

Design of New Inhibitory Ligands of Monoamine Oxidase A-Enzyme for Use in the Control of Depression and Mental Disorders Using Bioinformatics Tools

Saeed Pirmoradi

Department of Biochemistry, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Article Info:

Received: 29 Jan 2022

Revised: 20 Apr 2022

Accepted: 25 Apr 2022

ABSTRACT

Introduction: Monoamine oxidase A-enzyme (MAO-A) and MAO-B inhibitors are involved in the treatment of some diseases of the nervous system and regulate the expression of cytokine genes associated with inflammation and various diseases. **Materials and Methods:** After selecting the inhibitory reference compound of MAO-A with the help of bioinformatic tools, such as ZINC15 and ZINCPHARMER, for virtual search through the structural and pharmacophoric properties of the reference inhibitory compound, several new ligands were obtained. Then, comparison between the ligands with MAO-A docking process was performed and the selected top ligands in terms of toxicity, allergy, toxicity, and ADME prediction with tools, such as molsoft, PKCSM, way2drug swiss MADE, were examined. **Results:** Among the top four final ligands obtained, LIG52 had the highest interaction with different residues and with higher docking binding energy (vina score = -9.7) than the others, followed by IG48 and LIG54. Among the effective interacting residues, Trp128, ASN125, and GLU492 were bound to MAO-A in superior ligands, such as the reference compound. They also had the desired ability to interact with residues involved in substrate selectivity and catalytic activity, inhibition, and disruption of MAO-A activity. **Conclusion:** The ligands obtained in this study were able to have different interactions with the appropriate number of rotatable bonds on physicochemical properties and spatial orientation at the site of binding to MAO-A. Furthermore, the results obtained from different servers that investigated the molecular properties and drug similarity of toxicity and absorption of metabolism, secretion, and release of inhibitory ligand compounds were obtained. Therefore, they can be considered as possible drug compounds in biological systems after further studies in laboratory and clinical conditions.

Keywords:

1. Ligands
2. Monoamine Oxidase
3. Nervous System
4. Drug Design

*Corresponding Author: Saeed Pirmoradi

Email: pirmoradi150@gmail.com

طراحی لیگاندهای مهاری جدید آنزیم مونوآمین اکسیداز-A جهت استفاده در کنترل افسردگی و اختلالات روانی با استفاده از ابزارهای بیوانفورماتیک

سعید پیرمرادی

گروه بیوشیمی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۵ اردیبهشت ۱۴۰۱

اصلاحیه: ۳۱ فروردین ۱۴۰۱

دریافت: ۹ بهمن ۱۴۰۰

چکیده

مقدمه: آنزیم مونوآمین اکسیداز A (MAO-A) و مهارکننده‌های MAO-B در درمان برخی از بیماری‌های سیستم عصبی نقش دارند و بیان ژن‌های سیتوکین‌های مرتبط با التهاب و بیماری‌های مختلف را تنظیم می‌کنند. **مواد و روش‌ها:** پس از انتخاب ترکیب مرجع بازدارنده MAO-A با کمک ابزارهای بیوانفورماتیکی مانند ZINC15 و ZINC15 PHARMER برای جستجوی مجازی از طریق خواص ساختاری و فارماکوفریک ترکیب بازدارنده مرجع، چندین لیگاند جدید به دست آمد. سپس مقایسه بین لیگاندها با فرآیند اتصال MAO-A انجام شد و لیگاندهای برتر منتخب از نظر سمیت، آلرژی، سمیت و پیش‌بینی ADME با ابزارهایی مانند molsoft، PKCSM، way2drug swiss MADE مورد بررسی قرار گرفتند. **یافته‌ها:** در بین چهار لیگاند نهایی به‌دست‌آمده، LIG52 بالاترین برهمکنش را با باقیمانده‌های مختلف و با انرژی اتصال بالاتر (وینا امتیاز = -۹/۷) نسبت به بقیه داشت و پس از آن LIG48 و LIG54 قرار گرفتند. در میان باقیمانده‌های مؤثر برهم‌کنش، Trp128، ASN125، و GLU492 به MAO-A در لیگاندهای برتر، مانند ترکیب مرجع، متصل شدند. آن‌ها همچنین توانایی مورد نظر برای تعامل با باقی مانده‌های درگیر در انتخاب بستر و فعالیت کاتالیزوری، مهار و اختلال در فعالیت MAO-A را داشتند. **نتیجه‌گیری:** لیگاندهای به‌دست‌آمده در این مطالعه توانستند برهمکنش‌های متفاوتی با تعداد مناسب پیوندهای قابل چرخش بر روی ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و جهت‌گیری فضایی در محل اتصال به MAO-A داشته باشند. علاوه بر این، نتایج به‌دست‌آمده از سرورهای مختلف که خواص مولکولی و شباهت دارویی سمیت و جذب متابولیسم، ترشح و آزادسازی ترکیبات لیگاند بازدارنده را بررسی کردند، به‌دست آمد. بنابراین می‌توان آن‌ها را پس از بررسی‌های بیشتر در شرایط آزمایشگاهی و بالینی به‌عنوان ترکیبات دارویی احتمالی در سیستم‌های بیولوژیکی در نظر گرفت.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- لیگاند
- ۲- مونوآمین اکسیداز
- ۳- سیستم عصبی
- ۴- طراحی دارو

*نویسنده مسئول: سعید پیرمرادی

پست الکترونیک: pirmoradi150@gmail.com

مقدمه

افسردگی یکی از رایج‌ترین اختلالات سیستم عصبی است که در طبقه‌بندی اختلالات خلقی قرار می‌گیرد. برای درمان این اختلال رویکردهای متفاوتی وجود دارد (۱). در رویکرد روانپزشکی، درمان دارویی به‌عنوان خط مقدم درمان این اختلال تلقی می‌شود (۲). در یک مطالعه فراتحلیل مبتنی بر مقایسه درمان شناختی - رفتاری با درمان‌های دیگر، نتایج نشان داد، مزیت دارودرمانی به‌هزینه کمتر و سرعت پاسخ به درمان و اثربخشی سریعتر آن روی علائم جسمانی و خلقی می‌باشد. بدین خاطر دارودرمانی یکی از موثرترین راه‌های کنترل این اختلال عصبی به‌شمار می‌آید. مونوآمین اکسیدازها (MAO) فلاوانزیم‌های موجود در پستانداران هستند که باعث از بین رفتن اکسیداتیو بیوژنیک و آمین‌های غذایی، هورمون‌های مونوآمین و انتقال دهنده‌های عصبی مانند سروتونین، دوپامین، نوراپی‌نفرین و اپی‌نفرین می‌شوند. دو ایزوform از این آنزیم MAO (MAO-A و MAO-B) شناسایی شده‌اند اما در برخی ویژگی‌ها با همدیگر قدری متفاوت هستند. MAO توسط دو ژن مجزا رمزگذاری می‌شود که در کروموزوم X قرار دارند (Xp11.23). هر دو، سازمان‌گزون - اینترون یکسانی دارند و هر دو آنزیم محدود به غشا هستند (۳). مهارکنندگان مونوآمین اکسیداز به دلیل خواص ضد افسردگی از طریق مهار عملکرد آنزیم مونوآمین اکسیداز، در درمان تداخلات و مشکلات روانی مختلف بسیار موثر هستند بدین خاطر از گذشته تاکنون بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. داروهای مهارکننده MAO-A و MAO-B اصولاً برای کنترل رفتارهای عاطفی (مانند افسردگی و اضطراب اختلالات) و بیماری‌های تحلیل برنده عصبی (مانند پارکینسون، آلزایمر و احتمالاً اسکروز جانبی آمیوتروفیک و بیماری‌های هانتینگتون) تجویز می‌شوند زیرا فعالیت نامنظم MAO-A باعث بی‌نظمی‌های عصبی شامل: افسردگی، اضطراب، درخودماندگی و اختلال کم توجهی/ بیش‌فعالی می‌شود (۴-۶). بازدارنده‌های MAO به صورت برگشت‌پذیر یا غیرقابل برگشت به آنزیم‌های MAO متصل می‌شوند (۷). بازدارنده‌های برگشت‌ناپذیر با تشکیل یک پیوند کووالانسی و به‌طور معمول با FAD متصل به آنزیم متصل می‌شوند. در مقابل، بازدارنده‌های برگشت‌پذیر از طریق برهمکنش‌های ضعیف هیدروژنی آنزیم را غیرفعال می‌کنند (۸). به‌طور کلی اثر اتصال بازدارنده به مکان‌های اتصال سوبسترا، برای MAO-A و MAO-B منحصر به فرد است و انتخاب نسبی دارو را در مهار MAO-A، MAO-B یا هر دو تعیین می‌کند. مکان‌های اتصال به سوبسترا در MAO-A و MAO-B به جز یک رزیدوی لیزین محافظت شده است و با آب در

تعامل است. اولین مهارکننده MAO غیرقابل برگشت و غیرانتخابی MAO-A و MAO-B، ایپونیزید بود که این ترکیب مبتنی بر هیدرازین در ابتدا برای درمان سل ایجاد شد اما در فرایند ضد افسردگی موثرتر بود (۱۰). اما عوارض جانبی مانند سمیت کبدی و بحران فشار خون بالا استفاده از آن‌ها را محدود می‌کند (۸). ترکیبات غیر هیدرازینی بعدی نیز سمیت کبدی را نشان دادند اما با این حال، بحران فشار خون یک عارضه جانبی قابل توجه بود که منجر به مرگ برخی بیماران شد بدینگونه که استفاده از مهارکننده‌های MAO غیر انتخابی منجر به جذب قابل توجه تیرامین در رژیم غذایی می‌شوند. تیرامین به‌طور معمول توسط MAO در روده متابولیزه می‌شود و MAO-A در روده ۷۰ درصد تخریب تیرامین و در کبد ۵۰ درصد (۵۰ درصد MAO-A و ۵۰ درصد MAO-B) متابولیزه تیرامین را بر عهده دارد (۱۲، ۱۱). عدم متابولیسم تیرامین منجر به جذب آن توسط نورون‌های آدرنژیک محیطی می‌شود و باعث ایجاد یک فشار خون بالا می‌شود (۱۳). این به‌عنوان اثر پنیر شناخته شد زیرا مرگ و میر مستند با مصرف پنیر مرتبط بود (۱۳). اما مهارکننده‌های برگشت‌پذیر MAO-A این اثر را ندارند زیرا دوز دستیابی به اثر ضد افسردگی آن‌ها به حدی است که تیرامین در رژیم غذایی می‌تواند مهارکننده متصل را جابه‌جا کند (۱۴، ۱۵). در یک مطالعه درمدل موشی، افسردگی ناشی از LPS، مصرف ترانایل سیپرومین (مهارکننده برگشت‌ناپذیر MAO-A/B) باعث کاهش بیان LPS ناشی از IL-1 β ، IL-6، TNF- α و اینترفرون گاما (IFN- γ) در مناطق مغزی شد (۱۶). در مطالعه‌ای دیگر موکلوبامید که یک مهارکننده انتخابی برگشت‌پذیر MAO-A است که برای درمان افسردگی تجویز می‌شود برای اثرات ضد التهابی با استفاده از خون مورد آزمایش قرار گرفت. در نمونه‌های خونی که با LPS و فیتوهماگلوپتینین و موکلوبامید تحریک شدند، موکلوبامید بیان TNF- α و IL-8 تحریک نشده را کاهش داد اما به‌طور قابل توجهی بیان اینترلوکین ۱۰ را در نمونه‌های تحت درمان با LPS افزایش داد (۱۷). اینترلوکین ۱۰ یک سیتوکین ضد التهابی عمده است که بیان سیتوکین پیش‌التهابی لنفوسیت‌ها و مونوسیت‌ها/ ماکروفاژها را مهار می‌کند (۱۸). همچنین تیمار کشت‌های سلولی با راساژیلین باعث کاهش قابل توجه IL-1 β ، TNF- α ، ROS، و سطح اکسید نیتریک شد (۱۹). موکلوبامید نیز ژن و پروتئین IL-1 β و TNF- α ناشی از LPS را کاهش داد (۲۰). علاوه بر این در پارکینسون، تجویز روزانه لادوستیگیل (مهارکننده برگشت‌ناپذیر MAO-A/B) به موش‌های ۱۶ ماهه مانع از توسعه کمبود حافظه فضایی در ۲۲ ماهگی و با

بر مبنای روش‌های جدید با کاربردهای چندگانه و با خطرات و عوارض کمتر و مناسب‌تر است زیرا با توجه به هزینه و زمان بالای مورد نیاز برای مطالعات در مراحل اولیه فاز بالینی و به‌منظور صرفه‌جویی در زمان و هزینه، روش‌های کامپیوتری مانند فارماکوفور و QSAR و داکینگ برای به‌دست آوردن داورهای جدید انتخاب شدند. در این تحقیق هدف ما مطالعه بر روی تعدادی از مهارکنندگان آنزیم مونوآمین‌اکسیداز A و انتخاب برخی از بهترین‌های آنها مانند تولوکساتن به‌عنوان ترکیب رهبر جهت جستجوی مجازی برای پیدا کردن ترکیبات جدید با قابلیت دارویی و مهارتی است.

مواد و روش‌ها

تهیه فایل‌های آنزیم ACE و طراحی لیگاند

در این مطالعه ابتدا ساختار PDB (ساختار سه‌بعدی) ترکیب آنزیم مونوآمین‌اکسیداز-A با استفاده از کد دسترسی آن از پایگاه داده RCSB تهیه شد. همچنین در ادامه و طی مطالعه مقالات مختلف از بین ترکیبات مهارتی برگشت‌پذیر مونوآمین‌اکسیداز A یک ترکیب که نسبت به بقیه طی بررسی و با انجام داکینگ دارای شرایط بهتر بود را به‌عنوان ترکیب رهبر جهت جستجوی مجازی فارماکوفور انتخاب شد.

آماده‌سازی رسپتور و لیگاند جهت فرایند فارماکوفور

در این مرحله با استفاده از نرم‌افزار 4.1-SPDV لیگاندها و رسپتور مورد نظر جهت انجام فرایند فارماکوفور آماده‌سازی شدند و از نظر انرژی مینیمایز شدند و هترواتمهای آنزیم مونوآمین‌اکسیداز A حذف شدند.

فارماکوفور

در این مرحله به ترتیب فایل لیگاند و رسپتور توسط پایگاه داده ZINCpharmer فراخوانی شدند و از آنها به‌عنوان یک الگو جهت پیدا کردن لیگاندهای مهارتی جدید برای مهار آنزیم 2Z5X مورد نظر استفاده شد. سپس در ادامه فایل MOL2 یا SDF تمام لیگاندهای پیدا شده مهارتی بر مبنای این الگوها از پایگاه داده ZINCpharmer تهیه شد.

تهیه مهارکننده‌های دارای IC50 موجود آنزیم MOA-A

در ادامه و در این مرحله با استفاده از پایگاه داده Bindingdb با جستجوی کلمه MOA-A فایل تمام مهارکننده‌های این آنزیم که دارای فعالیت IC50 هستند تهیه شد.

کاهش قابل توجهی در بیان ژن $TNF-\alpha$ ، IL-6 و IL-1 β در قشر جداری شد (۲۱). در سلول گلیال، لادوستیگیل و متابولیت‌های آن باعث کاهش $TNF-\alpha$ LPS-induced، IL-1 β mRNA، و پروتئین و کاهش تخریب ناشی از LPS شد. بیان تغییر یافته MAO-A با سرطان پروستات درجه بالا (Gleason درجه ۴ و ۵)، تومورزایی و متاستاز همراه بود (۲۲، ۲۳). پروتئین و بیان ژن MAO-A در متاستاز استخوان افزایش یافته و مهار فعالیت MAO-A با کلورژیلین باعث کاهش متاستاز استخوان، بار متاستاز و مرگ و میر می‌شود که به‌طور قابل توجهی این کاهش با کاهش تنظیم سیگنالینگ hedgehog و بیان سلول‌های استرومایی IL-6 همراه بود (۲۴). به‌طور کلی در مجموع مشخص شد که مهارکننده‌های MAO-A، MAO-B و MAO-A/B برگشت‌ناپذیر و برگشت‌پذیر به‌طور قابل توجهی در بیان ژن و پروتئین سیتوکین و کموکین مرتبط با التهاب در انواع مختلف سلول و بافت کاهش می‌یابند. مروری بر بازدارنده مونوآمین‌اکسیداز از سال ۲۰۱۲-۲۰۱۷ بیانگر این است که تعداد فزاینده‌ای از ترکیبات مختلف به‌عنوان بازدارنده‌های MAO مجوز گرفته شامل ترکیبات مصنوعی جدید، ترکیبات طبیعی دارای اثرات بازدارنده MAO اما با عوارض جانبی محدود کننده کمتر و ایجاد بازدارنده‌های دو یا چند هدفه برای هدف قرار دادن بیماری‌های چند عاملی است (۲۵، ۲۶). توسعه مهارکننده‌های جدید برگشت‌پذیر و انتخابی MAO-B با کاهش نفوذ به CNS یکی از استراتژی‌هایی است که برای کاهش CNS و عوارض جانبی مرتبط با رژیم غذایی دنبال شده است (۲۷). فرایند استفاده مجدد از داروهای بازدارنده MAO برای انواع بیماری‌های غیر CNS مانند رشد مو، بیماری چشمی، دیستروفی عضلانی، اختلال عملکرد جنسی، بیماری‌های قلبی-عروقی منجر به کشف کومارین‌های جدید و شناخته شده و دارای چندین اثر آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی مشخص شد (۲۸-۲۹). به‌طور خاص، آنالوگ‌های کومارین-استیلین اثرات مهارتی MAO-B را نشان می‌دهند (۳۰-۳۱). در کل بازدارنده‌های MAO برای طیف وسیعی از کاربردهای درمانی جدید در حال توسعه هستند. افزایش استفاده از داروهای ضد افسردگی در سال‌های اخیر باعث ایجاد توسعه و تغییرات قابل توجهی در درمان این نوع بیماری شد؛ چرا که داروهای سه حلقه‌ای TCA و مهارکنندگان مونوآمین‌اکسیداز MAOI در درمان افسردگی و اضطراب بسیار مؤثر بودند و باعث کاهش دردهای مزمن و خشم و اختلالات مختلف می‌شوند. ما نیز در این مطالعه بر آن شدیم که مطالعه خود را روی MAOI‌ها معطوف کنیم. هدف این مطالعه طراحی داروهای ضد افسردگی و التهابی

بررسی پایداری ترکیب رسپتور

در این مرحله با استفاده از نرم‌افزار Iuperd2 به بررسی ساختار توالی آنزیم مونوآمین اکسیداز-A و میزان پایداری آن جهت اطمینان از برهمکنش پایدار با لیگاندهای مهاری پرداخته شد (۳۲).

داکینگ و نمایش بر همکنش‌های لیگاند/ رسپتور

در این مرحله با استفاده از نرم‌افزار تولیدی شرکت CLC bio بنام (Molegro Virtual Docker 2013 v6.0.1) و طی فرایند داکینگ تعدادی از لیگاندهای برتر را از بین تمام لیگاندهای انتخابی توسط فارماکوفور انتخاب شدند سپس با استفاده از محیط نرم‌افزار PyRx-0.8 به عنوان نرم‌افزار زمینه که حاوی نرم‌افزارهای Open Babel و AutoDock vina.1.1.2 ساخت شرکت Scripps Research بود به فرایند داکینگ لیگاندهای انتخابی با رسپتور پس

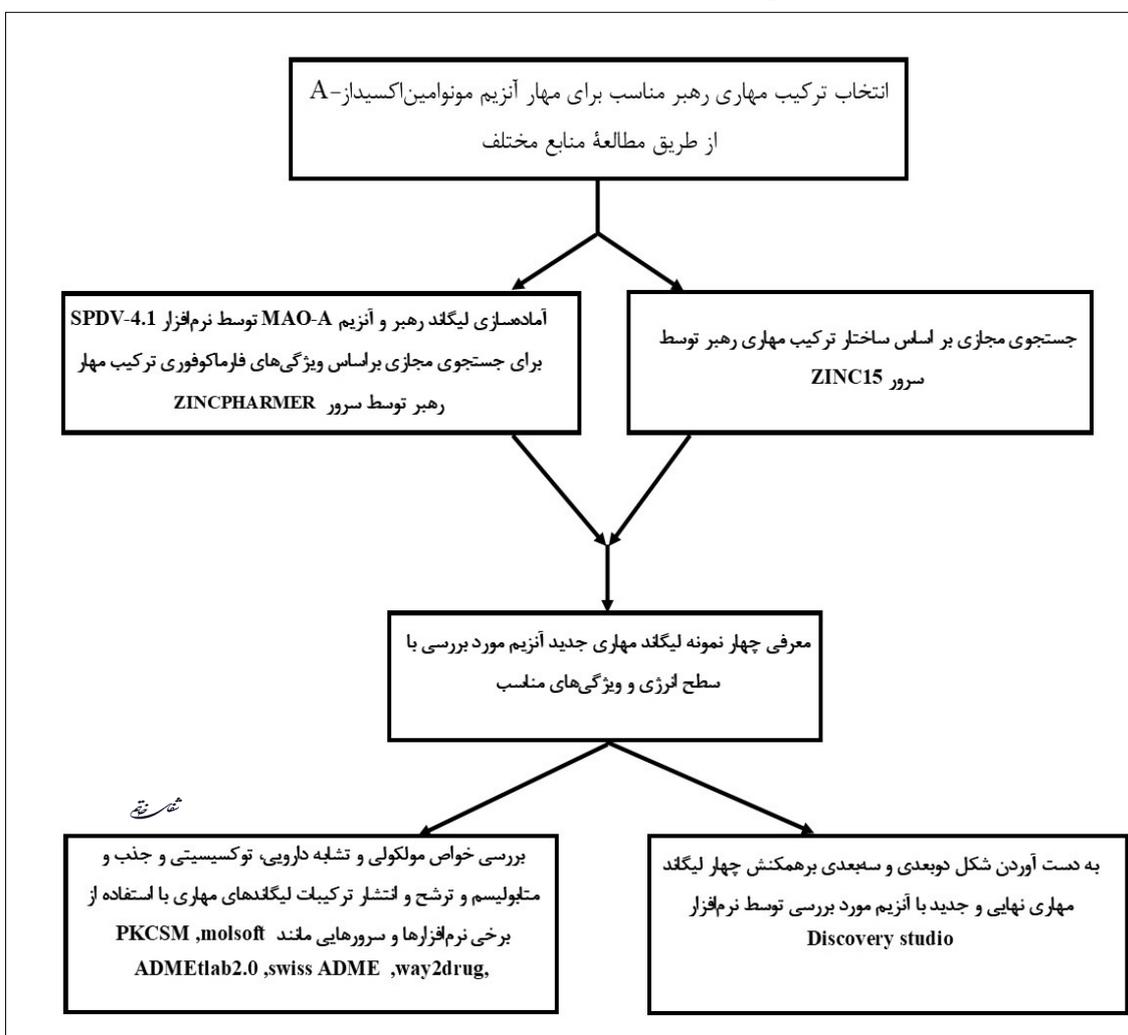
از مینیمایز کردن انرژی آن‌ها با نرم‌افزار Open Babel پرداخته شد. در آخر نمایش بر همکنش‌های لیگاند/ رسپتور توسط نرم‌افزار DS BIOVIA Discovery Studio 2016 v16.1.0 x64 شرکت 3dsbiovia هم به صورت دوبعدی و هم سه‌بعدی نمایش داده شد.

بررسی ویژگی‌های AMED^۱ ترکیب مرجع و لیگاندهای برتر انتخابی:

در این مرحله با استفاده از برخی نرم‌افزارها و سرورهایی مانند molsoft ، PKCSM ، AD-way2drug ، swiss ADME ، MEtlab2.0 به بررسی خواص مولکولی و تشابه دارویی توکسیسیتی و جذب متابولیسم و ترشح و انتشار ترکیبات لیگاندهای مهاری پرداخته شد.

یافته‌ها

تهیه فایل‌های آنزیم مونوآمین اکسیداز-A و تهیه ترکیب رهبر برای طراحی لیگاند در این مطالعه ابتدا ساختار PDB^۲ (ساختار سه‌بعدی)

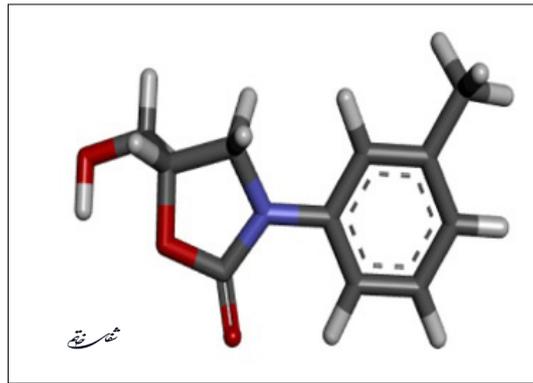


تصویر ۱- نمودار جریان روش کار

^۱ ADME is an Abbreviation in Pharmacokinetics and Pharmacology for Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion

^۲ Protein Data Bank

^۳ Resource for Chemical, Biochemical, and Structural



تصویر ۲- ساختار ترکیب مهارکننده تولوکساتن که به‌عنوان ترکیب مهاری رهبر جهت فارماکوفور و جستجوی مجازی برای به دست آوردن لیگاندهای مهاری جدید مهارکننده آنزیم مونوآمینواکسیداز-A استفاده گردید.

شدند و هترواتم‌های رسپتور جهت انجام فرایند فارماکوفور حذف شدند و لیگاند رهبر و رسپتور آن که آنزیم مونوآمین اکسیداز-A است، آماده‌سازی شدند.

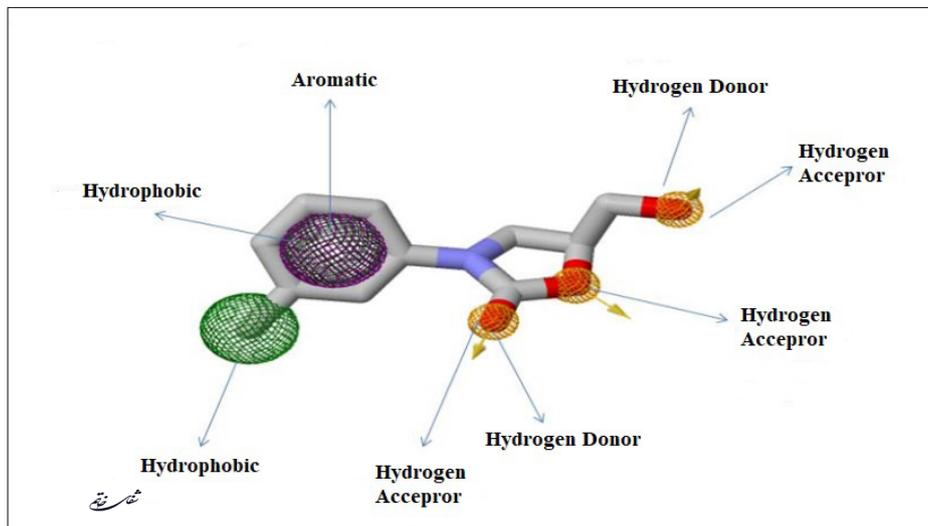
نتایج فارماکوفور

در این مرحله پس از آنکه لیگاند رهبر موردنظر (تولوکساتن) در پایگاه داده ZINCPHARMER فراخوانی شد از طریق توصیفگرهای موثر فارماکوفوری این لیگاند که برخی از آن‌ها شامل حلقه آروماتیک (RAR) آگریز (HYA) اهدا کننده پیوند هیدروژنی (HBD) و گیرنده پیوند هیدروژنی (HBA) به‌عنوان

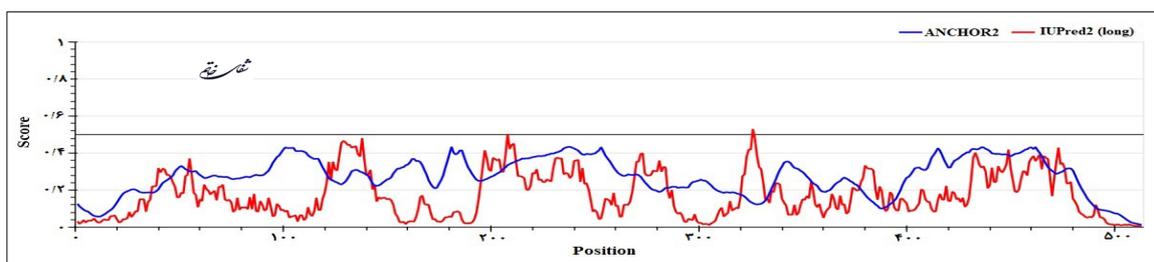
ترکیب آنزیم مونوآمین اکسیداز-A با کد دسترسی (2z5x) از پایگاه داده RCSB تهیه شد (۳۳). سپس با مطالعه مقالات مختلف از بین ترکیبات مهاری برگشت‌پذیر مونوآمین اکسیداز A ترکیب تولوکساتن که نسبت به بقیه با انجام داکینگ نتایج بهتری را دارا بود، به‌عنوان ترکیب رهبر، جهت جستجوی مجازی فارماکوفوری انتخاب شد (تصویر ۲).

نتایج آماده‌سازی لیگاند و رسپتور جهت فارماکوفور

در این مرحله با استفاده از نرم‌افزار SPDV-4.1 لیگاندها و رسپتور مورد مطالعه از نظر انرژی مینیمایز



تصویر ۳- تصویر ویژگی‌های فارماکوفوری ترکیب رهبر (تولوکساتن) و نمایش ویژگی‌های فارماکوفوری این ترکیب جهت استفاده در جستجوی مجازی توسط سرور zincpharmer جهت یافتن لیگاندهای دارای ویژگی‌های فارماکوفوری مشابه آن جهت فرایند داکینگ با آنزیم مونوآمین اکسیداز-A



تصویر ۴- تصویر حاصل از بررسی صحت و نبود اختلال در ساختار فایل آنزیم مونوآمین اکسیداز-A

لیگاندا	پیوند هیدروژنی معمولی	پیوند هیدروژنی کرین	بر همکنش‌های pi-alkyl	بر همکنش‌های pi-pi تکتل	بر همکنش‌های Pi آنیونی	بر همکنش‌های هالوژنی
لیگاند ۴۶	آسپارازین ۱۵۲	آسپارازین ۱۵۲	تیروزین ۱۲۴	تریپتوفان ۱۲۸	گلوتامات ۴۹۲	آرژینین ۱۰۹
لیگاند ۴۸	آلین ۱۱۱، فنیل آلین ۱۱۲	گلوتامین ۴۹۲، آسپارازین ۱۲۵، تریپتوفان ۱۲۸	فنیل آلین ۱۱۲، تریپتوفان ۱۲۸	-	-	-
لیگاند ۵۲	آرژینین ۱۲۹	آسپارازین ۱۲۵، تریپتوفان ۱۲۸	هیستیدین ۴۸۸	فنیل آلین ۱۱۲	-	گلوتامات ۴۹۲
لیگاند ۵۴	پرولین ۱۱۳، فنیل آلین ۱۱۲	آسپارازین ۱۲۵، تریپتوفان ۱۲۸	-	فنیل آلین ۱۱۲	گلوتامات ۴۹۲	-
تولوکسانن	پرولین ۱۱۳، فنیل آلین ۱۱۲	آسپارازین ۱۲۵، تریپتوفان ۱۲۸، گلوتامین ۴۹۲	هیستیدین ۴۸۸، آرژینین ۱۲۹	هیستیدین ۴۸۸	-	مشخص

جدول ۱- جدول مربوط به نوع آمینواسیدهای شرکت کننده و بر همکنش‌های لیگاندهای مهاری انتخابی با آنزیم مونوآمین اکسیداز-A

مهارى بر مبنای ویژگی‌های فارماکوفوری ترکیب مهاری رهبر به دست آمد که از قوانین پنجگانه لیپینسکی تبعیت می‌کردند و آن‌هایی ویژگی‌های ADMET خوبی داشتند، برای تجزیه و تحلیل بعدی جهت فرایند داکینگ مولکولی فراخوانی شدند.

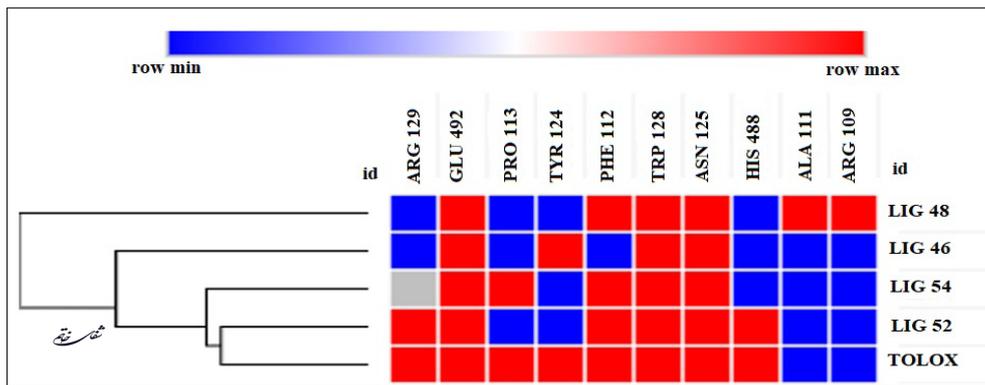
نتایج بررسی پایداری ساختار آنزیم

نتایج حاصل از نرم‌افزار IUPred2 بیانگر ساختاری پایدار و فاقد بی‌نظمی در رسپتور می‌باشد (تصویر ۴).

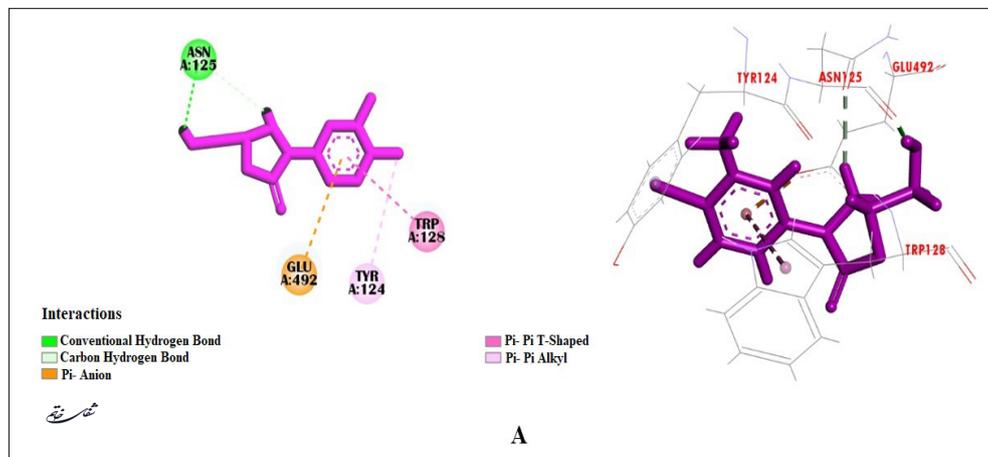
ویژگی‌های مهم برای ایجاد مدل‌های فارماکوفور در ترکیب موردنظر در نظر گرفته شد (تصویر ۳) (۳۴).

نتایج حاصل از جستجوی مجازی

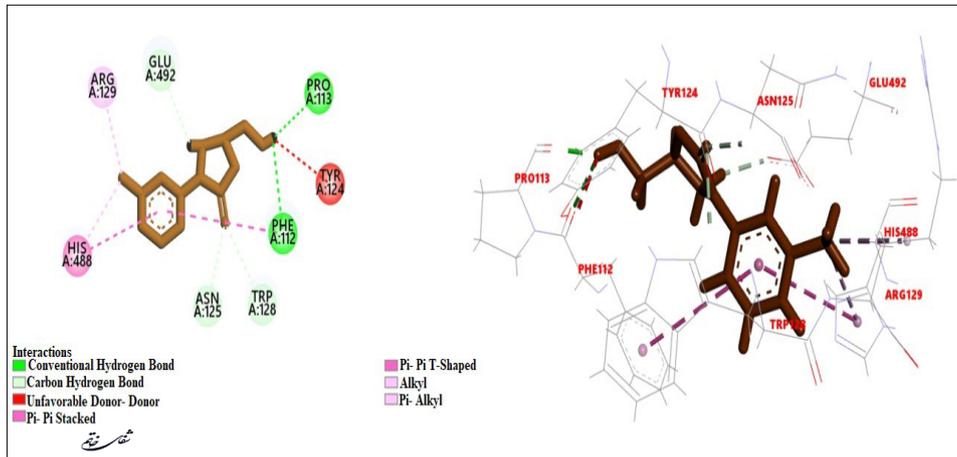
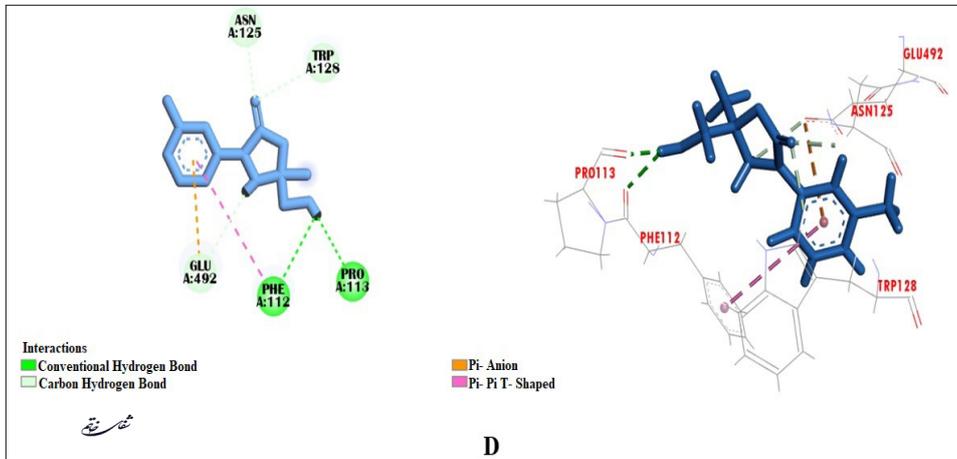
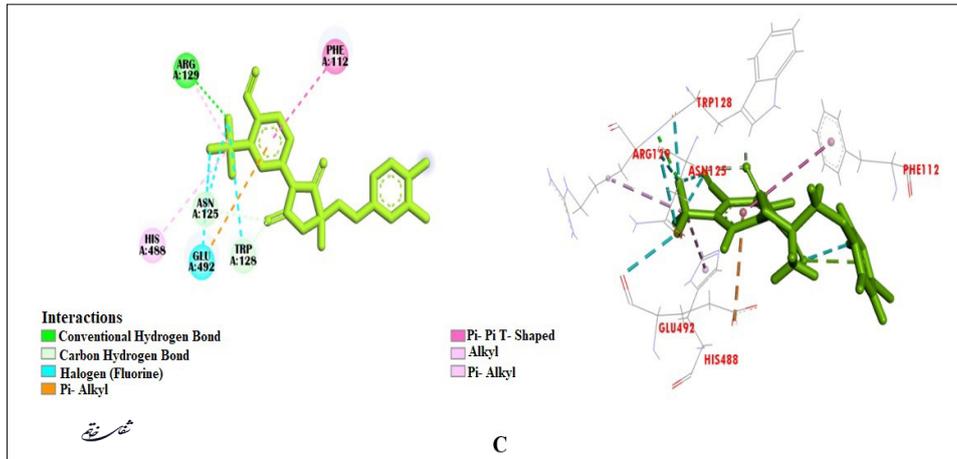
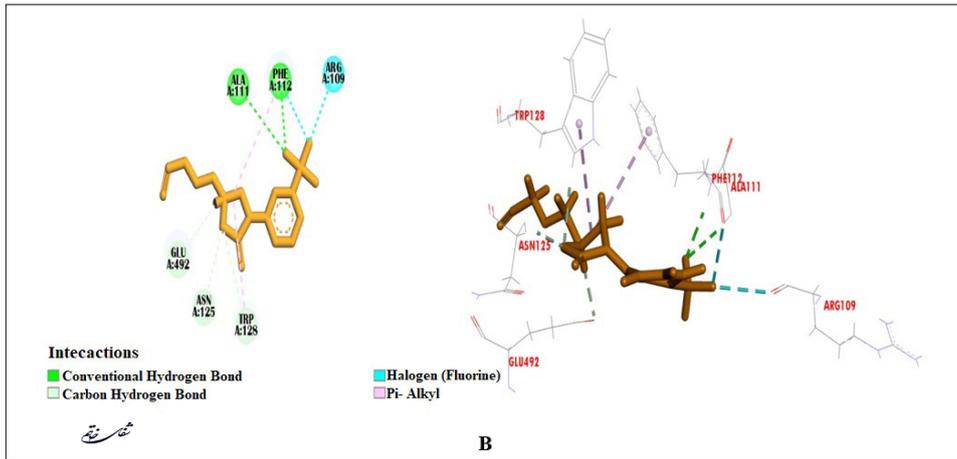
جهت فرایند جستجوی مجازی لیگاند رهبر به همراه آنزیم مونوآمین اکسیداز-A آماده‌سازی شده در پایگاه داده‌های zinc15 و zincpharmer استفاده شدند که حاصل این جستجو در بین بیش از ۲۱,۷۷۷,۰۹۳ لیگاند موجود در این پایگاه داده در نهایت ۲۶ لیگاند جدید



تصویر ۵- نقشه حرارتی آمینواسیدهای درگیر بین آنزیم مونوآمین اکسیداز-A و لیگاندهای مهاری انتخابی با کمک سرور MORPHEUS



تصویر ۶- تصویر برهمکنش لیگاندهای به دست آمده با آنزیم مونوآمین اکسیداز-A با استفاده از نرم‌افزار دیسکوری استودیو. A (لیگاند ۴۶) و B (لیگاند ۴۸) و C (لیگاند ۵۲) و D (لیگاند ۵۴) و E (تولوکسانن)



سیتوکین و کموکین در کشت‌های سلولی و مدل‌های حیوانی بیماری مانند افسردگی، پارکینسون، آسیب بافت ایسکمی / خونرسانی مجدد، بیماری پرپودنتال و صرع و آسیب ریة ناشی از سیگار نیز می‌باشند (۳۵). به‌عنوان نمونه طی یک مطالعه مشخص شد که یک بهبود سریع در بیماری کرون هنگام تجویز فنلزین (مهارکننده برگشت‌ناپذیر MAO-A/B) برای افسردگی رخ داده است. اضطراب و افسردگی از عوامل خطرزا در بیماری‌های التهابی روده هستند و علائم آن در دوره فعال بیماری بیشتر است (۳۶). با این حال، ۶ هفته پس از توقف فنلزین، علائم بیماری کرون دوباره در شخص بیمار نمایان گشت که این بیانگر نقش چندگانه این نوع مهارکننده‌ها می‌باشد (۳۷). اما به طور کلی عوارض جانبی این داروها مانند سمیت کبدی و بحران فشار خون بالا و در ترکیبات غیر هیدرازینی نیز سمیت کبدی و بحران فشار خون منجر به مرگ برخی از بیماران شد. از طرف دیگر امروزه مطالعه و طراحی داروهای ضد افسردگی و التهابی جدید با خواص چندگانه و با خطرات کمتر و مناسب‌تر و با توجه به هزینه و زمان بالای مورد نیاز برای مطالعات بالینی و به‌منظور صرفه‌جویی در زمان و هزینه، از طریق روش‌های کامپیوتری مانند فارماکوفور و QSAR^۴ و داکینگ بسیار رایج شده است. نرم‌افزارهای کامپیوتری، محاسبات برهم کنش‌های مولکولی را انجام می‌دهند و موجب افزایش درک ما از برهمکنش مولکول‌ها خواهند شد. بنابراین از طریق آن‌ها می‌توان پیش از انجام آزمایش‌های تجربی، به بررسی برهمکنش ترکیبات شیمیایی با رسپتورها پرداخت و ترکیباتی که احتمال اتصال بیشتری با مولکول هدف دارند را انتخاب کرد و در آزمایشگاه در سیستم‌های زنده مورد بررسی قرار داد. در مطالعه حاضر پس از انتخاب یک ترکیب مهارتی مرجع مونوآمین‌اکسیداز از بین چندین مهارکننده برگشت‌پذیر رایج این آنزیم، از آن برای جستجوی مجازی استفاده شد که بر اساس ویژگی‌های فارماکوفوری و ساختاری آن تعداد زیادی لیگاند به دست آمد، سپس طی فرایند داکینگ مولکولی بین این ترکیبات لیگاندهایی با قدرت مهارتی بهتر و انرژی اتصال مطلوب‌تر انتخاب

در حال حاضر در مطالعه، بسیاری از باقی‌مانده‌های دخیل در این واکنش پوشش داده شد که با پنج ترکیب تداخل ایجاد کرده‌اند. نقشه حرارتی ارائه شده در تصویر ۵، اهمیت بقایای دخیل در فعل‌وانفعالات بین محل فعال آنزیم مونوآمین‌اکسیداز-A و لیگاندهای مهارتی و نیز اشتراک آمینواسیدهای مشترک درگیر را در بین پنج ترکیب مهارتی موردنظر را نشان می‌دهد.

نتایج حاصل از داکینگ مولکولی

در این مرحله بین چهار لیگاند برتر و ترکیب رهبر و آنزیم مونوآمین‌اکسیداز-A بر همکنش‌های مختلفی ایجاد شد که در جدول ۱ به آن‌ها اشاره شده است. بر همین اساس تصاویر برهمکنشی ارائه شده بین لیگاندها و آنزیم که در تصویر ۶، بقایای دخیل در فعل‌وانفعالات بین محل فعال آنزیم مونوآمین‌اکسیداز-A و ترکیبات لیگاندی مهارتی را در قیاس با ترکیب رهبر نشان می‌دهد. همانطور که در شکل نشان داده شده است، LIG52 بیشترین فعل‌وانفعالات را با بیشترین تعداد باقی‌مانده متمایز و پس از آن LIG54 برقرار کرده است.

نتایج حاصل از ویژگی‌های AMED ترکیب مرجع و لیگاندهای برتر انتخابی

در این مرحله با استفاده از سرورهای PKCSM Molsoft, way2drug, swiss ADME, ADMETlab2.0، خواص مولکولی و تشابه دارویی توکسیسیتی و جذب متابولیسم و ترشح و انتشار ترکیبات لیگاندهای مهارتی پرداخته شد و نتایج زیر حاصل شد (جدول ۲).

بحث و نتیجه‌گیری

پژوهش‌های پیشین شواهد مختلفی را در زمینه اثربخشی درمان دارویی اختلال افسردگی ارائه کرده‌اند به‌طوری که در حیطه روانپزشکی، درمان دارویی به‌عنوان خط اصلی درمان این اختلال تلقی می‌شود. امروزه طیف گسترده‌ای از مهارکننده‌های MAO علاوه بر نقش در بسیاری از بیماری‌های مرتبط با CNS، دارای اثرات ضد التهابی در بافت‌های مختلف از طریق تغییرات بیان

لیگاندها	امتیاز وینا	لگاریتم P	لگاریتم S	وزن مولکولی	لگاریتم D	پیوندهای هیدروژنی گیرنده	پیوندهای هیدروژنی دهنده	پیوندهای چرخشی
لیگاند ۴۶	-۸	۱/۱۵	-۱/۰۷	۲۸۹/۰۳	۱/۲۲۵	۳	۲	۲
لیگاند ۴۸	-۸/۵	۲/۳۶	-۱/۹۸	۳۱۱/۱۷	۲/۵۸۲	۴	۱	۵
لیگاند ۵۲	-۹/۷	۱/۲۶	-۱/۶۹	۴۸۵/۱۶	۲/۷۰۷	۵	۳	۵
لیگاند ۵۴	-۸/۱	۱/۱۴	-۱/۰۱	۲۲۵/۱۴	۰/۳۳۲	۴	۲	۲
تولوکساتن	-۸	۱/۶۳	-۱/۶۹	۲۰۷/۰۹	۱/۲۰۶	۳	۱	۲

جدول ۲- ویژگی‌های AMED ترکیب مرجع و لیگاندهای برتر انتخابی

^۴ Quantitative Structure-Activity Relationship

انها اثر مهاری خوبی به ویژه LIG52 از خود نشان می‌دهند. نتایج داکینگ نشان می‌دهد که هر کدام از این ترکیبات با بقایای دخیل در گزینش‌پذیری سوپسترا و فعالیت کاتالیزوری نیز تعامل ایجاد می‌کنند که اینها می‌تواند فعالیت آنزیم مونوآمین اکسیداز-A را مختل و مهار کند که این در راستای تایید برخی کارها مانند کارهای توماس بروم و همکارانش (2020) مبنی بر نقش در کاهش التهابات این سری داروها بود. استخلاف‌های موجود در این لیگاندها بر میزان لیپوفیلیسیته این لیگاند تاثیر زیادی دارند (۴۰). این لیگاندها همچنین قادر به بر همکنش‌های $\pi-\pi$ است که با حلقه فنیل اسیدآمین‌هایی نظیر Arg129 در پیوند هستند و وجود تعداد مناسب پیوندهای قابل چرخش در آن‌ها (جدول ۲) بر روی خواص فیزیکی‌شیمیایی و جهت‌گیری فضایی در جایگاه اتصال به آنزیم مونوآمین اکسیداز-A موثر است (۳۹). بررسی رابطه ساختار و فعالیت این لیگاند با فعالیت آنزیم مونوآمین اکسیداز-A نشان داد که وجود حلقه‌های آروماتیک، بخش‌های هیدروفوبیک، آمین‌های نوع سوم، پیوندهای قابل چرخش ($RB < 5$) و پیوندهای هیدروژنی و دیگر پیوندها در افزایش قدرت برهمکنشی مهاری این لیگاندها موثر هستند (۴۰). می‌توان این‌طور استنباط کرد که تشکیل انواع پیوند هیدروژنی بهینه در این ترکیبات به‌منظور افزایش برهمکنش‌های هیدروفوب از عوامل مهم در نقش مهار مسیر التهابی فعال‌شونده توسط فعالیت آنزیم مونوآمین اکسیداز-A است که در راستای تایید اثرات التهابی کارهای opal.s و j.wu همکارانش بود (۴۱، ۴۲). همچنین از نتایج به دست آمده از سرورهای ADMEt- ,swiss ADME ,way2drug ,PKCSM molsoft lab2.0 که به بررسی خواص مولکولی و تشابه دارویی توکسیسیته و جذب متابولیسم و ترشح و انتشار ترکیبات لیگاند مهاری پرداخته شد، بر مبنای آن‌ها لیگاندهای مورد بررسی از نظر ضریب حلالیت ($\log S > 4$) و وزن مولکولی ($MW > 500$) و ضریب اکتانول/ آب که معیاری از آب‌دوستی ترکیب است ($\log P > 5$) شرایط مطلوبی داشتند (جدول ۱). همچنین از لحاظ مهار ترکیبات CYPs و مهار دارای جذب روده‌ای و فاقد سمیت کبدی و نیز ترکیبات لیگاندی مهاری انتخاب شده از مجموع این ویژگی‌های ذکر شده در مجموع امتیاز قابل قبولی کسب کرده‌اند (۴۴، ۴۳). تمام لیگاندهای مهاری انتخابی از قواعد پنجگانه لیپینسکی تبعیت کردند. بدین خاطر و بر اساس ویژگی‌های فاکتورهای دارویی این ترکیبات، آن‌ها همگی بدون هیچ‌گونه تخطی از ویژگی‌های ذکر شده می‌توانند به‌عنوان ترکیبات دارویی احتمالی در سیستم‌های بیولوژیکی به‌شمار آیند (۴۴، ۴۵). بدین خاطر ارزش آزمایش برای سنجش‌های بیوشیمیایی را دارند و می‌توانند به‌عنوان دارویی با ارزش برای مصرف در انسان البته پس از فرایندهای فاز بالینی در آزمایشگاه با رعایت احتیاطات لازم تجویز شوند، اگرچه این ویژگی‌ها در مطالعات *Insilico* بسیار قابل توجه هستند اما مطالعات بیشتر در شرایط آزمایشگاهی و بالینی بر روی حیوانات جهت اطمینان از صحت نتایج *Insilico* مربوط به لیگاندهای مهاری باید حتماً در نظر گرفته شود.

شدند (۳۸). طی نتایج حاصل از فرایند داکینگ نشان داده شد که لیگاند LIG52 که نسبت به بقیه انرژی اتصال بیشتری داشت ($VINA\ SCORE = -9.7$) و با آنزیم مونوآمین اکسیداز-A از طریق بر همکنش‌های هیدروژنی با آمینواسیدهای Arg129, ASN125, TRP128 و از طریق پیوندهای برهمکنش‌های هالوژنی و نیز به واسطه پیوندهای $\pi-\pi$ و الکیلی و از طریق TRP128, GLU492, آمینواسیدهای PHE112, GLU492, TRP128, HIS488, ARG129 بر همکنش‌های مهمی با آنزیم مونوآمین اکسیداز-A دارند که اکثریت آن‌ها پیوندهایی مشابه ترکیب مرجع با آنزیم برقرار کردند (تصویر 6C) و نسبت به بقیه و بر اساس نمودار نقشه حرارتی بیشترین شباهت برهمکنشی را با لیگاند مرجع داشت (تصویر ۵). لیگاند برتر دیگر LIG48 بود ($VINA\ SCORE = -8.5$) که دو پیوند هیدروژنی معمولی با PHE112, ALA111, سه پیوند هیدروژنی کربنی با TRP128, ASN125, GLU492, دو فعل و انفعال π -alkyl با PHE112, TRP128 و یک تعامل هالوژنی با ARG109 بین LIG48 و سایت فعال آنزیم مونوآمین اکسیداز-A ایجاد شد اما نسبت به بقیه و بر اساس نمودار نقشه حرارتی شباهت برهمکنشی کمتری با ترکیب مرجع داشت (تصویر 6B). سومین اتصال LIG54 بود که قرابت بالا را داشت ($vina\ score = -8.1$) که در محل اتصال با آنزیم مونوآمین اکسیداز-A برهمکنش‌های تعاملات دوبعدی و سه‌بعدی بین آنزیم مونوآمین اکسیداز-A و LIG54 را داشت در تصویر 6D نشان داده شده است. همانطور که در شکل مشاهده می‌شود، دو پیوند هیدروژنی معمولی با PHE112, PRO113 و دو پیوند هیدروژنی کربنی با TRP128, ASN125 و همچنین دو فعل و انفعال π -pi T-shaped با PHE112 و یک پیوند π -Anion با GLU492 بین LIG54 و بقایای واقع در آنزیم مونوآمین اکسیداز-A شکل گرفت. چهارمین اتصال با LIG46 بود که قرابت بالا را داشت ($vina\ score = -8$) که در محل اتصال با آنزیم مونوآمین اکسیداز-A برهمکنش‌های دو بعدی و سه‌بعدی بین این دو ترکیب در شکل 6A نشان داده شده است. همانطور که نشان داده شده است، یک پیوند هیدروژنی معمولی و یک پیوند کربنی هیدروژن با ASN125، یک پیوند π -Anion و GLU492 ion و یک فعل و انفعال π -alkyl با TYR124 و یک تعامل π -pi T-shaped با TRP128 بین LIG46 و بقایای واقع در آنزیم مونوآمین اکسیداز-A ایجاد شد. همانطور که در تصویر ۴ نشان داده شده است، LIG52 بیشترین فعل و انفعالات را با بیشترین تعداد باقی‌مانده متمایز و پس از آن LIG54 برقرار کرده است. در بین باقی‌مانده‌های متقابل Trp128, ASN125 و GLU492 در منطقه‌ای قرار دارند که همانند ترکیب مرجع، دیگر لیگاندهای مهاری انتخابی نیز از طریق این رزیدوها به آنزیم مونوآمین اکسیداز-A متصل می‌شوند. در مطالعه ما، هر دو LIG52, LIG54 علاوه بر برهمکنش‌های دیگر به ترتیب ۶ و ۵ برهمکنش همانند ترکیب مرجع با بقایای آنزیم ایجاد کردند که این شباهت بالای آنها با ترکیب مهاری مرجع و همچنین توان بالای برهمکنشی آنها را نسبت به ترکیب مرجع نشان می‌دهد و احتمالاً

نتایج به دست آمده از سرورهای مختلف بررسی خواص مولکولی و تشابه دارویی توکسیسیتی و جذب متابولیسم و ترشح و انتشار ترکیبات لیگاند مهارتی نتایج قابل قبولی به دست آمد. بدین خاطر و بر اساس ویژگی‌های فاکتورهای دارویی این ترکیبات، آن‌ها همگی بدون هیچ‌گونه تخطی از ویژگی‌های ذکر شده می‌توانند به‌عنوان ترکیبات دارویی احتمالی در سیستم‌های بیولوژیکی به‌شمار آیند اما اثبات این نتایج نیازمند مطالعات بیشتر در شرایط آزمایشگاهی و بالینی و بر روی حیوانات جهت اطمینان از صحت نتایج *In silico* می‌باشد.

نتایج حاصل نشان داد که هر کدام از ترکیبات مهارتی به دست آمده با بقایای دخیل در گزینش‌پذیری سوبسترا و فعالیت کاتالیزوری نیز تعامل ایجاد می‌کنند که این می‌تواند بر فعالیت آنزیم مونوآمین‌اکسیداز-A اثر بگذارد. این لیگاندها همچنین قادر به برهمکنش‌های مختلف و وجود تعداد مناسب پیوندهای قابل چرخش بر روی خواص فیزیکی‌شیمیایی و جهت‌گیری فضایی در جایگاه اتصال به آنزیم مونوآمین‌اکسیداز-A هستند. تشکیل انواع پیوند هیدروژنی بهینه در این ترکیبات به‌منظور افزایش بر همکنش‌های هیدروفوب از عوامل مهم در نقش مهار مسیر التهابی فعال‌شونده توسط فعالیت آنزیم مونوآمین‌اکسیداز-A است. همچنین از

منابع

- Tripathi, A. C., Upadhyay, S., Paliwal, S., and Saraf, S. K. Privileged Scaffolds as MAO Inhibitors: Retrospect and Prospects. *Eur. J. Med. Chem.* 2018; 145, 445–97.
- Ramsay, R. R., and Albrecht, A. Kinetics, Mechanism, and Inhibition of Monoamine Oxidase. *J. Neural Transm. (Vienna)* 2018; 125 (11), 1659–83.
- Binda C. L. M., Hubálek F., Restelli N., Edmondson D. E., and Mattevi A., Insights into the mode of inhibition of human mitochondrial monoamine oxidase B from high-resolution crystal structures”, *Proc. Natl.Acad. Sci.* .2003; 100 (17), 9750-5.
- Bortolato, M., Chen, K., and Shih, J. C. Monoamine Oxidase Inactivation: from Pathophysiology to Therapeutics. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008; 60(13-14) 1527–33.
- Dreiseitel A, Korte G, Schreier P, Oehme A, Locher S, Domani M, Hajak G. and Sand P.G, Berry anthocyanins and their aglycons inhibit monoamine oxidases A and B”, *Pharmacol. Res.* 2009 59(5), 306-11.
- Bortolato, M., and Shih, J. C. Behavioral Outcomes of Monoamine Oxidase Deficiency: Preclinical and Clinical Evidence. *Int. Rev. Neurobiol.* 2011; 100, 13–42.
- Tipton, K. F. 90 Years of Monoamine Oxidase: Some Progress and Some Confusion. *J. Neural Transm. (Vienna)*. 2018; 125 (11), 1519–51.
- Edmondson, D. E., and Binda, C. Monoamine Oxidases. *Subcell Biochem.* 2018; 87, 117–39.
- Pletscher, A. The Discovery of Antidepressants: a Winding Path. *Experientia.* 1991.47 (1), 4–8.
- Vakili N, Asgari K, Kalantari M, Molavi H, Asheghan M. The Effect of Alexithymia, Anxiety, and Depression on Pain Severity in Female Patients with Fibromyalgia in Tehran. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam.* 2015 Dec 10; 3(4): 49-56.
- Al-Nuaimi, S. K., Mackenzie, E. M., and Baker, G. B. Monoamine Oxidase Inhibitors and Neuroprotection: a Review. *Am. J. Ther.* 2012; 19 (6), 436–48.
- Hasan, F., McCrodden, J. M., Kennedy, N. P., and Tipton, K. F. The Involvement of Intestinal Monoamine Oxidase in the Transport and Metabolism of Tyramine. *J. Neural Transm. Suppl.* 1988 26, 1–9.
- Gillman, P. K. A Reassessment of the Safety Profile of Monoamine Oxidase Inhibitors: Elucidating Tired Old Tyramine Myths. *J. Neural Transm. (Vienna)*. 2018. 125 (11), 1707–17.
- Anderson, M. C., Hasan, F., McCrodden, J. M., and Tipton, K. F. Monoamine Oxidase Inhibitors and the Cheese Effect. *Neurochem. Res.* 1993. 18(11), 1145–49.
- Jalilvand M, Souri R, Solimanitabar M. The Effectiveness of Yoga Exercises on Anxiety and Depression in Patients with Psoriasis. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam.* 2021 Mar 10;9(2):60-7.
- Thomas Broome, S., Louangaphay, K., Keay, K. A., Leggio, G. M., Musumeci, G., and Castorina, A. Dopamine: an Immune Transmitter. *Neural Regen.Res.* 2020. 15 (12), 2173–85.
- Lin, A., Song, C., Kenis, G., Bosmans, E., De Jongh, R., Scharpe, S., et al. The In Vitro Immunosuppressive Effects of Moclobemide in Healthy Volunteers. *J. Affect Disord.* 2000. 58 (1), 69–74.
- Opal, S. M., and DePalo, V. A. Anti-inflammatory Cytokines. *Chest.* 2000. 117(4), 1162–72.

19. Trudler, D., Weinreb, O., Mandel, S. A., Youdim, M. B., and Frenkel, D. DJ-1 Deficiency Triggers Microglia Sensitivity to Dopamine toward a Proinflammatory Phenotype that Is Attenuated by Rasagiline. *J. Neurochem.* 2014. 129 (3), 434–47.
20. Bielecka, A. M., Paul-Samojedny, M., and Obuchowicz, E. Moclobemide Exerts Anti-inflammatory Effect in Lipopolysaccharide-Activated Primary Mixed Glial Cell Culture. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2010. 382 (5-6), 409–17.
21. Amirpour B, Aghayousefi A, Goli R, Abdolmaleki L. Biomarkers of Cardiovascular Responses among War Veterans with Posttraumatic Stress Disorder. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam.* 2015 Dec 10;3(4): 57-64.
22. Peehl, D. M., Coram, M., Khine, H., Reese, S., Nolley, R., and Zhao, H. The Significance of Monoamine Oxidase-A Expression in High-Grade Prostate Cancer. *J. Urol.* 2008. 180 (5), 2206–11.
23. Shih, J. C. Monoamine Oxidase Isoenzymes: Genes, Functions, and Targets for Behavior and Cancer Therapy. *J. Neural Transm. (Vienna).* 2018. 125 (11), 1553–66.
24. Wu, J. B., Yin, L., Shi, C., Li, Q., Duan, P., Huang, J. M., et al. MAA-dependent Activation of Shh-IL6-RANKL Signaling Network Promotes Prostate Cancer Metastasis by Engaging Tumor-Stromal Cell Interactions. *Cancer Cell* 2017. 31 (3), 368–82.
25. Carradori, S., and Petzer, J. P. Novel Monoamine Oxidase Inhibitors: a Patent Review (2012- 2014). *Expert Opin. Ther. Pat.* 2015. 25 (1), 91–110.
26. Carradori, S., Secci, D., and Petzer, J. P. MAO Inhibitors and Their Wider Applications: a Patent Review. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2018. 28 (3), 211–26.
27. Gealageas, R., Devineau, A., So, P. P. L., Kim, C. M. J. Surendrass, J., Buchwalder, C., et al. Development of Novel Monoamine Oxidase-B (MAO-B) Inhibitors with Reduced Blood-Brain Barrier Permeability for the Potential Management of Noncentral Nervous System (CNS) Diseases. *J. Med. Chem.* 2018. 61 (16), 7043–64.
28. Menazza, S., Blaauw, B., Tiepolo, T., Toniolo, L., Braghetta, P., Spolaore, B., et al. Oxidative Stress by Monoamine Oxidases Is Causally Involved in Myofiber Damage in Muscular Dystrophy. *Hum. Mol. Genet.* 2010. 19 (21), 4207–4215.
29. Deshwal, S., Di Sante, M., Di Lisa, F., and Kaludercic, N. Emerging Role of Monoamine Oxidase as a Therapeutic Target for Cardiovascular Disease. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2017. 33, 64–9.
30. Detsi, A., Kontogiorgis, C., and Hadjipavlou-Litina, D. Coumarin Derivatives: an Updated Patent Review (2015-2016). *Expert Opin. Ther. Pat.* 2017. (11), 1201–26.
31. Yin, L., Li, J., Liao, C. P., and Jason Wu, B. Monoamine Oxidase Deficiency Causes Prostate Atrophy and Reduces Prostate Progenitor Cell Activity. *Stem Cells.* 2018. 36 (8), 1249–58.
32. Gábor Erdős, Zsuzsanna Dosztányi. Analyzing Protein Disorder with IUPred2A *Current Protocols in Bioinformatics* 2020; 70(1):e99.
33. Refsgaard HHF, Jensen BF, Brockhoff PB, Padkjaer SB, Guldbrandt M, Chistensen MS. In silico prediction of membrane permeability from calculated molecular parameters. *J Med Chem.* 2005; 48(3): 805-11.
34. Debnath, Pharmacophore mapping of a series of 2,4-diamino-5-deazapteridine Inhibitors of mycobacterium avium complex dihydrofolate reductase, *J. Med. Chem.* 2002. 45 (1) 41–53.
35. Mousazadeh O, Haji Alizadeh K. Prediction of Depression Based on Dysfunctional Attitudes, Personality Traits, and Family Communication Patterns among Patients with Epilepsy. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam.* 2017 Oct 10; 5(4): 47-56.
36. Graff, L. A., Walker, J. R. and Bernstein, C. N. Depression and Anxiety in Inflammatory Bowel Disease: a Review of Comorbidity and Management. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009. 15 (7), 1105–18.
37. Kast, R. E. Crohn's Disease Remission with Phenelzine Treatment. *Gastroenterology.* 1998. 115 (4), 1034–5.
38. Dveksler GS, Pensiero MN, Cardellichio CB, Williams RK, Jiang GS, et al. Cloning of the mouse hepatitis virus (MHV) receptor: expression in human and hamster cell lines confers susceptibility to MHV. *J Virol.* 1991; 65:6881–91.
39. Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kapple KD. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J Med Chem.* 2002; 45(12): 2615-23.
40. Hendrayani SF, Al-Harbi B, Al-Ansari MM, Silva G, Aboussekhra A. The inflammatory/cancer-related IL-6/STAT3/NF-κB positive feedback loop includes AUF1 and maintains the active state of breast myofibroblasts. *Oncotarget.* 2016; 7:41974–85.
41. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, Wang J, Qin Y, Zhang X, Yan X, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19):

The perspectives of clinical immunologists from China. *Clin. Immunol.* 2020, 214, 108393. [CrossRef]

42. Lai C.-C, Shih T.-P, Ko W.-C, Tang H.-J, Hsueh P.-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2020, 55, 105924. [CrossRef] [PubMed].

43. Daina A, Zoete V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem.* 2016. 11, 1117–21.

44. Ritchie T. J, Ertl P, Lewis R. The graphical representation of ADME-related molecule properties for medicinal chemists. *Drug Discov. Today.* 2011. 16, 65–72.

45. Khosravi Z, Rahmatinejad P, Farah Bijari A. Comparing Quality of Intimate Relationship and Anger Experience in Patients with Borderline Personality and Bipolar-II Disorders. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam.* 2015 Dec 10; 3(4): 1-9.