



## Moleküler Yerleştirme Yöntemini Kullanan Yeni Bir Tiyofen Türevi Üzerinde Teorik Hesaplamalı Bir Çalışma

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:

Moleküler Yerleştirme  
AutoDock program  
Tiyofen  
PDB 1Z8V

### Özet

DNA molekülünün Watson-Crick tarafından çift sarmal yapısının aydınlatılmasından bu yana ilaç tasarım çalışmaları hız kazanmıştır. Moleküler yerleştirme yöntemiyle sanal tarama yapma, ilaç geliştirme basamağının en önemli kısmından biri olmuştur. Bu durum günümüzde ilaç keşfindeki önemini giderek artırmaktadır. Moleküler yerleştirme, reseptör-ligand komplekslerinin yapı öngörüsü olarak tanımlanabilir. Reseptör genellikle protein, ligand ise küçük bir moleküldür. Antiviral moleküllerin hedef protein ile yaptığı kovalent ve kovalent olmayan etkileşimlerle yeni ilaçlar geliştirilerek zaman alıcı laboratuvar çalışmaları yerine kısa sürede ve düşük maliyetle insan sağlığı daha refah düzeyine ulaştırılmıştır. Bu çalışmada anti-inflamatuar, analjezik, antifungal ve antimikrobiyal etkili tiyofen türevi ligantın hedef protein (PDB 1Z8V) ile etkileşim çalışmaları incelenmiştir. Ligand-protein etkileşimine ait moleküler yerleştirme çalışmaları teorik olarak Autodock programı ile hesaplanmıştır.

## A Theoretical Computational Study on a Novel Thiophene Derivative Using the Molecular Docking Method

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:

Molecular docking

AutoDock program

thiophene

PDB 1Z8V

---

### Abstract

Since the double helix structure of the DNA molecule was elucidated by Watson-Crick, drug design studies have accelerated. Virtual scanning with the molecular insertion method has been one of the most important parts of the drug development step. This situation is increasing its importance in drug discovery today. Molecular docking can be defined as the structure prediction of receptor-ligand complexes. The receptor is usually a protein while the ligand is a small molecule. By covalent and non-covalent interactions of antiviral molecules with the target protein, new drugs have been developed and human health has been brought to a more prosperous level in a short time and at low cost, instead of time-consuming laboratory studies. In this study, interaction studies of anti-inflammatory, analgesic, antifungal and antimicrobial thiophene derivative ligand with target protein (PDB 1Z8V) were investigated. Molecular docking studies of ligand-protein interaction were calculated theoretically with Autodock program.

---

\* Sorumlu yazar. E-posta adresi: [hacer.gumus@kocaeli.edu.tr](mailto:hacer.gumus@kocaeli.edu.tr)

## 1. Giriş

Tiyofen içeren bileşik, farmakolojik, kimyasal, biyolojik ve endüstriyel alanlarda çeşitli türler için temel çerçeve oluşturur. Bileşiklerinin genel kararlılığına sahip tiyofen bazlı malzemeler, statik olmayan kaplamadan polimer elektroniğine kadar geniş bir ölçekte uygulama gözlemlenmiştir [1]. Tiyofen türevlerinin [2,3] elektronik ve optik özellikleri, elektrolüminesans alanında büyük ilgi görmüştür. Ek olarak, tiyofenler, organik yarı iletken malzemeler, floresan problemler, solvatokromik, optik ışık yayan diyotlar ve doğrusal olmayan optik malzemeler gibi çeşitli optoelektronik uygulamalarda yedek kullanım için umut vericidir [4]. Tiyofen bazlı malzemeler, kükürt atomunun daha yüksek polarize edilebilirliği sayesinde büyümelerini teşvik eden mükemmel yük taşıma özellikleri gösterir. Tiyofen türevleri, petrol ve fosil yakıtlardaki organosülfür bileşiklerinin önemli bir bölümünü oluşturur [5]. Tıbbi kimyada kükürt içeren heterosiklik, terapötik uygulamalarıyla iyi bilinmektedir. Tiyofen içeren bileşikler ayrıca elektrolüminesans polimerinde, elektronik ve optoelektronik cihazlarda ve modern ilaç tasarımında yaygın olarak kullanılmaktadır. Tiyofen çekirdeği içeren bileşikler, anti-inflamatuar, analjezik, antifungal, oküler hipertansif aktiviteler ve antimikrobiyal aktiviteler gibi geniş biyolojik aktivitelere sahiptir [6-8]. Literatürde tiyofen bazlı bileşiklerin yapısal, spektroskopik, elektronik ve biyolojik özelliklerini içeren bir dizi makale yayınlanmıştır [9-11]. Manjunath ve ark. TTCP' nin sentezi ve kristal yapı tanımı incelenmiştir [1]. Ancak TTCP için moleküler kenetlenme hesaplamaları hakkında teorik hesaplamalar yoktur. Moleküler yerleştirmeye sanal taramanın ilaç keşfindeki önemi giderek artmaktadır. Bu sebeple son yıllarda yaygın olarak teorik 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 aktivitelere dayanmaktadır.

## 2. Bilgisayar Detayları

### 2.1. Moleküler Yerleştirme Hesaplamaları

Moleküler yerleştirme hesaplamalarına başlamadan önce, 1Z8V proteini Yapısal Biyoinformatik Araştırma Laboratuvarı'nın (RCSB) Protein Veri Bankasından indirildi [12]. Böylece moleküler yerleştirme hesaplamaları için ligand hedefi belirlendi. Ligand-protein yerleştirme etkileşimlerinde PDB 1Z8V proteini ile komplekslerin afinite skorunu ve konformasyonlarını tahmin etmek için Lamarckian Genetic algoritma yöntemi (LGA) altında Autodock sürüm 4.2 yazılımı [13] kullanılarak moleküler yerleştirme hesaplamaları yapılmıştır. Su atomlarını çıkarmak için Autodock sürüm 4.2 kullanıldı ve polar hidrojen grubları eklendi. Çoğu durumda, su molekülleri bağlamaya dahil değildir. Moleküler yerleştirme hesaplamaları daha kolay yapmak için silinir ve poz aramasını bozacak olası su moleküllerinin bağlayıcı cebini temizlenir. Autodock 4.2, AutoDock Tools 1.5.6 programı [13], PyMOL yazılımı [14] ve MGL araçları tarafından da desteklendi. Studio Visualizer 3.5 programı [15], proteindeki kenetlenmiş aktif bölgeleri ve hidrojen bağı etkileşimlerini görselleştirmek için kullanıldı. Ligand proteinin bağlanması, genetik düzenlenerek gerçekleştirildi. Algoritma (GA) parametreleri, GA kriterlerinin 10 çalıştırmasını kullanarak hazırlamak için Discovery Studio Visualizer 4.0 yazılımı [16] da kullanıldı. Ligand ve protein ile hedef ve kompleksler arasındaki etkileşimleri görselleştiren ızgara kutusu boyutları x, y ve z eksenleri boyunca  $60 \times 60 \times 60$ ' tır. Bu boyutlarda görselleştirilen ızgara aralığı parametresinin hesaplanan değeri 1.136 Å' dir.

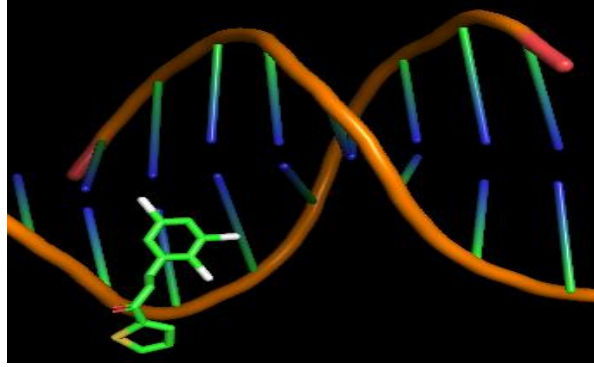
### 3. Sonuçlar ve Tartışma

#### 3.1. Moleküler Yerleştirme Analizi

Moleküler yerleştirme hesaplamalarına başlamadan önce, hedef proteinin (PDB 1Z8V) 3D moleküler yapısı, Yapısal Biyoinformatik Araştırma Laboratuvarı'nın (RCSB) Protein Veri Bankasından (PDB) indirildi [12]. 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 [13] 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. Program, yerleştirme simülasyon süreçlerinde yarı deneysel bir serbest enerji kuvveti alır. Kuvvet alanı ( $V_i$ ) ve bağlanmadan sonra ( $\Delta S_{conf}$ ) konformasyonel entropi kaybını içerir:

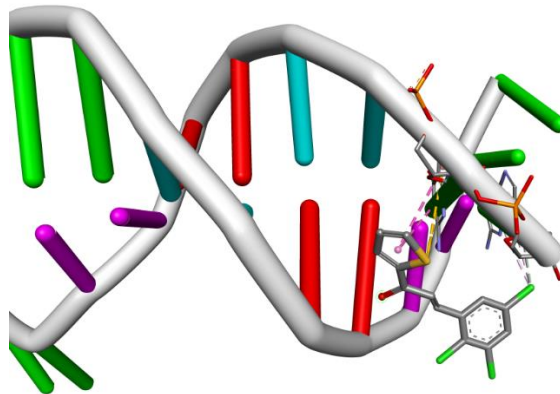
$$\Delta G = (V_{bound}^{L-L} - V_{unbound}^{L-L}) + (V_{bound}^{P-P} - V_{unbound}^{P-P}) + (V_{bound}^{P-L} - V_{unbound}^{P-L} + \Delta S_{conf})$$

burada L ligandı ve P proteini ifade eder. Moleküler yerleştirmenin 3D simülasyonu, TTCP için PyMol yazılımı kullanılarak hesaplanır.

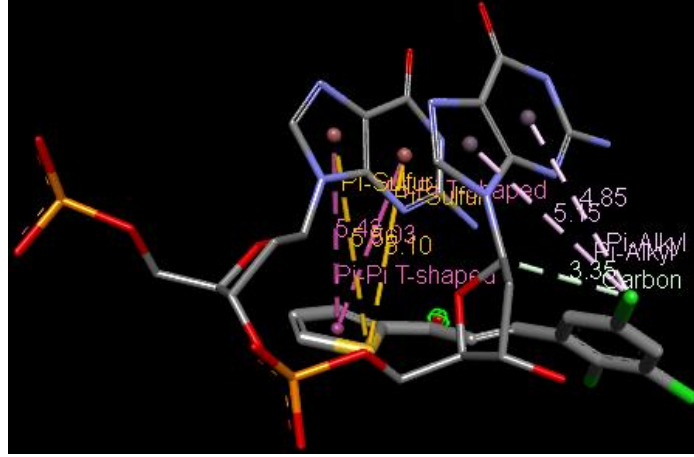


Şekil 1. Hedef-ligant moleküler yerleştirme 3D simülasyonu

Hedef proteinin (1Z8V) ve ligandın (TTCP) moleküler yerleştirmesi Şekil 2' de gösterilmiştir. Ayrıntılı 3D grafikler Şekil 3' de gösterilmiştir. Seçilen proteinin aktif bölgelerinde TTCP molekülü yerleştirmesi incelenmiştir. 1Z8V proteini, -4.95 kcal/mol minimum bağlanma enerjisi, -5.4 kcal/mol moleküller arası enerji ve 234.9 mikromolar (uM) inhibisyon sabiti sergiler. Ligand-protein arasındaki sapma analiz edilmiş, burada TTCP için ortalama kare sapma (RMSD) değeri 2,63 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 2. PDB 1Z8V' nin aktif bölgelerine 3D moleküler etkileşim diyagramları.



Şekil 3. PDB 1Z8V' nin aktif bölgelerine 2D moleküler etkileşim diyagramları.

### 3. Sonuç

TTCP molekülünün modellemesi Gaussian programı yardımıyla yapılmıştır. TTCP molekülünün ve 1Z8V proteini arasındaki etkileşimi moleküler yerleştirme ile hesaplandı. Hesaplama sonuçlarına göre; TTCP molekülü ve 1Z8V proteaz reseptörü arasında güçlü etkileşimler gözlemlendi. Hesaplanan tüm veri ve simülasyonlar, sadece molekülün karakterizasyon yolunu göstermekle kalmaz. Fizik, malzeme bilimi, kimya biyoloji ve farmakoloji alanlarındaki temel araştırmalara da yardımcı olur.

### Kaynaklar

- [1] H R Manjunath, P C Rajesh Kumar, S Naveen, V Ravindrachary, M A Sridhar, J Prasad and P Karegoudar J. Cryst. Growth. 327 161 (2011)
- [2] W Huang, W L Yu, H Meng, J Pei and S F Yau Li Chem. Mater. 10 3340 (1998)
- [3] S Blumstengel, L Sokolik, R Dorsinville, D Voloschenkob, M Heb, O Lavrentovichb and L C Chienb Chien. Synth. Met. 99 85 (1999)
- [4] R M F Batista, S P G Costa, M Belsley, M Manuela and M Raposo Dyes and Pigments 80 329 (2009)
- [5] R S Hosmane and J F Liebman Tetrahedron Lett. 32 3949 (1991)
- [6] J W P Lin and L P Dudek J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed. 18 2869 (1980)
- [7] K Y Jen, G G Miller and R L Elsenbaumer J. Chem. Soc. Chem. Commun. 17 1346 (1986)
- [8] X Hu and L Xu Polymer. 41 9147 (2000)
- [9] A Ünal, and B Eren Spectrochim. Acta. A. 114 1029 (2013)
- [10] H Pir, N Günay, D Avcı and Y Atalay Indian J. Phys. 86 1049 (2012)
- [11] A Foroumadi, M Oboudiat, S Emami, A Karimollah, L Saghaee, M H Moshafi and A Shafie *Bioorgan. Med. Chem.* 14 3421 (2006)
- [12] <http://www.rcsb.org/>, Protein Data Bank of the Structural Bioinformatics Research Laboratory (RCB).
- [13] Sanner, M. F., Python: a programming language for software integration and development, Journal of Molecular Graphics and Modelling 1999, 17, 57-61.
- [14] De Lano W. L., San C., Pymol reference guide, California, U.S.A., Scientific, 2004.
- [15] Morris and et. al. AutoDock4 and AutoDockTools4, Journal of Computational Chemistry 2009, 30, 2785-2791. DOI: 10.1002/jcc.21256.
- [16] San D., Dassault Syst\_emes BIOVIA DiscoveryStudio Modeling Environment., Release 2017 Dassault Systemes, 2016.