



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان اردبیل

دانشکده داروسازی

پایان نامه برای دریافت درجه دکتری داروسازی

### عنوان:

موتاسیون اشباع مجازی کاتالاز پراکسیداز مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و اثر آن بر الگوی اتصال مشتقات ایزونیازیدی و مقاومت دارویی

### استاد راهنما:

دکتر نیما رزاقی اصل

### نگارش:

نسرین پناهی

شماره پایان نامه: د-۱۷۸

شهریور ۱۴۰۲

سپاس خدای را که بزرگترین امید در محطه محطه زندگیت...

تقدیم به:

روح پاک مادرم؛

که مهر آسمانی اش آرام بخش آلام زمینی ام است،

پدرم؛

کوهی استوار و حامی من در تمام طول زندگی،

برادرم؛

که وجودش موجب دلگرمی این راه است،

و استاد گرامی دکتر نیما زاتی اصل؛

که در تمامی دوران تحصیل، راهنما و مشوق، همگامی و بی منت بودند...

## چکیده فارسی

**مقدمه:** سل یک بیماری عفونی شایع در قرن حاضر می‌باشد. علی‌رغم اثربخشی بالای ایزونیازید به عنوان داروی مهم خط اول سل، مقاومت نسبت به آن یکی از چالش‌های جدی بوده؛ از این رو نیاز به توسعه‌ی داروهای جدید سل بسیار مورد توجه است. مطالعه حال حاضر با هدف مطالعه پایداری پروتئین در فرم‌های موتانت KatG میکوباکتریوم توبرکلوزیس و پیشنهاد مشتقات ایزونیازیدی مناسب با توانایی غلبه بر الگوی اتصال تضعیف شده‌ی INH با S315T-KatG، انجام گرفته است.

**روش کار:** در فاز اول، انواع فرم‌های موتانت توالی‌های Asp137، Ser315 و Met255 در آنزیم KatG ایجاد شده و پایداری آنزیم از لحاظ ساختار و عملکرد بررسی گشت. برهم‌کنش‌های بین مولکولی ایزونیازید توسط نرم افزار Autodock4.2 ارزیابی شد. فرم‌های موتانت بالینی و ناپایدارکننده‌ترین موتانت‌ها تحت آنالیز برهم‌کنش بین مولکولی لیگاند-اسیدآمینو از طریق محاسبات DFT و تابع پایه (d, p)\* 6-31G قرار گرفتند. در فاز بعدی بر اساس مقالات معتبر تعدادی از مشتقات ایزونیازیدی با اثر بیولوژیکی قوی نسبت به Mtb حساس ( $MIC \leq 7.8 \mu M$ ) و مقاوم به دارو انتخاب شدند. براساس نتایج داکینگ مولکولی مشتقات مورد نظر، ترکیبات برتر انتخاب شدند (ترکیبات ۵ و ۷). در قدم بعدی کمپلکس ترکیبات برتر برای ارزیابی پایداری و اصلاح الگوی اتصال تحت شبیه‌سازی دینامیک مولکولی توسط برنامه Gromacs5.1.1 قرار گرفتند و نهایتاً کمپلکس‌های حاصل از MD، تحت آنالیز DFT توسط نرم‌افزار Gaussian09 قرار گرفت.

**یافته‌ها:** مشخص شد که همه‌ی واریانت‌های Ser315 منجر به حفظ پایداری ساختار آنزیم KatG می‌گردند. نتایج نشان داد که تمامی اثرات مخرب در واریانت‌های Ser315 و Asp137 به دلیل تغییر در حجم حفره رخ می‌دهد. با توجه به مقادیر  $\Delta\Delta G_{mutation}$ ، در اتصال INH به S315T تغییر قابل توجهی وجود ندارد. میانگین انرژی‌های آزاد اتصال برای کمپلکس ترکیب ۵ با فرم‌های WT-KatG و S315T-KatG به ترتیب برابر  $13/78 \pm 2/5$  - و  $15/62 \pm 2/34$  - و برای ترکیب ۷ به ترتیب برابر  $10/56 \pm 1/91$  - و  $13/50 \pm 2/33$  - کیلوکالری بر مول برآورد شد.

**بحث و نتیجه‌گیری:** مشخص گردید که تغییرات در انرژی آزاد گیبس تاخوردگی آنزیم با تغییرات آنتروپی مربوط به موتاسیون‌های KatG ارتباط نسبی دارد. نتایج حاصل از داکینگ مولکولی اهمیت پیوند ایمینی را در مشتقات ایزونیازیدی تایید کرد و ترکیبات ۵ (N'-cyclopentylideneisonicotinohydrazide) و ۷ (N'-(E)-(4-phenoxybenzylidene)isonicotinohydrazide) به عنوان ترکیبات برتر انتخاب شدند. مطالعات داکینگ مولکولی و دینامیک مولکولی نشان داد که ترکیبات ۵ و ۷ توانایی اتصال بالایی نسبت به S315T-KatG دارند. نتایج مطالعه حال حاضر، اصول ساختاری مناسبی برای طراحی مشتقات جدید ایزونیازیدی با پتانسیل بالای غلبه بر مقاومت دارویی و همچنین توسعه‌ی عوامل جدید MDR-TB فراهم می‌کند.

**کلیدواژه‌ها:** سل، آنزیم کاتالاز/پراکسیداز، ایزونیازید، دینامیک مولکولی، رابطه ساختار-اتصال

## فهرست مطالب

فصل ۱- مقدمه	۱
۱-۱- سل	۲
۱-۲- اپیدمیولوژی	۲
۱-۳- پاتوژنز بیماری	۳
۱-۴- ریسک فاکتورهای بیماری	۵
۱-۵- تشخیص	۶
۱-۵-۱- تشخیص عفونت سل نهفته	۷
۱-۵-۲- تشخیص بیماری سل فعال	۷
۱-۶- پیشگیری	۹
۱-۷- درمان	۱۰
۱-۷-۱- انواع مقاومت به داروها	۱۱
۱-۷-۱-۱- مقاومت ذاتی نسبت به داروهای سل	۱۱
۱-۷-۱-۲- مقاومت اکتسابی نسبت به داروهای سل	۱۲
۱-۸- موتانتها و مکانیسمهای مقاومت نسبت به داروها	۱۲
۱-۸-۱- داروهای خط اول	۱۲
۱-۸-۱-۱- ریفامپیسین	۱۲
۱-۸-۱-۲- ایزونیاژید	۱۳
۱-۸-۱-۳- اتاموتول	۱۴
۱-۸-۱-۴- پیرازینامید	۱۵
۱-۸-۱-۵- استرپتوماپسین	۱۵
۱-۸-۲- داروهای خط دوم	۱۷
۱-۸-۲-۱- فلوروکینولونها	۱۷

- ۱۷.....۱-۸-۲-۲-کانامایسین، کاپرومایسین، آمیکالسین، ویومایسین.....
- ۱۸.....۱-۸-۲-۳-ایتیونامید.....
- ۱۹.....۱-۸-۲-۴-پارا آمینو سالیسیلیک اسید (PAS).....
- ۱۹.....۱-۸-۲-۵-سیکلوسرین.....
- ۲۰.....۱-۸-۲-۶-ماکرولیدها.....
- ۲۰.....۱-۸-۲-۷-لینزولید.....
- ۲۱.....۱-۸-۲-۸-کلوفازیمین.....
- ۲۱.....۱-۸-۳-داروهای جدید.....
- ۲۱.....۱-۸-۳-۱-بداکیلین.....
- ۲۲.....۱-۸-۳-۲-دلانامید.....
- ۲۲.....۱-۸-۳-۳-پروتیونامید.....
- ۲۳.....۱-۸-۳-۴-SQ-109.....
- ۲۳.....۱-۸-۴-مقاومت‌های دارویی.....
- ۲۳.....۱-۸-۴-۱-سل مقاوم به یک دارو.....
- ۲۴.....۱-۸-۴-۲-سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB).....
- ۲۴.....۱-۸-۴-۳-سل بسیار مقاوم به دارو (XDR-TB).....
- ۲۵.....۱-۸-۴-۴-سل کاملاً مقاوم به دارو (TDR-TB).....
- ۲۵.....۱-۹-آنزیم کاتالاز پراکسیداز (CP).....
- ۲۶.....۱-۱۰-مشتقات ایزونیازیدی و اهمیت آنها.....
- ۳۳.....۱-۱۱-طراحی محاسباتی دارو.....
- ۳۶.....**فصل ۲- مواد و روش‌ها**.....
- ۳۷.....۲-۱-انتخاب ماکرومولکول هدف.....
- ۳۷.....۲-۱-۱-آماده سازی فایل ماکرومولکول هدف.....
- ۳۸.....۲-۲-مطالعات پایداری/عملکرد پروتئین.....

۳۸.....	۲-۳- انتخاب لیگاندها.
۳۹.....	۲-۴- داکینگ مولکولی.....
۴۰.....	۲-۴-۱- داکینگ مولکولی ایزونیازید و مشتقات ایزونیازیدی.....
۴۰.....	۲-۵- تابعیت چگالی الکترونی.....
۴۱.....	۲-۶- دینامیک مولکولی.....
۴۲.....	۲-۷- تابعیت چگالی الکترونی ترکیبات برتر.....

### فصل ۳-

#### نتایج..... ۴۳

۴۴.....	مقدمه.....
۴۵.....	۳-۱- پایداری آنزیم.....
۴۷.....	۳-۲- عملکرد آنزیم.....
۵۰.....	۳-۳- ساختار دوم پروتئین.....
۵۱.....	۳-۴- برهم کنش های بین مولکولی.....
۵۱.....	۳-۴-۱- داکینگ مولکولی.....
۵۶.....	۳-۴-۲- نتایج نظریه تابعیت چگالی (DFT).....
۵۸.....	۳-۵- مشتقات ایزونیازیدی برگرفته از مقالات.....
۶۰.....	۳-۶- داکینگ مولکولی مشتقات ایزونیازیدی.....
۶۲.....	۳-۷- نتایج دینامیک مولکولی.....
۶۲.....	۳-۷-۱- انحراف ریشه مجذور میانگین (RMSD).....
۶۴.....	۳-۷-۲- نوسان ریشه مجذور میانگین (RMSF).....
۶۵.....	۳-۷-۳- شعاع ژیراسیون (Rg).....
۶۶.....	۳-۷-۴- برهم کنش های پیوندهای هیدروژنی.....
۶۸.....	۳-۷-۵- رفتار سطح پروتئین.....
۶۸.....	۳-۷-۶- آنالیز کنفورماسیون پایدار اتصال.....
۶۹.....	۳-۷-۷- انرژی آزاد اتصال.....

۷۰	۳-۸- نتایج تابعیت چگالی الکترونی ترکیبات برتر (DFT)
۷۶	فصل ۴- بحث و نتیجه گیری
۷۷	۴-۱- پایداری آنزیم
۷۷	۴-۲- عملکرد آنزیم
۷۸	۴-۳- ساختار دوم پروتئین
۷۹	۴-۴- برهم کنش های بین مولکولی
۷۹	۴-۴-۱- داکینگ مولکولی
۷۹	۴-۴-۲- نظریه تابعیت چگالی (DFT)
۸۱	۴-۵- داکینگ مولکولی مشتقات ایزونیازیدی
۸۲	۴-۶- دینامیک مولکولی
۸۳	۴-۶-۱- آنالیز کنفورماسیون پایدار اتصال
۸۴	۴-۷- محاسبه DFT برای ترکیبات برتر
۸۵	نتیجه گیری
۸۷	پیشنهادات
۸۸	منابع

## فهرست جدول‌ها

- جدول ۱-۱. رژیم‌های عمومی درمان سل..... ۱۰
- جدول ۱-۲. فعالیت ضد سل ترکیبات برتر..... ۲۹
- جدول ۱-۳. کدهای تک حرفی اسیدآمین‌ها..... ۴۴
- جدول ۲-۳. پیش‌بینی اثرات مخرب SPM روی WT-KatG توسط Missense3D..... ۴۸
- جدول ۳-۳. تاثیر جهش‌های نقطه‌ای آنزیم KatG بر تمایل اتصال INH..... ۵۱
- جدول ۳-۴. اسیدآمین‌های جایگاه فعال فرم‌های مختلف موتانت KatG در برهم‌کنش با مولکول ایزونیاژید..... ۵۴
- جدول ۳-۵. نتایج داکینگ مولکولی مشتقات ایزونیاژیدی با فرم‌های موتانت بالینی و نوع غیر موتانت آنزیم KatG..... ۶۰
- جدول ۳-۶. انرژی اتصال برای برهم‌کنش‌های هیدروفوب ترکیب ۵ در WT-KatG..... ۷۱
- جدول ۳-۷. انرژی اتصال برای پیوندهای هیدروژنی ترکیب ۵ در WT-KatG..... ۷۲
- جدول ۳-۸. انرژی اتصال برای برهم‌کنش‌های هیدروفوب ترکیب ۵ در S315T-KatG..... ۷۲
- جدول ۳-۹. انرژی اتصال برای پیوندهای هیدروژنی ترکیب ۵ در S315T-KatG..... ۷۲
- جدول ۳-۱۰. انرژی اتصال برای برهم‌کنش‌های هیدروفوب ترکیب ۷ در WT-KatG..... ۷۳
- جدول ۳-۱۱. انرژی اتصال برای برهم‌کنش‌های هیدروژنی ترکیب ۷ در WT-KatG..... ۷۴
- جدول ۳-۱۲. انرژی اتصال برای برهم‌کنش‌های هیدروفوب ترکیب ۷ در S315T-KatG..... ۷۴
- جدول ۳-۱۳. انرژی اتصال برای برهم‌کنش‌های هیدروژنی ترکیب ۷ در S315T-KatG..... ۷۵



## فهرست نمودارها و شکل‌ها

- شکل ۱-۱. تخمین میزان بروز سل در سال ۲۰۲۰ ..... ۳
- شکل ۲-۱. پاتوژنز مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ..... ۵
- شکل ۳-۱. ریسک فاکتورهای بیماری ..... ۶
- شکل ۴-۱. ساختار ریفاپیسین ..... ۱۳
- شکل ۵-۱. ساختار ایزونیاژید ..... ۱۴
- شکل ۶-۱. ساختار اتامبوتول ..... ۱۵
- ساختار ۷-۱. ساختار پیرازینامید ..... ۱۵
- شکل ۸-۱. ساختار استرپتوماسین ..... ۱۶
- شکل ۹-۱. مکانیسم عمل داروهای خط اول ..... ۱۶
- شکل ۱۰-۱. ساختار موکسی فلوکساسین ..... ۱۷
- شکل ۱۱-۱. ساختار کانامایسین ..... ۱۸
- شکل ۱۲-۱. ساختار اتیونامید ..... ۱۸
- شکل ۱۳-۱. ساختار پارا-آمینو سالیسیلیک اسید ..... ۱۹
- شکل ۱۴-۱. ساختار سیکلوسرین ..... ۱۹
- شکل ۱۵-۱. ساختار اریترومایسین ..... ۲۰
- شکل ۱۶-۱. ساختار لینزولید ..... ۲۰
- شکل ۱۷-۱. ساختار کلوفازیمین ..... ۲۱
- شکل ۱۸-۱. ساختار بدآکیلین ..... ۲۲
- شکل ۱۹-۱. ساختار دلامانید ..... ۲۲
- شکل ۲۰-۱. ساختار پروتیونامید ..... ۲۳
- شکل ۲۱-۱. ساختار SQ109 ..... ۲۳
- شکل ۲۲-۱. ساختارهای مشتقات ایزونیاژیدی ..... ۲۸

- شکل ۱-۲۳. ساختارهای ترکیبات برتر..... ۲۹
- شکل ۱-۲۴. ساختار ترکیبات برتر..... ۳۰
- شکل ۱-۲۵. ترکیب اسید ایزونیکوتینیک (۱-متیل-۱-H-پیرول-۲-ایل متیلن)-هیدرازید..... ۳۱
- شکل ۱-۲۶. ساختار ترکیبات برتر..... ۳۲
- شکل ۱-۲۷. ساختار ترکیبات مطالعه شده..... ۳۳
- شکل ۱-۲۸. مراحل انجام پروژه از شروع تا پایان..... ۳۵
- شکل ۲-۱. تصویری از محیط نرم افزار GaussView 6.0..... ۴۱
- شکل ۳-۱. تغییرات پایداری ساختاری KatG ( $\Delta\Delta G_{\text{folding}}$ ) طی موتاسیون‌های نقطه‌ای؛ رنگ آبی نشان دهنده استحکام ساختار و رنگ قرمز نشان دهنده انعطاف پذیری است..... ۴۶
- شکل ۳-۲. تغییرات انعطاف پذیری KatG طی موتاسیون‌های نقطه‌ای بر اساس تغییرات آنتروپی ارتعاشی پیش بینی شده توسط مدل تماس شبکه الاستیک ( $\Delta\Delta S_{\text{vibrational}}$ )..... ۴۶
- شکل ۳-۳. امتیازهای PROVEAN برای موتاسیون‌های نقطه‌ای KatG..... ۴۷
- شکل ۳-۴. نمودار B-factor بر اساس توالی اسیدآمینه‌های فرم WT-KatG..... ۵۰
- شکل ۳-۵. نمودار B-factor بر اساس توالی اسیدآمینه‌های فرم S315T-KatG..... ۵۱
- شکل ۳-۶. برهم‌کنش‌های اتصال INH به WT-KatG و ناپایدارکننده‌ترین واریانت‌ها (PDB 2CCA)؛ از سمت چپ بالا: فرم wild ( $\Delta G_{\text{binding}} -7.03 \text{ kcal/mol}$ )، Lys315 ( $\Delta G_{\text{binding}} -4.18 \text{ kcal/mol}$ )، Phe315 ( $\Delta G_{\text{binding}} -4.25 \text{ kcal/mol}$ )، Met315 ( $\Delta G_{\text{binding}} -4.53 \text{ kcal/mol}$ ) و Val137 ( $\Delta G_{\text{binding}} -6.27 \text{ kcal/mol}$ )..... ۵۴
- شکل ۳-۷. تغییرات انرژی اتصال مبنی بر DFT برای اسیدآمینه‌های جایگاه فعال در ناپایدارکننده‌ترین واریانت‌ها؛ (a) D137V، (b) S315K، (c) S315F و (d) S315M..... ۵۷
- شکل ۳-۸. تغییرات انرژی اتصال مبنی بر DFT برای اسیدآمینه‌های جایگاه فعال در واریانت‌های بالینی؛ (a) M255C، (b) M255I، (c) M255Y، (d) S315T، (e) S315R و (f) S315N..... ۵۸
- شکل ۳-۹. ساختار مشتقات ایزونیازیدی به دست آمده از مقالات علمی..... ۵۹
- شکل ۳-۱۰. نمودار BOILED-Egg مربوط به ۱۵ ترکیب مشتق ایزونیازیدی..... ۶۰

شکل ۳-۱۱. تصویر سه بعدی از اتصال ترکیب ۵ به باندینگ سایت؛ WT-KatG(a و b) S315T-  
KatG.....۶۱

شکل ۳-۱۲. تصویر سه بعدی از اتصال ترکیب ۷ به باندینگ سایت؛ WT-KatG (a و b) S315T-  
KatG.....۶۱

شکل ۳-۱۳. نمودار RMSD اسکلت اصلی KatG ؛ (a نمودار سبز (کمپلکس WT-KatG با ترکیب ۵) و  
زرشکی (کمپلکس S315T-KatG با ترکیب ۵)، (b نمودار آبی (کمپلکس WT-KatG با ترکیب ۷) و  
صورتی (کمپلکس S315T-KatG با ترکیب ۷).....۶۳

شکل ۳-۱۴. نمودار RMSD تمام اتم‌های آنالوگ‌های ایزونیازیدی در طول شبیه سازی MD (a نمودار  
سبز(کمپلکس ترکیب ۵ با WT-KatG) و زرشکی (کمپلکس ترکیب ۵ با S315T-KatG)، (b نمودار  
آبی(کمپلکس ترکیب ۷ با WT-KatG) و صورتی(کمپلکس ترکیب ۷ با S315T-  
KatG).....۶۴

شکل ۳-۱۵. نمودار RMSF کربن آلفا KatG ؛ (a نمودار سبز (کمپلکس WT-KatG با ترکیب ۵) و  
زرشکی (کمپلکس S315T-KatG با ترکیب ۵)، (b نمودار آبی (کمپلکس WT-KatG با ترکیب ۷) و  
صورتی (کمپلکس S315T-KatG با ترکیب ۷).....۶۵

شکل ۳-۱۶. نمودارهای Rg بر زمان برای اسکلت اصلی KatG ؛ (a نمودار سبز(کمپلکس ترکیب ۵ با WT-  
KatG) و زرشکی (کمپلکس ترکیب ۵ با S315T-KatG)، (b نمودار آبی(کمپلکس ترکیب ۷ با WT-  
KatG) و صورتی (کمپلکس ترکیب ۷ با S315T-KatG).....۶۶

شکل ۳-۱۷. تعداد پیوندهای هیدروژنی بین مولکولی؛ (a نمودار سبز(بین ترکیب ۵ با WT-KatG) و  
زرشکی (بین ترکیب ۵ با S315T-KatG)، (b نمودار آبی(بین ترکیب ۷ با WT-KatG) و صورتی (بین  
ترکیب ۷ با S315T-KatG).....۶۷

شکل ۳-۱۸. تعداد پیوندهای هیدروژنی درون مولکولی؛ (a نمودار سبز(بین ترکیب ۵ با WT-KatG) و  
زرشکی (بین ترکیب ۵ با S315T-KatG)، (b نمودار آبی(بین ترکیب ۷ با WT-KatG) و صورتی (بین  
ترکیب ۷ با S315T-KatG).....۶۷

شکل ۳-۱۹. مساحت سطح وابسته به زمان در دسترس حلال؛ (a نمودار سبز (کمپلکس ترکیب ۵ با WT-  
KatG) و زرشکی (کمپلکس ترکیب ۵ با S315T-KatG)، (b نمودار آبی (کمپلکس ترکیب ۷ با WT-  
KatG) و صورتی (کمپلکس ترکیب ۷ با S315T-KatG).....۶۸

شکل ۳-۲۰. تصویر سه بعدی الگو اتصال کنفورماسیون‌های پایدار ترکیب ۵ در شبیه سازی MD در  
باندینگ سایت؛ WT-KatG (a و b) S315T-KatG.....۶۹

شکل ۳-۲۱. تصویر سه بعدی الگو اتصال کنفورماسیون‌های پایدار ترکیب ۷ در شبیه سازی MD در  
باندینگ سایت؛ WT-KatG (a و b) S315T-KatG.....۶۹

- شکل ۳-۲۲. انرژی آزاد اتصال؛ (a) نمودار سبز (کمپلکس ترکیب ۵ با WT-KatG) و زرشکی (کمپلکس ترکیب ۵ با S315T-KatG)، (b) نمودار آبی (کمپلکس ترکیب ۷ با WT-KatG) و صورتی (کمپلکس ترکیب ۷ با S315T-KatG)..... ۷۰
- شکل ۳-۲۳. انرژی اتصال ترکیب ۵ با اسیدآمینه‌های باندینگ سایت؛ (a) WT-KatG و (b) S315T-KatG..... ۷۱
- شکل ۳-۲۴. انرژی اتصال ترکیب ۷ با اسیدآمینه‌های باندینگ سایت؛ (a) WT-KatG و (b) S315T-KatG..... ۷۳
- شکل ۴-۱. همبستگی خطی بین تغییرات انرژی آزاد تاخوردگی ( $\Delta\Delta G_{\text{folding}}$ ) و آنتروپی ( $\Delta\Delta S_{\text{vibrational}}$ )..... ۷۷
- شکل ۴-۲. اختلاف B-factor فرم‌های WT-KatG و S315T-KatG..... ۷۹
- شکل ۴-۳. ساختار ترکیبیات..... ۸۱
- شکل ۴-۴. رابطه ساختار-اتصال مشتقات ایزونیازیدی نسبت به S315T..... ۸۱

## فهرست علائم، نشانه‌ها و اختصارات

**Mtb:** Mycobacterium Tuberculosis

**WHO:** World Health Organization

**LTBI:** Latent Tuberculosis Infection

**CDC:** Centers for Disease Control and Prevention

**MDR-TB:** Multidrug-Resistant Tuberculosis

**XDR-TB:** Extensive Drug Resistance TB

**TDR-TB:** Total Drug Resistance TB

**CP:** Catalase Peroxidase

**CADD:** Computer-Aided Drug Design

**SBDD:** Structure-based drug design

**LBDD:** ligand-based drug design

**MD:** Molecular Dynamics

**SAR:** Structure-activity relationship

**PDB:** Protein Data Bank

**SPM:** single point mutations

**RMSD:** Root mean square deviation

**RMSF:** Root mean square fluctuation

**Rg:** Radius of gyration

**SASA:** Solvent accessible surface area

**IC50:** Inhibitory Concentration 50%