

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

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

Atefeh Hajiagha Bozorgi^{1,2*}

Tahereh Kohan Isazadeh³

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

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 کامپیوتربی مولکول است. در این روش روابط ریاضی (خطی یا غیرخطی) بین مقادیر توصیف‌گر به عنوان متغیرهای مستقل و ویژگی‌های اندازه‌گیری شده مولکول به عنوان 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 به دست آمده 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 حاجی آقا بزرگی^۱
طاهره کهن عیسی‌زاده^۲

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

سازی شد، به طوری که در سال ۱۹۸۵، آنزیم های این خانواده به طور قابل توجهی توسعه یافتند^(۱۴). در مجموع نشان داده شده است که MMPs در ویروس ها، باکتری ها، گیاهان، نماتودها و حیوانات وجود دارند^(۱۵). در مهره داران، ۲۸ نوع مختلف از این آنزیم ها وجود دارد که حداقل ۲۳ نوع از آن ها در بافت انسان بیان می شود^{(۱۶) و (۱۷)}، MMPs را می توان بر اساس تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک، به ۵ نوع تقسیم کرد^(۱۸).

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

MMP-۲، -۹ MMPs دارای سه درج فیبرونکتین مانند در ناحیه کاتالیزوری شامل

MMP-۱۱، -۲۵، -۲۶، -۲۷، -۲۸ MMPs متصل به غشای سلولی توسط یک گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول C ترمینال شامل

MMP-۱۴، -۱۵، -۱۶، -۲۴، -۲۵، -۲۶، -۲۷، -۲۸ MMPs دارای یک دامنه گذرنده شامل

سایر MMPs مثل علاوه بر این، MMPs را می توان بر اساس ویژگی سوپسترا و شباهت توالی به گروههای زیر تقسیم کرد:

کلائزها، ژلاتینازها، استرومیلیزینها، متزی لیزینها، MMP های نوع غشایی، و (MMPs) ۴، ۱۲.

رایج ترین ویژگی های ساختاری ۱۹ (MMPs) عبارتند از:

یک پیتید N ترمینال با طول متغیر که پیتید را برای ترشح هدف قرار می دهد.

یک پروdomین که MMP را غیرفعال نگه می دارد و زمانی که آنزیم به صورت پروتولیتیک فعال می شود حذف می شود.

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

یک پیوندهای با طول متغیر که دومین کاتالیزوری را به دومین هموپیکسین مانند "منطقه لو لا" مرتبط می کند.

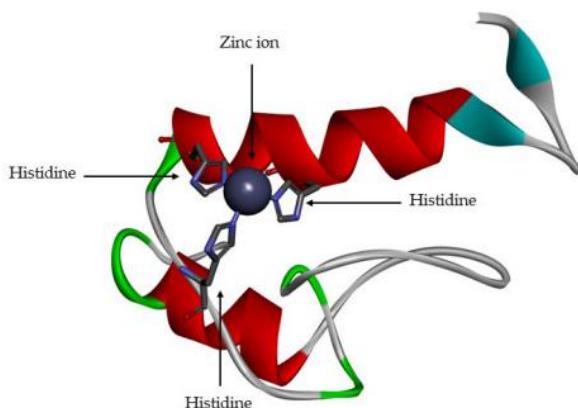
یک دومین مشابه هموپیکسین با چهار پروانه بتا

یک دومین گذرنده اضافی با دومین C ترمینال سیتوپلاسمی کوچک موجود در MMPs-۱۴، -۱۵، -۱۶، -۲۴

عملکرد بیولوژیکی اصلی MMPs تخریب پروتئین های ECM1 و

آنزیم های ماتریکس متالوپروتئیناز (MMPs) خانواده ای از آنزیم های پروتولیتیک هستند که سوپستراهای مختلفی داشته، اما ویژگی های ساختاری مشابهی دارند. (MMPs) محل فعل وابسته به اتم روی (Zn) دارند و با سه هیستیدین متصل به روی کاتالیزوری حفاظت شده اند (شکل ۲، ۳) (۱) این آنزیم ها در pH خشی عمل می کنند^(۴).

بیان این آنزیم ها در برخی از بیماری ها همچون سرطان افزایش می یابد، به همین دلیل آن ها به عنوان نشانگرهای زیستی در چندین زمینه همچون تشخیص و اثربخشی درمان، شناخته شده اند^(۵). هوانگ و همکاران نشان دادند که MMP-۹ نشانگر زیستی بالقوه ای 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 یک گزینه ارجح برای تشخیص زود هنگام این بیماری ها می باشد^(۶). 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 فعل MMPs^(۹)

MMPs برای اولین بار در سال ۱۹۴۹ به عنوان آنزیم های پلیمریزه کننده ای شناخته شدند که رشد تومور را از طریق ساخت استرومای بافت همبند، از جمله رگهای خونی کوچک که سیال تر هستند، تسهیل می کنند^(۱۰-۱۲). گراس و لایپر در سال ۱۹۶۲، یک ماتریکس متالوپروتئیناز کلائزرا 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

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 افیوزن 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^(۳۵, ۳۶).

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 متابستاتیک برای انواع تومورهای جامد متعدد از جمله سرطان پانکراس، ریه، پستان، کولرکتال، مغز و پروستات رسید^(۳۷-۳۹). 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).

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، 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).

به‌منظور یافتن سرinxهای 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^(۴۲).

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

گلیکوپروتئین‌ها^(۳)، گیرنده‌های غشایی^(۲۰)، سیتوکین‌ها^(۲۱) و عوامل رشد^(۲۲) می‌باشد.

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 پریودنтал، بیماری‌های تخربیکننده بافت مغز، سیروز کبدی، بیماری فیروتیک ریه، اتواسکلروز، آترواسکلروز، موتیپل اسکلروزیس و کاردیومیوپاتی دخیل است^(۹).

بیان بیش از حد MMPs در انواع مختلف تومورها به خوبی ثابت شده است^(۲۵). سطح بالای MMPs با بقای کلی ضعیف تقریباً در همه بدخیمی‌ها مرتبط است^(۲۵-۲۷). مطالعات همچنین ارتباط قابل توجهی را بین تهاجم تومور و افزایش بیان MMP نشان داده‌اند. به عنوان مثال، متاستازهای سرطان پستان با سطوح بالای MMP‌های متعدد از جمله MMP-۱-۷-۹-۱۱-۱۳ مرتبط است^(۲۸). سطح MMP-۱۳ نیز در بدخیمی‌های ریه و پروستات افزایش می‌یابد^(۲۶, ۲۷). 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^(۲۹-۳۱).

هدف قرار دادن MMPs به عنوان یک راهبرد پیشگیرانه در برابر سرطان، به چهار دهه پیش بر می‌گردد، زمانی که لیوتا و همکارانش نشان دادند که پتانسیل متاستاتیک تومورهای مختلف با توانایی سلول‌های سرطانی در تخربی کلائی غشای پایه مرتبط است^(۳۲). از آن زمان، چندین مهارکننده MMPs به عنوان عوامل ضد سرطان در بدخیمی‌های مختلف انسانی توسعه یافته‌ند 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 اوخر دهه ۱۹۸۰ تا اوایل دهه ۲۰۰۰ برای انواع مختلف سرطان ستر و آزمایش شدند. یکی از اولین داروهایی که ساخته شد، باتیماستات بود، یک مولکول پیتیدومیمتیک کوچک که تقریباً تمام اعضای خانواده MMP را با طیف گسترده مهار می‌کند. داده‌های بالینی نشان دهنده یک اثر ضد

و سه بعدی محاسبه شد. توصیفگرهای دو بعدی شامل ویژگی های فیزیکی، مساحت سطح تقسیم شده، تعداد اتمها و تعداد پیوندها، اتصال و شاخص های شکل کاپا، توصیفگرهای ماتریس مجاورت و فاصله، توصیف کننده های 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 کانفورماتیون طبقه بندی می شوند. در این مطالعه ۲۵۶ توصیفگر مختلف توسط نرم افزار برای این مولکول ها محاسبه گردید که با توجه به تعداد زیاد توصیفگرهای توصیفگرهای مهم انتخاب شدند.

فعالیت مولکول ها که به صورت تجربی به دست آمده به صورت تحت عنوان فعالیت وارد نرم افزار شد و با استفاده از روش PCA تعداد توصیفگرهای کاهش یافت. در موردی که بیش از ۹۸٪ توصیفگرهای صفر باشد آن توصیفگر حذف می شود با استفاده از توصیفگرهای باقی مانده مدل مربوطه با استفاده از روش های ریاضیاتی مدل سازی ساخته می شود. activity Prediction هایی است که نرم افزار ساخته؛ residuals, y و prediction است و ستون z-score حاصل معادله رو بروست حاصل این عبارت عددی بین صفر و یک گزارش می شود، که نشان دهنده فاصله y محسوبه شده از \bar{y} واقعی است. هرچه مقدار گزارش شده z-score به صفر نزدیکتر باشد بهتر است. Z-score گزارش می شود تا مشخص شود مدل رائمه شده چقدر توانایی پیش بینی دارد. مسلمًا هرچه Activity بزرگتر باشد به معنی اثر کمتر مولکول در مهار آنزیم و در نهایت بزرگتر بودن MMP z-score است. به علت کم بودن داده ها در خصوص مهارکننده های از تمام مولکول های موجود برای ساخت مدل استفاده شد. پس از محاسبه ۲۵۶ توصیفگر بدست آمده با استفاده از متod PCA توسط نرم افزار MOE با استفاده از مدل سازی 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 مولکول ها محاسبه شد که با توجه به تعداد زیاد توصیفگرهای، توصیفگرهای مهم استخراج شدند که در جدول ۱ نشان داده شده اند.

بین مقادیر توصیفگرهای شیمیایی محاسبه شده از ساختار مولکولی و ویژگی های تجربی اندازه گیری شده یا زیست فعالیت های آن هسته های مولکولی توسعه می یابند، و به دنبال آن از این مدل ها برای پیش بینی یا طراحی مواد شیمیایی جدید با خواص مورد نظر استفاده می گردد (۴۲). QSAR را می توان به طور کلی به عنوان کاربرد روش های تجزیه و تحلیل داده ها و آمار برای توسعه مدل هایی توصیف کرد که می تواند به طور دقیق فعالیت های بیولوژیکی یا خواص ترکیبات را بر اساس ساختار آنها پیش بینی کند (۴۳).

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

انتخاب مجموعه داده ها

انتخاب و محاسبه توصیف کننده ها

تجزیه و تحلیل آماری توصیف کننده ها

آنالیز مدل های آماری و انتخاب مدل مناسب

ارزیابی اعتبار مدل انتخاب شده

مهم ترین مسئله در توسعه مدل های QSAR، انتخاب توصیف کننده هایی است که بستگی بسیار زیادی به خاصیت / فعالیت مورد نظر داشته باشد و عموماً این انتخاب باید از میان تعداد زیادی از توصیف کننده های مولکولی صورت پذیرد (۴۴).

باید توجه داشت که با افزایش تعداد توصیف کننده های موجود در مدل، قابلیت پیش بینی روش های رگرسیون، کاهش می یابد زیرا احتمال دارد که اطلاعات زائد، به وسیله این توصیف کننده ها وارد مدل شوند؛ لذا باید با استفاده از روش های موجود، به کاهش این توصیف کننده ها پرداخت. بنابراین از روش هایی نظیر آنالیز اجزای اصلی و حدائق مربعات جزئی برای رفع این مشکل استفاده می شود (۴۵).

روش کار

۵۳ مولکول (پیوست ۱) که با عنوان مهارکنندگان آنزیم ماتریکس متالوپروتئیناز در ۱۰ سال اخیر طراحی و در ژورنال های معتبر چاپ شده، جمع آوری گردید. سپس مولکول های استخراج شده از مقالات رسم و بهینه سازی آنرا برای ساختار های رسم شده انجام شد. در این مطالعه مولکول ها در نرم افزار Chemsketch رسم شده و در نرم افزار hyperchem آنرا بهینه سازی شده و در نهایت با فرمت mol. وارد نرم افزار MOE گردید. برای همه مولکول ها توصیفگرهای دو بعدی

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) |

(E_nb) : نشان‌دهنده میزان انرژی‌های پیوندی است.

(Wiener path) : این توصیفگر یک شاخص هندسی است که به تحلیل

(E_vdw) : این توصیفگر نشان‌دهنده پیوندی‌های واندروالس موجود در

ساختار مولکولی و مسیرهای موجود در مولکول می‌پردازد.

مولکول است.

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

(MNDO_HF) : پارامتر نشان‌دهنده انرژی لازم برای تشکیل است که

مولکول‌ها است.

نشان‌دهنده قدرت پیوندی‌های داخل مولکول است.

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

با استفاده از این توصیفگرهای برای مدل رگرسیون خطی است، معادله

(AM1_HF) : این توصیف گر میان انرژی لازم برای تشکیل است که

نشان‌دهنده قدرت پیوندی‌های داخل مولکول است.

.

$$\log IC_{50} = 3.386 \text{Weiner path} + 0.81E_{\text{Str}} + 0.36\text{SMR}_V\text{SA7} + 0.247\text{SLogP}_V\text{SA9} \\ - 1.29\text{AM1}_H\text{F} - 1.08E_{\text{nb}} - 1.045E_{\text{vdw}} - 1.02\text{MNDO}_H$$

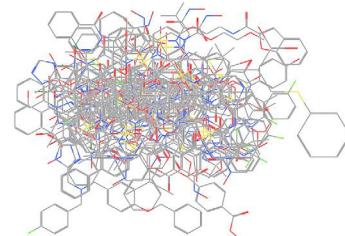
از ۲۰ آنزیم هستند که به طور مستقیم در بازسازی بافت نقش دارند. این اندوپپتیدازهای حاوی روی (Zn) شامل چندین زیر مجموعه از آنزیم‌ها، از جمله کللاژنаз، استرومیلیزین‌ها و ژلاتینازها هستند و در تخریب ماتریکس خارج سولولی (ECM) که ماده همبند بین سلول‌ها و اطراف بافت‌ها را تشکیل می‌دهد، نقش دارند (۴۶). فرآیندهای بیماری مرتبط با MMPs به طور کلی به عدم تعادل بین مهار و فعل شدن MMPs مرتبط است که منجر به تخریب بیش از حد ECM می‌شود. این نشانه‌ها شامل استئوآرتریت، آرتربیت روماتوئید، متاستاز تومور و نارسایی احتقانی قلب است. مهارکنندهای 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 مهارکنندهای MMPs وجود دارد: گروه اتصال روی ZBG ستون فقرات پپتیدی و زنجیره جانبی. اکثر مهارکنندهای MMPs بر اساس ZBG طبقه‌بندی می‌شوند. فعل و انفعالات بازدارنده در محل فعل را روی نقش مهمی در تعریف حالت اتصال و قدرت نسبی بازدارنده ایفا می‌کند. اکثر مهارکنندهای 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 سایتها فرعی خاص (مانند P1¹, P2², P3³) در سایت فعل تعامل داشته باشد (۴۸).

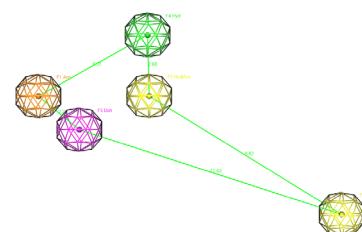
اگرچه کربوکسیلات‌ها خواص اتصال ضعیفتری نسبت به هیدروکسامات‌ها به روی نشان می‌دهند، اما فراهمی زیستی خوراکی بهتری را نشان می‌دهند و کمتر مستعد تخریب متابولیک هستند. از دستدادن میل اتصال مورد انتظار پس از جایگزینی هیدروکسامات‌ها در برابر کربوکسیلات‌ها با انتخاب مناسب جایگزین‌های هدایت شده S1' دراز مواجه می‌شود. نیاز به مهارکنندهای 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 و GRID که منجر به شناسایی مناطق اتصال می‌شود که در آن اثرات فضایی، الکترونیکی یا آب‌گیریز 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 مولکولی‌های رسم شده که مهار کننده آنزیم ماتریکس متالوپروتئیناز هستند.



شکل ۳- فارماکوفور نهایی مولکول‌های 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 مشکل 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 پیش‌بینی برخوردار است و مدل معترضتی می‌باشد 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 پیش‌بینی فعالیت ساختارهای متفاوتی به کار رود و مدل جامع‌تری نسبت به سایر مدل‌هاست.

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

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

ملاحظات اخلاقی

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

مشارکت نویسنده‌گان

عاطفه حاجی‌آقا‌بزرگی: طراحی آنالیز، انجام آنالیز و نگارش نهایی مقاله
طاهره عیسی‌زاده: جمع‌آوری داده‌ها و نگارش اولیه

References

- Maskos KJB. Crystal structures of MMPs in complex with physiological and pharmacological inhibitors. 2005;87(3-4):249-63.
- Mannello F, Medda VJPih, cytochemistry. Nuclear localization of matrix metalloproteinases. 2012;47(1):27-58.
- Tokuohara 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.
- Amălinei C, Căruntu I-D, Bălan RAJRJME. Biology of metalloproteinases. 2007;48(4):323-34.
- 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 کننده‌های قدرتمند ماتریس متالوپروتئیناز (MMP-۹ و MMP-۲) به عنوان عوامل ضد سرطان، مدل سازی فارماکوفور و مدل‌های کمی ساختار و فعالیت کمی (AAARR) (3D-QSAR) را ایجاد کردند. یک مدل ۵ نقطه‌ای فارماکوفور (3D-QSAR) برای مجموعه داده مورد مطالعه تهیه شده و از مدل تولید شده برای استخراج مدل‌های 3D-QSAR ۳ مبتنى 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 ۳ حاکی از ویژگی برداشت الکترون برای پتانسیل مهاری MMPs بودند. علاوه بر این، گروههای آب‌گریز، گروههای امدا کننده پیوند هیدروژن، ویژگی‌های یونی مثبت و منفی نیز به پتانسیل مهاری MMPs همراه با ویژگی برداشت الکترون کمک می‌کنند. نقشه‌های نشان می‌دهد که فعالیت مهاری MMP-۲ و MMP-۹ می‌تواند افزایش یابد، اگر ویژگی برداشت الکترونی در نزدیکی حلقه فنیل هیدروکسامات توسط گروه‌های 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).

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.

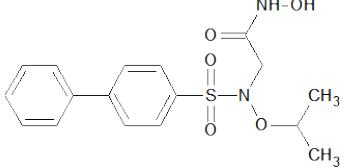
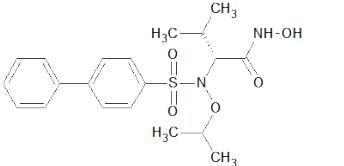
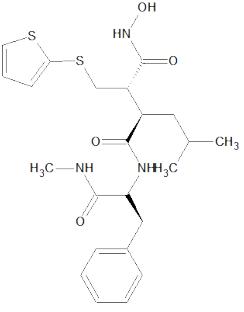
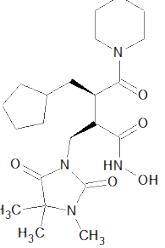
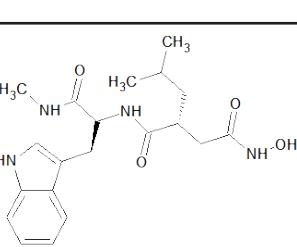
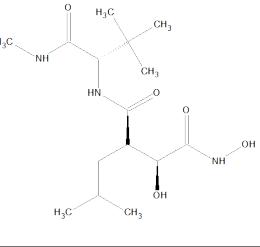
7.Zajkowska M, Zbucka-Krętowska M, Sidorkiewicz I, Lubowicka E, Będkowska GE, Gacuta E, et al. Human plasma levels of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase 9, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 and their applicability as tumor markers in diagnoses of cervical cancer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

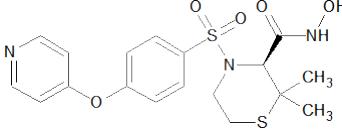
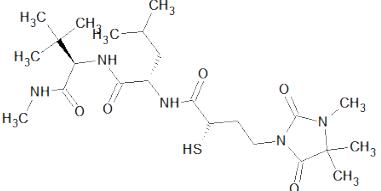
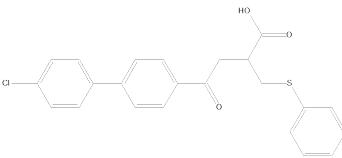
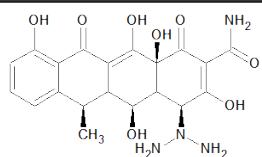
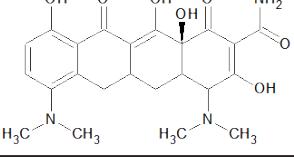
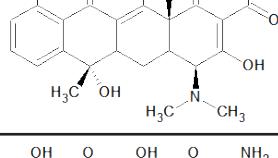
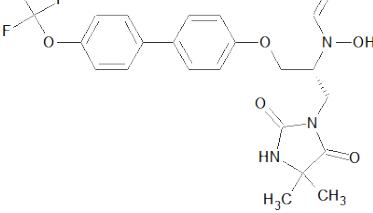
8.Goncalves I, Bengtsson E, Colhoun HM, Shore AC,

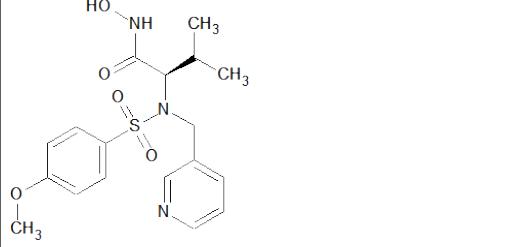
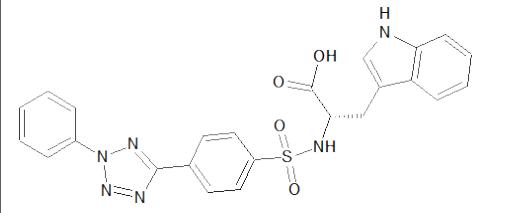
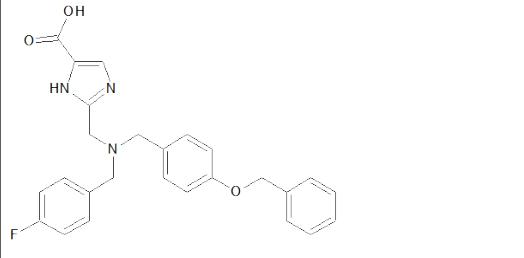
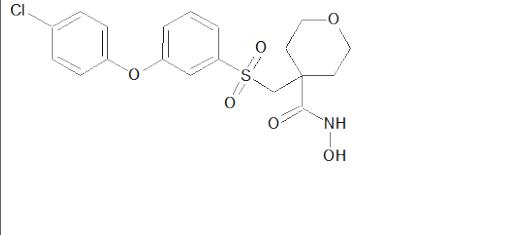
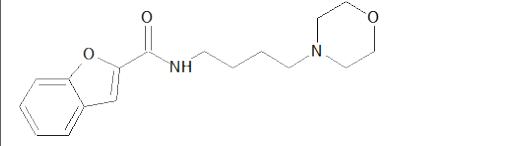
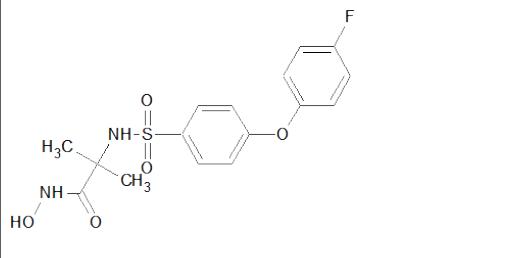
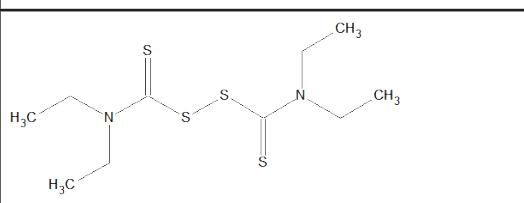
- Palombo C, Natali A, et al. Elevated plasma levels of MMP-12 are associated with atherosclerotic burden and symptomatic cardiovascular disease in subjects with type 2 diabetes. 2015;35(7):1723-31.
- 9.Laronha H, Caldeira JJC. Structure and function of human matrix metalloproteinases. 2020;9(5):1076.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

پیوست ۱:

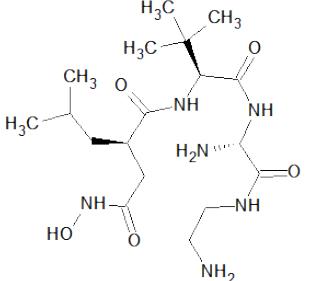
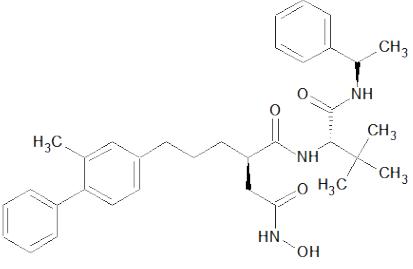
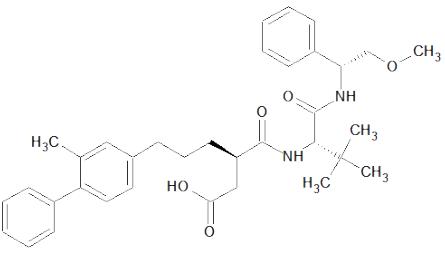
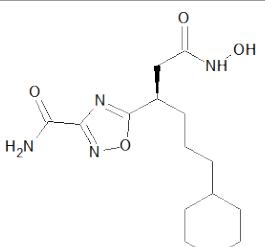
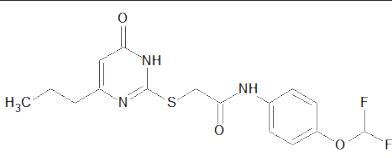
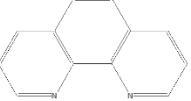
| Molecule | IC_{50} (nM) |
|---|--|
|  | =MMP2 ۱۲ |
|  | MMP2= 0.81 MMP1=486 |
|  | MMP1=3 MMP2=4 MMP9=4 MMP7=6 MMP3=20 |
|  | Collagenas1= 3 Collagenas2= 4.4 Collagenas3= 3.4 Stromelysis1= 527 GelatinasA=154 GelatinasB=59.1 |
|  | MMP9=0.5 MMP2=1.1 MMP1=1.5 MMP3=1.9 |
|  | MMP9=3 MMP1=5 MMP2=6 MMP14=9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

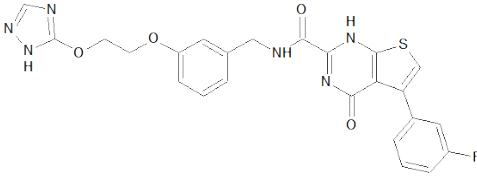
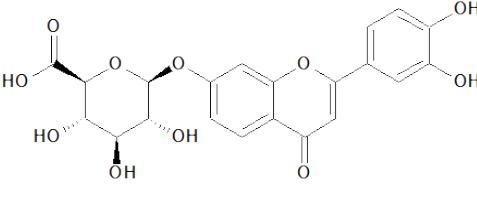
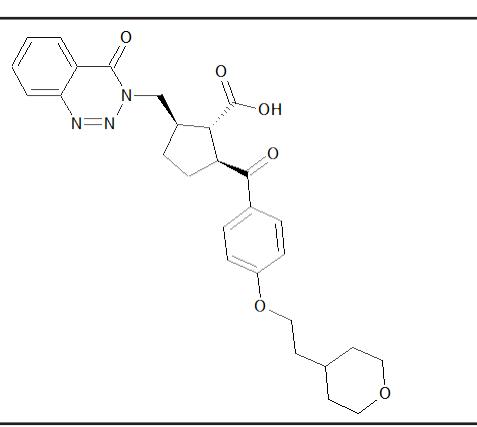
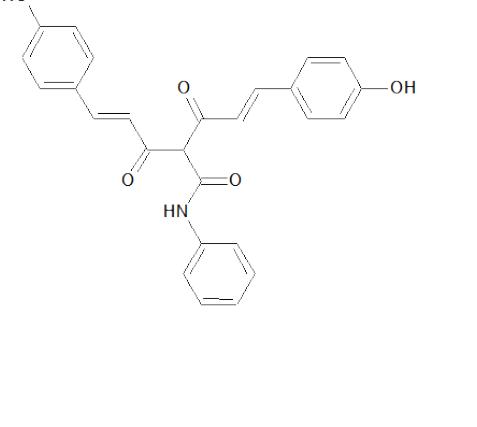
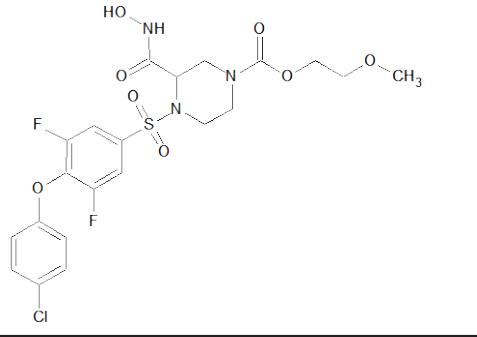
| | |
|---|---|
|  | MMP9=5 MMP2=0.05 MMP1=79 MMP3=6.3 |
|  | MMP1=33 MMP2=11 MMP3=13 MMP9=8 MMP13=6 |
|  | MMP2 11= MMP3=143 MMP9=301 MMP13=1470 |
|  | MMP1 > 400000 MMP7=28000 MMP8=30000 MMP13=2000 |
|  | MMP9=10700 |
|  | MMP9=40000 |
|  | MMP1=91560 MMP8=129260 MMP13=807.88 |
|  | MMP2=3.7 MMP9=120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

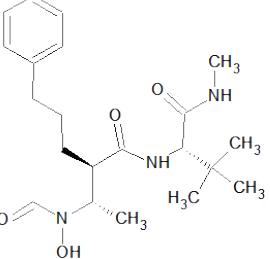
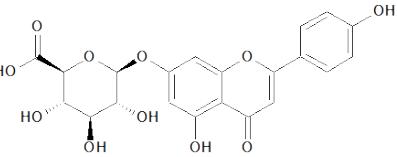
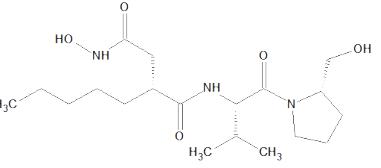
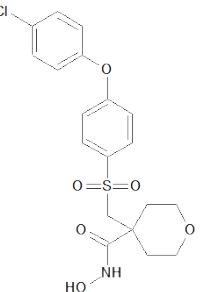
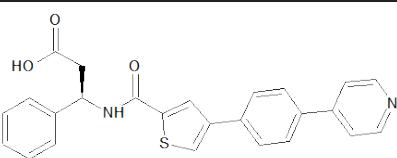
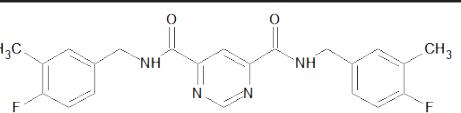
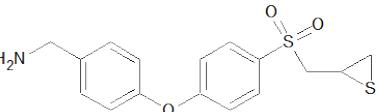
| | |
|---|--|
|  | MMP1=33 MMP2=11 MMP3=13 MMP9=8 MMP13=6 |
|  | MMP2=0.4 MMP9=90 |
|  | MMP2=6600 MMP13=1800 MMP1=10000 MMP9=13000 |
|  | MMP1=70 MMP3=5.2 MMP9=0.065 MMP13=017 |
|  | MMP13= 3200 |
|  | MMP2=0.7 MMP13=0.9 MMP9=13 MMP3=16 MMP1=1170 |
|  | SARS-COV2=93500 |

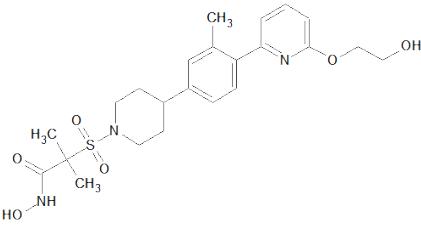
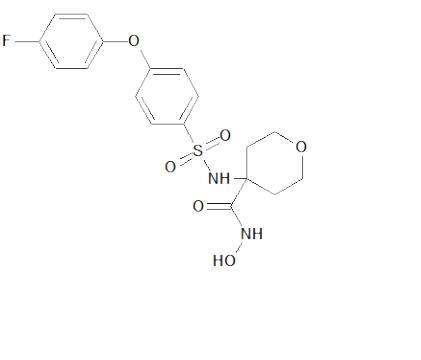
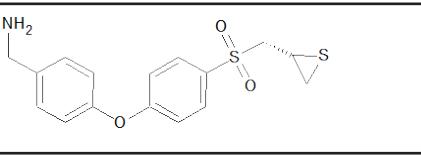
| | |
|--|---|
| | MMPI=0.4 MMP2=0.4 MMP14=5.2 |
| | PRO-MMP9=440 |
| | MTI-MMP >100000 |
| | MMP2=4 MMP3=7 MMP13=8 |
| | MMP3=60 |
| | MMP1 (K_i) = 206000 MMP2 (K_i) = 14000 MMP3 (K_i) = 15000 MMP7 (K_i) = 96000 MMP9 (K_i) = 600 |

| | |
|--|---|
| | 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 |

| | |
|---|---|
|  | 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 |

| | |
|---|---|
|  | 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 |

| | |
|---|--|
|  | 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 |

| | |
|--|---|
|  | 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 |