

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

Atefeh Hajiagha Bozorgi<sup>1,2\*</sup>

Tahereh Kohan Isazadeh<sup>3</sup>

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

### 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

**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

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

### 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 مدل‌سازی 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.

**یافته‌ها:** 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:** مهارکننده‌های متالوپروتئیناز ماتریکس، QSAR (رابطه کمی ساختار-فعالیت)، عوامل ضد سرطان، توصیف‌گرهای مولکولی، برهم‌کنش‌های واندروالس

عاطفه حاجی‌آقا بزرگی<sup>۱\*</sup>  
طاهره کهن عیسی‌زاده<sup>۲</sup>

۱ گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی،  
دانشگاه علوم پزشکی البرز  
۲ مرکز تحقیقات گیاه درمانی و طب مکمل  
مبتنی بر شواهد  
۳ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم  
پزشکی البرز

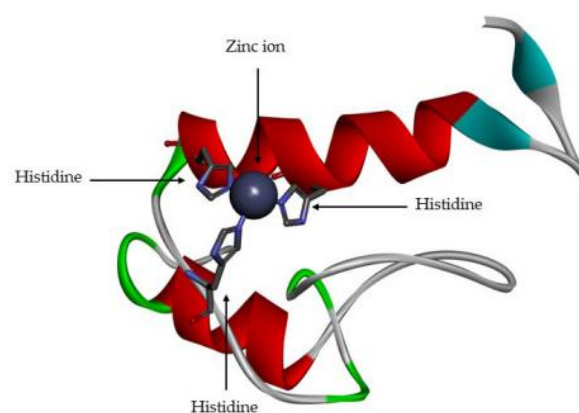
\* نویسنده مسئول:

a.bozorgi@abzums.ac.ir

## مقدمه

آنزیم‌های ماتریکس متالوپروتئیناز (MMPs) خانواده‌ای از آنزیم‌های پروتئولیتیک هستند که سوسترهای مختلفی داشته، اما ویژگی‌های ساختاری مشابهی دارند. (MMPs) محل فعال وابسته به اتم روی (Zn) دارند و با سه هیستیدین متصل به روی کاتالیزوری حفاظت شده اند (شکل ۱) (۲، ۳) این آنزیم‌ها در pH خنثی عمل می‌کنند (۴).

بیان این آنزیم‌ها در برخی از بیماری‌ها همچون سرطان افزایش می‌یابد، به همین دلیل آن‌ها به عنوان 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 می‌شود. بنابراین، MMP-۹ یک گزینه ارجح برای تشخیص زود هنگام این بیماری‌ها می‌باشد (۶). سطوح بالای MMP-۹ را می‌توان 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 ۱۹۴۹ 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 (۱۰-۱۲). گراس و لاپیر در سال ۱۹۶۲، یک ماتریکس متالو پروتئیناز کلان‌ناز 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، آنزیم‌های این خانواده به طور قابل توجهی توسعه یافتند (۱۴). 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 (۱۶ و ۱۷)، MMPs را می‌توان بر اساس تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک، به ۵ نوع تقسیم کرد (۱۸).

MMPs تنظیم شده غیر فورینی شامل  $1, -3, -7, -8, -10, -12, -13, -20, -27$

MMPs دارای سه درج فیرونکتین مانند در ناحیه 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-۱۴، -۱۵، -۱۶، -۲۴ سایر MMPs مثل MMP-۱۹، -۲۱، -۲۳، -۲۶، -۲۸

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

کلان‌نازها، ژلاتینازها، استروملیزین‌ها، متری لیزین‌ها، MMP های نوع غشایی، و ۱۲، ۴ (MMPs).

رایج‌ترین ویژگی‌های ساختاری ۱۹ (MMPs) عبارتند از: یک پپتید N ترمینال با طول متغیر که پپتید را برای ترشح هدف قرار می‌دهد.

یک پرودومین که MMP را غیرفعال نگه می‌دارد و زمانی که آنزیم به صورت پروتئولیتیک فعال می‌شود حذف می‌شود.

یک دومین (Domain) کاتالیزوری با یون روی که از پنج ورقه  $\beta$ ، سه مارپیچ  $\alpha$  و سه یون کلسیم تشکیل شده است.

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

یک دومین مشابه هموپکسین با چهار پروانه بتا یک دومین گذرنده اضافی با دومین C ترمینال سیتوپلاسمی کوچک موجود در

MMPs-۱۴، -۱۵، -۱۶، -۲۴

عملکرد بیولوژیکی اصلی MMPs تخریب پروتئین‌های ECM1 و

## 1 Extracellular matrix

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)، مورفوژن (۳)، تحرک سلولی (۴)، رگزایی (۲۰)، تکثیر سلولی (۲۳) و مهاجرت (۱۷)، بهبود زخم (۲۴)، آپوپتوز (۲) و رویدادهای اصلی تولید مثل مانند تخمک گذاری و تکثیر آندومتر نقش دارند (۱، ۲).

تحریک و بیان بیش از حد MMPs در چندین بیماری از جمله تهاجم و متاستاز سرطان، آرتروز، بیماری‌های پریدنتال، 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 MMP-۱۳ نیز در بدخیمی‌های ریه و پروستات افزایش می‌یابد (۲۷، ۲۶). بیان بیش از حد MMP-۹ به شدت با پیش آگهی ضعیف در بدخیمی‌های 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 می‌کند، 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 (۳۴). 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 (۳۶، 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 (۴۰).

با توجه 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، تجزیه و تحلیل، 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 (۴۱).

به منظور 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 شناخته شده 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 (۴۱).

QSAR یک رویکرد محاسباتی تثبیت شده برای تجزیه و تحلیل داده‌های شیمیایی است. مدل‌های QSAR با ایجاد روابط تجربی، خطی یا غیرخطی

و سه بعدی محاسبه شد. توصیف‌گرهای دوبعدی شامل ویژگی‌های فیزیکی، مساحت سطح تقسیم شده، تعداد اتم‌ها و تعداد پیوندها، اتصال و شاخص‌های شکل کاپا، توصیف‌گرهای ماتریس مجاورت و فاصله، توصیف‌کننده‌های 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 می‌شوند. 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 به صورت 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 روش‌های ریاضیاتی مدل سازی ساخته می‌شود.  $y$ ، Prediction،  $y$ هایی است که نرم‌افزار ساخته؛  $\text{residu}$  اختلاف  $\text{activity}$  و  $\text{prediction}$  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. مسلماً هرچه  $\text{Activity}$  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 جدول ۱ نشان داده شده‌اند.

بین مقادیر توصیف‌گرهای شیمیایی محاسبه شده از ساختار مولکولی و ویژگی‌های تجربی اندازه‌گیری شده یا زیست‌فعالیت‌های 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).

رویکرد QSAR را می‌توان به‌طور کلی به‌عنوان کاربرد روش‌های تجزیه و تحلیل 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 مجموعه داده‌ها

انتخاب و محاسبه توصیف‌کننده‌ها

تجزیه و تحلیل آماری توصیف‌کننده‌ها

آنالیز مدل‌های آماری و انتخاب مدل مناسب

ارزیابی اعتبار مدل انتخاب شده

مهم‌ترین مسئله در توسعه 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، به‌وسیله 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 ژورنال‌های معتبر چاپ شده، جمع‌آوری گردید. سپس مولکول‌های استخراج شده از مقالات رسم و بهینه سازی انرژی برای ساختارهای رسم شده انجام شد.

در این مطالعه مولکول‌ها در نرم‌افزار Chemsketch رسم شده و در نرم‌افزار hyperchem انرژی بهینه‌سازی شده و در نهایت با فرمت mol. وارد نرم‌افزار MOE گردید. برای همه مولکول‌ها توصیف‌گرهای دوبعدی

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

(E\_nb): نشان‌دهنده میزان انرژی‌های پیوندی است.

ساختار مولکولی و مسیرهای موجود در مولکول می‌پردازد.

(E\_vdw): این توصیفگر نشان‌دهنده پیوندهای واندروالس موجود در

(E-Str): این توصیفگر مربوط به انرژی کشش پیوندهای شیمیایی در

مولکول است.

مولکول‌ها است.

(MNDO\_HF): پارامتر نشان‌دهنده انرژی لازم برای تشکیل است که

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

نشان‌دهنده قدرت پیوندهای داخل مولکول است.

(AM1\_HF): این توصیف گر مبین انرژی لازم برای تشکیل است که

با استفاده از این توصیفگرها که برای مدل رگرسیون خطی است، معادله

نشان‌دهنده قدرت پیوندهای داخل مولکول است.

زیر نوشته شده است:

$$\log IC_{50} = 3.386 \text{Weiner path} + 0.81 \text{E\_Str} + 0.36 \text{SMR\_VSA7} + 0.247 \text{SLogP\_VSA9} \\ - 1.29 \text{AM1\_HF} - 1.08 \text{E\_nb} - 1.045 \text{E\_vdw} - 1.02 \text{MNDO\_H}$$

از ۲۰ آنزیم هستند که به طور مستقیم در بازسازی بافت نقش دارند. این اندوپیتیدازهای 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 می‌دهد، نقش دارند (۴۶). 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 (۴۷).

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. فعل و انفعالات بازدارنده در محل فعال روی نقش مهمی در تعریف حالت اتصال و قدرت نسبی بازدارنده ایفا می‌کند. اکثر مهارکننده‌های MMPs گزارش شده در مقالات حاوی یک گروه اتصال مؤثر روی (مانند اسید هیدروکسامیک، اسید کربوکسیلیک، گروه سولفیدریل) هستند که یا به‌طور کلی 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 (۴۸).

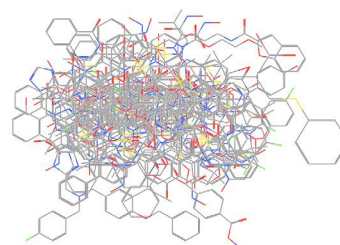
اگرچه کربوکسیلات‌ها خواص اتصال ضعیف‌تری نسبت به هیدروکسامات‌ها به روی نشان می‌دهند، اما فراهمی زیستی خوراکی بهتری را نشان می‌دهند و کمتر مستعد تخریب متابولیک هستند. از دست دادن میل اتصال مورد انتظار پس از جایگزینی هیدروکسامات‌ها در برابر کربوکسیلات‌ها با انتخاب مناسب جایگزین‌های هدایت شده S1' دراز مواجه می‌شود. نیاز به مهارکننده‌های انتخابی MMPs جدید، آنها را به یک هدف جذاب برای QSAR و مدل‌سازی مولکولی تبدیل می‌کند (۴۹).

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

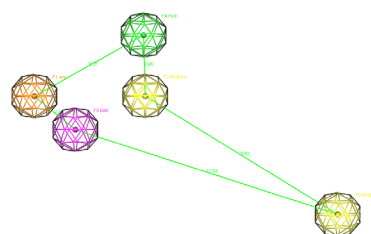
باتوجه به ضرایب به‌دست‌آمده از مدل، این معادله نشان می‌دهد که فعالیت مهارکنندگی (IC50) به میزان زیادی وابسته به ویژگی‌های هندسی و انرژی‌های مولکولی است.

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



در مطالعه انجام گرفته ۵۳ مولکول مختلف با ساختارهای متفاوت مورد بررسی قرار گرفت 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 بی نظیر داده‌ها و اطلاعات با تعداد بالای مولکول فقط یک دسته مورد بررسی قرار نگرفته؛ این مدل می تواند برای پیش بینی فعالیت ساختارهای متفاوتی به کار رود و مدل جامع تری نسبت به سایر مدل هاست.

### تشکر و قدردانی

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

### تعارض منافع

نویسندگان این مقاله متعهد می شوند هیچ گونه نفع یا ضرری در انتشار نتایج نداشته‌اند.

### ملاحظات اخلاقی

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

### مشارکت نویسندگان

عاطفه حاجی آقا بزرگی: طراحی آنالیز، انجام آنالیز و نگارش نهایی مقاله  
طاهره عیسی زاده: جمع آوری 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

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 صورت گرفته 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 این مطالعه مدل‌های 3D-QSAR با استفاده از الگوریتم PLS ایجاد شد. مدل‌های انتخاب شده 3D-QSAR حاکی از ویژگی برداشت الکترون برای پتانسیل مهاري MMPs بودند. علاوه بر این، گروه‌های آب‌گریز، گروه‌های اهدا کننده پیوند هیدروژن، ویژگی‌های یونی مثبت و منفی نیز به پتانسیل مهاري MMPs همراه با ویژگی برداشت الکترون کمک می کنند. نقشه‌ها نشان می دهد که فعالیت مهاري MMP-2 و MMP-9 می تواند افزایش یابد، اگر ویژگی برداشت الکترونی در نزدیکی حلقه فیل 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 می تواند برای پیش‌بینی فعالیت بیولوژیکی و طراحی مهار کننده‌های MMPs جدیدتر مفید باشد، کمک می کند (۵۱).

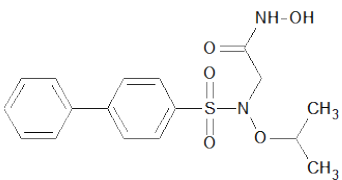
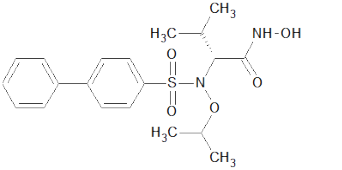
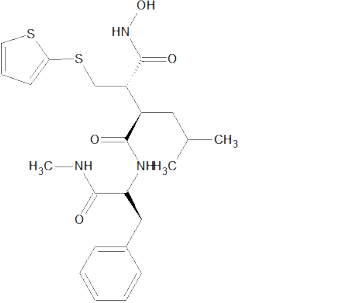
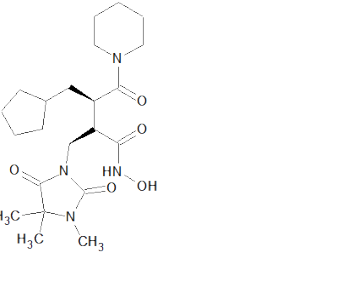
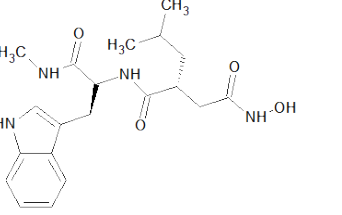
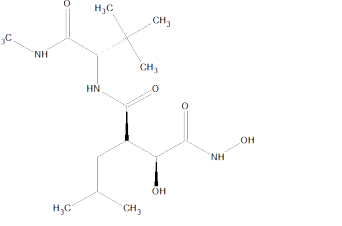
- based on matrix metalloproteinase inhibitors (MMPiS). 2019;24(16):2982.
- 6.Huang HJS. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors: recent advances. 2018;18(10):3249.
- 7.Zajkowska M, Zbucka-Krętońska M, Sidorkiewicz I, Lubowicka E, Będkowska GE, Gacuta E, et al. Human 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,

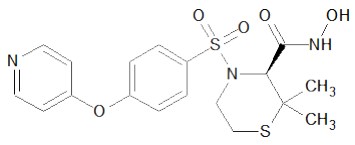
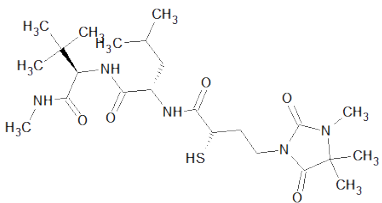
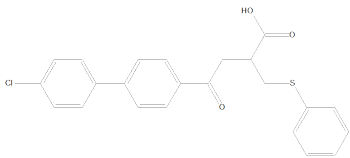
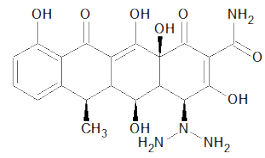
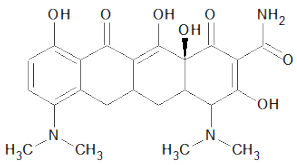
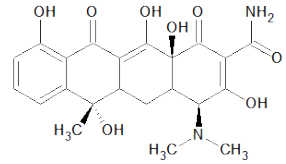
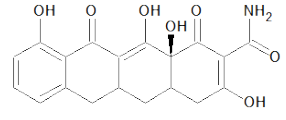
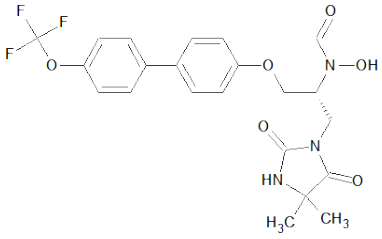


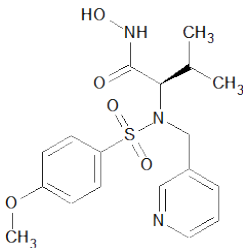
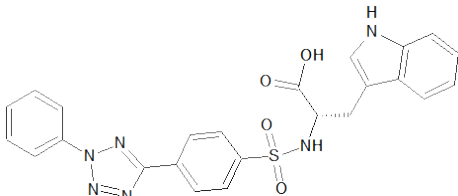
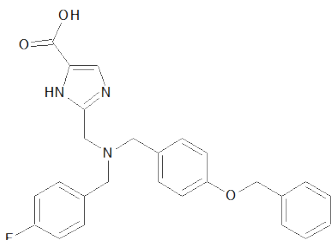
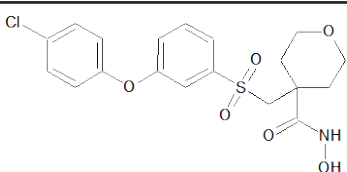
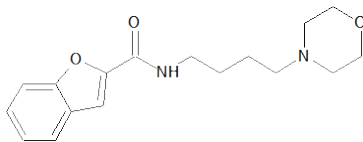
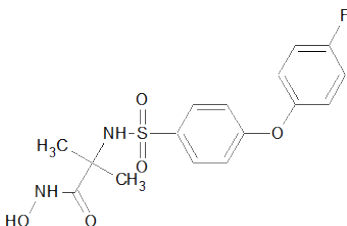
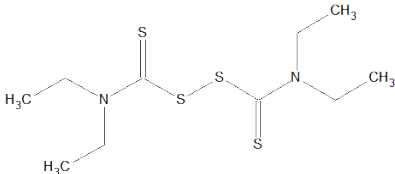
- Palombo C, Natali A, et al. Elevated plasma levels of MMP-12 are associated with atherosclerotic burden and symptomatic cardiovascular disease in subjects with type 2 diabetes. 2015;35(7):1723-31.
- 9.Laronha H, Caldeira JJC. Structure and function of human matrix metalloproteinases. 2020;9(5):1076.
- 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

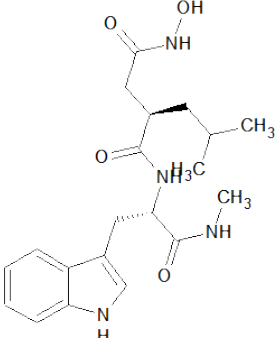
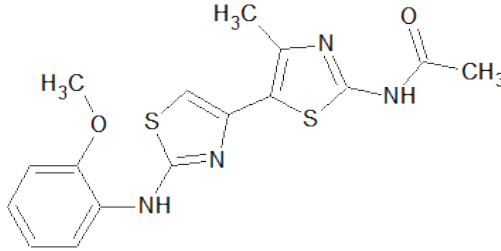
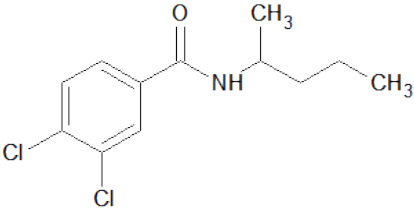
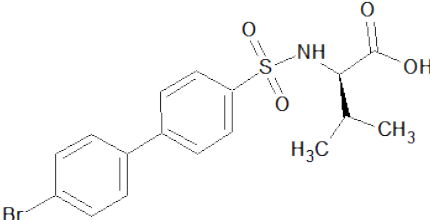
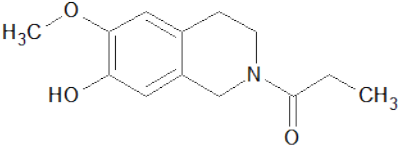
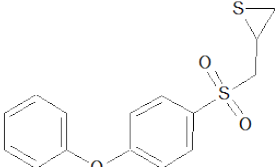
- C, Shafie SJN. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. 1980;284(5751):67-8.
- 33.Konstantinopoulos PA, Karamouzis MV, Papatsoris AG, Papavassiliou AGTijob, biology c. Matrix metalloproteinase inhibitors as anticancer agents. 2008;40(6-7):1156-68.
- 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- $\alpha$ -phenylsulfonylacetamide derivatives by pharmacophore based modeling and 3-D QSAR studies. Porto Biomedical Journal. 2018;3(1).

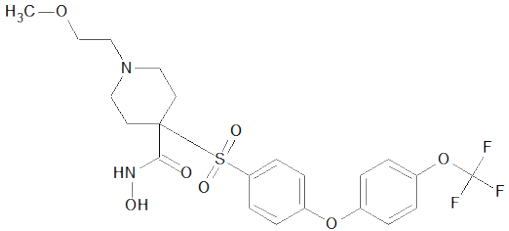
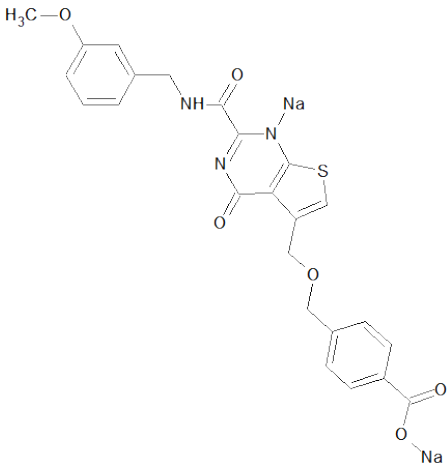
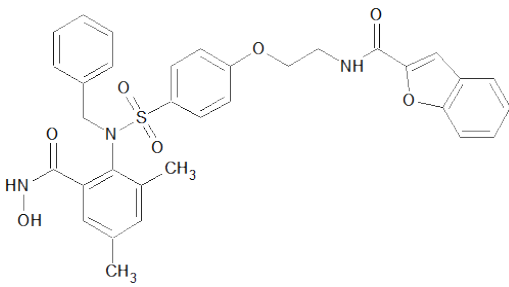
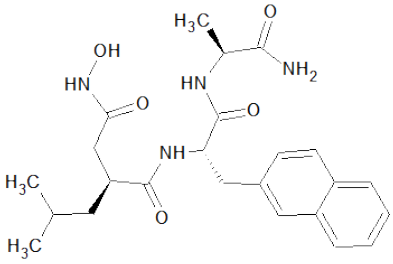
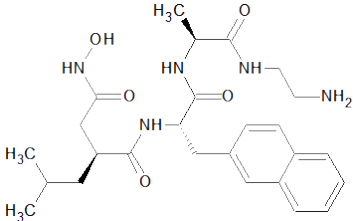
## پیوست ۱:

| Molecule                                                                            | IC <sub>50</sub> (nM)                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | =MMP2 ۱۲                                                                                                         |
|    | MMP2= 0.81<br>MMP1=486                                                                                           |
|   | MMP1=3<br>MMP2=4<br>MMP9=4<br>MMP7=6<br>MMP3=20                                                                  |
|  | Collagenas1= 3<br>Collagenas2= 4.4<br>Collagenas3= 3.4<br>Stromelysin1= 527<br>GelatinasA=154<br>GelatinasB=59.1 |
|  | MMP9=0.5<br>MMP2=1.1<br>MMP1=1.5<br>MMP3=1.9                                                                     |
|  | MMP9=3<br>MMP1=5<br>MMP2=6<br>MMP14=9<br>MMP7=13                                                                 |

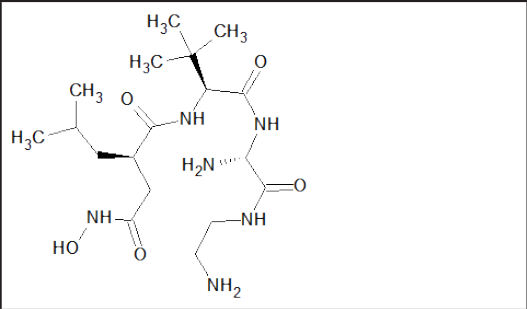
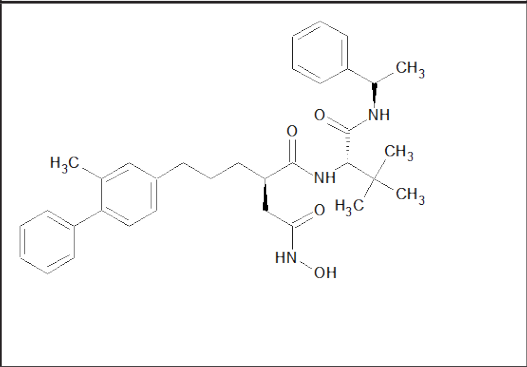
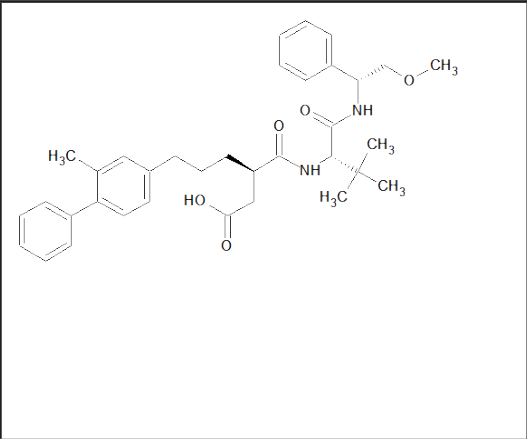
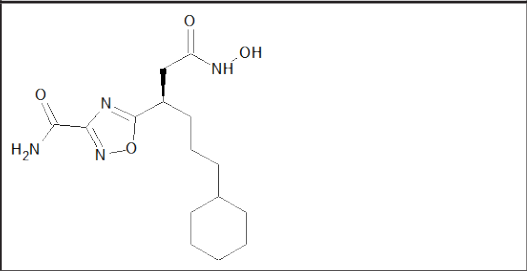
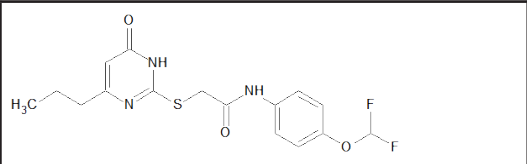
|                                                                                     |                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|    | MMP9=5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

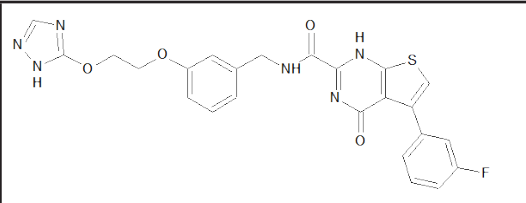
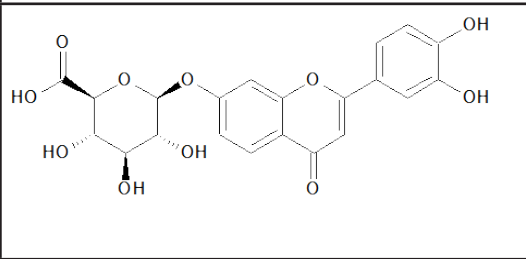
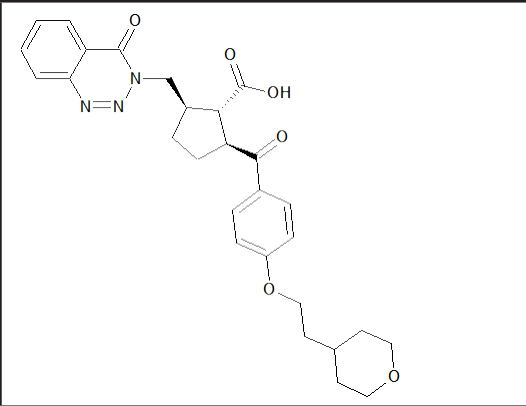
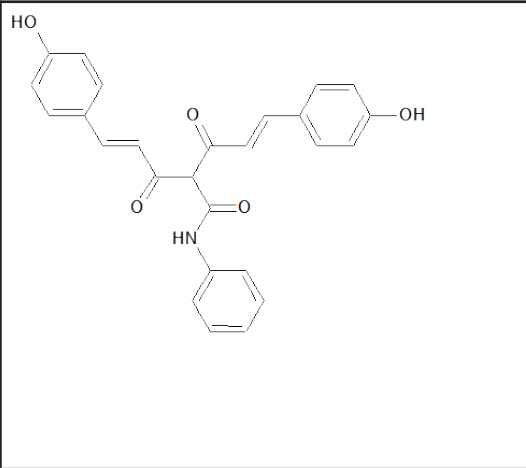
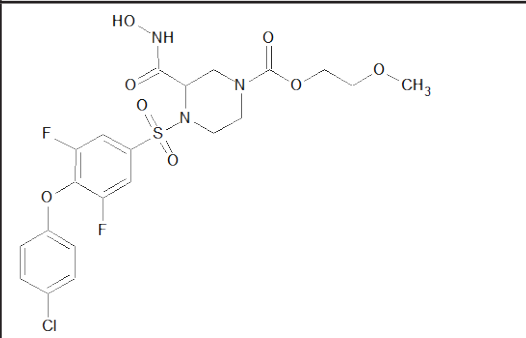
|                                                                                     |                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|    |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

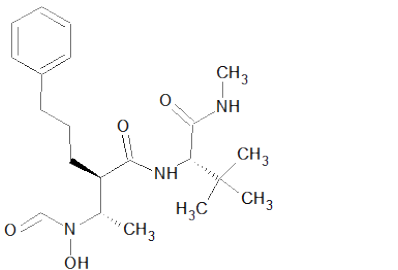
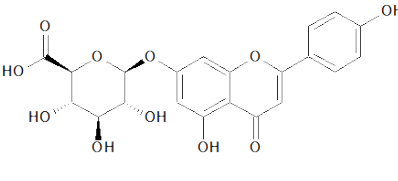
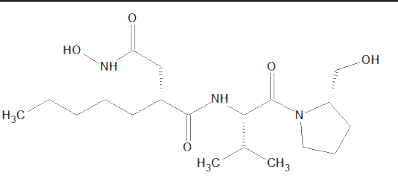
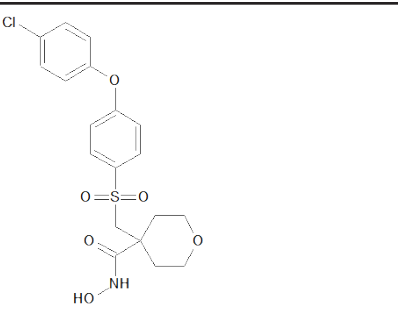
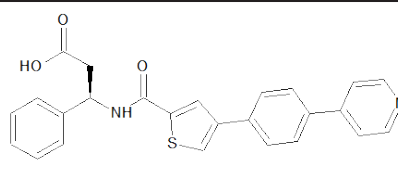
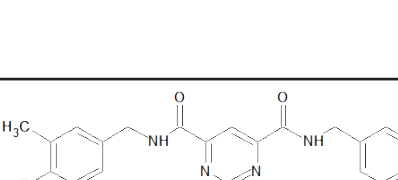
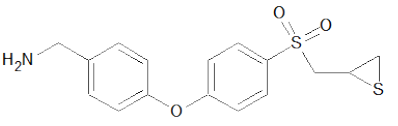
|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>MMPI=0.4</p> <p>MMP2=0.4</p> <p>MMP14=5.2</p>                                                                                                                                                  |
|    | <p>PRO-MMP9=440</p>                                                                                                                                                                               |
|   | <p>MTI-MMP &gt;100000</p>                                                                                                                                                                         |
|  | <p>MMP2=4</p> <p>MMP3=7</p> <p>MMP13=8</p>                                                                                                                                                        |
|  | <p>MMP3=60</p>                                                                                                                                                                                    |
|  | <p>MMP1 (<math>K_i</math>) = 206000</p> <p>MMP2 (<math>K_i</math>) = 14000</p> <p>MMP3 (<math>K_i</math>) = 15000</p> <p>MMP7 (<math>K_i</math>) = 96000</p> <p>MMP9 (<math>K_i</math>) = 600</p> |

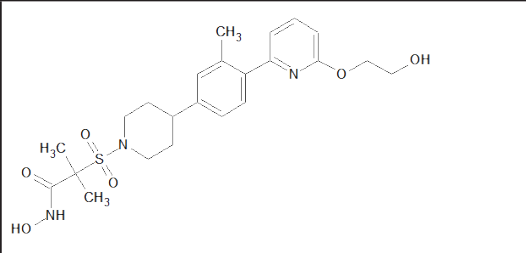
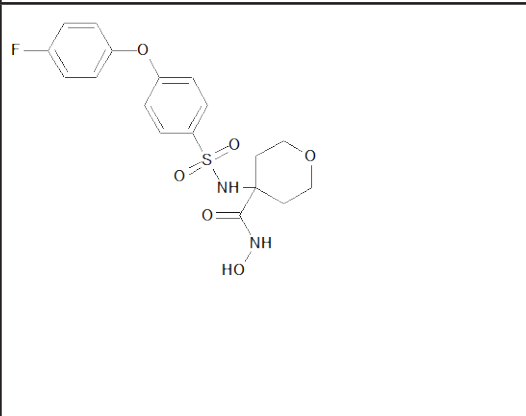
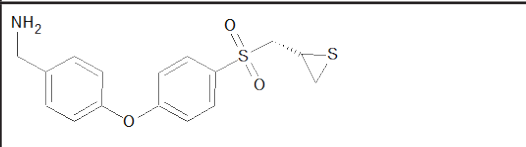
|                                                                                     |                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>MMP2 &lt; 0.1</p> <p>MMP13 &lt; 0.1</p> <p>MMP9 = 0.18</p> <p>MMP8 = 1.7</p> <p>MMP14 = 13</p> <p>MMP3 = 28.7</p> |
|   | <p>MMP13 = 6.9</p>                                                                                                   |
|  | <p>MMP13 = 17</p> <p>MMP9 = 945</p> <p>MM 1 &gt;10000</p>                                                            |
|  | <p>TACE = 330</p>                                                                                                    |
|  | <p>TAC = 1600</p>                                                                                                    |



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

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

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

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