

شناسایی اهداف جدید اسید آبسزیک با استفاده از رویکردهای محاسباتی

زهرا ایرانمنش^{۱*}، مریم دهستانی^۲

۱- فارغ/التحصیل دکتری تخصصی، رشته شیمی، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان

iranmanesh2001@gmail.com

۲- استاد، رشته شیمی، گروه شیمی فیزیک، دانشکده علوم و دانشگاه شهید باهنر

dehestani@uk.ac.ir

واژگان کلیدی: آبسزیک اسید، داکینگ مولکولی، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، مکانیک مولکولی پواسون-بولتزمن

۱- مقدمه

آبسزیک اسید (ABA) یک هورمون گیاهی است که نقش‌های متعددی در فرآیندهای فیزیولوژیکی گیاهان ایفا می‌کند. ABA به‌طور طبیعی در بافت‌های مختلف پستانداران نیز تولید می‌شود. ABA نقش مهمی در فرآیندهای متابولیک اساسی بدن انسان، از جمله تنظیم هموستاز گلوکز، پاسخ‌های ایمنی، عملکرد سیستم قلبی-عروقی، و تنظیم التهاب دارد [۱]. با وجود اهمیت شناخته‌شده ABA در این فرآیندها، مکانیسم‌های دقیق عملکرد آن تا حد زیادی ناشناخته باقی مانده است. درک عمیق‌تر این مکانیسم‌ها نه تنها می‌تواند به شناسایی کاربردهای جدید ABA در درمان بیماری‌ها کمک کند، بلکه می‌تواند به بهینه‌سازی استفاده از این هورمون و کاهش عوارض جانبی آن منجر شود. با توجه به هزینه و زمان صرف شده برای جستجوی اهداف دارویی، غربالگری تمام مولکول‌های احتمالی مورد هدف داروها در آزمایشگاه امکان‌پذیر نیست. تحت این شرایط، برخی از رویکردهای محاسباتی برای شناسایی یا پیش‌بینی اهداف احتمالی ABA پیشنهاد شده‌اند.

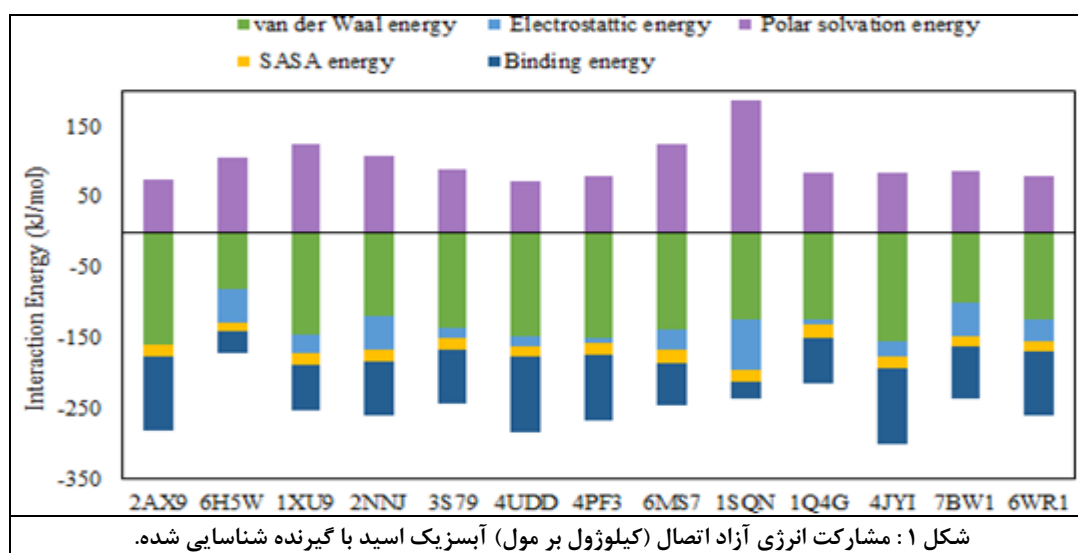
۲- روش

در این مطالعه، از چندین پایگاه داده آنلاین معتبر از جمله Swiss Target، SEA، Target Net، Super Pred، Target Hunter و PASS برای شناسایی اهداف بالقوه استفاده شد. ترکیبات شناسایی شده تحت مطالعات داکینگ مولکولی با استفاده از نرم افزار AutoDock 4.0 [۲] قرار گرفتند. پارامترهای اتصال به مقادیر پیش‌فرض تنظیم شدند. سپس شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی (MD) برای کمپلکس‌هایی که امتیاز بالای اتصال داشتند، با استفاده از نرم‌افزار گرومکس نسخه ۲۰۲۰،۴ [۳] و میدان نیروی چارم ۳۶ انجام شد. پس از کمینه‌سازی انرژی با ۵۰۰۰ گام با استفاده از روش نزول تندترین شیب، سیستم‌ها تحت تعادل‌سازی NVT و NPT برای ۵۰۰،۰۰۰ گام با استفاده از انتگرال‌گیری leap-frog قرار گرفتند. در نهایت، اجرای MD تولید به مدت ۱۰۰ نانوثانیه با گام زمانی ۲ فمتوثانیه اجرا شد. سپس، انرژی‌های آزاد اتصال کمپلکس‌های شبیه‌سازی شده با استفاده از روش مکانیک مولکولی پواسون-بولتزمن (MM-PBSA) تعیین شدند [۴].

۸- بحث و نتیجه‌گیری

اهداف احتمالی ABA با استفاده از سرورهای آنلاین پیش‌بینی شدند. در مجموع، ۶۴ هدف شناسایی شد که پس از حذف موارد تکراری و اهداف فاقد ساختار سه‌بعدی، به عنوان اهداف بالقوه ABA مورد ارزیابی قرار گرفتند. از این میان، ۱۳ گیرنده با توجه به انرژی اتصال پایین یا میل اتصال بالای آن‌ها (میل اتصال ≥ -3.0 کیلوژول بر مول) انتخاب شده و تحت

تحلیل‌های شبیه‌سازی MD قرار گرفتند. پایداری این سیستم‌ها با محاسبات PCA, SASA, Rg, RMSF, RMSD و تجزیه و تحلیل FEL ارزیابی شد. نتایج نشان داد که گیرنده‌های 1SQN, 4PF3, 4UDD, 2AX9 و 4JYI در مقایسه با سایر گیرنده‌ها، مقادیر متوسط کمتری در این پارامترها داشته‌اند، که بیانگر پایداری بالاتر این گیرنده‌ها است. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل MM-PBSA نشان داد کمپلکس‌های 2AX9, 4UDD, 4PF3 و 4JYI کمترین انرژی اتصال نسبت به سایر گیرنده‌ها دارند و بنابراین این گیرنده‌ها می‌توانند به طور محکم‌تری به ABA متصل شوند. این مشاهده با نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل MD هم‌خوانی دارد. مطالعه ما با موفقیت چهار گیرنده مهم سیگنال دهی ABA (گیرنده آندروژن، گیرنده گلوکوکورتیکوئید، گیرنده مینرالوکورتیکوئید، و گیرنده بتا اسید رتینوئیک) را مشخص کرد که میل ترکیبی قوی برای اتصال با ABA دارند و از نظر ساختاری در طول شبیه‌سازی‌ها پایدار مانده‌اند [۵].



منابع و مراجع

- [1] Li, H. H., Hao, R. L., Wu, S. S., Guo, P. C., Chen, C. J., Pan, L. P., & Ni, H. (2011). Occurrence, function and potential medicinal applications of the phytohormone abscisic acid in animals and humans. *Biochemical pharmacology*, 82(7), 701-712.
- [2] Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R. S., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K., & Olson, A. J. (1998). Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of computational chemistry*, 19(14), 1639-1662.
- [3] Abraham, M. J., Murtola, T., Schulz, R., Páll, S., Smith, J. C., Hess, B., & Lindahl, E. (2015). GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX*, 1, 19-25.
- [4] Kumari, R., Kumar, R., Open Source Drug Discovery Consortium, & Lynn, A. (2014). g_mmpbsa: A GROMACS tool for high-throughput MM-PBSA calculations. *Journal of chemical information and modeling*, 54(7), 1951-1962.
- [5] Iranmanesh, Z., Dehestani, M., & Esmaeili-Mahani, S. (2024). Discovering novel targets of abscisic acid using computational approaches. *Computational Biology and Chemistry*, 112, 108157.