





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشکده داروسازی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای حرفه‌ای داروسازی

عنوان پایان نامه:

آنالیز محاسباتی در کاربری جدید و بهینه سازی ساختاری داروهای مؤثر بر اختلالات سیستم عصبی مرکزی به عنوان عوامل ضد ام‌اس

اساتید راهنما:

دکتر نیما رزاقی اصل

دکتر احمد عبادی

نگارش:

الهام سرداری

شماره پایان نامه: د-۱۰۷

بهمن ۱۴۰۰

با احترام تقدیم به  
پدر و مادر عزیزتر از جانم؛  
که عالمانه به من آموختند تا چگونه در عرصه زندگی،  
ایستادگی را تجربه نمایم  
و دریای بی کران فداکاری و عشق که وجودم برایشان همه  
رنج بود و وجودشان برایم همه مهر  
و تقدیم به آنان که مهر آسمانی‌شان آرام بخش آلام زمینی‌ام است...

با تقدیر و تشکر شایسته از

استاد فرهیخته و فرزانه جناب آقای دکتر نیما رزاقی اصل که با نکته‌های  
دلایز و گفته‌های بلند، صحیفه‌های سخن را علم پرور نمود و همواره  
راهنما و راه‌گشای بنده در اتمام و اکمال پایان نامه بوده است.

معلما مقامت ز عرش بالاتر باد                      همیشه توسن اندیشه‌ات مظفر باد



## چکیده

**مقدمه:** توسعه داروهای جدید برای بیماری ام اس که درمان‌های کنترلی آن بار اقتصادی بسیار بالایی را بر جامعه تحمیل می‌کند، یک نیاز مبرم و اجتناب ناپذیر است. از طرفی زمان و هزینه بالای توسعه داروهای جدید سبب شده تا دانشمندان به فکر استفاده دوباره یا کاربری جدید داروها باشند. به دلیل این‌که بیماری ام اس سیستم عصبی مرکزی را درگیر می‌کند، در این مطالعه مجموعه‌ای متشکل از داروهای شناخته شده مؤثر بر اختلالات CNS را با استفاده از تکنیک های *In silico* داکینگ و دینامیک مولکولی تحت آنالیز کیفی و کمی باندینگ بر روی گیرنده‌های بیولوژیک مهم و تاثیرگذار در روند بیماری ام اس (اسفنگوزین-1-فسفات لیاز، سیکلوفیلیلین-دی، فسفواینوزیتید-3-کیناز گاما) قرار دادیم.

**روش‌ها:** در این پروژه پس ترسیم ساختارهای دو بعدی و سه بعدی مولکول‌های دارویی توسط نرم‌افزار ChemDraw و آماده سازی ساختاری ماکرومولکول‌های گیرنده با استفاده از نرم‌افزار اتوداک تولز (AutoDock tools 1.5.6)، داکینگ مولکولی با استفاده از نرم‌افزار AutoDock 4.2 انجام گرفت. سپس بر اساس اعمال حد آستانه انرژی آزاد اتصال گیبس در هر گیرنده هدف، تعدادی از مولکول‌های دارویی به عنوان عوامل برهمکنش دهنده قوی‌تر انتخاب گردیدند تا نهایتاً پایداری کمپلکس‌های برتر با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی در آب توسط نرم‌افزار GROMACS 5.1.1 و الگوریتم‌های موجود در آن مورد بررسی قرار گیرند.

**نتایج و بحث:** بر اساس محاسبات داکینگ مولکولی، بهترین انرژی آزاد اتصال برای داروی لوراسیدون در اتصال به گیرنده  $\text{PI3K}\gamma$  ( $\Delta G_b = -11.91 \text{ kcal/mol}$ ) و  $\text{CypD}$  ( $\Delta G_b = -8.84 \text{ kcal/mol}$ ) محاسبه گردید. زوکلوپنتیکسول نیز با  $\Delta G_b = -7.96 \text{ kcal/mol}$  برترین لیگاند برای گیرنده S1PL تعیین شد. پارامترهای RMSD، RMSF، Rg، پیوندهای هیدروژنی بین مولکولی و داخل مولکولی نیز توسط مطالعات دینامیک مولکولی محاسبه شدند که نشان‌دهنده روند تغییرات جزئی در پایداری کمپلکس‌های داروهای برتر در محیط فیزیولوژیک شبیه سازی شده بدن بودند.

**نتیجه گیری:** نتایج داکینگ مولکولی نشان دادند که بهترین داروها از نظر قدرت اتصال به گیرنده‌های مورد مطالعه ام-اس، داروهای آنتی‌سایکوتیک هستند. لوراسیدون و زوکلوپنتیکسول به عنوان پیشنهادات این مطالعه برای کاربری جدید این داروهای آنتی‌سایکوتیک به عنوان عوامل ضد ام اس معرفی شدند. مطالعات دینامیک مولکولی نشان دادند که کمپلکس‌های زوکلوپنتیکسول و به ویژه لوراسیدون با تارگت‌های مربوطه از پایداری خوبی برخوردارند. لذا می‌توان نتیجه گرفت که در این دسته داروایی با پتانسیل بالای اتصال مسیره‌های جدید ام اس وجود دارد که از نظر آنالیزهای

مجازی قابلیت‌های بالاتر از داروهای تایید شده و موجود در بازار دارند.

**کلمات کلیدی:** ام‌اس، کاربری جدید داروها، داکینگ مولکولی، دینامیک مولکولی

## فهرست مطالب

۱	فصل ۱: مقدمه
۱-۱	مقدمه
۱-۲	سیستم عصبی
۱-۳	آناتومی منحصر به فرد
۱-۴	سد خونی-مغزی
۱-۵	سیستم لنفاوی CNS
۱-۶	سیستم ایمنی CNS
۱-۶-۱	بیان مولکول‌های تطابق بافتی اصلی
۱-۷	سلول‌های تشکیل دهنده CNS
۱-۷-۱	نورون‌ها
۱-۷-۲	نوروگلیا
۱-۷-۲-۱	آستروسیت‌ها
۱-۷-۲-۲	الیگودندروسیت‌ها
۱-۷-۲-۳	میکروگلیا
۱-۷-۲-۴	سلول‌های اندوتلیال
۱-۸	میلین و نقش آن در انتقال پیام
۱-۹	عملکرد میلین
۱-۹-۱	انتشار پتانسیل عمل
۱-۹-۲	کوپل متابولیک
۱-۱۰	بیماری‌های خودایمنی
۱-۱۱	مولتیپل اسکلروزیس
۱-۱۱-۱	همه‌گیرشناسی
۱-۱۱-۱-۱	توزیع جغرافیایی
۱-۱۱-۱-۲	همه‌گیرشناسی بیماری ام‌اس در ایران
۱-۱۱-۱-۳	جنسیت
۱-۱۱-۱-۴	سن
۱-۱۱-۱-۵	کودکان و ام‌اس
۱-۱۱-۲	علت شناسی
۱-۱۱-۲-۱	ژنتیک
۱-۱۱-۲-۲	عوامل محیطی
۱-۱۱-۳	انواع ام‌اس
۱-۱۱-۳-۱	سندرم جداشده بالینی (CIS)
۱-۱۱-۳-۲	سندرم جداشده رادیولوژیکی (RIS)
۱-۱۱-۳-۳	ام‌اس عودکننده-فروکش‌کننده (RRMS)
۱-۱۱-۳-۴	ام‌اس پیشرونده ثانویه (SPMS)
۱-۱۱-۳-۵	ام‌اس پیشرونده اولیه (PPMS)

۳۴	..... ۱-۱۱-۳-۶-ام اس پیشرونده-عودکننده (PRMS)
۳۵	..... ۱-۱۱-۴-آسیب شناسی و ایمنولوژی
۳۶	..... ۱-۱۱-۵-تشخیص ام اس
۳۷	..... ۱-۱۱-۶-علائم بالینی
۳۸	..... ۱-۱۱-۷-درمان و مدیریت بیماری ام اس
۴۱	..... ۱-۱۱-۸-بررسی داروهای ام اس
۴۲	..... ۱-۱۲-کاربری جدید داروها
۴۴	..... ۱-۱۲-۱-کاربری جدید داروها در ام اس
۴۵	..... ۱-۱۳-داکینگ مولکولی
۴۷	..... ۱-۱۳-۱-تابع امتیازدهی
۴۸	..... ۱-۱۳-۲-ارزیابی نتایج جستجوی مجازی
۴۹	..... ۱-۱۴-دینامیک مولکولی
۵۰	..... ۱-۱۵-فرضیه پایان نامه
۵۲	..... فصل ۲: روش کار
۵۳	..... ۲-۱-نرم افزارهای لازم
۵۳	..... ۲-۲-مراحل پروژه
۵۵	..... ۲-۳-لیگندهای دارویی
۵۵	..... ۲-۴-گیرنده بیولوژیک هدف
۵۶	..... ۲-۴-۱-سیکلوپیلین دی
۵۷	..... ۲-۴-۲-فسفوانیزوتید ۳-کیناز گاما
۵۷	..... ۲-۴-۳-اسفنگوزین ۱-فسفات لیاز
۵۸	..... ۲-۵-نرم افزار اتوداک
۵۸	..... ۲-۵-۱-آماده سازی فایل مولکولهای دارویی برای برنامه اتوداک
۵۹	..... ۲-۵-۲-آماده سازی فایل ماکرومولکولها برای برنامه اتوداک
۶۰	..... ۲-۵-۳-اعتبارسنجی فرآیند داکینگ
۶۱	..... ۲-۶-نرم افزار گرومکس ۵.۱.۱ و آماده سازی فایل های مورد نیاز
۶۲	..... ۲-۶-۱-آنالیز نتایج دینامیک مولکولی
۶۴	..... فصل ۳: نتایج
۶۵	..... ۳-۱-فیلتراسیون لیگندهای دارویی
۶۶	..... ۳-۲-نتایج حاصل از اعتبارسنجی فرآیند داکینگ
۶۹	..... ۳-۳-آنالیز نتایج داکینگ
۷۰	..... ۳-۴-گروه کنترل مثبت
۷۲	..... ۳-۵-انرژی آزاد اتصال در برهمکنش داروها با گیرنده های مختلف ام اس
۷۷	..... ۳-۵-۱-همبستگی خطی انرژی آزاد اتصال با پارامترهای فیزیکوشیمیایی
۸۰	..... ۳-۶-بررسی برهمکنش داروهای برتر با گیرنده های ام اس
۸۶	..... ۳-۶-۱-لوراسیدون، لیگاند برتر گیرنده CypD ( $\Delta G_b = -8.84$ )
۸۵	..... ۳-۶-۲-لوراسیدون، لیگاند برتر گیرنده PI3K $\gamma$ ( $\Delta G_b = -11.91$ )

۸۹.....	۳-۶-۳- زوکلوپنتیکسول، لیگاند برتر گیرنده SIPL ( $\Delta G_b = -7.96$ )
۹۱.....	۳-۷- دینامیک مولکولی
۹۱.....	۳-۷-۱- RMSD
۹۳.....	۳-۷-۲- RMSF
۹۵.....	۳-۷-۳- شعاع ژیراسیون ( $R_g$ )
۹۶.....	۳-۷-۴- برهمکنش‌های هیدروژنی بین مولکولی
۹۷.....	۳-۷-۵- برهمکنش‌های هیدروژنی داخل مولکولی پروتئین
۹۹.....	فصل ۴: بحث و نتیجه گیری
۱۰۰.....	۴-۱- بحث
۱۰۰.....	۴-۱-۱- انتخاب تارگت بیولوژیک و داکینگ مولکولی
۱۰۱.....	۴-۱-۲- پارامترهای فیزیکوشیمیایی
۱۰۲.....	۴-۱-۳- آنالیز نتایج داکینگ مولکولی
۱۰۸.....	۴-۱-۴- آنالیز نتایج دینامیک مولکولی
۱۱۰.....	۴-۲- نتیجه گیری
۱۱۰.....	۴-۳- پیشنهادات
۱۱۲.....	منابع
۱۲۲.....	پیوست ۱: ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی مولکول‌های دارویی تحت مطالعه به تفکیک اثر فارماکولوژیکی
۱۸۳.....	پیوست ۲: جداول کمترین انرژی‌های آزاد اتصال حاصل از داکینگ لیگاندها با گیرنده‌های منتخب
۱۸۸.....	پیوست ۳: کمترین انرژی‌های آزاد اتصال حاصل از داکینگ هر یک از دسته‌های دارویی روی گیرنده‌های منتخب
۱۹۸.....	پیوست ۴: نمودارهای همبستگی خطی نمودار وزن مولکولی دسته‌های دارویی با گیرنده‌های منتخب
۲۰۱.....	پیوست ۵: شکل مربوط به نحوه برهمکنش‌ها و جداول مربوط به نوع برهمکنش‌های لیگاندهای برتر

## فهرست جداول

فصل ۱: مقدمه	۱
جدول ۱-۱. داروهای مورد استفاده در ام اس	۳۹
فصل ۲: روش کار	۵۲
جدول ۱-۲. نرم افزارها و سرورهای محاسباتی استفاده شده در پایان نامه	۵۳
فصل ۳: نتایج	۶۴
جدول ۱-۳. نتایج اعتبارسنجی داکینگ مربوط به گیرنده سیکلوفیلین دی	۶۷
جدول ۲-۳. نتایج اعتبار سنجی داکینگ مربوط به گیرنده فسفوانیزوتید ۳-کیناز گاما	۶۸
جدول ۳-۳. نتایج اعتبار سنجی داکینگ مربوط به گیرنده اسفنگوزین ۱-فسفات لیاز	۶۹
جدول ۴-۳. مهارکننده های استاندارد گیرنده های منتخب	۷۱
جدول ۵-۳. میانگین و انحراف معیار کمترین انرژی آزاد اتصال داکینگ لیگاندها با گیرنده های ام اس	۷۵
جدول ۶-۳. تعداد و درصد لیگاندهای برتر هر دسته دارویی با توجه به داده کنترل مثبت هر گیرنده	۷۶
جدول ۷-۳. همبستگی خطی لیپوفیلیسیته (CLOGP) لیگاندهای دارویی با انرژی آزاد اتصال آنها در باندینگ سایت اهداف پروتئینی مختلف برای ام اس	۷۸
جدول ۸-۳. همبستگی خطی تعداد پیوندهای قابل چرخش لیگاندهای دارویی با انرژی آزاد اتصال آنها در باندینگ سایت اهداف پروتئینی مختلف برای ام اس	۷۸
جدول ۹-۳. همبستگی خطی وزن مولکولی لیگاندهای دارویی با انرژی آزاد اتصال آنها در باندینگ سایت اهداف پروتئینی مختلف برای ام اس	۷۹
جدول ۱۰-۳. انتخاب حد آستانه جدید و تعداد داروهای مربوط به هر گیرنده مرتبط با ام اس	۸۲
جدول ۱۱-۳. لیگاندهای برتر گیرنده سیکلوفیلین دی	۸۳
جدول ۱۲-۳. لیگاندهای برتر گیرنده فسفوانیزوتید ۳-کیناز گاما	۸۴
جدول ۱۳-۳. لیگاندهای برتر گیرنده اسفنگوزین ۱-فسفات لیاز	۸۵
جدول ۱۴-۳. برهمکنش های هیدروفوب داروی لوراسیدون با گیرنده سیکلوفیلین دی	۸۷
جدول ۱۵-۳. پیوندهای هیدروژنی داروی لوراسیدون با گیرنده سیکلوفیلین دی	۸۷
جدول ۱۶-۳. برهمکنش های II-STACKING داروی لوراسیدون با گیرنده سیکلوفیلین دی	۸۷
جدول ۱۷-۳. برهمکنش های هیدروفوب داروی لوراسیدون با گیرنده فسفوانیزوتید ۳-کیناز گاما	۸۸
جدول ۱۸-۳. پیوندهای هیدروژنی داروی لوراسیدون با گیرنده فسفوانیزوتید ۳-کیناز گاما	۸۸
جدول ۱۹-۳. برهمکنش های هیدروفوب داروی زوکلوپنتیکسول با گیرنده اسفنگوزین ۱-فسفات لیاز	۸۹
جدول ۲۰-۳. پیوندهای هیدروژنی داروی زوکلوپنتیکسول با گیرنده اسفنگوزین ۱-فسفات لیاز	۹۰
جدول ۲۱-۳. برهمکنش های نمکی داروی زوکلوپنتیکسول با گیرنده اسفنگوزین ۱-فسفات لیاز	۹۰
فصل ۴: بحث و نتیجه گیری	۹۹
پیوست ۱: ویژگی های فیزیکوشیمیایی مولکول های دارویی تحت مطالعه به تفکیک اثر فارماکولوژیکی	۱۲۲
جدول پیوست ۱-۱. ویژگی های فیزیکوشیمیایی داروهای ضد افسردگی	۱۲۲
جدول پیوست ۲-۱. ویژگی های فیزیکوشیمیایی داروهای ضد سایکوز	۱۲۹

- جدول پیوست ۱-۳. ویژگی‌های فیزیوکوشیمیایی داروهای آرام‌بخش-خواب‌آور ..... ۱۳۹
- جدول پیوست ۱-۴. ویژگی‌های فیزیوکوشیمیایی داروهای ضد تشنج ..... ۱۴۹
- جدول پیوست ۱-۵. ویژگی‌های فیزیوکوشیمیایی داروهای بیهوش‌کننده ..... ۱۵۴
- جدول پیوست ۱-۶. ویژگی‌های فیزیوکوشیمیایی داروهای شل‌کننده عضلات اسکلتی ..... ۱۵۹
- جدول پیوست ۱-۷. ویژگی‌های فیزیوکوشیمیایی داروهای مربوط به اختلالات حرکتی ..... ۱۶۳
- جدول پیوست ۱-۸. ویژگی‌های فیزیوکوشیمیایی داروهای ضد آلزایمر ..... ۱۶۶
- جدول پیوست ۱-۹. ویژگی‌های فیزیوکوشیمیایی داروهای مخدر ..... ۱۶۸
- جدول پیوست ۱-۱۰. ویژگی‌های فیزیوکوشیمیایی داروهای اعتیاد آور ..... ۱۷۸
- پیوست ۲: جداول کمترین انرژی‌های آزاد اتصال حاصل از داکینگ لیگاندها با گیرنده‌های منتخب ..... ۱۸۳
- جدول پیوست ۱-۲. کمترین انرژی آزاد اتصال حاصل از داکینگ لیگاندها با گیرنده CYPD ..... ۱۸۳
- جدول پیوست ۲-۲. کمترین انرژی آزاد اتصال حاصل از داکینگ لیگاندها با گیرنده PI3K ..... ۱۸۴
- جدول پیوست ۳-۲. کمترین انرژی آزاد اتصال حاصل از داکینگ لیگاندها با گیرنده S1PL ..... ۱۸۶
- پیوست ۵: شکل مربوط به نحوه برهمکنش‌ها و جداول مربوط به نوع برهمکنش‌های لیگاندهای برتر ..... ۲۰۱
- جدول پیوست ۱-۵. برهمکنش‌های هیدروفوب داروی PIPOTIAZINE با گیرنده CYPD ..... ۱۹۷
- جدول پیوست ۲-۵. پیوندهای هیدروژنی داروی PIPOTIAZINE با گیرنده CYPD ..... ۲۰۱
- جدول پیوست ۳-۵. برهمکنش‌های  $\Pi$ -CATION داروی PIPOTIAZINE با گیرنده CYPD ..... ۲۰۲
- جدول پیوست ۴-۵. برهمکنش‌های هیدروفوب داروی LEVOPHENACYLMORPHAN با گیرنده CYPD ..... ۲۰۲
- جدول پیوست ۵-۵. پیوندهای هیدروژنی داروی LEVOPHENACYLMORPHAN با گیرنده CYPD ..... ۲۰۳
- جدول پیوست ۶-۵. برهمکنش  $\Pi$ -STACKING داروی LEVOPHENACYLMORPHAN با گیرنده CYPD ..... ۲۰۳
- جدول پیوست ۷-۵. برهمکنش‌های هیدروفوب داروی ALPHAXALONE با گیرنده CYPD ..... ۲۰۴
- جدول پیوست ۸-۵. پیوندهای هیدروژنی داروی ALPHAXALONE با گیرنده CYPD ..... ۲۰۴
- جدول پیوست ۹-۵. برهمکنش‌های هیدروفوب داروی RISPERIDONE با گیرنده CYPD ..... ۲۰۵
- جدول پیوست ۱۰-۵. پیوندهای هیدروژنی داروی RISPERIDONE با گیرنده CYPD ..... ۲۰۵
- جدول پیوست ۱۱-۵. برهمکنش‌های  $\Pi$ -STACKING داروی RISPERIDONE با گیرنده CYPD ..... ۲۰۶
- جدول پیوست ۱۲-۵. برهمکنش‌های هیدروفوب داروی DROPERIDOL با گیرنده CYPD ..... ۲۰۶
- جدول پیوست ۱۳-۵. پیوندهای هیدروژنی داروی DROPERIDOL با گیرنده CYPD ..... ۲۰۷
- جدول پیوست ۱۴-۵. برهمکنش‌های  $\Pi$ -STACKING داروی DROPERIDOL با گیرنده ..... ۲۰۷
- جدول پیوست ۱۵-۵. برهمکنش‌های هیدروفوب داروی ZIPRASIDONE با گیرنده CYPD ..... ۲۰۸
- جدول پیوست ۱۶-۵. پیوندهای هیدروژنی داروی ZIPRASIDONE با گیرنده CYPD ..... ۲۰۸
- جدول پیوست ۱۷-۵. برهمکنش‌های  $\Pi$ -STACKING داروی ZIPRASIDONE با گیرنده CYPD ..... ۲۰۸
- جدول پیوست ۱۸-۵. برهمکنش‌های هیدروفوب داروی PALIPERIDONE با گیرنده CYPD ..... ۲۰۹
- جدول پیوست ۱۹-۵. پیوندهای هیدروژنی داروی PALIPERIDONE با گیرنده CYPD ..... ۲۰۹
- جدول پیوست ۲۰-۵. برهمکنش‌های  $\Pi$ -STACKING داروی PALIPERIDONE با گیرنده CYPD ..... ۲۱۰
- جدول پیوست ۲۱-۵. برهمکنش‌های هیدروفوب داروی RISPERIDONE با گیرنده PI3K $\Gamma$  ..... ۲۱۰
- جدول پیوست ۲۲-۵. پیوندهای هیدروژنی داروی RISPERIDONE با گیرنده PI3K $\Gamma$  ..... ۲۱۱
- جدول پیوست ۲۳-۵. برهمکنش‌های هیدروفوب داروی PALIPERIDONE با گیرنده PI3K $\Gamma$  ..... ۲۱۲
- جدول پیوست ۲۴-۵. پیوندهای هیدروژنی داروی PALIPERIDONE با گیرنده PI3K $\Gamma$  ..... ۲۱۲

- جدول پیوست ۵-۲۵. برهمکنش‌های II-STACKING داروی PALIPERIDONE با گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۲۱۲
- جدول پیوست ۵-۲۶. پیوندهای هالوژنی داروی PALIPERIDONE با گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۲۱۳
- جدول پیوست ۵-۲۷. برهمکنش‌های هیدروفوب داروی LEVOPHENACYLMORPHAN با گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۲۱۳
- جدول پیوست ۵-۲۸. پیوندهای هیدروژنی داروی LEVOPHENACYLMORPHAN با گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۲۱۴
- جدول پیوست ۵-۲۹. برهمکنش‌های هیدروفوب داروی PIMOZIDE با گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۲۱۵
- جدول پیوست ۵-۳۰. پیوندهای هیدروژنی داروی PIMOZIDE با گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۲۱۵
- جدول پیوست ۵-۳۱. برهمکنش‌های II-STACKING داروی PIMOZIDE با گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۲۱۵
- جدول پیوست ۵-۳۲. برهمکنش‌های هیدروفوب داروی ZIPRASIDONE با گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۲۱۶
- جدول پیوست ۵-۳۳. پیوندهای هیدروژنی داروی ZIPRASIDONE با گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۲۱۷
- جدول پیوست ۵-۳۴. برهمکنش‌های هیدروفوب داروی VILAZODONE با گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۲۱۷
- جدول پیوست ۵-۳۵. پیوندهای هیدروژنی داروی VILAZODONE با گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۲۱۸
- جدول پیوست ۵-۳۶. برهمکنش‌های II-STACKING داروی VILAZODONE با گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۲۱۸
- جدول پیوست ۵-۳۷. برهمکنش‌های پل نمکی داروی VILAZODONE با گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۲۱۸
- جدول پیوست ۵-۳۸. برهمکنش‌های هیدروفوب داروی NALMEFENE با گیرنده S1PL..... ۲۱۹
- جدول پیوست ۵-۳۹. پیوندهای هیدروژنی داروی NALMEFENE با گیرنده S1PL..... ۲۱۹
- جدول پیوست ۵-۴۰. برهمکنش‌های هیدروفوب داروی FLUPENTHIXOL با گیرنده S1PL..... ۲۲۰
- جدول پیوست ۵-۴۱. پیوندهای هیدروژنی داروی FLUPENTHIXOL با گیرنده S1PL..... ۲۲۰
- جدول پیوست ۵-۴۲. برهمکنش‌های پل نمکی داروی FLUPENTHIXOL با گیرنده S1PL..... ۲۲۱
- جدول پیوست ۵-۴۳. برهمکنش‌های هیدروفوب داروی NALOXONE با گیرنده S1PL..... ۲۲۱
- جدول پیوست ۵-۴۴. پیوندهای هیدروژنی داروی NALOXONE با گیرنده S1PL..... ۲۲۱
- جدول پیوست ۵-۴۵. برهمکنش‌های هیدروفوب داروی DIFENOXIN با گیرنده S1PL..... ۲۲۲
- جدول پیوست ۵-۴۶. پیوندهای هیدروژنی داروی DIFENOXIN با گیرنده S1PL..... ۲۲۳
- جدول پیوست ۵-۴۷. برهمکنش‌های II-STACKING داروی DIFENOXIN با گیرنده S1PL..... ۲۲۳
- جدول پیوست ۵-۴۸. برهمکنش‌های هیدروفوب داروی OXILORPHEN با گیرنده S1PL..... ۲۲۴
- جدول پیوست ۵-۴۹. پیوندهای هیدروژنی داروی OXILORPHEN با گیرنده S1PL..... ۲۲۴
- جدول پیوست ۵-۵۰. برهمکنش‌های II-CATION داروی OXILORPHEN با گیرنده S1PL..... ۲۲۴
- جدول پیوست ۵-۵۱. برهمکنش‌های هیدروفوب داروی OXYMORPHONE با گیرنده S1PL..... ۲۲۵
- جدول پیوست ۵-۵۲. پیوندهای هیدروژنی داروی OXYMORPHONE با گیرنده S1PL..... ۲۲۵
- جدول پیوست ۵-۵۳. برهمکنش‌های هیدروفوب داروی PERICIAZINE با گیرنده S1PL..... ۲۲۶
- جدول پیوست ۵-۵۴. پیوندهای هیدروژنی داروی PERICIAZINE با گیرنده S1PL..... ۲۲۶



## فهرست نمودار ها و شکل ها

- فصل ۱: مقدمه ..... ۱
- شکل ۱-۱. سیستم عصبی مرکزی و سیستم عصبی محیطی ..... ۴
- شکل ۱-۲. مغز انسان از نماهای مختلف ..... ۶
- شکل ۱-۳. ساختار نورون های معمولی پستانداران ..... ۱۱
- شکل ۱-۴. پایانه سیناپس شیمیایی ..... ۱۲
- شکل ۱-۵. نورون ها و سلول های گلیا در CNS ..... ۱۳
- شکل ۱-۶. میلین و نقش عایق بودن آن در آکسون ..... ۱۷
- شکل ۱-۷. ساختار فیزیکی و شیمیایی غشای میلین ..... ۲۱
- شکل ۱-۸. MRI مغز نشان دهنده پلاک های حاد MS واقع در سمت راست لوب پیشانی و چپ لوب آهیانه ..... ۲۴
- شکل ۱-۹. نقشه توزیع شیوع بیماری ام اس در جهان در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر ..... ۲۶
- شکل ۱-۱۰. روند پیشرفت ناتوانی انواع بیماری ام اس در طی زمان ..... ۳۵
- شکل ۱-۱۱. ساختار شیمیایی تعدادی از داروهای کوچک مولکول مورد استفاده در بیماری ام اس ..... ۳۸
- شکل ۱-۱۲. فرآیند داکینگ در انتخاب ترکیب الگو ..... ۴۷
- فصل ۲: روش کار ..... ۵۲
- شکل ۲-۱. الگوی شماتیک مراحل انجام مطالعه اخیر ..... ۵۵
- فصل ۳: نتایج ..... ۶۴
- شکل ۳-۱. کمترین انرژی آزاد اتصال حاصل از داکینگ لیگاندها با گیرنده سیکلوفیلین دی ..... ۷۳
- شکل ۳-۲. کمترین انرژی آزاد اتصال حاصل از داکینگ لیگاندها با گیرنده فسفواینوزیتید ۳-کیناز گاما ..... ۷۳
- شکل ۳-۳. کمترین انرژی آزاد اتصال حاصل از داکینگ لیگاندها با گیرنده اسفنگوزین ۱-فسفات لیاز ..... ۷۳
- شکل ۳-۴. نحوه برهمکنش مولکول داروی لوراسیدون با گیرنده سیکلوفیلین دی ..... ۸۶
- شکل ۳-۵. نحوه برهمکنش مولکول داروی لوراسیدون با گیرنده فسفواینوزیتید ۳-کیناز گاما ..... ۸۸
- شکل ۳-۶. نحوه برهمکنش مولکول داروی زوکلوپنتیکسول با گیرنده اسفنگوزین ۱-فسفات لیاز ..... ۸۹
- شکل ۳-۷. نمودار RMSD مربوط به زنجیر اصلی SIPL بر حسب زمان شبیه سازی دینامیک مولکولی در کمپلکس مربوطه با زوکلوپنتیکسول ..... ۹۲
- شکل ۳-۸. نمودار RMSD مربوط به زنجیر اصلی CYPD بر حسب زمان شبیه سازی دینامیک مولکولی در کمپلکس مربوطه با لوراسیدون ..... ۹۲
- شکل ۳-۹. نمودار RMSD مربوط به زوکلوپنتیکسول بر حسب زمان شبیه سازی دینامیک مولکولی در کمپلکس مربوطه با SIPL ..... ۹۳
- شکل ۳-۱۰. نمودار RMSD مربوط به لوراسیدون بر حسب زمان شبیه سازی دینامیک مولکولی در کمپلکس مربوطه با CYPD ..... ۹۳
- شکل ۳-۱۱. نمودار RMSF مربوط به اتم های کربن آلفا SIPL بر حسب زمان شبیه سازی دینامیک مولکولی در کمپلکس با زوکلوپنتیکسول ..... ۹۴
- شکل ۳-۱۲. نمودار RMSF مربوط به اتم های کربن آلفا CYPD بر حسب زمان شبیه سازی دینامیک مولکولی در کمپلکس با لوراسیدون ..... ۹۴

- شکل ۳-۱۳. نمودار RG مربوط به زنجیر اصلی SIPL بر حسب زمان شبیه سازی دینامیک مولکولی در کمپلکس مربوطه با زوکلوپنتیکسول ..... ۹۶
- شکل ۳-۱۴. نمودار RG مربوط به زنجیر اصلی CYPD بر حسب زمان شبیه سازی دینامیک مولکولی در کمپلکس مربوطه با لوراسیدون ..... ۹۶
- شکل ۳-۱۵. نمودار تعداد پیوندهای هیدروژنی بین مولکولی مربوط به زوکلوپنتیکسول بر حسب زمان شبیه سازی دینامیک مولکولی در کمپلکس با SIPL ..... ۹۷
- شکل ۳-۱۶. نمودار تعداد پیوندهای هیدروژنی بین مولکولی مربوط به لوراسیدون بر حسب زمان شبیه سازی دینامیک مولکولی در کمپلکس با CYPD ..... ۹۷
- شکل ۳-۱۷. نمودار تعداد پیوندهای هیدروژنی داخل مولکولی SIPL در کمپلکس با زوکلوپنتیکسول بر حسب زمان شبیه سازی دینامیک مولکولی ..... ۹۸
- شکل ۳-۱۸. نمودار تعداد پیوندهای هیدروژنی داخل مولکولی CYPD در کمپلکس با لوراسیدون بر حسب زمان شبیه سازی دینامیک مولکولی ..... ۹۸
- فصل ۴: بحث و نتیجه گیری ..... ۹۹
- شکل ۴-۱. ساختار شیمیایی لوراسیدون (راست) و زیراسیدون (چپ) ..... ۱۰۴
- شکل ۴-۲. ساختار شیمیایی پیوتیازین ..... ۱۰۵
- شکل ۴-۳. ساختار شیمیایی ریسپریدون (راست) و پالیپریدون (چپ) ..... ۱۰۶
- شکل ۴-۴. ساختار شیمیایی زوکلوپنتیکسول (راست)، فلوپنتیکسول (وسط) و پریسیازین (چپ) ..... ۱۰۸
- شکل ۴-۵. الگوی سه بعدی برهمکنش های زوکلوپنتیکسول (راست) و لوراسیدون (چپ) در کمپلکس های مربوطه با SIPL و CYPD پس از ۱۰۰ نانو ثانیه شبیه سازی دینامیک مولکولی ..... ۱۱۰
- پیوست ۳: کمترین انرژی آزاد اتصال حاصل از داکینگ هر یک از دسته های دارویی روی گیرنده های منتخب ..... ۱۸۸
- شکل پیوست ۳-۱. LBE حاصل از داک داروهای ضد افسردگی روی گیرنده CYPD ..... ۱۸۸
- شکل پیوست ۳-۲. LBE حاصل از داک داروهای ضد سایکوز روی گیرنده CYPD ..... ۱۸۸
- شکل پیوست ۳-۳. LBE حاصل از داک داروهای آرام بخش-خواب آور روی گیرنده CYPD ..... ۱۸۹
- شکل پیوست ۳-۴. LBE حاصل از داک ضد تشنج داروهای روی گیرنده CYPD ..... ۱۸۹
- شکل پیوست ۳-۵. LBE حاصل از داک داروهای بیهوش کننده روی گیرنده CYPD ..... ۱۸۹
- شکل پیوست ۳-۶. LBE حاصل از داک داروهای داروهای شل کننده عضلات اسکلتی روی گیرنده CYPD ..... ۱۸۹
- شکل پیوست ۳-۷. LBE حاصل از داک داروهای مربوط به اختلالات حرکتی روی گیرنده CYPD ..... ۱۹۰
- شکل پیوست ۳-۸. LBE حاصل از داک داروهای ضد آلزایمر روی گیرنده CYPD ..... ۱۹۰
- شکل پیوست ۳-۹. LBE حاصل از داک داروهای مخدر روی گیرنده CYPD ..... ۱۹۰
- شکل پیوست ۳-۱۰. LBE حاصل از داک داروهای اعتیاد آور روی گیرنده CYP ..... ۱۹۱
- شکل پیوست ۳-۱۱. LBE حاصل از داک داروهای ضد افسردگی روی گیرنده PI3K $\Gamma$  ..... ۱۹۲
- شکل پیوست ۳-۱۲. LBE حاصل از داک داروهای ضد سایکوز روی گیرنده PI3K $\Gamma$  ..... ۱۹۲
- شکل پیوست ۳-۱۳. LBE حاصل از داک داروهای آرام بخش-خواب آور روی گیرنده PI3K $\Gamma$  ..... ۱۹۲
- شکل پیوست ۳-۱۴. LBE حاصل از داک داروهای ضد تشنج روی گیرنده PI3K $\Gamma$  ..... ۱۹۳
- شکل پیوست ۳-۱۵. LBE حاصل از داک داروهای بیهوش کننده روی گیرنده PI3K $\Gamma$  ..... ۱۹۳
- شکل پیوست ۳-۱۶. LBE حاصل از داک داروهای شل کننده عضلات اسکلتی روی گیرنده PI3K $\Gamma$  ..... ۱۹۳
- شکل پیوست ۳-۱۷. LBE حاصل از داک داروهای مربوط به اختلالات حرکتی روی گیرنده PI3K $\Gamma$  ..... ۱۹۳

- شکل پیوست ۳-۱۸. LBE حاصل از داک داروهای ضد آنزایمر روی گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۱۹۴
- شکل پیوست ۳-۱۹. LBE حاصل از داک داروهای مخدر روی گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۱۹۴
- شکل پیوست ۳-۲۰. LBE حاصل از داک داروهای اعتیاد آور روی گیرنده PI3K..... ۱۹۴
- شکل پیوست ۳-۲۱. LBE حاصل از داک داروهای ضد افسردگی روی گیرنده S1PL..... ۱۹۴
- شکل پیوست ۳-۲۲. LBE حاصل از داک داروهای ضد سایکوز روی گیرنده S1PL..... ۱۹۵
- شکل پیوست ۳-۲۳. LBE حاصل از داک داروهای آرامبخش-خواب آور روی گیرنده S1PL..... ۱۹۵
- شکل پیوست ۳-۲۴. LBE حاصل از داک داروهای ضد تشنج روی گیرنده S1PL..... ۱۹۵
- شکل پیوست ۳-۲۵. LBE حاصل از داک داروهای بیهوش کننده روی گیرنده S1PL..... ۱۹۵
- شکل پیوست ۳-۲۶. LBE حاصل از داک داروهای شل کننده عضلات اسکلتی روی گیرنده S1PL..... ۱۹۶
- شکل پیوست ۳-۲۷. LBE حاصل از داک داروهای مربوط به اختلالات حرکتی روی گیرنده S1PL..... ۱۹۶
- شکل پیوست ۳-۲۸. LBE حاصل از داک داروهای ضد آنزایمر روی گیرنده S1PL..... ۱۹۶
- شکل پیوست ۳-۲۹. LBE حاصل از داک داروهای مخدر روی گیرنده S1PL..... ۱۹۷
- شکل پیوست ۳-۳۰. LBE حاصل از داک داروهای اعتیاد آور روی گیرنده S1P..... ۱۹۷
- پیوست ۴: نمودارهای همبستگی خطی نمودار وزن مولکولی دسته‌های دارویی با گیرنده‌های منتخب..... ۱۹۸
- شکل پیوست ۴-۱. همبستگی خطی نمودار MW-LBE (CYPD) گروه دارویی ضد تشنج‌ها..... ۱۹۸
- شکل پیوست ۴-۲. همبستگی خطی نمودار MW-LBE (CYPD) گروه داروهای اعتیاد آور..... ۱۹۸
- شکل پیوست ۴-۳. همبستگی خطی نمودار MW-LBE (PI3K $\Gamma$ ) گروه دارویی ضد تشنج‌ها..... ۱۹۸
- شکل پیوست ۴-۴. همبستگی خطی نمودار MW-LBE (PI3K $\Gamma$ ) گروه داروهای اعتیاد آور..... ۱۹۹
- شکل پیوست ۴-۵. همبستگی خطی نمودار MW-LBE (S1PL) گروه داروهای آرامبخش-خواب آور..... ۱۹۹
- شکل پیوست ۴-۶. همبستگی خطی نمودار MW-LBE (S1PL) گروه دارویی ضد تشنج‌ها..... ۱۹۹
- شکل پیوست ۴-۷. همبستگی خطی نمودار MW-LBE (S1PL) گروه داروهای شل کننده عضلات اسکلتی ... ۲۰۰
- شکل پیوست ۴-۸. همبستگی خطی نمودار MW-LBE (S1PL) گروه داروهای اعتیاد آور..... ۲۰۰
- پیوست ۵: شکل مربوط به نحوه برهمکنش‌ها و جداول مربوط به نوع برهمکنش‌های لیگاند‌های برتر..... ۲۰۱
- شکل پیوست ۵-۱. نحوه برهمکنش مولکول داروی PIPOTIAZINE با گیرنده CYPD..... ۱۹۷
- شکل پیوست ۵-۲. نحوه برهمکنش مولکول داروی LEVOPHENACYLMORPHAN با گیرنده CYPD..... ۲۰۲
- شکل پیوست ۵-۳. نحوه برهمکنش مولکول داروی ALPHAXALONE با گیرنده CYPD..... ۲۰۴
- شکل پیوست ۵-۴. نحوه برهمکنش مولکول داروی RISPERIDONE با گیرنده CYPD..... ۲۰۵
- شکل پیوست ۵-۵. نحوه برهمکنش مولکول داروی DROPERIDOL با گیرنده CYPD..... ۲۰۶
- شکل پیوست ۵-۶. نحوه برهمکنش مولکول داروی ZIPRASIDONE با گیرنده CYPD..... ۲۰۷
- شکل پیوست ۵-۷. نحوه برهمکنش مولکول داروی PALIPERIDONE با گیرنده CYPD..... ۲۰۹
- شکل پیوست ۵-۸. نحوه برهمکنش مولکول داروی RISPERIDONE با گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۲۱۰
- شکل پیوست ۵-۹. نحوه برهمکنش مولکول داروی PALIPERIDONE با گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۲۱۱
- شکل پیوست ۵-۱۰. نحوه برهمکنش مولکول داروی LEVOPHENACYLMORPHAN با گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۲۱۳
- شکل پیوست ۵-۱۱. نحوه برهمکنش مولکول داروی PIMOZIDE با گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۲۱۴
- شکل پیوست ۵-۱۲. نحوه برهمکنش مولکول داروی ZIPRASIDONE با گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۲۱۶
- شکل پیوست ۵-۱۳. نحوه برهمکنش مولکول داروی VILAZODONE با گیرنده PI3K $\Gamma$ ..... ۲۱۷
- شکل پیوست ۵-۱۴. نحوه برهمکنش مولکول داروی NALMEFENE با گیرنده S1PL..... ۲۱۹

- شکل پیوست ۵-۱۵. نحوه برهمکنش مولکول داروی FLUPENTHIXOL با گیرنده S1PL ..... ۲۲۰
- شکل پیوست ۵-۱۶. نحوه برهمکنش مولکول داروی NALOXONE با گیرنده S1PL ..... ۲۲۱
- شکل پیوست ۵-۱۷. نحوه برهمکنش مولکول داروی DIFENOXIN با گیرنده S1PL ..... ۲۲۲
- شکل پیوست ۵-۱۸. نحوه برهمکنش مولکول داروی OXILORPHEN با گیرنده S1PL ..... ۲۲۳
- شکل پیوست ۵-۱۹. نحوه برهمکنش مولکول داروی OXYMORPHONE با گیرنده S1PL ..... ۲۲۵
- شکل پیوست ۵-۲۰. نحوه برهمکنش مولکول داروی PERICIAZINE با گیرنده S1PL ..... ۲۲۶

## فهرست علائم و اختصارات

MS □ Multiple Sclerosis

ND: Neurodegenerative Diseases

CNS □ Central Nervous System

PNS: Peripheral Nervous system

ANS: Autonomic Nervous system

CSF: Cerebrospinal Fluid

BBB □ Blood-Brain Barrier

APC: Antigen Presenting cell

MHC: Major Histocompatibility Complex

RRMS □ Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

SPMS: Secondary Progressive Multiple Sclerosis

PPMS □ Primary Progressive Multiple Sclerosis

PRMS: Progressive-Relapsing Multiple Sclerosis

MRI □ Magnetic Resonance Imaging

RMSD: Root-Mean-Square Deviation

PDB: Protein Data Bank

HBD: Hydrogen Bond Donor

HBA: Hydrogen Bond Acceptor

CypD: Cyclophilin D

PI3K $\gamma$ : Phosphoinositide 3-kinase gamma

S1PL: Sphingosine-1-phosphate lyase

LBE: Lowest Binding Energy