



بررسی محاسباتی پایداری و واکنش پذیری پرگابالین و اولانزاپین: مطالعه اوربیتال‌های HOMO-LUMO و برهم کنش با پپتید بتا آمیلوئید موثر در بیماری آلزایمر

ملیحه سروری زارع^۱، محمدرضا بزرگمهر^{۱*}، و شراره محسنی^۱، صفر علی بیرم آبادی^۱

^۱ گروه شیمی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۴۰۳/۰۹/۱۲، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۴۰۳/۱۱/۲۴، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۴۰۳/۱۲/۱۲

چکیده

در این مطالعه، ویژگی‌های الکترونیکی و میل ترکیبی دو داروی پرگابالین و اولانزاپین مورد بررسی قرار گرفت. مقادیر انرژی بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده (HOMO) و پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده (LUMO) محاسبه شد و اختلاف انرژی بین این اوربیتال‌ها به عنوان معیاری برای ارزیابی پایداری و واکنش پذیری در نظر گرفته شد. نتایج نشان داد که پرگابالین با اختلاف انرژی ۲۰/۸۰ کیلوژول بر مول از پایداری بیشتری برخوردار است، در حالی که اولانزاپین با اختلاف انرژی ۱۰/۹۰ کیلوژول بر مول، واکنش پذیری بیشتری دارد. توزیع اوربیتال‌های مولکولی نشان داد که انتقال الکترون در پرگابالین محدودتر بوده، در حالی که در اولانزاپین گسترده‌تر رخ می‌دهد. به منظور بررسی برهم کنش این داروها با پپتید بتا آمیلوئید ۴۰، مطالعات داکینگ مولکولی انجام شد. نتایج نشان داد که اولانزاپین با انرژی اتصال ۲۱۹/۶۰- کیلوژول بر مول میل ترکیبی بالاتری نسبت به پرگابالین (۱۵۶/۵۰- کیلوژول بر مول) دارد. این تفاوت در انرژی اتصال می‌تواند به ساختار شیمیایی و ویژگی‌های الکترواستاتیکی متفاوت این داروها مرتبط باشد. یافته‌های این تحقیق می‌تواند به درک بهتر رفتار این ترکیبات در محیط بیولوژیکی کمک کند.

واژه‌های کلیدی: آلزایمر، بتا آمیلوئید، تجمع، اوربیتال مولکولی، توصیف گر کوانتومی

۱. مقدمه

بیماری آلزایمر یک اختلال عصبی-تحلیل‌برنده پیشرونده است که با کاهش توانایی شناختی، از دست دادن حافظه و تغییرات رفتاری همراه بوده و میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد [۱-۲]. در سطح مولکولی، یکی از ویژگی‌های اصلی این بیماری تجمع غیرطبیعی و تجمع سمی پپتیدهای بتا آمیلوئید به‌ویژه Aβ40 و Aβ42 است که منجر به تشکیل الیگومرها و

*عهده دار مکاتبات: محمدرضا بزرگمهر

نشانی: گروه شیمی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

پست الکترونیک: E-mail: bozorgmehr@mshdiau.ac.ir

تلفن: ۰۵۱۳۸۴۳۵۰۰۰

پلاک‌های سمی در مغز می‌شود [۳-۴]. این تجمعات باعث اختلال در عملکرد سیناپسی، ایجاد استرس اکسیداتیو و تحریک پاسخ‌های التهابی شده و در نهایت به اختلال در عملکرد نورونی و مرگ سلولی می‌انجامد. از این رو، درک مکانیسم‌های مولکولی تعامل بین ترکیبات دارویی و پپتید بتا آمیلوئید برای توسعه درمان‌های مؤثر بسیار حائز اهمیت است [۵-۶]. در میان ترکیبات دارویی که برای مدیریت علائم اختلالات عصبی مورد استفاده قرار می‌گیرند، پرگابالین و اولانزاپین از پتانسیل‌هایی برای بررسی در زمینه آلزایمر برخوردارند [۷-۸]. پرگابالین آنالوگ ساختاری گابا بوده و با اتصال به زیر واحد آلفا-۲-دلتا کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ در سیستم عصبی مرکزی، باعث کاهش ورود کلسیم به پایانه‌های عصبی و در نتیجه کاهش آزادسازی انتقال‌دهنده‌های عصبی می‌شود که اثرات ضد صرع و محافظت عصبی را به دنبال دارد [۹]. در مقابل، اولانزاپین یک داروی آنتی‌سایکوتیک غیر معمول با پروفایل اتصال گسترده به گیرنده‌هایی همچون دوپامین D2، سروتونین 5-HT2A و هیستامین H1 است و برای کنترل علائم روان‌پزشکی در بیماران آلزایمری از جمله بی‌قراری، توهم و هذیان به کار می‌رود [۱۰-۱۱]. هر دو دارو از طریق تأثیر بر سیستم عصبی مرکزی می‌توانند در مسیرهای مرتبط با آلزایمر مؤثر باشند.

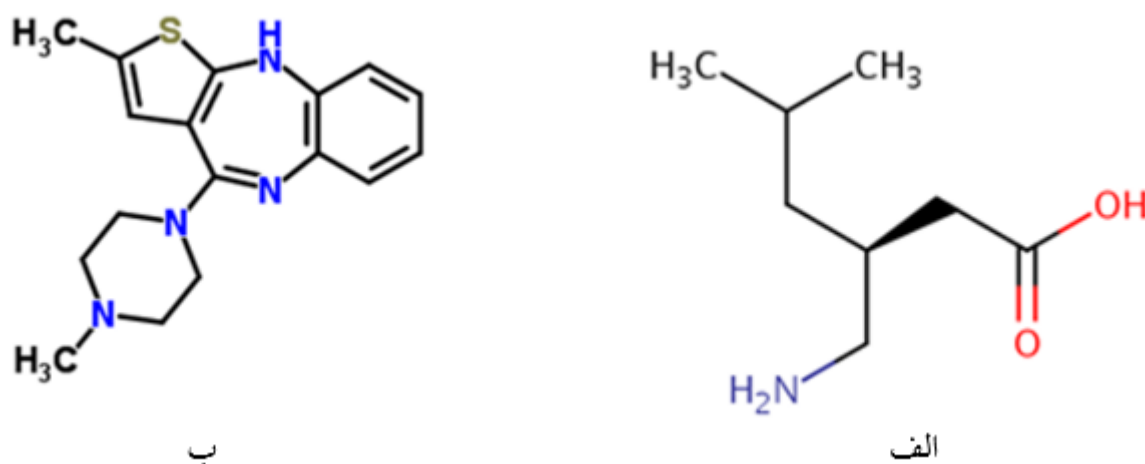
پیشرفت‌های اخیر در شیمی محاسباتی و مدل‌سازی مولکولی، امکان بررسی دقیق و در سطح اتمی برهم‌کنش‌های بیومولکولی پیچیده را فراهم کرده است [۱۲]. رویکردهای نظری همچون نظریه تابعی چگالی (DFT)، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی (MD) و داکینگ مولکولی، اطلاعات ارزشمندی در مورد ساختار، پایداری و انرژی‌های پیوند بین داروها و اهداف زیستی ارائه می‌دهند [۱۳]. این روش‌ها به‌ویژه برای بررسی نحوه تعامل ترکیباتی مانند پرگابالین و اولانزاپین با پپتید بتا آمیلوئید کاربرد دارند و می‌توانند در روشن شدن نقش آن‌ها در تغییر رفتار تجمعی و سمیت این پپتید مؤثر باشند.

در این مطالعه، با استفاده از ترکیبی از محاسبات DFT، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی و آنالیزهای داکینگ، به بررسی ویژگی‌های الکترونیکی، پایداری ساختاری و میل ترکیبی دو داروی پرگابالین و اولانزاپین نسبت به پپتید Aβ40 پرداخته‌ایم. هدف این تحقیق دستیابی به درک دقیق‌تری از نحوه تعامل این ترکیبات با پپتید بتا آمیلوئید و ارزیابی پتانسیل آن‌ها در مسیرهای درمانی بیماری آلزایمر است.

۲. روش‌های محاسباتی

در این مطالعه، خواص الکترونیکی و میل ترکیبی دو داروی پرگابالین و اولانزاپین با استفاده از روش‌های محاسباتی مورد بررسی قرار گرفت. ابتدا ساختارهای این داروها با استفاده از روش تئوری تابعی چگالی (DFT) در سطح B3LYP/6-31G(d) و به کمک نرم‌افزار Gaussian بهینه‌سازی شدند [۱۴]. پس از بهینه‌سازی، مقادیر انرژی بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال‌شده (HOMO) و پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال‌نشده (LUMO) محاسبه گردید و اختلاف انرژی بین این دو اوربیتال به عنوان شاخصی از پایداری و واکنش‌پذیری مولکول‌ها تحلیل شد. در ادامه، برای بررسی تعامل داروها با پپتید بتا آمیلوئید ۴۰، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی این پپتید با استفاده از نرم‌افزار GROMACS و میدان نیروی GROMOS در محیط آبی انجام گرفت [۱۵]. پس از انجام

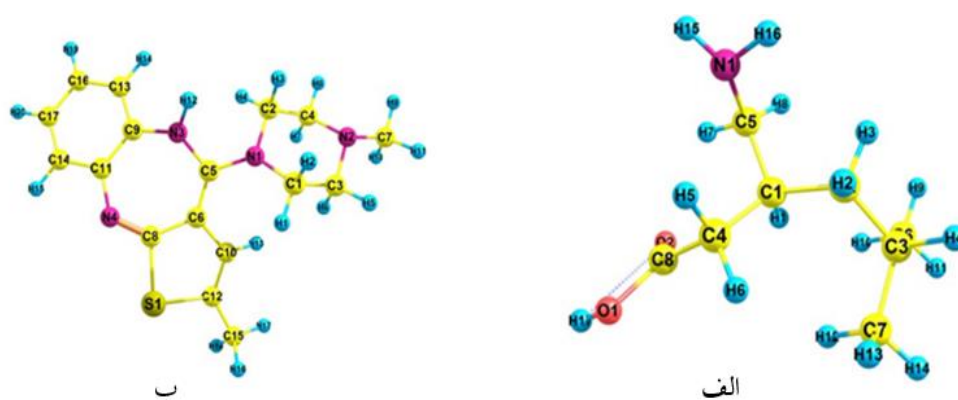
شبیه‌سازی به مدت ۱۰۰ نانوثانیه، از ساختارهای حاصل با روش تحلیل انرژی آزاد (Free Energy Landscape) نمونه‌برداری شد تا ساختارهای پایدارتر استخراج گردند [۱۶]. سپس، داکینگ مولکولی بین داروهای بهینه‌شده و ساختارهای منتخب پپتید با استفاده از نرم‌افزار AutoDock و الگوریتم ژنتیک Lamarckian انجام شد [۱۷]. در نهایت، انرژی‌های اتصال محاسبه گردید و برهم‌کنش‌های بین دارو و پپتید تحلیل شد تا درک دقیق‌تری از رفتار این داروها در سطح مولکولی فراهم گردد. در شکل زیر، ساختار دو بعدی داروهای مورد مطالعه ارایه شده است.



شکل ۱. ساختار دو بعدی داروهای پرگابالین (الف) و اولانزاپین (ب)

۳. نتایج و بحث

ساختار بهینه شده ی داروهای پرگابالین و اولانزاپین در شکل زیر نشان داده شده است:



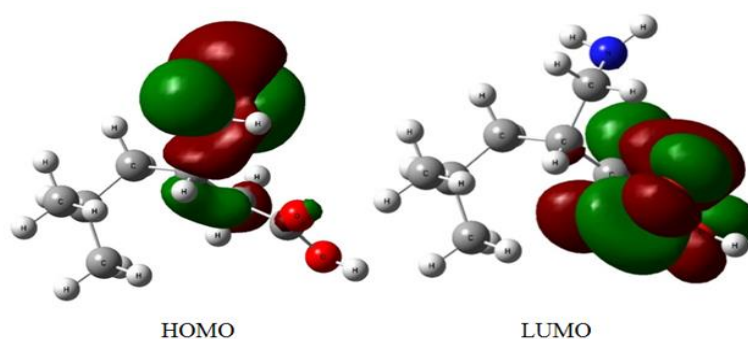
شکل ۲. ساختار بهینه شده ی پرگابالین (الف) و اولانزاپین (ب)

مقادیر انرژی بالاترین اربیتال مولکولی اشغال شده (HOMO) و پایین ترین اربیتال مولکولی اشغال نشده ی (LUMO) داروهای مورد مطالعه بر اساس ساختار بهینه شده ی آنها به دست آمد. اختلاف انرژی این اربیتال ها به عنوان معیاری از واکنش پذیری داروها محاسبه شد. نتیجه در جدول زیر گزارش شده است.

جدول ۱. اختلاف انرژی اربیتال های HOMO و LUMO برای داروهای مورد مطالعه بر حسب کیلو ژول بر مول

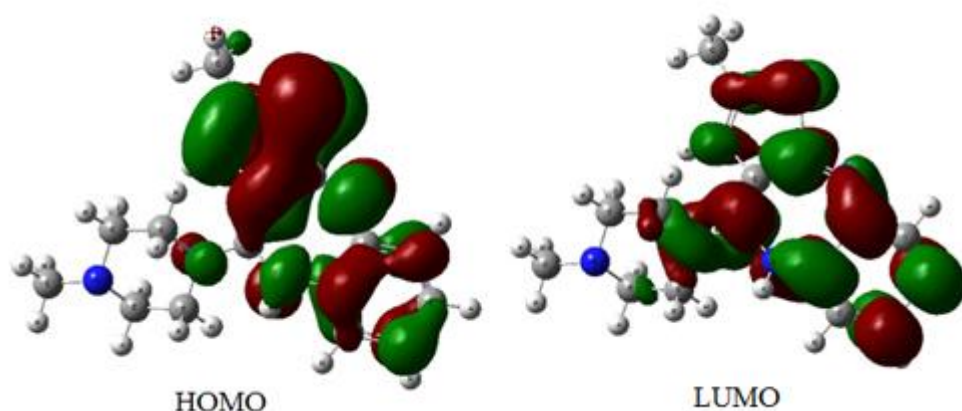
نام دارو	اختلاف انرژی اربیتال های HOMO و LUMO
پرگابالین	۲۰/۸۰
اولانزاپین	۱۰/۹۰

جدول ارائه شده اختلاف انرژی بین بالاترین اوربیتال مولکول اشغال شده (HOMO) و پایین ترین اوربیتال مولکول اشغال نشده (LUMO) را برای دو داروی پرگابالین و اولانزاپین نشان می دهد. این اختلاف انرژی به عنوان یک معیار مهم در تعیین پایداری و واکنش پذیری مولکول ها در شیمی محاسباتی و داروسازی مورد بررسی قرار می گیرد. مقدار اختلاف انرژی HOMO-LUMO برای پرگابالین ۲۰/۸۰ کیلوژول بر مول است که مقدار نسبتاً بالایی محسوب می شود و نشان دهنده پایداری بیشتر و واکنش پذیری کمتر این ترکیب است. در مقابل، مقدار این اختلاف انرژی برای اولانزاپین ۱۰/۹۰ کیلوژول بر مول است که مقدار کمتری نسبت به پرگابالین دارد و بیانگر افزایش احتمال برهم کنش های شیمیایی و فعالیت بیولوژیکی بیشتر آن است. بر اساس این نتایج، پرگابالین از نظر شیمیایی پایداری بیشتری داشته و احتمال واکنش های ناخواسته در آن کمتر است، در حالی که اولانزاپین به دلیل اختلاف انرژی پایین تر، واکنش پذیری بیشتری از خود نشان می دهد. شماتیک اربیتال های مولکولی HOMO و LUMO برای دو دارو به دست آمد. نتیجه در شکل های زیر نشان داده شده است.



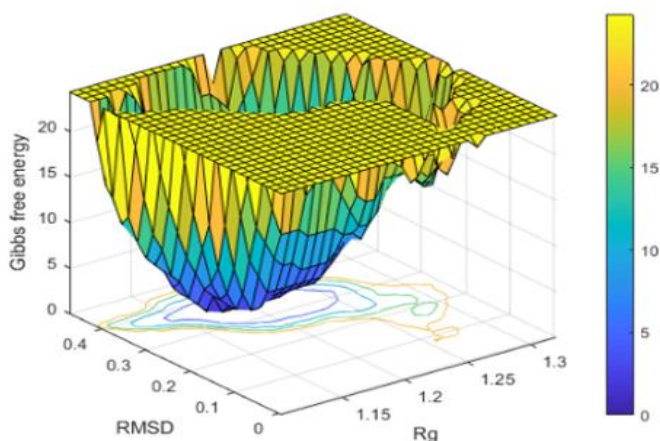
شکل ۳. اربیتال های HOMO و LUMO ی داروی پرگابالین

تصویر ارائه شده توزیع اوربیتال‌های مولکولی بالاترین اوربیتال اشغال شده (HOMO) و پایین‌ترین اوربیتال اشغال نشده (LUMO) را برای مولکول پرگابالین نشان می‌دهد. در بخش HOMO، چگالی الکترونی عمدتاً در بخش‌های اکسیژن و کربن متمرکز شده است که نشان‌دهنده نقش این قسمت‌ها در تأمین الکترون برای انتقالات الکترونی است. در مقابل، در LUMO چگالی الکترونی بیشتر در ناحیه حاوی اتم نیتروژن و بخش‌های مجاور آن توزیع شده است که نشان می‌دهد این بخش از مولکول مستعد پذیرش الکترون است. این توزیع اوربیتالی بیانگر این است که انتقال الکترون از HOMO به LUMO در مولکول پرگابالین عمدتاً بین این نواحی انجام می‌شود. مقدار بالای اختلاف انرژی بین HOMO و LUMO که در جدول قبلی مشاهده شد، نشان‌دهنده پایداری شیمیایی بالای پرگابالین و واکنش‌پذیری محدود آن در شرایط معمولی است.



شکل ۴. اربیتال‌های HOMO و LUMO ی داروی اولانزاپین

تصویر ارائه شده توزیع اوربیتال‌های مولکولی بالاترین اوربیتال اشغال شده (HOMO) و پایین‌ترین اوربیتال اشغال نشده (LUMO) را برای مولکول اولانزاپین نشان می‌دهد. در بخش HOMO، چگالی الکترونی به طور گسترده‌ای در سراسر ساختار مولکول، به ویژه در حلقه‌های آروماتیک و بخش‌های حاوی نیتروژن، توزیع شده است که نشان‌دهنده نقش این نواحی در تأمین الکترون برای انتقالات الکترونی است. در مقابل، در LUMO چگالی الکترونی به قسمت‌های مشابهی گسترش یافته اما تمرکز بیشتری در مناطق نیتروژن‌دار و بخش‌های حلقوی دارد که بیانگر قابلیت بالای این نواحی برای پذیرش الکترون است. این توزیع اوربیتالی نشان می‌دهد که انتقال الکترون از HOMO به LUMO می‌تواند در سراسر مولکول اتفاق بیفتد، که با مقدار پایین‌تر اختلاف انرژی HOMO-LUMO در مقایسه با پرگابالین همخوانی دارد. این مقدار کمتر نشان‌دهنده واکنش‌پذیری شیمیایی بالاتر اولانزاپین و احتمال تعامل بیشتر آن با سایر ترکیبات در محیط بیولوژیکی است. برای مقایسه اثر واکنش‌پذیری بر تمایل اتصال داروها به پپتید بتا آمیلوئید، انرژی اتصال این داروها به پپتید با استفاده از داکینگ به دست آمد. برای داکینگ به ساختار پپتید نیاز است که از شبیه‌سازی انجام شده نمونه برداری شد. برای نمونه برداری از روش تحلیل انرژی آزاد استفاده شد. در شماتیک زیر، دیاگرام انرژی آزاد نشان داده شده است.



شکل ۵. دیاگرام انرژی آزاد بر اساس دو مولفه ی RMSD و Rg

این شکل یک نمودار سه بعدی از انرژی آزاد گیبس را بر اساس دو متغیر RMSD و Rg نمایش می دهد. در این نمودار، محور افقی مقدار RMSD و Rg را نشان می دهد، در حالی که محور عمودی مقدار انرژی آزاد گیبس را مشخص می کند. رنگ های مختلف در سطح نمودار نشان دهنده ی تغییرات انرژی آزاد هستند، به طوری که مقادیر کمتر انرژی به رنگ های آبی و مقادیر بالاتر به رنگ زرد و سبز نمایش داده شده اند. این نمودار نشان می دهد که انرژی آزاد در برخی نواحی دارای مقادیر حداقلی است که نشان دهنده ی حالت های پایدارتر سیستم مورد مطالعه است. همچنین، خطوط کانتور در پایین نمودار به درک بهتر تغییرات انرژی در سطح مقطع کمک می کنند. نمونه برداری از ناحیه ی با کمترین انرژی آزاد انجام شد. سپس، داکینگ مولکولی بر اساس این ساختار انجام شد. انرژی اتصال به دست آمده در جدول زیر گزارش شده است.

جدول ۲. انرژی اتصال داروهای مورد مطالعه به پپتید بتا آمیلوئید ۴۰ دنباله ای

نام دارو	انرژی اتصال (کیلوژول بر مول)
پرگابالین	-156.50
اولانزاپین	-219.60

جدول ارائه شده انرژی اتصال دو داروی پرگابالین و اولانزاپین به پپتید بتا آمیلوئید ۴۰ دنباله ای را نشان می دهد. مقدار انرژی اتصال برای پرگابالین برابر با ۱۵۶/۵۰- کیلوژول بر مول و برای اولانزاپین برابر با ۲۱۹/۶۰- کیلوژول بر مول است. از آنجایی که مقدار انرژی اتصال پایین تر (عدد منفی بزرگ تر) نشان دهنده ی برهم کنش قوی تر و پایداری بیشتر اتصال دارو به هدف زیستی است، مشاهده می شود که اولانزاپین دارای انرژی اتصال کمتری نسبت به پرگابالین است، به این معنی که احتمالاً میل ترکیبی بالاتری برای پپتید بتا آمیلوئید ۴۰ دارد. این تفاوت در انرژی اتصال می تواند بیانگر تفاوت در نحوه ی برهم کنش این داروها با ساختار پپتید باشد که ممکن است ناشی از تفاوت در ساختار شیمیایی، ویژگی های الکترواستاتیکی یا نوع برهم کنش های مولکولی بین دارو و پپتید باشد.

۴. نتیجه گیری

بررسی اختلاف انرژی بین بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده (HOMO) و پایین ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده (LUMO) نشان داد که پرگابالین دارای مقدار اختلاف انرژی بالاتری نسبت به اولانزاپین است. این مقدار بالاتر بیانگر پایداری شیمیایی بیشتر و واکنش پذیری کمتر پرگابالین در مقایسه با اولانزاپین است. در مقابل، مقدار پایین تر اختلاف انرژی HOMO-LUMO در اولانزاپین نشان دهنده ی واکنش پذیری بالاتر آن و احتمال برهم کنش بیشتر در محیط بیولوژیکی است. همچنین، داکینگ مولکولی نشان داد که اولانزاپین میل ترکیبی بیشتری به پپتید بتا آمیلوئید ۴۰ دارد، زیرا مقدار انرژی اتصال آن کمتر از پرگابالین است. این تفاوت می تواند ناشی از ساختار شیمیایی متفاوت این دو دارو و ویژگی های الکترواستاتیکی آنها باشد. بررسی توزیع چگالی الکترونی در اوربیتال های HOMO و LUMO نیز نشان داد که انتقال الکترون در پرگابالین عمدتاً در نواحی اکسیژن و نیتروژن انجام می شود، در حالی که در اولانزاپین این انتقال به طور گسترده تری در سراسر ساختار مولکول رخ می دهد. در نهایت، نتایج حاصل از تحلیل انرژی آزاد گیبس نیز نشان داد که پایداری برخی ساختارهای سیستم تحت بررسی می تواند بر روی برهم کنش دارو-پپتید تأثیرگذار باشد. بر اساس این یافته ها، اولانزاپین به دلیل واکنش پذیری بیشتر و میل ترکیبی قوی تر به پپتید بتا آمیلوئید ۴۰، ممکن است در محیط بیولوژیکی اثربخشی بالاتری نسبت به پرگابالین داشته باشد، در حالی که پرگابالین از پایداری شیمیایی بیشتری برخوردار است.

۵. مراجع

- [1] Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., ... & Jones, D. T. (2021). Alzheimer disease. *Nature reviews Disease primers*, 7(1), 33.
- [2] Huang, Y., & Mucke, L. (2012). Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell*, 148(6), 1204-1222.
- [3] Sadigh-Eteghad, S., Sabermarouf, B., Majdi, A., Talebi, M., Farhoudi, M., & Mahmoudi, J. (2015). Amyloid-beta: a crucial factor in Alzheimer's disease. *Medical principles and practice*, 24(1), 1-10.
- [4] Takeda, S., Sato, N., Rakugi, H., & Morishita, R. (2011). Molecular mechanisms linking diabetes mellitus and Alzheimer disease: beta-amyloid peptide, insulin signaling, and neuronal function. *Molecular BioSystems*, 7(6), 1822-1827.
- [5] Cai, Z., Zhao, B., & Ratka, A. (2011). Oxidative stress and β -amyloid protein in Alzheimer's disease. *Neuromolecular medicine*, 13, 223-250.
- [6] Tamagno, E., Guglielmo, M., Vasciaveo, V., & Tabaton, M. (2021). Oxidative stress and beta amyloid in Alzheimer's disease. Which comes first: the chicken or the egg?. *Antioxidants*, 10(9), 1479.
- [7] Supasitthumrong, T., Bolea-Alamanac, B. M., Asmer, S., Woo, V. L., Abdool, P. S., & Davies, S. J. (2019). Gabapentin and pregabalin to treat aggressivity in dementia: a systematic review and illustrative case report. *British journal of clinical pharmacology*, 85(4), 690-703.
- [8] Street, J. S., Clark, W. S., Gannon, K. S., Cummings, J. L., Bymaster, F. P., Tamura, R. N., ... & HGEU Study Group. (2000). Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 57(10), 968-976.

- [9] Ben-Menachem, E. (2004). Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*, 45, 13-18.
- [10] Bymaster, F., Perry, K. W., Nelson, D. L., Wong, D. T., Rasmussen, K., Moore, N. A., & Calligaro, D. O. (1999). Olanzapine: a basic science update. *The British Journal of Psychiatry*, 174(S37), 36-40.
- [11] Callaghan, J. T., Bergstrom, R. F., Ptak, L. R., & Beasley, C. M. (1999). Olanzapine: pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clinical pharmacokinetics*, 37, 177-193.
- [12] Eriksson LA. Theoretical biochemistry: Processes and properties of biological systems: Elsevier; 2001.
- [13] Becker OM, MacKerell AD, Roux B, Watanabe M. Computational biochemistry and biophysics: Crc Press Boca Raton, FL, USA.; 2001.
- [14] Frisch A. gaussian 09W Reference. Wallingford, USA, 25p. 2009;470.
- [15] Berendsen, H. J., van der Spoel, D., & van Drunen, R. (1995). GROMACS: A message-passing parallel molecular dynamics implementation. *Computer physics communications*, 91(1-3), 43-56.
- [16] Benkovic, S. J., Hammes, G. G., & Hammes-Schiffer, S. (2008). Free-energy landscape of enzyme catalysis. *Biochemistry*, 47(11), 3317-3321.
- [17] Liu, Y., Grimm, M., Dai, W. T., Hou, M. C., Xiao, Z. X., & Cao, Y. (2020). CB-Dock: a web server for cavity detection-guided protein–ligand blind docking. *Acta Pharmacologica Sinica*, 41(1), 138-144.

Computational investigation of the stability and reactivity of pregabalin and olanzapine: Study of HOMO-LUMO orbitals and interaction with beta-amyloid peptide effective in Alzheimer's disease

Malihe Sarwari Zare¹, Mohammadreza Bozorgmehr^{1*}, and Sharara Mohseni¹, Safar Ali Bayromabadi¹

¹Department of Chemistry, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

Submitted: 02 December 2024, Revised: 12 February 2025, Accepted: 02 March 2025

Abstract

In this study, the electronic properties and affinity of two drugs, pregabalin and olanzapine, were investigated. The energy values of the highest occupied molecular orbital (HOMO) and the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) were calculated, and the energy difference between these orbitals was considered as a criterion for evaluating stability and reactivity. The results showed that pregabalin is more stable with an energy difference of 20.80 kJ/mol, while olanzapine is more reactive with an energy difference of 10.90 kJ/mol. The distribution of molecular orbitals showed that electron transfer was more restricted in pregabalin, while it occurred more widely in olanzapine. In order to investigate the interaction of these drugs with beta-amyloid peptide 40, molecular docking studies were performed. The results showed that olanzapine, with a binding energy of -219.60 kJ/mol, has a higher affinity than pregabalin (-156.50 kJ/mol). This difference in binding energy could be related to the different chemical structures and electrostatic properties of these drugs. The findings of this study could contribute to a better understanding of the behavior of these compounds in the biological environment.

Keywords: Alzheimer's, beta-amyloid, aggregation, molecular orbital, quantum descriptor.