivatives: synthesis and bioactivities. *Chem. Cent. J.* 7, 95, (2013).
7. Asif, M., Chemical characteristics, synthetic methods, and biological potential of quinazoline and quinazolinone derivative. *Int. J. Med. Chem.* (2014) 395637.
8. Qiao, H., Zhao, D., Shi, H., et al. Novel quinazoline derivatives exhibit antitumor activity by inhibiting JAK2/STAT3. *Oncol. Rep.* 34, (2015) 1875-1882.
9. Yang, S.H., Khadka, D.B., Cho, S.H., et al., Virtual screening and synthesis of quinazolines as novel JAK2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 19, (2011) 968-977.
10. Jyothi Buggana, S.; Paturi, M.C.; Perka, H.; Gade, D.R.; Vvs, R.P. Novel 2,4-disubstituted quinazolines as cytotoxic agents and JAK2 inhibitors: Synthesis, in vitro evaluation and molecular dynamics studies. *Comput. Biol. Chem.* 79 (2019) 110-118.
11. Das, D.; Hong, J. Recent advancements of 4-aminoquinazoline derivatives as kinase inhibitors and their applications in medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.* 170 (2019) 55-72.
12. Aly, A.A., Synthesis and antimicrobial activity of some annelated quinazoline derivatives. *J. Chin. Chem. Soc.* 54 (437) (2007) 46.
13. Hans-Dieter Höltje, Rainer Willett, Pierre J. van der Greef *Molecular Docking: Methods and Applications*, Wiley-VCH, 2004, - 290 pages.
14. Kuntz, I.D., et al., Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug design, *Nature*, 1982.
15. Kitchen, D.B., et al., Protein-ligand docking and virtual screening with docking, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2004.
16. Trott, O., & Olson, A.J., Recent advances in molecular docking: a review, *Journal of Computational Chemistry*, 2010.
17. Jacobson, M.P., et al., Docking of proteins and ligands: Applications to drug design, *Current Opinion in Structural Biology*, 2004.
18. Gilson, M.K., & Zhou, H.-X., Challenges and advances in the use of molecular docking to predict protein-ligand binding, *Annual Review of Biophysics*, 2007.
19. Gasteiger, J., & Engel, T., *Molecular docking and virtual screening: A review*, Bioinformatics, 2003.