

## Screening Efficacy of Available HIV Protease Inhibitors on COVID-19 Protease

Mahmoud Mirzaei <sup>1\*</sup>, Kun Harismah <sup>2</sup>, Muhammad Da'I <sup>3</sup>, Elham Salarrezaei <sup>4</sup>, Zahra Roshandel <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Biosensor Research Center, School of Advanced Technologies in Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>2</sup>Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia

<sup>3</sup>Department of Pharmaceutical Biotechnology, Faculty of Pharmacy, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia

<sup>4</sup>Department of Biomaterials, Nanotechnology and Tissue Engineering, School of Advanced Technologies in Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Received: 20 March 2020 Accepted: 30 March 2020

### Abstract

**Background and Aim:** Advent of COVID-19 attracted the attentions of researchers to develop drugs for its treatment. Besides efforts on developing new drugs, screening available drugs to see their efficacy on COVID-19 could be an urgent action of initiating its pharmacotherapy. In this study, efficacy of HIV protease inhibitors on COVID-19 protease has been examined.

**Methods:** Molecular docking based screening by AutoDock software has been done to examine the efficacy of ligand-receptor interactions.

**Results:** Obtained results of binding energy, inhibitory constant and interactions quality have approved the idea of efficacy of HIV protease inhibitors on COVID-19 protease.

**Conclusion:** Quantitative results indicated different levels of efficacy of investigated ligands for inhibitory activity of COVID-19 and qualitative results indicated various localizations of ligands in the proposed active site of protease. The concluding remarks of this study are to introduce Nelfinavir as the best ligand in quantitative respect and each of Saquinavir, Amprenavir and Fosamprenavir as the best ligands in qualitative respect for possible inhibitory effects on COVID-19 protease.

**Keywords:** COVID-19, Screening, Protease, HIV.

\*Corresponding author: Mahmoud Mirzaei, Email: [mdmirzaei@pharm.mui.ac.ir](mailto:mdmirzaei@pharm.mui.ac.ir)

## غربالگری اثربخشی مهارکننده های پروتئاز اچ-آی-وی روی پروتئاز کووید-۱۹

محمود میرزایی<sup>۱\*</sup>، Kun Harismah<sup>۲</sup>، Muhammad Da'I<sup>۳</sup>، الهام سالاررضایی<sup>۴</sup>، زهرا روشندل<sup>۴</sup><sup>۱</sup> مرکز تحقیقات بیوسنسور، دانشکده فناوری های نوین علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران<sup>۲</sup> گروه مهندسی شیمی، دانشکده مهندسی، دانشگاه محمدیه سوراکارتا، سوراکارتا، اندونزی<sup>۳</sup> گروه بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه محمدیه سوراکارتا، سوراکارتا، اندونزی<sup>۴</sup> گروه بیومتریال، نانوتکنولوژی و مهندسی بافت، دانشکده فناوری های نوین علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

## چکیده

**زمینه و هدف:** ظهور کووید-۱۹ نیاز به یافتن دارو جهت درمان آن را مورد توجه محققان قرار داد. گذشته از تلاش برای طراحی داروهای جدید، غربالگری داروهای موجود برای بررسی اثربخشی آنها روی کووید-۱۹ می تواند راهکاری سریع تر جهت آغاز دارودرمانی باشید. در این تحقیق اثربخشی مهارکننده های پروتئاز اچ-آی-وی روی پروتئاز کووید-۱۹ مورد ارزیابی قرار می گیرد.

**روش ها:** غربالگری به روش داکینگ مولکولی با نرم افزار اتوداک جهت ارزیابی اثربخشی برهمکنش های لیگاند-گیرنده انجام می شود.

**یافته ها:** نتایج مربوط به انرژی پیوندی، ثابت مهاری و کیفیت برهمکنش ها، مناسب بودن ایده تحقیق در اثربخشی مهارکننده های موجود پروتئاز اچ-آی-وی روی پروتئاز کووید-۱۹ را نشان دادند.

**نتیجه گیری:** نتایج کمی نشان دهنده اثربخشی های متفاوت این لیگاندها در مقایسه با یکدیگر برای فعالیت مهارکنندگی کووید-۱۹ بودند و نتایج کیفی نیز از قرارگیری متنوع لیگاندها نسبت به جایگاه فعال پیشنهاد شده پروتئاز حکایت داشتند. ماحصل نتایج این تحقیق معرفی کردن Nelfinavir به عنوان بهترین لیگاند از حیث کمی و هر کدام از Amprenavir، Saquinavir و Fosamprenavir به عنوان بهترین لیگاند از حیث کیفی با اثربخشی مهاری احتمالی روی پروتئاز کووید-۱۹ است.

**کلیدواژه ها:** کووید-۱۹، غربالگری، پروتئاز، اچ-آی-وی.\* نویسنده مسئول: محمود میرزایی. پست الکترونیک: [mdmirzaei@pharm.mui.ac.ir](mailto:mdmirzaei@pharm.mui.ac.ir)

دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۱/۰۱ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۱/۱۱

## مقدمه

روزهای پایانی سال ۲۰۱۹ میلادی آغازگر ظهور کروناویروس جدید به نام SARS-CoV-2 بود که خیلی زود به عنوان یک بیماری همه گیر تحت عنوان کووید-۱۹ معرفی شد (۱). سرعت سرایت این ویروس بیماری را که عمدتاً سیستم تنفسی افراد را درگیر می کند، به حدی بود که تقریباً همه کشورهای جهان را به مبارزه برای پیشگیری و درمان آن وادار کرد. در همین راستا تلاش های محققین برای شناسایی داروهای محتمل از بین داروهای موجود و یا اینکه کشف داروهای جدید متمرکز شد (۲). از سویی دیگر، گیرنده های مورد اهمیت در خصوص طراحی داروی هدف مورد شناسایی قرار گرفتند که با معرفی شدن پروتئاز اصلی کووید-۱۹ در ماه فوریه سال ۲۰۲۰ میلادی تلاش ها برای انجام تحقیقات هدفمند متمرکز شد (۳). در همین راستا بررسی احتمال اثربخشی مهارکننده های موجود پروتئاز از جمله آنهایی که برای اچ-آی-وی موثر هستند نیز مدنظر قرار گرفت و همچنان به هدف جستار اطلاعات دقیق مدنظر قرار می گیرد (۴). ناشناخته بودن ماهیت کلی و جزئی برهمکنش های لیگاند-گیرنده که منظور از لیگاند همان مهارکننده دارویی و منظور از گیرنده همان پروتئاز است، همچنان تلاش ها و مطالعات بیشتری را در خصوص یافتن راهکاری برای درمان کووید-۱۹ می طلبد که این تلاش ها تاکنون نتیجه قطعی درمانی در بر نداشتند. یکی از نکات حایز اهمیت در خصوص یافتن داروها استفاده از روش های غربالگری داروهای موجود به کمک نرم افزارها و الگوریتم های از پیش تعریف شده در قالب طراحی دارو به کمک کامپیوتر است (۵). اگرچه ممکن است صرفاً اثربخشی با مهار فعالیت آنزیمی هدف بسیاری از مطالعات دارویی باشد اما دانستن مکانیسم اثر و شناختن ماهیت کیفی برهمکنش ها علاوه بر ماهیت کمی و مقادیر انرژی های مبادله شده در تصمیم گیری برای موثر بودن ترکیب دارویی به هدف مشخص حایز اهمیت است (۶). مطالعات در مقیاس مولکولی در محیط رایانه این امکان را فراهم می سازد که چیدمان آمینو اسیدها در اطراف لیگاند به منظور بررسی امکان اتصال لیگاند به جایگاه فعال آنزیم مورد ارزیابی دقیق قرار گیرد. لذا در همین راستا تحقیق حاضر بنها نهاده شد تا در راستای اهمیت موضوعی کشف دارو برای درمان کووید-۱۹، از حیث کمی و کیفی به مطالعه اثربخشی مهارکننده های موجود پروتئاز اچ-آی-وی روی پروتئاز کووید-۱۹ که اخیراً شناسایی شده است، بپردازد. پایگاه های اطلاعات دارویی نظیر Drugs، اطلاعات پروتئینی نظیر PDB و اطلاعات ساختارهای شیمیایی نظیر ChemSpider امکان دسترسی به فایل های سه بعدی برای انجام مطالعات در محیط رایانشی (in silico) را فراهم می کنند (۷-۹). از سویی دیگر، پیشرفت های اخیر در توسعه نرم افزارها و الگوریتم ها امکان اجرای پردازش های رایانشی روی ساختارهای سه بعدی به منظور بررسی خصوصیات شیمی فیزیکی در کنار اثربخشی زیستی آنها را مهیا می سازند. شبیه سازی داکینگ

مولکولی که به نوعی به بررسی برهمکنش ها در تشکیل مجموعه لیگاند-گیرنده اشاره دارد، برای شناسایی اثربخشی زیستی احتمالی لیگاندها روی گیرنده های موردنظر قابل استفاده و استناد هستند (۱۵-۱۰). با این اوصاف تحقیق حاضر با هدف بهره مندی از شبیه سازی داکینگ مولکولی برای اجرای غربالگری اثربخشی احتمالی مهارکننده های موجود پروتئاز اچ-آی-وی روی پروتئاز کووید-۱۹ از دیدگاه کمی با بررسی انرژی اتصال و از دیدگاه کیفی با بررسی آمینواسیدهای برهمکنش کننده جایگاه فعال بنها نهاده شد تا شاید بتواند در معرفی لیگاند بهینه برای فعالیت دارودرمانی کووید-۱۹ موثر واقع شود.

## روش ها

انجام غربالگری تحقیق حاضر با اجرای شبیه سازی داکینگ مولکولی به کمک نرم افزار اتوداک (AutoDock) نسخه ۴ صورت گرفت (۱۶). برای این منظور از ساختار سه بعدی آنزیم پروتئاز اصلی کووید-۱۹ با آئی دی 6lu7 که اخیراً در پایگاه اطلاعات پروتئین (PDB) منتشر شده است (۳)، به عنوان گیرنده استفاده شد. خاطرنشان می شود که ده آمینواسید (THR<sub>23</sub>، THR<sub>26</sub>، PHE<sub>140</sub>، ASN<sub>142</sub>، GLY<sub>143</sub>، CYS<sub>145</sub>، HIS<sub>163</sub>، HIS<sub>164</sub>، GLU<sub>166</sub>، HIS<sub>172</sub>) در جایگاه فعال این آنزیم پیشنهاد شدند. در ادامه ابتدا فهرست ۹ مهارکننده پروتئاز اچ-آی-وی به عنوان لیگاند (جدول-۱) از پایگاه اطلاعات دارویی (Drugs) تهیه شد (۷)، سپس ساختارهای سه بعدی آنها از پایگاه اطلاعات ساختارهای شیمیایی (ChemSpider) دریافت شد (۹). ساختار گیرنده به صورت صلب و هر یک از ساختارهای لیگاند بصورت منعطف در فرایند شبیه سازی داکینگ مولکولی در نظر گرفته شدند. تصحیح ساختار گیرنده از حیث حذف مولکول های آب، افزودن هیدروژن و تخصیص بار صورت گرفت. پس از آن، فایل های ورودی گیرنده و لیگاند با نرم افزار ابزار اتوداک (AutoDock-Tools) برای اجرای شبیه سازی داکینگ مولکولی آماده سازی شدند. در همین راستا ابعاد ۱۰۰، ۱۰۰، ۱۰۰ برای جعبه شبکه (Grid Box) اختصاص داده شد و از الگوریتم ژنتیک (Genetic Algorithm) برای اجرای ۳۰۰ جستجو برای بهترین حالت قرار گرفتن لیگاند در مقابل گیرنده استفاده شد. هر کدام از دستورات Autogrid و Autodock در محیط سیستم عامل لینوکس اجرا شدند تا فایل های خروجی برای بدست آوردن نتایج مورد نیاز و انجام تجزیه تحلیل مورد دسترس قرار گیرند (جدول-۲). بررسی های کمی از حیث انرژی پیوندی و ثابت مهاری (جدول-۲) و بررسی های کیفی از حیث برهمکنش لیگاند با آمینواسیدهای برهمکنش کننده جایگاه فعال پروتئاز (شکل-۱) مورد توجه قرار گرفتند. خاطرنشان می شود که در کنار محیط های درون تن (in vivo) و برون تن (in vitro)، محیط رایانشی (in silico) به عنوان یک محیط کارآمد در خصوص تجزیه تحلیل جزئیات فرآیندهای پیچیده زیستی محسوب می شود (۱۵-۱۰).

## نتایج

در غریبالگری تحقیق حاضر، صورت بندی های مختلف ۹ لیگاند (جدول ۱) در مقابل گیرنده با اجرای شبیه سازی داکینگ مولکولی مورد مطالعه قرار گرفت. بدین منظور پارامترهای قابل استناد و قابل استخراج در فرآیند داکینگ از قبیل انواع انرژی ها و ثابت مهاری (Ki) (جدول ۲) استخراج شدند (۱۱). نگاهی سریع به نتایج به قابل تامل بودن آنها به منظور هدف اجرایی تحقی حاضر اشاره می کند. بر اساس مقادیر انرژی پیوندی (Binding energy) استخراج شده از فرآیند شبیه سازی داکینگ، لیگاندهای مورد نظر رتبه بندی شدند و لیگاند شماره ۱ با مناسب ترین مقدار انرژی پیوندی به عنوان بهترین لیگاند برای برهمکنش با گیرنده شناخته شده است. هر کدام از پارامترهای دیگر داکینگ نیز گویای اهمیت صورت بندی لیگاند در مقابل گیرنده هستند.

**لیگاند شماره ۱: Nelfinavir:** نتایج بدست آمده نشان دادند که این لیگاند در مناسب ترین برهمکنش با گیرنده پروتئاز است. مقدار بدست آمده ۰/۰۸- کیلوکالری برمول برای انرژی پیوندی و ۰/۰۴ میکرومولار برای ثابت مهاری گویای محتمل بودن این لیگاند در مهار کووید-۱۹ است. بررسی کیفی در برهمکنش لیگاند-گیرنده (شکل ۱-a) چیدمان آمینواسیدهای اطراف لیگاند همراه با نوع برهمکنش ها را نشان می دهد. نکته حایز اهمیت در قرار گرفتن لیگاند با موقعیت برهمکنشی با تعداد هفت آمینواسید (PHE<sub>140</sub>, ASN<sub>142</sub>, CYS<sub>145</sub>, HIS<sub>163</sub>, HIS<sub>164</sub>, GLU<sub>166</sub>, HIS<sub>172</sub>) از مجموع ۱۰ آمینواسید جایگاه فعال پیشنهاد شده در 6lu7 است. علاوه با سایر آمینواسیدها نیز در برهمکنش های پیوند هیدروژنی و غیره می باشد.

**لیگاند شماره ۲: Darunavir:** نتایج حاصل از داکینگ نشان دادند که این لیگاند در جایگاه دوم مناسب ترین برهمکنش کننده با گیرنده پروتئاز قرار دارد. مقدار بدست آمده ۰/۴۲- کیلوکالری برمول برای انرژی پیوندی و ۰/۱۲ میکرومولار برای ثابت مهاری گویای محتمل بودن اثربخشی این لیگاند در مهارکنندگی فعالیت پروتئاز کووید-۱۹ است. بررسی کیفی در برهمکنش لیگاند-گیرنده (شکل ۱-b) با ارزیابی چیدمان آمینواسیدهای اطراف لیگاند همراه با نوع برهمکنش ها، به قرار گرفتن لیگاند با موقعیت برهمکنشی همچنان با تعداد هفت آمینواسید (PHE<sub>140</sub>, ASN<sub>142</sub>, CYS<sub>145</sub>, GLY<sub>143</sub>, HIS<sub>163</sub>, HIS<sub>164</sub>, GLU<sub>166</sub>) از مجموع ۱۰ آمینواسید جایگاه فعال پیشنهاد شده در 6lu7 اشاره دارد. علاوه با سایر آمینواسیدها نیز در برهمکنش های پیوند هیدروژنی و غیره می باشد.

**لیگاند شماره ۳: Indinavir:** نتایج استخراج شده از خروجی شبیه سازی داکینگ جایگاه سوم را برای این لیگاند در برهمکنش با گیرنده پروتئاز از میان ۹ لیگاند مورد مطالعه مشخص می کند. مقدار بدست آمده ۰/۸۷- کیلوکالری برمول برای انرژی پیوندی و ۰/۳۳ میکرومولار برای ثابت مهاری همچنان گویای محتمل بودن

اثربخشی این لیگاند در مهارکنندگی فعالیت پروتئاز کووید-۱۹ است. مشاهده کیفی برهمکنش لیگاند-گیرنده (شکل ۱-c) نیز قرار گرفتن این لیگاند با موقعیت برهمکنشی تنها با تعداد یک آمینواسید (GLU<sub>166</sub>) از مجموع ده آمینواسید جایگاه فعال پیشنهاد شده در 6lu7 اشاره دارد. البته شایان ذکر است که با سایر آمینواسیدها در برهمکنش های پیوند هیدروژنی و غیره می باشد.

**لیگاند شماره ۴: Saquinavir:** نتایج حاصل از خروجی شبیه سازی داکینگ جایگاه چهارم را برای این لیگاند در برهمکنش با گیرنده پروتئاز مشخص می کند. مقدار بدست آمده ۰/۸۵- کیلوکالری برمول برای انرژی پیوندی و ۰/۳۸ میکرومولار برای ثابت مهاری گویای محتمل بودن اثربخشی مهاری این لیگاند در فعالیت پروتئاز کووید-۱۹ است. مشاهده کیفی برهمکنش لیگاند-گیرنده (شکل ۱-d) نیز قرار گرفتن این لیگاند با موقعیت برهمکنشی با تعداد ۹ آمینواسید (PHE<sub>140</sub>, THR<sub>26</sub>, ASN<sub>142</sub>, GLY<sub>143</sub>, CYS<sub>145</sub>, HIS<sub>163</sub>, HIS<sub>164</sub>, GLU<sub>166</sub>, HIS<sub>172</sub>) از مجموع ده آمینواسید جایگاه فعال پیشنهاد شده در 6lu7 اشاره دارد. این در حالی است که همچنان با سایر آمینواسیدها نیز در برهمکنش های پیوند هیدروژنی و غیره می باشد.

**لیگاند شماره ۵: Amprenavir:** نتایج حاصل از خروجی شبیه سازی داکینگ جایگاه پنجم را برای این لیگاند در برهمکنش با گیرنده پروتئاز مشخص می کند. مقدار بدست آمده ۰/۶۳- کیلوکالری برمول برای انرژی پیوندی و ۰/۴۵ میکرومولار برای ثابت مهاری گویای محتمل بودن اثربخشی مهاری این لیگاند در فعالیت پروتئاز کووید-۱۹ است. مشاهده کیفی برهمکنش لیگاند-گیرنده (شکل ۱-e) نیز قرار گرفتن این لیگاند با موقعیت برهمکنشی با تعداد ۹ آمینواسید (PHE<sub>140</sub>, THR<sub>26</sub>, ASN<sub>142</sub>, GLY<sub>143</sub>, CYS<sub>145</sub>, HIS<sub>163</sub>, HIS<sub>164</sub>, GLU<sub>166</sub>, HIS<sub>172</sub>) از مجموع ده آمینواسید جایگاه فعال پیشنهاد شده در 6lu7 اشاره دارد. این در حالی است که همچنان با سایر آمینواسیدها نیز در برهمکنش های پیوند هیدروژنی و غیره می باشد.

**لیگاند شماره ۶: Tipranavir:** بر اساس نتایج بدست آمده، جایگاه ششم برای این لیگاند در برهمکنش با گیرنده پروتئاز مشخص شده است. مقدار بدست آمده ۰/۲۶- کیلوکالری برمول برای انرژی پیوندی و ۰/۸۸ میکرومولار برای ثابت مهاری گویای محتمل بودن اثربخشی مهاری این لیگاند در فعالیت پروتئاز کووید-۱۹ است. مشاهده کیفی برهمکنش لیگاند-گیرنده (شکل ۱-f) از قرار گرفتن این لیگاند با موقعیت برهمکنشی با هیچ آمینواسید از مجموع ده آمینواسید جایگاه فعال پیشنهاد شده در 6lu7 اشاره دارد. این لیگاند تنها با سایر آمینواسیدهای بیرون از جایگاه فعال در برهمکنش های پیوند هیدروژنی و غیره می باشد.

**لیگاند شماره ۷: Fosamprenavi:** نتایج حاصل از خروجی شبیه سازی داکینگ جایگاه هفتم را برای این لیگاند در برهمکنش با گیرنده پروتئاز مشخص می کند. مقدار بدست آمده

از  $\text{GLY}_{143}$ ,  $\text{CYS}_{145}$ ,  $\text{HIS}_{163}$ ,  $\text{HIS}_{164}$ ,  $\text{GLU}_{166}$ ,  $\text{HIS}_{172}$  از مجموع ۱۰ آمینواسید جایگاه فعال پیشنهاد شده در 6lu7 اشاره دارد. این در حالی است که همچنان با سایر آمینواسیدها نیز در برهمکنش‌های پیوندهیدروژنی و غیره می‌باشد.

#### لیگاند شماره ۹: Atazanavir

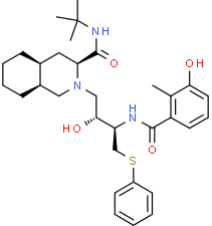
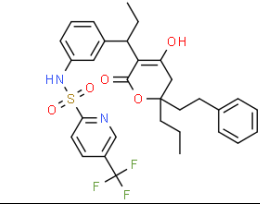
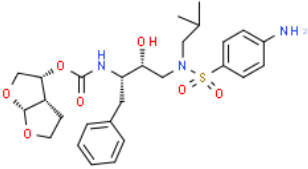
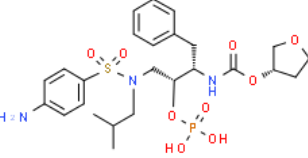
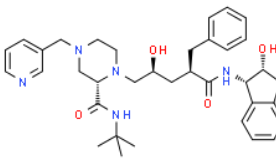
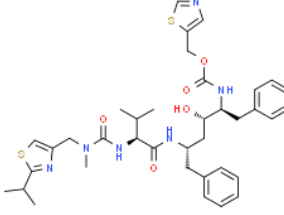
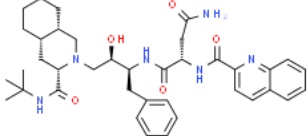
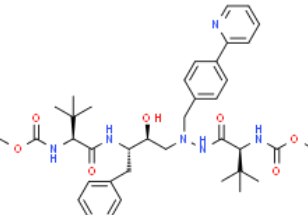
شبه سازی داکینگ جایگاه نهم از ۹ لیگاند مورد مطالعه را برای این لیگاند در برهمکنش با گیرنده پروتئاز کووید-۱۹ مشخص می‌کند. مقدار بدست آمده ۵/۵۱- کیلوکالری برمول برای انرژی پیوندی و ۹۱/۶۰ میکرومولار برای ثابت مهارتی گوپای محتمل بودن اثربخشی مهارتی این لیگاند در فعالیت پروتئاز کووید-۱۹ است. مشاهده کیفی برهمکنش لیگاند-گیرنده (شکل ۱-۱) نیز قرار گرفتن این لیگاند با موقعیت برهمکنشی با تعداد پنج آمینواسید ( $\text{PHE}_{140}$ ,  $\text{ASN}_{142}$ ,  $\text{CYS}_{145}$ ,  $\text{HIS}_{163}$ ,  $\text{GLU}_{166}$ ) از مجموع ۱۰ آمینواسید جایگاه فعال پیشنهاد شده در 6lu7 اشاره دارد. این در حالی است که همچنان با سایر آمینواسیدها نیز در برهمکنش‌های پیوندهیدروژنی و غیره می‌باشد.

۷/۹۵- کیلوکالری برمول برای انرژی پیوندی و ۱/۴۹ میکرومولار برای ثابت مهارتی گوپای محتمل بودن اثربخشی مهارتی این لیگاند در فعالیت پروتئاز کووید-۱۹ است. مشاهده کیفی برهمکنش لیگاند-گیرنده (شکل ۱-۱) نیز قرار گرفتن این لیگاند با موقعیت برهمکنشی با تعداد ۹ آمینواسید ( $\text{THR}_{26}$ ,  $\text{PHE}_{140}$ ,  $\text{ASN}_{142}$ ,  $\text{GLY}_{143}$ ,  $\text{CYS}_{145}$ ,  $\text{HIS}_{163}$ ,  $\text{HIS}_{164}$ ,  $\text{GLU}_{166}$ ,  $\text{HIS}_{172}$ ) از مجموع ده آمینواسید جایگاه فعال پیشنهاد شده در 6lu7 اشاره دارد. این در حالی است که همچنان با سایر آمینواسیدها نیز در برهمکنش‌های پیوندهیدروژنی و غیره می‌باشد.

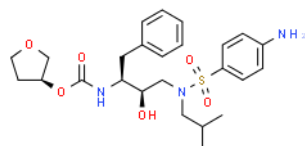
#### لیگاند شماره ۸: Ritonavir

خروجی داکینگ جایگاه هشتم برای این لیگاند در برهمکنش با گیرنده پروتئاز مشخص می‌شود. مقدار بدست آمده ۶/۴۲- کیلوکالری برمول برای انرژی پیوندی و ۱۹/۸۱ میکرومولار برای ثابت مهارتی گوپای محتمل بودن اثربخشی مهارتی این لیگاند در فعالیت پروتئاز کووید-۱۹ است. مشاهده کیفی برهمکنش لیگاند-گیرنده (شکل ۱-۱) نیز قرار گرفتن این لیگاند با موقعیت برهمکنشی با تعداد هشت آمینواسید ( $\text{PHE}_{140}$ ,  $\text{ASN}_{142}$ ,

جدول-۱. فهرست لیگاندها\*

Lig.	ID	2D Figure	Lig.	ID	2D Figure
۱	۵۷۷۱۸ Nelfinavir		۶	۱۰۶۰۸۵۶۴ Tipranavir	
۲	۱۸۴۷۳۳ Darunavir		۷	۱۱۶۲۴۵ Fosamprenavir	
۳	۴۵۱۵۰۲۶ Indinavir		۸	۳۴۷۹۸۰ Ritonavir	
۴	۳۹۰۰۱۶ Saquinavir		۹	۱۳۰۶۴۲ Atazanavir	

۵ ۵۸۵۳۲  
Amprenavir

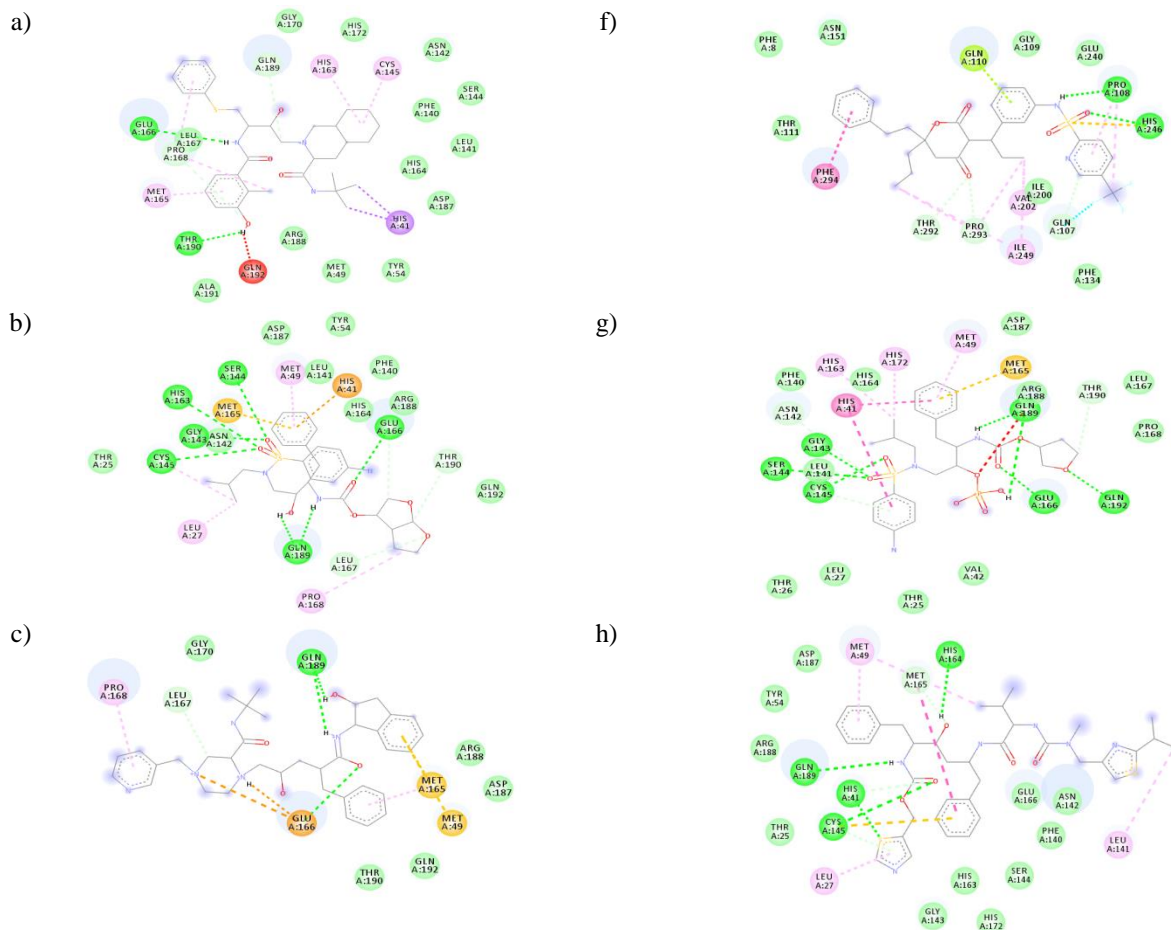


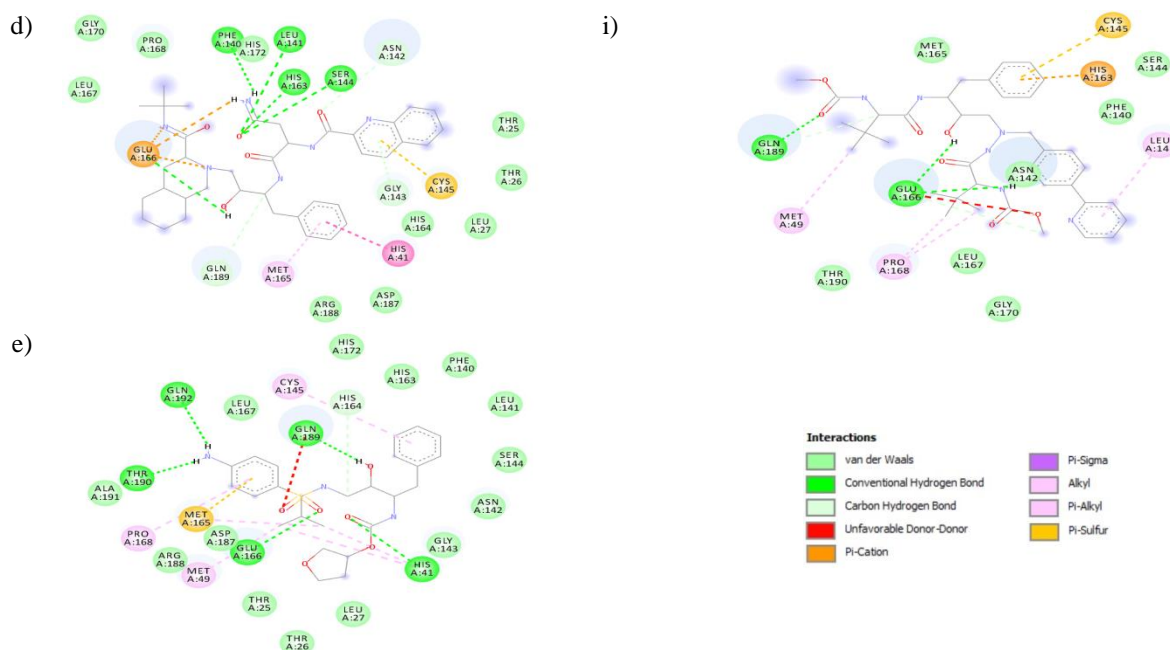
\* آی دی و شکل 2D از ChemSpider و نام ژنریک از Drugs گرفته شدند.

جدول-۲. نتایج داکینگ مولکولی لیگاند-گیرنده\*

Lig.	Ki (um)	Unbound energy	Torsional energy	Total internal energy	Electrostatic energy	Vdw_hb_desolv_energy	Intermolecular energy	Binding energy
۱	۰/۰۴	-۳/۶۵	۳/۵۸	-۳/۶۵	-۰/۳۸	-۱۳/۲۸	-۱۳/۶۶	-۱۰/۰۸
۲	۰/۱۲	-۳/۳۶	۴/۱۸	-۳/۳۶	-۰/۱۴	-۱۳/۴۶	-۱۳/۶۰	-۹/۴۲
۳	۰/۳۲	-۴/۶۵	۴/۱۸	-۴/۶۵	-۱/۸۹	-۱۱/۱۵	-۱۳/۰۴	-۸/۸۷
۴	۰/۳۸	-۴/۰۵	۴/۱۸	-۴/۰۵	-۰/۶۰	-۱۲/۳۳	-۱۲/۹۳	-۸/۷۵
۵	۰/۴۷	-۳/۱۱	۴/۱۸	-۳/۱۱	-۰/۰۱	-۱۲/۷۹	-۱۲/۸۰	-۸/۶۳
۶	۰/۸۸	-۲/۵۸	۳/۵۸	-۲/۵۸	-۰/۰۹	-۱۱/۷۵	-۱۱/۸۴	-۸/۲۶
۷	۱/۴۹	-۳/۳۹	۵/۰۷	-۳/۳۹	-۰/۰۷	-۱۳/۰۹	-۱۳/۰۲	-۷/۹۵
۸	۱۹/۸۱	-۶/۴۷	۵/۶۷	-۶/۴۷	-۰/۰۲	-۱۲/۰۶	-۱۲/۰۸	-۶/۴۲
۹	۹۱/۶۰	-۶/۳۸	۵/۶۷	-۶/۳۸	-۰/۲۲	-۱۰/۹۶	-۱۱/۱۸	-۵/۵۱

\* جهت بررسی مدل‌ها، (جدول-۱) و (شکل-۱) ملاحظه شوند.





شکل-۱. برهمکنش‌های مجموعه لیگاند-گیرنده

۹ آمینواسید پیشنهادی جایگاه فعال پروتئاز برهمکنش می‌کنند. بنابراین حایز اهمیت است که درگیری لیگاند با آمینواسیدهای جایگاه فعال بیشتر مدنظر باشد یا اینکه انرژی پیوندی مطلوب تری هرچند با سایر آمینواسیدها مدنظر باشد. در همین بین لیگاند شماره ۳ (Indinavir) تنها با یک آمینواسید و لیگاند شماره ۶ (Tipranavir) با هیچ آمینواسیدی از جایگاه فعال برهمکنش می‌کند. این امر اهمیت مطالعات دقیق رایانه‌ای در مقیاس مولکولی را برای تصمیم‌گیری در خصوص اثربخشی زیستی ترکیبات چندبرابر می‌سازد. چرا که علیرغم برهمکنش‌های موجود بین لیگاند و گیرنده، اما ممکن است آن برهمکنش به دلیل قرارگیری در خارج از جایگاه فعال، موثر قلمداد نشود. گذشته از آن، وجود برهمکنش‌های پیوند هیدروژنی و غیره نیز بسیار می‌تواند مهم باشد. چرا که نوع برهمکنش با تعداد آمینواسیدهای جایگاه فعال نیز برای داشتن اثربخشی موثر مورد توجه است.

اگر برهمکنش‌های پیوند هیدروژنی از قدرت بیشتری نسبت به سایر برهمکنش‌ها برخوردار هستند، اما وجود سایر برهمکنش‌های بویژه با مشارکت الکترون‌های پائین می‌توانند به انرژی‌های پیوندی مناسب و تشکیل مجموعه‌های لیگاند-گیرنده قوی منجر شود. اگر این برهمکنش‌های در جایگاه فعال پرتتاز صورت گیرد که به مراتب بهتر و مطلوب تر خواهد بود. در نهایت می‌توان لیگاند ۱ (Nelfinavir) را به عنوان مناسب ترین مهارکننده از دیدگاه کمی و هر کدام از لیگاندهای ۴ (Saquinavir)، ۵ (Amprenavir) و ۷ (Fosamprenavi) را به عنوان مناسب‌ترین مهارکننده‌های از دیدگاه کیفی قلمداد کرد و برای مطالعات بیشتر پیشنهاد داد.

## بحث

در تحقیق حاضر مبتنی بر اهمیت مهارشوندگی پروتئاز در کاهش یا توقف فعالیت کووید-۱۹، از ۹ لیگاند (جدول-۱) موجود با قابلیت مهارکنندگی پروتئاز اچ-آی-وی در پایگاه اطلاعات دارویی (Drugs) استفاده شده است. بدین منظور و با توجه به اهمیت شناسایی برهمکنش‌های لیگاند-گیرنده، اثربخشی هر کدام از این لیگاندها بر گیرنده پروتئاز اصلی تازه شناخته شده کووید-۱۹ (آی دی 6lu7 از PDB) طی فرآیند شبیه سازی داکینگ مولکولی مورد ارزیابی قرار گرفته است.

نتایج حاصله از برهمکنش لیگاند-گیرنده در دو بخش کمی (جدول-۲) و کیفی (شکل-۱) قابل بحث هستند. با وجودیکه همه نتایج کمی گویای محتمل بوده برهمکنش لیگان-گیرنده با ماهیت مهارتی پروتئاز توسط مهارکننده‌های موجود اچ-آی-وی هستند، اما مقادیر کمی در ترتیب قرار گرفتن جایگاه لیگاندها در احتمال اثربخشی موثر نقش دارند. مقادیر انرژی پیوندی که به نوعی به برهمکنش‌های تشکیل شده اشاره دارد، برای لیگاند شماره ۱ (Nelfinavir) مناسب ترین اثربخشی را نشان داده است.

اگرچه این مورد به طور کمی قابل استناد است، اما بررسی کیفی در اتصال لیگاند به جایگاه فعال پیشنهادی 6lu7 نشان می‌دهد که این لیگاند با همه آمینواسیدهای این جایگاه برهمکنش ندارد. با وجودی که مقدار ثابت مهارتی این لیگاند نیز بسیار کم و حتی در حد نانومولار گزارش شده است. اگر چه مقادیر انرژی پیوندی کمتری برای لیگاندهای ۴ (Saquinavir)، ۵ (Amprenavir) و ۷ (Fosamprenavi) نسبت به لیگاند ۱ گزارش شده است، اما جالب توجه است که هر کدام از لیگاندهای مذکور با

## نتیجه گیری

در تحقیق حاضر که به هدف غربالگری اثربخشی مهارکننده های موجود پروتئاز اچ-آی-وی روی پروتئاز کووید-۱۹ صورت گرفت، تعداد ۹ مهارکننده در قالب ۹ لیگاند برای برهمکنش با پروتئاز تازه شناخته شده کووید-۱۹ مورد سنجش توسط شبیه سازی داکینگ مولکولی قرار گرفتند. نتایج کمی نشان دهنده اثربخشی های متفاوت این لیگاندها در مقایسه با یکدیگر برای فعالیت مهارکنندگی کووید-۱۹ بودند و نتایج کیفی نیز از قرارگیری متنوع لیگاندها نسبت به جایگاه فعال پیشنهاد شده پروتئاز حکایت داشتند. ماحصل نتایج این تحقیق معرفی کردن Nelfinavir به عنوان بهترین لیگاند از حیث کمی و هر کدام از Saquinavir، Amprenavir و Fosamprenavi به عنوان بهترین لیگاند از حیث کیفی با اثربخشی مهاری احتمالی روی پروتئاز کووید-۱۹ است.

**تشکر و قدردانی:** بدینوسیله از حمایت های ارزشمند حوزه معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان نسبت به اجرای این طرح با تخصیص کد علمی ۱۹۸۲۳۳ و کد اخلاق IR.MUI.RESEARCH.REC.1398.841، صمیمانه قدردانی می شود.

**نقش نویسندگان:** همه نویسندگان در ارائه ایده و طرح اولیه، جستجوی منابع و بررسی مقالات، جمع آوری داده ها و تجزیه و تحلیل، نگارش اولیه مقاله و بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می پذیرند.

**تضاد منافع:** نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

## منابع:

1. Farnoosh G, Alishiri G, Hosseini Zijoud S R, Dorostkar R, Jalali Farahani A. Understanding the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Coronavirus Disease (COVID-19) Based on Available Evidence - A Narrative Review. *J Mil Med.* 2020; 22 (1) :1-11.
2. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses* 2020;12 (3): 254.
3. Liu X, Zhang B, Jin Z, Yang H, Rao Z. The crystal structure of COVID-19 main protease in complex with an inhibitor N3. 2020.
4. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life sciences.* 2020 Feb 28;117477.
5. Kapetanovic IM. Computer-aided drug discovery and development (CADD): in silico-chemico-biological approach. *Chemico-biological interactions.* 2008;171(2):165-76.
6. Guney E, Menche J, Vidal M, Barábasi AL. Network-based in silico drug efficacy screening. *Nature communications.* 2016;7:10331.
7. Drugs.com. Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects.
8. Burley SK, Berman HM, Bhikadiya C, Bi C, Chen L, Di Costanzo L, et al. RCSB Protein Data Bank: biological macromolecular structures enabling research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology and energy. *Nucleic acids research.* 2019;47(D1):D464-74.
9. Pence HE, Williams A. Chem Spider: An Online Chemical Information Resource. *J Chem Edu.* 2010; 87:1123-1124.
10. Hosseini SA, Moghimi A, Iman M. Design and docking study of novel oximes as reactivators of inhibited acetylcholinesterase with nerve agents. *Journal Mil Med.* 2018;20(2):170-80.
11. Iman M, AsnaAshari B, Davood A. Docking and QSAR study on triazole derivatives as more potent

- and effective antifungal agents. *J Mil Med.* 2015; 17(2):97-105.
12. Davood A, Iman M. Molecular docking and QSAR study on imidazole derivatives as 14/alpha-demethylase inhibitors. *Turk J Chem.* 2013;37 (1):119-133.
13. Alidoosti ZS, Mirzaei M. Comparative Examination of Moclobemide, Tranylcypromine, Phenelzine and Isocarboxazid for Monoamine Oxidase-A Inhibition. *Advanced Journal of Chemistry-Section B: Natural Products and Medical Chemistry.* 2019;1(1):23-8.
14. Nazemi H, Mirzaei M, Jafari E. Antidepressant activity of curcumin by monoamine oxidase-A inhibition. *J Adv Chem B.* 2019;1:3-9.
15. Esfahani AN, Mirzaei M. Flavonoid derivatives for monoamine oxidase-A inhibition. *Adv J Chem B.* 2019;1(1):17-22.
16. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem.* 2009;30(16): 2785-2791.