



دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر
فصلنامه‌ی کاربرد شیمی در محیط زیست

سال چهاردهم، شماره‌ی ۵۳
بهار ۱۴۰۲، صفحات ۳۸-۳۱

مطالعات QSAR، داکینگ مولکولی و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی روی بازدارنده‌های اپیزنی

قاسم قاسمی *

گروه مهندسی شیمی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

Email: ghasemi@iaurasht.ac.ir

بابک مطهری

گروه مهندسی کامپیوتر، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

ربابه صیادی کردآبادی

گروه مهندسی شیمی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

امید علیزاده

گروه مهندسی شیمی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

پذیرش: ۱۴۰۲/۰۵/۲۹

بازنگری: ۱۴۰۲/۰۲/۰۵

دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۳۰

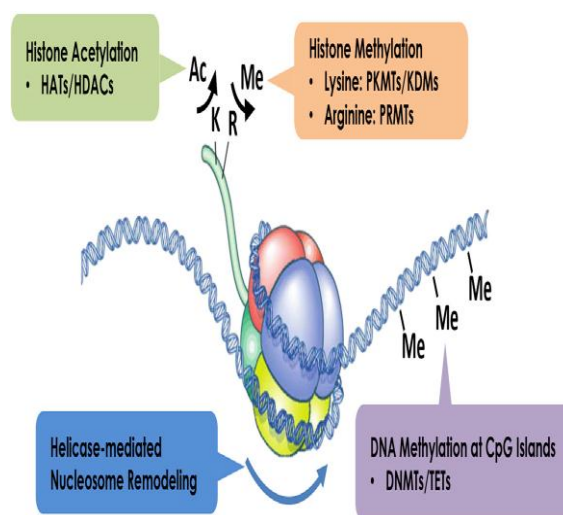
چکیده

توسعه QSAR و داکینگ مولکولی کلید ارزیابی پاتومکانیسم بیماری‌های اپی ژنی هستند. QSAR، داکینگ مولکولی و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی روی تعدادی از مدولاتور اصلاح شده کروماتین پروتئینی به عنوان عوامل ضد سرطان انجام شده است. الگوریتم رقابت استعماری، PLS، PCR، MLR و شبیه‌سازی مونته کارلو در مدل‌های QSAR استفاده شده است. توصیف کننده‌های انتخاب شده شامل جرم اتمی، حجم و اندروالس، شکل و ساختار ژئومتری ترکیبات بودند. سپس بررسی‌های داکینگ مولکولی با برنامه اتوداک وینا با دقت بالا انجام شد. بر اساس تعداد پیوند هیدروژنی، طول پیوند، افینیتی و RMSD بهترین کمپلکس‌ها انتخاب شدند. بر اساس مطالعات QSAR، داکینگ مولکولی و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی ترکیبات ۹ و ۱۴ برای داروهای ضد سرطان پیشنهاد می‌شوند. توصیف کننده‌های Drug-likeness از ترکیبات با برنامه DruLiTo محاسبه شدند. در مطالعات داکینگ بالاترین افینیتی ۹ کیلوکالری بر مول بود که بین سیستم آنزیمی PDB: 3MXF و مولکول‌های بهینه شده بوده که نشان از برهمکنش قوی دارد.

کلیدواژه: QSAR پروتئین‌های کروماتین اصلاح شده، الگوریتم رقابت استعماری، داکینگ مولکولی، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی.

مقدمه

اپیژنتیک اشاره به توانایی ارگانیزم به اثر تغییرات فنوتایپیک بدون تغییر در ژنوم است. تغییرات ویژه ژنی در ساختار کروماتین بوسیله پروتئین‌های اصلاح شده کروماتین تسهیل می‌شود. در شکل ۱ ساختار اصلاح کروماتین را می‌بینم [۸-۱].



شکل ۱: اصلاح ساختار کروماتین با 'CMPs'

دخالته تغییر اپی ژنی با ژن‌های تومور پروژنیاتور باعث سخت شدن پیش‌بینی سرطان می‌شود [۹-۱۱]. مطالعه فاینبرگ [۱۲] نشان داد بیماری ویژه سندروم باک واید-واید مان بوسیله اثر اپی ژنی حاصل می‌شود.

فایل‌های اسمایل برای ارزیابی ساختار مولکولی در کورال سی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۳]. بسیاری از روش‌ها در طراحی دارو استفاده می‌شوند. روش پایه لیگاند در ارتباط با مطالعات QSAR است.

در نرم افزارهای مختلف با استفاده از پروتئین‌های سخت یا انعطاف پذیر از الگوریتم‌ها استفاده می‌کنند. یافته‌های بیولوژیک باید یافته‌های محاسباتی را تایید کند. اعتبار سنجی

مطالعات داکینگ با رداکینگ کوکریستالی در ساختار پذیرنده انجام می‌شود [۱۴-۱۵]. محاسبات دینامیک مولکولی در طراحی دارو استفاده می‌شود. در عین حال مطالعات ترکیبی QSAR، داکینگ و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی ترکیبات جدید بازدارنده‌های CMP انجام نشده است [۱۶-۱۸]. در این کار مطالعات QSAR، داکینگ و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی روی ۳۰ ترکیب انجام شده است. بنا به این مطالعات دو ترکیب بعنوان داروهای جدید پیشنهاد شده‌اند.

مواد و روش‌ها

-رابطه کمی فعالیت -ساختار^۲ با حداقل مربعات جزیی^۳، رگرسیون اجزای اصلی^۴، الگوریتم رقابت استعماری^۵ ساختار ۳۰ ترکیب CMP با برنامه هایپر کم رسم شد. مقادیر تجربی pIC₅₀ در ویوو و تعدادی در ویترو از منابع بدست آمده است [۱۹]. همه ترکیبات با برنامه گوسین با روش B3LYP/6-311+G(d,p) بهینه شده‌اند. ۳۲۲۶ توصیف‌گر تولید شدند. ICA، PCR، PLS و شبیه‌سازی مونته کارلو در مدل‌های QSAR استفاده شده‌اند. برای روش‌های آماری برنامه‌های متلب SPSS و Unscrambler استفاده شدند.

-رابطه کمی فعالیت -ساختار با کورال سی^۶ در برنامه کورال سی از آستانه ۱ تا ۵ و اپوک ۲۵ استفاده شد.

-داکینگ و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی ساختار سه بعدی پذیرنده پروتینی با 3MXF از PDB: سایت <http://www.rcsb.org> بدست آمد. ساختار ورودی با استفاده از برنامه گروماکس در ابونتو بدست آمد. مطالعات داکینگ مولکولی با autdock-mgtools-1.5.6 برای ارزیابی برهم کنش‌ها انجام شد. داکینگ منظم و انعطاف پذیر بررسی شد. اعتبار سنجی داکینگ با رداکینگ صورت

² Quantitative structure Activity Relationship(QSAR)

³ Partial least squares (PLS)

⁴ Principle Component Regression (PCR)

⁵ Imperialist Competitive Algorithm (ICA)

⁶ Coralsea

¹ Chromatin modifying proteins

(Q2) و R^2_{predict} انجام گرفت. Q2 معادل ۰/۹۵ و R^2_{predict} معادل ۰/۹۶ بود.

گرفت. فضای گرید ۰/۳۷۵ آنگستروم با مرکز گرید $x=30$ ، $y=17$ ، $z=-0.5$ بود. سایت فعال با سرور متاپاکت ۲ تعیین شد.

جدول ۱- پارامترهای آماری بدست آمده با روش های QSAR

الف. $RMSE_{C,P}$: R

Method	RMSE test	RMSE train	R ² (total)
ICA	۰/۵۰۰۲	۰/۱۳۵۶	۰/۹۷۶۰
ICA-MLR	الف ۰/۱۲۰۱	-	۰/۹۶۱۰
ICA-PLS	الف ۰/۱۹۱۰	-	۰/۹۰۲۹
ICA-PCR	۰/۱۸۱۰	-	۰/۹۱۲۵

- کورال سی

جدول ۲ شامل نمایش نتایج شبیه سازی مونته کارلو در سه سری آموزش، تست و کالیبراسیون است. مقادیر ضرایب تعیین بسیار مناسبند. همبستگی مقادیر تجربی و محاسباتی محاسباتی pic_{50} محاسبه شده با کورال سی در شکل ۲ نشان داده شده است. مقدار R^2 معادل ۰/۹۵ نشان از همبستگی بالایی بین مقدار تجربی و محاسباتی pic_{50} دارد.

تعدادی از اسیدهای آمینه در حفره پیوندی شامل 99 Lys (A)، 145(A) Asp، 146(A) Ile، 140(A) Asn، 149(A) بودند. برنامه v.1.4.5 LigPlot+ برای نشان دادن پیوندهای هیدروفوبیک، پیوند هیدروژنی و طول پیوندها استفاده شد. توصیف کننده های Drug-likeness با برنامه DruLiTo تولید شدند. محاسبات شبیه سازی دینامیک مولکولی با برنامه گروماکس ۲۰۱۸/۱ با میدان نیروی گروموس A₅ با اسکیل زمانی ۲۰ نانو ثانیه در مولکول های ۹ و ۱۹ انجام شد.

نتایج و بحث

- رابطه کمی فعالیت - ساختار

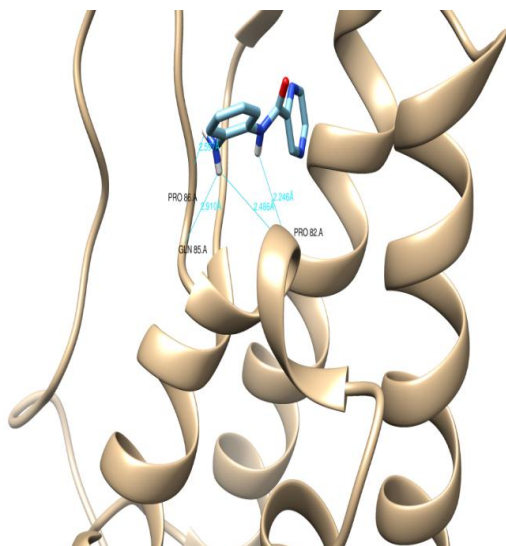
جرم اتمی، حجم واندروالسی، شکل و ساختار ژئومتری ترکیبات در مطالعه ما مهم بودند. پارامترهای آماری در جدول ۱ داده شده اند. اعتبار سنجی داخلی و خارجی با leave-one-out (LOO) cross-validation coefficient

جدول ۲- کمیت های آماری محاسبه شده با برنامه کورال سی

	n	R ²	CCC	IIC	Q2	s	MAE
آموزش	۱۲	۰/۹۷۲۸	۰/۹۸۶۲	۰/۷۰۴۵	۰/۹۵۸۶	۰/۱۱۴	۳۵۸
تست	۹	۰/۹۹۲۹	۰/۶۹۰۸	۰/۲۶۸۱	۰/۹۸۸۷	۰/۴۸۴	۹۸۵
کالیبراسیون	۹	۰/۶۵۰۹	۰/۶۹۵۱	۰/۸۰۶۸	۰/۴۵۳۶	۰/۲۹۲	۱۳

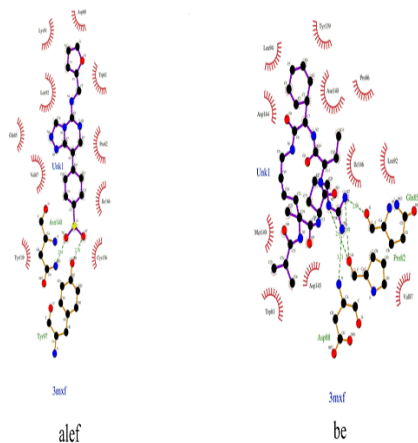
n تعداد ترکیبات، R ضریب همبستگی، Q ضریب همبستگی cross-validated، CCC ضریب همبستگی مطابقت، IIC شاخص همبستگی ایده آلی، S تخمین خطای استاندارد، MAE میانگین خطای مطلق

حداقل RMSD ۰/۲۰۷/ آنگستروم بود که نشان از این دارد که داکینگ به خوبی انجام شده است. ماکزیمم آفینیتی برای مولکول‌های ۹ و ۱۴ و ۱۹ و ۲۱ بودند.



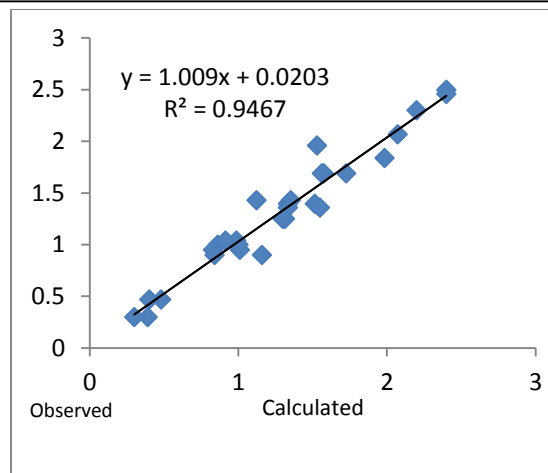
شکل ۴: برهمکنش ترکیب ۱۹ در سایت فعال در داکینگ با برنامه کمیرا

برهمکنش‌ها با استفاده از برنامه Lig- Plot+ v.1.4.5 نشان داده شده است.



شکل ۵: داکینگ شکل ۵. داکینگ 3MXF- مولکول‌ها. نشان داده شده با برنامه LigPlot+ v.1.4.5 الف: مولکول ۹ ب: مولکول ۱۴

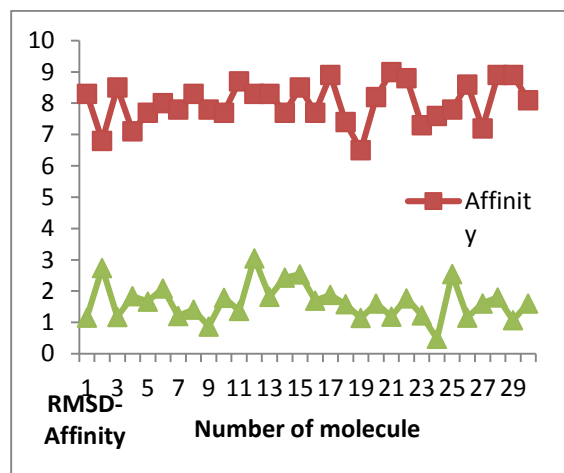
حداکثر تعداد پیوند هیدروژنی ۴ بود. روند تشکیل پیوندهای هیدروژنی به گونه زیر بود.



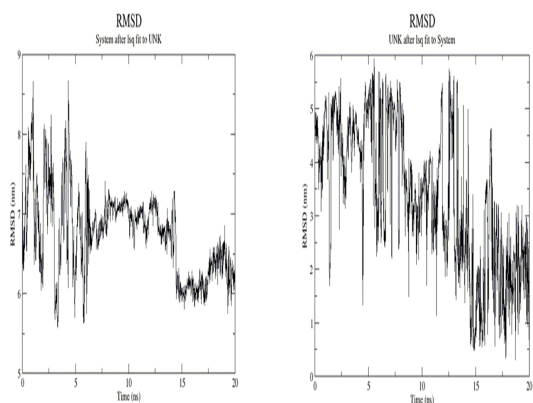
شکل ۲: همبستگی مقادیر تجربی و محاسباتی PIC₅₀ محاسبه شده با کورال سی

-داکینگ مولکولی

مطالعات داکینگ مولکولی در مقابل پذیرنده پروتینی با PDB: 3MXF نشان داد که داکینگ به صورت مناسبی انجام شده است (شکل ۳). آفینیتی در محدوده ۳- تا ۹- کیلو کالری بر مول بوده است. پذیرنده تعدادی پیوند هیدروژنی و پیوندهای هیدروفوبیک را در شاخه A نشان می‌دهد (شکل- های ۴-۵).



شکل ۳: RMSD و آفینیتی محاسبه شده با برنامه autodock-mgl tools-1.5.6 در داکینگ



Alef

Be

شکل ۶: الف: RMSD محاسبه شده با گروماکس برای پذیرنده-
مولکول ۹ ب: RMSD محاسبه شده با گروماکس برای پذیرنده-
مولکول ۱۹

- توصیف کننده های دارو- شباهت^۷

توصیف کننده های دارو- شباهت ترکیبات نظیر Log، پیوند
هیدروژنی پذیرنده، پیوند هیدروژنی دهنده، تعداد پیوندهای
قابل چرخش و nHB بوسیله برنامه DruLiTo محاسبه شده و
در جدول ۳ نشان داده شده اند. Log p اشاره به ضریب تقسیم
لیگاند دارد که به طور طبیعی بین ۵/۶ تا ۰/۴- قرار دارند. همه
مقادیر در این محدوده هستند.

- مولکول ۳ Pro 82
- مولکول ۴ Gln 85
- مولکول ۵ Asn 140
- مولکول ۶ Ile 146 و Pro 82
- مولکول ۷ Ile 146 و Pro 82
- مولکول ۸ Tyr 97
- مولکول ۹ Asn 140 و Tyr 97
- مولکول ۱۱ Asn 140
- مولکول ۱۲ Asn 140
- مولکول ۱۳ Ile 146
- مولکول ۱۴ Pro 82, Gln 85 و Asp 88
- مولکول ۱۶ Tyr 139 و Ile 146
- مولکول ۱۸ Asp 145
- مولکول ۱۹ PRO 82
- مولکول ۲۰ Tyr 97
- مولکول ۲۴ Gln 85 و Asn140
- مولکول ۲۵ Gln 85
- مولکول ۲۶ Pro 86 و Asp 88
- مولکول ۲۹ Asp 88 و Asn 140
- مولکول ۳۰ Tyr 97 و Met 132

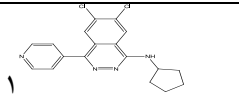
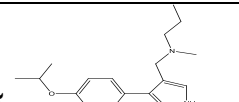
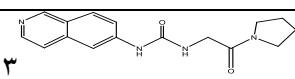
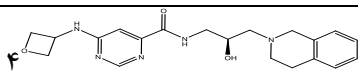
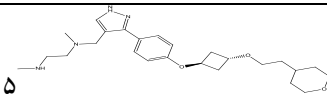
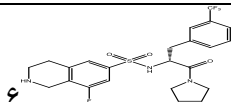
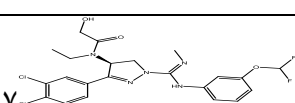
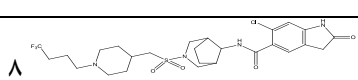
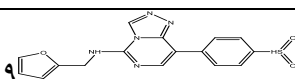
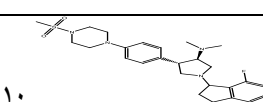
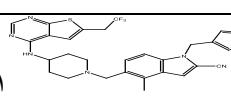
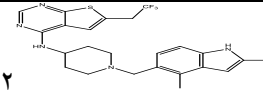
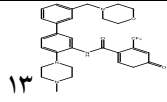
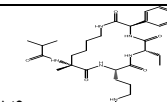
- شبیه سازی دینامیک مولکولی

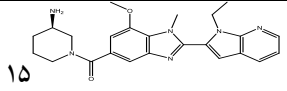
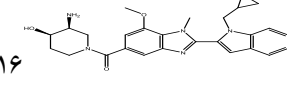
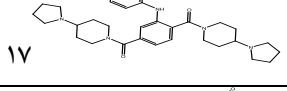
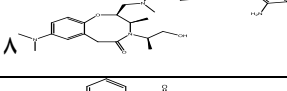
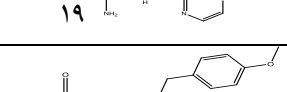
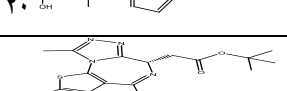
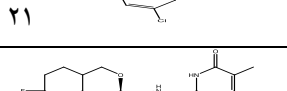
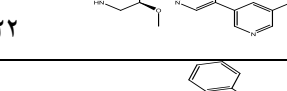
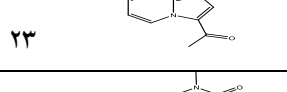
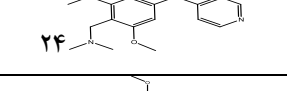
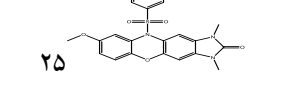
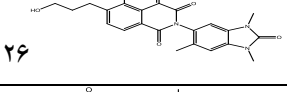
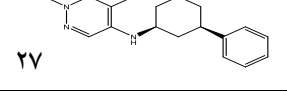
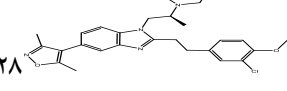
RMSD در شکل ۶ نشان داده شده است. حداقل مقدار آن
۲,۵ آنگستروم است که نتایج داکینگ را تایید می کند و با
آن مطابقت دارد.

⁷ Drug-likeness

جدول ۳- توصیف کننده‌های دارو-مشابهت ترکیبات ۱-۳۰ محاسبه شده با برنامه DruLiTo

الف: MW جرم مولکولی، ب: Log p ضریب توزیع، پ: HBA تعداد پیوند هیدروژنی پذیرنده، ت: HBD تعداد پیوند هیدروژنی دهنده، ث: nRB تعداد پیوندهای قابل چرخش، ج: nHB تعداد پیوند هیدروژن

Molecule	MW ^{الف}	Log P ^ب	HBA ^پ	HBD ^ت	nRB ^ث	nHB ^ج
	۳۵۸	۳/۶۸	۴	۱	۳	۵
	۲۸۶	۲/۹۹	۳	۱	۷	۴
	۲۹۸	-۰/۷۰۴	۶	۲	۶	۸
	۳۸۳	-۱/۴۸	۸	۳	۸	۱۱
	۴۴۲	۲/۲۱	۷	۲	۱۲	۹
	۴۹۹	۰/۸۴۶	۶	۲	۸	۸
	۵۱۳	۲/۸۳	۸	۲	۱۰	۱۰
	۵۹۰	۲/۹۹	۸	۲	۱۰	۱۰
	۳۵۴	۰	۸	۱	۵	۹
	۴۸۶	۱/۱۶	۶	۰	۵	۶
	۵۶۴	۳/۱۰	۸	۲	۸	۱۰
	۴۸۴	۲/۳۶	۶	۲	۶	۸
	۵۵۴	۲/۰۳	۷	۱	۸	۸
	۵۸۶	۲	۱۳	۸	۱۰	۲۱

 <p>۱۵</p>	۴۳۲	۲/۷۲	۸	۱	۵	۹
 <p>۱۶</p>	۴۷۳	۲/۳۴	۸	۲	۶	۱۰
 <p>۱۷</p>	۵۲۹	۲/۸۴	۷	۱	۸	۸
 <p>۱۸</p>	۵۵۹	۰/۷۷	۹	۳	۱۰	۱۲
 <p>۱۹</p>	۲۱۴	-۱/۳۸	۵	۲	۳	۷
 <p>۲۰</p>	۲۹۶	۱/۱	۳	۲	۵	۵
 <p>۲۱</p>	۴۵۶	۴/۳۰	۶	۰	۵	۶
 <p>۲۲</p>	۵۲۷	۰/۹۳۹	۸	۳	۷	۴
 <p>۲۳</p>	۳۷۱	۲/۷۰	۵	۰	۶	۵
 <p>۲۴</p>	۳۵۳	۰/۲۲۶	۶	۰	۵	۶
 <p>۲۵</p>	۴۹۷	۲/۱۵	۱۰	۰	۵	۱۰
 <p>۲۶</p>	۴۲۹	۱/۰۱	۷	۱	۴	۸
 <p>۲۷</p>	۳۷۶	۲/۵۰	۵	۱	۳	۶
 <p>۲۸</p>	۵۰۸	۲/۳۹	۵	۰	۸	۵

 ۲۹	۴۶۸	۲/۴۷	۷	۰	۸	۷
 ۳۰	۳۲۱	۲/۲۳	۵	۱	۴	۶

[10] Lappalainen, T., Greally, J.M., 2017, Associating cellular epigenetic models with human phenotypes, *Nature Reviews Genetics*, 18, 441–451.

[11] Stricker, S.H., A. Köferle, Beck, S., 2016, From profiles to function in epigenomics, *Nature Reviews Genetics*, 18, 51–66.

[12] Feinberg, A.P., Tycko, B., 2004, The history of cancer epigenetics, *Nature Reviews Cancer*, 4, 143–153.

[13] Toropov, A.A., A. P. Toropova, R. G. Diaza, E. Benfenati, Gini, G., 2012, SMILES- based optimal descriptors: QSAR modeling of estrogen receptor binding affinity by correlation balance, *Structural Chemistry*, 23(2), 529-544.

[14] Meng, X.Y., H.X. Zhang, M. Mezei, Cui, M., 2011, Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery, *Current Computer-Aided Drug Design*, 7, 146-157.

[15] Ferreira, L.G., R.N. Dos Santos, G.Oliva, Andricopulo, A.D., 2015, Molecular docking and structure-based drug design strategies, *Molecules*, 2, 13384-13421.

[16] Rosales-Hernández, M.C., Correa-Basurto, J., 2015, The importance of employing computational resources for the automation of drug discovery, *Expert Opinion on Drug Discovery*, 10(3), 213-219.

[17] Jimenez-Botello, L.C., M.A. Soriano-Ursúa, Deeb, O., 2013, A. Segura-Cabrera, M. Martínez- Archundia, Homology modeling, molecular dynamics and docking simulations of rat A2A receptor: A three- dimensional model validation under QSAR studies, *Current Trends in Medicinal Chemistry*, 7, 35-52.

[18] Sánchez-Guerrero, E., M.E. Hernández-Campos, J. Correa-Basurto, P. López-Sanchez, Tolentino -Lopez, L.E., 2015, Three-dimensional structure and molecular dynamics studies of prorrenin/renin receptor: description of the active site, *Molecular BioSystems*, 1(9), 2520-2528.

[19] Ribich, S., Harvey, D., Copeland, R.A., 2017, Drug Discovery and Chemical Biology of Cancer Epigenetics, *Cell Chemical Biology*, 24, 1120-1146.

نتیجه گیری

مطالعات QSAR با استفاده از ICA, PLS, PCR و شبیه سازی مونته کارلو انجام شده است. جرم اتمی، حجم واندروالس، شکل و ژئومتری ساختار مهم بودند. بطور کلی تطابق خوبی بین نتایج QSAR، داکینگ و شبیه سازی دینامیک مولکولی بود. نمایش بر هم کنش ها با برنامه v.1.4.5 LigPlot+ انجام شد. مولکول های ۹ و ۱۴ ترکیبات پایداری هستند که به عنوان داروهای جدید برای مطالعات آزمایشات کلینیکی پیشنهاد می شوند.

سپاسگزاری

از مدیریت محترم دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت برای حمایت هایشان قدردانی می شود.

منابع

- [1] Ptashne, M., 2013, Epigenetics: core misconception, *Proceeding National Academy of Sciences of the USA*, 110, 7101–7103.
- [2] Arrowsmith, C.H., C. Bountra, P.V. Fish, K. Lee, Schapira, M., 2012, Epigenetic protein families: a new frontier for drug discovery, *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(2012) 384–400.
- [3] Copeland, R.A., Solomon, M.E., Richon, V.M., 2009, Protein methyltransferases as a target class for drug discovery, *Nature Reviews Drug Discovery*, 8, 724–732.
- [4] Piunti, A., Shilatifard, A., 2016, Epigenetic balance of gene expression by Polycomb and COMPASS families, *Science*, 352, aad9780.
- [5] Soshnev, A.A., Josefowicz, S.Z., Allis, C.D., 2016, Greater than the sum of parts: complexity of the dynamic epigenome, *Molecular Cell*, 62, 681–694.
- [6] Tessarz, P., Kouzarides, T., 2014, Histone core modifications regulating nucleosome structure and dynamics, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15, 703–708.
- [7] Shortt, J., C.J. Ott, R.W. Johnstone, Bradner, J.E., 2017, A chemical probe toolbox for dissecting the cancer epigenome, *Nature Reviews Cancer*, 17, 160–183.
- [8] Pfister, S.X., Ashworth, A., 2017, Marked for death: targeting epigenetic changes in cancer, *Nature Reviews Drug Discovery*, 16, 241–263.
- [9] Feinberg, A.P., M.A. Koldobskiy, Göndör, A., 2016, Epigenetic modulators, modifiers and mediators in cancer aetiology and progression, *Nature Reviews Genetics*, 17, 284–299.