Biological activity of complexes based on polycarbonyl ligands: assessment of the mode of action using molecular docking

Tobysheva P.D.^{1,2}, Khamidullina L.A.^{1,2}, Puzyrev I.S.², Pestov A.V.^{1,2}

¹Postovsky Institute of Organic Synthesis, UB RAS, Ekaterinburg, Russia; ²Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia
E-mail: lili.khamidullina@gmail.com

Key message. The binding ability towards protein biomolecular targets have been analyzed for metal complexes based on polycarbonyl ligands using molecular docking.

Keywords: complexation, metal ions, biological activity, biomolecular targets, multi-targeting.

Metal complexes with organic compounds exhibit a wide range of biological activity and have application both in a diagnosis and treatment of infectious, viral, oncological diseases and metabolic disorders. Since systematic attempts to correlate the biological activity of metal complexes in vitro with the oxidation state and the coordination number of the metal or with the geometry of the ligand environment are rarely reported in the literature, it is interesting to compare the biological activity of ligands with a similar structure and their transition metal complexes with each other in order to understand the role of the metal and the ligand.

The objectives of this work are the investigation of the protein–ligand interaction, the comparison of efficiency of binding with several biomolecular targets, the analysis of the correlation between the results of biological experiments and molecular modeling for the estimation of an applicability of the metal complexes based on polycarbonyl ligands as multi-target biologically active agents.

Determination of the spectrum of substances with multiple functionality was carried out by methods of computational chemistry (quantum-chemical calculation of molecular structures) and computational biology (molecular modeling). The molecular docking was conducted with the using of GOLD (CCDC). For the prediction of test compounds locations in the binding sites of biological targets GoldScore and ChemScore scoring functions were used. Structures of ribonucleotide reductase (RNR) and heat shock proteins (Hsp) from the Protein Data Bank were used for docking.

The results indicate stronger biological activity of the complexes compared with the parent ligands, which is correlated with the data of biological tests. Analysis of protein-ligand interactions suggests that the activity of compounds against phyto- and anthropathogenic bacteria, phytopathogenic fungi and tumor cells may be caused by an inactivation of RNR, Hsp90 and Hsp70, which leads to a disruption of the DNA and protein synthesis, as well as the cell cycle in pathogenic cells.

The reported study was funded by RFBR and Sverdlovsk region, project number 20-43-660042.

Оценка механизма биологического действия комплексов на основе поликарбонильных лигандов с использованием методов молекулярной стыковки

Тобышева П.Д.^{1,2}, Хамидулина Л.А.^{1,2}, Пузырев И.С.², Пестов А.В.^{1,2}

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия; ²Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия

Аннотация. С использованием методов молекулярной стыковки нами была проанализирована связывающая способность металлокомплексов на основе поликарбонильных лигандов с биомолекулярными мишенями белковой природы.

Ключевые слова: комплексообразование, ионы металлов, биологическая активность, биомолекулярные мишени, мультитаргетность.

Комплексы металлов с органическими соединениями проявляют широчайший спектр биологической активности и находят применение как в диагностике, так и в терапии инфекционных, вирусных, онкологических заболеваний и нарушений метаболизма. Поскольку систематические попытки соотнести биологическую активность металлокомплексов in vitro со степенью окисления и координационным числом металла или геометрией лигандного окружения редко встречаются в литературе, интерес представляет сравнение биологической активности лигандов, близких по строению, и их комплексов металлов между собой, чтобы понять роль металла и лиганда.

Задачи настоящей работы включают исследование белок-лигандных взаимодействий, сравнение эффективности связывания с рядом биомолекулярных мишеней, анализ корреляции между результатами биологических экспериментов и молекулярного моделирования для оценки перспектив использования металлокомплексов на основе поликарбонильных лигандов в качестве мультитаргетных биологически активных агентов.

Определение спектра веществ с множественной функциональностью осуществлялось методами вычислительной химии (квантовые расчеты строения молекул) и вычислительной биологии (молекулярное моделирование). Молекулярная стыковка проводилась с использованием программы GOLD из пакета Кембриджской базы кристаллографических данных CCDC. Для предсказания расположения исследуемых соединений в сайтах связывания биологических мишеней использовались оценочные функции GoldScore и ChemScore. Для докинга использовались структуры мишеней рибонуклеотидредуктазы (RNR) и белков теплового шока (Hsp) из базы данных белков Protein Data Bank.

Полученные результаты указывают на более выраженную биологическую активность комплексов по сравнению с исходными лигандами, что согласуется с данными биологических испытаний. Анализ белок-лигандных взаимодействий позволяет предположить, что активность соединений в отношении фито- и антропопатогенных бактерий, фитопатогенных грибов и опухолевых клеток может быть обусловлена инактивацией RNR, Hsp90 и Hsp70, что приводит к нарушениям синтеза ДНК и белков, а также клеточного цикла в патогенных клетках.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Свердловской области в рамках научного проекта № 20-43-660042.