مقاله پژوهشی

آنالیز ارتباط کمی ساختار- فعالیت سه‌بعدی و الحاق کردن مولکولی تعدادی از بازدارنده‌های غیر پپتیدی پروتئین تیروزین فسفاتاز به‌عنوان داروهای ضد آلزایمر

فرشته شیری*، علیرضا سام‌زاده کرمانی، هادی صالح پودینه

گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه زابل، زابل، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۱۰/۱۲ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۲/۱۷

چکیده

زمینه و هدف: بیماری آلزایمر نوعی اختلال عملکردی مغز است که به‌تدریج باعث تحلیل رفتن توانایی‌های ذهنی بیمار می‌شود. فعالیت بالای پروتئین تیروزین فسفاتاز (PTP) منجر به کاهش عملکرد حافظه و بیماری آلزایمر می‌شود؛ بنابراین مهار فعالیت PTP می‌تواند یک هدف بالقوه برای کشف داروهای ضد آلزایمر باشد. در این مطالعه با استفاده از روش‌های کامپیوتری کاندیدهای دارویی ضد آلزایمر طراحی خواهند شد.

مواد و روش‌ها: مطالعات کامپیوتری روابط کمی ساختار–فعالیت (کیوسار) سه‌بعدی بر روی دسته‌ای از بازدارنده‌های PTP انجام شد. در این راستا، روش‌های تحلیل مقایسه‌ای میدان مولکولی (کومفا) و تحلیل مقایسه‌ای شاخص‌های شکل مولکولی (کومسیا) برای تعیین فاکتورهای ضروری در فعالیت این ترکیبات مورداستفاده قرار گرفت. روش Distill برای بر خط کردن مولکول‌ها به کار گرفته شد. تعدادی بازدارنده فعال جدید با استفاده از کانتورهای حاصل از مدل کومفا پیشنهاد شدند. مطالعات الحاق کردن مولکولی برای بررسی مکانیسم مهارکنندگی، شناسایی کانفورمر فعال زیستی و تعیین برهم‌کنش‌های کلیدی انجام شد. درنهایت مطالعات ADMET (جذب، توزیع، متابولیسم، هضم و سمیت) در محیط کامپیوتری روی این بازدارنده‌ها انجام شد و با محدوده‌های استاندارد مقایسه شدند.

نتایج: پارامترهای آماری از مدل‌ها (کومفا: r^2_{ncv} =۰/۹۶۱, q^2=۰/۶۵۳, r^2_{pred} =۰/۷۷۰ و کومسیا: r^2_{ncv} =۰/۹۳۳, q^2=۰/۵۶۴, r^2_{pred} =۰/۷۴۶) نشان می‌دهند که داده‌ها به‌خوبی فیت شده و قدرت پیشگویی بالایی دارند. بر اساس اطلاعات به‌دست‌آمده از مدل‌های ساخته‌شده، یک سری بازدارنده‌های جدید پروتئین تیروزین فسفاتاز با چارچوب‌های جدید مولکولی به‌عنوان کاندیداهای جدید دارویی ضد آلزایمر، معرفی گردید.

نتیجه‌گیری: تکنیک‌های محاسباتی نقش ارزشمندی در طراحی دارو ایفا می‌کنند. پارامترهای آماری r^2_{pred} و q^2 مطلوب منجر به طراحی منطقی تعدادی بازدارنده‌های جدید پروتئین تیروزین فسفاتاز شدند که به‌عنوان کاندیدهای جدید دارویی ضد آلزایمر معرفی شدند.

کلمات کلیدی: روابط کمی ساختار- فعالیت سه‌بعدی، تیروزین فسفاتاز، الحاق مولکولی، فارماکوکنتیک

مقدمه

بیماری آلزایمر، رایج‌ترین شکل زوال عقل است که نهایتاً منجر به مرگ می‌شود. این بیماری یکی از عوامل مرگ‌ومیر در جهان است. بیماری آلزایمر توسط آلویز آلزایمر، روان‌پزشک آلمانی در سال ۱۹۰۶ میلادی معرفی شد. این بیماری غالباً در افراد بالای ۶۵ سال بروز پیدا می‌کند. هرچند آلزایمر زودرس (با شیوع کمتر) ممکن است زودتر از این سن رخ دهد. اتصالات سیناپسی یک پایه فیزیکی برای ارتباطات درون مغز می‌باشند و انعطاف-پذیری سیناپسی، توانایی سیناپس به تقویت یا تضعیف سلول-های عصبی به‌عنوان یک نتیجه از سیگنال‌های مولکولی در طول زمان است که در حفظ عملکرد مناسب ادراکی و شناختی مهم است؛ بنابراین، اختلال در عملکرد سیناپسی می‌تواند به اختلال در شناخت منجر شود (۱). اختلال در نظم سیناپسی در طیف وسیعی از اختلالات عصبی -روانی ازجمله بیماری آلزایمر، اسکیزوفرنی، افسردگی و اعتیاد به مواد مخدر نقش دارد. پروتئین تیروزین فسفاتاز یک تنظیم‌کننده سیناپسی نورون‌ها است که

*نویسنده مسئول: فرشته شیری، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه زابل، زابل، ایران
Email:fereshteh.shiri@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-2879-9347

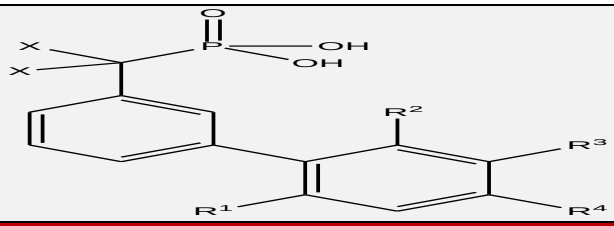
سطوح غیرطبیعی تیروزین فسفات باعث اختلال در حافظه می‌شود. سطوح بالا فعالیت PTP منجر به دفسفریلاسیون و غیر فعال‌سازی چندین سیگنال عصبی مولکولی می‌شود که عامل کاهش حافظه و بیماری آلزایمر است؛ بنابراین مهار فعالیت PTP به‌عنوان یک هدف بالقوه برای کشف داروهای ضد آلزایمر است (۲). تلاش‌های بسیاری در جهت تولید داروهای جدید برای درمان این بیماری انجام می‌شود. برای دستیابی به داروهای جدید ایده‌آل جهت پیشگیری و درمان بیماری‌ها، روش بهینه توسعه دارو موردنیاز است. روند ایجاد دارو همراه با صرف هزینه و زمان‌بر بوده و نیاز به در نظر گرفتن جنبه‌های بسیاری دارد. برای پرداختن به این چالش‌ها چندین روش بین‌رشته‌ای برای روند توسعه دارو موردنیاز هستند که درمجموع مبنای طراحی منطقی دارو را تشکیل می‌دهند (۳). یکی از روش‌های طراحی دارو، بررسی رابطه کمی بین ساختار و فعالیت، است که سعی دارد تا با استفاده از تکنیک‌های کمومتریکس ارتباط معناداری بین ویژگی‌های ساختاری ترکیبات با عملکرد آن‌ها را پیدا کند و روش‌های نوین کیوسار سه‌بعدی برای پیش‌بینی خواص داروهای جدید و بهینه‌سازی ترکیبات دارویی به کار می‌رود (۴). مدل-سازی کیوسار سه‌بعدی شامل روش‌های تحلیل مقایسه‌ای میدان مولکولی (کومفا) (۵) و تحلیل مقایسه‌ای شاخص‌های شکل مولکولی (کومسیا) (۶) برای فعالیت برخی بازدارنده‌های غیر پپتیدی پروتئین تیروزین فسفاتاز به‌عنوان داروهای ضد آلزایمر موردبررسی قرارگرفته است. همچنین الحاق نمودن مولکولی (داکنیگ مولکولی) (۷)، برای یافتن صورت‌بندی فعال زیستی و هم‌چنین جهت تعیین برهم‌کنش‌های کلیدی دارو با پروتئین استفاده‌شده است. هدف از این مطالعه معرفی بازدارنده‌های جدید پروتئین تیروزین فسفاتاز با چارچوب‌های جدید مولکولی به‌عنوان کاندیداهای جدید دارویی ضد آلزایمر است.

مواد و روش‌ها

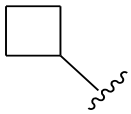
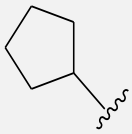
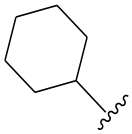
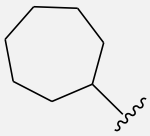
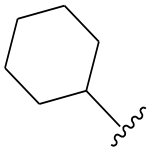
مجموعه داده‌ها

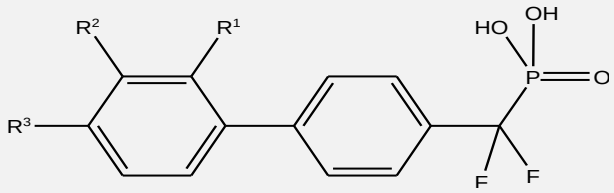
مقادیر ثابت مهارکنندگی یا K_i مجموعه‌ای از ۴۰ عدد مهارکننده PTP از مطالعات پیشین گرفته‌شده است (۸). برای انجام مدل‌سازی مجموعه مهارکننده‌ها به دو مجموعه آموزش و آزمون تقسیم شدند. مجموعه آموزش به‌صورت تصادفی بر مبنای در نظر گرفتن توزیع متنوع مقادیر وابسته و تنوع ساختاری، انتخاب گردیدند. ۳۰ ترکیب به‌صورت تصادفی به‌عنوان مجموعه آموزش و ۱۰ ترکیب به‌عنوان مجموعه آزمون، جهت تعیین توانایی پیش‌بینی خارجی مدل‌های کیوسار سه‌بعدی حاصل مورداستفاده قرار گرفتند. مقادیر K_i برحسب میکرومولار گزارش‌شده بودند ابتدا با ضرب کردن آن‌ها در ضریب ۰/۰۰۰۰۰۱ به واحد مولار و سپس با استفاده از رابطه $pK=\log(K_i)$- به pK_i تبدیل‌شده و به‌عنوان متغیر وابسته در نظر گرفته شدند. ساختارهای شیمیایی و مقادیر فعالیت زیستی در جدول ۱ آمده‌اند.

جدول ۱- ساختارهای شیمیایی و مقادیر pK_i تجربی از مهارکننده‌های PTP

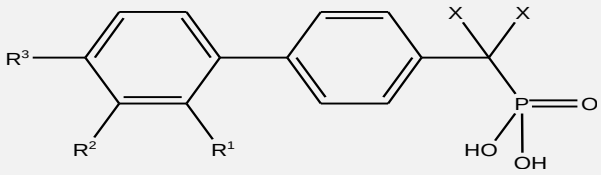


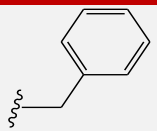
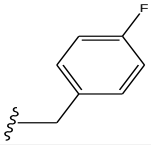
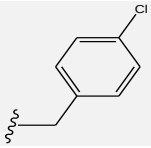
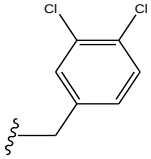
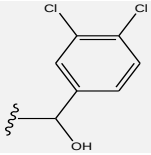
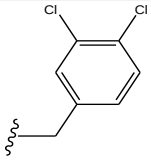
شماره ترکیبات	X, X	R^1	R^2	R^3	R^4	pK_i
۱	F, F	H	H	H	H	۳/۴۷
۲	F, F	H	H	H	Me	۳/۶۹
۳	F, F	H	H	H	i-Pr	۳/۶۵
۴	F, F	H	H	Me	H	۳/۸۶
۵	F, F	H	H	i-Pr	H	۴/۰۹
۶	F, F	H	OH	H	H	۳/۷۷
۷	F, F	H	OMe	H	H	۳/۵۷
۸	F, F	H	OH	i-Pr	H	۴/۱۶

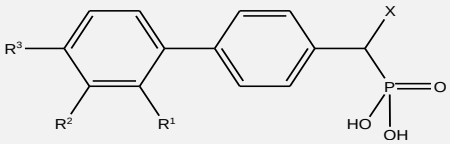
۹	F, F	OH	H	i-Pr	H	۴/۰۲
۱۰	F, F	H	OH	Et	H	۳/۹۱
۱۱	F, F	H	OH	t-Bu	H	۴/۲۰
۱۲	F, F	H	OH		H	۴/۳۵
۱۳	F, F	H	OH		H	۶,۴
۱۴	F, F	H	OH		H	۴/۷
۱۵	F, F	H	OH		H	۴/۲۱
۱۶	OH, H	H	OH		H	۴/۴۴

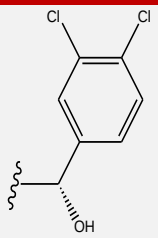
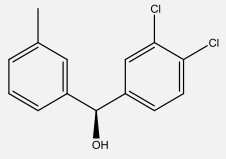


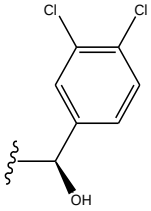
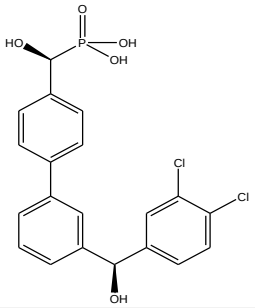
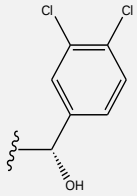
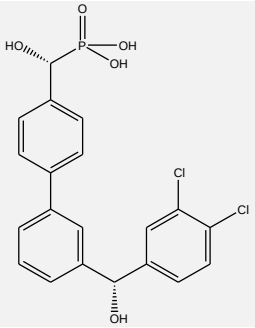
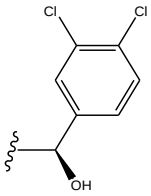
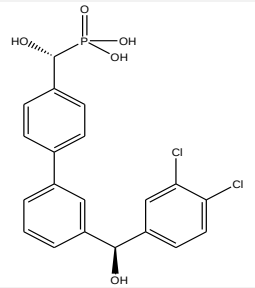
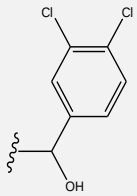
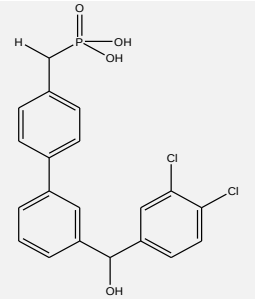
شماره ترکیبات	R^1	R^2	R^3	pK_i
۱۷	H	H	H	۳/۹۲
۱۸	CN	H	H	۳/۴۳
۱۹	H	CN	H	۳/۴
۲۰	H	H	CN	۳/۲۱
۲۱	H	O-i-Pr	H	۳/۷
۲۲	H	H	O-i-Pr	۳/۶۴
۲۳	H	i-Pr	H	۳/۸۸
۲۴	H	H	i-Pr	۳/۷۳
۲۵	NHMs	H	H	۳/۱۷
۲۶	H	NHMs	H	۳/۹۵
۲۷	H	$CH(OH)CH_3$	H	۴/۰۶
۲۸	H	H	$CH(OH)CH_3$	۳/۳۵
۲۹	H	NHPh	H	۳/۹۵



شماره ترکیبات	X, X	R^1	R^2	R^3	pK_i
۳۰	F, F	H		H	۴/۱۴
۳۱	F, F	H		H	۴/۴۶
۳۲	F, F	H		H	۴/۷۲
۳۳	F, F	H		H	۵/۰۲
۳۴	F, F	H		H	۴/۸۰
۳۵	OH, H	H		H	۵/۰۸



شماره ترکیبات	X	R^1	R^2	R^3	pK_i	ساختار
۳۶		H		H	۵/۰۵	 (*S*)-(3,4-dichlorophenyl)(*m*-tolyl)methanol

۳۷		H		H	۵/۱۱	
۳۸		H		H	۴/۰۶	
۳۹		H		H	۴/۰۳	
۴۰		H		H	۴/۰۱	

مدل‌سازی مولکولی و برخط نمودن

ساختار سه‌بعدی همه ترکیبات با نرم‌افزار SYBYL 7.3 ترسیم گردید. بارهای اتمی جزئی از طریق روش گاستیگر-هوکل[1] محاسبه گردیدند، بهینه‌سازی انرژی از طریق میدان نیروی ترایپوس[2] با دی‌الکتریک وابسته به فاصله[3] و الگوریتم گرادیان مزدوج پاول[4] انجام شد (۹) (تا رسیدن به حد ۰/۰۱ کیلوکالری بر مول). برخط شدن ترکیبات موجود با استفاده از بیشترین زیرمجموعه ساختاری مشترک که روش دیستیل[5] معین نموده بود (بدون در نظر گرفتن انواع پیوندها در حلقه) انجام شد (۱۰). ساختار فعال‌ترین ترکیب، ترکیب ۳۷ به‌عنوان فعال‌ترین ترکیب به‌عنوان الگو در نظر گرفته شد و کل ترکیبات برخط شده بر روی ترکیب ۳۷ بر خط شدند. ترکیب ۳۶ و ۳۷ دارای دو مرکز کایرال هستند و نسبت به هم دیاستومرند. ترکیب ۳۶ دارای ایزومر فضایی R و ترکیب ۳۷ دارای ایزومر فضایی S می‌باشند. تغییر در کایرالیته کربن موجب بروز ویژگی‌های شیمیایی متفاوت در ترکیبات می‌شود. در اینجا ایزومرهای R و

[1] Gasteigere–Hückel
[2] Tripos force field
[3] Distance-dependent dielecric
[4] Powell
[5] Distill

S باعث اختلاف کم‌مقدار K_i در این دو ترکیب‌شده‌اند. تمام محاسبات بر روی لب تاپ Lenovo هشت هسته‌ای انجام شد.

محاسبه میدان‌های کومفا و کومسیا

مجموعه مولکول‌ها تراز بندی شده، داخل یک شبکه گرید بندی شده بافاصله گریدی ۲ آنگستروم قرار داده شد و میدان‌های کومفا محاسبه گردیدند. انرژی‌های برهم‌کنش برای هر مولکول در هر نقطه از گرید با استفاده از یک اتم کربن با هیبرید SP^3، و بار ۱+ محاسبه گردید. میدان‌های فضایی (برهم‌کنش‌های واندروالسی) و الکتروستاتیکی (مقادیر کلمب با یک تابع دی‌الکتریک وابسته به فاصله 1/r) در هر تقاطع در شبکه گریدی محاسبه گردید. مقدار پارامتر حد برش برای هر دو میدان‌های فضایی و الکترواستاتیکی بر روی مقدار 30 kcal/mol تنظیم شد (۵، ۱۱). صورت دیگری از کومفا، یعنی کومسیا، میدان‌های مشابهت سیل را محاسبه می‌کند. در کومسیا، ایندکس‌های فضایی با توان سوم شعاع‌های اتمی، توصیف‌کننده‌های الکترواستاتیکی از بارهای اتمی جزئی، میدان‌های آب‌گریزی از پارامترهای اتمی که ویزوانادهان و همکاران ایجاد نموده‌اند و ایندکس‌های دهندگی و پذیرندگی پیوند هیدروژنی از روش‌هایی که حاصل از مقادیر تجربی است محاسبه می‌گردند (۶، ۱۲).

تحلیل حداقل مربعات جزئی و اعتبارسنجی مدل

تحلیل حداقل مربعات جزئی یا PLS[6] (۱۳، ۱۴)، یک روش تحلیل رگرسیونی چند متغیره است که در مطالعات QSAR سه‌بعدی مورداستفاده قرارگرفته است. توصیف‌کننده‌های کومفا و کومسیا، به‌عنوان متغیرهای مستقل و مقادیر pK_i، به‌عنوان متغیرهای وابسته مورداستفاده قرار گرفت. محاسبه‌ی جزئی حداقل مربعات، تعدادی از مؤلفه‌های آن را ایجاد می‌کند. جهت مشخص کردن تعداد مؤلفه‌های بهینه از تحلیل اعتبارسنجی متقاطع با استفاده از تکنیک کنار گذاشتن یکی[7] استفاده می‌شود (۱۵). این روش، مقدار q^2 را به‌عنوان یک شاخص آماری از توانایی پیش‌بینی مدل ارائه می‌نماید. در این پروسه، ضرایب متغیرهای مستقل مدل PLS اولیه مجدداً و هر بار با بیرون گذاشتن یک ترکیب (یعنی مقادیر فعالیت و توصیف‌کننده‌های محاسبه‌شده برای آن) از مجموعه آموزش اولیه محاسبه گردیدند و این مدل جدید برای پیش‌بینی فعالیت ترکیب بیرون گذاشته‌شده، مورداستفاده قرارگرفته است. این روند برای همه ترکیبات مجموعه آموزش تکرار می‌شود، تا این‌که همه ترکیبات یک‌بار بیرون گذاشته‌شده باشند و سپس مقادیر q^2 و خطای استاندارد پیش‌بینی (SEP) محاسبه می‌گردد. مقدار q^2 (ضریب اعتبار سنجی متقاطع) یا r^2_{cv} به‌صورت زیر و بر اساس معادله‌ی (۱) محاسبه می‌شود.

$$q^2 = 1-\frac{\sum_i (y_i^{pred}- y_i^{obs})^2}{\sum_i (y_i^{obs}-y^{mean})^2} \quad (۱)$$

که در این معادله، y^{mean}، y_i^{obs} و y_i^{pred} مقادیر میانگین، تجربی و پیش‌بینی‌شده pK_i هستند. پس از آن‌که کیفیت پیش‌بینی بهترین مدل همبستگی تعیین گردید. برای به دست آوردن بالاترین ضریب همبستگی (r) و کمترین خطای استاندارد، تعداد مطلوبی از مؤلفه‌های اصلی برای انجام یک تحلیل حداقل مربعات جزئی بدون اعتبارسنجی متقاطع، به‌منظور رسیدن به مدل نهایی QSAR تعیین می‌شوند. پس درنهایت برای تست کردن توانایی پیش‌بینی حقیقی بهترین مدل‌های ساخته‌شده از روش کومفا و کومسیا، مقادیر pK_i مجموعه ارزش‌یابی خارجی با استفاده از بهترین مدل کومفا و کومسیا محاسبه گردیده‌اند. کیفیت پیش‌بینی خارجی، r^2_{pred}[8] با استفاده انحراف استاندارد خطای پیش‌بینی، مطابق با معادله‌ی (۲) محاسبه می‌گردد.

$$r^2_{pred} = \left(\frac{\sum y-\hat{y}}{SD}\right) \quad (۲)$$

در این معادله y مقدار واقعی pK_i و $\hat{y}$ مقدار پیش‌بینی‌شده‌ی pK_i است و SD مجموع مربع انحرافات بین مقادیر حقیقی pK_i ترکیبات در مجموعه آزمون و میانگین مقدار pK_i ترکیبات مجموعه آموزش است. نتایج کومفا و کومسیا به‌صورت گرافیکی توسط نقشه‌های گرافیکی[9] مطرح می‌شوند.

الحاق کردن مولکولی

ساختار کریستالی پراش پرتوی ایکس[5] مهارکننده پروتئین تیروزین فسفاتاز انسانی از بانک اطلاعات پروتئین گرفته شد: (PDB:2CJZ). این ساختار نسبت به بقیه ساختارهای موجود در بانک اطلاعات پروتئین از وضوح[10] (R=۱/۷Å) بالاتری برخوردار بود. در مرحله آماده‌سازی لیگاند، ساختارها به مجموعه نرم‌افزاری، DiscoveryStudio 2.5 منتقل شدند. Discovery

[6] Partial least squares
[7] Leave-one-out (LOO) technique
[8] prediction
[9] Contour maps
[10] Resolution

Studio یک مجموعه جامع نرم‌افزاری برای انجام تجزیه‌وتحلیل محاسباتی داده‌ها مربوط به تحقیقات علوم زیستی چون مدل‌سازی لیگاند، پروتئین و فارماکوفور است؛ که توسط شرکت Accelrys توسعه داده‌شده است. میدان نیروی CHARMm و بارهای جزئی Momany Rone به ساختارها اعمال گردید (۱۶). پس‌ازآن مولکول‌ها با الگوریتم Smart که در ۱۰۰۰ مرحله از شیب‌دارترین کاهش[11] همراه با حد تحمل گرادیانی RMS=3 و نمودار مشتقی[12] استفاده می‌کند بهینه گردیدند. در مرحله آماده‌سازی پروتئین، ساختار پروتئین تحت میدان نیروی CHARMm قرار گرفتند، همه اتم‌های هیدروژن آن افزوده شدند، همه مولکول‌های آب حذف شدند و pH پروتئین روی مقدار خنثی ۷/۴ تنظیم شد. کره‌ای به شعاع ۱۰ آنگستروم پیرامون لیگاند موجود در پروتئین تعیین گردیده تا آمینواسیدهایی که در این محدوده قرار می‌گیرند اجازه حرکت داشته باشند. پس‌ازآن Phosphotyrosine که به‌عنوان لیگاند داخل پروتئین بود حذف شد تا مولکول موردنظر را در جای آن داک کنیم. سایر پارامترها بر اساس تنظیمات پیش‌فرض پروتکل در نظر گرفته شدند. سپس سی‌داکر[13]، یک الگوریتم بر مبنای پخته سازی شبیه‌سازی‌شده دینامیک مولکولی، برای داک کردن مهارکننده‌ها به داخل گیرنده پروتئینی مورداستفاده قرارگرفته است (۱۷).

مطالعات ADMET

ترکیباتی که به‌عنوان کاندیدای دارو طراحی می‌شوند، حتی اگر بهترین برهم‌کنش اتصال با پروتئین هدف داشته باشند، نمی‌تواند دلیلی بر مؤثرترین دارو باشد. پنج پارامتر مهم فارماکوکینتیکی شامل جذب، توزیع، متابولیسم، دفع و سمیت (ADMET) عوامل مهمی در تبدیل یک ترکیب طراحی‌شده به یک کاندیدای دارو مناسب است (۱۸). ویژگی‌های فارماکوکینتیکی ضعیف دلیل اصلی عدم موفقیت داروهای انسانی هستند (۱۹). ارتباطی بین ساختارهای شیمیایی و ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی وجود دارد ازاین‌رو می‌توان از توصیف‌کننده‌های شیمیایی برای محاسبه ویژگی‌های فارماکوکینتیک استفاده نمود. مساحت سطح قطبی (PSA) یک توصیف‌کننده سطحی است که برای اندازه‌گیری نفوذپذیری داروها مورداستفاده قرار می‌گیرد و به‌عنوان بخشی از مساحت سطح ایجادشده توسط نیتروژن، اکسیژن و اتم‌های هیدروژن متصل به آن‌ها تعریف می‌شود (۲۰). LogBB میزان عبور مولکول‌ها از سد خونی-مغزی را نشان می‌دهد. درصورتی‌که دارو بتواند از این سد عبور کند توانایی انجام فعالیت خود در سیستم عصبی را خواهد داشت (۲۱، ۲۲). هنگامی‌که ترکیبات دارویی از سد پوستی یا سد گوارشی عبور کردند، باید توسط خون به بافت موردنظر هدایت‌شده و در بدن پخش شوند. بدین علت باید بتوانند در پروتئین‌های موجود در پلاسما مخصوصاً آلبومین اتصال غیر کووالانسی ایجاد کنند. پارامتر $LogK_{hsa}$ نشان‌دهنده میزان قابلیت اتصال به پروتئین‌های پلاسمایی و توزیع در سراسر بدن است. پارامتر Jm[14] سرعت انتقال ترکیبات از پوست را معرفی می‌کند. درصد جذب خوراکی ترکیبات از دستگاه گوارش (GI) به‌عنوان یک پارامتر مهم موردبررسی قرار گرفت. که مقادیر زیر ۲۵٪ دارای جذب ضعیفی هستند. توصیف‌کننده‌های دیگر توزیعی شامل نفوذپذیری مثل نفوذپذیری MDCK یا Caco-2 و ضریب نفوذپذیری پوستی $LogK_p$ هستند (۲۳). ضریب تقسیم اکتانول به آب logP یک پارامتر فیزیکوشیمیایی است که آب‌گریزی دارو را نشان می‌دهد. واضح است که ترکیبات با خاصیت چربی‌دوستی بیشتر جذب کمتر و متابولیسم بیشتری در کبد دارند. به همین دلیل آن‌ها می‌توانند بااتصال به ماکرومولکول‌ها به‌راحتی باعث ایجاد سمیت شوند (۲۴). این پارامترها برای فعالیت داروهای خوراکی استفاده می‌شوند. توصیف‌کننده‌های ADME با برنامه QikProp V.3.0 محاسبه‌شده و با محدوده‌های استاندارد مربوطه مقایسه شدند. تمام ترکیبات طراحی‌شده به‌منظور ارزیابی خطر سمیّت (جهش‌زایی، تومورزایی، اثرات التهاب زا و اثرات سمی بر روی تولیدمثل) با استفاده از مرورگر OSIRIS موردبررسی قرار گرفتند. که این مرورگر یک ابزار اینترنتی مبتنی بر جاوا است و مشابهت دارویی و برخی خواص مولکولی را مشخص می‌کند.

بحث و نتایج

مدل‌سازی کومفا و کومسیا

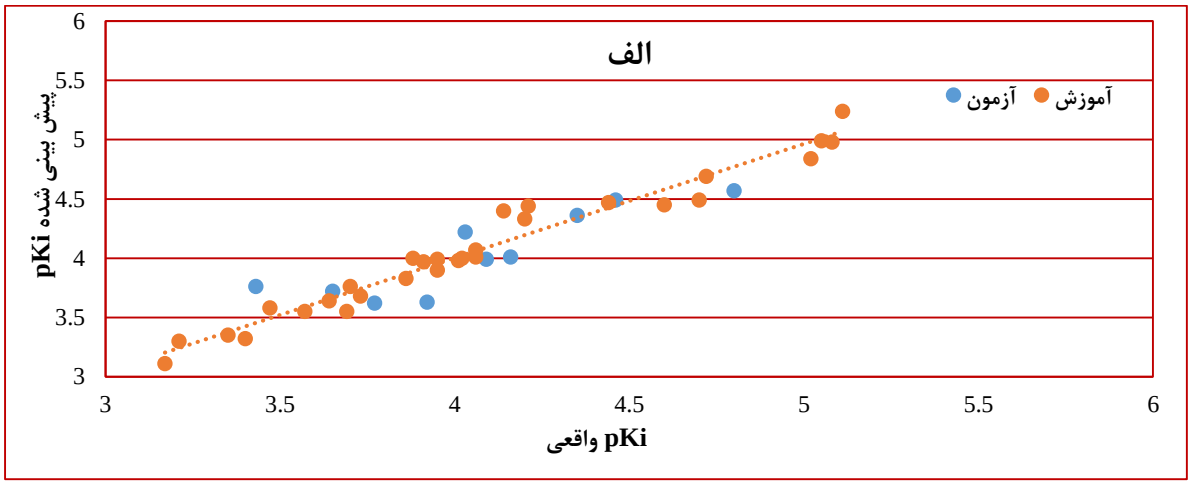
آنالیز PLS مقادیر بالایی از q^2 برابر ۰/۶۵۳ با شش جزء از کومفا را نشان داد. مقدار r^2_{pred} خوبی برای مدل کومفا، ۰/۷۷۰ به دست آمد که توانایی قابل‌قبول مدل پیش‌بینی‌شده را تائید می‌کند. نتایج آنالیز PLS اعتبارسنجی غیرمتقاطع به این صورت

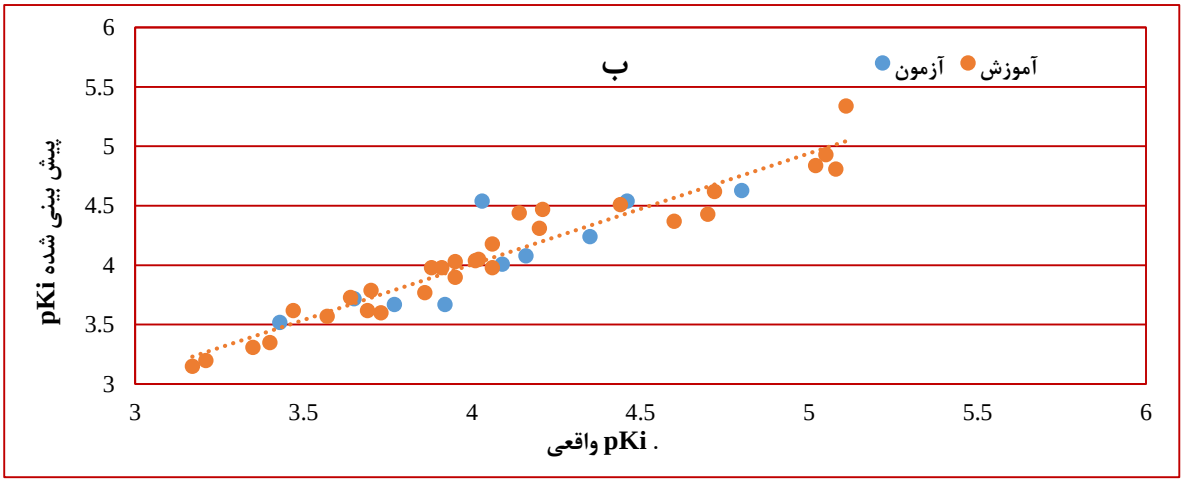
[11] Steepest descent
[12] Conjugate gradiant
[13] CHRMm-based DOCKER (CDOCKER)
[14] predicted maximum transdermal transport rate

است: (r^2_{ncv}=۰/۹۶۱ ،r^2_{pred}=۰/۷۷۰ ،F=۹۵/۱۶۰ ،SEE=۰/۱۲۴ ،q^2=۰/۶۵۳).

ارتباط میان فعالیت‌های پیش‌بینی‌شده از ترکیبات مجموعه آموزش و آزمون و مقادیر تجربی توسط مدل کومفا در نمودار ۱ قسمت (الف) ارائه‌شده است. مدل کومسیا با سه میدان متفاوت فضایی، الکترواستاتیکی و آب‌گریزی، نیز مقادیر آماری خوبی ارائه دادند، مجموعه آزمون متشکل از ۱۰ ترکیب، برای تائید نمودن توانایی پیش‌بینی مورداستفاده قرار گرفت که مقدار r^2_{pred} مدل کومسیا، ۰/۷۴۶ به دست آمد و نتایج آنالیز PLS اعتبار سنجی غیر متقاطع برای مدل کومسیا با شش جزء به‌صورت زیر است: (r^2_{ncv}=۰/۹۳۳ ،r^2_{pred}=۰/۷۴۶ ،F=۵۳/۱۲۸ ،SEE=۰/۱۶۳، q^2=۰/۵۶۴).

ارتباط میان فعالیت‌های پیش‌بینی‌شده از ترکیبات مجموعه آموزش و آزمون و مقادیر تجربی توسط مدل کومسیا در نمودار ۱ قسمت (ب) ارائه‌شده است. نتایج اعتبارسنجی متقاطع نیز توانایی پیش‌بینی درونی بالایی را برای مدل‌های به‌دست‌آمده نشان می‌دهد (۲۵).



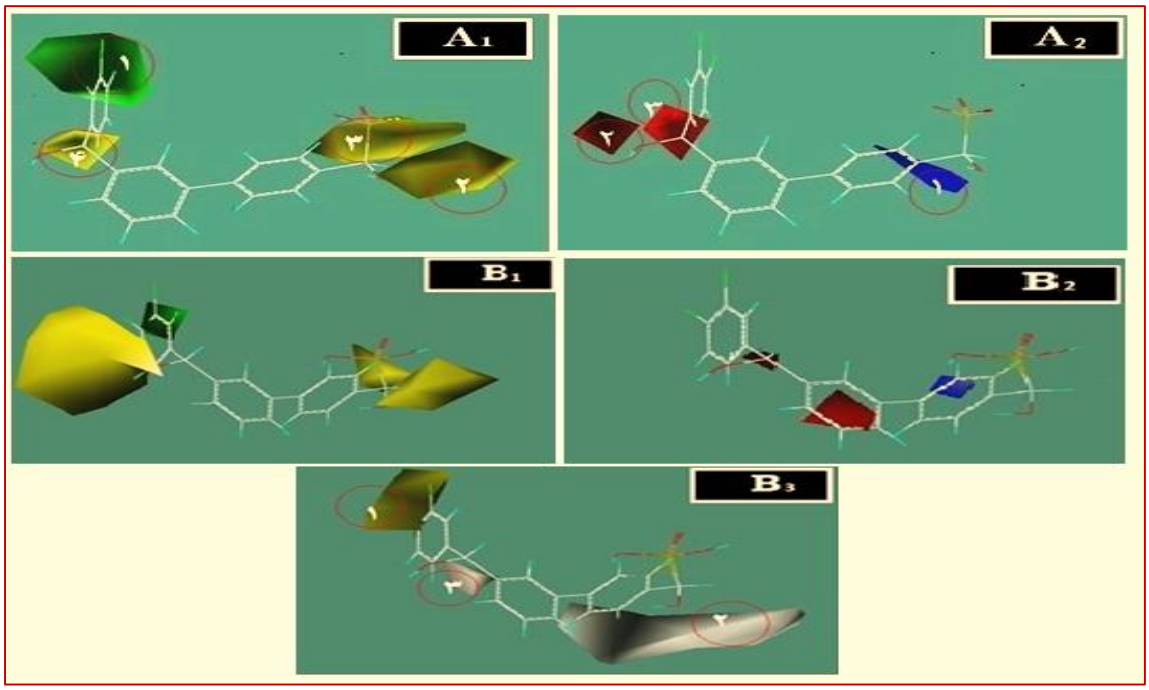


نمودار ۱- ارتباط میان فعالیت‌های پیش‌بینی‌شده از ترکیبات مجموعه آموزش و آزمون و مقادیر pK_i تجربی توسط مدل الف) کومفا و ب) کومسیا

آنالیز نقشه‌های گرافیکی کومفا و کومسیا

شکل ۱ (A_1, A_2) نقشه‌های گرافیکی یا کانتورمپ کومفا را بر اساس فعال‌ترین ترکیب، شماره ۳۷، نشان می‌دهد. برهم‌کنش فضایی با کانتورهای به رنگ سبز و زرد نشان داده‌شده است درحالی‌که برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک با کانتورهای به رنگ قرمز و آبی مشخص می‌شوند. نواحی زردرنگ نشان‌دهنده مناطق نامطلوب فضایی و نواحی سبزرنگ نشان‌دهنده مناطق مطلوب فضایی را نشان می‌دهند. کانتورهای آبی‌رنگ مناطقی را نشان می‌دهد که در آن گروه‌های الکتروپوزیتیو (دهنده‌ی الکترون) باعث افزایش فعالیت می‌گردند. درصورتی‌که رنگ قرمز معرف مناطقی است که در آن گروه‌های الکترونگاتیو (کشنده‌ی

الکترون) باعث افزایش فعالیت می‌شوند. شکل ۱ (قسمت A_1) ناحیه ۱: کانتور سبز بزرگی را در کنار دواتم کلر وجود دارد که نشان‌دهنده‌ی این مورد است که ترکیباتی که در این ناحیه کلر در آن‌ها به‌کاررفته نسبت به ترکیباتی که در این ناحیه فلوئور و هیدروژن بکار رفته است، دارای فعالیت بیشتری است. گواه این موضوع، بیشتر بودن فعالیت ترکیب ۳۲ نسبت به ترکیب ۳۱ و همچنین فعالیت بالاتر ترکیب ۳۱ نسبت به ترکیب ۳۰ است. شکل ۱ (قسمت A_1) ناحیه ۲: کانتور زردرنگی کنار گروه فسفونیک اسید، در موقعیت s قرار دارد که نشان می‌دهد، تغییر نشان‌دهنده کاهش فعالیت است. در این ناحیه (موقعیت S) به دلیل اینکه گروه حجیمی مانند OH در ترکیب ۳۹ در موقعیت S است، نسبت به ترکیب ۳۸ که این گروه در موقعیت R فعالیت کمتری دارد. شکل ۱ (قسمت A_2) ناحیه ۱: کانتور آبی‌رنگ، نشان‌دهنده افزایش فعالیت گروهای الکتروپوزتیو است. در ترکیباتی که گروه OH کنار سولفونیک اسید وجود دارد، افزایش فعالیت دیده می‌شود. افزایش فعالیت ترکیب ۳۴ نسبت ۴۰ و ۳۶ نسبت به ۳۸ و ۳۷ نسبت به ۳۹ مجاز بودن گروه‌های الکتروپوزتیو در این ناحیه را ثابت می‌کند. شکل ۱ (قسمت A_2)



شکل ۱- نمایش کانتور مپ‌های کومفا فضایی: رنگ زرد ناحیه نامطلوب فضایی و رنگ سبز ناحیه مطلوب فضایی (A_1) و الکترواستاتیکی: رنگ آبی گروه دهنده الکترون مطلوب رنگ قرمز گروه گیرنده الکترون مطلوب (A_2) نمایش نقشه کانتورهای کومسیا فضایی (B_1)، الکترواستاتیکی (B_2)، آب‌گریزی: رنگ زرد نواحی آب‌گریز مطلوب و رنگ سفید نواحی آب‌دوست مطلوب (B_3) بر اساس ترکیب شماره ۳۷

گروه‌های با حجم کمتر نسبت به گروه‌های حجیم در این ناحیه باعث افزایش فعالیت می‌شود. مثل وجود فلوئور بجای هیدروکسید که باعث افزایش فعالیت می‌شود. بیشتر بودن فعالیت ترکیب ۱۴ نسبت به ۱۶ این امر را ثابت می‌کند.

شکل ۱ (قسمت A_1) ناحیه ۳: کانتور زرد در ناحیه ۳ کنار گروه فسفونیک اسید که در موقعیت R قرار دارد، نشان می‌دهد که ترکیبات حجیم‌تر باعث کاهش فعالیت می‌شود. به‌این‌ترتیب بیشتر بودن فعالیت ۳۷ نسبت به ۳۹ و همچنین بیشتر بودن فعالیت ۳۶ نسبت به ۳۸ دلیلی بر اثبات وجود این کانتور می‌شود. شکل ۱ (قسمت A_1) ناحیه ۴: کانتور زرد در این ناحیه، ناحیه ۲: وجود کانتور قرمز در ناحیه پل بین دو حلقه، نشان‌دهنده کاهش فعالیت گروه‌های الکترونپوزتیو است. ترکیب ۳۴ که در این ناحیه OH قرار دارد به نسبت ترکیب ۳۳ که در این ناحیه H وجود، فعالیت کمتری دارد. شکل ۱ (قسمت A_2) ناحیه ۳: کانتور قرمز بر روی حلقه حاوی گروه Cl، نشان‌دهنده‌ی این است که گروه‌های الکترونگاتیو، افزایش فعالیت را به همراه دارند. ترکیبات ۱۷ و ۲۱ و ۲۳ و ۲۶ و ۲۹ نسبت به ترکیباتی که در این ناحیه، هالوژن متصل به حلقه‌دارند مثل ترکیبات ۳۱ تا ۴۰ فعالیت کمتری دارند. مدل کومسیا نشان می‌دهد که نقشه کانتورهای فضایی و الکترواستاتیکی کومسیا مشابه نقشه

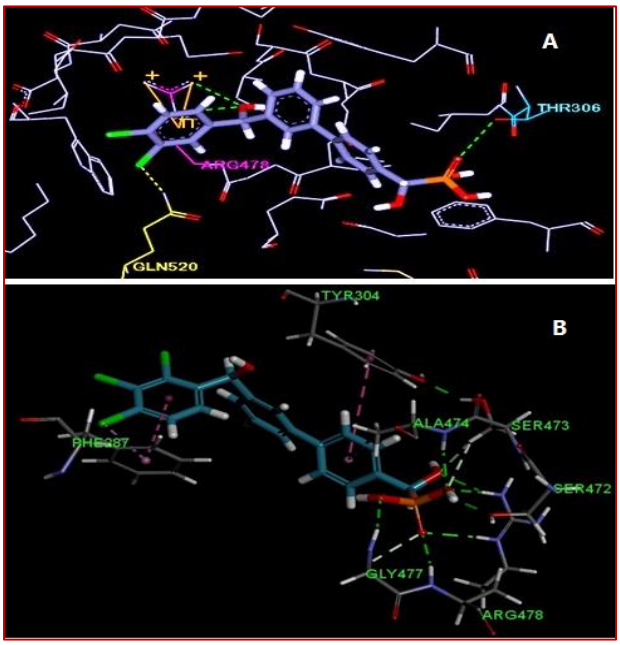
کانتورهای فضایی و الکترواستاتیکی کومفا است. در مورد تفسیر کانتور آب‌گریزی (Hydrophobic) کومسیا باید گفت نواحی زرد و سفید مناطقی را نشان می‌دهند که به ترتیب ویژگی‌های آب-گریزی و آب‌دوستی ترجیح داده می‌شوند. شکل ۱ (قسمت B_3) ناحیه ۱: کانتور زردرنگ بر روی حلقه حاوی گروه‌های کلر نشان‌دهنده این است که در این نواحی گروه‌های هیدروفوبیک باعث افزایش فعالیت این مهارکننده‌ها می‌شود. کمتر بودن فعالیت ۲۷ نسبت به ۳۰ و ۳۱ و ۳۲ و ۳۳ و ۳۴ و ۳۵ و ۳۶ و ۳۷ وجود این کانتور را ثابت می‌کند. شکل ۱ (قسمت B_3) ناحیه ۲: کانتور سفیدرنگ بروی گروه هیدروکسید کنار سولفونیک اسید، نشان‌دهنده‌ی این است که گروه‌های آب‌دوست باعث افزایش فعالیت مهارکننده‌ها می‌شود. بالا بودن فعالیت ترکیب ۳۵ که در این ناحیه هیدروکسید دارد نسبت به ترکیبات ۳۱ و ۳۲ و ۳۳ که گروه فلوئور دارد تأییدی بر این موضوع است. شکل ۱ (قسمت B_3) ناحیه ۳: کانتور سفیدرنگی بر روی گروه هیدروکسید متصل به گروه R_2 که در موقعیت S قرار دارد، نشان می‌دهد که در این ناحیه گروه‌های آب‌دوست باعث افزایش فعالیت مهارکننده‌ها می‌شود. اثبات این مورد، با بالا بودن فعالیت ترکیب ۳۷ نسبت به ۳۵ و ۳۸ انجام‌پذیر است. با دقت در مجموعه داده‌ها متوجه می‌شویم که ترکیب ۳۶ (pK_i=۵/۰۵) و ترکیب ۳۷ (pK_i=۵/۱۱) ساختارهای مشابهی دارند و تنها جهت-گیری گروه هیدروکسیل ازنظر شیمی فضایی باعث چنین اختلافی کمی شده است. همچنین در مورد ترکیبات ۳۸ و ۳۹ نیز این اثر مشاهده می‌شود؛ که این نشان‌دهنده اهمیت و تأثیر شیمی فضایی در بروز ثابت مهاری ترکیبات است.

مطالعات الحاق کردن مولکولی

محاسبات الحاق نمودن به‌منظور یافتن صورت‌بندی‌های پیوندی محتمل ترکیب فعال، به دست آوردن نزدیک صورت‌بندی‌ها به نوع فعال زیستی و بررسی نحوه تشکیل پیوند با فعال‌ترین مهارکننده PTP با پروتئین هدف انجام شد. برای اعتبار سنجی این فرایند مقدار ریشه مربع میانگین فاصله RMSD بین لیگاند موجود در ساختار کمپلکس پروتئینی و لیگاند دوباره الحاق شده با استفاده از الگوریتم سی داکر مقدار ۱/۸۳ آنگستروم محاسبه شد. این مقدار کوچک قابلیت اطمینان بالای این روش الحاق نمودن را برای بازتولید حالت پیوندی تجربی بازدارنده‌ها نشان می‌دهد. بهترین صورت‌بندی به‌دست‌آمده از فرآیند الحاق نمودن ترکیب ۳۷ باانرژی داکینگ kcal/mol ۳۴/۶۲- در شکل ۲ نشان داده‌شده است. نتایج الحاق نمودن، وجود پیوند هیدروژنی را بین اکسیژن دارای پیوند دوگانه‌ی گروه فسفونیک اسید با THR306، وجود دو پیوند هیدروژنی بین اکسیژن هیدروکسیدی با ARG478 و همچنین یک پیوند هیدروژنی بین کلر در حلقه انتهایی با GLN520 نشان می‌دهد. همچنین حلقه‌ی انتهایی حاوی گروه‌های کلر دو پیوند π با ARG478 برقرار کرده است. توسط نتایج الحاق نمودن، نتایج نقشه‌های گرافیکی آب‌گریزی کومسیا، نیز تأیید می‌شود. بدین گونه که در مناطقی که کانتورهای آب‌دوست قرار داشت، اتصال به آمینواسیدهای آب‌دوست مثل THR306 و ARG478 برقرار بود.

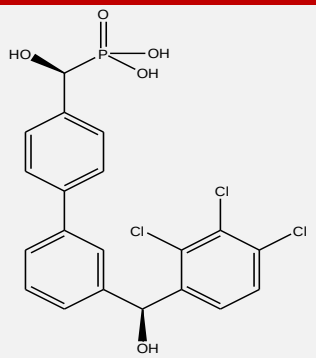
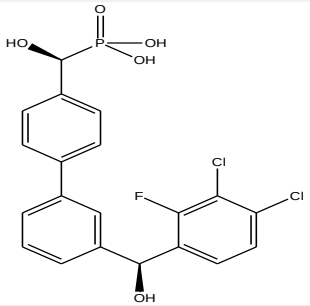
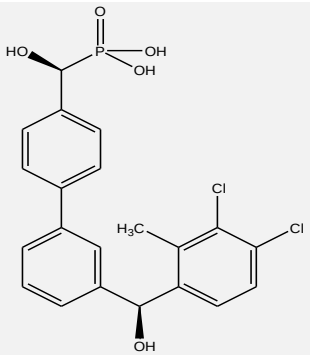
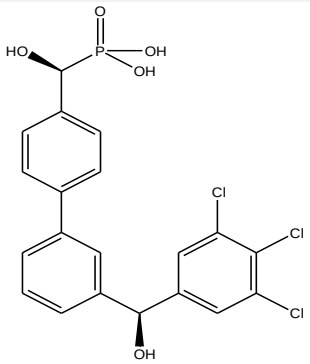
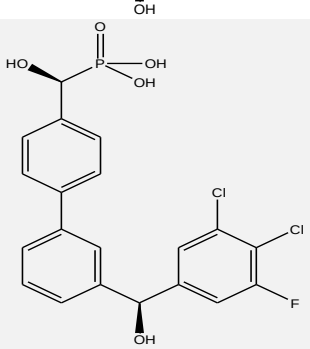
طراحی مولکول‌های جدید

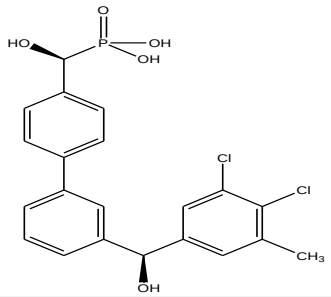
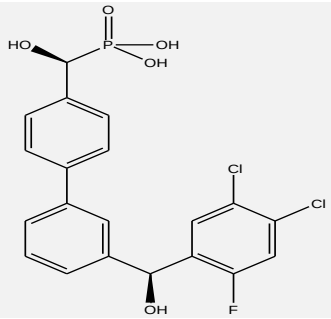
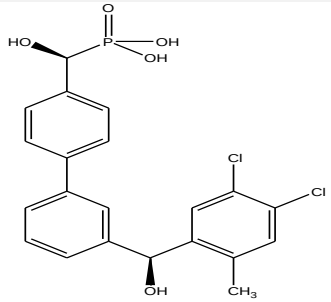
مطالعات مربوط به مدل‌های کیوسار سه‌بعدی و الحاق نمودن مولکولی، اطلاعات مفیدی در مورد ساختارهای بازدارنده‌هایی جدید با فعالیت بیشتر ارائه می‌دهد. بر مبنای نتایج این مطالعه، ۸ بازدارنده جدید را طراحی نموده و مقادیر pK_i آن‌ها را توسط بهترین مدل ساخته‌شده، کومفا، پیشگویی شد. همان‌طور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود مقادیر pK_i هر هشت مولکول طراحی‌شده بیشتر از مقدار pK_i ترکیب ۳۷ با مقدار ۵/۱۱ است و این نشان می‌دهد که این مولکول‌ها می‌توانند به‌عنوان بازدارنده‌های بالقوه عمل کنند. همچنین مولکول‌های



شکل ۲- بهترین صورت‌بندی الحاق شده (A) فعال‌ترین ترکیب، مولکول شماره ۳۷ و (B) مولکول طراحی‌شده DM1 با پروتئین (PDB code:2CJZ)

جدول ۲- ساختارها و مقادیر pK_i پیش‌بینی‌شده ترکیبات طراحی‌شده با مدل کومفا

نام مولکول	pK_i	انرژی اتصال kcal/mol))	ساختار
DM_1	۵/۲۲۴	-۳۹/۹۶	
DM_2	۵/۲۳۵	-۳۴/۰۱	
DM_3	۵/۲۴۹	-۳۷/۵۸	
DM_4	۵/۲۳۵	-۳۷/۳۹	
DM_5	۵/۲۴۲	-۳۸/۳۵	

DM_6	۵/۲۴۱	-۳۳/۹۰	
DM_7	۵/۲۶۱	-۳۸/۸۳	
DM_8	۵/۲۴۰	-۳۳/۸۸	

طراحی‌شده در داخل سایت فعال پروتئین موردنظر با الگوریتم سی داکر الحاق شدند برای اکثر ترکیبات انرژی اتصال بالاتری نسبت به فعال‌ترین ترکیب به دست آمد. بالاترین انرژی مربوط به مولکول طراحی‌شده DM_1 با مقدار ۳۹/۹۶ kcal/mol- گزارش شد. بهترین صورت‌بندی به‌دست‌آمده از فرآیند الحاق نمودن مولکول DM_1 در شکل ۲ نشان داده‌شده است. نتایج الحاق نمودن وجود تعدادی پیوند هیدروژنی بین این مولکول و آمینواسیدهای GLY477, ARG478, SER472, SER473, ALA474 و برهم‌کنش‌های آب‌گریز را با آمینواسیدهای TYR304, PHE387 نشان می‌دهند که تعداد این برهم‌کنش‌ها بیشتر از فعال‌ترین ترکیب (۳۷) است. ساختار مربوط به بازدارنده‌های جدید و مقدار فعالیت پیشگویی شده و انرژی الحاق نمودن مولکولی آن‌ها در جدول ۲ نشان داده‌شده است.

آنالیز ADME و ارزیابی خطر سمیت

برای بررسی پارامترهای فارماکوکینتیک ترکیبات طراحی‌شده جدید، ضریب نفوذپذیری پوست logkp, apparent Caco-2 و نفوذپذیری MDCK که هر چه مقدار آن بیشتر باشد مقدار نفوذپذیری سلولی بیشتر، logBB، انحلال‌پذیری آبی logS، حداکثر نرخ انتقال خارج پوستی Jm، جذب خوراکی انسانی در مسیر روده‌ای GI، $logk_{hsa}$ برای پیوند پروتئین سرم و logP برای ضریب تقسیم اکتانول به آب محاسبه شدند. شباهت دارویی یک ترکیب بر اساس قانون ۵ لیپینسکی ارزیابی می‌شود. بر اساس قانون ۵ لیپینسکی ترکیباتی خاصیت شبه دارویی از خود نشان می‌دهند که تعداد گروه‌های دهنده پیوند هیدروژنی در آن‌ها از ۵ کمتر، تعداد گروه‌های پذیرنده پیوند هیدروژنی از ۱۰ کمتر، مقدار ClogP از ۵ کمتر و مقدار جرم مولکولی ترکیب از ۵۰۰ کمتر باشد. علاوه بر این، ClogS نیز برای بیان شباهت دارویی گزارش شد. نتایج حاصل از قانون ۵ لیپینسکی برای این ترکیبات در جدول ۳ آمده است. علاوه بر آن‌ها، ارزیابی پارامترهای خطر سمیّت و خواص دارویی ترکیبات طراحی‌شده نشان می‌دهد که اکثر از ترکیبات طراحی‌شده، خطر جهش‌زایی، تومورزایی، اثرات التهاب زا و اثرات سمّی بر روی تولیدمثل را ندارند (جدول ۳).

جدول ۳- پارامترهای فارماکوکینتیک و ارزیابی خطر سمیت مولکول‌های طراحی‌شده

توصیف‌کننده	Dm_1	Dm_2	Dm_3	Dm_4	Dm_5	Dm_6	Dm_7	Dm_8	دامنه استاندارد
logKp	-۳/۴۹۶	-۳/۴۹۷	-۳/۴۶۸	-۳/۵۶۹	-۳/۵۳۸	-۳/۵۹۲	-۳/۴۹۱	-۳/۵۰۴	۱- تا ۸- cm/h
logKhsa	-۰/۴۴۱	-۰/۴۶۲	-۰/۴۵۴	-۰/۴۲۸	-۰/۴۵۸	-۰/۴۳۶	-۰/۴۶۳	-۰/۴۳۳	۱/۵- تا ۱/۵
logBB	-۱/۷۹۸	-۱/۸۳۴	-۱/۶۸۸	-۱/۷۸۳	-۱/۸۲۳	-۱/۷۶۳	-۱/۸۴۳	-۱/۷۵۹	۱/۲ تا ۳-
GI	۶۳	۶۲	۶۲	۶۳	۶۲	۶۱	۶۲	۶۳	ضعیف ٪ ۲۵>
logS	-۵/۱۵۳	-۵/۰۷۵	-۴/۳۶۱	-۵/۲۲۵	-۵/۱۴۱	-۴/۵۰۸	-۵/۰۴۲	-۴/۰۳۳	۶/۵- تا ۰/۵
Jm	۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۷	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۴	۰/۰۰۱	۰/۰۰۳	mg/cm^2h
MDCK (nm/s)	۲۷	۲۳	۱۷	۳۰	۲۶	۱۵	۲۵	۱۸	ضعیف ۲۵> قوی ۵۰۰>
logP	۳/۶۶۸	۳/۶۰۰	۳/۴۳۴	۳/۷۳۷	۳/۶۳۱	۳/۴۴۵	۳/۵۷۹	۳/۵۴۵	۲- تا ۶/۵
clogP	۲/۴۹۸	۱/۹۹۳	۲/۲۳۶	۲/۴۹۸	۱/۹۹۳	۲/۲۳۶	۱/۹۹۳	۲/۲۳۶	
clogS	-۵/۸۱۹	-۵/۳۹۷	-۵/۴۲۷	-۵/۸۱۹	-۵/۳۹۷	-۵/۴۲۷	-۵/۳۹۷	-۵/۴۲۷	
تعداد پذیرنده هیدروژنی	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۱۰>
تعداد دهنده هیدروژنی	۴	۴	۴	۴	۴	۴	۴	۴	۵>
جرم مولکولی	۴۷۳	۴۵۷	۴۵۳	۴۷۳	۴۵۷	۴۵۳	۴۵۷	۴۵۳	۵۰۰>
جهش‌زایی	کم‌خطر	بی‌خطر	بی‌خطر	بی‌خطر	بی‌خطر	کم‌خطر	بی خطر	بی‌خطر	
تومورزایی	کم‌خطر	بی‌خطر	بی‌خطر	بی‌خطر	بی‌خطر	کم‌خطر	بی‌خطر	بی‌خطر	
تولیدمثل مؤثر	پرخطر	بی‌خطر	بی‌خطر	بی‌خطر	بی‌خطر	کم‌خطر	بی‌خطر	بی‌خطر	
التهاب زایی	پرخطر	بی‌خطر	بی‌خطر	بی‌خطر	بی‌خطر	کم‌خطر	بی‌خطر	بی‌خطر	

نتایج نشان می‌دهد ترکیبات طراحی‌شده در محدوده قابل‌قبول ازنظر خطر سمیت و خواص دارویی قرار دارند و در نظر گرفتن این ترکیبات به‌عنوان دارو، دارای اعتبار است.

نتیجه‌گیری

روش‌های کیوسار سه‌بعدی یک ابزار قدرتمند در طراحی دارو می‌باشند. در این مطالعه، روش‌های کیوسار سه‌بعدی، کومفا و

کومسیا بر روی یک سری بازدارنده‌های پروتئین تیروزین فسفاتاز به‌کاربرده شد. مدل کومفا نقشه کانتورهای فضایی و الکترواستاتیکی و آنالیز کومسیا نقشه کانتورهای فضایی و الکترواستاتیکی و آب‌گریزی را به دست می‌آورند که ویژگی‌های ساختاری کلیدی مؤثر بر فعالیت بازدارندگی پروتئین تیروزین فسفاتاز را نشان دادند. مقادیر r^2_{pred} برای کومفا و کومسیا به ترتیب ۰/۷۷۰ و ۰/۷۴۶ به دست آمد که نشان‌دهنده قدرت پیشگویی بالا مدل است. بر اساس مدل کومفا، تعدادی بازدارنده جدید را به‌طور موفقیت‌آمیزی طراحی نمودیم که مقدار pK_i پیشگویی شده آن‌ها از فعال‌ترین ترکیب در مجموعه داده‌ها بالاتر بود. همچنین مقادیر انرژی اتصال بازدارنده‌های طراحی‌شده از فعال‌ترین ترکیب مطلوب‌تر بود. درنهایت ترکیبات طراحی‌شده تست‌های ADMET را با موفقیت به پایان رسانیدند. پارامترهای آماری خوب و توانایی پیشگویی مناسب مدل‌های حاصل می‌توانند در طراحی منطقی بازدارنده‌های جدید پروتئین تیروزین فسفاتاز با فعالیت موردنظر مؤثر باشند.

تشکر و قدردانی

از گروه شیمی دانشگاه زابل که در انجام این طرح کمال همکاری را داشته‌اند، صمیمانه تشکر می‌کنیم. این طرح در دانشگاه زابل با کد UOZ-GR-9517-17 به ثبت رسیده است.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده‌اند.

References

1. Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. Science. 2002;298(5594):789-91.
2. Garner CC, Wetmore DZ. Synaptic pathology of Down syndrome.Synaptic Plasticity, ebook. New York City: Springer; 2012. p. 451-68.
3. Ariëns EJ. Molecular Pharmacology. The Model of Action of Biology Active Compounds, Amsterdam: Elsevier; 2012;1:7-48
4. Kubinyi H. 3D QSAR in drug design: theory methods and applications, Berlin/Heidelberg: Springer Science & Business Media; 1993;1:3-28.
5. Cramer RD, Patterson DE, Bunce JD. Comparative molecular field analysis (CoMFA.1) . Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. J Am Chem Soc. 1988;110(18):5959-67.
6. Klebe G, Abraham U, Mietzner T. Molecular similarity indices in a comparative analysis (CoMSIA) of drug molecules to correlate and predict their biological activity. J Med Chem. 1994;37(24):4130-46.
7. Gschwend DA, Good AC, Kuntz ID. Molecular docking towards drug discovery. J Mol Recognit. 1996;9(2):175-86.
8. Baguley TD, Xu H-C, Chatterjee M, Nairn AC, Lombroso PJ, Ellman JA. Substrate-based fragment identification for the development of selective, nonpeptidic inhibitors of striatal-enriched protein tyrosine phosphatase. J Med Chem. 2013;56(19):7636-50.
9. Clark M ,Cramer RD, Van Opdenbosch N. Validation of the general purpose Tripos 5.2 force field. J Comput Chem. 1989;10(8):982-1012.
10. Kearsley SK, Smith GM. An alternative method for the alignment of molecular structures: Maximizing electrostatic and steric overlap. Tetrahedron Comput. Methodol. 1990;3(6):615-33.
11. Shiri F, Rakhshani-morad S, Samzadeh-kermani A, Karimi P. Computer-aided molecular design of some indolinone derivatives of PLK4 inhibitors as novel anti-proliferative agents. Med Chem Res. 2016;25(11):2643-65.
12. Nazarshodeh E, Shiri F, Ghasemi JB. 3D-QSAR and virtual screening studies in identification of new Rho kinase inhibitors with different scaffolds. J Iran Chem Soc. 2015;12(11):1945-59.
13. Wold S, Sjöström M, Eriksson L. PLS-regression: a basic tool of chemometrics. Chemometrics and intelligent laboratory systems. 2001;58(2):109-30.
14. Helland I. Partial least squares regression. Wiley StatsRef: Statistics Reference Online. 2014 Apr 14.
15. Wold S. Cross-validatory estimation of the number of components in factor and principal components models. Technometrics. 1978;20(4):397-405.
16. Momany FA, Rone R. Validation of the general purpose QUANTA 3.2/CHARMm force field. J Comput Chem. 1992;13(7):888-900.

17. Wu G, Robertson DH, Brooks CL, Vieth M. Detailed analysis of grid-based molecular docking: A case study of CDOCKER—A CHARMm-based MD docking algorithm. J Comput Chem. 2003;24(13):1549-62.
18. Hodgson J. ADMET-turning chemicals into drugs. Nat Biotechnol. 2001;19(8):722.
19. Walker D. The use of pharmacokinetic and pharmacodynamic data in the assessment of drug safety in early drug development. British journal of clinical pharmacology. 2004;58(6):601-8.
20. Palm K, Stenberg P, Luthman K, Artursson P. Polar molecular surface properties predict the intestinal absorption of drugs in humans. Pharma Res. 1997;14(5):568-71.
21. Gibbs J, Gaffen Z, Thomas S. Nevirapine uptake into the central nervous system of the Guinea pig: an in situ brain perfusion study. J Pharmacol Exp Ther. 2006;317(2):746-51.
22. Luco JM. Prediction of the brain− blood distribution of a large set of drugs from structurally derived descriptors using partial least-squares (PLS) modeling. J Chem Inf Comput Sci. 1999;39(2):396-404.
23. Reichel A, Begley DJ. Potential of immobilized artificial membranes for predicting drug penetration across the blood− brain barrier. Pharma Res. 1998;15(8):1270-4.
24. Shiri F, Pirhadi S, Rahmani A. Identification of new potential HIV-1 reverse transcriptase inhibitors by QSAR modeling and structure-based virtual screening. Journal of Receptors and Signal Transduction. 2018;38(1):37-47.
25. Golbraikh A, Tropsha A. Beware of q 2. J Mol Graph Model. 2002; 20(4):269-76

Original Article

Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis and Molecular Docking of some Nonpeptidic Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatase as Anti-Alzheimer Drugs

Shiri F*, Samzadeh Kermani A, Saleh Poodineh H

Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Zabol, Zabol, Iran

Received: 02 Jan 2020 Accepted: 06 May 2020

Abstract

Background & Objective: Alzheimer's disease (AD) is a kind of neuropsychiatric disorder that gradually degrades the mental abilities. High level activity of protein tyrosine phosphatase (PTP) results in memory function loss and Alzheimer disease. Thus, the inhibition of PTP activity can be considered as a potential target for the discovery of anti-Alzheimer drug. In this study, using computational techniques anti-alzheimer drug candidates will be designed.

Materials & Methods: The three-dimensional quantitative structure activity relationship (3D-QSAR) computational studies on PTP inhibitors were performed. Accordingly, comparative molecular field analysis (CoMFA), and comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) methods were used to determine the required factors for the activity of these compounds. Distill module was applied for the alignment of molecules. A number of new active inhibitors have been proposed using the components of the CoMFA model. Molecular attachment studies were performed to investigate the inhibitory mechanism, identify bioactive conformer, and determine key interactions. Finally, ADMET studies (absorption, distribution, metabolism, digestion and toxicity) were performed on these inhibitors in a computer environment and compared with standard ranges.

Results: The statistical parameters from the models (CoMFA: q^2 =0.653,r^2_{ncv}=0.961, r^2_{pred} =0.770, and CoMSIA: q2=0.564, r2ncv = 0.933, r2pred= 0.746) indicate that the data are well fitted and have high predictive ability. Based on the information obtained from the constructed models, a novel set of tyrosine phosphatase inhibitors with new molecular frameworks have been introduced as new anti-Alzheimer's drug candidates.

Conclusion: Computational techniques play a valuable role in drug design. Optimal r2pred and q2 statistical parameters led to the logical design of a number of new inhibitors of tyrosine phosphatase protein, which were introduced as new antimicrobial drug candidates.

Keywords: Three-dimensional quantitative structure activity relationship, tyrosine phosphatase, Molecular docking, pharmacokinetics

***Corresponding Author: Shiri Fereshteh**, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Zabol, Zabol, Iran
Email:fereshteh.shiri@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-2879-9347