

بررسی نظری تمایل اتصال دسته‌ای از ترکیبات طبیعی پلی فنولی به پروتئاز اصلی کروناویروس

صفیه ریگی شایسته^{۱*}، علی ابراهیمی^۲، آسیه شهرکی^۳

1- * دانشجو، شیمی فیزیک، گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه سیستان و بلوچستان،
رایانامه: rigishayeste@gmail.com

2- نویسنده مسئول: استاد، شیمی فیزیک، گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه سیستان و بلوچستان،
رایانامه: ebrahimi@chem.usb.ac.ir

3- دکتری، شیمی فیزیک، گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه سیستان و بلوچستان،
رایانامه: asiye.shshraki@gmail.com

واژگان کلیدی: پروتئاز اصلی کروناویروس، داکینگ مولکولی، ترکیبات طبیعی

مقدمه

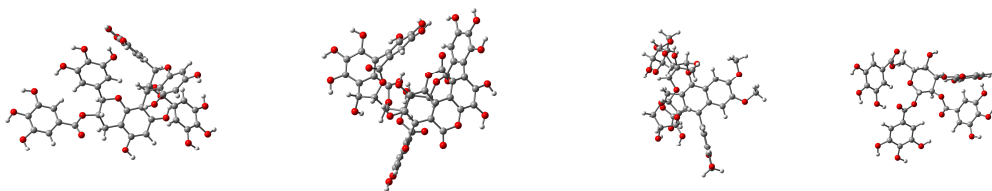
شیمی محاسباتی نقش ارزشمندی در کشف و توسعه داروها دارد. هزینه‌های هنگفت و زمان‌بر بودن فرایندهای طراحی دارو از چالش‌های اصلی این حوزه به شمار می‌رود. شیمی محاسباتی با استفاده از ابزارها و تکنیک‌های قابل قبول توانسته نقش مهمی در این زمینه ایفا کند که هم در تحقیقات دانشگاهی و هم در شرکت‌های بزرگ داروسازی دنیا به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد. یکی از ابزارهای معمول شیمی محاسباتی در فرآیند طراحی دارو، تکنیک داکینگ مولکولی، روشی برای پیش‌بینی تمایل اتصال یک مولکول به مولکول دیگر، برای تشکیل یک کمپلکس پایدار است. محاسبات داکینگ مولکولی در فرایندهای بیولوژیکی می‌تواند برای بررسی سه نوع اتصال، پروتئین-پروتئین، DNA-پروتئین، پروتئین-لیگاند، استفاده شود. داکینگ پروتئین-لیگاند بیشترین کاربرد را برای پیش‌بینی فعالیت‌های بیولوژیکی لیگاند و برهمکنش‌های آن با پروتئین دارد. در این کار، روش‌های محاسباتی برای مهار پروتئاز اصلی کروناویروس (SARS-CoV-2)، عامل بیماری کووید-۱۹، به کار گرفته شده‌اند. بدین منظور، کتابخانه‌ای از ترکیبات طبیعی طراحی شده و فعالیت آنها در مقابل پروتئین هدف مورد بررسی قرار گرفته است. شیمی فرآورده‌های طبیعی نه تنها مبنای علمی استفاده سنتی از گیاهان دارویی را تشکیل داده است، بلکه نقش مهمی در فرآیند کشف دارو ایفا می‌کند.

روش‌های محاسباتی

بهینه‌سازی لیگاندها، کتابخانه‌ی دوازده عضوی از ترکیبات طبیعی پلی فنولی، با استفاده از بسته نرم‌افزاری گاوسی 16 به روش نیمه تجربی PM6 انجام شده و برای محاسبات داکینگ مولکولی استفاده شده است. هم‌چنین، پروتئاز اصلی کروناویروس با کد 6W9C از بانک داده‌های پروتئین استخراج شد. محاسبات داکینگ مولکولی به وسیله‌ی دو بسته‌ی نرم‌افزاری MOE و شرودینگر انجام شد که در حال حاضر از پرکاربردترین نرم‌افزارها در حوزه طراحی محاسباتی دارو به شمار می‌روند. در هر یک از نرم‌افزارها، آماده‌سازی پروتئین، تعیین جایگاه فعال و سپس محاسبات داکینگ انجام شد.

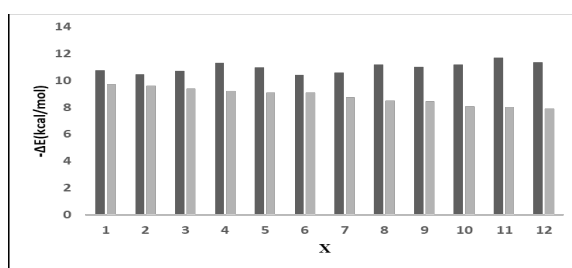
بحث و بررسی نتایج

ساختار برخی از ترکیبات طبیعی مورد استفاده در شکل ۱ نشان داده شده است.

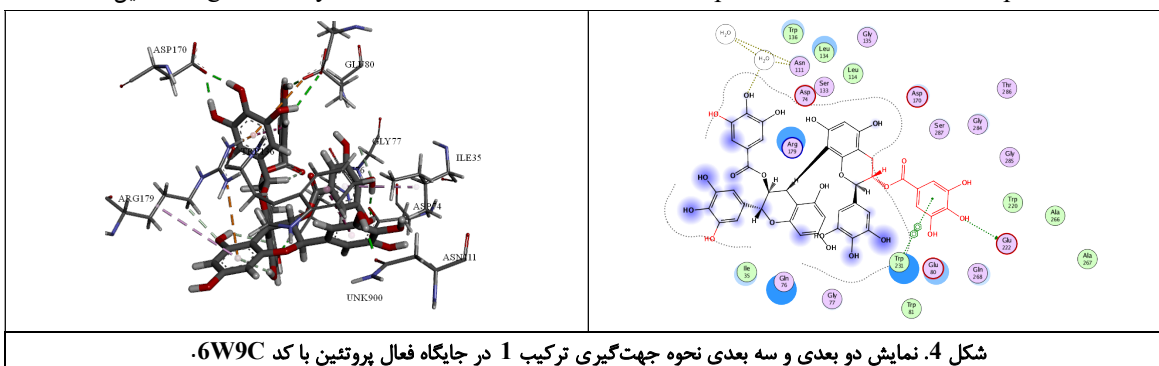


شکل 1. ساختار برخی از لیگاندهای مورد استفاده.

نتایج به دست آمده از محاسبات داکینگ مولکولی در شکل 3 خلاصه شده است. همانطور که مشاهده می‌شود، نتایج به دست آمده با استفاده از هر دو نرم‌افزار روند تقریباً یکسانی دارند. با توجه به شکل 3، مقادیر انرژی اتصال به دست آمده برای همه ترکیبات قابل توجه است و اختلاف انرژی اتصال به دست آمده در هر نرم‌افزار برای ترکیبات مختلف، کمتر از 1 کیلوکالری بر مول است. بنابراین، می‌توان گفت همه ترکیبات، توانایی اتصال مناسب و مطلوب به جایگاه فعال پروتئاز اصلی ویروس را دارند.



شکل 3. مقادیر انرژی اتصال به دست آمده از محاسبات داکینگ مولکولی با استفاده از نرم‌افزار MOE (رنگ آبی) و شرودینگر (رنگ زرد). در شکل 4 نحوه جهت‌گیری ترکیب 1 در جایگاه فعال پروتئین با داشتن بیشترین انرژی اتصال نشان داده شده است. همانطور که مشاهده می‌شود پیوند هیدروژنی بین ترکیب 1 و باقی‌مانده‌های جایگاه فعال شامل Glu80, Arg179, Asn178, Glu222, Asp170, Leu114, Ser287, Trp220, Ala267, Thr286, Asn111, Gly135 و Arg179 تشکیل شده است.



شکل 4. نمایش دو بعدی و سه بعدی نحوه جهت‌گیری ترکیب 1 در جایگاه فعال پروتئین با کد 6W9C.

نتیجه‌گیری

فعالیت ضدویروسی دسته‌ای از ترکیبات طبیعی پلی‌فنولی در مقابل پروتئاز اصلی ویروس SARS-CoV-2 با استفاده از محاسبات داکینگ مولکولی مورد بررسی گرفت. نتایج نشان می‌دهد که همه ترکیبات دارای توانایی اتصال مناسب و مطلوب به پروتئین، از طریق تشکیل چندین پیوند هیدروژنی با مهم‌ترین یا قی مانده‌های جایگاه فعال پروتئین هستند.

منابع و مراجع

- [1] Eastman, R. T., Roth, J. S., Brimacombe, K. R., Simeonov A., Shen M., Patnaik S., & Hall, M. D. (2020). Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. *ACS Central Science*, (6)5, 672-683.
- [2] Hernández-Bolio, G. I., Ruiz-Vargas, J. A., & Peña-Rodríguez, L. M. (2019). Natural Products from the Yucatecan Flora: Structural Diversity and Biological Activity. *Journal of natural products*, (82)3, 647-656.