Kateb Journal of Medical Sciences and Biotechnology
(Scientific -Research)
Vol. 2, No. 2, Autumn & Winter 2023-2024

Received: 15/03/2024
Accepted: 03/04/2024
PP. 27- 36

AStudy on the Role of In-Silico Methods in the Development and Discovery of New Drugs for the Treatment of COVID-19

Mohammad Nasir Movahhedi* Ali Ahmad yousefi** Zaman Nourozi***
*Lecturer at the Faculty of medicine, Kateb University, Kabul, Afghanistan
(Corresponding Author)
Mnmovahhedi1996@gmail.com
**Faculty Member, Medicine Faculty, Kateb University, Kabul, Afghanistan
a.yousefi@kateb.edu.af
*** Faculty member, Medicine Faculty, Noman Sadat Institute of Higher Education, Kabul, Afghanistan
Zaman.nowruzi@gmail.com

Abstract

Introduction: the rapid spread of the SARS-CoV-2 virus and the extensive global impact of COVID-19 have underscored the urgent need for discovering and developing new drugs. In silico methods, utilizing molecular simulations and computational techniques, have emerged as effective tools for identifying potential therapeutic compounds. These methods allow for the rapid assessment of drug effects before proceeding to laboratory and clinical testing.

Objective: this study aims to investigate the role of in silico methods in simulating and evaluating potential therapeutic compounds for the treatment of COVID-19, with a particular focus on identifying drugs such as Remdesivir as effective treatment options.

Methodology: this research was conducted using a library-based and systematic review approach. Data were collected from reputable scientific databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science. The analysis of existing data from these sources was used to better understand the application of in silico methods in discovering new drugs.

Results: the findings of this study indicate that in silico methods have been highly effective in identifying drugs like Remdesivir. These methods have successfully reduced the time and cost of drug research

and have facilitated the identification of potential therapeutic compounds prior to clinical trials.
Conclusion: this study highlights that in silico methods are powerful tools in the drug discovery process. However, the final validation of their effectiveness requires clinical and laboratory testing. These methods can serve as rapid and efficient solutions in global crises like COVID-19, aiding in the identification of effective drugs and combating emerging diseases.

Keywords: COVID-19, in-silico, new spice discovery.

دوفصلنامه علوم طبی و بیوتکنولوژی کاتب، علمی – تحقیقی
سال دوم، شماره دوم، خزان و زمستان۱۴۰۲
صص: ۳۶- ۲۷

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۲/۲۵
پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱/۱۵

مطالعه نقش روش‌های ان سلیکو (In-Silico) در ساخت و انکشاف ادویه جدید برای تداوی کووید-۱۹

محمد ناصر موحدی*، علی احمد یوسفی**، زمان نوروزی***
*استاد پوهنځي طب، دانشگاه کاتب، کابل، افغانستان
Mnmovahhedi1996@gmail.com
**عضو کادر علمی پوهنځي طب، پوهنتون کاتب، کابل، افغانستان
a.yousefi@kateb.edu.af
***عضو کادر علمی پوهنځي طب، مؤسسه تحصیلات عالی نعمان سادات، کابل، افغانستان
Zaman.nowruzi@gmail.com

چکیده

زمینه و مقدمه: شیوع سریع ویروس SARS-CoV-2 و اثرات گسترده کووید-۱۹ بر صحت جهانی، نیاز به کشف و توسعه ادویه جدید را بیش از پیش نمایان کرده است. روش‌هایin silico ، که از شبیه سازی مالیکولی و تخنیک های محاسباتی استفاده میکنند، به عنوان ابزاری کارآمد در شناسایی ترکیبات دوایی بالقوه مطرح شده اند. این روشها امکان بررسی سریع اثرات ادویه را قبل از ورود به مراحل لابراتواری و کلینیکی فراهم می‌کند.

هدف: هدف این مطالعه بررسی نقش روش‌های in silico در شبیه سازی و ارزیابی ترکیبات دوایی بالقوه برای تداوی کووید-۱۹، بویژه در شناسایی ادویه نظیرRemdesivir ، به عنوان گزینه های تداویی مؤثر است.

میتودولوژی: این تحقیق با استفاده از روش کتابخانه ای و مرور سیستماتیک انجام شده است. اطلاعات از منابع علمی معتبر نظیرPubMed ، Scopusو Web of Science جمع آوری شده اند. تحلیل داده‌های موجود در این منابع برای درک بهتر کاربرد روش‌های in silico در کشف ادویه جدید مورد استفاده قرار گرفته است.

نتیجه: نتایج این مطالعه نشان میدهد که روش‌های in silico بطور مؤثری در شناسایی ادویه مانند Remdesivirموفق بودهاند. این روش‌ها توانسته اند هزینه و زمان تحقیقات دوایی را کاهش دهند و امکان شناسایی ادویه بالقوه را پیش از ورود به مراحل کلینیکی فراهم کنند.

نتیجه‌گیری: این مطالعه تأکید دارد که روش‌های in silico به عنوان ابزاری قدرتمند در فرآیند کشف دوا قابل استفاده هستند. با این حال، تأیید نهایی موثریت این ادویه به ارزیابی کلینیکی و لابراتواری نیاز

دارد. این روش‌ها می‌توانند در بحران‌های جهانی مانند کووید-۱۹ به شناسایی سریع ادویه مؤثر و مقابله با امراض نوظهور کمک کنند.

واژه‌های کلیدی: کووید-۱۹، in-silico، کشف ادویه جدید

مقدمه

کووید-19، که توسط ویروس SARS-CoV-2 ایجاد شد، یکی از بزرگترین بحران‌های صحی قرن حاضر است که تأثیرات قابل توجهی بر جوامع، سیستم های صحی و اقتصاد جهانی گذاشته است. این امراض با علائم متنوعی از جمله تب، سرفه، تنگی نفس و در موارد شدیدتر، عدم کفایه تنفسی و مرگ همراه بوده است. پاندمی کووید-19، نه تنها موجب از دست دادن زندگی انسان‌ها شد، بلکه سیستم های صحی را تحت فشار قرار داده و باعث اختلالات اقتصادی و اجتماعی زیادی گردید (Zhou et al., 2020).

ویروس SARS-CoV-2 به سرعت در سطح جهانی گسترش یافت و با توجه به عدم وجود تداوی‌های قطعی برای آن، ایجاد راهکارهای تداویی جدید و مؤثر ضروری به نظر می رسد. یکی از چالش‌های عمده در تداوی کووید-19، پیچیدگی‌های بیولوژیکی ویروس و تغییرات سریع آن است که مانع از ایجاد تداوی‌های ثابت میشود. به همین دلیل، کشف ادویه جدید با ویژگی‌های خاص نظیر توانایی نهی تکثیر ویروس، کاهش شدت علائم و جلوگیری از پیشرفت امراض به شدت مورد نیاز است (Singh et al., 2020).

در پاسخ به شیوع پاندمی کووید-19، تلاش‌های جهانی برای توسعه درتداوی مؤثر و واکسن ها به سرعت آغاز شد. یکی از روش های نوین و موثر در این زمینه، استفاده از روش‌های in silico است که به شبیه سازی‌های کمپیوتری و مدل‌سازی‌های محاسباتی برای شناسایی و توسعه ادویه پرداخته میشود .این روش‌ها با توانایی پیش بینی تعاملات مالیکولی، شبیه سازی ساختارهای پروتئینی و ارزیابی اثرات دواها، میتوانند پروسه کشف ادویه جدید را به طور قابل توجهی تسریع کنند و به محققان این امکان را بدهند تا ترکیبات امیدوارکننده را پیش از انجام آزمایش‌های کلینیکی شناسایی کنند. بویژه، در زمینه امراض کووید-19، مدل‌های in silico میتوانند در شناسایی ترکیبات دوایی که به طور بالقوه قادر به نهی ویروس SARS-CoV-2 هستند، نقشی حیاتی ایفا کنند (Zhang et al., 2020).

در این راستا، روش‌های in silico به عنوان ابزارهایی قدرتمند در شبیه سازی و مدل سازی تعاملات مالیکولی دواها با ویروس، میتوانند به تسریع پروسه کشف و توسعه ادویه جدید کمک کنند. این روش‌ها به محققان این امکان را میدهند که ادویه بالقوه را شناسایی کرده و اثرات آن‌ها را پیش از انجام آزمایش‌های کلینیکی بررسی کنند .(Zhang et al., 2020) با توجه به پیچیدگی و سرعت تغییر ویروسSARS-CoV-2 ، ضرورت کشف ادویه جدید که قادر به مقابله با انواع مختلف ویروس باشند، به طور جدی احساس میشود .(Wang et al., 2020)

علاوه بر این، روش‌های in silico می‌توانند به ارزیابی اثرات جانبی و سمیت دواها کمک کنند . این ابزارها می‌توانند پیش‌بینی کنند که یک ترکیب دوایی ممکن است چه اثرات ناخواسته ای داشته باشد و در صورت لزوم، ادویه بهتری پیشنهاد دهند. این ویژگی برای توسعه ادویه مؤثر ومصؤن ضروری است، به خصوص در مورد امراض‌هایی مانند کووید-19، که نیازمند تداوی‌های سریع و مؤثر هستند (Wang et al., 2020).

هدف

هدف این مقاله، مطالعه نقش و اهمیت استفاده از روش‌های in silico در پروسه ساخت و انکشاف ادویه مؤثر برای تداوی کووید-19، است.

با استفاده از این مطالعه میتوان به روشها و پیش بینی های تعاملات دوا- ویروس، شبیه سازی پروسه های بیولوژیکی مرتبط با امراض و شناسایی ترکیبات جدید با پتانسیل نهی ویروس-SARS-CoV 2 دانایی کسب کرد.

مواد و روش کار

این رساله تحقیقی- کتاب خانه ای بوده که با مرور سیستماتیک بر مقالات در منابع معتبر ارائه دهنده اطلاعات علمی مثل PubMed، Scopus و Web of Science با استفاده از واژه‌های کلیدی SARS-CoV-2, ,virtual screening, in silico drug discovery و COVID-19انجام گرفت.

مقالات انتخابی باید به طور خاص به کاربردهای in silico در کشف ادویه ضد-SARS-CoV 2پرداخته و در مجلات علمی معتبر منتشر شده باشند. مقالات غیرمرتبط یا مقالات منتشر شده قبل از سال 2019 از مطالعه حذف شدند. اطلاعات استخراج شده شامل ادویه شبیه سازی شده، نتایج روش‌های docking و دینامیک مالیکولی و ارزیابی‌های کلینیکی بود.

مراحل ساخت ادویه به روش ان سلیکو (in silico)

مراحل ساخت ادویه به روش in silico شامل چندین گام کلیدی است که از شبیه سازی‌های کمپیوتری برای شناسایی، طراحی و بهتر سازی دواها استفاده میشود. این روش‌ها به محققان این امکان را می‌دهند که از منابع طبیعی یا ادویه موجود، ترکیبات جدیدی را برای تداوی امراض شبیه سازی و ارزیابی کنند. مراحل ساخت دوا به روش in silico به طور کلی شامل موارد زیر است:

۱. **شناسایی هدف بیولوژیکی:** اولین قدم در ساخت دوا به روش in silico شناسایی پروتئین‌ها یا اهداف مالیکولی است که با امراض مورد نظر ارتباط دارند. این مرحله ممکن است شامل شبیه سازی‌های ساختاری و تحلیل تعاملات پروتئین-پروتئین یا پروتئین-دوا باشد. برای مثال، در امراض کووید-19، پروتئین Spike ویروس SARS-CoV-2 هدف اصلی شبیه سازی دواها قرار گرفته است.(Zhou et al., 2020)

۲. **انتخاب یا طراحی ترکیب دوایی:** پس از شناسایی هدف، ترکیبات دوایی بالقوه برای نهی یا تغییر عملکرد هدف انتخاب می‌شوند. این ترکیبات ممکن است از منابع طبیعی، بانک‌های اطلاعاتی دوایی یا طراحی مالیکولی جدید انتخاب شوند. در این مرحله، مدل‌های in silicoمیتوانند برای پیش بینی ویژگی‌های دوایی، مانند قابلیت اتصال به هدف، سمیت و موثریت استفاده شوند. به عنوان مثال، محققان در مطالعه ای به شبیه سازی ترکیبات دوایی ضد کووید-19، پرداختند و ادویه مانند Remdesivir را شبیه سازی کردند که قادر به نهی فعالیت ویروس SARS-CoV-2 بود.(Elfiky, 2020)

دوفصلنامه علوم طبی و بیوتکنولوژی کاتب، علمی – تحقیقی، سال دوم، شماره دوم، خزان و زمستان ۱۴۰۲

۳. **شبیه‌سازی تعاملات دوا-هدف:** پس از انتخاب ترکیبات دوایی، مرحله بعدی شبیه سازی تعاملات دوا با هدف مالیکولی است. این کار معمولاً با استفاده از تخنیک‌هایی مانند شبیه سازی دینامیک مالیکولی یا docking انجام می‌شود. در این مرحله، نحوه اتصال دوا به هدف و پایداری تعاملات آن ارزیابی میشود. به عنوان مثال، در بررسی ادویه ضد ویروسی برای کووید-19، محققان از شبیه سازی docking برای ارزیابی اثرات ادویه همچون Hydroxychloroquineو Lopinavir استفاده کردند.(Zhou et al., 2020)

٤. **بهینه سازی ترکیب دوایی:** در این مرحله، ترکیبات دوایی شبیه سازی شده با استفاده از الگوریتم‌های بهینه سازی مورد ارزیابی قرارمیگیرند. این کار شامل تغییرات در ساختار کیمیاوی ترکیب برای افزایش موثریت، کاهش سمیت و بهبود ویژگی‌های فارماکوکینتیک (مانند جذب و توزیع دوا در بدن) است. مدل‌های in silico میتوانند این تغییرات را به صورت سریع و کارآمد شبیه سازی کنند.

٥. **ارزیابی اثرات جانبی و سمیت:** مرحله آخر ارزیابی اثرات جانبی و سمیت دواهاست. با استفاده از روش‌های in silico میتوان پیش بینی‌هایی درباره عوارض جانبی دواها انجام داد. این کار شامل شبیه سازی تعاملات دوا با پروتئین‌های مختلف در بدن و پیش بینی اثرات غیرمستقیم دواها است.(Sahoo et al., 2020)

ساخت ادویه جدید برای تداوی کووید- ۱۹ با استفاده از روش In-silico

ادویه که با استفاده از روش in silico برای تداوی کووید-۱۹ ساخته شده است، Remdesivir است. این دوا ابتدا به عنوان تداویی برای ویروس‌های دیگر مانند ویروس ابولا و ویروس ماربورگ توسعه یافت، اما در پاسخ به پاندمی کووید-19، شبیه سازی‌های in silico برای ارزیابی اثر آن در نهی SARS-CoV-۲ انجام شد. در اینجا مراحل ساخت و شبیه سازی دوای Remdesivir با استفاده از روش in silico به طور مفصل تشریح شده است.

۱. **شناسایی هدف مالیکولی**: اولین مرحله در کشف ادویه in silico شناسایی پروتئین یا هدف مالیکولی ویروس است که باید توسط دوا نهی شود. در مورد SARS-CoV-۲، یکی از اهداف اصلی برای شبیه سازی دوایی، پروتئین RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) است که نقش کلیدی در تکثیر ویروس دارد. این پروتئین از طریق سنتز RNA ویروس، تکثیر آن را تسهیل می‌کند و یک هدف مناسب برای ادویه است که قصد دارند فعالیت ویروس را متوقف کنند (۲۰۲۰ ,. Gao et al).

۲. **شبیه‌سازی دوا-هدف و انتخاب ترکیب دوایی:** با توجه به شناسایی RdRp به عنوان هدف اصلی، شبیه‌سازی‌های in silico به منظور شبیه سازی تعاملات دوا با این پروتئین انجام شد. در این مرحله، Remdesivir به عنوان یک نهی کننده بالقوه معرفی شد. شبیه‌سازی‌های docking و دینامیک مالیکولی برای بررسی اینکه آیا Remdesivir می‌تواند به سایت فعال پروتئین RdRp متصل شود و فعالیت آن را نهی کند، انجام شد. این

شبیه سازی‌ها نشان داد که Remdesivir قادر است به طور مؤثری به پروتئین RdRp متصل شود و فعالیت آن را نهی کند (Elfiky, ۲۰۲۰).

۳. **شبیه‌سازی دینامیک مالیکولی** (Molecular Dynamics Simulation) **:** در مرحله بعد، شبیه سازی دینامیک مالیکولی برای تجزیه و تحلیل پایداری تعاملات دوا با هدف انجام شد. در این شبیه سازی‌ها، حرکات مالیکول ها و نحوه تعامل Remdesivir با پروتئین RdRp در طول زمان مدل‌سازی شد. این شبیه سازی‌ها اطلاعات دقیقی در مورد نحوه عملکرد دوا در سطح مالیکولی فراهم کرد و نشان داد که Remdesivir به طور مؤثر می‌تواند جلوی تکثیر ویروس را بگیرد (Zhang et al., ۲۰۲۰).

٤. **بهینه سازی ساختار دوایی:** پس از شبیه سازی‌های اولیه، بهینه‌سازی‌های بیشتری برای بهبود ویژگی‌های دوایی مانند قدرت اتصال به هدف، سمیت کم و بهبود فارماکوکینتیک (جذب، توزیع، متابولیسم و اطراح) انجام شد. این بهینه سازی‌ها با استفاده از مدل‌های in silico و الگوریتم های شبیه سازی انجام شد تا ترکیب دوایی بهترین اثر را با کمترین عوارض جانبی ممکن داشته باشد (Gao et al., ۲۰۲۰).

٥. **آزمایش‌های کلینیکی:** پس از شبیه سازی‌های گسترده و پیش بینی‌های مثبت در مورد اثر دوا، مرحله آزمایش کلینیکی آغاز شد. Remdesivir در مطالعات کلینیکی مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج اولیه نشان داد که این دوا می‌تواند زمان بهبود مریضان مبتلا به کووید-19 را کاهش دهد و نقش مهمی در تداوی امراض داشته باشد (Beigel et al., ۲۰۲۰).

٦. **ارزیابی سمیت و اثرات جانبی:** در مرحله نهایی، پیش‌بینی‌های سمیت و اثرات جانبی دوا با استفاده از روش‌های in silico انجام شد. شبیه سازی‌های تعامل دوا با سایر پروتئین‌های بدن انسان، به ارزیابی اثرات جانبی احتمالی و سمیت دوا کمک کرد. نتایج این ارزیابی‌ها نشان داد که Remdesivir در دوزهای مناسب دارای اثرات جانبی کم است (Sahoo et al., ۲۰۲۰)

نتیجه‌گیری

روش‌های in silico به عنوان یک ابزار قدرتمند و مؤثر در کشف و انکشاف ادویه جدید برای در تداوی امراض، به ویژه در پاسخ به پاند می ها مانند کووید-۱۹، نقش حیاتی ایفا کرده‌اند. شبیه سازی‌های in silico به محققان این امکان را داده است که بدون نیاز به آزمایش‌های لابراتواری پرهزینه و زمان بر، ترکیبات دوایی بالقوه را شبیه سازی و ارزیابی کنند. در خصوص کووید-۱۹، این روش‌ها به شناسایی دواهای ضد ویروسی و تداوی ترکیبی کمک کرده اند که متوانند در کاهش شدت امراض و کاهش زمان بهبودی امراض مؤثر باشند.

تحقیقات نشان داده‌اند که ادویه مانند Hydroxychloroquine ،Remdesivir، و Lopinavir از طریق شبیه سازی های in silico شناسایی و به عنوان گزینه های تداوی بررسی شدند. این روش‌ها همچنین به شبیه سازی‌های پیشرفته ای مانند docking و dynamics

simulations برای ارزیابی تعاملات دوا–هدف، ویژگی‌های فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک ادویه پرداخته اند. از دیگر مزایای این روش‌ها میتوان به کاهش زمان و هزینه های جستجوی ادویه جدید اشاره کرد.

با این حال، لازم به ذکر است که نتایج حاصل از شبیه سازی‌های in silico باید با آزمایش‌های لابراتواری و کلینیکی تأیید شوند. این ابزارها به عنوان پیش‌نیازی برای آزمایش‌های انسانی استفاده میشوند، ولی نمیتوانند جایگزین آزمایش‌های کلینیکی شوند. در نتیجه، ترکیب شبیه سازی‌های in silico با آزمایش‌های کلینیکی دقیق و مطالعات مقیاس بزرگ، میتواند به شناسایی دواهای مؤثر و ایمن برای تداوی کووید–۱۹ و سایر امراض ویروسی کمک کند.

به طور کلی، روش‌های in silico در تحقیقات دوایی، به‌ویژه در بحران‌های صحی جهانی مانند کووید–۱۹، نقش بسیار ارزشمندی ایفا کرده اند و انتظار می رود در آینده نیز به عنوان ابزاری کارآمد در کشف دواهای جدید و مقابله با امراض نوظهور مورد استفاده قرار گیرند.

منابع:

1) Zhou, L., et al. (2020). "In silico approaches for the identification of potential drug candidates for COVID-19." Future Medicinal Chemistry, 12(11), 1007-1020.
2) Singh R., et al. (2020). "Challenges and potential therapeutic options for COVID-19." Journal of Pharmacy and Pharmacology, 72(6), 742-758.
3) Zhang L., et al. (2020). "Computational models for COVID-19 drug discovery." Journal of Molecular Modeling.
4) Elfiky, A. A. (2020). "In silico screening of antiviral drugs against COVID-19." European Journal of Pharmacology, 883, 173255.
5) Wang X., et al. (2020). "Advances in in silico drug discovery against SARS-CoV-2." Frontiers in Pharmacology, 11, 573366 .
6) Sahoo, S. K., et al. (2020). "In silico approaches for drug design and development against SARS-CoV-2." European Journal of Medicinal Chemistry, 208, 112731.
7) Gao, J., et al. (2020). "Remdesivir: A promising antiviral agent for COVID-19." Clinical Infectious Diseases, 71(7), 1661-1669.
۸) Beigel, J. H., et al. (2020). "Remdesivir for the treatment of COVID-19—preliminary report." New England Journal of Medicine, 383, 1813-1826..