



Studies of QSAR, Molecular Docking, and Molecular Dynamics Simulation of FLAP Inhibitors for Coronary Artery Disease¹

Qasem Qasemi

Abstract

Objectiv: 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) is necessary in synthesis of leukotriene, which are lipid mediators. In the present work, a QSAR study was conducted on 30 molecules. Accordingly, the auto molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations were performed and 2 novel drugs were proposed.

Methods: The structures of 30 molecules of FLAP inhibitors were drawn using CHEMDRAW program. The required experimental data was obtained from the literature. Ligand input structure was drawn using Marvin Sketch software and the docking studies were performed using Vina program to evaluate the interactions. In the QSAR study, the CORALSEA software has been employed as a tool of modeling of the FLAP inhibitor activity of 30 compounds. In the molecular docking study, the binding affinity was obtained between each of enzyme systems (PDB: 1B43) and the geometric-optimized molecules of 30 molecules. Regular and Flexible docking approaches were run. Molecular dynamics simulation was tested on 1B43 with molecule 9.

Results: The CORALSEA program results showed that $n = 10$, $R^2 = 0.9986$, and $Q^2 = 0.9975$ (Training set); also, $n = 10$, $R^2 = 0.9997$, and $Q^2 = 0.9995$ (test set). In the molecular docking study, the maximum binding affinity of -10.9 kcal/mol was obtained, representing a strong interaction.

Conclusion: In docking study, molecules 9 and 15 were presented as the most stable ones that may be introduced for further investigations, including clinical experiments.

Keywords: FLAP, CORALSEA, Monte Carlo method, Molecular docking, Molecular dynamics simulation

¹ Received: 2024/07/17 ; Revised: 2024/09/09 ; Accepted: 2024/11/01 ; Published online: 2025/03/10

مطالعات QSAR، داکینگ مولکولی و شبیه سازی دینامیک مولکولی بازدارنده های فلاپ برای بیماری شریان کرونری^۲

قاسم قاسمی

چکیده

هدف: فعال کننده پروتئینی ۵-لیپوکسیژناز (فلاپ) در سنتز لوکوترین لازمند و میانجی های چربی هستند. در این مطالعه محاسبات فعالیت-ساختار روی ۳۰ ترکیب انجام شده است. مطالعات داکینگ مولکولی و شبیه سازی دینامیک مولکولی انجام شده و دو ترکیب دارویی جدید پیشنهاد شده است.

مواد و روش ها: ساختار ۳۰ ترکیب با استفاده از برنامه کم در رسم شده است. داده های تجربی مورد نیاز از منابع موجود استخراج شده است. ساختار لیگاند با استفاده از برنامه ماروین اسکچ رسم شده و مطالعات داکینگ با استفاده از برنامه وینا برای ارزیابی برهم کنش ها انجام شده است. در این مطالعه از برنامه کورال سی برای به مدل در آوردن فعالیت ۳۰ ترکیب بازدارنده های فلاپ استفاده شده است. در محاسبات داکینگ مولکولی برهم کنش های بین سیستم پروتئینی با PDB: 1B43 و مولکول های بهینه شده ارزیابی شدند. داکینگ به دو صوت انعطاف پذیر. منظم انجام شد. محاسبات شبیه سازی دینامیک مولکولی روی مولکول ۹ انجام شد.

نتایج: در محاسبات مونته کارلو برای سری تست و آموزش این نتایج بدست آمدند: $n=10$, $R^2=0.9986$, $Q^2=0.9975$ (برای سری آموزش) و $n=10$, $R^2=0.9999$, $Q^2=0.9995$ (برای سری تست). در مطالعات داکینگ حداکثر تمایل اختصاصی ۱۰/۹-کیلو کالری بر مول بود که نشان دهنده برهم کنش قوی است.

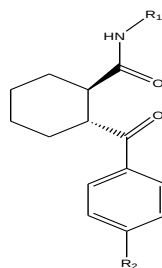
نتیجه گیری: مولکول های ۹ و ۱۵ بعنوان ترکیبات پایدار برای مطالعات بیشتر بالینی پیشنهاد می شوند.

کلید واژه ها: فلاپ، کورال سی، روش مونته کارلو، داکینگ مولکولی، شبیه سازی دینامیک مولکولی

۱-مقدمه

بیماری عروق کرونر عبارت است؛ از باریک شدن یا انسداد عروق کرونری قلب، که در اثر تجمع پلاک رخ می‌دهد. عروق کرونری رگ‌هایی هستند؛ که خون حاوی اکسیژن را به قلب می‌رسانند. هرگونه انسداد یا باریک‌شدگی در این شریان‌ها، حجم خون منتهی به قلب را کاهش می‌دهد.

فعال کننده پروتینی ۵-لیپوکسی ژناز(فلاپ)^۱ در سنتز لوکوترین^۲ لازمند. این کار ممکن است به شکل داکینگ لیپوکسیژناز در ادامه فعال سازی سلولی باشد. تولید لیوکوترین با بیماری های کرونیک همراه است. فلاپ یک جمع پروتینی با غشای هسته ای است. فلاپ انتقال آرسیدونیک اسید^۳ از غشا چربی به سایت فعال ۵-لیپوکسی ژناز را تسهیل می کند.[۸-۱]. شکل ۱ ساختار بازدارنده های فلاپ را نشان می دهد.



شکل ۱-ساختار بازدارنده های فلاپ

کورال سی^۴ بر اساس حضور نسبت اسمایل ها در مولکول است که می تواند همراه با فعالیت باشد. نماد ها نشان دهنده عناصر، حلقه ها ، شاخه ای شدن و بار ها در اسمایل نسبت داده شده اند.[۹-۱۵]

از الگوریتم های مختلفی که از پروتین های سخت یا انعطاف پذیراستفاده می کنند به کار گرفته می شوند. یافته های بیولوژی باید یافته های محاسباتی را تایید کنند. در محاسبات داکینگ اعتبارسنجی با داکینگ مجدد ساختار پروتینی کوکریستالی انجام می شود. محاسبات شبیه سازی دینامیک مولکولی اطلاعاتی برای بیان داده های تجربی می دهند.[۱۶-۱۹]

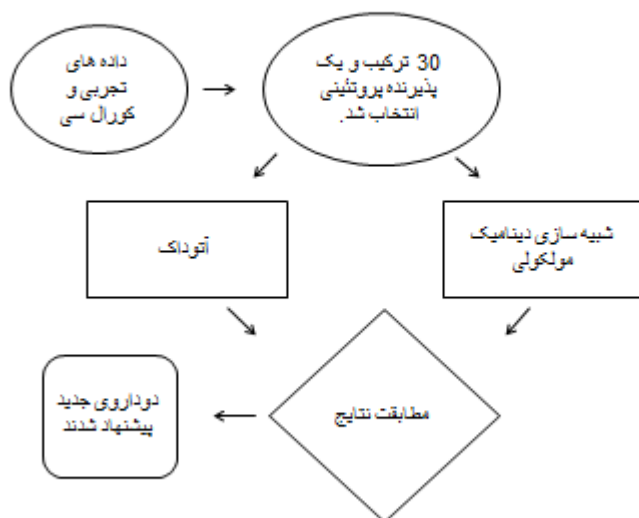
1. 5-lipoxygenase activating protein (FLAP)

2. leukotriene

3. Arachidonic acid

4. Coralsea

در این کار محاسبات QSAR روی ۳۰ ترکیب انجام شده است. بنا به محاسبات QSAR داکینگ و شبیه سازی دینامیک مولکولی دو داروی جدید پیشنهاد شده بود. نمای شماتیک محاسبات در شکل ۲ داده شده است. از برنامه های Autodock-vina- 1.1.2-4 و autodock- mglttools-1.5.6 برای محاسبات داکینگ استفاده شده است. تعداد حالت های تولید شده در هر مولکول حداکثر ۹ بود.



شکل ۲- نمایش شماتیک از کار محاسباتی

۲-مواد و روش ها

۲-۱-مطالعه رابطه کمی فعالیت -ساختار^۱



ساختار ۳۰ ترکیب از ترکیبات بازدارنده فلاپ با برنامه کم در رسم گردیدند. با برنامه هایپر کم بهینه سازی اولیه با انجام گردید. داده های تجربی از منابع استخراج کرده است. [۲۰] شبیه سازی مونته کارلو با برنامه کورال سی در حد آستانه ۱ تا ۵ و اپوک ۲۵ انجام گردید. وزن های همبستگی و اسمایل های بهینه با برنامه کورال سی محاسبه شدند.

1. Quantitative structure Activity Relationship (QSAR)

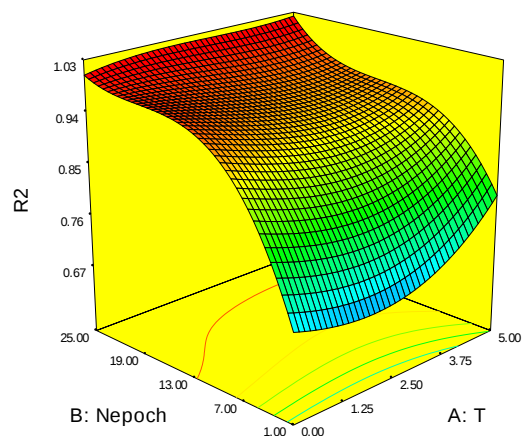
۲-۲- داکینگ مولکولی و شبیه سازی دینامیک مولکولی^۱

PDB پذیرنده از سایت RCSB تهیه شد. ساختار ورودی با حذف مولکول های آب، یونها و لیگاندها با گروماکس بدست آمد. ساختار لیگاند ورودی با برنامه ماروین اسکتچ رسم شده و محاسبات داکینگ با برنامه وینا برای ارزیابی برهمکنش ها صورت گرفت. هم شکل معمول و هم شکل انعطاف پذیر داکینگ انجام شد و نتایج آن در شکل های ۵ و ۶ آورده شده است.

در محاسبات شبیه سازی دینامیک مولکولی با گروماکس ۲۰۱۸/۱ با میدان نیروی گروموس ۹۶ ۵ A و $ns=100000$ انجام شد. فایل های gro و itp از سرور PRODRG 2.5 تهیه گردید.

۳- نتایج و بحث

ارتباط بین متغیرها در شکل ۳ نشان داده است. توصیف کننده های بهینه هیبریدی برای مدل های QSAR مطابقت داشتند...



شکل ۳- تغییرات R^2 ، آستانه و اپوک محاسبه شده با کورال سی

1. Molecular docking and molecular dynamics simulation

مطابق نتایج محاسبات شبیه سازی دینامیک مولکولی با کورال سی برای سری آموزش داریم:

$$n=10, R^2=0.9986, Q^2=0.9975, F=5512, MAE=0.018$$

و برای سری تست داریم:

$$n=10, R^2=0.9997, Q^2=0.9995, F=26888, MAE=0.0168$$

n تعداد ترکیبات ، R ضریب همبستگی ، Q ضریب همبستگی cross-validated ، MAE میانگین خطای مطلق ، F نسبت فیشرهستند

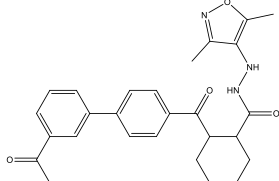
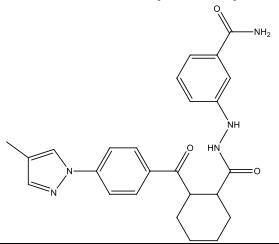
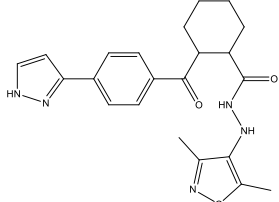
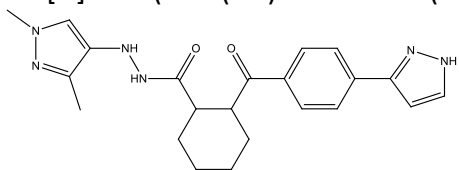
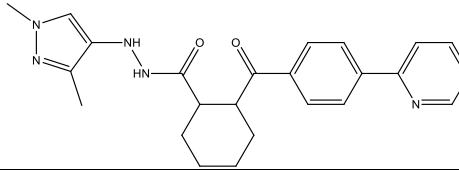


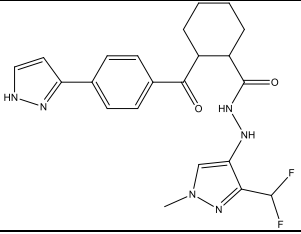
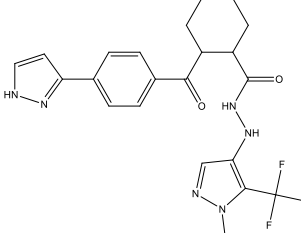
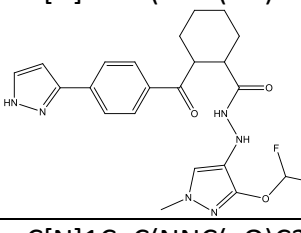
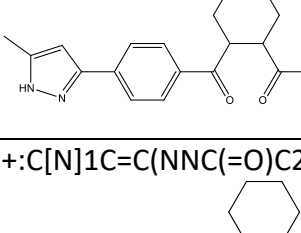
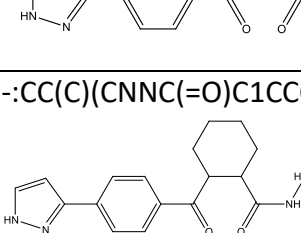
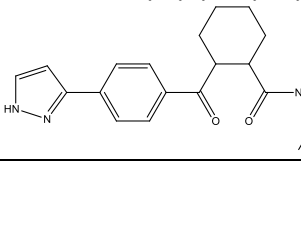
جداول ۱ و ۲ علامت وزن های همبستگی و مقادیر تجربی و محاسباتی pIC_{50} را نشان می دهند. مطابق با شاخص های آماری مدل ها کیفیت خوبی دارند. حساسیت ۱۰۰ درصد بود. وجود اتم اکسیژن باعث افزایش و حضور نیتروژن و شاخه ای شدن باعث کاهش pIC_{50} می گردند. (جدول ۱)

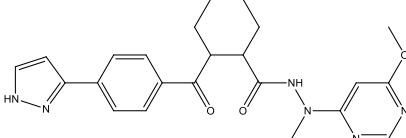
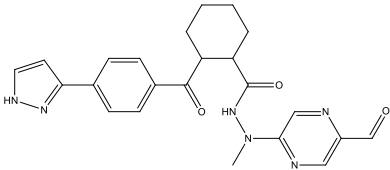
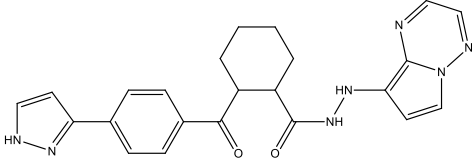
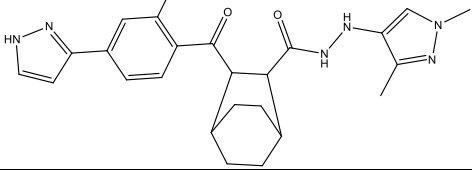
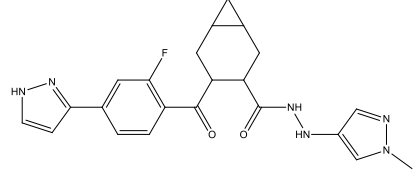
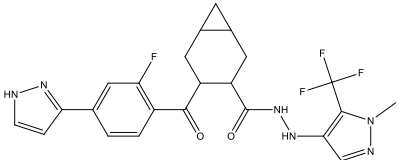
جدول ۱- علامت های وزن های هم بستگی در بهینه سازی مونته کارلو

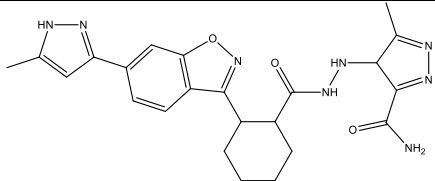
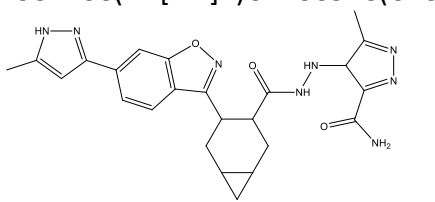
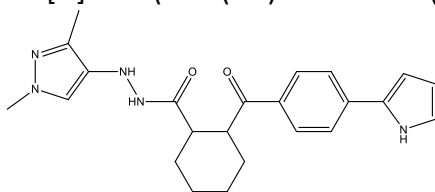
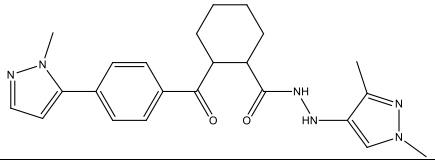
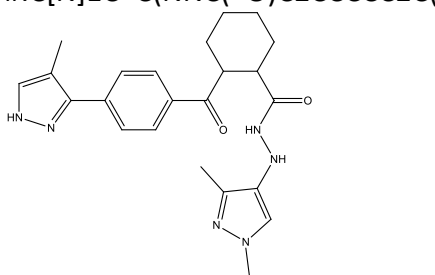
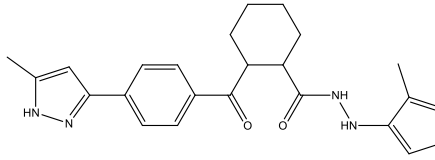
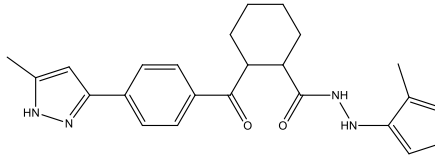
Structural attribute(SA)	Sign of CW(SA)	Structural attribute(SA)	Sign of CW(SA)
EC0-C...1...	+	4.....	-
EC0-C...3...	+	C...C.....	+
EC0-O...1...	-	C...(.....	+
EC0-C...2...	+	=...(.....	+
EC0-N...2...	+	O...=.....	+
EC0-C...1...	+	O...(.....	-
EC0-O...2...	+	C...1.....	+
NNC-C...110.	+	=...1.....	+
NNC-C...321.	+	C...=.....	-
NNC-O...110.	-	1...(.....	+
NNC-C...330.	+	C...2.....	+
NNC-C...220.	+	=...2.....	-
NNC-C...312.	+	2...(.....	-
NNC-O...211.	-	C...3.....	+
NNC-N...211.	+	N...N.....	+
C6.....3...	+	N...C.....	+
C5...H.1...	+	C...4.....	-
C.....	+	=...4.....	+
(.....	-	O...N.....	-
=.....	+	N...=.....	+
1.....	+	NOSP11000000	-
2.....	+	HAL00000000	+
3.....	+	BOND00000000	+
N.....	+	O.....	-

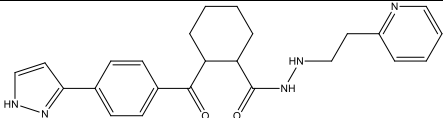
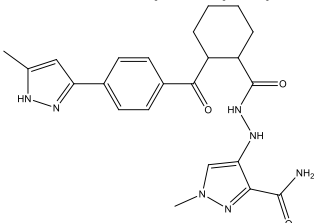
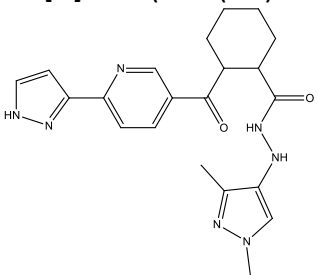
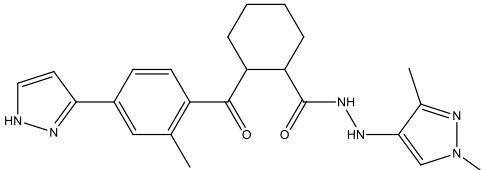
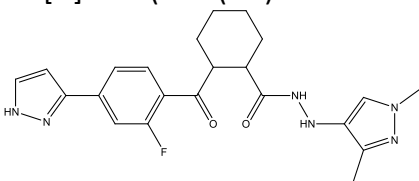
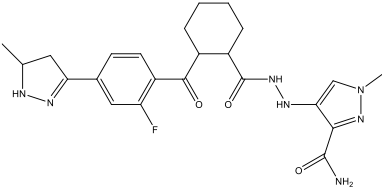
جدول ۲- اسمایل ها، ساختار، مقادیر تجربی و محاسباتی pIC_{50} سری آموزش با + سری تست با - و سری کالبره شدن با # نشان داده شده است

Smile,structure	تجربی pIC_{50}	pIC_{50} محاسباتی
<chem>+:CC(=O)C1=CC=CC(=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)C3CCCCC3C(=O)NNC4=C(C)ON=C4C</chem> 	۵/۶۰۰۰	۵/۵۷۹۹
<chem>+:CC1=C[N](N=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)C3CCCCC3C(=O)NNC4=CC(=CC=C4)C(N)=O</chem> 	۶/۵۰۰۰	۶/۵۲۴۵
<chem>+:CC1=C(NNC(=O)C2CCCCC2C(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=N[NH]C=C4)C(=NO1)C</chem> 	۶/۷۰۰۰	۶/۶۹۶۳
<chem>+:C[N]1C=C(NNC(=O)C2CCCCC2C(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=N[NH]C=C4)C(=N1)C</chem> 	۷/۱۰۰۰	۷/۱۰۳۳
<chem>+:C[N]1C=C(NNC(=O)C2CCCCC2C(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=N4)C(=N1)C</chem> 	۶/۳۰۰۰	۶/۲۹۶۴
<chem>+:C[N]1C=C(NNC(=O)C2CCCCC2C(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=N[NH]C=C4)C(=N1)C(F)F</chem>	۶/۶۰۰۰	۷/۵۸۹۶

		
<chem>+:C[N]1N=CC(=C1C(F)(F)F)NNC(=O)C2CCCCC2C(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=N[NH]C=C4</chem>	۷/۴۰۰۰	۷/۴۰۱۷
		
<chem>+:C[N]1C=C(NNC(=O)C2CCCCC2C(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=N[NH]C=C4)C(=N1)OC(F)F</chem>	۷/۵۰۰۰	۷/۵۵۸۳
		
<chem>+:C[N]1C=C(NNC(=O)C2CCCCC2C(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=N[NH]C(=C4)C)C(=N1)C(F)F</chem>	۸/۰۰۰۰	۷/۹۴۷۵
		
<chem>+:C[N]1C=C(NNC(=O)C2CCCCC2C(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=N[NH]C(=C4)C)C(=N1)C#N</chem>	۷/۷۰۰۰	۷/۷۰۲۴
		
<chem>-.:CC(C)(CNNC(=O)C1CCCCC1C(=O)C2=CC=C(C=C2)C3=N[NH]C=C3)[S](C)(=O)=O</chem>	۷/۲۰۰۰	۷/۴۳۲۷
		
<chem>-.:C[N]1C=C(N(C)NC(=O)C2CCCCC2C(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=N[NH]C=C4)C(=N1)C</chem>	۶/۷۰۰۰	۷/۰۴۲۱
		

<chem>-:COC1=NC=NC(=C1)N(C)NC(=O)C2CCCC2C(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=N[NH]C=C4</chem> 	۷/۸۰۰۰	۷/۸۸۱۲
<chem>-:CN(NC(=O)C1CCCC1C(=O)C2=CC=C(C=C2)C3=N[NH]C=C3)C4=NC=C(N=C4)C(=O)NCC(C)(C)O</chem> 	۷/۸۰۰۰	۷/۸۹۰۰
<chem>-:O=C(NNC1=C2N=CC=N[N]2C=C1)C3CCCC3C(=O)C4=CC=C(C=C4)C5=N[NH]C=C5</chem> 	۷/۵۰۰۰	۷/۶۵۵۰
<chem>-:C[N]1C=C(NNC(=O)C2C3CCC(CC3)C2C(=O)C4=C(F)C=C(C=C4)C5=N[NH]C=C5)C(=N1)C</chem> 	۷/۲۰۰۰	۷/۶۲۹۶
<chem>-:C[N]1C=C(NNC(=O)C2CC3CC3CC2C(=O)C4=C(F)C=C(C=C4)C5=N[NH]C=C5)C(=N1)C(F)(F)F</chem> 	۷/۹۰۰۰	۷/۹۶۹۳
<chem>-:C[N]1N=CC(=C1C(F)(F)F)NNC(=O)C2CC3CC3CC2C(=O)C4=C(F)C=C(C=C4)C5=N[NH]C=C5</chem> 	۷/۹۰۰۰	۷/۹۵۲۷
<chem>-:CC1=CC(=N[NH]1)C2=CC3=C(C=C2)C(=NO3)C4CCCC4C(=O)NNC5C(=NN=C5C(N)=O)C</chem>	۷/۱۰۰۰	۷/۳۴۸۶

		
- :CC1=CC(=N[NH]1)C2=CC3=C(C=C2)C(=NO3)C4CC5CC5CC4C(=O)NNC6C(=NN=C6C(N)=O)C 	۷/۴۰۰۰	۷/۵۸۵۲
#:C[N]1C=C(NNC(=O)C2CCCCC2C(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=C[NH]4)C(=N1)C 	۶/۰۰۰۰	۶/۸۴۵۴
#:C[N]1C=C(NNC(=O)C2CCCCC2C(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=N[N]4)C(=N1)C 	۴/۶۰۰۰	۶/۵۲۶۷
#:C[N]1C=C(NNC(=O)C2CCCCC2C(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=N[NH]C(=C4)C(=N1)C 	۶/۰۰۰۰	۷/۲۱۵۲
#:C[N]1C=C(NNC(=O)C2CCCCC2C(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=N[NH]C(=C4)C(=N1)C 	۷/۲۰۰۰	۷/۴۶۱۳
#:O=C(NNCCC1=NC=CC=C1)C2CCCCC2C(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=N[NH]C(=C4)C 	۶/۶۰۰۰	۶/۷۱۲۲

		
<chem>#:C[N]1C=C(NNC(=O)C2CCCCC2C(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=N[NH]C(=C4)C)C(=N1)C(N)=O</chem>	۷/۴۰۰۰	۷/۹۷۰۰
		
<chem>#:C[N]1C=C(NNC(=O)C2CCCCC2C(=O)C3=CC=C(N=C3)C4=N[NH]C(=C4)C(=N1)C</chem>	۶/۰۰۰۰	۷/۰۸۱۶
		
<chem>#:C[N]1C=C(NNC(=O)C2CCCCC2C(=O)C3=C(C)C=C(C=C3)C4=N[NH]C(=C4)C(=N1)C</chem>	۶/۰۰۰۰	۷/۴۰۳۳
		
<chem>#:C[N]1C=C(NNC(=O)C2CCCCC2C(=O)C3=C(F)C=C(C=C3)C4=N[NH]C(=C4)C(=N1)C</chem>	۶/۹۰۰۰	۷/۲۱۸۶
		
<chem>#:C[N]1C=C(NNC(=O)C2CCCCC2C(=O)C3=C(F)C=C(C=C3)C4=N[NH]C(=C4)C)C(=N1)C(N)=O</chem>	۷/۰۰۰۰	۸/۰۸۵۳
		

برای سری تست:

$$n = ۱۰$$

$$r^2 = ۰/۶۰۶۲$$

$$r_{02} = ۰/۶۰۶۲$$

$$rr_{02} = ۰/۳۶۱۰$$

$$(r^2 - r_{02})/r^2 = 0.0000 \text{ باید } < ۰/۱$$

$$k = ۰/۸۷۵۸ \text{ باید } ۰/۸۵ < k < ۱/۱۵$$

$$kk = ۱/۱۳۵۱ \text{ باید } ۰/۸۵ < kk < ۱/۱۵$$

$$Rm^2 (\text{test}) = ۰/۶۰۳۷ \text{ باید } > ۰/۵$$

n تعداد ترکیبات، r ضریب همبستگی، r^2 ضریب تعیین، Y فعالیت مشاهده شده، $\hat{Y}$ مقدار پیش بینی شده، r^2_0 عرض از مبدا صفر، rr_2 متوسط میانگین شده r ، Rm^2 معیار پیش بینی مدل هستند

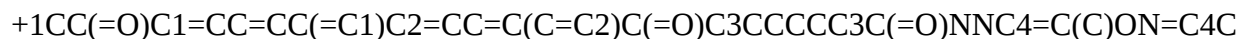
$$y^{r0} = k\hat{Y} \quad (۱)$$

$$\hat{Y}^{r0} = kky \quad (۲)$$



$$rm^2=r^2 (1-|\sqrt{(r^2-r_0^2)}|) \quad (3)$$

برای ترکیب



سری آموزش: $C_0 = -7/0.1705$ $C_1 = 0/0.1702$

سری تست: $C_0 = -1/97009$ $C_1 = 0/0.6762$

سری کالیبره شدن: $C_0 = -6/0.7827$ $C_1 = 0/0.9323$

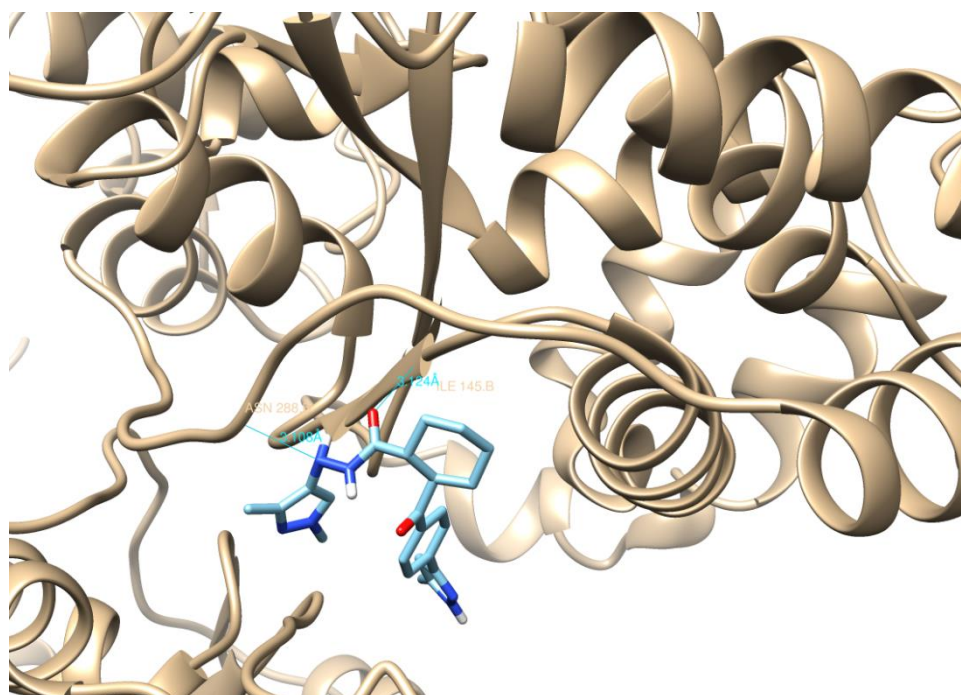
$$pIC_{50} = -7/0.170491 (\pm 0/0.739402) + 0/0.170211 (\pm 0/0.005697) DCW (5, 25) \quad (4)$$

محاسبات داکینگ با سیستم پذیرنده PDB=1B43 نشان داد که داکینگ بخوبی انجام شده است مقادیر تمایل اختصاصی بین ۷/۸ تا ۱۰/۹ کیلوکالری بر مول بود. (شکل ۲)

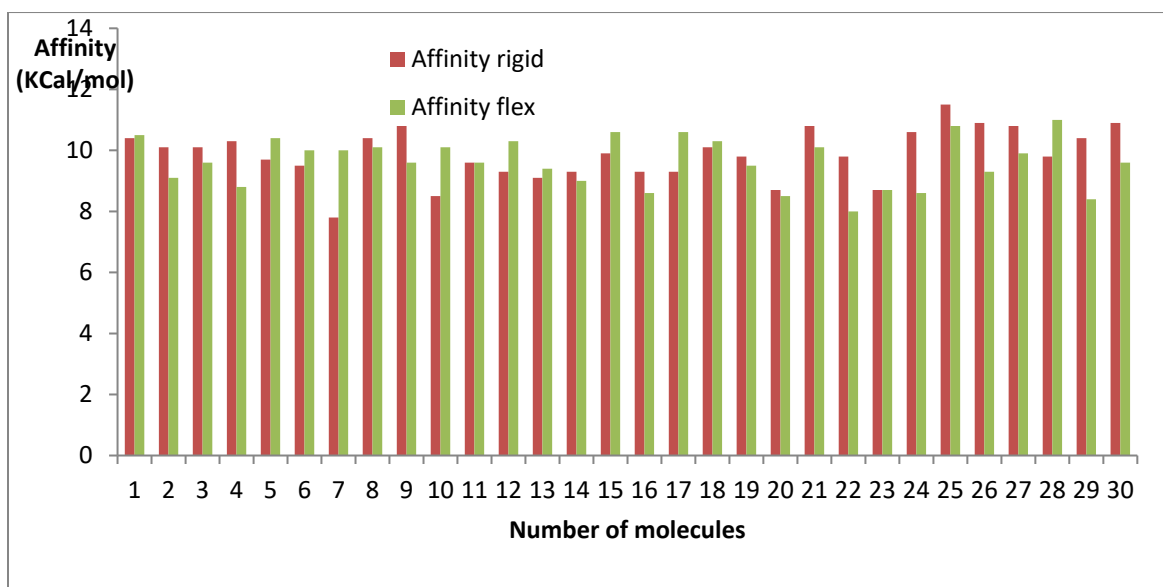
در داکینگ معمول حداقل مقدار RMSD I.b ۱/۲۹۵ آنگستروم بود که نشان دهنده داکینگ مناسب است. در مدل انعطاف پذیر این مقدار ۱/۵۷۶ آنگستروم بود. در حفره اسید های آمینه VAL 2 و GLY 1 ILE 4, GLU 6, LYS 11 در شاخه A بودند. (شکل های ۴-۶)

حداکثر تمایل اختصاصی مربوط به مولکول های ۹ ، ۳۰ و ۲۶ بودند. در سری داکینگ انعطاف پذیر حداکثر تمایل اختصاصی مربوط به مولکول های ۱ ، ۵ و ۱۲ بودند.

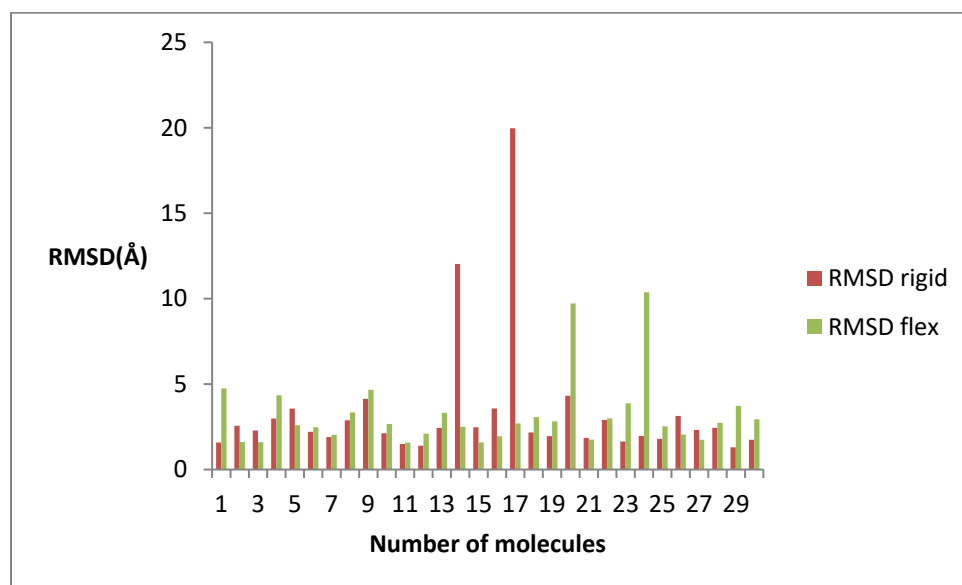
مقادیر RMSD در شکل ۷ نشان داده شده است. این نتایج محاسبات داکینگ را تایید می کند. همانطور که در شکل ۷ می بینیم مقادیر RMSD در محدوده ۳/۸ تا ۴/۳۵ آنگستروم بوده و نتایج داکینگ را تایید می کنند. این بررسی استفاده از روش ترکیبی داکینگ مولکولی و شبیه سازی دینامیک مولکولی است.



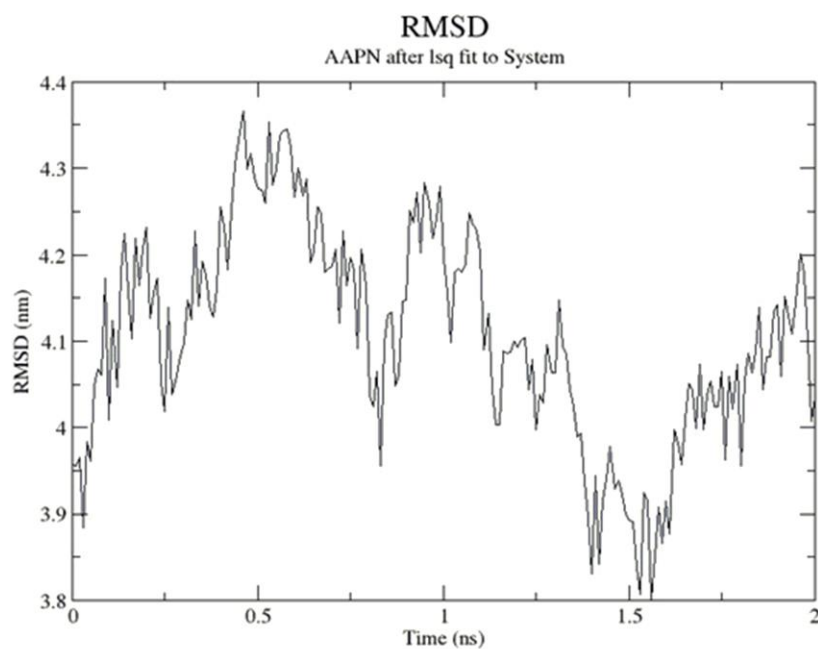
شکل ۴- داکینگ با مولکول ۹ که با برنامه وینا محاسبه شده است.



شکل ۵- مقادیر تمایل اختصاصی محاسبه شده با اتوداک وینا



شکل ۶- مقادیر RMSD محاسبه شده با اتوداک وینا



شکل ۷- مقادیر RMSD محاسبه شده با شبیه سازی دینامیک مولکولی با مولکول ۹

۴- نتیجه گیری

کمال و همکاران در سال ۲۰۲۳ محاسبات QSAR و داکینگ را روی بازدارنده های فلاپ انجام دادند. برهم کنش ها با اسید های آمینه و پارامتر های QSAR ارزیابی شدند. [۲۱] در سال ۲۰۱۸ شامرا و همکاران مصالعات QSAR روی ۵-لیپوکسیناز را



انجام دادند. در این بررسی از ماشین یادگیری با روش هایی چون SVM استفاده شده است. روش ترکیبی بهینه سازی مونته کارلو ، داکینگ و شبیه سازی دینامیک مولکولی روی بازدارنده های فلاپ بررسی نشده است. [۲۲]

مطالعات QSAR، داکینگ و شبیه سازی دینامیک مولکولی روی بازدارنده های فلاپ با استفاده از برنامه های متلب ، وینا و گروماکس انجام شد. نتایج داکینگ نشان داد که ترکیبات با اسید های آمینه ILE, ASN, GLU, GLN, GLY, PRO با پیوند هیدروژنی بر هم کنش دارند. نتایج RMSD و بر هم کنش ها نشان می دهند که همبستگی خوبی بین محاسبات داکینگ و شبیه سازی دینامیک مولکولی وجود دارد. در داکینگ مولکول های ۹ و ۱۵ بالاترین تمایل اختصاصی و کمترین RMSD را داشتند که برای بررسی های بیشتر شامل مطالعات کلینیکی پیشنهاد می شوند.

۵- تقدیر و تشکر

از مدیریت دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت برای حمایت هایشان قدر دانی می شود.

۶-مراجع

1. G. Bain , C. D. King , K Schaab , Rewolinski M, Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of GSK2190915, a novel oral antiinflammatory 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75 (3) (2013) 779-790.
2. J. C. Tardif , L. L'Allier Philippe , R. Ibrahim , C. Grégoire Jean, Treatment with 5-lipoxygenase inhibitor VIA-2291 (atreleuton) in patients with recent acute coronary syndrome, *Circulation: Cardiovascular Imaging* 3 (3) (2010) 298-307.
3. D. Pettersen , Ö. Davidsson , C. Whatling, Recent advances for FLAP inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 25 (13) (2015) 2607-2612.
4. N. S. Stock , G. Bain , J. Zunic , Y. Li , J. Ziff, 5-lipoxygenase-activating protein (FLAP) inhibitors. part 4: development of 3-[3-tert-Butylsulfanyl-1-[4-(6-ethoxypyridin-3-yl)benzyl]-5-(5-methylpyridin-2-ylmethoxy)-1H-indol-2-yl]-2,2-dimethylpropionic acid (AM803), a potent, oral, once daily FLAP inhibitor, *Journal of Medicinal Chemistry* 54 (23) (2011) 8013-8029.



5. H. Takahashi , A. Bartolozzi , T .Simpson, Discovery of the novel oxadiazole- Containing 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) inhibitor BI 665915. In Comprehensive Accounts of Pharmaceutical Research and Development: From Discovery to Late-Stage Process Development, *journal of the American Chemical Society* 1239(2016) 101-119.
6. Z. T. Gür , B. Çalışkan , E. Banoglu, Drug discovery approaches targeting 5- lipoxygenase activating protein (FLAP) for inhibition of cellular leukotriene biosynthesis, *European Journal of Medicinal Chemistry* 153(2018) 34-48.
7. M. Lemurell , J. Ulander , S .Winiwarter , A. Dahlén , Ö Davidsson, Discovery of AZD6642, an inhibitor of 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) for the treatment of inflammatory diseases, *Journal of Medicinal Chemistry* 58 (2) (2015) 897-911.
8. E. Dere , D. J. Spade , S. J. Hall , A. Altemus, Identification of sperm mRNA biomarkers associated with testis injury during preclinical testing of pharmaceutical compounds, *Toxicology and Applied Pharmacology* 320 (2017) 1-7.
9. A. A. Toropov, A. P Toropova, E. Benfenati, The definition of the molecular structure for potential anti-malaria agents by the Monte Carlo method, *Structural Chemistry*, 24(2013) 1369-1381.
10. A. P. Toropova, A. A. Toropov, The index of ideality of correlation: A criterion of predictability of QSAR models for skin permeability?, *Science of the Total Environment* 586 (2017)466-472.
11. A. A. Toropov, A. P. Toropova , The index of ideality of correlation: A criterion of predictive potential of QSPR/QSAR models?, *Mutation Research* 81 9(2017) 31-37
12. A. P. Toropova, A. A. Toropov, CORAL: Monte Carlo method to predict endpoint for medical chemistry, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 18(2018) 382-391.
13. Toropov AA, Carbó-Dorca R, Toropova AP, Index of ideality of correlation: New possibilities to validate QSAR : a case study, *Structural Chemistry* 29(2018) 33-38
14. A. P. Toropova, A. A. Toropov, J. B. Veselinovic, QSAR models for HEPT derivates as NNRTI inhibitors based on Monte Carlo method, *European Journal of Medicinal Chemistry* 77(2014) 298-305.



15. A. P. Toropova, A. A. Toropov, E. Benfenati , CORAL: quantitative structure-activity relationship models for estimating toxicity of organic compounds in rats , *Journal of Computational Chem* 32(2011) 2727-2733.
16. K. M. Elokely, R. J. Doerksen, Docking challenge: Protein sampling and molecular docking performance, *Journal of Chemical Information and Modeling* 53(8) (2013) 1934-1945.
17. W. C. D. Cheong , L. C. Zhang, Molecular dynamics simulation of phase transformations in silicon monocrystals due to nano-indentation, *Nanotechnology* 11(2000) 173-180.
18. L. Zhang, H. W. Zhao, Y. Y. H. Dai, X. C. Du, P. Y. Tang, Molecular dynamics simulation of deformation accumulation in repeated nanometric cutting on single-crystal copper, *RSC Advances* 5(2015) 12678-12685.
19. C. Y. Shih, M. V. Shugayev, C. Wu, L.V. Zhigilei, Generation of subsurface voids, incubation effect, and formation of nanoparticles in short pulse laser interactions with bulk metal targets in liquid: Molecular dynamics study, *Journal of Physical Chemistry C* 121(30) (2017) 16549-16567.
20. M. Lemurell , J. Ulander , H. Emtenäs , S. Winiwarter , J. Broddefalk , Novel chemical series of 5-LO activating protein (FLAP) inhibitors for treatment of Coronary Artery Disease, *Journal of Medicinal Chemistry* 62(9) (2019) 4325-4349 .
- 21 . R. Kamal, R.Miah, S.NurFarisya, I.Deri,A.Qamar Uddin, Identification of Novel 5-Lipoxygenase-Activating Protein (FLAP) Inhibitors by an Integrated Method of Pharmacophore Virtual Screening, Docking, QSAR and ADMET Analyses, *Journal of Computational Biophysics and Chemistry* 22(01) (2023) 77-97.
22. T.K. Shameera Ahamed, V. K. Rajan, K. Sabira, K. Muraleedharan, QSAR classification-based virtual screening followed by molecular docking studies for identification of potential inhibitors of 5-lipoxygenase, *Computational Biology and Chemistry* 77(2018)154-166.