

## 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<sup>1</sup>, Mehdi Yoosefian<sup>1\*</sup>

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

## بررسی خواص فارماکوکینتیک و اثر بازدارندگی داروهای نویراپین، رالتگراویر و ایندیناویر و طراحی آنالوگ‌های جدید بر پایه مهار ویروس ایدز با استفاده از روش‌های مکانیک کوانتومی و داکینگ مولکولی

هانیه صباغیان<sup>۱</sup>، مهدی یوسفیان<sup>\*۱</sup>

۱- دانشکده شیمی و مهندسی شیمی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته، کرمان، ایران.

### چکیده

**سابقه و هدف:** هدف از این مطالعه، بررسی و مقایسه خواص فارماکوکینتیک و اثرهای بازدارندگی داروهای ضد‌رتروویروسی نویراپین، رالتگراویر و ایندیناویر بر آنزیم‌های کلیدی HIV با استفاده از روش‌های محاسباتی مبتنی بر مکانیک کوانتومی و داکینگ مولکولی است. همچنین طراحی و ارزیابی آنالوگ‌های جدید با هدف دستیابی به ترکیباتی با پایداری انرژی بیشتر، برهم‌کنش قوی‌تر با آنزیم‌های ویروسی و اثربخشی بالاتر نسبت به داروهای مرجع دنبال می‌شود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه، با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتومی، اثرهای مهاری داروهای ضد‌رتروویروسی، یعنی نویراپین، رالتگراویر و ایندیناویر بر روی آنزیم‌های HIV بررسی شد. همچنین با طراحی آنالوگ‌های جدید RAL-I، NVP-I و IND-I و انجام محاسبات داکینگ مولکولی، پایداری و عملکرد این ترکیبات مورد ارزیابی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** محاسبات مکانیک کوانتومی نشان داد که داروهای RAL-I، NVP-I و IND-I با بهبود انرژی‌های به ترتیب  $360.2/81$  eV،  $625.94/01$  eV و  $722.94/55$  eV، پایداری بالاتری نسبت به داروهای اولیه دارند. همچنین در شبیه‌سازی‌های داکینگ، انرژی اتصال برای آنالوگ‌ها به ترتیب  $9/74$ ،  $8/46$  و  $13/3$  کیلوکالری بر مول ثبت شد. آنالوگ‌های RAL-I، NVP-I و IND-I با بهبود پایداری انرژی، برهم‌کنش‌های مولکولی قوی‌تر، کاهش انرژی اتصال و ویژگی‌های الکترونیکی بهتر نسبت به داروهای مرجع، عملکرد مطلوب‌تری نشان دادند و نتایج با مطالعه‌های پیشین هم‌خوانی داشت.

**نتیجه‌گیری:** آنالوگ‌های طراحی شده با انرژی اتصال کمتر، سمیت پایین‌تر و خواص فارماکوکینتیک بهتر، کاندیداهای مناسبی برای ادامه مطالعه‌های آزمایشگاهی و بالینی در توسعه داروهای مؤثرتر ضد HIV هستند.

**واژگان کلیدی:** مکانیک کوانتومی، ویروس نقص ایمنی انسانی، آنزیم‌های ویروسی، فارماکوکینتیک، داکینگ مولکولی.

**نویسنده مسئول:** مهدی یوسفیان، استاد گروه شیمی،

دانشکده شیمی و مهندسی شیمی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی

و فناوری پیشرفته، کرمان، ایران؛

پست الکترونیکی: myoosefian7@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۰۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۰۹

## ۱- مقدمه

HIV (ویروس نقص ایمنی انسانی) یک رتروویروس است که از خانواده لنتی ویروس‌ها می‌باشد. این عامل بیماری ایدز (سندرم نقص ایمنی اکتسابی) است که یک بیماری شدید و پیشرونده محسوب می‌شود که سیستم ایمنی بدن را تضعیف می‌کند (۱). HIV در درجه اول سلول‌های CD4+ T را هدف قرار می‌دهد، نوعی از سلول‌های ایمنی که نقش مهمی در دفاع بدن در برابر عفونت‌ها ایفا می‌کند (۲). همان‌طور که 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. چرخه تکثیر HIV شامل چندین آنزیم کلیدی است که برای چرخه زندگی ویروس و پیشرفت عفونت ضروری هستند (۳). این آنزیم‌ها شامل ترانس کریپتاز معکوس<sup>۱</sup>، اینتگراز<sup>۲</sup> و پروتئاز<sup>۳</sup> هستند. ترانس کریپتاز معکوس یک آنزیم حیاتی برای تکثیر HIV است. هنگامی که ویروس وارد یک سلول 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 رونویسی معکوس شناخته می‌شود، زیرا شامل سنتز DNA از یک الگوی RNA است. سپس cdNA تازه سنتز شده با کمک آنزیم دیگری به‌نام اینتگراز در ژنوم سلول میزبان ادغام می‌شود و یک پروویروس را تشکیل می‌دهد. پروویروس می‌تواند پنهان بماند یا فعال شود و منجر به تولید ذرات ویروسی جدید شود. ترانس کریپتاز معکوس نقش مهمی در مراحل اولیه عفونت HIV ایفا می‌کند و آن را به یک هدف کلیدی برای درمان ضد رتروویروسی تبدیل می‌کند. داروهایی که ترانس کریپتاز معکوس را مهار می‌کنند، مانند مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی<sup>۴</sup> و مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس غیرنوکلئوزیدی<sup>۵</sup>، با تکثیر ویروس تداخل دارند و می‌توانند بار ویروسی را در بدن کاهش دهند و عملکرد ایمنی را بهبود بخشند (۵). پس از رونویسی معکوس، cdNA دو رشته‌ای

به هسته سلول منتقل می‌شود، جایی که آنزیم اینتگراز ادغام آن را در ژنوم سلول میزبان تسهیل می‌کند. اینتگراز فرایند اتصال DNA ویروسی به DNA میزبان را کاتالیز و یکپارچگی پایدار را تضمین می‌کند. ضد HIV پس از ادغام، پروویروس می‌تواند غیرفعال بماند و یا فعال شود و تکثیر ویروسی را آغاز کند. اینتگراز یک آنزیم حیاتی در چرخه زندگی HIV است و همچنین هدفی برای داروهای ضد رتروویروسی 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 بار ویروسی را در بدن کاهش می‌دهد (۶). پروتئاز یکی دیگر از اجزای ضروری چرخه زندگی HIV است. پس از رونویسی معکوس RNA ویروسی به DNA و ادغام در ژنوم میزبان، DNA پروویروسی دوباره به RNA ویروسی رونویسی می‌شود که به‌عنوان طرح اولیه برای تولید پروتئین‌های ویروسی جدید عمل می‌کند (۷). در ابتدا، این پروتئین‌ها به‌عنوان مولکول‌های پیش‌ساز 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، آنزیم پروتئاز شروع به فعالیت می‌کند. پروتئاز HIV مسئول تجزیه پلی پروتئین‌های بزرگ به پروتئین‌های عملکردی و بالغ است (۸). پلی پروتئین‌های بزرگ را در مکان‌های خاص برش می‌دهند و زیرواحدهای پروتئینی کوچک‌تری تولید می‌کنند که برای تجمع و بلوغ ویروس ضروری هستند. بدون عمل پروتئاز، ذرات ویروسی غیرعفونی و ویروس غیرعملکردی باقی می‌مانند. مهارکننده‌های پروتئاز داروهای ضد رتروویروسی هستند که پروتئاز HIV را هدف قرار می‌دهند و فعالیت آن را بلاک می‌کنند و در نتیجه از تولید ذرات ویروسی بالغ و عفونی جلوگیری می‌کنند (۹). این داروها جز ضروری درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال هستند و به‌طور قابل توجهی پیش‌آگهی و کیفیت زندگی افراد مبتلا به HIV/AIDS را بهبود بخشیده‌اند (۱۰). اثر بازدارندگی داروهای نوپراپین<sup>۶</sup>،

<sup>5</sup> Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

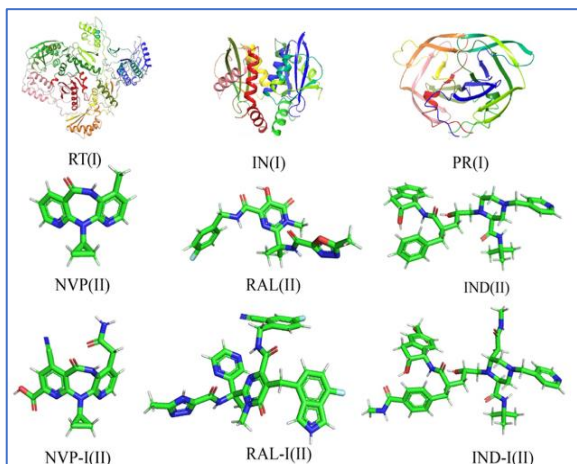
<sup>6</sup> Nevirapine

<sup>1</sup> Reverse Transcription

<sup>2</sup> Integrase

<sup>3</sup> Protease

<sup>4</sup> Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors



شکل ۱- پانل (I) آنزیم ترانس کریپتاز معکوس (RT)، آنزیم اینتگراز (IN) و آنزیم پروتئاز (PR) ساختار شیمیایی مهارکننده نویراپین (NVP)، رالتگراویر (RAL) ایندیناویر (IND) و آنالوگ های طراحی شده HIV-RT-IN-PR.

## ۲- مواد و روش ها

### ۲-۱- محاسبات مکانیک کوانتومی

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

۱- در سطح محاسباتی Hartree-Fock با مجموعه پایه 3-21G بهینه شد.

۲- در سطح محاسباتی B3LYP با مجموعه پایه ۶-۳۱۱ بهینه شد.

محاسبات اوربیتال مولکولی (HOMO-LUMO) نیز به کمک نظریه تابعی چگال و در همان سطح محاسباتی فوق صورت گرفته است (۱۲).

### ۲-۲- بررسی ساختار مولکولی صورت بندی های مختلف

#### داروهای طراحی شده از NVP، RAL و IND

بهینه سازی 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 پایین تر پیش می رود. در این مطالعه ۶ صورت بندی ممکن داروهای نویراپین، رالتگراویر و ایندیناویر به اختصار با نمادهای NVP، RAL و IND نشان داده شده است.

رالتگراویر<sup>۱</sup> و ایندیناویر<sup>۲</sup> بر پایه مهار ویروس ایدز با استفاده از روش مکانیک کوانتومی از اهمیت بسیاری در پژوهش های مرتبط با درمان ایدز برخوردار است. این داروها به عنوان مهارکننده های ویروس ایدز، به طور انتخابی بر روی آنزیم های راهبردی این ویروس عمل می کنند و باعث مهار و کاهش تکثیر آن می شوند. از آنجاکه مقاومت به ضد HIV به طور مداوم در حال افزایش می باشد، لازم است داروهای جدید و مؤثرتر طراحی شوند که بتوانند با تغییرهای ژنتیکی و مقاومت دارویی مواجه شوند و همچنان عملکرد بهینه داشته باشند. برای طراحی داروهای جدید و مؤثر بر پایه مهار ویروس ایدز، از روش مکانیک کوانتومی به عنوان یک ابزار محاسباتی قدرتمند استفاده می شود. در این روش، ساختار سه بعدی دارو و آنزیم ها با استفاده از تکنیک های مدل سازی مولکولی و شبیه سازی های مولکولی تعیین می شود (شکل ۱). هدف از این مطالعه، بررسی دقیق خواص فارماکوکینتیکی و اثرهای بازدارندگی سه داروی ضد رتروویروسی نویراپین، رالتگراویر و ایندیناویر بر آنزیم های حیاتی ویروس HIV از جمله ترانس کریپتاز معکوس، اینتگراز و پروتئاز با بهره گیری از روش های محاسباتی پیشرفته بر پایه مکانیک کوانتومی و داکینگ مولکولی است. همچنین در این پژوهش تلاش شده است تا با طراحی آنالوگ های دارویی جدید و شبیه سازی ساختارهای مولکولی و برهم کنش های دارو-آنزیم، داروهایی با انرژی پایدارتر، سمیت کمتر و اثربخشی بالاتر نسبت به ترکیبات موجود پیشنهاد گردد (۱۱). نتایج حاصل می تواند مسیر توسعه داروهای مؤثرتر و مقاوم تر را هموار ساخته و گامی مهم در جهت بهبود درمان و کنترل بیماری HIV/AIDS به شمار آید.

<sup>2</sup> Indinavir

<sup>1</sup> Raltegravir

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

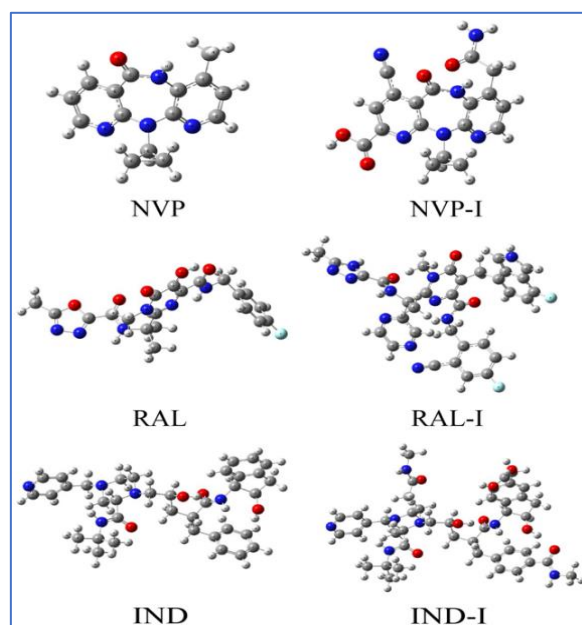
| Conformer | ET<br>(HF) | ET<br>(eV) | Dipole<br>moment<br>(eV) |
|-----------|------------|------------|--------------------------|
| NVP       | -۸۷۴/۱۷    | -۲۳۷۷۷/۵۷  | ۶۹/۸۱                    |
| NVP-I     | -۱۳۲۳/۶۳   | -۳۶۰۰۲/۸۱  | ۱۸۳/۷۴                   |
| RAL       | -۱۵۷۹/۱۵   | -۴۲۹۵۳/۰۵  | 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.

### ۳-۲- مطالعه‌های داکینگ

تمام شبیه‌سازی‌های داکینگ<sup>۱</sup> با استفاده از برنامه AutoDock ورژن ۱،۵،۲،۴ و AutoDock Tools ورژن ۱،۵،۶ برای شناسایی سایت‌های اتصال بالقوه لیگاند انجام شد (۱۴). الگوریتم ژنتیک<sup>۲</sup> لامارک در AutoDock برای برآورد صورت‌بندی‌های ممکن کمپلکس پروتئین-لیگاند اجرا شده است. ساختار کریستالی پروتئین‌ها با کدهای 3QIP، 7RQ0 و 1SDT از بانک داده پروتئین داللود شده است. پروتئین و لیگاند باید از پیش آماده شوند که برای آماده‌سازی پروتئین، مولکول‌های آب و یون‌ها حذف شدند، اتم‌های هیدروژن اضافه شدند و بارهای جزئی اتمی Kollman به پروتئین‌ها با استفاده از ADT اختصاص داده شده است. برای آماده‌سازی لیگاند، اتم‌های هیدروژن به ساختار بهینه‌شده در pH خنثی اضافه شده است. سپس چرخش‌ها و پیچ‌خوردگی‌ها برای لیگاند به‌طور خودکار در ADT تعیین می‌شود. همه پارامترهای دیگر تنظیمات پیش‌فرض بوده است. به‌منظور تشخیص residue‌های درگیر در سایت اتصال پروتئین‌ها، داکینگ از طریق تنظیم سایز جعبه برای آنزیم ترانس کریپتاز معکوس grid  $70 \times 70 \times 70 \text{ \AA}$ ، برای آنزیم اینتگرز  $80 \times 80 \times 80 \text{ \AA}$  و برای آنزیم پروتئاز  $70 \times 60 \times 70 \text{ \AA}$  در طول محورهای x، y و z محاسبه می‌شود. سپس شبیه‌سازی داکینگ لیگاند انعطاف‌پذیر با ۲۵۰ runs و الگوریتم ژنتیک

تمامی این صورت‌بندی‌ها در سطح محاسباتی Hartree-Fock با مجموعه پایه ۳-۲۱G و در سطح محاسباتی B3LYP با مجموعه پایه 6-311 بهینه شدند. ساختار مولکولی بهینه‌شده تمامی ۶ صورت‌بندی‌های مربوط به کمپلکس HIV/(RT\_NVP,NVP-I)-(IN\_RAL,RAL-I)-(PR\_IND,IND-I) به‌همراه شماره‌گذاری اتم‌های مربوطه در (شکل ۲) نمایش داده شده‌اند. همچنین پارامترهای ساختاری بهینه‌شده این صورت‌بندی‌ها در (جدول ۱) گزارش شده است. برای تمامی داروهای موردبررسی و کلیه صورت‌بندی‌های ممکن داروهای طراحی‌شده محاسبات فرکانس در سطوح محاسباتی مشابه انجام‌شده و هیچ فرکانس منفی مشاهده نشده است (۱۳).



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

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

<sup>2</sup> Genetic Algorithm

<sup>1</sup> Docking

به منظور ارزیابی انرژی اتصال انجام شد. پیوندهای هیدروژنی و برهم‌کنش‌های هیدروفوبیک بین HIV-RT-IN-PR و داروها با استفاده از برنامه‌های گرافیک مولکولی PyMol و LigPlot+ به تصویر کشیده شده‌اند.

### ۳- نتایج

#### ۳-۱- مکانیک کوانتومی

یکی از نتایج مهم حاصل از بررسی دقیق انرژی اوربیتال‌های جبهه‌ای، محاسبه پارامترهای شیمیایی از جمله پتانسیل شیمیایی، سختی، نرمی و شاخص الکتروفیلی است که مقادیر آن‌ها در جدول ۲ گزارش شده است.

جدول ۲- مقادیر پتانسیل شیمیایی، سختی، نرمی، الکتروفیلی صورت‌بندی‌های IND, RAL, NVP و آنالوگ‌های NVP-I.

IND-I و RAL-I

| Drug name | Alpha mos (HOMO) | Alpha mos (LUMO) | Eg(ev) | $\mu$ (eV) | $\eta$ (eV) | S (eV <sup>-1</sup> ) | $\omega$ (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          |

همان‌طور که ملاحظه می‌شود مقدار 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 به دلیل کمتر شدن گپ انرژی آنالوگ‌های NVP-I، RAL-I و IND-I نسبت به صورت‌بندی‌های NVP، RAL و IND می‌باشد. تفسیر فیزیکی پتانسیل شیمیایی سیستم عبارت است از تمایل فرار الکترون‌ها از سیستم تعادلی. نتایج نشان می‌دهند که مقدار منفی پتانسیل شیمیایی نشان‌دهنده پایداری سیستم‌ها است. پتانسیل شیمیایی آنالوگ‌های NVP-I و IND-I بیشتر از صورت‌بندی‌های NVP و IND است و در نتیجه پایداری شیمیایی کمتر و فعالیت شیمیایی بیشتری دارد اما برای آنالوگ RAL-I مقدار پتانسیل شیمیایی نسبت به صورت‌بندی RAL کمتر شده است، در نتیجه پایداری شیمیایی بیشتر و فعالیت شیمیایی کمتری دارد.

#### ۳-۲- تجزیه و تحلیل پتانسیل الکترونی سطح مولکولی

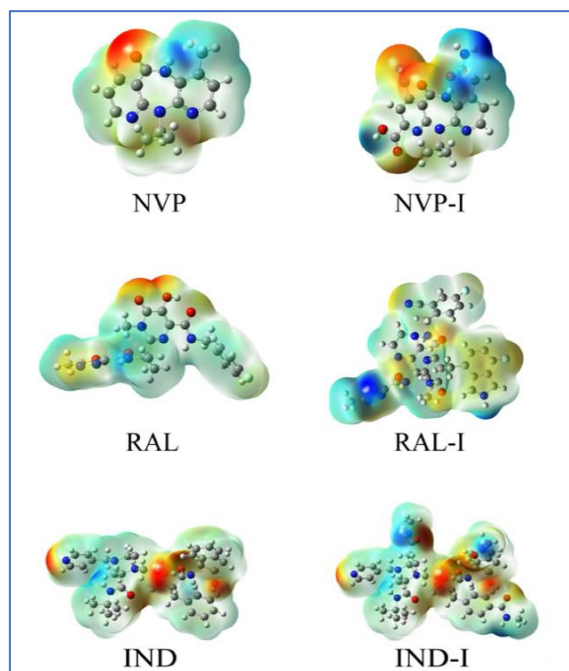
ساختارهای هندسی ترکیبات دارویی و آنالوگ‌های طراحی شده با استفاده از نظریه تابعی چگالی (DFT) در سطح محاسباتی B3LYP و با مجموعه پایه ۶-۳۱۱ بهینه‌سازی

شدند. سپس نقشه‌های پتانسیل الکتروستاتیکی مولکولی (MEPS) برای این ساختارها با بهره‌گیری از نرم‌افزار Gaussian 09 محاسبه گردید. این نقشه‌ها به صورت رنگ‌بندی شده ارائه می‌شوند، به طوری که نواحی با بیشترین چگالی بار منفی به رنگ قرمز و نواحی با بیشترین چگالی بار مثبت به رنگ آبی نمایش داده می‌شوند.

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

همان‌گونه که در شکل ۳ مشاهده می‌شود، بیشترین مقدار پتانسیل منفی (نوکلئوفیلی) در اطراف جفت‌الکترون‌های آزاد اتم‌های نیتروژن و اکسیژن واقع شده است. این نواحی نشان‌دهنده قابلیت بالای این بخش‌ها در ایجاد پیوندهای هیدروژنی و برهم‌کنش با مراکز مثبت پروتئینی هستند. از سوی دیگر، مقادیر مثبت پتانسیل الکتروستاتیکی عمدتاً در اطراف اتم‌های هیدروژن متصل به گروه‌های N-H و CH<sub>2</sub> مشاهده می‌شود که بیانگر ماهیت الکتروفیلی این بخش‌ها و آمادگی آن‌ها برای پذیرش الکترون از نوکلئوفیل‌های موجود در محیط زیستی یا گیرنده پروتئینی است.

Tyr188(A) و Phe227(A) در زیرواحد P66 دارد. آنالوگ طراحی شده NVP-I هم چندین برهم‌کنش هیدروفوب با residue های Tyr188(A), Leu234(A), Lys103(A), Trp229(A), Tyr181(A), Pro236(A), Leu100(A), Val179(A), Val189(A), Glu138(B), Ile180(A), Glu190(A), Lys102(A), Tyr318(A) و یک پیوند هیدروژنی با فاصله  $2/91\text{\AA}$  و  $2/97\text{\AA}$  با رزجیوی Lys101(A) در زیرواحد P66 دارد. همچنین، چندین برهم‌کنش هیدروفوب با residue های Thr174(A), Gln95(B), Val88(B), Glu87(B), Arg107(B), Lys103(B), Glu85(B), Lys173(A), Phe100(B), Tyr99(B), His171(A) و یک پیوند هیدروژنی با فاصله  $2/70\text{\AA}$  با رزجیوی Glu96(B) در زیرواحد P31 دارد. آنالوگ طراحی شده RAL-I هم چندین برهم‌کنش هیدروفوب با residue های Glu87(A), Lys173(A), His171(A), Glu96(B), Glu87(B), Lys173(B), Glu96(A), Phe100(B), Tyr99(B), Tyr99(A), Gln95(B) و یک پیوند هیدروژنی با فاصله  $2/60\text{\AA}$  با رزجیوی Val88(B) و دو پیوند هیدروژنی با فاصله  $2/85\text{\AA}$  و  $3/0\text{\AA}$  با رزجیوی Arg107(B) و دو پیوند هیدروژنی با فاصله  $2/55\text{\AA}$  و  $3/01\text{\AA}$  با رزجیوی Arg107(A) و همچنین یک پیوند هیدروژنی با فاصله  $2/89\text{\AA}$  با رزجیوی Lys103(A) در زیرواحد P31 دارد و داروی IND چندین برهم‌کنش هیدروفوب با residue های Ile147(B), Val132(B), Asp130(B), Asp125(B), Ile50(A), Arg108(B), 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 فاصله  $2/98\text{\AA}$  و  $3/12\text{\AA}$  با رزجیوی Gly127(B) و همچنین یک پیوند هیدروژنی با فاصله  $2/71\text{\AA}$  با رزجیوی Asp129(B) در زیرواحد P66 دارد. آنالوگ طراحی شده IND-I هم چندین برهم‌کنش هیدروفوب با residue های Ile184(B), Ile147(B), Ala128(B), Gly49(A), Ile150(B), Asp30(A), Arg108(B), Gly48(A), Ile150(B), Val32(A), Val132(B), Asp25(A) و یک پیوند هیدروژنی با فاصله  $2/87\text{\AA}$  با رزجیوی Gly148(B) و همچنین یک پیوند



شکل ۳- پتانسیل الکترونی 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 انرژی اتصال مورد ارزیابی قرار گرفته است. پارامترهای داکینگ به‌عنوان مثال انرژی اتصال، ثابت بازدارندگی و انرژی بین‌مولکولی Nvp, Ral, Ind و آنالوگ‌های 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 برهم‌کنش هیدروفوب با residue های Val106(A), His235(A), Pro236(A), Tyr318(A), Tyr181(A), Val189(A), Gly190(A), Leu234(A), Trp229(A), Lys101(A)



جدول ۴- بررسی خواص فیزیکوشیمیایی ترکیب های NVP،  
IND، RAL و ترکیب های NVP-I، RAL-I و IND-I

| Comp<br>osition | logS  | logP  | SAscore | Drug<br>design<br>rules | PPB     | Pgp-<br>inhibitor |
|-----------------|-------|-------|---------|-------------------------|---------|-------------------|
| NVP             | -۴/۱۹ | ۱/۶۱  | ۲/۵۹    | Accepted                | ۷/۶۲/۱۵ | -                 |
| NVP-I           | -۳/۳۷ | ۰/۰۳  | ۳/۱۹    | Accepted                | ۷/۶۸/۴۲ | -                 |
| RAL             | -۲/۷۴ | ۰/۷۲  | ۲/۸۷    | Accepted                | ۷/۸۸/۳۱ | -                 |
| RAL-I           | -۴/۴۲ | ۱/۷۰۴ | ۴/۳۹    | Accepted                | ۷/۹۷/۱۹ | -                 |
| IND             | -۲/۹۹ | ۳/۵۳  | ۴/۰۹    | Accepted                | ۷/۹۲/۲۹ | +                 |
| IND-I           | -۲/۹۷ | ۰/۳۰  | ۴/۸۳    | Accepted                | ۷/۷۹/۶۶ | -                 |

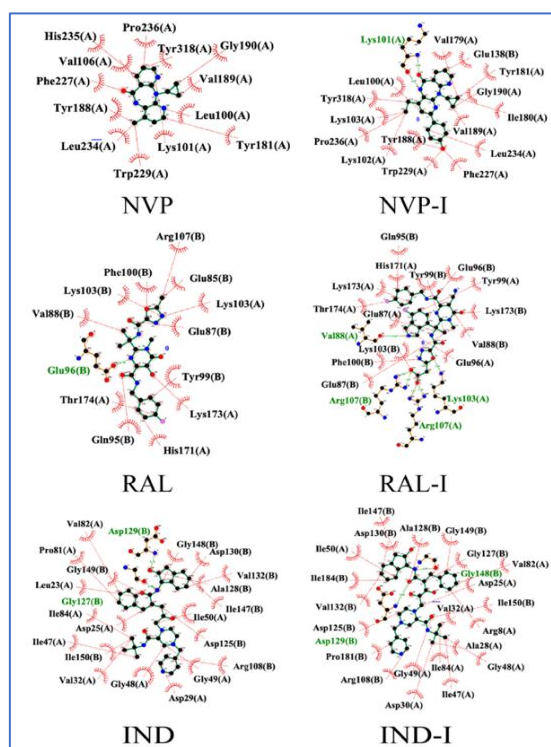
آنالوگ های IND-I و RAL-I نسبت به داروهای NVP، RAL و IND دارای ویژگی های چربی دوستی و آب دوستی مطلوب تری هستند و از نظر سنتز شیمیایی در بازه ای قابل قبول و کمتر از ۶ قرار دارند. این به معنای آن است که سنتز این داروها آسان تر بوده و اصول طراحی دارو را تأیید می کند. به علاوه، این آنالوگ ها توانسته اند پروتئین بایندینگ بالاتری را کسب کنند، که دلیل مناسبی برای این است که داروهای طراحی شده دارای قدرت اتصال بالقوه بالاتری هستند.

#### ۴- بحث

در این پژوهش، با هدف بهینه سازی عملکرد سه داروی ضد HIV شامل نوپراپین، رالتگراویر و ایندیناویر، طراحی و ارزیابی آنالوگ های ساختاری جدید آن ها NVP-I، RAL-I و IND-I با بهره گیری از روش های مکانیک کوانتومی و داکینگ مولکولی انجام گرفت. نتایج حاصل از تحلیل های الکترونی، پایداری ساختاری و پارامترهای فارماکوکینتیکی و سمیت حاکی از آن بود که آنالوگ های طراحی شده در مقایسه با ترکیب های مرجع، عملکرد مطلوب تری از خود نشان می دهند. این برتری شامل کاهش قابل توجه انرژی اتصال به آنزیم های هدف، افزایش تعداد و کیفیت برهم کنش های هیدروژنی با بقایای فعال و بهبود شاخص های شیمیایی مولکولی نظیر گپ انرژی HOMO-LUMO و سختی شیمیایی بود.

یافته های این مطالعه با نتایج گزارش شده در ادبیات علمی همخوانی دارد. به عنوان مثال Türker (۲۰۲۳) با بررسی ایزومرهای نوپراپین در سطح نظریه تابعی چگالی (DFT)، نشان داد که اصلاح ساختاری مولکول، می تواند بهبود در خواص الکترونیکی و پایداری حرارتی را به دنبال داشته باشد؛ نکته ای که در این مطالعه با کاهش انرژی اتصال NVP-I نیز تأیید شد. علاوه بر آن، مطالعه های

هیدروژنی با فاصله ۳/۱۴ Å با رزجویی Asp129(B) در زیر واحد P66 دارد (شکل ۴).



شکل ۴- پیوند هیدروژنی و برهم کنش های آبگریز NVP، RAL، IND و آنالوگ های طراحی شده NVP-I، RAL-I، IND-I با اسیدهای آمینه جایگاه اتصال HIV-RT-IN-PR

#### ۳-۴- پیش بینی فارماکوکینتیک

تمام ترکیب ها از مجموعه داده و ترکیب های طراحی شده برای پیش بینی، به منظور دستیابی به بینش در مورد ویژگی های آن ها و همچنین برای بررسی داروهای بالقوه مورد استفاده قرار گرفته اند (۱۵). ترکیب های طراحی شده NVP-I، RAL-I، IND-I در مقایسه با ترکیب های NVP، RAL و IND امتیاز خوبی را کسب کردند. براساس توانایی های پیش بینی شده مطلوب و ویژگی های فارماکوکینتیک پیش بینی شده، ترکیبات NVP-I، RAL-I و IND-I را می توان به عنوان کاندید مناسبی برای آزمایش های بیشتر انتخاب کرد. در (جدول ۴) به بررسی خواص فیزیکوشیمیایی، شیمی دارویی، جذب، توزیع، متابولیسم، دفع و سمیت پرداخته شده است.



آزمایشگاهی و بالینی، جهت توسعه داروهای مؤثرتر در مقابل HIV/AIDS هستند.

در مجموع، نتایج این مطالعه نشان می‌دهند که اصلاح‌های ساختاری اعمال‌شده بر داروهای موردبررسی، می‌تواند از دیدگاه محاسباتی به بهبود برخی ویژگی‌های الکترونیکی و برهم‌کنش‌های مولکولی منجر شود؛ هرچند برای تأیید قطعی این یافته‌ها، انجام مطالعه‌های آزمایشگاهی و زیستی تکمیلی، ضروری خواهد بود.

## ۶- ملاحظات اخلاقی

مقاله ملاحظه اخلاقی ندارد.

## ۷- تشکر و قدردانی

بر خود لازم می‌دانیم از دانشکده شیمی و مهندسی شیمی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته، به‌خصوص گروه شیمی 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 ایده مقاله، جست‌وجوی منابع علمی و نگارش نسخه اولیه مقاله، ویرایش نهایی متن، به‌طور یکسان توسط نویسندگان صورت گرفته است.

متعددی به طراحی آنالوگ‌های جدید با هدف مقابله با مقاومت دارویی و ارتقای کارایی ضدویروسی تأکید داشته‌اند، از جمله طراحی آنالوگ‌های جدید افویرنز که در مدل‌سازی‌های مولکولی توانستند مقاومت‌های موجود را کاهش داده و اثربخشی دارویی را افزایش دهند (۱۶، ۱۷). در حوزه مهارکننده‌های اینتگراز، پژوهش‌های صورت‌گرفته پیرامون مشتقات ساده‌شده کابتوگراویر و آنالوگ‌های دسته diketoacid نظیر مطالعه Huang و همکاران، (۲۰۰۵) نشان داده‌اند که اصلاح در ساختارهای الکترونیکی داروها می‌تواند موجب بهبود چشمگیر در تعامل‌های مولکولی با آنزیم HIV-1 اینتگراز شود. طراحی RAL-I نیز در این راستا صورت گرفته و نتایج حاصل از محاسبه شاخص‌های الکترونیکی، کاهش گپ انرژی و بهبود خواص واکنش‌پذیری را نشان می‌دهد (۱۸).

از سوی دیگر، آنالوگ IND-I با کاهش انرژی اتصال به kcal/mol-۱۳/۳، در مقایسه با داروی اصلی ایندیناویر، بهبود معنی‌داری در برهم‌کنش با جایگاه فعال آنزیم پروتئاز HIV نشان داد. این یافته در تطابق با مطالعه‌ای مبتنی بر روش Fragment Molecular Orbital روی داروی داروناویر است که نشان داد بهینه‌سازی الکترواستاتیکی و توزیع بار می‌تواند تعامل‌های قوی‌تری را با جایگاه فعال ایجاد کند (۱۹). در مقایسه با این مطالعه‌ها، تحقیق حاضر با بهره‌گیری هم‌زمان از چندین سطح محاسباتی پیشرفته HF، B3LYP/۶-۳۱۱ و ابزارهای داکینگ قدرتمند مانند AutoDock و LigPlot، توانسته است تحلیلی جامع‌تر و هم‌راستا با یافته‌های جهانی ارائه دهد. آنالوگ‌های طراحی‌شده نه‌تنها در سطح تئوری دارای انرژی‌های پایدارتر و ویژگی‌های الکترونیکی بهینه هستند، بلکه از نظر تعامل زیستی و شیمی 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 طراحی نسل جدیدی از داروهای ضد HIV به‌شمار می‌رود. آنالوگ‌های RAL-I، NVP-I و IND-I با کاهش انرژی اتصال به ترتیب ۹/۷۴، ۸/۴۶، ۱۳/۳- بهبود خواص فارماکوکینتیکی و سمیت کمتر، کاندیداهای مناسبی برای ادامه مسیر تحقیقات

## 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  $\beta$ -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.