

مطالعه مهارکننده‌های (پیم 3) کیناز به عنوان عامل ضد سرطان با استفاده از کیوسار سه بعدی

ماریه دهواری^{1*}، علی ابراهیمی²

1- دانشجوی، گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه سیستان و بلوچستان، (mariyadehvareh@gmail.com)

2- استاد، گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه سیستان و بلوچستان، رایانامه (ebrahimi@chem.usb.ac.ir)

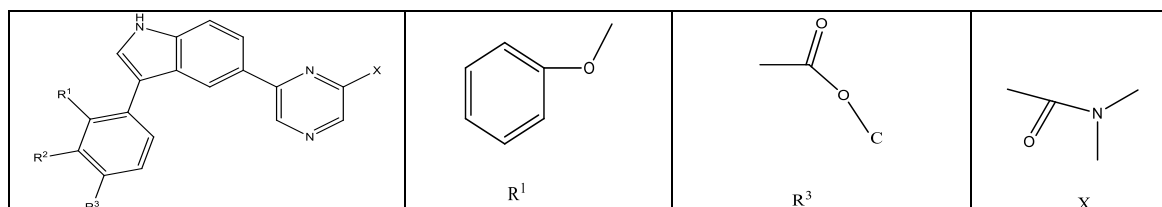
واژگان کلیدی: مهارکننده‌های ضدسرطان، طراحی محاسباتی دارو، کاتینون، کیوسار سه بعدی.

1- مقدمه

سرطان یک اصطلاح عمومی برای یک گروه بزرگ از بیماری‌هایی است که می‌تواند بر هر قسمت از بدن تاثیر بگذارد. از دلایل اصلی ایجاد سرطان جهش‌های ایجاد شده در کینازها و در نتیجه عملکرد نادرست آن‌ها در سیستم انتقال پیام درون سلولی می‌باشد و به همین دلیل توسعه و تولید مهارکننده‌های کیناز بحث داغ محافل تحقیقات دارویی جهت تولید داروهای ضد سرطان شده است. کینازهای پیم (محل درج پروویروسی برای ویروس لنفومی موش مولونی) خانواده‌ای از سه کیناز پروتئین سرین/ترئونین انکوژنیک فعال و مرتبط با عملکردی هستند که توسط ژن‌های (PIM-1, PIM-2, PIM-3)، کدگذاری می‌شوند [1]. ایندول یک ترکیب آروماتیک است و ساختاری دو حلقه‌ای دارد که از یک حلقه بنزن شش ضلعی به یک حلقه پیرول پنج عضوی متصل شده است. ایندول به طور گسترده در محیط طبیعی توزیع می‌شود و می‌تواند توسط باکتری‌های مختلف تولید شود [2]. مدل حاصل از تحلیل رابطه کمی ساختار-فعالیت سه بعدی، 3D-QSAR، می‌تواند به شناسایی تمام ویژگی‌هایی که برای یک بازدارنده‌ی PIM-3 بسیار حیاتی است کمک کند [3,4]. در این پژوهش، یک دسته از مشتقات ایندول به عنوان مولکول‌های زیست فعال جدید، به طور سیستماتیک با استفاده از 3D-QSAR برای بررسی تاثیر ویژگی‌های ساختاری بر فعالیت بازدارنده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. مدل‌های آنالیز میدان مولکولی مقایسه‌ای و شاخص‌های شباهت مولکولی مقایسه‌ای (CoMSIA و CoMFA) همبستگی خوبی بین فعالیت‌های پیش‌بینی‌شده و تجربی نشان می‌دهند و ارزش آماری قابل اعتمادی دارند. ما معتقدیم که این پروتکل‌های ترکیبی برای کشف و طراحی بازدارنده‌های قوی‌تر PIM-3 مفید هستند.

2- روش

در این کار از یک مجموعه داده مربوط به 35 ترکیب مشتق شده از ایندول، به عنوان بازدارنده‌های PIM-3، به منظور توسعه مدل‌های 3D-QSAR استفاده شده است. ساختارهای سه بعدی 35 ترکیب با استفاده از نرم افزار MOE طراحی و بهینه شده‌اند. مرحله تاثیرگذار در اجرای مدل، تراز کردن ترکیبات است. تراز کردن ترکیبات بر اساس بدنه اصلی صورت می‌گیرد. مقادیر PIC50 از مقادیر تجربی IC50 محاسبه می‌شود. سپس داده‌ها به مجموعه‌های آموزشی و آزمایشی که ویژگی‌های ساختاری و فعالیت‌های بیولوژیکی را به تصویر می‌کشند تقسیم می‌شوند. اعتبار مدل‌ها با استفاده از R^2 و Q^2 مربوط به بررسی مجموعه‌ی آزمایشی تأیید می‌شود. در این کار، از مجموعه 35 ترکیب 29 ترکیب به عنوان مجموعه آموزشی و 6 ترکیب به عنوان مجموعه آزمایشی انتخاب شدند. کلیه مراحل و محاسبات 3D-QSAR شامل تراز کردن ترکیبات با استفاده از بدنه اصلی (شکل 1)، تبدیل مقادیر IC50 به PIC50، انتخاب مجموعه‌های آموزشی و آزمایشی، ایجاد مدل‌های CoMFA و CoMSIA، بررسی نقشه‌های کانتوری برای شناسایی استخلاف‌های کارآمد، تشکیل کتابخانه و بهینه‌سازی آن و تخمین فعالیت‌های مهارکنندگی ترکیبات کتابخانه توسط نرم افزار SYBYL-X 2.1.1 [5] انجام شده است.



شکل 1: بدنه اصلی ترکیبات همراه با نمایش جایگذاری استخلافها و معرفی استخلافهای تاثیرگذار

3- بحث

مدل‌های CoMFA و CoMSIA، با موفقیت از مراحل اعتبارسنجی و تایید عبور کردند. مقادیر $R^2 > 0.600$ و $Q^2 > 0.500$ نشان می‌دهد که مدل قابل قبول است و R^2_{test} بزرگتر از 0.600 مدل‌ها را تایید می‌کند، به طوری که قادر به پیش بینی فعالیت‌بازدارنده‌گی مجموعه تست می‌باشند. مقادیر R^2 و Q^2 برای مدل‌های معرفی شده به شرح زیر می‌باشد:

CoMFA: $Q^2 = 0.501$, $R^2 = 0.714$, $R^2(pred) = 0.683$

CoMSIA: $Q^2 = 0.631$, $R^2 = 0.950$, $R^2(pred) = 0.655$

با تایید مدل و نمایش نقشه‌های گرافیکی، استخلاف‌های مؤثر شناسایی و کتابخانه‌ای شامل 6591 ترکیب ایندولی تشکیل و بهینه‌سازی شد. مقادیر فعالیت مهارکنندگی ترکیبات با استفاده از مدل‌های CoMFA و CoMSIA تخمین و فعال‌ترین ترکیبات معرفی شدند. بنابراین ترکیب ایندول با استخلاف‌های نشان داده شده در شکل 1 قدرت مهارکنندگی قابل توجهی بر پروتئین PIM-3 دارد و می‌تواند ساختارهای دارویی با قابلیت بالا به نمایش بگذارد.

4- نتیجه گیری

از بین 6591 ترکیب طراحی شده، اغلب ترکیباتی که در بین یکصد ترکیب فعال تر قرار می‌گیرند دارای استخلاف‌های مشخص شده در شکل 1 به ترتیب در موقعیت‌های R^1 , R^3 و X می‌باشند. با توجه به اعتبار مدل‌های معرفی شده، به نظر می‌رسد با انتخاب و بررسی‌های دقیق تر روی ترکیبات فعال تر، از بین 6591 ترکیب طراحی شده، می‌توان به یافتن مهارکننده‌های جدید و قوی تر برای PIM-3 امیدوار بود.

منابع

- [1] Walhekar, V., Bagul, C., Kumar, D., Muthal, A., Achaiah, G., & Kulkarni, R. (2022). Topical advances in PIM kinases and their inhibitors: Medicinal chemistry perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1877(3), 188725.
- [2] Toth, R. K., & Warfel, N. A. (2021). Targeting PIM kinases to overcome therapeutic resistance in cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 20(1), 3-10.
- [3] Rathi, A., Kumar, D., Hasan, G. M., Haque, M. M., & Hassan, M. I. (2021). Therapeutic targeting of PIM KINASE signaling in cancer therapy: Structural and clinical prospects. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1865(11), 129995.
- [4] Silakari, O., Chand, S., & Bahia, M. S. (2012). Structural Basis of Amino Pyrimidine Derivatives for Inhibitory Activity of PKC- θ : 3D-QSAR and Molecular Docking Studies. *Molecular Informatics*, 31(9), 659-668.
- [5] Tripos International. (2012). Sybyl-X 2.1. St. Louis, MO: Tripos International, 2012.