مطالعه داکینگ مولکولی و ارزیابی خطر سمیت تعدادی از مشتقات جدید اکسیم اترهای بنزایمیدازول به عنوان مهارکننده های آنزیم سیتوکروم ۵۱

ابوذر روئین تن*[۱]، فاطمه فدایی نوبندگانی[۲]

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

۲) گروه صنایع غذایی، دانشکده مهندسی، دانشگاه فسا، فسا، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۸/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۷

چکیده

مقدمه: آزول ها گروهی از ترکیبات ضد قارچ هستند که به دلیل پایین بودن سمیت، اثر بخشی بالاتر، دارای طیف گستـــرده ای از فـــعالیت می باشند. ارگسترول جزء اصلی غشای سلول قارچی است. مهار آنزیم لانسترول ۱۴ آلفا دمتیلاز باعث کاهش سنتز ارگسترول می شود. ارگسترول نقشی مانند هورمون در سلول های قارچ بازی می کند که رشد قارچ را تحریک می نماید. کار موثر آزول ها مهار رشد قارچ می باشد. در این مقاله مطالعات داکینگ روی تعدادی از مشتقات آزول با اثر مهارکنندگی آنزیم لانسترول ۱۴ آلفا دمتیلاز انجام و سپس خطر سمیت آن ها ارزیابی شد.

مواد و روش ها: این پژوهش به شیوه توصیفی-تحلیلی انجام شد. برای بررسی نحوه اتصال مشتقات اکسیم اتر بنزایمیدازول به جایگاه فعال آنزیم، در ابتدا ساختار شیمیایی ترکیبات با استفاده از نرم افزار ChemBioDraw Ultra نسخه ۱۴ ترسیم شد. سپس به منظور بهینه سازی انرژی، به نرم افزار Hyperchem انتقال یافت. مطالعات داکینگ به وسیله نرم افزار Auto Dock-Vina-1-1-2-win32.msi انجام شد و نتایج با استفاده از نرم افزار مولگرو مورد آنالیز قرار گرفت. در مرحله نهایی ارزیابی خطر سمیت ترکیبات به وسیله برنامه OSIRIS انجام گردید.

یافته های پژوهش: بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعات داکینگ مهم ترین پیوندهای درگیر در اتصال دارو با گیرنده، کوئوردیناسیون حلقه آزول با پروتئین هم، پیوند هیدروژنی و اتصالات هیدروفوبیک می باشند. در میان تمام ترکیبات مورد مطالعه، بهترین نتایج داکینگ مربوط به ترکیب شماره ۱ (ترکیب حاوی هتروسیکل ایمیدازول) است. در حقیقت این ترکیب با منفی ترین سطح انرژی اتصال(۹/۱۷- کیلوکالری بر مول) تمایل بیشتری برای اتصال به آمینو اسیدهای کلیدی جایگاه فعال آنزیم CYP۵۱ دارد.

بحث و نتیجه گیری: در پایان با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعات داکینگ و ارزیابی خطر سمیت، می توان نتیجه گرفت که ترکیب شماره ۱ (ترکیب حاوی هتروسیکل ایمیدازول) در مقایسه با ترکیب مرجع فلوکونازول می تواند به عنوان مهارکننده موثرتر آنزیم CYP۵۱ مطرح شود.

واژه های کلیدی: داکینگ مولکولی،آزمون سمیت، مهارکننده های CYP۵۱، آزول ها

* نویسنده مسئول: گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه افسری و تربیت پاسداری امام حسین(ع)، تهران، ایران

Email: abroeintan@gmail.com

Copyright © 2018 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.99]

مقدمه

میزان بروز عفونت های قارچی به طور معینی با افزایش تعداد بیماران دارای نقص سیستم ایمنی مانند بیماران تحت شیمی درمانی، دریافت کنندگان پیوند اعضاء و بیماران با نقص اکتسابی سیستم ایمنی یا ایدز در حال افزایش است(۱). در این میزبانان با سیستم ایمنی معیوب، پاتوژن های قارچی به آسانی می توانند به بافت ها حمله کرده و عفونت های جدی با میزان بالای مرگ و میر را ایجاد کنند(۲). در مقایسه با تعداد زیاد آنتی بیوتیک های ضد باکتری، تعداد کمی عوامل ضد قارچ وجود دارند(۱). در این میان داروهای آزول در اولین خط درمان قرار دارند زیرا که گستره درمانی وسیعی علیه قارچ های پاتوژن انسانی مانند کاندیدا آلبیکانس از خود نشان می دهند(۳). لانسترول ۱۴ آلفا دمتیلاز یک آنزیم حیاتی در چرخه زندگی قارچ های پاتوژن انسانی می باشد و این آنزیم اولین هدف برای عوامل ضد قارچ آزول ها محسوب می شود(۶-۴). مهار آنزیم سیتوکروه ۵۱ باعث از هم گسستگی غشاء پلاسمایی سلول قارچ های پاتوژن انسانی شده که این امر در نهایت منجر به آسیب پذیر شدن سلول آن ها در برابر عوامل محیطی می شود(۷). عوال ضد قارچی آزول مانند فلکونازول، سنتز ارگسترول که یکی از اجزای مهم غشاء سیتوپلاسمی سلول قارچ های پاتوژن انسانی است را مهار می کند(۸). متاسفانه استفاده گسترده از داروهـــای آزول ضد قـــارچ باعث بروز مقاومت های شدیدی در مقابل این ترکیبات گشته که این امر زمینه و ضرورت لازم را برای ساخت آزول های جدید فراهم آورده است(۴). ترکیبات با ساختار اکسیم یا اکسیم اتری کاربرد زیادی در شیمی دارویی دارند به عنوان مثال می توان به مشتقات اکسیم اتر بنزایمیدازول، شامل بخش های مورفولین با فعالیت ضد قارچی مناسب اشاره نمود. نتایج سنتز و ارزیابی بیولوژیکی نشان داد که بسیاری از ترکیبات هدف فعالیت ضد قارچی مطلوبی از خود نشان می دهند(۹).

یکی از تکنولوژی های نوید دهنده در فرآیند توسعه و گسترش دارو، اکتشاف دارو به کـمـــک کامپیوتر می باشد. اکتشاف دارو فرآیندی است که به وسیله آن داروها کشف یا طراحی می شوند(۱۰).

با توجه به این که امروزه بیوانفورماتیک و تکنولوژی اطلاعات با سرعت غیر قابل انتظاری در حال پیشرفت هستند و اهمیت آن ها را نمی توان در زمینه های پزشکی، فناوری های زیستی و داروشناسی انکار کرد، لذا در حال حاضر تقریباً روش های سنتی سنتز دارو کنار گذاشته شده و از طریق محاسبات کامپیوتری و بیوانفورماتیک با حداقل هزینه، دارو طراحی و در محیط کامپیوتری عملکرد آن مورد بررسی قرار می گیرد و در نهایت در صورت مناسب بودن، منتهی به سنتز دارو در محیط آزمایشگاهی می شود. اکتـــشاف دارو از جمـــله زمینـــه های تحقیقاتی بیوانفورماتیک می باشد(۱۱).

مثال بارزی که اهمیت استفاده از کامپیوتر در طراحی دارو را نشان می دهد، تحقیقی است که در سال ۲۰۱۰ توسط رهریگ و همکاران انجام شد(۱۲). در این کار با استفاده از داکینگ، مهارکننده های جدیدی برای آنزیم ایندول آمین ۳، ۲-دی اکسیژناز که دخیل در سرطان هستند، طراحی شد. آن ها با بررسی مناسب ترین جهت گیری لیگاند نسبت به گیرنده تمامی مهارکننده های شناخته شده این آنزیم، یک مدل فارماکوفور بنا نهادند. فارماکافور قسمتی از لیگاند است که دارای گروه های عاملی لازم برای تداخل با محل فعال گیرنده بوده و سبب ایجاد اثرات فارماکولوژیک دارو می شود. با استفاده از این مدل، ترکیبات جدیدی طراحی شده و برای تعیین میزان مهارکنندگی تست شدند.

در نتیجه ی استفاده از روش های کامپیـــوتری، می توان پیش از انجام آزمایش تجربی، برهم کنش ترکیبات شیمیایی را با پروتئین بررسی نمود و پس از انتخاب ترکیباتی که با احتمال بیشتری به هدف متصل می شوند، آن ها را در آزمایشگاه و یا در سیستم های زنده مورد بررسی قرار داد. نحوه اتصال لیگاند به ساختار هدف، به منظور طراحی لیگاندهای جدید، با تمایل واکنش پذیری بیشتر با این مولکول، مورد مطالعه قرار می گیرد. این روش زمانی به کار می رود که جزئیات ساختاری درشت مولکول هدف در اختیار باشد(۱۳). فرآیند داکینگ به درک رابطه ساختار-فعالیت لیگاند های شناخته شده، بر مبنای سطح بر هم

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.99]

کنش مولکولی آن ها با سایت فعال گـیرنده منجـر می گردد(۱۴). این مطالعه با هدف طراحی و معرفی ساختارهای بهینه و جدید مشتقات بنزایمدازول اکسیم اتر که نسبت به دارو های فعلی میل ترکیبی بیشتری با جایگاه فعال آنزیم لانسترول ۱۴ آلفا دمتیلاز داشته و در عین حال کمترین عوارض جانبی را داشته باشند صورت گرفت. هدف این مطالعه محاسباتی، طراحی مهارکننده ای با قدرت مهارکنندگی بالا نسبت به سایر مهارکنندگان قبلی به وسیله داکینگ مولکولی است.

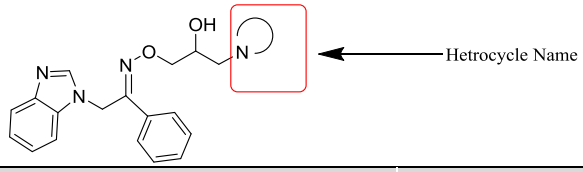
مواد و روش ها

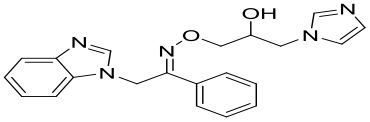
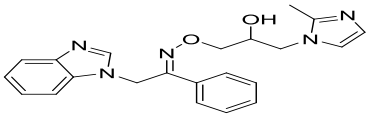
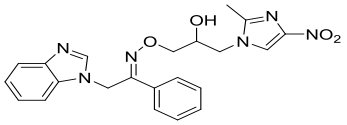
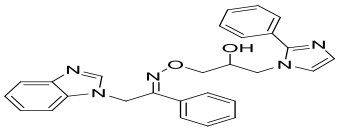
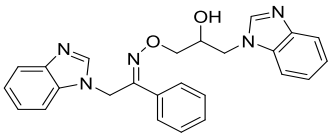
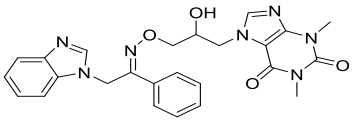
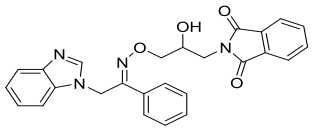
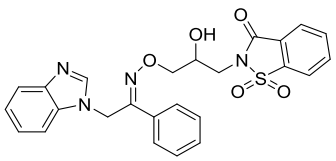
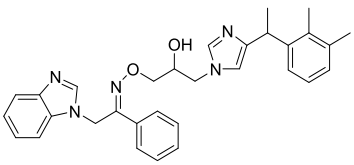
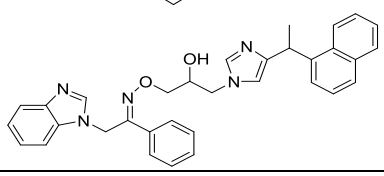
در این مطالعه، از روش های کامپیوتری مانند داکینگ به منظور کشف ترکیبات جدید و پیش بینی خطر سمیت ترکیبات طراحی شده استفاده شده است. با هدف بررسی و شناسایی دقیق مکانیزم اتصال ۱۰ ترکیب از مشتقات اکسیم اتر بنزایمیدازول، به سایت فعال آنزیم سیتوکروم ۵۱، روش مولکولار داکینگ اجرا و نتایج به دست آمده از آن مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در نهایت ارزیابی خطر سمیت ترکیبات طراحی شده توسط مرورگر OSIRIS انجام شد(۱۵). در این پژوهش ترکیب فلکونازول به عنوان ترکیب مرجع انتخاب گردید. برای انجام روش داکینگ از نرم افزار Auto Dock Vina استفاده شده است(۱۶). اتوداک وینا از جمله نرم افزارهای معتبر در دسترس برای اکتشاف دارو، داکینگ مولکولی و آزمایشـات مجازی می باشد که توسط دکتر اولگ تروت ایجاد شد(۱۶،۱۷). از ویژگی های یک نرم افزار خوب، داشتن دقت بالا برای گرفتن نتیجه قابل اعتماد و هم چنین سرعت بالا می باشد. این برنامه در مقایسه با نرم افزار داکینگ مولکولی اتوداک ۴، تقریباً دو مرتبه سرعت را افزایش می دهد، هم چنین صحت پیشگویی های مود جفت شدن را بهبود می دهد. وینا با کمک اتو داک تولز (ADT) دستورالعمل های خط فرمان کار می کند. ساختار کلی، جزئیات ساختاری و نام ترکیبات مورد مطالعه در جدول شماره ۱ آورده شده است. ساختار کریستالی آنزیم لانسترول ۱۴ آلفا دمتـیلاز از پایگاه بانک PDB انتـخاب و دانلود گـردید. کد شناسایی این آنزیـم در PDB با نـام ۱ EA ۱ ثبت گردیده است.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.99]

جدول شماره ۱. ساختار کلی ترکیبات مورد مطالعه



شماره ترکیب	نام هتروسیکل	ساختار ترکیب	نام ترکیب
۱	Imidazole		E)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethan-1-one O-(2-hydroxy-3-(1H-imidazol-1-yl)propyl) oxime
۲	2-methyl imidazole		E)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethan-1-one O-(2-hydroxy-3-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)propyl) oxime
۳	4-nitro-2-methyl imidazole		E)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethan-1-one O-(2-hydroxy-3-(2-methyl-4-nitro-1H-imidazol-1-yl)propyl) oxime
۴	2-phenyl imidazole		E)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethan-1-one O-(2-hydroxy-3-(2-phenyl-1H-imidazol-1-yl)propyl) oxime
۵	Benzimidazole		E)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethan-1-one O-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl) oxime
۶	Theophylline		E)-7-(3-(((2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethylidene)amino)oxy)-2-hydroxypropyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione
۷	Phthalimide		E)-2-(3-(((2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethylidene)amino)oxy)-2-hydroxypropyl)isoindoline-1,3-dione
۸	Saccharin(Benzoic sulfinide)		E)-2-(3-(((2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethylidene)amino)oxy)-2-hydroxypropyl)benzo[d]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide
۹	Medetomidine		E)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethan-1-one O-(3-(4-(1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl)-1H-imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl) oxime
۱۰	Naphto Medetomidine		E)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethan-1-one O-(2-hydroxy-3-(4-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1H-imidazol-1-yl)propyl) oxime

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.99]

آماده کردن لیگاندها و پروتئین برای داکینگ: ساختار دو بعدی لیگاندهای مورد نظر توسط برنامه ChemBioDraw Ultra نسخه ۱۴ ترسیم و سپس به منظور به حداقل رساندن انرژی مولکول ها از نرم افزار Hyperchem و روش های MM^{+}Field و semi-empirical(PM) استفاده گردید. الگوریتم Polak-Ribiere برای بهینه کردن ساختار های مولکولی مورد استفاده قرار گرفت. سپس کنفورمری 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 مولکول های مهارکننده محاسبه شد.

در ابتدا با استفاده از نرم افزار Auto Dock، لیگاند و کوفاکتورهای اضافی و مولکول های آب موجود در ساختار کریستالی پروتئین حذف شدند(۱۶). بعد از حذف قسمت های غیر ضروری در عملیات داکینگ، پروتئین به عنوان ورودی نرم افزار Auto Dock Vina استفاده شد، تا بعد از اضافه شدن اتم های هیدروژن به پروتئین، بار کلی آن با استفاده از Kollman Charge تعیین گردد سپس هیدروژن های غیر یونیزه در اتم کربن مجاور ادغام شوند.

انجام داکینگ مولکولی با استفاده از نرم افزار اتوداک وینا: از آن جا که میزان دقت برنامه اتوداک ۶۸ درصد می باشد، شبیه سازی اتصال مولکول به وسیله نرم افزار اتوداک وینا(Autodock-vina-1-1-2-win32.msi) با دقت ۷۳ درصد انجام گرفت. با توجه به این که ساختار گیرنده در دمای ۳۱۰ کلوین به تعادل رسیده و در پایدارترین حالت خود بود و شبیه سازی اتصال با اعمال انعطاف پذیری گیرنده هدف، ازنظر زمانی و محاسباتی بسیار هزینه بر است، در این مطالعه ساختارمولکول گیرنده صلب(در مطالعات داکینگ مولکولی ساختار گیرنده می تواند حالت انعطاف پذیر و صلب داشته باشد) فرض می شود. شبیه سازی دینامیک مولکولی گیرنده توسط نرم افزار گرومکس انجام شد. از آن جا که ابعاد جعبه گرید(فضایی که عملیات داکینگ در آن انجام می گیرد) می تواند از ۱ تا ۴۰ انگستروم باشد، به منظور تنظیم فضای جستجو جعبه گرید، مکعب حاوی نقاط جستجو(spacing) با ابعاد ۰/۳۷۵ انگستروم استفاده شد به نحوی که گرید، تمامی ساختار گیرنده را در بر گرفته بود. پس از تنظیم گرید، اعداد مربوط به مراکز و اندازه کارتزینی جعبه گرید(۱۱۴×۱۲۰×۱۲۰) انتخاب شد. در نهایت آمینو اسیدهای درگیر در تشکیل پیوند هیدروفوبی و هیدروژنی توسط نرم افزار مولگرو(MVD) مشخص شدند.

ارزیابی خطر سمیت: با استفاده از مرورگرOSIRIS (یک ابزار اینترنتی مبتنی بر جاوا) سمیت، حلالیت، وزن مولکولی و همانندی دارویی لیگاندهای طراحی شده پیش بینی گردید. در این مرورگر کدبندی نتایج با رنگ است. به عنوان مثال ترکیبات بسیار جهش زا با رنگ قرمز و ترکیبات بی خطر با رنگ سبز نشان داده می شوند(۱۵). از آن جا که فاکتورهای تاثیرگذار در خطر سمیت یک ترکیب دارویی عبارتند از میزان حلالیت، وزن مولکولی، cLogP، همانندی دارویی، بعد از رسم ساختار مولکول در نرم افزار OSIRIS و محاسبه پارامترهای مختلف، این نرم افزار براساس نتایج به دست آمده خطر سمیت دارو را پیش بینی می کند(۱۸).

کمیت LogP (لگاریتم ضریب تقسیم اکتانول/آب) میزان حلالیت در آب و چربی است(به منظور پیش گویی میزان حلالیت از آن استفاده می شود). این ضریب علاوه بر آزمایشات تجربی، از طریق محاسبات کامپیوتری نیز قابل تعیین است که در آن صورت cLogP نامیده می شود. معیاری از آب دوستی ترکیبات است. آب دوستی پایین(cLogP بالا) موجب جذب ضعیف دارو می شود(۱۹). با توجه به توزیع مقدار cLogP محاسباتی بیش از ۳۰۰۰ داروی موجود در بازار، cLogP نباید بیشتر از ۵ باشد(۱۹). با افزایش cLogP تمام خصوصیات فارماکوکینتیک دارو(جذب، پخش، دفع، متابولیسم و سمیت) کاهش می یابد(۱۹). میزان حلالیت نیز جذب و توزیع دارو را تحت تاثیر قرار می دهد. میزان حلالیت(LogS) تخمینی ۸۰ درصد دارو های موجود در بازار بزرگ تر از ۴- می باشد(۲۰).

این نرم افزار کمیتی به نام همانندی دارویی را تعیین می کند. همانندی دارویی یا شباهت دارویی یک مفهوم کیفی است که در مبحث طراحی دارو از آن

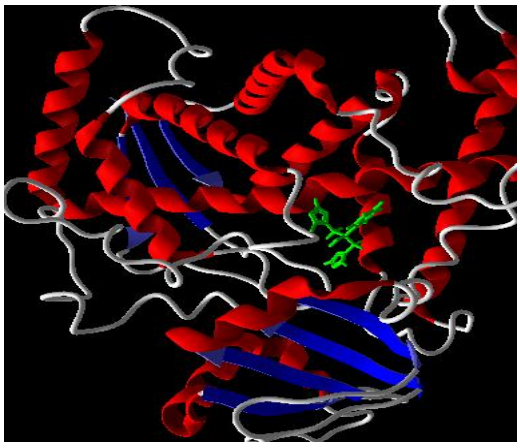
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.99]

استفاده می شود(۲۱). نرم افزار با توجه به قانون ۵ لیپینسکی و استفاده از پارمترهایی مانند وزن مولکولی، تعداد اتم های دهنده پیوند هیدروژنی، تعداد اتم های پذیرنده پیوند هیدروژنی و cLogP، همانندی دارویی را تعیین می نماید. میزان همانندی دارویی محاسبه شده توسط این نرم افزار در محدوده ۱۰- تا ۱۰ می باشد. با توجه به ساختار یک مولکول، قبل از سنتز و تست آن، می توان قابلیت استفاده و فعالیت زیستی آن را تخمین زد. مثبت بودن این کمیت نشان می دهد مولکول دارای قطعات برجسته ای است که اغلب در داروهای تجاری وجود دارند، اما لزوماً به این معنا نمی باشد که قطعات رفتاری ایده ال دارد. به عبارتی ممکن است یک مولکول همانندی دارویی بالایی داشته باشد اما واجد شرایط دارو نباشد(۲۱). در نهایت 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 آن ها می باشد(۱۸). بنا بر این به منظور مقایسه، امتیاز ترکیب مرجع نیز مورد محاسبه قرار گرفت.

یافته های پژوهش

در ابتدا به منظور اعتبار سنجی عملیات داکینگ، لیگاند فلوکونازول از جایگاه فعال آنزیم برداشته شد وپس از انجام داکینگ مورد مقایسه قرار گرفت(شکل شماره ۱). بعد از اعتبار سنجی داکینگ ساختار سه بعدی ترکیبات مهارکننده در جایگاه فعال آنزیم لانسترول ۱۴ آلفا دمتیلاز داک شدند. نتایـــج نشان می دهند که لیگاندها در فضای مشابه با فلوکونازول قرار می گیرند.



شکل شماره ۱. داکینگ مولکول فلوکونازول(سبز رنگ) در جایگاه فعال آنزیم لانسترول ١٤ آلفا دمتیلاز

داده های مربوط به تغییرات انرژی اتصال، برهم کنش های لیگاندها شامل پیوندهای هیدروژنی، برهم کنش های هیدروفوبی، در جدول شماره ۲ ذکر شده است.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.99]

جدول شماره ۲. انرژی اتصال و برهم کنش های موجود بین ترکیبات مورد مطالعه و اسید آمینه های جایگاه فعال آنزیم

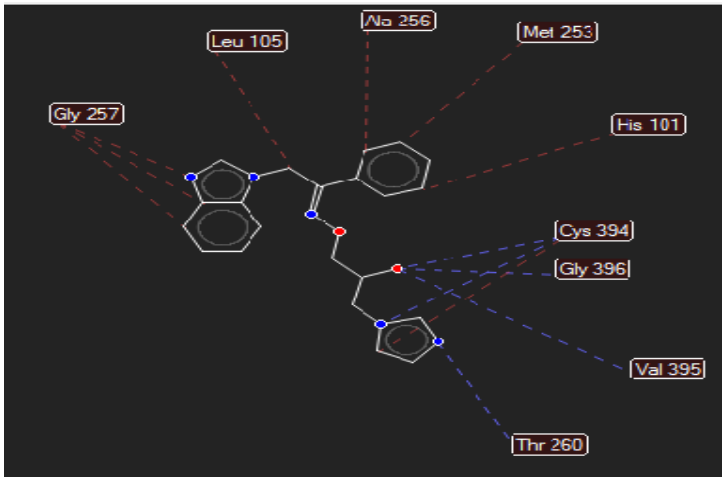
نام ترکیب	انرژی اتصال (کیلوکالری برمول)	برهم کنش های هیدروژنی	برهم کنش های هیدروفوبی
E)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethan-1-one O-(2-hydroxy-3-(1H-imidazol-1-yl)propyl) oxime	-۹/۱۷	Thr۲۶۰، Val۳۹۵، Gly۳۹۶، Cys۳۹۴	Gly۲۵۷، Leu۱۰۵، Ala۲۵۶، Met۲۵۳، His۱۰۱، Cys۳۹۴
E)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethan-1-one O-(2-hydroxy-3-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)propyl) oxime	-۷/۷۳	Gln۷۲ ، Arg۹۶	Tyr۷۶، Met۷۹ ، Phe۲۵۵ Leu۳۲۱
E)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethan-1-one O-(2-hydroxy-3-(2-methyl-4-nitro-1H-imidazol-1-yl)propyl) oxime	-۷/۲۸	Gln۷۲ ،Arg۹۶ ،Thr۸۰	Ala۷۳ ،Phe۸۳ ،Tyr۷۶ Phe۲۵۵ Thr۸۰
E)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethan-1-one O-(2-hydroxy-3-(2-phenyl-1H-imidazol-1-yl)propyl) oxime	-۸/۴۱	Tyr۷۶ Arg ۹۶، Pro۳۳	Ala۷۳ ،Tyr۷۶ ،Met۷۹ Phe۲۵۵ Gly۲۸۱ Thr۲۶۰
E)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethan-1-one O-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl) oxime	-۷/۱۴	Gln۷۲ ، Val۵۴	Tyr۷۶ ،Met۷۹ ،Leu۳۲۱ ،Phe۸۳ ،His۲۵۹
E)-7-(3-(((2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethylidene)amino)oxy)-2-hydroxypropyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione	-۸/۲۶	Tyr۷۶،Arg۹۶	Ala۷۳ ،Phe۸۳ ،Tyr۷۶ Phe۲۵۵ Leu۳۲۱
E)-2-(3-(((2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethylidene)amino)oxy)-2-hydroxypropyl)isoindoline-1,3-dione	-۷/۵۶	Leu۳۲۱ ،Thr۸۰	Val ۵۴ ،Tyr۷۶ ،Phe۷۸ ،Gly۲۸۱ Leu۳۲۱
E)-2-(3-(((2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethylidene)amino)oxy)-2-hydroxypropyl)benzo[d]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide	-۷/۷۸	Gln۷۲ ،Asn۳۳۲	Ala۷۳ ،Phe۸۳ ،Tyr۷۶ Met۴۳۳ Gln۷۲
E)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethan-1-one O-(3-(4-(1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl)-1H-imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl) oxime	-۶/۶۵	Met۷۹ ،Tyr۷۶ ،Phe۲۵۵	Pro ۳۳ ، Phe۸۳ ،Tyr۷۶ ،۳۳۲ Leu ۱۰۰ Asn
E)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethan-1-one O-(2-hydroxy-3-(4-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1H-imidazol-1-yl)propyl) oxime	-۷/۲۱	Arg۹۶ ، Met۷۹	Tyr۷۶، Met۷۹ ،Phe۲۵۵ ، Ala۷۳ ،Phe۸۳
Fluconazole	-۶/۶۲	cys ۱۵۱ ،Ala۱۵۰	Leu۱۵۲ ،Ala۱۰۴ ،Ala۱۰۳، His۱۱۳ ،Thr۱۱۶ ،Ile۱۵۳، Gly۱۵۴ ، Asp۲۲۴ ،Met۲۲۵ Leu۲۲۹ ،Val۲۲۸

نتایج این بررسی ها نشان داد که مشتقات مورد مطالعه می توانند با اتصال به جایگاه فعال آنزیم لانسترول ۱۴ آلفا دمتیلاز موجب مهار آن گردند. نتایج داکینگ نشان داد که تمامی ترکیبات مورد مطالعه عملکرد خوبی داشته و انرژی پیوندی قابل قبولی دارند. مطالعات داکینگ نشان می دهد، ترکیب شماره ۱ با انرژی پیوندی ۹/۱۷- کیلوکالری بر مول نسبت به داروی رفرنس فلوکونازول فعالیت بیشتری را برعلیه آنزیم، از خود نشان می دهد و به عنوان بهترین مهارکننده در بین ۱۰ مهارکننده برتر انتخاب گردید. (انرژی پیوندی فلوکونازول بر مبنای همین روش ۶/۶۲- کیلو کالری بر مول محاسبه گردیده است.

انرژی اتصال نشان دهنده قدرت اتصال بین ترکیبات مولکولی طراحی شده و جایگاه فعال آنزیم است. با توجه به نتایج داکینگ مولکولی ترکیب شماره ۱ با آنزیم CYP۵۱ مشخص شد که قسمت های غیر قطبی آن(حلقه های آروماتیک) عمدتاً با قسمت های غیرقطبی آنزیم لانسترول ۱۴ آلفا دمتیلاز، مشتمل بر آمینو اسیدهای Gly۲۵۷، Leu۱۰۵، Ala۲۵۶، Met۲۵۳، His۱۰۱، Cys۳۹۴، برهم کنش های هیدروفوبیک و با آمینو اسیدهای Thr۲۶۰، Val۳۹۵، Gly۳۹۶، Cys۳۹۴ برهم کنش های هیدروژنی را نشان می دهند(شکل شماره ۲).

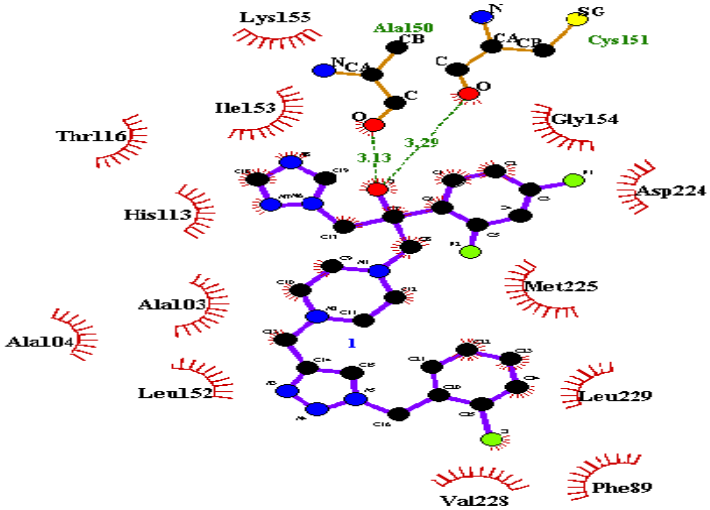
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.99]



شکل شماره ۲. بررسی رزیدوهای(آمینو اسیدهای) درگیر در تشکیل پیوند مهارکننده با ترکیب شماره ۱ توسط نرم افزارمولگرو (MVD): همان طور که در شکل مشخص است این ترکیب با آمینو اسیدهای Thr۲٦۰، Val۳۹٥، Gly۳۹٦، Cys۳۹٤ پیوند هیدروژنی(خط چین آبی رنگ) و با آمینو اسیدهای Gly۲٥۷، Leu۱۰٥، Ala۲٥٦، Met۲٥۳، His۱۰۱، Cys۳۹٤ در تشکیل پیوند هیدروفوبی (خط چین قرمز رنگ) شرکت می کند.

نتایج داکینگ مولکولی ترکیب مرجع فلوکونازول با آنزیم لانسترول ۱۴ آلفا دمتیلاز نشان داد که گروه هیدروکسیل موجود، با آمینو اسیدهای cys ۱۵۱، ۱۵۰ Ala در بر هم کنش هیدروژنی شرکت می کند. هم چنین با آمینو اسیدهای Leu۱۵۲، Ala۱۰۴، Ala۱۰۳، His۱۱۳، Thr۱۱۶، Ile۱۵۳، Gly۱۵۴، Asp۲۲۴، Met۲۲٥، Leu۲۲۹، Val۲۲۸ بر هم کنش های هیدروفوبی را نشان می دهد(شکل شماره ۳).



شکل شماره ۳. بررسی آمینو اسید های درگیر در تشکیل پیوند هیدروژنی(خط چین سبز رنگ) و هیدروفوبی( ) ترکیب مرجع فلوکونازول با گیرنده توسط نرم افزار Lig plot.

نتایج مربوط به ارزیابی خطر سمیت ترکیبات طراحی شده نشان داد که ترکیبات شماره ۲ و ۳ و ۴ و ۵ و ۹ و ۱۰ دارای خطرات سمیت جهش زا و تومورزا می باشند. نتایج مربوط به ارزیابی خطر سمیت در جدول شماره ۳ ذکر شده است.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.99]

جدول شماره ۳. نتایج ارزیابی خطر سمیت لیگاندهای طراحی شده با ترکیب مرجع توسط مرورگر OSIRIS

شماره ترکیب	خطرات سمیت	cLogP	حلالیت	وزن مولکولی	همانندی دارویی	امتیاز دارو
۱	–	۲/۱۲	−۲/۴۷	۳۷۵/۵	۶/۳۴	۰/۸۵
۲	Mutagenic	۲/۳۳	−۲/۱۴	۳۸۹	۵/۵۴	۰/۵۰
۳	Mutagenic	۲/۴۵	−۳/۱۴	۴۳۴/۵	۴/۷۳	۰/۲۷
۴	Mutagenic	۳/۷۳	−۴/۶۲	۴۵۱/۵	۵/۴۵	۰/۳۴
۵	Tumorigenic	۳/۵۳	−۳/۸۷	۵۲۵/۵	۵/۱۷	۰/۶۷
۶	–	۱/۲۰	−۳/۵۲	۴۸۷/۵	۶/۱۷	۰/۶۸
۷	–	۳/۲۸	−۴/۳۰	۴۵۴	۶/۲۰	۰/۶۲
۸	–	۳/۰۷	−۳/۷۹	۴۹۰/۵	۷/۵۰	۰/۶۳
۹	Mutagenic	۵/۱۲	−۴/۸۴	۵۰۷/۶	۵/۸۵	۰/۲۵
۱۰	Tumorigenic	۵/۶۳	−۴/۲۳	۵۲۹/۶	۵/۸۵	۰/۱۸
فلوکونازول	–	−۰/۱	−۲/۱۷	۳۰۶/۲	۳/۰۳	۸/۱۰

cLogP: لگاریتم ضریب تقسیم اکتانول/آب

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

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

بحث و نتیجه گیری

داکینگ مولکولی، یکی از روش های کلیدی شیمی محاسباتی می باشد که به طور معمول در فرآیند اکتشاف دارو از آن استفاده می شود(۲۲).

مینیمم مقدار انرژی یا بهینه کردن، تکنیک مهمی در محاسبات اتصال مولکولی می باشد. بهینه کردن کمپلکس، به لیگاند این اجازه را می دهد تا در جایگاه فعال پروتئین، موقعیتی با کمترین انرژی را کسب کند.

با استفاده از داکینگ مولکولی، می توان به اطلاعاتی مانند محل اتصال لیگاند به پروتئین، نقش هر یک از آمینو اسیدهای پروتئین یا اتم های لیگاند در بر هم کنش و انرژی های اتصال دست یافت. هم چنین ارزیابی بر هم کنش دو پروتئین با یکدیگر و یا لیگاند با DNA نیز با این تکنیک امکان پذیر است. یافتن بهترین جهت گیری لیگاند نسبت به سایت فعال گیرنده و تخمین انرژی پیوندی دو جنبه مهم الگوریتم داکینگ می باشند(۲۲).

همان طور که در طرح کلی مولکول(جدول شماره ۱: ساختار کلی ترکیبات مورد مطالعه) نشان داده شده است فارماکوفورهای مختلفی در این مولکول وجود دارد که می تواند به طور بالقوه با گیرنده ها و مولکول های هدف گو ناگون برهم کنش داشته باشد. مطالعات نشان می دهد که گروه N– فنتیل بنزایمیدازول اکسیم اتر نقش بسیار مهمی در اثر مهاری بر آنزیم لانسترول ۱۴ آلفا دمتیلاز دارد(۲۳). با قرار دادن حلقه های آزولی به جای هتروسیکل ها در این ترکیبات می توان فعالیت مهاری را افزایش داد. نتایج داکینگ مولکولی نشان داد که قرار گرفتن هتروسیکل ایمیدازول(ترکیب شماره ۱) در ساختار مورد مطالعه، بیشترین اثر مهاری برآنزیم لانسترول ۱۴ آلفا دمتیلاز را نشان می دهد.

مطالعات داکینگ نشان می دهد در تمامی ترکیبات طراحی شده، یکی از اتم های نیتزوژن در حلقه آزولی، با اتم آهن هم در جایگاه فعال آنزیم لانسترول ۱۴ آلفا دمتیلاز اتصال برقرار می کند. که این اتصال، مهم ترین برهم کنش برای مهار آنزیم لانسترول ۱۴ آلفا دمتیلاز محسوب می شود(۲۳). در بسیاری از مشتقات طراحی شده، بخشی از مولکول که شامل حلقه های فنیل است به طور کامل در یک پاکت هیدروفوبیک که از باقی مانده های آمینو اسیدهای Ala۲۵۶، Met۲۵۳، His۱۰۱، Gly۲۵۷ تشکیل شده است قرار می گیرد. در بسیاری از لیگاندهای طراحی شده، گروه هیدروکسیل با آمینو اسیدهای Val۳۹۵، Gly۳۹۶، Cys۳۹۴ در تشکیل پیوند هیدروژنی شرکت می کند. هم چنین هتروسیکل ایمیدازول(در ترکیب شماره ۱) به طور کامل در پاکت هیدروفوبیک جایگاه فعال آنزیم قرار می گیرد و بهترین جهت گیری به منظور ایجاد پیوند هیدروژنی برای مولکول

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.99]

فراهـــم می آورد و بر همین اساس این مولکول دارای بهترین انرژی پیوندی (۹/۱۷- کیلوکالری بر مول) است. از طرف دیگر نتایج داکینگ مولکولی نشان داد که افزایش اندازه و حجم هتروسیکل های موجود در ساختار لیگاندها از یک طرف و استخلاف های موجود در هتروسیکل ها از طرف دیگر می تواند سبب کاهش انرژی پیوندی شود، بنا بر این ترکیباتی که دارای استخلاف موجود روی هتروسیکل می باشند انرژی پیوندی پایین تری نسبت به ترکیب شمـــاره ۱ از خود نشان می دهند. بر اساس همین مطالعات قرار گرفتن یک استخلاف کوچک بر روی موقعیت های ۲ و ۴ حلقه هتروسیکل این ترکیبات به علت عدم ایجاد اتصال مناسب با جایگاه فعال آنزیم لانسترول ۱۴ آلفا دمتیلاز، تمایل لیگاند و گیرنده را کاهش می دهد. مطابق نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر می توان نتیجه گرفت که ترکیب شمـــاره ۱ می تواند ضمن میان کنش با آمینو اسیدهای مهم واقع در جایگاه فعال آنزیم لانسترول ۱۴ آلفا دمتیلاز باعث مهار آن شود. نتایج ارزیابی خطر سمیت ترکیبات طراحی شده نشان داد که ترکیبات شماره ۱ و ۶ و ۵ به ترتیب دارای بیشترین امتیاز دارویی می باشند، اما ملاک ما در این تحقیق یافتن ترکیبات انتخابی با اثرات جانبی کمتر می باشد. بنا بر این ترکیب شماره ۶ به دلیل cLogP پایین و ترکیب شماره ۵ به دلیل وزن مولکولی بالا و سمیت کنار گذاشته شدند. مقایسه نتایج داکینگ مولکولی و ارزیابی خطر سمیت ترکیبات طراحی شده نشان داد که ترکیب شماره ۱ در مقایسه با ترکیب مرجع فلوکونازول به دلیل امتیاز دارویی و cLogP بالاتر در کنار انرژی اتصال کمتر، بهترین کاندید برای مهار آنزیم لانسترول ۱۴ آلفا دمتیلاز می باشد. در مطالعات آینده ترکیبات ایمیدازولی متصل به زنجیره های جانبی مانند پی پیرازین و تری آزول های دیگر به عنوان کاندیدهای عوامل ضد قارچ مناسب و مهارکننده آنزیم لانسترول ۱۴ آلفا دمتیلاز مورد ارزیابی قرار خواهند گرفت.

References

1. Wang W, Sheng C, Che X, Ji H, Cao Y, Miao Z, et al. Discovery of highly potent novel antifungal azoles by structure based rational design. Bio Med Chem Lett 2009;19:5965-9. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.07.144.

2. Xu Y, Sheng C, Wang W, Che X, Cao Y, Dong G, et al. Structure based rational design, synthesis and antifungal activity of oxime-containing azole derivatives. Bio Med Chem Lett 2010;20: 2942-5. doi:org/10.1016/j.bmcl.2010.03.014.

3. Chai X, Zhang J, Cao Y, Zou Y, Wu Q, Zhang D, et al. New azoles with antifungal activity: Design,synthesis, and molecular docking. Bio Med Chem Lett 2011;21:686-9. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.12.006.

4. Snelders E, Karawajczyk A, Schaftenaar G,Verweij PE, Melchers WJ. Azole resistance profile of amino acid changes in Aspergillus fumigatus CYP51A based on protein homology modeling. Antimicrob Age Chemother 2010;54:2425-30. doi: 10.1128/AAC.01599-09.

5. Sheng C, Miao Z, Ji H, Yao J, Wang W, Che X, et al. Three dimensional model of lanosterol 14 alphademethylasefrom Cryptococcus neoformans active site characterization and insights into azole binding. Antimicrob Age Chemother 2009;53:3487-95. doi: 10.1128/AAC.01630-08.

6. Ji H, Zhang W, Zhang M, Kudo M, Aoyama Y,Yoshida Y, et al. Structure based de novo design,synthesis, and biological evaluation of non azoleinhibitors specific for lanosterol 14alphademethylase of fungi. J Med Chem 2003; 46:474-85. doi: 10.1021/jm020362c.

7. Lamb DC, Kelly DE, Venkateswarlu K, Manning NJ, Bligh HF, Schunck WH, et al. Generation of a complete, soluble, and catalytically active sterol 14 alpha demethylase-reductase complex. Biochem J 1999;38:8733-8. doi: 10.1021/bi9825089.

8. Amol B, Rahul P, Maheshwar S. The biology and chemistry of antifungal agents. Bio Med Chem J 2012;20:5678-98. doi: 10.1016/j.bmc.2012.04.045.

9. Shaofang Zhou , Fubo Li, Peizhi Zhang. Synthesis and antifungal activity of novel 1-(1H-benzoimidazol-1-yl) propan-2-one oxime ethers containing the morpholine

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.99]

moiety. Res Chem Intermed 2013;39:1735-43.
10. Wadood A, Ahmed N, Shah L, Ahmad A, Hassan H, Shams S. In silico drug design an approach which revolutionarised the drug discovery process. OA Drug Des Del 2013; 1:122-8.
11. Reddy NM, Kleeberger SR, Kensler TW,Yamamoto M, Hassoun PM, Reddy SP. Disruption of NRF2 impairs the resolutionof hyperoxia induced acute lung injury and inflammation in Mice. J Immunol 2009;182:7264-71. doi: 10.4049/jimmunol.0804248.
12. Rohrig U, Awad L, Grosdidier A, Larrieu P, Stroobant V, Colau D. Rational design of indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibitors. J Med Chem 2010; 53: 1172-89. doi: 10.1021/jm9014718.
13. Joseph M, Mccarthy D. Computational approaches to structure based ligand design. Phamacol Ther 1999; 84:179-91.
14. Mizutani MY, Nishibato y, Tomioka N. Computer assisted new lead design in guide book on molecular modeling in drug design. 1th ed. Acad Sandiego Publication. 1996;P.361.
15. Chandrasekaran K , Thilakkumar R. Molecular properties prediction, docking studies and antimicrobial screening of ornidazole and its derivatives. J Chem Pharm Res 2016; 8:849-861.
16. Trott O, Olson AJ. Auto dock vina improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. J Comput Chem 2010; 31: 455-61. doi: 10.1002/jcc.21334
17. Sandeep G, Nagasree KP, Hanisha M, Kumar MMK. Auto docker LE a gui for virtual screening with auto dock vina. BMC Res Notes 2011; 4: 445. doi: 10.1186/1756-0500-4-445.
18. Bhakat S. SAR and pharmacophore based designing of some antimalarial and antiretroviral agents an internet based drug design approach. Der Pharm Chem2012;4:1247-63.
19. Schultes S, Graaf C, Haaksma EE, Esch J, Leurs R, Kramer O. Ligand efficiency as a guide in fragment hit selection and optimization. Drug Discov Today 2010;2: 157-62. doi:10.1016/j.ddtec.2010.11.003.
20. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv Drug Del Rev 1997; 23: 3-26.
21. Lipinski CA. Drug like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. J Pharmacol Tox Meth 2000; 44:235-49.
22. Novikov FN, Chilov GG. Molecular docking theoretical background, practical applications and perspectives. Men Com 2009; 19: 237-42. doi:org/10.1016/j.mencom.2009.09.001
23. Iman M, Asnaashari B, Davood A. Docking and QSAR study on Triazole derivatives as more potent and effective antifungal agents. J Military Med 2015; 17: 97-105.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.99]

Molecular Docking Study and Toxicity Risk Assessment of Some Novel Benzimidazole Oxime Ether Derivatives as CYP51 Inhibitors

Roeintan A[1], Fadaei F[2]*

(Received: November 5, 2017 Accepted: January 27, 2018)

Abstract

Introduction: The azole class of compounds is the most popular among the antifungal classes because of its lower toxicity, higher efficacy, and a broad spectrum of activity. Ergosterol is the main component of the fungal cell membrane. Inhibition of the 14α-demethylase enzyme will result in decreased ergosterol synthesis. Ergosterol plays a hormone-like role in fungal cells, which stimulates growth. The net effect of azoles is inhibition of fungal growth.
In this research, a group of azole derivatives with CYP51 inhibitory activity was subjected to a docking study, followed by toxicity risk assessment.

Materials & Methods: This research is a descriptive-analytic study. In order to investigate the mode of the benzimidazole oxime ether derivatives coupling with the enzyme active site, at first, the chemical structures of all compounds were designed using the ChemBioDraw Ultra14.0 software. Then to maximize energy efficiency, they were exported into the HyperChem software package. Docking study was performed using the Auto Dock Vina program. Then the results were analyzed utilizing the Molegro Virtual Docking software. At the final stage, the toxicity risk assessment of compounds was performed using the OSIRIS program.

Findings: According to docking study results, the main bonds in drug-receptor interactions are azole-heme coordination, the hydrogen bond, and hydrophobic interactions. Among all studied compounds, the best docking results are related to combination No.1 (imidazole heterocycle-pathic compound). In fact, this compound had the most negative ΔG_{bind} (-9.17 Kcal/mol), which indicated favorable interactions with the key amino acid residues at the active site of CYP51.

Discussion & conclusions: According to the results of docking studies and the evaluation of toxicity risk, it can be concluded that combination No. 1(imidazole heterocycle-pathic compound) in comparison with fluconazole reference compound might be considered a more effective inhibitor of the CYP51 enzyme.

Keywords: Molecular docking, Toxicity test, CYP51 inhibitors, Azoles

1. Dept of Chemistry, Faculty of Science, University of Imam Hossein Officer and Guard Training, Tehran, Iran
2. Dept of Food Industries, Faculty of Engineering, Fasa University, Fasa, Iran
** Corresponding author Email: abroeintan@gmail.com*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.99]