Journal of Military Medicine
April 2020, Volume 22, Issue 4
Pages: 314-322
10.30491/JMM.22.4.1

Design and Docking Study of Some Pyrimidine derivatives as Antimalarial Agents

Asghar Davood [1], Maryam Iman [2*], Mohammad Reza Taheri [3]

[1] Department of Medicinal Chemistry, Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Chemical Injuries Research Center, Systems Biology and Poisonings Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Golestan University, Gorgan, Iran

Received: 26 June 2019 **Accepted**: 14 October 2019

Abstract

Background and Aim: According to the latest estimate published by the World Health Organization in 2017, there are 219 million malaria cases and 435,000 deaths. With the emergence of drug-resistant strains in malaria, there is a need for new drug targets every time. In this study, the design and docking study of the pyrimidine derivatives for inhibiting Methionine aminopeptidase1B enzyme (Metap1b) has been considered as antimalarial agents as a new drug and against drug resistance.

Methods: Docking studies were done with the AutoDock program. The structure of the molecules was drawn with the Hyperchem program and optimized by semi-empirical method.

Results: Docking studies have shown that the most important links involved in drug binding are peptide receptor, π-cation and hydrogen bonding. Increasing the π-π and π-cation bonds in enhancing the strength of this group of compounds is effective. It was also found that Combination No. 7 was the most effective compound in binding to the active site of the enzyme.

Conclusion: Based on the results of docking studies, all designed compounds exhibit significant inhibitory effects on the active site of the enzyme, but the compound 7 showed the best inhibitory effect. According to the results of cheminformatics, compound 7 can be a candidate for a new anti-malarial drug.

Keywords: Docking, Malaria, 2- pyridyl pyrimidines, Methionine aminopeptidase 1b, Molecular dynamics simulation

*Corresponding author: **Maryam Iman**, Email: iman1359@yahoo.com

مجله طب نظامی
دوره ۲۲، شماره ۴، تیر ۱۳۹۹
صفحات: ۳۲۲-۳۱۴
10.30491/JMM.22.4.1

طراحی و داکینگ تعدادی از مشتقات پیریمیدین به عنوان ترکیبات ضد مالاریا

اصغر داود[۱]، مریم ایمان*[۲]، محمدرضا طاهری[۳]

[۱] دپارتمان شیمی دارویی، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۲] مرکز تحقیقات آسیبهای شیمیایی، موسسه سیستم بیولوژی و مسمومیت، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران
[۳] دپارتمان شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه گلستان، گلستان، ایران

چکیده

زمینه و هدف: بر اساس آخرین تخمین منتشر شده توسط سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۷ تعداد مبتلایان به مالاریا ۲۱۹ میلیون نفر بوده و مالاریا سبب مرگ ۴۳۵ هزار نفر گردیده است. با ظهور سویه‌های مقاوم به دارو در مالاریا، نیاز به اهداف جدید دارویی در هر زمان وجود دارد. در این مطالعه طراحی و داکینگ مشتقات پیرمیدین برای مهار آنزیم متیونین آمینوپپتیداز۱بی (MetAP1b) انجام شد که به عنوان ترکیبات ضد مالاریا به عنوان داروی جدید و درجهت مقابله با مقاومت دارویی در نظر گرفته شده است.

روش‌ها: مطالعات داکینگ با برنامه AutoDock انجام شد. ساختار مولکول‌ها با برنامه Hyperchem کشیده شد و با روش Semi-empirical بهینه گردید.

یافته‌ها: مطالعات داکینگ نشان داد که مهمترین پیوندهای درگیر در اتصال دارو با گیرنده پای–پای، پای–کاتیون و پیوند هیدروژنی می‌باشند. افزایش پیوندهای پای–پای و پای–کاتیون در افزایش قدرت این گروه از ترکیبات مؤثر است. همچنین درمجموع مشخص شد که ترکیب شماره ۷ مؤثرترین ترکیب در اتصال در جایگاه فعال آنزیم می‌باشند.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج به‌دست‌آمده از مطالعات داکینگ، تمامی ترکیبات طراحی شده تأثیرات مهاری خوبی را در جایگاه فعال آنزیم از خود نشان می‌دهند اما ترکیب ۷ بهترین اثر مهاری را از خود نشان داد. با توجه به نتایج حاصل از شیمی محاسباتی ترکیب شماره ۷ می تواند به عنوان کاندید داروی جدید ضد مالاریا باشد.

کلیدواژه‌ها: داکینگ، مالاریا، ۲–پیریدیل پیریمیدین، متیونین آمینوپپتیداز ۱b، شبیه سازی دینامیک مولکولی.

*نویسنده مسئول: **مریم ایمان**. پست الکترونیک: iman1359@yahoo.com
دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۰۴/۰۴ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۷/۲۲

مقدمه

امروزه با گسترش اجتناب‌ناپذیر حضور فرامرزی نیروهای نظامی جمهوری اسلامی ایران، اهمیت حفظ سلامت این نیروها از طریق روش های مختلف پیشگیری، تشخیص، درمان و کنترل بیماری‌ها اهمیت بیشتری یافته است. یکی از بیماری هایی که همواره برای نیروهای نظامی نگران کننده می‌باشد و اخیراً نیز به دلیل کاهش سطح بهداشت ناشی از ناامنی‌های ایجاد شده در برخی از کشورهای خاورمیانه احتمال ابتلا به آن افزایش یافته است مالاریا می باشد (۱). طبق گزارشی از سازمان بهداشت جهانی (WHO)، به تازگی شاهد افزایش خطر ابتلا به مالاریا در کشور یمن به دلیل کاهش سطح بهداشت ناشی از تحریم و جنگ بوده‌ایم (۲). مالاریا یکی از عفونت های انگلی خون است که تقریباً در یک سوم از مناطق جهان به صورت بومی وجود دارد. در داخل ایران دو منطقه عمده مالاریا وجود دارد: شمال رشته کوه‌های زاگرس و جنوب آن. مالاریا در شمال زاگرس و نیز مناطق جنوب غربی کنترل شده است اما در مناطق جنوب شرقی هنوز مشکل مالاریا وجود دارد. در ایران ۱۵ گونه مختلف از پشه آنوفل وجود دارد که ۷ گونه آنها قادر به انتقال بیماری مالاریا می باشد. آنوفل استفنسی پشه ناقل غالب در ناحیه جنوبی زاگرس می باشد. تعداد موارد سالانه مالاریا درایران تقریباً ثابت و بین ۵۰ تا ۱۰۰ هزار است (۳). عامل بیماری مالاریا، انگلی به نام پلاسمودیوم است. در بین چهار پلاسمودیومی که در انسان ایجاد بیماری می‌کنند سوشه فالسیپاروم مرگ‌آورترین می-باشد که به دلیل مقاوم شدن خیلی سریع نسبت به داروها، یافتن داروهای جدید برای مهار آن همیشه با اهمیت است (۴). در این زمینه آنزیم متیونین‌آمینوپپتیدازها (MetAPs) به عنوان یک هدف بالقوه دارویی در نظر گرفته شده است. این آنزیم‌ها مسئول جداسازی متیونین اولیه در حدود ۷۰ درصد از تمام پروتئین های سلول های زنده هستند (۵). آنزیم‌های MetAP بر اساس مقایسه توالی به دو دسته نوع یک (MetAP1) و نوع ۲ (MetAP2) تقسیم می شوند (۶). سپس بر اساس عدم وجود یا وجود بسط N- ترمینال در دامنه کاتالیستی، به ترتیب به دو زیردسته a و b تقسیم می گردند (۵). بسط N- ترمینال موجود در نوع ۱b شامل فلز روی است که با یک لینکر به دامنه کاتالیستی متصل شده است در حالی که نوع ۲b دارای دنباله پلی اسیدی و پلی بازی است (۷).

پروسه کشف و توسعه داروی جدید معمولاً یک پروسه هزینه بر، پر ریسک و زمان بر محسوب می شود. به طور عادی چرخه کشف و توسعه دارو از ابتدا تا ورود به بازار حدود ۱۴ سال طول می‌کشد و میزان ۰/۸ تا ۱ میلیارد دلار هزینه برای این پروسه نیاز است. تحولات سریع در شیمی سنتتیک و تکنولوژی‌های غربالگری با قدرت بالا، محیطی را فراهم می‌کند تا به پروسه کشف دارو با در اختیار گرفتن حجم عظیمی از مولکول‌ها سرعت ببخشند. به دلیل افیکیسی (efficacy) کم و میزان شکست بالا اگرچه سرمایه‌گذاری در توسعه و طراحی داروی جدید در دهه‌های گذشته افزایش یافته است، خروجی نسبت به سرمایه‌گذاری‌هایی که می‌شود کافی نمی‌باشد. بالطبع روش‌های مختلفی برای کوتاه کردن دوره تحقیقات و کم کردن هزینه و ریسک‌ها در پروسه‌ی کشف دارو توسعه داده شد. طراحی دارو به کمک کامپیوتر (CADD) یکی از مؤثرترین روش‌ها برای رسیدن به این هدف‌ها است (۸،۹). در این زمینه MetAP به عنوان یک هدف بالقوه دارویی در نظر گرفته شده است (۱۰ ,۱۱).

تاکنون چندین داربست مولکولی از جمله تری‌آزول، تیوبندازول، بنگامید، پیریدین-۲-کربوکسیلیک‌اسید و تری‌آزول-۴-کربوکسیلیک‌اسید به عنوان مهارکننده های بالقوه MetAP گزارش شده‌اند (۱۷-۱۲). نوع مهار در هر دو نوع MetAP مشابه است. این امر تا حدی به خاطر شباهت ساختاری بالا و توالی سایت فعال در میان همه ایزوفرم‌های MetAP است (۱۸). بررسی مهارکننده‌ها علیه آنزیم MetAP1b منجر به شناسایی یک خانواده از بازدارنده ها با ساختار مرکزی پیریدینیل‌پیریمیدین (2-(2-pyridinyl)-pyrimidine) شده است. آن ها بسیار انتخابی اند و سمیت سلولی در برابر فیبروبلاست های اولیه انسانی ندارد. آنها همچنین ترکیباتی مهم برای توسعه داروهای جدید ضد مالاریا می‌باشد (۱۹). همچنین مهار آنزیم MetAP1b در پلاسمودیوم فالسیپاروم (PfMetAP1b) منجر به درمان بیماری مالاریا شده است (۴).

در این مطالعه روش داکینگ مولکولی، برای ارزیابی مشتقات پیریمیدین به عنوان مهارکننده MetAP1b استفاده گردید. در نهایت داده های این بررسی به کشف بهترین مشتقات پیریمیدین برای مهار آنزیم MetAP1b انجامید که افق های تازه ای را در درمان بیماری مالاریا خواهد گشود. هدف مطالعه حاضر کشف نحوه برهمکنش مشتقات پیریمیدین با متیونین آمینوپپتیداز ۱b است. در مطالعه حاضر، مدلسازی مولکولی و برهمکنش بین دارو و گیرنده برای ۳۰ مشتق پیریمیدین که در حال حاضر سنتز شده‌اند گزارش شده است. بر اساس این واقعیت که در توسعه داروهای ضد مالاریای قوی، برهمکنش های آنزیم-سوبسترا و آنزیم-مهارکننده ها مورد استفاده قرار می گیرند، ما در اینجا حالت اتصال مهارکننده های پیریمیدین با PfMetAP1b را با داکینگ مولکولی بررسی کردیم. استفاده از ابزارهای محاسباتی می‌تواند هزینه توسعه و کشف دارو را تا ۵۰ درصد کاهش دهد و این یکی از مؤثرترین روش‌ها برای کوتاه کردن دوره تحقیقات و کم کردن هزینه و ریسک‌ها در پروسه کشف دارو است (۲۰،۲۱).

روش‌ها

مطالعه کامپیوتری بر اساس اثرات ضد مالاریا ساختارهای پیریمیدینی (۳۰ ساختار) محاسبه گردیده است. مشتقات گوناگون پیریمیدین که ساختار آن‌ها درمقاله به چاپ رسیده توسط ایمان و همکاران در سال ۲۰۱۳ آورده شده است (۱۱)، با برنامه هایپرکم

(HyperChem, V7) طراحی و بهینه سازی شدند. محاسبات داکینگ بر روی آنزیم MetAP1b انجام شد. ساختار بلوری آنزیم از سایت پروتئین دیتا بانک (PDB) دانلود شد.

مدل‌سازی مولکولی و داکینگ: آنالیز صورتبندی ها و مطالعات داکینگ با روش‌های متداول انجام شد (۲۵-۲۱). به طور خلاصه، با استفاده از روش‌های (semi-empirical (PM^3) و MM^+Force field انرژی مولکول‌ها در برنامه HyperChem به حداقل رسید. برای بهینه کردن ساختارهای مولکولی از الگوریتم Polack-Ribiere (گرادیان مزدوج) (RMS gradient=0.01$Kcal.mol^{-1}$) استفاده شد. سپس صورتبندی با کمترین سطح انرژی انتخاب و جهت مطالعات داکینگ به برنامه AutoDock منتقل شد. بازسازی کل زنجیره جانبی 3S6B با استفاده از Swiss PDB viewer 4.0.1 انجام شد. برای اختصاص گراید کامل هر لیگاند، مقادیر گراید باکس (۷۰و۷۰و۷۰) بدست آمد و داکینگ با استفاده از الگوریتم ژنتیک لامارکین (LGA) با ۲۰ اجرای مستقل داکینگ برای هر ساختار انجام شد. برهمکنش نسبی دارو-گیرنده، کمترین انرژی اتصال و حداکثر تعداد صورتبندی ها در هر خوشه به عنوان معیار برای پیش بینی حالت های اتصال این ترکیبات تعیین شدند.

صورتبندی‌های داک شده از هر مشتق بر اساس انرژی پیوندی در گروه‌هایی طبقه‌بندی شدند و در آخر صورتبندی با بیشترین انرژی پیوندی مورد آنالیز قرار گرفت. علاوه بر این با استفاده از برنامه AutoDock اتصال میان پیریمیدین و آنزیم موردبررسی قرار گرفت.

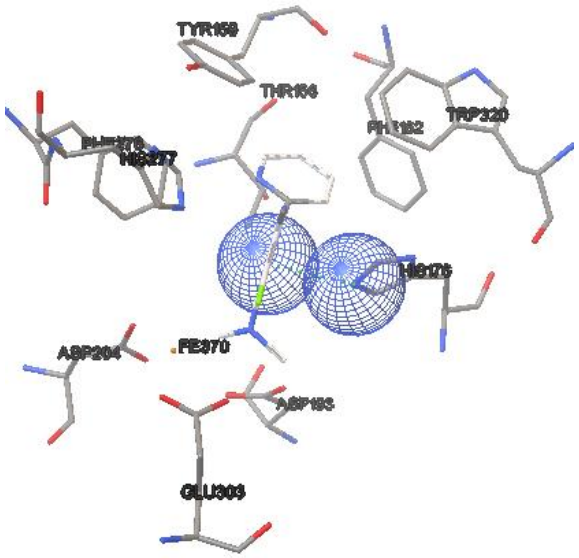
نتایج

مطالعات داکینگ نشان داده است که در برهمکنش بین آنزیم و دارو در این نوع از لیگاندها پیوند هیدروژنی، پای-پای (π-π)، پای-کاتیون و برهمکنش های آبگریز دخیل هستند. دنباله های His-277 ، Fe-370، Asp-240، Trp-320 و Tyr-260 از PfMetAP1b ، به ترتیب با ایجاد پیوند هیدروژنی، پای-کاتیون و پای-پای نقش بسیار مهمی را در برهمکنش بین آنزیم و دارو بازی می کنند. برای تایید مشخصات اتصال لیگاندها و دادن یک تصویر کلی در مورد مشتقات پیریمیدین، چگونگی ایجاد برهمکنش های شیمیایی بین دارو و آنزیم در ساختارهای مختلف در جدول-۱ و تصاویر ۱ تا ۱۴ آورده شده اند. برهمکنش ساختارهایی که دارای پیوند هیدروژنی یا اتصالات پای-پای یا پای-کاتیون با سایت فعال آنزیم دارند در شکل های ۱ تا ۱۴ آورده شده اند.

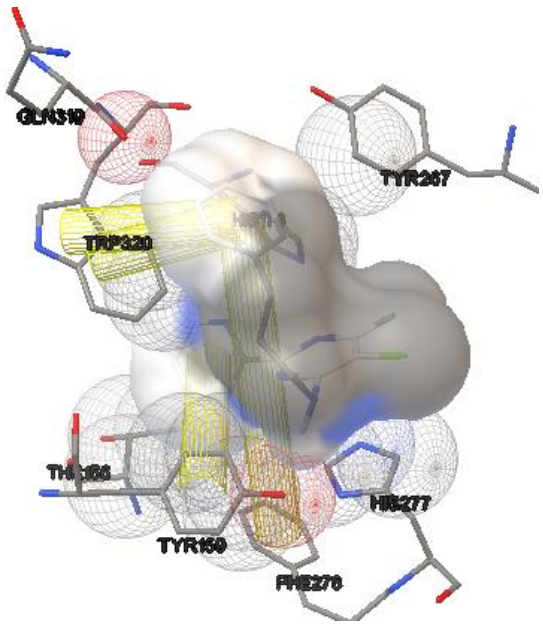
جدول-۱. نتایج حاصل از برهمکنش ساختارها با آنزیم PfMetAP1b

شماره ساختار	نتایج برهمکنش
۱	دارای برهمکنش پای-کاتیون
۲	دارای برهمکنش از نوع پیوند هیدروژنی
۳	دارای برهمکنش از نوع پیوند هیدروژنی
۴	دارای برهمکنش از نوع پیوند هیدروژنی و پای -پای
۵	دارای برهمکنش از نوع پیوند هیدروژنی و پای-کاتیون
۶	-
۷	دارای برهمکنش پای-کاتیون و پای-پای
۸	دارای برهمکنش از نوع پیوند هیدروژنی
۹	دارای برهمکنش از نوع پیوند هیدروژنی
۱۰	-
۱۱	دارای برهمکنش از نوع پیوند هیدروژنی
۱۲	-
۱۳	-
۱۴	دارای برهمکنش از نوع پیوند هیدروژنی
۱۵	-
۱۶	دارای برهمکنش از نوع پیوند هیدروژنی
۱۷	دارای برهمکنش از نوع پیوند هیدروژنی
۱۸	دارای برهمکنش از نوع پیوند هیدروژنی، پای-کاتیون و پای-پای
۱۹	دارای برهمکنش از نوع پیوند هیدروژنی و پای-پای
۲۰	دارای برهمکنش پای-کاتیون و پای-پای
۲۱	دارای برهمکنش پای-پای
۲۲	دارای برهمکنش پای-کاتیون و پای-پای

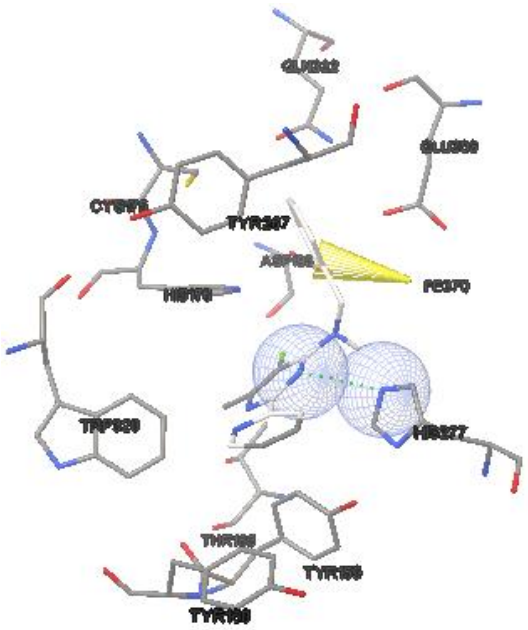
۲۳	دارای برهمکنش پای–کاتیون و پای–پای
۲۴	دارای برهمکنش پای–پای
۲۵	دارای برهمکنش پای–کاتیون
۲۶	دارای برهمکنش پای–کاتیون و پای–پای
۲۷	دارای برهمکنش پای–کاتیون و پای–پای
۲۸	دارای برهمکنش از نوع پیوند هیدروژنی و پای –پای
۲۹	دارای برهمکنش پای–کاتیون
۳۰	دارای برهمکنش از نوع پیوند هیدروژنی، پای–کاتیون و پای –پای



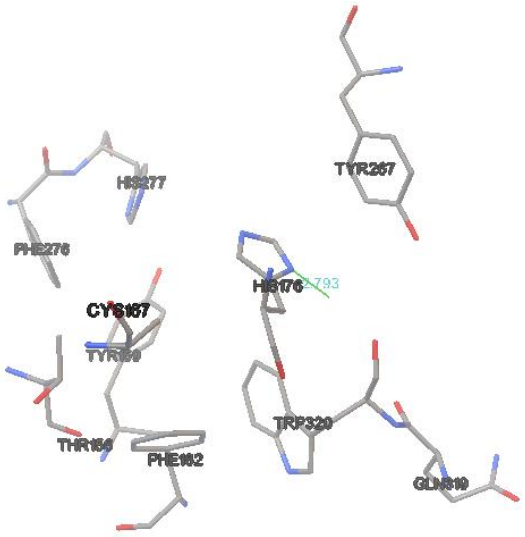
شکل-۱. برهمکنش بین آنزیمPfMetAP1b و ساختار۲



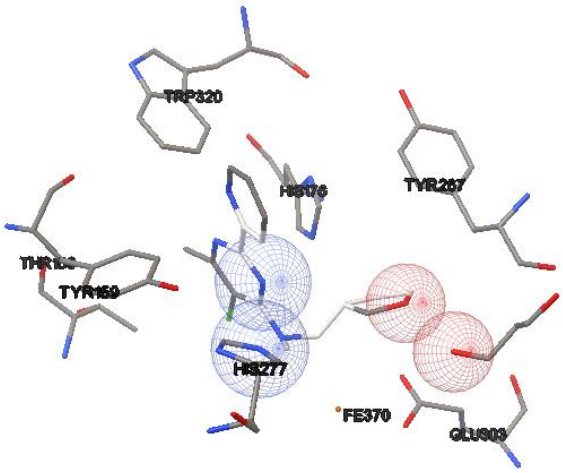
شکل-۳. برهمکنش بین آنزیمPfMetAP1b و ساختار۷



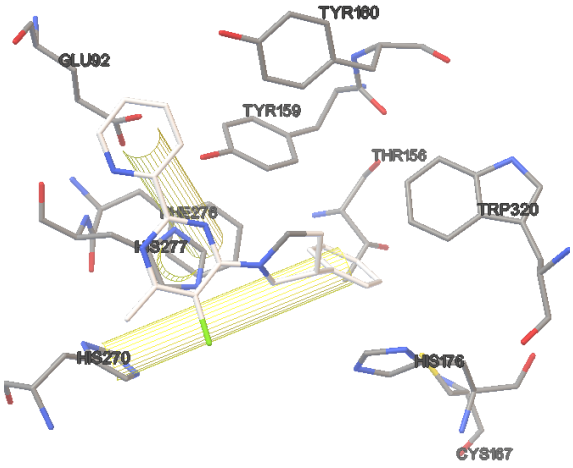
شکل-۲. برهمکنش بین آنزیمPfMetAP1b و ساختار۵



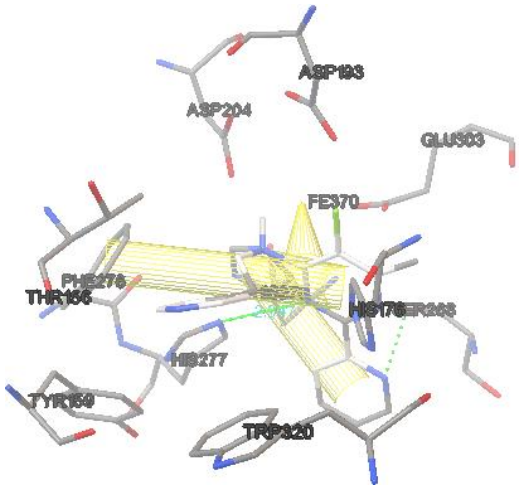
شکل-۴. برهمکنش بین آنزیمPfMetAP1b و ساختار۹



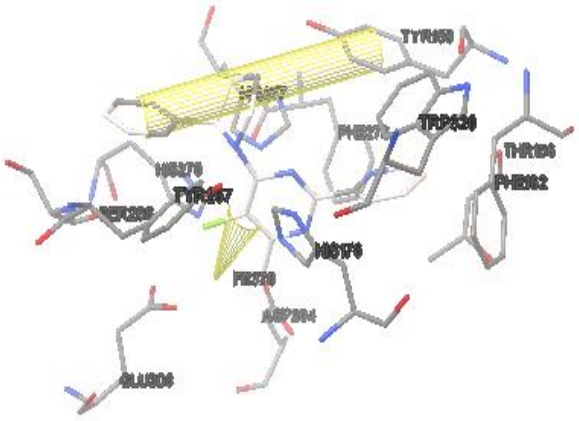
شکل-۵. برهمکنش بین آنزیمPfMetAP1b و ساختار۱۱



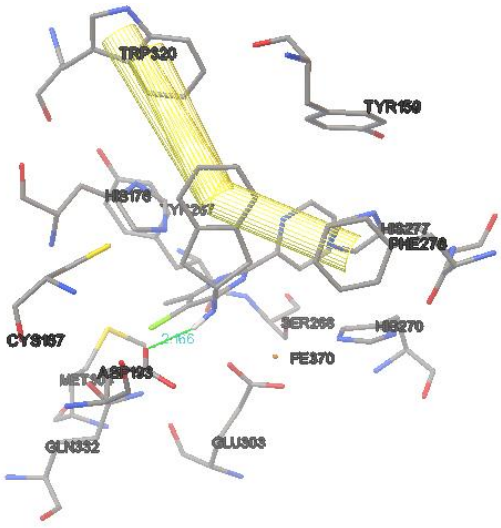
شکل-۸. برهمکنش بین آنزیمPfMetAP1b و ساختار۲۱



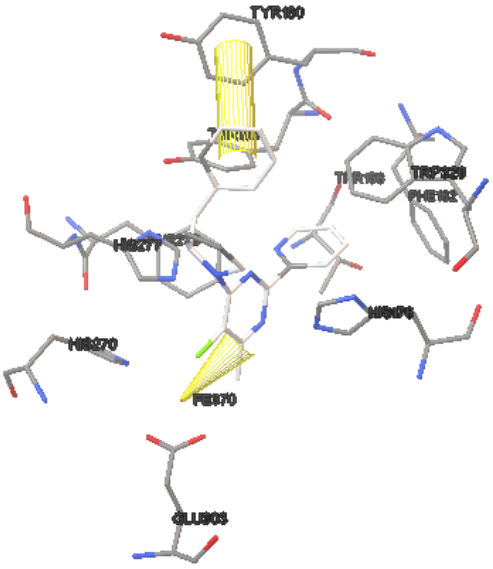
شکل-۶. برهمکنش بین آنزیمPfMetAP1b و ساختار۱۸



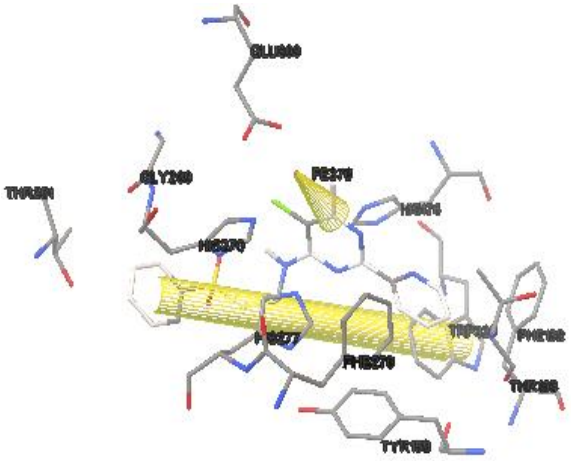
شکل-۹. برهمکنش بین آنزیمPfMetAP1b و ساختار۲۲



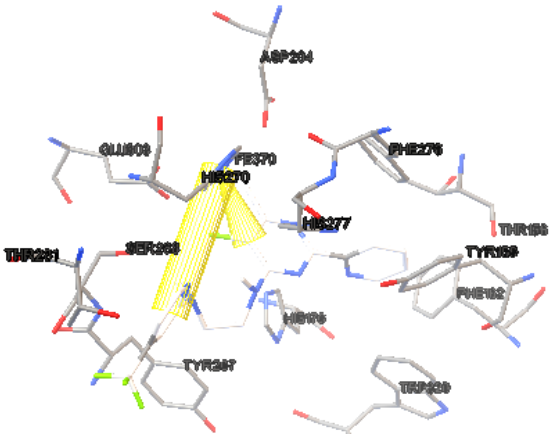
شکل-۷. برهمکنش بین آنزیمPfMetAP1b و ساختار۱۹



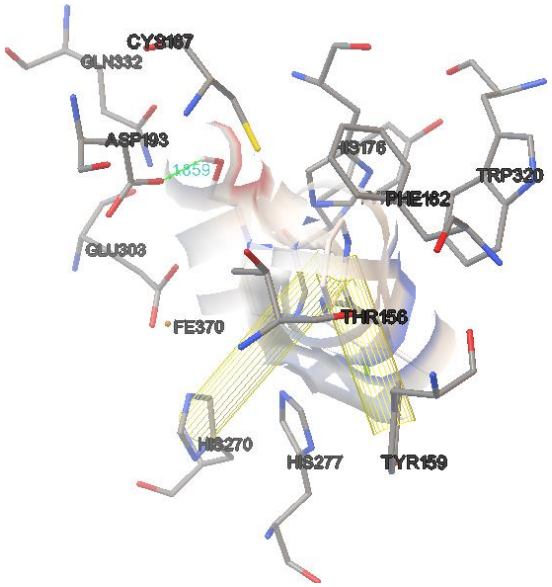
شکل-۱۰. برهمکنش بین آنزیمPfMetAP1b و ساختار۲۳



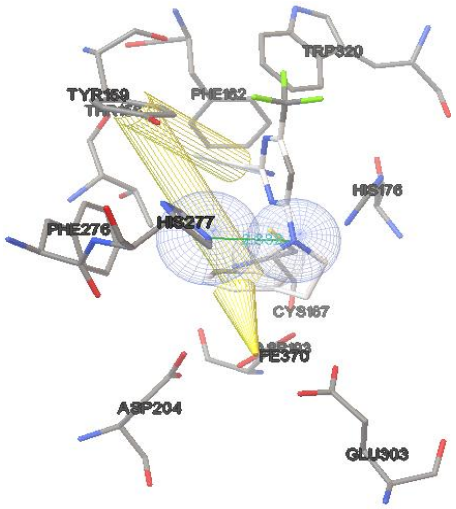
شکل-۱۱. برهمکنش بین آنزیمPfMetAP1b و ساختار۲۶



شکل-۱۲. برهمکنش بین آنزیمPfMetAP1b و ساختار۲۷



شکل-۱۳. برهمکنش بین آنزیمPfMetAP1b و ساختار۲۸



شکل-۱۴. برهمکنش بین آنزیمPfMetAP1b و ساختار۳۰

بحث

فرایند N-ترمینال متیونین، در طول تکامل به شدت حفظ شده و برای بقا و تکثیر یوکاریوت ها و پروکاریوت ها ضروری است. گرچه مخمرها دوتا و پستانداران سه تا از آنزیم های MetAP را بیان می‌کنند، P. falciparum چهار آنزیم MetAP را بیان می‌نماید. نشان داده شده که دو ژن رمزگشایی شده از MetAP در مخمرها زائد هستند. حذف تنها یکی از ژن های MetAP در مخمر سبب کندی رشد فنوتیپ می‌شود اما تنها زمانی که هر دو ژن نابود گردند کشنده خواهد بود. در یوکاریوت های بالاتر برعکس مخمر همه ژن‌های MetAP حیاتی می باشند. بعلاوه مهار MetAP2 در کرم، فقط توسط مولکول‌های کوچک به شدت اختصاصی به منظور توقف پاسخ ایمنی در پستانداران اتفاق می‌افتد. این مشاهدات بیان می‌کند که غیرفعال‌سازی یک عضو از آنزیم‌های خانواده MetAP اثر شدیدی بر بقا یا رشد اندام‌های یوکاریوتی بالاتر دارد. مشخص شده است که MetAP2 در پستانداران تحت عمل گلیکوزیلاسیون پس ترجمه ای قرار می گیرند که ممکن است برای فعالیت مورد نیاز باشد. این امکان وجود دارد که PfMetAP2 دستخوش یک تغییر پس ترجمه ای منحصر به فرد شود که در سلول های باکتری و حشرات بازنویسی نمی‌شود. همچنین ممکن است که PfMetAP2 تنها در یک محیط سلولی منحصر به فرد در انگل‌های مالاریا فعال باشد که در شرایط آزمایشگاهی نیز بازسازی می‌شود. اما در دسترس بودن آنزیم‌های نوترکیب کاملاً فعال PfMetAP امکان شناسایی مهار کننده های آنها را از طریق غربالگری با توان بالا فراهم آورده است. تاکنون چندین کلاس ساختاری مجزا از مهارکننده‌های کوچک مولکول برای PfMetAP1b مشخص شده است. با این حال، تنها یک کلاس ساختاری حاوی هسته پیریدینیل-پیریمیدین در کشت مالاریا، فعالیت ضدمالاریا را نشان داده است. این نتیجه تعجب آور نیست، زیرا مهار کننده های فعال در شرایط آزمایشگاهی مجبورند به درون انگل ها نفوذ کرده و به اندازه کافی پایدار باشند تا اثرات آنها بر

پروتئین PfMetAP1b در داخل بدن اعمال شود. مهمترین ویژگی ساختاری این ترکیبات، هسته ۲-(۲-پیریدینیل)-پیریمیدین است، زیرا تغییر ساختاری از ۲-پیریدینیل به هر دو گروه ۳- یا ۴-پیریدینیل منجر به ایجاد آنالوگ‌های غیرفعال می‌شود. ۲- (۲-پیریدینیل)-پیریمیدین یک کیلات عالی یون‌های فلزی است. سایر مهار کننده‌های آنزیم‌های MetAP با توانایی کیلات شدن با فلزات، یک یون فلزی سوم را برای اتصال و مهار آنزیم به سایت فعال می آورند.

مطالعات متابولیسم آنزیم در مطالعه حاضر نشان می دهد اکثر ترکیبات ۲-پیریدیل پریمیدین ها، توسط پیوندهای هیدروژنی، پای-کاتیون، پای-پای و برهمکنش های آبگریز با PfMetAP1b برهمکنش می کنند (جدول-۱). نکته‌ای که باید در اینجا مورد توجه قرار گیرد این است که تعدد انواع برهم‌کنش‌ها نقش اصلی را در بهبود اثر یک ساختار در مواجهه با جایگاه فعال آنزیم ندارد بلکه قدرت برقراری این برهم‌کنش‌ها مؤثرترین عامل می‌باشد (شکل های ۱ تا ۱۴). مثلاً در مورد ساختارهای ۱۸ و ۳۰ (جدول-۱) شاهد بیشترین تعدد نوع برهمکنش‌ها (هیدروژنی، پای-پای و پای-کاتیون) می‌باشیم اما با این حال نتایج نشان می‌دهد که ساختار ۷ با تنها دو نوع برهمکنش پای-پای و پای-کاتیون توانسته است بهترین برهمکنش را ایجاد نماید. شکل-۱ حالت اتصال بهترین صورتبندی ترکیب ۷ (۹/۱۷ kcal/mol- = انرژی اتصال) که قوی ترین لیگاند ضد مالاریایی (pIC$_{50}$ Exp = ۳/۳۲) بوده است با جایگاه فعال PfMetAP1b را نشان می دهد (۱۸). حلقه پیریمیدین ترکیب ۷، ترجیح می دهد به سمتی که توسط دنباله‌های His-277، His-176، Glu-303، Cys-175، Tyr-267، Fe-370 و His-270 ایجاد شده است و باعث ایجاد واکنش های آبدوست، هیدروژنی و پای-کاتیون با دنباله های اطراف می شود جهتگیری کند.

حلقه پیریمیدین ترکیب ۷ به صورت ترجیحی به سمت حفره آبدوست که توسط دنباله های His-270، His-277 و Ser-268 ایجاد شده و برخی از برهمکنش های آبدوست و آبگریز با دنباله های اطراف را شکل می دهد جهتگیری می کند.

آمین نوع دوم (NH) فنیل پروپیل آمین که به حلقه پیریمیدین متصل است، یک پیوند هیدروژنی (فاصله = ۲٫۹۰ Å) با اکسیژن Asp-204 ایجاد می کند. گروه فنیل در ۴-فنیل پروپیل آمین دارای دو برهمکنش پای-پای با بخش فنیلی Trp-320 و Tyr-267 است.

وجود زنجیر سه کربنی بین گروه فنیل و آمین در گروه فنیل در ۴-فنیل پروپیل آمین کارایی آن را نسبت به آنالوگ‌های مشابه که در همان محل دارای یک یا دو کربن می‌باشند (ساختارهای ۵ و ۶) افزایش داده است. همچنین وجود گروه فنیل در این گروه کارایی آن را نسبت به آنالوگ‌های مشابه که در همان محل دارای ۲-کلروفنیل، ۳-کلروفنیل، ۴-کلروفنیل (ساختارهای ۱۴، ۱۵ و ۱۶) با گروه الکترون کشنده، ۴-متیل سولفونوفنیل (ساختار ۱۳) و ۴-متوکسی فنیل (ساختار ۱۷) با گروه الکترون دهنده یا پیریدینیل (ساختار ۱۸) می‌باشد افزوده است. صلب شدن زنجیر سه کربنی پروپیل در فرم‌های ساختاری ۲۰، ۲۱ و ۲۳ نیز موجب کاهش اثر شده است. بنابراین از آنجایی‌که در مطالعه حاضر آنالوگ‌های مناسب مختلف از این گروه بررسی شده است به نظر می‌رسد تا بررسی‌های بیشتر باید بر روی تغییر در سایر بخش‌های مولکول بدون تغییر در این گروه انجام گیرد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه مدل‌سازی کامپیوتری برای توضیح ارتباط فعالیت و ساختار ترکیب به‌منظور طراحی داروهای ضدمالاریای جدید بر پایه ساختارهای پیریمیدینی انجام گرفت. نتایج نشان داد که دنباله های His-277، Fe-370، Asp-240، Trp-320 و Tyr-260 از PfMetAP1b، به ترتیب با ایجاد پیوند هیدروژنی، پای-کاتیون و پای-پای نقش بسیار مهمی را در برهمکنش بین آنزیم و دارو بازی می کنند. مطالعات داکینگ ما نشان داد که قرار دادن برخی استخلاف‌ها بر روی پیریمیدین موجب ایجاد اتصالات بیشتری بین ترکیب و گیرنده، به‌خصوص با اسیدآمینه‌های His-277 و Tyr-260 می‌شود. براساس این مطالعه، قرار گرفتن استخلاف ۱-آمینو- ۳- فنیل پروپان بر روی 2-پیریدیل پیریمیدین این ترکیبات به علت ایجاد اتصالات پای-کاتیون و پای-پای با آنزیم MetAP1b تمایل دارو و گیرنده را افزایش می‌دهد.

نکات بالینی کاربردی برای جوامع نظامی

- کاهش هزینه داروهای جدید برای درمان مالاریا
- یافتن داروی موثر با عارضه کمتر برای درمان مالاریا برای نیروهای نظامی
- گذاشتن داروی موثر در کوله سربازان خصوصاً در مناطق با شیوع مالاریا

تشکر و قدردانی: از حمایت دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله جهت دادن گرنت طرح ۹۱۰۰۳۴۱۶ با کد اخلاق IR.BMSU.REC.1397.067 نهایت قدردانی و تشکر را داریم.

نقش نویسندگان: ارایه ایده و طرح اولیه با نویسنده مسوول بوده و دیگر نویسندگان در نگارش و جمع اوری داده ها و تحلیل و تفسیر داده ها نقش داشتند. همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا 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 منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع:

1. Mehrabi Tavana A, Khobdel M, Mirnejad R, Karimi ZA, Mehrabi Tavana M. Iraq's geographical pathology. J Mil Med. 2004; 6 (1) :25-32.
2. WHO, 2018. World Malaria Report. World Health Organization, Geneva.
3. Edrissian G. Malaria in Iran: Past and present situation. Iranian journal of parasitology. 2006;1(1):1-4.
4. Kumar S, Bhardwaj TR, Prasad DN, Singh RK. Drug targets for resistant malaria: Historic to future perspectives. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2018; 104: 8-27. doi:10.1016/j.biopha.2018.05.009
5. Bradshaw RA, William WB, Kenneth WW. N-terminal processing: the methionine aminopeptidase and Nα-acetyl transferase families. Trends in biochemical sciences. 1998; 7 (23) 263-267. doi:10.1016/S0968-0004(98)01227-4
6. Lowther WT, Matthews BW. Metalloaminopeptidases: common functional themes in disparate structural surroundings. Chemical Reviews. 2002; 12 (102): 4581-4608. doi:10.1021/cr0101757
7. Arfin SM, Kendall RL, Hall L, Weaver LH, Stewart AE, Matthews BW, et al. Eukaryotic methionyl aminopeptidases: two classes of cobalt-dependent enzymes. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1995; 17(92): 7714-7718. doi:10.1073/pnas.92.17.7714
8. Ashley EA, Phyo AP, Woodrow CJ. Malaria. The Lancet. 2018 ;391(10130):1608-21. doi:10.1016/S0140-6736(18)30324-6
9. Martinez-Lopez Y, Caballero Y, Barigye S, Marrero-Ponce Y, Millan-Cabrera R, Madera J, et al. State of the art review and report of new tool for drug discovery. Current topics in medicinal chemistry. 2017;17(26):2957-76. doi:10.2174/1568026617666170821123856
10. Chen X, Chong CR, Shi L, Yoshimoto T, Sullivan DJ, Liu JO. Inhibitors of Plasmodium falciparum methionine aminopeptidase 1b possess antimalarial activity. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006; 103(39): 14548-14553. doi:10.1073/pnas.0604101103
11. Iman M, Davood A. QSAR and QSTR study of pyrimidine derivatives to improve their therapeutic index as antileishmanial agents. Medicinal Chemistry Research. 2013; 22(10): 5029- 5035. doi:10.1007/s00044-013-0477-8
12. Luo QL, Li JY, Liu ZY, Chen LL, Li J, Qian Z, et al. Discovery and structural modification of inhibitors of methionine aminopeptidases from Escherichia coli and Saccharomyces cerevisiae. Journal of medicinal chemistry. 2003; 13 (46): 2631-2640. doi:10.1021/jm0300532
13. Oefner C, Douangamath A, D'Arcy A, Häfeli S, Mareque D, Mac Sweeney A, et al. The 1.15 Å crystal structure of the Staphylococcus aureus methionyl-aminopeptidase and complexes with triazole based inhibitors. Journal of molecular biology. 2003; 1(332): 13-21. doi:10.1016/S0022-2836(03)00862-3
14. Hu X, Addlagatta A, Matthews BW, Liu JO. Identification of Pyridinylpyrimidines as Inhibitors of Human Methionine Aminopeptidases. Angew Chem Int Ed Engl. 2006; 23(45): 3772-3775. doi:10.1002/anie.200600757
15. Xu W, Lu JP, Ye QZ. Structural analysis of bengamide derivatives as inhibitors of methionine aminopeptidases. Journal of medicinal chemistry. 2012; 18 (55): 8021-8027. doi:10.1021/jm3008695
16. Kishor C, Gumpena R, Reddi R, Addlagatta A. Structural studies of Enterococcus faecalis methionine aminopeptidase and design of microbe specific 2,2′-bipyridine based inhibitors. MedChemComm. 2012; 11(3): 1406-1412. doi:10.1039/c2md20096a
17. Cui YM, Huang QQ, Xu J, Chen LL, Li JY, Ye QZ, et al. Identification of potent type I MetAP inhibitors by simple bioisosteric replacement. Part 1: Synthesis and preliminary SAR studies of thiazole-4-carboxylic acid thiazol-2-ylamide derivatives. Bioorganic & medicinal chemistry letters. 2005; 15(16): 3732-3736. doi:10.1016/j.bmcl.2005.05.055
18. Lowther WT, McMillen DA, Orville AM, Matthews BW. The anti-angiogenic agent fumagillin covalently modifies a conserved active-site histidine in the Escherichia coli methionine aminopeptidase. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1998; 95(21):12153-12157. doi:10.1073/pnas.95.21.12153
19. Martinez-Lopez Y, Caballero Y, Barigye SJ, Marrero-Ponce Y, Millan-Cabrera R, Madera J, et al. State of the Art Review and Report of New Tool for Drug Discovery. Current topics in medicinal chemistry. 2017; 26(17):2957-2976. doi:10.2174/1568026617666170821123856
20. Nunes RR, Fonseca AL, Pinto AC, Maia EH, Silva AM, Varotti FD, et al. Brazilian malaria molecular targets (BraMMT): selected receptors for virtual high-throughput screening experiments. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 2019;114. doi:10.1590/0074-02760180465
21. Iman M, Asna Ashari B, Davood A. Docking and QSAR study on Triazole derivatives as more potent and effective antifungal agents. Journal Mil Med. 2015; 17(2): 97-105.
22. Davood A, Shafaroodi H, Amini M, Nematollahi A, Shirazi M, Iman M. Design, synthesis and protection against pentylenetetrazole-induced seizure of N-aryl derivatives of the phthalimide pharmacophore. Medicinal Chemistry. 2012; 8 (5): 953-963. doi:10.2174/157340612802084289
23. Iman M, Davood A, Dehqani G, Lotfinia M, Sardari S, Azerang P, et al. Design, synthesis and evaluation of Antitubercular activity of novel Dihydropyridine containing imidazolyl substituent. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2015; 14 (4): 1067-1075.
24. Qudjani E, Iman M, Davood A, Ramandi MF, Shafiee A. Design and synthesis of curcumin-like diarylpentanoid analogues as potential anticancer agents. Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery. 2016; 11 (3): 342-351. doi:10.2174/1574892811666160420141613
25. Iman M, Davood A, Dehqani G, Lotfinia M, Sardari S, Azerang P, et al. Design, synthesis and evaluation of Antitubercular activity of novel Dihydropyridine containing imidazolyl substituent. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2015; 14 (4): 1067-1075.