



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
پردیس بین الملل - دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتری عمومی داروسازی

عنوان :

بررسی بر همکنش های پروتئین CS-1 و لیگاند های منتخب به منظور ارائه ترکیبات

جدید با توانایی مهار CS-1 : همولوژی مدلینگ، شبیه سازی دینامیک مولکولی،

داکینگ، غربالگری مجازی

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر مسعود امانلو

نگارش:

شهرزاد سپهری راد

بهمن ۹۵

چکیده فارسی

مقدمه: بیماری مالتیپل میلوما نئوپلاسم سلول های پلازما سل در مغز استخوان که تولید کننده پادتن در بدن هستند را شامل می شود. علی رغم تلاش های بسیار، مالتیپل میلوما همچنان یک سرطان غیر قابل درمان باقی مانده است. با این حال در چند دهه اخیر پیشرفت زیادی در زمینه ی درمان دارویی، با هدف قرار دادن پروتئین های سلولی و در نظر گرفتن پاتوفیزیولوژی بیماری انجام شده است. برای مثال میتوان به مونوکلونال آنتی بادی الوتوزومب که رسپتور سطحی سلول با نام-CS-1 را هدف قرار می دهد اشاره نمود. CS-1 پروتئینی سطحی با نقش سیگنالینگ و چسبندگی می باشد که در سطح پلاسماسل ها در بیماری مالتیپل میلوما بیان می شود و باعث افتراق آن از سلول غیر سرطانی می شود. پروتئین CS-1 به سلول های استرومایی مغز استخوان اتصال پیدا می کند و باعث تولید ایمونوگلوبولین های غیر نرمال می شود. بنابراین ترکیبی که بتواند این اتصال را مهار کند اهمیت بالایی در درمان پیدا می کند.

مواد و روش: با توجه به اهمیت بیولوژیک پروتئین CS-1 و عدم وجود ساختار کریستالوگرافی آن، شبیه سازی پروتئین می تواند در جهت اهداف درمانی برای طراحی لیگاند های مهاری مفید باشد. در این مطالعه، ابتدا با کمک ابزارها و روش های بیوانفورماتیکی، توالی پپتیدی استخراج گردید و با استفاده از روش همولوژی مدلینگ ساختاری برای پروتئین طراحی شد. مدل ساخته شده از طریق نرم افزاری های ارزیابی کیفیت مورد اعتبار سنجی قرار گرفت و وارد مرحله شبیه سازی شد. تمرکز اصلی پژوهش بر روی ارزیابی برهمکنش گیرنده CS-1 با گزینه های منتخب از غربالگری مجازی می باشد که پتانسیل کافی برای اتصال به پروتئین را داشته باشند.

نتیجه: در نهایت غربالگری مجازی از کتابخانه داروهای نوین برای پروتئین CS-1 انجام گرفت که بعد از داکینگ و فیلتر های صورت گرفته بر روی نتایج غربالگری ۲۰۰۰ ترکیب بدست آمد که ۲۵٪ این ترکیبات یعنی ۵۰۰ لیگاند انتخاب گردید. با بررسی و آنالیز محل اتصال ترکیبات ۳ جایگاه فعال برای پروتئین مشخص گردید. ترکیبات قرار گرفته در این جایگاه معرفی گردید تا در ادامه با انجام تست های آزمایشگاهی بتوان لیگاند مناسب با پتانسیل درمانی معرفی کرد.

واژگان کلیدی: مدل سازی پروتئین، مالتیپل میلوما، پروتئین CS-1 و غربالگری مجازی

Abstract

Background: Multiple myeloma, a malignant disease of monoclonal plasma cells, has a median overall survival of approximately 5 years. Signaling lymphocytic activation molecule F7 (SLAMF7, also called CS-1), is a glycoprotein specifically expressed on the surface of myeloma and natural killer cells, enables selective killing of myeloma cells with minimal effects on healthy tissue. More than 95% of bone marrow myeloma cells express SLAMF7.

Objective: The research presented here utilized structure based methods to discover new scaffold as linkage which has the ability to binds to CS-1 and used as targeted drug delivery by subsequent attachment to anticancer drug.

Method: In this study, for the first time we have modelled the three dimensional structure of CS-1 using Phyre2 (Protein Homology/analog Y Recognition Engine V 2.0). Structure verification has been done by extended molecular dynamic simulation (70 ns) following validation by Rampage and ProSA web-server. In order to develop potential CS-1 linkages, we conducted a virtual screening of “Bioactive Compound Database” comprising of 2691 compounds. After applying different filtering process, LibDock score is used to calculate the most favorable interacting ligands.

Result: Screening of the mentioned database compounds has given three interacting location over the CS-1 susceptible domain; known as Ig-like V-type domain. The best representative structure of each class along with their relative interacting score, mode of action has been revealed. Also the most important interacting residues affecting the ligand binding have been analyzed statistically.

Conclusion: we conclude that the defined compounds seems to be the best candidates derived from the mentioned database to design a series of rational linkage with the ability to binds to CS-1 which has any effect on development on targeted anticancer delivery through binding to its target. We envisaged that identification of novel linkage with diverse structures can enrich the class of anti-myeloma drugs.

KEYWORDS

Multiple myeloma, CS-1, homology model, docking, virtual screening, novel linkage



Tehran University of Medical Sciences
International Campus-School of Pharmacy

A thesis submitted to the Graduate studies office in practical fulfillment of the
requirement for
The degree of pharmacy

Title of the thesis:
**Homology modeling and docking of CS-1 protein in
multiple myeloma**

Supervisor
Dr.Massoud Amanlou

By
Shahrzad Sepehrirad

March 2016