AUMJ Journal
Alborz University of Medical Sciences
Alborz University of Medical Sciences Journal, Summer 2025, Vol. 14, No 3: 257- 275

Structure-activity relationship investigation of matrix metalloproteinase inhibitors for designing new anti-cancer drugs

Atefeh Hajiagha Bozorgi [1, 2*]
Tahereh Kohan Isazadeh[3]

Abstract

Introduction: Matrix metalloproteinase inhibitors are potent anti-cancer agents. Developing a quantitative structure-activity relationship (QSAR) model can help understand inhibitor structures and design new molecules. This study aimed to build a QSAR model for matrix metalloproteinase inhibitors.
Methods: The research used 53 matrix metalloproteinase inhibitors with their IC50 activity from literature. Molecules were drawn and energy minimized in MOE software. Molecular descriptors were calculated and used to build a QSAR model.
Results: The QSAR model revealed that Van der Waals interactions, hydrophobic areas, and H-bonds are crucial for inhibitory activity.
Conclusion: The findings can be used to design new matrix metalloproteinase inhibitors for the development of anticancer drugs.
Keywords: Matrix metalloproteinase inhibitors, QSAR (Quantitative structure-activity relationship), Anti-cancer agents, Molecular descriptors, Van der Waals interactions

1. Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran
2. Evidence-based Phytotherapy and Complementary Medicine Research Center, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran
3. Students Research Center, Faculty of Pharmacy, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

* Corresponding author:
a.bozorgi@abzums.ac.ir

How to cite this article: Hajiagha Bozorgi A, Kohan Isazadeh T. Investigation of quantitative structure-activity relationship of matrix metalloproteinase inhibitors in order to design new anti-cancer agents. Alborz University Medical Journal 2025; 14 (3): 257-275

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-07-12]

AUMJ Journal
Alborz University of Medical Sciences
نشریه دانشگاه علوم‌پزشکی البرز، تابستان ۱۴۰۴، دوره ۱۴، شماره ۳، صفحه‌های ۲۷۵-۲۵۷

بررسی روابط ساختار – فعالیت مهارکنندگان آنزیم ماتریکس متالوپروتئیناز جهت طراحی داروهای ضدسرطان جدید

عاطفه حاجی‌آقا بزرگی[۱و۲]
طاهره کهن عیسی‌زاده[۳]

چکیده

مقدمه: آنزیم‌های ماتریکس متالوپروتئیناز (MMPs) آنزیم‌های پروتئولیتیک با ساختارهای مشابه هستند و مهارکنندگان آنها از داروهای مؤثر در درمان انواعی از سرطان‌ها به شمار می‌روند. مدل‌سازی به کمک روش QSAR (روابط کمی ساختار – فعالیت) از جمله روش‌های متداول در طراحی کامپیوتری مولکول است. در این روش روابط ریاضی (خطی یا غیرخطی) بین مقادیر توصیف‌گر به‌عنوان متغیرهای مستقل و ویژگی‌های اندازه‌گیری شده مولکول به‌عنوان متغیر وابسته ایجاد می‌گردد. فارماکوفور اصلی مولکول استخراج شده و به دنبال آن مدل سازی و طراحی مولکول‌های جدید انجام می‌گیرد.

روش کار: در این پژوهش از ۵۳ مولکول مهارکننده آنزیم ماتریکس متالوپروتئیناز با حداقل غلظت مهارکنندگی آنزیم با IC50 مشخص که از مقالات استخراج شدند، استفاده شده است. پس از ترسیم و کوچک کردن انرژی مولکول‌ها با استفاده از نرم افزار MOE توصیف‌گرهای مولکول محاسبه و مؤثرترین آنها انتخاب شدند.

یـــافته‌ها: توصیف‌گرهای منتخب نشان دادند که برای فعالیت مهارکنندگی آنزیم، برهم‌کنش‌های واندروالس، گروه‌های هیدروفوب و پیوندهای هیدروژنی ضروری هستند.

نتیجه‌گیری: با استفاده از داده‌های به‌دست‌آمده می‌توان مهارکننده‌های جدید برای آنزیم ماتریکس متالوپروتئیناز باهدف داروهای ضدسرطان طراحی نمود.

واژه‌های کلیدی: مهارکننده های متالوپروتئیناز ماتریکس، QSAR (رابطه کمی ساختار–فعالیت)، عوامل ضد سرطان، توصیف‌گرهای مولکولی، برهمکنش‌های واندروالس

۱ گروه شیمی دارویی،دانشـــکده داروسازی ، دانشگاه علوم پزشکی البرز
۲ مرکز تحقیقات گیـــاه درمانی و طب مکمل مبتنی بر شواهد
۳ کمیته تحقیقات دانشـــجویی، دانشگاه علوم پزشکی البرز

* نویسنده مسئول:
a.bozorgi@abzums.ac.ir

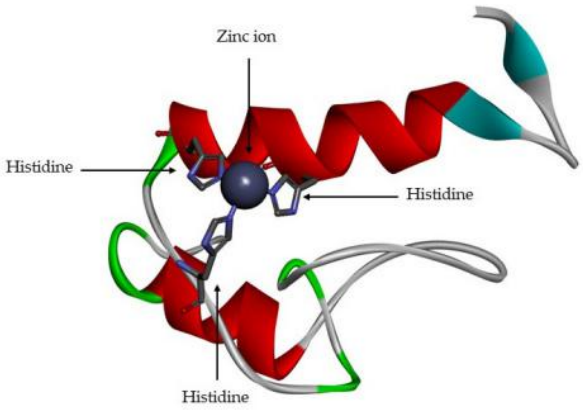
[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-07-12]

مقدمه

آنزیم‌های ماتریکس متالوپروتئیناز (MMPs) خانواده‌ای از آنزیم‌های پروتئولیتیک هستند که سوبستراهای مختلفی داشته، اما ویژگی‌های ساختاری مشابهی دارند.ا (MMPs) محل فعال وابسته به اتم روی (Zn) دارند و با سه هیستیدین متصل به روی کاتالیزوری حفاظت شده اند (شکل ۲،۳) (۱)این آنزیم‌ها در pH خنثی عمل می‌کنند (٤).

بیان این آنزیم‌ها در برخی از بیماری‌ها همچون سرطان افزایش می‌یابد، به همین دلیل آن‌ها به‌عنوان نشانگرهای زیستی در چندین زمینه همچون تشخیص و اثربخشی درمان، شناخته شده‌اند (۵). هوانگ و همکاران نشان دادند که MMP-۹ نشانگر زیستی بالقوه‌ای است که در چندین نوع تومور مانند کارسینوم کولورکتال، پستان، پانکراس، تخمدان، دهانه رحم و همچنین کارسینوم اوستئوسارکوم غیرکوچک، بیش از حد بیان می شود.

بنابراین، MMP-۹ یــک گزینه ارجح برای تشخیص زود هنگام این بیماری‌ها می باشد (٦). سطوح بالای MMP-۹ را می توان در پلاسما یا خون تشخیص داد (۷). همچنین، نشان داده شده است که MMP-۱۲ با ایجاد بیماری قلبی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ مرتبط است (۸).



شکل ۱- محل فعال MMPs (۹).

MMPs برای اولین بار در سال ۱۹٤۹ به عنوان آنزیم‌های پلیمریزه کننده‌ای شناخته شدند که رشد تومور را از طریق ساخت استرومای بافت همبند، از جمله رگ‌های خونی کوچک که سیال‌تر هستند، تسهیل می‌کنند (۱۲-۱۰). گراس و لاپیر در سال ۱۹٦۲، یــک ماتریکس متالو پروتئیناز کلاژناز را شناسایی کردند و آن را به عنوان آنزیم مسئول تحلیل دم قورباغه معرفی نمودند (۱۳). در طی ۲۰ سال بعد، چندین آنزیم از این گروه خالص سازی شد، به طوری که در سال ۱۹۸۵،آنزیم های این خانواده به طور قابل توجهی توسعه یافتند(١٤). در مجموع نشان داده شده است که MMPs در ویروس‌ها، باکتری‌ها، گیاهان، نماتودها و حیوانات وجود دارند(۱۵).

در مهره‌داران، ۲۸ نوع مختلف از این آنزیم‌ها وجود دارد که حداقل ۲۳ نوع از آن‌ها در بافت انسان بیان می‌شود (۱۷و١٦)، MMPs را می توان بر اساس تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک، به ۵ نوع تقسیم کرد(۱۸).

MMPs تنظیم شده غیر فورینی شامل MMP-۱, -۳, -۷, -۸, -۱۰, -۱۲, -۱۳, -۲۰-۲۷

MMPs دارای سه درج فیبرونکتین مانند در ناحیهٔ کاتالیزوری شامل MMP-۲, -۹

MMPs متصل به غشای سلولی توسط یک گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول C ترمینال شامل MMP-۱۱, -۱۷, -۲۵

MMPs دارای یک دامنه گذرنده شامل MMP-۱٤, -۱۵, -۱٦, -۲٤

سایر MMPs مثل MMP-۱۹, -۲۱, -۲۳, -۲٦ -۲۸

علاوه بر این، MMPs را می‌توان بر اساس ویژگی سوبسترا و شباهت توالی به گروه‌های زیر تقسیم کرد:

کلاژنازها، ژلاتینازها، استروملیزین‌ها، متری لیزین‌ها، MMP های نوع غشایی، و ٤, ۱۲ (MMPs).

رایج‌ترین ویژگی‌های ساختاری ۱۹ (MMPs) عبارتند از:

یــک پپتید N ترمینال با طول متغیر که پپتید را برای ترشح هدف قرار می‌دهد.

یــک پرودومین که MMP را غیرفعال نگه می‌دارد و زمانی که آنزیم به‌صورت پروتئولیتیک فعال می‌شود حذف می‌شود.

یک دومین (Domain) کاتالیزوری با یون روی که از پنج ورقه β ، سه مارپیچ α و سه یون کلسیم تشکیل شده است.

یــک پیونددهنده با طول متغیر که دومین کاتالیزوری را به دومین هموپکسین مانند "منطقه لولا" مرتبط می‌کند.

یک دومین مشابه هموپکسین با چهار پروانه بتا

یــک دومین گذرنده اضافی با دومین C ترمینال سیتوپلاسمی کوچک موجود در

MMPs-۱٤, -۱۵, -۱٦ -۲٤

عملکرد بیولوژیکی اصلی MMPs تخریب پروتئین‌های ECM1 و

1 Extracellular matrix

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-07-12]

گلیکوپروتئین‌ها(۳)، گیرنده‌های غشایی (۲۰)، سیتوکین‌ها(۲۱) و عوامل رشد(۲۲) می باشد.

MMPs در بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی، مانند، ترمیم و تنظیم مجدد بافت(۲) تمایز سلولی(۲۳)، جنین زایی (۱۵)، مورفوژنز (۳)، تحرک سلولی (٤)، رگزایی (۲۰)، تکثیر سلولی (۲۳) و مهاجرت (۱۷)، بهبود زخم (۲٤)، آپوپتوز (۲) و رویـــدادهای اصلی تولید مثل مانند تخمک گذاری و تکثیر آندومتر نقش دارند (۲ ,۱).

تحریک و بیان بیش از حد MMPs در چندین بیماری از جمله تهاجم و متاستاز سرطان، آرتروز، بیماری‌های پریودنتال، بیماری‌های تخریب‌کننده بافت مغز، سیروز کبدی، بیماری فیبروتیک ریه، اتواسکلروز، آترواسکلروز، مولتیپل اسکلروزیس و کاردیومیوپاتی دخیل است (۹).

بیان بیش از حد MMPs در انواع مختلف تومورها به خوبی ثابت شده است (۲۵). سطوح بالای MMPs با بقای کلی ضعیف تقریباً در همه بدخیمی‌ها مرتبط است (۲۷–۲۵). مطالعات همچنین ارتباط قابل توجهی را بین تهاجم تومور و افزایش بیان MMP نشان داده‌اند. به عنوان مثال، متاستازهای سرطان پستان با سطوح بالای MMP های متعدد از جمله ۱۳–۱۱–۹–۷–۱– MMP مرتبط است (۲۸). سطح ۱۳–MMP نیز در بدخیمی‌های ریه و پروستات افزایش می‌یابد (۲۷ ,۲٦). بیان بیش از حد ۹–MMP به شدت با پیش آگهی ضعیف در بدخیمی های متعدد از جمله سرطان سینه، ریه، روده بزرگ، معده، پانکراس و سرطان پروستات مرتبط است(۳۱–۲۹).

هدف قرار دادن MMPs به عنوان یک راهبرد پیشگیرانه در برابر سرطان، به چهار دهه‌ی پیش بر می‌گردد، زمانی که لیوتا و همکارانش نشان دادند که پتانسیل متاستاتیک تومورهای مختلف با توانایی سلول‌های سرطانی در تخریب کلاژن غشای پایه مرتبط است(۳۲). از آن زمان، چندین مهارکننده MMPs به عنوان عوامل ضد سرطان در بدخیمی‌های مختلف انسانی توسعه یافتند و مورد ارزیابی قرار گرفتند (۳۳).

با توجه به شواهد تجربی و بالینی قوی که MMPs را با پیشرفت تومور و پیش آگهی ضعیف مرتبط می کند، چندین مهارکننده MMPs از اواخر دهه ۱۹۸۰ تا اوایل دهه ۲۰۰۰ برای انواع مختلف سرطان سنتز و آزمایش شدند. یکی از اولین داروهایی که ساخته شد، باتیماستات بود، یک مولکول پپتیدومیمتیک کوچک که تقریباً تمام اعضای خانواده MMP را با طیف گسترده مهار می‌کند. داده‌های بالینی نشان دهنده یک اثر ضد توموری امیدوارکننده از دارو است. با این حال، آزمایشات اولیه نشان داد که نامحلول بودن آن در آب منجر به فراهمی زیستی خوراکی کم می‌شود(۳٤). اگرچه چندین مطالعه فاز I اثربخشی با تزریق مستقیم دارو به فضای پلور یا صفاق بیماران مبتلا به افیوژن بدخیم یا آسیت را نشان داد، اما سمیت قابل توجهی از جمله درد، تب، ترانس آمینیت، تنگی نفس، سرفه و تهوع مشاهده شد. بنابراین، با توجه به توسعه داروی خوراکی قابل دسترسی آسان‌تر، آزمایش‌های بیشتری دنبال نشد (۳٦ ,۳۵)

ماریماستات، به عنوان یک آنالوگ خوراکی نسل بعدی با مکانیسم اثر مشابه با باتیماستات ساخته شد. همچنین در شرایط پیش بالینی امیدوارکننده بود و به فاز II و III کارآزمایی بالینی در زمینه متاستاتیک برای انواع تومورهای جامد متعدد از جمله سرطان پانکراس، ریه، پستان، کولورکتال، مغز و پروستات رسید (۳۹–۳۷). علیرغم گستردگی این آزمایشات، آن‌ها به طور یکسان نتوانستند مزیت بقای خود را نشان دهند. همچنین بسیاری از بیماران به دلیل یک "سندرم اسکلتی عضلانی" ناتوان کننده متشکل از درد مفاصل، سفتی و التهاب، بر کیفیت زندگی آنها تأثیر منفی گذاشتند که باعث قطع دارو در چندین بیمار شد (٤۰).

باتوجه به عوارض داروهای مهارکننده‌های فعلی MMPs، و از سویی پتانسیل این گروه در مهار انواع تومورها، طراحی مهارکننده‌های جدید MMPs جهت مقابله با سرطان، امری ضروری بوده و از اهمیت بسزایی برخوردار است.

توسعه سریع فناوری اطلاعات و ارتباطات در چند دهه اخیر توانایی‌های ما در جمع‌آوری، تجزیه‌وتحلیل، ذخیره و انتشار انواع داده‌ها را به طرز چشمگیری تغییر داده است. این فرایند تأثیر عمیقی بر تحقیقات علمی در بسیاری از رشته‌ها داشته است (٤۱).

به‌منظور یافتن سرنخ‌های دارویی جدید، نیاز به روش‌های کارآمد و قوی وجود دارد که بتوان از آن‌ها برای غربالگری پایگاه‌های اطلاعاتی شیمیایی و کتابخانه‌های مجاز برای مولکول‌هایی با فعالیت‌ها یا خواص شناخته‌شده استفاده کرد. برای این منظور، مدل‌سازی روابط کمی ساختار – فعالیت (QSAR) ابزار مؤثری برای کاوش و بهره‌برداری از رابطه بین ساختار شیمیایی و عملکرد بیولوژیکی آن در جهت توسعه نامزدهای دارویی جدید فراهم می‌کند(٤۱).

QSAR یک رویکرد محاسباتی تثبیت‌شده برای تجزیه‌وتحلیل داده‌های شیمیایی است. مدل‌های QSAR با ایجاد روابط تجربی، خطی یا غیرخطی

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-07-12]

بین مقادیر توصیفگرهای شیمیایی محاسبه شده از ساختار مولکولی و ویـــژگی‌های تجربی اندازه‌گیری شده یا زیست فعالیت‌های آن هسته‌های مولکولی توسعه می‌یابند، و به دنبال آن از این مدل‌ها برای پیش‌بینی یا طراحی مواد شیمیایی جدید با خواص مورد نظر استفاده می‌گردد (۴۲).

رویـــکرد QSAR را می‌توان به‌طورکلی به‌عنوان کاربرد روش‌های تجزیه‌وتحلیل داده‌ها و آمار برای توسعه مدل‌هایی توصیف کرد که می‌تواند به طور دقیق فعالیت‌های بیولوژیکی یا خواص ترکیبات را بر اساس ساختار آنها پیش‌بینی کند (۴۳).

مراحل اجرای مدل‌سازی با استفاده از روش QSAR به شرح زیر است (۴۴):

انتخاب مجموعهٔ داده‌ها

انتخاب و محاسبهٔ توصیف‌کننده‌ها

تجزیه‌وتحلیل آماری توصیف‌کننده‌ها

آنالیز مدل‌های آماری و انتخاب مدل مناسب

ارزیابی اعتبار مدل انتخاب شده

مهم‌ترین مسئله در توسعهٔ مدل‌های QSAR، انتخاب توصیف‌کننده‌هایی است که بستگی بسیار زیادی به خاصیت/فعالیت مورد نظر داشته باشد و معمولاً این انتخاب باید از میان تعداد زیادی از توصیف‌کننده‌های مولکولی صورت پذیرد (۴۴).

باید توجه داشت که با افزایش تعداد توصیف‌کننده‌های موجود در مدل، قابلیت پیش‌بینی روش‌های رگرسیون، کاهش می‌یابد زیرا احتمال دارد که اطلاعات زائد، به‌وسیلهٔ این توصیف‌کننده‌ها وارد مدل شوند؛ لذا باید با استفاده از روش‌های موجود، به کاهش این توصیف‌کننده‌ها پرداخت. بنابراین از روش‌هایی نظیر آنالیز اجزای اصلی و حداقل مربعات جزئی برای رفع این مشکل استفاده می‌شود (۴۵).

روش کار

۵۳ مولکول (پیوست ۱) که با عنوان مهارکنندگان آنزیم ماتریکس متالوپروتئیناز در ۱۰ سال اخیر طراحی و در ژورنال های معتبرچاپ شده،جمع آوری گردید. سپس مولکول های استخراج شده از مقالات رسم و بهینه سازی انرژی برای ساختار های رسم شده انجام شد.

در ایـــن مطالعه مولکول‌ها در نرم‌افزار Chemsketch رسم شده و در نرم‌افزار hyperchem انرژی بهینه‌سازی‌شده و در نهایت با فرمت .mol وارد نرم‌افزار MOE گردید. برای همه مولکول‌ها توصیفگرهای دوبعدی و سه بعدی محاسبه شد. توصیف‌گرهای دوبعدی شامل ویژگی های فیزیکی، مساحت سطح تقسیم شده، تعداد اتم‌ها و تعداد پیوندها، اتصال و شاخص‌های شکل کاپا، توصیفگرهای ماتریس مجاورت و فاصله، توصیف کننده‌های ویژگی فارماکوفور، و توصیفگرهای بار جزئی و توصیفگرهای سه بعدی به عنوان توصیفگرهای انرژی پتانسیل، توصیف‌گرهای مساحت سطح، حجم و شکل، و توصیفگرهای بار وابسته به کانفورماسیون طبقه بندی می شوند. در این مطالعه ۲۵۶ توصیفگر مختلف توسط نرم افزار برای این مولکول‌ها محاسبه گردید که با توجه به تعداد زیاد توصیفگرها، توصیفگرهای مهم انتخاب شدند.

فعالیت مولکول‌ها که به صورت تجربی به دست آمده به‌صورت تحت عنوان فعالیت وارد نرم افزار شد و با استفاده از روش PCA تعداد توصیف‌گرها کاهش یافت. در موردی که بیش از ۹۸٪ توصیف‌گرها صفر باشد آن توصیف‌گر حذف می‌شود با استفاده از توصیف‌گرهای باقی مانده مدل مربوطه با استفاده از روش های ریاضیاتی مدل سازی ساخته می شود.

y، Predictionهایی است که نرم‌افزار ساخته؛ residu اختلاف activity و prediction است و ستون z-score حاصل معادله روبروست حاصل این عبارت عددی بین صفر و یک گزارش می‌شود، که نشان دهنده فاصله y محاسبه شده از y واقعی است. هرچه مقدار گزارش شده z-score به صفر نزدیکتر باشد بهتر است. Z-score گزارش می‌شود تا مشخص شود مدل ارائه شده چقدر توانایی پیش بینی دارد. مسلما هرچه Activity بزرگتر باشد به معنی اثر کمتر مولکول در مهار آنزیم و در نهایت بزرگتر بودن z-score است. به علت کم بودن داده‌ها در خصوص مهارکننده‌های MMP از تمام مولکول‌های موجود برای ساخت مدل استفاده شد.

پس از محاسبه ۲۵۶ توصیف‌گر بدست آمده با استفاده از متد PCA توسط نرم افزار MOE با استفاده از مدل‌سازی توسط روش حداقل مربعات جزئی (Square Least Partial) مدل ریاضی برای پیش بینی اثر بدست آمد.

نتایج

در این مطالعه ۲۵۶ توصیف‌گر مختلف توسط نرم افزار برای مولکول‌ها محاسبه شد که با توجه به تعداد زیاد توصیف‌گرها، توصیف‌گرهای مهم استخراج شدند که در جدول۱ نشان داده شده‌اند.

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-07-12]

جدول ۱ – توصیف‌گرهای مورد استفاده در مدل نهایی

Coefficient	Descriptor	Explanation
3.386	Weiner path	Wiener path number
0.81	E-Str	Bond stretch potential energy
0.36	SMR _VSA7	Sum of van der waals surface area where the contribution to SMR is > 0.56
0.247	SLogP_VSA9	
1.29-	AM1_HF	The heat of formation (kcal/mol)
1.08-	E_nb	Value of the potential energy with all bonded terms disabled
1.045-	E_vdw	Van der Waals component of the potential energy
1.02-	MNDO_HF	The heat of formation (kcal/mol)

(Wiener path): این توصیفگر یک شاخص هندسی است که به تحلیل ساختار مولکولی و مسیرهای موجود در مولکول می‌پردازد.

(E-Str): ایـــن توصیفگر مربوط به انرژی کشش پیوندهای شیمیایی در مولکول‌ها است.

(S LogP): این توصیفگر بیانگر میزان آب‌گریزی مولکول است.

(AM1_HF): این توصیف گر مبین انرژی لازم برای تشکیل است که نشان‌دهنده قدرت پیوندهای داخل مولکول است.

(E_nb) : نشان‌دهنده میزان انرژی‌های پیوندی است.

(E_vdw) : این توصیفگر نشان‌دهنده پیوندهای واندروالس موجود در مولکول است.

(MNDO_HF): پارامتر نشان‌دهنده انرژی لازم برای تشکیل است که نشان‌دهنده قدرت پیوندهای داخل مولکول است.

با استفاده از این توصیفگرها که برای مدل رگرسیون خطی است، معادله زیر نوشته شده است:

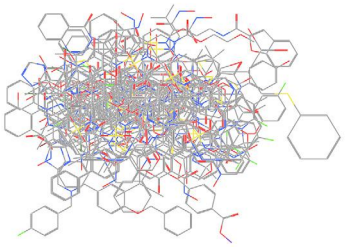
$$\boldsymbol{logIC_{50} = 3.386\text{Weiner path} + 0.81\text{E_Str} + 0.36\text{SMR_VSA7} + 0.247\text{SLogP_VSA9} - 1.29\text{AM1_HF} - 1.08\text{E_nb} - 1.045\text{E_vdw} - 1.02\text{MNDO_H}}$$

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-07-12]

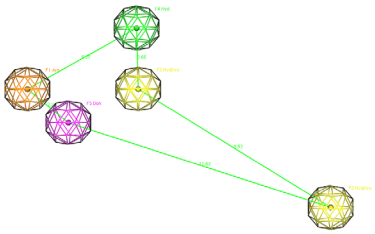
باتوجه‌به ضرایب به‌دست‌آمده از مدل، این معادله نشان می‌دهد که فعالیت مهارکنندگی (IC50) به میزان زیادی وابسته به ویژگی‌های هندسی و انرژی‌های مولکولی است.

در مدل فارماکوفور به‌دست‌آمده مهم‌ترین ویژگی‌های مولکولی و آرایش آنها در یک لیگاند که برای اثر دارویی آن ضروری است مشخص شده و به شرح زیر است:

با استفاده از نرم‌افزار MOE و با بررسی مولکول‌های رسم شده به همراه اثرات آنها، مدل فارماکوفوری به دست آمد و قسمت‌هایی که در ایجاد اثر مهم و ضروری هستند، مشخص شد.



شکل ۲-ساختمان مولکولی های رسم شده که مهار کننده آنزیم ماتریکس متالوپروتئیناز هستند.



شکل ۳-فارماکوفور نهایی مولکول های مهار کننده ماتریکس متالوپروتئیناز

رنگ سبز: نشان‌دهنده گروه‌های هیدروفوب

رنگ نارنجی: حلقه آروماتیک

رنگ بنفش: گروه‌های دهنده پیوند هیدروژنی

رنگ زرد: گروه‌هایی که یا هیدروفوب / حلقه آروماتیک

بحث و نتیجه‌گیری

ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPS) خانواده‌ای متشکل از بیش از ۲۰ آنزیم هستند که به طور مستقیم در بازسازی بافت نقش دارند. ایـــن اندوپپتیدازهای حاوی روی (Zn) شامل چندین زیر مجموعه از آنزیم‌ها، از جمله کلاژناز، استروملیزین‌ها و ژلاتینازها هستند و در تخریب ماتریکس خارج سلولی (ECM) که ماده همبند بین سلول‌ها و اطراف بافت‌ها را تشکیل می دهد، نقش دارند (٤٦). فرآیندهای بیماری مرتبط با MMPs به طور کلی به عدم تعادل بین مهار و فعال شدن MMPs مرتبط است که منجر به تخریب بیش از حد ECM می‌شود. این نشانه‌ها شامل استئوآرتریت، آرتریت روماتوئید، متاستاز تومور و نارسایی احتقانی قلب است. مهارکننده‌های این آنزیم‌ها برای درمان طیف گسترده‌ای از فرآیندهای بیماری که در آن بازسازی ماتریکس نقش کلیدی دارد، توسعه یافته‌اند (٤٧)

سه جزء اصلی برای اکثر مهارکننده‌های MMPs وجود دارد: گروه اتصال روی ZBG، ستون فقرات پپتیدی و زنجیره جانبی. اکثر مهارکننده‌های MMPs بر اساس ZBG طبقه‌بندی می‌شوند. فعل‌وانفعالات بازدارنده در محل فعال روی نقش مهمی در تعریف حالت اتصال و قدرت نسبی بازدارنده ایفا می‌کند. اکثر مهارکننده‌های MMPs گزارش‌شده در مقالات حاوی یک گروه اتصال مؤثر روی (مانند اسید هیدروکسامیک، اسید کربوکسیلیک، گروه سولفیدریل) هستند که یا به‌طورکلی با ساختاری شبیه پپتید جایگزین می‌شوند که از بسترهایی که می‌شکنند یا به زنجیره‌های جانبی کوچک‌تر متصل می‌شوند، جایگزین می‌شوند که ممکن است با سایت‌های فرعی خاص (مانند P1', P2', P3) در سایت فعال تعامل داشته باشد (٤٨).

اگرچه کربوکسیلات‌ها خواص اتصال ضعیف‌تری نسبت به هیدروکسامات‌ها به روی نشان می‌دهند، اما فراهمی زیستی خوراکی بهتری را نشان می‌دهند و کمتر مستعد تخریب متابولیک هستند. ازدست‌دادن میل اتصال مورد انتظار پس از جایگزینی هیدروکسامات ها در برابر کربوکسیلات‌ها با انتخاب مناسب جایگزین‌های هدایت شده S1' دراز مواجه می‌شود. نیاز به مهارکننده‌های انتخابی MMPs جدید، آنها را به یک هدف جذاب برای QSAR و مدل‌سازی مولکولی تبدیل می‌کند (٤٩)

مدل‌های سه‌بعدی QSAR با استفاده از رویکردهای CoMFA، CoMSIA و GRID که منجر به شناسایی مناطق اتصال می‌شود که در آن اثرات فضایی، الکترونیکی یا آب‌گریز برای میل ترکیبی مهم هستند، مشتق می‌شوند. برخی از الزامات ساختاری ضروری برای دستیابی به میل ترکیبی و گزینش‌پذیری بالا عبارت‌اند از: یک واحد اسیدی محکم از طریق

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-07-12]

چهار نقطه تماس، کیلاسیون دوتایی Zn+2، گروه‌های کربونیل برای پیوند هیدروژنی، بیش از دو واحد اضافی برای پیوندهای هیدروژنی، یک بخش آب‌گریز (۵۰).

مطالعات مختلفی در این زمینه صورت‌گرفته است برای مثال Rathee و همکاران در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۷ به منظور ایجاد مهار کننده های قدرتمند ماتریس متالوپروتئیناز (MMP-۲ و MMP-۹) به عنوان عوامل ضد سرطان، مدل سازی فارماکوفور و مدل های کمی ساختار و فعالیت کمی (3D-QSAR) را ایجاد کردند. یک مدل ۵ نقطه‌ای فارماکوفور (AAARR) برای مجموعه داده مورد مطالعه تهیه شده و از مدل تولید شده برای استخراج مدل‌های 3D–QSAR مبتنی بر اتم پیش‌بینی شده استفاده شده است. در ایـــن مطالعه مدل‌های 3D–QSAR با استفاده از الگوریتم PLS ایـــجاد شد. مدل‌های انتخاب شده 3D–QSAR حاکی از ویژگی برداشت الکترون برای پتانسیل مهاری MMPs بودند. علاوه بر این، گروه‌های آبگریز، گروه‌های اهدا کننده پیوند هیدروژن، ویژگی‌های یونی مثبت و منفی نیز به پتانسیل مهاری MMPs همراه با ویژگی برداشت الکترون کمک می‌کنند. نقشه‌ها نشان می‌دهد که فعالیت مهاری MMP-2 و MMP-9 می‌تواند افزایش یابد، اگر ویژگی برداشت الکترونی در نزدیکی حلقه فنیل هیدروکسامات توسط گروه های عملکردی مناسب آب‌گریز و دهنده هیدروژن (H–donor) همراه باشد. نتایج QSAR در شناسایی رابطه بین ویژگی‌های ساختاری مشتقات هیدروکسامات و فعالیت‌های آنها که می‌تواند برای پیش‌بینی فعالیت بیولوژیکی و طراحی مهار کننده‌های MMPs جدیدتر مفید باشد، کمک می‌کند (۵۱).

در مطالعه انجام‌گرفته ۵۳ مولکول مختلف با ساختارهای متفاوت مورد بررسی قرارگرفت با توجه به این که با افزایش تعداد مولکول‌ها در مطالعات QSAR، مدل بدست آمده از پتانسیل بیشتری برای پیش بینی برخوردار است و مدل معتبرتری می باشد و با در نظر گرفتن این که در این بانک بی‌نظیر داده‌ها و اطلاعات با تعداد بالای مولکول فقط یک دسته مورد بررسی قرار نگرفته؛ این مدل می‌تواند برای پیش بینی فعالیت ساختارهای متفاوتی به کار رود و مدل جامع‌تری نسبت به سایر مدل هاست.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از یک پایان‌نامه دکتری عمومی داروسازی بوده و با کد اخلاق IRABZUMS.REC.1400.058.به تصویب رسیده است.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله متعهد می‌شوند هیچ‌گونه نفع یا ضرری در انتشار نتایج نداشته‌اند.

ملاحظات اخلاقی

در ایـــن مطالعه ملاحظات اخلاقی مطابق کدهای دانشگاه رعایت شده است.

مشارکت نویسندگان

عاطفه حاجی‌آقا بزرگی: طراحی آنالیز، انجام آنالیز و نگارش نهایی مقاله

طاهره عیسی‌زاده: جمع‌آوری داده‌ها و نگارش اولیه

References

1.Maskos KJB. Crystal structures of MMPs in complex with physiological and pharmacological inhibitors. 2005;87(3-4):249-63.

2.Mannello F, Medda VJPih, cytochemistry. Nuclear localization of matrix metalloproteinases. 2012;47(1):27-58.

3.Tokuhara CK, Santesso MR, Oliveira GSNd, Ventura TMdS, Doyama JT, Zambuzzi WF, et al. Updating the role of matrix metalloproteinases in mineralized tissue and related diseases. 2019;27.

4.Amălinei C, Căruntu I-D, Bălan RAJRJME. Biology of metalloproteinases. 2007;48(4):323-34.

5.Rangasamy L, Di Geronimo B, Ortín I, Coderch C, Zapico JM, Ramos A, et al. Molecular imaging probes based on matrix metalloproteinase inhibitors (MMPIs). 2019;24(16):2982.

6.Huang HJS. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors: recent advances. 2018;18(10):3249.

7.Zajkowska M, Zbucka-Krętowska M, Sidorkiewicz I, Lubowicka E, Będkowska GE, Gacuta E, et al. Human plasma levels of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase 9, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 and their applicability as tumor markers in diagnoses of cervical cancer based on ROC analysis. 2018;25(1):1073274818789357.

8.Goncalves I, Bengtsson E, Colhoun HM, Shore AC,

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-07-12]

Palombo C, Natali A, et al. Elevated plasma levels of MMP-12 are associated with atherosclerotic burden and symptomatic cardiovascular disease in subjects with type 2 diabetes. 2015;35(7):1723-31.

9.Laronha H, Caldeira JJC. Structure and function of human matrix metalloproteinases. 2020;9(5):1076.

10.Gersh I, Catchpole HRJAJoA. The organization of ground substance and basement membrane and its significance in tissue injury, disease and growth. 1949;85(3):457-521.

11.Huang X, Liu X, Chen F, Wang Y, Li X, Wang D, et al. Clarithromycin affect methane production from anaerobic digestion of waste activated sludge. Journal of Cleaner Production. 2020;255:120321.

12.Verma RP, Hansch CJB, chemistry m. Matrix metalloproteinases (MMPs): Chemical–biological functions and (Q) SARs. 2007;15(6):2223-68.

13.Gross J, Lapiere CMJPotNAoSotUSoA. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. 1962;48(6):1014.

14.Whittaker M, Floyd CD, Brown P, Gearing A. Design and therapeutic application of matrix metalloproteinase inhibitors. 1999.

15.Fischer T, Senn N, Riedl RJCAEJ. Design and structural evolution of matrix metalloproteinase inhibitors. 2019;25(34):7960-80.

16.Murphy G, Nagase HJMaom. Progress in matrix metalloproteinase research. 2008;29(5):290-308.

17.Cui N, Hu M, Khalil RAJPimb, science t. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. 2017;147:1-73.

18.Cerofolini L, Fragai M, Luchinat CJCmc. Mechanism and inhibition of matrix metalloproteinases. 2019;26(15):2609-33.

19.Nagase H, Visse R, Murphy GJCr. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. 2006;69(3):562-73.

20.Tallant C, Marrero A, Gomis-Rüth FXJBeBA-MCR. Matrix metalloproteinases: fold and function of their catalytic domains. 2010;1803(1):20-8.

21.Klein T, Bischoff RJAa. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteases. 2011;41(2):271-90.

22.Young D, Das N, Anowai A, Dufour AJIjoms. Matrix metalloproteases as influencers of the cells' social media. 2019;20(16):3847.

23.Liu J, Khalil RAJPimb, science t. Matrix metalloproteinase inhibitors as investigational and therapeutic tools in unrestrained tissue remodeling and pathological disorders. 2017;148:355-420.

24.Jacobsen JA, Jourden JLM, Miller MT, Cohen SMJBeBA-MCR. To bind zinc or not to bind zinc: an examination of innovative approaches to improved metalloproteinase inhibition. 2010;1803(1):72-94.

25.Rydlova M, Holubec L, Ludvikova M, Kalfert D, Franekova J, Povysil CJAr. Biological activity and clinical implications of the matrix metalloproteinases. 2008;28(2B):1389-97.

26.Morgia G, Falsaperla M, Malaponte G, Madonia M, Indelicato M, Travali S, et al. Matrix metalloproteinases as diagnostic (MMP-13) and prognostic (MMP-2, MMP-9) markers of prostate cancer. 2005;33(1):44-50.

27.Hsu C-P, Shen G-H, Ko J-LJLC. Matrix metalloproteinase-13 expression is associated with bone marrow microinvolvement and prognosis in non-small cell lung cancer. 2006;52(3):349-57.

28.Vizoso F, Gonzalez L, Corte M, Rodriguez J, Vazquez J, Lamelas M, et al. Study of matrix metalloproteinases and their inhibitors in breast cancer. 2007;96(6):903-11.

29.Chen SZ, Yao HQ, Zhu SZ, Li QY, Guo GH, Yu JJOl. Expression levels of matrix metalloproteinase-9 in human gastric carcinoma. 2015;9(2):915-9.

30.Xu Y, Li Z, Jiang P, Wu G, Chen K, Zhang X, et al. The co-expression of MMP-9 and Tenascin-C is significantly associated with the progression and prognosis of pancreatic cancer. 2015;10(1):1-8.

31.Peng W-J, Zhang J-Q, Wang B-X, Pan H-F, Lu M-M, Wang JJCca. Prognostic value of matrix metalloproteinase 9 expression in patients with non-small cell lung cancer. 2012;413(13-14):1121-6.

32.Liotta LA, Tryggvason K, Garbisa S, Hart I, Foltz

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-07-12]

C, Shafie SJN. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. 1980;284(5751):67-8.

33.Konstantinopoulos PA, Karamouzis MV, Papatsoris AG, Papavassiliou AGJTijob, biology c. Matrix metalloproteinase inhibitors as anticancer agents. 2008;40(6-7):1156-68.

34.Rasmussen HS, McCann PPJP, therapeutics. Matrix metalloproteinase inhibition as a novel anticancer strategy: a review with special focus on batimastat and marimastat. 1997;75(1):69-75.

35.Parsons SL, Watson SA, Steele RJJEJoSO. Phase I/II trial of batimastat, a matrix metalloproteinase inhibitor, in patients with malignant ascites. 1997;23(6):526-31.

36.Macaulay VM, O'Byrne KJ, Saunders MP, Braybrooke JP, Long L, Gleeson F, et al. Phase I study of intrapleural batimastat (BB-94), a matrix metalloproteinase inhibitor, in the treatment of malignant pleural effusions. 1999;5(3):513-20.

37.King J, Zhao J, Clingan P, Morris DJAr. Randomised double blind placebo control study of adjuvant treatment with the metalloproteinase inhibitor, Marimastat in patients with inoperable colorectal hepatic metastases: significant survival advantage in patients with musculoskeletal side-effects. 2003;23(1B):639-45.

38.Rosenbaum E, Zahurak M, Sinibaldi V, Carducci MA, Pili R, Laufer M, et al. Marimastat in the treatment of patients with biochemically relapsed prostate cancer: a prospective randomized, double-blind, phase I/II trial. 2005;11(12):4437-43.

39.Levin VA, Phuphanich S, Alfred Yung W, Forsyth PA, Del Maestro R, Perry JR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of marimastat in glioblastoma multiforme patients following surgery and irradiation. 2006;78(3):295-302.

40.Vandenbroucke RE, Libert CJNrDd. Is there new hope for therapeutic matrix metalloproteinase inhibition? 2014;13(12):904-27.

41.Tropsha AJMi. Best practices for QSAR model development, validation, and exploitation. 2010;29(6-7):476-88.

42.Muratov EN, Bajorath J, Sheridan RP, Tetko IV, Filimonov D, Poroikov V, et al. QSAR without borders. 2020;49(11):3525-64.

43.Gramatica PJQ, science c. Principles of QSAR models validation: internal and external. 2007;26(5):694-701.

44.Gramatica PJIJoQS-PR. Principles of QSAR modeling: comments and suggestions from personal experience. 2020;5(3):61-97.

45.Abdel-Ilah L, Veljovic E, Gurbeta L, Badnjević AJIJoER, Technology. Applications of QSAR study in drug design. 2017;6(06).

46.Hrabia A. Matrix metalloproteinases (MMPs) and inhibitors of MMPs in the avian reproductive system: an overview. International journal of molecular sciences. 2021;22(15):8056.

47.Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuna JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. International journal of molecular sciences. 2020;21(24):9739.

48.Wan Y, Li W, Liao Z, Yan M, Chen X, Tang Z. Selective MMP-13 inhibitors: promising agents for the therapy of Osteoarthritis. Current medicinal chemistry. 2020;27(22):3753-69.

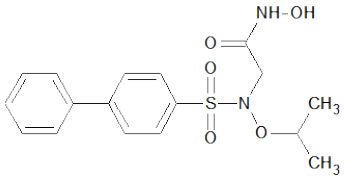
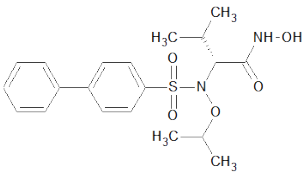
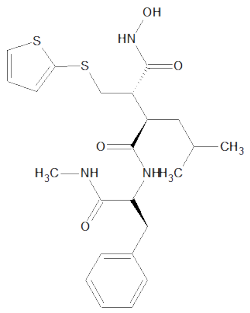
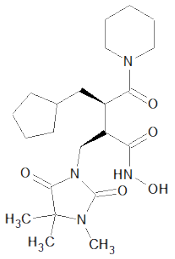
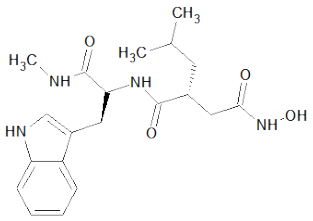
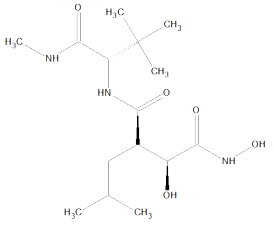
49.Mondal S, Banerjee S, Amin S, Jha T. Structural analysis of arylsulfonamide-based carboxylic acid derivatives: A QSAR study to identify the structural contributors toward their MMP-9 inhibition. Structural Chemistry. 2021;32(1):417-30.

50.Das S, Amin S, Jha T. Insight into the structural requirement of aryl sulphonamide based gelatinases (MMP-2 and MMP-9) inhibitors–Part I: 2D-QSAR, 3D-QSAR topomer CoMFA and Naïve Bayes studies–First report of 3D-QSAR Topomer CoMFA analysis for MMP-9 inhibitors and jointly inhibitors of gelatinases together. SAR and QSAR in Environmental Research. 2021;32(8):655-87.

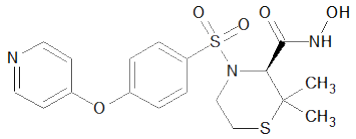
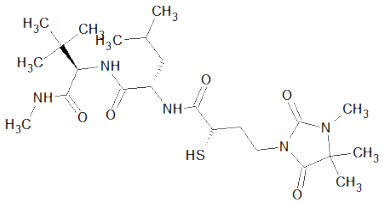
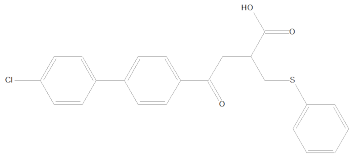
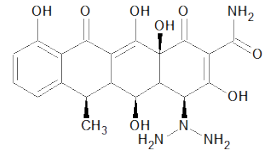
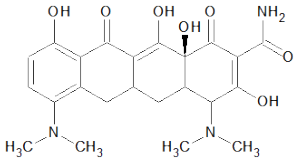
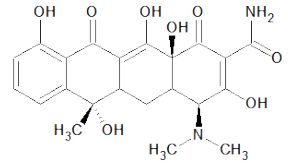
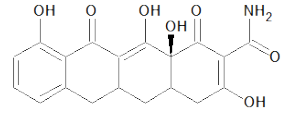
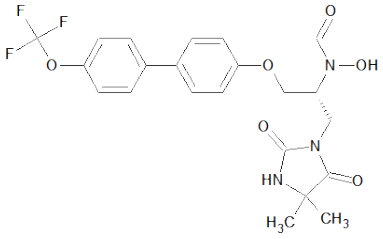
51.Rathee D, Lather V, Dureja H. Prediction of MMP-9 inhibitory activity of N-hydroxy-α-phenylsulfonylacetamide derivatives by pharmacophore based modeling and 3-D QSAR studies. Porto Biomedical Journal. 2018;3(1).

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-07-12]

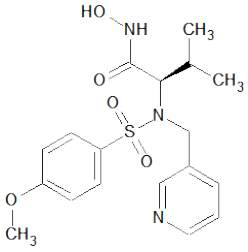
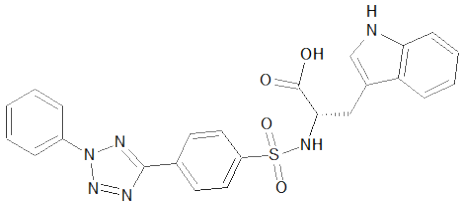
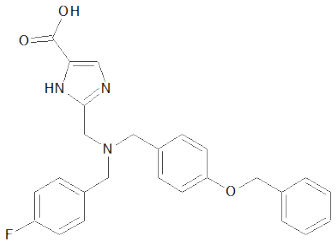
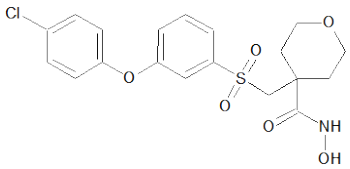
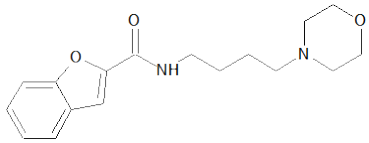
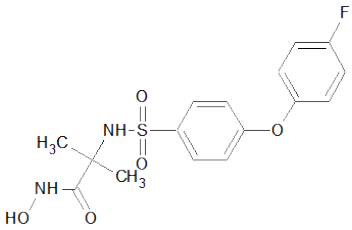
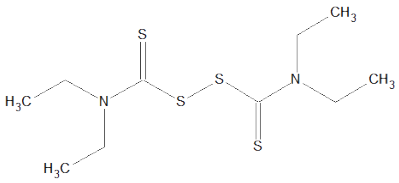
پیوست ۱:

Molecule	IC_{50} (nM)
	=MMP2 ۱۲
	MMP2= 0.81 MMP1=486
	MMP1=3 MMP2=4 MMP9=4 MMP7=6 MMP3=20
	Collagenas1= 3 Collagenas2= 4.4 Collagenas3= 3.4 Stromelysis1= 527 GelatinasA=154 GelatinasB=59.1
	MMP9=0.5 MMP2=1.1 MMP1=1.5 MMP3=1.9
	MMP9=3 MMP1=5 MMP2=6 MMP14=9 MMP7=13

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-07-12]

	MMP9=5 MMP2=0.05 MMP1=79 MMP3=6.3
	MMP1=33 MMP2=11 MMP3=13 MMP9=8 MMP13=6
	MMP2 11= MMP3=143 MMP9=301 MMP13=1470
	MMP1 > 400000 MMP7=28000 MMP8=30000 MMP13=2000
	MMP9=10700
	MMP9=40000
	MMP1=91560 MMP8=129260 MMP13=807.88
	MMP2=3.7 MMP9=120

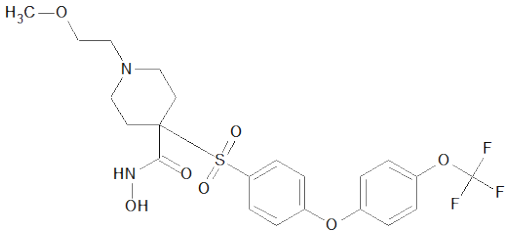
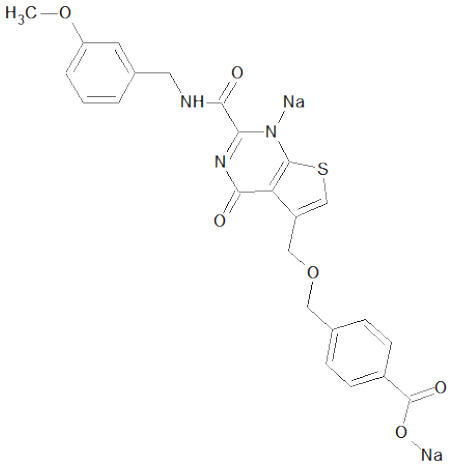
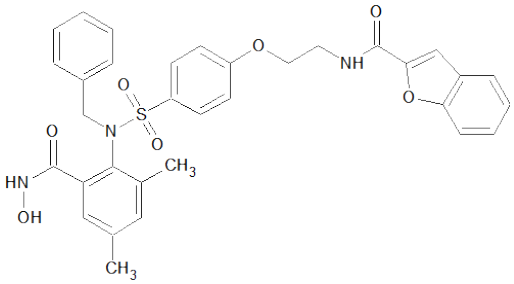
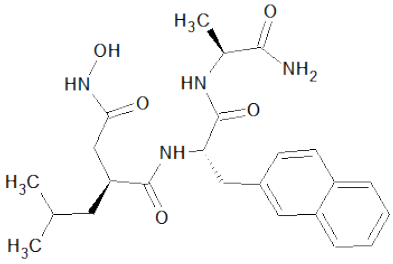
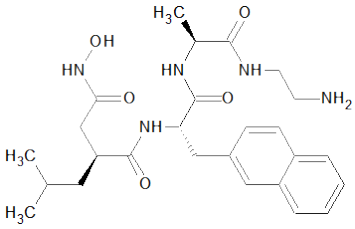
[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-07-12]

	MMP1=33 MMP2=11 MMP3=13 MMP9=8 MMP13=6
	MMP2=0.4 MMP9=90
	MMP2=6600 MMP13=1800 MMP1=10000 MMP9=13000
	MMP1=70 MMP3=5.2 MMP9=0.065 MMP13=017
	MMP13= 3200
	MMP2=0.7 MMP13=0.9 MMP9=13 MMP3=16 MMP1=1170
	SARS-COV2=93500

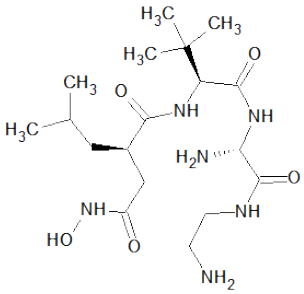
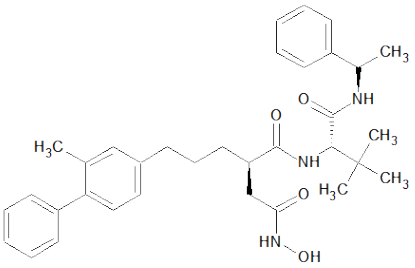
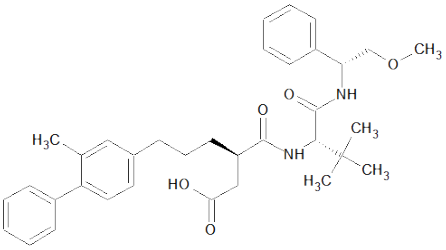
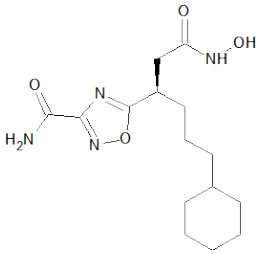
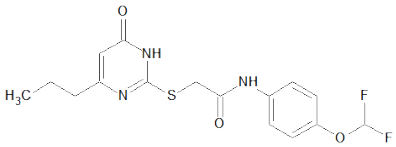
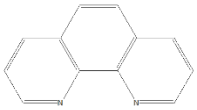
[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-07-12]

	MMPI=0.4 MMP2=0.4 MMP14=5.2
	PRO-MMP9=440
	MTI-MMP >100000
	MMP2=4 MMP3=7 MMP13=8
	MMP3=60
	MMP1 (K_i) = 206000 MMP2 (K_i) = 14000 MMP3 (K_i) = 15000 MMP7 (K_i) = 96000 MMP9 (K_i) = 600

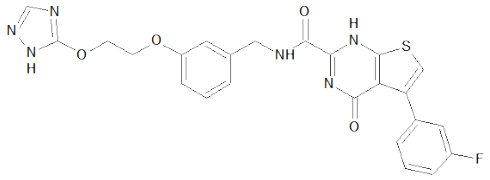
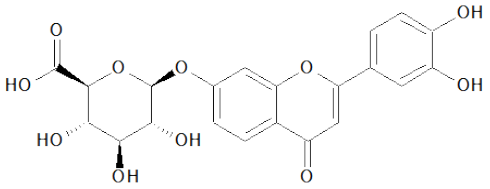
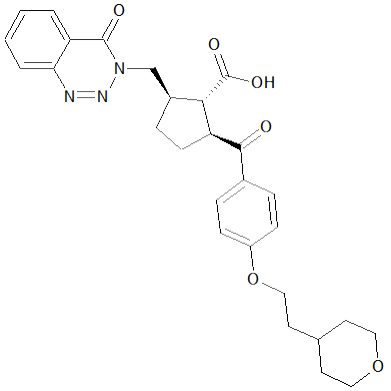
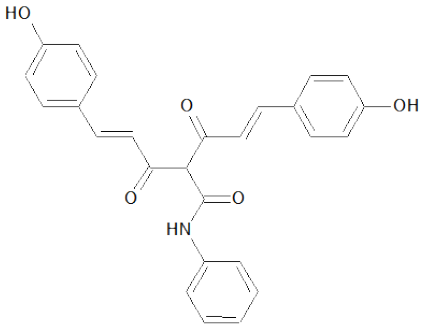
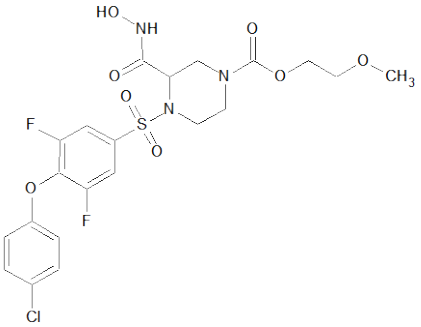
[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-07-12]

	MMP2 < 0.1 MMP13 < 0.1 MMP9 = 0.18 MMP8 = 1.7 MMP14 = 13 MMP3 = 28.7
	MMP13 = 6.9
	MMP13 = 17 MMP9 = 945 MM 1 >10000
	TACE = 330
	TAC = 1600

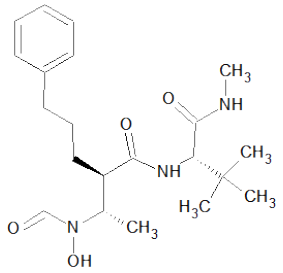
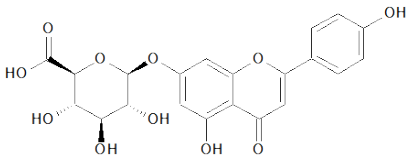
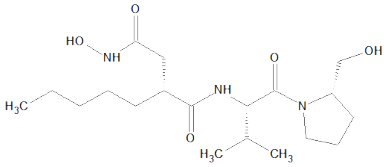
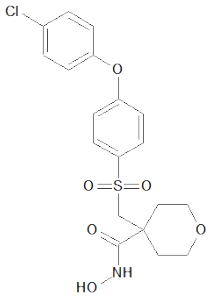
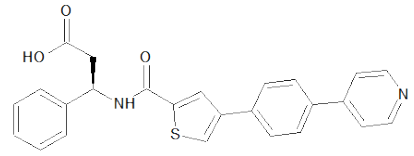
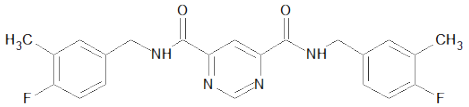
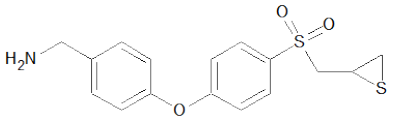
[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-07-12]

	MMP = 20000
	MMP3 = 5.9 MMP13 = 73 MMP9 = 840 MMP2 =1790 MMP14 = 1900 MMP1 = 51000
	MMP3 = 23 MMP12 = 42 MMP 8 = 1750 MMP13 = 2300 MMP7 = 5800 MMP9 =30400 MMP2 =34200 MMP14 = 66900
	MMPs > 10000
	MMP9 = 2100
	MMP2 = 110500

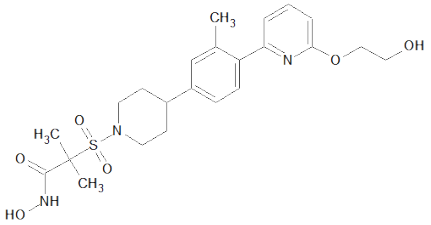
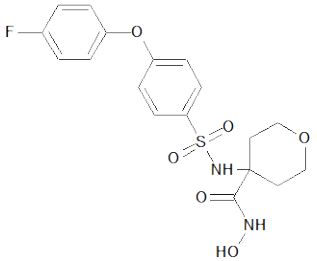
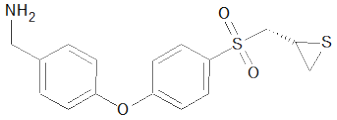
[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-07-12]

	MMP13 = 0.036 MMP2 = 180 MMP3 = 1100
	MMP1 = 17630 MMP3 = 7990 MMP8 = 11420 MMP9 = 12850 MMP13 = 300
	MMP12 = 0.085
	MMP1 = 69800 MMP2 = 4800 MMP3 = 2900 MMP7 = 500 MMP8 = 4500 MMP9 = 8000 MMP12 = 2000 MMP13 = 2700 MMP14 = 15300
	MMP2 = 0.81 MMP13 = 0.56 MMP8 = 10.8 MMP9 = 18 MMP3 = 120 MMP1 = 1900

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-07-12]

	MMP9 = 2.5
	MMP3 = 12870 MMP8 = 22390 MMP9 = 17520 MMP13 = 270
	MMP1 = 300 MMP3 = 1700 MMP8 = 190 MMP9 = 330
	MMP2 = 0.2 MMP13 = 0.5 MMP12 = 0.7 MMP8 = 0.9 MMP3 = 9.5 MMP14 = 15
	MMP12 = 1400 MMP13 = 650 MMP = 390 MMP8 = 1700 MMP9 = 980
	MMP13 = 8
	MMP2 (K_i) = 85 MMP9 (K_i) = 150 MMP14 (K_i) = 120

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-07-12]

	MMP3 = 1 MMP2 = 529 MMP9 = 2420 MMP1 = 14000 MMP14 = 20100
	MMP13 = 0.75 MMP12 = 0.24 MMP1 = 420 MMP2 = 1.6 MMP3 = 16 MMP8 = 1.4 MMP9 = 12 MMP14 = 7.4
	MMP2 (K_i) = 19 MMP9 (K_i) = 127 MMP14 (K_i) = 119

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-07-12]