Pharmacokinetic Properties and Inhibitory Effects of Nevirapine, Raltegravir, and Indinavir, and the Design of New Analogs for HIV Inhibition Using Quantum Mechanics and Molecular Docking Methods

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

1- Department of Chemistry, Graduate University of Advanced Technology, Kerman, Iran.

Abstract

Aim and Background: The aim of this study is to investigate and compare the pharmacokinetic properties and inhibitory effects of the antiretroviral drugs nevirapine, raltegravir, and indinavir on key HIV enzymes using computational approaches based on quantum mechanics and molecular docking. In addition, the design and evaluation of novel analogs were pursued with the goal of obtaining compounds with greater energetic stability, stronger interactions with viral enzymes, and higher efficacy compared to reference drugs.

Materials and Methods: In this study, the inhibitory effects of antiretroviral drugs—namely nevirapine, raltegravir, and indinavir—on HIV enzymes were examined using quantum mechanical calculations. Furthermore, new analogs (NVP-I, RAL-I, and IND-I) were designed, and molecular docking calculations were performed to evaluate the stability and performance of these compounds.

Results: Quantum mechanical calculations demonstrated that the drugs NVP-I, RAL-I, and IND-I exhibited improved energies of −36002.81 eV, −62594.01 eV, and −72294.55 eV, respectively, indicating higher stability compared to the parent drugs. Additionally, docking simulations recorded binding energies of −9.74, −8.46, and −13.3 kcal/mol for the analogs, respectively. The analogs NVP-I, RAL-I, and IND-I showed superior performance compared to the reference drugs, characterized by enhanced energetic stability, stronger molecular interactions, reduced binding energies, and improved electronic properties. These findings were consistent with previous studies.

Conclusion: The designed analogs, with lower binding energies, reduced toxicity, and improved pharmacokinetic properties, represent promising candidates for further experimental and clinical investigations aimed at developing more effective anti-HIV drugs.

Keywords: Quantum mechanics, human immunodeficiency virus, viral enzymes, pharmacokinetics, molecular docking.

Corresponding Author:
Mehdi Yoosefian; Professor, PhD in Physical chemistry, Department of Chemistry, Graduate University of Advanced Technology, Kerman, Iran;
Email: myoosefian7@gmail.com

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

بررسی خواص فارماکوکینتیک و اثر بازدارندگی داروهای نویراپین، رالتگراویر و ایندیناویر و طراحیِ آنالوگ‌های جدید بر پایهٔ مهار ویروس ایدز با استفاده از روش‌های مکانیک کوانتومی و داکینگِ مولکولی

هانیه صباغیان[۱]، مهدی یوسفیان[۱*]

۱- دانشکدهٔ شیمی و مهندسیِ شیمی، دانشگاه تحصیلات تکمیلیِ صنعتی و فناوریِ پیشرفته، کرمان، ایران.

چکیده

سابقه و هدف: هدف از این مطالعه، بررسی و مقایسهٔ خواص فارماکوکینتیکی و اثرهای بازدارندگی داروهای ضدرِتروویروسی نویراپین، رالتگراویر و ایندیناویر بر آنزیم‌های کلیدی HIV با استفاده از روش‌های محاسباتیِ مبتنی‌بر مکانیک کوانتومی و داکینگِ مولکولی است. همچنین طراحی و ارزیابیِ آنالوگ‌های جدید با هدف دستیابی به ترکیباتی با پایداری انرژیِ بیشتر، برهم‌کُنش قوی‌تر با آنزیم‌های ویروسی و اثربخشیِ بالاتر نسبت به داروهای مرجع دنبال می‌شود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، با استفاده از محاسباتِ مکانیکِ کوانتومی، اثرهای مهاری داروهای ضدرِتروویروسی، یعنی نویراپین، رالتگراویر و ایندیناویر بر روی آنزیم‌های HIV بررسی شد. همچنین با طراحیِ آنالوگ‌های جدید NVP-I، RAL-I و IND-I و انجام محاسباتِ داکینگِ مولکولی، پایداری و عملکرد این ترکیبات موردارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: محاسباتِ مکانیکِ کوانتومی نشان داد که داروهای NVP-I، RAL-I و IND-I با بهبود انرژی‌های به‌ترتیب ۳۶۰۰۲/۸۱ eV- ، ۶۲۵۹۴/۰۱ eV- و ۷۲۲۹۴/۵۵ eV-، پایداری بالاتری نسبت به داروهای اولیه دارند. همچنین در شبیه‌سازی‌های داکینگ، انرژی اتصال برای آنالوگ‌ها به‌ترتیب ۹/۷۴-، ۸/۴۶- و ۱۳/۳- کیلوکالری بر مول ثبت شد. آنالوگ‌های NVP-I، RAL-I و IND-I با بهبود پایداریِ انرژی، برهم‌کُنش‌های مولکولیِ قوی‌تر، کاهشِ انرژیِ اتصال و ویژگی‌های الکترونیکیِ بهتر نسبت به داروهای مرجع، عملکرد مطلوب‌تری نشان دادند و نتایج با مطالعه‌های پیشین هم‌خوانی داشت.

نتیجه‌گیری: آنالوگ‌های طراحی‌شده با انرژی اتصالِ کمتر، سمیّت پایین‌تر و خواص فارماکوکینتیکیِ بهتر، کاندیداهای مناسبی برای ادامهٔ مطالعه‌های آزمایشگاهی و بالینی در توسعهٔ داروهای مؤثرتر ضد HIV هستند.

واژگان کلیدی: مکانیکِ کوانتومی، ویروسِ نقصِ ایمنیِ انسانی، آنزیم‌های ویروسی، فارماکوکینتیک، داکینگِ مولکولی.

نویسندهٔ مسئول: مهدی یوسفیان، استاد گروه شیمی،
دانشکدهٔ شیمی و مهندسیِ شیمی، دانشگاه تحصیلات تکمیلیِ صنعتی
و فناوری پیشرفته، کرمان، ایران؛
پست الکترونیکی: myoosefian7@gmail.com

تاریخ دریافت:۱۴۰۳/۰۲/۰۵
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۰۹

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

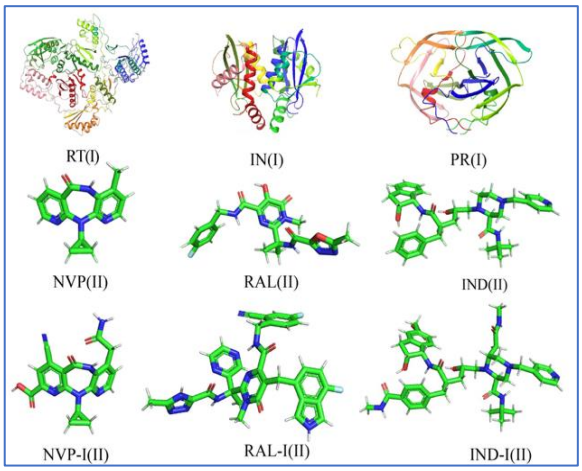
۱- مقدمه

HIV (ویروس نقصِ ایمنیِ انسانی) یک رِتروویروس است که از خانوادهٔ لنتی‌ویروس‌ها می‌باشد. این عامل بیماریِ ایدز (سندرم نقصِ ایمنیِ اکتسابی) است که یک بیماریِ شدید و پیشرونده محسوب می‌شود که سیستم ایمنیِ بدن را تضعیف می کند (۱). HIV در درجهٔ اول سلول‌های CD4+ T را هدف قرار می‌دهد، نوعی از سلول‌های ایمنی که نقش مهمی در دفاع بدن در برابر عفونت‌ها ایفا می‌کند (۲). همان‌طورکه ویروس تکثیر و در بدن پخش می‌شود، به تدریج سلول‌های CD4+ T را از بین می‌برد که منجر به ضعف سیستم ایمنی و افزایش حساسیت به عفونت‌های فرصت‌طلب و برخی سرطان‌ها می‌شود. چرخهٔ تکثیر HIV شامل چندین آنزیم کلیدی است که برای چرخهٔ زندگیِ ویروس و پیشرفت عفونت ضروری هستند (۳). این آنزیم‌ها شامل ترانس کریپتاز معکوس[1]، اینتگراز[2] و پروتئاز[3] هستند. ترانس کریپتاز معکوس یک آنزیم حیاتی برای تکثیر HIV است. هنگامی‌که ویروس وارد یک سلولِ میزبان می‌شود، که معمولاً یک سلول CD4+ T است، ژنوم RNA تک‌رشته‌ای خود را به سیتوپلاسم سلول منتقل می‌کند. سپس ترانس کریپتاز معکوس سنتز یک DNA دو رشته‌ای مکمل (cDNA) را با استفاده از RNA ویروسی به‌عنوان یک الگو کاتالیز می‌کند (۴). این مرحله به‌عنوان رونویسیِ معکوس شناخته می‌شود، زیرا شامل سنتز DNA از یک الگوی RNA است. سپس cDNA تازه سنتزشده با کمک آنزیمِ دیگری به‌نام اینتگراز در ژنومِ سلولِ میزبان ادغام می‌شود و یک پرووِیروس را تشکیل می‌دهد. پرووِیروس می‌تواند پنهان بماند یا فعال شود و منجر به تولید ذرات ویروسیِ جدید شود. ترانس کریپتاز معکوس نقش مهمی در مراحل اولیهٔ عفونت HIV ایفا می‌کند و آن را به یک هدف کلیدی برای درمان ضد رِتروویروسی تبدیل می‌کند. داروهایی که ترانس کریپتاز معکوس را مهار می‌کنند، مانند مهارکننده‌های ترانس کریپتازِ معکوس نوکلئوزیدی[4] و مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس غیرنوکلئوزیدی[5]، با تکثیر ویروس تداخل دارند و می‌توانند بارِ ویروسی را در بدن کاهش دهند و عملکرد ایمنی را بهبود بخشند (۵). پس از رونویسیِ معکوس، cDNA دو رشته‌ای به هستهٔ سلول منتقل می‌شود، جایی‌که آنزیم اینتگراز ادغام آن را در ژنومِ سلولِ میزبان تسهیل می‌کند. اینتگراز فرایند اتصالِ DNA ویروسی به DNA میزبان را کاتالیز و یکپارچگی پایدار را تضمین می‌کند. ضدHIV پس از ادغام، پرووِیروس می‌تواند غیرفعال بماند و یا فعال شود و تکثیر ویروسی را آغاز کند. اینتگراز یک آنزیمِ حیاتی در چرخهٔ زندگی HIV است و همچنین هدفی برای داروهای ضدرِتروویروسی می‌باشد. مهارکننده‌های اینتگراز دسته‌ای از داروها هستند که عملکرد اینتگراز را بلاک و از ادغام DNA ویروس در ژنوم میزبان جلوگیری می‌کنند. این به‌طور مؤثری از تکثیر ویروس جلوگیری می‌کند و بارِ ویروسی را در بدن کاهش می‌دهد (۶). پروتئاز یکی دیگر از اجزای ضروری چرخهٔ زندگیِ HIV است. پس از رونویسیِ معکوسِ RNA ویروسی به DNA و ادغام در ژنومِ میزبان، DNA پرووِیروسی دوباره به RNA ویروسی رونویسی می‌شود که به‌عنوان طرح اولیه برای تولید پروتئین‌های ویروسیِ جدید عمل می‌کند (۷). در ابتدا، این پروتئین‌ها به‌عنوان مولکول‌های پیش‌سازِ بزرگ تولید می‌شوند. برای تبدیل شدن به پروتئین‌های ویروسی عملکردی و بالغ، باید آن‌ها را به قطعه‌های کوچک‌تر برش داد یا شکافت. در این مرحله، آنزیمِ پروتئاز شروع به فعالیت می‌کند. پروتئازِ HIV مسئول تجزیهٔ پلی‌پروتئین‌های بزرگ به پروتئین‌های عملکردی و بالغ است (۸). پلی‌پروتئین‌های بزرگ را در مکان‌های خاص برش می‌دهند و زیرواحدهای پروتئینیِ کوچک‌تری تولید می‌کنند که برای تجمع و بلوغ ویروس ضروری هستند. بدونِ عملِ پروتئاز، ذرات ویروسی غیرعفونی و ویروسِ غیرعملکردی باقی می‌مانند. مهارکننده‌های پروتئاز داروهای ضدرِتروویروسی هستند که پروتئازِ HIV را هدف قرار می‌دهند و فعالیت آن را بلاک می‌کنند و در نتیجه از تولید ذراتِ ویروسیِ بالغ و عفونی جلوگیری می‌کنند (۹). این داروها جزِ ضروری درمان ضدرِتروویروسی بسیار فعال هستند و به‌طور قابل‌توجهی پیش‌آگهی و کیفیت زندگی افراد مبتلا به HIV/AIDS را بهبود بخشیده‌اند (۱۰). اثر بازدارندگیِ داروهای نویراپین[6]،

[1] Reverse Transcription
[2] Integrase
[3] Protease
[4] Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors
[5] Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors
[6] Nevirapine

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

رالتگراویر[1] و ایندیناویر[2] بر پایهٔ مهار ویروس ایدز با استفاده از روشِ مکانیکِ کوانتومی از اهمیت بسیاری در پژوهش‌های مرتبط با درمانِ ایدز برخوردار است. این داروها به‌عنوان مهارکننده‌های ویروسِ ایدز، به‌طور انتخابی بر روی آنزیم‌های راهبُردی این ویروس عمل می‌کنند و باعث مهار و کاهش تکثیر آن می‌شوند. ازآنجاکه مقاومت به ضد HIV به‌طور مداوم درحال افزایش می‌باشد، لازم است داروهای جدید و مؤثرتر طراحی شوند که بتوانند با تغییرهای ژنتیکی و مقاومتِ دارویی مواجه شوند و همچنان عملکرد بهینه داشته باشند. برای طراحی داروهای جدید و مؤثر بر پایهٔ مهار ویروسِ ایدز، از روش مکانیکِ کوانتومی به‌عنوان یک ابزار محاسباتیِ قدرتمند استفاده می‌شود. در این روش، ساختار سه‌بُعدی دارو و آنزیم‌ها با استفاده از تکنیک‌های مدل‌سازی مولکولی و شبیه‌سازی‌های مولکولی تعیین می‌شود (شکل ۱). هدف از این مطالعه، بررسی دقیقِ خواصِ فارماکوکینتیکی و اثرهای بازدارندگی سه داروی ضدرتروویروسی نویراپین، رالتگراویر و ایندیناویر بر آنزیم‌های حیاتیِ ویروسِ HIV از جمله ترانس‌کریپتاز معکوس، اینتگراز و پروتئاز با بهره‌گیری از روش‌های محاسباتیِ پیشرفته بر پایهٔ مکانیکِ کوانتومی و داکینگ مولکولی است. همچنین در این پژوهش تلاش شده است تا با طراحیِ آنالوگ‌های دارویی جدید و شبیه‌سازی ساختارهای مولکولی و برهم‌کُنش‌های دارو-آنزیم، داروهایی با انرژیِ پایدارتر، سمیّت کمتر و اثربخشی بالاتر نسبت به ترکیبات موجود پیشنهاد گردد (۱۱). نتایج حاصل می‌تواند مسیر توسعهٔ داروهای مؤثرتر و مقاوم‌تر را هموار ساخته و گامی مهم در جهت بهبود درمان و کنترل بیماری HIV/AIDS به‌شمار آید.



شکل ۱- پانل (I) آنزیم ترانس کریپتاز معکوس (RT)، آنزیم اینتگراز (IN) و آنزیم پروتئاز (PR) (II) ساختار شیمیاییِ مهارکنندهٔ نویراپین (NVP)، رالتگراویر (RAL) ایندیناویر (IND) و آنالوگ‌های طراحی‌شدهٔ HIV-RT-IN-PR.

۲- مواد وروش‌ها

۲-۱- محاسباتِ مکانیکِ کوانتومی

تمامی محاسبات مکانیک کوانتومی با استفاده از نرم‌افزار گوسین ۰۹ انجام شد و پارامترهای ساختاری داروهای موردبررسی و کلیهٔ صورت‌بندی‌های ممکن داروهای طراحی‌شده در سطوحِ محاسباتی زیر بهینه شدند:

۱- در سطح محاسباتیِ Hartree-Fock با مجموعهٔ پایهٔ 3-21G بهینه شد.

۲- در سطح محاسباتیِ B3LYP با مجموعهٔ پایهٔ ۶-۳۱۱ بهینه شد.

محاسباتِ اوربیتالِ مولکولی (HOMO-LUMO) نیز به کمک نظریهٔ تابعیِ چگال و در همان سطحِ محاسباتیِ فوق صورت گرفته است (۱۲).

۲-۲- بررسی ساختارِ مولکولیِ صورت‌بندی‌های مختلف داروهای طراحی‌شده از NVP، RAL و IND

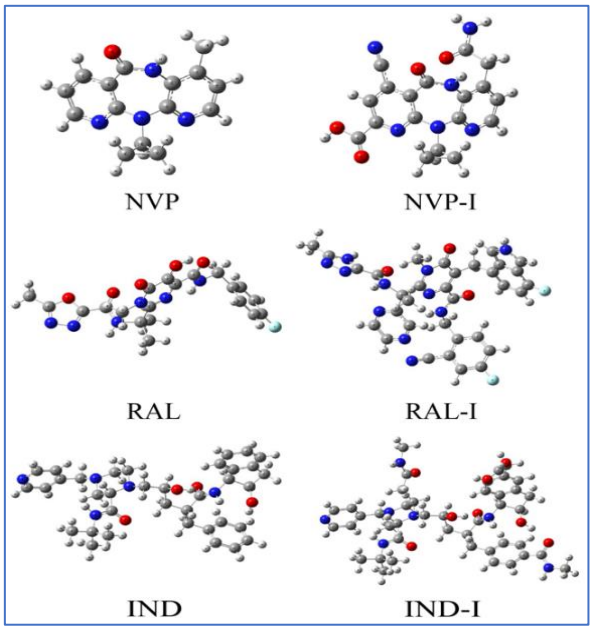
بهینه‌سازیِ ساختاری بیانی است برای فرایندِ یافتن ساختار مولکولی با حداقل انرژی. این فرایند تابعِ موج و انرژی ساختارِ ابتدایی را محاسبه نموده و سپس برای یافتن ساختاری با انرژی پایین‌تر پیش می‌رود. در این مطالعه ۶ صورت‌بندیِ ممکن داروهای نویراپین، رالتگراویر و ایندیناویر به اختصار با نمادهای NVP، RAL و IND نشان داده شده است.

[1] Raltegravir

[2] Indinavir

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

تمامی این صورت‌بندی‌ها در سطحِ محاسباتیِ Hartree-Fock با مجموعهٔ پایهٔ ۳-۲۱G و در سطحِ محاسباتیِ B3LYP با مجموعهٔ پایهٔ 6-311 بهینه شدند. ساختار مولکولیِ بهینه‌شده تمامی ۶ صورت‌بندی‌های مربوط به کمپلکس HIV/(RT_NVP,NVP-I)-(IN_RAL,RAL-I)-(PR_IND,IND-I) به‌همراه شماره‌گذاریِ اتم‌های مربوطه در (شکل ۲) نمایش داده شده‌اند. همچنین پارامترهای ساختاریِ بهینه‌شده این صورت‌بندی‌ها در (جدول ۱) گزارش شده است. برای تمامیِ داروهای موردبررسی و کلیهٔ صورت‌بندی‌های ممکن داروهای طراحی‌شدهٔ محاسبات فرکانس در سطوحِ محاسباتیِ مشابه انجام‌شده و هیچ فرکانسِ منفی مشاهده نشده است (۱۳).



شکل ۲- ساختار بهینه‌شدهٔ صورت‌بندی‌های (NVP, NVP-I)-(RAL , RAL-I)-(IND , IND-I)

مقادیرِ انرژیِ کل صورت‌بندی‌های (NVP, NVP-I)-(RAL , RAL-I)-(IND , IND-I) در (جدول ۱) گزارش شده است. (میزان انرژیِ کلِ NVP، RAL و IND نسبت به صورت‌بندی‌های NVP-I، RAL-I و IND-I که پایدارترین صورت‌بندی می‌باشد سنجیده شده است).

جدول ۱- انرژیِ کل صورت‌بندی‌های (NVP, NVP-I)-(RAL , RAL-I)-(IND , IND-I)

Conformer	ET	ET	Dipole moment
	(HF)	(eV)	(eV)
NVP	-۸۷۴/۱۷	-۲۳۷۷۷/۵۷	۶۹/۸۱
NVP-I	-۱۳۲۳/۶۳	-۳۶۰۰۲/۸۱	۱۸۳/۷۴
RAL	-۱۵۷۹/۱۵	-۴۲۹۵۳/۰۵	۱۷۶/۷۹
RAL-I	-۲۳۰۱/۲۵	-۶۲۵۹۴/۰۱	۱۷۶/۴۰
IND	-۱۹۷۴/۷۰	-۵۳۷۱۲/۰۸	۳۹/۰۳
IND-I	-۲۶۵۷/۸۸	-۷۲۲۹۴/۵۵	۱۰۵/۲۲

با توجه به نتایج فوق می‌توان به روشنی دریافت که NVP-I، RAL-I و IND-I با کم‌ترین انرژی، نسبت به داروهای NVP، RAL و IND پایدارترین صورت‌بندی را دارا می‌باشند.

۲-۳- مطالعه‌های داکینگ

تمام شبیه‌سازی‌های داکینگ[1] با استفاده از برنامهٔ AutoDock ورژن ۱،۵،۲،۴ و AutoDock Tools ورژن ۱،۵،۶ برای شناساییِ سایت‌های اتصال بالقوّهٔ لیگاند انجام شد (۱۴). الگوریتم ژنتیک[2] لامارک در AutoDock برای برآورد صورت‌بندی‌های ممکنِ کمپلکسِ پروتئین-لیگاند اجرا شده است. ساختارِ کریستالیِ پروتئین‌ها با کدهای 3QIP، 7RQ0 و 1SDT از بانک دادهٔ پروتئین دانلود شده است. پروتئین و لیگاند باید از پیش آماده شوند که برای آماده‌سازیِ پروتئین، مولکول‌های آب و یون‌ها حذف شدند، اتم‌های هیدروژن اضافه شدند و بارهای جزییِ اتمی Kollman به پروتئین‌ها با استفاده از ADT اختصاص داده شده است. برای آماده‌سازیِ لیگاند، اتم‌های هیدروژن به ساختار بهینه‌شده در pH خنثی اضافه شده است. سپس چرخش‌ها و پیچ‌خوردگی‌ها برای لیگاند به‌طور خودکار در ADT تعیین می‌شود. همهٔ پارامترهای دیگرِ تنظیمات پیش‌فرض بوده است. به‌منظورِ تشخیص residueهای درگیر در سایتِ اتصالِ پروتئین‌ها، داکینگ از طریقِ تنظیم سایزِ جعبه برای آنزیمِ ترانس کریپتازِ معکوس grid ۷۰Å×۷۰Å×۷۰Å، برای آنزیم اینتگراز grid ۷۰Å×۶۰Å×۷۰Åو برای آنزیم پروتئاز grid ۸۰Å×۸۰Å×۸۰Å در طول محورهای x، y و z محاسبه می‌شود. سپس شبیه‌سازیِ داکینگِ لیگاند انعطاف‌پذیر با ۲۵۰ runs و الگوریتمِ ژنتیک

[1] Docking

[2] Genetic Algorithm

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

به‌منظور ارزیابیِ انرژیِ اتصال انجام شد. پیوندهای هیدروژنی و برهم‌کُنش‌های هیدروفوبیک بین HIV-RT-IN-PR و داروها با استفاده از برنامه‌های گرافیک مولکولی +LigPlot و PyMol به تصویر کشیده شده‌اند.

۳- نتایج

۳-۱- مکانیک کوانتومی

یکی از نتایج مهم حاصل از بررسیِ دقیقِ انرژیِ اوربیتال‌های جبهه‌ای، محاسبهٔ پارامترهای شیمیایی از جمله پتانسیل شیمیایی، سختی، نرمی و شاخصِ الکتروفیلی است که مقادیر آن‌ها در جدول ۲ گزارش شده است.

جدول۲- مقادیر پتانسیلِ شیمیایی، سختی، نرمی، الکتروفیلی صورت‌بندی‌های NVP، RAL، IND و آنالوگ‌های NVP-I، RAL-I و IND-I

Drug name	Alpha mos (HOMO)	Alpha mos (LUMO)	Eg(ev)	μ (eV)	η (eV)	S (eV^{-1})	ω(eV)
NVP	-۶/۰۸	-۱/۵۷	۴/۵۱	-۳/۸۲	۲/۲۵	۰/۲۲	۳.۲۴
NVP-I	-۲/۵۸	۳/۹	-۴/۵۳	۱/۹۵	۰/۲۵	۵/۲۶	۴/۴۸
RAL	-۶/۴۴	-۲/۱۹	۴/۲۵	-۴/۳۱	۲/۱۲	۰/۲۳	۴/۳۸
RAL-I	-۵/۰۴	-۲/۱۰	۲/۹۴	-۳/۵۷	۱/۴۷	۰/۳۴	۴/۳۳
IND	-۵/۸۵	-۰/۸۵	۵	-۳/۳۵	۲/۵	۰/۲	۲/۲۴
IND-I	-۵/۵۹	-۱/۰۴	۴/۵۵	-۳/۳۱	۲/۲۷	۰/۲۱	۲/۴۱

همان‌طورکه ملاحظه می‌شود مقدارِ نرمی برای آنالوگ‌های NVP-I، RAL-I و IND-I نسبت به صورت‌بندی‌های NVP، RAL و IND بیشتر و سختی کمتر شده است. این نتیجه به‌دلیل کمتر شدنِ گپِ انرژی آنالوگ‌های NVP-I، RAL-I و IND-I نسبت به صورت‌بندی‌های NVP، RAL و IND می‌باشد. تفسیر فیزیکیِ پتانسیلِ شیمیاییِ سیستم عبارت است از تمایل فرار الکترون‌ها از سیستمِ تعادلی. نتایج نشان می‌دهند که مقدار منفیِ پتانسیلِ شیمیایی نشان‌دهندهٔ پایداریِ سیستم‌ها است. پتانسیلِ شیمیاییِ آنالوگ‌های NVP-I و IND-I بیشتر از صورت‌بندی‌های NVP و IND است و در نتیجه پایداریِ شیمیاییِ کمتر و فعالیتِ شیمیاییِ بیشتری دارد اما برای آنالوگ RAL-I مقدار پتانسیلِ شیمیایی نسبت به صورت‌بندیِ RAL کمتر شده است، در نتیجه پایداریِ شیمیایی بیشتر و فعالیت شیمیاییِ کمتری دارد.

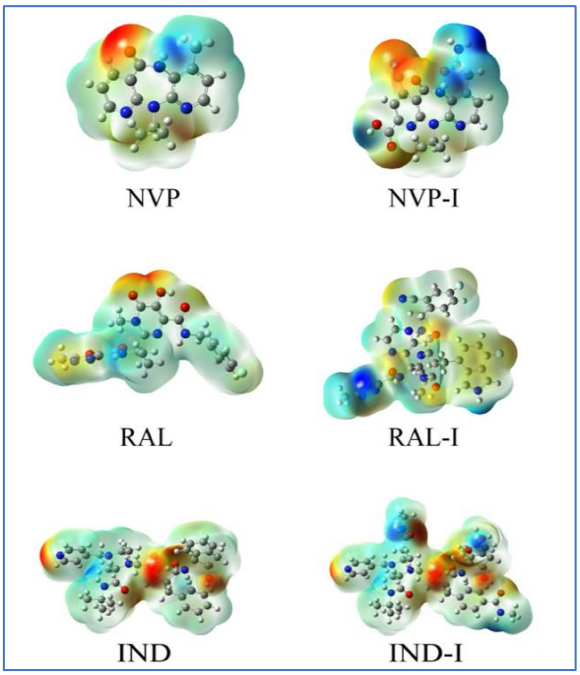
۳-۲- تجزیه‌وتحلیل پتانسیلِ الکترونیِ سطحِ مولکولی

ساختارهای هندسیِ ترکیبات دارویی و آنالوگ‌های طراحی‌شده با استفاده از نظریهٔ تابعیِ چگالی (DFT) در سطحِ محاسباتی B3LYP و با مجموعهٔ پایهٔ ۶-۳۱۱ بهینه‌سازی شدند. سپس نقشه‌های پتانسیلِ الکتروستاتیکی مولکولی (MEPS) برای این ساختارها با بهره‌گیری از نرم‌افزار Gaussian 09 محاسبه گردید. این نقشه‌ها به‌صورت رنگ‌بندی‌شده ارائه می‌شوند، به‌طوری‌که نواحی با بیشترین چگالیِ بارِ منفی به رنگ قرمز و نواحی با بیشترین چگالیِ بارِ مثبت به رنگ آبی نمایش داده می‌شوند.

تحلیل این نقشه‌ها اطلاعات بسیار ارزشمندی در رابطه با نواحیِ الکتروفیل و نوکلئوفیلِ مولکول‌ها ارائه می‌دهد. نواحیِ نوکلئوفیلی مناطقی از مولکول هستند که دارای چگالیِ بالای الکترونی‌اند و تمایل به اهدای الکترون دارند؛ این نواحی معمولاً در واکنش‌های شیمیایی به‌عنوان مراکز حمله به الکتروفیل‌ها عمل می‌کنند. در مقابل، نواحیِ الکتروفیلی دارای کمبود نسبیِ الکترون هستند و پذیرندهٔ الکترون محسوب می‌شوند؛ بنابراین، مستعد برهم‌کُنش با نوکلئوفیل‌ها می‌باشند. شناسایی این نواحی نقش مهمی در تبیین رفتار واکنش‌پذیریِ مولکولی و نیز درک بهتر از چگونگی برهم‌کُنش لیگاندها با جایگاه فعال پروتئین‌ها دارد.

همان‌گونه که در شکل ۳ مشاهده می‌شود، بیشترین مقدار پتانسیلِ منفی (نوکلئوفیلی) در اطراف جفت‌الکترون‌های آزاد اتم‌های نیتروژن و اکسیژن واقع شده است. این نواحی نشان‌دهندهٔ قابلیت بالای این بخش‌ها در ایجاد پیوندهای هیدروژنی و برهم‌کُنش با مراکز مثبت پروتئینی هستند. از سوی دیگر، مقادیر مثبت پتانسیل الکتروستاتیکی عمدتاً در اطراف اتم‌های هیدروژن متصل به گروه‌های N–H و CH_2 مشاهده می‌شود که بیانگر ماهیت الکتروفیلی این بخش‌ها و آمادگیِ آن‌ها برای پذیرشِ الکترون از نوکلئوفیل‌های موجود در محیط زیستی یا گیرندهٔ پروتئینی است.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]



شکل ۳- پتانسیلِ الکترونیِ سطح برای صورت‌بندی‌های (IND , IND-I)-(RAL , RAL-I)-(NVP, NVP-I)

۳-۳- شبیه‌سازی های داکینگ مولکولی

در بین داکینگ‌های انجام‌شده برای هر کمپلکس صورت‌بندی با کمترین انرژیِ اتصال موردارزیابی قرار گرفته است. پارامترهای داکینگ به‌عنوان مثال انرژیِ اتصال، ثابت بازدارندگی و انرژیِ بین‌مولکولی Nvp، Ral و Ind وآنالوگ‌های Nvp-I، Ral-I و Ind-I در (جدول ۳) گزارش شده است.

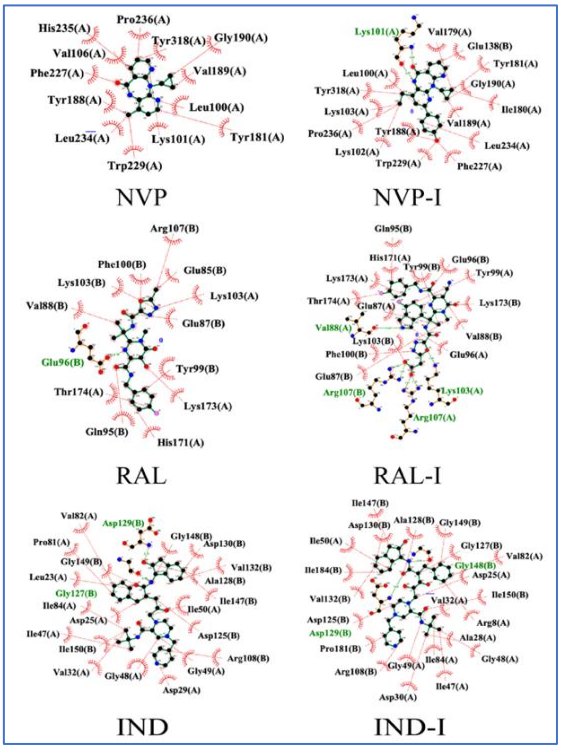
جدول ۳- انرژی اتصال (BE in kcal/mol)، ثابت بازدارندگی (Ki in nM) و انرژی بین‌مولکولی (IE in kcal/mol) داروها و آنالوگ‌های داکینگ‌شده با HIV-RT-IN-PR

Drug name	BE(Kcal/mol)	KI	IE(Kcal/mol)
NVP	-۸/۷۷	۳۷۴/۵۷nM	-۹/۰۷
NVP-I	-۹/۷۴	۷۲/۱۱nM	-۱۱/۲۳
RAL	-۸/۳۸	۷۲۴.۹۷nM	-۱۰/۴۵
RAL-I	-۸/۴۶	۶۳۲/۹۱nM	-۱۱/۱۴
IND	-۱۲/۱	۴/۳۵nM	-۱۶/۲۷
IND-I	-۱۳/۳	۱۷۹/۳۱pM	-۱۹/۲۶

مطابق با نتایج، NVP چندین برهم‌کُنش هیدروفوب با residueهای His235(A)، Val106(A)، Pro236(A)، Tyr318(A)، Gly190(A)، Val189(A)، Leu100(A)، Lys101(A)، Trp229(A)، Tyr181(A)، Leu234(A)، Phe227(A) و Tyr188(A) در زیرواحد P66 دارد. آنالوگ طراحی‌شدهٔ NVP-I هم چندین برهم‌کُنش هیدروفوب با residueهای Lys103(A)، Leu234(A)، Tyr188(A)، Trp229(A)، Pro236(A)، Tyr181(A)، Leu100(A)، Val179(A)، Val189(A)، Glu138(B)، Ile180(A)، Glu190(A)، Lys102(A)، Tyr318(A) و یک پیوند هیدروژنی با فاصلهٔ ۲/۹۱Å و ۲/۹۷Å با رزجیوی Lys101(A) در زیرواحد P66 دارد. همچنین، RAL چندین برهم‌کُنش هیدروفوب با residueهای Thr174(A)، Gln95(B)، Val88(B)، Glu87(B)، Arg107(B)، Lys103(B)، Glu85(B)، Lys103(A)، Phe100(B)، Lys173(A)، Tyr99(B)، His171(A) و یک پیوند هیدروژنی بافاصله ۲/۷۰Å با رزجیوی Glu96(B) در زیرواحد P31 دارد. آنالوگ طراحی‌شدهٔ RAL-I هم چندین برهم‌کُنش هیدروفوب با residueهای His171(A)، Lys173(A)، Glu87(A)، Glu96(A)، Glu96(B)، Lys173(B)، Glu87(B)، Phe100(B)، Tyr99(A)، Tyr99(B)، Gln95(B)، Thr174(A) و یک پیوند هیدروژنی با فاصلهٔ ۲/۶۰Å با رزجیوی Val88(B) و دو پیوند هیدروژنی با فاصلهٔ ۲/۸۵Å و ۳/۰Å با رزجیوی Arg107(B) و دو پیوند هیدروژنی با فاصلهٔ ۲/۵۵Å و ۳/۰۱Å با رزجیوی Arg107(A) و همچنین یک پیوند هیدروژنی با فاصلهٔ ۲/۸۹Å با رزجیوی Lys103(A) در زیرواحد P31 دارد و داروی IND چندین برهم‌کُنش هیدروفوب با residueهای Ala128(B)، Gly148(B)، Ile147(B)، Val132(B)، Asp130(B)، Asp125(B)، Ile50(A)، Arg108(B)، Asp29(A)، Gly48(A)، Gly49(A)، Val32(A)، Ile47(A)، Ile150(B)، Ile84(A)، Gly149(B)، Pro81(A)، Asp25(A)، Val82(A)، Leu23(A) و ۲ پیوند هیدروژنی با فاصلهٔ ۲/۹۸Å و ۳/۱۲Å با رزجیوی Gly127(B) و همچنین یک پیوند هیدروژنی با فاصلهٔ ۲/۷۱Å با رزجیوی Asp129(B) در زیرواحد P66 دارد. آنالوگ طراحی‌شدهٔ IND-I هم چندین برهم‌کُنش هیدروفوب با residueهای Ile47(A)، Ile184(B)، Gly49(A)، Ile50(A)، Ala128(B)، Ile147(B)، Asp125(B)، Asp130(B)، Gly127(B)، Arg8(A)، Pro181(B)، Gly149(B)، Val82(A)، Ala28(A)، Ile84(A)، Ile150(B)، Asp30(A)، Arg108(B)، Gly48(A)، Asp25(A)، Val132(B)، Val32(A) و یک پیوند هیدروژنی با فاصلهٔ ۲/۸۷Å با رزجیوی Gly148(B) و همچنین یک پیوند

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

هیدروژنی با فاصلهٔ ۳/۱۴Å با رزجیوی Asp129(B) در زیرواحد P66 دارد (شکل ۴).



شکل۴- پیوند هیدروژنی و برهم‌کُنش‌های آبگریز NVP، RAL، IND و آنالوگ‌های طراحی‌شدهٔ NVP-I، RAL-I، IND-I با اسیدهای آمینهٔ جایگاه اتصال HIV-RT-IN-PR

۴-۳- پیش‌بینیِ فارماکوکینتیک

تمام ترکیب‌ها از مجموعهٔ داده و ترکیب‌های طراحی‌شده برای پیش‌بینی، به‌منظور دستیابی به بینش در مورد ویژگی‌های آن‌ها و همچنین برای بررسی داروهای بالقوّه مورداستفاده قرار گرفته‌اند (۱۵). ترکیب‌های طراحی‌شده NVP-I، RAL-I و IND-I در مقایسه با ترکیب‌های NVP، RAL و IND امتیاز خوبی را کسب کردند. براساس توانایی‌های پیش‌بینی‌شدهٔ مطلوب و ویژگی‌های فارماکوکینتیکِ پیش‌بینی‌شده، ترکیبات NVP-I، RAL-I و IND-I را می‌توان به‌عنوان کاندید مناسبی برای آزمایش‌های بیشتر انتخاب کرد. در (جدول ۴) به بررسی خواص فیزیکوشیمیایی، شیمیِ دارویی، جذب، توزیع، متابولیسم، دفع و سمیّت پرداخته شده است.

جدول۴- بررسی خواص فیزیکوشیمیاییِ ترکیب‌های NVP، RAL، IND و ترکیب‌های NVP-I، RAL-I و IND-I

Composition	logS	logP	SAscore	Drug design rules	PPB	Pgp-inhibitor
NVP	-۴/۱۹	۱/۶۱	۲/۵۹	Accepted	٪۶۲/۱۵	-
NVP-I	-۳/۳۷	۰/۰۳	۳/۱۹	Accepted	٪۶۸/۴۲	-
RAL	-۲/۷۴	۰/۷۲	۲/۸۷	Accepted	٪۸۸/۳۱	-
RAL-I	-۴/۴۲	۱/۷۰۴	۴/۳۹	Accepted	٪۹۷/۱۹	-
IND	-۲/۹۹	۳/۵۳	۴/۰۹	Accepted	٪۹۲/۲۹	+
IND-I	-۲/۹۷	۰/۳۰	۴/۸۳	Accepted	٪۷۹/۶۶	-

آنالوگ‌های NVP-I، RAL-I و IND-I نسبت به داروهای NVP، RAL و IND دارای ویژگی‌های چربی‌دوستی و آب‌دوستیِ مطلوب‌تری هستند و از نظر سنتز شیمیایی در بازه‌ای قابل‌قبول و کمتر از ۶ قرار دارند. این به‌معنای آن است که سنتز این داروها آسان‌تر بوده و اصولِ طراحیِ دارو را تأیید می‌کند. به‌علاوه، این آنالوگ‌ها توانسته‌اند پروتئین بایندینگِ بالاتری را کسب کنند، که دلیل مناسبی برای این است که داروهای طراحی‌شده دارای قدرت اتصال بالقوّهٔ بالاتری هستند.

۴- بحث

در این پژوهش، با هدف بهینه‌سازی عملکرد سه داروی ضدHIV شامل نویراپین، رالتگراویر و ایندیناویر، طراحی و ارزیابیِ آنالوگ‌های ساختاریِ جدید آن‌ها NVP-I، RAL-I و IND-I با بهره‌گیری از روش‌های مکانیکِ کوانتومی و داکینگِ مولکولی انجام گرفت. نتایجِ حاصل از تحلیل‌های الکترونی، پایداریِ ساختاری و پارامترهای فارماکوکینتیکی و سمیّت حاکی از آن بود که آنالوگ‌های طراحی‌شده در مقایسه با ترکیب‌های مرجع، عملکرد مطلوب‌تری از خود نشان می‌دهند. این برتری شامل کاهش قابل‌توجه انرژی اتصال به آنزیم‌های هدف، افزایش تعداد و کیفیت برهم‌کُنش‌های هیدروژنی با بقایای فعال و بهبود شاخص‌های شیمیاییِ مولکولی نظیر گپ انرژی HOMO-LUMO و سختیِ شیمیایی بود.

یافته‌های این مطالعه با نتایج گزارش‌شده در ادبیات علمی هم‌خوانی دارد. به‌عنوان مثال Türker (۲۰۲۳) با بررسی ایزومرهای نویراپین در سطح نظریهٔ تابعیِ چگالی (DFT)، نشان داد که اصلاحِ ساختاریِ مولکول، می‌تواند بهبود در خواصِ الکترونیکی و پایداریِ حرارتی را به‌دنبال داشته باشد؛ نکته‌ای که در این مطالعه با کاهشِ انرژیِ اتصال NVP-I نیز تأیید شد. علاوه‌بر آن، مطالعه‌های

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

متعددی به طراحی آنالوگ‌های جدید با هدف مقابله با مقاومتِ دارویی و ارتقای کارایی ضدویروسی تأکید داشته‌اند، از جمله طراحیِ آنالوگ‌های جدید افاویرنز که در مدل‌سازی‌های مولکولی توانستند مقاومت‌های موجود را کاهش داده و اثربخشیِ دارویی را افزایش دهند (۱۶، ۱۷).

در حوزۀ مهارکننده‌های اینتگراز، پژوهش‌های صورت‌گرفته پیرامون مشتقات ساده‌شدۀ کابوتگراویر و آنالوگ‌های دستۀ diketoacid نظیر مطالعۀ Huang و همکاران، (۲۰۰۵) نشان داده‌اند که اصلاح در ساختارهای الکترونیکیِ داروها می‌تواند موجب بهبود چشمگیر در تعامل‌های مولکولی با آنزیم HIV-1 اینتگراز شود. طراحیِ RAL-Iنیز در این راستا صورت گرفته و نتایج حاصل از محاسبۀ شاخص‌های الکترونیکی، کاهش گپِ انرژی و بهبودِ خواص واکنش‌پذیری را نشان می‌دهد (۱۸).

از سوی دیگر، آنالوگِ IND-I با کاهشِ انرژیِ اتصال به kcal/mol-۱۳/۳ ، در مقایسه با داروی اصلی ایندیناویر، بهبود معنی‌داری در برهم‌کُنش با جایگاه فعال آنزیم پروتئاز HIV نشان داد. این یافته در تطابق با مطالعه‌ای مبتنی‌بر روش Fragment Molecular Orbital روی داروی داروناویر است که نشان داد بهینه‌سازیِ الکترواستاتیکی و توزیعِ بار می‌تواند تعامل‌های قوی‌تری را با جایگاه فعال ایجاد کند (۱۹).

در مقایسه با این مطالعه‌ها، تحقیق حاضر با بهره‌گیریِ هم‌زمان از چندین سطحِ محاسباتیِ پیشرفتۀ HF، -B3LYP/۶ ۳۱۱ و ابزارهای داکینگِ قدرتمند مانند AutoDock و LigPlot، توانسته است تحلیلی جامع‌تر و هم‌راستا با یافته‌های جهانی ارائه دهد. آنالوگ‌های طراحی‌شده نه‌تنها در سطحِ تئوری دارای انرژی‌های پایدارتر و ویژگی‌های الکترونیکیِ بهینه هستند، بلکه از نظر تعاملِ زیستی و شیمیِ دارویی نیز عملکرد مطلوب‌تری دارند.

۵- نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های این تحقیق و تطابق آن با مطالعه‌های مشابه، می‌توان نتیجه گرفت که استفاده از بیوانفورماتیک، ابزاری قدرتمند برای طراحیِ نسلِ جدیدی از داروهای ضدHIV به‌شمار می‌رود. آنالوگ‌های NVP-I، RAL-I و IND-I با کاهش انرژی اتصال به‌ترتیب ۹/۷۴-، ۸/۴۶-، ۱۳/۳- بهبود خواصِ فارماکوکینتیکی و سمیّت کمتر، کاندیداهای مناسبی برای ادامۀ مسیر تحقیقات آزمایشگاهی و بالینی، جهت توسعۀ داروهای مؤثرتر در مقابل HIV/AIDS هستند.

در مجموع، نتایج این مطالعه نشان می‌دهند که اصلاح‌های ساختاریِ اعمال‌شده بر داروهای موردبررسی، می‌تواند از دیدگاهِ محاسباتی به بهبود برخی ویژگی‌های الکترونیکی و برهم‌کُنش‌های مولکولی منجر شود؛ هرچند برای تأیید قطعیِ این یافته‌ها، انجام مطالعه‌های آزمایشگاهی و زیستیِ تکمیلی، ضروری خواهد بود.

۶- ملاحظات اخلاقی

مقاله ملاحظه اخلاقی ندارد.

۷- تشکر و قدردانی

بر خود لازم می‌دانیم از دانشکدۀ شیمی و مهندسیِ شیمی، دانشگاه تحصیلات تکمیلیِ صنعتی و فناوریِ پیشرفته، به‌خصوص گروه شیمیِ دارویی این دانشکده برای یاری در تهیه و تدوین این مقاله تشکر نماییم.

۸- تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع بین نویسندگان وجود ندارد.

۹- سهم نویسندگان

طراحی ایدۀ مقاله، جست‌وجوی منابع علمی و نگارش نسخۀ اولیۀ مقاله، ویرایشِ نهاییِ متن، به طور یکسان توسط نویسندگان صورت گرفته است.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

۱۱- منابع

1- Kharaziha M, Nikkhah M, Shin S-R, Annabi N, Masoumi N, Gaharwar AK, et al. PGS: Gelatin nanofibrous scaffolds with tunable mechanical and structural properties for engineering cardiac tissues. Biomaterials. 2013;34(27):6355–66.
1- Mugo Moses H. Human Immune System, Its Levels, and Disorders in the Context of HIV/AIDS: A Comprehensive Review.
2- Ferguson MR, Rojo DR, Von Lindern JJ, O'Brien WA. HIV-1 replication cycle. Clinics in laboratory medicine. 2002;22(3):611–35.
3- Mishra R, Mishra PS, Mazumder R, Mazumder A, Varshney S. Quantum computing and its promise in Drug Discovery. Drug Delivery Systems Using Quantum Computing. 2024:57–92.
4- Barth RE, Wensing AM, Tempelman HA, Moraba R, Schuurman R, Hoepelman AI. Rapid accumulation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-associated resistance: evidence of transmitted resistance in rural South Africa. Aids. 2008;22(16):2210–2.
5- Gu S-X, Xue P, Ju X-L, Zhu Y-Y. Advances in rationally designed dual inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase and integrase. Bioorganic & medicinal chemistry. 2016;24(21):5007–16.
6- Voshavar C. Protease inhibitors for the treatment of HIV/AIDS: recent advances and future challenges. Current Topics in Medicinal Chemistry. 2019;19(18):1571–98.
7- Ruiz FX, Arnold E. Evolving understanding of HIV-1 reverse transcriptase structure, function, inhibition, and resistance. Current opinion in structural biology. 2020;61:113–23.
8- Huang L, Li L, Tien C, LaBarbera DV, Chen C. Targeting HIV-1 protease autoprocessing for high-throughput drug discovery and drug resistance assessment. Scientific reports. 2019;9(1):301.
9- Ghosh AK, Osswald HL, Prato G. Recent Progress in the Development of HIV-1 Protease Inhibitors for the Treatment of HIV/AIDS. Journal of medicinal chemistry. 2016;59(11):5172–208.
10-Vanommeslaeghe K, Guvench O. Molecular mechanics. Current pharmaceutical design. 2014;20(20):3281–92.
11-Allinger NL, Zhou X, Bergsma J. Molecular mechanics parameters. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM. 1994;312(1):69–83.
12-Chass GA, Marai CN, Setiadi DH, Csizmadia IG, Harrison AG. A Hartree–Fock, MP2 and DFT computational study of the structures and energies of ″b2 ions derived from deprotonated peptides. A comparison of method and basis set used on relative product stabilities. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM. 2004;675(1-3):149–62.
13-Bahaman AH, Wahab RA, Abdul Hamid AA, Abd Halim KB, Kaya Y. Molecular docking and molecular dynamics simulations studies on β-glucosidase and xylanase Trichoderma asperellum to predict degradation order of cellulosic components in oil palm leaves for nanocellulose preparation. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. 2021;39(7):2628–41.
14-Zou P, Yu Y, Zheng N, Yang Y, Paholak HJ, Yu LX, et al. Applications of human pharmacokinetic prediction in first-in-human dose estimation. The AAPS journal. 2012;14:262–81.
15-Türker L. Some Isomers of Nevirapine-A DFT Study. Earthline Journal of Chemical Sciences. 2023;10(1):93–109.
16-Inzaule S, Jordan MR, Fokam J, Hamers RL, Paredes R, Crowell TA, et al. Non-canonical HIV drug resistance mutations: need to close existing gaps. AIDS. 2022:10.1097.
17-Huang M, Richards WG, Grant GH. Diketoacid HIV-1 integrase inhibitors: an ab initio study. The Journal of Physical Chemistry A. 2005;109(23):5198–202.
18-Tvaroška I, Kozmon S, Kóňa J. Molecular modeling insights into the structure and behavior of integrins: a review. Cells. 2023;12(2):324.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]