الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الشهيد حمة لخضر الوادي
كلية الـــتـكـنـولـوجـيـا

مذكرة مقدمة لنيل شهادة:
مـــاســـــتر أكـــاديـمـــــي
ميدان :علوم وتكنولوجيا
شعبة : هندسة طرائق
التخصص: هندسة كيميائية

من تقديم:

مكي منيرة

غنايم دنيا زاد

غندير الهام

بعنوان

التنبؤ النظري بنواتج تفاعل مادة الكلوروكين مع بعض السوائل الحيوية

تمت مناقشة المذكرة في:2022/06/13

أمام اللجنة المكونة من:

د.موسى بوضياف	رئيسا	جامعة الوادي.
د.حنان فضيل	مناقشا	جامعة الوادي.
أ. د.عمار بن مية	مؤطرا	جامعة الوادي.

2022/2021

بسم الله الرحمن الرحيم

الإهـــــــــــداء

إذا كان هذا الإهداء يعبر ولو عن بذرة من الوفاء.....

فسيكون إلى من تحت قدميها الجنة... إلى غاليتي" **أمي**"

إلى صاحب السيرة العطرة وفخري وسندي ...إلى الغالي "**أبي**"

إلى الروح المناضلة والمعطاءة...إلى من نحسبه شهيد الوباء بإذن الله عمي" **عبد القادر مكي**"

إلى من يشاركني أحلامي ويدعم طموحاتي....إلى خطيبي **"عبد القادر زيد"**

إلى من لا يطيب العيش إلا بهم ... إلى من اعتمد عليهم في كل كبيرة وصغيرة إلى "**إخوتي**"

حفظهم الله ورعاهم

إلى التي تحملت سخافاتي ودلالي "**أختي أنفال** "وفقها الله وسدد خطاها

إلى من كانت صوت ضميري "**عمتي نجاة**" أعطاها ربي حتى ترضى

إلى من تحمل ثرثرتي وكثرة تساؤلاتي... إلى من وجهني وأحسن في معاملتي.... إلى من كان جادا في الأخذ بيدي

إلى أستاذي الكريم الصادق الصبور" **بن ميه عمار**" أسعد ربي قلبك وأراح بالك

إلى رمز الوفاء إلى أخواتي اللواتي لم تنجبهم أمي **"صديقاتي"**

وأخيرا وليس آخرا اهدي هذا العمل لأساتذتي الكرام وجميع من ساعدني وشجعني وساهم لو بالدعاء لي في نجاح هذا العمل من قريب ومن بعيد .

منيرة مكي

الإهداء

إلى كل من أضاء بعلمه عقل غيره ..... أو هدى بالجواب الصحيح حيرة سائل.....

فأظهر بسماحته تواضع العلماء وبرحابته سماحة العارفين..... أهدي هذا العمل المتواضع

إلى

من كان لي السند الذي أستنده حين أميل واخشى السقوط.....

من علمني أن الحياة كفاح وسلاحها الجد والمعرفة.....من ضحى بحياته من اجلي ان اكون

انا الحياة التي كان يتمانها ..... من كان يقويني حين فشلي ويحميني حين ضعفي .....

كان ضلا لجسدي وروحا لروحي ..... سهرت الليالي من اجلي ان ترى ثمرة جهدك تنمو

كما كنت نتنظر ..... ها قد نمت وبدأت بالشموخ من اجلي عينك يا روح قلبي "أبي

الغالي" أطال الله في عمرك.

إلى من اسميتها الروح وكل الروح ..... إلى ملجئي حين خوفي وضحكتي حين بكائي

.....إلى من كانت لي الأمان وكل الأمان ..... نبع الحنان .....بيت الأمان .....باب

الجنة .....زهرت الإيمان "أمي يا حياتي"أمدك الله بطيلة العمر وسلامة الجسد.

إلى من بهم اكبر وافتخر.....إلى انوار اضاءة ظلمة حياتي ..... إلى من بوجودهم اقوى

واتباهى .....إلى من عرفت معهم معنى الحياة" إخوتي " حفظهم الله وسدد خطاهم .

إلى من جسد الحب بكل معانيه.....فكان السند والعطاء..... قدم لي الكثير في صور

من صبر .....وأمل .....ومحبة .....

لن أقول شكراً.....بل سأعيش الشكر معك دائماً.....

أنت كوني،وعالمي،وحياتي،ودنيتي،وسندي،وأماني،وملجأي....."زوجي يا نبض قلبي

"من أعظم ما رأيت منك هو احتوائك،فأنت تفهمني دون أن أتحدث .....تُسعدني

بأبسط الأشياء .....لا يهمك في الحياة سوى راحتي وسعادتي جعلتني أحب نفسي من طريقة حُبك لي..... حفظك الله يا أجمل قدر كتبه الله لي.

إلى من كانت رفقتهم حلوى..... وبجنبهم الحياة أحلى.....إلى من تشاركنا الأفراح والأحزان .....إلى من كنا لبعضنا نبع من الأمان ..... صديقاتي ورفيقات عمري....

إلى الوالدين الآخرين : والدي زوجي حفظهما الله ورعاهما ليسوا والديه فقط بل اصبحوا لي الحياة وكل الحياة فا ياربه اطل عمرهم.

ثم إلى كل من علمني حرفا اصبح سنا برقة يضيء أمامي وإلى كل من لم يذكرهم لساني ولم يخطهم قلمي،،،،،،،،،،،

اهديكم هذا العمل المتواضع.

غنايم دنيا زاد

إلى أحلى هدية في الحياة إلى معنى الحب والحنان إلى بسمة الحياة وسر الوجود

وأنقى إنسان على وجه الأرض ، بحر الاطمئنان وسريان الأمان ، إلى من كان دعائها سر نجاحي... "أمي".

إلى ملاكي في الحياة.من جرع الكأس فارغا ليسقيني قطرة حب إلى من كلت أنامله ليقدم لنا لحظة سعادة إلى من حصد الأشواك عن دربي ليمهد لي طريق العلم إلى القلب الكبير... "أبي".

إلى من تحلى بالإخاء ،وتميز بالوفاء ،والعطاء إلى ينابيع الصدق الصافي إلى من معه سعدت،وبرفقته في دروب الحياة الحلوة والحزينة سرت..."زوجي الغالي"

تحذير الهام

الشكر والتقدير

قال رسول الله ﷺ

(من لا يشكر الناس لا يشكر الله) رواه أحمد

وقال:

(من صنع إليكم معروفًا فكافئوه، فإن لم تجدوا ما تكافئوه؛ فادعوا له حتى تروا أنكم قد كافأتموه) رواه أبو داوود

نحمد الله عز وجل ونشكره على توفيقنا لإنهاء هذا العمل المتواضع.

واعترافا منا بأهل الفضل علينا، يشرفنا ويسرنا أن نتقدم بكل عبارات الشكر والتقدير والامتنان للدكتور الفاضل والاستاذ المشرف "بن ميه عمار" على وقوفه معنا جنبا الى جنب، ومرافقته لنا طلية هدا البحث حيث امدنا بالكثير من المعلومات والنصائح القيمة راجينا من المولى عز وجل ان يحقق أمانيه ويسدد خطاه كما نرجو له ان يدخل السرور قلبه بنيله زيارة بيت الله الحرام .

دون أن يغيب عنا فضل أستاذنا الدكتور "جمال براني" السند الخفي وفقه الله والدكتور "حسن بن عماره" سدد الله خطاه

و الدكتور "نيلي مُحَمَّد الصغير" مدير مخبر 'BABDA' حفظه الله

كل الشكر والتقدير والامتنان لكل من ساعدنا من قريب او بعيد في انجاز هذا البحث المتواضع ولكل من وقف معنا ولو بالدعاء.

قائمة الصور

صورة I.1: دواء هيدروكسي كلوروكين المباع في الصيدليات **06**

صورة I.2: تمثل مرض الملاريا وطريقة الإصابة به.....**07**

صورة I.3: تمثل الفرق بين الشخص المصاب بآلام المفاصل الروماتويدي و الشخص غير المصاب...**08**

صورة I.4: تمثل الفرق بين مرض سرطان الرئة ومرض كوفيد19.....**09**

صورة I.5: Pr. Didier Raoult **11**

صورة III 06 :يوضح الشكل تغيرات طاقة الربط بدلالة البروتينات.....**31**

صورة III 07:الشكل المقابل يظهر علاقة الألفة بثابت التثبيط.....**32**

صورةIII 08 :أعمدة بيانية توضح قيم RMSD لدى البروتينات.....**33**

قائمة الجداول

الجدول (1) : يوضح تاريخ تطور إنتاج دواء الهيدروكسي كلوروكين.....**05**

الجدول (2) : يوضح أهم بروتينات الجسم **19**

الجدول (3) : يوضح تفاصيل البروتينات المنتقاة **27**

الجدول (4) : يوضح النتائج السلبية **32**

الجدول (5) : يوضح النتائج الايجابية **32**

الجدول (6) : يوضح ارتباط البروتين مع عقار HC **33**

قائمة الاختصارات

HQC .HC	هيدروكسي.كلوروكين
QC	كلوروكين
MBP	المالتوز
RMSD	انحراف الجذر التربيعي
DLG	Docking Log file
PDB	Protein Data Base
WHO	منظمة الصحة العالمية
CDC	المراكز الأمريكية لمكافحة الأمراض والوقاية منها
سارس كوف 2	فيروس كورونا 2
Covid-19	Coronavirus 2019

الفهرس

الإهداء

شكر وتقدير

قائمة الأشكال

قائمة الجداول

قائمة الاختصارات

الفهرس

مقدمة عامة 01

قائمة المراجع 02

الجزء النظري :

الفصل الأول : عموميات حول الهيدروكسي كلوروكين

1.1.مقدمة 05

2.1.تاريخ إنتاجه 05

3.1.تركيبته الكيميائية 06

4.1.دواعي استعماله.....06

5.1.كيفية معالجته لمرض الملاريا والأمراض الأخرى 07

1.5.1.كيفية معالجته للملاريا 07

2.5.1.كيفية معالجته لالتهاب المفاصل الروماتويدي 07

6.1.تاريخ داء كورونا (كوفيد_19).....09

1.6.1.تعريفه 09

2.6.1.تاريخه 09

3.6.1. إعلان أن كوفيد -19 جائحة 10

7.1.البروتوكول المتبع من طرف العالم ديديه راؤول 11

1.7.1.التعريف بالشخصية 11

2.7.1.البروتوكول المتبع 12

خاتمة.....14

قائمة المراجع 15

الفصل الثاني : عموميات حول أهم بروتينات الجسم وبرنامج أوتودوك

1.2.مقدمه 18
2.2.آليات الدواء 18
1.2.2.الأيض Métabolisme.....18
2.2.2.السمية Toxicity.....19
3.2.أهم بروتينات الجسم 19
4.2.أوتودوك Autodock.....20
1.4.2.تعريفه 20
2.4.2.عمل أوتودوك Autodock.....20
خاتمة 22
قائمة المراجع.....23

الجزء التطبيقي

الفصل الثالث : النتائج المتحصل عليها من برنامج أوتودوك

1.3.مقدمة 26
2.3.الهدف.....26
3.3.الوسائل والطرق 26
1.3.3.اختيار العينات 26
1.1.3.3.المستقبلات Receptors.....26
2.1.3.3.القفاز Ligand.....30
2.3.3.الوسائل المستخدمة 30
4.3.النتائج والمناقشة 31
1.4.3.نتائج عملية المعالجة الحاسوبية 31
1.1.4.3.النتائج السلبية.....32
2.1.4.3.النتائج الايجابية 32

2.4.3.المناقشة 35

1.2.4.3.ألفة Affinity العقار تجاه البروتينات الحيوية محل الدراسة.....35

2.2.4.3.ثابت التثبيط 36

3.2.4.3.انحراف الجذر التربيعي 36

قائمة المراجع 38

ملحق

ملفات DLG عن أفضل النتائج في كل معالجة

Globulin–HC.....42

Albumin–HC.....44

Amyloid–HC.....45

Antithrombin–HC.....47

SARS–COV2–HC.....48

Hemoglobin–HC.....49

Insulin–HC.....51

Serotonin–HC.....52

Spectrin–HC.....53

Thrombin–HC.....55

خاتمة عامة 57

ملخص 59

مقدمة عامة

عانت الجزائر على غرار كل دول العالم من تداعيات فيروس كورونا المستجد كوفيد 19 وبينما كان العلم يتخبط بحثا عن علاج فعال بعد مرور الفيروس في متحوره ألفا دون حل، تم اقتراح علاج المتحور بيطا باستخدام عقار الهيدروكسي كلوروكين من طرف العالم الفرنسي في علم الفيروسات ديدييه راوول حيث يعتبر هذا الدواء الذي يباع في الأسواق تحت اسم "هيدروكسي كلوروكين" غير غريب للأطباء المختصين في مقاومة الأوبئة.

فلقد شاع منذ أكثر من نصف قرن في العالم ، لاسيما في القارة الأفريقية في عدد من دول أمريكا اللاتينية لمعالجة مرض الملاريا وأيضا أمراض معدية أخرى . يعتبر هدا الدواء من الأدوية الغير مكلفة [1-2].

غير أنه تواتر لدى جموع المعالجين والمصابين أن تناول هذا العقار قد تسبب في مضاعفات وأعراض وصلت حد الوفاة : خفقان القلب ، فرط السكري، صعوبة التنفس ، تدهور الوضعية المزاجية والعصبية.....الخ لدرجة أن كثيرا من مرضى كورونا أصبحوا يرفضون تعاطي هذا العلاج. ولذلك أصبح لزاما إجراء عمل بحثي استقصائي للتأكد من مسؤولية هذا العقار عن الأعراض سالفة الذكر.

في الفصل الأول سنتعرف على الهيدروكسي كلوروكين ، تاريخه ، تركيبته الكيميائية ، وكذلك دواعي استعماله وأيضا كيفية معالجته لبعض الأمراض .

في الفصل الثاني سنتطرق لمعرفة آليات تصنيع الأدوية و أهم البروتينات الموجودة في جسم الإنسان ، كما سنقوم بالتعرف على برنامج أوتودوك وكيفية عمله وبعض التفاصيل الخاصة

أما في الفصل الأخير فإنه سيتم اختيار 10 بروتينات وهي: مضاد الثرومبين ، سارس كوف-2 ، سبكترين ، سيروتونين ، الأنسولين ، الأميلويد ، الألبمين ، الغلوبيلين ، الهيموغلوبين وثرومبين من أجل دراسة تفاعلها مع عقار الهيدروكسي كلوروكين عن طريق المعالجة الحاسوبية و التي يطلق عليها بلغة العلم In silico باستخدام برنامج Autodock وبرنامج Discovery Studio Visualiser.

ثم في النهاية نتبع المذكرة بملحق عن نتائج أفضل التفاعلات بين العقار والبروتين.

قائمة المراجع

[1] . Cohen, M. S. (2020). Hydroxychloroquine for the prevention of Covid-19—searching for evidence. *New England Journal of Medicine*, *383*(6), 585-586.

[2] . Ben-Zvi, I., Kivity, S., Langevitz, P., & Shoenfeld, Y. (2012). Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clinical reviews in allergy &* Immunology

الجزء النظري

الفصل الأول :

عموميات حول الهيدروكسي كلوروكين

الفصل الأول: عموميات حول الهيدروكسي كلوروكين

1.1. مقدمة

يعتبر دواء الكلوروكين الذي يباع في الأسواق تحت اسم "هيدروكسي كلوروكين" غير غريب للأطباء المختصين في مقاومة الأوبئة.

فلقد شاع منذ أكثر من نصف قرن في العالم ، لاسيما في القارة الأفريقية في عدد من دول أمريكا اللاتينية لمعالجة مرض الملاريا و أيضا أمراض معدية أخرى .

يعتبر هدا الدواء من الأدوية غير المكلفة[1].

في هذا الفصل سنتطرق للتعرف على الهيدروكسي كلوروكين ، تاريخه ، تركيبته الكيميائية ، وكذلك دواعي استعماله و أيضا كيفية معالجته لبعض الأمراض .

2.1. تاريخ إنتاجه

جدول (1):يوضح تاريخ تطور إنتاج دواء الهيدروكسي كلوروكين [2]

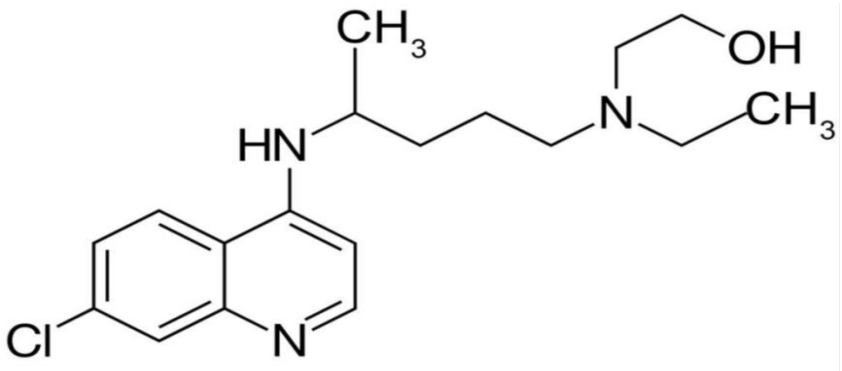
السنة	تطوره
1934	تم اكتشافه من طرف Andersag Hans و زملاؤه في مختبرات Bayer
1947	تم إدخاله في الممارسة السريرية من اجل العلاج الوقائي لمرض الملاريا
1955	تمت الموافقة عليه للاستخدام الطبي في الولايات المتحدة وأنه مدرج في قائمة منظمة الصحة العالمية للأدوية الأساسية
2019	أصبح الدواء الأكثر شيوعا 122 موصوفا في الولايات المتحدة مع أكثر من 5 ملاين وصفة طبية
2020	تم اقتراحه من طرف Pr .Dédier Raoult كعلاج كورونا

صورة I.1: دواء هيدروكسي كلوروكين المباع في الصيدليات

3.1.تركيبته الكيميائية:

الصيغة الكيميائية ل HQC هي:

$C_{18}H_{26}ClN_3O$ ووزنه الجزيئي 335.872 جرام/مول [3]



4.1.دواعي استعماله :

تم تطوير هيدروكسي كلوروكين لعلاج الملاريا ولكن وجد لاحقًا أن له خصائص مناعية.

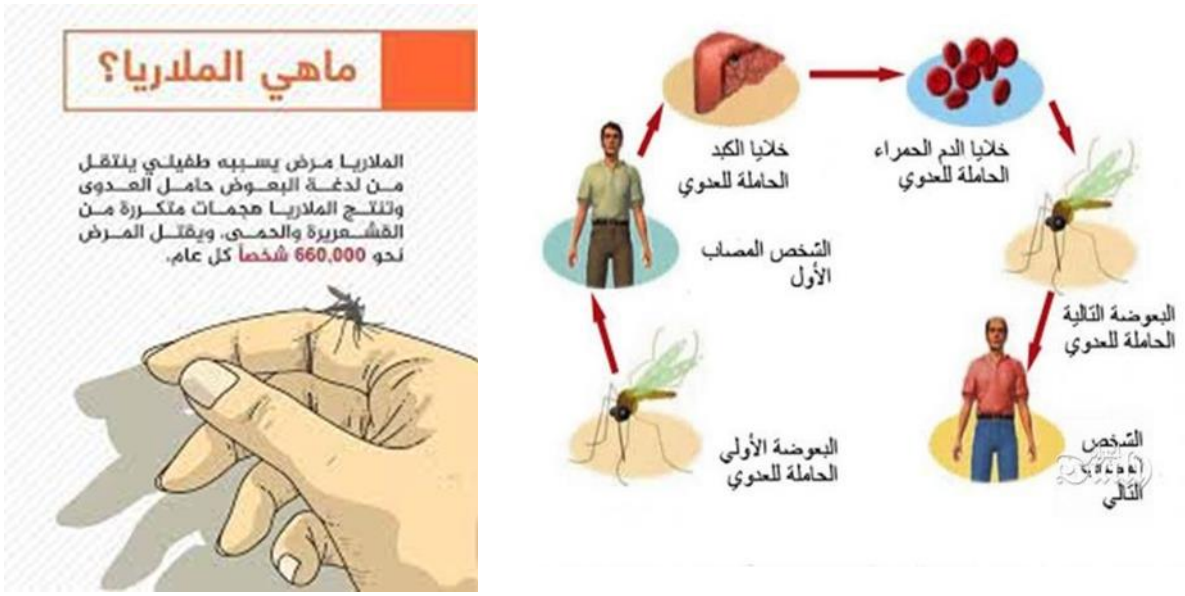
تمت الموافقة عليه الآن من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج الذئبة القرصية والذئبة الحمامية الجهازية والتهاب المفاصل الروماتويدي، كما تمت الموافقة عليه أيضًا لعلاج الملاريا ؛ ومع ذلك ،من بين العديد من طفيليات الملاريا ، لايزال من الممكن علاج المتصورة المنجلية فقط بواسطة هيدروكسي كلوروكين ، وتحد المقاومة المتزايدة من المواقع الجغرافية حيث يمكن استخدام هذا الدواء بشكل فعال[5,4]، وفي الآونة الأخيرة تم اقتراحه كعلاج لمرض كوفيد19 .

5.1.كيفية معالجته لمرض الملاريا و الأمراض الأخرى

1.5.1. كيفية معالجته للملاريا

يزيد HQC الأس الهيدروجيني الليزوزومي في الخلايا العارضة للمستضد من خلال آليتين:

كقاعدة ضعيفة فهو متقبل للبروتون ومن خلال هذا التفاعل الكيميائي، يؤدي تراكمه في الليزوزيمات إلى رفع درجة الحموضة داخل الجسم [6]،لكن هذه الآلية لا تفسر تأثير هيدروكسي كلوروكين بشكل كامل على الأس الهيدروجيني .بالإضافة إلا ذلك في الطفيليات المعرضة لهيدروكسي كلوروكين، فإنه يتداخل مع الالتقام الخلوي وتحلل البروتينات للهيموجلوبين ويثبط نشاط الإنزيمات الليزوزومية، وبالتالي يرفع درجة الحموضة الليزوزومية بأكثر من درجتين من حيث الحجم على التأثير الأساسي الضعيف وحده [7].



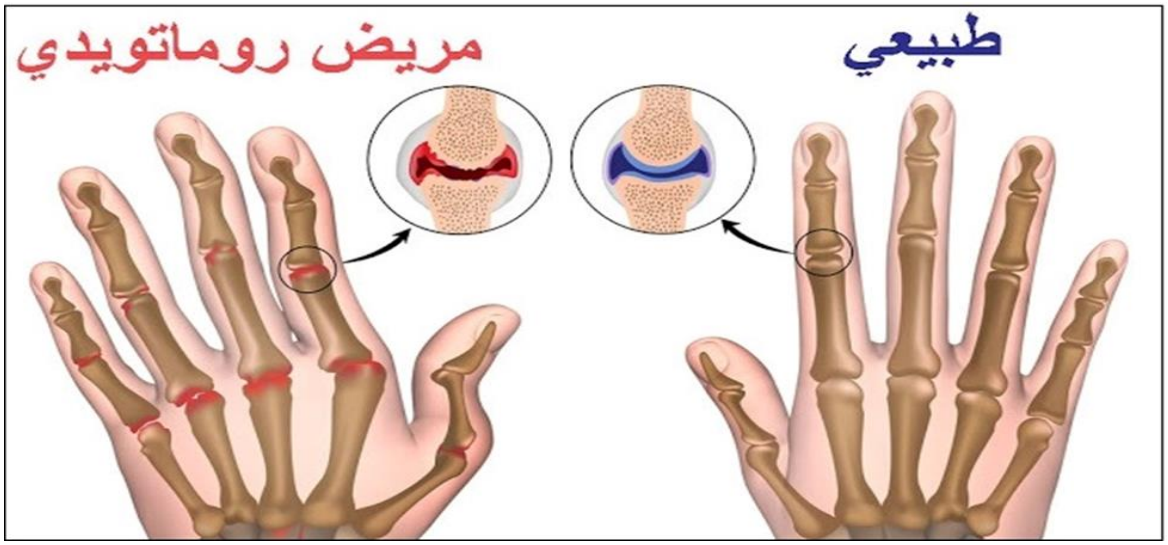
صورة I.2: تمثل مرض الملاريا وطريقة الإصابة به

2.5.1. كيفية معالجته لالتهاب المفاصل الروماتويدي

على الرغم من وجود أدلة أقل ، فقد أظهر HQC أيضًا فائدة في التهاب المفاصل الروماتويدي ، حيث يمكن استخدامه بمفرده في مرض خفيف أو كجزء من العلاج المركب مع التهاب المفاصل النشط . بالمقارنة مع العلاج البيولوجي في المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الروماتويدي العدواني المبكر ، كان العلاج الثلاثي بالميثوتريكسات و السلفاسالازين والهيدروكسي كلوروكين فعالًا تقريبًا من

حيث جودة الحياة ، و تكلف ثلث هذا المبلغ فقط ، مما يوفر 20000 دولار سنويًا من العلاج لكل مريض[8].

كما تمت مقارنة هيدروكسي كلوروكين مباشرة بالكلوروكين ، أقرب علاقته ، في دراسة كبيرة شملت مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي ومرضى الذئبة الحمامية الجهازية . عانى المرضى الذين يستخدمون الكلوروكين من آثار جانبية أكثر بشكل ملحوظ ، على الرغم من أنها أثبتت أنها أكثر فعالية بشكل هامشي[9].

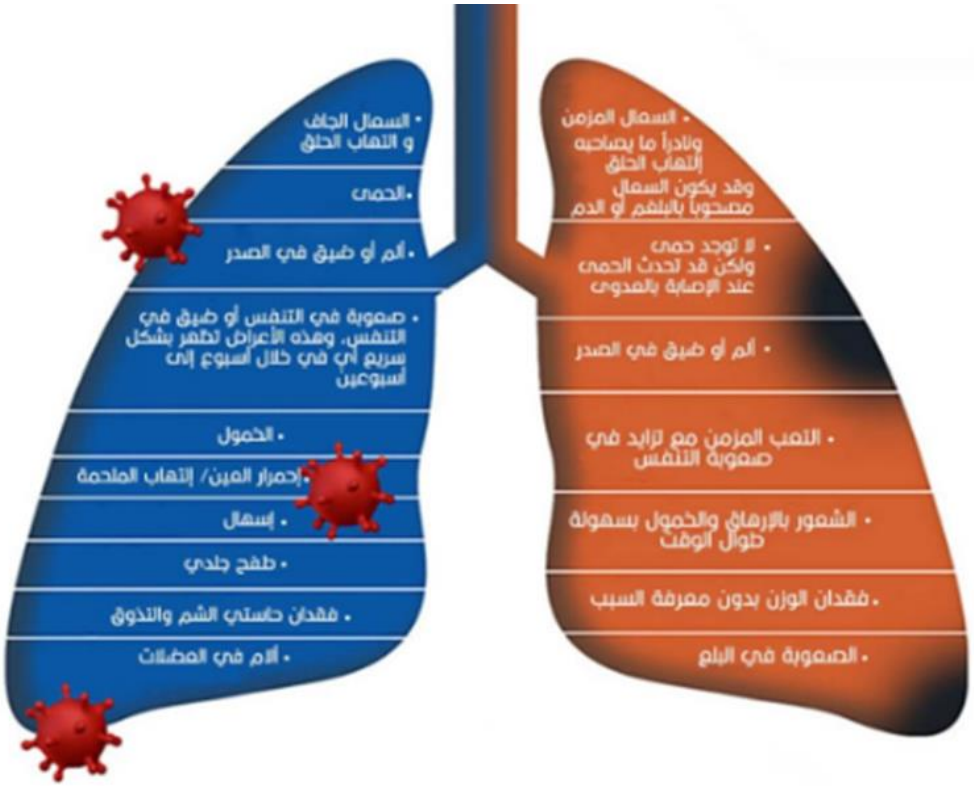


صورة I.3: تمثل الفرق بين الشخص المصاب بآلام المفاصل الروماتويدي و الشخص غير المصاب

6.1. تاريخ داء كورونا " كوفيد 19"

1.6.1. تعريفه

مرض فيروس كورونا 2019 (بالإنجليزية Coronavirus) أو كوفيد19 باختصار (covid2019)، ويعرف أيضا باسم المرض التنفسي الحاد المرتبط بفيروس كورونا المستجد 2019 ، هو مرض تنفسي إنتاني حيواني المنشأ ، يسببه فيروس كورونا2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية (سارس كوف 2). [10]



صورة I.4: تمثل الفرق بين مرض سرطان الرئة ومرض كوفيد19

2.6.1. تاريخه

تم تسجيل الحالات الرسمية الأولى لـ*COVID-19*في 31 ديسمبر 2019 ،عندما تم إبلاغ منظمة الصحة العالمية (*WHO*) بحالات الالتهاب الرئوي في ووهان ، الصين ،دون سبب معروف. في السابع من يناير ، حددت السلطات الصينية فيروس كورونا الجديد، المسمى مؤقتًا *COVID*2019 ، كسبب لهذه الحالات.

بعد أسابيع ، أعلنت منظمة الصحة العالمية تفشي *COVID19* سريع الانتشار كحالة طارئة للصحة العامة تثير القلق الدولي في 30 يناير 2020. ومع ذلك ، لم يحدث حتى الشهر التالي ، في 11 فبراير،

حيث حصل فيروس كورونا الجديد على الاسم الرسمي – *COVID-19*. بعد تسعة أيام ، أكدت المراكز الأمريكية لمكافحة الأمراض والوقاية منها (*CDC*) وفاة أول شخص بسبب *COVID-19*في البلاد .

كان الفرد رجلا في الخمسينيات من عمره يعيش في ولاية واشنطن .

3.6.1. إعلان أن كوفيد -19 جائحة :

في الأشهر الأولى من *COVID-19* ، كانت السلطات الصحية العالمية والوكالات الحكومية والجمهور غير متأكدين من كيفية انتشار المرض وكيف سيؤثر على الحياة اليومية. في الأول من مارس 2020 ، أصدرت الأمم المتحدة 15 مليون دولار لدعم الاستجابة العالمية لـ *COVID-19*.

بعد أسبوع ، في السابع من مارس ، وصلت حالات *COVID-19* إلى 100000. بعد عدة أيام ، في الحادي عشر من مارس ، أعلنت منظمة الصحة العالمية أن كوفيد -19 أصبح وباءً. تحول *COVID-19* سريعًا من مشكلة خطيرة يبدو أنها محصورة في الصين ، إلى حالة طوارئ صحية عالمية بين عشية وضحاها تقريبًا.

بحلول هذا الوقت ، كان الوضع في ووهان قد انتشر بعد إدخال تدابير غير مسبوقة لاحتواء الفيروس. في بداية تفشي المرض ، كانت الصين تبلغ عن آلاف الحالات الجديدة يوميًا ، والتي انخفضت إلى العشرات بحلول مارس. في أوروبا ، من ناحية أخرى ، كانت الحالات ترتفع بسرعة يومًا بعد يوم ، حيث سجلت إيطاليا ما كان غير مسبوق 250 حالة وفاة في فترة الـ 24 ساعة بين 12 مارس و 13 مارس. نتيجة لذلك ، أعلنت منظمة الصحة العالمية في 13 مارس أن أوروبا أصبحت بؤرة الوباء. في نفس اليوم، أعلنت الولايات المتحدة حالة الطوارئ. [11]

7.1.البروتكول المتبع من طرف العالم ديدييه راوول

1.7.1.التعريف بالشخصية

صورة I.5: Pr. Didier Raoult

من مواليد 13 مارس 1952 في داكار ذو أصل فرنسي ، لغته الفرنسية ، حاز على مناصب عديدة منها منصب رئيس جامعة البحر المتوسط 1994_1999، وأيضا مدير تنفيذي سنة 2011 ومديرا 2008_2017 ، مهنته عالم إحياء دقيقة ، ويعمل في علم الأمراض السريرية وهو موظف في جامعة ايكس مارسيليا حيث تحصل على العديد من الجوائز منها جائزة فارس وسام الاستحقاق الوطني في 1995، بالإضافة إلى جائزة نيشان جوقة الشرف من رتبة ضابط سنة 2011 ، كما حاز أيضا على جائزة نيشان الاستحقاق الوطني من رتبة قائد في سنة 2015، تحصل أيضا على جائزة نيشان أسد السنغال من رتبة قائد في مارس 2021.

وهو عالم فرنسي حاصل على درجة الدكتور في الطب والفلسفة متخصص في الأمراض المعدية وعلم الأحياء الدقيقة .

أشرف منذ عام 1982 على العديد من رسائل الدكتوراه، كما أنشأ في عام 1984 وحدة ريكتسيا في جامعة ايكس مرسيليا الفرنسية .

منذ عام 2008، يشغل راوول منصب مدير وحدة الأبحاث في الأمراض المعدية الناشئة في كلية العلوم الطبية وشبه الطبية في مرسيليا و في معهد مستشفى جامعة مرسيليا للأمراض المعدية. بالتعاون مع المركز الوطني الفرنسي للبحث العلمي ومعهد البحوث من أجل التنمية والمعهد الوطني للصحة والبحوث الطبية وجامعة ايكس مرسيليا في مرسيليا . يعمل في مختبره أكثر من 200 شخصا، بما في

ذلك 86 باحثًا ينشرون مابين 250 و 350 بحثًا سنويًا و أكثر من 50 براءة اختراع . شارك راؤول أيضًا في إنشاء ثماني شركات ناشئة .

في عام 2010، حاز راوول على الجائزة الكبرى للمعهد الوطني للصحة والبحوث الطبية ، لأبحاثه رفقة فريقه حول تصنيف الفيروسات المعقدة. يعتبر راوول من أكثر العلماء المعروفين بجرأتهم ومواقفهم الصريحة ،بالإضافة إلى كونه واحدا من أكثر الباحثين الفرنسيين ذكرا حيث يتوفر على العديد من المنشورات العلمية باسمه.

في عام 2020، اكتسب البروفيسور سمعة واسعة على وسائل الإعلام الدولية بعدما ادعى مع فريق بحثه ، إيجاد علاج لمرض فيروس كورونا 2019. [12]

2.7.1. البروتوكول المتبع

في23 يناير 2020 ،أعلنت منظمة الصحة العالمية أن تفشي COVID-19 يشكل حالة طوارئ صحية عامة ذات اهتمام دولي ، فقد وصفت التفشي بأنه "أول جائحة يسببه فيروس كورونا" ودعا البلدان إلى اتخاذ "إجراءات عاجلة و عدوانية " . ومع ذلك ، في ذلك الوقت ، كانت هناك شائعات بالفعل عن العثور على علاج لـ COVID-19 على الأقل في مرحلة مبكرة من المرض . في 21 مارس ، غرد الرئيس الأمريكي دونالد ترامب أن "الهيدروكسي كلوروكين و أزيثروميسين ،معاً ،لديهما فرصة حقيقية ليكونا أحد أكبر العوامل التي تغير قواعد اللعبة في تاريخ الطب " كانت هذه هي الإشارات الأولى لنقاش ساخن قد يستمر لأشهر حول كفاءة هيدروكسي كلوروكين مجتمعة مع أزيثروميسين و الزنك أولا في علاج COVID-19وهو نقاش من شأنه أن يتعارض حتى مع قدرة التجارب السريرية على تجنيد متطوعين. [13]

كان أحد الفاعلين الرئيسيين في هذا النقاش وظهور هيدروكسي كلوروكين كعلاج محتم له و ديدييه راوول ، في 25 فبراير حمل معهد أبحاث ديدييه راوول ("Infection-Méditerranée IHU) على قناته على YouTube مقطع فيديو بعنوان" partie de Coronavirus fin" و باللغة الانجليزية ("Coronavirus: Game Over!") ادعى ديدييه راوول أن الباحثين الصينيين وجدوا للتو أن 500 ملغ من الكلوروكين يوميا خلال 10 أيام أدت إلى تحسينات مذهلة في الأشخاص الذين يعانون من COVID-19 انتهى الفيديو الذي تغير عنوانه منذ ذلك الحين بالنكتة التالية :

"للعلم! فقريبا سوف تنفد الصيدليات من الكلوروكين " [14].

سرعان ما انتشر هذا الفيديو في وسائل الإعلام الفرنسية ، وشوهد حتى يومنا هذا 750 ألف مرة. في المرة الأولى تم وضع علامة على فيديو وتصريحات ديدييه راوول على أنها "أخبار مزيفة" من قبل مصادر مختلفة مثل Les décodeurs ،Facebook مجموعة من مدققي الحقائق التابعين للصحيفة واسعة الانتشار ، ووزارة الصحة الفرنسية ومع ذلك ،فإن هذا لم يمنع راوول من أن يصبح عضوا في اللجنة العلمية التي تقدم المشورة للحكومة الفرنسية بشأن الأمور المتعلقة بـ COVID-19 . في مقطع فيديو آخر نشُر في 16 مارس (وحصل على ما يقرب من 5.1 مليون مشاهدة حتى يومنا هذا) ،

ادعى ديدييه راوول أن تجربة إكلينيكية غير عشوائية بقيادة معهد أبحاثه قد أظهرت أن أدى الجمع بين هيدروكسي كلوروكين و أزيثروميسين إلى تقليل الحمل الفيروسي لدى المرضى الذين يعانون منCOVID19 ، تم نشر نسخة أولية من هذه الدراسة على الإنترنت في المجلة الدولية للعوامل المضادة للميكروبات ، بدعوى أن "علاج هيدروكسي كلوروكين يرتبط بشكل كبير بتقليل اختفاء الحمل الفيروسي لدى مرضى COVID-19 وأن تأثيره يعززه أزيثروميسين (تنتهي الورقة بالتوصية التالية :

" لذلك نوصي بأن يعالج مرضى COVID -19 ب هيدروكسي كلوروكين و أزيثروميسين لعلاج إصابتهم والحد من انتقال الفيروس إلى أشخاص آخرين من أجل الحد من انتشار COVID-19 في العالم ") .

بسبب العديد من أوجه القصور المنهجية ، فشلت الدراسة في إقناع العلماء بكفاءة ما سيطلق عليه منذ ذلك الحين " بروتوكول راوول ".لكن هذا لم يمنع إعلانه أن يكون له تأثير عالمي. في الولايات المتحدة ،أدلى دونالد ترامب بتصريح في 23 مارس وصف هذا العلاج بأنه "هدية من الله" ووعد فيه بتوسيع الوصول الطبي إلى HQC . سيؤدي هذا في النهاية إلى ولادة النسخة الأمريكية الخاصة من "بروتوكول راوول ": "بروتوكول Zelenko، الذي سمي على اسم فلاديمير زيلينكو ،طبيب نيويورك الذي يدعي إنقاذ مرضى COVID- 19 باستخدام مزيج من هيدروكسي كلوروكين و أزيثروميسين و الزنك . في البرازيل ، رد الرئيس جايير بولسونارو بالقول إن "الله برازيلي ، العلاج هنا! " وأن " الكلوروكين يعمل في كل مكان" ، على الرغم من أن العديد من الخبراء يعتبرون الآن أن تركيزه على HQC و QC كعلاجات معجزة كان أحد العوامل التي ساهمت في تفاقم الأزمة الصحية في البرازيل [15].

8.1.الخاتمة

نستنتج مما سبق أن الهيدروكسي كلوروكين دواء لعلاج مرض الملاريا وأمراض أخرى مختلفة، كما تم اقتراحه من طرف عالم الأحياء الدقيقة ديدييه راوول كعلاج لمرض كورونا نظرا لتشابه بروتينه ببروتين الملاريا ، إلا انه لا يعتبر العلاج المؤكد لمرض كوفيد19 ، لحدا لآن لم يتوصل العلماء والأبحاث لدواء أكيد ورسمي لهذا الوباء وأيضا لحد الساعة لم يتم التأكد من صحة اقتراح الهيدروكسي كلوروكين انه الدواء المؤكد لكوفيد19.

قائمة المراجع

[1] -https://www.france24.com/ar/20200326-البشرية-منقذ-سحري-دواء-الكلوروكين - من-كورونا-أم-علاج-غير-فعال

[2] -The Top 300 of 2019" (https://clincalc.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx). ClinCalc. Retrieved 16 October 2021

[3] - US patent 2546658 (https://worldwide.espacenet.com/textdoc?DB=EPODOC&IDX=US2546 658), Surrey, Alexander R, "7-chloro-4-[5-(N-ethyl-N-2-hydroxyethylamino)-2-pentyl] aminoquinoline, its acid addition salts, and method of preparation", issued 1951-03-27, assigned to Sterling Drug Inc.

[4] -Sanofi-Aventis. Product monograph: Plaquenil . http://products.sanofi.ca/en/plaquenil.pdf. Accessed May 2018.Google Scholar

[5] -Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malaria information and prophylaxis, by country. www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/a.html. Accessed May 2, 2018.Google Scholar

[6] -Waller D, Sampson T. Medical Pharmacology and Therapeutics (2nd ed.). p. 370

[7] -Krogstad DJ, Schlesinger PH (March 1987). "The basis of antimalarial action: non-weak base effects of chloroquine on acid vesicle pH". The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 36 (2): 213-20. doi:10.4269/ajtmh.1987.36.213 (https://doi.org/10.4269%2Fajtmh.1987.36.213). PMID 2435182 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2435182

[8] - Jalal H, O'Dell JR, Bridges SL Jr., et al. Cost-effectiveness of triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016; 68(12):1751-1757. doi:10.1002/acr.22895CrossRefGoogle Scholar

[9] -Avina-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Newman S, Suarez-Almazor ME, Russell AS. Long-term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 1998; 57(10):582-587. pmid:9893568Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar

"[10] - Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it ."

منظمه الصحة العالميةWHO

[11] - https://www.news-medical.net/health/History-of-COVID-19.aspx

"[12] -Incubation de start-ups – IHU Méditerranée Infection" ،mediterranee-infection.com 25 (باللغة الفرنسية)، مؤرشف من الأصل في 26 أبريل 2017، اطلع عليه بتاريخ أبريل2017

[13] - Ackerman, L. S., & Chopik, W. J. (2020). Individual differences in personality predict the use and perceived effectiveness of essential oils. PloS one, 15(3), e0229779

[14] - Bertin, P., Nera, K., & De louvée, S. (2020). Conspiracy beliefs, chloroquine, and the rejection of vaccination: A conceptual replication-extension in the COVID-19 pandemic context

[15]- Cova, F. & Boudesseul, J. (2020). “That feels deep!” Feelings of being moved predict and increase attributions of depth and profundity. Unpublished manuscript , University of Geneva.

الفصل الثاني :

عموميات حول

أهم بروتينات الجسم

وبرنامج أوتودوك

الفصل الثاني: عموميات حول أهم بروتينات الجسم وبرنامج أوتودوك

1.2. مقدمة

في هذا الفصل سنتطرق لمعرفة آليات تصنيع الأدوية واهم البروتينات الموجودة في جسم الإنسان ، كما سنقوم بالتعرف على برنامج أوتودوك وكيفية عمله وبعض التفاصيل الخاصة به.

2.2.آليات الدواء

تبدأ رحلة الدواء داخل الجسم من الامتصاص الى الاستخراج، حيث أن الدواء مادة كيميائية تؤثر على وظائف الجسم، و يتم امتصاص الدواء عند دخوله الى الدم، كما أن معدل امتصاص الدواء قد يؤثر على سرعة وكمية الدواء بمكان الامتصاص وهذا ما يسمى بالتوافر الحيوي .

إذا كان قرص الدواء ينتشر ويتحلل بسرعة يكون امتصاصه داخل الجسم عالي، إما إذا كان تحلله وامتصاصه بطيء يكون معدل امتصاصه قليل.

هنالك عوامل تؤثر على امتصاصه وانتشاره داخل أنسجة الجسم و تشمل خصائص الدواء وفيزيولوجية الشخص ،لأنها تختلف من شخص الى آخر.

هنالك إشكال صيدلانية مخصصة لإفراز الدواء بسرعة معينة، مثل الأقراص والكبسولات والمحاليل . يبدأ الجسم بتكسير الدواء وتحليله عن طريق إنزيمات الكبد، كثيرا ما يؤدي تناول دواء ما في تقليل امتصاص دواء آخر إذا تم تناوله في نفس الوقت ، وكذلك يتأثر امتصاص الدواء بنوع الطعام الذي تم تناوله وقت تناوله، مما يزيد أو ينقص من سرعة امتصاصه داخل الجسم.

بعد أن يمر الدواء بخطوات الترشيح يتم إخراجه عن طريق الكلى الى الجهاز البولي وهذا إذا كان الدواء يذوب في الماء ، إما إذا كان الدواء لا يذوب في الماء أو دهني فإنه يتم له عملية الايض عن طريق الإنزيمات أو الكبد، وتنتقل بعد ذلك إلى الجهاز البولي لاستخراجه، ولكن إذا لم يتم طرح وإخراج الدواء الغير مرغوب به في الجسم فإنه يصبح سام.[1]

1.2.2 الأيض Metabolism

هي إحدى العمليات الحيوية التي تحدث داخل جسم الإنسان والكائنات الحية على وجه العموم، وهي المسئولة في إنتاج الطاقة داخل خلايا الجسم عبر مرورها بسلسلة من التفاعلات الكيميائية، كما أنها تعتبر العملية التي يتم من خلالها بناء الخلايا المختلفة والأنسجة ، ووظيفة الايض الرئيسية هي توفير

الطاقة اللازمة أو السعرات الحرارية المطلوبة، لتغطية وظيفة الجسم أو الحفاظ على الوظائف الحيوية في الجسم.[2]

2.2.2 السمية Toxicity

هو تجاوز الحد المعين من الجرعة الدوائية المسموح بها.

كما تعرف أيضا، أنها حالة مرضية تنتج عن حدوث تسمم داخل الجسم نتيجة لبعض الأسباب، كتناول جرعات زائدة من دواء معين، أو تداخل بعض الأدوية، مما يؤدي لإحداث تفاعلات تضر بصحة الجسم، وتجعل المريض أكثر عرضة للإصابة بمضاعفات في حال عدم إسعافه في أسرع وقت ممكن.[3]

3.2.أهم بروتينات الجسم[11,10,9,8,7,6,5,4]

الجدول (2) : يوضح أهم بروتينات الجسم

البروتينات	غلوبيلين Globulin	هيموغلوبين Hemoglobin	البومين Albumin	سبكترين Spectrin
مكان تواجده	بلازما الدم	خلايا الدم الحمراء	بلازما الدم	سطح أغشية خلايا الدم
دوره في الجسم	يلعب دورا مهم في وظائف الكبد (تخلص من سموم الجسم) وتجلط الدم ومكافحة العدوى	نقل الأكسجين من الرئتين إلى الأنسجة و العكس (نقل ثاني أكسيد الكربون من الأنسجة إلى الرئتين)	الحفاظ على السوائل ومنع تسربها من الأوعية الدموية ، يساهم في تغذية الأنسجة ونقل العديد من المواد عبر الأنحاء المختلفة من الجسم	الحفاظ على سلامة غشاء البلازما وتكوين هيكل خلوي غشائي في كريات الدم الحمراء بتفاعله مع الأكتين

4.2. أوتودوك " AutoDock "

1.4.2. تعريفه

هو برنامج محاكاة النمذجة الجزيئية . إنه فعال بشكل خاص من أجل معالجة البروتينات التي تعمل دور مستقبلات Receptors لجزيئات أخرى يطلق عليها قفازات Ligands. 4 AutoDockمتاح بموجب رخصة جنو العمومية العامة .

يعد AutoDock أحد أكثر تطبيقات برامج الإرساء التي تم الاستشهاد بها في مجتمع البحث.

يتم استخدامه من قبل FightAIDS @ Home و OpenPandemics – COVID-19المشاريع التي يتم تشغيلها في World Community Grid، للبحث عن مضادات الفيروسات ضد فيروس نقص المناعة البشرية / الإيدز و COVID-19 [2].

في فبراير 2007 ، أظهر البحث في مؤشر اقتباس ISI أنه تم الاستشهاد بأكثر من 1100 منشور باستخدام أوراق طريقة AutoDock الأولية و اعتبارًا من عام 2009 ، تجاوز هذا الرقم 1200.

يعد AutoDock Vina خليفة لـ AutoDock ، وقد تم تحسينه بشكل ملحوظ من حيث الدقة والأداء، وهي متوفرة بموجب ترخيصApache.

تتم صيانة كل من AutoDock وVina حاليًا بواسطة Scripps Research ، وتحديد مركز البيولوجيا الهيكلية الحاسوبية (CCSB) بقيادة الدكتور آرثر جيه أولسون.

يُستخدم AutoDock على نطاق واسع ولعب دورًا في تطوير أول مثبطHIV-1 المتكامل المعتمد إكلينيكيًا بواسطة Merck & Co . [12]

2.4.2.عمل أوتودوك AutoDock

أعادت محاكاة AutoDock إنتاج المجمعات البلورية وظيفيًا. في تطبيقات أخرى تم استخدام AutoDockللتنبؤ بتفاعلات الركائز مع الأكونيتاز قبل أي تصوير بلوري هي اكل للمجمعات.

في هذا العمل ، لم نتنبأ فقط بوضع الربط ل . isocitrate، لكننا أظهرنا فائدة AutoDock في إنشاء نماذج الركيزة أثناء المراحل الأولى من صقل هيكل البروتينات البلورية.

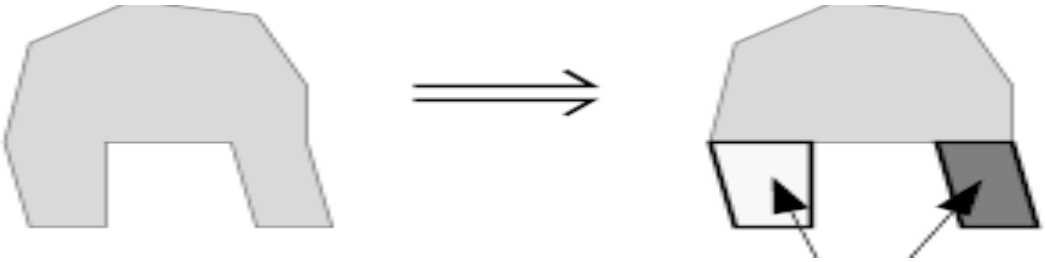
تجارب الالتحام السيترات أظهر وضعان للربط ، أحدهما يقارب تحديد كثافة الإلكترون التجريبية لمركب نيتروسيترات أكونيتاز، قدمت نتائج محاكاة الإرساء نظرة ثاقبة.

تم الإبلاغ عن استخدام جديد ومثير للاهتمام للبرنامج من مختبر كوشلاند .

هؤلاء آلية التفاعل المقترحة للإنزيم.

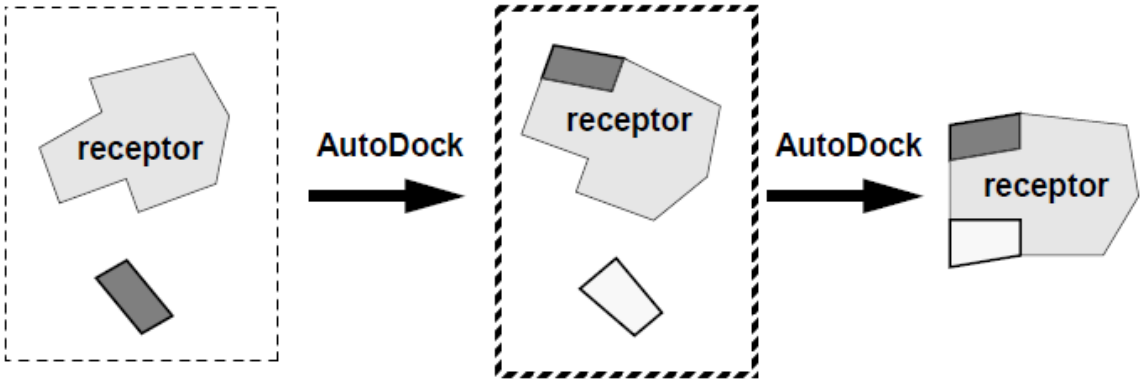
المستقبلات المالتوز

استخدم الباحثون الهياكل المعروفة لبروتين ربط المالتوز (MBP) والرابط مجال الارتباط لمستقبل الأسبارتات للتنبؤ ببنية معقد مستقبل البروتين (انظر الرسم البياني أدناه). استخدموا المعرفة من الدراسات الطفرية علىMBP لاختيار اثنين



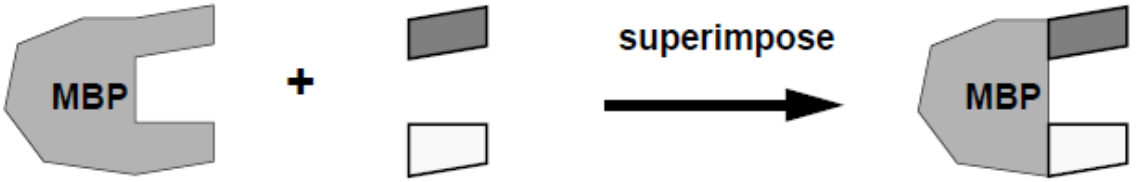
مالتوز ثماني الببتيدات مالتوز

ثماني الببتيدات على البروتين المعروف أنه متورط في الارتباط بمستقبل الأسبارتات ،



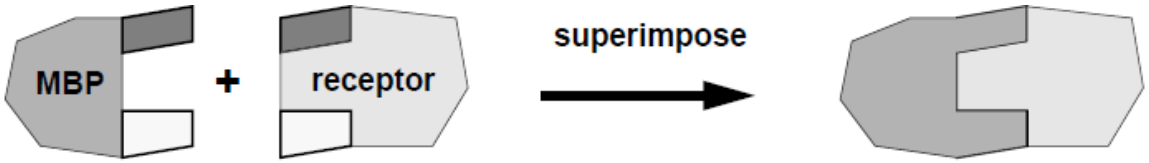
مستقبلات مستقبلات مستقبلات

لقد رست بشكل مستقل في نموذج المستقبل باستخدام كود الإرساء الآلي الخاص بنا (تم إصلاح العمود الفقري للببتيدات ، ولكن مطابقة السلسلة الجانبية و التوجهات العامة كانت غير مقيدة).



مالتوز ببتيدات التصاق (انسجام)

تتوافق المسافة واتجاه الببتيدات كما رست على المستقبل مع ذلك في MBP سليم ، وبالتالي تمكين التنبؤ المعقول لمركب مستقبلات البروتين. هذه التقنية يمكن أن تكون مفيدة بشكل عام في المواقف التي توجد فيها بيانات حول التفاعلات متعددة المواقع



مالتوز مستقبلات التصاق مجمع مستقبلاتMBP

5.2.الخاتمة

تطرقنا في هذا الفصل إلى اختيار بعض البروتينات من الجسم الإنساني وهي: غلوبيلين ، هيموغلوبين، البومين ، سبكترين ، ودراسة دورهم ومكان تواجدهم في الجسم ، كما قمنا بالتعرف على برنامج أوتودوك وكيفية عمله.

قائمة المراجع

[1]–د. حسام أحمد، د. سوزان ويس& ,صيدلانية. نسرين الصفرة. (2021). الجودة من خلال التصميم آلية التطبيق وإمكانيات التطوير على الصناعات الدوائية في سورية .*نشرة الجودة*.1–1 ,(4) ,

[2]–Balant PL, Gundert–Remy U, Boobis AR, von Bahr C (1989) Relevance of genetic polymorphism in drug metabolism in the development of new drugs. Eur J Clin Pharmacol 36: 551–554

[3]تشييد بعض المركبات غير .(الجزار، عبد الرحمن بركات مشرف. (2012& ,الغامدي، عوضه بن محمد متجانسة الحلقة و تفاعلاتها و دراسة فاعليتها الدوائية و سميتها (Doctoral dissertation).

[4]–Busher, J. T. (1990). Serum albumin and globulin. *Clinical methods: The history, physical, and laboratory examinations*, *3*, 497–499.

[5]–Peters Jr, T. (1985). Serum albumin. *Advances in protein chemistry*, *37*, 161–245.

[6]–Mellanby, J. (1905). Globulin. *The Journal of Physiology*, *33*(4–5), 338.

[7]–Al–Mahdaway, R. S., Naji, S. A., & Al–Tikriti, B. T. (2006). THE EFFECT OF UROPYGIALCTOMY (IRAQI METHOD) ON PRODUCTIVE PERFORMANCE AND SOME PHYSIOLOGICAL TRAITS OF BROILERS. *Iraqi Journal of Agricultural Science*, *37*(3).

[8]–Antonini, E., & Brunori, M. (1970). Hemoglobin. *Annual review of biochemistry*, *39*(1), 977–1042.

[9]–Hartwig J H. Actin–binding proteins 1: Spectrin superfamily. Protein Profile, 1995, 2: 703–800

[10]–Zhang, R., Zhang, C., Zhao, Q., & Li, D. (2013). Spectrin: structure, function and disease. *Science*

[11]–*China Life Sciences*, *56*(12), 1076–1085.

[12]–Callahan, M. D., & Grace, G. L. (1967, January). AUTODOC: Computer–based assistance for document production. In *Proceedings of the 1967 22nd national conference* (pp. 177–185).

الجزء التطبيقي

الفصل الثالث :

النتائج المتحصل عليها من برنامج أوتودوك

الفصل الثالث:النتائج المتحصل عليها من برنامج أوتودوك

1.3.مقدمة:

في هذا الفصل تم اختيار 10 بروتينات وهي: مضاد الثرومبين، سارس كوف-2، سبكترين، سيروتونين، الأنسولين، الأميلويد، الألبمين، الغلوبيلين، الهيموغلوبين و ثرومبين من أجل دراسة تفاعلها مع عقار الهيدروكسي كلوروكين عن طريق المعالجة الحاسوبية والتي يطلق عليها بلغة العلم *In silico*باستخدام برنامج Autodock وبرنامج Discovery Studio Visualiser .

2.3.الهدف:

تهدف هذه الدراسة الحاسوبية إلى إيجاد أفضل البروتينات التي يمكن أن يرتبط بها عقار الهيدروكسي كلوروكين عند دخوله الجسم إضافة إلى بروتين Sars-cov2 المسبب لكوفيد 19 (متحور بيطا).

3.3.الوسائل والطرق:

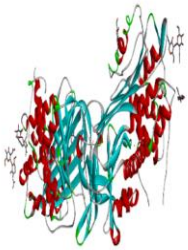
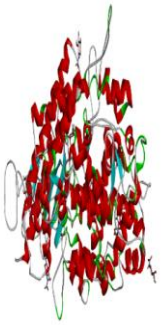
1.3.3اختيار العينات:

1) **المستقبِلات Receptors:** وهي البروتينات، والتي يتم اختيارها وفق المعيارين الآتيين:

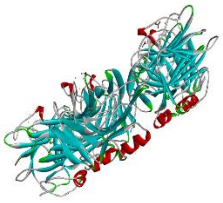
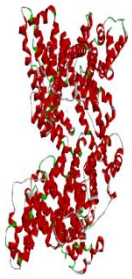
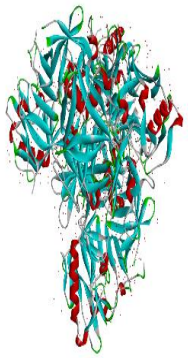
- الأكثرها تواجد في مكونات الدم (بلازما، كريات حمراء وبيضاء وصفائح دموية)، حيث أن العقار بعد امتصاصه من طرف الأمعاء يتجه نحو الدم ليقوم بوظيفة معالجة الجسم من فيروس كورونا.
- يتم اختيار البروتينات الأقرب إلى جسم الإنسان.
- يتم انتقاء البروتين المحتمل أن يكون المسئول عن الأعراض المرضية الظاهرة على متعاطيي العقار (خفقان القلب، سرعة تدهور الجهاز التنفسي والعصبي).

في الجدول أدناه تفاصيل عن البروتينات المنتقاة .

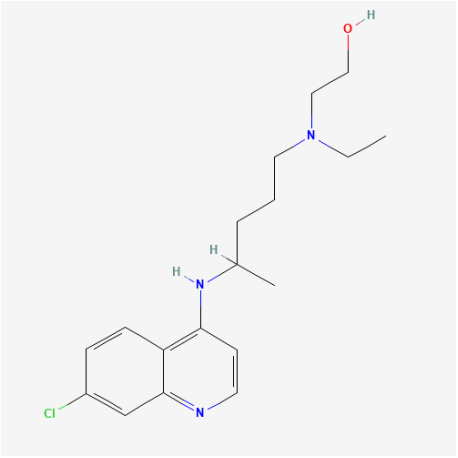
جدول(3) يوضح تفاصيل عن البروتينات المنتقاة

N°	البروتين	تعريفه ودوره في جسم الإنسان	PDB doi	صورة ثلاثية الأبعاد عنه
01	مضاد الثرومبين الثلاثي Antithrombin III	مضاد الثرومبين (AT) هو بروتين سكري صغير يعطل العديد من الإنزيمات في نظام التخثر (الثرومبين الموجود على الصفائح الدموية). وهو بروتين به 432 حمض أميني ينتج عن طريق الكبد. يحتوي على ثلاثة روابط ثنائي كبريتيد وما مجموعه أربعة مواقع محتملة للارتباط بالجليكوزيل . αهو الشكل السائد لمضاد الثرومبين الموجود في بلازما الدم[1]	10.2210/pdb1DZG/pdb	
02	بروتين فيروس كورونا 19 SARS-CoV-2	فيروسات كورونا هي فيروسات الحمض النووي الريبي المغلفة وحيدة الشريطة. في السنوات الأخيرة ، ظهرت بعض الفيروسات التاجية التي تنتمي إلى جنس فيروس كورونا بيتا ، وهي فيروس كورونا المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة (SARS-CoV) ، ومتلازمة الشرق الأوسط التنفسية التاجية (MERS-CoV) ، والمتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة التاجية 2) السارس- تسبب-CoV (2في أمراض خطيرة للإنسان[2].	10.2210/pdb7KMB/pdb	

03	سبكترين Spectrin	سبكترين هو بروتين هيكلي خلوي يبطن الجانب داخل الخلايا من غشاء البلازما في الخلايا حقيقية النواة. يشكل Spectrin ترتيبات خماسية أو سداسية ، وتلعب دورًا مهمًا في الحفاظ على سلامة غشاء البلازما وهيكل الخلية[3].	10.2210/pdb2SPC/pdb	
04	سيروتونين Serotonin	السيروتونين هو أحد الناقلات العصبية، يُصنّع في العصبونات السيروتونينية ضمن الجهاز العصبي المركزي وفي الخلايا الكرومافينية الداخلية في الجهاز الهضمي، يسري في الدم ويلعب دورا مهما في تنظيم مزاج الإنسان (لذا يسمى أيضا بهرمون السعادة)لدوره الكبير في تعديل ضربات القلب.[4]	10.2210/pdb5AIN/pdb	
05	الأنسولين Insulin	هو هرمون ببتيد تنتجه خلايا بيتا في البنكرياس ينظم عملية التمثيل الغذائي للكربوهيدرات والدهون والبروتينات عن طريق تعزيز امتصاص الجلوكوز من الدم إلى خلايا الكبد والدهون والعضلات الهيكلية[5].	10.2210/pdb1H59/pdb	

06	الأميلويد بيطا Amyloid	هو من أكثر البروتينات الغشائية تواجدا في جسم الإنسان ويلعب دورا أساسيا في نمو وإصلاح الأعصاب[6]	10.2210/pdb1SAC/pdb	
07	الألبومين Albumin	يسمى أيضا الزلال وهو أحد بروتينات الدم حيث يتم إنتاجه في الكبد.الألبومين هو البروتين الرئيس في بلازما الدم فهو يلعب دورًا في العديد من الوظائف، مثل: الحفاظ على الضغط في الأوعية الدموية، ونقل،المواد الجسم كالهرمونات والأدوية، لذلك عندما تكون مستويات الألبومين منخفضة، قد لا يتمكن الدم من نقل المواد الأساسية بشكل فعال [7].	10.2210/pdb1AO6/pdb	
08	الغلوبيلين Globulin	هو أحد أنماط بروتينات بلازما الدم، إلى جانب (الألبومين) مصنوعة في الكبد عن طريق الجهاز المناعي. وتلعب دورا مهما في وظائف الكبد وتجلط الدم ومحاربة العدوى، حيث تعتبر أجساما مضادة [7]	10.2210/pdb3AUP/pdb	
09	**الهيموغلوبين** Hemoglobin	متواجد في كريات الدم الحمراء ووظيفته هي نقل الأكسجين إلى الخلايا	10.2210/pdb2C0K/pdb	

10	ألفا ثرومبين Alpha-Thrombin	هي بروتينات تتواجد على سطح الصفائح الدموية مهمتها تحفيز التخثر خاصة في حالة الجرح [8]	10.2210/pdb7SR9/pdb	



2) **القفاز Ligand**: وهو عقار الهيدروكسي كلوروكين HC (الصورة أدناه)، صيغته العامة هي: $C_{18}H_{26}ClN_3O$ ويسمى وفق ال IUPAC ب:

2-[4-[(7-chloroquinolin-4-yl) amino]pentyl-ethylamino]ethanol

والذي تم اختياره ليكون علاجا محتملا لكورونا في بداياتها من طرف منظمة الصحة العالمية بعد اقتراحه من طرف عالم الفيروسات الفرنسي ديدييه راوول.

كل التفاصيل عن القفاز المستخدم في الدراسة في المرجع [8].

2.3.3.الوسائل المستخدمة

تمت الاستعانة ببرنامج Autodock المجاني من إجراء عمليات المعالجة الحاسوبية بين البروتينات والعقار بينما من أجل تحصيل المعلومات عن نتائج التفاعل نستعين ببرنامج Biovia Discovery Studio Visualizer.

كل البروتينات المستخدمة تم تحميلها بصيغة PDB (Protein Data Base) من الموقع: https://www.rcsb.org/

4.3.النتائج والمناقشة

قبل استعراض النتائج المتحصّل عليها، نُعرِّف بعض المصطلحات:

- **ملف DLG:** وهو عبارة عن ملف نص Docking Log Fileيحتوي على نتائج عملية التفاعل بين البروتين والهيدروكسي كلوروكين (كل الملفات مدرجة في الملحق آخر المذكرة).
- **:RMSD** تعني انحراف الجذر التربيعي ، في الواقع ، RMSD يستخدم في جميع المجالات التي نحتاج فيها إلى مقارنة مجموعات من القيم.

في المعلوماتية الحيوية، يتم استخدام RMSD لمقارنة تراكب هياكل البروتين.

في الواقع، بمجرد محاذاة هيكلين، احتاج العلماء بسرعة إلى معرفة مدى "جودة" المحاذاة. ومع ذلك، لهذا، فإن القياس البسيط هو حساب RMSD من خلال أخذ مواقع الذرات في الفضاء كقيم. يمكننا بالتالي حساب المسافة المكانية بين ذرتين ونقوم بتربيع وحساب متوسط المسافات وتطبيق الجذر التربيعي والحصول على قياس جودة التراكب [9].

- **Binding Energy**: طاقة الربط أو ما يعبر عنه في لغة الترموديناميك بالأنثالبي الحرة ΔG حيث أن القيم السالبة هي عبارة عن ترابط بروابط هيدروجينية بين المستقبِل والقفاز، بينما القيم الموجبة دليل على استحالة الفاعل بشكل تلقائي.
- **Inhibition constatant Ki ثابت التثبيط:**وتعني الكمية اللازمة لتثبيط 50 % من نشاط البروتين، حيث أنه كلما قلت قيمة هذا الثابت كلما قلت الكمية المطلوبة لتثبيط البروتين عن النشاط [10] .

1.4.3.نتائج عملية المعالجة الحاسوبية

بعد المعالجة الحاسوبية لكل البروتينات المختارة، يمكن أن يتم تصنيف النتائج إلى سلبية (لم يتم التفاعل) وإيجابية (تم التفاعل تلقائيا دون طاقة خارجية) حسب قيم الأنثالبي الحرة (طاقة الربط)[11]:

$\Delta G > 0$ لا يحدث تفاعل مستقبِل– قفاز

$\Delta G < 0$ يحدث تفاعل مستقبِل– قفاز بشكل تلقائي

1.1.4.3.النتائج السلبية

جدول (4) : يوضح النتائج السلبية (للبروتينات التي لم يتم التفاعل بينها وبين HQC)

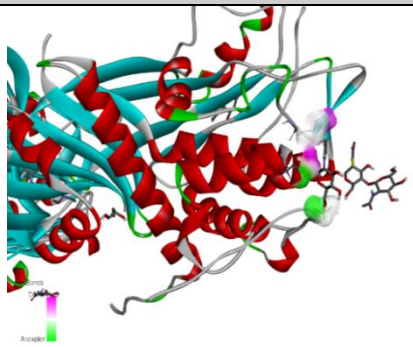
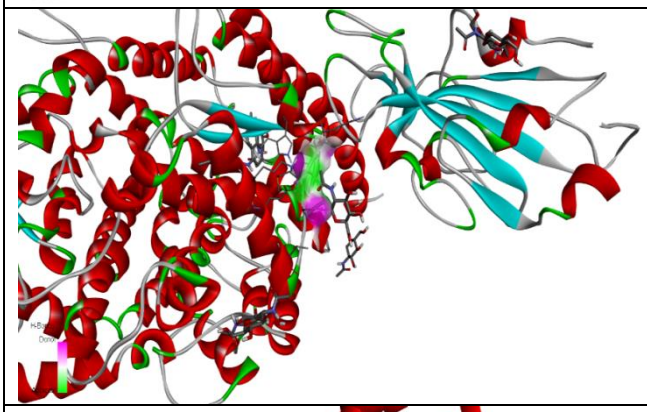
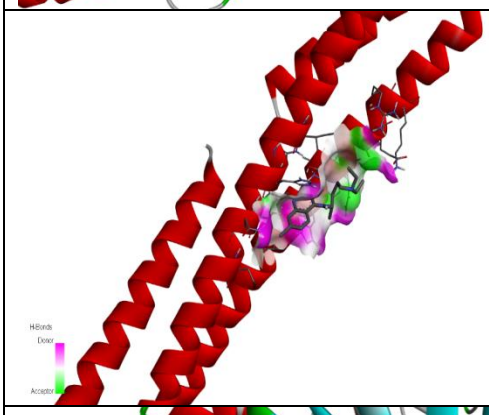
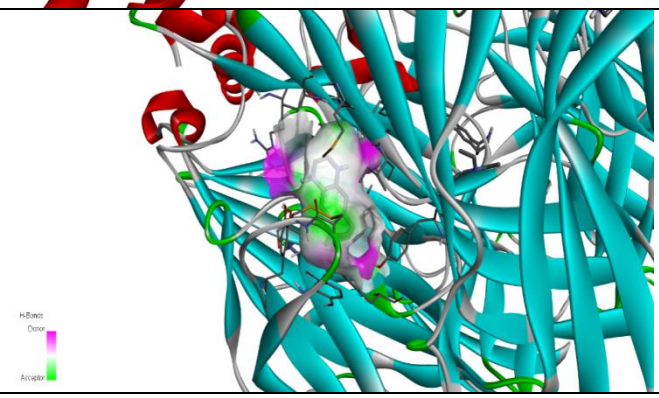
N°	Protein	Drug	RMSD (A°)	Binding energy (Kcal/mol)
01	Hemoglobin	Hydroxychloroquine	7.446	+21.77
02	Thrombin		18.738	+92.26

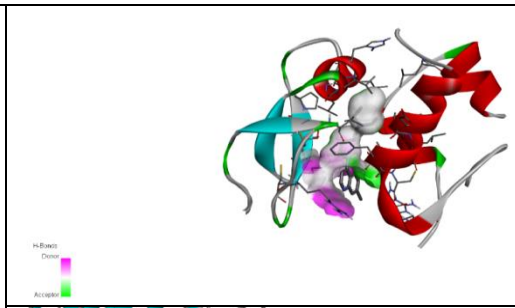
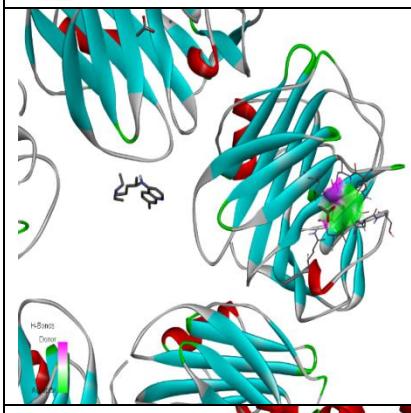
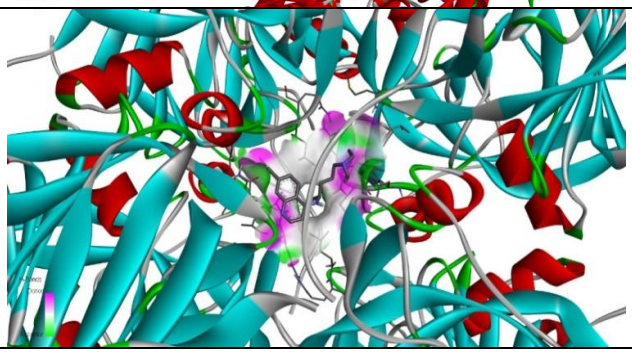
2.1.4.3.النتائج الإيجابية

جدول (5) : يوضح النتائج الايجابية.

N°	Protein	Drug	RMSD (A°)	Binding energy (Kcal/mol)	Inhibition constant (Ki) mM (millimolar)
01	Anti thrombin	Hydroxychloroquine	17.040	−7.09	0.00631
02	Sars−COV2		457.565	− 6.76	0.01100
03	Globulin		40.737	−4.47	0.53212
04	Spectrin		62.715	−4.12	0.95415
05	Serotonin		43.926	−4.07	1.04
06	Insulin		27.304	−3.46	2.90
07	Albumin		38.251	−3.01	6.24
08	Amyloid		45.560	−2.16	26.11

جدول (6) : يوضح ارتباط البروتين مع عقار HC

N°	Protein	Drug	3D View of receptor-ligand
01	Anti thrombin	Hydroxychloroquine	
02	Sars-COV2		
03	Spectrin		
04	Serotonin		

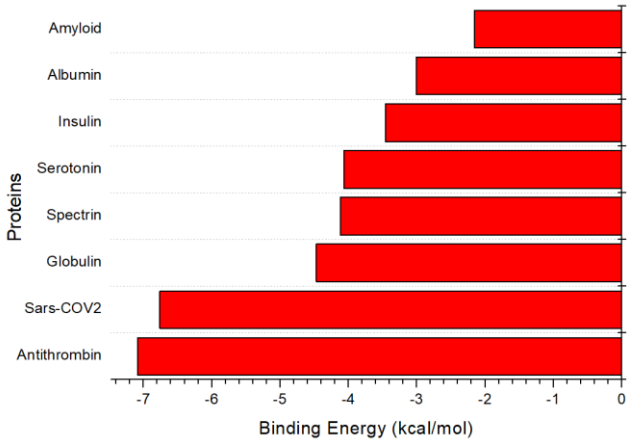
05	Insulin		
06	Amyloid		
07	Albumin		
08	Globulin		

2.4.3. المناقشة

1.2.4.3.ألفة Affinity العقار اتجاه البروتينات الحيوية محل الدراسة

يبين الشكل أدناه تغيرات طاقة الربط بدلالة البروتينات، حيث يظهر واضحا أن الألفة (هي الروابط الهيدروجينية التي تنشأ بين المستقبلِ والقفاز) التي يبديها عقار HC اتجاه بروتينات الجسم حيث حل مضاد الثرومبين أولا قبل حتى فيروس كورونا مما يعني:

- أن كل هذه البروتينات ستتأثر وتنقص بتعاطي هذا العقار وبالتالي كل الوظائف التي تؤديها ستتأثر سلبا.
- بما أن مضاد الثرومبين هو البروتين الحيوي الذي ينتجه الجسم لمكافحة التخثر الناجم عن الإصابة بكورونا فإن هذا العقار سيسبب بالدرجة الأولى نقصا فيه وبالتالي احتمال التعرض للجلطات بشكل كبير وهذا ما يفسر الوفاة بالجلطة لدى كل المصابين الذين لم يتم تعويض النقص في مضادات التخثر لديهم بشكل علاجي.
- الغلوبيلين والألبمين هي من بروتينات الخلايا المناعية وهي من مضادات التجلط كذلك وبما أن الدواء يبدي ألفة نحوها، فهذا يفسر حالات انهيار المناعة والاستسلام للجلطات لدى المصابين كما يفسر حالات خفقان القلب والإحساس بالإعياء لدى متعاطي العقار.
- الأنسولين هو كذلك يتأثر بالعقار ولذلك فإن تناول هذا العقار ينطلي على خطر فرط السكري في الدم لدى الأصحاء فضلا عن المرضى بالسكري وهو ما قد يسبب كل الأعراض المعروفة عن فرط السكري التي تصل حد الإغماء والوفاة.
- كل ما قد يتعرض له غشاء البلازما من ضرر من جراء الإصابة بالمرض أو أي سبب آخر قد لا يكون من الممكن إصلاحه بسبب نقص بروتين السبكترين الذي يبدي العقار ألفة اتجاهه وكذلك بروتين الأميلويد الذي يعمل على إصلاح الخلايا العصبية.
- لوحظ عند متعاطي عقار HC ممن أظهروا نتيجة سلبية بعد ذلك عدة أعراض أبرزها خفقان القلب وحالات الإكتئاب، وصلت حد الوفاة لدى مرضى القلب منهم وهذا يمكن تفسيره بأن العقار يواصل مفعوله ضد كل البروتينات السابقة الذكر بترتيب الألفة نحوها ومنها هرمون السيروتونين الذي يعمل على تعديل عمل القلب والمزاج.

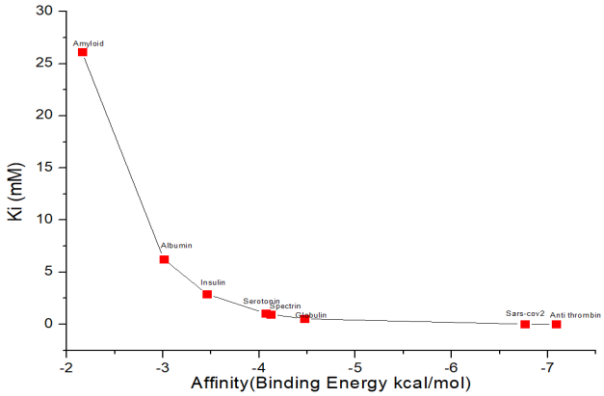


صورة III 06 :يوضح الشكل تغيرات طاقة الربط بدلالة البروتينات

2.2.4.3.ثابت التثبيط

الشكل المقابل يظهر علاقة الألفة بثابت التثبيط، حيث يلاحظ أن هناك علاقة عكسية بين الألفة وثابت التثبيط وهذا يعني أن بروتين مضاد التخثر (أكثر البروتينات تفاعلا مع العقار) لا يحتاج إلا إلى كمية أقل من العقار حتى يتم تثبيط عمله في الجسم مما يفتح المجال لحدوث الجلطات.

حيث أن الجرعة التي يحتاج أن يتلقاها الشخص لتقوم بتثبيط عمل بروتين مضاد التخثر أقل بـ: 1.74 مرة عن تلك التي يحتاج أن يتلقاها لتثبيط عمل فيروس كورونا.

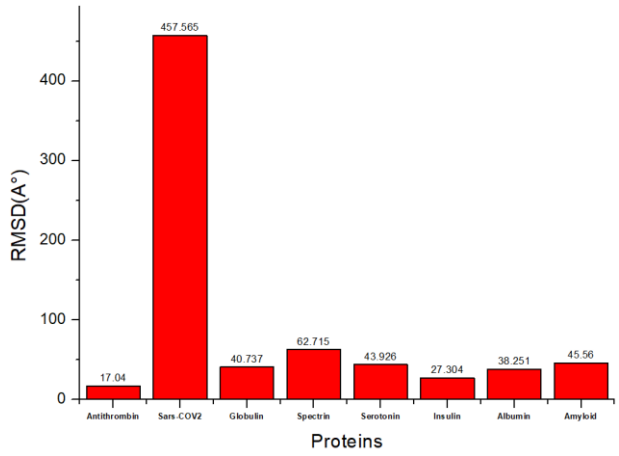


صورة III 07:الشكل المقابل يظهر علاقة الألفة بثابت التثبيط

3.2.4.3.انحراف الجذر التربيعي RMSD

يعبر انحراف الجذر التربيعي عن قيمة إحصائية تعبر عن مدى التقارب بين هيكلي البروتين والعقار في حالة التفاعل وهذا ما يفسر أنه توجد قيم RMSD في حالة الهيموغلوبين والثرومبين بينما في

باقي الحالات نلاحظ أن بروتين كوفيد 19 سجل أعلى قيمة حيث أن بينه وبين ثاني قيمة وهي بروتين السبكترين 394.85A° وهي ليست قيمة ضئيلة وهذا ما يعني أن تفاعل العقار وتواجده في الدم يكون بشكل أقرب إلى البروتينات الحيوية منه إلى الفيروس المراد القضاء عليه، بل إن الأخطر هو أن بروتين مضاد التجلط سجل أقل قيمة مما يعزز الفرضية أن عقار الهيدروكسي كلوروكين يستهدف بدرجة أعلى بكثير هذا البروتين بدلا من بروتين الفيروس.



صورةIII 08 :أعمدة بيانية توضح قيم RMSD لدى البروتينات

قائمة المـــراجـــع

[1] Finley, A., & Greenberg, C. (2013). Heparin sensitivity and resistance: management during cardiopulmonary bypass. *Anesthesia & Analgesia*, *116*(6), 1210-1222.

[2] Arya, R., Kumari, S., Pandey, B., Mistry, H., Bihani, S. C., Das, A., ... & Kumar, M. (2021). Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. *Journal of molecular biology*, *433*(2), 166725.

[3] Huh, G. Y., Glantz, S. B., Je, S., Morrow, J. S., & Kim, J. H. (2001). Calpain proteolysis of αII-spectrin in the normal adult human brain. *Neuroscience letters*, *316*(1), 41-44.

[4] Schlienger, R. G., & Meier, C. R. (2003). Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet activation. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, *3*(3), 149-162.

[5] Voet, D., Voet, J. G., & Pratt, C. W. (2016). *Fundamentals of biochemistry: life at the molecular level*. John Wiley & Sons.

[6] Wilquet, V., & De Strooper, B. (2004). Amyloid-beta precursor protein processing in neurodegeneration. *Current opinion in neurobiology*, *14*(5), 582-588.

[7] Busher, J. T. (1990). Serum albumin and globulin. *Clinical methods: The history, physical, and laboratory examinations*, *3*, 497-499.

[8]Di Cera, E. (2008). Thrombin. *Molecular aspects of medicine*, *29*(4), 203-254.

National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 3652, Hydroxychloroquine. Retrieved April 15, 2022 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydroxychloroquine.

[9] Guillaume Collet, bioinfo-fr.net (2014). Comparaison de structures : le RMSD. Retrieved April 16, 2022 from https://bioinfo-fr.net/comparaison-de-structures-le-rmsd#comments.

[10] Huang, S. M., Temple, R., Throckmorton, D. C., & Lesko, L. J. (2007). Drug interaction studies: study design, data analysis, and implications for dosing and labeling. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *81*(2), 298-304.

[11] Gibbs (Free) Energy. (2022, February 14). https://chem.libretexts.org/@go/page/1951

مـــلـــحـــق

ملفات DLG

عن أفضل النتائج في كل معالجة

AutoDock 4.2 Release 4.2.6

(C) 1989-2012 The Scripps Research Institute

AutoDock comes with ABSOLUTELY NO WARRANTY.

AutoDock is free software, and you are welcome

to redistribute it under certain conditions:

for details type 'autodock4 -C'

main.cc $Revision: 1.213$

Compiled on Jul 18 2014 at 15:34:58

Globulin-HC

Keeping original residue number (specified in the input PDBQ file) for outputting.

MODEL 13

USER Run = 13

USER Cluster Rank = 1

USER Number of conformations in this cluster = 7

USER RMSD from reference structure = 40.737 A

USER Estimated Free Energy of Binding = -4.47 kcal/mol [=(1)+(2)+(3)-(4)]

USER Estimated Inhibition Constant, Ki = 532.12uM (micromolar) [Temperature = 298.15 K]

USER (1) Final Intermolecular Energy = -6.85 kcal/mol

USER vdW + Hbond + desolv Energy = -7.44 kcal/mol

USER Electrostatic Energy = +0.59 kcal/mol

USER (2) Final Total Internal Energy = -0.77 kcal/mol

USER (3) Torsional Free Energy = +2.39 kcal/mol

USER (4) Unbound System's Energy [=(2)] = -0.77 kcal/mol

USER DPF = C:/Users/ACER/Desktop/7Sglobulin/1.dpf

USER NEWDPF move chloro.pdbqt

USER NEWDPF about 0.010000 -0.086000 0.053000

USER NEWDPF tran0 -31.008400 -26.306460 1.731761

USER NEWDPF axisangle0 -0.297206 -0.894784 -0.333213 -171.449931

USER NEWDPF quaternion0 −0.296379 −0.892294 −0.332286 −0.074544

USER NEWDPF dihe0 −171.14 −54.02 −179.57 174.70 14.48 −176.13 −180.00 108.70

USER x y z vdW Elec q RMS

ATOM 1 Cl 0 −34.546 −21.641 3.438 −0.55 −0.03 −0.084 40.737

ATOM 2 N 0 −32.646 −26.198 4.608 −0.74 −0.22 −0.260 40.737

ATOM 3 C 0 −32.262 −26.893 1.909 −0.29 +0.03 +0.042 40.737

ATOM 4 C 0 −32.809 −25.635 2.272 −0.31 +0.01 +0.019 40.737

ATOM 5 C 0 −31.918 −27.781 2.939 −0.23 +0.03 +0.049 40.737

ATOM 6 C 0 −32.983 −25.329 3.637 −0.27 +0.05 +0.070 40.737

ATOM 7 C 0 −33.172 −24.705 1.283 −0.24 +0.01 +0.018 40.737

ATOM 8 C 0 −32.126 −27.393 4.246 −0.37 +0.09 +0.119 40.737

ATOM 9 C 0 −33.522 −24.088 3.966 −0.32 +0.03 +0.056 40.737

ATOM 10 C 0 −33.709 −23.471 1.641 −0.20 +0.01 +0.025 40.737

ATOM 11 C 0 −33.883 −23.163 2.983 −0.37 +0.02 +0.036 40.737

ATOM 12 N 0 −32.056 −27.272 0.594 −0.11 −0.24 −0.385 40.737

ATOM 13 H 0 −31.112 −27.426 0.267 +0.06 +0.10 +0.160 40.737

ATOM 14 C 0 −33.129 −27.597 −0.323 −0.36 +0.05 +0.077 40.737

ATOM 15 C 0 −34.362 −27.981 0.488 −0.53 +0.02 +0.032 40.737

ATOM 16 C 0 −33.426 −26.401 −1.239 −0.34 +0.02 +0.026 40.737

ATOM 17 C 0 −33.364 −26.770 −2.727 −0.37 +0.03 +0.032 40.737

ATOM 18 C 0 −33.371 −25.519 −3.604 −0.26 +0.19 +0.272 40.737

ATOM 19 N 0 −32.098 −25.385 −4.305 −0.28 +0.05 +0.087 40.737

ATOM 20 C 0 −32.305 −25.389 −5.754 −0.24 +0.15 +0.268 40.737

ATOM 21 C 0 −33.786 −25.378 −6.096 −0.55 +0.03 +0.037 40.737

ATOM 22 C 0 −31.183 −26.460 −3.920 −0.27 +0.15 +0.268 40.737

ATOM 23 C 0 −30.016 −25.923 −3.108 −0.30 +0.02 +0.037 40.737

ENDMDL

Albumin–HC

Keeping original residue number (specified in the input PDBQ file) for outputting.

MODEL 26

USER Run = 26

USER Cluster Rank = 1

USER Number of conformations in this cluster = 4

USER RMSD from reference structure = 38.251 A

USER Estimated Free Energy of Binding = −3.01 kcal/mol [=(1)+(2)+(3)−(4)]

USER Estimated Inhibition Constant, Ki = 6.24 mM (millimolar) [Temperature = 298.15 K]

USER (1) Final Intermolecular Energy = −5.39 kcal/mol

USER vdW + Hbond + desolv Energy = −4.78 kcal/mol

USER Electrostatic Energy = −0.61 kcal/mol

USER (2) Final Total Internal Energy = −0.51 kcal/mol

USER (3) Torsional Free Energy = +2.39 kcal/mol

USER (4) Unbound System's Energy [=(2)] = −0.51 kcal/mol

USER DPF = C:/Users/ACER/Desktop/albumin/1.dpf

USER NEWDPF move chloro.pdbqt

USER NEWDPF about 0.010000 −0.086000 0.053000

USER NEWDPF tran0 34.260243 8.383854 17.749252

USER NEWDPF axisangle0 −0.041749 −0.453740 0.890156 −60.801162

USER NEWDPF quaternion0 −0.021127 −0.229612 0.450457 −0.862509

USER NEWDPF dihe0 −42.59 179.90 175.46 −167.02 −160.64 −177.31 −85.76 −35.15

USER			x	y	z	vdW	Elec	q	RMS
ATOM	1 Cl	0	35.130	13.618	20.758	−0.51	+0.05	−0.084	38.251
ATOM	2 N	0	35.798	11.015	16.453	−0.15	+0.17	−0.260	38.251
ATOM	3 C	0	35.648	8.529	17.761	−0.16	−0.02	+0.042	38.251
ATOM	4 C	0	35.523	9.745	18.481	−0.17	−0.01	+0.019	38.251
ATOM	5 C	0	35.849	8.604	16.375	−0.22	−0.02	+0.049	38.251
ATOM	6 C	0	35.604	10.968	17.784	−0.23	−0.04	+0.070	38.251
ATOM	7 C	0	35.321	9.731	19.872	−0.13	−0.01	+0.018	38.251

ATOM 8 C 0 35.914 9.848 15.781 −0.19 −0.06 +0.119 38.251
ATOM 9 C 0 35.479 12.147 18.515 −0.26 −0.03 +0.056 38.251
ATOM 10 C 0 35.200 10.925 20.577 −0.17 −0.01 +0.025 38.251
ATOM 11 C 0 35.278 12.134 19.897 −0.26 −0.02 +0.036 38.251
ATOM 12 N 0 35.579 7.287 18.367 −0.02 +0.21 −0.385 38.251
ATOM 13 H 0 35.865 7.192 19.332 +0.04 −0.09 +0.160 38.251
ATOM 14 C 0 34.987 6.122 17.741 −0.22 −0.05 +0.077 38.251
ATOM 15 C 0 35.919 5.638 16.635 −0.34 −0.03 +0.032 38.251
ATOM 16 C 0 34.752 5.020 18.783 −0.18 −0.02 +0.026 38.251
ATOM 17 C 0 33.293 4.550 18.824 −0.18 −0.02 +0.032 38.251
ATOM 18 C 0 32.539 4.983 17.567 −0.15 −0.15 +0.272 38.251
ATOM 19 N 0 31.793 3.858 17.011 −0.30 −0.06 +0.087 38.251
ATOM 20 C 0 30.354 4.114 17.074 −0.14 −0.16 +0.268 38.251
ATOM 21 C 0 29.674 3.750 15.764 −0.29 −0.03 +0.037 38.251
ATOM 22 C 0 32.121 2.622 17.722 −0.24 −0.19 +0.268 38.251
ATOM 23 C 0 30.877 1.980 18.311 −0.30 −0.02 +0.037 38.251
ENDMDL

Amyloid−HC

Keeping original residue number (specified in the input PDBQ file) for outputting.

MODEL 7

USER Run = 7

USER Cluster Rank = 1

USER Number of conformations in this cluster = 4

USER RMSD from reference structure = 45.560 A

USER Estimated Free Energy of Binding = −2.16 kcal/mol [=(1)+(2)+(3)−(4)]

USER Estimated Inhibition Constant, Ki = 26.11 mM (millimolar) [Temperature = 298.15 K]

USER (1) Final Intermolecular Energy = −4.55 kcal/mol

USER vdW + Hbond + desolv Energy = −4.90 kcal/mol

USER Electrostatic Energy = +0.36 kcal/mol

USER (2) Final Total Internal Energy = −1.22 kcal/mol

USER (3) Torsional Free Energy = +2.39 kcal/mol

USER (4) Unbound System's Energy [=(2)] = −1.22 kcal/mol

USER DPF = C:/Users/ACER/Desktop/amyloid/1.dpf

USER NEWDPF move chloro.pdbqt

USER NEWDPF about 0.010000 −0.086000 0.053000

USER NEWDPF tran0 21.654358 42.094250 11.074168

USER NEWDPF axisangle0 0.849805 −0.524299 0.054242 −116.469075

USER NEWDPF quaternion0 0.722513 −0.445764 0.046117 −0.526443

USER NEWDPF dihe0 77.94 −70.14 166.87 172.85 −3.84 120.44 −41.55 −72.02

USER x y z vdW Elec q RMS

ATOM 1 Cl 0 23.291 37.479 14.711 −0.13 −0.05 −0.082 45.560

ATOM 2 N 0 23.472 42.471 13.817 −0.18 −0.08 −0.244 45.560

ATOM 3 C 0 23.049 42.140 11.055 −0.31 +0.03 +0.056 45.560

ATOM 4 C 0 23.106 41.023 11.927 −0.29 +0.02 +0.033 45.560

ATOM 5 C 0 23.210 43.418 11.612 −0.32 +0.01 +0.037 45.560

ATOM 6 C 0 23.320 41.236 13.305 −0.23 +0.04 +0.084 45.560

ATOM 7 C 0 22.952 39.719 11.425 −0.23 +0.00 +0.004 45.560

ATOM 8 C 0 23.414 43.526 12.973 −0.23 +0.02 +0.100 45.560

ATOM 9 C 0 23.372 40.122 14.139 −0.17 +0.02 +0.031 45.560

ATOM 10 C 0 23.009 38.624 12.282 −0.16 +0.01 +0.012 45.560

ATOM 11 C 0 23.219 38.826 13.640 −0.15 +0.03 +0.059 45.560

ATOM 12 N 0 22.841 42.020 9.692 −0.18 −0.11 −0.375 45.560

ATOM 13 H 0 23.542 41.562 9.125 −0.46 +0.04 +0.160 45.560

ATOM 14 C 0 21.606 42.393 9.035 −0.24 +0.01 +0.077 45.560

ATOM 15 C 0 21.896 43.537 8.069 −0.32 +0.00 +0.024 45.560

ATOM 16 C 0 21.014 41.186 8.294 −0.21 +0.00 +0.024 45.560

ATOM 17 C 0 20.649 40.035 9.240 −0.17 +0.01 +0.037 45.560

ATOM 18 C 0 19.920 38.919 8.493 −0.10 +0.08 +0.250 45.560

ATOM 19 N 0 20.753 37.722 8.431 −0.13 +0.05 +0.137 45.560

ATOM 20 C 0 20.244 36.693 9.339 −0.05 +0.10 +0.250 45.560

ATOM 21 C 0 21.109 36.583 10.584 −0.07 +0.02 +0.037 45.560

ATOM 22 C 0 22.143 38.046 8.757 −0.23 +0.10 +0.250 45.560

ATOM 23 C 0 23.091 37.543 7.682 −0.35 +0.02 +0.037 45.560

ENDMDL

Antithrombin−HC

Keeping original residue number (specified in the input PDBQ file) for outputting.

MODEL 8

USER Run = 8

USER Cluster Rank = 1

USER Number of conformations in this cluster = 1

USER RMSD from reference structure = 17.040 A

USER Estimated Free Energy of Binding = −7.09 kcal/mol [=(1)+(2)+(3)−(4)]

USER Estimated Inhibition Constant, Ki = 6.31 uM (micromolar) [Temperature = 298.15 K]

USER (1) Final Intermolecular Energy = −9.48 kcal/mol

USER vdW + Hbond + desolv Energy = −9.42 kcal/mol

USER Electrostatic Energy = −0.06 kcal/mol

USER (2) Final Total Internal Energy = −0.97 kcal/mol

USER (3) Torsional Free Energy = +2.39 kcal/mol

USER (4) Unbound System's Energy [=(2)] = −0.97 kcal/mol

USER DPF = C:/Users/ACER/Desktop/autodock/antithrombin/1.dpf

USER NEWDPF move chloro.pdbqt

USER NEWDPF about 0.010000 −0.086000 0.053000

USER NEWDPF tran0 10.304453 −7.061910 −11.272488

USER NEWDPF axisangle0 0.041763 −0.247539 −0.967977 −158.981128

USER NEWDPF quaternion0 0.041063 −0.243387 −0.951739 −0.182397

USER NEWDPF dihe0 −163.27 117.91 −110.56 126.15 −61.66 1.09 6.08 68.72

USER x y z vdW Elec q RMS

ATOM 1 Cl 0 5.343 −9.893 −9.135 −0.66 +0.00 −0.082 17.040

ATOM 2 N 0 8.737 −9.493 −12.886 −0.68 −0.06 −0.244 17.040

ATOM 3 C 0 9.340 −6.819 −12.252 −0.47 −0.02 +0.056 17.040

ATOM 4 C 0 8.384 −7.552 −11.504 −0.48 −0.01 +0.033 17.040

ATOM 5 C 0 9.978 −7.469 −13.319 −0.37 −0.00 +0.037 17.040

ATOM 6 C 0 8.113 −8.890 −11.857 −0.35 −0.00 +0.084 17.040

ATOM 7 C 0 7.713 −6.953 −10.424 −0.51 −0.00 +0.004 17.040

ATOM 8 C 0 9.647 −8.781 −13.589 −0.39 +0.01 +0.100 17.040

ATOM 9 C 0 7.169 −9.587 −11.107 −0.36 +0.00 +0.031 17.040

ATOM 10 C 0 6.774 −7.673 −9.691 −0.57 −0.00 +0.012 17.040
ATOM 11 C 0 6.502 −8.991 −10.033 −0.43 −0.00 +0.059 17.040
ATOM 12 N 0 9.666 −5.503 −11.971 −0.19 +0.18 −0.375 17.040
ATOM 13 H 0 10.252 −5.300 −11.172 −0.47 −0.14 +0.160 17.040
ATOM 14 C 0 9.328 −4.392 −12.836 −0.49 −0.02 +0.077 17.040
ATOM 15 C 0 9.481 −3.097 −12.046 −0.44 −0.01 +0.024 17.040
ATOM 16 C 0 10.233 −4.390 −14.076 −0.37 −0.00 +0.024 17.040
ATOM 17 C 0 11.724 −4.332 −13.716 −0.51 −0.01 +0.037 17.040
ATOM 18 C 0 12.447 −5.603 −14.159 −0.22 −0.02 +0.250 17.040
ATOM 19 N 0 12.442 −5.707 −15.615 −0.32 +0.00 +0.137 17.040
ATOM 20 C 0 12.930 −7.020 −16.039 −0.17 +0.03 +0.250 17.040
ATOM 21 C 0 12.969 −7.993 −14.873 −0.30 +0.00 +0.037 17.040
ATOM 22 C 0 13.255 −4.645 −16.209 −0.28 −0.00 +0.250 17.040
ATOM 23 C 0 14.700 −4.737 −15.748 −0.39 +0.00 +0.037 17.040
ENDMDL

SARS-COV2-HC

Keeping original residue number (specified in the input PDBQ file) for outputting.
MODEL 9
USER Run = 9
USER Cluster Rank = 1
USER Number of conformations in this cluster = 14
USER RMSD from reference structure = 457.565 A
USER Estimated Free Energy of Binding = −6.76 kcal/mol [=(1)+(2)+(3)−(4)]
USER Estimated Inhibition Constant, Ki = 11.00 uM (micromolar) [Temperature = 298.15 K]
USER (1) Final Intermolecular Energy = −9.15 kcal/mol
USER vdW + Hbond + desolv Energy = −7.49 kcal/mol
USER Electrostatic Energy = −1.66 kcal/mol
USER (2) Final Total Internal Energy = −0.54 kcal/mol
USER (3) Torsional Free Energy = +2.39 kcal/mol
USER (4) Unbound System's Energy [=(2)] = −0.54 kcal/mol
USER DPF = C:/Users/ACER/Desktop/covid/1.dpf
USER NEWDPF move chloro.pdbqt
USER NEWDPF about 0.010000 −0.086000 0.053000
USER NEWDPF tran0 242.840238 265.014380 282.205878
USER NEWDPF axisangle0 −0.333432 0.887378 −0.318408 −162.278092
USER NEWDPF quaternion0 −0.329452 0.876787 −0.314607 −0.154037

USER NEWDPF dihe0 3.78 −18.05 155.97 −116.45 125.00 −96.23 −83.95 −133.79

USER x y z vdW Elec q RMS

ATOM 1 N 0 243.793 263.858 283.244 −0.18 +0.79 −0.375 457.565

ATOM 2 H 0 244.155 263.226 282.542 −0.38 −0.54 +0.160 457.565

ATOM 3 C 0 244.760 264.493 284.117 −0.38 −0.12 +0.077 457.565

ATOM 4 C 0 244.571 263.948 285.529 −0.26 −0.03 +0.024 457.565

ATOM 5 C 0 246.185 264.229 283.612 −0.38 −0.04 +0.024 457.565

ATOM 6 C 0 247.229 264.298 284.734 −0.44 −0.05 +0.037 457.565

ATOM 7 C 0 247.196 265.656 285.433 −0.23 −0.31 +0.250 457.565

ATOM 8 N 0 248.238 265.726 286.453 −0.26 −0.19 +0.137 457.565

ATOM 9 C 0 249.435 266.380 285.922 −0.33 −0.44 +0.250 457.565

ATOM 10 C 0 250.539 266.435 286.965 −0.48 −0.08 +0.037 457.565

ATOM 11 C 0 248.565 264.388 286.946 −0.22 −0.42 +0.250 457.565

ATOM 12 C 0 247.487 263.868 287.882 −0.35 −0.05 +0.037 457.565

ATOM 13 C 0 242.445 264.168 283.242 −0.32 −0.10 +0.056 457.565

ATOM 14 C 0 241.961 265.501 283.241 −0.20 −0.05 +0.033 457.565

ATOM 15 C 0 240.569 265.728 283.242 −0.25 −0.11 +0.084 457.565

ATOM 16 C 0 242.857 266.584 283.240 −0.34 −0.00 +0.004 457.565

ATOM 17 N 0 239.684 264.714 283.243 −0.18 +0.35 −0.244 457.565

ATOM 18 C 0 240.121 267.046 283.240 −0.30 −0.03 +0.031 457.565

ATOM 19 C 0 240.161 263.448 283.244 −0.30 −0.17 +0.100 457.565

ATOM 20 C 0 241.503 263.127 283.244 −0.40 −0.07 +0.037 457.565

ATOM 21 C 0 241.011 268.123 283.238 −0.36 −0.05 +0.059 457.565

ATOM 22 Cl 0 240.409 269.736 283.236 −0.59 +0.06 −0.082 457.565

ATOM 23 C 0 242.381 267.892 283.238 −0.35 −0.01 +0.012 457.565

ENDMDL

Hemoglobin−HC

Keeping original residue number (specified in the input PDBQ file) for outputting.

MODEL 16

USER Run = 16

USER Cluster Rank = 1

USER Number of conformations in this cluster = 7

USER RMSD from reference structure = 7.446 A

USER Estimated Free Energy of Binding = +21.77 kcal/mol [=(1)+(2)+(3)−(4)]

USER (1) Final Intermolecular Energy = +19.39 kcal/mol

USER vdW + Hbond + desolv Energy = +19.17 kcal/mol

```
USER      Electrostatic Energy            =  +0.21 kcal/mol
USER   (2) Final Total Internal Energy    =  +8.76 kcal/mol
USER   (3) Torsional Free Energy          =  +2.39 kcal/mol
USER   (4) Unbound System's Energy  [=(2)] =  +8.76 kcal/mol
USER   DPF = C:/Users/ACER/Desktop/hemogolbin/1.dpf
USER   NEWDPF move       chloro.pdbqt
USER   NEWDPF about      0.010000 -0.086000 0.053000
USER   NEWDPF tran0      -2.531029 5.593936 1.810632
USER   NEWDPF axisangle0 -0.659573 -0.162456 0.733875 163.099027
USER   NEWDPF quaternion0-0.652412 -0.160693 0.725907 0.146955
USER   NEWDPF dihe0      -161.00 179.98 170.62 -41.40 -146.69 153.23 66.50 -13.02
USER                       x       y       z     vdW   Elec       q    RMS
ATOM      1  N           0      -3.472   7.153   1.891 +0.50 -0.06    -0.375     7.446
ATOM      2  H           0      -4.418   6.810   1.787 +0.36 +0.05    +0.160     7.446
ATOM      3  C           0      -3.192   7.963   3.059 -0.41 +0.02    +0.077     7.446
ATOM      4  C           0      -3.961   7.388   4.244 +1.30 +0.01    +0.024     7.446
ATOM      5  C           0      -1.684   7.984   3.340 -0.35 -0.00    +0.024     7.446
ATOM      6  C           0      -0.987   9.204   2.725 -0.66 -0.00    +0.037     7.446
ATOM      7  C           0      -1.929  10.406   2.667 +3.45 +0.15    +0.250     7.446
ATOM      8  N           0      -2.441  10.584   1.312 -0.40 +0.01    +0.137     7.446
ATOM      9  C           0      -3.869  10.264   1.255 +0.29 +0.03    +0.250     7.446
ATOM     10  C           0      -4.480  10.234   2.647 -0.19 +0.02    +0.037     7.446
ATOM     11  C           0      -1.696   9.752   0.368 +0.20 -0.03    +0.250     7.446
ATOM     12  C           0      -2.621   8.810  -0.385 +2.24 -0.01    +0.037     7.446
ATOM     13  C           0      -2.500   6.731   1.002 -0.32 -0.01    +0.056     7.446
ATOM     14  C           0      -2.733   5.730   0.024 -0.26 -0.01    +0.033     7.446
ATOM     15  C           0      -1.684   5.357  -0.842 -0.27 -0.01    +0.084     7.446
ATOM     16  C           0      -3.993   5.116  -0.081 +6.81 -0.00    +0.004     7.446
ATOM     17  N           0      -0.466   5.924  -0.768 +1.19 +0.08    -0.244     7.446
ATOM     18  C           0      -1.939   4.372  -1.793 +0.42 +0.01    +0.031     7.446
ATOM     19  C           0      -0.259   6.877   0.170 +2.20 -0.06    +0.100     7.446
ATOM     20  C           0      -1.222   7.307   1.060 -0.35 -0.01    +0.037     7.446
ATOM     21  C           0      -3.192   3.762  -1.898 +0.75 +0.00    +0.059     7.446
ATOM     22 Cl           0      -3.460   2.550  -3.090 +1.33 +0.02    -0.082     7.446
ATOM     23  C           0      -4.220   4.135  -1.042 +1.34 -0.00    +0.012     7.446
ENDMDL
```

Insulin-HC

Keeping original residue number (specified in the input PDBQ file) for outputting.

MODEL 5
USER Run = 5
USER Cluster Rank = 1
USER Number of conformations in this cluster = 4
USER RMSD from reference structure = 27.304 A
USER Estimated Free Energy of Binding = −3.46 kcal/mol [=(1)+(2)+(3)−(4)]
USER Estimated Inhibition Constant, Ki = 2.90 mM (millimolar) [Temperature = 298.15 K]
USER (1) Final Intermolecular Energy = −5.85 kcal/mol
USER vdW + Hbond + desolv Energy = −5.66 kcal/mol
USER Electrostatic Energy = −0.19 kcal/mol
USER (2) Final Total Internal Energy = −0.28 kcal/mol
USER (3) Torsional Free Energy = +2.39 kcal/mol
USER (4) Unbound System's Energy [=(2)] = −0.28 kcal/mol
USER DPF = C:/Users/ACER/Desktop/autodock/insulin/1.dpf
USER NEWDPF move chloro.pdbqt
USER NEWDPF about 0.010000 −0.086000 0.053000
USER NEWDPF tran0 −7.206585 10.343065 25.050629
USER NEWDPF axisangle0 0.311720 0.310993 0.897838 −149.795889
USER NEWDPF quaternion0 0.300955 0.300253 0.866830 −0.260539
USER NEWDPF dihe0 72.35 93.49 −71.70 −170.66 5.16 64.23 −110.92 −90.83
USER x y z vdW Elec q RMS

ATOM	1	Cl	0	−10.573	13.289	29.197	−0.16	+0.02	−0.084	27.304
ATOM	2	N	0	−10.512	10.525	24.941	−0.09	−0.00	−0.260	27.304
ATOM	3	C	0	−7.885	11.304	24.300	−0.45	−0.00	+0.042	27.304
ATOM	4	C	0	−8.525	11.781	25.473	−0.33	−0.00	+0.019	27.304
ATOM	5	C	0	−8.602	10.431	23.468	−0.38	−0.01	+0.049	27.304
ATOM	6	C	0	−9.842	11.364	25.754	−0.19	−0.01	+0.070	27.304
ATOM	7	C	0	−7.856	12.657	26.343	−0.32	−0.00	+0.018	27.304
ATOM	8	C	0	−9.887	10.080	23.828	−0.26	+0.00	+0.119	27.304
ATOM	9	C	0	−10.448	11.846	26.912	−0.11	−0.01	+0.056	27.304
ATOM	10	C	0	−8.486	13.124	27.493	−0.30	−0.01	+0.025	27.304
ATOM	11	C	0	−9.783	12.718	27.778	−0.15	−0.01	+0.036	27.304
ATOM	12	N	0	−6.595	11.662	23.950	−0.30	−0.01	−0.385	27.304
ATOM	13	H	0	−6.441	12.526	23.448	+0.08	−0.01	+0.160	27.304

ATOM 14 C 0 −5.418 10.934 24.380 −0.58 +0.02 +0.077 27.304
ATOM 15 C 0 −5.657 9.445 24.152 −0.27 +0.01 +0.032 27.304
ATOM 16 C 0 −4.184 11.417 23.606 −0.65 +0.00 +0.026 27.304
ATOM 17 C 0 −4.487 12.623 22.707 +0.13 −0.00 +0.032 27.304
ATOM 18 C 0 −3.253 13.036 21.906 +0.10 −0.04 +0.272 27.304
ATOM 19 N 0 −3.581 13.139 20.488 −0.48 −0.01 +0.087 27.304
ATOM 20 C 0 −2.589 12.430 19.677 +0.40 −0.04 +0.268 27.304
ATOM 21 C 0 −1.737 13.402 18.878 −0.72 −0.01 +0.037 27.304
ATOM 22 C 0 −3.661 14.542 20.080 −0.27 −0.05 +0.268 27.304
ATOM 23 C 0 −2.627 15.386 20.806 −0.37 −0.01 +0.037 27.304
ENDMDL

Serotonin−HC

Keeping original residue number (specified in the input PDBQ file) for outputting.
MODEL 2
USER Run = 2
USER Cluster Rank = 1
USER Number of conformations in this cluster = 1
USER RMSD from reference structure = 43.926 A
USER Estimated Free Energy of Binding = −4.07 kcal/mol [=(1)+(2)+(3)−(4)]
USER Estimated Inhibition Constant, Ki = 1.04 mM (millimolar) [Temperature = 298.15 K]
USER (1) Final Intermolecular Energy = −6.45 kcal/mol
USER vdW + Hbond + desolv Energy = −5.77 kcal/mol
USER Electrostatic Energy = −0.68 kcal/mol
USER (2) Final Total Internal Energy = −0.72 kcal/mol
USER (3) Torsional Free Energy = +2.39 kcal/mol
USER (4) Unbound System's Energy [=(2)] = −0.72 kcal/mol
USER DPF = C:/Users/ACER/Desktop/autodock/serotonin/1.dpf
USER NEWDPF move chloro.pdbqt
USER NEWDPF about 0.010000 −0.086000 0.053000
USER NEWDPF tran0 18.085573 −34.463294 −23.651371
USER NEWDPF axisangle0 −0.220880 0.161650 0.961812 −146.312271
USER NEWDPF quaternion0 −0.211403 0.154715 0.920548 −0.289765
USER NEWDPF dihe0 −174.92 −122.71 −143.32 −74.99 90.72 −6.50 4.28 103.69
USER x y z vdW Elec q RMS
ATOM 1 Cl 0 12.417 −32.559 −24.854 −0.43 +0.07 −0.084 43.926
ATOM 2 N 0 16.608 −34.832 −26.592 −0.70 +0.12 −0.260 43.926

ATOM 3 C 0 18.259 −33.561 −24.701 −0.24 −0.03 +0.042 43.926
ATOM 4 C 0 16.861 −33.319 −24.735 −0.26 −0.01 +0.019 43.926
ATOM 5 C 0 18.794 −34.454 −25.641 −0.19 −0.03 +0.049 43.926
ATOM 6 C 0 16.072 −33.979 −25.700 −0.26 −0.04 +0.070 43.926
ATOM 7 C 0 16.269 −32.434 −23.818 −0.27 −0.01 +0.018 43.926
ATOM 8 C 0 17.942 −35.052 −26.547 −0.11 −0.06 +0.119 43.926
ATOM 9 C 0 14.703 −33.723 −25.712 −0.27 −0.03 +0.056 43.926
ATOM 10 C 0 14.898 −32.197 −23.853 −0.30 −0.02 +0.025 43.926
ATOM 11 C 0 14.115 −32.843 −24.801 −0.35 −0.02 +0.036 43.926
ATOM 12 N 0 19.103 −32.957 −23.787 −0.10 +0.30 −0.385 43.926
ATOM 13 H 0 19.521 −33.518 −23.056 +0.10 −0.12 +0.160 43.926
ATOM 14 C 0 19.541 −31.580 −23.889 −0.14 −0.06 +0.077 43.926
ATOM 15 C 0 20.076 −31.138 −22.530 −0.18 −0.03 +0.032 43.926
ATOM 16 C 0 20.619 −31.444 −24.973 −0.11 −0.02 +0.026 43.926
ATOM 17 C 0 21.902 −32.211 −24.627 −0.22 −0.02 +0.032 43.926
ATOM 18 C 0 22.896 −31.315 −23.888 −0.23 −0.18 +0.272 43.926
ATOM 19 N 0 24.241 −31.502 −24.422 −0.36 −0.05 +0.087 43.926
ATOM 20 C 0 25.070 −30.326 −24.152 −0.24 −0.19 +0.268 43.926
ATOM 21 C 0 24.304 −29.288 −23.347 −0.32 −0.03 +0.037 43.926
ATOM 22 C 0 24.190 −31.769 −25.860 −0.20 −0.17 +0.268 43.926
ATOM 23 C 0 25.584 −31.965 −26.431 −0.38 −0.03 +0.037 43.926
ENDMDL

Spectrin−HC

Keeping original residue number (specified in the input PDBQ file) for outputting.
MODEL 3
USER Run = 3
USER Cluster Rank = 1
USER Number of conformations in this cluster = 3
USER RMSD from reference structure = 62.715 A
USER Estimated Free Energy of Binding = −4.12 kcal/mol [=(1)+(2)+(3)−(4)]
USER Estimated Inhibition Constant, Ki = 954.15uM (micromolar) [Temperature = 298.15 K]
USER (1) Final Intermolecular Energy = −6.51 kcal/mol
USER vdW + Hbond + desolv Energy = −5.92 kcal/mol
USER Electrostatic Energy = −0.59 kcal/mol
USER (2) Final Total Internal Energy = −0.61 kcal/mol
USER (3) Torsional Free Energy = +2.39 kcal/mol

USER (4) Unbound System's Energy [=(2)] = −0.61 kcal/mol
USER DPF = C:/Users/ACER/Desktop/autodock/spectrin/1.dpf
USER NEWDPF move chloro.pdbqt
USER NEWDPF about 0.010000 −0.086000 0.053000
USER NEWDPF tran0 24.194015 2.448299 57.403831
USER NEWDPF axisangle0 0.132675 −0.814660 0.564559 156.328232
USER NEWDPF quaternion0 0.129854 −0.797340 0.552556 0.205109
USER NEWDPF dihe0 −159.83 171.60 156.66 168.13 179.58 132.99 145.73 −42.91

USER			x	y	z	vdW	Elec	q	RMS
ATOM	1 Cl	0	19.895	−0.596	54.329	−0.41	+0.01	−0.082	62.715
ATOM	2 N	0	21.093	3.543	57.009	−0.49	−0.02	−0.244	62.715
ATOM	3 C	0	23.194	2.242	58.355	−0.22	−0.00	+0.056	62.715
ATOM	4 C	0	22.407	1.560	57.392	−0.13	−0.00	+0.033	62.715
ATOM	5 C	0	22.893	3.587	58.617	−0.40	+0.00	+0.037	62.715
ATOM	6 C	0	21.364	2.252	56.742	−0.18	+0.00	+0.084	62.715
ATOM	7 C	0	22.662	0.212	57.089	−0.25	−0.00	+0.004	62.715
ATOM	8 C	0	21.853	4.179	57.930	−0.50	+0.01	+0.100	62.715
ATOM	9 C	0	20.606	1.559	55.801	−0.31	+0.00	+0.031	62.715
ATOM	10 C	0	21.888	−0.456	56.144	−0.21	−0.00	+0.012	62.715
ATOM	11 C	0	20.860	0.219	55.500	−0.30	−0.00	+0.059	62.715
ATOM	12 N	0	24.236	1.638	59.037	−0.11	+0.05	−0.375	62.715
ATOM	13 H	0	24.152	0.668	59.308	+0.06	−0.03	+0.160	62.715
ATOM	14 C	0	25.515	2.278	59.273	−0.32	−0.02	+0.077	62.715
ATOM	15 C	0	26.103	2.700	57.931	−0.34	−0.01	+0.024	62.715
ATOM	16 C	0	25.339	3.488	60.201	−0.40	−0.01	+0.024	62.715
ATOM	17 C	0	25.108	3.081	61.662	−0.40	−0.01	+0.037	62.715
ATOM	18 C	0	25.039	1.561	61.806	−0.16	−0.08	+0.250	62.715
ATOM	19 N	0	26.249	1.056	62.447	−0.11	−0.06	+0.137	62.715
ATOM	20 C	0	26.032	0.873	63.883	−0.05	−0.21	+0.250	62.715
ATOM	21 C	0	24.549	0.839	64.214	−0.25	−0.03	+0.037	62.715
ATOM	22 C	0	27.371	1.966	62.214	−0.12	−0.14	+0.250	62.715
ATOM	23 C	0	27.839	2.604	63.512	−0.32	−0.03	+0.037	62.715

ENDMDL

Thrombin-HC

Keeping original residue number (specified in the input PDBQ file) for outputting.

MODEL 19

USER Run = 19

USER Cluster Rank = 1

USER Number of conformations in this cluster = 12

USER RMSD from reference structure = 18.738 A

USER Estimated Free Energy of Binding = +92.26 kcal/mol [=(1)+(2)+(3)-(4)]

USER (1) Final Intermolecular Energy = +89.87 kcal/mol

USER vdW + Hbond + desolv Energy = +89.85 kcal/mol

USER Electrostatic Energy = +0.03 kcal/mol

USER (2) Final Total Internal Energy = +2.93 kcal/mol

USER (3) Torsional Free Energy = +2.39 kcal/mol

USER (4) Unbound System's Energy [=(2)] = +2.93 kcal/mol

USER DPF = C:/Users/ACER/Desktop/thrombin/1.dpf

USER NEWDPF move chloro.pdbqt

USER NEWDPF about 0.010000 -0.086000 0.053000

USER NEWDPF tran0 17.638907 4.667671 8.254355

USER NEWDPF axisangle0 0.201519 -0.967072 -0.155442 -80.679768

USER NEWDPF quaternion0 0.130448 -0.626005 -0.100621 -0.762218

USER NEWDPF dihe0 44.49 93.24 67.31 -28.07 153.41 102.84 -62.32 73.38

USER x y z vdW Elec q RMS

ATOM 1 Cl 0 17.326 4.378 14.339+13.02 -0.00 -0.084 18.738

ATOM 2 N 0 20.291 4.752 10.237 +3.27 +0.06 -0.260 18.738

ATOM 3 C 0 18.383 3.530 8.568 +2.16 -0.01 +0.042 18.738

ATOM 4 C 0 18.127 3.732 9.948+23.80 -0.00 +0.019 18.738

ATOM 5 C 0 19.618 3.958 8.059 +2.86 -0.02 +0.049 18.738

ATOM 6 C 0 19.112 4.348 10.747 +8.84 -0.01 +0.070 18.738

ATOM 7 C 0 16.907 3.323 10.513 +4.27 -0.00 +0.018 18.738

ATOM 8 C 0 20.519 4.552 8.919+12.59 -0.06 +0.119 18.738

ATOM 9 C 0 18.835 4.534 12.099 +1.95 +0.01 +0.056 18.738

ATOM 10 C 0 16.658 3.521 11.868 +0.24 +0.00 +0.025 18.738

ATOM 11 C 0 17.623 4.128 12.662 +2.52 +0.01 +0.036 18.738

ATOM	12	N	0	17.471	2.935	7.713	−0.16	+0.05	−0.385	18.738
ATOM	13	H	0	16.705	3.485	7.349	+0.18	+0.02	+0.160	18.738
ATOM	14	C	0	17.620	1.591	7.193	−0.42	−0.03	+0.077	18.738
ATOM	15	C	0	16.823	0.637	8.077	+8.53	−0.01	+0.032	18.738
ATOM	16	C	0	17.134	1.528	5.739	+3.09	−0.01	+0.026	18.738
ATOM	17	C	0	17.637	2.709	4.898	+1.43	+0.00	+0.032	18.738
ATOM	18	C	0	17.848	3.950	5.764	+0.03	−0.02	+0.272	18.738
ATOM	19	N	0	16.617	4.732	5.838	−0.66	+0.00	+0.087	18.738
ATOM	20	C	0	15.511	4.009	5.209	+1.01	+0.05	+0.268	18.738
ATOM	21	C	0	14.652	4.943	4.371	+0.47	+0.02	+0.037	18.738
ATOM	22	C	0	16.799	6.037	5.202	+0.87	−0.03	+0.268	18.738
ATOM	23	C	0	17.708	5.936	3.989	−0.04	+0.00	+0.037	18.738
ENDMDL										

خاتمة عامة :

كان هدف الدراسة هو الإجابة عن السؤال المختصر: هل عقار الهيدروكسي كلوروكين هو المتسبب في الأعراض التي ظهرت على متعاطييه من مرضى كورونا أو ممن اشتبه أنهم مصابون به ؟ تركزت منهجية العمل على التعريف بالدواء وبخصائصه العلاجية المجربة في علاج الملاريا مثلا منذ أربعينيات القرن الماضي وكذا على اقتراحه كعلاج مستعجل لمتحور بيطا من هذا الفيروس.

تم اختيار عشرة بروتينات متواجدة أساسا في الجهاز الدوري للإنسان حيث التماس المباشر بين البروتين (المستقبل) والعقار (القفاز) ثم قمنا بإجراء المعالجة الحاسوبية (DOKING) لدراسة مدى الألفة بين البروتينات والعقار والمقارنة بينها كما قمنا بدراسة ثابت التثبيط لكل تفاعل و قيمة RMSD التي تعبر عن التراكب بين الهيكلين ومدى التقارب بين ذراتهما.

الهيدروكسي كلوروكين دواء لعلاج مرض الملاريا وأمراض أخرى مختلفة، كما تم اقتراحه من طرف عالم الأحياء الدقيقة ديدييه راوول كعلاج لمرض كورونا نظرا لتشابه بروتينه ببروتين الملاريا ، إلا انه لا يعتبر العلاج المؤكد لمرض كوفيد19 ، لحد الآن لم يتوصل العلماء والأبحاث لدواء أكيد ورسمي لهذا الوباء وأيضا لحد الساعة لم يتم التأكد من صحة اقتراح الهيدروكسي كلوروكين انه الدواء المؤكد لكوفيد19 .

تم اختيار عشرة بروتينات من الجسم الإنساني وهي: مضاد الثرومبين الثلاثي، كوفيد_ 19، السبكترين، السيروتونين، الأنسولين، الأميلويد بيطا، الألبومين، الغلوبيلين، الهيموغلوبين، ألفا ثرومبين

تم التوصل إلى أن العقار يبدي ألفة اتجاه البروتينات حسب الترتيب التالي: مضاد الثرومبين، كوفيد 19، غلوبيلين، سبكترين، سيروتونين، أنسولين، الألبومين الأميلويد، بينما لم يكن هناك تفاعل بين بروتين الهيموغلوبين وألفا ثرومبين.

بالنسبة لثابت التثبيط، لاحظنا أنه يتناسب عكسيا مع الألفة لدرجة أنه ينبغي أن تكون كمية العقار اللازمة لتثبيط فيروس كورونا تفوق ب 1.74مرة الكمية اللازمة من بروتين مضاد الخثرين وهذا مؤشر خطير على أن العقار يستهدف الخاصية الحيوية المضادة للتخثر مما يعززه بدلا من منعه.

بالنسبة ل قيمة RMSD فإن التقارب الهيكلي يكون أقرب ما يكون مع كل البروتينات الحيوية في الجسم سواء من تفاعلت أو لا بشكل أكبر من هيكل بروتين الفيروس.

وعليه:

يمكن القول أن عقار هيدروكسي كلوروكين كان السبب فيما عاناه الذين تعاطوه كعلاج لكورونا من أعراض وصلت حد الوفاة وأنه يمكن تفسير عدم سوء الحالة لبعضهم بتماسك الجهاز المناعي للجسم.

الجدير بالذكر أن النتائج المتحصل عليها لازالت تحتاج إلى إثبات على الزجاج IN VITRO وأيضا على الأحياء IN VIVO وأن الدراسة لازالت تحتاج توسيعا إلى بروتينات أخرى لم يتسع المجال لذكرها.

ملخص

للإجابة على السؤال: هل كان عقار الهيدروكسي كلوروكين الاختيار الصحيح لعلاج مرضى الكورونا؟ قمنا بإجراء دراسة في السيليكو تحتوي على مجموعة من البروتينات :Antithrombin III و SARS-CoV-2 و Spectrin و Serotonin و Insulin و Amyloid و Albumin و Globulin و Hemoglobin و Thrombin ، والتي يحتمل أن يرتبط بها هذا الدواء بعد امتصاصه في الدم باستخدام AutoDock 4.2 Release 4.2.6. والنتيجة أن هذا الدواء لم يكن بروتين Covid- 19 ، البروتين الأكثر ألفة معه ، بل استهدف بشكل أكبر البروتين الثلاثي المضاد للتخثر، كما أظهرت النتائج إمكانية استهدافه لمجموعة من البروتينات الحيوية في الجسم ، مما يحتمل أن يتسبب في مفعول عكسي لمن يتعاطاه.

الكلمات المفتاحية:كوفيد19، هيدروكسي كلوروكوين، مضاد الثرومبين الثالث، ثابت التثبيط.

Abstract

To answer the question: Was hydroxychloroquine the right choice to treat corona patients? We conducted an *in-silico* study with a group of proteins: Antithrombin III, SARS-CoV-2, Spectrin, Serotonin, Insulin, Amyloid, Albumin, Globulin, Hemoglobin and Thrombin, to which this drug is likely to bind after absorption in the blood using AutoDock 4.2 version 4.2.6. The result showed that this drug inhibits the anti-thrombin III protein before the Covid-19 protein, and can even inhibit a group of vital proteins in the body.

Keywords: COVID-19; Hydroxychloroquine; Antithrombin III; Inhibition constant.

Résumé

Pour répondre à la question : L'hydroxychloroquine était-elle le bon choix pour traiter les patients corona ? Nous avons mené une étude in silico avec un groupe de protéines : Antithrombine III, SRAS-CoV-2, Spectrine, Sérotonine, Insuline, Amyloïde, Albumine, Globuline, Hémoglobine et Thrombine, auxquelles ce médicament est susceptible de se lier après absorption dans le sang à l'aide d'AutoDock 4.2 version 4.2.6. Le résultat a montré que ce médicament inhibe la protéine anti thrombin III avant la protéine du Covid-19, et peut même inhiber un groupe de protéines vitales dans le corps.

Mots clés : COVID-19 ; Hydroxychloroquine ; antithrombine III ; Constante d'inhibition.