

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

بررسی دستیابی به داروی کنترل کننده اختلالات افسردگی با مهار آنزیم

مونوآمین اکسیداز A

داریوش غلامی^{۱*}، سید حسین خالقی نژاد^۲

۱- گروه زیست فناوری میکروبی، دانشکده زیست فناوری، دانشگاه تخصصی فناوری های نوین آمل، آمل، ایران

آدرس ایمیل نویسنده: d.gholami@ausmt.ac.ir

۲- دانشکده زیست فناوری، دانشگاه تخصصی فناوری های نوین آمل، آمل، ایران

آدرس ایمیل نویسنده: hosseinkhaleghi403@ausmt.ac.ir

چکیده

افسردگی یکی از اختلالات عصبی حاد است که سالانه افراد زیادی را در ایران و سرتاسر جهان درگیر خود می کند. میزان سطح فعالیت آنزیم مونوآمین اکسیداز A در ایجاد اختلالات ناشی از افسردگی از جمله انواع ناهنجاری های روان شناختی نقش دارد. در این مطالعه تعدادی از لیگاندهای مستعد برای مهار آنزیم مونوآمین اکسیداز A مورد ارزیابی قرار گرفت. ابتدا این لیگاندهای آنزیمی انتخاب و ساختار سه بعدی آنها از پایگاه اطلاعات ساختاری PubChem تهیه شد. همچنین ساختار سه بعدی آنزیم مونوآمین اکسیداز A از پایگاه اطلاعات پروتئینی PDB تهیه شد. سپس فرآیند داکینگ مولکولی پس از آماده سازی لیگاند و گیرنده، برای بررسی میانکنش بین آنها اجرا شد. نتایج این تحقیق نشان دادند که این مشتقات متناسب با ویژگی های ساختاری خود اثربخشی های متنوعی در مهار آنزیم مونوآمین اکسیداز A اعمال می کنند. بنابراین از بررسی تغییرات در ساختار شیمیایی مورد نظر میان مشتقات بررسی شده، دکستروآمفتامین (L5) در مهار مونوآمین اکسیداز A از مهمترین مشتقات سلزلین معرفی می شود.

واژه های کلیدی: مونوآمین اکسیداز A، بیماری های عصبی، داکینگ مولکولی، دکستروآمفتامین

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

۱- مقدمه

آنزیم مونوآمین اکسیداز (MAO) که در دو نوع A و B وجود دارد، از خانواده پروتئین های غشای میتوکندری هستند و مونوآمین هایی مانند سروتونین، اپی نفرین، دوپامین و برخی مونوآمین های دیگر را اکسید می کنند (۱، ۲). در سلول های انسانی، برگشت پذیر/ ناپذیر بودن مهار آنزیم یا اختصاصی/ غیراختصاصی بودن آن، اساس تقسیم بندی عملکرد مهارکننده ها محسوب می شود (۳، ۴). میزان سطح فعالیت آنزیم مونوآمین اکسیداز A در ایجاد اختلالات ناشی از افسردگی از جمله انواع ناهنجاری های روان شناختی نقش دارد. به دلیل نقش مهمی که MAO در غیرفعال سازی انتقال دهنده های عصبی ایفا می کند، تصور می شود که اختلال عملکرد آن، مسئول تعدادی از اختلالات روانی و عصبی باشد. به عنوان مثال، سطح غیرمعمول بالا یا پایین MAO در بدن با اسکیزوفرنی، افسردگی، میگرن و ... همراه است (۵، ۶). مهارکننده های مونوآمین اکسیداز یکی از اصلی ترین داروهایی است که برای درمان افسردگی تجویز می شود؛ اگرچه به دلیل خطر تعامل دارو با رژیم غذایی یا سایر داروها، آنها اغلب آخرین درمان هستند. مقادیر بیش از حد کاتکول آمین ها (اپی نفرین، نوراپی نفرین و دوپامین) ممکن است منجر به بحران فشار خون شود و سطح بیش از حد سروتونین منجر به سندرم سروتونین شود (۷).

بنابراین، توسعه مهارکننده های جدید برای مسدود کردن فعالیت بالای این آنزیم الزامی است. سلزلیلین از خانواده شیمیایی فنیل آمین و آمفتامین است، سلزلیلین با مهار آنزیم مونوآمین اکسیداز در مغز موجب مهار تجزیه دوپامین، سروتونین، نور اپی نفرین و سایر مونوآمین ها می شود. سلزلیلین در دوزهای بالاتر باعث مهار مونوآمین اکسیداز A می شود. این دارو به صورت چسب پوستی برای درمان افسردگی به بازار ارائه می شود (۸-۱۰).

در تحقیق حاضر، پس از تهیه مشتقات سلزلیلین از روش داکینگ مولکولی برای شبیه سازی میانکنش لیگاند-گیرنده با مونوآمین اکسیداز A استفاده می شود. بدین ترتیب، جزئیات میانکنش لیگاند-گیرنده با هدف مهارکنندگی فعالیت آنزیمی برای بررسی اثربخشی بر افسردگی در تحقیق حاضر مورد بررسی قرار می گیرد.

۲- مواد و روش ها

ابتدا مدل سه بعدی سلزلیلین و ده مشتق آن به عنوان لیگاندهای مورد مطالعه در تحقیق حاضر از بانک اطلاعات ساختاری PubChem تهیه شدند. سپس ساختارهای سه بعدی آنزیم مونوآمین اکسیداز A با شناسه 2BXR به عنوان گیرنده از بانک اطلاعات پروتئینی PDB تهیه شد و با استفاده از نرم افزار Discovery Studio برای انجام فرایند داکینگ مولکولی آماده شد (۱۱، ۱۲). در ادامه، از نرم افزار AutoDock برای انجام شبیه سازی داکینگ مولکولی جهت بررسی میانکنش های لیگاند-گیرنده در جعبه ای با سایز ۴۰*۴۰*۴۰ و اجرای ۱۰۰ مرحله جستجوگری مطابق الگوریتم ژنتیک استفاده شد (۱۳). نتایج به دست آمده شامل نتایج کمی انرژی اتصال (Eb) و نتایج کیفی انواع میانکنش های بین لیگاند و اسیدهای آمینه گیرنده در دو جدول ۲ آورده شدند و در شکل ۲ نشان داده شدند.

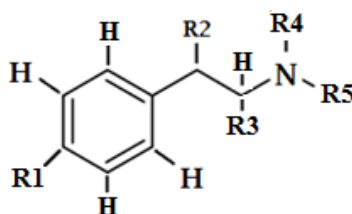
18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

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

جدول ۱- ساختار سلژیلین و برخی از مشتقات آن.



R5	R4	R3	R2	R1	نام لیگاند	PubChem Code	شماره
CH ₃	C ₃ H ₃	CH ₃	H ₂	H	Selegiline	26757	L
CH ₃	H	CH ₃	H ₂	OH	Pholedrine	4655	L1
NH ₂	H	CH ₃	H ₂	H	Pheniprazine	5929	L2
C ₃ H ₇	H	CH ₃	H ₂	I	Iofetamine	3729	L3
H	C ₃ H ₅	H	H ₂	H	Alfetamine	20254	L4
H	H	CH ₃	H ₂	H	Dextroamphetamine	5826	L5
CH ₃	H	CH ₃	OH	H	Pseudoephedrine	7028	L6
CH ₃	H	CH ₃	O	H	Methcathinone	1576	L7
H	H	H	H ₂	H	3-phenylpropanamine	6259	L8
CH ₃	H	H	H ₂	H	N-Methylphenethylamine	11503	L9
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	O	H ₂	H	Diethyl-2-phenylacetamide	17076	L10

۳- نتایج و بحث

در این تحقیق، لیگاندها شامل سلژیلین و ده مشتق از آن هستند که در جدول ۱ معرفی شدند و گیرنده شامل مونوآمین اکسیداز A است. نتایج حاصل از اجرای شبیه سازی داکینگ مولکولی به طور مجزا برای لیگاندهای سلژیلین و ده مشتق آن در مقابل

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

آنزیم مونوآمین اکسیداز A به عنوان گیرنده در جدول ۲ خلاصه شدند. این نتایج به لحاظ مقادیر کمی انرژی اتصال (E_b) و موارد کیفی میانکنش بین هر لیگاند با انواع اسیدهای آمینه هر کدام از گیرنده ها مورد توجه هستند. تصاویر گرافیکی برای نشان دادن میانکنش های بین سلزیلین و مشتقات آن با گیرنده مونوآمین اکسیداز در شکل ۱ نمایش داده شدند. جدول ۲ جزئیات میانکنش های بین لیگاند و اسیدهای آمینه گیرنده را نشان می دهد که برای بررسی کیفی کمپلکس های لیگاند-گیرنده بسیار مهم هستند. از آنجا که مشخصات فنی سازه جعبه داکینگ و تعداد جستجوگری الگوریتم ژنتیک برای همه نمونه ها ثابت است، بنابراین می توان نتایج داکینگ را با یکدیگر مقایسه کرد. اگرچه میانکنش پیوند هیدروژنی و پیوند غیر هیدروژنی برای همه کمپلکس ها قابل رویت است، اما تفاوت هایی نیز مشاهده می شود.

جدول ۲. برهمکنش بین لیگاندهای دارویی و آنزیم مونو آمین اکسیداز A.

شماره	E_b باتند (Kcal/mol)	تعامل بین آمینواسیدها	
		پیوندهای هیدروژنی	پیوندهای غیرهیدروژنی
L	-3/0		THR.A:408 & TYR.A:69 & TYR.A:407 & TYR.A:197 & TYR.A:444 & GLY.A:443 & GLY.A:71 & GLN.A:74 & GLU.A:216 & ASN.A:181 & FAD.A:600 & VAL.A:70 & PHE.A:352
L1	-4/25	TYR.A:197 & GLY.A:443	THR.A:408 & TYR.A:69 & TYR.A:444 & TYR.A:407 & GLU.A:216 & ASN.A:181 & FAD.A:600 & PHE.A:352
L2	-3/96	ASN.A:181 & TYR.A:444	TYR.A:407 & TYR.A:69 & TYR.A:197 & FAD.A:600 & ILE.A:207 & ILE.A:180 & PHE.A:352
L3	-1/48		TYR.A:69 & TYR.A:407 & TYR.A:444 & TYR.A:197 & GLY.A:71 & GLY.A:443 & GLN.A:74 & GLU.A:216 & TRP.A:441 & ASN.A:181 & FAD.A:600 & ILE.A:180 & VAL.A:70
L4	-3/75	TYR.A:69	THR.A:408 & TYR.A:407 & TYR.A:197 & TYR.A:444 & GLY.A:443 & GLU.A:216 & ASN.A:181 & FAD.A:600 & PHE.A:352
L5	-4/68	TYR.A:444 & ASN.A:181	TYR.A:407 & TYR.A:69 & TYR.A:197 & FAD.A:600 & ILE.A:207 & ILE.A:180 & PHE.A:208 & PHE.A:352

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

L6	-3/52	ASN.A:181	TYR.A:69 & TYR.A:197 & TYR.A:444 & TYR.A:407 & GLY.A:443 & FAD.A:600 & ILE.A:180 & PHE.A:208 & PHE.A:352 & GLU.A:216
L7	-4/39	FAD.A:600 & TYR.A:444	TYR.A:407 & TYR.A:197 & TYR.A:69 & GLY.A:443 & GLU.A:216 & ASN.A:181 & PHE.A:352
L8	-4/46	TYR.A:197 & ASN.A:181	THR.A:408 & TYR.A:444 & TYR.A:407 & GLY.A:443 & FAD.A:600 & ILE.A:180 & VAL.A:182 & PHE.A:352
L9	-4/47	GLY.A:443	THR.A:408 & TYR.A:444 & TYR.A:197 & TYR.A:407 & TYR.A:69 & FAD.A:600 & PHE.A:352
L10	-3/41	TYR.A:407	THR.A:408 & TYR.A:197 & TYR.A:444 & TYR.A:69 & GLY.A:443 & GLU.A:216 & ASN.A:181 & FAD.A:600 & ILE.A:180 & PHE.A:352

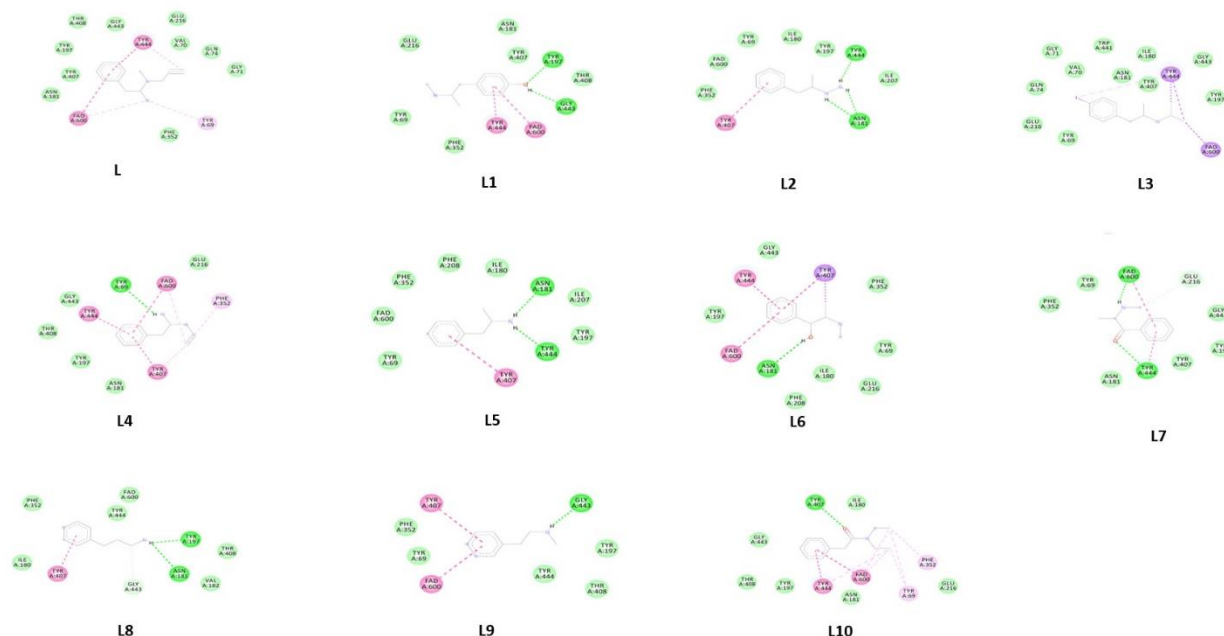
انرژی اتصال به عنوان قدرت یا تمایل اتصال لیگاند به گیرنده، پارامتر مهمی در ارزیابی تشکیل کمپلکس های لیگاند-گیرنده است. لیگاندهایی که دارای مقادیر بیشتری از انرژی اتصال نسبت به سلژیلین هستند، برای بحث های بیشتر در نظر گرفته شدند. پیش از این نشان داده شده بود که برای لیگاند ها به دلیل داشتن مقادیر مختلف شکاف انرژی، واکنش پذیری متفاوتی انتظار می رود. با بررسی نتایج داکینگ مولکولی می توان دریافت که کمیت و کیفیت برهمکنش های لیگاند با گیرنده نیز متفاوت است. نکته جالب توجه در فعالیت موثرتر همه ده لیگاند نسبت به سلژیلین برای میانکنش با گیرنده بود. بیشترین احتمال مهارکنندگی آنزیم مطابق مقادیر انرژی اتصال برای مشتق L5 با سطح انرژی ۶.۶۴- کیلوکالری بر مول بوده است. میانکنش های پیوندهای هیدروژنی و غیر هیدروژنی برای این ساختار نشان داد که اصلاح ساختاری نقش مهمی در مطلوبیت فعالیت مشتقات ایفا می کند. نتایج این تحقیق نشان دادند که تنظیم خواص شیمیایی یک ترکیب می تواند ساختار جدیدی با ویژگی های مولکولی و مهارکنندگی آنزیمی متفاوتی را به ارمغان آورد. بنابراین، اصلاح هدفمند خواص شیمیایی سلژیلین می تواند در مهارکنندگی آنزیمی آن موثر باشد که از این میان، مشتق L5 برای میانکنش با مونوآمین اکسیداز A مطلوب ترین حالت برای اثربخشی احتمالی موثرتر در بیماران عصبی از جمله آلزایمر و پارکینسون را نشان داده اند.

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

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین‌المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان



شکل ۱. برهکنش بین اسیدهای آمینه مونوآمین اکسیداز A با لیگندهای دارویی بعنوان مهارکننده.

نتیجه گیری

در این مطالعه، میانکنش بین سلژیلین و ده مشتق آن برای بررسی اثربخشی احتمالی درمان بیماری‌های تحلیل برنده سیستم عصبی با آنزیم مونوآمین اکسیداز A مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان دادند که ساختارهای مشتقات تأثیر چشمگیری بر خواص مولکولی آنها دارند. همچنین ویژگی‌های ساختاری می‌توانند به تغییرات در واکنش پذیری لیگاندها در مقابل گیرنده منجر شوند. مطالعات مولکولی بر مشتقات نشان دادند که هر کدام از آنها از خواص بهتری نسبت به سلژیلین برای هدف موردنظر برخوردار هستند. همچنین در میان همه مشتقات، لیگاند L5 مطلوب‌ترین حالت میانکنش در مقابل گیرنده آنزیم مونوآمین اکسیداز A را دارا می‌باشد.

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

References

1. Bortolato M, Godar SC, Alzghoul L, Zhang J, Darling RD, Simpson KL, et al. Monoamine oxidase A and A/B knockout mice display autistic-like features. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(4):869-88.
2. Shih JC, Chen K, Ridd MJ. Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annu Rev Neurosci*. 1999;22:197-217.
3. Vianello R, Repič M, Mavri J. How are Biogenic Amines Metabolized by Monoamine Oxidases? *European Journal of Organic Chemistry*. 2012;2012:7057-65.
4. Westlund KN, Denney RM, Rose RM, Abell CW. Localization of distinct monoamine oxidase A and monoamine oxidase B cell populations in human brainstem. *Neuroscience*. 1988;25(2):439-56.
5. Esfahani AN, Mirzaei M. Flavonoid Derivatives for Monoamine Oxidase–A Inhibition. *Advanced Journal of Chemistry-Section B: Natural Products and Medical Chemistry*. 2019;1(Issue 1):17-22.
6. Gillman K. "Much ado about nothing": monoamine oxidase inhibitors, drug interactions, and dietary tyramine. *CNS Spectr*. 2017;22(5):385-7.
7. Tong J, Rathitharan G, Meyer JH, Furukawa Y, Ang LC, Boileau I, et al. Brain monoamine oxidase B and A in human parkinsonian dopamine deficiency disorders. *Brain*. 2017;140(9):2460-74.
8. Frampton JE, Plosker GL. Selegiline transdermal system: in the treatment of major depressive disorder. *Drugs*. 2000; 67(2) 66-7.
9. Magyar K. The pharmacology of selegiline. In: Youdim MBH, Douce P, editors. *International Review of Neurobiology*. 100: Academic Press; 2011. p. 65-84.
10. Seaman JT, & Landry, J. T. 50 Years of Unconventional Success :Making Quality Medicine Affordable and Accessible. : Mylan Publishing; 2012. 184 pages p.
11. Biovia DS. Discovery studio modeling environment. San Diego. Dassault Systemes. Release. 2016.
12. Sussman JL, Lin D, Jiang J, Manning NO, Prilusky J, Ritter O, et al. Protein Data Bank (PDB): database of three-dimensional structural information of biological macromolecules. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 1998;54(Pt 6 Pt 1):1078-84.
13. 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):2785-91.

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

Study on achieving a drug that controls depressive disorders by inhibiting the enzyme monoamine oxidase A

Dariush Gholami^{1*}, Seyed Hossein khaleghinezhad²

1. Department of Microbial Biotechnology, Faculty of Biotechnology, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran.
Email: d.gholami@ausmt.ac.ir
2. Faculty of Biotechnology, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran.
Email: hosseinkhaleghi403@ausmt.ac.ir

Abstract

Depression is one of the acute neurological disorders that affects many people in Iran and around the world every year. The level of activity of the monoamine oxidase A enzyme plays a role in the development of depression-related disorders, including various psychological abnormalities. This study evaluated several ligands susceptible to inhibiting the monoamine oxidase A. First, these enzyme ligands were selected, and their three-dimensional structures were prepared from the PubChem structural database. Also, the three-dimensional structure of the monoamine oxidase A was prepared from the PDB protein database. Then, the molecular docking process was performed after preparing the ligand and the receptor to examine their interaction. The results of this study showed that these derivatives exert various effects in inhibiting the monoamine oxidase A by their structural characteristics. Therefore, from the study of the changes in the desired chemical structure among the investigated derivatives, dextroamphetamine (L5) is introduced as one of the most important selegiline derivatives in inhibiting monoamine oxidase A.

Keywords: Monoamine oxidase A, neurological diseases, molecular docking, dextroamphetamine