مقاله پژوهشی

طراحی محاسباتی، مطالعه داکینگ مولکولی و پیش‌بینی سمیت تعدادی از مشتقات جدید پرالیدوکسیم به‌عنوان فعال‌کننده مجدد آنزیم استیل کولین استراز

ابوذر روئین تن*

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه افسری و تربیت پاسداری امام حسین (ع)، تهران، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۴/۲۷ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۰۸/۲۸

چکیده

زمینه و هدف: اکسیم‌ها به‌عنوان فعال‌کننده‌های مجدد آنزیم استیل کولین استراز (AChE) برای درمان مسمومیت ترکیبات ارگانوفسفره (OPCs) توسعه‌یافته‌اند. آن‌ها همچنین به جایگاه فعال آنزیم (AChE) متصل شده و به‌عنوان مهارکننده‌های برگشت‌پذیر عمل می‌کنند. ترکیبات ارگانوفسفره (OPCs) مانند سومان، سارین به‌عنوان عوامل عصبی به‌طور برگشت‌ناپذیر با استیل کولین استراز واکنش می‌دهند. در این تحقیق، طراحی و مطالعات داکینگ روی تعدادی از مشتقات جدید پرالیدوکسیم با اثر فعال‌سازی مجدد آنزیم استیل کولین استراز انجام و سپس خطر سمیت آن‌ها ارزیابی شد.

مواد و روش‌ها: این پژوهش به شیوه توصیفی – تحلیلی انجام شد. برای بررسی نحوه اتصال مشتقات جدید پرالیدوکسیم به جایگاه فعال آنزیم، در ابتدا ساختار شیمیایی ترکیبات با استفاده از نرم‌افزار ChemBioDraw Ultra۱۴,۰ ترسیم شد. سپس به‌منظور بهینه‌سازی انرژی، به نرم‌افزار Hyperchem انتقال یافت. مطالعات داکینگ به‌وسیله نرم‌افزار Auto Dock- Vina-1-1-2-win32.msi انجام گرفت و نتایج با استفاده از نرم‌افزار Molegro مورد آنالیز قرار گرفت. در مرحله نهایی ارزیابی خطر سمیت ترکیبات به‌وسیله برنامه OSIRIS انجام گردید.

نتایج: بر اساس نتایج به‌دست‌آمده از مطالعات داکینگ مهم‌ترین پیوندهای درگیر در اتصال دارو با گیرنده، پیوند هیدروژنی و اتصالات هیدروفوبیک می‌باشند. در میان تمام ترکیبات موردمطالعه، بهترین نتایج داکینگ مربوط به ترکیب شماره ۹ (ترکیب حاوی ۴- متیل بنزیل) است. در حقیقت این ترکیب با منفی‌ترین سطح انرژی اتصال (۱۱/۱۴- کیلوکالری برمول) تمایل بیشتری برای اتصال به آمینواسیدهای کلیدی جایگاه فعال آنزیم استیل کولین استراز دارد.

نتیجه‌گیری: در پایان با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از مطالعات داکینگ و ارزیابی خطر سمیت، می‌توان نتیجه گرفت که ترکیب شماره ۹ (ترکیب حاوی ۴- متیل بنزیل) در مقایسه با ترکیب مرجع پرالیدوکسیم می‌تواند به‌عنوان فعال‌کننده مجدد آنزیم استیل کولین استراز مطرح شود.

کلمات کلیدی: داکینگ مولکولی، آزمون سمیت، فعال‌کننده، پرالیدوکسیم، استیل کولین استراز

مقدمه

در طی پنج دهه گذشته مشتقات اکسیم‌های پیریدین به‌عنوان عوامل بالقوه دارویی توسعه پیداکرده‌اند و در درمان مسمومیت‌های ناشی از مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره مورداستفاده قرار گرفته‌اند (۱). ترکیبات ارگانوفسفره سمی در کشاورزی به‌عنوان آفت‌کش، در پزشکی به‌عنوان دارو و در عرصه‌های نظامی به‌عنوان عوامل اعصاب به کار می‌روند (۲). عوامل اعصاب شامل سارین، سیکلوسارین، تابون، سومان و VX می‌باشند و قادرند با تأثیر بر سیستم عصبی مرکزی از فعالیت آنزیم استیل کولین استراز جلوگیری نمایند (۳).

در سه دهه گذشته مکانیسم عملکرد اکسیم‌های پیریدین در فعال‌سازی مجدد آنزیم استیل کولین استراز موردبررسی قرار گرفته است (۴). مطالعات گذشته نشان می‌دهد که مشتقات اکسیم پیریدین در واکنش با عوامل اعصاب کمپلکس شده با آنزیم استیل کولین استراز، باعث فعال‌سازی مجدد آنزیم و آزاد شدن آن می‌شوند (۵-۷). اعتقاد براین است که مسمومیت حاد با ترکیبات ارگانوفسفره در پستانداران به‌طورکلی به دلیل مهار برگشت‌ناپذیر آنزیم استیل کولین استراز است (۸-۱۰).

***نویسنده مسئول: ابوذر روئین تن**، گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه افسری و تربیت پاسداری امام حسین (ع)، تهران، ایران
Email: abroeintan@yahoo.com
https://orcid.org/0000-0001-9471-591X

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-03]

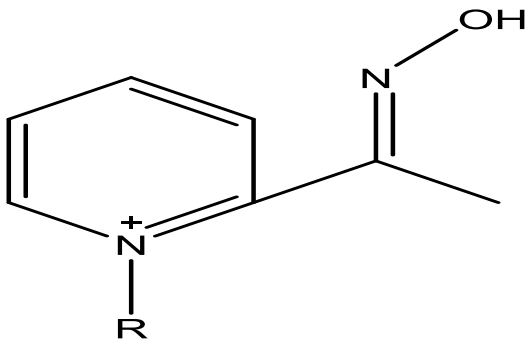
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.1.10.3]

علی‌رغم تلاش‌های زیادی که برای سنتز و توسعه مشتقات جدید اکسیم پیریدین به‌عنوان عامل بالقوه علیه ترکیبات ارگانوفسفره صورت گرفته است، فقط کاربرد دو ترکیب (پرالیدوکسیم، تریمیدوکسیم) در طب انسانی توسعه یافته است (۱۰). با گسترش روزافزون مطالعات شبیه‌سازی و دینامیک مولکولی در تمامی شاخه‌های علوم و استفاده از کامپیوترها در مطالعات، بهره‌گیری از علم بیوانفورماتیک نسبت به دهه‌های گذشته بیش‌ازپیش شده است (۳). بیوانفورماتیک، علمی است که با ایجاد توسعه و الگوریتم‌ها، تکنیک‌های محاسباتی و آماری، عمل محاسبه پیشرفته و پیچیده را در علوم پایه به‌ویژه در شیمی دارویی به‌راحتی امکان‌پذیر می‌سازد (۱۱). در این راستا، غربالگری مجازی، روشی محاسباتی و تائید شده برای تشخیص بهترین و پایدارترین ترکیب از کتابخانه‌های شیمیایی عظیم است (۱۲). غربالگری مجازی ازلحاظ اقتصادی، روشی کاملاً مقرون‌به‌صرفه جهت تحقق و دست‌یابی به بهترین و پایدارترین ترکیب مهارکننده است (۱۲). با بهره‌گیری از علم بیوانفورماتیک و درک عمق رفتار مولکول‌ها، مهارکننده‌ها و نیز کمپلکس گیرنده – لیگاند، می‌توان داروهایی طراحی کرد که علاوه بر داشتن امتیازات و خواص داروهای فعلی، بسیار اختصاصی‌تر عمل کنند و از داشتن عوارض جانبی آن‌ها عاری باشند (۳، ۱۱).

در این مطالعه، از روش‌های کامپیوتری مانند داکینگ به‌منظور کشف ترکیباتی جدید به‌عنوان عوامل بالقوه فعال‌ساز آنزیم استیل کولین استراز و پیش‌بینی خطر سمیت ترکیبات طراحی‌شده استفاده شده است (۳، ۴). باهدف بررسی و شناسایی دقیق مکانیسم اتصال ۱۰ ترکیب با اسکلت ساختاری به سایت فعال آنزیم، روش مولکولار داکینگ اجرا و نتایج به‌دست‌آمده از آن مورد تجزیه‌وتحلیل و درنهایت پیش‌بینی خطر سمیت ترکیبات طراحی‌شده توسط مرورگر OSIRIS انجام گرفت (۱۲). برای انجام روش داکینگ از نرم‌افزار Auto Dock vina استفاده شده است (۱۳).

مواد و روش‌ها

این پژوهش به شیوه توصیفی – تحلیلی انجام شد. برای انجام عملیات داکینگ، شبیه‌سازی اتصال مولکول به‌وسیله نرم‌افزار اتوداک وینا Auto Dock- Vina-1-1-2-win32.msi با دقت ۷۳ درصد انجام گرفت (۱۳). در این تحقیق ۱۰ ترکیب از مشتقات پرالیدوکسیم موردبررسی قرار گرفت. در این پژوهش ترکیب پرالیدوکسیم به‌عنوان ترکیب مرجع انتخاب گردید. ساختار کلی، جزئیات ساختاری و نام ترکیبات موردمطالعه در شکل ۱ و جدول ۱ آورده شده است. ساختار کریستالی آنزیم استیل کولین استراز انسانی از پایگاه بانک PDB انتخاب و دانلود گردید. کد شناسایی



شکل۱– ساختار کلی ترکیبات موردمطالعه

این آنزیم در PDB بانام ۸ EY ۴ ثبت گردیده است (۴).

آماده کردن لیگاندها و پروتئین برای داکینگ

ساختار دو بعدی لیگاندهای مورد نظر توسط برنامه ChemBioDraw Ultra 14.0ترسیم و سپس به‌منظور به حداقل رساندن انرژی مولکول‌ها از نرم‌افزار Hyperchem و روش‌های MM^{+}Field و semi-empirical(PM) استفاده گردید. الگوریتم Polak-Ribiere برای بهینه کردن ساختارهای مولکولی مورداستفاده قرار گرفت. سپس کانفورمری که دارای کمترین انرژی بود انتخاب و جهت مطالعات داکینگ به برنامه Auto Dock منتقل شد. در ادامه با استفاده از Gasteiger-Marsili بار جزئی برای مولکول‌های مهارکننده محاسبه شد.

با استفاده از نرم‌افزار مولگرو –Docker (MVD 2007.2.2.5 (Molegro Virtual Aug 27، لیگاند و کوفاکتورهای اضافی و مولکول‌های آب موجود در ساختار کریستالی پروتئین حذف شدند (۱۴). بعد از حذف قسمت‌های غیرضروری در عملیات داکینگ، پروتئین به‌عنوان ورودی نرم‌افزار Auto Dock Vina استفاده شد. تا بعد از اضافه شدن اتم‌های هیدروژن به پروتئین، بار کلی آن با استفاده از Kollman Charge تعیین گردد سپس هیدروژن‌های غیر یونیزه در اتم کربن مجاور ادغام شوند.

انجام داکینگ مولکولی

ازآنجاکه میزان دقت برنامه اتوداک ۶۸ درصد است، شبیه‌سازی اتصال مولکول به‌وسیله نرم‌افزار اتوداک وینا

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.1.10.3]

جدول ۱- جزئیات ساختار کلی ترکیبات موردمطالعه

شماره ترکیب	استخلاف (R)	نام ترکیب
۱	CH_3	(E)-2-(1-(hydroxyimino)ethyl)-1-methylpyridin-1-ium
۲	C_2H_5	(E)-1-ethyl-2-(1-(hydroxyimino)ethyl)pyridin-1-ium
۳	$CH_3CH_2CH_2$	(E)-2-(1-(hydroxyimino)ethyl)-1-propylpyridin-1-ium
۴	$CH3CH_2CH_2CH_2$	(E)-1-butyl-2-(1-(hydroxyimino)ethyl)pyridin-1-ium
۵	CH_2Ph	(E)-1-benzyl-2-(1-(hydroxyimino)ethyl)pyridin-1-ium
۶	$Ph-O-CH_2$	(E)-2-(1-(hydroxyimino)ethyl)-1-(phenoxymethyl)pyridin-1-ium
۷	$4-NO_2-PhCH_2$	(E)-2-(1-(hydroxyimino)ethyl)-1-(4-nitrobenzyl)pyridin-1-ium
۸	$4-Cl-PhCH_2$	(E)-1-(4-chlorobenzyl)-2-(1-(hydroxyimino)ethyl)pyridin-1-ium
۹	$4-CH_3-PhCH_2$	(E)-2-(1-(hydroxyimino)ethyl)-1-(4-methylbenzyl)pyridin-1-ium
۱۰	$4-OCH_3-PhCH_2$	(E)-2-(1-(hydroxyimino)ethyl)-1-(4-methoxybenzyl)pyridin-1-ium

(Autodock- vina-1-1-2-win32.msi) با دقت ۷۳ درصد انجام گرفت. با توجه به این‌که ساختار گیرنده در دمای ۳۱۰ کلوین به تعادل رسیده و در پایدارترین حالت خود بود و شبیه‌سازی اتصال با اعمال انعطاف‌پذیری گیرنده هدف، ازنظر زمانی و محاسباتی بسیار هزینه‌بر است، در این مطالعه ساختار مولکول گیرنده صلب (در مطالعات داکینگ مولکولی ساختار گیرنده می‌تواند حالت انعطاف‌پذیر و صلب داشته باشد) فرض می‌شود. شبیه‌سازی دینامیک مولکولی گیرنده توسط نرم‌افزار گرومکس انجام شد. ازآنجاکه ابعاد جعبه گرید (فضایی که عملیات داکینگ در آن انجام می‌گیرد) می‌تواند از ۱ تا ۴۰ آنگستروم باشد، به‌منظور تنظیم فضای جستجو جعبه گرید، مکعب حاوی نقاط جستجو (spacing) با ابعاد ۰/۳۷۵ آنگستروم استفاده شد به‌نحوی‌که گرید، تمامی ساختار گیرنده را در بر گرفته بود. پس از تنظیم گرید، اعداد مربوط به مراکز و اندازه کارتزینی جعبه گرید (۶۸×۶۸×۶۸) انتخاب شد. درنهایت آمینواسیدهای درگیر در تشکیل پیوند هیدروفوبی و هیدروژنی توسط نرم‌افزار مولگرو (MVD) مشخص شدند.

پیش‌بینی سمیت

با استفاده از مرورگر OSIRIS (یک ابزار اینترنتی مبتنی بر جاوا) سمیت، حلالیت، وزن مولکولی و همانندی دارویی لیگاندهای طراحی‌شده پیش‌بینی گردید. در این مرورگر کدبندی نتایج بارنگ است. به‌عنوان‌مثال ترکیبات بسیار جهش‌زا بارنگ قرمز و ترکیبات بی‌خطر بارنگ سبز نشان داده می‌شوند. ازآنجاکه فاکتورهای تأثیرگذار درخطر سمیت یک ترکیب دارویی عبارت‌اند از میزان حلالیت، وزن مولکولی، cLogP، همانندی دارویی، بعد از رسم ساختار مولکول در نرم‌افزار OSIRIS و محاسبه پارامترهای مختلف، این نرم‌افزار بر اساس نتایج به‌دست‌آمده خطر سمیت دارو را پیش‌بینی می‌کند (۱۲).

کمیت LogP (لگاریتم ضریب تقسیم اکتانول/ آب) میزان حلالیت در آب و چربی است (به‌منظور پیش‌گویی میزان حلالیت از آن استفاده می‌شود). این ضریب علاوه بر آزمایش‌های تجربی، از طریق محاسبات کامپیوتری نیز قابل‌تعیین است که در آن صورت cLogP نامیده می‌شود معیاری از آب‌دوستی ترکیبات است. آب‌دوستی پایین (cLogP بالا) موجب جذب ضعیف دارو می‌شود (۱۵). با توجه به توزیع مقدار cLogP محاسباتی بیش از ۳۰۰۰ داروی موجود در بازار، cLogP نباید بیشتر از ۵ باشد (۱۵). با افزایش cLogP تمام خصوصیات فارماکوکینتیک دارو

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.1.10.3]

جدول ۲- انرژی اتصال و برهم‌کنش‌های موجود بین ترکیبات موردمطالعه و اسیدآمینه‌های جایگاه فعال آنزیم استیل کولین استراز انسانی

شماره ترکیب	نام ترکیب	انرژی اتصال (کیلوکالری برمول)	برهم‌کنش‌های هیدروژنی	برهم‌کنش‌های هیدروفوبی
۱	E)-2-(1-(hydroxyimino)ethyl)-1-(methylpyridin-1-ium	-۷/۲۴	Gly ۱۲۰ ،Glu ۲۰۲ Tyr ۱۳۳	Tyr ۴۴۹ ،Tyr۳۳۷ ،His۴۴۷ ،Ala۷۳ Gly ۱۲۰ ،Glu ۲۰۲
۲	E)-1-ethyl-2-(1-((hydroxyimino)ethyl)pyridin-1-ium	-۸/۱۹	Gly ۱۲۰ ،Glu ۲۰۲ Tyr۷۶	۲۰۲ ، Tyr ۴۴۹ ،Tyr۳۳۷ ،His ۴۴۷ Gly ۱۲۰ ،Glu
۳	E)-2-(1-(hydroxyimino)ethyl)-1-(propylpyridin-1-ium	-۷/۷۶	Tyr ۱۳۳ ،Gly ۱۲۰	Phe۲۵۵ ،Tyr۷۶ ،Glu ۲۰۲ ، Trp۸۶ Tyr۳۳۷ ،His۴۴۷
۴	(E)-1-butyl-2-(1-(hydroxyimino)ethyl)pyridin-1-ium	-۸/۳۷	Gly ۱۲۰ ،Glu ۲۰۲	Tyr۳۳۷ ،His۴۴۷ ،Tyr۷۶ ،Trp۸۶ Thr۲۶۰ ،Gly۲۸۱ Tyr ۴۴۹
۵	E)-1-benzyl-2-(1-((hydroxyimino)ethyl)pyridin-1-ium	-۹/۳۲	Gly ۱۲۰ ،Glu ۲۰۲ Tyr ۱۳۳	۱۳۳،Leu۳۲۱ ،Glu ۲۰۲ ،Tyr۷۶ Tyr۴۴۹ ،Tyr۳۳۷ ،His۴۴۷ ،Tyr
۶	(E)-2-(1-(hydroxyimino)ethyl)-1-(phenoxymethyl)pyridin-1-ium	-۹/۱۷	Gly ۱۲۰ ،Glu ۲۰۲ Tyr ۱۳۳	Phe۲۵۵ ،Tyr۷۶ ،Glu ۲۰۲ ،Ala۷۳ Tyr۳۳۷ ،His۴۴۷ ،Trp۸۶
۷	E)-2-(1-(hydroxyimino)ethyl)-1-(4-(nitrobenzyl)pyridin-1-ium	-۱۰/۲۵	Tyr ۱۳۳ ،Glu ۲۰۲	Val۵۴ ،Tyr۷۶ ،Phe۷۸ ،Gly۲۸۱ Tyr۴۴۹ ،Tyr۳۳۷ ،His۴۴۷
۸	(E)-1-(4-chlorobenzyl)-2-(1-(hydroxyimino)ethyl)pyridin-1-ium	-۱۰/۴۸	Gly ۱۲۰ ،Glu ۲۰۲ Met۴۳۳	His۴۴۷ ،Trp۸۶ ،Phe۸۳ ،Ala۷۳ Met۴۳۳ ،Tyr۳۳۷
۹	E)-2-(1-(hydroxyimino)ethyl)-1-(4-(methylbenzyl)pyridin-1-ium	-۱۱/۱۴	Gly ۱۲۰ ،Glu ۲۰۲ Tyr ۱۳۳	Tyr۴۴۹ ،Tyr۳۳۷ ،His۴۴۷ ،Trp۸۶ Tyr ۱۳۳ ،Gly ۱۲۰ ،Glu ۲۰۲
۱۰	(E)-2-(1-(hydroxyimino)ethyl)-1-(4-methoxybenzyl)pyridin-1-ium	-۱۰/۸۱	Tyr ۱۳۳ ،Glu ۲۰۲	Tyr۳۳۷ ،His۴۴۷ ،Phe۸۳ Tyr ۱۳۳ ،Gly ۱۲۰ ،Ala۷۳،Tyr۴۴۹
رفرنس	پرالیدوکسیم	-۵/۲۰	Lys ۳۳۲ ،Val ۳۳۱	Arg۵۲۵ ،Leu ۵۲۴ ،Val ۴۲۹ ،۵۱۰ Val ۴۰۸ ،Glu ۳۳۴ ،Tyr

(جذب، پخش، دفع، متابولیسم و سمیت) کاهش می‌یابد (۱۵). میزان حلالیت نیز جذب و توزیع دارو را تحت تأثیر قرار می‌دهد. میزان حلالیت (LogS) تخمینی ۸۰ درصد داروهای موجود در بازار بزرگ‌تر از ۴- است (۱۶).

این نرم‌افزار کمیتی به نام همانندی دارویی را تعیین می‌کند. همانندی دارویی یا شباهت دارویی یک مفهوم کیفی است که در مبحث طراحی دارو از آن استفاده می‌شود (۱۷). نرم‌افزار با توجه به قانون ۵ لیپینسکی و استفاده از پارامترهایی مانند وزن مولکولی، تعداد اتم‌های دهنده پیوند هیدروژنی، تعداد اتم‌های پذیرنده پیوند هیدروژنی و cLogP، همانندی دارویی را تعیین می‌نماید. میزان همانندی دارویی محاسبه‌شده توسط این نرم‌افزار در محدوده ۱۰- تا ۱۰ است. با توجه به ساختار یک مولکول، قبل از سنتز و تست آن، می‌توان قابلیت استفاده و فعالیت زیستی آن را تخمین زد. مثبت بودن این کمیت نشان می‌دهد مولکول دارای قطعات برجسته‌ای است که اغلب در داروهای تجاری وجود دارند، اما لزوماً به این معنا نیست که قطعات رفتاری ایده‌آل دارد. به عبارتی ممکن است یک مولکول همانندی دارویی بالایی داشته باشد اما واجد شرایط دارو نباشد (۱۷).

درنهایت به هر ترکیب امتیازی تعلق گرفت. امتیاز دارو ترکیبی از همانندی دارویی، cLogP، LogS، وزن مولکولی و خطرات سمیت است. بیشتر بودن امتیاز ترکیبات، بیانگر فعالیت بیشتر آن‌ها است (۱۲)؛ بنابراین به‌منظور مقایسه، امتیاز ترکیب مرجع نیز موردمحاسبه قرار گرفت.

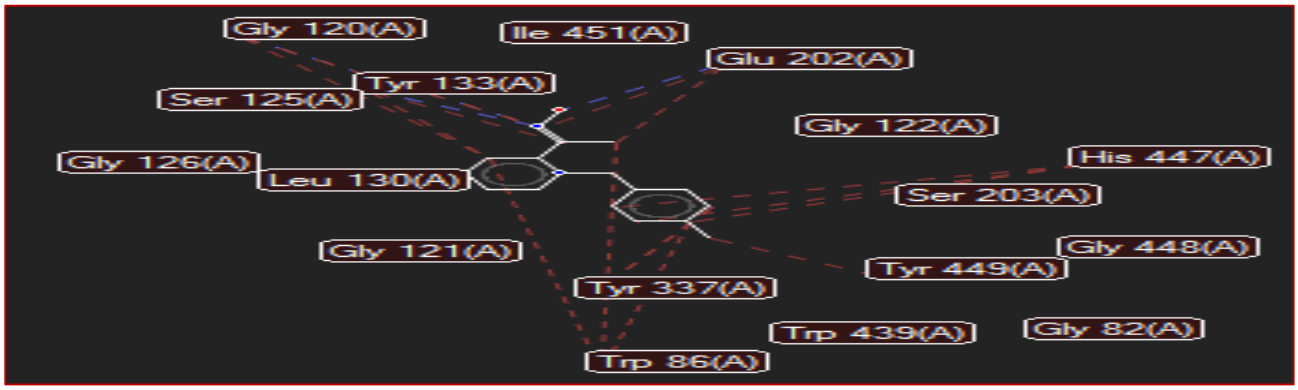
نتایج

در ابتدا به‌منظور اعتبار سنجی عملیات داکینگ، لیگاند فاسیکلن از جایگاه فعال آنزیم برداشته شد و پس از انجام داکینگ مورد مقایسه قرار گرفت. بعد از اعتبار سنجی داکینگ ساختار سه‌بعدی ترکیبات فعال‌کننده در جایگاه فعال آنزیم استیل کولین استراز انسانی داک شدند.

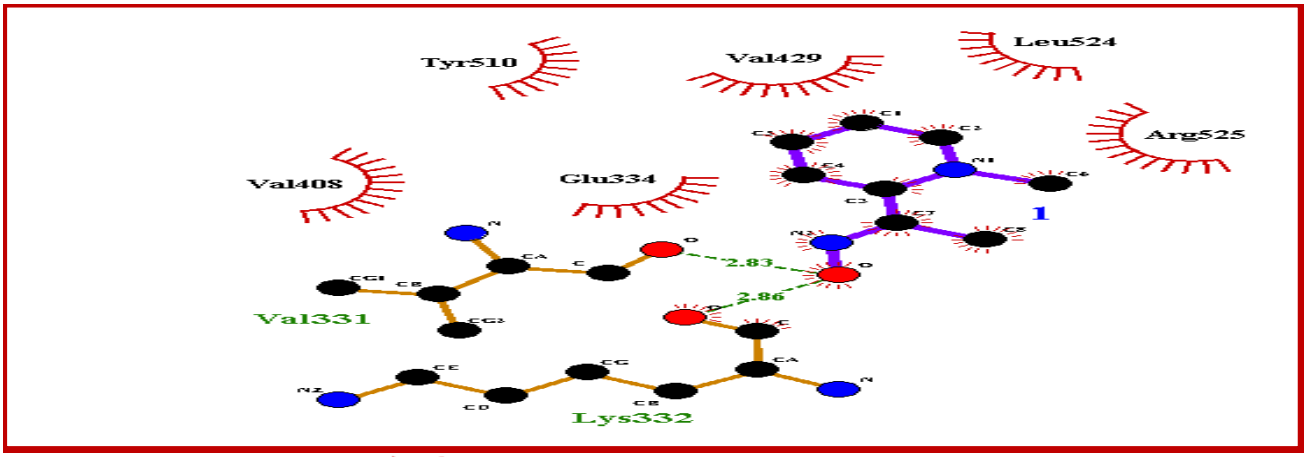
[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.1.10.3]

داده‌های مربوط به تغییرات انرژی اتصال، برهم‌کنش‌های لیگاندها شامل پیوندهای هیدروژنی، برهم‌کنش‌های هیدروفوبی، در جدول ۲ ذکر شده است.

نتایج این بررسی‌ها نشان داد که مشتقات موردمطالعه می‌توانند بااتصال به جایگاه فعال آنزیم استیل کولین استراز انسانی موجب فعال‌سازی مجدد آن گردند. نتایج داکینگ مشخص نمود که تمامی ترکیبات موردمطالعه عملکرد خوبی داشته و انرژی پیوندی قابل قبولی دارند. مطالعات داکینگ نشان می‌دهد، ترکیب شماره ۹ (ترکیب حاوی ۴- متیل بنزیل) باانرژی پیوندی ۱۱/۱۴- کیلوکالری بر مول نسبت به ترکیب رفرنس پرالیدوکسیم فعالیت بیشتری را جهت فعال‌سازی مجدد آنزیم، از خود نشان می‌دهد و به‌عنوان بهترین فعال‌کننده در بین ۱۰ ترکیب برتر انتخاب گردید (انرژی پیوندی پرالیدوکسیم بر مبنای همین روش ۵/۲۰- کیلوکالری بر مول محاسبه گردیده است). انرژی اتصال نشان‌دهنده قدرت اتصال بین ترکیبات مولکولی طراحی‌شده و جایگاه فعال آنزیم است. نتایج داکینگ مولکولی نشان می‌دهد که قسمت‌های غیر قطبی ترکیب‌های طراحی‌شده (حلقه‌های آروماتیک، گروه متیل ترکیب‌ها) عمدتاً با قسمت‌های غیرقطبی آنزیم استیل کولین استراز انسانی، مشتمل بر آمینواسیدهای Trp۸۶، His۴۴۷، Tyr۳۳۷، Tyr۴۴۹، ۲۰۲ Glu، ۱۲۰ Gly، ۱۳۳ Tyr برهم‌کنش‌های هیدروفوبیک و با آمینواسیدهای ۲۰۲ Glu، ۱۲۰ Gly، ۱۳۳ Tyr برهم‌کنش‌های هیدروژنی را نشان می‌دهند (شکل۲).



شکل ۲- بررسی رزیدوهای (آمینواسیدهای) درگیر در تشکیل پیوند آنزیم با ترکیب شماره ۹ توسط نرم‌افزار مولگرو (MVD)؛ همان‌طور که در شکل مشخص است این ترکیب با آمینواسیدهای ۲۰۲ Glu، ۱۲۰ Gly، ۱۳۳ Tyr پیوند هیدروژنی (خط‌چین آبی‌رنگ) و با آمینواسیدهای Trp۸۶، His۴۴۷، Tyr۳۳۷، Tyr۴۴۹، ۲۰۲ Glu، ۱۲۰ Gly، ۱۳۳ Tyr در تشکیل پیوند هیدروفوبی (خط‌چین قرمزرنگ) شرکت می‌کند.



شکل ۳- بررسی آمینواسیدهای درگیر در تشکیل پیوند هیدروژنی (خط‌چین سبزرنگ) و هیدروفوبی ( ) ترکیب مرجع پرالیدوکسیم با گیرنده توسط نرم‌افزار Lig plot

نتایج داکینگ مولکولی ترکیب مرجع پرالیدوکسیم با آنزیم استیل کولین استراز انسانی نشان داد که گروه هیدروکسیل موجود، با آمینواسیدهای Val ۳۳۱، Lys ۳۳۲ در برهم‌کنش

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.1.10.3]

هیدروژنی شرکت می‌کند. همچنین با آمینواسیدهای Arg ۵۲۵، Leu ۵۲۴، Val ۴۲۹، Tyr ۵۱۰، Glu ۳۳۴، Val ۴۰۸ برهم‌کنش‌های هیدروفوبی را نشان می‌دهد (شکل۳).

نتایج مربوط به پیش‌بینی خطر سمیت ترکیبات طراحی‌شده نشان داد که ترکیبات شماره ۱ و ۳ و ۴ دارای خطرات سمیت جهش‌زا می‌باشند. نتایج مربوط به ارزیابی خطر سمیت در جدول ۳ ذکر شده است. ازآنجاکه در تحقیقات پیشین فقط به مطالعات داکینگ مولکولی مشتقات اکسیمی اعم از محاسبه انرژی اتصال، نحوه قرار گرفتن آن‌ها در جایگاه فعال آنزیم و برهمکنش‌های موجود پرداخته‌شده و نسبت به خواص فارماکوکینتیک (جذب، پخش، سمیت) مطالعه‌ای صورت نگرفته است نتایج حاصل از این مطالعه دستاورد جدیدی است.

آن‌ها اشاره نمود. یک فرآیند استاندارد به‌منظور یافتن ترکیبات فعال در برابر یک هدف زیستی شناخته‌شده، آزمایش هزاران یا میلیون‌ها مولکول کوچک (لیگاندها) است. اگرچه این روش بسیار مفید است اما به امکانات آزمایشگاهی بسیار، همچنین صرف مدت‌زمان زیادی نیاز دارد. شبیه‌سازی اتصال مولکولی یک برنامه‌ی کامپیوتری است که می‌تواند جایگزین روش ذکرشده گردد (۱۸). امروزه روش‌های کامپیوتری که مولکول‌های کوچک را در ساختار مولکول هدف پروتئینی داک می‌کنند و به میزان جفت شدن لیگاند با سایت فعال شناخته‌شده امتیاز می‌دهند، در معرفی و بهینه کردن ترکیبات رهبر مشهور شده‌اند (۱۹).

با این برنامه کنفورمر صحیح لیگاند و گیرنده تعیین می‌شود. اتصال گیرنده به یک مولکول کوچک، فرآیند ساده‌ای نیست،

جدول ۳- نتایج ارزیابی خطر سمیت لیگاندهای طراحی‌شده با ترکیب مرجع توسط مرورگر OSIRIS

امتیاز دارو	همانندی دارویی	وزن مولکولی	حلالیت	cLogP	خطرات سمیت	شماره ترکیب
۰/۵۵	-۱/۸۱	۱۵۱/۱۸	-۱/۵۶	-۲/۷۱	Mutagenic	۱
۰/۵۴	-۲	۱۶۵/۲۱	-۱/۵۷	-۲/۴۶	-	۲
۰/۵۳	-۲/۱۵	۱۷۹/۲۴	-۱/۸۴	-۲	Mutagenic	۳
۰/۴۸	-۴/۱۳	۱۹۳/۲۶	-۲/۱۱	-۱/۵۵	Mutagenic	۴
۰/۵۳	-۱/۹۶	۲۲۷/۲۸	-۲/۳۵	-۲/۳۶	-	۵
۰/۵۱	-۱/۸۵	۲۴۳/۲۸	-۳/۰۵	-۰/۸۴	-	۶
۰/۴۶	-۶/۷۸	۲۷۲/۲۹	-۲/۸۱	-۲/۲۸	-	۷
۰/۵۱	-۱/۸۰	۲۶۱/۷۳	-۳/۰۹	۰/۷۵	-	۸
۰/۵۴	-۱/۹۶	۲۴۱/۳۱	-۲/۷۰	-۲/۴۱	-	۹
۰/۵۴	-۱/۶۹	۲۵۷/۳۱	-۲/۳۷	-۱/۴۳	-	۱۰
۰/۵۲	-۱/۲۲	۱۳۷/۱۶	-۱/۲۰	-۲/۶۵	-	پرالیدوکسیم

cLogP: لگاریتم ضریب تقسیم اکتانول/ آب

همانندی دارویی: پتانسیل یک مولکول شیمیایی برای تبدیل‌شدن به مولکولی با خاصیت دارویی است.

امتیاز دارو: ترکیبی از همانندی دارویی، CLogP، LogS، وزن مولکولی و خطرات سمیت است.

بحث

روش‌های کامپیوتری نقش به سزایی در فرآیند اکتشاف دارو دارند. از آن جمله می‌توان به معرفی ترکیبات رهبر و بهینه کردن

چندین فاکتور آنتالپیک و آنتروپیک برهم‌کنش بین آن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند. تولید مجموعه‌ی جامعی از کنفورمرهای

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.1.10.3]

لیگاند - گیرنده و سپس رتبه‌بندی آن‌ها بر طبق میزان پایداری، ایده ایست که پشت این تکنیک نهفته است (۲۰).

در بسیاری از مشتقات طراحی‌شده، بخشی از مولکول که شامل حلقه پیریدین است با آمینواسیدهای تریپتوفان ۸۶، گلیسین ۱۲۰ برهمکنش هیدروفوبی تشکیل می‌دهند. نیتروژن متصل به گروه هیدروکسیل با آمینواسید گلیسین ۱۲۰ و تیروزین ۱۳۳ پیوند هیدروژنی می‌دهد. گروه هیدروکسیل موجود در ترکیبات طراحی‌شده با آمینواسید گلوتامیک ۲۰۲ در تشکیل پیوند هیدروژنی شرکت می‌کند (شکل ۱). مطالعه اتصالات دارو – گیرنده نشان داد که هیچ تفاوت قابل‌ملاحظه‌ای میان گروه‌های الکترون کشنده و الکترون دهنده که روی حلقه فنیل قرار می‌گیرند وجود ندارد که این نتایج با نتایج حاصل از مطالعه داکینگ مولکولی مشتقات جدید اکسیمی به‌عنوان فعال‌کننده مجدد آنزیم استیل کولین استراز توسط ایمان و همکاران صورت گرفت مطابقت دارد (۳). بااین‌حال، به نظر می‌رسد استخلاف‌های الکترون دهنده بر روی حلقه فنیل ترکیبات می‌تواند قدرت پیوند میان دارو و گیرنده را افزایش دهد.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضرمی‌توان نتیجه گرفت که ترکیب شماره ۹ (ترکیب حاوی ۴- متیل بنزیل) می‌تواند ضمن میان کنش با آمینواسیدهای مهم واقع در جایگاه فعال آنزیم استیل کولین استراز انسانی باعث فعال سازی مجدد آن شود. نتایج پیش‌بینی خطر سمیت ترکیبات طراحی‌شده نشان داد که ترکیبات شماره ۱ و ۲ و ۹ و ۱۰ و ۳ و ۵ به ترتیب دارای بیشترین امتیاز دارویی می‌باشند، اما ملاک ما در این تحقیق یافتن ترکیبات انتخابی با اثرات جانبی کمتر است؛ بنابراین ترکیبات شماره ۴ و ۶ و ۸ و ۱۰ به دلیل cLogP پایین و ترکیبات شماره ۱ و ۳ و ۴ به دلیل سمیت کنار گذاشته شدند. مقایسه نتایج داکینگ مولکولی و پیش‌بینی خطر سمیت ترکیبات طراحی‌شده نشان داد که ترکیب شماره ۹ (ترکیب حاوی ۴- متیل بنزیل) در مقایسه با ترکیب مرجع پرالیدوکسیم به دلیل امتیاز دارویی و cLogP بالاتر در کنار مینیمم انرژی اتصال پایین‌تر، بهترین کاندید مناسب برای فعال‌سازی مجدد آنزیم استیل کولین استراز انسانی است. در مطالعات آینده ترکیبات پرالیدوکسیم متصل به زنجیره‌های جانبی مانند حلقه‌های هتروسیکل به‌عنوان کاندیدهای فعال‌کننده مجدد آنزیم استیل کولین استراز انسانی مورد ارزیابی قرار خواهند گرفت.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با کد ۹۶۱۲۱۰ در دانشگاه امام حسین (ع) انجام گردید. نویسندگان مقاله از تمامی همکاران در آزمایشگاه محاسباتی و انفورماتیک تشکر و قدردانی می‌نمایند.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Jokanovic M, Milica P. Pyridinium oximes as cholinesterase reactivators. Structure-activity relationship and efficacy in the treatment of poisoning with organophosphorus compounds. Current. med. Chem 2009; 16:2177.
2. Delfino RT, Ribeiro TS and Figueroa-Villar JD. Organophosphorus compounds as chemical warfare agents: a review. J. Braz. Chem. Soc. 2009; 20: 407- 28.
3. Iman M, Hosseini SA, Moghimi A. Docking Studies, Synthesis, and In-vitro Evaluation of Novel Oximes Based on Nitrones as Reactivators of Inhibited Acetylcholinesterase. Iranian Journal of Pharmaceutical Research 2017; 16 (3): 880-92.
4. Ramanjaneyulu G, Srinivasulu C, Seenaiah R, Ramya A. Docking studies of Endosulfan and its analogues on Human Acetylcholine esterase. International Journal of Research in Biological Sciences 2014; 4(2): 49-54.
5. Luo C, Saxena A, Smith M, Garcian G, Radi Z, Taylor P and et al. Phosphoryl oxime inhibition of acetylcholinesterase during oxime reactivation is prevented by edrophonium. Biochem 1999; 38: 9937.
6. Ashani Y, Bhattacharjee A.K, Leader H, Saxena A, Doctor B.P. Inhibition of cholinesterases with cationic phosphonyl oximes highlights distinctive properties of the charged pyridine groups of quaternary oxime reactivators. Biochem. Pharmacol 2003; 66:191.

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.1.10.3]

7. Worek F, Eyer P, Aurbek N, Szinicz L, Thiermann H. Recent advances in evaluation of oxime efficacy in nerve agent poisoning by *in vitro* analysis. Toxicol. Appl. Pharmacol 2007;219: 226.
8. Kiderlen D, Eyer P, Worek F. Formation and disposition of diethylphosphoryl-obidoxime, a potent anticholinesterase that is hydrolysed by human paraoxonase (PON1). Biochem. Pharmacol 2005; 69(12): 1853-67
9. Worek F, Eyer P, Kiderlen D, Thiermann H, Szinicz L. Effect of human plasma on the reactivation of sarin-inhibited human erythrocyte acetylcholinesterase. Arch. Toxicol 2000; 74: 21.
10. Kuca K, Petr S, Martina H, Petra H, Daniel J, and Bohumil D. Preparation of Oxime HI-6 (Dichloride and Dimethanesulphonate) ŒAntidote against Nerve Agents. Defence. Sc. J 2008; 58(3): 399.
11. Reddy NM, Kleeberger SR, Kensler TW,Yamamoto M, Hassoun PM, Reddy SP. Disruption of NRF2 impairs the resolution of hyperoxia-induced acute lung injury and inflammation in mice. J Immunol 2009; 182:7264-71.
12. Molecular Property Predictions Osiris Property Explorer, From: http://www.cheminformatics.ch/propertyExplorer/, Accessed 6 July 2013.
13. Trott O, and Olson A. J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. J Comput Chem 2010; 31(2): 455.
14. Thomsen R. a new technique for high-accuracy molecular docking. J Med Chem 2006; 49:3315. 24.
15. Schultes S, de Graaf C, Haaksma E. E, Esch I. J, Leurs R. and Kramer O. Ligand efficiency as a guide in fragment hit selection and optimization. Drug Discov. Today. 2010; 7(3): 157-62.
16. Lipinski C. A, Lombardo F, Dominy B. W, and Feeney P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv. Drug Del. Rev. 1997; 23(1): 3-25.
17. Lipinski CA. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. J Pharmacol Tox Meth. 2000; 44:235-49.
18. Huang SY, Zou X. Advances and challenges in protein-ligand docking. International journal of molecular sciences 2010;11(8):3016-34.
19. Mukesh B, Rakesh K. Molecular docking: a review. Int J Res Ayurveda Pharm 2011; 1746-51.
20. Alonso H, Bliznyuk A. A, and Gready J. E. Combining docking and molecular dynamic simulations in drug design. Med Res Rev 2006; 26(5):531.

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.1.10.3]

Original Article

Computational Design, Molecular Docking Study and Toxicity Prediction of Some Novel Pralidoxime Derivatives as Reactivators of Acetyl Cholinesterase Enzyme

Roeintan A*

Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Imam Hossein Officer and Guard Training, Tehran, Iran

Received: 18 Jul 2018 Accepted: 19 Nov 2018

Abstract

Background & Objective: oximes as Acetylcholinesterase (AChE) reactivators were developed for the treatment of organophosphate compounds (OPCs) intoxication. Oximes also bind to the active site of AChE, simultaneously acting as reversible inhibitors. Organophosphorus compounds (OPCs) such as soman, sarin, or VX react with acetyl cholinesterase irreversibly. In this research, a group of Pralidoxime derivatives with acetyl cholinesterase enzyme reactivator activity was subjected to a docking study, followed by a Toxicity Risk Assessment.

Materials & methods: This is a descriptive-analytic study. In order to investigate the mode of the pralidoxime derivatives coupling with enzyme active site, at first the chemical structures of all compounds were designed by ChemBioDraw Ultra14.0 software. Then so as to carry out energy minimization, it transferred into a Hyperchem software. Docking study was performed by Auto Dock Vina program. Then the results were analyzed utilizing Molegro Virtual Docking software. At the final stage, the toxicity risk assessment of compounds was performed by the OSIRIS program.

Results: Docking results revealed the hydrogen bond and hydrophobic interactions were involved in the drug-receptor interactions. Among the all studied compounds, the best docking results were related to No. 9 (4-methylbenzyl group- pathic compound) displayed. In fact, this compound had the most negative ΔG_{bind} (-11.14 Kcal/mol) that indicated favorable interactions with the key amino acid residues at active site of acetyl cholinesterase.

Conclusion: In conclusion, According to the results of Docking studies and the evaluation of toxicity risk, it can be concluded that combination No. 9 (4-methylbenzyl group- phatic compound) in comparison with pralidoxime reference compound might be considered as a more reactivator of the acetyl cholinesterase enzyme.

Keywords: Molecular Docking, Toxicity Test, reactivator, pralidoxime, acetyl cholinesterase

***Corresponding Author: : Roeintan Abozar,** Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Imam Hossein Officer and Guard Training, Tehran
Email: abroeintan@yahoo.com
https://orcid.org/0000-0001-9471-591X

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-03]

[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.1.10.3]