

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КОНЬЮГАТОВ САХАРОВ С ТРИАЗОЛОМ И ПРОТЕИН ТИРОЗИНФОСФАТАЗОЙ (2QBP)

MOLECULAR DOCKING BETWEEN TRIAZOL-SUGAR CONJUGATES AND PROTEIN TYROSINE PHOSPHATASE (2QBP)

М. А. Ханчевский^{1,2,3}, Г. Г. Сивец¹, Е. И. Квасюк^{2,3}

M. A. Khancheuski^{1,2,3}, G. G. Sivets¹, E. I. Kvasyuk^{2,3}

¹Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии НАН Беларуси»,
г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный университет, БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

³Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
maks.khanchevskiy@bk.ru

¹Institute of Bioorganic Chemistry National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State University, BSU, Minsk, Republic of Belarus

³International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

В работе проведено квантово-химическое моделирование взаимодействия между конъюгатами 4-фенил-1,2,3-триазола с производными C1'-ацетамида D-арабинофуранозы (X1), C1'-ацетамида D-ксилофуранозы (X2) и протеин тирозинфосфатазой (2QBP). Установлено, что в стабилизации комплекса соединения (X1) с ферментом участвуют три водородные связи, а в случае соединения (X2) – восемь водородных связей, что свидетельствует о его большей стабильности.

In this work, a molecular docking analysis was carried out between the conjugates of 4-phenyl-1,2,3-triazole and C1'-acetamido-D-arabinofuranose derivatives (X1), and C1'-acetamido-D-xylofuranose (X2) and protein tyrosine phosphatase (2QBP). It was found that compound (X1) forms three hydrogen bonds, and compound (X2) forms eight hydrogen bonds with protein tyrosine phosphatase (2QBP). These data indicate higher stability of the complex for compound (X2).

Ключевые слова: квантово-химическое моделирование, «клик-химия», конъюгаты сахаров с триазолом, протеин тирозинфосфатаза 2QBP.

Keywords: molecular docking analysis, click chemistry, triazole conjugates of sugars, protein tyrosine phosphatase 2QBP.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2023-1-348-351>

Создание новых эффективных лекарственных препаратов является одним из приоритетных направлений в современной фармацевтической индустрии. Разработка инновационного лекарственного препарата всегда начинается с поиска нового биологически активного соединения.

Перспективными кандидатами в качестве каркасов для синтеза новых биологически активных соединения являются компоненты нуклеиновых кислот (нуклеозидов, нуклеотидов, углеводных фрагментов и гетероциклических оснований). Интерес к таким соединениям в значительной мере обусловлен появлением ряда методов, которые облегчили их выделение и идентификацию, что сделало доступным их изучение и практическое применение. Среди соединений, обладающих разнообразной активностью, особый интерес вызывают производные триазола и содержащие их конъюгаты.

Триазолы относятся к числу гетероциклических соединений, привлекающих большое внимание благодаря их присутствию во многих биологически активных соединениях (Рис. 1). Было показано, что молекулы, содержащие фрагменты триазола, проявляют широкий спектр биологической активности, включая противоопухолевую, противовоспалительную, противовирусную и противомикробную [1, 2].

Среди конъюгатов, содержащих триазолы, которые приобрели актуальность в качестве синтетических мишеней, представляющих биологический интерес, широко представлены конъюгаты, содержащие углеводные фрагменты.

Благодаря последним достижениям в разработке методов синтеза малых молекул стало возможным получение комбинированных молекул, содержащих в своём составе совершенно разные по составу, структуре и свойствам фрагменты, представляющие сами по себе соединения, относящиеся к различным классам органических

веществ, таких как, например, сахара и азот содержащие гетероциклы (главным образом 1,2,3-триазол и его производные) (Рис. 2). Это, получившее широкое распространение в последние годы направление органической химии под названием «клик-химия», признано одним из наиболее удачных методов разработки ингибиторов ряда ферментов и многочисленных конъюгатов, обладающих не только свойствами присутствующих в них фрагментов, но и совершенно не характерными для них видами биологической активности, включая противоопухолевую, противовирусную и другие [3, 4]. К категории «клик-химии» относят целый ряд специфических химических реакций, проведение которых позволяет практически в одну стадию создавать новый класс таких гибридных молекул, получение которых классическими химическими методами требовали бы многочисленных стадий для их создания. Наиболее выдающимся достижением «клик-химии» является катализируемая ионами одновалентной меди азид-алкиновое циклоприсоединение.

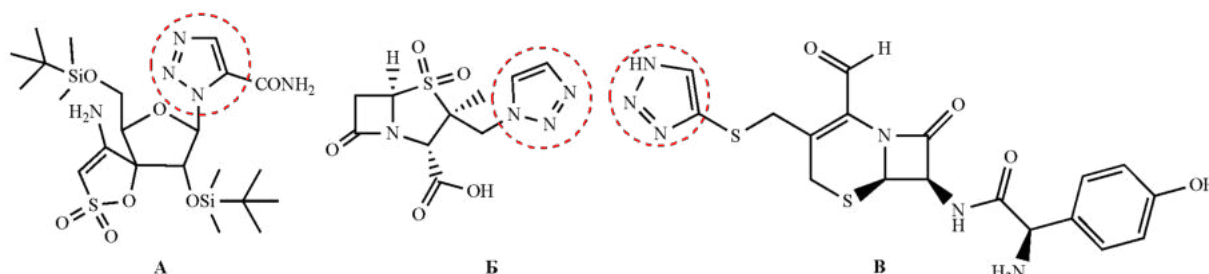


Рисунок 1 – Структуры, содержащие 1,2,3-триазолы
(А – трет-бутилдиметилсилилспироаминооксатиолдиоксид; Б – тазобактам; В – цефатризин)

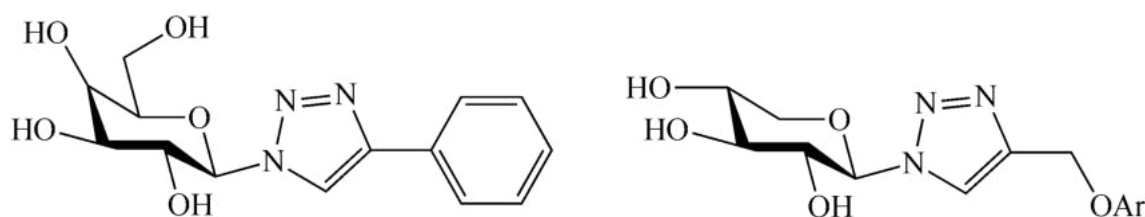


Рисунок 2 – Примеры конъюгатов триазолов с углеводами

Ферменты являются неотъемлемой частью биологических процессов. Они составляют значительное большинство всех белков, экспрессируемых примерно на 18–29% в эукариотических геномах. Таким образом ферменты, участвуя во многих биохимических процессах, составляют вторую по величине после рецепторов группу мишеней для лекарственных средств. Однако изучение механизмов взаимодействия ферментов с субстратами представляет собой исключительно сложную проблему, поэтому достоверно изучены механизмы функционирования лишь их ограниченного числа. Одновременно с этим имеется недостаточно достоверных данных о субстратной специфичности многих ферментов и структурных особенностях их мишеней.

Ферменты группы протеин тирозинфосфатаз (ПТФ) дефосфорилируют фосфотирозиновый участок белков и пептидов. Гиперэкспрессия и дисфункция некоторых ПТФ широко распространены при многих онкологических заболеваниях. Предполагается, что производные углеводов могут служить подходящим каркасом для синтеза ингибиторов ПТФ проявляя при этом антипролиферативную активность в отношении некоторых видов опухолевых клеток.

Ингибирование ПТФ1В может быть соответствующей терапевтической мишенью для лечения рака молочной железы и хронического миелоидного лейкоза. Также ингибирование ПТФ1В в случае клеток гепатокарциномы человека (HepG2) может предотвращать апоптоз и снижать окислительный стресс в митохондриях [5].

В связи с этим целью нашей работы являлось проведение квантово-химического анализа взаимодействия между потенциальной мишенью ПТФ1В и полученными конъюгатами (X1) и (X2) на основе производных D-арабинофуранозы и D-ксилофуранозы и 4-фенил-1,2,3-триазола.

В ходе исследования из соответствующих предшественников с помощью реакции азид-алкиновой циклоконденсации синтезированы конъюгаты (X1) и (X2) (Рис. 3), структура которых была подтверждена методами УФ- и ЯМР-спектроскопии, а также методом масс-спектрометрии. Для синтезированных конъюгатов с помощью вышеперечисленных программ определены комплексы с выбранным ферментом, которые обладали минимальным значением энергии.

Кристаллическая структура комплекса ПТФ1В (2QBP) взята из базы 3D структур белков: <https://www.rcsb.org/>. Из предложенных структур, имеющих разрешение от 1 до 3 Å, выбрана молекула 2QBP с разрешением 2.5 Å. Выбранная модель очищена от воды и низкомолекулярных соединений, включённых в структуру белка. Для проведения квантово-химического анализа была использована программа UCSF Chimera, сам же расчет проводился при помощи программы AutoDock Vina. Визуализацию расчетов квантово-химического анализа взаимодействия синтезированных комплексов (X1) и (X2) с ферментом ПТФ1 (2QBP) с помощью программы Molegro Molecular View.

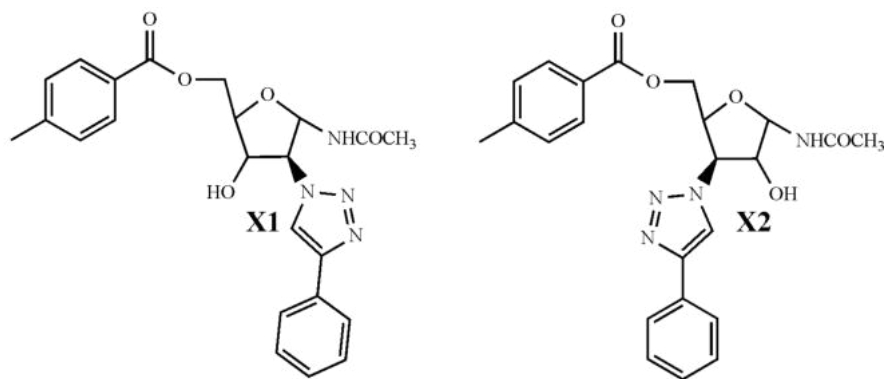


Рисунок 3 – Структуры исследуемых соединений

Установлено, что в ходе молекулярного докинга между белковой молекулой (2QBP) и конъюгатом (X1) возможно образование трех водородных связей (Рис. 4). Две водородные связи образуются между аминокислотой Gln 262 и атомом кислорода 5'-положения и 3'-гидроксильной группы сахара, одна водородная связь между Arg 24 и атом кислорода карбонильной группы. Кроме того, исследуемая молекула образует 20 стерических взаимодействий (Рис. 5). Значения энергий водородных связей между белковой молекулой и исследуемым веществом представлены в таблице 1.

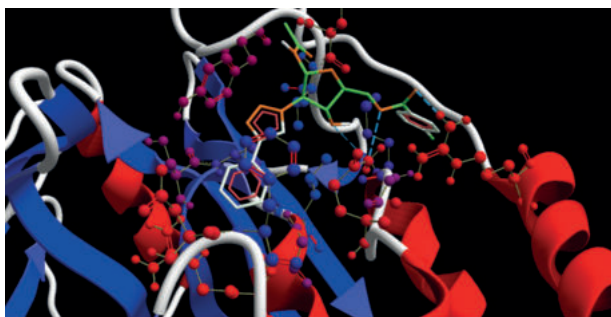


Рисунок 4 – Полученная в результате докинга конформация комплекса между (X1) и (2QBP)

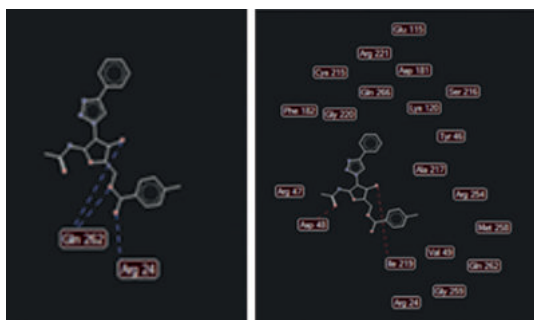


Рисунок 5 – Водородные связи и стерические взаимодействия в комплексе (X1) с (2QBP)

Таблица 1

Энергия водородных связей в комплексе (X1) с (2QBP)

№	Аминокислоты	Атом	Энергия водородной связи (kcal/mol)
1	Arg 24	O	-2.34
2	Gln 262	5'-O	-2.5
3	Gln 262	3'-O	-1.39

Установлено, что в ходе молекулярного докинга между белковой молекулой (2QBP) и конъюгатом (X2) возможно образование 8-ми водородных связей (Рис. 6). Одна водородная связь образуется между Thr 154 и атомом N3 триазола, две водородные связи между аминокислотой Arg 156 и атомами N2 и N3 триазола, одна водородная связь между His 175 и атом кислорода 2'-гидроксильной группы, две водородные связи между аминокислотами Met 114 и Val 113 и карбонильным атомом кислорода ацетамидной группы, две водородные связи между атомом кислорода фуранового кольца и атомом кислорода карбонильной группы толуильной защиты углеводного фрагмента.

Кроме того, исследуемая молекула образует 16 стерических взаимодействий (Рис 7). Энергии водородных связей между белковой молекулой и исследуемым веществом представлены в таблице 2.

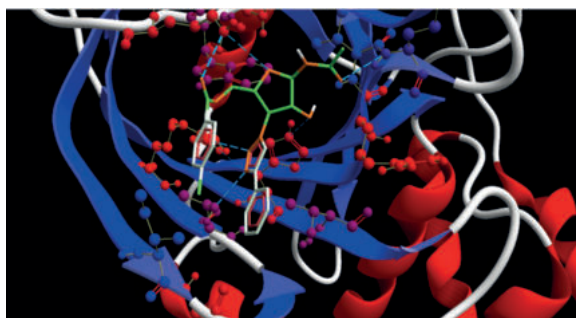


Рисунок 6 – Полученная в результате докинга конформация комплекса между (X2) и (2QPB)

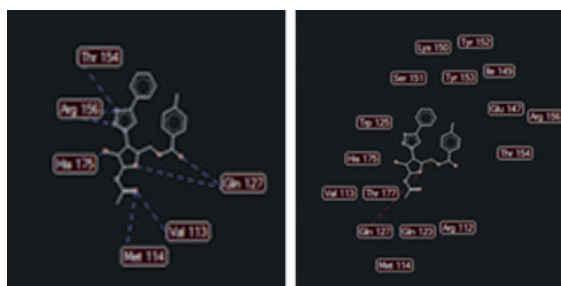


Рисунок 7 – Водородные связи и стерические взаимодействия в комплексе (X2) и (2QPB)

Таблица 2

Энергия водородных связей в комплексе (X2) и (2QPB)

№	Аминокислоты	Атом	Энергия водородной связи (kcal/mol)
1	Met 114	O	-1.87
2	Val 113	O	-0.87
3	His 175	2'-O	-1.25
4	Gln 127	O	-1.44
5	Gln 127	O	-2.5
6	Arg 156	N2	-2.03
7	Arg 156	N3	-0.62
8	Thr 154	N3	-2.5

Результаты работы свидетельствуют о возможности образования устойчивого комплекса с участием восьми водородных связей и стерических взаимодействий между полученным конъюгатом (X2) с протеин тирозинкиназой (2QBP), что может оказывать влияние на процесс дефосфорилирования белков или пептидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Thirumurugan, P.* Click Chemistry for Drug Development and Diverse Chemical–Biology Applications / P. Thirumurugan [et al.] // Chemical Reviews. – 2013. – Vol. 113. – P. 4905–4979.
2. *He, X-P.* Carbohydrate CuAAC click chemistry for therapy and diagnosis / X-P. He [et al.] // Carbohydrate Research. – 2016. – Vol. 429. – P. 1–22.
3. *Dedola, S.* Synthesis of a- and b-D-glucopyranosyl triazoles by CuAAC ‘click chemistry’: reactant tolerance, reaction rate, product structure and glucosidase inhibitory properties / S. Dedola [et al.] // Carbohydrate Research. – 2010. – Vol. 345. – P. 1123–1134.
4. *Chassaing, S.* When. CuAAC ‘Click Chemistry’ goes heterogeneous / S. Chassaing [et al.] // Catalysis Science and Technology. – 2015. – P. 1–34.
5. *Alvira, D.* Inhibition of Protein-tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) Mediates Ubiquitination and Degradation of Bcr-Abl Protein / D. Alvira [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2011. – Vol. 286. – P. 32313–32323.