

## داکینگ مولکولی تعدادی از مشتقات کینازولینون به عنوان مهارکننده EGFR

مهدی رفیعیان بروجنی<sup>۱</sup>، رضوان رضایی نسب<sup>۲\*</sup>

۱- دانش آموخته دکتری عمومی داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۳- استادیار، گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

یافته / دوره ۲۳ / شماره ۳ / تابستان ۱۴۰۰ / مسلسل ۸۸

### چکیده

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۲/۱۰ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۳/۳۱

مقدمه: موتاسیون هایی که باعث بیان بالای فاکتور رشد اپیدرمی می شوند منجر به ایجاد سرطان می شوند. از این رو، این فاکتور به عنوان یک هدف مولکولی بالقوه برای درمان سرطان است و مهارکننده های این آنزیم در زمینه ی درمان سرطان اهمیت خاصی دارند. هدف این پژوهش بررسی بیوانفورماتیکی مهار آنزیم EGFR بوسیله ی تعدادی از مشتقات کینازولینون است.

مواد و روش ها: این پژوهش به روش توصیفی - تحلیلی انجام شد. برای بررسی نحوه اتصال مشتقات کینازولینون به جایگاه فعال آنزیم، در ابتدا ساختار شیمیایی ترکیبات با استفاده از نرم افزار ChemBioDrawUltra نسخه ۱۴ ترسیم شد. سپس به منظور بهینه سازی انرژی، به نرم افزار Hyperchem انتقال یافت. مطالعات داکینگ به وسیله نرم افزار AutoDock 4.2 انجام شد و در مرحله نهایی، نتایج با استفاده از سه برنامه AutoDockTools، DS Visualizer و Ligplot مورد آنالیز قرار گرفتند.

یافته ها: بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعات داکینگ، مهم ترین پیوندهای درگیر در اتصال دارو با گیرنده، اتصالات هیدروفوبیک و پیوند هیدروژنی هستند. در میان تمام ترکیبات مورد مطالعه، بهترین نتایج داکینگ مربوط به ترکیب شماره ۳ است. این ترکیب با منفی ترین سطح انرژی اتصال ( $AG_{bind} = -7.53 \text{ Kcal/mol}$ ) تمایل بیشتری برای اتصال به اسیدهای آمینه ی کلیدی جایگاه فعال آنزیم EGFR دارد. بحث و نتیجه گیری: در پایان با توجه به اثربخشی بالا و نتایج داکینگ می توان نتیجه گرفت که ترکیب شماره ۳ می تواند به عنوان مهارکننده موثر آنزیم EGFR مطرح شود.

واژه های کلیدی: بیوانفورماتیک، داکینگ مولکولی، کینازولینون، EGFR.

\*آدرس مکاتبه: خرم آباد، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده داروسازی، گروه شیمی دارویی.

پست الکترونیک: rezainasab.rezvan@lums.ac.ir

## مقدمه

درمان سرطان با شیمی درمانی و پرتودرمانی، همواره با بروز عوارض جانبی همراه بوده است. زیرا در این روش ها ی درمانی، علاوه بر سلول های سرطانی سلول های طبیعی هم مورد هدف قرار می گیرند. در واقع این روش های درمانی، نسبتاً غیر انتخابی عمل می کنند. از طرفی برخی از سرطان ها به این درمان ها مقاوم هستند (۱). در سی سال گذشته، کشف روند مولکولی ایجاد و پیشرفت سرطان، به شناسایی موادی منجر شده است که برای اهداف مولکولی سلول های سرطانی بسیار انتخابی عمل می کنند. یکی از روش های نوین درمان، روشی است که در آن با هدف قرار دادن مسیرهایی که سلول های سرطانی برای زنده ماندن به آن وابسته هستند، سلول های سرطانی از بین می روند (۲).

رستپورهای تیروزین کیناز اخیراً در درمان سرطان ها بسیار مورد توجه قرار گرفته اند (۸-۳). یکی از مهمترین آزریم های این دسته از رستپورهای کیناز، رستپور فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) می باشد. رستپور فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) رستپوری است که در سطح سلول واقع شده است و به لیگاندهای پروتئینی خارج سلولی از جمله خانواده فاکتور رشد اپیدرمی پاسخ می دهد (۴،۳).

موتاسیون هایی که باعث بیان بالای EGFR یا افزایش فعالیت آن می شوند منجر به ایجاد سرطان هایی از جمله سینه، تخمدان، روده ی بزرگ و پروستات می شوند. بنابراین EGFR یک هدف مولکولی بالقوه برای درمان سرطان می باشد (۵-۹).

مهارکننده های کوچک مولکول توانایی EGFR را برای انتقال دادن سیگنال فسفریلاسیون پس از اتصال با لیگاند EGF از بین می برند و به این دلیل به عنوان ضدسرطان مورد توجه قرار گرفته اند. از اواسط دهه ی گذشته پس از کشف ساختار ۴-آنیلینوکینازولین به عنوان مهارکننده رستپورهای کیناز، ترکیباتی از این دسته

به بازار دارویی معرفی شدند. در شکل ۱ تعدادی از ساختارهای کینازولینی که هم اکنون در مراکز بالینی استفاده می شوند نمایش داده می شود (۱۴،۱۰).

از آن جا که روش های قدیمی برای سنتز و بررسی فعالیت بیولوژیکی ساختارهای شیمیایی بسیار زمان بر و پرهزینه است، استفاده از روش طراحی محاسباتی دارو به عنوان یک روش جدید، نقش ارزشمندی در تحقیقات دارویی ایفا می کند.

روشهای کامپیوتری محاسباتی، توانایی هایی برای درک واکنش ها و فرآیندهای بیوشیمیایی در اختیار می گذارند که منجر به کسب اطلاعاتی می شوند که امکان دستیابی به این اطلاعات در بررسی های آزمایشگاهی تقریباً غیرممکن و یا دشوار می باشند (۱۱).

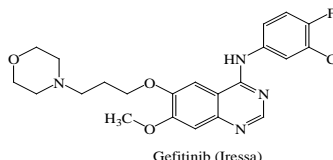
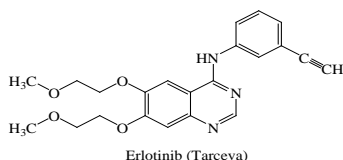
روش طراحی دارو بر اساس ساختار، که در آن مولکولهای کوچک درون ساختار ماکرومولکولهای هدف "داک" می شوند و به اتصال آنها در جایگاه مورد نظرامتیاز داده می شود به طور گسترده ای در تعیین نحوه برهمکنش، بهینه سازی و یافتن ترکیبات الگو کاربرد دارد (۱۲).

همچنین استفاده از روشهای محاسباتی برای تخمین فعالیت مولکولهای مختلف به عنوان کاندیدهای دارویی پیش از سنتز آنها، به کشف داروهای جدید سرعت می دهد. یکی از ابزار محاسباتی ارزشمند برای طراحی دارو داکینگ می باشد. در این تکنیک، لیگاند یا دارو به طور تصادفی یا با الگوریتم های خاص در سطح یک ماکرومولکول قرار داده و جابجا می شود. به طوری که یک جایگاه ایده آل برای اتصال به آن پیدا شود. در این روش برای محاسبه انرژی لیگاند در هنگام میان کنش با ماکرومولکول از مکانیک مولکولی استفاده می شود (۱۳).

در مطالعات قبلی اثر مهاری تعدادی از مشتقات کینازولینون به صورت *in silico* مورد بررسی قرار گرفته است (۱۴).

که بروی SAR ترکیبات کینازولینی بر اساس مقالات انجام شده، مشاهده شد که گروه های حجیم و هیدروفوب که در موقعیت ۴ حلقه‌ی کینازولین قرار می گیرند عملکرد بهتری در اثرات مهارى آنزیم EGFR دارند (۱۷-۱۵).

از این رو، با توجه به نقش روز افزون کینازولینونها به عنوان عوامل بالقوه ضد سرطان در این مطالعه، با هدف بررسی و شناسایی دقیق مکانیزم اتصال تعدادی از مشتقات کینازولینون با جایگاه فعال آنزیم EGFR، روش مولکولار داکینگ اجرا و نتایج بدست آمده از آن مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای انجام روش داکینگ مولکولی از نرم افزار AutoDock 4.2 استفاده شد.



شکل ۱. ساختار شیمیایی دو مهارکننده ی EGFR (۱۴)

## آماده کردن لیگاندها و پروتئین 1M17 برای داکینگ

ساختار دو بعدی لیگاندهای مورد نظر توسط برنامه ChemBioDrawUltra نسخه ۱۴ ترسیم شدند. بهینه سازی انرژی ساختار لیگاندها با استفاده از نرم افزار Hyperchem و روش های Field MM<sup>+</sup> و semi-empirical (PM) انجام شد. از الگوریتم Polak-Ribiere برای بهینه سازی ساختار لیگاندها استفاده شد (۱۸). سپس لیگاندهای بهینه شده به عنوان فایل های ورودی نرم افزار Auto Dock استفاده شدند و با استفاده از Gasteiger-Marsili بار جزئی برای لیگاندها به عنوان مولکول های مهار کننده محاسبه شد، سپس هیدروژنهای غیر یونیزه ادغام شدند و بعد از اینکه مرکز ثقل مولکول مشخص شد، تمامی باندهای قابل چرخش مشخص شدند. ساختار آنزیم بعد از دانلود شدن از سایت

در این مطالعه مشخص شده است که ترکیبات دارای جایگزینی فنیلی با گروههای الکترون دهنده اثرات مهارى خوبی را در بررسی های *in silico* نشان دادند. این ترکیبات قادراند که با اسیدهای آمینه ی Asp831، Arg817، Lys721، Thr830، Met769 موجود در جایگاه فعال پیوندهای خوبی برقرار کنند و انرژی اتصال خوبی از خود نشان دهند.

بر اساس مطالعاتی که بر روی گیرنده EGFR انجام شده است، این نتایج استنباط شد که ترکیبات کینازولینی به صورت انتخابی این آنزیم را از طریق رقابت با جایگاه های پیوندی ATP برای اتصال به قسمت کاتالیتیکی تیروزین کیناز مهار می کنند. همچنین بر اساس مطالعاتی

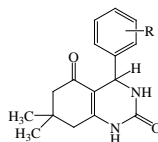
## مواد و روشها

در این مطالعه از نرم افزار اتوداک (AutoDock 4.2) برای انجام داکینگ مولکولی استفاده شد (۱۸). بدین منظور نرم افزار اتوداک در کامپیوتر ۵ هسته ای که تحت سیستم عامل ویندوز بود، نصب شد. در این مطالعه ۱۲ ترکیب از مشتقات کینازولینون مورد بررسی قرار گرفت. ساختار کلی و جزئیات ساختاری ترکیبات مورد مطالعه در جدول ۱ آورده شده است. ساختار کریستالی مناسب از آنزیم EGFR از سایت <http://www.rcsb.org/pdb> انتخاب و دانلود شد (۱۹). کد این آنزیم در این سایت 1M17 با رزولوشن ۲/۶ Å می باشد (۲۰). در مرحله نهایی، نتایج با استفاده از سه نرم افزار AutoDockTools، DS Visualizer و Ligplot مورد آنالیز قرار گرفتند.

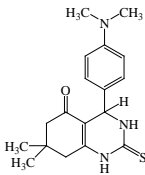
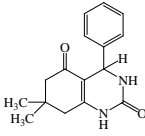
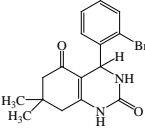
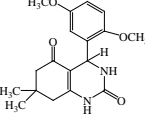
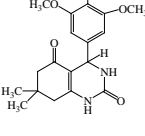
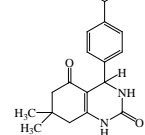
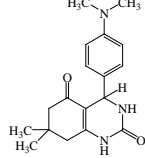
فایل ورودی نرم افزار Auto Dock استفاده شد. تا بعد از اضافه شدن اتم های هیدروژن به آنزیم، بار کلی آن با استفاده از Kollman charge تعیین شود، سپس هیدروژن های غیر یونیزه در اتم کربن مجاور ادغام شدند (۱۴،۱۸).

با استفاده از نرم افزار DS Visualizer لیگاند های کوکریستال و مولکول های آب موجود در ساختار کریستالی آنزیم حذف شدند. بعد از حذف قسمت های غیر ضروری در ساختار آنزیم، به عنوان

جدول ۱. ساختار کلی و جزئیات ساختاری ترکیبات مورد مطالعه



شماره ترکیب	R	ساختار ترکیب	نام ترکیب
1	Benzaldehyde		7,7-dimethyl-4-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one
2	2-bromobenzaldehyde		4-(2-bromophenyl)-7,7-dimethyl-2-thioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one
3	2,5-dimethoxybenzaldehyde		4-(2,5-dimethoxyphenyl)-7,7-dimethyl-2-thioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one
4	3,4,5-trimethoxybenzaldehyde		7,7-dimethyl-2-thioxo-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one
5	4-isopropylbenzaldehyde		4-(4-isopropylphenyl)-7,7-dimethyl-2-thioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one

6	4-dimethylaminobenzaldehyde		4-(4(dimethylamino)phenyl)-7,7-dimethyl-2-thioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one
7	benzaldehyde		7,7-dimethyl-4-phenyl-3,4,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,6H)-dione
8	2-bromobenzaldehyde		4-(2-bromophenyl)-7,7-dimethyl-3,4,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,6H)-dione
9	2,5-dimethoxybenzaldehyde		4-(2,5-dimethoxyphenyl)-7,7-dimethyl-3,4,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,6H)-dione
10	3,4,5-trimethoxybenzaldehyde		7,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3,4,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,6H)-dione
11	4-isopropylbenzaldehyde		4-(4-isopropylphenyl)-7,7-dimethyl-3,4,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,6H)-dione
12	4-dimethylaminobenzaldehyde		4-(4(dimethylamino)phenyl)-7,7-dimethyl-3,4,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,6H)-dione

### انجام داکینگ مولکولی

استفاده شد. برای بدست آوردن اندازه مناسب باکس برای هر مهارکننده از نرم افزار DS Visualizer 3.5 استفاده شد. Point spacing برای هر مهارکننده عدد ۰/۳۷۵ (معادل یک چهارم طول پیوند کربن-کربن) انتخاب شد.

به منظور بررسی نحوه اتصال ترکیبات مورد مطالعه با جایگاه فعال آنزیم از داکینگ مولکولی استفاده شد. برای داکینگ مهار کننده ها از اندازه باکس ۶۰ × ۶۰ × ۶۰

گرفتند. از نرم افزارهای Autodock ، DS Visualizer 3.5 ،  
tools و Ligplot برای آنالیز نتایج استفاده شد.

### یافته‌ها

در ابتدا به منظور اعتبارسنجی عملیات داکینگ،  
مولکول کوکریستال ارلوتینیب از جایگاه فعال آنزیم  
EGFR برداشته شد و مجدد مورد داکینگ قرار گرفت. در  
شکل ۲ نتایج بررسی نرم افزار Discovery Studio و نرم  
افزار ligplot نشان داده شده است. بعد از اعتبارسنجی  
دستورالعمل داکینگ، ساختار سه بعدی ترکیبات مهار  
کننده به داخل جایگاه فعال آنزیم EGFR داک شدند.  
نتایج نشان می دهد که مولکول های فعال در فضای  
مشابه با ارلوتینیب قرار می گیرند. داده های مربوط به  
تغییرات انرژی آزاد، انرژی درون مولکولی، انرژی  
الکترواستاتیک، انرژی کل درونی و کلیه برهم کنش های  
لیگاندها شامل پیوندهای هیدروژنی، برهم کنش های  
هیدروفوبی در جدول های ۲ و ۳ آورده شده است.

از الگوریتم ژنتیک لامارکین موجود در نرم افزار  
AutoDock برای محاسبه ۱۰۰ کانفورمر مختلف در  
داکینگ استفاده شد (۱۴). به منظور اعتبارسنجی فرآیند  
داکینگ، ارلوتینیب به عنوان مهارکننده ی شناخته شده  
دارای ساختار کینازولین به درون جایگاه فعال آنزیم  
EGFR داکینگ مجدد شد (۱۸). در نهایت اسید آمینه  
های شرکت کننده در تشکیل پیوندهای هیدروژنی و  
هیدروفوبی با استفاده از نرم افزار لیگ پلات (Ligplot)  
مشخص شدند.

### مشاهده و آنالیز نتایج داکینگ

پس از انجام فرآیند داکینگ، نتایج آن شامل  
کانفورماسیونهای لیگاند، خوشه ها، انرژی اتصال لیگاندها  
 $\Delta G_{bind}$ ، انرژی الکترواستاتیک، انرژی درونی مولکول، انواع  
برهم کنش های لیگاند با آنزیم شامل برهم کنش های  
هیدروفوبی، برهم کنش های هیدروژنی با اسید آمینه های  
جایگاه فعال آنزیم مشاهده و مورد تجزیه و تحلیل قرار

جدول ۲. انرژی ترکیبات داک شده در جایگاه فعال آنزیم EGFR.

ترکیب	انرژی پیوندی kcal/mol	انرژی بین مولکولی kcal/mol	انرژی الکترواستاتیک kcal/mol	انرژی نهایی داخلی kcal/mol	انرژی پیچشی kcal/mol
۱	-۶/۹۰	-۷/۲۰	-۰/۶۴	-۰/۳۹	+۰/۳۰
۲	-۷/۳۸	-۷/۶۸	-۰/۶۹	-۰/۳۸	+۰/۳۰
۳	-۷/۵۳	-۸/۴۳	-۰/۵۶	-۰/۷۹	+۰/۸۹
۴	-۷/۴۴	-۸/۶۳	-۰/۴۴	-۰/۵۶	+۱/۱۹
۵	-۶/۶۳	-۷/۲۳	-۰/۵۵	-۰/۶۲	+۰/۶۰
۶	-۶/۸۵	-۷/۴۵	-۰/۷۱	-۰/۳۲	+۰/۶۰
۷	-۶/۷۴	-۷/۰۳	-۰/۶۳	-۰/۲۵	+۰/۳۰
۸	-۷/۳۷	-۷/۶۷	-۰/۶۱	-۰/۲۵	+۰/۳۰
۹	-۶/۳۰	-۷/۱۹	-۰/۶۲	-۰/۵۲	+۰/۸۹
۱۰	-۶/۱۵	-۷/۳۴	-۰/۵۷	-۰/۸۳	+۱/۱۹
۱۱	-۶/۵۹	-۷/۱۸	-۰/۴۷	-۰/۶۴	+۰/۶۰
۱۲	-۵/۹۰	-۶/۵۰	-۰/۶۱	-۰/۵۷	+۰/۶۰
ارلوتینیب	-۶/۹۲	-۹/۹۰	-۱/۵۱	-۰/۸۴	+۲/۹۸

جدول ۳. برهم کنش های موجود بین ترکیبات مورد مطالعه و اسید آمینه های جایگاه فعال آنزیم EGFR

ترکیب	پیوندهای هیدروژنی	برهمکنش های هیدروفوبیک
۱	Asp831( 2.65 Å)	Arg817 – Glu738 – Leu820 – Met742 – Lys721 – Thr766 – Val702 – Leu694 – Ala719 – Met769 Thr830 Gln767
۲	Asp831( 2.55 Å)	Glu738 – Lys721 – Thr766 – Met742 – Ala719 – Val702 – Gln767 – Met769 – Leu820 – Leu694 – Arg817 – Thr830 – Asp831
۳	Asp831( 2.69 Å)	Thr830 – Arg817 – Leu820 – Leu694 – Val702 – Gln767 – Met769 – Ala719 – Thr 766 – Lys721 – Glu738 – Met742 – Asp831
۴	Asp831( 2.72 Å)	Lys721 – Phe699 – Val702 – Cys773 – Leu820 – Gly772 – Met769 – Gln767 – Leu768 – Ala719 – Glu738 – Thr766 – Thr830 – Met742 – Asp831
۵	-	Arg817 – Leu820 – Met742 – Leu764 – Glu738 – Thr830 – Lys721 – Asp831 – Met769 – Val702 – Cys773
۶	Arg817( 3.13 Å)	Thr766 – Met742 – Glu738 – Lys 721 – Asp831 – Asn818 – Arg817 – Cys773 – Leu820 – Thr830
۷	Lys721( 3.19Å)	Lys721 – Glu738 – Phe699 – Asp831 – Val702 – Met742 – Leu764 – Thr766 – Thr830
۸	Thr830( 2.90Å)	Thr830 – glu738 – asp831 – lys721 – phe699 – arg817 – leu820 – gln767 – val702 – ala719 – thr766
۹	Met769( 3.10Å) – Asp831( 2.46Å)	Met769 – gln767 – ala719 – leu820 – thr766 – lys721 – thr830 – asp831 – met742 – leu694 – val702
۱۰	Lys721( 2.70Å) – Arg817( 2.94Å)	Lys721 – val702 – thr766 – met742 – thr830 – leu820 – asn818 – asp831 – arg817 – phe699 – ala719 – glu738
۱۱	Asp831( 2.74Å)	Leu820 – Val702 – Phe699 – Asp831 – Lys721 – Met742 – Leu764 – Thr766 – Ala719 – Thr830
۱۲	Asp831( 2.75Å)	Asp831 – thr830 – phe699 – leu820 – val702 – ala719 – ile720 – leu764 – thr766 – lys721
ارلوتینیب	Asp831( 2.57Å) ( 2.98Å) – Met769( 3.08Å) – cys773( 2.95Å)	Glu738 – Phe699 – Gly772 – Asp776 – Cys773 – Leu820 – Met769 – Leu768 – Ala719 – Leu764 – Thr766 – Gln767 – Met742 – Lys721 – Thr830 – Asp831

## بحث و نتیجه گیری

مشتقات کینازولین به عنوان مهار کننده های آنزیم EGFR به خوبی شناسایی شده اند. EGFR جزو تیروزین کینازهای ترانس غشای سلولی است که بیش از حد در تعداد قابل توجهی از تومورهای انسانی بیان می شود. بنابراین انتظار می رود که مهارکننده های EGFR پتانسیل زیادی در درمان بیماری های بدخیم به خصوص از این نوع داشته باشند (۲۵). امروزه از روش های in silico به عنوان یکی از کم هزینه ترین و سریع ترین

راهکارها برای رسیدن به ترکیب الگو و یا دارو مورد

استفاده قرار می گیرند (۲۲).

بنابر گزارش Rezaeinasab و همکارانش مشتقات کینازولینی که در موقعیت شماره ۳ یا ۴ حلقه کینازولین دارای استخلاف های حجیم و هیدروفوب هستند اثرات مهاری خوبی با آنزیم EGFR از خود نشان دادند (۱۴). از سوی دیگر نتایج حاصل از مطالعات Ahmed و همکارانش ترکیبات کینازولینون را به عنوان مهارکننده این آنزیم تأیید می کنند (۲۷). همچنین بنابر مطالعات Babu و

مولکول کوکریستال ارلوتینیب نیز مشاهده می شوند. اسیدآمینه Asp831 که در ارلوتینیب در پیوند هیدروژنی با آنزیم در برهمکنش هستند، در ترکیب شماره ۳ ((4-(2,5-dimethoxyphenyl)-7,7-dimethyl-2-thioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one نیز در پیوند هیدروژنی شرکت دارد. بر اساس نتایج به دست آمده از این مطالعه می توان نتیجه گرفت که ترکیب شماره ۳ 4-(2,5-dimethoxyphenyl)-7,7-dimethyl-2-thioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one می تواند ضمن میانکنش با اسید آمینه های مهم واقع در جایگاه فعال آنزیم EGFR، باعث مهار آن شود.

در شکل ۲ پیوند های هیدروژنی با رنگ سبز و باقیمانده های درگیر در برهم کنش های هیدروفوبیک و غیرپیوندی با رنگ قرمز مشخص شده اند. همچنین اتم های کربن، مشکی رنگ، اکسیژن قرمز رنگ، نیتروژن آبی رنگ هستند. برای نمایش دادن لیگاند ها از مدل گوی و اتم استفاده شده است.

در شکل ۳ پیوند های هیدروژنی با رنگ سبز و باقیمانده های درگیر در برهم کنش های هیدروفوبیک و غیر پیوندی با رنگ قرمز مشخص شده اند. همچنین اتم های کربن، مشکی رنگ، اکسیژن قرمز رنگ، نیتروژن آبی رنگ، گوگرد زرد رنگ هستند.

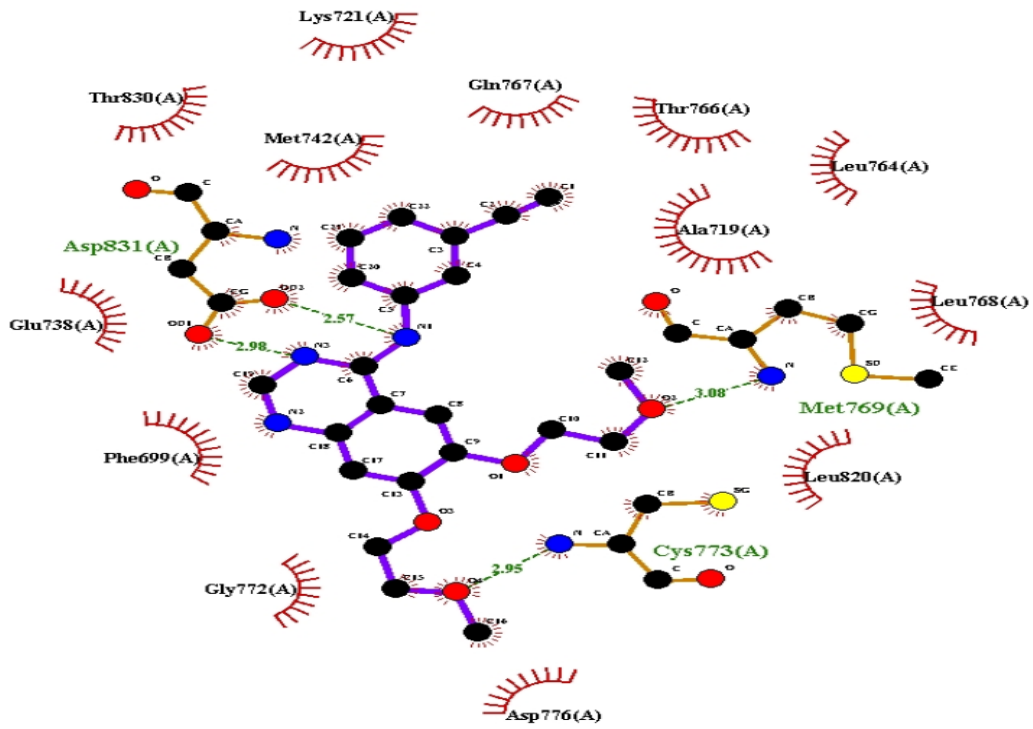
بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر می توان نتیجه گرفت که ترکیبات کینازولینونی مورد بررسی می توانند ضمن میانکنش با اسید آمینه های مهم واقع در جایگاه فعال آنزیم EGFR موجب مهار آنزیم شوند.

همکارانش ترکیبات کینازولینون سنتز شده اثرات مهار کنندگی خوبی از خود در برابر آنزیم EGFR از خود نشان دادند (۲۶).

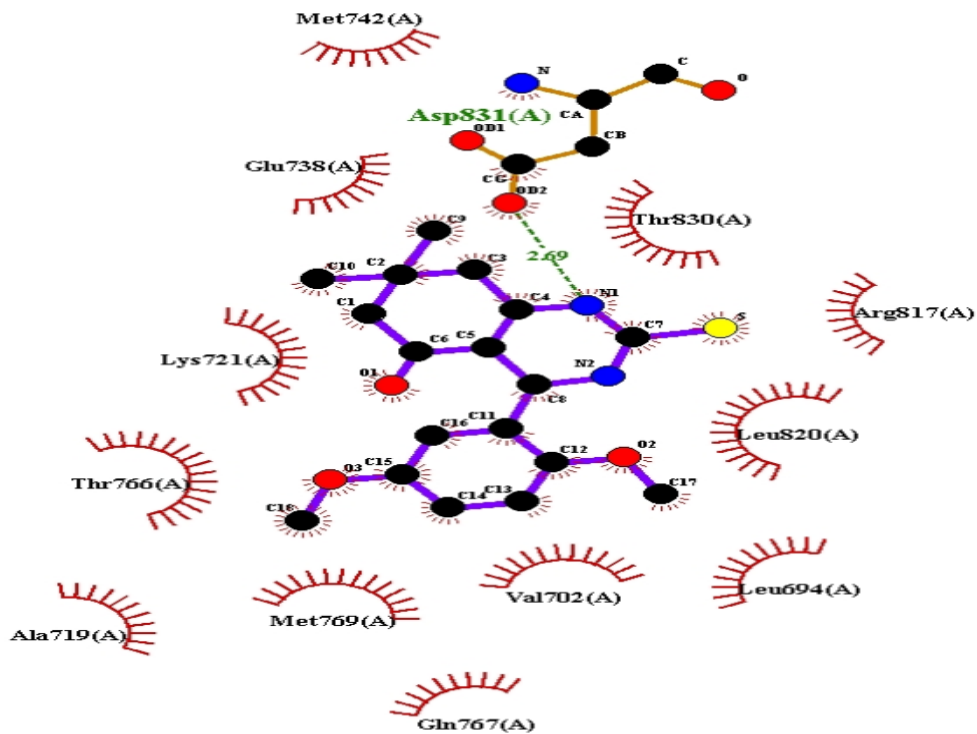
نتیجه مطالعه حاضر نشان داد که مشتقات کینازولینون مورد مطالعه، می توانند با اتصال به جایگاه فعال آنزیم EGFR موجب مهار این آنزیم شوند. بر اساس نتایج داکینگ، پتانسیل مهاری ترکیبات مورد بررسی با هم فرق می کنند و قوی ترین اتصال با بیشترین پتانسیل مهاری مربوط به ترکیب شماره ۳ ((4-(2,5-dimethoxyphenyl)-7,7-dimethyl-2-thioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one است.

این ترکیب با  $\Delta G_{\text{bind}} = -7.53 \text{ kcal/mol}$  منفی ترین سطح انرژی اتصال را در بین کلیه ترکیبات مورد مطالعه دارد. در واقع  $\Delta G_{\text{bind}}$  حاصل جمع دو فاکتور انرژی درون مولکولی و انرژی پیچشی است (۲۲، ۲۳). این ترکیب از طریق برهمکنش با اسید آمینه های کلیدی جایگاه فعال آنزیم EGFR می تواند مانع از اتصال سوبسترا با جایگاه فعال آنزیم شود. در شکل ۳ تمامی پیوندهای هیدروژنی و هیدروفوبی محتمل این لیگاند با جایگاه فعال آورده شده است. پیوندهای هیدروژنی و هیدروفوبی که توسط ترکیب شماره ۳ ((4-(2,5-dimethoxyphenyl)-7,7-dimethyl-2-thioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one ایجاد شده اند مشابه با برهمکنش هایی هستند که در مطالعات داکینگ سایر مهارکننده های آنزیم EGFR گزارش شده اند (۲۷-۲۴). پیوند با اسید آمینه های Thr830، Thr830، Leu820، Gln767، Met769، Ala719، Thr766، Asp831، Met742، Glu738، Lys721 در داکینگ





شکل ۲. برهم کنش احتمالی داروی Erlotinib با جایگاه اتصال EGFR توسط ligplot



شکل ۳. برهم کنش احتمالی لیگاند شماره ۳ با جایگاه اتصال EGFR توسط ligplot

## تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از پایان نامه دکتری عمومی نویسنده اول می باشد که به تصویب معاونت پژوهشی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی لرستان رسیده است. بدین وسیله نویسندگان مقاله از معاونت پژوهشی و

اساتید گروه آموزشی شیمی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی لرستان کمال تشکر و قدردانی را دارند.

کد اخلاق برای این پژوهش  
IR.LUMS.REC.1398.187  
است.

## References

1. Khan I, Nisar M, Ahmad M, Shah H, Iqbal Z, Saeed M, et al. Molecular simulations of Taxawallin I inside classical taxol binding site of  $\beta$ -tubulin. *Fitoterapia*. 2011;82(2):276-81.
2. Ohadi B, Azarnoosh E, Vazirian M, Yasrebinezhad Z. Using polysaccharides against cancer. *Pharmacogn. Res*. 2017;4:84 .
3. Motaleb Gh, Mazaher M, Mir Z, Najafi Sh. Evaluation of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene expression in patients with esophageal cancer. *Shahrekord. Univ Med Sci*. 1396; 19 (6): 56-48 (In Persian).
4. Kim Y, Ko J , Cui Z, Abolhoda A, Ahn JS, Ou S-H, et al. The EGFR T790M mutation in acquired resistance to an irreversible second-generation EGFR inhibitor. *Mol Cancer Ther*. 2012;11(3):91-784.
5. Albanell J, Rojo F, Averbuch S, Feyereislova A, Mascaro JM , Herbst R, et al. Pharmacodynamic studies of the epidermal growth factor receptor inhibitor ZD1839 in skin from cancer patients: histopathologic and molecular consequences of receptor inhibition. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):110-24.
6. Kalyankrishna S, Grandis JR. Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(17):2666-72.
7. Amann J, Kalyankrishna S, Massion PP, Ohm JE, Girard L, Shigematsu H, et al. Aberrant epidermal growth factor receptor signaling and enhanced sensitivity to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Res*. 2005;65(1):226-35.
8. Schiff BA, McMurphy AB, Jasser SA, Younes MN, Doan D, Yigitbasi OG, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is overexpressed in anaplastic thyroid cancer, and the EGFR inhibitor gefitinib inhibits the growth of anaplastic thyroid cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(24):8594-602.
9. Riely GJ, Pao W, Pham D, Li AR, Rizvi N, Venkatraman ES, et al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res*. 2006;12(3):839-44.
10. Kim Y, Ko J, Cui Z, Abolhoda A, Ahn JS, Ou S-H, et al. The EGFR T790M mutation in acquired resistance to an irreversible second-generation EGFR inhibitor. *Mol. Cancer Ther*. 2012;11(3):784-91.
11. Jayashree BS, Thomas S, Nayak Y. Design and synthesis of 2-quinolones as antioxidants and antimicrobials: a rational approach. *Med Chem Res*. 2010;19(2):193-209.
12. Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(11):935.
13. Huang S-Y, Zou X. Advances and challenges in protein-ligand docking. *Int J Mol Sci*. 2010;11(8):3016-34

14. Nasab RR, Mansourian M, Hassanzadeh F, Shahlaei M. Exploring the interaction between epidermal growth factor receptor tyrosine kinase and some of the synthesized inhibitors using combination of in-silico and in-vitro cytotoxicity methods. *Res Pharm Sci*. 2018;13(6):509.
15. Ciardiello F. and Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*. 2008; 358(11): 1160-1174.
16. Huang, S-Y and Zou X. Advances and challenges in protein-ligand docking. *Int J Mol Sci*. 2010; 11(8): 3016-3034.
17. Khodair, AI, Alsafi MA, and Nafie MS, Synthesis, molecular modeling and anti-cancer evaluation of a series of quinazoline derivatives. *Carbohydr Res*. 2019; 486: 107832.
18. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem*. 2009;30(16):2785-2791.
19. Berman HM, Battistuz T, Bhat TN, Bluhm WF, Bourne PE, Burkhardt K, et al. The protein data bank. *Acta Crystallogr*. 2002;58(1):899-907.
20. Stamos J, Sliwkowski MX, Eigenbrot C. Structure of the epidermal growth factor receptor kinase domain alone and in complex with a 4- anilinoquinazoline inhibitor. *J Biol Chem*. 2002;277(48):46265-4672.
21. Coleman WF, Arumainayagam CR. HyperChem 5 (by Hypercube, Inc.). *J Chem Educ*. 1998;75(4):416.
22. Huang SY, Zou X. Advances and challenges in protein-ligand docking. *Int J Mol Sci*. 2010;11(8):3016-34.
23. Mukesh B, Rakesh K. Molecular docking: a review. *J Res Ayurveda Pharm*. 2011; 1746-51.
24. Ismail RS, Ismail NS, Abuserii S, El Ella DAA. Recent advances in 4-aminoquinazoline based scaffold derivatives targeting EGFR kinases as anticancer agents. *Future J Pharm Sci* 2016;2(1):9-19.
25. Al-Suwaidan IA, Abdel-Aziz AA, Shower TZ, Ayyad RR, Alanazi AM, El-Morsy AM, et al. Synthesis, antitumor activity and molecular docking study of some novel 3-benzyl-4 (3H) quinazolinone analogues. *J Enzyme. Inhib Med Chem*. 2016;31(1):78-89.
26. Babu YR, Bhagavanraju M, Reddy GD, Peters GJ, Prasad VV. Design and synthesis of quinazolinone tagged acridones as cytotoxic agents and their effects on EGFR tyrosine kinase. *Arch Pharm. (Weinheim)*. 2014;347(9):624-634.
27. Ahmed MF, Belal A, Youns M. Design, synthesis, molecular modeling and anti-breast cancer activity of novel quinazolin-4-one derivatives linked to thiazolidinone, oxadiazole or pyrazole moieties. *Med Chem Res*. 2015;24(7):2993-3007.

## Molecular Docking of Some quinazolinone Analogues as an EGFR Inhibitors

Rafian boroujeni M<sup>1,2</sup>, Rezaeinasab R<sup>3\*</sup>

1. Faculty of Pharmacy, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran.

2. Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

3. Assistant Professor of Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran, rezaeinasab.rezvan@lums.ac.ir

Received: 24 April 2021

Accepted: 21 Jun 2021

### Abstract

**Background:** Mutations that cause high expression of epidermal growth factor can lead to cancer. Hence, this factor serves as a potential molecular target for cancer treatment, and inhibitors of this enzyme are of particular importance in the treatment of cancer. The aim of this study is to investigate the bioinformatics of inhibition of EGFR enzyme by a number of quinazolinone derivatives.

**Materials and Methods:** This research was done by descriptive-analytical method. To investigate how quinazolinone derivatives bind to the active site of the enzyme, the chemical structure of the compounds was first plotted using ChemBioDrawUltra software version 14. It was then transferred to Hyperchem software for energy optimization. Docking studies were performed using AutoDock 4.2 software and in the final stage, the results were analyzed using three programs: AutoDockTools, DS Visualizer and Ligplot.

**Results:** Based on the results of docking studies, the most important bonds involved in drug-receptor binding are hydrophobic bonds and hydrogen bonds. Among all the studied compounds, the best docking results are related to compound number 3. This compound with the most negative binding energy level ( $\Delta G_{\text{bind}} = -7.53$  Kcal / mol) has a greater tendency to bind to key amino acids at the active site of the EGFR.

**Conclusion:** In the end, due to the high effectiveness and docking results, it can be conclude that compound number 3 can be considered as an effective erlotinib EGFR inhibitor.

**Keywords:** Bioinformatic, Molecular docking, quinazolinone, EGFR.

\***Citation:** Rafian boroujeni M, Rezaeinasab R. Molecular Docking of Some quinazolinone Analogues as an EGFR Inhibitors. Yafte. 2021; 23(3):106-118.