

شبیه سازی بر هم کنش گروهی از ترکیبات مهارى بر دمين آمینى کپسید ویروس HTLV-1 با روش In Silico

مریم بیدخوری^۱، میترا خیرآبادی^۲، سکینه کاظمی نورعینی^۳، ملیحه آزادپرور^۴

۱- دانشجو و گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران (m.bidkhory9689@gmail.com)

۲- دانشیار و گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران (mitrakheirabadi@yahoo.com, m.kheirabadi@hsu.ac.ir)

۳- دانشیار و گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران (kazemibio@gmail.com)

۴- استادیار و گروه فیزیک دانشکده علوم پایه، دانشگاه ولایت، ایرانشهر، سیستان و بلوچستان، (M.azadparvar@velayat.ac.ir)

چکیده

ویروس HIV-1 و HTLV-1 هر دو متعلق به خانواده رتروویریده ها هستند. ویروس (HTLV-1) منجر به بیماری هایی نظیر لنفوم سلولهای T بالغ (ATL) و سندروم التهابی پیشرفته عصبی به نام TSP/HAM، آرتروپاتی در مفاصل و التهاب در چشم می شود. همچنین ویروس (HIV-1) مسئول ابتلا به سندروم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) می باشد. کپسید (P24) ساختاری ضروری برای شکل گیری ویروس کامل و تکثیر ویروس است که متاسفانه تاکنون هیچ ترکیب مهارى جهت ممانعت از عملکرد این ساختار پروتئینی در ویروس HTLV-1 مطرح نگردیده است. در تحقیق حاضر باتوجه به هم خانواده بودن و تشابه حتمی دو ویروس HIV-1 و HTLV-1، گروهی از ترکیبات مهارى که در مطالعات تجربی حاکی از اثرگذاری مناسب بر دمين آمینى کپسید ویروس HIV-1 بودند بوسیله شبیه سازی داکینگ مولکولی و دینامیک مولکولی بر کپسید HTLV-1 مورد ارزیابی قرار گرفتند که اثرات مهارى موثری را بر ناحیه آمینى کپسید این ویروس نشان دادند.

واژه های کلیدی: کپسید، مهارکننده، HTLV-1، HIV-1

مقدمه

ویروس HIV-1^۱ و HTLV-1^۲ هر دو از خانواده رتروویریده هستند [۱-۳]. رتروویروس ها (خانواده رتروویریده) حاوی ژنوم RNA می باشند و عفونت را به میزبان خود منتقل می کنند [۴-۶]. ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV-1) مسئول ابتلا به سندروم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) می باشد [۷-۱۰] و ویروس لنفوئروپیک سلول تی انسانی نوع ۱ (HTLV-1) منجر به بیماری هایی نظیر لنفوم سلولهای T بالغ (ATL) و سندروم التهابی پیشرفته عصبی به نام TSP/HAM^۳، و درماتیت عفونی می گردد [۱۱-۱۶]، تاکنون حدود ۱۵-۲۰ میلیون نفر در سراسر دنیا به ویروس HTLV-1 آلوده شده اند [۱۷-۲۰].

¹ human immunodeficiency viruses

² Human T-lymphotropic virus 1

³ Adult T cell leukemia

⁴ HTLV-1 associated myelopathy /tropical spastic paraparesis

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۶-۵ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

کپسید پوششی پروتئینی است که اطراف ماده ژنتیکی ویروس را می پوشاند و باعث نفوذ راحت تر ویروس به داخل سلول می شود [۲۱] همچنین کپسید به دلیل انتقال و حمل ژنوم به سلول میزبان، در شروع عفونت زایی و تکثیر ویروس در هر دو مرحله اولیه و ثانویه از چرخه زندگی آن نقش بسزایی دارد [۲۲].

این ساختار پروتئینی در ویروس HTLV-1 و HIV-1 به ترتیب شامل (۲۱۴ و ۲۳۱) اسید آمینه و دو دمین انتهایی آمینی شامل ۷ آلفا هلیکس و انتهای کربوکسی شامل ۴ آلفا هلیکس می باشد، که بوسیله یک لینکر منعطف به یکدیگر متصل شده اند [۲۳، ۲۴]. نقش های مهم ساختار کپسید ویروس باعث تمرکز جهت شناسایی مهارکننده های این ساختار پروتئینی شده است تا از تکثیر آن و آلودگی سایر سلول ها جلوگیری شود. برخلاف سایر ویروس های متعلق به خانواده رتروویریده تاکنون چندین ترکیب برای مهار فعالیت پروتئین کپسید ویروس HIV-1 مورد بررسی قرار گرفته است. ترکیب I-XW-053 (imidazol-2-yl)benzoic acid (4-(4,5-diphenyl-1H-) و مشتقات آن کوچک مولکول هایی هستند که نخستین بار به روش غربالگری مجازی (in silico) و با هدف طراحی مهارکننده هایی در سطح انتهای آمینی کپسید HIV-1 شناسایی شدند. آزمایشات تجربی و آزمایشگاهی نشان داد این ترکیب مهار عفونت زایی ویروس را در مراحل اولیه چرخه ویروسی متوقف می کند [۲۲، ۲۵].

روش ها

همردیف سازی کپسید ویروس HIV-1 و HTLV-1

ساختار پروتئینی دو کپسید HIV-1 و HTLV-1 (code PDB:1QRJ,2M8N) با فرمت FASTA از سرور وب NCBI به آدرس <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> اتخاذ گردید و با همردیف سازی توالی آمینواسیدی کپسید این دو ویروس در پایگاه داده به آدرس <https://www.ebi.ac.uk/Tools/psa> با در نظر داشتن الگوریتم Needleman-Wunsch، ماتریکس BLusume90 و نقطه شروع و پایان گپ یک، تشابه بیش از ۳۴٪ بدست آمد.

آماده سازی لیگاند

در ابتدا ساختار شیمیایی ترکیبات مهاری با نرم افزار کمدر ۱۲ ترسیم شدند، سپس به نرم افزار هایپرکم منتقل شدند تا مناسب ترین کنفورماسیون خود را بدست آورند [۲۶، ۲۷]. برای این عمل ترکیبات، شبیه سازی مولکولی با استفاده از الگوریتم Polark- Riber و میدان نیروی Amber و با دمای ۳۰۰ درجه کلوین، فشار ۱ اتمسفر و زمان ۱۰ پیکو ثانیه انجام گرفت، تا پایدارترین حالت و پایدارترین انرژی ساختار مهارکننده ها جهت استفاده در مطالعات بعدی مورد استفاده قرار گیرد.

شبیه سازی دینامیک مولکولی پروتئین

ساختار کریستالوگرافی کپسید HIV-1 و HTLV-1 از بانک اطلاعات پروتئین بدست آمد (code PDB:1QRJ,2M8N) و به دلیل وجود لینکر ارتباطی بین دو دمین انتهایی آمینی و انتهای کربوکسی کپسید و اثر گذاری ترکیبات مهاری مذکور بر روی دمین انتهایی آمینی کپسید هر دو ویروس، دمین های کپسید ویروس ها بوسیله Notepad++ تفکیک شد. به منظور بهینه سازی ساختار انتهای آمینی هر دو کپسید، شبیه سازی دینامیک مولکولی با نرم افزار گرومکس ورژن ۵/۱/۲ انجام شد. شبیه سازی دینامیک مولکولی در تعیین حرکات بین اتمی و همچنین دینامیک پروتئین و کمپلکس پروتئین-لیگاند کمک می کند. در شبیه سازی دینامیک مولکولی از میدان نیروی Gromos96-53a6 با مدل حلال مربوط به سیستم SPC/E و برای حلال از آب استفاده شد که در فایل توپولوژی با فرمت *.top ذخیره گردید. یون های سدیم و کلر برای خنثی نگه داشتن بار به سیستم اضافه شدند. وضعیت پروتئینی رزیدوهای آمینواسیدی مطابق با PH=7 تنظیم شدند و بنابراین یون هایی برای خنثی نمودن سیستم اضافه شدند. تمام پیوندهای کووالانسی به اتم های هیدروژن با استفاده از الگوریتم LINCS محدود شدند. میانگش های الکترواستاتیک با استفاده از الگوریتم PME با فاصله قطع ۱۰ آنگستروم برای میانگش لنارد جونز محاسبه شدند. انتگرال شبیه سازی دینامیک مولکولی به منظور انتگرال گیری معادلات استفاده شد. شرایط مرزی تناوبی برای پرهیز از اثرات لبه جعبه به کار

رفت. کمینه سازی انرژی به مدت ۵۰۰ پیکو ثانیه بر روی سیستم انجام گرفت. سپس سیستم در دو مرحله به تعادل می رسد: در مرحله NVT در ۳۰۰ درجه کلوین و زمان ۱۰۰ پیکو ثانیه از نظر دمایی به تعادل می رسد و در مرحله NPT نیز زمان ۱۰۰ پیکو ثانیه از نظر فشار به تعادل می رسد. شبیه سازی دینامیک مولکولی جهت بهینه سازی انتهای آمینی کپسید-1 HTLV در مدت ۱۰ نانو ثانیه انجام گرفت [۲۸-۳۲]. مختصات تمامی اتم ها در سیستم در هر شبیه سازی دینامیک مولکولی، هر ۱ پیکو ثانیه ذخیره شد. در نهایت نتایج حاصل از شبیه سازی با کمک نرم افزارهای Pymol و VMD مشاهده شدند.

داکینگ مولکولی

جهت آماده سازی ساختار کپسید بهینه شده برای انجام داکینگ مولکولی تمامی مولکول های آب از ساختار پروتئین حذف شدند و اتم های هیدروژن از دست رفته نیز به ساختار اضافه شدند. محاسبات داکینگ با استفاده از نرم افزار اتوداک Autodock4.2 با برنامه های اتوداک Autodock4 و اتوگرید Autogrid4 انجام گرفت [۳۳-۳۷]. سپس فایل ها با استفاده از الگوریتم ژنتیک با جستجوی محلی به فرمت pdbqt برای انجام داکینگ تبدیل شدند. یک جعبه اتوگرید به گونه ای ساخته شده که لیگاند بتواند از ادانه در فضای مربوطه حرکت کند. برای پیش بینی نحوه اتصال لیگاند ها و پروتئین، داکینگ کور برای برای مهارکننده ها انجام شد. در داکینگ کور محفظه مکعبی شکلی به ابعاد ۱۲۶×۱۲۶×۱۲۶ آنگستروم تنظیم شد تا همه پروتئین را در بر بگیرد. محاسبات داکینگ با استفاده از الگوریتم ژنتیک لامارکین LGA انجام شد. در ادامه، تعداد ران های داکینگ برای هر داک ۲۵۰ با سنجش انرژی ۲۵۰۰۰۰۰۰ انتخاب شد. این جعبه گرید به عنوان پوشش جایگاه های فعال در نظر گرفته شده است. نتایج اتوداک با استفاده از نرم افزار Autodock بررسی و مشاهده شدند.

شبیه سازی دینامیک مولکولی کمپلکس

فایل های توپولوژی از سرور ATB و PRODRG دریافت و همسان سازی صورت پذیرفت [۳۸-۴۰] و هر یک از کمپلکس های لیگاند-پروتئین به مدت ۵۰ نانو ثانیه تحت شبیه سازی دینامیک مولکولی قرار گرفتند و نتایج بوسیله نرم افزارهای Ligplot و Pymol مورد بررسی قرار گرفتند [۴۱،۴۲].

نتایج

در ابتدا ترکیبات مهاری با استفاده از نرم افزار کمدرا طراحی و سپس جهت بهینه سازی به نرم افزار هایپرکم منتقل و به صورت فایل PDB ذخیره شدند.

سپس برای بدست آوردن نتایج مطلوب و قابل اعتماد تر از فرآیند داکینگ، ابتدا ساختار سه بعدی کپسید هر دو ویروس از پایگاه داده های پروتئین به آدرس <https://www.rcsb.org> اتخاذ گردیده و به دلیل وجود لینکر ارتباطی بین دو دمین انتهای آمین و انتهای کربوکسی کپسید، بوسیله Notepad++ تفکیک شد و توسط گرومکس بهینه سازی شده و دینامیک مولکولی به مدت ۱۰ نانو ثانیه برای انتهای آمین، کپسید-1 HTLV صورت گرفت و نتایج میانگین مقادیر خطای جذر میانگین مربعات (RMSD) و انرژی کل نشان دهنده ثبات و پایداری دمین آمین کپسید هر دو ویروس است. جهت پیش بینی نحوه اتصال i-xw-053 و مشتقات آن با دومین آمینی کپسید ویروس HTLV-1 داکینگ مولکولی با استفاده از Autodock4.2 را برای تمامی ترکیبات انجام شد.

جدول ۱: نتایج حاصل از داکینگ مولکولی I-XW-053 و مشتقات آن با انتهای آمینی کپسید HTLV-1

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

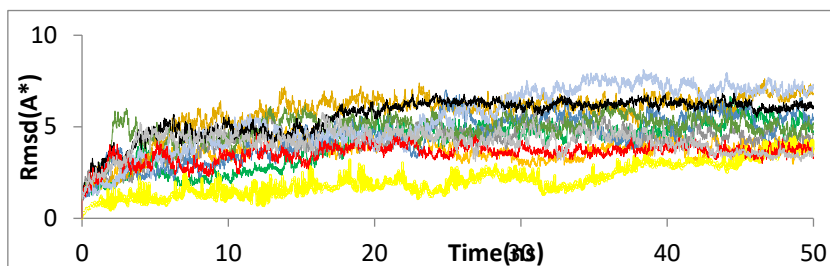
۶-۵ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

نام ترکیب	انتهای آمینی HTLV-1			
	غلظت مهاری μm	انرژی اتصالی kcal/mol	پیوند هیدروژنی	آمینواسید
i-xw-053	64.35nm	-9.81	1	ASP49
CK970	1.45nm	-12.06	1	ASP49
CK750	49.27 nm	-9.97	2	ASP54
CK754	52.73 nm	-9.93	1	ASP49
CK966	1.66nm	-11.98	1	ASP49
CK942	164.37nm	-9.26	3	LYS24,SER26, LYS129
CK945	136.52nm	-9.37	2	TRP117,ASP49
CK251	54.43 nm	-9.91	2	TRP117,ASP49
CK943	329.21 nm	-8.84	2	TRP117,ASP49
CK944	521.07nm	-8.57	2	TRP117,ASP49
CK679	130.86nm	-8.24	1	ASP49
CK184	47.45nm	-9.99	1	ASP49

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 نیز با این تکنیک امکان پذیر است. یافتن بهترین جهت گیری لیگاند نسبت به گیرنده و تخمین [۴۳] انرژی پیوندی دو جنبه مهم الگوریتم داکینگ می باشند

نتایج حاصل از داکینگ مولکولی نشان داد که اثرات مهاري مطلوبی بر دمن آمینی کپسید ویروس HTLV-1 از خود نشان می دهند. (جدول ۱)

در نهایت از میان تمام ترکیبات مهاري که در طی فرآیند داکینگ مولکولی با دمن آمین کپسید HTLV-1 انجام گرفت. یازده ترکیب (CK970، CK966، CK944، CK943، CK750، I-XW-053، CK679، CK251، CK754، CK945، CK184) براساس معیارهای انرژی اتصال، غلظت ثابت مهاري و محل اثرگذاری میانکنش موثر و قابل توجه نشان دادند، بوسیله شبیه سازی دینامیک مولکولی مورد بررسی قرار گرفت. نمودار RMSD (شکل-۱) و انرژی کل (شکل-۲) این ترکیبات به شرح زیر است.



شکل ۱: نمودار RMSD کمپلکس های پروتئین -لیگاند در مدت ۵۰ نانو ثانیه شبیه سازی دینامیک مولکولی.
(کمپلکس CK754: رنگ زرد، CK251: قرمز، CK679: مشکی، I-XW-053: نارنجی، CK750: آبی کم رنگ، CK943: قهوه ای، CK944: آبی پر رنگ، CK966: سبز کم رنگ، CK970: سبز پر رنگ، CK184: طوسی، CK945: بنفش)

نمودار Rmsd ترکیبات (CK184,CK679,CK750,CK754,CK944,CK966,CK970) نشان دهنده افزایش نوسانات در ابتدای فرآیند شبیه سازی است. نمودار تغییرات Rmsd نشان می دهد ترکیب CK184 در بازه ۳/۵ تا ۵ آنگستروم، ترکیب CK679 در حدود ۶/۵ آنگستروم، ترکیب CK750 در بازه ۷/۵ تا ۸ آنگستروم، ترکیب CK754 و I-XW-053 در بازه ۳ تا ۴/۵ آنگستروم، ترکیب CK944 در بازه ۴/۵ تا ۶ آنگستروم، ترکیب CK970 در بازه ۵ تا ۶/۵ آنگستروم و ترکیب CK966 در ۱۰ نانو ثانیه پایانی در بازه ۴ تا ۵/۵ آنگستروم به ثبات می رسند. روند تغییرات نمودار Rmsd برای ترکیبات CK251، CK943 و CK945 پس از حدود ۱۰ نانو ثانیه اول تا به انتها ثابت بوده است. میزان Rmsd برای ترکیب CK251 حدود ۴ آنگستروم، ترکیب CK943 در بازه ۵ تا ۶ آنگستروم و CK945 در بازه ۶ تا ۷ آنگستروم به پایداری می رسند.

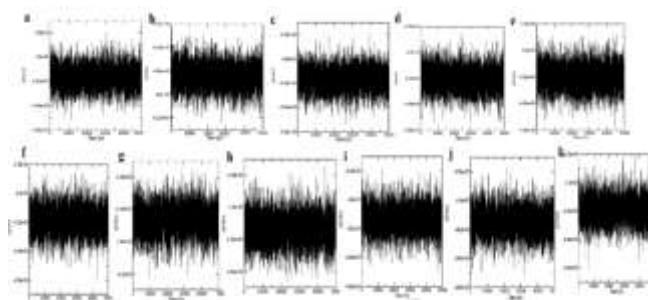
انرژی کل می تواند به عنوان معیاری برای مقایسه پایداری مجموعه های پروتئینی مختلف در نظر گرفته شود. به همین دلیل انرژی کل مربوط به جزء پروتئینی دارویی مجموعه، به صورت مجزا تعیین شده است. برآورد میانگین انرژی کل برای هر یازده ترکیب مهاري با انتهای آمینی کپسید ویروس HTLV-1 انجام شد که نشان دهنده ثبات و پایداری کمپلکس ها در مدت ۵۰ نانو ثانیه شبیه سازی دینامیک مولکولی است.

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان



شکل ۲: نمودار انرژی کل کمپلکس ها در مدت ۵۰ نانوثانیه شبیه سازی دینامیک مولکولی.

CK750(h, CK754 (g, CK944 (f, CK943 (e, CK945 (d, CK966 (c, CK970 (b, I-XW-053 (a), CK184 (k, CK679 (j, CK251 (i).

بحث

کپسید مسئول شناسایی و برهم کنش های اولیه با سلول میزبان است، همچنین به وسیله انتقال و حمل ژنوم به سلول میزبان، در شروع عفونت زایی و تکثیر ویروس نقش اساسی دارد [۲۱]. ساختار کپسید ویروس HTLV-1 و HIV-1 متشکل از دو دمین انتهای آمینی و کربوکسی بوده و به ترتیب از ۲۱۴ و ۲۳۱ اسید آمینه هستند [۲۳، ۲۴]. نتایج تطبیق توالی های آمینواسیدی این ساختار پروتئینی در کپسید این دو ویروس نشان دهنده شباهت بیش از ۳۴٪ آن ها است. کپسید هر دو ویروس HTLV-1 و HIV-1 شباهت ساختاری و عملکردی بالایی با یکدیگر دارند. جهش در توالی های آمینواسیدی انتهای کربوکسی کپسید که در دایمریزاسیون موثر است به دایمر شدن پروتئین کپسید و در نتیجه سرهم بندی ویروس آسیب می زند. همچنین جهش ها در ناحیه انتهای آمین کپسید، گرچه مانع از گردآوری و جوانه زنی ویروس نمی گردد، اما نوعی از ویروس های عفونت زا را بوجود می آورد که در شکل گیری کپسید طبیعی ناتوان است [۴۴]. در این مطالعه با نظر به شباهت بالای عملکردی و ساختاری این دو کپسید گروهی از ترکیبات مهاری (I-XW-053 و مشتقات آن ها) که در طی آزمایشات تجربی موید اثرگذاری بر انتهای آمین کپسید ویروس HIV-1 بودند را بر روی دمین آمینی کپسید ویروس HTLV-1 مورد بررسی قرار دادیم.

یازده ترکیب مهاری که بهترین عملکرد را بر روی پروتئین آمینی کپسید ویروس HTLV-1 نشان دادند تحت شبیه سازی دینامیک مولکولی قرار گرفتند که ترکیب I-XW053 که در پایان ۵۰ نانوثانیه شبیه سازی دو پیوند هیدروژنی پایدار بین اتم (N) از لیگاند با اتم (N) آمینواسید (ASP49) و اتم (O) لیگاند و اتم (N) آمینواسید (TRP117) به ترتیب به طول ۳/۱۷ و ۲/۳ آنگستروم (شکل ۵، a)، ترکیب CK970 تنها یک پیوند هیدروژنی پایدار باقی مانده است. یک پیوند هیدروژنی بین اتم (N) لیگاند با اتم (O) آمینواسید (ALA30) به طول ۲/۷۸ آنگستروم (شکل ۵، b)، ترکیب CK966 در پایان تنها سه پیوند هیدروژنی پایدار باقی مانده است پیوند هیدروژنی بین اتم (N) از لیگاند و اتم (O) از آمینواسید (LEU58) و اتم (O) از لیگاند با اتم (N) از آمینواسید (LEU62) و اتم (N) از لیگاند با اتم (N) از آمینواسید (TRP117) به ترتیب به طول ۳/۲۷ و ۲/۷۱، ۲/۹۸ آنگستروم (شکل ۵، c)، ترکیب CK945، پیوند هیدروژنی بین اتم (O) از لیگاند و اتم (O) از آمینواسید (ASP54) به طول ۲/۴۱ آنگستروم (شکل ۵، d)، ترکیب CK943 دو پیوند هیدروژنی تا پایان ثابت باقی مانده است. پیوند هیدروژنی بین اتم (O) از لیگاند با اتم (O) از آمینواسید (ASP19) و اتم (N) از لیگاند با اتم (O) از آمینواسید (TRP15) (در ابتدای زنجیره آمین) به ترتیب به طول ۲/۴۷ و ۲/۸۵ آنگستروم (شکل ۵، e)، ترکیب CK944 پیوند هیدروژنی بین اتم (O) از لیگاند با اتم (O) از آمینواسید (ASP19)

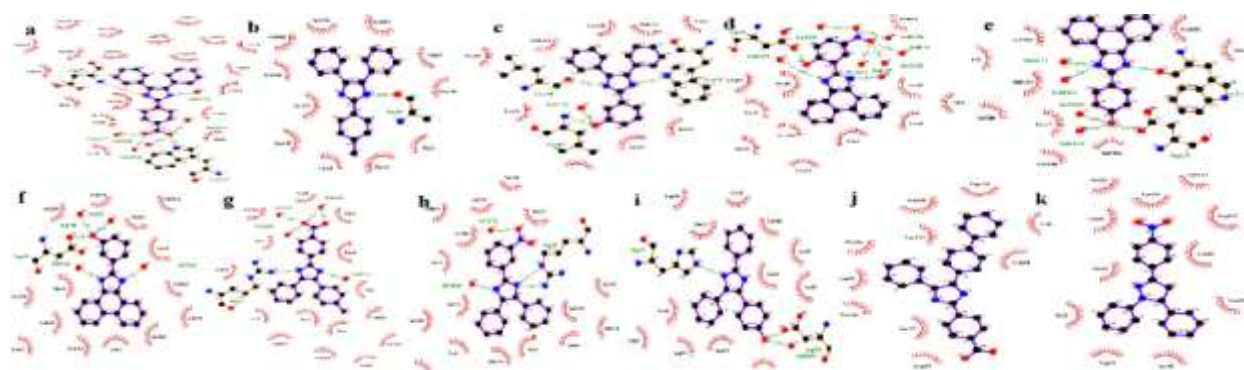
18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

به طول ۲/۴۹ آنگستروم برقرار شده است (شکل ۵، f). همچنین ترکیب CK754 پیوند هیدروژنی با اتم (N) از لیگاند با اتم (N) از آمینواسید (ARG13) به طول ۳/۱۷ آنگستروم (شکل ۵، g)، ترکیب CK251 پیوند هیدروژنی بین دو اتم (N) از لیگاند با اتم (N) از آمینواسید (ARG13) به طول ۲/۷۱ و ۳/۰۶ آنگستروم (شکل ۵، h)، ترکیب CK184 پیوند هیدروژنی با اتم (N) از لیگاند با اتم (N) آمینواسید (HIS71) و اتم (O) از لیگاند با اتم (O) آمینواسید (ASP54) به ترتیب به طول ۳/۲۳ و ۲/۳۱ آنگستروم تشکیل داده است (شکل ۵، j) و دو ترکیب CK679 و CK750 که در پایان شبیه سازی دینامیک مولکولی بدون پیوند هیدروژنی باقی مانده اند (شکل ۵، k).



شکل 5: پیوندهای هیدروژنی و هیدروفوبی تشکیل شده بین ترکیبات مهاری و انتهای آمین کپسید HTLV-1 در مدت ۵۰ نانو ثانیه شبیه سازی دینامیک مولکولی. (a. i-xw-053 (b. ck970 (c. ck966 (d. ck945 (e. ck943 (f. ck944 (g. ck754 (h. ck679 (i. ck251 (j. ck184 (k. ck750).

ترکیبات CK184، CK251، CK754، CK944، CK943، CK945، CK966، CK970، I-XW-053 بوسیله برقراری پیوند های هیدروژنی با انتهای آمینی کپسید و ویروس HTLV-1 مانع از شکل گیری کپسید بالغ و عفونت زای می شوند. ساختار B hairpin در دمن آمینی تمامی رتروویروس ها ساختاری حفظ شده است که در کپسید ویروس HTLV-1 از طریق ارتباط آمینواسید PRO1 با ASP54 این ساختار بوجود می آید [۴۵] که طبق نتایج فرآیند شبیه سازی دینامیک مولکولی دو ترکیب ck184 و ck945 به آمینواسید ASP54 متصل شده و مانع از شکل گیری ساختار Bhairpin در دمن آمینی کپسید HTLV-1 می شوند.

نتیجه گیری

ترکیبات مهاری I-XW-053 و مشتقات آن ها که در مطالعات تجربی موید اثرگذاری بر انتهای آمینی کپسید ویروس HIV-1 بودند، در طی فرآیند داکینگ مولکولی با انتهای آمین کپسید دو ویروس HIV-1 و HTLV-1 اثرگذاری مناسبی را بروز دادند و شبیه سازی دینامیک مولکولی انجام گرفته این ترکیبات با ناحیه آمینی کپسید ویروس HTLV-1 منتج به تشکیل پیوندهای هیدروژنی متعدد گردید که گواه عملکرد مهاری موثر این ترکیبات بازدارنده در روش تئوری است که می توان با روش های تجربی مورد ارزیابی قرار داد و جهت مقابله با این ویروس به کار گرفت.

منابع

- [۱] Weiss RA. Retrovirus classification and cell interactions. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1996;37:1-11.
[۲] WEISS RA. Retroviruses and human disease. 1987

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

- [۳] Barski MS,, Minnell JJ, Maertens GN. Inhibition of HTLV-1 Infection by HIV-1 First- and Second-Generation Integrase Strand Transfer Inhibitors.2019.
- [۴] Poesz BJ ,RUSCETTI WF, Gazdar AF,Bunn PA,Minna JD,Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particlesfrom fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad SciUSA. 1980;77:7415-9.
- [۵] Saxena SK , Chitti SV. Molecular Biology and Pathogenesis of Retroviruses2016.
- [۶] Meyer TJ, Rosenkrantz JL, Carbone L, Chavez SL. Endogenous Retroviruses: With Us and against Us.2017
- [۷] Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS Pandemic.2011
- [۸] Freed EO. HIV- 1 assembly, release and maturation.2015
- [۹] Voisset C, Weiss RA, Griffiths DJ. Human RNA “Rumor” Viruses: the Search for Novel HumanRetroviruses in Chronic Disease.2008
- [۱۰] Gallo RC, Montagnier L. The discovery of HIV as the cause of AIDS. N Engl J Med 349(24), 2283-2285 (2003).
- [۱۱] Oliveira PD, Kachimarek AC, Bittencourt AL. Early Onset of HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) and Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATL): Systematic Search and Review. 2018
- [۱۲] Giam CZ, Semmes OJ. HTLV-1 Infection and Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma—A Tale of Two Proteins: Tax and HBZ. Viruses.2016
- [۱۳] Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases.2005
- [۱۴] Nunes D, Sorte NB, Rios Grassi MF, Taylor GP, Teixeira MG, Barreto ML, Dourado I, Galvão-Castro B. HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil.2017
- [۱۵] Zihlmann, K. F., de Alvarenga, A. T., & Casseb, J. (2012). Living invisible: HTLV-1-infected persons and the lack of care in public health. PLoS neglected tropical diseases, 6(6), e1705.
- [۱۶]. Gessain A, Cassar O (2012) Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. Front Microbiol 3: 388.
- [۱۷] GONZÁLEZ-ALCAIDE G, RAMOS JM, HUAMANÍ C, MENDOZA C, SORIANO V. HUMAN T LYMPHOTROPIC VIRUS 1 (HTLV-1) AND HUMAN T-LYMPHOTROPIC VIRUS 2 (HTLV-2): GEOGRAPHICAL RESEARCH TRENDS AND COLLABORATION NETWORKS.2016
- [۱۸] de Thé G, Kazanji M. An HTLV-I/II vaccine: from animal models to clinical trials? J Acq Immun Def Synd. 1996;13:S191–8. doi: 10.1097/00042560-199600001-00029.

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

- [۱۹] Caron, C.; Rousset, R.; Beraud, C.; Moncollin, V.; Egly, J.M.; Jalinot, P. Functional and biochemical interaction of the HTLV-I Tax1 transactivator with tbp. EMBO J. 1993, 12, 4269–4278. [PubMed]
- [۲۰] Cook LB, Marjet E, Aileen G, Rowan BA. HTLV-1: Pers and path. Virology. 2013. 435: 131±140. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2012.09.028> PMID: 23217623
- [۲۱] Kobiler O, Drayman N, Butin-Israeli V, Oppenheim A. Virus strategies for passing the nuclear envelopeBarrier .2012
- [۲۲] Thenin-Houssier S, Valente ST. HIV-1 capsid inhibitors as antiretroviral agents. Curr HIV Res. 2016.
- [۲۳] Khorasanizadeh S, Campos-Olivas R, Summers MF. Solution Structure of the Capsid Protein from the Human T-cell Leukemia Virus Type-I. J Mol Biol. 1999;291:491±505.
- [۲۴] Berthet-Colominas Monaco S, Novelli A, Sibai G, Mallet F, Cusack S. Headto-tail dimers and interdomain flexibility revealed by the crystal structure of HIV-1 capsid protein (p24) complexed with a monoclonal antibody Fab. EMBO J. 1999;18:1124-36.
- [۲۵] Kortagere S, Xu JP, Mankowski MK, Ptak RG, Cocklin S. Structure Activity Relationships of a Novel Capsid Targeted Inhibitor of HIV1 Replication. American Chemical Society. 2014.
- [۲۶] A. Hinchliffe . hyperchem Release 4.5 for Windows. Electronic Journal of Theoretical Chemistry.2001;1; 62-64.
- [۲۷] Froimowitz M: HyperChem: a software package for computational chemistry and molecular modeling. Biotechniques 1993, 14:1010–1013.
- [۲۸] Abraham MJ, Murtola T, Schulz R, Páll S, Smith JC, Hess B, et al. GROMACS: high performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. SoftwareX. 2015;1:19–25.
- [۲۹] Van Der Spoel D., Lindahl E., Hess B., Groenhof G., Mark A.E., Berendsen H.J. (2005) GROMACS: fast, flexible, and free. J Comput Chem;26:1701–1718.
- [۳۰] Hess B, Kutzer C, van der Spoel D, Lindahl E (2008) GROMACS 4: algorithms for highly efficient, load-balanced and scalable molecular simulation. J Chem Theory Comput 4:435–447.
- [۳۱] Berendsen H.J.C., Vanderspoel D., Vandrunen R. (1995) Gromacs - a message-passing parallel molecular-dynamics implementation. Comput Phys Commun;91:43–56.
- [۳۲] Lemkul, J.A.; Allen, W.J.; Bevan, D.R. Practical Considerations for Building GROMOS-Compatible Small-Molecule Topologies. J. Chem. Inf. Model. 2010, 50, 2221–2235. [CrossRef] [PubMed]
- [۳۳] 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;30:2785–91.

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

- [۳۴] Morris GM, Goodsell DS, Huey R, Olson AJ (1996) Distributed automated docking of flexible ligands to proteins: parallel applications of AutoDock 2.4. J Comput Aided Mol Des10(4):293–304.
- [۳۵] El-Hachem N, Haibe-Kains B, Khalil A, Kobeissy FH, Nemer G (2017) AutoDock and AutoDockTools for protein-ligand docking: Beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1(BACE1) as a case study. Methods Mol Biol 1598:391–403.
- [۳۶] Vaque, M., Arola, A., Aliagas, C., and Pujadas, G. (2006) BDT: an easy-to-use front-end application for automation of massive docking tasks and complex docking strategies with AutoDock. Bioinformatics, 22(14): 1803–1804.
- [۳۷] Osterberg F, Morris GM, Sanner MF, Olson AJ, Goodsell DS. Automated docking to multiple target structures: incorporation of protein mobility and structural water heterogeneity in AutoDock. Proteins. 2002;46(1):34–40.
- [۳۸] Schuttelkopf AW, Van Aalten DM: PRODRG: a tool for high-throughput crystallography of protein-ligand complexes. Acta Crystallogr Sect D Biol Crystallogr 2004, 60:1355–1363.
- [۳۹] Katarzyna B. Koziara, Martin Stroet, Alpeshkumar K. Malde, Alan E. Mark. Testing and validation of the Automated Topology Builder (ATB) version 2.0: prediction of hydration free enthalpies. 2014: 28: 221-233.
- [۴۰] Alpeshkumar K. Malde, Le Zuo, Matthew Breeze, Martin Stroet, David Poger, Pramod C. Nair, Chris Oostenbrink, Alan E. Mark. An Automated Force Field Topology Builder (ATB) and Repository: Version 1.0. 2011: 7: 4026-4037.
- [۴۱] Wallace AC, Laskowski RA, Thornton JM: LIGPLOT: a program to generate schematic diagrams of protein-ligand interactions. Protein Eng 1995,8:127–134.
- [۴۲] Shuguang Yuan, H.C. Stephen Chan, Zhenquan Hu. Using PyMOL as a platform for computational drug design (2017): 7.
- [۴۳] Novikov FN, Chilov GG. Molecular docking theoretical background, practical applications and perspectives. Men Com 2009; 19: 237-42.
- [۴۴] Deshmukh L, Schwieters CD, Grishaev A, Grishaev R, Ghirlando J, Baber L, Clore GM. Structure and Dynamics of Full-Length HIV1 Capsid Protein in Solution. JACS. 2013.
- [۴۵] Cornilescu CC, Bouamr F, Yao X, Carter C, Tjandra N. Structural Analysis of the N-Terminal Domain of the Human T-Cell Leukemia Virus Capsid Protein. J Mol Biol. 2000;306:783±97.

Simulation of the Interaction of a Group of Inhibitory Compounds with the Amino Domain of the HTLV-1 Capsid Using In-Silico Methods

Maryam Bidkhory¹, Mitra Kheirabadi^{2*}, Sakineh Kazemi Noor-aleini³, Maliheh Azadparvar^{4*}

1. Student and Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran (m.bidkhory9689@gmail.com)
2. Associate Professor, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran (mitrakheirabadi@yahoo.com)
3. Associate professor and Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran (kazemibio@gmail.com)
4. Assistant Professor, Department of Physics, Faculty of Basic Sciences, University of Velayat, Iranshahr, Sistan-Baluchestan (M.azadparvar@velayat.ac.ir)

Abstract

Both HIV-1 and HTLV-1 viruses belong to the Retroviridae family. The HTLV-1 virus leads to diseases such as Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATL) and a progressive neuroinflammatory syndrome called TSP/HAM, as well as arthropathy in joints and inflammation in the eyes. Additionally, the HIV-1 virus is responsible for causing acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The capsid (P24) is an essential structure for the formation of the complete virus and its replication. Unfortunately, no inhibitory compounds have been proposed to prevent the function of this protein structure in the HTLV-1 virus so far. In the present study, considering the family relationship and certain similarities between the HIV-1 and HTLV-1 viruses, a group of inhibitory compounds that showed suitable effects on the amino domain of the HIV-1 capsid in experimental studies were evaluated on the HTLV-1 capsid using molecular docking and molecular dynamics simulations. These compounds demonstrated effective inhibitory effects on the amino domain of the HTLV-1 capsid. The position of the title in this section is 120 mm from the top of the page or upper edge.

Key words: Capsid, Inhibitor, HTLV-1, HIV-1