

STATİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN FARMAKOLOJİK AĞ ANALİZİ

Ömer Göç¹, Erkan Öner^{2*} ve İlter Demirhan³

^{1,3}Department of Electronic-Automation, Vocational School of Health Sciences, Harran University, Sanlıurfa, Türkiye

² Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Adiyaman University, Türkiye

*(erkanoner0803@gmail.com)

Özet – İlaç keşfi, hesaplamalı, deneysel, çevirisel ve klinik modellerin bir kombinasyonu kullanılarak potansiyel yeni terapötik varlıkların tanımlandığı. Biyoteknolojideki ve biyolojik sistemlerin anlaşılmasındaki ilerlemelere rağmen, ilaç keşfi hala uzun, maliyetli, zor ve yeni terapötik keşiflerin yüksek oranda yıprandığı verimsiz bir süreçtir. İlaç tasarımı, biyolojik hedef bilgisine dayanarak yeni veya hali hazırda ilaçların bulunmasına yönelik yaratıcı bir süreçtir. Bu çalışmada hali hazırda kullanılan statin türevleri bileşiklerinin farmakolojik ağ analizi ile birbirleri ile ilişkisini açıklamak amaçlandı. Çalışmamızda statin bileşiklerinin hedef gen tahminleri Swiss Prediction Target veritabanından alındı. Statin türevleri için alınan gen tahminleri ile ortak gen ilişkilerini bulmak için Venn Diyagramı analizi yapıldı. 10 ve üzeri ortak gen ilişkisi bulunan statin türevleri ile gen ağ analizi yapıldı. Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin ve Rosuvastatin bileşikler arasında 14 gen ilişkisi kurulduğunu belirledik ve Fluvastatin, Pravastatin ve Rosuvastatin arasında da 11 ortak gen ilişkisi kurulduğunu belirledik. Sonuç olarak statin türevi bileşiklerin yeni bir çalışma ile gen ağ ilişkileri ile yeni ilaç geliştirmelerde de etkin olabileceğine dair kanıtlar sundu.

Anahtar Kelimeler – Biyoteknoloji, Farmakolojik Ağ Analizi

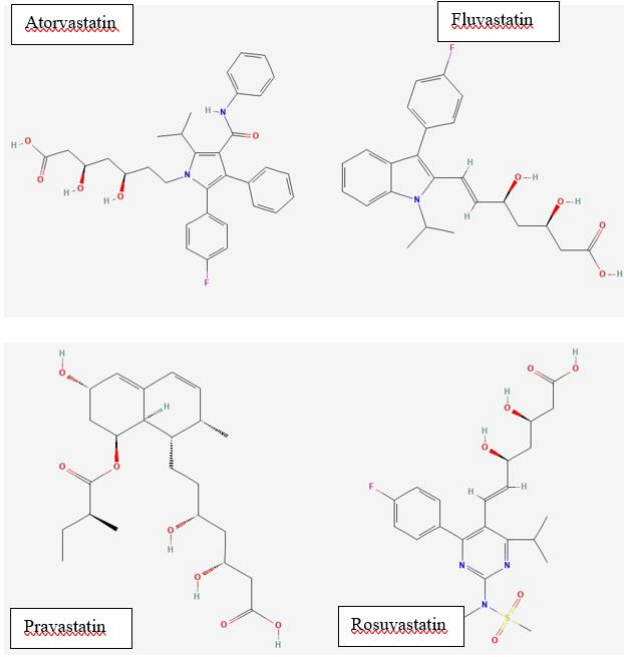
I. GİRİŞ

Lipit düşürücü bir ilaçlar grubu olan Statinler (veya HMG KoA redüktaz inhibitörleri) yüksek kan kolesterol düzeylerinden dolayı kardiyovasküler hastalık riski taşıyan kişilerde kolesterolü düşürmek için kullanılırlar[1]. Statinler, Atorvastatin, Simvastatin, Lovastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Pitavastatin ve Rosuvastatin bileşikleridir. Bu bileşiklere ait farmakolojik ağ analizlerinin yapılması ile bu moleküllerin birbirleriyle olan ilişkilerini ve hedef olabilecek gen ilişkilerini çıkarmak amaçlanmıştır.

II. MATERYAL VE YÖNTEM

Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin ve Rosuvastatin bileşiklere ait SMILES formülleri PubChem veritabanından alındı. Bu bileşiklere ait kimyasal yapılar Şekil 1'e gösterildi. Atorvastatin, Simvastatin, Lovastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Pitavastatin ve Rosuvastatin bileşiklerine ait hedef

tahmini genler Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) ile çıkarıldı. Swiss target prediction'dan çıkarılan genlerin ortak gen ilişkilerini anlamak için Venn Diyagramı (<https://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>) analizi yapıldı. Burada 10 ve üzeri ortak gen ilişkisi kurulan bileşiklerin gen ağ analizleri yapıldı.

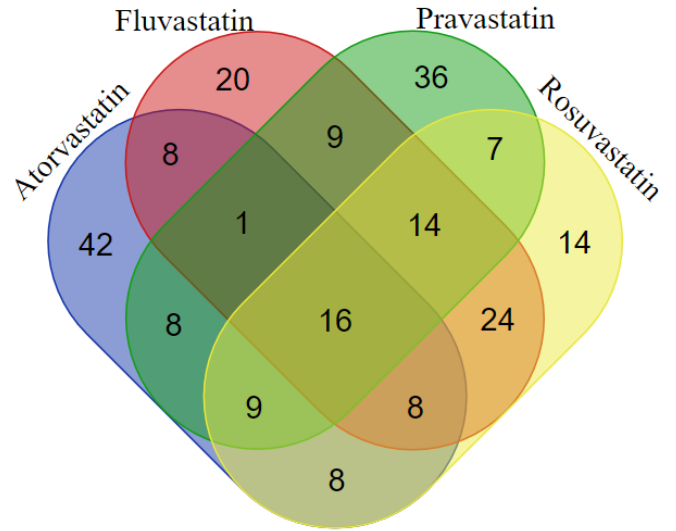


Şekil 1. Statin türevindeki bileşiklerin kimyasal yapıları

ShinyGO, çeşitli R/Bioconductor paketlerine ve birçok kaynaktan derlenen geniş bir açıklama ve yol veritabanına dayalı olarak geliştirilmiş bir ShinyGO uygulamasıdır. Gen zenginleştirme analizi ise ShinyGo 0.77 veritabanında gerçekleştirildi[2].

III. BULGULAR

Statin türevi bileşikler ile yapmış olduğumuz ortak gen ilişkisi analizine ait venn diyagramı ve ortak gen ilişki tablosu Şekil 2 ve 3’de verildi. Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin ve Rosuvastatin bileşikleri arasında 16 gen ilişkisi kuruldu. Bu genler HMGR, PDE6D, MMP13, THRB, PDE5A, CASP8, EDNRB, EGLN1, CASP1, PYGL, MMP1, ITGAV, ITGB3, PTGER4, PTGIS, CASP3 ve THRA olarak belirlendi. Fluvastatin, Pravastatin ve Rosuvastatin arasında da 14 ortak gen ilişkisi kuruldu. Bu genler ACE, GSK3A, AGTR1, TYMS, MME, MMP3, ITGB1, ITGA4, PTGER2, MMP8, GSK3B, TBXA2R, IMPDH2, IMPDH1 ve MDM2 olarak belirlendi.

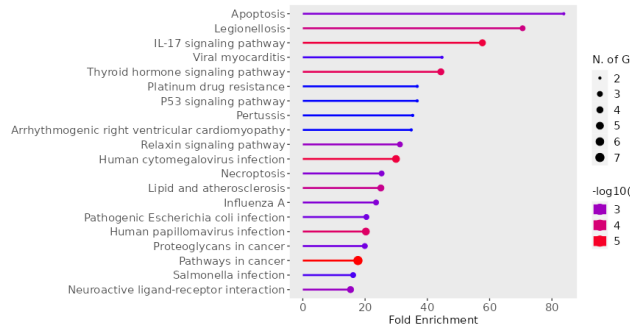


Şekil 2. Statin türevlerinin Venn Diyagramı

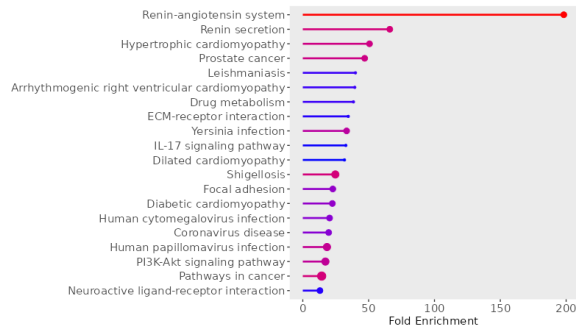
Names	total	elements
Atorvastatin Fluvastatin Pravastatin Rosuvastatin	16	HMGR, PDE6D, MMP13, THRB, PDE5A, CASP8, EDNRB, EGLN1, CASP1, PYGL, MMP1, ITGAV, ITGB3, PTGER4, PTGIS, CASP3, THRA
Atorvastatin Fluvastatin Pravastatin	1	PTPN1
Atorvastatin Fluvastatin Rosuvastatin	8	PTGER3, MMP2, PTGIR, DUSP3, FDF1, PTGFR, PTGER1, MMP9
Atorvastatin Pravastatin Rosuvastatin	9	VDR, CASP7, CCKBR, MAPK10, HDAC2, SLC10A2, HDAC1, HDAC6, NR3C1
Fluvastatin Pravastatin Rosuvastatin	14	ACE, GSK3A, AGTR1, TYMS, MME, MMP3, ITGB1, ITGA4, PTGER2, MMP8, GSK3B, TBXA2R, IMPDH2, IMPDH1, MDM2
Atorvastatin Fluvastatin	8	AKR1C3, CPT1A, SERPINE1, TNF, ESR2, CPT1B, SRD5A2, HSD11B1
Atorvastatin Pravastatin	8	ITGA2B, ITGB3, PDE4D, CCR1, RXRA, HRH1, SLC6A1, NR1H4, GRB2
Atorvastatin Rosuvastatin	8	PPAR, GSK, CASP6, PPAR, CYP3A4, MMP12, P2RY12, LTB4R
Fluvastatin Pravastatin	9	MAPK8, SOAT1, DGAT1, AMPD1, CDK2, CCNA1, CCNA2, ITGB5, ITGAV, DPP4, KDM4C, TOP1
Fluvastatin Rosuvastatin	24	ECE1, P2RX3, CPA1, MMP16, ITGB7, ITGA4, HSD17B2, KDR, AMPD2, TTL, MKNK2, EDNRB, ADAM17, PPAR, MAPK1, MCL1, AMPD3, PTGDR, MMP14, EGFR, IKBK, TGFBR1, CYP2C9, CTSA, FOLH1
Pravastatin Rosuvastatin	7	MAPK14, KDM5A, CSNK2A1, TBXA1, AURKA, SLC5A2, PGR
Atorvastatin	42	FKBP5, DDR2, RARG, STAT5B, PDE3A, PIK3CB, SLC22A6, NOS2, PTPRS, LPAR1, LPAR3, PLA2G4A, MAPK3, BACE2, TYRO3, GCG, BACE1, PTPN22, FOLR1, VCP, NR1H2, NR1H3, FKBP1A, ELANE, RARB, CFD, ITGA4, PDE4A, EPHX2, PTPN7, LPAR2, PTPN6, CPT2, FKBP4, GPR, CASR, PDE4B, LTA4H, PLA2G2A, PDE3B, PTPRC, ITGA4
Fluvastatin	20	PIN1, KDM4A, NPY5R, CHEK1, EP300, OPRD1, PLA2G4B, F10, KDM3A, ADAMTS5, MMEL1, TRPM8, FFAR1, BCL2L2, SLC6A9, WEE1, BCL2A1, ADORA2B, PPAR1, ESR1
Pravastatin	36	CYP17A1, SLC6A2, LANCL2, GSR, ADRA2C, TKT, NTRK1, ITGA2, ITGB3, INSR, KCNH2, CCNB3, CDK1, CCNB1, CCNB2, JUN, DRD2, GRM2, JAK1, ITGAV, ITGB1, LDHA, TACR2, JAK2, PCSK7, PRKCA, PIM2, SLC18A3, POLB, PTGDR2, CCNE2, CDK2, CCNE1, SIRT1, SLC6A3, MTR, ITGAV, ITGB6, DHFR, TDP1, PIK3CA, GPBAR1, KDM6B
Rosuvastatin	14	SYK, CYP26A1, ITK, PDGFRB, CCKAR, CMA1, FGFR1, GALK1, MMP10, TTR, FNTA, FNTB, SSTR5, CDK5R1, CDK5, BTK

Şekil 3. Statin türevlerinin ortak gen ilişkileri

Statin türevlerinde 16 ortak gen ilişkisine ait KEGG pathway analizi sonucu şekil 4 de, 14 ortak gen ilişkisine ait KEGG pathway analizi şekil 5’de gösterildi.



Şekil 4. Atorvastatin, Fluvastatin Pravastatin ve Rosuvastatin bileşikleri arasında 16 gene ait KEGG Pathway



Şekil 5. Fluvastatin, Pravastatin ve Rosuvastatin bileşikleri arasında 14 gene ait KEGG Pathway

IV. TARTIŞMA

Statin türevleri ile yapmış olduğumuz bu çalışma farmakolojik ağ analizini ilk kez literatüre sunmaktadır. Statin türevlerinden Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin ve Rosuvastatin bileşikleri arasında 16 gen ilişkisi kuruldu. Bu genler HMGCR, PDE6D, MMP13, THRB, PDE5A, CASP8, EDNRB, EGLN1, CASP1, PYGL, MMP1, ITGAV, ITGB3, PTGER4, PTGIS, CASP3 ve THRA olarak belirlendi. Fluvastatin, Pravastatin ve Rosuvastatin arasında da 14 ortak gen ilişkisi kuruldu. Bu genler ACE, GSK3A, AGTR1, TYMS, MME, MMP3, ITGB1, ITGA4, PTGER2, MMP8, GSK3B, TBXA2R, IMPDH2, IMPDH1 ve MDM2 olarak belirlendi. Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin ve Rosuvastatin bileşikleri arasında 16 gen ve Fluvastatin, Pravastatin ve Rosuvastatin arasında da 14 ortak gen ile ayrı ayrı gen ağ ilişkisi analizleride yapıldı. Bu analiz sonucunda Fluvastatin, Pravastatin ve Rosuvastatin ortak genlerinin apoptozis, lejyonellois, IL-17 sinyal yolu, viral miyokardit, tiroid hormon sinyal yolu, platin ilaç direnci, pertusis, ventriküler miyokardit, nekroptosis, lipit ve ateroskleroz, influenza A, patojenik escheria coli enfeksiyonları, kanser yolu,

Salmonella enfeksiyonu ve nöroaktif ligand receptör etkileşimleri gibi yollarda bu genlerin ilişkili hedefleri gösterildi. Fluvastatin, Pravastatin ve Rosuvastatin ortak genlerinin renin-anjitenzin sistemi, renin sekresyonu, hipertropik kardiyomiyopati, prostat kanseri, ventriküler kardiyomiyopati, IL-17 sinyal yolu, fakal adhezyon koranavirüs, insan papiloma virüsü, nöroaktif ligand-reseptör etkileşimi gibi yollarda bu genlerin ilişkili hedefleri gösterildi.

V. SONUÇLAR

Özetle, statin türevli bileşiklerin gen ağ ilişkisi analizi ile ateroskleroz dışında da başka hedeflere de özgü olabilir.

KAYNAKLAR

- [1] Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, Cook NR, Stanton VP Jr, Ridker PM. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. JAMA. 2004 Jun 16;291(23):2821-7. doi: 10.1001/jama.291.23.2821. PMID: 15199031.
- [2] Steven Xijin Ge, Dongmin Jung, Runan Yao, ShinyGO: a graphical gene-set enrichment tool for animals and plants, Bioinformatics, Volume 36, Issue 8, April 2020, Pages 2628–2629, <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz931>