

Investigating the effect of Ciprofloxacin on rhodopsin protein structure using the molecular docking calculation method

Mahdieh Sadeghpour^{1*} , Mounir Shalbafan² , Khadijeh Alviri³ 

¹Dept of Chemistry, Qazvin Branch, Islamic Azad University, Qazvin, Iran

²Dept of Chemistry, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran

³Dept of Pharmacology, School of Pharmacy, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:

Received: 06 March 2023

Revised: 19 June 2023

Accepted: 04 July 2023

Published Online: 14 October 2023

*** Correspondence to:**

Mahdieh Sadeghpour
Dept of Chemistry, Qazvin
Branch, Islamic Azad
University, Qazvin, Iran
Email:
mahdieh.sadeghpour@qiau.ac.ir

ABSTRACT

Introduction: Ciprofloxacin antibiotic is used in the treatment of retinal toxicity or retinopathy. The present study aimed to assess the effect of ciprofloxacin on rhodopsin protein structure and the stability or instability of this protein in the presence of this medicine. The type of drug and protein binding is effective in the elimination or interaction of the medicine with the target tissues.

Material & Methods: Thermodynamic components can be obtained in the interactions between rhodopsin protein and ciprofloxacin using docking software. Docking studies were performed by AutoDock 4.2 software. Pymol, Ligplot, and VMD graphic software packages were used to observe the docking performed.

Findings: Based on the results obtained from docking studies, the most important bond involved in the binding of ciprofloxacin drug with rhodopsin protein is hydrophobic bonds and hydrogen bonds. The estimate of Gibbs free energies (kcal/mol) for the best docking model is equal to -6.5. This model with the lowest level of binding energy has the greatest tendency to bind to rhodopsin amino acids, and negative values of ΔG° are indicative of a spontaneous process.

Discussion & Conclusion: Based on the docking results, the A position of the rhodopsin protein is a suitable place for ciprofloxacin to bind to this protein, and the complex of ciprofloxacin with the rhodopsin protein can cause rhodopsin to regenerate so that it can start the process of seeing normally. In fact, the strong hydrogen bond between the nitrogen atom in the ciprofloxacin structure and the amino acid arginine plays a key role in stabilizing the complex.

Keywords: Binding constant, Binding free energy, Ciprofloxacin, Molecular docking, Rhodopsin

➤ How to cite this paper

Sadeghpour M, Shalbafan M, Alviri Kh. Investigating the effect of Ciprofloxacin on rhodopsin protein structure using the molecular docking calculation method. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2023;31(4): 79-89.

بررسی تأثیر داروی سیپروفلوکساسین بر ساختار پروتئین رودوپسین با استفاده از روش محاسباتی داکینگ مولکولی

مهدیه صادق پور^{۱*}، منیر شالبافان^۲، خدیجه علوی^۳

^۱ گروه شیمی، واحد قزوین، دانشگاه آزاد اسلامی، قزوین، ایران

^۲ گروه شیمی، دانشگاه بین المللی امام خمینی، قزوین، ایران

^۳ گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۱۵

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۳/۲۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۴/۱۳

تاریخ انتشار: ۱۴۰۲/۰۷/۲۲

نویسنده مسئول:

مهدیه صادق پور

گروه شیمی، واحد قزوین،

دانشگاه آزاد اسلامی، قزوین،

ایران

Email:

mahdieh.sadeghpour@qiau.ac.ir

مقدمه: آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین در درمان سمیت شبکیه چشم یا رتینوپاتی استفاده می‌شود. در این مقاله، تأثیر داروی سیپروفلوکساسین بر ساختار پروتئین رودوپسین و پایداری و یا ناپایداری این پروتئین در حضور دارو بررسی می‌گردد. نوع پیوند دارو و پروتئین روی دفع و یا برهم کنش دارو با بافت‌های هدف مؤثر است.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش، با استفاده از نرم‌افزار داکینگ می‌توان به مؤلفه‌های ترمودینامیکی در برهم کنش‌های پروتئین رودوپسین با داروی سیپروفلوکساسین دست یافت. مطالعات داکینگ به وسیله نرم‌افزار AutoDock vol.4.2 انجام گرفت. به منظور مشاهده داکینگ انجام‌شده، از نرم‌افزارهای گرافیکی Pymol و Ligplot و VMD استفاده شد.

یافته‌های پژوهش: بر اساس نتایج به‌دست‌آمده از مطالعات داکینگ، مهم‌ترین پیوند درگیر در اتصال داروی سیپروفلوکساسین با پروتئین رودوپسین، اتصالات هیدروفوب و پیوند هیدروژنی است. برآورد انرژی‌های آزاد گیبس (kcal/mol) برای بهترین مدل داکینگ برابر با ۶/۵- است. این مدل با پایین‌ترین سطح انرژی اتصال، بیشترین تمایل برای اتصال به آمینواسیدهای رودوپسین دارد و مقادیر منفی ΔG نشان‌دهنده یک فرایند خودبه‌خودی است.

بحث و نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج به‌دست‌آمده از داکینگ، جایگاه A پروتئین رودوپسین جایگاه مناسبی برای اتصال سیپروفلوکساسین به این پروتئین است و کمپلکس سیپروفلوکساسین با پروتئین رودوپسین می‌تواند سبب بازسازی رودوپسین شود تا بتواند فرایند دیدن را به‌طور معمول آغاز کند. در واقع، پیوند هیدروژنی قوی میان اتم نیتروژن موجود در ساختار سیپروفلوکساسین با اسید آمینه آرژنین، نقش مهمی در تثبیت و پایداری ساختار کمپلکس ایفا می‌نماید.

واژه‌های کلیدی: رودوپسین، داکینگ، سیپروفلوکساسین، ثابت اتصال، انرژی آزاد اتصال

استناد: صادق پور، مهدیه؛ شالبافان، منیر؛ علوی، خدیجه. بررسی تأثیر داروی سیپروفلوکساسین بر ساختار پروتئین رودوپسین با استفاده از روش محاسباتی داکینگ مولکولی. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام، مهر ۱۴۰۲؛ ۳۱(۴): ۸۹-۷۹.



جدید بر مبنای ساختار است. در روش‌های آزمایشگاهی، مطالعه برهم‌کنش‌های دارویی با استفاده از روش‌های بیوفیزیکی مانند کالریمتری و اسپکتروسکوپی صورت می‌گیرد. پیشرفت فناوری و بهبود قدرت کامپیوترهای پیشرفته این امکان را فراهم کرده است که برهم‌کنش پروتئین و دارو با استفاده از کامپیوتر نیز مطالعه گردد. در نتیجه استفاده از روش‌های کامپیوتری می‌توان پیش از انجام آزمایش‌های تجربی، برهم‌کنش داروها را با پروتئین بررسی کرد و ترکیبات دارویی را انتخاب نمود که بهتر به مولکول‌های هدف متصل می‌شوند؛ سپس می‌توان این ترکیبات را در آزمایشگاه بررسی کرد و یا آن‌ها را روی موجودات زنده آزمایش نمود و تأثیر آن‌ها را روی موجودات بررسی کرد (۱۱).

در این مقاله، تأثیر سیپروفلوکساسین بر ساختار پروتئین رودوپسین و پایداری و یا ناپایداری این پروتئین در حضور دارو بررسی می‌شود.

مطالعه‌اندکی روی پروتئین رودوپسین با استفاده از داکینگ مولکولی صورت گرفته است. در واقع، مدل ساختاری رودوپسین این امکان را فراهم می‌آورد که از این ماده به‌عنوان یک مدل ارزشمند در طراحی دارویی استفاده گردد (۱۲-۱۳). در سال ۲۰۰۸، برهم‌کنش گیرنده‌های آدنوزین و پروتئین رودوپسین با استفاده از داکینگ بررسی شد (۱۴). در سال ۲۰۱۲ نیز، نحوه اتصال پروتئین رودوپسین با پروتئین ارستین و آنتوسیانین، در درمان بیماری شب‌کوری بررسی گردید. آنتوسیانین‌ها ترکیباتی هستند که در میوه‌های با رنگ قرمز یافت می‌شوند و استفاده از آن‌ها سبب افزایش بینایی به‌ویژه در شب می‌گردد (۱۵-۱۷). در سال ۲۰۱۸ نیز، تأثیر مداخلات دارویی روی بیماری پیگمنتوزا و پروتئین رودوپسین با استفاده از داکینگ مولکولی صورت گرفت. در این بیماری، اعصاب چشمی از بین می‌روند و شخص دچار کوری می‌شود (۱۸-۱۹).

در این مقاله، با استفاده از نرم‌افزارهای شبیه‌سازی و داکینگ مولکولی می‌توان به مؤلفه‌های ترمودینامیکی در برهم‌کنش‌های پروتئین رودوپسین با داروی سیپروفلوکساسین

داکینگ مولکولی مطالعه چگونگی تطبیق دو یا چند ساختار مولکولی (مانند دارو و آنزیم یا پروتئین) با یکدیگر است. در یک تعریف ساده، داکینگ یک فن مدل‌سازی مولکولی است که برای پیش‌بینی نحوه تعامل مولکول پروتئین با مولکول‌های کوچک لیگاندها استفاده می‌شود. داکینگ مولکولی ابزاری کلیدی در زیست‌شناسی مولکولی ساختاری و طراحی دارویی به کمک کامپیوتر است. هدف از اتصال لیگاند-پروتئین، پیش‌بینی حالت(های) اتصال غالب یک لیگاند با پروتئین با ساختار سه‌بعدی شناخته‌شده است (۵-۱). هدف از اتصال پروتئین-لیگاند، یافتن اتصال بهینه میان یک مولکول کوچک لیگاند و یک پروتئین است و به‌طور کلی، در فرایند کشف و توسعه دارو، با هدف یافتن یک نامزد دارویی بالقوه استفاده می‌گردد (۶). مدل‌سازی ماکرومولکولی توسط مطالعات داکینگ، جزئیات ممکن را از تعامل دارو-گیرنده ارائه می‌کند و یک رویکرد منطقی جدیدی برای طراحی دارو ایجاد می‌نماید که در آن، ساختار دارو بر اساس تناسب آن با ساختارهای سه‌بعدی محل گیرنده طراحی می‌شود (۷).

اتصال مولکولی می‌تواند امکان‌پذیری هر واکنش بیوشیمیایی را همان‌طور که پیش از بخش آزمایشی هر تحقیق انجام می‌گردد، نشان دهد. مناطقی وجود دارد که اتصال مولکولی یافته‌ها را متحول کرده است. به‌طور خاص، تعامل میان مولکول‌های کوچک (لیگاند) و پروتئین هدف (ممکن است یک آنزیم باشد) ممکن است فعال شدن یا مهار آنزیم را پیش‌بینی کند. احتمال دارد، چنین اطلاعاتی ماده خامی برای طراحی منطقی دارو باشد. اتصال مولکولی می‌تواند جهت‌گیری بهینه لیگاند را روی هدف خود پیش‌بینی نماید و می‌تواند حالت‌های مختلف اتصال لیگاند را در شیار مولکول هدف پیش‌بینی کند. این امر می‌تواند برای توسعه داروهای قوی‌تر، انتخابی و کارآمدتر استفاده شود (۸-۱۰).

برهم‌کنش پروتئین‌ها با لیگاندهای مختلف، نقشی مهمی در فرایندهای زیستی بر عهده دارد. مهم‌ترین کاربرد پیش‌بینی برهم‌کنش پروتئین-لیگاند در طراحی داروهای

مواد و روش‌ها

پیش‌بینی برهم‌کنش‌های اتصال مجتمع‌ها: فعل و انفعالات اتصال مجتمع‌ها با AutoDockTools پیش‌بینی شد. AutoDock vol.4.0 یکی از شناخته‌شده‌ترین برنامه‌های طراحی دارویی منطقی مبتنی بر ساختار است که فعل و انفعالات پروتئین-لیگاند و تعاملات پروتئین-پروتئین را پیش‌بینی می‌کند و این دو ابزار اصلی را در حین اجرای داکینگ اجرا می‌نماید: یکی AutoGrid است که نقشه‌های شبکه‌ی قرابت اتمی را محاسبه می‌کند و دیگری AutoDock است که مجتمع‌های داکینگ را تولید می‌نماید. مجتمع‌ها بیشتر در رابط نمایشگر مولکولی پایتون PMV vol.1.5.2 تجزیه و تحلیل شدند تا فعل و انفعالات پیوندی مانند پیوندهای هیدروژنی، نیروهای واندروالس، برهم‌کنش‌های آب‌گریز و محاسبات انرژی را آشکار کنند (۲۴-۲۲).

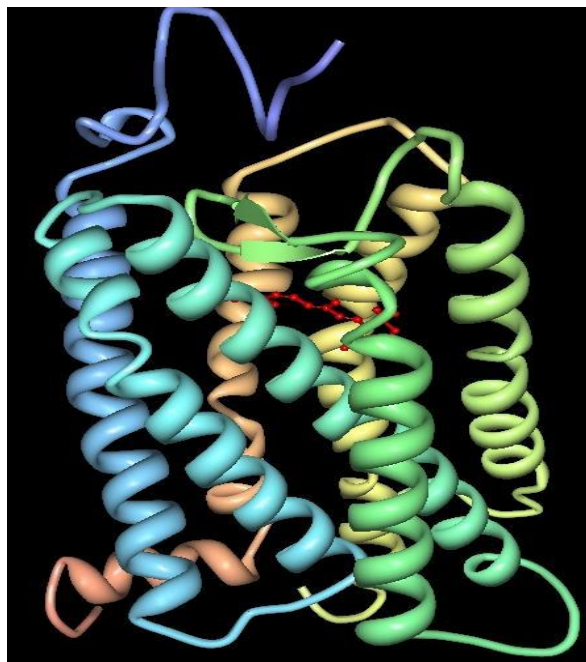
آماده کردن لیگاندها و پروتئین رودوپسین برای داکینگ: برای شروع پژوهش، ابتدا ساختار سه‌بعدی پروتئین رودوپسین از بانک داده‌های پروتئین برداشته شد و مولکول‌های ناخواسته توسط نرم‌افزار حذف گردید. در ادامه، برای رسم ساختار سه‌بعدی داروی سیروفلوکسازین، از نرم‌افزار Hyperchem vol.7 و Chem Office 2006 استفاده شد؛ همچنین برای محاسبه بار جزئی بر اتم‌های پروتئین رودوپسین از روش Gasteiger-Marsili استفاده گردید و بار جزئی روی اتم‌های داروی سیروفلوکسازین نیز از روش Kollman به دست آمد. برای جستجوی بهترین پیکربندی از روش Lamarckian genetic algorithm استفاده شد؛ سپس محاسبه Grid maps با استفاده از AutoGrid صورت گرفت. ابعاد Grid Maps نیز در حدود $40 \times 40 \times 40$ آنگستروم با فاصله 0.375 آنگستروم انتخاب گردید. تعداد genetic algorithm و تعداد بررسی‌ها به ترتیب در حدود 100 و $2/5$ میلیون تنظیم شدند. در پایان، بهترین پیکربندی برهم‌کنش انجام شده با کم‌ترین مقدار انرژی (\square) انتخاب گردید. به منظور مشاهده داکینگ انجام شده، از نرم‌افزارهای گرافیکی Pymol و Ligplot و VMD استفاده شد.

دست یافت. پیش‌بینی جایگاه‌های اتصال پروتئین رودوپسین و داروی سیروفلوکسازین نیز توسط روش داکینگ، با بهره‌گیری از انرژی آزاد صورت می‌گیرد (۲۰).

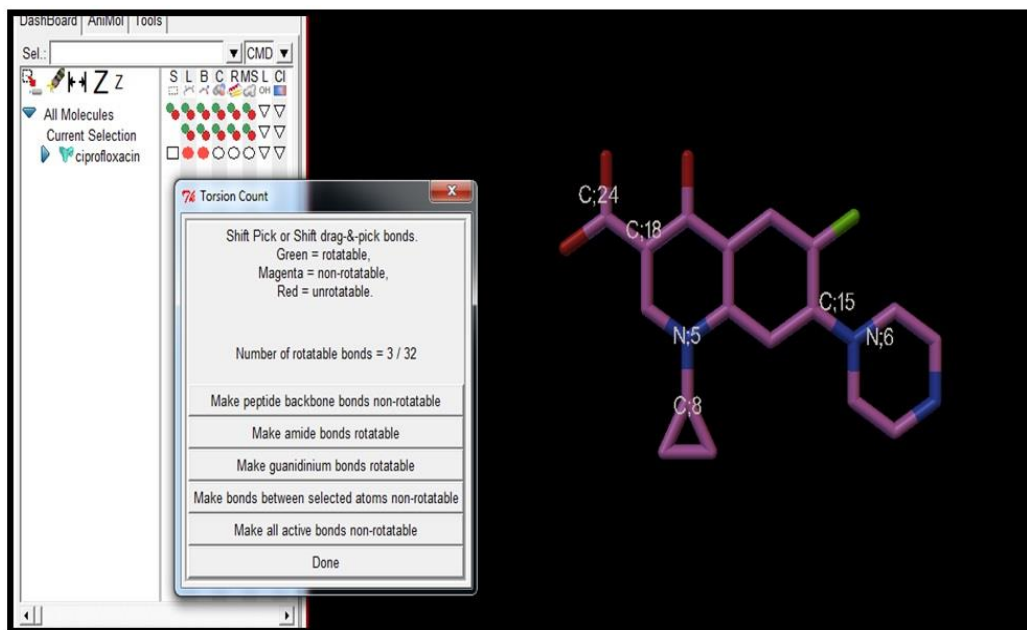
شبکه چشم حاوی ماده‌ای شیمیایی به نام رودوپسین است. رودوپسین یک رنگ‌دانه بینایی است که در سلول‌های شبکه وجود دارد و نور را به پالس‌های الکتریکی تبدیل می‌کند و پالس‌های الکتریکی در مغز، به صورت تصاویر تفسیر می‌گردند. عصب‌های شبکه در پشت چشم به یکدیگر می‌پیوندند و عصب بینایی چشم را تشکیل می‌دهند؛ سپس پالس‌های الکتریکی از طریق عصب بینایی به مغز فرستاده می‌شوند (۲۱).

یکی از نگرانی‌های بسیار جدی در هنگام استفاده از داروهای مختلف برای بیماری‌های چشمی، عوارض این داروها و غیرقابل درمان بودن سمیت ناشی از آن‌ها است. سیروفلوکسازین یکی از داروهای مورد استفاده در بیماری سمیت شبکه چشم است. سیروفلوکسازین از خانواده آنتی‌بیوتیک‌های کینولینی است که در درمان بعضی از عفونت‌ها از جمله عفونت‌های تنفسی، ادراری، پروستات، گوارشی، مفصلی و استخوانی و برخی از عفونت‌های تناسلی کاربرد دارد. این دارو به صورت قرص خوراکی، قطره چشمی، ویال و محلول مصرف می‌شود. آنتی‌بیوتیک‌های متعلق به این کلاس دارویی، در غشای سلولی باکتری‌ها پخش می‌گردند و مانع سنتز پروتئین در آن‌ها می‌شوند و به این ترتیب، باکتری‌ها را از بین می‌برند. از عوارض مصرف این دارو افزایش حساسیت چشم‌ها به نور، نسبت به حالت عادی است؛ بنابراین، در طول مدت مصرف این دارو باید از قرار گرفتن طولانی در معرض تابش نور مستقیم خورشید پرهیز شود.

در این مقاله با استفاده از روش داکینگ مولکولی، خطر ابتلا به سمیت شبکه چشم در مواجهه با قطره چشمی سیروفلوکسازین بررسی می‌گردد. بررسی تغییرات در ساختار پروتئین رودوپسین با استفاده از روش داکینگ مولکولی می‌تواند نتایج چشمگیری بر میزان یا اثرپذیری عوارض داروی سیروفلوکسازین بر روی چشم داشته باشد.

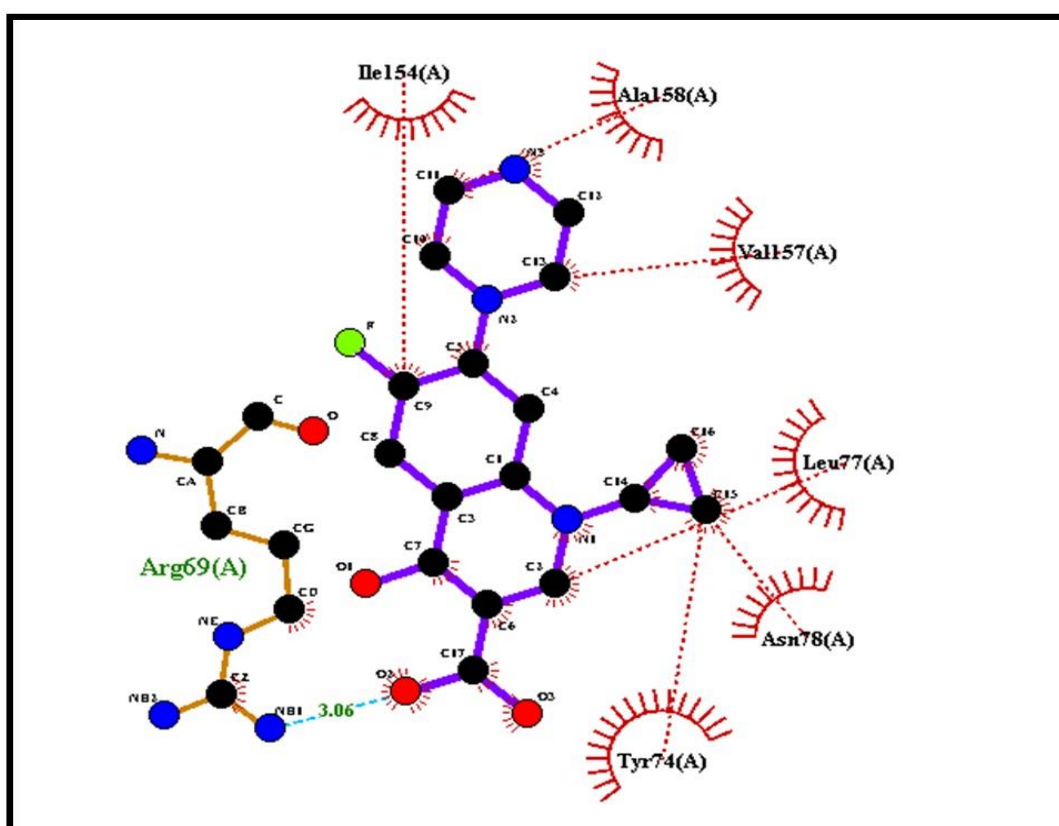


شکل شماره ۱. نمایش ساختار پروتئین رودوپسین به صورت نواری با کد pdb 6OY9



شکل شماره ۲. نمایش داروی سیپروفلوکساسین با فرمت pdb در محیط نرم افزار داکینگ همراه با سه پیوند قابل چرخش جدول شماره ۱. نتایج آنالیز داکینگ سیپروفلوکساسین با پروتئین رودوپسین بر اساس ده الگوی پیشنهادی اول نرم افزار

mode	affinity	dist from best mode	
	(kcal/mol)	rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-6.5	0.000	0.000
2	-5.7	28.025	30.286
3	-5.7	45.811	49.619
4	-5.7	31.966	34.466
5	-5.6	30.750	33.157
6	-5.5	31.743	33.718
7	-5.5	17.063	17.822
8	-5.5	31.084	33.324
9	-5.5	1.851	2.478
10	-5.4	36.306	38.125



شکل شماره ۳. نمایش برهم کنش داروی سیروفلوکساسین با پروتئین رودوپسین در کمپلکس شماره یک با استفاده از نرم افزار Ligplot

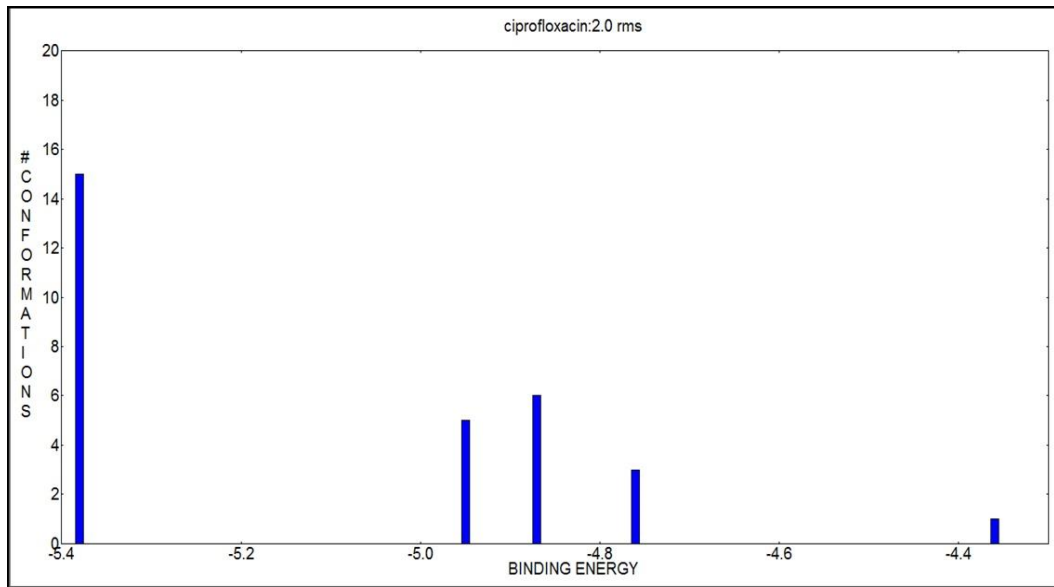
یافته های پژوهش

در این روش، برای دستیابی به ترکیبی با خواص فارماکولوژیکی و افزایش فعالیت فارماکولوژیکی داروی سیروفلوکساسین، صورت بندی های متفاوت از دارو با گیرنده پروتئین رودوپسین برهم کنش داده شده است و ساختاری که بهترین برهم کنش با گیرنده و کمترین سطح انرژی را داشته است، برای انجام مراحل آزمایشگاهی انتخاب می شود. بدین

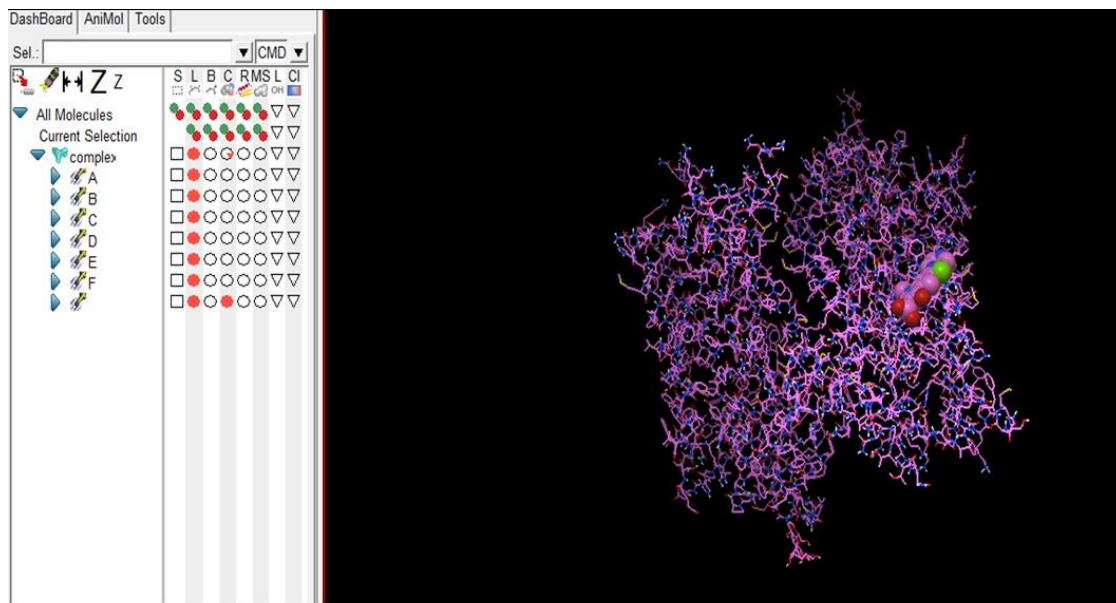
ترتیب می توان ساختارهای احتمالی را که برهم کنش قوی تری با گیرنده دارند، در این مرحله جداسازی کرد. در کمپلکس ۱ (بهترین مدل)، داروی سیروفلوکساسین قادر است که از طریق اتم نیتروژن موجود در ساختار خود با اتم اکسیژن آمینواسید آرژنین پیوند هیدروژنی برقرار کند. برآورد انرژی های آزاد گیبس (kcal/mol) برای بهترین مدل برابر با ۶/۵- است. مقادیر منفی

احتمال وقوع بیشتری دارند. انرژی پیوند $-5/38$ بر اساس اطلاعات نشان داده شده در نمودار مورد قبول است.

ΔG° نشان می‌دهد که تشکیل پیوند هیدروژنی یک فرایند خودبه‌خودی است. همان‌طور که در شکل شماره ۴ مشخص است، در این نمودارها، ستون‌هایی که ارتفاع بلندتری دارند،



شکل شماره ۴. نتایج صورت‌بندی بر اساس انرژی پیوند داروی سیپروفلوکساسین با پروتئین رودوپسین با استفاده از نرم‌افزار اتوداک



شکل شماره ۵. نمایش کمپلکس داروی سیپروفلوکساسین با پروتئین رودوپسین در نرم‌افزار اتوداک

یک پروتئین به نام اپسین و یک مولکول حساس به نور به نام رتینال. هنگامی که رودوپسین در معرض نور قرار می‌گیرد، تحت یک واکنش شیمیایی قرار می‌گیرد که در آن شبکه ساختار خود را تغییر می‌دهد و به فعال شدن سلول گیرنده

بحث و نتیجه‌گیری

رودوپسین یک رنگ‌دانه بیولوژیکی است که در سلول‌های گیرنده نور شبکه، به‌ویژه در سلول‌های میله‌ای یافت می‌شود و نقش مهمی در روند بینایی، به‌ویژه در شرایط کم‌نور دارد. رودوپسین از دو جزء اصلی تشکیل شده است:

نوری و انتقال سیگنال‌های بصری به مغز از طریق عصب بینایی منجر می‌شود. این فرایند برای توانایی ما در درک و پردازش اطلاعات بصری، به‌ویژه در موقعیت‌های نور کم، اساسی است (۲۵).

داکینگ رودوپسین به یک فن مدل‌سازی محاسباتی اشاره دارد که در بیولوژی مولکولی و بیوشیمی، برای مطالعه برهم‌کنش میان پروتئین رودوپسین و سایر مولکول‌ها مانند لیگاندها یا ترکیبات دارویی بالقوه استفاده می‌شود. نرم‌افزار تخصصی داکینگ مولکولی (AutoDock) برای بررسی و شبیه‌سازی فرایند اتصال واقعی به کار می‌رود. این برنامه‌ها از روش‌های کامپیوتری، برای پیش‌بینی نحوه اتصال مولکول‌های لیگاند به پروتئین رودوپسین استفاده می‌کنند و عواملی مانند برهم‌کنش‌های الکترواستاتیکی، نیروهای واندروالس و پیوند هیدروژنی را در نظر می‌گیرند. نرم‌افزار داکینگ امتیازی را به هر حالت اتصال اختصاص می‌دهد که نشان‌دهنده قدرت تعامل میان لیگاند و رودوپسین است. نمرات پایین‌تر معمولاً نشان‌دهنده اتصال مطلوب‌تر است (۲۶).

مطالعات داکینگ رودوپسین معمولاً با هدف درک چگونگی تعامل مولکول‌های دیگر مانند لیگاندها یا داروها با محل فعال رودوپسین انجام می‌گردد. اتصال شامل شبیه‌سازی‌های محاسباتی برای پیش‌بینی میل پیوند و نحوه تعامل میان لیگاند و محل فعال پروتئین است. محققان از ابزارها و الگوریتم‌های نرم‌افزاری مختلفی برای انجام مطالعات اتصال مولکولی استفاده می‌کنند. این ابزارها عواملی مانند برهم‌کنش‌های الکترواستاتیکی، پیوند هیدروژنی، نیروهای واندروالس و مانع فضایی را برای پیش‌بینی مطلوب‌ترین جهت اتصال از نظر انرژی لیگاند در محل فعال رودوپسین ارزیابی می‌نمایند. این اطلاعات می‌تواند برای کشف دارو و درک تعاملات رودوپسین با عوامل درمانی بالقوه یا مولکول‌های دیگر ارزشمند باشد (۲۶).

به‌طور خلاصه می‌توان گفت که محل فعال رودوپسین، در درجه اول، شامل تعامل میان شبکه و اسپین است که منجر به فعال شدن پروتئین در پاسخ به نور جذب شده می‌شود. مطالعات داکینگ را می‌توان برای کشف چگونگی

تعامل مولکول‌های دیگر با این سایت فعال، کمک به طراحی دارو و درک عملکرد رودوپسین استفاده کرد. هدف در مطالعات داکینگ شناسایی محتمل‌ترین حالت اتصال لیگاند در گیرنده رودوپسین و تخمین میل اتصال است. این اطلاعات می‌تواند در طراحی دارو و درک اساس مولکولی برهم‌کنش‌های پروتئین-لیگاند، به‌ویژه در زمینه تحقیقات بینایی و توسعه درمان‌ها برای شرایط مرتبط، ارزشمند باشد (۲۷). در واقع، انرژی اتصال اندازه‌گیری قدرت برهم‌کنش میان دو مولکول، مانند یک لیگاند (دارو) و یک گیرنده (رودوپسین) است. در زمینه زیست‌شناسی مولکولی و بیوشیمی، انرژی اتصال اغلب برای تعیین کمیت چسبندگی یک لیگاند به گیرنده هدف خود استفاده می‌شود و می‌توان آن را با استفاده از روش‌های محاسباتی و فن‌های تجربی مختلف محاسبه کرد. در مطالعات داکینگ مولکولی که شامل رودوپسین می‌شود، از یک «تابع امتیاز» برای ارزیابی و رتبه‌بندی موقعیت‌های اتصال مختلف یا جهت‌گیری لیگاند در محل اتصال رودوپسین استفاده می‌گردد. تابع امتیاز یک امتیاز عددی را به هر پوز داکینگ اختصاص می‌دهد، با نمرات پایین‌تر که نشان‌دهنده اتصال بهتر یا تعاملات مطلوب‌تر میان لیگاند و گیرنده است (۲۶).

مقادیر منفی ΔG° نشان می‌دهد که این فرایند به‌صورت خودبه‌خودی صورت می‌گیرد و مقدار ثابت اتصال $Ka \cdot L \cdot mol^{-1} \approx 94/113$ است (۲۸). در حالت ایدئال در یک تابع امتیازدهی، بهترین امتیاز مربوط به منفی‌ترین انرژی آزاد گیبس مربوط به اتصال لیگاند و گیرنده است؛ به‌عبارت‌دیگر، هرچه انرژی آزاد گیبس بیشتر باشد، اتصال بهتری میان لیگاند و گیرنده برقرار می‌گردد. انرژی آزاد گیبس مربوط به بهترین حالت صورت‌بندی از لیگاند است که به گیرنده متصل می‌شود (۲۹). یافته‌های به‌دست آمده در این مطالعه نشان می‌دهد که پیوندهای درگیر در اتصال داروی سیروفلوکساسین با پروتئین رودوپسین، از نوع پیوند هیدروژنی و اتصالات آب‌گریز هستند. در میان همه الگوهای بررسی شده، بهترین نتایج داکینگ مربوط به الگوی پیشنهادی اول است. در واقع در الگوی اول، منفی‌ترین سطح انرژی

اساس نتایج به دست آمده از داکینگ مولکولی، جایگاه A پروتئین رودوپسین جایگاه مناسبی برای اتصال سپیروفلوکسازین به این پروتئین است. مؤلفه ترمودینامیکی انرژی آزاد اتصال دارو به پروتئین، با توجه به منفی تر بودن مقدار انرژی آزاد اتصال در زیر دومین A نشان می دهد که این اتصال پایدارتر است و نقش مهم تری را در مطالعه برهم کنش داروی سپیروفلوکسازین با پروتئین رودوپسین خواهد داشت (۳۰-۳۲).

نکته نهایی این است که مسیر طراحی داروها مسیری طولانی و دشوار است و نرم افزار داکینگ مولکولی با شناسایی جایگاه-های فعال در ساختار پروتئین ها و مکان های اتصال دارو به پروتئین می تواند مسیر طراحی داروها را کوتاه کند. به همین علت، امروزه با استفاده از نرم افزار مسیره های طراحی داروها کوتاه تر شده است؛ همچنین می توان در مسیر طراحی و پیش بینی عملکرد دارو نرم افزار داکینگ را با کارهای آزمایشگاهی هم زمان پیش برد و نتایج دو روش تئوری و تجربی را با یکدیگر مقایسه کرد.

سپاس گذاری

نویسندگان مقاله از حمایت های دانشگاه آزاد اسلامی واحد قزوین و واحد علوم پزشکی تشکر و قدردانی می کنند.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی ندارند.

کد اخلاق

این تحقیق به صورت تئوری و با استفاده از نرم افزار داکینگ مولکولی صورت گرفته و روی نمونه های حیوانی و انسانی کار نشده است. با توجه به جنبه تئوری کار، برای این تحقیق کد اخلاق اخذ نشده است.

References

1. Torres PHM, Sodero ACR, Jofily P, Silva-Jr FP. Key Topics in Molecular Docking for Drug Design. *Int J Mol Sci* 2019; 20:4574. doi: 10.3390/ijms20184574.
2. Wang G, Zhu W. Molecular docking for drug discovery and development: a widely used approach but far from perfect. *Future Med Chem* 2016; 8:1707-1710. doi.org/10.4155/fmc-2016-0143.
3. Sethi A, Khusbhoo J, Sasikala K, Alvala M. Molecular Docking in Modern Drug

atصال وجود دارد. در این الگو، بیشترین تمایل به اتصال مولکول سپیروفلوکسازین به آمینواسیدهای موجود در جایگاه اتصال پروتئین رودوپسین وجود دارد. داری سپیروفلوکسازین قادر است از طریق اتم نیتروژن موجود در ساختار خود با اتم اکسیژن آرژنین پیوند هیدروژنی برقرار کند و با این پیوند هیدروژنی، برهم کنش قوی میان داری سپیروفلوکسازین و پروتئین رودوپسین ایجاد می شود. در حقیقت، بیشترین و منفی-ترین انرژی اتصال آزاد تخمین زده شده و برهم کنش های مناسب با آمینواسیدهای اصلی جایگاه فعال، دو عامل مهم در ایجاد بهترین حالت داک شده هستند. انرژی پیوندی و انرژی داکینگ محاسبه شده از نظر مقداری، مجموعه ای از انرژی درون-مولکولی، انرژی آزاد پیچشی و انرژی درونی مولکول سپیروفلوکسازین اند. منفی ترین انرژی آزاد اتصال نشان می دهد که برهم کنش های مناسب و اتصال های محکمی میان سپیروفلوکسازین و آمینواسیدهای اصلی در جایگاه فعال پروتئین رودوپسین ایجاد شده است. سپیروفلوکسازین حلقه های آلیفاتیک و آروماتیک دارد و به همین علت، دارای بخش های آب گریز است و توانایی بالایی را در تشکیل برهم کنش های آب گریز با آمینواسیدهای پاکت اتصال دارد.

این نتایج نشان می دهد که کمپلکس سپیروفلوکسازین با پروتئین رودوپسین می تواند سبب بازسازی رودوپسین شود تا بتواند فرایند دیدن را به طور معمول آغاز کند. در واقع، پیوند هیدروژنی قوی میان اتم نیتروژن موجود در ساختار سپیروفلوکسازین با آرژنین، نقش مهمی در تثبیت و پایدارسازی کمپلکس ایفا می نماید؛ همچنین سپیروفلوکسازین با چندین برهم کنش آب گریز با رودوپسین، با انرژی آزاد پیوندی $5/6 \text{ kcal/mol}$ تشکیل می دهد. بر

Discovery: Principles and Recent Applications. Book Published 2019. doi: 10.5772/intechopen.85991.

4. De Ruyck J, Brysbaert G, Blossey R, Lensink M. Molecular docking as a popular tool in drug design, an in-silico travel. *Adv Appl Bioinform Chem* 2016; 9:1-11. doi: 10.2147/AABC.S1052895.
5. Jakhar R, Dangi M, Khichi A, Chhillar A K. Relevance of molecular docking studies in drug designing. *Current Bioinformatics* 2020;

- 15:270-8. doi: 10.2174/1574893615666191219094216.
6. Mares-Sámano S, Garduño-Juárez R. Computational modeling of the interactions of drugs with human serum albumin (HSA). *Compute y Sist* 2018; 22: 1123-35. doi:10.13053/cys-22-4-3085.
 7. Heydargoy MH. Investigation of antiviral drugs with direct effect on RNA polymerases and simulation of their binding to SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase by molecular docking method. *Iran J Microbiol* 2020; 14: 342-7. doi: 10.30699/ijmm.14.4.342.
 8. Collins I, Workman P. New approaches to molecular cancer therapeutics. *Nat Chem Biol* 2006; 2: 689-700. doi: 10.1038/nchembio840.
 9. Wadood A, Ahmed N, Shah L, Ahmad A, Hassan H, Shams S. In-silico drug design: An approach which revolutionarised the drug discovery process. *Drug Des Devel* 2013; 1:3-7. doi: 10.13172/2054-4057-1-1-1119.
 10. Parsa NZ, Mukherjee AB, Gaidano G, Hauptschein RS, Dallafavera R, Lenoir G. Cytogenetic and molecular analysis of 6q deletions in Burkitt's lymphoma cell lines. *Genes Chromosomes cancer* 1994; 9: 13-8. doi: 10.1002/gcc.2870090104.
 11. Christensen SH, Roest B, Besselink N, Janssen R, Boymans S, Artens JWM, et al. 5-Fluorouracil treatment induces characteristic T>G mutations in human cancer. *Nat Commun* 2019; 10: 4571-82. doi: 10.1038/s41467-019-12594-8.
 12. Yanamala N, Gardner E, Riciutti A, Klein-Seetharaman J. The Cytoplasmic Rhodopsin-Protein Interface: Potential for Drug Discovery. *Curr Drug Targets* 2012; 13:3-14. doi: 10.2174/138945012798868461.
 13. Chen S, Getter T, Salom D, Wu D, Quetschlich D, Chorev DS, et al. Rhodopsin signaling study could present new opportunities for GPCR drug discovery. *Nature* 2022:1-7. doi: 10.1038/s41586-022-04547-x.
 14. Yuzlenko O, Kieć-Kononowicz K. Molecular modeling of A1 and A2A adenosine receptors: Comparison of rhodopsin- and β 2-adrenergic-based homology models through the docking studies. *J Comput Chem* 2009; 30:14-32. doi: 10.1002/jcc.21001.
 15. Kanwal S, Nishat S, Irfan Khan M. Docking of human rhodopsin mutant (Gly90→Asp) with beta-arrestin and cyanidin 3-rutinoside to cure night blindness. *Bioinformation* 2012; 8:128-33. doi: 10.6026/97320630008128.
 16. Sinha A, Brunette AMJ, Fay JF, Schafer CT, Farrens DL. Rhodopsin TM6 can interact with two separate and distinct sites on arrestin: evidence for structural plasticity and multiple docking modes in arrestin-rhodopsin binding. *Biochemistry* 2014; 53:3294-3307. doi:10.1021/bi401534y.
 17. Kataoka C, Sugimoto T, Shigemura S, Katayama K, Tsunoda SP, Inoue K, et al. TAT rhodopsin is an ultraviolet-dependent environmental pH sensor. *Biochemistry* 2021; 60:899-907. doi: 10.1021/acs.biochem.0c00951.
 18. Mattle D, Kuhna B, Aebia J, Bedouchaa M, Kekillib D, Grozinger N, et al. Ligand channel in pharmacologically stabilized rhodopsin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115:3640-45. doi: 10.1073/pnas.1718084115.
 19. Razzaghi N, Fernandez-Gonzalez P, Mas-Sanchez A, Vila-Julíà G, Perez JJ, Garriga P. Effect of Sodium Valproate on the Conformational Stability of the Visual G Protein-Coupled Receptor Rhodopsin. *Molecules* 2021; 26:3032-48. doi: 10.3390/molecules26103032.
 20. Yuriev E, Holien J, Ramsland PA. Improvements, trends and new ideas in molecular docking 2012- 2013 in review. *J Mol Recognit* 2015; 28:581-604. doi: 10.1002/jmr.2471.
 21. Dratz EA, Hargrave PA. The structure of rhodopsin and the rod outer segment disk membrane. *Trends Biochem Sci* 1983; 8: 128-31. doi: 10.1016/0968-0004(83)90235-9.
 22. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, et al. UCSF Chimera—A Visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem* 2004; 25:1605-12. doi:10.1002/jcc.20084.
 23. Ritchie DW, Kemp GJL. Protein docking using spherical polar fourier correlations. *Proteins* 2000; 39:178-94.
 24. Cosconati S, Forli S, Perryman AL, Harris R, David S, Olson Arthur J. Virtual screening with AutoDock: theory and practice. *Expert Opin Drug Discov* 2010; 5:597-607. doi:10.1517/17460441.2010.484460.
 25. Smith SO. Mechanism of activation of the visual receptor rhodopsin. *Annu Rev Biophys* 2023; 52: 301-17. doi:10.1146/annurev-biophys-083122-094909.
 26. Kesić AS, Milenković D, Antonijević M, Petrović B, Marković Z. Molecular docking study on the interaction of rhodopsin-like receptors with tetracoordinated gold (III) complexes. *Biol Life Sci Forum* 2021; 7:17-23. doi:10.3390/ECB2021-10264.
 27. Jain A. Computer aided drug design. *J Phys Conf Ser* 2017; 884:1-23. doi:10.1088/1742-6596/884/1/012072.
 28. Motaharinia M, Sadeghpour M, Shalbafan M. Study of human albumin protein interaction with fluorouracil anticancer drug using molecular docking method. *J Ilam Uni Med*

- Sci 2022; 30:32-40. doi: 10.52547/sjimu.30.2.32.
29. Parvizi Fard G, Solouki L, Zakariazadeh M, Haghaei H, Soltani S. Study of interaction between nicotinamide and human serum albumin using spectroscopic techniques and molecular docking simulation simulation. *Nova Biologica Reperta* 2022; 9:153-68. doi: 10.29252/nbr.9.3.153.
 30. Asghar BH, Arshad M. Ciprofloxacin analogues: drug likeness, biological and molecular docking studies. *J Umm Al-Qura Uni Applied Sci* 2023; doi: 10.1007/s43994-023-00061-6.
 31. Akhtar R, Noreen R, Raza Z, Rasul A, Zahoor AF. Synthesis, anticancer evaluation, and in Silico modeling study of some N-acylated ciprofloxacin derivatives. *Russ J Org Chem* 2022; 58: 541-8. doi:10.1134/S107042802204011X.
 32. Marciniec K, Beberok A, Pęczak P, Boryczka S, Wrześniok D. Ciprofloxacin and moxifloxacin could interact with SARS-CoV-2 protease: preliminary in silico analysis. *Pharmacol Rep* 2020; 72:1553-61. doi:10.1007/s43440-020-00169-0.