

بررسی فعالیت بیولوژیکی یک مشتق پیریدو[d-2,3] پیریمیدین بر اساس محاسبات DFT و شبیه سازی داکینگ مولکولی

مهران فیضی-ده ناییبی^{۱*}، قدسی محمدی زیارانی^{۲*}، علیرضا بدیعی^۳

1 و *. پژوهشگر پسادکتر، رشته شیمی فیزیک، گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی و دانشگاه الزهراء، (m.feizi@alzahra.ac.ir)

2 و *. استاد تمام، رشته شیمی آلی، گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی و دانشگاه الزهراء، (gmohammadi@alzahra.ac.ir)

3- استاد تمام، رشته نانو شیمی، گروه شیمی، دانشکده شیمی، پردیس علوم و دانشگاه تهران، (abadiei@ut.ac.ir)

واژگان کلیدی: فعالیت بیولوژیکی، تئوری تابعی چگالی، تمایل پیوندی، شبیه سازی داکینگ.

1- مقدمه

در طول سال های گذشته، اوراسیل و مشتقات آن مانند پیریدو [2,3-d] پیریمیدین ها به دلیل فعالیت های بیولوژیکی متعددی مانند، ضد باکتری (Nargund, 1991)، ضد حساسیت (Hermez, 1984) و ضد میکروبی مورد توجه قرار گرفته اند. از طرفی، امروزه مرگ و میر ناشی از بیماری سرطان بیشتر از سایر بیماری ها می باشد. به همین دلیل در این مقاله ما یک ترکیب از مشتقات این گروه را به منظور بررسی رفتار ضدسرطانی آن ها از طریق روش های محاسباتی ارائه می کنیم.

2- روش ها

1-2- سنتز مشتق تتراهیدروپیریدو[d-2,3] پیریمیدین (Ar = C₆H₅, 4a)
ترکیب مورد نظر طبق مقاله قبلی سنتز و شناسایی شد (Ziarani, 2015).

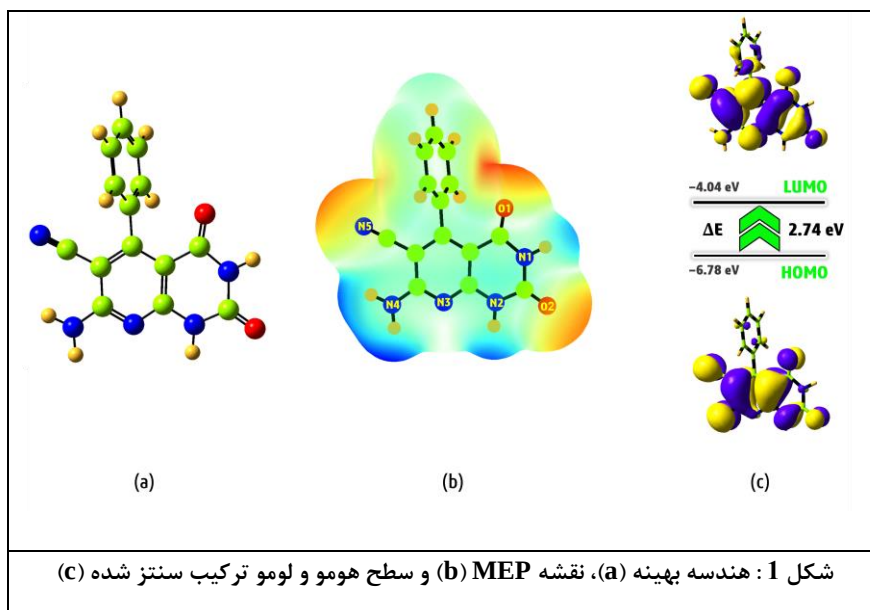
2-2- روش های محاسباتی

با استفاده از روش محاسباتی تئوری تابعی چگالی (DFT)، می توان اطلاعات ساختاری، پایداری، خاصیت بیولوژیکی و همچنین مکان های فعال روی یک ترکیب برای برهم کنش با ماکرومولکول های زیستی را بررسی کرد. ترکیب سنتز شده با استفاده از محاسبات DFT با روش عملکردی B3LYP، با استفاده از بسته نرم افزاری Gaussian 09W مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. تنظیمات DFT با استفاده از نرم افزار GaussView 6.0 انتخاب شد و فایل حاصل به عنوان ورودی برای بهینه سازی ساختاری

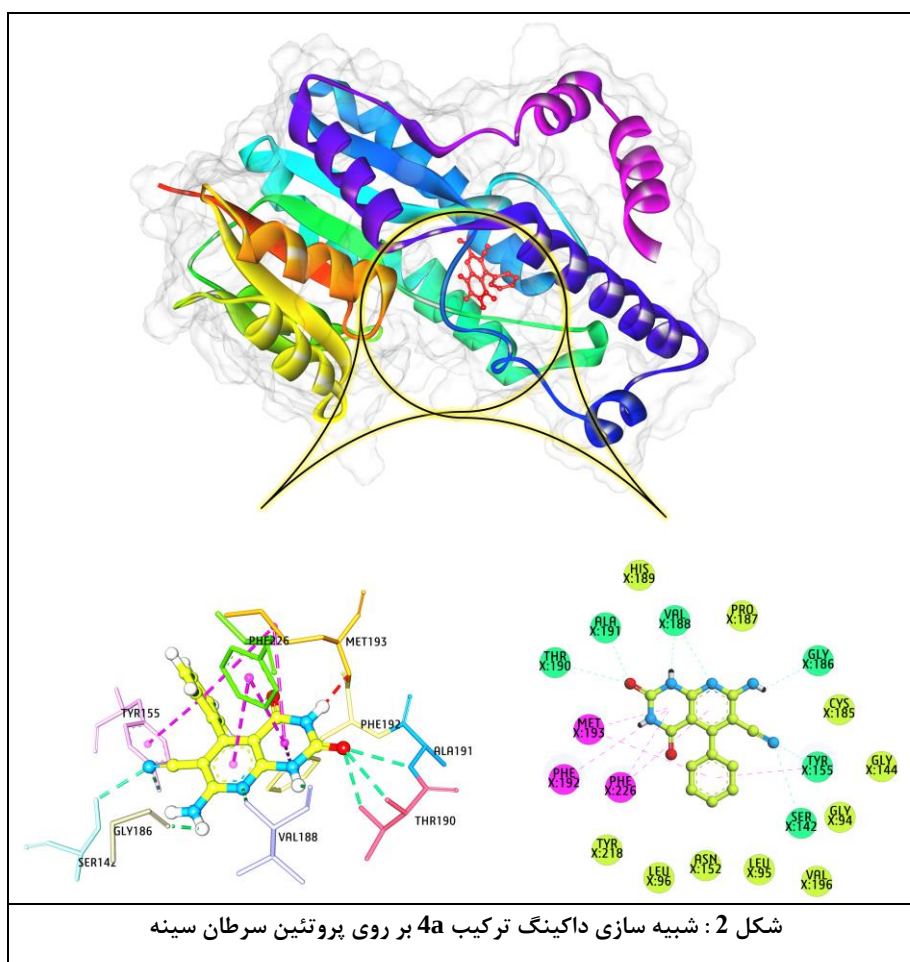
مورد استفاده قرار گرفت. مجموعه پایه استفاده شده برای تمامی اتم ها، مجموعه پایه 6-311g (d,p) می باشد. از طرف دیگر، مطالعه شبیه سازی داکینگ مولکولی توسط نرم افزار اتوداک و اتوداک تولز به منظور بررسی خاصیت ضدسرطانی ترکیب مورد نظر انجام شد. در انتها، پیشبینی خواص دارویی ترکیب سنتز شده توسط تجزیه و تحلیل ADMET با استفاده از نرم افزار OSIRIS DataWarrior 5.2.1 انجام شد.

3- بحث

بهینه سازی کامل هندسی ترکیب 4a با استفاده از روش DFT/B3LYP/6-311g (d,p) به دست آمد. هندسه بهینه سازی شده این ترکیب نشان می دهد که انرژی الکترونیکی در حالت پایه 963/42- هارتری است و پیکربندی آن در شکل 1(a) نشان داده شده است. از طرفی نقشه ی پتانسیل الکترواستاتیکی (MEP) این ترکیب در شکل 1(b) نشان داده شده است. نقشه MEP یک روش بسیار مهم برای نشان دادن مکان های واکنشی روی ترکیب برای حمله الکترون دوست و هسته دوست است. نقشه MEP ترکیب 4a نشان می دهد که پتانسیل الکترواستاتیک منفی (که توسط سطح قرمز نشان داده می شود) در اطراف اتم های O1، O2 و N5 متمرکز شده است، که نشان می دهد این مناطق اهداف مناسبی برای واکنش های الکترون دوستی هستند (Zinatloo-Ajabshir, 2024). علاوه بر این، پتانسیل الکترواستاتیکی مثبت (سطح آبی) روی هیدروژن های متصل به N1، N2 و N4 متمرکز است، که نشان می دهد این مناطق مکان های ایده آلی برای واکنش های هسته دوست یا برهم کنش های بیولوژیکی با درشت مولکول ها هستند. تجزیه و تحلیل اوربیتال مولکولی هومو و لومو ترکیب 4a در شکل 1(c) نشان داده شده است. انرژی گپ بدست آمده برای این ترکیب برابر با 2/74 اکترون ولت است. شکاف انرژی کمتر بین سطوح هومو و لومو نشان دهنده واکنش شیمیایی و فعالیت بیولوژیکی بالاتر، همراه با کاهش پایداری یک ترکیب است. این شکاف انرژی نشان می دهد که ترکیب 4a واکنش پذیری شیمیایی و فعالیت بیولوژیکی بالایی دارد. به همین علت، ما شبیه سازی داکینگ مولکولی این ترکیب را با سلول هدف پروتئین سرطان پستان (PDB ID: 3HB5) انجام دادیم.



بهترین حالت اتصال با بالاترین انرژی آزاد اتصال منفی (قوی ترین تمایل پیوندی) برای تجزیه و تحلیل داکینگ انتخاب شد. با توجه به شبیه سازی های داکینگ، ترکیب 4a مطابق شکل 2 به محل فعال پروتئین سرطان سینه متصل می شود. تمایل پیوندی این ترکیب در طول برهم کنش با پروتئین سرطان پستان برابر با $-7/96$ کیلوکالری بر مول است. این در حال است که تمایل پیوندی سیس پلاتین به عنوان داروی استاندارد سرطان در برابر این سلول سرطانی برابر با $-5/98$ بدست آمد. این نتایج نشان می دهد که ترکیب سنتز شده تمایل پیوندی بیشتری به پروتئین سرطان سینه دارند، که نشان دهنده فعالیت ضد سرطانی بیشتر این ترکیب در مقایسه با سیس پلاتین از لحاظ محاسباتی است. بهترین موقعیت اتصال ترکیب 4a در برهم کنش با پروتئین 3HB5 برای آشکار کردن برهم کنش های درگیر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و یافته ها در شکل 2 نشان داده شده است. در انتها، تجزیه و تحلیل مربوط به پیش بینی خواص دارویی این ترکیب توسط تجزیه و تحلیل ADMET انجام شد. پیش بینی ها نشان می دهد هیچ اثرات تومور زایی و جهش ژنی برای این ترکیب وجود ندارد. بنابراین طبق نتایج محاسباتی بدست آمده، می توان ترکیب 4a را به عنوان عامل موثر بر سلول های سرطانی معرفی کرد و آن را برای طراحی محاسباتی داروهای دیگر، بیشتر مورد تجزیه و تحلیل قرار داد (Rossi, 2024).



4- نتیجه گیری

در این مقاله، یک ترکیب از مشتقات تتراهیدروپیریدو[3،2-d] پیریمیدین سنتز شد. برای بررسی خواص بیولوژیکی این ترکیب از روش های مختلف محاسباتی از جمله DFT، شبیه سازی داکینگ مولکولی و پیش بینی خواص دارویی استفاده شد. نقشه پتانسیل الکترواستاتیکی این ترکیب، مکان های فعال برای واکنش های هسته دوستی و الکترون دوستی را نشان داد. شکاف انرژی بین اوربیتال های هومو و لومو نشان داد که ترکیب 4a واکنش پذیری شیمیایی و فعالیت بیولوژیکی بالایی دارد. از طرفی، پیش بینی اثرات دارویی نشان داد هیچ اثرات تومور زایی و جهش زنی برای این ترکیب وجود ندارد. با توجه به نتایج به دست آمده، می توان نتیجه گرفت که ترکیب 4a، ترکیب فعال زیستی است و به طور مؤثری با محل فعال پروتئین سرطان سینه متصل می شود. بنابراین، شبیه سازی داکینگ مولکولی فعالیت ضد سرطانی این ترکیب را از طریق تمایل پیوند قوی آن با پروتئین سرطان سینه تأیید می کند. با توجه به نتایج محاسباتی امیدوارکننده پیرامون خواص بیولوژیکی این ترکیب، می توان از روش ها آزمایشگاهی نیز برای بررسی بیشتر این ترکیب استفاده کرد.

منابع و مراجع

- [1] Nargund, L., Reddy, Y., & Jose, R. (1991). Synthesis and Antibacterial Activity of Pyrido [1, 2-a] pyrimidin-4 (1H)—Ones. *Indian Drugs*, 29(1), 45-46.
- [2] Hermecz, I., Horvath, A., Meszaros, Z., De Vos, C., & Rodriguez, L. (1984). Nitrogen bridgehead compounds. 44. New antiallergic 4H-pyrido [1, 2-a] pyrimidin-4-ones. 4. *Journal of medicinal chemistry*, 27(10), 1253-1259.
- [3] Ziarani, G. M., Nasab, N. H., Rahimifard, M., & Soorki, A. A. (2015). One-pot synthesis of pyrido [2, 3-d] pyrimidine derivatives using sulfonic acid functionalized SBA-15 and the study on their antimicrobial activities. *Journal of Saudi Chemical Society*, 19(6), 676-681.
- [4] Zinatloo-Ajabshir, S., Rakhshani, S., Mehrabadi, Z., Farsadrooh, M., Feizi-Dehnyebi, M., Rakhshani, S., Dušek, M., Eigner, V., Rtimi, S., & Aminabhavi, T. M. (2024). Novel rod-like [Cu (phen) 2 (OAc)]· PF6 complex for high-performance visible-light-driven photocatalytic degradation of hazardous organic dyes: DFT approach, Hirshfeld and fingerprint plot analysis. *Journal of Environmental Management*, 350, 119545.
- [5] Rossi, A., Stagno, C., Piperno, A., Iraci, N., Panseri, S., Montesi, M., Feizi-Dehnyebi, M., Bassi, G., Di Pietro, M. L., & Micale, N. (2024). Anticancer activity and morphological analysis of Pt (II) complexes: Their DFT approach, docking simulation, and ADME-Tox profiling. *Applied Organometallic Chemistry*, 38(5), e7403.