IRAQI Academic Scientific Journals
Samarra Journal of Pure and Applied Science
SJPAS
مجلة سامراء للعلوم الصرفة والتطبيقية
www.sjpas.com
p ISSN: 2663-7405
e ISSN: 2789-6838

دراسة النمذجة الجزيئية لمركبات أزا مايكل مع انزيم السايكلواوكسجينيز- 1

مي غانم أمين*، زاهدة أحمد نجم، ناطق غانم أحمد
قسم الكيمياء، كلية التربية للعلوم الصرفة، جامعة الموصل
البحث مستل من رسالة ماجستير الباحث الاول
https://doi.org/10.54153/sjpas.2021.v3i4.272

معلومات البحث:

تأريخ الاستلام: 2021/08/02
تأريخ القبــول: 2021/09/13

الكلمات المفتاحية:

طاقة الارتباط (GΔ)، مركبات آزامايكل، الاحماض الامينية، انزيم سايكلواوكسجينيز- 1

معلومات المؤلف

الايميل: mayaldabbagh2000@uomosul.edu.iq
الموبايل: 07703026762

الخلاصة:

تضمن البحث تحضير أربع مركبات كيميائية من مركبات آزا مايكل الجديدة باستخدام احدى طرق تحضير المركبات العضوية الهامة. تم تشخيص المركبات المحضرة والتأكد من هيئاتها التركيبية باستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء وطيف الأشعة فوق البنفسجية المرئية ودرجات الإنصهار واللون. ان الغاية الرئيسة من هذا البحث هو استخدام برنامج (MOE) لحساب طاقة الارتباط لمركبات آزامايكل مع انزيم سايكلواوكسجينيز- 1 (COX-1) الذي يعد احد الانزيمات المؤكسدة. إذ يلاحظ ان قيم طاقة الارتباط تتراوح بين (-11.4337 Kcal/ mol) و (-14. 4504 Kcal/ mol) في حين تتراوح قيم معدل الجذر التربيعي للإنحراف القياسي (RMSD) بين (1.67-1.86A°) مما يدل على تطابق نتائج هذه الدراسة مع دراسة سابقة. وتم ايضاً تعيين الحوامض الامينية المحيطة بالمركب والتي عادة ما ترتبط به بأواصر هيدروجينية او تداخلات هيدروفوبية من نوع (arene- arene) هذا فضلاً عن الحصول على شكل ثلاثي الابعاد لكيفية ارتباط المركبات مع الانزيم بصيغتها التركيبية الاكثر استقراراً. وفي النهاية تم تحديد كيفية توزيع الكثافة الالكترونية على المركبات والحوامض الامينية المحيطة بها والتي تأخذ مواقع حول جزيئة المركب قيد الدراسة بالاعتماد على صفاتها كأحماض امينية حامضية، قاعدية نافرة من الماء قطبية او غير قطبية.

المقدمة

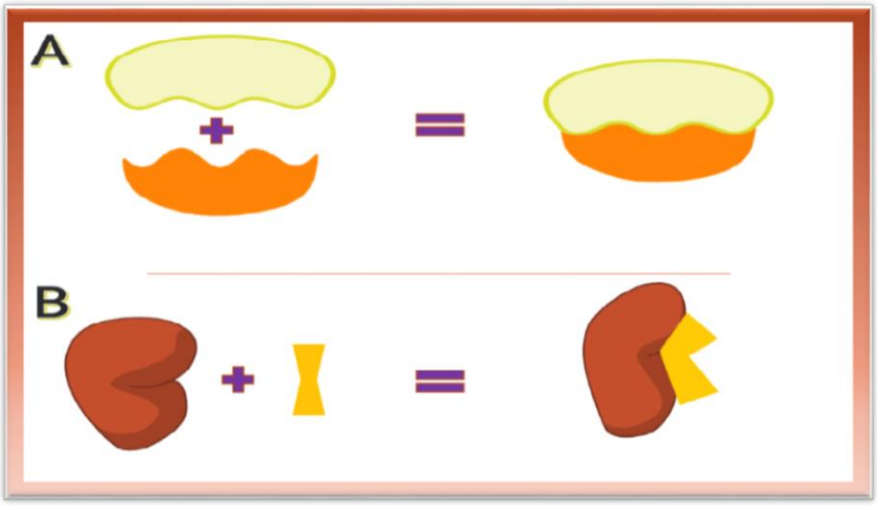
تعد الانزيمات محفزات بيوكيميائية تزيد من سرعة التفاعلات الكيميائية من خلال تخفيض طاقة التنشيط دون حدوث أي تغيير خلال هذه التفاعلات كما تتميز جميع الانزيمات باحتوائها على ما يدعى بالموقع الفعال (Active site). نتيجة ضعف الروابط التي ترتبط بها المادة الاساس بالموقع الفعال فان نواتج التفاعل تتحرر وبسهولة من على سطح الانزيم بعد انتهائه [1].

تعد دراسة تشكل المركب على الانزيم احدى وسائل تصميم الادوية إذ تزايدت اهمية هذه التقنية داخل المجتمعات الاكاديمية بوصفها بسيطة ومنخفضة التكلفة النسبية، إذ برهنت انها نمط فعال للغاية في اكتشاف ادوية جديدة تستهدف الانزيم من خلال استخدام بعض البرامج عالية الدقة كبرنامج Molecular Operating Environment (MOE) وقد كشف التقدم العلمي المتسارع في مجال الحاسوب عن جوانب عديدة في عملية تصميم وتطوير واكتشاف الادوية الحديثة من خلال استخدام تقنيات تصوير البلورات بالأشعة السينية والكيمياء الحاسوبية. ولأجل ذلك تم تصميم وتطوير برامج حاسوبية والتي أسهمت في توضيح البنية ثلاثية الابعاد للأنزيمات ومدى ارتباط مركب معين من خلال الموقع الفعال لهذهِ الانزيمات لدراسة فعاليته كدواء او كمادة سامة وتؤدي الى علاج او حدوث علة تصيب الخلية او الجسم عموما بأضرار متفرقة [2، 3].

سوف يستبعد مثل هذا الاجراء العديد من المركبات اما سبب فشلها في الارتباط او بسبب ضعف الفة ارتباطها تجاه هدفها الجزيئي، مما يوفر الكثير من الوقت والجهد والمال والتوصل الى تصميم جديد فعال للأدوية يمكنه استهداف مواقع معينة من الجسم دون الحاق الاذى بالخلايا غير المصابة. لذا فان النمذجة الجزيئية تعد احدى أكثر الطرق استخداماً في تطوير انظمة علاجية فعالة وانتقائية للأمراض التي تواجه الانسان والتعرف على ميكانيكية عمل هذه الادوية وذلك لقدرتها على التنبؤ بهيئة الارتباط الخاصة بالجزيئة الصغيرة بالنسبة لموقع الارتباط المستهدف المناسب فضلاً عن دورهما الهام في دراسة تأثير المثبطات ويحمل جميع ما ذكر مسمى تصميم الدواء (Drug Design). تستخدم في عملية تصميم الدواء العديد من البرمجيات عالية الدقة والتي تتخذ من الارتباط بين المركب والانزيم المستهدف مبدأ اساسياً في الفعالية الدوائية، تختلف تسمية هذه البرامج اما لسهولة او لصعوبة استخدامها او من حيث ما تؤديه من وظائف او من حيث النتائج التي يتم الحصول عليها، اذ يحتاج الباحث الى استخدام اكثر من برنامج من اجل الوصول الى النتيجة المطلوبة، ومن اكثر البرمجيات المتخصصة بهذا المجال برنامج الـ Docking المستخدم في مجال الكيمياء الصيدلانية، مجال الكيمياء فضلاً عن استخدامهِ في مجال علوم الحياة [4].

يعد كل من الميكانيك الجزيئي (Molecular Mechanics) (MM2) والميكانيك الحركي (Dynamic Mechanics) (DM) فضلاً عن ميكانيك الكم (Quantum Mechanics) (QM) القواعد الاساسية التي تعتمد عليها برامج النمذجة الجزيئية، اذ يوضح النظام قيد الدراسة والمتكون من المركب المطلوب معرفة فعاليته مع انزيم ما من خلال احتساب طاقة مجال الجزيئة (Molecular Force Field) المعتمدة على خمس ركائز توضح جميعها خواص النظام الفيزياوية وهي طاقة الجهد (Potential Energy) الالتواء (Torsional term) وتشكيل الاواصر (Bond Formation) الكهروستاتيكية (Electrostatic terms) وجه لينارد- جون (Lenard- John Potential) [5] [6].

هناك طريقتان تظهر كيفية تشكيل (تحميل) المركب على الانزيم تتخذ الاولى من الانزيم مادة صلدة (غير متحركة) (Rigid) والتي عن طريقها تحسب طاقة الترابط بينما تستند الطريقة الثانية وهي الأقرب الى الواقع والتي تتميز نتائجها بالدقة من خلال استعمال برامج متطورة على تحرك الانزيم(Flexable) وبالاتجاهات الثلاثة في المحيط المائي اذ تنتشر جزيئات المركب بسبب هذه الحركة داخل تجاويف الانزيم [7] ويمكن توضيح العملية بالشكل (1).



الشكل (1): الإرتباط الجزيئي للأنزيم مع المادة الأساس A (صلدة أو غير متحركة)، B (متحركة)

درست عملية ترابط انزيم (3 HGI) و (2XSR) البكتريين من نوع (1,2- dioxygenase) [8] اللذان يمتازان بالقدرة على الترابط بالهيدروكاربونات الاروماتية متعددة الحلقات حيث تم اجرائها على مركبي Chrysene, Benzo [a] pyrene اذ وجد بأن طاقة الترابط ΔG بلغت (7.36 Kcal/ mol -) و (6.8 Kcal/ mol-) مع انزيم 3HGI و (6.1 Kcal/ mol -) و (7.09 Kcal/ mol -) مع انزيم (2XSR) على التوالي. واستنادا الى النتائج السابقة اتضح بان مركب (Benzo [a] pyrene يرتبط بصورة أمثل من مركب Chrysene مع انزيم Dioxygenase (3 HGI) Catechol 1,2- dioxygenase [Rhodococcus opacus]) الا ان المركب الاخير بات هو الأفضل في الارتباط مع انزيم (Dioxygenase [Acinetobcter radioresistens]) (2 XSR) ومن هنا يمكن تعيين الانزيم المستعمل لغرض التعرف على تأثر الانزيم بالمركبات المختلفة [9].

تبين تزايد طاقة ترابط الهيدروكاربونات متعددة الحلقات مع انزيم كاتيكول-2,1- ثنائي اوكسيجينيز (3HGI) باعتباره احد الانزيمات المحللة لهذا النوع من المركبات مع انخفاض سرعة التحلل الحيوي لها [10].

اظهرت المركبات 4- امينوكوينولين قابلية على الارتباط مقاربة او اعلى من الادوية المستخدمة اساساً في مقاومة الملاريا مع انزيم (pfldh)[11] ، بينما انجزت عملية النمذجة باستخدام برنامج (M O E) لدراسة ترابطات مركبات Xanthananolide على الموقع النشط لانزيم السايتوكروم P450 2D6 (Quinoprotien Methanol Dehydrogenase) (1G72) [12]

ان الهدف الرئيس [9] من إيجاد طاقة الترابط او الطاقة الحرة ΔG يكمن في التعرف على مدى قدرة الانزيم وقابليته للارتباط بالمركب اذ انه كلما ارتفعت قيمة ΔG دل ذلك على ان المعقد الناتج اقل استقرار وحصول عملية التفكك بمدة زمنية اقل مقارنة بالمركبات ذات طاقات الترابط الضئيلة.

يعبر عن طاقة الارتباط بطاقة جبس الحرة والتي تحسب من خلال العلاقة الآتية:

$$R + L \underset{kd}{\overset{ka}{\rightleftharpoons}} R\,L \quad \ldots (1)$$

$$\Delta G = - R\,T \ln ka \ldots (2)$$

$$Ka - Kd^{-1} = \frac{[RL]}{[R][L]} \ldots (3)$$

$$\Delta G° = \Delta H° - T\Delta S° \ldots (4)$$

من اهم العوامل المؤثرة على قيمة طاقة الارتباط ΔG في فعل هذا النوع من الحسابات هي:

1. **القوى الضمنية (Inter molecular forces)**

والتي تعرف بالقوى الترابطية او التآصرية اذ 'تحدد من خلال قياس اطوال الاواصر والزوايا و Bond lengths, Bond angles, Dihydral angles.

2. **القوى البينية (Intra molecular forces)**

تعتبر هذه القوى غير ترابطية وتمثل التداخلات الالكتروستاتيكية electrostatic interactions، التداخلات القطبية Polar interactions والاواصر الهيدروجينية H-bonding، تداخلات فاندرفال الهيدروجينية (الكارهة للماء) او الدهنية (hydrophobicity).

من اجل التأكد من دقة نتائج الطاقة الحرة (طاقة الترابط) المحسوبة بعد الانتهاء من عملية تشكيل (تحميل المركب على الانزيم) يتم حساب قيمة الجذر التربيعي لمعدل الانحراف عن المستوى Root Mean Squared Deviation باستعمال المعادلة الاتية

$$RMS = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i}^{\sim} = 1 \; (X_{ci} - X_{di})^2 + (Y_{ci} - Y_{di})^2 + (Z_{ci} - Z_{di})^2} \quad \ldots (5)$$

إذ ان

N= عدد الذرات للمركب

C_i, d_i = الذرات المرتبطة مع بعضها بآصرة

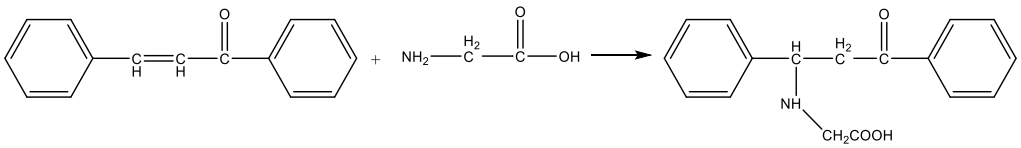
ان من أفضل النتائج يتم الحصول عليها من عملية (Docking) في مثل هذا النوع من الحسابات هي عندما تكون قيمة RMSD اقل من (2.0 A°) والتي تمثل انحراف الاصرة عن المستوى للمركب المدروس مقارنة بالقيم المرجع التي يتضمنها البرنامج والمكون على الاقل من 250 مركب مشابه للمركب المدروس [13].

هناك عدد من البرامج المتخصصة بدراسة تشكيل (تحميل) المركب على الانزيم او ما يسمى بعملية (Docking) ان احد المبادىء الأساسية الذي تعتمد عليه هذه البرامج هو اعتبار ان الفعالية السمية للمركب ناشئة عن الارتباط بين المركب والانزيم المستهدف وتتباين هذه البرامج في مسمياتها وكذلك في سهولة او صعوبة استعمالها ومنها ما يتوفر كنسخ تجريبية ومنها ما يتم الاشتراك السنوي مع شركات انتاج هذه البرامج للحصول على نسخة تجدد سنوياً ومن هذه البرامج Swissdock, Autodock,

MOE. يتطلب العمل على هذه البرامج استخدام حواسيب متطورة تمتاز بسعة خزن عالية وبمعالج ذو مواصفات خاصة. في هذه الدراسة تم استعمال برنامج MOE (2015) (Molecular Operating Enviroment).

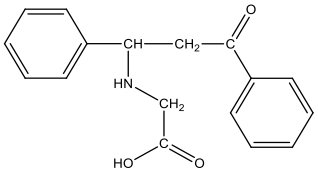
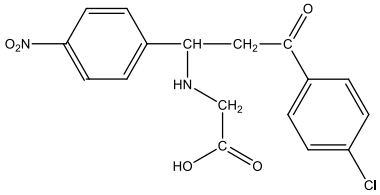
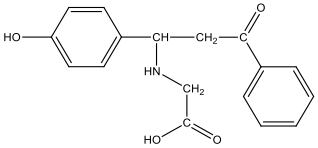
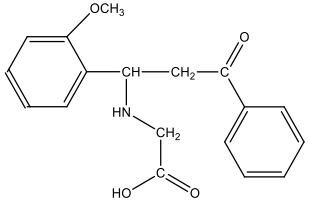
المواد وطرائق العمل

حضرت مركبات آزامايكل كافة بطريقة قياسية. في دورق مخروطي مُجهز بمُحرك مغناطسي يُمزج (0.005mole) من الجالكونات المذاب في (5ml) من الإيثانول مع (0.005mole) من الحامض الأميني (الكلايسين) المُذاب في (2ml) من الماء المقطر بعد إضافة ثلاث قطرات من حامض الخليك الثلجي يستمر التحريك لمدة نصف ساعة عند درجة حرارة المختبر، يُلاحظ ظهور الراسب وبعد اكتمال تَكَوُّن الراسب يُرشح ويُجفف عند درجة حرارة المختبر [14] وكما هو موضح في المعادلة الآتية:



شخصت المركبات باستعمال طرق طيفية متنوعة مثل اطياف U.V, I.R ودرجات الانصهار. الجدول (1) يوضح التسمية والصيغ التركيبية ودرجات الانصهار، بينما يوضح الجدولان (2)(3) اهم ترددات اطياف الاشعة تحت الحمراء بوحدة cm^{-1} في الحالة الصلبة واطياف الاشعة الفوق البنفسجية –المرئية في مذيب الايثانول للمركبات المحضرة على الترتيب.

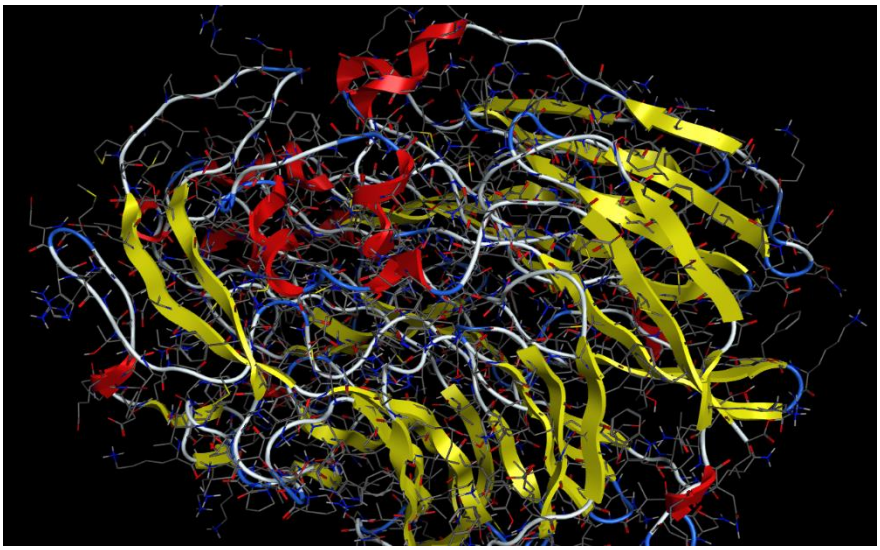
الجدول (1) الخواص الفيزياوية لمركبات آزا مايكل المحضرة

No.	The compound name	Structure	Chemical formula	Molar Mass g/mole	Yield %	Melting point(c^o)	Colour
1.	2-((3-oxo-1,3-diphenylpropyl)amino) acetic acid		$C_{17}H_{17}NO_3$	283	80	50-52	Yellow
2.	2-((3-(4-chlorophenyl)-1-(4-nitrophenyl)-3-oxopropyl)amino)acetic acid		$C_{17}H_{15}N_2O_5Cl$	362.5	69.4	157-159	golden
3.	2-((1-(4-hydroxyphenyl)-3-oxo-3-phenylpropyl) amino) acetic acid		$C_{17}H_{18}NO_4$	300	100	114.0-116.0	white
4.	2-((1-(2-methoxyphenyl)-3-oxo-3-phenylpropyl)amino) acetic acid		$C_{18}H_{19}NO_4$	313	81.6	56.0-58.0	Pale yellow

تم استخدام حاسبة من نوع(ASUS,core I7, 2.4 GHz ,ram 8G)

لغرض اجراء الحسابات النظرية. ان العمل على هذا النوع من البرامج يتضمن القيام بما يأتي:

1. رسم المركب المراد تحميله على الانـزيم وتنفيذ عملية خفض للطاقة ومن ثم ايجاد الشحنات واطوال الاواصر والزوايا.
2. تجهيز الانزيم الهدف من خلال استدعائه من مرجعه الرئيسي المعروف عالمياً ببنك بيانات البروتين (Protein Data Bank). استخدم في هذه الدراسة انزيم سايكلواوكسجينيز -1 (COX-1).
3. استعمال ايعاز (Dock) المتواجد ضمن البرنامج واجراء أكثر من (30) محاولة يتبدل فيها موقع المركب على طول سلسلة الانزيم للحصول على أفضل موقع ارتباط وبطاقة اقل بحيث تتفاوت قيمة معدل الجذر التربيعي للإنحراف بين (°A 2-0).
4. ظهور النتائج بعد انجاز الحسابات في جداول تبين قيم طاقة الترابط ومعدل الجذر التربيعي للانحراف.
5. بعد الحصول على النتائج تستخدم بعض الايعازات من اجل اقتناء صورة للمركب المرتبط مع الانزيم بحالته النهائية ثلاثية الابعاد ومن ثم تحديد الحوامض الامينية ضمن سلسلة الانزيم المحيطة بالمركب وطبيعة التآصر معه.



الشكل (2): الهيئة ثلاثية الأبعاد لأنزيم 3N8V

النتائج والمناقشة

قيست اطياف الاشعة تحت الحمراء للمركبات قيد الدراسة في الحالة الصلبة وقد نظمت هذه القياسات المهمة في الجدول (2) الذي يوضح اهم ترددات اطياف الاشعة تحت الحمراء بوحدة cm^{-1} نستنتج من الجدول (2) ما يأتي:

1. أظهرت مجموعة(OH) الكاربوكسيلية إهتزازات امتطاطية غير متماثلة للمركبات كافة في المدى المحصور بين cm^{-1} (3274.90 – 3387.40).
2. امتلكت مجموعة (NH) إهتزازات امتطاطية غير متماثلة لكافة المركبات في المدى المحصور بين(3176.56-3232.55) cm^{-1}.
3. ابدت مجموعة (C-H) الاروماية في المركبات قيد الدراسة حزم امتطاطية بأعداد موجية محصورة بين (3007.10 – 3020.44) cm^{-1} .
4. اعطت مجموعة (C-H) الاليفاتية في جميع المركبات حزم امتطاطية غير متماثلة عند مدى يتراوح بين– (2916.12 cm^{-1} 2999.10).
5. اظهر طيف الأشعة تحت الحمراء حزمة تعود إلى مط (C=O) الكاربوكسيلية لجميع المركبات بالأعداد الموجية المحصورة بين(1722.72 – 1733.48) cm^{-1}.
6. وفر طيف الأشعة تحت الحمراء حزمة تعود إلى مط (C = O) الكيتونية للمركبات جميعها وبالاعداد الموجية المحصورة بين(1656.74- 1670.24) cm^{-1}.
7. بينت أطياف المركبات قيد الدراسة ظهور حزمة تعود إلى مط (C = C) ضمن المدى بين (1487.01 – 1506.30) cm^{-1}.

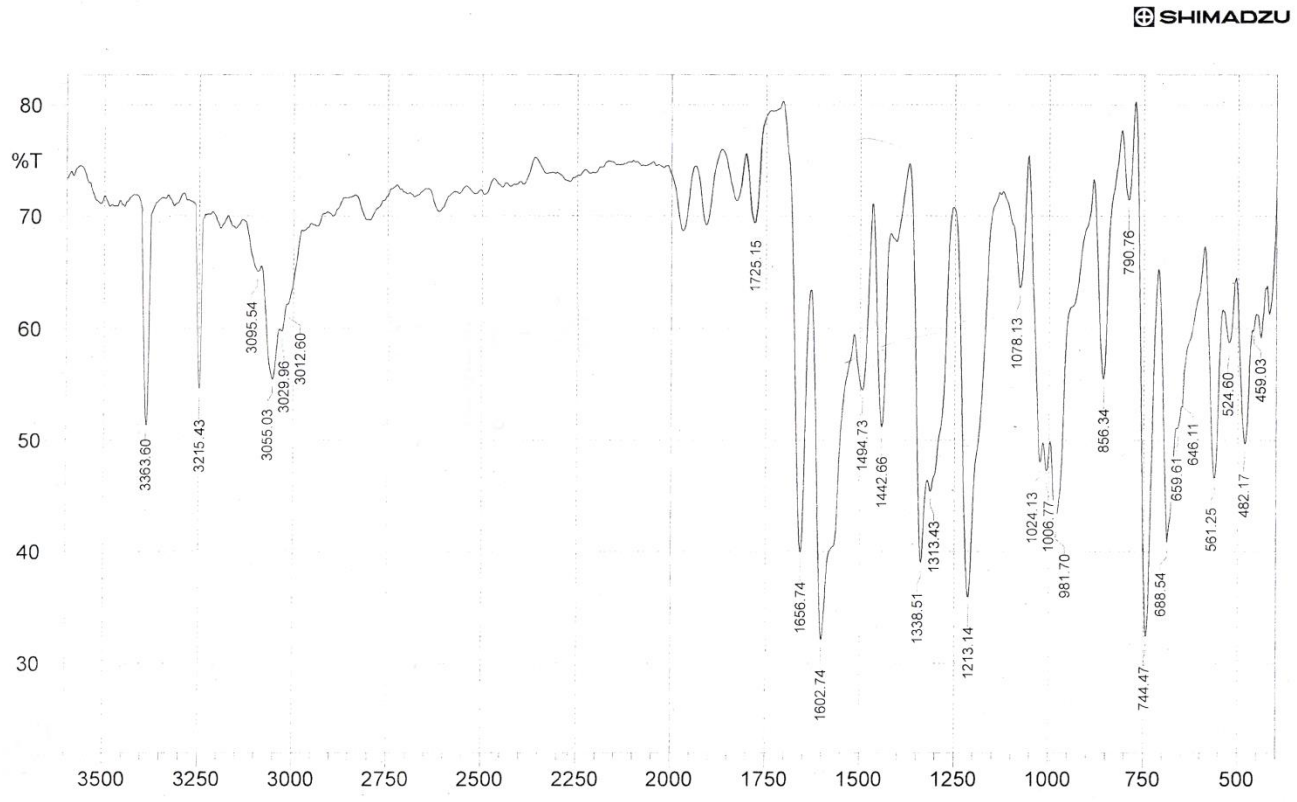
8. اوضحت أطياف المركبات قيد الدراسة ظهور حزمة تعود إلى مط (C - N) ضمن المدى بين (1600.81 – 1603.74) cm^{-1}.
9. تميزت أطياف المركبات (2) بظهور حزمتي امتطاط تعود إلى مجموعة NO2 والى ذرة Cl عند الأعداد الموجية (1531.37 و792.69) cm^{-1} على الترتيب.
10. احتوى طيفي المركب (3) تردد امتطاطي يعود إلى مجموعة OH الفينولية عند (3224.76)cm^{-1} .
11. ظهرت التردد الانحنائي لحزمة (CH3 – O) للمجموعة الاثيرية في المركب (4) عند (1211.21) cm^{-1}.

في الحقيقة ان جميع الترددات المذكورة اعلاه من (1-11) هي مطابقة للادبيات المتخصصة [15، 16].

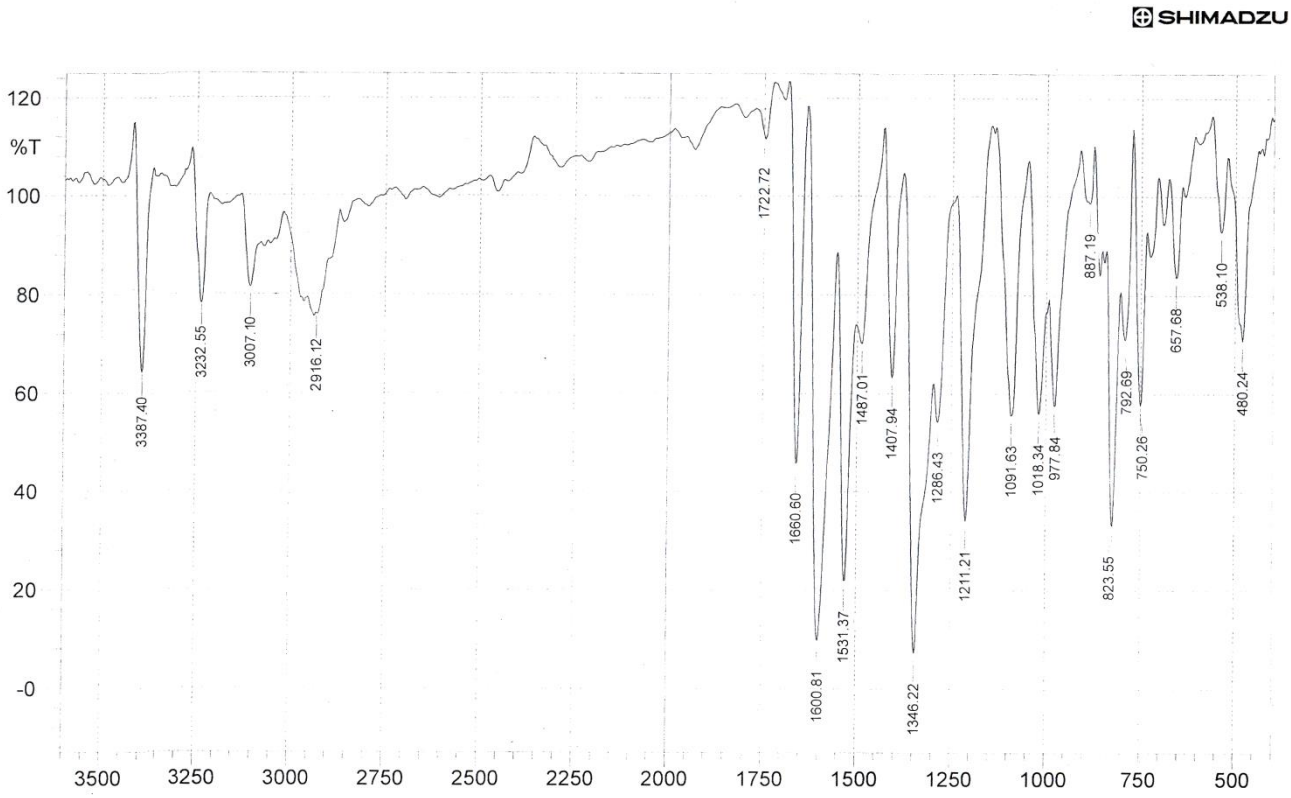
جدول (2) أهم ترددات أطياف الأشعة تحت الحمراء لمركبات آزا مايكل المحضرة بوحدة cm^{-1} في الحالة الصلبة

NO	OH Carboxyl	NH	C-H Ar	C-H Alph	C=O Carboxyl	C=O Ketone	C=C	C-N	NO_2	Cl	OH	OCH_3
1.	3363.60	3215.43	3095.54	2969.25	1725.15	1656.74	1494.73	1603.74	-	-	-	-
2.	3387.40	3232.55	3007.10	2916.12	1722.72	1660.60	1487.01	1600.81	1531.37	792.69	-	-
3.	3274.90	3197.76	3020.32	2929.57	1730.02	1670.24	1500.00	1600.81	-	-	3224.76	-
4.	3382.30	3176.56	3020.44	2999.10	1733.48	1658.60	1506.30	1600.81	-	-	-	1211.21

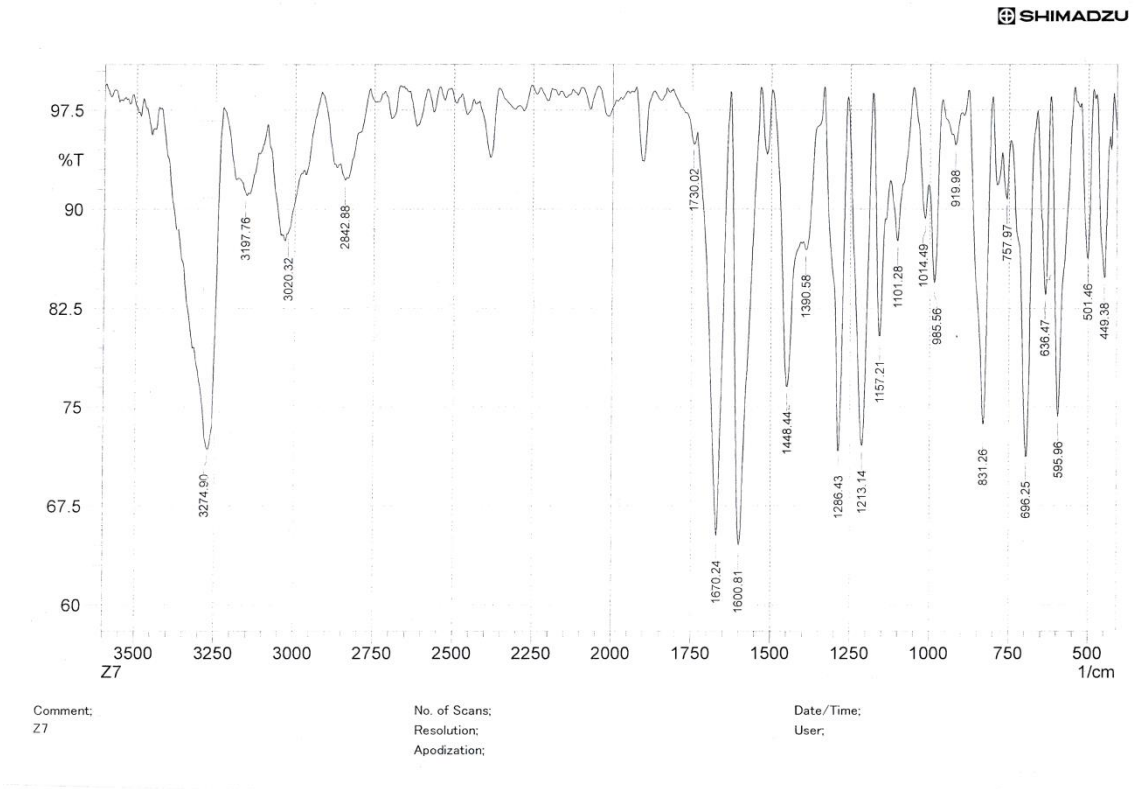
وتمثل الاشكال (3-6) اطياف الاشعة تحت الحمراء IR للمركبات المحضرة.



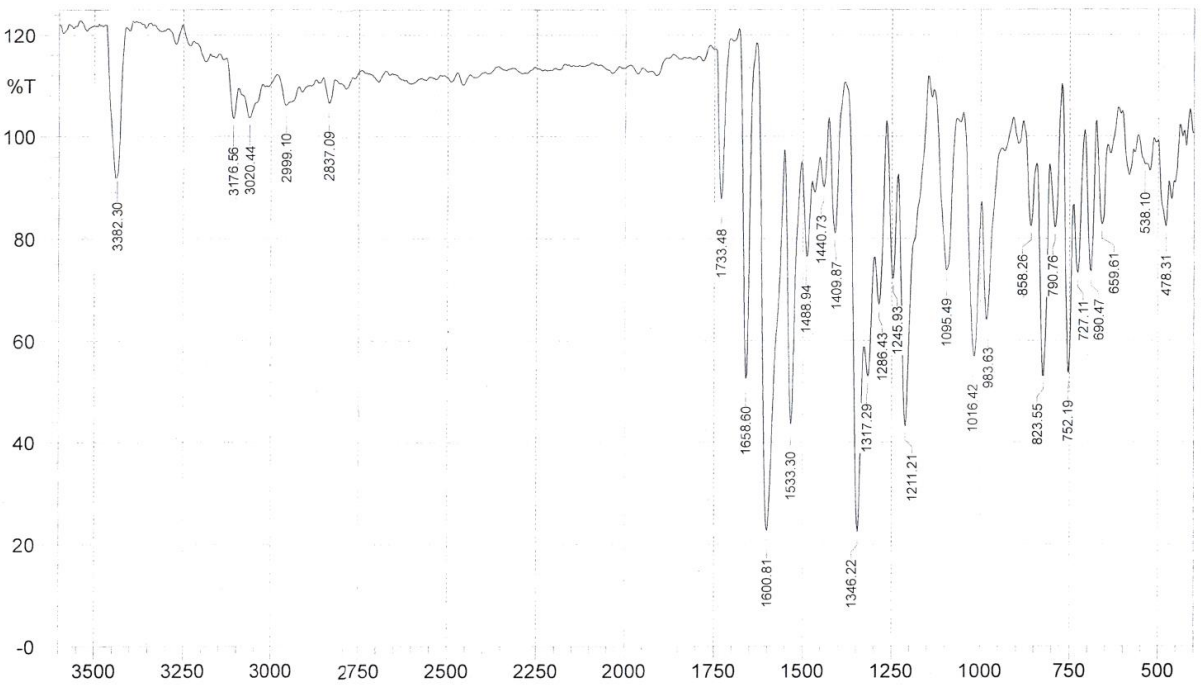
الشكل (3): طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب رقم (1) في الحالة الصلبة



الشكل (4): طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب رقم (2) في الحالة الصلبة



الشكل (5): طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب رقم (3) في الحالة الصلبة



الشكل (6): طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب رقم (4) في الحالة الصلبة

بينما تم قياس اطياف الاشعة فوق البنفسجية -المرئية لمركبات ازامايكل في مذيب الايثانول وقد شخص نوع الانتقال الالكتروني بواسطة قيمة معامل الامتصاص المولاري (ε_{max}) اذ يوضح الجدول (3) الحزم القصوى لهذه الاطياف اذ يتبين ان جميع قيم معامل الامتصاص المولاري(ε_{max}) لمركبات ازامايكل المحضرة في هذه الدراسة هي أكثر من (1000) بوحدة دسم^3. مول$^{-1}$. سم$^{-1}$ ما يدل على ان نوع الانتقال الالكتروني هو ($\pi \rightarrow \pi^*$)

الجدول (3) أطياف الاشعة فوق البنفسجية والمرئية (الانتقال$\pi \rightarrow \pi^*$) لمركبات آزا مايكل المحضرة في مذيب الإيثانول بتركيز (10^{-4}M)

Comp No.	A	λ_{max} (nm)	ε_{max} $dm^3.mol^{-1}.cm^{-1}$
1.	1.950	420.00	19500
2.	2.105	300.60	21050
3.	3.450	310.40	34500
4.	2.914	343.00	29.140
5.	2.120	365.20	21200
6.	1.986	400.60	19860
7.	2.166	320.00	21660
8.	1.455	371.20	14550
9.	1.309	486.40	13090
10.	1.815	382.80	18150

تبين ومن خلال البيانات الموجودة ضمن بنك معلومات البروتين (PDB) بأن انزيم (3N8V) يتواجد في الاغنام مكون من سلسلتين وكل سلسة تتكون من 553 حامض اميني، وقد تم معالجة الانزيم عن طريق تجميد سلاسل جزيئات الماء الموجودة ضمن التركيب واختيار الموقع الفعال(HEM) الحاوي على ايون الحديد الثلاثي (Fe III) على اعتبار ان هذا الموقع له القابلية على اكسدة المركبات المحضرة وبالتحديد مجموعة الكاربوكسيد.

حسبت في هذه الدراسة طاقة الترابط (الطاقة الحرة) لمركبات آزا مايكل الاربعة مع انزيم (3N8V) اذ يبين الجدول (4) طاقة الترابط ومعامل الجذر التربيعي للانحراف والحوامض الامينية المحيطة بالمركب، اذ يلاحظ من الجدول ان قيمة طاقة الترابط تتفاوت بين (-11.4337Kcal/ mol, -14. 4504 Kcal/ mol). تميز المركب (2) بأعلى قيمة طاقة ترابط – 14.4504Kcal/ mol وبخمس من الترابطات من نوع الاصرة الهيدروجينية بين اوكسجين مجموعة الكاربوكسيل مع الحامض الاميني (336) His وبين اوكسجين مجموعة الكاربوكسيل مع الحامض الاميني (332) Asn وبين بروتون مجموعة الكاربوكسيل مع الحوامض الامينية (454) Glu و (212) Thr على التوالي وهذا يدل على ارتباط المركب وتشكلِهِ ضمن التجويف ثلاثي الابعاد بين سلاسل الحوامض الامينية المكونة للإنزيم كما هو موضح في الشكل (5).

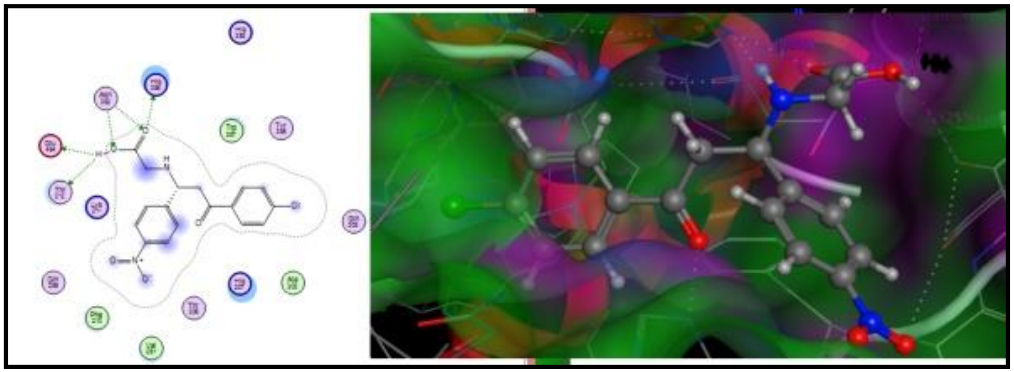
الجدول (4) قيم طاقة الترابط ومعدل الجذر التربيعي للانحراف (RMSD) والأحماض الأمينية المحيطة بالمركبات

No	ΔG Kcal/mol	RMSD A^0	Amino Acid
1	-11.4337	1.86	Val (291),Gln(268),Lya(211),Thr(212),Phe(210), His(207),His(266),Tyr(286),Glu(454),Asn(262)
2	-14.4504	1.75	His(333),His(386),Asn(332),Glu(454),Thr(212),Lys(211) ,Trp(337),Tyr(335),Gln(203),Gln(289),Phe(210),Val(291), Thr(206),His(207),Ala(202)
3	-12.8301	1.80	Val(291),Thr(212),Phe(210),Asn(332),Glu(454), Hig(207),Tyr(335),Thr(206),His(396),Lyg(211),Gln(289), Lyg(211),Gln(289),Lyg(222)
4	-11.6540	1.67	His(335),Asn(332),Thr(212),Phe(210),Tyr(148), Lys(211),His(207),Asp(450),Val(451),Val(447),Glu(454)

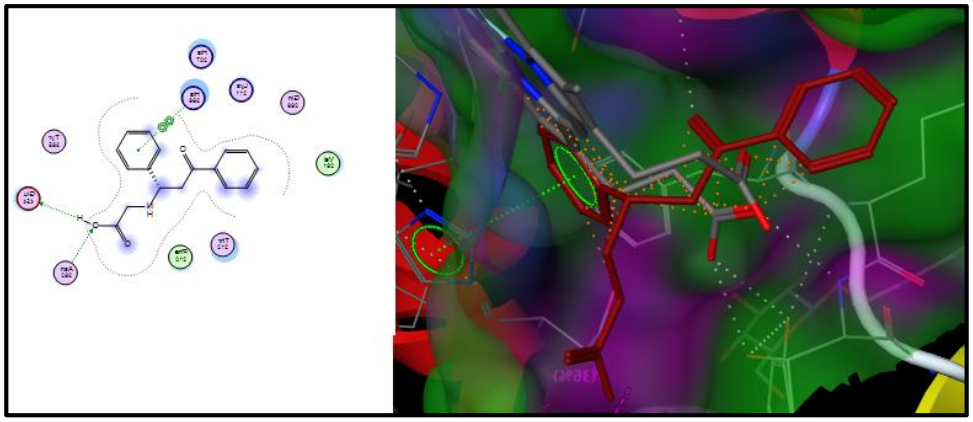
يوضح الجدول (4) قيم RMSD التي تراوحت بين (°1.67-1.86A)، اذ يلاحظ زيادة استقرارية المعقد الناتج من ارتباط المركب بالأنزيم كلما قلت قيمة طاقة الترابط.

يتبين من الجدول ايضاً ان الحوامض الامينية تحيط بالمركب بأواصر هيدروجينية او تداخلات هيدروفوبية من نوع π-π.

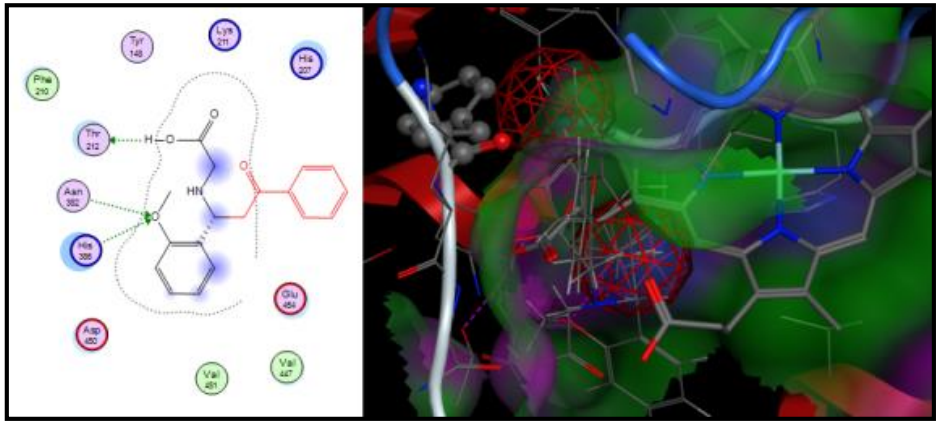
تم في النهاية وبعد اجراء عملية (Docking) الحصول على الشكل ثلاثي الابعاد لإرتباط المركبات مع الانزيم بهيئتها الاكثر استقراراً والحصول على اشكال توزيع الكثافة الالكترونية على المركبات والاحماض الامينية المحيطة بها والتي تحتل مواقع حول جزيئة المركب المدروس، استناداً الى صفاتها بصفتها حوامض امينية، حامضية، قاعدية، هيدروفوبية (قطبية او غير قطبية) كما موضح في الشكل (5).



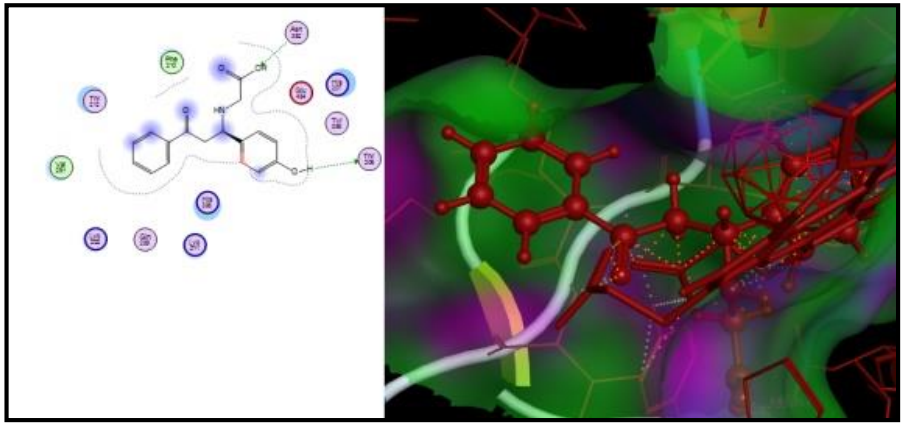
المركب (2)



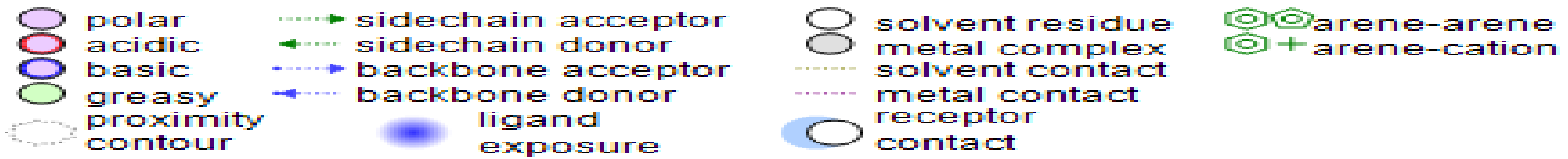
المركب (1)



المركب (4)



المركب (3)



الشكل (7): مواقع إرتباط مركبات آزا مايكل والأحماض الأمينية المحيطة بها في سلسلة أنزيم 3N8V

الاستنتاجات

اعتنى البحث بتحضير أربع مركبات جديدة واثبات هيئاتها التركيبية من خلال قياس أطياف الاشعة تحت الحمراء واطياف الأشعة فوق البنفسجية المرئية ودرجات الإنصهار واللون، فضلا عن الاستعانة ببرامج النمذجة الجزيئية وتطويعها في دراسة الفعالية البايولوجية للمركبات لايجاد خواصها البايولوجية المرتبطة ارتباطا وثيقا بتصميم الادوية. لقد دللت النتائج الى اكتساب المركب رقم(2)لأعلى قيمة لطاقة ارتباط المركب بانزيم 3N8Vالذي يعد احد انزيمات الاكسدة الحلقية.

الدراسات المستقبلية

تحضير مركبات جديدة بمعوضات مختلفة والتأكد من هيئاتها التركيبية باستخدام طرق طيفية متنوعة كطيف الأشعة تحت الحمراء وطيف الأشعة فوق البنفسجية- المرئية بالإضافة الى قياس درجات الإنصهار وتوظيف برنامجي (M O E) و(SwissADME) وبرامج نظرية أخرى للتنبؤ بالفعالية الدوائية لمركبات جديدة.

المصادر

1. Langston, W. J., et al. "Bioaccumulation surveillance in milford haven waterway." *Environmental monitoring and assessment* 184.1 (2012): 289-311.
2. Pradeepkiran, Jangampalli Adi, et al. "Modeling, molecular dynamics, and docking assessment of transcription factor rho: a potential drug target in Brucella melitensis 16M." *Drug design, development and therapy* 9 (2015): 1897.
3. Bitencourt-Ferreira, Gabriela, and Walter Filgueira de Azevedo. "Molecular docking simulations with ArgusLab." *Docking Screens for Drug Discovery*. Humana, New York, NY, 2019. 203-220.
4. Kroemer, Romano T. "Structure-based drug design: docking and scoring." *Current protein and peptide science* 8.4 (2007): 312-328.
5. Leszczynski, Jerzy, and Mark TD. *Recent Advances in QSAR Studies: Methods and Applications*. Springer Science+ Business Media BV, 2010.
6. Lopes, Pedro EM, Olgun Guvench, and Alexander D. MacKerell. "Current status of protein force fields for molecular dynamics simulations." *Molecular modeling of proteins*. Humana Press, New York, NY, 2015. 47-71.
7. Monticelli, Luca, and D. Peter Tieleman. "Force fields for classical molecular dynamics." *Biomolecular simulations* (2013): 197-213.
8. Sharma, T. "In silico investigation of polycyclic aromatic hydrocarbons against bacterial 1-2 dioxygenase." *J. Chem. Pharm. Res* 6 (2014): 873-877.
9. Thomas Funkouser, "Review: Protein- ligand Docking Methods", Princeton University Cs (2005): 597.
10. Mahmood, Rayan Basheer, and Zaheda Ahmed Najim. "Finding the Relationship Between the Biological Dagradtion Rate Constants and Some of the Calculated Physical Properties of a Number of Carcinogenic poly Aromatic Hydrocarbons." *JOURNAL OF EDUCATION AND SCIENCE* 28.3 (2019): 17-29.
11. Zakaria, Nur Hanis, LAMKOK WAI, and Nurul Izzaty Hassan. "Molecular Docking Study of the Interactions between Plasmodium falciparum Lactate Dehydrogenase and 4-aminoquinoline Hybrids." Sains Malaysiana 49.8 (2020): 1905-1913.

12. Najim, Zaheda Ahmed. "Molecular Docking, Electronica, Structural Characterization of Xanthanolides Derivative A: PM3 Model and ADMET." *Egyptian Journal of Chemistry* 64.7 (2021): 3457-3463.
13. Waszkowycz, Bohdan, David E. Clark, and Emanuela Gancia. "Outstanding challenges in protein–ligand docking and structure-based virtual screening." *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* 1.2 (2011): 229-259.
14. Xavier, A., et al. "Synthesis and Characterization of Schiff base from 3, 5-Di chloro Salicylaldehyde with 4-Bromoaniline and 4-Aminobenzoic acid and its 1st Row Transition Metal complexes." *International Journal of Innovative Research and Development* 4.8 (2015): 384-396.
15. EL-Hashash, Maher A., A. Essawy, and Ahmed Sobhy Fawzy. "Synthesis and antimicrobial activity of some novel heterocyclic candidates via michael addition involving 4-(4-acetamidophenyl)-4-oxobut-2-enoic acid." *Advances in chemistry* 2014 (2014): 1-10.
16. Bosica, Giovanna, and Roderick Abdilla. "Aza-Michael mono-addition using acidic alumina under solventless conditions." *Molecules* 21.6 (2016): 815.

IRAQI Academic Scientific Journals

Samarra Journal of Pure and Applied Science

SJPAS

www.sjpas.com

p ISSN: 2663-7405
e ISSN: 2789-6838

Experimental Study and molecular modeling of Aza Michael compounds on the cyclooxygenase-1

May Ghanim Ameen *, Zaheda Ahmed Najim and Natiq Ghanim Ahmed

Chemistry Department, College of Education for Pure Sciences, University of Mosul, Iraq

https://doi.org/10.54153/sjpas.2021.v3i4.272

Article Information

Received: 02/08/2021
Accepted: 13/09/2021

Keywords:

Binding energy (ΔG), Aza Michael compounds, amino acids, enzyme cyclooxygenase- 1 (cox-1) (3 N8V).

Corresponding Author

E-mail: mayaldabbagh2000@uomosul.edu.iq
Mobile: 07703026762

Abstract

The research includes the preparation of four chemical compounds of the new Aza Michael compounds using one of the methods of preparing important organic compounds. The prepared compounds were diagnosed and their structural bodies were confirmed using infrared spectrum, ultraviolet visible spectrum, melting points and color. The main objective of this research is to use the MOE (Molecular Operating Environment) program to calculate the binding energy of a number of Aza Michael compounds with the enzyme cyclooxygenase-1 (COX-1), which is one of the oxidizing enzymes. The results showed that the binding energy values varied between (-11.4337and- 14. 4504 Kcal/ mol). Whereas the root mean square deviation (RMSD) values ranged from (1.67-1.86A°) which matches with a previous study in the accuracy of the result. This study determined the amino acids surrounding the compound. Which usually bind to with hydrogen bonds or (arene- arene) bonds, to obtain a three- dimensional diagram. This is to show that binding these compounds to the (COX-1) is in its most stable structural formula. Moreover, how the electronic density is distributed on the compounds and the surrounding amino acids (that take position around the molecule of the compounds under study was also determined, depending on their properties as acidic, basic, hydrophobic (polar or nonpolar) amino acids.