مجله علوم پزشکی زانکو/ دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ زمستان ۱۳۹۵/ ۸۹-۷۹

مقاله مروری
(Review paper)

به کارگیری روشهای محاسباتی رایانه‌ای و مدل سازی مولکولی در دست یابی به داروهای ضدسرطان نوین

آرزو لاری[۱]، مریم حق خواه[۱]، محسن یزدانی[۲]

۱- فارغ اتحصیل دکترای عمومی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، ایران

۲- مرکز تحقیقات بیوشیمی- بیوفیزیک، دانشگاه تهران

چکیده

زمینه و هدف: سرطان گستره‌ی پیچیده از جهش‌های پویا در ژنوم است که با تغییرات گسترده در سطح سلول و بافت بروز می‌کند. با افزایش روزافزون نرخ ابتلا به این بیماری و زمان بر بودن توسعه داروهای جدید در روشهای آزمایشگاهی، با استفاده از روشی جدید که هزینه و زمان کمتری داشته باشد می‌توان به داروهایی با اثربخشی بالا و عوارض جانبی کمتر دست یافت. هدف این مطالعه معرفی ابزارهای دستیابی به داروهای نوین ضدسرطان و مزایای مطالعات پیش آزمایشگاهی در کاهش هزینه‌ی تولید این داروها می‌باشد.

مواد و روش کار: تعداد مولکول‌های کوچک جدید کشف شده در درمان سرطان افزایش چشمگیری داشته است که نه تنها مدیون فهم روزافزون ما از ژن و مسیرهای مسئول شروع و پیشرفت سرطان است بلکه به این دلیل است که اکنون ما به تکنولوژی‌های قدرتمند در کشف دارو مجهز شده‌ایم. در ۱۵ سال اخیر، داروهای ضد سرطان از عوامل سایتوتوکسیک (cytotoxic) که بصورت اختصاصی باعث تخریب DNA می‌شوند، به کمک روشهای محاسباتی به سمت داروهایی که بر ناهنجاریهای ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی اثر دارند و به صورت اختصاصی‌تر بر روند تبدیل و پیشرفت سلول‌های بدخیم موثرند متمایل شده‌اند. دسترسی به اطلاعات ژنوم انسانی و هدف قرار دادن ژن‌های آسیب‌پذیر سرطان با استفاده از مدل سازی محاسباتی، پیش آگهی، تشخیص و درمان سرطان را با هزینه و زمان کمتر امکان پذیر می‌سازد.

یافته‌ها: در مدلسازی محاسباتی فاکتورهای کلیدی که از طریق آزمایش نمی‌توان به آن دست یافت را با ساده‌ترکردن مفهوم سرطان به ۴ سطح اتمی، مولکولی، میکروسکوپی و ماکروسکوپی، محاسبه میکنیم. مدل سازی محاسباتی معیاری ارزشمند در هدفمندسازی مراحل کشف و تولید داروی ضد سرطان جدید است. از جمله این روشها بررسی کمی رابطه ساختمان- اثر، داکینگ و شبیه سازی دینامیک مولکولی هستند.

نتیجه‌گیری: ابزارهایی که در مطالعات پیش آزمایشگاهی جهت تولید داروهایی با اثربخشی بهتر و عوارض کمتر به کار گرفته می شوند در زمان و هزینه که از عناصر مهم درمان در بیماران سرطانی می‌باشند، صرفه جویی می کنند.

واژه‌های کلیدی: روشهای محاسباتی رایانه‌ای، مدل سازی مولکولی، سرطان

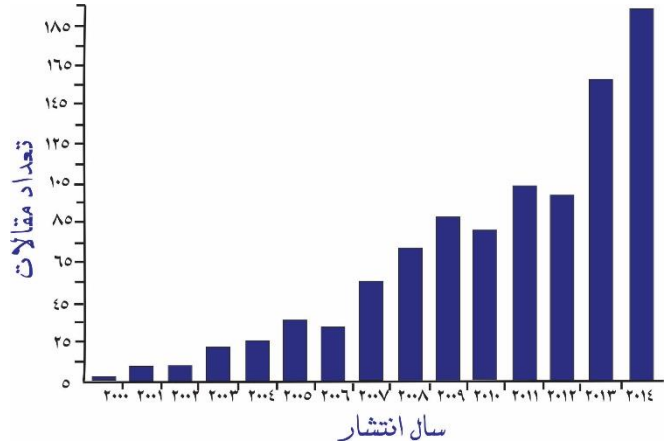
[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-13]

مقدمه

سرطان تکثیر و رشد غیرطبیعی سلوهای بدن و خروج سلول‌ها از مسیرهای درست تنظیمی، تکثیری و تمایزی می‌باشد که در اثر عوامل محیطی و اختلالات ژنتیکی بوجود می‌آید. چهار دسته از ژن‌های کلیدی که در هدایت سلول‌های سرطانی نقش دارند شامل انکوژن‌ها، ژن‌های مهارکننده تومور، ژن‌های ترمیم-کننده DNA و ژن‌های مرگ برنامه‌ریزی شده هستند. چنانچه جهش ژنتیکی در سلول تولید شود، سلول‌های طبیعی از مسیر خود خارج شده و تحت تاثیر فرمانده‌های جدید قرار می‌گیرند که به سوی سرطانی شدن پیشرفت می‌کنند. خودکارآمدی در سیگنال‌های رشد، غیرحساس شدن به سیگنال‌های مهارکننده رشد، اجتناب از مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده، پتانسیل نامحدود تکثیر، حفظ رگ‌زایی و تهاجم بافتی و متاستاز منجر به بدخیم شدن سرطان می‌شوند (۴-۱). علاوه بر مواد شیمیایی، اشعه‌های آفتاب، امواج کوتاه، ویروس‌ها و باکتری‌ها هم در سرطان نقش مهمی دارند (۶-۵). روشهای رایج درمان سرطان نسبتاً ابتدائی و خام هستند و عبارتند از: جراحی و برداشت توده سرطانی و به دنبال آن پرتودرمانی و یا شیمی درمانی که در جهت تخریب باقیمانده سلول‌های سرطانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در مراحل نهایی سرطانهای بدخیم با پیش اگهی ضعیف، جراحی صورت نگرفته و درمان شامل استفاده از دوزهای بالای داروهای شیمیایی فاقد اختصاصیت کافی برای سلول‌های تغییر یافته می‌باشد. معضل اصلی این درمانها اثرات جانبی و همچنین ناکارامدی آنها در درمان برخی از انواع سرطانها می-باشد و تمام انواع سلول‌های در حال تقسیم و عملکرد آنها را متاثر می‌کنند. لذا در دوز پائین استفاده می‌شوند تا اثرات جانبی کمتری بر سلول‌های غیر سرطانی داشته باشند (۷).

در دهه گذشته علیرغم پیشرفتهای چشمگیر در زمینه پاتوفیزیولوژی سرطان، تولید داروی جدید در این حوزه رشد چندانی نداشته است. بر اساس آمارهای اخیر سرطان دومین عامل مرگ و میر در جهان است و به علت مشکلات مرتبط با داروهای موجود از جمله سمیت و مقاومت، توسعه داروهای قوی و اختصاصی ضد سرطان امری ضروری خواهد بود (۸). در روشهای پیشین طراحی ابتدا دارو طراحی و سپس مورد ارزیابی آزمایشگاهی قرار می‌گرفت. با توجه به مشخص نبودن سلول‌های هدف داروی سنتز شده، ارزیابی عملکرد دارو بر تمامی رده‌های سلول‌های سرطانی انجام می-گرفت که علاوه بر هزینه بالای تحقیقات و زمان بر بودن، روند تولید داروهای جدید ضدسرطان به کندی صورت می‌گرفت (۹). در حال حاضر طراحی دارو به کمک رایانه اهمیت روزافزونی پیدا کرده است و همانطور که در شکل ۱ مشخص است تعداد مقالات چاپ شده در سال ۲۰۱۴ نسبت به دهه گذشته رشد قابل توجهی داشته است (۱۰).

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-13]

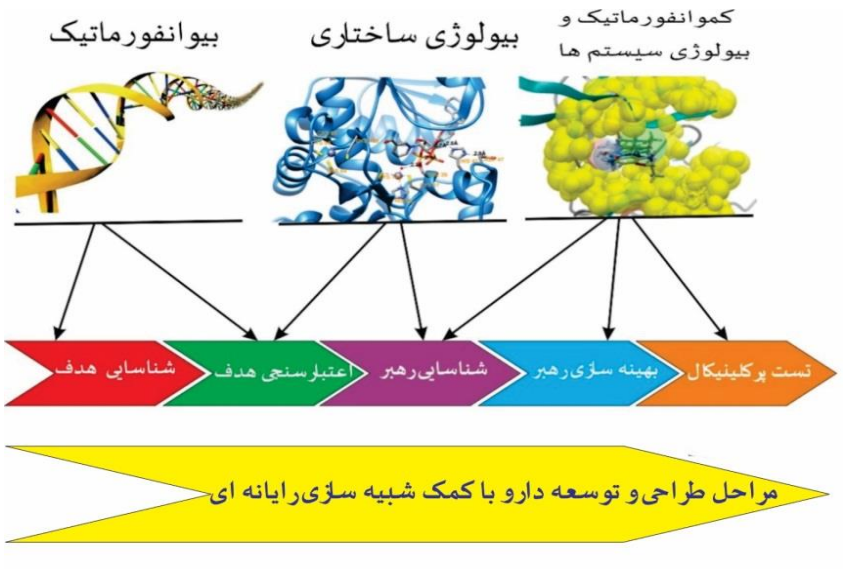


شکل ۱: تعداد مقالات چاپ شده در سال از طریق مطالعات محاسباتی داروهای ضد سرطان

در این روش با شناخت مولکول دارو و گیرنده در بدن و استفاده از تکنیک‌هایی که برهمکنش این ترکیبات را در محیط مشابه بدن ارزیابی کنند در زمان و هزینه دستیابی به داروهای جدید صرفه جویی می‌شود (۱۱). روشهای طراحی دارو شامل ابزارهای کارامدی برای یافتن کاربردهای جدید از داروهای موجود و یا پیش‌بینی و محاسبات برای رسیدن به داروهای جدید می‌باشد و رشد وسیع داده‌های ژنومیکی و فنوتیپی موجب توسعه هرچه بیشتر این روشها شده است. تاکنون ۶۸۰ ژن، ۵۴۵ پروتین مرتبط با ۱۰۲ سرطان مختلف شناسایی شده است که با هدف قرار دادن آنها ۱۳۷۰ دارو که ۱۰۵۶ عدد مولکول کوچک و ۳۱۴ عدد مولکول بیولوژیکی بودند، توسط سازمان غذا و دارو (FDA: Food and Drug Administration) مورد تایید قرار گرفتند (۱۲).

در سالهای اخیر استفاده از شیمی محاسباتی و مدل‌سازی مولکولی جهت طراحی دارو به کمک رایانه مورد توجه متخصصین شیمی دارویی قرار گرفته است (۱۳). در روشهای محاسباتی برای یافتن کاندیدهای جدید دارویی از روشهایی که شباهت ساختاری پروتین (۱۴)، شباهت شیمیایی (۱۵) و یا حتی شباهت در عوارض جانبی (۱۶) را در نظر می‌گیرند استفاده می‌کنند. از مزایای این روشها می‌توان به کاهش تعداد مولکول‌های ساخته شده برای پیدا کردن ترکیب رهبر، بالا بردن سرعت آزمایشات با پیش بینی قابل اعتماد از طریق ویژگیهای دارویی ساختار مولکول و در نهایت کاهش استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و واکنش‌گرها می‌باشد (۱۷). نکته مهم در رابطه با داروهای سرطانی، مقاومتی است که پس از استفاده این داروها با آن مواجه می‌شویم و معمولاً به علت ناپایداری و اختلافات ژنتیکی و یا ارزیابی کلونی است که نیاز به تولید داروهای جدید ضروری به نظر می‌رسد (۱۸). با افزایش قابل توجه اطلاعات در دسترس در زمینه ژنوم، مولکولهای کوچک و ساختار پروتینی، همانطور که در شکل ۲ مشخص می‌باشد، ابزارهای رایانه‌ای تقریباً در تمامی مراحل کشف دارو قابل استفاده‌اند (۱۹).

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-13]

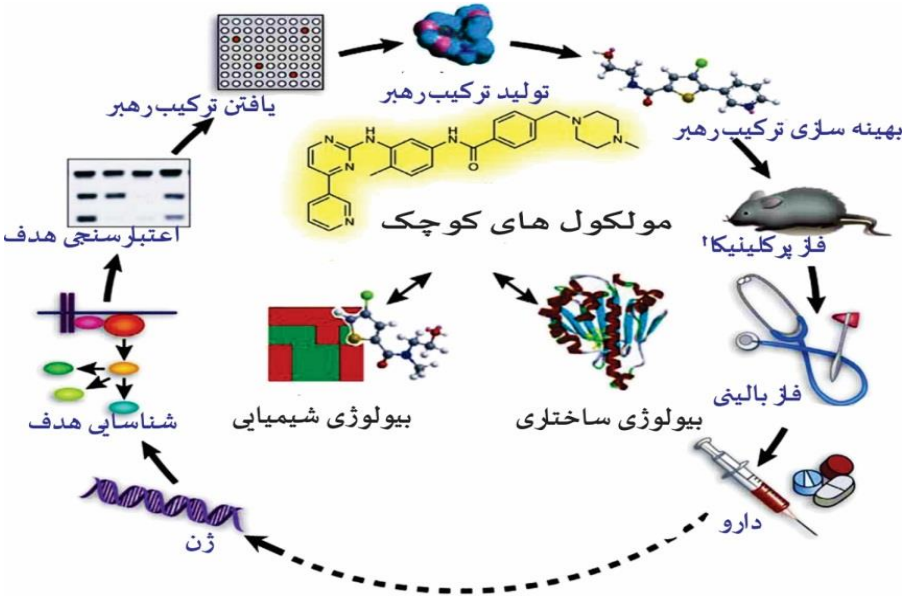


شکل ۲: نمای شماتیکی از مراحل طراحی دارو بوسیله تکنیک‌های مختلف in silico

طراحی و توسعه محاسباتی موفق داروهای ضد سرطان، وابسته به اثر متقابل چندین عامل است که شامل: ژنتیک، ژنومیک، بیوانفورماتیک، بیولوژی سلولی- مولکولی، بیولوژی ساختاری، بیولوژی تومور، فارماکولوژی، فارماکوکنتیک، متابولیسم و شیمی دارویی می‌باشد. کاربرد طیف وسیعی از تکنولوژی-های قدرتمند شامل روشهای ژنومیک با توان بالا برای کشف هدف و شناسایی بیومارکرهای مولکولی (۲۱-۲۰)، غربالگری با توان بالا بر مبنای سلول و یا فاکتورهای بیوشیمیایی برای یافتن ترکیبات جهت شروع طراحی دارو (۲۳-۲۲)، طراحی دارو بر اساس ساختار با استفاده از کریستالوگرافی بوسیله اشعه ایکس تاثیر چشمگیری داشته است (۲۴). آنالیز حجم وسیعی از داده‌هایی که در مراحل ژنومیک با توان بالا و غربالگری شیمیایی ایجاد شده‌اند، با استفاده از روشهای بیوانفورماتیک و کموانفورماتیک امکان‌پذیر خواهد بود (۲۶-۲۵).

در شکل ۳ مراحل طراحی دارو نشان داده شده‌اند (۲۷). بر اساس مدل، زیست شناسی ساختاری و زیست شناسی شیمیایی نقش اصلی را در سرعت بخشیدن به مراحل طراحی قسمتهای مختلف دارد. جستجوگرهای مولکول‌های کوچک شیمیایی می‌توانند به عنوان ابزاری برای تایید مولکول هدف و یا کمک در تعیین بهترین مدل بیولوژیکی و یا شناسایی بیومارکر مناسب مورد استفاده قرار گیرند (۲۸).

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-13]



شکل ۳: نمایی از مسیر غیرخطی که معمولاً فرایند طراحی دارو به روش مدرن از آن پیروی می‌کند.

در گذشته یافتن کاربردی جدید برای داروهای موجود تصادفی بود (۲۹) ولی هم‌اکنون بوسیله حجم زیادی از داده‌های omics بیوانفورماتیک نقش روبه رشدی را جهت یافتن کاربرد جدید داروها ایفا می‌کند (۳۰).

مواد و روش‌کار

بر اساس تخمین موسسات تولیدی و پژوهش دارویی هزینه کامل فرایند کشف یک دارو از تحقیق اولیه تا رسیدن به بازار حدود ۸۸۰ میلیون دلار بود که این فرایند حدود ۱۴ سال طول می‌کشید (۳۱) . این هزینه با استفاده از روشهای پیشرفته محاسباتی پردازش و انالیز داده‌ها جهت دستیابی به داروهای جدید، کاهش قابل توجهی داشته است (۳۲). هدف استفاده از تکنیک‌های طراحی دارو در پروسه تولید داروهای ضدسرطان، تولید داروهای جدید، بهبود خصوصیات فارماکولوژیک دارو، کم کردن هزینه‌های تحمیل شده به بیمار و کاهش زمان تولید تا عرضه دارو به بازار دارویی می‌باشد.

عملکرد تکنیک وابسته به اطلاعات در دسترس از ساختار ترکیب مورد نظر و پروتئین هدف است. بنابراین اولین اقدام در این پروسه جمع‌آوری اطلاعات در مورد ساختمان دارو و پروتئین هدف می‌باشد که می‌توان با مراجعه به بانک‌های اطلاعاتی در دسترس PDB(Protein Data Bank)، PubChem، ZINC و استخراج اطلاعات کاربردی داروی ضدسرطان گام-های اولیه در طراحی محاسباتی دارو را برداشت.

روشهای محاسباتی در طراحی دارو:

رابطه کمی ساختار- فعالیت QSAR (Quantitative structure–activity relationship)

(QSAR) اطلاعاتی در زمینه رابطه ساختار شیمیایی با فعالیت بیولوژیکی و یا سایر فعالیتهای زیستی را در دسترس محقق قرار می‌دهد که در انتخاب و یا حذف ترکیب قبل از سنتز و تست آن اهمیت زیادی دارد (۳۳). QSAR بویژه در زمانی که برای یک ترکیب امکان آزمایش تجربی وجود ندارد برای پیش‌بینی نتیجه اهمیت زیادی دارد. توصیف‌کننده‌های مولکولی که مهمترین اجزای QSAR هستند می‌توانند به صورت تجربی و یا از طریق فرمول‌های ریاضی که

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-13]

از تئوری‌های مختلف مثل مکانیک کوانتوم، تئوری گراف شیمیایی و تئوری‌های اطلاعاتی می‌باشد، بدست آیند (۳۴).

داکینگ

در این تکنیک برای دستیابی به ترکیبی با اثر فارماکولوژیک و افزایش فعالیت فارماکولوژیک دارو، صورت‌بندیهای متفاوتی از یک دارو با گیرنده برهمکنش می‌دهند و ساختاری که بهترین برهمکنش با گیرنده و کمترین سطح انرژی را داشته باشد برای انجام مراحل آزمایشگاهی انتخاب می‌شود. بدین ترتیب می‌توان ساختارهای احتمالی که برهمکنش قویتر با گیرنده دارند را در این مرحله جداسازی کرد (۲۷).

شبیه سازی دینامیک مولکولی

در این تکنیک که بر اساس شبیه سازی برهمکنش دارو و گیرنده در بدن عمل می‌کند مشکلات داکینگ برطرف شده و در واقع نقش مکمل را برای این تکنیک بازی می‌کند. با توجه به زمان بر بودن کار با این تکنیک نمی‌توان مستقیماً از طریق آن به ساختارهای موثر دست یافت و باید با در دست داشتن ترکیبات موثر از مراحل پیشین، مراحل نهایی بررسی برهمکنش‌های دارو و گیرنده را قبل از شروع کار آزمایشگاهی ارزیابی کرد (۲۷).

داروها و ترکیبات ارزیابی شده توسط مدلسازی محاسباتی:

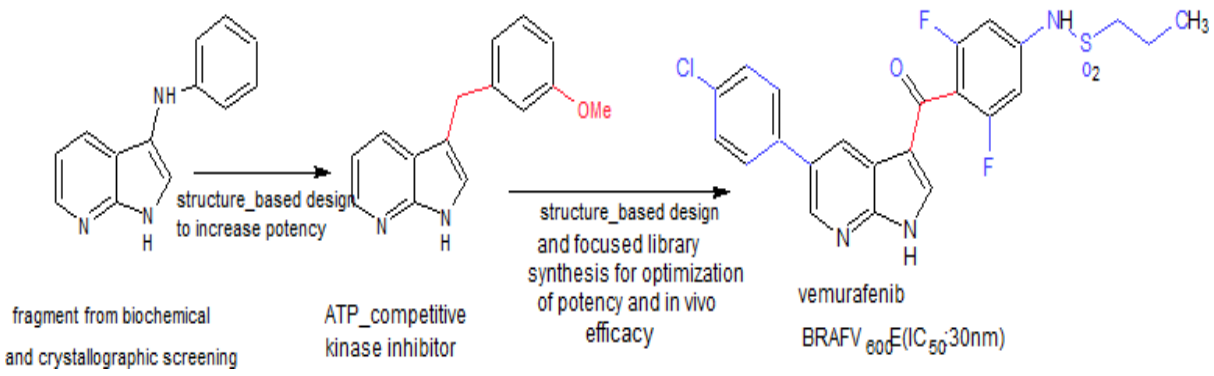
مشاهدات داکینگ ترکیبات بنزوتیازول که یک کلاس مهم از ترکیبات هتروسیکل با طیف گسترده اثر فارماکولوژیک هستند، نشان داد که این ترکیبات در صورتیکه حاوی حلقه اکسادیازول باشند فعالیت ضد سرطان دارند (۳۵).

مطالعات ساختار– فعالیت ترکیبات آنیلینوکینازولین در مهار تیروزین کیناز مشخص کرد در صورتیکه این ترکیبات هیدروفوربیسیتی، گروه حجیم الکترونگاتیو و پیوند هیدروژنی بیشتری داشته باشند، فعالیت ضدسرطانی بیشتری دارند (۳۳).

قدرت اتصال و انرژی ترکیبات تیوسمی کربازید در اتصال به آنزیم تیمیدیلات سنتتاز موثر در کارسینوم کبد توسط داکینگ مورد ارزیابی قرار گرفت و مشاهدات نشان داد که این ترکیبات در صورت داشتن هتروسیکل‌های تیازولیدینون، پیرازولیدینون و تری آزول و همچنین زنجیره جانبی هیدرازینیل فعالیت ضد توموری بیشتری در مقایسه با ۵–فلورواوراسیل، موثر بر کارسینوم کبد، دارند (۳۶).

اصلاح صورت‌بندی سه بعدی ترکیب رهبر از ترکیبات آیلینوپیریمیدین منجر به تولید ایماتینیب که یک مهارکننده انتخابی کیناز BCR-ABL است گردید. بهینه سازی ترکیب رهبر برای رسیدن به ایماتینیب بر اساس بهبود خواص فارماکوکنتیک با معرفی گروههای جدید انحلال‌پذیر بود (۳۷).

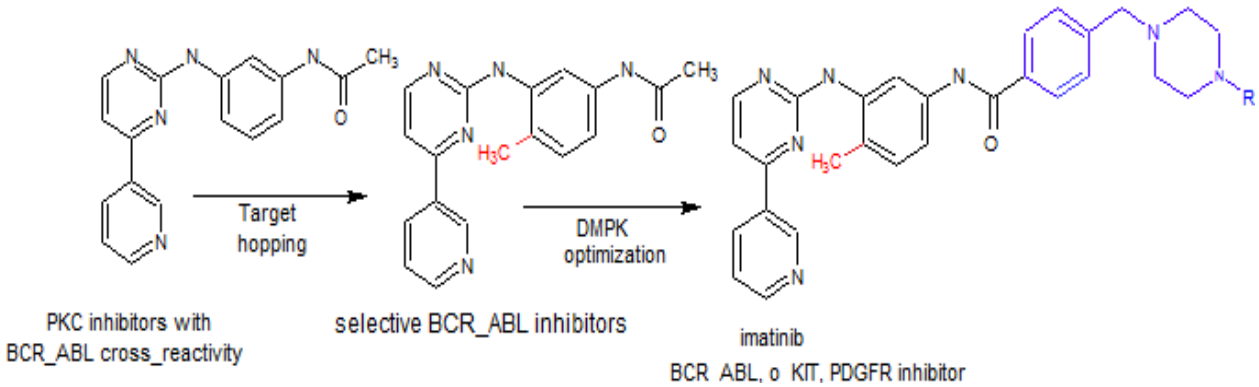
[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-13]



شکل ٤: تولید داروی ایماتینیب از طریق افزودن گروههای عاملی جدید برای بهبود حلالیت

اتصال یک آمید (N- متیل پیپرازین) به ایماتینیب برای تقویت حلالیت و افزایش فراهمی زیستی خوراکی منجر به کشف ترکیب دیگری از این خانواده گردید. نیلوتینیب روی اکثر کینازها به جز src موثر است و قدرت اثر ان ۲۵ برابر ایماتینیب است.

کشف نسل اول مهارکننده‌های V600E BRAF (Vemurafenib) نشان داد که می‌توان از طریق روشهای طراحی دارو با وجود اطلاعات ساختار پروتین به ترکیبات رهبر بسیار مفید دست یافت و قدرت تکنولوژیهای fragment-based را به نمایش گذاشت (۳۸). با شناسایی انکوژن BRAF مشخص شد که موتاسیون V600E BRAF اهمیت زیادی در توسعه ملانوما دارد (۳۹).



شکل ٥: تولید داروی ومورافنیب از طریق تکنیک fragment-based

مطالعات ساختار-فعالیت مشتقات اکسیم آمید نشان داد این ترکیبات با عنصر زینک در جایگاه کاتالیتیک برهمکنش داده و مانع تکثیر سلول و فعالیت ضد توموری می‌شوند (۴۰).

مدلسازی مولکولی ترکیبات (3,4-MDMA Methylenedioxymethamphetamine) نشان داد که این ترکیبات با اینترکاله شدن در رشته‌های DNA اثر ضدسرطانی دارند و می‌توانند به عنوان ترکیب اولیه در سنتز داروهای ضدسرطان با قابلیت اتصال بالا مورد استفاده قرار گیرند (۴۱).

مطالعات داکینگ ایزومرهای رزوراترول در مهار تکثیر سلولهای سرطان کولورکتال نشان داد ایزومر Z- پلی متوکسی با مهار تکثیر سلولی در فاز M چرخه

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-13]

میتوز عمل می‌کند و متیله کردن ترکیب اثربخشی دارو را افزایش می‌دهد (۴۲).

فعالیت‌های محاسباتی (MTT assay) نشان داد که آتورواستاتین، که یک مهارکننده سنتز کلسترول می‌باشد، تاثیر چشمگیری در مهار رشد سلولهای سرطانی هلا ایفا می‌کند (۴۳).

مطالعات دینامیک مولکولی فعالیت ضدتوموری داروی ضد ایدز Nelfinavir را درمهار پروتیین کیناز سلولی و مهار رشد سلولهای سرطانی نشان داد (۴۴).

داکینگ مشتقات تالیدومایید در مولیتپل میلوما مورد ارزیابی قرار گرفت و نشان داد مشتق پومالیدومایید بیشترین تاثیر را در مهارآلفا و بتا توبولین میتوز و مهار تکثیر سلولهای در حال تقسیم دارد (۴۵).

مطالعات محاسباتی هیدرالازین که داروی کاهنده فشارخون است، نشان داد این ترکیب با متیله کردن DNA و مهار تکثیر سلولهای در حال رشد، اثرضد سرطانی دارد (۴۶).

نتیجه‌گیری

با توجه به افزایش آمار ابتلا به سرطان در کشورهای در حال توسعه، کاهش کارایی داروهای موجود در بازار دارویی به دلیل اثر غیر اختصاصی در سرطان و افزایش مقاومت دارویی، کاربرد ابزارهای رایانه‌ای در زمینه تولید داروها با هدف صرفه‌جویی در هزینه و زمان محققین و کاهش هزینه‌های تحمیل شده به بیماران در استفاده مداوم از داروهایی که کارامد نیستند، افقهای دستیابی به ترکیبات موثر فراروی محققین قرار گرفته است. داروهای ضدسرطان موجود در بازار دارویی بر طیفی از ناهنجاریهای انکوژنیک موثر هستند و همین عامل باعث اثربخشی پایین و عوارض جانبی بالای این داروها می‌باشد. در واقع یکی دیگر از اهداف استفاده از این تکنیک‌ها در تولید داروهای ضدسرطان اختصاصی کردن دارو بر گیرنده خاص و افزایش اثربخشی دارو با مقدار ماده موثره کمتر و در نهایت کاهش عوارض جانبی می‌باشد. در واقع با استفاده از این تکنیک‌ها و شناخت کامل ساختمان گیرنده در سلولهای بدخیم داروهایی با اثربخشی بالا بر گیرنده تولید کرد. تولید این داروها نیازمند همکاری دانشمندان و متخصصین انکولوژی و ایمونولوژی در زمینه پاتولوژی سرطان و شناسایی گیرنده‌های منحصر به نوع سرطان خاص در بدن و اطلاعات پست مارکتینگ داروهای ضدسرطان می‌باشد.

References

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 ;144:646-74.
2. Kanellopoulou C, Monticelli S . A role for microRNAs in the development of the immune system and in the pathogenesis of cancer. Semin Cancer Biol. 2008;18:79-88.
3. Kim M, Kasinski AL, Slack FJ. MicroRNA therapeutics in preclinical cancer models. Lancet Oncol. 2011; 12: 319-21.
4. Lim , Li J , Ding X , He M , Chang SY . microRNA and cancer . AAPS J. 2010;12:309-17.
5. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000; 100:57-70.
6. Sonnenschein C, Soto AM. Theories of carcinogenesis: an emerging perspective. Semi Cancer Biol. 2008; 18: 372-7.
7. Ranjbar M.M1, Mousavi Nasab S.D, Ahmadi N, Basati G. Promising therapeutic approaches for cancer based on unique features of apoptin protein from chicken anemia virus. Scientific J of Ilam Uni Med Sci. 2012; 20:157-168.

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-13]

8. Workman P. Genomics and the second golden era of cancer drug development. Mol BioSyst 2005;1:17-26.
9. Kourou K, I. Fotiadis D. Computational modelling in cancer: methods and applications . Biomedical data journal. 2015;1:15-25.
10. Workman P. Drugging the cancer kinome: progress and challenges in developing personalised molecular cancer therapeutics. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 2005;70: 499-515.
11. Collins I, Workman P. New approaches to molecular cancer therapeutics. Nat Chem Biol 2006; 2:689-700.
12. National Cancer Institute - Cancer Trends Progress Report - 2009/2010
13. Wadood A, Ahmed N, Shah L, Ahmad A, Hassan H, Shams S. In-silico drug design: an approach which revolutionarised the drug discovery process. OA Drug Design & Delivery, 2013; 1(1):3.
14. Kinnings SL, Liu N, Buchmeier N, Tonge PJ, Xie L. Drug discovery using chemical systems biology: repositioning the safe medicine comtan to treat multi-drug and extensively drug resistant tuberculosis. PLoS Comput Biol, 2009; 5(7).
15. Keiser MJ, Setola V, Irwin JJ, Laggner C, Abbas AI, et al. Predicting new molecular targets for known drugs. Nature,2009; 462: 175-181.
16. Campillos M, Kuhn M, Gavin AC, Jensen LJ, Bork P Drug target identification using side-effect similarity. Science. 2008.321: 263-266.
17. Ekins1 S, Mestres J, Testa B.In silico pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond. Br J Pharmacol, 2007 ; 152(1): 21-37.
18. Begg AC, Stewart FA, Vens C. Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. Nat Rev Cancer. 2011; 11: 239-53.
19. Mustata G, Muftuoglu Y. Computational strategies in cancer drug discovery. Advances in cancer management. 2012.
20. Poulikakaos PI, Rosen N. Mutant BRAF melanomas-dependence and resistance. Cancer Cell. 2011; 19: 5-11.
21. Dalton WS, Friend SH. Cancer biomarkers-an invitation to the table. Science 2006; 312: 1165–8.
22. Clemons PA. Complex phenotypic assays in high-throughput screening. Curr Opin Chem Biol 2004;8: 334–8.
23. Macarron R, Banks MN, Bojanic D, Burns DJ, Cirovic DA, Garyantes T, et al. Impact of high-throughput screening in biomedical research. Nat Rev Drug Discov 2011;10: 188–95.
24. Van Montfort RL, Workman P. Structure-based design of molecular cancer therapeutics. Trends Biotechnol, 2009; 27: 315-28.
25. Gaulton A, Bellis LJ, Bento AP, Chambers J, Davies M, Hersey A, et al. ChEMBL: a large-scale bioactivity database for drug discovery. Nucleic Acids Res 2012; 40: 1100-7.
26. Halling-Brown MD, Bulusu KC, Patel M, Tym JE, Al-Lazikani B. canSAR: an integrated cancer public translational research and drug discovery resource. Nucleic Acids Res 2012; 40: 947-56.
27. Cancer drug design and discovery, Stephen Neidle Workman P, Collins I. Probing the probes: fitness factors for small molecule tools. Chem Biol 2010; 17: 561-77.
28. Bolgar B, Arany A, Temesi G. et al., Drug repositioning for treatment of movement disorders: from serendipity to rational discovery strategies. Curr Top Med Chem 2013; 13(18): 2337-63.
29. Shaughnessy AF. Old drugs, new tricks. BMJ 2011; 342: 741.
30. Hileman B. Accounting for R&D, Many doubt the $800 million pharmaceutical price tag. Chemical. Eng. News. 2006, 84:50-51.

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-13]

31. Li J, Zheng S, Chen B, J. Butte A, Swamidass S, Lu Zh. A survey of current trends in computational drug repositioning. Brief Bioinform, 2015; 17: 2-12.
32. N. Noolvi M, M. Patel H. A comparative QSAR analysis and molecular docking studies of quinazoline derivatives as tyrosine kinase (EGFR) inhibitors: A rational approach to anticancer drug design. J of Saudi Chem Society, 2013; 17:361-379.
33. Shiri F, Pirhadi S, B. Ghasemi J. Alignment independent 3D-QSAR, quantum calculations and molecular docking of specific tyrosine kinase inhibitors as anticancer drugs. Saudi Pharm Journal , 2015; 24: 197-212.
34. Chandran d, k. Pappachen l, prathap m, m.j j, jilsha g. Insilico drug design and molecular docking studies of some novel benzothiazole derivatives as anti-cancer and anti-inflammatory agents. Int J of pharmacy and pharmaceutical sciences, 2014; 6: 203-208.
35. El-zahar1 M, s. Abd el-karim1S, Haiba1 M, Khedr M. Synthesis, antitumor activity and molecular docking study Of novel benzofuran-2-yl pyrazole pyrimidine derivatives. Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research, 2011; 68 (3): 357-373.
36. Capdeville R, Buchdunger E, Zimmerman J, Matter A. Glivec (ST571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. Nat Rev Drug Discov 2002; 1: 493-502.
37. Bollag G, Tsai J, Zhang J, Zhang C, Ibrahim P, Nolop K, et al. Vemurafenib: the first drug approved for BRAFmutant cancer. Nat Rev Drug Discov 2012; 11: 873-86.
38. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002; 417: 949-54.
39. B.Botta C, Cabri W, Cini E, De Cesare L, Fattorusso C, Giannini G, Persico M, Petrella A, Rondinelli F Rodriquez M, Russo A, Tadde M. Oxime amides as a novel zinc binding group in histone deacetylase inhibitors: synthesis, biological activity, and computational evaluation. J of med Chem. 2011; 54(7): 2165-82.
40. Riahi S, Eynollahi S, Ganjali MR.Computational studies on effects of MDMA as an anticancer drug on DNA. Chem Biol Drug Des, 2010; 76(5): 425-32.
41. Mazué F, Colin D, Jessica Gobbo, Maria Wegner, Antonio Rescifina, Carmela Spatafora, Dominique Fasseur, Dominique Delmas, Philippe Meunier, Corrado Tringali, Norbert Latruffe. Structural determinants of resveratrol for cell proliferation inhibition potency: experimental and docking studies of new analogs. European Journal of Medicinal Chemistry , 2010; 45(7): 2972-80.
42. KPS A, Babu P A, Kumar Palakeerthi S. In Silico lead identification by virtual screening and in vitroanti-cancer activities by MTT assay. Int Journal of Computational Bioinformatics and In Silico Modeling, 2012; 1(5): 55-57.
43. Wu W, Zhang R, R. Salahub D. Nelfinavir: A magic bullet to annihilate cancer cells. Cancer Biology & Therapy, 2009; 8(3): 233-235.
45. Chandran d, k. Pappachen l, prathap m, jinsha m.j, jilsha.g. in silico drug design and molecular docking study of thalidomide derivatives as tubulin-polymerization inhibitors. Int J of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2014; 6.
46.Angeles E, HugoVazquez-Valadez V, Vazquez-Valadez O, Maria Velazquez-Sanchez A, Ramirez A, Martinez L, Diaz-Barriga S, Romero-Rojas A, Cabrera.G, Lopez-Castanares R and Duenas-Gonzalez A. Computational studies of 1-hydrazinophthalazine (hydralazine) as antineoplasic agent. docking studies on methyltransferase. Letters in Drug Design & Discovery,2006; 2(4): 282-286.

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-13]

Review paper

Inevitable Employing Computational Methods and Molecular Modeling to Achieve Novel Anticancer Medicine

Arezou Lari[1], Maryam Haghkhah[1], Mohsen Yazdani[2]
1- Kermanshah University of Medical Sciences, Faculty of Pharmacy, Kermanshah
2- Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran

Abstract

Background and Aim: Cancer is a complex collection of dynamic genome mutation which appears in the body with broad changes in the cell surface and tissue. The goal is to attain new methods that with less expense of time and money are able to design more efficient drugs with fewer side effects.

Materials and Methods: Today, the number of small molecules discovered in the treatment of cancer grew considerably because of the availability of strong drug design technologies. With having an access to the human genome project and making a target of genes responsible for cancer using computational modeling, identification and treatment of cancer is possible with less expense of time and cost. Several key parameters that are not attainable in experiments can be computed in four levels of atomic, molecular, microscopic and macroscopic.

Results: Computational modeling in drug design is a valuable measure in the targeted discovery and production of new anticancer drugs. QSAR, docking, and molecular dynamics simulation are among these methods.

Keywords: Computational method, Molecular modeling, Cancer

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-13]