

مطالعه QSAR برخی مشتقات کالکونها برای

پیش‌بینی فعالیت ضد سرطان پروستات

عباس امینی منش*، زهرا رستمی و مریم فروزنده

گروه شیمی، دانشگاه پیام نور، جمهوری اسلامی ایران

تاریخ دریافت: ۹۱/۰۶/۲۵

تاریخ تصحیح: ۹۱/۰۸/۲۷

تاریخ پذیرش: ۹۱/۰۹/۱۴

چکیده:

در این مقاله، مطالعه ساختار-فعالیت بر روی یک مجموعه گسترده شامل ۳۶ ترکیب از مشتقات کالکونها با فعالیت بیولوژیکی ضد سرطانی در سل‌های حاوی عامل سرطان پروستات (LNCaP)، با بکارگیری روش QSAR که بر آنالیز همبستگی و رگرسیون خطی چندمتغیره دلالت دارد، صورت گرفته و از یک مجموعه معنی دار شامل شش توصیف‌گر مولکولی از گروه‌های: *Edge adjacency*، *Atom-centered fragments indices*، توصیف‌گرهای *GETAWAY* و *3D-MoRS* استفاده شده است. مدل چندپارامتری به دست آمده با استفاده از توصیف‌گرهای مولکولی مذکور، منجر به ضریب همبستگی ۰/۹۲۲ گردید که نشان‌دهنده اعتبار خوب این روش جهت پیش‌بینی فعالیت ضدسرطانی مشتقات کالکونها و نیز پیش‌بینی فعالیت ضدسرطانی ترکیبات مشابه می‌باشد.

واژگان کلیدی: روابط کمی ساختار-فعالیت، رگرسیون خطی چندمتغیره، فعالیت ضد سرطانی، مشتقات کالکونها

۱-مقدمه:

یکی از مشکلاتی که جامعه بشری همیشه با آن روبرو بوده، مقابله با انواع بیماری‌هایی است که سلامت انسان‌ها را به مخاطره انداخته و همواره یکی از مهمترین دغدغه‌های محققان، یافتن داروهای موثر برای رفع این معضل و یا کاهش عوارض این بیماری‌ها بوده است. بروز انواع بیماری‌ها از قبیل سرطان، بیماری هولناک ایدز، بیماری‌های مشترک انسان و دام و مقاوم شدن ویروس‌ها در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها همه از جمله مواردی هستند که ذهن دانشمندان را در جهت یافتن داروهای موثر و کارآمد برای مقابله با این بیماری‌ها معطوف خود نموده‌است. روندی که در گذشته منجر به کشف و توسعه داروهای جدید می‌شد به روش آزمون و خطا صورت می‌گرفت که روشی وقت‌گیر و هزینه‌بر است. مشکل دیگری که در این راه دانشمندان را آزار می‌دهد، عدم اطلاع آنها از فعالیت دارویی ترکیبات قبل از انجام سنتز و بررسی تجربی آنها بوده و به همین دلیل یکی از مهمترین اهداف شیمیدان‌ها و محققان دارویی پیش‌بینی فعالیت ترکیبات دارویی قبل از سنتز آنها می‌باشد. چراکه انجام بسیاری از آزمایشات مستلزم صرف زمان و هزینه‌های زیادی است. از این‌رو نیاز به استفاده از روش‌های تئوری و محاسباتی که بدون

انجام آزمایش بتوانند ویژگی و یا فعالیت ترکیبات دارویی را پیش‌بینی کنند ضروری به نظر می‌رسد. لازم به ذکر است که ظهور علم کمومتریکس توانسته راه‌حلی برای رفع این مشکلات باشد [۱].

گیرنده آندروژن (AR) تعدیل‌کننده اساسی سرطان پروستات است. به دلیل وجود عوامل مختلف از جمله هرگونه عمل جراحی، از میزان ترشح این هورمون کاسته شده و سرطان پروستات حاصل می‌گردد. دلیل اصلی این سرطان دقیقاً مشخص نیست اما زمینه ژنتیکی (سیاه پوستان آمریکا بیشتر مبتلا می‌شوند)، عوامل هورمونی (شانس بروز سرطان پروستات با گذشت سن بالا می‌رود و ممکن است به علت تغییرات هورمونی حاصله نظیر کم شدن مقدار آندروژن و یا افزایش مقادیر سرمی استروژن و استرادیول باشد)، رژیم غذایی (مصرف زیاد چربی با ایجاد تغییر در متابولیسم کلسترول و استروئید، شانس بروز سرطان را افزایش می‌دهد. مصرف سبزیجات یا رنگدانه‌های سبز و زرد یک اثر حفاظتی از بروز سرطان پروستات دارد)، عوامل شیمیایی سرطان زا (تماس با عوامل شغلی و محیطی شانس بروز سرطان را بیشتر می‌کند، شغلهایی که شانس بروز سرطان را بیشتر می‌کنند شامل کارگرانی که با کودها، بافتنی‌ها و لاستیک سر و کار دارند، تماس با باتری‌های حاوی کادمیوم و ویروس‌ها (با مشاهده ویروس در بافت سرطانی پروستات توسط میکروسکوپ الکترونی) را در بروز سرطان پروستات موثر می‌دانند [۲].

اخیراً مطالعه روی مشتقات کالکون‌ها به عنوان بازدارنده‌های فعالیت سلول‌های سرطان پروستات رو به افزایش است. کالکونها و ترکیبات وابسته به آنها کالکونوئیدها، از دسته کتونهای آروماتیک هستند. این ترکیبات هسته مرکزی یک نوع از ترکیبات بیولوژیکی مهم را تشکیل داده که در مجموع به عنوان کالکونها شناخته شده و خواص ضد باکتری، ضد قارچی، ضد تومور و ضد التهابی نشان می‌دهند. برخی از کالکونها توانایی مسدود کردن کانالهای پتاسیم وابسته به ولتاژ را نیز نشان می‌دهند. آنها همچنین در بیو سنتز فلاونوئیدها^۱ به عنوان واسطه عمل نموده که فلاونوئید به عنوان یک ماده شایع در گیاهان با فعالیت بیولوژیکی منظم شناخته شده است. به نظر می‌رسد متیل هیدروکسی کالکونها که در دارچین یافت می‌شود ترکیبی مشابه با انسولین بوده و پاسخ به انسولین رادر مبتلایان به دیابت بهبود می‌بخشد. در همان زمان بود که مشخص شد که یک فلاونوئید مسئول فعالیت بیولوژیکی شبیه به انسولین می‌باشد. از آنجائیکه مشتقات کالکونها دارای فعالیت ضدسرطانی هستند، جین‌مینگ ژو و همکارانش به منظور تولید محصولات طبیعی دارای عوامل ضد سرطان، ۳۶ ترکیب از مشتقات کالکونها را به وسیله ترکیب یونون و دی انون مونوکربنیل سنتز کرده و در محیط آزمایشگاهی میزان فعالیت بازدارندگی آنها را

^۱Flavonoids

علیه فعالیت سلولهای سرطانی در سل مخصوص LNCaP مورد ارزیابی قرار دادند[۳]. این داده‌ها، انگیزه‌های قوی را به منظور تحقیق در زمینه شناخت سرطان و پیامدهایش در سطح ملکولی ایجاد می‌نماید. بنابراین، این مفاهیم اولییتی را جهت طراحی ترکیباتی با ویژگی‌های درمانی تقویت شده و اثرات جانبی کمتر بازگو می‌نمایند.

روابط کمی ساختار-فعالیت (QSAR)^۲ به عنوان یک فاکتور اساسی در طراحی دارو، روابط ریاضی هستند که ساختار شیمیایی را به فعالیت بیولوژیکی مرتبط می‌سازند. این مقاله، نقش پارامترهای ساختاری متفاوت را در مورد یک مجموعه از ترکیبات با خواص ضدسرطانی مورد مطالعه قرار می‌دهد. در مطالعه حاضر، معادلات QSAR برای بررسی فعالیت بیولوژیکی ضدسرطانی یک مجموعه دارویی از مشتقات کالکونها گسترش داده شده و از یک مجموعه شامل ۶ توصیف‌گر مولکولی به منظور دستیابی به یک رابطه کمی مابین فعالیت ضدسرطانی و توصیف‌گرهای ساختاری از طریق رگرسیون خطی چندمتغیره^۳ (MLR) جهت مدلیابی و پیش‌بینی فعالیت ضدسرطانی مشتقات کالکونها استفاده شده‌است.

۱-۱- درباره کالکونها:

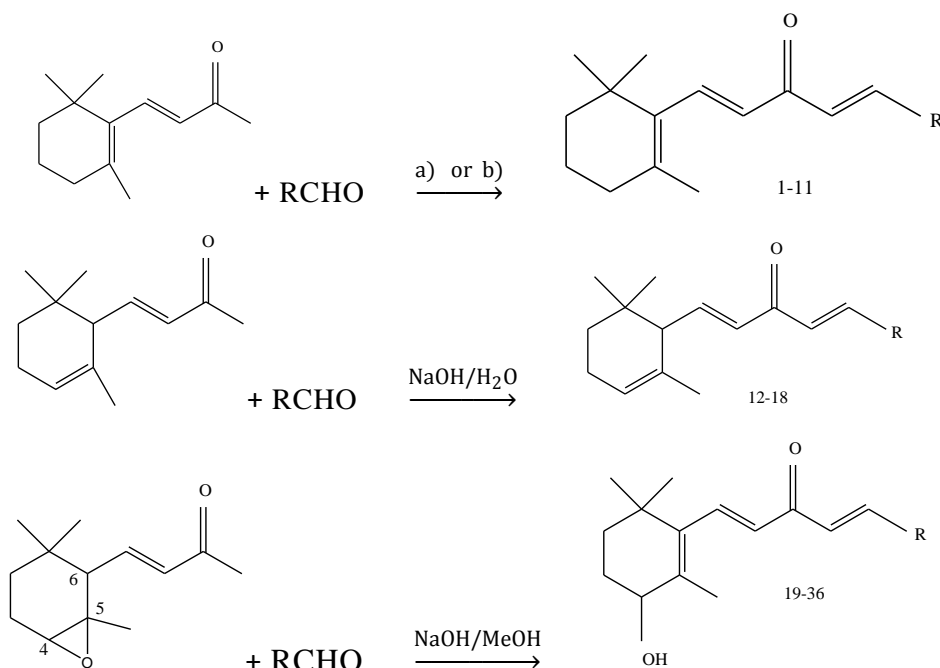
سه مجموعه از کالکونها (ترکیبات ۱ تا ۳۶) را می‌توان به ترتیب از تراکم آلدولی^۴ بین مشتقات بنزآلدئید موجود تجاری با یونن α ، یونن β و δ و ۴-اپوکسی یونن تهیه نمود (جدول ۱) [۳]. ترکیبات ۱ و ۲ و ۹ که شامل هیدروکسیل فنولیک هستند توسط تراکم آلدولی در حضور اسید به عنوان کاتالیست سنتز شده‌اند[۴]. جین‌مینگ و همکارانش دریافتند که کاتالیزور H_2SO_4 ترکیبات ۱ و ۲ و ۹ را در دمای اطاق با بازده خوبی تولید می‌نماید اما واکنش‌های کاتالیز شده توسط AcOH منجر به تولید محصولات کمی می‌گردد. کالکونهای ۳-۸، ۱۰ و ۱۱ که براحتی توسط تراکم آلدولی کاتالیز شده به وسیله سدیم هیدروکسید در اتانول به دست آمدند (شکل ۱)[۵].

ترکیبات ۱۲-۱۸ نیز که به وسیله تراکم آلدولی کاتالیز شده توسط سدیم هیدروکسید در آب در حضور برمید آمونیوم ستیل تری متیل سنتز شدند[۶]. ترکیبات ۱۹-۳۶ توسط تراکم آلدولی کاتالیز شده و به وسیله قرص سدیم هیدروکسید در متانول تهیه شدند. باز شدن حلقه اپوکسید مولکول ۴-۵ اپوکسی بی‌یونون در طول واکنش، منجر به تولید مشتقات ۴-هیدروکسیل α یونن (ترکیبات ۱۹-۳۶، شکل ۱) به وسیله تشکیل پیوند دوگانه ۵ و ۶ که به وسیله آنالیز پروتون NMR تایید شده‌است، می‌گردد. خالص سازی محصولات به وسیله سیلیکاژل CC انجام شده‌است [۳].

^۲Quantitative structure-activity relationships

^۳Multiple linear regression

^۴Aldol condensation



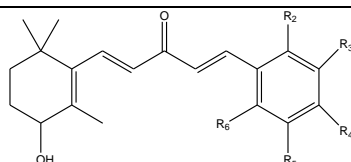
شکل ۱. سنتز کالکونهای بر پایه یونون (۱ تا ۳۶). منظور از RCHO مشتقات بنزالدئید می‌باشد. واکنش‌گرها و شرایط آزمایشگاهی به شرح زیر می‌باشد: (a): H₂SO₄ و MeOH در دمای اطاقی (برای ترکیبات ۱، ۲ و ۹); (b): NaOH و EtOH در دمای اطاقی (برای ترکیبات ۳ تا ۸، ۱۰ و ۱۱)

در این مقاله قدرت بازدارندگی کالکونها به صورت IC_{50} (مینیمم غلظتی از ترکیب که باعث ۵۰٪ بازدارندگی سرطان می‌شود) از منحنی های ابقاء سلول تعیین و در جدول ۱ گزارش شده است. کالکونهای ۱-۱۱ که دارای ساختار یونون بتا می‌باشند، فعالیت ضدسرطانی قابل ملاحظه‌ای را در سلول LNCaP نشان می‌دهند (جدول ۱). ترکیب ۳ و ۸ که هر دوی آنها دارای گروه الکترون‌کشنده در موقعیت متا هستند، دو کالکون مهم از گروه کالکونهای یونون بتا می‌باشند. انتقال گروه تری فلورومتیل ($-CF_3$) از موقعیت متا به موقعیت پارا و یا تعویض گروه CF_3 با $-CH_3$ موجب کاهش میزان فعالیت در سلول های سرطان پروستات می‌گردد (مولکول‌های ۳، ۴ و ۱۱ را بایکدیگر مقایسه کنید). جایگزینی گروه ($-CF_3$) با فلورو ($-F$) در موقعیت متا، میزان فعالیت را در سلول های LNCaP تضعیف می‌نماید (مولکول‌های ۳ و ۶ را بایکدیگر مقایسه کنید). این امر نشان‌دهنده این واقعیت است که حضور گروه‌های الکترون‌کشنده $-CF_3$ یا $-NO_2$ در موقعیت متا بر میزان فعالیت کالکونهای یونون بتا بسیار اثرگذار است. از آنجائیکه جین‌مینگ و همکارانش دریافتند که برخی از کالکونهای یونون بتا به اندازه کافی پایدار نیستند، بنابراین مطالعات خود را روی دو مجموعه دیگر متمرکز نمودند (جدول ۱). در بین کالکونهای دارای ساختاریونون آلفا (مولکول‌های ۱۲-۱۸)، ترکیب ۱۳ با گروه $-CF_3$ در موقعیت متا، مستعدترین ترکیب در بین مجموعه بوده و جایگزینی گروه $-CF_3$ با $-CH_3$ در موقعیت متا شدیداً فعالیت را کاهش می‌دهد.

جدول ۱. ساختار مشتقات کالکون و مقادیر تجربی و محاسبه شده $logIC_{50}$ این ترکیبات

ترکیب	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Exp.	MLR
۱	H	-OCH ₃	OH	H	H	۰/۹۷۸	۰/۸۹۶
۲	H	OH	-OCH ₃	H	H	۰/۹۹۶	۰/۹۲۹
۳	H	-CF ₃	H	H	H	۰/۴۴۷	۰/۴۱۹
۴	H	H	-CF ₃	H	H	۰/۹۵۹	۰/۸۷۴
۵	F	H	H	H	H	۱/۰۲۹	۰/۹۶۰
۶	H	F	H	H	H	۱/۱۱۱	۰/۹۸۷
۷	H	H	F	H	H	۰/۸۶۳	۰/۸۴۵
۸	H	-NO ₂	H	H	H	۰/۴۳۱	۰/۵۶۰
۹	H	-NO ₂	OH	H	H	۱/۴۲۸	۱/۴۳۱
۱۰	H	-NO ₂	H	H	Cl	۰/۶۲۳	۰/۵۰۷
۱۱	H	-CH ₃	H	H	H	۱/۲۵۰	۱/۱۲۹

ترکیب	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Exp.	MLR
۱۲	-CF ₃	H	H	H	H	۱/۳۵۴	۱/۳۴۷
۱۳	H	-CF ₃	H	H	H	۰/۰۰۰	۰/۱۲۰
۱۴	H	H	-CF ₃	H	H	۰/۶۷۲	۰/۸۹۴
۱۵	F	H	H	H	H	۰/۲۰۴	۰/۱۹۳
۱۶	F	H	H	-CF ₃	H	۰/۲۳۰	۰/۴۱۸
۱۷	H	-NO ₂	H	H	H	۰/۵۱۹	۰/۵۰۶
۱۸	H	-CH ₃	H	H	H	۱/۰۸۶	۱/۰۸۳



ادامه جدول ۱.

ترکیب	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Exp.	MLR
۱۹	H	H	H	H	H	۰/۴۴۷	۰/۷۵۸

۲۰	-CF ₃	H	H	H	H	۰/۳۰۱	۰/۲۸۱
۲۱	H	-CF ₃	H	H	H	-۰/۱۳۰	-۰/۰۲۰
۲۲	H	H	-CF ₃	H	H	۰/۴۷۷	۰/۴۷۲
۲۳	F	H	H	H	H	۰/۴۶۲	۰/۶۴۱
۲۴	H	F	H	H	H	۰/۶۴۳	۰/۶۹۳
۲۵	H	H	F	H	H	۰/۵۹۱	۰/۵۳۲
۲۶	H	-CF ₃	F	H	H	۰/۳۴۲	۰/۰۹۹
۲۷	H	-CF ₃ - CF ₃	H	F	H	۰/۰۴۱	۰/۰۳۴
۲۸	F	-CF ₃	H	H	H	۰/۰۴۱	۰/۰۵۷
۲۹	F	H	-CF ₃	H	H	۰/۴۱۵	۰/۴۶۱
۳۰	F	H	H	-CF ₃	H	۰/۲۳۰	۰/۳۰۰
۳۱	F	H	H	H	-CF ₃	۰/۶۹۰	۰/۶۹۸
۳۲	H	-CH ₃	H	H	H	۰/۶۱۳	۰/۷۸۱
۳۳	H	-CN	H	H	H	۰/۲۵۵	۰/۳۵۸
۳۴	H	-NO ₂	H	H	H	۰/۳۰۱	۰/۱۵۳
۳۵	H	H	-NO ₂	H	H	۰/۶۲۳	۰/۴۹۳
۳۶	H	-OCH ₃	H	H	H	۰/۶۹۰	۰/۶۷۸

اهمیت حضور گروه الکترون کشنده در موقعیت متا در بین کالکونهای دارای ساختار ۴-هیدروکسی بتا یونون (مولکولهای ۱۹ تا ۳۶) نیز مشاهده شده است (جدول ۱). به طور ویژه، ترکیبات ۲۱، ۲۷، ۲۸، ۳۰، ۳۳ و ۳۴ که دارای استخلاف الکترون کشنده مانند -CF₃، -CN و یا -NO₂ در موقعیت متا هستند، بسیار قوی تر از ترکیبات ۱۹، ۳۲ و ۳۶ که به ترتیب دارای گروههای -H، -CH₃ و -OCH₃ در موقعیت متا هستند، می باشند. ترکیب شماره ۲۱ در بین ۳۶ مولکول کالکون، مقادیر IC₅₀ (بر حسب میکرومولار) پایینی را در سل LNCaP نشان می دهد (جدول ۱). سل LNCaP سل وابسته به آندروژن بوده و بیانگر گیرنده های آندروژنی تغییر یافته در سل LNCaP می باشد. در نتیجه، ترکیب ۲۱ معرف یک آنتی آندروژن جدید است که به طور همزمان در مقابل چندین گیرنده آندروژنی تغییر یافته موثر بوده و مقاومت آنتی آندروژنهایی که اخیراً در کلینیکها استفاده می شود را بالا می برد [۳].

۱-۲- مدل QSAR:

QSAR بیانگر یک رابطه ریاضی چند متغیره بین یک مجموعه از خواص فیزیکی-شیمیایی یا توصیف گر ها، $\{x_{ij}\}$ و یک تابع آزمایشی یا فعالیت بیولوژیکی، $\{y_i\}$ می باشد. روابط QSAR بر یک مدل ریاضی یا به عبارتی یک مدل کمی دلالت داشته که به منظور محاسبه فعالیت های مشاهده شده مورد استفاده قرار می گیرند.

برای یک ترکیب i ، معادله خطی که خواص ملکولی x_1, x_2, \dots را به فعالیت مطلوب، y مربوط می‌سازد، عبارت است از:

$$y_i = x_{i1}b_1 + x_{i2}b_2 + \dots + x_{in}b_n + e_i \quad (1)$$

بیان معادله فوق در فرم فشرده برای n توصیف‌گر انتخابی منجر به معادله ۲ می‌گردد:

$$y_i = \sum_{j=1}^n x_{ij}b_j + e_i \quad (2)$$

که b شیب خطی است که همبستگی توصیف‌گرهای مولکولی بخصوص (x_{ij}) را با فعالیت ترکیب i ام (y_i) بیان کرده و e_i نیز یک ثابت است. مقادیر شیب و ثابت خط اغلب با استفاده از آنالیز رگرسیون محاسبه می‌شوند. در این مقاله منظور از فعالیت بیولوژیکی y_i همان مقادیر مربوط به IC_{50} بوده که معمولاً این مقادیر به مقیاس لگاریتمی تبدیل شده و به صورت $\log(IC_{50})$ مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این مقاله، تنها مدل‌هایی که با یک متغیر وابسته یا همان مشاهده y در ارتباطند در نظر گرفته خواهد شد، اگرچه بعضی از مدل‌ها می‌توانند با چندین فعالیت بیولوژیکی درگیر باشند. لازم به ذکر است که قدرت یک مدل QSAR به کیفیت این متغیرها بستگی دارد. متغیرهای مستقل که توصیف‌گرها نامیده می‌شوند، معمولاً خواص فیزیکی- شیمیایی بوده که برخی از جنبه‌های ساختار شیمیایی را توصیف می‌کنند که ممکن است به طور آزمایشی و یا تئوریک تعیین گردند. انتخاب نامناسب متغیرهای مستقل ممکن است به ایجاد مدل‌های QSAR ضعیف منجر شود. در یک مطالعه QSAR نوعی، تعداد زیادی از توصیف‌گرها می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند، اما می‌بایست به حضور بهینه توصیف‌گرها هم توجه داشت، چراکه با پارامترهای فراوان، هر مدلی می‌تواند به طور موفقیت‌آمیزی همبسته گردد. معادله QSAR نهایی در جستجوی کمترین تعداد توصیف‌گرهایی است که بتوانند به طور شایسته‌ای فعالیت ترکیبات موجود در این مطالعه را مدل‌یابی کنند.

۱-۲-۱- محاسبه توصیف‌گرهای مولکولی:

ساختار مولکول‌های در نظر گرفته شده جهت آنالیز رگرسیون که از ساختار کلی نشان داده شده در شکل ۱ بدست آمده‌اند، در جدول ۱ معرفی شده است. برای محاسبه توصیف‌گرها، ابتدا ساختار ترکیبات مذکور به کمک نرم‌افزار Gauss View رسم و سپس بر روی این ساختارها بهینه‌سازی مولکولی با استفاده از نرم‌افزار HyperChem (نسخه ۷/۱ کمپانی Hypercube) انجام شده [۷] که فرایند بهینه‌سازی ساختار هندسی به روش OPLS^۵

⁵Optimized Potentials for Liquid Simulations (OPLS)

می‌باشد. با استفاده از این نرم افزار می‌توان اطلاعات فراوانی نظیر زوایای پیوندی، طول پیوندها، زوایای پیچش، باراتمها، انرژی تشکیل مولکول و... را بدست آورد [۱].

از آنجا که قرار است در مرحله بعد، مقادیر $\log(IC_{50})$ با توصیف‌گرهای مولکولی از جدول ۲ همبسته شوند، برای محاسبه این توصیف‌گرها، از نرم‌افزار DRAGON نسخه ۵/۴ استفاده شده [۸] که قابلیت استخراج ساختارهای سه‌بعدی را از پکیج HyperChem دارا می‌باشد. بنابراین ساختارهای بهینه شده به نرم‌افزار DRAGON منتقل و توصیف‌گرها محاسبه می‌شوند. این نرم افزار برای محاسبه ۱۶۶۴ توصیف‌گر مولکولی در قالب هیجده دسته مورد استفاده قرار گرفته که این تعداد توصیف‌گر به عنوان متغیر مستقل و مقادیر $\log(IC_{50})$ به عنوان متغیر وابسته جهت ایجاد یک مدل مناسب جهت پیش‌بینی فعالیت ضدسرطانی مشتقات کالکون در نظر گرفته می‌شوند.

۱-۲-۲- کاهش تعداد توصیف‌گرها و انتخاب توصیف‌گرهای موثر:

همانگونه که ذکر شد نرم افزار DRAGON می‌تواند تعداد ۱۶۶۴ توصیف‌گر مولکولی را محاسبه نموده که فزونی تعداد توصیف‌گرها بر تعداد مولکول‌ها یکی از معضلاتی است که ما را در فرایند مدل‌یابی دچار مشکل می‌کند. بنابراین اولین اقدامی که می‌بایست در این مرحله صورت گیرد کاهش تعداد متغیرهای مستقل است. یکی از متداول‌ترین روش‌ها، استفاده از روش حداقل مربعات بوده که باعث ایجاد مشکلاتی نظیر انتخاب شانس و همبستگی تصادفی می‌گردد [۱]. از آنجائیکه بعضی از متغیرهای مستقل ثابت و برخی دیگر دارای همبستگی هستند بنابراین در ابتدا توصیف‌گرهایی که مقادیر ثابت و یا تقریباً ثابت دارند حذف شده و در مرحله بعد با بررسی توصیف‌گرهایی که همبستگی بالای ۰/۹ داشتند، توصیف‌گری که همبستگی کمتری با متغیر مستقل داشت حذف گردید. در مرحله آخر، به منظور انتخاب توصیف‌گرهای حاکم که به طور قابل ملاحظه ای روی مقادیر IC_{50} ترکیبات تأثیر می‌گذارند، ما از نرم افزار آماری SPSS استفاده کرده که توسط اجرای برنامه رگرسیون خطی چندمتغیره گام به گام^۶ نهایتاً ۶ توصیف‌گر مولکولی از گروه‌های: Atom-centered fragments, Edge adjacency indices, توصیف‌گرهای GETAWAY و 3D-MoRS را از برنامه DRAGON انتخاب نموده به طوریکه قدرت پیش‌بینی مدل در سطح قابل قبولی را دارا می‌باشد. توصیف‌گرهای مذکور در جدول ۲ معرفی شده‌اند.

^۶Stepwise Multiple Linear Regression

جدول ۲. توصیف‌گرهای مولکولی انتخاب شده و توصیف آنها

Class	Descriptor	Definition
Edge adjacency indices	Eeig04r	Eigenvalue 04 from edge adj. matrix weighted by resonance integrals
Atom-centred fragments	c-038	Al-C(=X)-Al
GETAWAY descriptors	HATS7p	leverage-weighted autocorrelation of lag 7/weighted by atomic polarizabilities
3D-MoRS descriptors	Mor31m	3D-MoRS - signal 31/weighted by atomic masses
3D-MoRS descriptors	Mor02p	3D -MoRS - signal 02/weighted by atomic polarizabilities
GETAWAY descriptors	H8m	H autocorrelation of lag 8/weighted by atomic masses

۱-۲-۳- ارزیابی توصیف‌گرهای انتخاب شده:

همانگونه که اشاره گردید جهت ایجاد یک مدل مناسب و کارآمد می‌بایست توصیف‌گرهای انتخاب شده مستقل از یکدیگر باشند. بدین منظور می‌بایست جدول ماتریس ضرایب همبستگی توصیف‌گرهای انتخاب شده را تنظیم نمود (جدول ۳).

جدول ۳. ماتریس ضرایب همبستگی توصیف‌گرهای انتخاب شده

	Eeig04r	H8m	HATS7p	c-038	Mor31m	Mor02p
Eeig04r	۱					
H8m	-۰/۱۸۲	۱				
HATS7p	۰/۱۴۹	۰/۱۲۴	۱			
c-038	-۰/۱۶۶	۰/۱۶۰	-۰/۰۹۴	۱		
Mor31m	-۰/۳۱۶	۰/۱۰۲	۰/۱۲۴	-۰/۱۷۵	۱	
Mor02p	۰/۲۵۳	۰/۰۵۴	۰/۱۸۵	-۰/۱۸۲	۰/۳۴۸	۱

۱-۲-۴- آنالیز معادله QSAR و ارزیابی مدل بدست آمده:

تلاش برای به دست آوردن مدل‌های ریاضی خطی چندمتغیره با استفاده از توصیف‌گرهای مولکولی منجر به بهبود ضرایب همبستگی شده و معادله QSAR حاصله از طریق روش رگرسیون خطی چندمتغیره (MLR) با استفاده از شش توصیف‌گر انتخاب‌شده به همراه شاخص‌های آماری رگرسیون در معادله (۳) ارائه شده است:

$$\text{Log}(IC_{50}) = 1/1884 - 2/188 (\text{Eeig04r}) - 3/073 (\text{H8m}) - 1/368 (\text{HATS7p}) - 0/993 \quad (3)$$

$$+ (c-038) + 1/396 (\text{Mor31m}) + 0/265 (\text{Mor02p})$$

$$N = 36, R^2 = 0/902, \text{ Std. Error of the Estimate} = 0/134$$

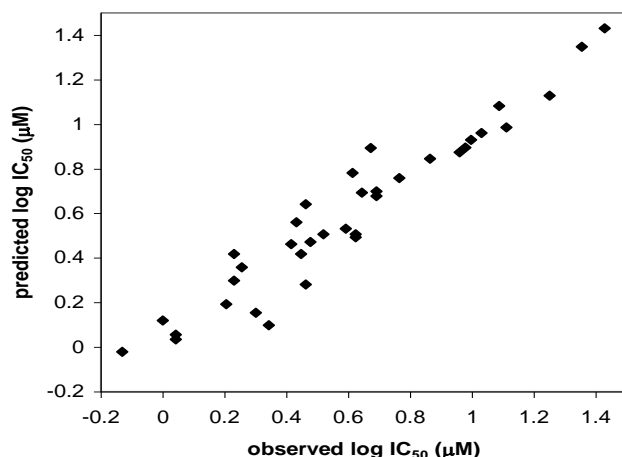
که N تعداد ترکیبات به کار برده شده، R^2 مجذور ضریب همبستگی⁷، Std. Error of the Estimate نیز خطای استاندارد برآورد می‌باشد. همانطور که مشاهده می‌شود مدل رگرسیون خطی (معادله ۳) از کیفیت آماری قابل قبول با خطای پیش‌بینی پایینی برخوردار بوده و اگرچه معادله مذکور مقادیر مطلق داده‌های آزمایشی را مجدداً تولید نمی‌کند اما می‌تواند فعالیت دارو را به خوبی پیش‌بینی نماید.

به منظور ارزیابی توصیف‌گرهای انتخاب شده مبنی بر مستقل بودن از یکدیگر، در جدول ۳ ضرایب همبستگی توصیف‌گرهای انتخاب شده نسبت به یکدیگر آورده شده است. همانطور که از جدول مشاهده می‌شود بیشترین ضریب همبستگی بین توصیف‌گر Mor31m و توصیف‌گر Mor02p با ضریب همبستگی ۰/۳۴۸ می‌باشد. این نتایج نشان می‌دهد که بین توصیف‌گرهای انتخاب شده همبستگی وجود نداشته و توصیف‌گرها مستقل از هم هستند و نتایج بدست آمده از مدل‌یابی دال بر وابستگی توصیف‌گرها نمی‌باشد.

توصیف‌گرهای معرفی شده در جدول ۲ برای تشخیص میزان اعتبار مدل در آنالیز QSAR نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. به منظور بررسی میزان موثق بودن معادله پیشنهاد شده، مقادیر IC_{50} مشاهده شده در مقابل مقادیر پیش‌بینی شده مطابق با معادله QSAR با بکارگیری توصیف‌گرهای مولکولی، در شکل ۲ ترسیم شده است. همانطور که مشاهده می‌شود مقادیر آزمایشی در تطابق خوبی با مقادیر پیش‌بینی شده بوده و شکل ۲ یک رگرسیون خطی را بین مقادیر پیش‌بینی شده و مشاهده شده برای $logIC_{50}$ نشان می‌دهد که این مطلب نشان دهنده معتبر بودن معادله است.

مقادیر مربوط به فعالیت ضدسرطانی تجربی و پیش‌بینی شده در جدول ۱ گزارش شده است. ترکیب‌های خطی بهینه از توصیف‌گرهای انتخابی به همراه چند شاخص آماری مهم از قبیل ضریب همبستگی، مربع ضریب همبستگی و.... نیز در جدول ۴ گزارش شده است.

⁷Squared correlation coefficients



شکل ۲. نمودار مربوط به $logIC_{50}$ پیش‌بینی شده در مقابل مقادیر تجربی مشتقات کالکونها بر اساس مدل MLR

۲- بحث و نتیجه‌گیری:

به طور خلاصه، به وسیله تلفیق یونن با مشتقات بنزالدئید، ۳۶ ترکیب کالکون با ساختار یونونی سنتز و میزان فعالیت ضدسرطانی آنها در یک سل اندازه‌گیری سرطان پروستات، LNCaP اندازه‌گیری شد. در بین ۳۶ ترکیب بیوفعال سنتز شده، کالکون شماره ۲۱ بیشترین فعالیت ضدسرطانی را در سلول های سرطان پروستات در محیط آزمایشگاهی نشان می‌دهد. سنجش‌های انجام شده مشخص کرد که ترکیب شماره ۲۱ یک آنتی آندروژن جدید برای گستره وسیعی از گیرنده‌های آندروژنی تغییر یافته است. علاوه براین، این مقاله یک مطالعه گسترده انجام شده به وسیله مدل‌یابی مولکولی را روی یک سری از ۳۶ ترکیب کالکون با فعالیت ضدسرطان پروستات نشان می‌دهد. روش‌های مدل‌یابی مولکولی (مکانیک مولکولی و آنالیز کنفرماسیونی) و روش‌های QSAR که بر پایه آنالیز همبستگی و رگرسیون خطی چندمتغیره بنا شده‌اند، تعداد زیادی از توصیف‌گرهای مولکولی محاسبه شده توسط نرم‌افزارهای HyperChem و DRAGON را مورد استفاده قرار می‌دهند.

جدول ۴. شاخص‌های آماری مربوط به ترکیب‌های خطی مختلف از توصیف‌گرها

توصیف‌گر	ضریب همبستگی	مجدور ضریب همبستگی	مجدور ضریب همبستگی تصحیح شده	خطای استاندارد برآورد شده
Eeig04r	۰/۶۳۲	۰/۳۹۹	۰/۳۸۱	۰/۳۰۷
Eeig04r, H8m	۰/۷۲۸	۰/۵۳۰	۰/۵۰۲	۰/۲۷۶
Eeig04r, H8m, HATS7p	۰/۸۱۰	۰/۶۵۶	۰/۶۲۴	۰/۲۴۰
Eeig04r, H8m, HATS7p, c-038	۰/۸۷۳	۰/۷۶۲	۰/۷۳۲	۰/۲۰۲
Eeig04r, H8m, HATS7p, c-038, Mor31m	۰/۹۰۰	۰/۸۱۰	۰/۷۷۹	۰/۱۸۴
Eeig04r, H8m, HATS7p, c-038, Mor31m, Mor02p	۰/۹۵۰	۰/۹۰۲	۰/۸۸۲	۰/۱۳۴

در این مطالعه، با توجه به قدرت بالای پیش‌بینی مدل QSAR این مدل می‌تواند به عنوان یک ابزار سودمند برای صرفه‌جویی در وقت و هزینه به جهت انجام آزمایش‌های مختلف به منظور تعیین ماکزیمم فعالیت ضدسرطانی ترکیبات مورد مطالعه عمل نماید. در ابتدا تلاش ما برای شناسایی توصیف‌گرهایی که بر اساس مدل QSAR بیشترین تاثیر را بر فعالیت ضدسرطانی کالکونها دارا بودند، انجام پذیرفت. سپس ما توانستیم یک معادله بین توصیف‌گرهای مولکولی و فعالیت ضدسرطانی از طریق آنالیزهای آماری بدست آوریم. مدل بدست آمده شش توصیف‌گر مولکولی (جدول ۲) بکار برده است. از آنجائیکه این توصیف‌گرها عوامل اصلی تأثیرگذار روی میزان فعالیت بیولوژیکی ترکیبات کالکون می‌باشند، بنابراین اکتشاف اینگونه توصیف‌گرها ضروری به نظر می‌رسد. همچنین مقادیر جدول ۴ نشان می‌دهد که بهترین مدلی که می‌توان با یک توصیف‌گر بیان نمود مدلی است که توصیف‌گر $E_{\text{eig}04r}$ را بکار گیرد. اضافه نمودن متوالی توصیف‌گرها منجر به بهبود شاخص‌های آماری و کاهش انحراف استاندارد می‌گردد. در نهایت هدف ما گزینش مدلی با کمترین تعداد توصیف‌گرها و بالاترین شاخص آماری است که مدل ارائه شده (مدل ۳) انتظارات را در حد قابل قبولی برآورده می‌سازد. همچنین این مدل نشان می‌دهد که فاکتورهایی از قبیل رزونانس، قدرت پیوندی، قدرت قطبش پذیری اتمی و جرم اتمی پارامترهای موثر بر روی فعالیت ضدسرطانی ترکیبات بوده و در نتیجه با بهینه نمودن این پارامترها می‌توان خصلت دارویی ترکیبات مذکور را افزایش داد.

QSAR study of some chalcones derivatives for prediction of anti-prostate cancer activities

Abbas Amini Manesh*, Zahra Rostami and Maryam Frouzandeh¹

Department of Chemistry, Payame Noor University, I. R. of Iran

Received: 15 September 2011 Received in revised form: 17 November 2012 Accepted: 4 December 2012

Abstract

We performed structure-activity studies upon an extended series of 36 compounds of chalcone derivatives with anti cancer biological activities in LNCaP prostate cancer cell line, using QSAR methods that imply analysis of correlations and multiple linear regression; a significant collection of six molecular descriptors was used, e.g. Edge adjacency indices, Atom-centered fragments, GETAWAY and 3D-MoRS descriptors. The obtained multi-parametric model when a different class of molecular descriptors was used led to correlation coefficient closed to 0.922 which indicate that the model was satisfactory for prediction of the anti-cancer activity of substituted chalcones and the same compounds.

Keywords: Quantitative structure-activity relationships, Multiple linear regression, Anti-cancer activity, Chalcones derivatives

*. **Corresponding Author:** Department of Chemistry, Payame Noor University, I. R. of IRAN
E-mail address: a_aminima@yahoo.com

۳- مراجع:

- [۱] نکویی، مهدی؛ محمدحسینی، مجید؛ پوربشیر، اسلام و مهام، مهدی؛ دانشگاه سمنان، مجله شیمی کاربردی، شماره ۲۱ (۱۳۹۰).
- [2] Z. Culig, H. Klocker, G. Bartsch and A. Hobisch, *Endocr. Relat. Cancer*. **99** (2002) 155.
- [3] J. Zhou, G. Geng, G. Batist and J. Hui Wu, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **19** (2009) 1183.
- [4] K. M. Youssef, M. A. El-Sherbeny, F. S. El-Shafie, H. A. Farag, O. A. Al-Deeb and S. A. A. Awadalla, *Arch. Pharm.* **42** (2004) 337.
- [5] B. K. Adams, E. M. Ferstl, M. C. Davis, M. Herold, S. Kurtkaya, R. F. Camalier, M. G. Hollingshead, G. Kaur, E. A. Sausville, F. R. Rickles, J. P. Snyder, D. C. Liotta and M. Shoji, *Bioorg. Med. Chem.* **12** (2004) 3871.
- [6] N. Chandra, S. Pandey, S. N. Suryawanshi and S. Gupta, *Eur. J. Med. Chem.* **41** (2006) 779.
- [7] HyperChem 7.1 Programme Package, Hypercube Inc., (2010).
- [8] V. Consonni, A. Mauri and M. Pavan, DRAGON 5 Programme, TALETE srl – Milano, Italy, (2007).