Research Article

Nova Biologica Reperta 11(2): 71-88 (2024)

Print ISSN: 2423-6330/Online ISSN: 2476-7115

https://nbr.khu.ac.ir; Kharazmi University Press; DOI: 10.22034/NBR.11.2.71

مقاله پژوهشی

یافته‌های نوین در علوم زیستی

جلد ۱۱، شماره ۲، صفحات ۸۸ الی ۷۱ (۱۴۰۳)

انتشارات دانشگاه خوارزمی

شناسایی کاندیدهای دارویی جدید آنزیم ترانس کریپتاز معکوس ویروس ایدز در محل جایگاه فعال با غربالگری مجازی مبتنی بر داکینگ مولکولی و مکانیک کوانتومی

هانیه صباغیان[۱]، مهدی یوسفیان[۲]*

[۱]کارشناسی ارشد شیمی داروئی، گروه شیمی، دانشکده شیمی و مهندسی شیمی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته، کرمان، ایران، [۲]دانشیار گروه شیمی، دانشکده شیمی و مهندسی شیمی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته، کرمان، ایران

مسئول مکاتبات: مهدی یوسفیان، myoosefian7@gmail.com

چکیده. ایدز (سندروم نقص ایمنی اکتسابی) یک وضعیت شدید و پیشرفته از عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) است که باعث ضعف سیستم ایمنی بدن می‌شود و برای عفونت‌های فرصت طلب و برخی از انواع سرطان‌ها پیش‌زمینه فراهم می‌کند. چرخه حیاتی HIV شامل چندین آنزیم است که در تکثیر ویروس نقش دارند. یکی از این آنزیم‌ها، ترانس کریپتاز معکوس نام دارد. برای مدیریت بهتر درمان، معمولاً از ترکیبات درمانی مانند HAART استفاده می‌شود که از ترکیب چندین دارو تشکیل شده است تا بهبود اثربخشی درمان و کاهش مقاومت دارویی را فراهم آورد. در این مطالعه، با هدف ارزیابی داروهای نویراپین، رالتگراویر، ایندیناویر و کاندیدهای دارویی جدید در مهار آنزیم ترانس کریپتاز معکوس، ابتدا ساختارهای دارویی به روش‌های محاسباتی B3LYP و مجموعه پایه‌ی 6-311G بهینه‌سازی شدند و پارامترهای ترمودینامیکی مرتبط با آن‌ها محاسبه گردید. همه ترکیبات از مجموعه داده و ترکیبات طراحی‌شده برای پیش‌بینی ADMET استفاده شدند تا ویژگی‌های آن‌ها بررسی شود و همچنین برای ارزیابی داروهای بالقوه استفاده گردد. در پایان، با استفاده از شبیه‌سازی‌های داکینگ مولکولی، اثر مهارکنندگی نویراپین، رالتگراویر، ایندیناویر و کاندیدهای دارویی جدیدNVP2، RAL2و IND2 با بهترین انرژی بایندینگ 9.34-، 11.28- و 9.30- بر آنزیم ترانس کریپتاز معکوس مورد ارزیابی قرار گرفت. تحلیل‌های انجام‌شده در طول شبیه‌سازی نشان داد که ترکیبات NVP2، RAL2و IND2 به خوبی در مهار آنزیم ترانس کریپتاز معکوس ویروس HIV-1 عمل می‌کنند.

واژه‌های کلیدی: آنزیم ترانس کریپتاز معکوس، داکینگ مولکولی، سندروم نقص ایمنی اکتسابی، طراحی دارو

Identification of new drug candidates for the HIV reverse transcriptase enzyme at the active site using virtual screening based on molecular docking and quantum mechanics

Hanieh Sabaghian[1], Mehdi Yoosefian [2]*

1. M.Sc. Student in Medicinal Chemistry, Department of Chemistry, Graduate University of Advanced Technology,Kerman, Iran, 2. Associate Professor, PhD in Physical Chemistry, Department of Chemistry, Graduate University of Advanced Technology,Kerman, Iran

Corresponding author: Mehdi Yoosefian, myoosefian7@gmail.com

Abstract. AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) is a severe condition caused by infection with the Human Immunodeficiency Virus (HIV), which weakens the immune system, leaving the body vulnerable to infections and certain cancers. HIV replicates through several enzymes, one of which is reverse transcriptase. To manage HIV effectively, combination therapies like HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) are used, combining multiple drugs to enhance effectiveness and prevent resistance. This study aims to evaluate the efficacy of drugs such as Nevirapine, Raltegravir, Indinavir, and new drug candidates in inhibiting reverse transcriptase. Using computational methods like B3LYP and the 6-311G basis set, the structures of these drugs were optimized, and their thermodynamic parameters were calculated. ADMET properties of both existing and designed compounds were predicted to assess their potential as drugs. Molecular docking simulations were then performed to evaluate the inhibitory effects of Nevirapine, Raltegravir, Indinavir, and new compounds (NVP2, RAL2, IND2). The best binding energies were -9.34, -11.28, and -9.30, respectively, indicating strong inhibitory potential. The simulations demonstrated that the new drug candidates NVP2, RAL2, and IND2 show promising results in inhibiting HIV-1 reverse transcriptase, making them potential candidates for further development.

Key words. Acquired Immunodeficiency Syndrome, Drug design, Molecular docking, Reverse transcriptase enzyme

Received 24.04.2024/ Revised 30.09.2024/ Accepted 31.08.2024/ Published 30.08.2024

دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۰۵/ اصلاح: ۱۴۰۳/۰۷/۰۹/ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۶/۱۰/ انتشار: ۱۴۰۳/۰۶/۲۷

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]

[DOR: 20.1001.1.24236330.1403.11.2.6.8]

[DOI: 10.22034/nbr.11.2.71]

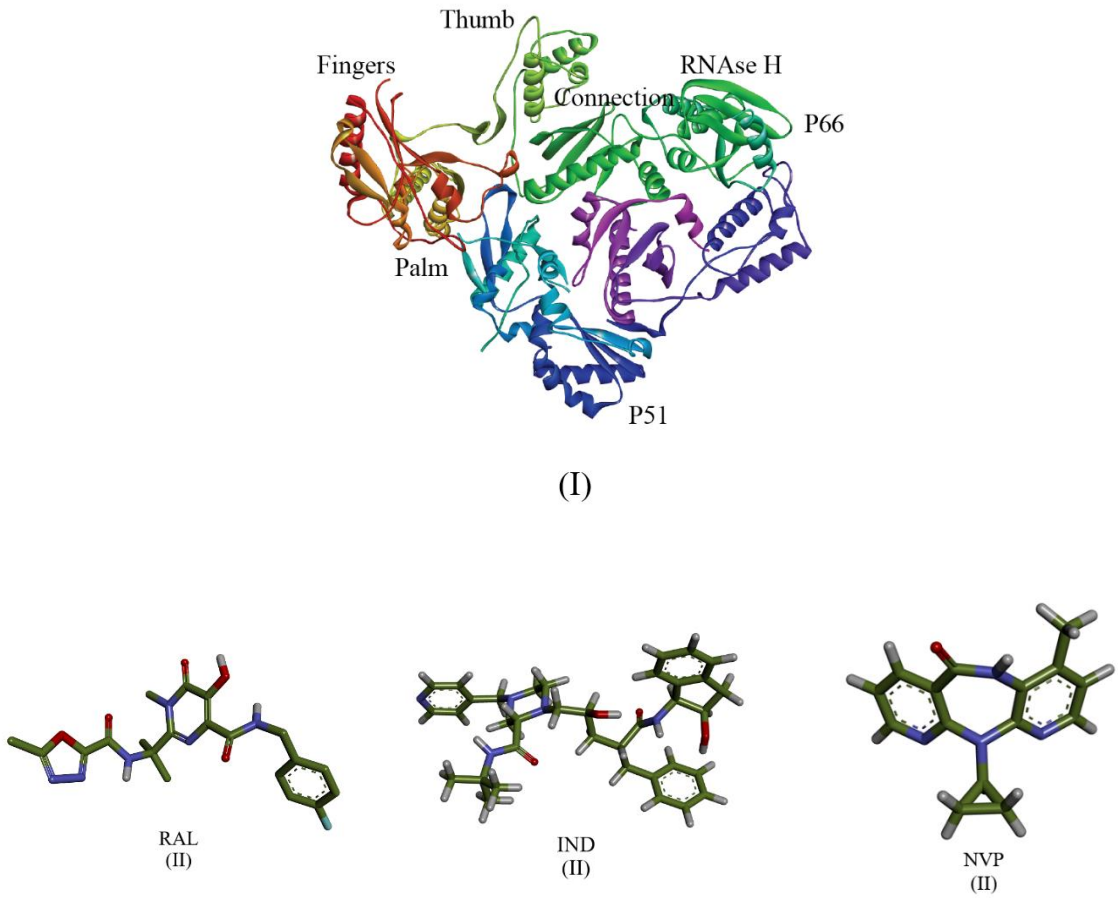
مقدمه

ایدز (سندرم نقص ایمنی اکتسابی) مرحله جدی و پیشرفته عفونت HIV (ویروس نقص ایمنی انسانی) است (Ranganathan & Umadevi,۲۰۱۹). HIV یک رتروویروس است که به سیستم ایمنی بدن، به ویژه سلول‌های $CD4^+$ T که برای مبارزه با عفونت‌ها حیاتی هستند، حمله می‌کند. با گذشت زمان، ویروس سیستم ایمنی بدن را ضعیف کرده و فرد مبتلا را مستعد ابتلا به عفونت‌های فرصت طلب و برخی سرطان‌ها می‌کند (Vasukutty et al.,۲۰۲۳). آنزیم‌ها نقش حیاتی در تکثیر HIV ایفا می‌کنند و اهداف مهمی برای درمان ضد رتروویروسی هستند. آنزیم‌های اصلی مرتبط با HIV عبارتند از: ۱) رونوشت معکوس (RT) که این آنزیم مسئول تبدیل RNA ویروسی تک رشته‌ای به DNA دو رشته‌ای پس از آلوده کردن سلول میزبان است. این آنزیم اجازه می‌دهد تا DNA ویروسی در ژنوم سلول میزبان ادغام شده و منجر به عفونت پایدار شود. مهار ترانس کریپتاز معکوس یک استراتژی کلیدی در درمان ضدرتروویروسی برای مختل کردن تکثیر ویروس می‌باشد (Jennings et al., ۲۰۲۰). ۲) آنزیم اینتگراز (IN) پس از رونویسی معکوس، DNA ویروس را در DNA سلول میزبان ادغام می‌کند تا فرآیند همانندسازی ویروس بتواند ادامه یابد. اینتگراز آنزیمی است که این فرآیند ادغام را تسهیل می‌کند (Maertens ۲۰۲۲ et al.,). ۳) آنزیم پروتئاز (PR) یکی از اجزای مهم چرخه زندگی HIV است. پس از رونویسی معکوس RNA ویروسی به DNA و ادغام آن در ژنوم سلول میزبان، DNA ویروسی به RNA رونویسی می‌شود که به عنوان الگوی ساخت پروتئین‌های جدید ویروسی عمل می‌کند (Badaya et al.,۲۰۲۰). این پروتئین‌ها در ابتدا به عنوان مولکول‌های پیش ساز بزرگ تولید می‌شوند. برای تبدیل شدن به پروتئین‌های ویروسی عملکردی و بالغ، باید آن‌ها را به قطعات کوچک‌تر برش داد یا شکافت و اینجاست که آنزیم پروتئاز وارد عمل می‌شود. آنزیم پروتئاز HIV مسئول تجزیه پروتئین‌های پیش ساز ویروسی به اشکال عملکردی آن‌ها است (Kim & Shan,۲۰۲۲). این پلی پروتئین‌های بزرگ را در مکان‌های خاص برش می‌دهد و پروتئین‌های کوچک‌تری تولید می‌کند که برای تجمع و بلوغ ویروس ضروری هستند. آنزیم ترانس کریپتاز معکوس اهداف ضروری برای داروهای ضدرتروویروسی مورد استفاده در درمان HIV می‌باشد(Bertoletti et al.,۲۰۱۹). با مهار این آنزیم، تکثیر ویروس می‌تواند سرکوب شود و منجر به کاهش بار ویروسی و بهبود عملکرد سیستم ایمنی شود. Reverse Transcriptase یک آنزیم منحصر به فرد است که نقش مهمی در چرخه زندگی HIV ایفا می‌کند(شکل1 پانل (I)) . هنگامی که ویروس وارد بدن می‌شود و یک سلول میزبان (معمولا سلول‌های $CD4^+$ T، نوعی سلول ایمنی) را آلوده می‌کند، ژنوم RNA تک رشته‌ای خود را به سیتوپلاسم سلول می‌رساند (Mohammadzadeh et al.,۲۰۲۰). فرآیند رونویسی معکوس را می‌توان به سه مرحله اصلی تقسیم کرد: ۱) تبدیل RNA به DNA: در داخل سلول آلوده، RNA ویروسی به عنوان الگویی برای آنزیم Reverse Transcriptase عمل می‌کند تا سنتز یک رشته DNA مکمل را کاتالیز کند. ۲) سنتز رشته DNA دوم: cDNA تولید شده در مرحله اول سپس به عنوان یک الگو برای ایجاد رشته DNA مکمل استفاده می‌شود. ۳) ادغام در ژنوم میزبان: DNA دو رشته‌ای تازه تشکیل شده، معروف به DNA proviral، به هسته سلول منتقل می‌شود. ترانس کریپتاز معکوس یک آنزیم مستعد خطا است، به این معنی که می‌تواند در طول سنتز DNA اشتباه کند. این میزان جهش بالا به توانایی HIV برای دستخوش تغییرات ژنتیکی سریع کمک می‌کند که منجر به ظهور انواع مختلف ویروسی و ایجاد مقاومت دارویی در طول زمان می‌شود (Nastri et al.,۲۰۲۳). به دلیل نقش اساسی آن در تکثیر HIV، ترانس کریپتاز معکوس یک هدف اولیه برای توسعه داروهای ضد رتروویروسی بوده است. داروهای ضد رتروویروسی که Reverse Transcriptase را مهار می‌کنند به دو دسته اصلی طبقه بندی می‌شوند: ۱)

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1403.11.2.6.8]
[DOI: 10.22034/nbr.11.2.71]

نوکلئوزید/ نوکلئوتید بازدارنده ترانس کریپتاز معکوس (NRTIs) : این داروها از واحدهای سازنده DNA که نوکلئوزیدها یا نوکلئوتید نامیده می‌شوند، تقلید می‌کنند. ۲) مهارکننده‌های غیر نوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس (NNRTIs): این داروها مستقیماً به آنزیم ترانس کریپتاز معکوس متصل می‌شوند و شکل آن را تغییر داده و فعالیت آن را مهار می‌کنند. استفاده از داروهای ضد رتروویروسی متعدد به عنوان درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال (HAART) شناخته می‌شود و به طور قابل توجهی پیش آگهی و کیفیت زندگی افراد مبتلا به HIV/AIDS را بهبود بخشیده است (Achila et al.,۲۰۲۲). Nevirapine (NVP)، Raltegravir (RAL) و Indinavir (IND) داروهای ضد رتروویروسی هستند که در درمان HIV استفاده می‌شوند. نویراپین مهار کننده قوی و غیر نوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس است که در ترکیب با آنالوگ‌های نوکلئوزیدی برای درمان عفونت ویروس اچ‌آی‌وی (ایدز) استفاده می‌شود. این دارو به طور مستقیم به آنزیم ترانس کریپتاز معکوس متصل شده و فعالیت‌های DNA پلیمراز وابسته به RNA و DNA را از طریق اختلال در جایگاه کاتالیزوری آنزیم متوقف می‌کند. با مسدود شدن این آنزیم، از تکثیر ویروس اچ‌آی‌وی ممانعت به عمل آمده و میزان این ویروس در بدن کاهش می‌یابد. داروی نویراپین در ترکیب با سایر داروهای ضد رتروویروسی، موجب کاهش بار ویروس HIV و افزایش شمار CD4 می‌شود و از این طریق مانع آسیب به سیستم ایمنی و کاهش خطر گسترش ایدز می‌شود (Wang et al.,۲۰۲۲). رالتگراویر یک مهارکننده انتقال رشته اینتگراز (INSTI) است، در حالی که ایندیناویر یک مهارکننده پروتئاز است (Torres et al.,۲۰۲۱). هر دو دارو مراحل مختلفی را در چرخه تکثیر ویروسی هدف قرار می‌دهند. در این بررسی به اثر بازدارندگی این داروها بر روی آنزیم ترانس کریپتاز معکوس پرداخته شده است که نتایج بسیار امیدوارکننده‌ای را برای درمان HIV بوجودآورده‌است (شکل1 پانل (II)) . درمان با نویراپین، رالتگراویر و ایندیناویر ممکن است به عنوان یک رویکرد درمانی بالقوه برای بهبود اثربخشی درمان HIV مورد بررسی قرار گیرد. با هدف قرار دادن مراحل مختلف در چرخه تکثیر ویروسی، درمان با نویراپین، رالتگراویر و ایندیناویر ممکن است اثر هم افزایی در مهار تکثیر ویروسی و کاهش خطر مقاومت دارویی داشته باشد. داروهای ضد رتروویروسی، از جمله Reverse Transcriptase Inhibitors، با کاهش تکثیر ویروس HIV، بار ویروسی را در بدن کاهش داده و بهبود عملکرد ایمنی و زندگی طولانی‌تر افراد مبتلا به HIV/AIDS را ایجاد می‌کنند. در این مطالعه، مهار آنزیم ترانس کریپتاز معکوس ویروس ایدز با داروهای نویراپین، رالتگراویر، ایندیناویر و کاندیدهای دارویی جدید، با استفاده از روش‌های داکینگ مولکولی و مکانیک کوانتومی بررسی شده است. همچنین، خواص فارماکوکینتیکی این ترکیبات نیز مورد ارزیابی قرار گرفته است. در ابتدا، ساختارهای مولکولی این داروها و کاندیدهای دارویی جدید با استفاده از مکانیک کوانتومی بهینه‌سازی شده‌اند تا شکل و ساختار بهینه برای تعامل با آنزیم ترانس کریپتاز معکوس تعیین شود. سپس با استفاده از داکینگ مولکولی، تعاملات مولکولی مورد ارزیابی در ساختار آنزیم بررسی شده‌اند. خصوصیات فارماکوکینتیکی نیز شامل جذب، توزیع در بدن، متابولیسم و دفع ترکیبات از بدن مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. نتایج نشان می‌دهند که داروهای نویراپین، رالتگراویر، ایندیناویر و کاندیدهای دارویی جدید به خصوص ترکیبات NVP2، RAL2وIND2 قادر به مهار آنزیم ترانس کریپتاز معکوس ویروس ایدز هستند و خواص فارماکوکینتیکی مناسبی دارند که می‌تواند در توسعه درمان‌های جدید و مؤثر در مبارزه با ایدز مورد استفاده قرار گیرد.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1403.11.2.6.8]
[DOI: 10.22034/nbr.11.2.71]



شکل ۱- پانل (I) آنزیم ترانس کریپتاز معکوس (II) ساختار شیمیایی مهارکننده‌های HIV_RT نویراپین(NVP)، رالتگراویر (RAL) و ایندیناویر(IND)

Figure 1. Panel (I) reverse transcriptase enzyme (II) chemical structure of HIV-RT inhibitors Nevirapine (NVP), Raltegravir (RAL) and Indinavir (IND)

روش تحقیق

غربال‌گری مجازی

ساختار کریستالی آنزیم ترانس کریپتاز معکوس از بانک داده پروتئین (www.rcsb.org، شناسه PDB: 3QIP) بازیابی شد.

نویراپین، رالتگراویر و ایندیناویر داروهای ضد ویروسی هستند که برای درمان عفونت ویروس ایمنی نقص انسانی (HIV) استفاده می‌شود. این داروها به عنوان یکی از داروهای اصلی در ترکیب با سایر داروهای ضد ویروسی معمولاً در رژیم‌های درمانی همه‌جانبه HIV مورد استفاده قرار می‌گیرد. این رژیم‌ها معمولاً با نام "درمان ضد ویروسی فعال و شدید" یا HAART شناخته می‌شوند که باعث کاهش بار ویروسی و کنترل پیشرفت بیماری می‌شوند. ساختار نویراپین(PubChemCID=4463)، رالتگراویر (PubChemCID=54671008) و ایندیناویر(PubChemCID=5362440) از پایگاه داده آنلاین PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) استخراج شدند و کاندیدهای دارویی جدیدی بر اساس ساختار مشخص طراحی شده‌اند. ساختارهای مولکول‌های کوچک به دست آمده به فرمت فایل داده ساختاری (PDB) با استفاده از نرم‌افزار داکینگ به فرمت pdbqt تبدیل شدند

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1403.11.2.6.8]
[DOI: 10.22034/nbr.11.2.71]

تا به عنوان یک لیگاند ورودی برای غربال‌گری مجازی استفاده شوند. سپس، ترکیبات به دست آمده از جستجوی شباهت با فرمت PDB برای اتصال به سایت فعال آنزیم ترانس کریپتاز معکوس با استفاده از نرم‌افزار Autodock داک شدند. در ادامه، ترکیبات با بهترین امتیازهای داک‌شدن برای مرحله بعدی انتخاب شدند.

پروفایل شباهت به دارو

مولکول‌های شبیه به دارو باید به قوانین لیپینسکی (قاعده پنج) پاسخ دهند و تعادلی بین لیپوفیلیسیته و هیدروفیلیسیته داشته باشند (Tinworth & Young, ۲۰۲۰). معیارهای این قوانین شامل: (I) تعداد دهندگان پیوند هیدروژن کمتر از ۵؛ (II) تعداد پذیرندگان پیوند هیدروژن کمتر از ۱۰؛ (III) وزن مولکولی (MW) کمتر از ۵۰۰ (g/mol)؛ (IV) ضریب تقسیم LogP (CLogP) کمتر از ۵. به علاوه، به معیارهای این قاعده، اگر مقدار مساحت سطح قطبی توپولوژیک (TPSA) کمتر از ۶۰ $Å^2$ باشد، دارو می‌تواند بیش از ۹۰٪ جذب شود. ترکیبات به دست آمده از مرحله قبلی برای خصوصیات شباهت به دارو عبور کردند. ترکیبات با ویژگی‌های ساختاری مناسب برای یک مهارکننده آنزیم ترانس کریپتاز معکوس انتخاب شدند. ترکیبات انتخاب شده در مرحله بعدی برای تحلیل خصوصیات ADMET مورد ارزیابی قرار گرفتند.

محاسباتADMET

یکی از ویژگی‌های مهم داروهای خوراکی، جذب سریع و کامل از دستگاه گوارش و توزیع پس از آن به محل اثر در بدن است. متابولیسم نیز بسیار مهم است و آخرین مرحله شامل دفع مناسب بدون تولید هیچ آسیبی است. بنابراین، کاربردهای درمانی مهارکننده‌ها به تطابق مناسب با پروفایل‌های ADMET وابسته است. چنین روند شبیه‌سازی ممکن است منجر به انتخاب مهارکننده‌های نسبتاً ایمن‌تر یا بدون اثرات جانبی شود. کارآیی خوب با یک پروفایل ADMETقابل قبول، معیار مهمی برای یک دارو است. بنابراین، مهم است که در فرآیند کشف و شناسایی ترکیبات جدید، ویژگی‌های فارماکوکینتیکی را محاسبه کنیم. سرور SwissADME (http: //www.swissadme.ch)، یک سرور وب مبتنی بر شیمی‌اطلاعات که می‌تواند مهم‌ترین خصوصیات مولکولی مانند جذب، تعامل با آنزیم‌های مهارکننده، و سمیت (حاد و سرطانزا) را پیش‌بینی کند، برای به دست آوردن خصوصیات ADMET ترکیبات انتخاب شده به کار رفت تا ترکیباتی با بهترین خصوصیات برای تحقیقات مجازی بیشتر انتخاب شوند (Jha et al., ۲۰۲۲).

محاسبات مکانیک کوانتومی

تمامی محاسبات مکانیک کوانتومی با استفاده از نرم‌افزار گوسین ۰۹ انجام شد و پارامترهای ساختاری داروهای مورد بررسی و کلیه صورت‌بندی‌های ممکن داروهای طراحی شده در سطوح محاسباتی زیر بهینه شدند:

۱. در سطح محاسباتی B3LYP با مجموعه پایه‌ی 6-311G بهینه شد.

محاسبات اوربیتال مولکولی (HOMO-LUMO) نیز به کمک نظریه تابعی چگال و در همان سطح محاسباتی فوق انجام شده است (Apebende et al.,۲۰۲۳).

داکینگ

در این مطالعه به منظور بررسی برهمکنش‌های مولکولی تمام شبیه سازی‌های docking با استفاده از برنامه AutoDock نسخه ۱،۵،۲،۴ و Tools AutoDock نسخه ۱،۵،۶ برای ارزیابی سایت‌های اتصال بالقوه لیگاند صورت گرفت (Turković,۲۰۲۱). الگوریتم ژنتیک لامارک۱ (LGA) در AutoDock برای ارزیابی صورت‌بندی‌های ممکن کمپلکس پروتئین-لیگاند اجرا شده است (Chen et al.,۲۰۲۳). ساختار کریستالی RT از بانک داده پروتئین(RCSB) دانلود شده است. پروتئین و لیگاند باید از پیش آماده شوند که برای آماده سازی پروتئین، مولکول‌های آب و یون‌ها حذف گردند، اتم‌های هیدروژن اضافه شوند و بارهای جزئی اتمی Kollman به RT با استفاده از ADT اختصاص داده شوند. برای آماده سازی لیگاند، اتم‌های هیدروژن به ساختار بهینه شده در pH خنثی اضافه شده‌اند. سپس چرخش‌ها و پیچ خوردگی‌ها

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1403.11.2.6.8]
[DOI: 10.22034/nbr.11.2.71]

برای لیگاند به طور خودکار در ADT تعیین می‌شود. تمام پارامترهای دیگر تنظیمات پیش فرض بوده است. به منظور شناسایی رزیدوهای درگیر در سایت اتصال RT، داکینگ از طریق تنظیم سایز جعبه برای نویراپین و کاندیدهای دارویی جدید از نویراپین grid box 70Å×70Å×70Å، برای رالتگراویر و کاندیدهای دارویی جدید از رالتگراویر grid box 70Å×60Å×70Å و grid box 80Å ×80Å ×80Å برای مهارکننده ایندیناویر و کاندیدهای دارویی جدید از ایندیناویردر 0.375 آنگستروم در طول محورهای x ، y و z محاسبه شده است. سپس شبیه سازی داکینگ لیگاند انعطاف پذیر با ۲۵۰ مرتبه و الگوریتم ژنتیک به منظور ارزیابی انرژی اتصال بکارگرفته‌شد.

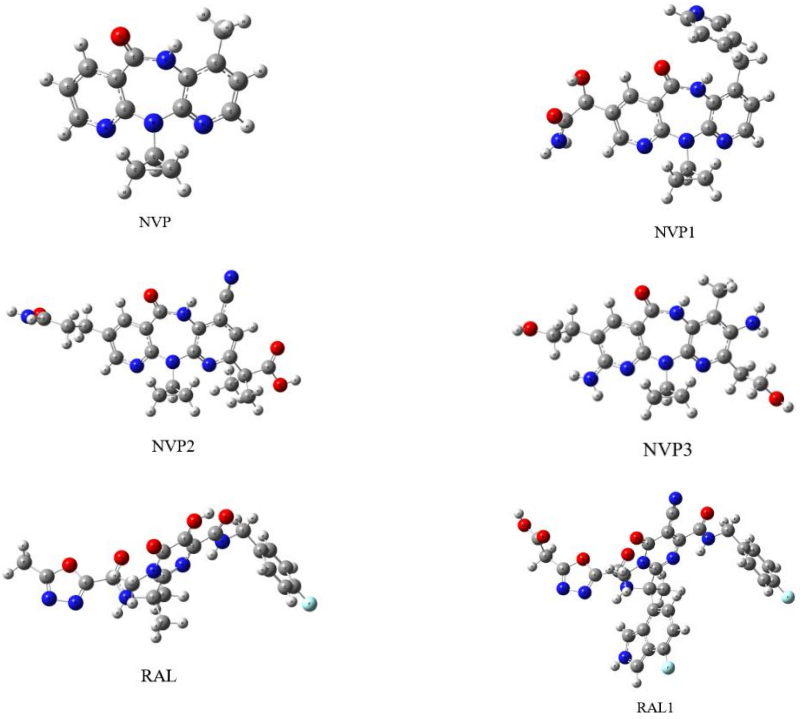
نتایج

مکانیک کوانتومی

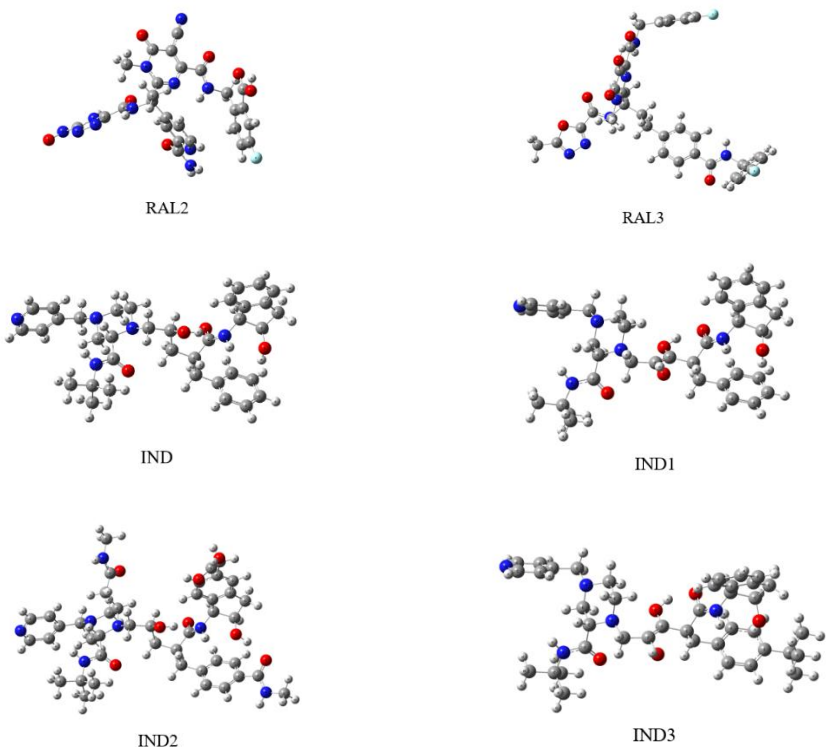
بهینه‌سازی هندسه مولکولی صورت‌بندی‌های مختلف

داروهای طراحی شده از NVP، RAL و IND

بهینه‌سازی ساختاری بیانی است برای فرایند یافتن ساختار مولکولی با حداقل انرژی. این فرایند تابع موج و انرژی ساختار ابتدایی را محاسبه نموده و سپس برای یافتن ساختاری با انرژی پایین‌تر پیش می‌رود. تمامی این کاندید های دارویی در سطح محاسباتی B3LYP با مجموعه پایه‌ی 6-311G بهینه شدند. ساختار مولکولی بهینه شده داروهای نویراپین، رالتگراویر، ایندیناویر و کاندیدهای دارویی جدید آنزیم ترانس کریپتاز معکوس به همراه شماره‌گذاری اتم‌های مربوطه در (شکل۲) نمایش داده شده‌اند. همچنین پارامترهای ساختاری بهینه شده این صورت‌بندی‌ها در(جدول۱) گزارش شده است. برای تمامی داروهای مورد بررسی و کلیه صورت‌بندی‌های ممکن داروهای طراحی شده محاسبات فرکانس در سطوح محاسباتی مشابه انجام شده و هیچ فرکانس منفی مشاهده نشده‌است.



[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1403.11.2.6.8]
[DOI: 10.22034/nbr.11.2.71]



شکل ۲- ساختار بهینه‌شده ترکیبات (NVP, NVP1-NVP2-NVP3) -(RAL,RAL1-RAL2-RAL3)- (IND, IND1-IND2-IND3)

Figure 2. Optimized structure of compounds (NVP, NVP1-NVP2-NVP3)-(RAL,RAL1-RAL2-RAL3) -(IND, IND1-IND2-IND3)

مقادیر انرژی کل صورتبندی‌های ترکیبات (RAL,RAL1-RAL2-RAL3)- (NVP, NVP1-NVP2-NVP3) - (IND, IND1-IND2-IND3) در (جدول۱)گزارش شده‌است. (میزان انرژی کلNVP، RAL و IND نسبت به آنالوگ‌های NVP1-NVP2-NVP3، RAL1-RAL2-RAL3وIND1-IND2-IND3 که پایدارترین صورت‌بندی می‌باشد سنجیده شده‌است).

تجزیه و تحلیلی اوربیتال‌های مولکولی جبهه‌ای

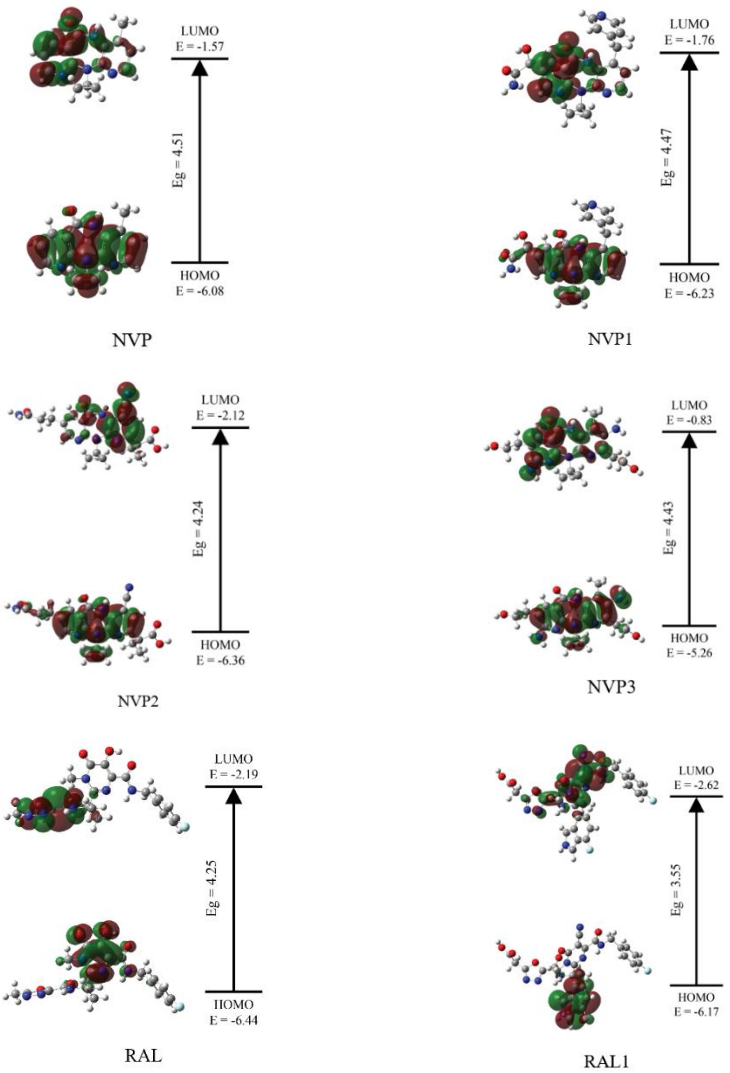
مطالعه تجزیه و تحلیلHOMO-LUMO برای شناسایی اطلاعات مربوط به پایداری، انتقال بار و واکنش‌پذیری مولکول استفاده می‌شود. در این مطالعه انرژی بیشترین اوربیتال مولکولی اشغال شده (HOMO) و کمترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده (LUMO) و گپ انرژی (HOMO-LUMO) به عنوان تفاوت بین اوربیتال‌های جبهه‌ای در سطح محاسباتی B3LYP/6-311G برایNVP، RAL و IND و کاندیدهای دارویی جدید در شکل (3) محاسبه شده‌است.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1403.11.2.6.8]
[DOI: 10.22034/nbr.11.2.71]

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]

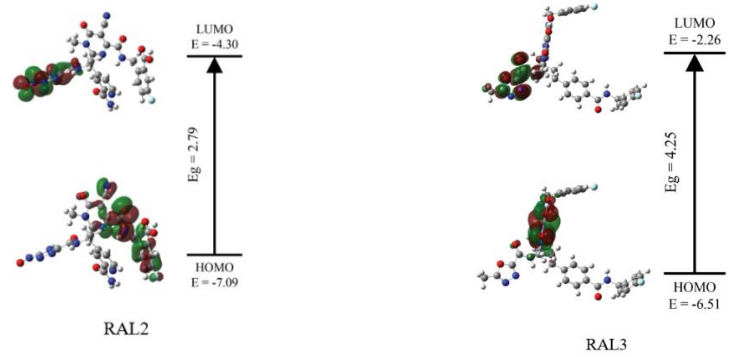
[DOR: 20.1001.1.24236330.1403.11.2.6.8]

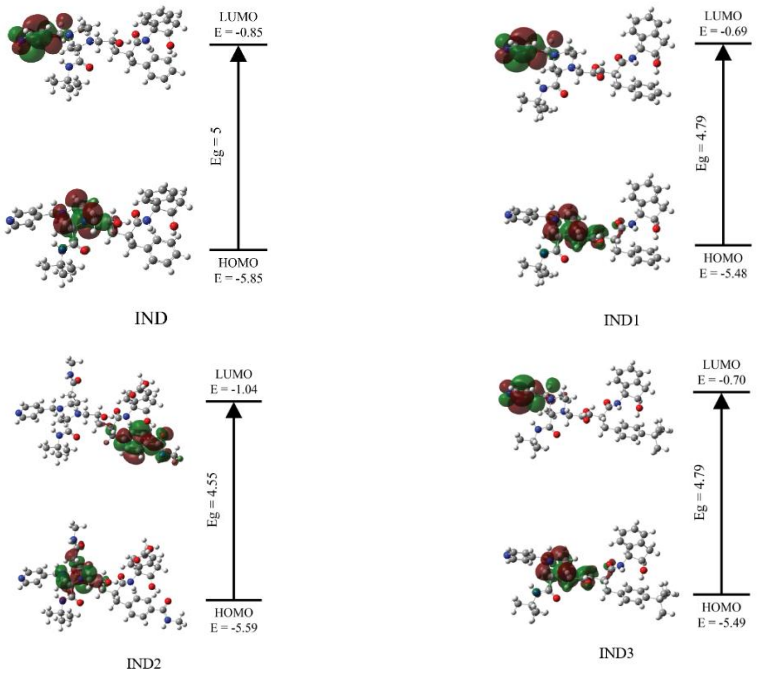
[DOI: 10.22034/nbr.11.2.71]



شکل ۳- اوربیتال مولکولی حالت پایه و اولین حالت برانگیخته

Figure 3. Molecular orbital of the ground state and the first excited state





ادامه شکل ۳- اوربیتال مولکولی حالت پایه و اولین حالت برانگیخته

Continuation of Figure 3. Molecular orbital of the ground state and the first excited state

فاصله انرژی (گپ انرژی) HOMO-LUMO برای آنالوگ‌های NVP2، RAL2و IND2 دارای کمترین مقدار گپ انرژی را در میان صورت‌بندی‌ها دارد که نشان می‌دهد آنالوگ‌های NVP2، RAL2و IND2 با کمترین گپ انرژی HOMO-LUMO به ترتیب (4.24eV) ، (2.79eV) و (4.55eV) ، واکنش‌پذیرترین و نرم‌ترین صورت‌بندی می‌باشند.

تجزیه و تحلیل پتانسیل الکترونی سطح مولکولی (MPES)

تحلیل نقشه‌های پتانسیل الکتروستاتیک توزیع بار و خواص وابسته به بار را در مولکول‌ها قابل مشاهده می‌سازد. مقادیر متفاوت پتانسیل الکتروستاتیک در سطح مولکول‌ها با رنگ‌های متفاوتی نمایش داده می‌شود ترتیب افزایش پتانسیل از منفی‌ترین به مثبت‌ترین به صورت زیر می‌باشد:

قرمز>نارنجی>زرد>سبز

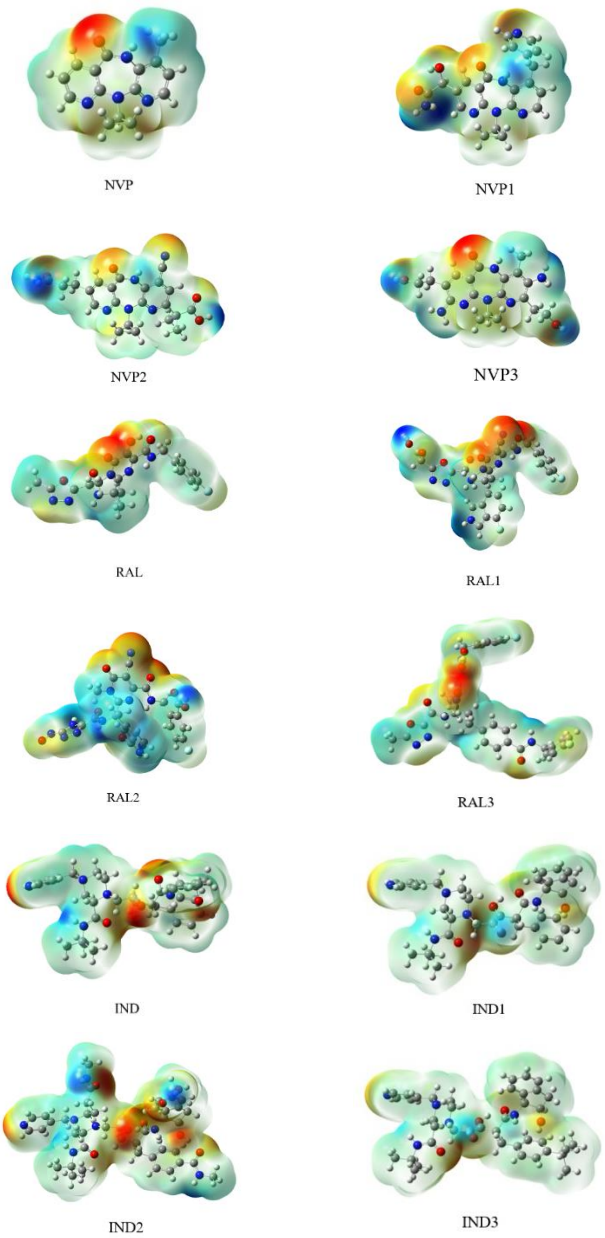
برای ارزیابی واکنش‌پذیری شیمیایی مولکول‌ها MPES برای ساختارهای الکترونی بهینه شده با روش B3LYP/6-311 رسم شده‌است. این نقشه‌ها اطلاعات مفیدی در خصوص نواحی الکتروفیل و نوکلئوفیل مولکول‌ها ارائه می‌دهد. نواحی با رنگ قرمز بیشترین الکترونگاتیویته (نواحی نوکلئوفیل) و نواحی با رنگ آبی (نواحی الکتروفیل) را نشان می‌دهد. همانگونه که در شکل (۴) ملاحظه می‌شود. منفی‌ترین پتانسیل الکتروستاتیکی مربوط به جفت الکترون منفرد اتم نیتروژن و اکسیژن می‌باشد. همچنین مثبت‌ترین پتانسیل الکتروستاتیکی مربوط به اتم‌های هیدروژن در سایت‌های N-H و CH2 می‌باشد، که این‌بخش‌ها به ترتیب فعالیت نوکلئوفیلی و الکتروفیلی را نشان می‌دهد.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1403.11.2.6.8]
[DOI: 10.22034/nbr.11.2.71]

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]

[DOR: 20.1001.1.24236330.1403.11.2.6.8]

[DOI: 10.22034/nbr.11.2.71]



شکل ۴- پتانسیل الکترونی سطح برای آنالوگ‌های(NVP, NVP1-NVP2-NVP3)- (RAL,RAL1-RAL2-RAL3)- (IND, IND1-IND2-IND3)-

Figure 4. Surface electron potential for analogs (NVP, NVP1-NVP2-NVP3)-(RAL,RAL1-RAL2-RAL3) -(IND, IND1-IND2-IND3)

جدول ۱- انرژی کل آنالوگ‌های (IND, IND1-IND2-IND3)-(RAL,RAL1-RAL2-RAL3)- (NVP, NVP1-NVP2-NVP3)

Table 1. The total energy of the analogs (NVP, NVP1-NVP2-NVP3)-(RAL,RAL1-RAL2-RAL3) -(IND, IND1-IND2-IND3)

Conformer	ET	ET	Dipole moment	Alpha mos (HOMO)	Alpha mos (LUMO)	Eg	μ	η	S	ω
	(HF)	(eV)	(Debye)	(eV)	(eV)	(eV)	(eV)	(eV)	(eV-1)	(eV)
NVP	-874.17	-23777.57	69.81	-6.08	-1.57	4.51	-3.82	2.25	0.22	3.24
NVP1	-1404.45	-38201.05	142.82	-6.23	-1.76	4.47	-3.99	2.23	0.22	3.57
NVP2	-1480.89	-40280.42	156.44	-6.36	-2.12	4.24	-4.24	2.12	0.23	4.24
NVP3	-1292.56	-35157.73	73.97	-5.26	-0.83	4.43	-3.04	2.21	0.22	2.09
RAL	-1579.15	-42953.05	176.79	-6.44	-2.19	4.25	-4.31	2.12	0.23	4.38
RAL1	-2207.21	-60036.32	381.56	-6.17	-2.62	3.55	-4.39	1.77	0.28	5.44
RAL2	-2231.24	-60689.98	285.31	-7.09	-4.30	2.79	-5.69	1.39	0.35	11.62
RAL3	-2387.80	-64948.17	235.33	-6.51	-2.26	4.25	-4.38	2.12	0.23	4.52
IND	-1974.70	-53712.08	39.03	-5.85	-0.85	5	-3.35	2.50	0.20	2.24
IND1	-2048.69	-55724.44	105.29	-5.48	-0.69	4.79	-3.08	2.39	0.20	1.98
IND2	-2657.88	-72294.55	105.22	-5.59	-1.04	4.55	-3.31	2.27	0.21	2.41
IND3	-2205.94	-60001.58	104.02	-5.49	-0.70	4.79	-3.09	2.39	0.20	1.99

ET = Total energy, HOMO = highest occupied molecular orbital, LUMO = lowest unoccupied molecular orbital, Eg = energy gap, μ = Chemical potential, η = Chemical hardness, S = Chemical softness, ω = Electrophilic index

با توجه به نتایج فوق می‌توان به روشنی دریافت که کاندیدهای دارویی جدیدNVP2 ، RAL2 و IND2 با کم‌ترین انرژی، نسبت به داروهایNVP ، RAL و IND پایدارترین صورت‌بندی را دارا می‌باشند.

پیش بینی فارماکوکینتیک

تمام ترکیبات از مجموعه داده و ترکیبات طراحی شده برای پیش بینی ADMET، به منظور دستیابی به بینش در مورد ویژگی‌های آن‌ها، و همچنین برای بررسی داروهای بالقوه مورد استفاده قرار گرفته‌اند. کاندیدهای دارویی جدید NVP2، RAL2و IND2 در مقایسه با ترکیبات NVP، RAL وIND امتیاز خوبی را کسب کردند. بر اساس توانایی‌های پیش‌بینی‌شده مطلوب و ویژگی‌های ADMET پیش‌بینی‌شده، ترکیبات طراحی شده را می‌توان به‌عنوان کاندید مناسبی برای آزمایش‌های بیشتر انتخاب کرد. در جدول۲ به بررسی خواص فیزیکوشیمیایی، شیمی دارویی، جذب، توزیع، متابولیسم، دفع و سمیت پرداخته شده است.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1403.11.2.6.8]
[DOI: 10.22034/nbr.11.2.71]

جدول۲- بررسی خواص فیزیکوشیمیایی ترکیباتNVP، RAL وIND و کاندید های دارویی (NVP1-NVP2-NVP3) -(RAL1-RAL2-RAL3) -(IND1-IND2-IND3)

Table 2- Review of physicochemical properties of NVP, RAL and IND compounds and drug candidates (NVP1-NVP2-NVP3)-(RAL1-RAL2-RAL3) -(IND1-IND2-IND3)

Composition	PPB	TPSA	SAscore	Pfizer Rule	Pgp-inhibitor	logS	logP
NVP	62.156%	58.120	2.594	+	-	-4.193	1.612
NVP1	52.809%	134.330	3.520	+	-	-4.587	0.893
NVP2	86.010%	162.300	3.300	+	-	-4.702	0.854
NVP3	48.809%	151.350	3.765	+	-	-3.788	0.197
RAL	88.31%	152.24	2.871	+	-	-2.743	0.728
RAL1	97.65%	208.89	4.039	+	-	-4.354	0.633
RAL2	90.89%	287.22	4.278	+	-	-3.965	-0.186
RAL3	100.589%	181.340	3.594	+	+	-4.752	2.486
IND	92.295%	118.030	4.094	+	+	-2.993	3.534
IND1	92.644%	138.260	4.186	+	-	-2.623	1.952
IND2	79.665%	213.530	4.831	+	-	-2.977	0.300
IND3	96.267%	138.260	4.337	+	-	-3.093	4.357

PPB = plasma protein binding, TPSA = topological polar surface area, Sascore = synthetic accessibility score, logS = aqueous solubility, logP = octanol–water partition coefficient

داکینگ مولکولی

در این مطالعه به بررسی بیوانفورماتیکی مهار آنزیم ترانس کریپتاز معکوس HIV-1 از طریق داروهای نویراپین رالتگراویر و ایندیناویر و کاندید های دارویی جدید در جدول۳ برای این آنزیم می‌پردازیم و پیوندهای هیدروژنی و برهم‌کنش‌های هیدروفوب بین HIV-RT- و کاندیدهای دارویی با استفاده از برنامه‌های گرافیک مولکولی+ LigPlot و Discovery-studio به تصویر کشیده شده‌اند.

ترکیباتNVP2 ، RAL2و IND2 نسبت به داروهایNVP، RAL وIND دارای چربی‌دوستی و آب‌دوستی مطلوب‌تر و از نظر سنتز شیمیایی در بازه قابل قبول و کمتر از۶ قرارگرفته که به این معنا می‌باشد، سنتز آسانی را خواهندداشت و قوانین طراحی‌دارو را تائید کرده، همچنین Protein binding بالاتری را کسب کرده که این دلیل خوبی است برای اینکه بیان کنیم داروهای طراحی شده قدرت اتصال بالقوه‌ای را دارا می‌باشند، همچنین موجب مهار آنزیم گلیکوپروتئین نشده‌اند که این به این معنا است که داروها ورود به مغز نداشته و موجب عوارض جانبی نمی‌شوند و در زمان مناسب از بدن دفع می‌گردند.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1403.11.2.6.8]
[DOI: 10.22034/nbr.11.2.71]

جدول ۳- انرژی اتصال(BE)، ثابت بازدارندگی(Ki) و انرژی بین مولکولی (IE) داروهای داکینگ شده با HIV-1 RT

Table 3. Binding energy (BE), inhibition constant (Ki) and intermolecular energy (IE) of drugs docked with HIV-1 RT

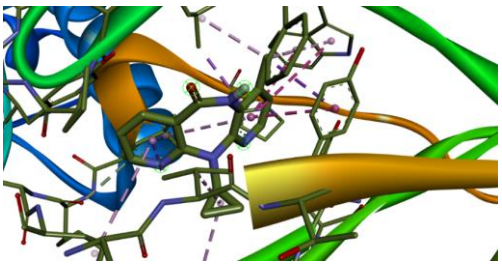
Drug name	BE (kcal/mol)	KI (nM)	IE (Kcal/mol)
NVP	-8.77	374.57	-9.07
NVP1	-8.73	396.99	-10.52
NVP2	-9.34	142.78	-11.43
NVP3	-8.82	343.25	-11.5
RAL	-9.13	201.56	-11.22
RAL1	-10.64	15.79	-13.63
RAL2	-11.28	5.41	-14.56
RAL3	-10.83	11.51	-14.71
IND	-8.41	684.07	-12.59
IND1	-9.25	166.3	-13.42
IND2	-9.3	151.47	-15.27
IND3	-8.72	407.56	-13.19

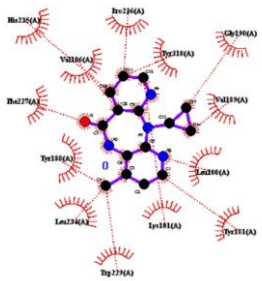
در بین 12 داکینگ انجام شده برای هر کمپلکس صورتبندی با حداقل انرژی اتصال مورد ارزیابی قرار گرفت. پارامترهای داکینگ به عنوان مثال انرژی اتصال، ثابت بازدارندگی و انرژی بین مولکولی NVP، RAL وIND و کاندیدهای دارویی جدید (NVP1-NVP2-NVP3)- (RAL1-RAL2-RAL3)- (IND1-IND2-IND3) در (جدول۳) خلاصه شده است.

نتایج بدست آمده از پارامترهای داکینگ مولکولی نشان می‌دهد که مولکول‌های NVP2، RAL2 و IND2 نسبت به NVP، RAL وIND بازدارندگی بیشتری نسبت به RT دارد و تایید می‌کند که این مولکول‌ها می‌توانند به عنوان یک مهارکننده قوی برای RT عمل کنند.

داروی NVP

مطابق با نتایج، NVP چندین برهمکنش هیدروفوب با رزیدوهای His235(A)، Val106(A)، Pro236(A)، Tyr318(A)، Gly190(A)، Val189(A)، Leu100(A)، Tyr181(A)، Lys101(A)، Trp229(A)، Leu234(A)، Tyr188(A)و Phe227(A) در زیر واحد P66 دارد (شکل۵).





شکل ۵- پیوند هیدروژنی و برهمکنش‌های هیدروفوب NVP با آمینواسیدهای موضع اتصال HIV-1 RT

Figure 5 . Hydrogen bonding and hydrophobic interactions of NVP with HIV-1 RT binding site amino acids

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1403.11.2.6.8]
[DOI: 10.22034/nbr.11.2.71]

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]

[DOR: 20.1001.1.24236330.1403.11.2.6.8]

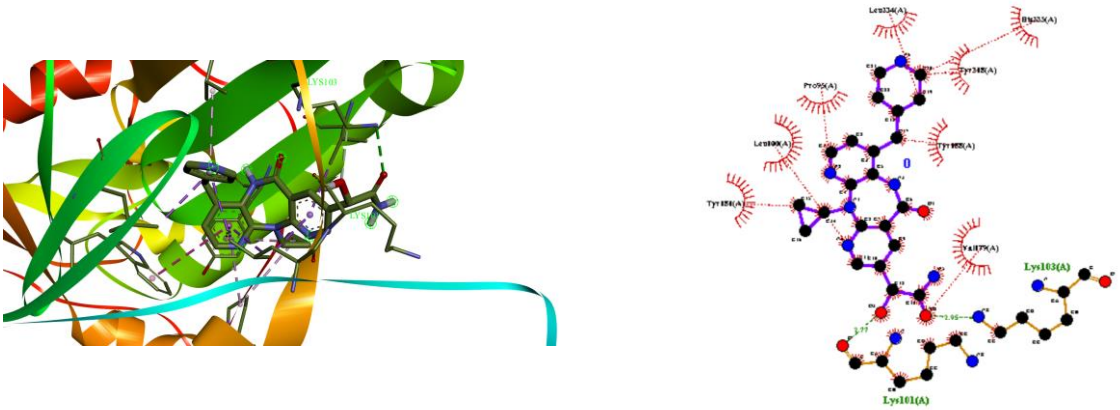
[DOI: 10.22034/nbr.11.2.71]

کاندید دارویی NVP2

مطابق با نتایج، NVP چندین برهمکنش هیدروفوب با رزیدوهای Tyr181(A)، Leu100(A)، Pro95(A)، Leu234(A)، His235(A)، Tyr318(A)، Tyr188(A)، Val179(A) و ۲ پیوند هیدروژنی بافاصله 2.95 و 2.77 با رزیدوهای Lys103(A) و Lys101(A) در زیر واحد P66 دارد (شکل۶).

داروی RAL

مطابق با نتایج، RAL چندین برهمکنش هیدروفوب با رزیدوهای Arg172(A)، Ile178(A)، Tyr188(A)، Tyr181(A)، Val179(A)، Leu234(A)، Tyr188(A)، Leu100(A) و ۲ پیوند هیدروژنی بافاصله 2.82 و 3.13 با رزیدو Lys101(A) و همچنین یک پیوند هیدروژنی بافاصله 3.33 با رزیدو Ile180(A) در زیر واحد P66 دارد (شکل۷).



شکل ۶- پیوند هیدروژنی و برهمکنش‌های هیدروفوب NVP2 با آمینواسیدهای موضع اتصال HIV-1 RT

Figure 6 . Hydrogen bonding and hydrophobic interactions of NVP2 with HIV-1 RT binding site amino acids



شکل ۷- پیوند هیدروژنی و برهمکنش‌های هیدروفوب RAL با آمینواسیدهای موضع اتصال HIV-1 RT

Figure 7 . Hydrogen bonding and hydrophobic interactions of RAL with HIV-1 RT binding site amino acids

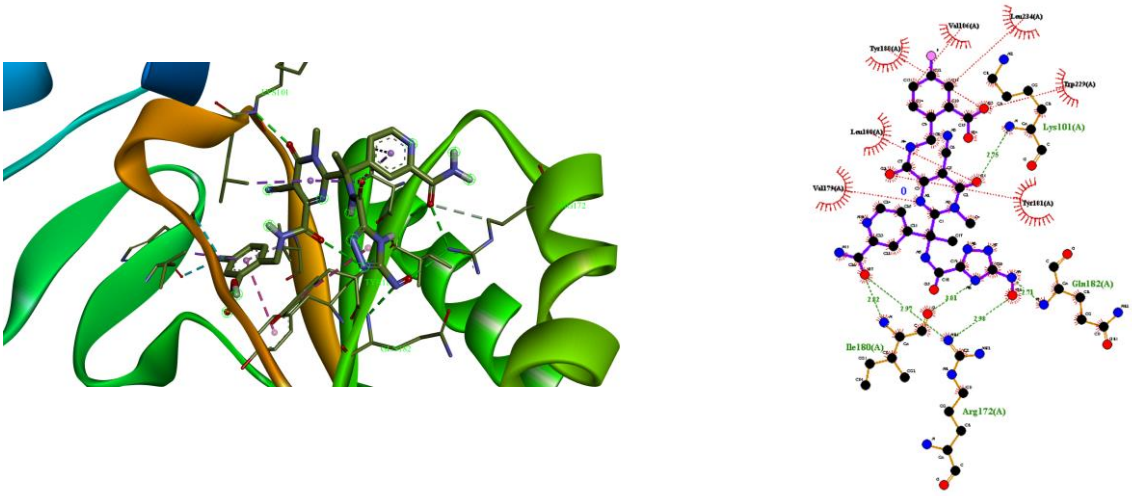
[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]

[DOR: 20.1001.1.24236330.1403.11.2.6.8]

[DOI: 10.22034/nbr.11.2.71]

داروی RAL2

مطابق با نتایج، RAL-II چندین برهمکنش هیدروفوب با رزیدوهای(A)Val179، (A)Leu100، (A)Tyr188، (A)Val106، (A)Leu234، (A)Trp229، (A)Tyr181 و۲پیوند هیدروژنی بافاصله‌های 2.97 و 2.98 با رزیدوی (A)Arg172 و۲پیوند هیدروژنی بافاصله‌های 3.01 و 2.82 با رزیدو (A)Ile180 و یک پیوند هیدروژنی بافاصله 2.71 با رزیدو (A)Gln182 همچنین یک پیوند هیدروژنی بافاصله 2.75 با رزیدو (A)Lys101 در زیر واحد P66 دارد (شکل۸).

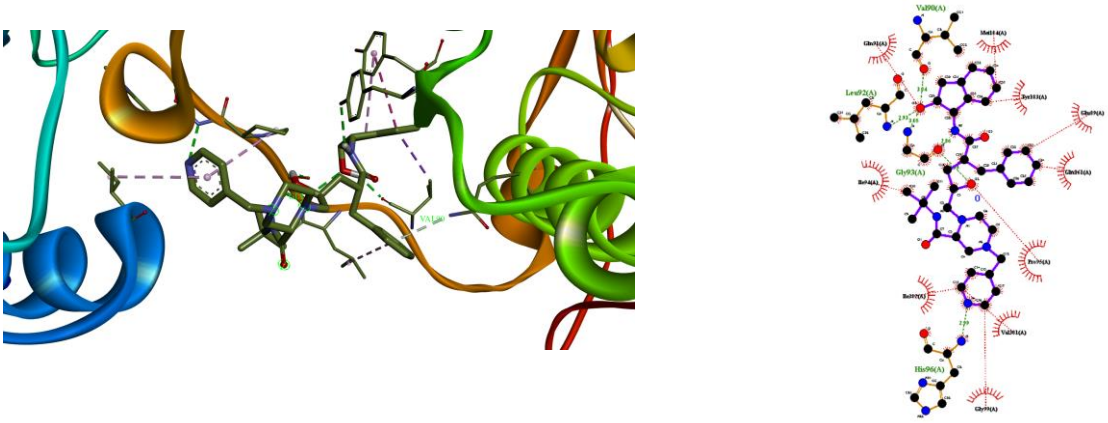


شکل ۸- پیوند هیدروژنی و برهمکنش‌های هیدروفوب RAL-II با آمینواسیدهای موضع اتصال HIV-1 RT

Figure 8 . Hydrogen bonding and hydrophobic interactions of RAL-II with HIV-1 RT binding site amino acids

داروی IND

مطابق با نتایج، IND چندین برهمکنش هیدروفوب با رزیدوهای (A)Gly99، (A)Val381، (A)Pro95، (A)Gln161، (A)Glu89، (A)Tyr183، (A)Met184، (A)Gln91، (A)Ile94، (A)Ile382 و ۱ پیوند هیدروژنی بافاصله 2.99 با رزیدو (A)His96 و ۲ پیوند هیدروژنی بافاصله 2.86 و 3.05 با رزیدو (A)Gly93 و ۱ پیوند هیدروژنی بافاصله 2.93 با رزیدو (A)Leu92 و همچنین ۱ پیوند هیدروژنی بافاصله 3.04 با رزیدو (A)Val90 در زیر واحد P66 دارد (شکل۹).

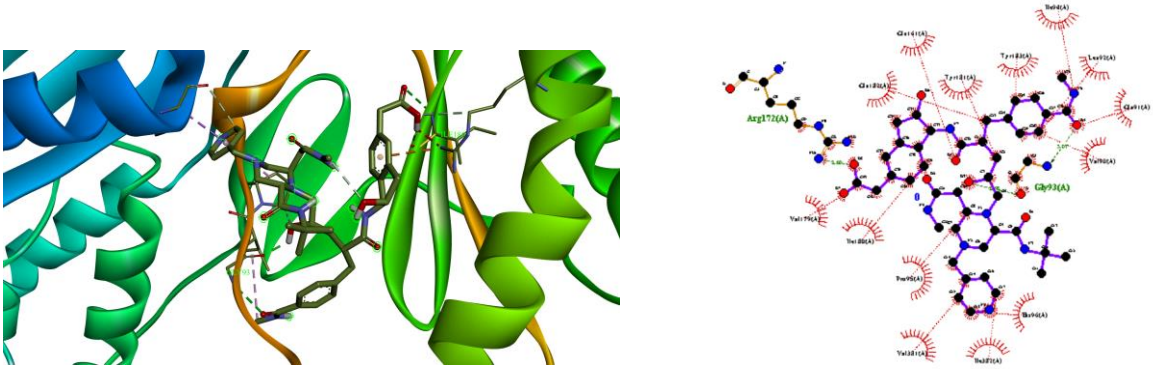


شکل ۹- پیوند هیدروژنی و برهمکنش‌های هیدروفوب IND با آمینواسیدهای موضع اتصال HIV-1 RT

Figure 9 . Hydrogen bonding and hydrophobic interactions of IND with HIV-1 RT binding site amino acids

داروی IND2

مطابق با نتایج، IND-II چندین برهمکنش هیدروفوب با رزیدوهای Gln182(A)، Gln161(A)، Tyr181(A)، Tyr183(A)، Ile94(A)، Leu92(A)، Gln91(A)، Val90(A)، His96(A)، Ile382(A)، Val381(A)، Pro95(A)، Ile180(A)، Val179(A) و ۲ پیوند هیدروژنی بافاصله 3.07 و 2.58 و با رزیدو Gly93(A) و همچنین ۱ پیوند هیدروژنی بافاصله 2.60 با رزیدو Arg172(A)در زیر واحد P66 دارد (شکل ۱۰).



شکل ۱۰- پیوند هیدروژنی و برهمکنش‌های هیدروفوب IND-II با آمینواسیدهای موضع اتصال HIV-1 RT

Figure 10 . Hydrogen bonding and hydrophobic interactions of IND-II with HIV-1 RT binding site amino acids

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1403.11.2.6.8]
[DOI: 10.22034/nbr.11.2.71]

بحث و نتیجه‌گیری

در حوزه تحقیقات علمی مدرن، به ویژه در زمینه مبارزه با چالش‌های پیچیده ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) و سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز)، رویکردی چند وجهی به عنوان چراغ امید و پیشرفت ظاهر شده است. یکی از این رویکردهای محوری مورد استفاده در این تلاش‌ها، ادغام روش‌های محاسباتی مکانیک کوانتومی و تکنیک‌های داکینگ مولکولی است. این روش‌های پیشرفته، ابزاری قوی برای بهینه‌سازی ساختارهای مولکولی و کاندید های دارویی جدید در اختیار محققان قرار می‌دهند، در حالی که مدل‌سازی پیچیده تعاملات آن‌ها با آنزیم‌های مرتبط با ویروس HIV را نیز ممکن می‌سازند. این مسیر مترقی تحقیق، هدف دوگانه‌ای را دنبال می‌کند که عمیقاً در جامعه علمی و جامعه به طور کلی طنین انداز می‌شود. اول از همه، کاوش عمیق تداخلات دارویی با ویروسHIV ، که با استفاده از مکانیک کوانتومی و داکینگ مولکولی تسهیل می‌شود، به پیشرفت درک ما در مورد مکانیسم‌های عمل ویروس و آسیب‌پذیری‌های بالقوه کمک می‌کند. دوم، این حوزه پژوهشی پویا نقشی محوری در توسعه عوامل دارویی برتر و مؤثرتر برای درمان و مدیریت ایدز دارد. نتایج این مطالعات پیشگامانه بر پتانسیل قابل توجه داروهای کاندید مانند Nevirapine(NVP) ، Raltegravir (RAL)، Indinavir (IND)و کاندیدهای دارویی جدید تاکید می‌کند. به ویژه یافته‌های مربوط به آنالوگ‌هایNVP2، RAL2 و IND2 قابل توجه است که توانایی بی‌نظیری در مهار مؤثر آنزیم ترانس کریپتاز معکوس مرتبط با ویروس HIV را نشان می‌دهند. انرژی ظرفیت اتصال و بازدارندگی گزارش شده با اعداد 9.34-، 11.28- و 9.30- kcal/mol به ترتیب برای ترکیبات NVP2، RAL2 و IND2، وعده آن‌ها را در مبارزه با تکثیر ویروس در بدن انسان برجسته می‌کند. قابل ذکر است، این عوامل برهمکنش‌های قوی و پیوندهای هیدروژنی بالقوه را با آنزیم ترانس کریپتاز معکوس ایجاد می‌کنند، که بر پتانسیل آنها به عنوان مهارکننده‌های قدرتمند تأکید می‌کند. مطالعات داکینگ مولکولی، به دقت از طریق اجرای الگوریتم ژنتیک لامارکی انجام شده است، در روشن کردن شرایط اتصال بهینهNVP ، RAL، IND، و کاندیدهای دارویی جدید با آنزیم ترانس کریپتاز معکوس بسیار مفید است. نتایج این آزمایش‌های اتصال روند قانع‌کننده‌ای را نشان می‌دهد، که ترکیباتی مانندNVP2، RAL2 وIND2 در مقایسه با پیشینیان خود، NVP، RAL، IND، کارایی بازدارندگی بیشتری دارند. این مشاهدات این تصور را تایید می‌کند که این آنالوگ‌ها دارای پتانسیل قابل توجهی به عنوان مهار کننده‌های قوی آنزیم ترانس کریپتاز معکوس هستند و به طور موثر روند تکثیر ویروس HIV را مختل می‌کنند. علاوه بر این، خواص فارماکوکینتیک این ترکیبات به دقت بررسی شده و به طور متفکرانه روشن می‌شود، عاملی که پتانسیل آن‌ها را در حوزه توسعه داروهای ضد HIV افزایش می‌دهد. اوج این تلاش‌های علمی فراتر از حوزه دانشگاهی است و پیامدهای عمیق بهبود قابل توجه درک ما از ایدز، مکانیسم‌های زیربنایی آن و راه‌های بالقوه مداخله را به همراه دارد. با ادامه چرخش پیشرفت، و پیشرفت بی امان جامعه علمی در پیگیری مبارزه و پیشگیری از ایدز، چشم‌انداز آینده‌ای با درمان‌های بهبود یافته و جامعه‌ای که زیر بار تهدید HIV/AIDS قرار نگرفته است، به طور فزاینده‌ای ملموس می‌شود. بنابراین، این مطالعات نه‌تنها درک ما از AIDS را غنی‌تر می‌کند، بلکه نیز وعده استراتژی‌های نوآورانه برای مقابله مستقیم با ویروس را به ما افشا می‌کند. در واقع، پیوستگی این تلاش‌ها ستون‌پایه‌ای را برای یک سفر گروهی به سوی دنیایی بهداشتی‌تر و مقاوم‌تر شکل می‌دهد، که از سایه‌ی گسترده HIV/AIDS بی‌نصیب خواهد بود.

تشکر و قدردانی

بر خود لازم میدانیم از دانشکده شیمی و مهندسی شیمی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته، و به خصوص گروه شیمی دارویی این دانشکده برای یاری در تهیه و تدوین این مقاله تشکر نماییم.

REFERENCES

Ranganathan, K. and Umadevi, K.M.R. 2019. Common oral opportunistic infections in Human Immunodeficiency Virus infection/Acquired Immunodeficiency Syndrome: Changing epidemiology; diagnostic criteria and methods; management protocols. Periodontology 2000: 177-188.

Vasukutty, A., Pillarisetti, S., Choi, J., Kang, S.H. and Park, I.K. 2023. CXCR4 Targeting Nanoplatform for Transcriptional Activation of Latent HIV-1 Infected T Cells. ACS Applied Bio Materials: 4831–4842.

Jennings, J., Shi, J., Varadarajan, J., Jamieson, P.J. and Aiken, C. 2020. The host cell metabolite inositol hexakisphosphate promotes efficient

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1403.11.2.6.8]
[DOI: 10.22034/nbr.11.2.71]

endogenous HIV-1 reverse transcription by stabilizing the viral capsid. Mbio: 10-1128.

Maertens, G.N., Engelman, A.N. and Cherepanov, P. 2022. Structure and function of retroviral integrase. Nature Reviews Microbiology: 20-34.

Badaya, A. and Sasidhar, Y.U. 2020. Inhibition of the activity of HIV-1 protease through antibody binding and mutations probed by molecular dynamics simulations. Scientific reports.

Kim, J.G. and Shan, L. 2022. Beyond inhibition: A novel strategy of targeting HIV-1 protease to eliminate viral reservoirs. Viruses.

Bertoletti, N., Chan, A.H., Schinazi, R.F., Yin, Y.W. and Anderson, K.S. 2019. Structural insights into the recognition of nucleoside reverse transcriptase inhibitors by HIV-1 reverse transcriptase: First crystal structures with reverse transcriptase and the active triphosphate forms of lamivudine and emtricitabine. Protein Science: 1664-1675.

Mohammadzadeh, I., Qujeq, D., Yousefi, T., Ferns, G.A., Maniati, M. and Vaghari-Tabari, M. 2020. CRISPR/Cas9 gene editing: A new therapeutic approach in the treatment of infection and autoimmunity. IUBMB life: 1603-1621.

Nastri, B.M., Pagliano, P., Zannella, C., Folliero, V., Masullo, A., Rinaldi, L., Galdiero, M. and Franci, G. 2023. HIV and drug-resistant subtypes. Microorganisms.

Achila, O.O., Abrhaley, F., Kesete, Y., Tesfaldet, F., Alazar, F., Fisshaye, L., Gebremeskel, L., Mehari, R. and Andemichael, D. 2022. Dyslipidemia and associated risk factors among HIV/AIDS patients on HAART in Asmara, Eritrea. PloS one.

Wang, Y., Wang, A., Wang, J., Wu, X., Sun, Y. and Wu, Y. 2022. Me-Better Drug Design Based on Nevirapine and Mechanism of Molecular Interactions with Y188C Mutant HIV-1 Reverse Transcriptase. Molecules.

Torres, B., Guardo, A.C., Squarcia, M., Diaz, A., Fabra, A., Caballero, M., Ugarte, A., Leal, L., Gatell, J.M., Plana, M. and Garcia, F. 2021. Impact of switching to raltegravir and/or adding losartan in lymphoid tissue fibrosis and inflammation in people living with HIV. A randomized clinical trial. HIV medicine: 674-681.

Tinworth, C.P. and Young, R.J. 2020. Facts, patterns, and principles in drug discovery: Appraising the rule of 5 with measured physicochemical data. Journal of medicinal chemistry: 10091-10108.

Jha, V., Devkar, S., Gharat, K., Kasbe, S., Matharoo, D.K., Pendse, S., Bhosale, A. and Bhargava, A. 2022. Screening of phytochemicals as potential inhibitors of breast cancer using structure based multitargeted molecular docking analysis. Phytomedicine plus.

Apebende, C.G., Ogunwale, G.J., Louis, H., Benjamin, I., Kadiri, M.T., Owen, A.E. and Manicum, A.L.E. 2023. Density functional theory (DFT) computation of pristine and metal-doped MC59 (M= Au, Hf, Hg, Ir) fullerenes as nitrosourea drug delivery systems. Materials Science in Semiconductor Processing.

Turković, N., 2021. Dizajniranje, sinteza i in vitro ispitivanja derivata propiofenona kao potencijalnih inhibitora enzima HIV-1 proteaze. Универзитет у Београду.

Chen, T., Shu, X., Zhou, H., Beckford, F.A. and Misir, M. 2023. Algorithm selection for protein–ligand docking: strategies and analysis on ACE. Scientific Reports.

*****

How to cite this article:

Sabaghian, H. Yoosefian, M. 2024**.** Identification of new drug candidates for the HIV reverse transcriptase enzyme at the active site using virtual screening based on molecular docking and quantum mechanics. Nova Biologica Reperta 11: 71-88. (In Persian).

صباغیان، ه. یوسفیان، م. ۱۴۰۳. شناسایی کاندیدهای دارویی جدید آنزیم ترانس کریپتاز معکوس ویروس ایدز در محل جایگاه فعال با غربالگری مجازی مبتنی بر داکینگ مولکولی و مکانیک کوانتومی. یافته‌های نوین در علوم زیستی ۱۱: ۸۸-۷۱.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1403.11.2.6.8]
[DOI: 10.22034/nbr.11.2.71]