

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده داروسازی

پایان نامه رساله دکترای داروسازی

عنوان:

**بررسی مشتقات تتراهیدروپیریمیدین و دی هیدروپیریدینی به عنوان مهارکننده های
احتمالی آنزیم پتریدین ردوکتاز ۱ لیشمانیا توسط تکنیک غربالگری مجازی**

استاد راهنما:

دکتر ساقی سپهری

نگارش:

جاوید حمدی آروق

شماره پایان نامه

۱۳۲-د

مرداد ۱۴۰۱

تقدیم به

پدر بزرگووارم که مرا عزت نفس و مردانگی
آموخت و هرگاه که از پا افتادم به یاریش امید
دوباره یافتم.

و

مادر عزیزم که همچون فرشته ای مهربان
نوازش‌هایش تسکین بخش درد‌هایم و
گفتارش مرهمی بر زخم‌هایم بوده است.

و

خواهر عزیزم دکتر سعیده حمدی و برادر عزیزم
دکتر سعید حمدی که صمیمانه همراه تک تک
لحظاتم بودند و هیچ زمان از دادن روحیه به من
کوتاهی نکردند.

سیاسگزاری

بدین وسیله از زحمات و همکاری های بی دریغ استاد ارجمند خانم دکتر ساقی سپهری که در تمام مراحل تنظیم و تدوین این پایانامه، اینجانب را راهنمایی و ارشاد فرمودند صمیمانه سپاسگزاری نموده و توفیقات روز افزون ایشان را توأم با صحت و سعادت خواستارم.

و با سپاس فراروان از همه استادان گرامی و بزرگوایم که نه تنها مرا از رهنمود و نصیحت های گوهریارشان بی نصیب

نگذاشتند؛ بلکه برای بنده الگوی کاملی از انسانیت
و تواضع بودند.

و در نهایت با سپاس از همه بزرگوارانی که در
این راه ناهموار زندگی، مرا از محبت و یاری
خویش محروم ننمودند که در این مجال
کوتاه، درج نام یکایک این عزیزان ممکن نبود.

چکیده فارسی

مقدمه

بیماری لیشمانیا یک بیماری مشترک بین انسان و حیوان است و عامل ایجاد آن انگل لیشمانیا می‌باشد. سالانه نزدیک به ۲ میلیون نفر به این بیماری مبتلا می‌شوند و حدود ۲۰ الی ۵۰ هزار نفر جان خود را بر اثر این بیماری از دست می‌دهند. داروهای موجود برای درمان این بیماری به عنوان مثال ترکیبات پنج ظرفیتی آنتیموان (پنتاستوم و گلوکانتیم)، فلوکونازول و پنتامیدین به علت عوارض جانبی بالا و ایجاد مقاومت کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند به همین دلیل محققین به دنبال داروهای جدید برای درمان این بیماری می‌باشند که یکی از راه‌های توسعه دارویی بر پایه مهار آنزیم پتریدین ردوکتاز یک می‌باشد. آنزیم پتریدین ردوکتاز یک باعث ایجاد مقاومت لیشمانیا نسبت به داروها می‌شود که مهار آن می‌تواند در از بین بردن انگل مفید باشد.

روش کار

در این پروژه، ساختار سه بعدی آنزیم پتریدین ردوکتاز یک، از بانک اطلاعات پروتئین (PDB: 5142) دانلود شد. کتابخانه‌ای از ترکیبات با اسکلت اصلی دی هیدروپیریمیدین و دی هیدروپیریدین در قالب فایل SDF از پایگاه داده PubChem تشکیل گردید. سپس بر روی ترکیبات جمع آوری شده فیلترهای مختلف Rule of 5, PyRx0.8 و ADMET انجام گرفت. در نهایت، شبیه‌سازی داکینگ مولکولی برای شناسایی برهم‌کنش‌های مولکول‌ها در جایگاه فعال آنزیم پتریدین ردوکتاز یک انجام شد.

یافته‌ها

از میان ۲۲۸۳ ترکیب موجود در کتابخانه ۱۷ ترکیب توانستند از همه فیلترهای ذکر شده با موفقیت عبور کنند. در مرحله بعد روی ترکیبات فیلتر شده داکینگ مولکولی انجام شد. از بین ۱۷ ترکیبات داک شده ۴ ترکیب با کد CID_2853835, CID_9922877, CID_14855110 و CID_54491507 به ترتیب با انرژی اتصال -10.3 ، -9.71 ، -9.63 و -9.44 کیلوکالری برمول بیشترین انرژی اتصال را در بین ترکیبات داشتند.

بحث و نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج داکینگ مولکولی و مقایسه آنها با ترکیب مونسترول، لیگاند کوکریستال 6j6 و مقالات مرتبط گذشته، این نتیجه حاصل شد که اسیدآمینه‌های Ser111, Asn109, Arg17, Tyr194, Leu18, Ser227, Phe113, Asp181 و Lys198 اهمیت بالاتری از نظر اتصال ترکیبات با جایگاه فعال آنزیم پتریدین ردوکتاز یک نسبت به سایر اسیدآمینه‌ها دارند. همچنین اسیدآمینه‌های Pro187, Glu186, Gly13, Lys16, Ala110 و Leu 229 نیز نسبت به سایر اسیدآمینه‌ها از اهمیت کمتری برخوردارند. باتوجه به بررسی‌های صورت گرفته، پیوندهای هیدروفوب و هیدروژنی از برهم‌کنش‌های مهم و ضروری می‌باشند و برهم‌کنش‌های $\pi - \pi$ و کاتیون- π از درجه اهمیت پایین تری برخوردار هستند. از ترکیبات نهایی، چهار ترکیب CID_2853835, CID_9922877, CID_14855110 و CID_54491507 به ترتیب بیشترین انرژی اتصال با جایگاه اتصال آنزیم را در بین ترکیبات منتخب داشتند.

کلمات کلیدی

پتریدین ردوکتاز یک، مونسترول، غربالگری مجازی، داکینگ مولکولی

فهرست مطالب

۱	فصل اول: مقدمه
۲	۱-۱- مقدمه و تاریخچه
۳	۱-۱-۱- سبب‌شناسی
۴	۱-۱-۲- دسته بندی مورفولوژی انگل لیثمانیا
۴	۱-۱-۳- چرخه زندگی انگل لیثمانیا
۶	۱-۱-۴- اپیدمیولوژی
۶	۱-۱-۵- راه‌های انتقال انگل لیثمانیا
۷	۱-۱-۶- بیماری‌زایی
۹	۱-۱-۷- درمان
۱۲	۱-۱-۸- کنترل
۱۳	۱-۱-۹- مقاومت دارویی
۱۴	۱-۱-۱۰- توسعه دارویی
۱۴	۱-۱-۱۱- آنزیم پترودین ردوکتاز
۱۸	۱-۲- طراحی دارو به روش کامپیوتری
۱۸	۱-۲-۱- غربالگری مجازی
۱۹	۱-۲-۲- ترکیبات دی هیدروپیریمیدین
۲۰	۱-۲-۳- ترکیبات دی هیدروپیریدین
۲۲	۱-۳- پیشینه پژوهش
۲۹	فصل دوم : مواد، دستگاه ها و روش ها
۳۰	۲-۱- سرورهای استفاده شده در بخش داکینگ
۳۰	۲-۲- تشکیل کتابخانه مجازی از ترکیبات شیمیایی
۳۲	۲-۳- غربالگری مجازی

۳۴	۲-۴- قاعده پنج لیپنسی (خواص دارو همانندی)
۳۵	۲-۵- بررسی ویژگی های فارماکوکینتیکی
۳۷	۲-۶- شبیه سازی داکینگ مولکولی
۳۷	۲-۶-۱- آماده سازی لیگاند
۳۸	۲-۶-۲- آماده سازی پروتئین هدف
۳۸	۲-۶-۳- اعتبار سنجی فرآیند داکینگ
۳۹	۲-۶-۴- آماده سازی فایل مربوط به پارامترهای شبکه داکینگ (gpf)
۳۹	۲-۶-۵- آماده سازی فایل مربوط به پارامترهای داکینگ (dpf)
۴۰	۲-۶-۶- انجام شبیه سازی داکینگ مولکولی
۴۱	فصل سوم : نتایج
۴۲	۳-۱- غربالگری مجازی (VS)
۴۲	۳-۲- بررسی ویژگی دارو همانندی
۴۳	۳-۳- بررسی ویژگی های فارماکوکینتیکی
۴۵	۳-۴- اعتبارسنجی داکینگ و نتایج حاصل از آن
۴۶	۳-۵- آنالیز نتایج داکینگ مولکولی ترکیبات راه یافته از مرحله قبل در جایگاه فعال آنزیم پتریدین ردوکتاز یک لیشمانیا
۵۲	۳-۶- بررسی برهمکنش ترکیب کوکریستال 6J6 در جایگاه فعال آنزیم پتریدین ردوکتاز یک لیشمانیا
۵۳	۳-۷- بررسی برهمکنش ترکیب مونسترول در جایگاه فعال آنزیم پتریدین ردوکتاز یک لیشمانیا
	۳-۸- بررسی برهمکنش چهار ترکیب (CID_2853835, CID_9922877, CID_14855110 و CID_54491507) با
۵۴	بهترین انرژی اتصال در جایگاه فعال آنزیم پتریدین ردوکتاز یک لیشمانیا
۵۸	۳-۹- نتایج داکینگ مولکولی ترکیبات باقی مانده حاصل از غربالگری مجازی
۶۰	فصل چهارم : بحث و نتیجه گیری
	۴-۱- مقایسه برهمکنش چهار ترکیب (CID_2853835, CID_9922877, CID_14855110 و CID_54491507) با
۶۱	ترکیب مونسترول و ترکیب کوکریستال 6J6 در جایگاه فعال آنزیم پتریدین ردوکتاز یک لیشمانیا
	۴-۲- مقایسه برهمکنش چهار ترکیب (CID_2853835, CID_9922877, CID_14855110 و CID_54491507) با
۶۲	ترکیبات باقی مانده و ترکیب مونسترول و ترکیب کوکریستال 6J6 در جایگاه فعال آنزیم پتریدین ردوکتاز یک لیشمانیا
۶۳	۴-۳- بررسی رابطه ساختار و اتصالات مشاهده شده در ترکیبات با ساختمان مشابه
۶۵	۴-۴- نتیجه گیری

منابع و مأخذ ۶۸

پیوست ها ۷۸

فهرست جدول ها

- جدول ۱-۲- لیست نرم افزار ها و سرور های مورد استفاده در بخش داکینگ ۲۹
- جدول ۲-۲- پارامترهای در نظر گرفته شده در فایل dpf ۳۸
- جدول ۱-۳- ویژگی های فارماکوکینتیکی ۱۷ ترکیب نهایی حاصل از غربالگری مجازی ۴۴
- جدول ۲-۳- نتایج داکینگ مولکولی ۱۷ ترکیب فیلتر شده حاصل از غربالگری مجازی در جایگاه فعال آنزیم پتريدین ۴۴
- ردوكتاز يك ليشمانيا با كد 5L42 ۴۸
- جدول ۳-۳- برهمکنش های هیدروفوب، هیدروژنی، $\pi - \pi$ و کاتیون π - ترکیبات داک شده روی جایگاه فعال آنزیم ۴۸
- پتريدین ردوكتاز يك ليشمانيا با كد 5L42 ۴۹

فهرست اشکال

- شکل ۱-۱- چرخه زندگی انگل لیشمانیا ۵
- شکل ۱-۲- تعامل بین پاسخ Th1 و Th2 در بیماری لیشمانیوز احشایی ۸
- شکل ۱-۳- ساختار شیمیایی مگلوپروماین آنتی مونیت ۹
- شکل ۱-۴- ساختار شیمیایی آمفوتریسین بی ۱۰
- شکل ۱-۵- ساختار شیمیایی اسپیرومایسین (۱) و کتوکونازول (۲) و مترونیدازول (۳) و میلترفوسین (۴) ۱۱
- شکل ۱-۶- دزاکسی تیمیدین مونوفسفات ۱۲
- شکل ۱-۷- (a) چرخه فولات و فرآیندهای سلولی در تریپانوزوماتیدها پشتیبانی می شود. (b) کاهش دو مرحله ای بیوپترین به H2B و H4B کاتالیز شده توسط PTR1 ۱۵
- شکل ۱-۸- ساختار زیر واحد PTR1 و موقعیت سایت فعال ۱۶
- شکل ۱-۹- ساختار شیمیایی ترکیب مونسترول ۱۹
- شکل ۱-۱۰- ساختار کلی ۱ و ۴-دی هیدروپیریدین ها و برخی از ترکیبات مهم دارویی در دسترس از مشتقات ۱ و ۴-دی هیدروپیریدین. ایزرادپین (۱) نیفدیپین (۲) نیتردپین (۳) فلودیپین (۴) لاسیدیپین (۵) آملودیپین (۶) نیکاردپین (۷) نیمودیپین (۸) ۲۱
- شکل ۱-۱۱- حالت اتصال ۱- (۳،۴-دی کلرو-بنزیل)-۲-آمینو-بنزیمیدازول با آنزیم PTR1 ۲۲
- شکل ۱-۱۲- ساختار شیمیایی مونسترول ۲۳
- شکل ۱-۱۳- مدل ساختاری گلوله و میله برهمکنش بین ویتافرین ای با آنزیم پتریدین ردوکتاز ۲۴
- شکل ۱-۱۴- ساختار شیمیایی و IC50 ترکیب شماره ۵ ۲۶
- شکل ۱-۱۵- ترکیبات دی هیدروپیریدینی ضد لیشمانیا ۲۷
- شکل ۲-۱- نمایشی از صفحه اول سایت PubChem ۳۱
- شکل ۲-۲- صفحه اول وب سایت PDB ۳۲
- شکل ۲-۳- نمایشی از نرم افزار PyRx 0.8 ۳۳
- شکل ۲-۴- تصویری از سرور Molinspiration ۳۵
- شکل ۲-۵- نمایشی از صفحه اول وب سایت swissADME ۳۶
- شکل ۲-۶- تصویری از سرور admetSAR ۳۶
- شکل ۲-۷- نمایشی از نرم افزار AutoDock4.2 به همراه آنزیم پتریدین ردوکتاز یک ۳۹
- شکل ۳-۱- ساختار شیمیایی ۱۷ ترکیب راه یافته به مرحله داکینگ نهایی ۴۸
- شکل ۳-۲- ساختار و نحوه برهمکنش ترکیب کوکریستال 6z6 با جایگاه فعال آنزیم پتریدین ردوکتاز ۱ لیشمانیا ۵۱
- شکل ۳-۳- ساختار و نحوه برهمکنش ترکیب مونسترول با جایگاه فعال پتریدین ردوکتاز یک لیشمانیا ۵۲
- شکل ۳-۴- ساختار و نحوه برهمکنش ترکیب CID_2853835 با جایگاه فعال آنزیم پتریدین ردوکتاز یک لیشمانیا ۵۳

- شکل ۳-۵- ساختار و نحوه برهمکنش ترکیب CID_9922877 با جایگاه فعال آنزیم پتريدین ردوكتاز ليشمانيا.... ۵۴
- شکل ۳-۶- ساختار و نحوه برهمکنش ترکیب CID_14855110 با جایگاه فعال آنزیم پتريدین ردوكتاز یک ليشمانيا
۵۵
- شکل ۳-۷- ساختار و نحوه برهمکنش ترکیب CID_54491507 با جایگاه فعال آنزیم پتريدین ردوكتاز ليشمانيا... ۵۶
- شکل ۴-۱- مقایسه ساختار دو ترکیب مشابه CID_22473422 و CID_22473467..... ۶۲
- شکل ۴-۲- مقایسه ساختار دو ترکیب مشابه CID_19769675 و CID_19769597..... ۶۵

PTR1:	Pteridine reductase 1
WHO:	World Health Organization
ER:	Endoplasmic Reticulum
CADD:	Computer Aided Drug Design
SBVS:	Structure-based virtual screening
PDB:	Protein Data Bank
TPSA:	Topological polar surface area
Mw:	Molecular weight
nrotb:	Nrotatable
ADMET:	Absorbtion, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity
RMSD:	Root-mean-square deviation
gpf:	Grid parameter file
glg:	Grid log file
dpf:	Docking parameter file
dlf:	Docking log file
IE:	Intermolecular Energy
EE:	Electrostatic Energy
VHDE:	Van der Waals-H bond-Desolvation-Energy