



Exploring the Potential of Anti-Alzheimer's Drugs in Inhibiting Insulin Amyloid Fibrillation Using Molecular Docking Approaches

Marzieh Gharouni^{1*}, Narjes Sangin¹, Mohammadreza Nassiri¹, Reihane Behnam Rassouli², Reza Tohidi³

¹ Research Institute of Biotechnology, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

² Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

³ Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, University of Torbat-e Jam.

Received: 2025/05/07

Accepted: 2025/06/08

Online Published: 2025/06/08

Abstract

This study explores the inhibitory potential of FDA-approved anti-Alzheimer's drugs on insulin amyloid fibrillation using blind molecular docking. The crystallographic structure of human insulin (PDB ID: 3I3Z) and seventeen known anti-Alzheimer's compounds were retrieved and processed for docking simulations via QuickVina-W. Key ligand-protein interactions were further analyzed using LigPlot+. The results showed that several compounds, especially Aleplasinin, Tideglusib, and Risperidone, exhibited high binding affinity toward key fibrillation-prone residues such as Val12(B), Glu13(B), Tyr16(B), and Phe24(B). These drugs displayed low binding energies and inhibition constants (K_i), suggesting a strong potential to prevent insulin fibril formation. Their ability to interfere with critical interaction sites could help preserve insulin's native structure and reduce amyloid aggregation. The findings of this study could pave the way for the development of effective combination therapies for the simultaneous treatment of chronic metabolic and neurodegenerative diseases such as type 2 diabetes and Alzheimer's disease. Further in vitro and in vivo studies are recommended to validate the computational outcomes and assess safety and efficacy in biological systems.

Keywords: Insulin Amyloid Fibrillation, Anti-Alzheimer's Drugs, Molecular Docking, Amyloid

Cite this article: Gharouni M, Sangin N, Nassiri M, Behnam Rassouli R, Tohidi R. Exploring the potential of anti-Alzheimer's drugs in inhibiting insulin amyloid fibrillation using molecular docking approaches. *Informatics in Biology, Health, and Food*. 2025;2(1):1-10.

Copyright©: The Authors. Published by Shandiz Institute of Higher Education

Corresponding author: Marzieh Gharouni

Email: gharouni.m2000@gmail.com

بررسی پتانسیل داروهای ضد آلزایمر بر مهار فیبریلاسیون آمیلوئیدی انسولین با بهره‌گیری از روش داکینگ مولکولی

مرضیه قارونی^{۱*}، نرجس سنگین^۱، محمدرضا نصیری^۱، ریحانه بهنام رسولی^۲، رضا توحیدی^۳

^۱ پژوهشکده فناوری زیستی دانشگاه فردوسی، دانشگاه فردوسی، مشهد، ایران.

^۲ گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه فردوسی، مشهد، ایران.

^۳ دانشکده کشاورزی، مجتمع آموزش عالی تربت جام، تربت جام، ایران.

دریافت: ۱۴۰۴/۲/۱۷ پذیرش: ۱۴۰۴/۳/۱۸ انتشار آنلاین: ۱۴۰۴/۳/۱۸

چکیده

این مطالعه به بررسی توان بازدارندگی داروهای تأییدشده برای درمان آلزایمر توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) در مهار فرآیند فیبریلاسیون آمیلوئیدی انسولین با استفاده از روش داکینگ کور مولکولی می‌پردازد. در این راستا، ساختار کریستالوگرافی انسولین انسانی با شناسه (PDB: 3I3Z) و هدفه ترکیب دارویی شناخته‌شده ضد آلزایمر استخراج و برای شبیه‌سازی‌های داکینگ با نرم‌افزار QuickVina-W آماده‌سازی شدند. تعاملات کلیدی بین لیگاند و پروتئین با استفاده از نرم‌افزار LigPlot+ مورد تجزیه و تحلیل دقیق قرار گرفت. نتایج نشان داد که چندین ترکیب، به‌ویژه Aleplasinin، Tideglusib و Risperidone، دارای میل اتصال بالایی به بقایای کلیدی مؤثر در فیبریلاسیون از جمله Val12(B)، Glu13(B)، Tyr16(B) و Phe24(B) بودند. این داروها انرژی اتصال پایین از خود نشان دادند که بیانگر توان بالقوه آن‌ها در جلوگیری از تشکیل فیبریل انسولین است. یافته‌های این پژوهش می‌تواند زمینه‌ساز توسعه داروهای ترکیبی مؤثر برای درمان همزمان بیماری‌های مزمن متابولیک و نورودژنراتیو نظیر دیابت نوع ۲ و آلزایمر باشد. انجام مطالعات آزمایشگاهی و درون‌بدنی برای تأیید نتایج محاسباتی توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: فیبریلاسیون آمیلوئیدی انسولین، داروهای ضد آلزایمر، داکینگ مولکولی، مهار آمیلوئید.

Cite this article: Gharouni M, Sangin N, Nassiri M, Behnam Rassouli R, Tohidi R. Exploring the potential of anti-Alzheimer's drugs in inhibiting insulin amyloid fibrillation using molecular docking approaches. *Informatics in Biology, Health, and Food*. 2025;2(1):1-10.

Copyright©: The Authors. Published by Shandiz Institute of Higher Education

Corresponding author: Marzieh Gharouni

Email: gharouni.m2000@gmail.com

مقدمه

نقش مهمی در فرایند فیبریلاسیون، به ویژه در رشد فیبریل‌ها، ایفا می‌کردند. علاوه بر این، آنها نشان دادند که Glu21(B) و Arg22(B) با Glu4(A) در فیبریل‌ها تعاملات واندروالسی دارند (۸).

دو بخش از زنجیره‌های A و B انسولین ممکن است مسئول فیبریلاسیون باشند، به طوری که بخش‌های Ser12(A)، Leu13(A)، Tyr14(A)، Gln15(A)، Leu16(A)، Glu17(A)، Asn18(A) و Tyr19(A) ستون فقرات فیبریل‌های انسولین را تشکیل می‌دهند و بخش‌ها Leu11(B)، Val12(B)، Glu13(B)، Ala14(B)، Leu15(B)، Tyr16(B) و Leu17(B) می‌توانند به طور کینتیکی و مورفولوژیکی تشکیل فیبریل انسولین را کنترل کنند (۹-۱۱).

در مطالعه‌ای دیگر، نیلسن و همکاران با استفاده از موتانت‌های انسولین، این فرایند را در سطح مولکولی بررسی کردند و نشان دادند که بقایای His10(B)، Tyr16(B) و Leu17(B) در یک مولکول با Thr8(A)، Ile10(A)، Phe24(B) و Phe25(B) و Tyr26(B) در مولکول دیگر تعامل دارند و این تماس‌ها در ساختار فیبریل‌های انسولین اهمیت دارند (۱۲). همچنین، تمایل به تجمع انسولین انسانی طبیعی و انسولین لیسپرو توسط لودویگ و همکاران مورد بررسی قرار گرفت. لیسپرو از طریق جابجایی بقایای Pro28(B) و Lys29(B) در انسولین طبیعی ایجاد شده بود. آن‌ها نشان دادند که تمایل لیسپرو به دimer شدن کاهش یافته و این مولکول مستعد تجمع است (۱۳). بر اساس مطالعه بابنکو و دزولاک، ناحیه انتهای کربوکسی (C-terminal) زنجیره B انسولین، نسبت به سایر بخش‌های انسولین انعطاف‌پذیری بیشتری داشت و نقش قابل توجهی در فرایند تجمع فیبریل‌ها ایفا می‌کرد (۱۴). هوا و وایس نیز پیشنهاد کردند که جدا شدن ناحیه انتهای آمین (N-terminal) زنجیره A انسولین با تسهیل تعاملات پروتئین-پروتئین به تشکیل یک هسته آمیلوئیدزا کمک می‌کند (۲). همچنین، مطالعات تجربی و نظری متعددی در مورد انواع مختلف بازدارنده‌های فیبریلاسیون انسولین به منظور بهبود سلامت انسان گزارش شده است.

ژنگ و لازو^۳ با استفاده از داکینگ مولکولی محاسباتی در شرایط آزمایشگاهی، اسید روزمارینیک^۴ (RA) را به عنوان بازدارنده‌ای مؤثر در فرایند فیبریلاسیون انسولین مورد مطالعه قرار دادند. اسید روزمارینیک به دلیل اتصال بر سطح دimer انسولین و ایجاد

تشکیل ساختارهای فیبریلی پروتئینی، عاملی مهم در بیماری‌زایی بیماری‌های عصبی-تخریبی مختلفی همچون آلزایمر، پارکینسون، دیابت نوع دوم و هانتینگتون به شمار می‌رود (۴-۱).

انسولین یک پروتئین کوچک است که از دو زنجیره پلی‌پپتیدی تشکیل شده است؛ زنجیره A با ۲۱ اسیدآمینه و زنجیره B با ۳۰ اسیدآمینه. این دو زنجیره از طریق دو پیوند دی‌سولفیدی بین زنجیره‌ای به یکدیگر متصل شده‌اند. علاوه بر این، در زنجیره A یک پیوند دی‌سولفیدی درون زنجیره‌ای نیز وجود دارد. مطالعات متعددی بر روی فرایند فیبریلاسیون پروتئین انسولین، به ویژه انسولین انسانی که یک هورمون پروتئینی متشکل از ۵۱ اسیدآمینه با ساختار غالباً آلفا-مارپیچ است - صورت گرفته است. هورمون انسولین نقش حیاتی در تنظیم متابولیسم گلوکز و درمان دیابت ایفا می‌کند؛ با این حال، در شرایط خاصی از جمله دمای بالا، محیط اسیدی و قدرت یونی زیاد، مستعد تشکیل فیبریل‌های آمیلوئیدی نامحلول است (۶، ۵، ۲، ۱). بنابراین، انسولین به عنوان یک مدل برای بررسی مکانیسم مولکولی فیبریلاسیون آمیلوئیدی و مهار این فرآیند به کار گرفته می‌شود. این انتخاب به دلیل اهمیت انسولین در فرایند فیبریلاسیون به عنوان ابزاری برای پیشگیری از توسعه بیماری‌ها، و ویژگی‌های خاص آن شامل اندازه کوچک، حلالیت در شرایط آبی تعادلی و دسترس‌پذیری مطلوب صورت می‌گیرد (۷).

یکی از مهم‌ترین نکات در درک فرایند فیبریلاسیون انسولین، بررسی این پدیده در سطح مولکولی است و از این رو شناسایی بقایای اصلی توالی انسولین در فرایند فیبریلاسیون اهمیت زیادی دارد. تحقیقات زیادی توسط محققان مختلف در زمینه این موضوع انجام شده است. برانج و همکاران^۱ با استفاده از ساختار بلوری اشعه ایکس^۲ یک مونومر انسولین، مدلی از فیبریل انسولین ارائه دادند. آنها پیشنهاد کردند که دو مجموعه از تعاملات هیدروفوبیک نقش اصلی را در فرایند فیبریلاسیون ایفا می‌کنند. در مجموعه اول، بقایای Ile 2 (A)، Val 3(A)، Leu11(B) و Leu15(B) با یک سطح هیدروفوبیک که از بقایای Leu13(A)، Val18(B)، Leu6 (B)، His10(B)، Ala14(B) و Leu17(B) تشکیل شده بود، تماس برقرار کردند. در مجموعه دوم، بقایای Phe1 (B)، Val2 (B)، Asn3 (B)، Gln4 (B) و His5 (B) قادر به ایجاد ساختار ورقه‌ای ضدپارالل (antiparallel β -sheet) بودند که

³ Zheng and Lazo

⁴ Rosmarinic acid

¹ Brange et al

² X-Ray

$A\beta$ ، از جمله $A\beta_{40}$ و $A\beta_{42}$ ، با توجه به تفاوت در طول زنجیره پپتیدی، تمایل متفاوتی به فیبریلاسیون و تشکیل الیاف آمیلوئیدی دارند؛ به طوری که $A\beta_{42}$ به دلیل هیدروفوبیسته بیشتر در انتهای کربوکسی، پتانسیل فیبریلاسیون و تشکیل آگروتوکسیسیتی بالاتری نشان می‌دهد. این پدیده سبب می‌شود که $A\beta_{42}$ مهم‌ترین عامل ایجاد پلاک‌های آمیلوئیدی و آسیب نورونی در فرآیندهای بیماری‌زایی آلزایمر باشد. بنابراین، مهار تولید، تجمع یا فیبریلاسیون $A\beta$ یکی از استراتژی‌های اصلی در توسعه درمان‌های ضد آلزایمری به شمار می‌آید. از این رو یکی از روش‌ها در درمان بیماری آلزایمر استفاده از مهارکننده‌هایی است که از چسبیدن مولکول‌های $A\beta$ به یکدیگر پیشگیری نمایند (۲۲، ۲۳).

در سه دهه گذشته، داکینگ مولکولی به عنوان ابزاری مهم در طراحی دارو به کمک رایانه توسعه یافته است، که این امر ناشی از نیاز انسان به کشف داروهای مبتنی بر ساختار بوده است. پیش‌بینی دقیق تعاملات میان پروتئین و لیگاند از جمله چالش‌های اصلی در مطالعات بیوشیمی محاسباتی است. داکینگ مولکولی ابزاری مؤثر برای ارائه بینشی عمیق‌تر از تعاملات اتمی میان پروتئین‌ها و مولکول‌های کوچک محسوب می‌شود. بر مبنای این روش نظری، می‌توان رفتار مولکول‌های کوچک را در جایگاه‌های اتصال پروتئین هدف بررسی و یافته‌های تجربی را با نتایج داکینگ اعتبارسنجی نمود. یک فرایند داکینگ موفق، اطلاعاتی پیرامون موقعیت بهینه لیگاند، جهت‌گیری آن در سایت‌های اتصال و برآورد گرایش اتصال^۳ را در اختیار قرار می‌دهد (۲۴، ۲۵).

با عنایت به این‌که هر دو پروتئین انسولین و بتا-آمیلوئید توانایی تشکیل ساختارهای فیبریلی را دارا هستند و بیماری‌های دیابت و آلزایمر از منظر مکانیسم آمیلوئیدوژنز ارتباط نزدیکی با یکدیگر دارند، در پژوهش حاضر از داروهای استفاده شده است که به‌عنوان درمان‌های تأییدشده توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) در بیماران مبتلا به آلزایمر به کار می‌روند. هدف این مطالعه ارزیابی اثر این ترکیبات بر مهار فرایند فیبریلاسیون انسولین از طریق شبیه‌سازی داکینگ مولکولی بود.

روش‌ها

برای بررسی مکانیسم بازدارندگی لیگاندهای انتخاب‌شده بر فرایند فیبریلاسیون انسولین از روش داکینگ مولکولی کور با نرم‌افزار

شبکه چهارمولکولی معطر ترکیبی- $(\text{Tyr19(A)}-\text{RA}-\text{Phe25(B)})$ به‌طور کامل تشکیل فیبریل انسولین را مهار کرد و دایمر انسولین را در برابر تجزیه حرارتی پایدار ساخت (۱۵). مورین هیدرات به‌عنوان بازدارنده تشکیل فیبریل‌های شبه‌آمیلوئیدی انسولین توسط پاتل و همکاران با استفاده از روش‌های محاسباتی و زیست‌فیزیکی مورد بررسی قرار گرفت. آنها نشان دادند که مورین هیدرات از طریق برهم‌کنش قوی با انسولین نیمه فولد شده و از طریق بقایای کلیدی دخیل در شکل‌گیری فیبریل انسولین، از جمله Phe1(B) ، Leu17(B) ، Val18(B) ، Glu21(B) ، Arg22(B) ، Leu13(A) و Glu17(A) ، اتصال برقرار می‌کند (۷). هیدروکسی‌تیروزول (HT) به‌عنوان بازدارنده تشکیل فیبریل انسولین در شرایط آزمایشگاهی با روش داکینگ مولکولی مورد بررسی قرار گرفت. این لیگاند با برهم‌کنش با بقایای Tyr16(B) و Tyr26(B) ، فرایند فیبریلاسیون را به‌طور کامل مهار کرد (۱۶). هاشینو و همکاران گزارش کردند که فیبریل‌های آمیلوئیدی با افزودن دی‌متیل سولفوکسید (DMSO)^۱ ۱۰۰ درصد به‌طور کامل حل می‌شوند (۱۷). فیبریل‌های انسولین از محلول اسیدی-آبی انسولین انسانی بومی (۱۰۵ میلی‌گرم/میلی‌لیتر) در pH برابر ۲ تنظیم‌شده با HCl تهیه گردیدند. فرایند فیبریلاسیون این نمونه در شرایط درون‌لوله‌ای^۲ با گرماگذاری به مدت تقریباً سه ساعت در دمای ۶۵-۶۰ درجه سانتی‌گراد انجام شد. برای ردیابی تغییرات زمانی فیبریلاسیون از تیوفلاوین T (ThT)، به‌عنوان یک پروب فلورسنت خاص فیبریل‌های آمیلوئیدی، استفاده شد (۱۸). در مطالعه‌های دیگر، تعامل بین زنجیره B انسولین و رزوراترول در pH پانکراس معادل با ۷/۴ بررسی و به‌صورت سه‌بعدی با روش داکینگ مولکولی شبیه‌سازی شد (۱۹).

بنابراین، بر اساس مطالعات پیشین، ترکیبات شیمیایی دارای گروه‌های هیدروکسیل، کربونیل، بار منفی، گروه‌های قطبی‌شده و حفره‌های هیدروفوبیک، توانایی قابل‌توجهی در پیوند با بقایای پروتئینی و مهار فیبریلاسیون انسولین دارند (۱۵، ۲۰، ۲۱).

آمیلوئید بتا (A β) پروتئین، مجموعه‌ای از پپتیدهای کوتاه ۴۲-۴۰ اسیدآمینو است که از تراوش پروتئولیتیک پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP)، توسط آنزیم‌های β - و γ -سکرتاز حاصل می‌شوند. تجمع نابجای این پپتیدها و تشکیل پلاک‌های میان‌سلولی $A\beta$ پروتئین یکی از ویژگی‌های مورفولوژیکی بارز بیماری آلزایمر است. مطالعات نشان داده‌اند که گونه‌های مختلف

³ Binding affinity)

¹ Dimethyl sulfoxide

² In vitro

از سوی دیگر، بارهای Kollman برای پروتئین استفاده شده‌اند، چرا که این مدل باردهی در سیستم‌های زیستی، خصوصاً پروتئین‌ها، عملکرد مناسبی در تطابق با داده‌های ساختاری دارد. داکینگ کور درون یک جعبه‌ی شبکه‌ای با ابعاد $27/21 \times 30/70 \times 28/11$ آنگستروم انجام شد که مرکز آن در مختصات $z_0 = 62$ ، $x = 10/59$ ، $y = 18/15$ قرار داشت.

علاوه بر این، به‌منظور دستیابی به تصویری شفاف از برهم‌کنش‌های گیرنده-لیگاند در کمپلکس‌های منتخب حاصل از داکینگ، از نرم‌افزار LigPlot+ استفاده شد (۲۹).

نتایج

فرایند داکینگ کور میان انسولین انسانی (PDB ID: 3I3Z) و ۱۷ داروی تأییدشده ضد آلزایمر با استفاده از نرم‌افزار-QuickVina-W انجام شد. انرژی آزاد اتصال (ΔG) برای هر لیگاند محاسبه شد (جدول ۱) و بر اساس آن، لیگاندها رتبه‌بندی شدند.

در میان ترکیبات بررسی‌شده، Aleplasinin بالاترین میل اتصال ($\Delta G = -8.2$ kcal/mol) را نشان داد، در حالی که Tideglusib و Risperidone به ترتیب با ΔG معادل -7.4 و -7.3 در رتبه‌های بعدی قرار گرفتند. سایر داروهایی مانند Dihydroergocristine و Lecozotan نیز ΔG کمتر از -7 نشان دادند.

تحلیل تعاملات پروتئین-لیگان نشان داد که در بیشتر لیگاندها، بقایای Val12(B)، Glu13(B)، Tyr16(B)، Phe24(B) به‌عنوان نقاط اتصال کلیدی ظاهر شده‌اند. همچنین برخی از لیگاندها نظیر Aleplasinin و Risperidone پیوند هیدروژنی با باقی‌مانده‌ی Tyr26(B) برقرار کردند.

شکل‌های ۱ تا ۴ نمایشگر ساختار ترکیبات، ساختار سه‌بعدی داکینگ و نمای دوبعدی تعاملات کلیدی با استفاده از LigPlot+ برای سه ترکیب برتر هستند.

QuickVina-W استفاده شد. QuickVina-W یک ابزار محاسباتی دقیق و نسبتاً زمان‌بر برای داکینگ کور مولکولی است. داکینگ کور به پیش‌بینی حالات اتصال بدون دسترسی به اطلاعات مربوط به سایت‌های هدف اتصال گفته می‌شود و برای بررسی تعاملات بین یک پروتئین معین و لیگاند به کار می‌رود. در این روش، کل سطح پروتئین مورد اسکن قرار می‌گیرد تا تمامی سایت‌های اتصال ممکن شناسایی شوند (۲۶، ۲۷).

ابتدا ساختار سه‌بعدی پروتئین انسولین (PDB-ID: 3I3Z) از پایگاه داده پروتئین PDB (<https://www.rcsb.org/>) استخراج و با حذف تمامی مولکول‌های آب و یون‌های نامربوط، به کمک نرم‌افزار Chimera (version 1.14) بهینه‌سازی و پروتوتون‌دهی شد. ساختار سه‌بعدی لیگاندهای مورد نظر از پایگاه داده Drug Bank (<https://go.drugbank.com/>) استخراج شد (۲۸). برای آماده‌سازی مولکول‌های دارویی نیز از بسته نرم‌افزاری Chimera استفاده گردید؛ در این فرآیند، هندسه هر لیگاند با استفاده از میدان نیروی CHARMM بهینه‌سازی شد. تمامی محاسبات در pH خنثی انجام پذیرفت. در ادامه، ساختار بهینه‌شده لیگاندها با استفاده از ابزارهای تصویری Chimera به فرمت PDB تبدیل شد تا برای مراحل داکینگ آماده شوند. برای پیش‌بینی حالت‌های اتصال بدون داشتن اطلاعات پیشین از سایت‌های هدف، روش داکینگ کور به کار گرفته شد. در این روش، کل سطح پروتئین انسولین انسانی اسکن می‌شود تا تمامی سایت‌های اتصال محتمل برای لیگاند شناسایی گردند. این رویکرد امکان بررسی جامع تعاملات مولکولی میان انسولین و لیگاند را فراهم می‌آورد.

در این مطالعه، مدل گیرنده سفت^۱ و لیگاند انعطاف‌پذیر^۲ به‌عنوان پیکربندی استاندارد داکینگ انتخاب شد. علت اصلی این انتخاب، حفظ ساختار بلوری و طبیعی پروتئین انسولین است، چرا که انسولین دارای ساختاری پایدار و به‌خوبی مشخص شده است که تحت شرایط فیزیولوژیک تغییرات ساختاری عمده ندارد. در مقابل، لیگاندها از نظر شیمیایی ساختارهای کوچک‌تری دارند و انعطاف‌پذیری آن‌ها امکان بررسی دقیق‌تر حالت‌های مختلف اتصال را فراهم می‌کند. در خصوص بار الکتریکی، بارهای Gasteiger برای لیگاندها استفاده شده است چرا که این نوع بارها به‌طور گسترده در مدل‌سازی‌های مولکولی برای مولکول‌های آلی کوچک استفاده می‌شوند. دلیل انتخاب Gasteiger آن است که تعادل خوبی بین دقت و سرعت محاسبات فراهم می‌کند و با ابزار QuickVina-W نیز به‌خوبی سازگار است.

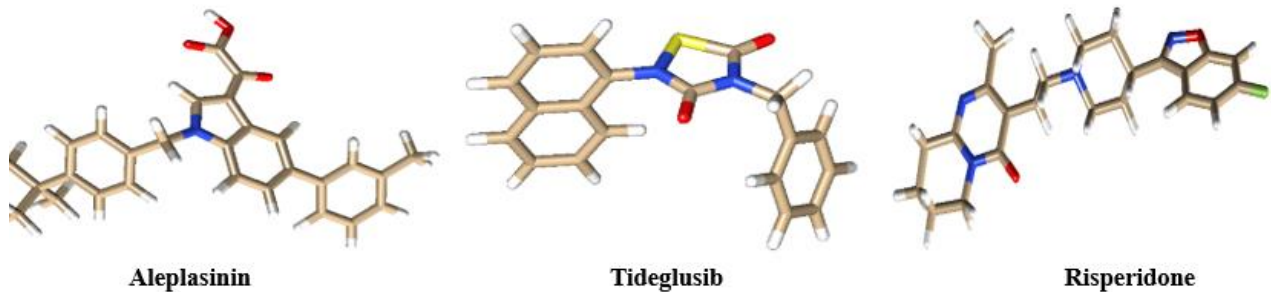
² Flexible ligand

¹ Rigid receptor

جدول ۱. جزئیات داکینگ مولکولی داروهای ضد آلزایمر روی مونومر انسولین انسانی.

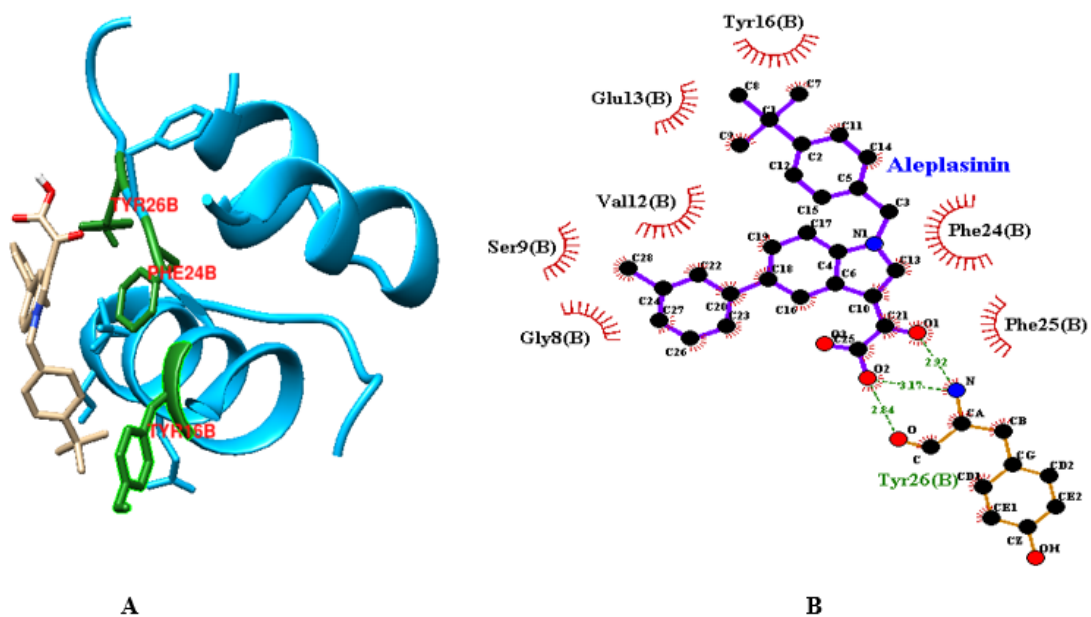
Table 1. Molecular docking details of Alzheimer's drugs on the human insulin monomer.

نام لیگاند	کد دسترسی دارویی در پایگاه DrugBank	فرمول شیمیایی	میل اتصال (Kcal/mol)	تعامل باقی مانده با لیگاند از طریق اتصال هیدروژنی	تعامل باقی مانده با لیگاند از طریق اتصال غیرهیدروژنی
Aleplasinin	DB12635	C ₂₈ H ₂₇ NO ₃	-8.2	Tyr26(B)	Gly8(B), Ser9(B), Val12(B), Glu13(B), Tyr16(B), Phe24(B), Phe25(B)
Avagacestat	DB11893	C ₂₀ H ₁₇ ClF ₄ N ₄ O ₄ S	-6.5	---	Val12(B), Glu13(B), Tyr16(B), Gly23(B), Phe24(B), Tyr26(B)
Begacestat	DB12263	C ₉ H ₈ ClF ₆ NO ₃ S ₂	-4.6	---	Val12(B), Glu13(B), Tyr16(B), Leu17(B)
Cerlapirdine	DB12229	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	-6.5	---	Ser9(B), Val12(B), Glu13(B), Tyr16(B), Phe24(B), Tyr26(B)
Dihydroergocristine	DB13345	C ₃₅ H ₄₁ N ₅ O ₅	-7.2	---	Gly8(B), Ser9(B), Val12(B), Phe24(B), Tyr26(B), Pro28(B)
GSI-136	DB12819	C ₁₁ H ₁₈ ClNO ₃ S ₂	-4.4	Ser 9(B)	Val12(B), Glu13(B), Tyr16(B), Phe24(B)
Idazoxan	DB12551	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	-4.8	---	Val12(B), Glu13(B), Tyr16(B), Phe24(B)
Latrepirdine	DB11725	C ₂₁ H ₂₅ N ₃	-7	---	Val12(B), Tyr16(B), Phe24(B), Phe25(B), Tyr26(B)
L-deprenyl-D2 C-11	DB12650	C ₁₃ H ₁₇ N	-4.6	---	Val12(B), Glu13(B), Tyr16(B), Phe24(B)
Lecozotan	DB12540	C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₃	-7.1	Tyr26(B)	Val12(B), Glu13(B), Tyr16(B), Gly23(B), Phe24(B), Phe25(B),
Pozanicline	DB05458	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O	-4.3	---	Val12(B), Glu13(B), Tyr16(B), Phe24(B),
Risperidone	DB00734	C ₂₃ H ₂₇ F ₄ N ₄ O ₂	-7.3	Tyr26(B)	Val12(B), Glu13(B), Phe24(B), Tyr26(B),
Scyllo-inositol	DB03106	C ₆ H ₁₂ O ₆	-4.1	Glu17(A), Cys20(A), Asn21(A), Arg22(B)	Asn18(A)
Semagacestat	DB12463	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₄	-5.9	Phe24(B)	Val12(B), Tyr16(B), Gly23(B), Phe25(B), Tyr26(B)
Talsaclidine	DB12287	C ₁₀ H ₁₅ NO	-3.9	---	Val12(B), Glu13(B), Tyr16(B), Phe24(B),
Tideglusib	DB12129	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	-7.4	---	Val12(B), Glu13(B), Tyr16(B), Phe24(B), Tyr26(B)
Tricaprylin	DB12176	C ₂₇ H ₅₀ O ₆	-3.7	---	Gly8(B), Ser9(B), Val12(B), Glu13(B), Tyr16(B), Phe24(B), Pro28(B)



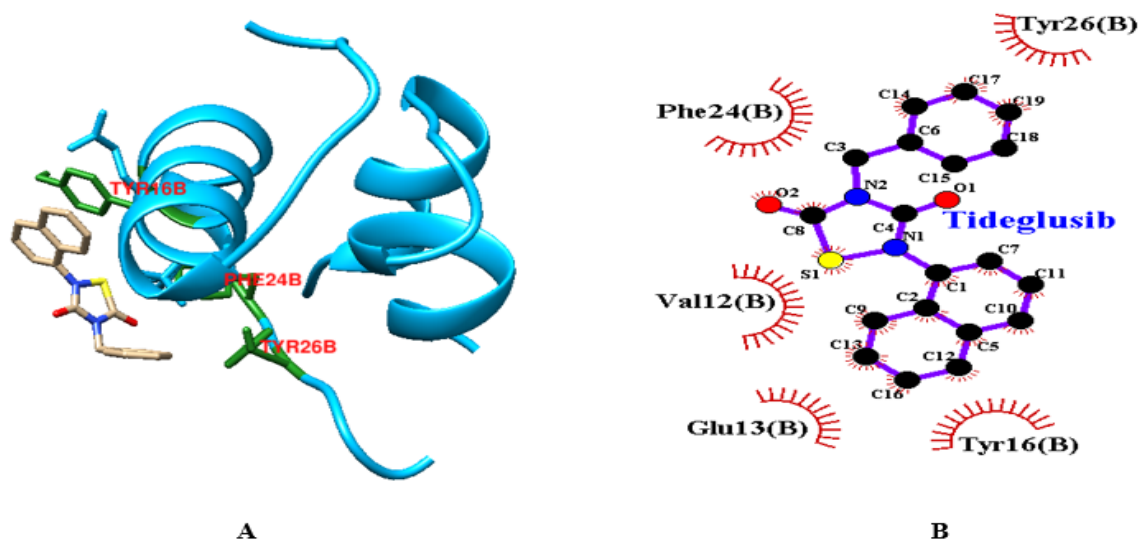
شکل ۱. ساختار Aleplasinin، Tideglusib، Risperidone. اتم‌های اکسیژن، سولفور، فلوئور، نیتروژن، کربن و هیدروژن به ترتیب شامل رنگ های قرمز، زرد، سبز، آبی، کرمی و خاکستری هستند.

Figure 1. Structure of Aleplasinin, Tideglusib, Risperidone. Oxygen, sulfur, fluorine, nitrogen, carbon, and hydrogen atoms are represented in red, yellow, green, blue, cream, and gray colors, respectively



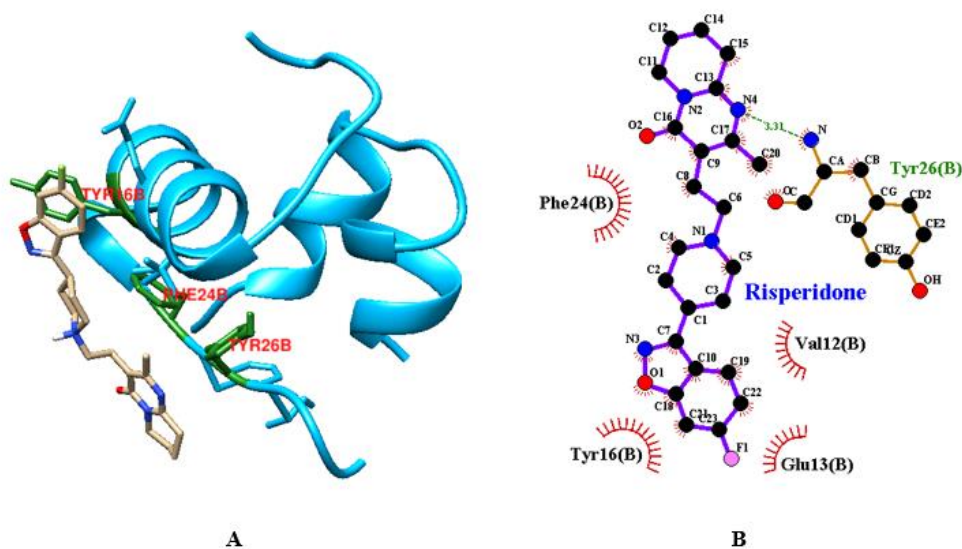
شکل ۲. A: ساختار داکینگ انسولین با Aleplasinin، B: نتیجه آنالیز Ligplot (نمایش دوبعدی از برهمکنش انسولین (PDB ID:3I3Z) و Aleplasinin).

Figure 2. A: Docking structure of insulin with Aleplasinin, B: Result of Ligplot analysis (2D representation of the interaction between insulin and Aleplasinin).



شکل ۳. A: ساختار داکینگ انسولین با Tideglusib، B: نتیجه آنالیز Ligplot (نمایش دوبعدی از برهمکنش انسولین (PDB ID:3I3Z) و Tideglusib).

Figure 3. A: Docking structure of insulin with Tideglusib, B: Result of Ligplot analysis (2D representation of the interaction between insulin (PDB ID: 3I3Z) and Tideglusib).



شکل ۴. A: ساختار داکینگ انسولین با Risperidone، B: نتیجه آنالیز Ligplot (نمایش دوبعدی از برهمکنش انسولین (PDB ID:3I3Z) و Risperidone).

Figure 4. A: Docking structure of insulin with Risperidone, B: Result of Ligplot analysis (2D representation of the interaction between insulin (PDB ID: 3I3Z) and Risperidone).

بحث

این تجربه بالینی از بازتخصیص داروهای CNS به کاربردهای متابولیکی، الگویی معتبر و موفق در راستای رویکرد مقاله حاضر است و از منظر پزشکی شخصی شده، می‌تواند افق‌های نوینی برای درمان هم‌زمان بیماری‌های نورودژنراتیو و متابولیک بگشاید.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از داکینگ کور نشان داد که برخی از داروهای تأییدشده برای درمان بیماری آلزایمر، علاوه بر اثرگذاری بر مسیرهای نورودژنراتیو، قادرند با تثبیت ساختار طبیعی انسولین و ممانعت از برهم‌چینی فیبریلی آن، نقشی مؤثر در پیشگیری یا کاهش پیشرفت بیماری‌های مرتبط با تجمعات آمیلوئیدی ایفا نمایند. این یافته‌ها از منظر درمانی قابل توجه‌اند، چرا که استفاده مجدد از داروهای موجود (drug repurposing) می‌تواند به‌عنوان رویکردی مقرون‌به‌صرفه و تسهیل‌گر در توسعه درمان‌های ضد فیبریلاسیون مورد بهره‌برداری قرار گیرد. با این حال، تأیید اثربخشی و ایمنی این ترکیبات مستلزم انجام مطالعات تجربی دقیق‌تر، شامل بررسی‌های آزمایشگاهی (in vitro) و مطالعات پیش‌بالینی و بالینی (in vivo) است. این رویکرد می‌تواند در طراحی درمان‌های هم‌زمان برای دیابت نوع ۲ و آلزایمر، با تکیه بر مسیرهای پاتولوژیک مشترک نظیر آمیلوئیدوز، افق‌های جدیدی را در پزشکی شخصی شده بگشاید.

تقدیر و تشکر

نویسندگان اعلام می‌دارند که در فرایند انجام و نگارش این پژوهش، از هیچ‌گونه حمایت مالی یا کمک اشخاص حقیقی یا حقوقی بهره‌مند نشده‌اند.

References

1. Brange J, Andersen L, Laursen ED, Meyn G, Rasmussen E. Toward understanding insulin fibrillation. *J Pharm Sci*. 1997;86(5):517–25. doi:10.1021/js960297s
2. Hua Q, Weiss MA. Mechanism of insulin fibrillation: the structure of insulin under amyloidogenic conditions resembles a protein-folding intermediate. *J Biol Chem*. 2004;279(20):21449–60. doi:10.1074/jbc.M314141200
3. Wilhelm KR, Yanamandra K, Gruden MA, et al. Immune reactivity towards insulin, its amyloid and protein S100B in blood sera of Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol*. 2007;14(3):327–34. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01667.x
4. Ziaunys M, Sakalauskas A, Smirnovas V. Identifying insulin fibril conformational differences by Thioflavin-T binding characteristics. *Biomacromolecules*. 2020;21(12):4989–97. doi:10.1021/acs.biomac.0c01178
5. Akbarian M, Yousefi R, Farjadian F, Uversky VN. Insulin fibrillation: toward strategies for attenuating the process. *Chem Commun (Camb)*. 2020;56(77):11354–73. doi:10.1039/D0CC05171C

¹ Drug repurposing

6. Groenning M, Frokjaer S, Vestergaard B. Formation mechanism of insulin fibrils and structural aspects of the insulin fibrillation process. *Curr Protein Pept Sci*. 2009;10(5):509–28. doi:10.2174/138920309789352038.
7. Patel P, Parmar K, Das M. Inhibition of insulin amyloid fibrillation by Morin hydrate. *Int J Biol Macromol*. 2018;108:225–39. doi:10.1016/j.ijbiomac.2017.11.168
8. Brange J, Dodson GG, Edwards DJ, et al. A model of insulin fibrils derived from the x-ray crystal structure of a monomeric insulin (despentapeptide insulin). *Proteins*. 1997;27(4):507–16. doi:10.1002/(SICI)1097-0134(199704)27:4<507::AID-PROT4>3.0.CO;2-7
9. Choi TS, Lee JW, Jin KS, Kim HI. Amyloid fibrillation of insulin under water-limited conditions. *Biophys J*. 2014;107(9):1939–49. doi:10.1016/j.bpj.2014.09.008
10. Ivanova MI, Sievers SA, Sawaya MR, et al. Molecular basis for insulin fibril assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(45):18990–5. doi:10.1073/pnas.0910080106
11. Surin AK, Grishin SY, Galzitskaya OV. Identification of amyloidogenic regions in the spine of insulin fibrils. *Biochemistry (Mosc)*. 2019;84(1):47–55. doi:10.1134/S0006297919010061
12. Nielsen L, Frokjaer S, Brange J, et al. Probing the mechanism of insulin fibril formation with insulin mutants. *Biochemistry*. 2001;40(28):8397–403. doi:10.1021/bi0105983
13. Ludwig DB, Webb JN, Fernández C, et al. Quaternary conformational stability: the effect of reversible self-association on the fibrillation of two insulin analogs. *Biotechnol Bioeng*. 2011;108(10):2359–70. doi:10.1002/bit.23188
14. Babenko V, Dzwolak W. Amino acid sequence determinants in self-assembly of insulin chiral amyloid superstructures: role of C-terminus of B-chain in association of fibrils. *FEBS Lett*. 2013;587(5):625–30. doi:10.1016/j.febslet.2013.02.010
15. Zheng Q, Lazo ND. Mechanistic studies of the inhibition of insulin fibril formation by rosmarinic acid. *J Phys Chem B*. 2018;122(8):2323–31. doi:10.1021/acs.jpcc.8b00689
16. Sirangelo I, Borriello M, Vilasi S, Iannuzzi C. Hydroxytyrosol inhibits protein oligomerization and amyloid aggregation in human insulin. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4636. doi:10.3390/ijms21134636
17. Hoshino M, Katou H, Hagihara Y, et al. Mapping the core of the β 2-microglobulin amyloid fibril by H/D exchange. *Nat Struct Biol*. 2002;9(5):332–6. doi:10.1038/nsb792
18. Naiki H, Higuchi K, Hosokawa M, Takeda T. Fluorometric determination of amyloid fibrils in vitro using the fluorescent dye, thioflavine T. *Anal Biochem*. 1989;177(2):244–9. doi:10.1016/0003-2697(89)90046-8
19. Yanti S, Chien W-J, Agrawal DC. Profiling of insulin and resveratrol interaction using multi-spectroscopy and molecular docking study. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci*. 2022;11(1):90. doi:10.1186/s43088-022-00269-1
20. Akbarian M, Rezaie E, Farjadian F, et al. Inhibitory effect of coumarin and its analogs on insulin fibrillation /cytotoxicity is depend on oligomerization states of the protein. *RSC Adv*. 2020;10(64):38260–74. doi:10.1039/D0RA07710K
21. Malisaukas R, Botyriute A, Cannon JG, Smirnovas V. Flavone derivatives as inhibitors of insulin amyloid-like fibril formation. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121231. doi:10.1371/journal.pone.0121231
22. Tycko R. Alzheimer's disease: structure of aggregates revealed. *Nature*. 2016;537(7619):492–3. doi:10.1038/nature19470
23. Kumar S, Walter J. Phosphorylation of amyloid beta ($A\beta$) peptides—a trigger for formation of toxic aggregates in Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*. 2011;3(8):803–12. doi:10.18632/aging.100362
24. Meng X-Y, Zhang H-X, Mezei M, Cui M. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr Comput Aided Drug Des*. 2011;7(2):146–57. doi:10.2174/157340911795677602
25. Morris GM, Lim-Wilby M. Molecular docking. In: *Molecular Modeling of Proteins*. New York: Humana Press; 2008. p. 365–82. doi:10.1007/978-1-59745-177-2_19
26. Hassan NM, Alhossary AA, Mu Y, Kwok C-K. Protein-ligand blind docking using QuickVina-W with inter-process spatio-temporal integration. *Sci Rep*. 2017;7:15451. doi:10.1038/s41598-017-15571-7
27. Hetényi C, van der Spoel D. Blind docking of drug-sized compounds to proteins with up to a thousand residues. *FEBS Lett*. 2006;580(6):1447–50. doi:10.1016/j.febslet.2006.01.074
28. Timofeev VI, Chuprov-Netochin RN, Samigina VR, et al. X-ray investigation of gene-engineered human insulin crystallized from a solution containing polysialic acid. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun*. 2010;66(Pt 3):259–63. doi:10.1107/S1744309110000461
29. Laskowski RA, Swindells MB. LigPlot+: multiple ligand–protein interaction diagrams for drug discovery. *J Chem Inf Model*. 2011;51(10):2778–86. doi:10.1021/ci200227u
30. Pijl H, Ohashi S, Matsuda M, et al. Bromocriptine: a novel approach to the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1154–61. doi:10.2337/diacare.23.8.1154
31. Defronzo RA. Bromocriptine: a sympatholytic, D2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):789–94. doi:10.2337/dc11-0064