مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و نهم، شماره دوازدهم، اسفند ۱۴۰۰
تاریخ دریافت:۱۴۰۰/۰۶/۰۱
تاریخ پذیرش:۱۴۰۰/۰۹/۱۰

مطالعه نظری برهمکنش مشتقات ایساتین استخلاف شده در ناحیه ۱و۳ با خواص ضد التهابی بر آنزیم‌های سیکلواکسیژناز ۱ و ۲ به روش داکینگ مولکولی

الهام جعفری*[۱]، فرشید حسن‌زاده[۱]، نهال خیام‌باشی[۱]، ولی‌اله حاج‌هاشمی[۲]

مقاله پژوهشی

مقدمه: التهاب به‌عنوان پاسخ دفاعی بدن به همراه بیماری‌های مختلف دیده می‌شود. پروستاگلندین‌های واسطه‌های اصلی التهاب هستند که توسط آنزیم سیکلواکسیژناز تولید می‌شوند. پس مهارکنندگان این آنزیم می‌توانند در درمان التهاب موثر باشند. گزارشاتی مبنی از مهار این آنزیم توسط مشتقات ایساتین به‌منظور کنترل التهاب وجود دارد. ایساتین ترکیبی هتروسیکل می‌باشد که مشتقات آن پروفایل بیولوژیکی برجسته‌ای در مطالعات شیمی دارویی به‌ویژه اثرات ضد التهابی نشان داده‌اند. در این مطالعه مشتقاتی از ایساتین از نظر برهمکنش با آنزیم‌های سیکلواکسیژناز مورد بررسی قرار گرفتند تا از تطابق نتایج عملی با تئوری بتوان مکانیسم احتمالی را پیشنهاد داد.

روش بررسی: در این طرح تعدادی از مشتقات سنتز شده ایساتین که اثرات ضد التهابی در آزمایشات برون‌تن نشان داده‌اند از نظر برهمکنش با آنزیم‌های سیکلواکسیژناز ۱و۲ توسط نرم‌افزار داکینگ ارزیابی شدند همچنین خواص فارماکوکینتیک و پیروی از قانون لیپینسکی ترکیبات سنتز شده توسط برنامه Swiss ADME مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: نتایج نشان داد که ترکیباتI_2 و I_3 کمترین مقادیر انرژی اتصال به هر دو فرم از آنزیم سیکلواکسیژناز را دارا می‌باشند. ترکیبات مطالعه شده همگی از قانون لیپینسکی پیروی می‌کنند.

نتیجه‌گیری: ترکیبات I_2 و I_3 در مطالعات ضد التهاب برون تن اثرات ضدالتهاب متوسطی نشان دادندکه در تطابق با مطالعات داکینگ می‌باشد و می‌تواند تاییدی بر مکانیسم احتمالی این ترکیبات از طریق مهار این آنزیم باشد. مطالعات مهار آنزیم توسط این مشتقات از طریق کیت‌های تشخیصی نیز برای تایید بیشتر لازم می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: ایساتین، التهاب، سیکلواکسیژناز، داکینگ مولکولی

ارجاع: جعفری الهام، حسن‌زاده فرشید، خیام‌باشی نهال، حاج‌هاشمی ولی‌اله. **مطالعه برهمکنش مشتقات ایساتین استخلاف شده در ناحیه ۱و۳ با خواص ضد التهابی بر آنزیم‌های سیکلواکسیژناز ۱ و ۲ به روش داکینگ مولکولی**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۰؛ ۲۹ (۱۲): ۹۲-۴۳۸۲.

۱-گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۲-گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۳۳۲۷۱۸۵۳، پست الکترونیکی: jafari@pharm.mui.ac.ir، صندوق پستی:۷۳۴۶۱-۸۱۷۴۶

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i12.8974]

مقدمه

یکی از مشکلات اساسی همراه با بیماری‌های مختلف درد و التهاب می‌باشد. التهاب یک نوع پاسخ دفاعی بدن است که در اثر آسیب بافتی، عوامل شیمیایی و میکروبی ایجاد می‌شود. در این واکنش واسطه‌های التهابی مختلفی مانند پروستاگلاندین‌ها که واسطه‌های اصلی در التهاب، درد و افزایش دمای بدن هستند آزاد می‌شوند. آنزیم‌های سیکلواکسیژناز (COX) آنزیم کلیدی در تبدیل آراشیدونیک اسید به پروستاگلاندین‌ها هستند (۳-۱). سیکلواکسیژناز یک پروتئین داخل غشایی گلیکوزیله و یک هومودیمر می‌باشد. این آنزیم از طریق سطح هیدروفوبیک هلیکس‌های آمفی‌پاتیک در یک لایه از غشای فسفولیپید قرار می‌گیرد. آنزیم با استفاده از تیروزین ۳۸۵ دو اکسیژن رادیکالی را به آراشیدونیک اسید انتقال می‌دهد تا واسطه‌های التهابی از آن ساخته شود. از طرفی اکسیژن‌های موجود در آراشیدونیک اسید با آرژنین ۱۲۰ که در مجاورت کانال هیدروفوب وجود دارد پیوند برقرار می‌کنند و آراشیدونیک اسید به درون جایگاه فعال آنزیم وارد می‌شود. مطالعات نشان داده است که آرژینین ۱۲۰، تیروزین ۳۸۵ و سرین ۵۳۰ اسید آمینه‌های ضروری در ساختار آنزیم سیکلواکسیژناز هستند. در پستانداران دو ایزوفرم از این آنزیم به نام‌های سیکلواکسیژناز ۱و ۲ وجود دارد که ژن‌های مستقل و الگوی بیان متفاوت دارند. دو ایزوآنزیم از لحاظ اندازه توالی اسیدهای آمینه تا حدود زیادی مشابهند ولی از نظر الگوی بیان و عملکرد سلولی متفاوتند (۷-۴). ایزو آنزیم ۱ مسئول تشکیل واسطه‌های بیولوژیکی مهم مانند پروستانوئیدها (پروستاگلاندین‌ها، پروستا سایکلین‌ها، ترومبوکساین) و هم‌چنین موکوس در لوله گوارش است برای همین مصرف مهارکنندگان این ایزو آنزیم به‌عنوان دارو سبب تحریک لوله گوارش خواهد شد. سیکلواکسیژناز ۲ در دردهای التهابی دخیل است و نقش مهمی در بیوسنتز پروستاگلاندین در سلول‌های التهابی دارد (۲). داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی از طریق مهار ایزوآنزیم ۱ یا مهار هر دو ایزوآنزیم عمل می‌کنند. مهارکنندگان این ایزوآنزیم‌ها می‌توانند در کنترل و بهبود التهاب موثر باشند (۱۰-۸). ایساتین یا (Indole-1H-2,3-dione) (شکل۱) یک ترکیب هتروسیکل و مشتق ایندول شامل گروه‌های کتو (در موقعیت ۲ و ۳ حلقه) لاکتام می‌باشد این ماده یک ترکیب طبیعی و تنظیم‌کننده بیولوژیک اندوژن است که در مغز بافت‌های محیطی و مایعات بدن یافت می‌شود. مشتقات ایساتین به دلیل فعالیت‌های قوی بیولوژیکی و دارویی مورد توجه علم شیمی دارویی قرار گرفته‌اند (۲). از خواص بیولوژیک آن‌ها می‌توان به خواص ضد سرطان (۱۱،۱۲)، ضد میکروبی (۱۶-۱۳)، ضد التهاب، ضد درد (۲)، وضد تشنج (۱۷) اشاره کرد. گزارشاتی مبنی از مهار آنزیم‌های سیکلو اکسیژناز توسط مشتقات ایساتین وجود دارد (۱۱). جاراپولا و همکارانش در مطالعه‌ای مشتقات بنزوهیدرازید – ایساتین را از نظر برهمکنش با آنزیم‌های سیکلو اکسیژناز ۱و ۲ به‌وسیله داکینگ مولکولی مورد بررسی قرار دادند که بین نتایج تئوری و in-vivo ارتباط قابل توجهی مشاهده شد (۲). مشتقات شیف-باز و مانیش باز از ایساتین خواص ضد میکروبی و التهاب نشان داده‌اند (۲۱-۱۷). مطالعه رابطه ساختار- فعالیت مشتقات ایساتین نشان داده است که استخلاف زنجیری الکیل با حداکثر ۲ اتم کربن در موقعیت ۱ باعث افزایش فعالیت بیولوژیک ترکیبات می‌شود (۲۲). هم‌چنین در مطالعات دیده شده است که طبیعت استخلاف در موقعیت۳ حلقه ایندولی نقش مهمی در تنظیم خواص ضد التهاب دارد (۲۳). داکینگ مولکولی پیش‌بینی ساختار پیچیده لیگاند –رسپتور با استفاده از روش محاسبه است در این روش مولکول‌های کوچک درون جایگاه فعال ماکرومولکول‌های هدف داک شده و به اتصال آن‌ها در این جایگاه امتیاز داده می‌شود (۲۴). در این مطالعه تعدادی از مشتقات سنتز شده ایساتین که اثرات ضد التهابی در آزمایشات برون تن نشان داده‌اند (شکل ۲) (۲۳) از نظر چگونگی برهمکنش با آنزیم‌های سیکلواکسیژناز به روش داکینگ مولکول مورد بررسی قرار گرفتند (شکل‌های۴ و۳). هم‌چنین خواص فارماکوکینتیک و پیروی از قانون لیپینسکی این مشتقات ارزیابی شد. امید است تا از تطابق نتایج عملی با تئوری بتوان مکانیسم احتمالی را برای این مشتقات پیشنهاد داد. نتایج به‌دست آمده از مطالعات داکینگ و خواص فارماکوکینتیک بتواند در طراحی ترکیبات موثرتر در آینده مفید واقع شود.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i12.8974]

روش بررسی

آماده‌سازی پروتئین

ساختار کریستالوگرافی سیکلواکسیژناز۱ (PDB Id:3KK6)با قدرت تفکیک ۲/۷۵ انگستروم و سیکلواکسیژناز ۲ (PDB Id:3LN1) با قدرت تفکیک ۲/۴ انگستروم از بانک اطلاعات پروتئین دانلود گردید. سلکوکسیب به‌عنوان لیگاند کوکریستال به همراه مولکول‌های آب، (بتا اکتیل گلوکوزید BOG)و (N-استیلD- گلوکز آمینNAG) در ساختار به‌طور همزمان حذف شدند. ساختار با استفاده از برنامه اتوداک تولز پروتونه شد و بعد از تعیین بار و تهیه فایل PDBQT برای مطالعه داکینگ استفاده شدند.

آماده‌سازی لیگاند

تعدادی از مشتقات جدید سنتز شده ایساتین توسط همین گروه تحقیقاتی که در آزمایشات برون تن به روش ادم گوش القا شده با کروتون اثرات ضد التهابی نشان داده‌اند (I_1-I_4) در این مطالعه استفاده شدند (۲) (۲۳) ساختار ترکیبات با استفاده از نرم افزارهیپرکم (hyperchem) ترسیم شد و با استفاده از روش نیمه تجربی PM3 بهینه‌سازی شدند. بعداز تعیین بار و مشخص کردن چرخش زاویه‌ای با استفاده از برنامه اتوداک تولز فایل PDBQT لیگاندها برای داکینگ مورد استفاده قرار گرفتند.

داکینگ مولکولی

برای بررسی بر هم‌کنش لیگاندها با آنزیم‌های سیکلواکسیژناز از نرم افزار اتوداک (Auto Dock 1.5.6) استفاده شد. جعبه گرید با ابعاد ۶۰×۶۰×۶۰ برای هر دو آنزیم در نظر گرفته شد. با توجه به موقعیت سلکوکسیب در ساختار کریستالوگرافی برای سیکلواکسیژناز نوع ۲ ابعاد (-15.92) z (-21.18) y (30.82) x و برای ایزو آنزیم سیکلواکسیژناز نوع ۱ ابعاد y (-32.41) x (-5.54) z(43.37) انتخاب شد .پارامترهای شبکه و داکینگ مطابق با پارامترهای پیش فرض برنامه تنظیم شد. پس از انجام داکینگ بهترین کنفورماسیون با پایین‌ترین میزان انرژی اتصال به عنوان نتیجه انتخاب شد. فایل‌های نتایج به‌دست آمده با استفاده از برنامه Accelrys Discovery Studio Visualizer 4 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. با اتصال مجدد سلکوکسیب به عنوان یک مهارکننده کوکریستالیزه به آنزیم‌های مربوطه با root mean square deviation (RMSD) زیر ۱ آنگستروم پروسه داکینگ مولکولی اعتبار سنجی شد. انرژی آزاد اتصال (ΔG)، ثابت مهار (Ki) و برهمکنش پیوند هیدروژنی که از مطالعات داکینگ با استفاده از اتوداک به‌دست آمده است در جدول ۱ و شکل‌های ۳و۴ ارائه شده است.

تخمین پارامترهای فارماکوکینتیک با استفاده از *Swiss ADME*

قانون لیپینسکی (Lipinski's "rule of five) شامل وزن مولکولی ترکیب (MW)، تعداد اتم‌های دهنده باند هیدروژنی (NHBD)، تعداد اتم‌های پذیرنده باند هیدروژنی (NHBA) و (log P) برای ارزیابی اینکه ترکیب جدید می‌تواند خواص دارو داشته باشد به‌کار می‌رود. امروزه چندین برنامه آنلاین در دسترس است که در پیش‌بینی خواص فارماکوکینتیک کاندیدای دارویی کمک می‌کند. پیش‌بینی خواص فارماکوکینتیک برای مشتقات ایساتین با استفاده از (SwissADME website) انجام شد (۲۵).

تجزیه و تحلیل آماری

در این مطالعه برهم‌کنش بین ترکیبات سنتز شده و آنزیم سیکلواکسیژناز ۱ و ۲ به کمک داکینگ ارزیابی شد.

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.تایید شده است (کداخلاق. (IR.MUI.RESEARCH.REC.1397.145)

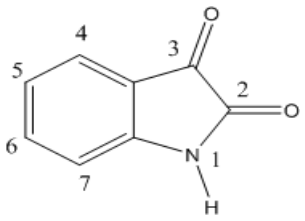
نتایج

انرژی آزاد اتصال (ΔG)، ثابت مهار (Ki) و برهمکنش پیوند هیدروژنی که از مطالعات داکینگ با استفاده از اتوداک به‌دست آمده است در جدول۱ و شکل‌های ۳و۴ ارائه شده است. ترکیبات I_2, I_3 کمترین مقادیر را در اتصال به هردو فرم از آنزیم سیکلواکسیژناز نشان دادند. هرچه مقدار انرژی کمتر باشد تمایل لیگاند به جایگاه اتصال بیشتر می‌باشد و ثابت مهار برای این دو ترکیب، به‌ویژه ترکیب I_3 در محدوده نانو مولار برای هردو فرم از آنزیم می‌باشد. اسیدامینه‌های لوسین ۳۳۸ و سرین

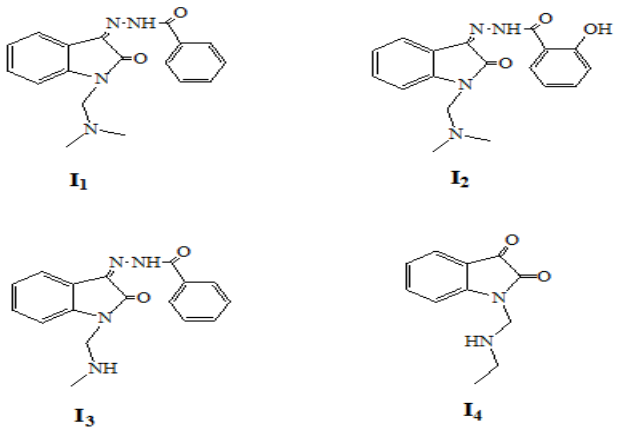
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i12.8974]

۵۱۶ از آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ به‌ترتیب با گروه کربونیل حلقه ایساتین ترکیب I_2 و گروه کربونیل پیوند آمیدی ترکیب I_3 باند هیدروژنی شکل می‌دهند. اسید امینه‌های پرولین ۱۹۱، سرین۵۱۶، آسپارژین ۵۱۵ و هیستیدین ۹۰ از سیکلو اکسیژناز ۱ با ترکیب I_2 وگلوتامین ۵۲۴ و آرژینین ۱۲۰ از این ایزو آنزیم به ترتیب با آمین و گروه کربونیل حلقه ایساتین از ترکیب I_3 در شکل‌گیری باندهای هیدروژنی سهیم هستند. انرژی اتصال ترکیب I_4 با سیکلواکسیژناز ۲ و۱ به ترتیب ۶/۷۳- و ۶/۰۶- کیلوکالری بر مول بوده و ثابت مهار آن نیز برای هر دو فرم از آنزیم در محدوده میکرومولار است. سرین ۵۱۶، تیروزین ۳۷۱ از آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ با قسمت مانیش –باز ترکیب برهمکنش به صورت پیوند هیدروژنی داشتند وهیستیدین ۹۰ و ترئونین ۹۴ از آنزیم سیکلواکسیژناز۱ به ترتیب با گروه کربونیل حلقه ایساتین و گروه مانیش-باز ترکیب پیوند هیدروژنی تشکیل دادند (شکل ۳و۴) ترکیب I_1 در مطالعه تجربی (اثر ضد التهاب) و تئوری (از نظر تداخلات با آنزیم‌ها) اثرات بارزی نشان نداد. نتایج حاصل از پیش بینی خواص برای مشتقات ایساتین با استفاده از SwissADME website در جدول ۲ نشان داده شده است. مطابق با پارامترهای جدول۲ ترکیبات مطالعه شده همگی از قانون ۵ لیپینسکی پیروی می‌کنند.



شکل۱: ساختار ایساتین



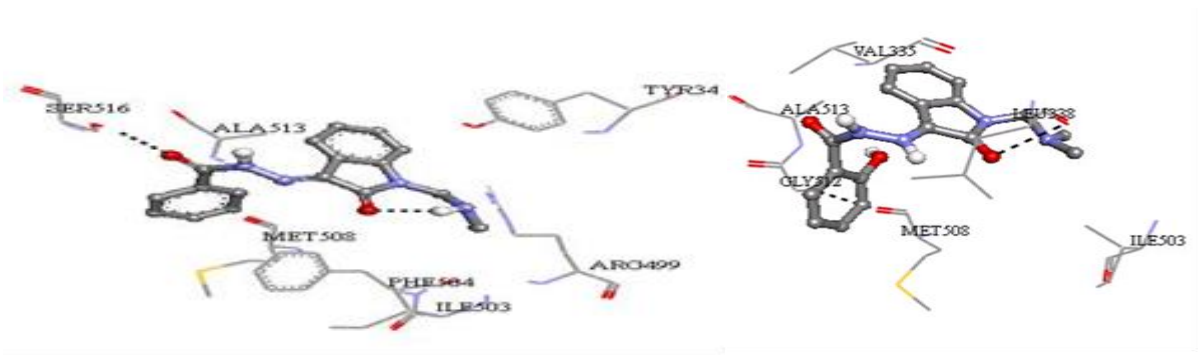
شکل۲: ساختار مشتقات ایساتین مورد استفاده در بررسی داکینگ مولکولی (۲۳)

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-14]

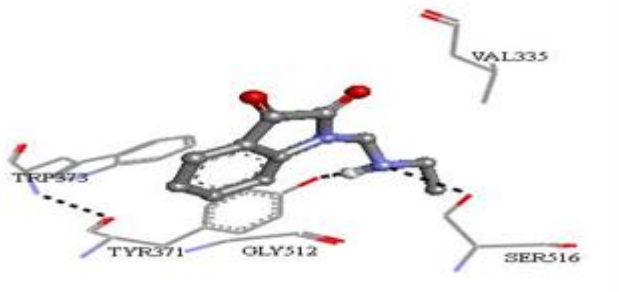
[DOI: 10.18502/ssu.v29i12.8974]

جدول۱: مقادیر انرژی اتصال(کیلوکالری/مول)، تداخلات هیدروژنی با جایگاه فعال، ثابت مهار (Ki) مشتقات جدید ایساتین با آنزیم‌های سیکلواکسیژناز۱و۲ محاسبه شده توسط اتوداک

سیکلواکسیژناز ۱			سیکلواکسیژناز ۲		
باند هیدروژنی	(Ki) ثابت مهار	انرژی اتصال (کیلوکالری /مول)	باند هیدروژنی (فاصله :انگستروم)	(Ki) ثابت مهار	انرژی اتصال (کیلوکالری /مول)	شماره ترکیب
Gln۱۹۲ (۲/۰۵)	۳۰۸/۳۵ (µM)	-۴/۷۹	Asp ۵۰۱ (۲/۰۴)	۳/ ۹۵(mM)	-۳/۲۸	**I_1**
Ser۵۱۶,Asn ۵۱۵ Pro ۱۹۱,His ۹۰	۵/۶۱(µM)	-۷/۱۶	Leu ۳۳۸ (۲/۱۵)	۱۶۰/۸۸(nM)	-۹/۲۷	**I_2**
Glu۵۲۴ (۱/۸۱), Arg ۱۲۰	۹۴۰/۶۸(nM)	-۸/۲۲	Ser۵۱۶ (۲/۱۲)	۴۳۲/۲۹(nM)	-۸/۶۸	**I_3**
His ۹۰ (۲/۰۳), Thr۹۴ (۲/۰۱)	۳۶/۱۲(µM)	-۶/۰۶	Ser۵۱۶ (۱/۸۵),Tyr۳۷۱	۱۱/۶۶(µM)	-۶/۷۳	**I_4**



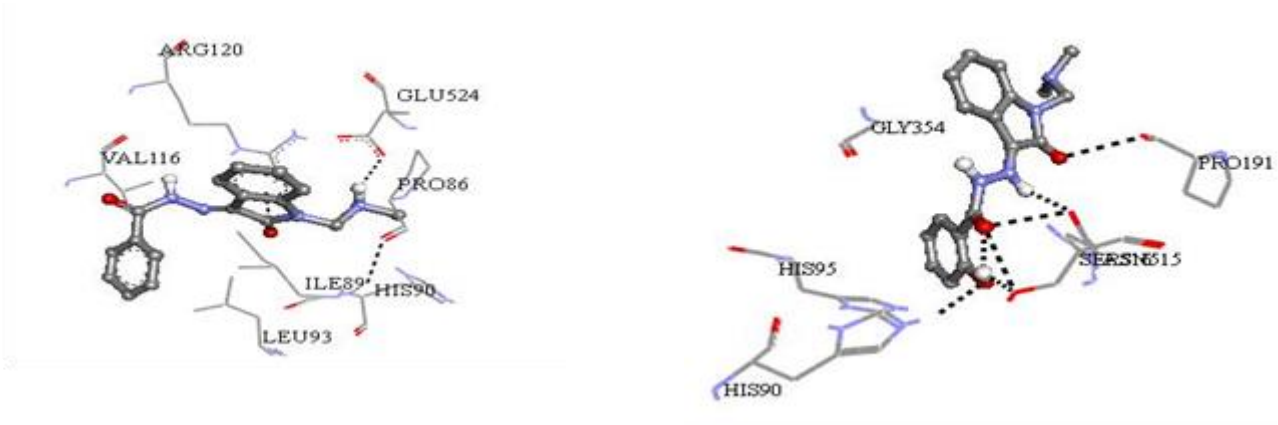
الف ب



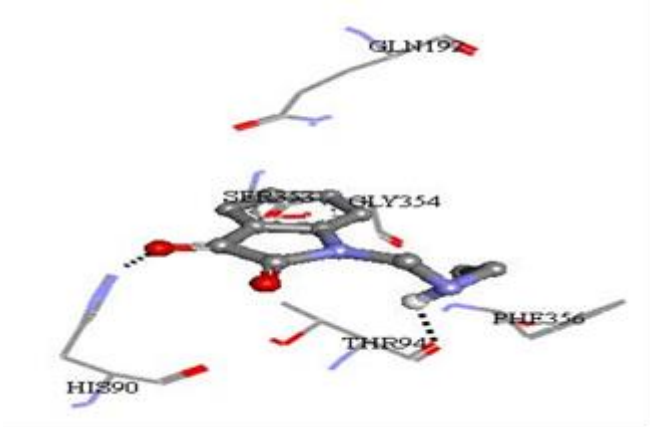
ج

شکل۳: برهمکنش احتمالی مشتقات ایساتین با آنزیم سیکلو اکسیژناز۲. (الف) ترکیبI_2، (ب) ترکیب I_3(ج) ترکیبI_4

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-14]
[DOI: 10.18502/ssu.v29i12.8974]



ب الف



ج

شکل۴: بر همکنش احتمالی مشتقات ایساتین با آنزیم سیکلو اکسیژناز۱.(الف) ترکیبI_2 ,(ب) ترکیب I_3 (ج) ترکیبI_4

جدول ۲: تخمین پارامترهای فارماکوکینتیک مشتقات ایساتین با استفاده از (SwissADME website)

شماره ترکیب	وزن مولکولی(g/mol)	[1]Logp	[2]HBD	[3]HBA	[4]TPSA(A)	Lipinski's RO5	Lead likness	GI absorption	Rotatable bonds	Pg-S
I_1	۳۲۲/۳۶	۲/۶۲	۱	۴	۶۵/۰۱	بله	بله	بالا	۵	خیر
I_2	۳۳۸/۳۶	۳/۱۶	۲	۵	۸۵/۲۴	بله	بله	بالا	۵	خیر
I_3	۳۰۸/۳۳	۲/۵	۲	۴	۷۳/۸	بله	بله	بالا	۵	خیر
I_4	۲۰۴/۲۳	۱/۷۹	۱	۳	۴۹/۴۱	بله	خیر	بالا	۳	خیر

[1]Octanol–water partition coefficient

[2]Number of hydrogen-bond donors (OH and NH groups)

[3]Number of hydrogen-bond acceptors (O and N atoms)

[4]topological polar surface area

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i12.8974]

بحث

مشتقات ایساتین خواص بیولوژیکی متفاوتی نشان داده‌اند (۱۷-۱۴) که یکی از مهم‌ترین آن اثر ضد التهاب می‌باشد که به‌ویژه از مشتقات ایساتین با گروه‌های شیف- باز و مانیش باز مشاهده شده است (۲۰،۲۶). مشتقاتی از ایساتین سنتز شدند و از نظر خواص ضد التهاب با روش croton oil-induced ear edema. مورد بررسی قرار گرفتند این ترکیبات در دو دوز ۲۰۰ mg/kg و ۴۰۰ موردآزمایش قرار گرفتند که ترکیب I_2 (**P<0.01) وترکیب I_3, (*** P<0.001) در مقایسه با کنترل (نرمال سالین) نشان دادند. ترکیب I_1 در این دو دوز تفاوت معناداری با گروه کنترل در تست تجربی نشان نداد ترکیب I_4 با توجه به اسکرین اولیه در تست ضد التهاب در دوز پایین تر۱۰۰و۲۰۰mg/kg مورد بررسی قرار گرفت که اثر ضد التهابی قوی با (***P<0.001) داشت (۲۳) در این مطالعه برهمکنش مشتقات ایساتین با آنزیم‌های سیکلواکسیژناز ۱و ۲ توسط برنامه داکینگ مورد ارزیابی قرار گرفت. همانطور که مقادیر انرژی اتصال برحسب کیلوکالری بر مول در جدول ۱ نشان می‌دهد ترکیبات I_2 , I_3 کمترین مقادیر را در اتصال به هر دو فرم از آنزیم سیکلواکسیژناز نشان دادند. ثابت مهار برای این دو ترکیب، به‌ویژه ترکیب I_3 در محدوده نانومولار برای هر دو فرم از آنزیم می‌باشد. در مطالعات ضد التهاب برون تن این دو ترکیب تفاوت معناداری با گروه کنترل نشان دادند (۲۳). که در تطابق با مطالعات داکینگ می‌باشد و می‌تواند تا حدودی تاییدی بر مکانیسم ضد التهابی این ترکیبات از طریق مهار این آنزیم باشد که البته مطالعات مهار آنزیم توسط این مشتقات از طریق کیت‌های تشخیصی نیز برای تایید لازم می‌باشد. انرژی اتصال ترکیب I_4 که فقط حاوی گروه مانیش باز بوده و در مطالعات برون تن به‌عنوان قویترین ترکیب شناخته شده بود با سیکلواکسیژناز ۲ و ۱ به ترتیب ۶/۷۳- و ۶/۰۶-کیلوکالری بر مول بوده و ثابت مهار آن نیز بر ای هر دو فرم از آنزیم در محدوده میکرومولار است که می‌توان به فقدان گره شیف-باز در این ترکیب نسبت داد یا اینکه اثرات ضد التهابی این ترکیب ممکن است از مسیرهای دیگری غیر از مهار آنزیم‌های سیکلو اکسیژناز باشد. با مقایسه نتایج تئوری و تجربی در این تحقیق می‌توان فهمید که از روش تئوری داکینگ تنها می‌توان به‌عنوان ابزاری برای تعیین مکانیسم احتمالی ترکیبات استفاده کرد که برای تایید بیشتر مطالعات مهار آنزیمی به‌صورت تجربی حتماً توصیه می‌شود. نکته دیگر اینکه اگر ترکیبی از روشی غیر از تاثیر بر رسپتور یا آنزیم اثر داشته باشد ممکن است در مطالعات داکینگ و تجربی تناقض دیده شود چناچه در مورد ترکیب $\mathbf{I}_4$ در این مطالعه دیده شد. جاراپولا و همکارانش در مطالعه‌ای مشتقات بنزوهیدرازید – ایساتین را از نظر برهمکنش با آنزیم‌های سیکلو اکسیژناز ۱و ۲ به‌وسیله داکینگ مولکولی مورد بررسی قرار دادند که بین نتایج تئوری و *in-vivo* ارتباط قابل‌توجهی مشاهده شد و در مطالعه توسط آن‌ها نیز مانند طرح حاضر گروه کربونیل حلقه ایساتین و گروه کربونیل پیوند آمیدی با اسیدهای آمینه آنزیم تداخلات هیدروژنی نشان دادند (۲). در مطالعات خواص فارماکوکینتیک، مقادیر نواحی سطح قطبی توپولوژیکال (TPSA) یک فاکتور مهم برای پیش‌بینی استفاده خوراکی دارو می‌باشدکه از نواحی سطحی همه اتم‌های قطبی مانند اکسیژن، نیتروژن و هیدروژن‌های متصل شده به آن‌ها به‌دست می‌آید. اگر ترکیبی مقدار (TPSA) کمتر از ۱۴۰ انگستروم دارد این ترکیب باید نفوذپذیری روده‌ای مناسبی داشته باشد و(TPSA) کمتر از ۶۰ انگستروم نفوذپذیری خوبی از سد خونی- مغزی دارد (۲۷)که مطابق با جدول ۲ تمام ترکیبات نفوذ پذیری گوارشی بالایی داشتند. لیپوفیلیسیتی یک مولکول فاکتور فیزیکو-شیمیایی مهم برای تخمین انتشار غیر فعال ترکیب از طریق غشای روده می‌باشد که به‌عنوان $\log P$ شناخته می‌شود که تمام ترکیبات مقادیر کمتر از ۵ نشان دادندکه نشان‌دهنده لیپوفیلیسیته مناسب برای جذب روده‌ای است. توانایی تشکیل باند هیدروژنی پارامتر دیگری برای نفوذپذیری دارو است.که برای جذب ایده آل تعداددهنده باند هیدروژنی و پذیرنده باند هیدروژنی باید به ترتیب کمتر از ۵ و ۱۰ باشد. زیست دستیابی خوراکی مناسب هم‌چنین متاثر از

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i12.8974]

تعداد باندهای قابل چرخش می‌باشد که باید کمتر از ۱۰ باشد (۲۸). مطابق با پارامترهای جدول ۲ ترکیبات مطالعه شده همگی از قانون ۵ لیپینسکی پیروی می‌کنند.

نتیجه‌گیری

ترکیبات I_2، I_3 در مطالعات ضد التهاب برون‌تن تفاوت معناداری با گروه کنترل نشان دادندکه در تطابق با مطالعات داکینگ می‌باشد و می‌تواند تاییدی بر مکانیسم احتمالی این ترکیبات از طریق مهار این آنزیم باشد. مطالعات مهار آنزیم توسط این مشتقات از طریق کیت‌های تشخیصی نیز برای تایید بیشتر لازم می‌باشد. با توجه به نتایج حاصل از داکینگ، تداخلات گروه‌های عاملی با اسیدهای آمینه آنزیم، نتایج تجربی و فارماکوکینتیک امید است این تحقیق بتواند در طراحی ترکیبات موثرتر در آینده مفید واقع شود.

سپاس‌گزاری

این مقاله منتج از پایان‌نامه داروسازی دکترای عمومی به شماره طرح ۳۹۷۱۳۲ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: ندارد.

References:

1- Szczukowski Ł, Krzyżak E, Zborowska A, Zając P, Potyrak K, Peregrym K, et al. ***Design, Synthesis and Comprehensive Investigations of Pyrrolo [3, 4-d] pyridazinone-Based 1, 3, 4-Oxadiazole as New Class of Selective COX-2 Inhibitors***. Intl J Mol sci 2020; 21(24): 9623.

2- Jarapula R, Gangarapu K, Manda S, Rekulapally S. ***Synthesis, in Vivo Anti-Inflammatory Activity, and Molecular Docking Studies of New Isatin Derivative***s. Int J Med Chem 2016; 2016: 1-9.

3- Babu GS, Rajani N, Malathy PS, Srinivas B, Kulandaivelu U, Rao JV**. *Synthesis, Characterization and Evaluation of Novel N-(1H-Benzimidazol-2-Yl)-2-Isatinylidene-Hydrazinecarboxamide Derivatives as Anti-Inflammatory Agents***. Der Pharma Chemica 2010; 2(3): 196-204.

4- Rouzer CA, Marnett LJ. ***Cyclooxygenases: Structural and Functional Insights***. J Lipid Res 2009; 50 (Suppl): S29-34.

5- Rieke CJ, Mulichak AM, Garavito RM, Smith WL. ***The Role of Arginine 120 of Human Prostaglandin Endoperoxide H Synthase-2 in the Interaction with Fatty Acid Substrates and Inhibitors***. J Biol Chem 1999; 274(24): 17109-14.

6- Rowlinson SW, Kiefer JR, Prusakiewicz JJ, Pawlitz JL, Kozak KR, Kalgutkar AS, et al. ***A Novel Mechanism of Cyclooxygenase-2 Inhibition Involving Interactions with Ser-530 and Tyr-385***. J Biol Chem 2003; 278(46): 45763-9.

7- Arora M, Choudhary S, Singh PK, Sapra B, Silakari O. ***Structural Investigation on the Selective COX-2 Inhibitors Mediated Cardiotoxicity: A Review***. Life Sci 2020; 251: 117631.

8- Eren G, Ünlü S, Nuñez MT, Labeaga L, Ledo F, Entrena A, et al. ***Synthesis, Biological Evaluation, and Docking Studies of Novel Heterocyclic Diaryl Compounds as Selective COX-2 Inhibitors***. Bioorg Med Chemistry 2010; 18(17): 6367-76.

9- Consalvi S, Alfonso S, Di Capua A, Poce G, Pirolli A, Sabatino M, et al. ***Synthesis, Biological Evaluation and Docking Analysis of A New Series of Methylsulfonyl and Sulfamoyl Acetamides And***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i12.8974]

Ethyl Acetates as Potent COX-2 Inhibitors. Bioorg Med Chem 2015; 23(4): 810-20.

10- Firke SD, Bari SB. ***Synthesis, Biological Evaluation and Docking Study of Maleimide Derivatives Bearing Benzenesulfonamide as Selective COX-2 Inhibitors and Anti-Inflammatory Agents***. Bioorg Med Chem 2015 ; 23(17): 5273-81.

11- Khan FA, Maalik A. ***Advances in Pharmacology of Isatin and its Derivatives: A Review.*** Trop J Pharm Res 2015; 14(10): 1937-42.

12- Solomon VR, Hu C, Lee H. ***Hybrid Pharmacophore Design and Synthesis of Isatin–Benzothiazole Analogs for their Anti-Breast Cancer Activity***. Bioorg Med Chem 2009; 17(21): 7585-92.

13- Kumar NS, Pradeep T, Jani G, Silpa D, Vijaya Kumar B. ***Design, Synthesis, and Antimicrobial Screening of Novel Pyridyl-2-Amidrazone Incorporated Isatin Mannich Bases***. J Adv Pharm Technol Res 2012; 3(1): 57-61.

14- El-Faham A, Hozzein WN, Wadaan MAM, Khattab SN, Ghabbour HA, Fun HK, et al. ***Microwave Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Some Novel Isatin Derivatiyes***. J Chemistry 2015: 1-8.

15- Patel A, Bari S, Talele G, Patel J, Sarangapani M. ***Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Isatinderivatives***. Iranian J Pharmaceutical Research 2006; 5(4): 249-54.

16- Selvam P, Murgesh N, Chandramohan M, De Clercq E, Keyaerts E, Vijgen L, et al. ***In Vitro Antiviral Activity of some Novel Isatin Derivatives against HCV and Sars-CoV Viruses.*** Indian J Pharm Sci 2008; 70(1): 91-4.

17- Eggadi V, Kulandaivelu U, Sharvanabhava BS, Jupally VR. ***Screening of the Anticonvulsant Activity of some Isatin Derivatives in Experimental Seizure Models and its Effect on Brain GABA Levels in Mice.*** American J Pharmacological Sciences 2013; 1(3): 42-6.

18- Panneerselvam P, Reddy RS, Murali K, Kumar NR. ***Synthesis, Analgesic, Anti-Inflammatory and Antimicrobial Activities of some Novel Schiff's Bases of 5-Subsituted Isatin***. Der Pharma Chemica 2010; 2(1): 28-37.

19- Sharma PK, Balwani S, Mathur D, Malhotra S, Singh BK, Prasad AK, et al. ***Synthesis and Anti-Inflammatory Activity Evaluation of Novel Triazolyl-Isatin Hybrids***. J Enzyme Inhib Med Chem 2016; 31(6): 1520-6.

20- Sridhar SK, Saravanan M, Ramesh A. ***Synthesis and Antibacterial Screening of Hydrazones, Schiff and Mannich Bases of Isatin Derivatives***. Eur J Med Chem 2001; 36(7-8): 615-25.

21- Tehrani KHME, Hashemi M, Hassan M, Kobarfard F, Mohebbi S. ***Synthesis and Antibacterial Activity of Schiff Bases of 5-Substituted Isatins.*** Chin Chem Lett 2016; 27(2): 221-25**.**

22- Ram VJ, Mishra L, Pandey HN, Vlietinck AJ. ***Pesticidalmannich Bases Derived from Isatinimines***. J Heterocyclic Chemistry 1986; 23(5): 1367-69.

23- Hassanzadeh F, Jafari E, Khayambashi N, Hajhashemi V. ***Synthesis and Anti-Inflammatory Effects Evaluation of 1,3 Substituted Isatin Derivatives***. Thai J Pharm Sci 2021; 45 (4): 248-52.

24- Hassanzadeh F, Jafari E, Zarabi M, Khodarahmi G, Vaseghi G. ***Synthesis, Cytotoxic Evaluation, and***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i12.8974]

Molecular Docking Studies of some New 1, 3, 4-Oxadiazole-Based Compounds. Res Pharm Sci 2020; 15(5): 454-62.

25- Jafari E , Taghi jarah-Najafabadi N, Jahanian-Najafabadi A, Poorirani S, Hassanzadeh F, Sadeghian-Rizi S. ***Synthesis and Evaluation of Antimicrobial Activity of Cyclic Imides Derived from Phthalic and Succinic Anhydrides***. Res Pharm Sci 2017; 12(6): 526-34.

26- Roman G. ***Mannich Bases in Medicinal Chemistry and Drug Design***. Eur J Med Chem 2015; 89: 743-816.

27- Ertl P, Rohde B, Selzer P. ***Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and its Application to the Prediction of Drug Transport Properties***. J Med Chem 2000; 43(20) : 3714-7.

28- Rafiee Pour Z, Nazifi SMR, Afshari Safavi A, Nazifi ZS, Massah AR. ***Solvent-Free Synthesis, ADME Prediction, and Evaluation of Antibacterial Activity of Novel Sulfonamide Derivatives.*** Russ J Org Chem 2019; 55: 852-9.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i12.8974]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 29| NO 12 | Mar 2022
Received: 23 Aug 2021
Accepted: 1 Dec 2021

Interaction Study of 1, 3 Substituted Isatin Derivatives with Anti Inflammatory Properties with Cyclooxygenase 1 and 2 Enzymes by Molecular Docking Method

Elham Jafari[*1], Farshid Hassanzadeh[1], Nahal Khayambashi[1], Valiollah Hajhashemi[2]

Original Article

Introduction: Inflammation as the body's defense response is accompanied with various diseases. Prostaglandins are major mediators of inflammation produced by the cyclooxygenase enzymes. So inhibitors of these enzymes can be effective in treating inflammation. There are reports of inhibition of these enzymes by isatin derivatives to control inflammation. Isatin is a heterocyclic compound whose derivatives have been shown outstanding biological profile in medicinal chemistry studies especially anti-inflammatory effects. In this study, derivatives of isatin were investigated for interaction with cyclooxygenase enzymes in order to confirm the experimental results whit theory to suggest a possible mechanism.

Methods: In this study, some of the isatin –based synthesized derivatives which have been shown anti-inflammatory effects in *in- vitro* tests, evaluated by docking program for interaction with cyclooxygenase 1 and 2 enzymes. Also, the pharmacokinetic properties and compliance with the Lipinski law of synthesized compounds were investigated.

Results: The results showed that compounds I_2 and I_3 have the lowest values of binding energy to both forms of the cyclooxygenase enzymes. All studied compounds followed Lipinski's law.

Conclusion: Compounds I_2 and I_3 showed moderate anti-inflammatory activity in *in vitro* anti-inflammatory studies which is in accordance with docking studies. It can be a confirmation of the possible mechanism of these compounds through inhibition of this enzyme. Enzyme inhibition studies by these derivatives through diagnostic kits are also required for more confirmation.

Keywords: Isatin, Inflammation; Cyclooxygenase; Molecular docking.

Citation: Jafari E, Hassanzadeh F, Khayambashi N, Hajhashemi V. **Interaction study of 1, 3 substituted isatin derivatives with anti inflammatory properties with cyclooxygenase 1 and 2 enzymes by molecular docking method.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2022; 29(12): 4382-92.

[1]Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran.

[2]Department of Pharmacology, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran.

***Corresponding author: Tel:** 031-37927106**, email:** jafari@pharm.mui.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i12.8974]