Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

Study of Human Albumin Protein Interaction with Fluorouracil Anticancer Drug Using Molecular Docking Method

Mohammad Motaharinia[1], **Mahdieh Sadeghpour**[1*], **Monir Shalbafan**[2]

[1] Dept of Chemistry, Takestan Branch, Islamic Azad University, Takestan, Iran
[2] Dept of chemistry, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:
Received: 01 Feburary 2021
Revised: 14 September 2021
Accepted: 29 November 2021
Published Online: 23 May 2022

**** Correspondence to:***
Mahdieh Sadeghpour
Dept of Chemistry, Takestan Branch, Islamic Azad University, Takestan, Iran
Email: m.sadeghpour@tiau.ac.ir

A B S T R A C T

Introduction: Drugs are mainly delivered to the target tissues by plasma proteins, such as human serum albumin, in the human body. Practical information about the thermodynamic parameters of drugs and their stability can be obtained using simulation methods, such as molecular docking.

Material & Methods: This study, investigated the molecular docking of human serum albumin with fluorouracil anticancer drug. Moreover, partial charges on serum albumin protein atoms and fluorouracil atoms were calculated in this study. The best configuration was also searched using the Lamarckian genetic algorithm. The dimensions of the grid maps were selected to be about 40 * 40 * 40 angstroms with a distance of 0.375 angstroms. The number of genetic algorithms and the number of studies were adjusted to about 100 and 2.5 million, respectively. In the end, the best performed interaction configurations with the least amount of free energy were selected. Ligplot and VMD graphic software were used to view the performed docking.

Findings: In the best model, fluorouracil is able to bind to the human serum albumin protein HSA four hydrogen bonds via nitrogen and oxygen atoms with two amino acids tyrosine, one amino acid histidine and one amino acid arginine. The estimation of the free bond energies (kcal/mol) for the best model was -5.1. Negative Gibbs free energy values (ΔG °) indicated a spontaneous process, and a constant binding value (Ka ≈ 109 L • mol-1) demonstrated the optimal biological distribution of the drug in the blood plasma.

Discussion & Conclusion: The docking study of the proposed models shows that fluorouracil has an aliphatic ring and hydrophobic fractions and therefore it has a high ability to form hydrophobic interactions with major amino acids at the active site of serum albumin protein.

Keywords: Anti-cancer drug, Binding constant, Fluorouracil, Gibbs free energy, Human serum albumin

➢ **How to cite this paper**

Motaharinia M, Sadeghpour M, Shalbafan M. Study of Human Albumin Protein Interaction with Fluorouracil Anticancer Drug Using Molecular Docking Method. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2022;30(2): 32-40.

© The Author(s)

Publisher: Ilam University of Medical Sciences

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-15]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.2.2.3]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.2.32]

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام
JIUMS
P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸
E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

مطالعهٔ برهم‌کنش پروتئین سرم آلبومین انسانی با داروی ضدسرطان فلورواوراسیل با استفاده از روش محاسباتی داکینگ مولکولی

محمد مطهری نیا[۱]، مهدیه صادق پور[۲*]، منیر شالبافان[۳]

[۱] گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تاکستان، تاکستان، ایران
[۲] گروه شیمی، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی، قزوین، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۱/۱۳
تاریخ ویرایش: ۱۴۰۰/۰۶/۲۳
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۹/۰۸
تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۰۳/۰۲

نویسنده مسئول:
مهدیه صادق پور
گروه شیمی، واحد تاکستان، دانشگاه آزاد اسلامی، تاکستان، ایران
Email:
m.sadeghpour@tiau.ac.ir

چکیده

مقدمه: داروها عمدتاً توسط پروتئین‌های پلاسما ازجمله آلبومین سرم انسانی در بدن انسان به بافت‌های هدف منتقل می‌شوند. با استفاده از روش‌های شبیه‌سازی مانند داکینگ مولکولی می‌توان اطلاعات کاربردی دربارهٔ مؤلفه‌های ترمودینامیکی داروها و پایداری آنها به‌دست آورد.

مواد و روش ها: در این پژوهش، بررسی‌های داکینگ مولکولی آلبومین سرم انسانی با داروی ضدسرطان فلورواوراسیل انجام شد. بار جزئی روی اتم‌های پروتئین آلبومین سرم و اتم‌های داروی فلورواوراسیل محاسبه گردید. جستجوی بهترین پیکربندی نیز با استفاده از Lamarckian genetic algorithm صورت پذیرفت. ابعاد grid maps در حدود ۴۰*۴۰*۴۰ انگستروم با فاصلهٔ ۰/۳۷۵ انگستروم انتخاب شد. تعداد genetic algorithm و تعداد بررسی‌ها به ترتیب در حدود ۱۰۰ و ۲/۵ میلیون تنظیم گردید. در پایان بهترین پیکربندی برهمکنش انجام‌شده با کمترین مقدار انرژی آزاد انتخاب شد. به‌منظور مشاهدهٔ داکینگ انجام‌شده از نرم‌افزارهای گرافیکی Ligplot و VMD استفاده گردید.

یافته‌ها: در بهترین نمونه، فلورواوراسیل قادر است با پروتئین آلبومین سرم انسانی HSA چهار پیوند هیدروژنی از طریق اتم‌های نیتروژن و اکسیژن با دو آمینواسید تیروزین، یک آمینواسید هیستیدین و یک آمینواسید آرژنین ارتباط برقرار می‌کند. برآورد انرژی‌های آزاد اتصال (kcal/ mol) برای بهترین نمونه برابر با ۵/۱- است. مقادیر منفی انرژی آزاد گیبس (ΔG°) نشان دهندهٔ یک فرایند خودبه‌خودی است و مقدار ثابت اتصال ($Ka \approx 109\ L \bullet mol\text{-}1$) بیانگر توزیع زیستی مطلوب دارو با پلاسمای خون است.

بحث و نتیجه‌گیری: بررسی داکینگ مدل‌های پیشنهادی نشان می‌دهد که فلورواوراسیل دارای حلقه‌ای آلیفاتیک است و دارای بخش‌های هیدروفوب است و به همین علت، توانایی بالایی در تشکیل برهمکنش‌های هیدروفوب با آمینواسیدهای اصلی در جایگاه فعال پروتئین سرم آلبومین دارد.

واژه‌های کلیدی: آلبومین سرم انسانی، داکینگ مولکولی، داروی ضدسرطان، فلورواوراسیل، ثابت اتصال، انرژی آزاد اتصال

استناد: مطهری نیا، محمد؛ صادق پور، مهدیه؛ شالبافان، منیر. مطالعهٔ برهم‌کنش پروتئین سرم آلبومین انسانی با داروی ضدسرطان فلورواوراسیل با استفاده از روش محاسباتی داکینگ مولکولی. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، تیر ۱۴۰۱؛۳۰(۲): ۴۰-۳۲.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-15]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.2.2.3]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.2.32]

CC BY NC

حق‌مؤلف © نویسندگان

مقدمه

سال هاست که بیماری سرطان به افراد زیادی آسیب رسانده است و دومین علت جهانی مرگ ومیر پس از بیماری های قلبی و عروقی است (۱). در بسیاری از موارد، سلول های سرطانی با راهکارهای درمانی ارائه شده مقابله می کنند و حتی گاهی با بروز مقاومت به شیمی درمانی، از درمان های به کاررفته برای رشد سریع تر تومور بهره می گیرند؛ بنابراین در دو دهۀ اخیر، دانشمندان تلاش کرده اند برای مبارزۀ موفقیت آمیز با سرطان، راهکارهای خود را نیز به همین اندازه هوشمندانه انتخاب کنند. ازجمله بهترین راهکارها برای این دفاع هوشمندانه، هدف گیری نقاط ضعف سلول های نئوپلاستیک و استفاده از آن برای ساخت داروهاست که در این حالت، سلول های سرطانی با احتمال به نسبت بالا، فرصت مقابله نخواهند داشت (۷-۲).

یکی از روش های درمان هدفمند سرطان، ابداع و بهره‌گیری از روش‌هایی است که بتوانند دارو را به‌طور مستقیم به سلول‌های سرطانی انتقال دهد و با جلوگیری از رسیدن دارو به سلول‌های سالم فرد، آثار سوء داروهای شیمی‌درمانی را به حداقل برسانند. طراحی داروهای شیمی‌درمانی بر اساس نقاط ضعف سلول‌های سرطانی است که موجب می‌شود درمان برای هر بیمار به‌صورت شخصی و اختصاصی طراحی گردد تا بالاترین کارایی را همراه با کمترین آثار جانبی به همراه داشته باشد (۱۱-۸).

روش کلیدی در پیش بینی ساختار کمپلکس پذیرنده-لیگاند در فرایند کشف داروها و ترکیبات پیشرو جدید، داکینگ مولکولی نامیده می شود. روش داکینگ مولکولی روشی ارزشمند برای شناخت بهتر برهمکنش های گیرنده-لیگاند است(۱۶-۱۲). درواقع در روش داکینگ با شناخت مولکول دارو و گیرنده در بدن و استفاده از فن هایی که برهمکنش این ترکیبات را در محیط مشابه بدن ارزیابی می کنند، در زمان و هزینۀ دستیابی به داروهای جدید صرفه جویی می شود (۱۸-۱۷).

در این مقاله پیوند دارو و پروتئین بررسی می گردد. پیوند دارو و پروتئین روی توزیع دفع و برهمکنش دارو با بافت های هدف اثرگذار است. معمولاً داروها توسط پروتئین های پلاسما ازجمله آلبومین سرم انسانی در بدن انسان حرکت می کنند و به بافت های هدف منتقل می شوند.

آلبومین پروتئین اصلی خون است. این پروتئین ساده و بدون کربوهیدرات است. آلبومین وظیفۀ حفظ فشار اسمزی خون را برعهده دارد؛ همچنین کاربرد آن درمانی است و در فرمولاسیون های مختلف به عنوان حامل عوامل دارویی و تشخیصی استفاده می گردد. مزایا و قابلیت های متعدد این پروتئین آن را در کانون توجه پژوهشگران حوزۀ نانوپزشکی قرار داده است. آلبومین سرم انسانی یک پروتئین محلول کروی با وزن مولکولی ۶۶/۵ کیلودالتون متشکل از ۵۸۵ اسید آمینه است که تنها از یک رشتۀ پلی پپتید تشکیل شده است. وجود تعداد فراوانی از اسیدهای آمینۀ باردار مانند لیزین، آرژنین، گلوتامیک اسید و آسپارتیک اسید در ساختار این پروتئین، سبب می شود که آلبومین نقش های متفاوت بیولوژیک و فیزیولوژیکی را ایفا نماید. بیشتر داروها توسط آلبومین در خون گردش می‌کنند و تراز و تعدیل pH خون بر عهدۀ آلبومین است؛ بنابراین آلبومین یکی از مهم ترین پروتئین های پلاسما است و نقش های متعدد و مهمی را بر عهده دارد. آلبومین به عنوان حامل بسیاری از مولکول ها مانند اسیدهای چرب، اسیدهای صفراوی، هورمون های استروییدی، ویتامین C، ویتامین D، مواد معدنی و بسیاری از داروها در خون عمل می کند. این پروتئین با اتصال به مواد سمی با منشأ خارجی مانند بنزن، نقش حفاظتی خود را اعمال می نماید (۲۵-۱۹).

آسپیرین یک داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی است که معمولاً به عنوان ضددرد و تب استفاده می شود. این دارو از لخته شدن خون جلوگیری می کند (۲۶).

متفورمین دارویی است که امروزه برای درمان دیابت نوع دو به کار می رود. بررسی ها نشان می دهد که

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-15]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.2.2.3]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.2.32]

متفورمین نیز می تواند با پروتئین آلبومین برهم کنش دهد (۲۷). سروتونین داروی دیگری از مشتقات تریپتوفان است و توسط نورون های دستگاه عصبی مرکزی ترشح می شود و نقش مهمی در خوابیدن، تعدیل حالت و رفتار دارد و به تحرکات روده نیز کمک می کند. در مطالعه ای سازوکار مولکولی برهم کنش پیوند شدن سروتونین با آلبومین سرم انسانی با استفاده از طیف سنجی فلورسانس، داکینگ مولکولی و شبیه سازی دینامیک نشان می دهد که سروتونین به نسبت ۱:۱ با آلبومین سرم انسانی برهم کنش دارد (۲۸).

بنابراین می توان گفت که آلبومین سرم انسانی نقش اصلی را در انتقال دارو در بدن ایفا می‌کند. بر این اساس در پژوهش حاضر، برهم‌کنش فلورواوراسیل با آلبومین سرم انسانی بررسی شده است.

فلورواوراسیل یک داروی ضدسرطان است که برای درمان سرطان کولون، رکتوم، پستان، معده و پانکراس به کار می‌رود. فلورواوراسیل یک آنتی متابولیت است و این کار را با ایجاد تداخل در تولید پروتئین‌های ضروری برای رشد سلولی و تولیدمثل سلول‌های سرطانی انجام می‌دهد (۳۰-۲۹).

برهم‌کنش پروتئین‌ها با لیگاندهای مختلف نقشی مهمی را در فرایندهای زیستی بر عهده دارند. مهم‌ترین کاربرد پیش‌بینی برهم‌کنش پروتئین-لیگاند، طراحی داروهای جدید بر مبنای ساختار است. روش‌های آزمایشگاهی مطالعهٔ این برهم‌کنش‌ها، روش‌های بیوفیزیکی همچون کالریمتری، اسپکتروسکوپی و ساختاری است. بهبود قدرت کامپیوترها این امکان را فراهم کرده است که برهم‌کنش پروتئین-دارو با استفاده از کامپیوتر نیز مطالعه شود. در نتیجهٔ استفاده از روش‌های کامپیوتری، می‌توان پیش از انجام آزمایش تجربی، برهم‌کنش ترکیبات شیمیایی داروها را با پروتئین جستجو کرد و پس از انتخاب ترکیباتی که با احتمال بیشتری به هدف متصل می‌شوند، آن‌ها را در آزمایشگاه و یا در دستگاه‌های زنده بررسی نمود (۳۱).

مهم‌ترین فن به‌کاررفته در این روش، داکینگ مولکولی نام دارد که در آن، بررسی محاسباتی و الگوسازی برهم‌کنش‌های مؤثر لیگاندهای مدنظر در جایگاه فعال گیرنده به‌منظور انتخاب مولکول‌هایی انجام می‌گیرد که حتی‌الامکان تطابق فضایی و انرژی برهم-کنش مناسب‌تری با گیرندهٔ هدف داشته باشند. در این میان، نقش روش‌ها ی محاسباتی بسیار مهم است؛ زیرا با بهینه‌سازی و توسعهٔ روش‌های بالا، امکان صرفه-جویی چشم‌گیر در هزینه‌های آزمایش‌های عملی و همچنین زمان امکان‌پذیر خواهد بود. بررسی متون علمی نشان می‌دهد که برهم‌کنش بعضی از داروهای سنتزی و گیاهی ضدسرطان، ضدالتهاب، ضدمالاریا ضددرد، بیهوش‌کننده‌های عمومی، پایین-آورندهٔ کلسترول، ضددیابت و آنتی‌بیوتیک با آلبومین به وسیلهٔ روش‌های اسپکتروسکوپی و داکینگ مولکولی مطالعه شده‌اند. در روش داکینگ با شناخت مولکول دارو و گیرنده در بدن و استفاده از فن‌هایی که برهم‌کنش این ترکیبات را در محیط مشابه بدن ارزیابی می‌کنند، در زمان و هزینهٔ دستیابی به داروهای جدید صرفه‌جویی می‌شود (۳۵-۳۲).

روش‌های محاسباتی داکینگ و دینامیک مولکولی، روش‌های بسیار مناسبی برای تعیین سازوکار اثر و برهم-کنش یک دارو بر زیست مولکول هدف هستند. (۳۶) با استفاده از نرم‌افزارهای شبیه‌سازی و داکینگ‌مولکولی می‌توان به مؤلفه‌های ترمودینامیکی در برهم‌کنش‌های سرم آلبومین انسانی با داروی فلورواوراسیل دست یافت. پیش‌بینی جایگاه‌های اتصال توسط روش داکینگ، با بهره‌گیری از انرژی آزاد صورت می‌گیرد (۳۷).

مواد و روش ها

آماده‌سازی پروتئین و لیگاند: پروتئین و لیگاند به-صورت کمپلکس قرار دارند؛ اما به منظور انجام داکینگ می‌بایست آن‌ها را از هم جدا کرد. برای این‌کار می‌توان از دستور گرپ استفاده کرد که در لینوکس وجود دارد.

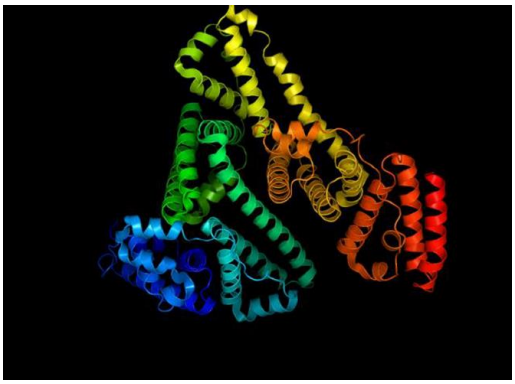
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-15]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.2.2.3]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.2.32]

به این منظور، بررسی‌های داکینگ مولکولی با استفاده از نرم‌افزارهای Auto Dock vol. 4.2 و Auto Dock Tools صورت گرفت. ساختار سه‌بعدی پروتئین HSA از بانک داده‌های پروتئین برداشته شد و مولکول‌های ناخواسته توسط نرم‌افزار حذف گردید. ساختار سه‌بعدی داروی فلوروواوراسیل توسط نرم‌افزار Hyperchem vol.7 و Chem Office 2006 رسم شد. در انجام آزمایش‌های داکینگ‌مولکولی، بارجزئی اتم های پروتئین HSA با روش Gasteiger-Marsili و بار جزئی اتم‌های داروی فلوروواوراسیل با روش Kollman محاسبه گردید. جستجوی بهترین پیکربندی با استفاده از Lamarckian genetic algoritm صورت پذیرفت، سپس محاسبهٔ Grid maps با استفاده از Auto Grid انجام شد. ابعاد grid maps در حدود ۴۰*۴۰*۴۰ انگستروم با فاصل Z ۰/۳۷۵ انگستروم انتخاب گردید. تعداد genetic algorithm و تعداد بررسی‌ها به ترتیب در حدود ۱۰۰ و ۲/۵ میلیون تنظیم شد. در پایان، بهترین پیکربندی برهم‌کنش انجام شده با کمترین مقدار انرژی آزاد (ΔG) انتخاب گردید. به‌منظور مشاهدهٔ داکینگ انجام‌شده از نرم‌افزارهای گرافیکی Pymol، Ligplot و VMD استفاده شد.

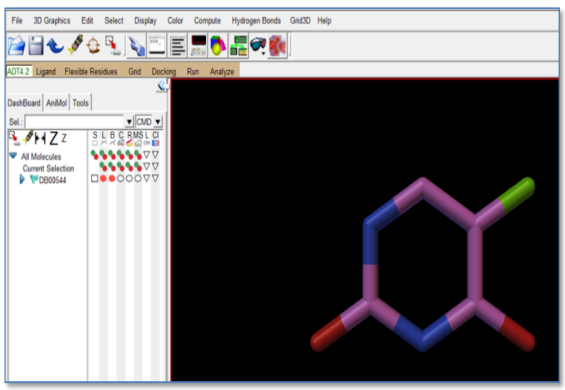
یافته ها

در برنامهٔ ADT روشی برای دسته‌بندی نتایج از لحاظ شباهت ساختاری موجود است. بدین ترتیب که ساختاری که کمترین انرژی را دارد، به‌عنوان اولین ساختار در اولین دسته انتخاب می‌شود؛ ساختار دوم در ردیف انرژی که پس از آن قرار دارد، از لحاظ ساختاری با آن مقایسه می‌گردد. اگر اختلاف دو ساختار در محدودهٔ قابل‌قبول باشد، آن ساختار به عنوان دومین عضو دستهٔ اول در نظر گرفته می‌شود، در غیر این‌صورت به‌عنوان اولین ساختار از دستهٔ دوم لحاظ می‌گردد. هر چه انرژی دستهٔ اول منفی‌تر باشد و از سوی دیگر، تعداد اعضای آن بیشتر باشد، بهتر است. در این پژوهش، مکان‌های پیوندی داروی ضدسرطان فلوروواوراسیل با سرم آلبومین انسانی با استفاده از نرم‌افزار شبیه سازی داکینگ‌مولکولی بررسی شده است. در این فرایند، به‌منظور یافتن مکان‌های پیوندی روی پروتئین سرم آلبومین انسانی (شکل شمارهٔ ۱) در برهم‌کنش با داروهای ضدسرطان فلوروواوراسیل (شکل شمارهٔ ۲) از محاسبات داکینگ‌مولکولی استفاده‌شده است. این محاسبات به‌منظور درک عملکرد دارو بسیار مهم است. در میان نتایج به دست آمده، تنها ۱۰ ساختار اول بررسی شده اند که کمترین انرژی آزاد و بیشترین پایداری را دارند.

در این فن، به منظور دستیابی به ترکیبی با اثر فارماکولوژیک و افزایش فعالیت فارماکولوژیکی داروی فلوروواوراسیل، صورتبندی های متفاوت از دارو با گیرندهٔ پروتئین آلبومین سرم انسانی برهم کنش داده شده است. در این بررسی، ساختاری که بهترین برهم کنش با گیرندهٔ پروتئین آلبومین سرم انسانی و کمترین سطح انرژی را داشته است برای انجام مراحل



شکل شمارهٔ ۱. نمایش ساختار پروتئین آلبومین سرم انسانی به صورت نواری



شکل شمارهٔ ۲. نمایش داروی فلوروواوراسیل با فرمت pdb در محیط نرم افزار داکینگ

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-15]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.2.2.3]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.2.32]

آزمایشگاهی انتخاب می شود و کار آزمایشگاهی روی آن انجام می گیرد. بدین ترتیب می توان ساختارهایی که برهم کنش قوی تری را با گیرنده در سطح پروتئین آلبومین ایجاد می کنند، شناسایی کرد و در کارهای تجربی و آزمایشگاهی از آن ها استفاده نمود.

بحث و نتیجه‌گیری

در این فن برای دستیابی به ترکیبی با اثر فارماکولوژیک و افزایش فعالیت فارماکولوژیکی داروی فلورواوراسیل، صورت‌بندی‌های متفاوت دارو با گیرندهٔ پروتئین آلبومین سرم انسانی برهم‌کنش داده شد و ساختار با بهترین برهم‌کنش با گیرندهٔ پروتئین آلبومین سرم انسانی و کم‌ترین سطح انرژی برای انجام مراحل آزمایشگاهی انتخاب گردید. با این روش می‌توان ساختارهای احتمالی را که برهم‌کنش نیرومندتر با گیرنده دارند، در این مرحله جداسازی کرد .

درجدول شمارهٔ ۱ که نتایج به‌دست‌آمده از گلوبال داکینگ آورده شده است، هرچه میل ترکیبی میان داروی فلورواوراسیل و گیرندهٔ پروتئین آلبومین سرم انسانی بیشتر باشد، میزان انرژی آزاد کمپلکس تشکیل‌شده میان این دارو و پروتئین سرم آلبومین انسانی کمتر خواهد بود. خطای جذر میانگین مربعات یا انحراف جذر میانگین مربعات(root-mean-square deviation RMSD) نیز، تفاوت میان مقدار پیش‌بینی‌شده توسط الگو یا برآوردگر آماری با مقدار واقعی را نشان می‌دهد. RMSD یک ابزار کارآمد برای مقایسهٔ خطاهای پیش‌بینی توسط یک مجموعه داده است. نرم‌افزار داکینگ بر اساس محاسبات آماری طراحی‌شده است. بر اساس این، در بهترین الگوی پیشنهادی، میزان خطای جذر میانگین مربعات، کمترین مقدار را خواهد داشت و این عدد بیشترین نزدیکی را به شرایط آزمایشگاهی دارد.

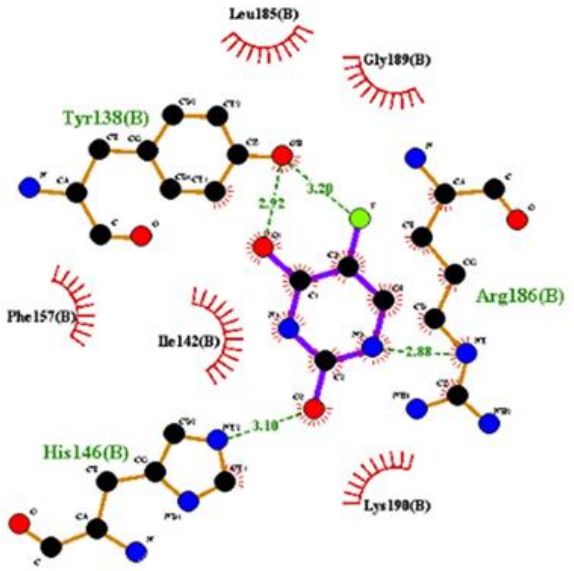
ساختار کریستالی پروتئین آلبومین سرم انسانی (HAS) نشان‌دهندهٔ سه قلمرو I، II و III است. قلمرو I شامل اتم‌های ۱۹۵-۱، قلمرو II شامل اتم‌های ۳۸۳-۱۹۶ و قلمرو III شامل اتم های ۵۸۵-۳۸۴ است. هریک از این قلمروها به دو قلمرو فرعی A و B تقسیم می‌شوند.

همان‌طور که در شکل شمارهٔ ۳ مشاهده می‌شود، در کمپلکس شمارهٔ ۱ (بهترین الگو) فلورواوراسیل قادر است با پروتئین آلبومین سرم‌انسانی (HAS) در قلمرو IIA که حفرات آب‌گریز پیوندی دارد، با استفاده از ۴ پیوند هیدروژنی اتصال برقرار کند. این اتصالات از طریق اتم‌های نیتروژن و اکسیژن با دو آمینواسید تیروزین، یک آمینواسید هیستیدن و یک آمینواسید آرژنین ایجاد می‌شود. برآورد انرژی‌های آزاد گیبس (kcal/ mol)برای بهترین الگو برابر با ۵/۱- است.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-5.1	0.000	0.000
2	-5.0	3.153	3.631
3	-4.9	1.858	2.781
4	-4.9	2.643	4.082
5	-4.8	3.362	4.012
6	-4.8	2.089	2.752
7	-4.7	3.165	4.231
8	-4.7	3.931	4.912
9	-4.7	20.542	21.263
10	-4.6	4.183	4.863

جدول شمارهٔ ۱. نتایج آنالیز داکینگ فلورواوراسیل با پروتئین آلبومین انسانی ۱۰ بر اساس الگوی پیشنهادی اول نرم افزار

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-15]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.2.2.3]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.2.32]



شکل شمارهٔ ۳. نمایش برهم‌کنش داروی فلورواوراسیل با پروتئین آلبومین سرم انسانی در کمپلکس شمارهٔ ۱ با استفاده از نرم‌افزار Pymol

مقادیر منفی°ΔG نشان می‌دهد که این فرایند به‌صورت خودبه‌خودی صورت می‌گیرد و مقدار ثابت اتصال (Ka ≈ 109 L • mol-1) برای توزیع زیستی آن با پلاسمای خون مطلوب است.

در حالت ایدئال، یک تابع امتیازدهی، بهترین امتیاز یعنی منفی‌ترین انرژی آزاد اتصال لیگاند و گیرنده را به صورت‌بندی خاصی از لیگاند متصل به گیرنده اختصاص می‌دهد که از لحاظ انرژی در بهترین حالت خود قرار داشته باشد. یافته‌های به‌دست‌آمده در این مطالعه نشان می‌دهد که پیوندهای درگیر در اتصال داروی فلورواوراسیل با پروتئین سرم آلبومین انسانی، پیوند هیدروژنی و اتصالات هیدروفوبی هستند. در میان همهٔ الگوهای بررسی شده، بهترین نتایج داکینگ مربوط به الگوی پیشنهادی اول است. در واقع، در الگوی اول با منفی‌ترین سطح انرژی اتصال، بیشترین تمایل برای اتصال به اسیدهای آمینه‌های موجود در جایگاه اتصال پروتئین آلبومین سرم انسانی به وجود می‌آید. به‌طورکلی، وجود بخش‌های هیدروفوب، آمین نوع دوم و پیوندهای هیدروژنی بهینه از طریق اتم نیتروژن، اکسیژن و فلوئور، سبب افزایش قدرت اتصال و برهم-کنش داروی فلورواوراسیل با پروتئین سرم آلبومین انسانی می‌شود. در حقیقت، دو عامل مهم‌ترین نقش را در ایجاد بهترین حالت داک‌شده ایفا می‌کنند؛ عامل اول بیشترین و منفی‌رین انرژی اتصال آزاد تخمین زده‌شده است و عامل دوم نیز برهم‌کنش‌های مناسبی است که با اسیدآمینه‌های اصلی جایگاه فعال ایجاد می‌شود. انرژی پیوندی و انرژی داکینگ محاسبه‌شده از نظر مقداری، هریک به ترتیب مجموعه‌ای از انرژی درون‌مولکولی، انرژی آزاد پیچشی و انرژی درونی دارو است. منفی‌ترین انرژی آزاد اتصال نشان می‌دهد که برهم‌کنش‌های مناسب و اتصال‌های محکمی میان فلورواوراسیل و اسیدآمینه‌های اصلی در جایگاه فعال پروتئین سرم آلبومین ایجادشده است. فلورواوراسیل حلقهٔ آلیفاتیک دارد و به همین علت دارای بخش‌های هیدروفوب است و توانایی بالایی را در تشکیل برهم-کنش‌های هیدروفوب با اسیدهای آمینه پاکت اتصال دارد. البته باید توجه داشت که غیرقابل‌انعطاف بودن داروی فلورواوراسیل احتمالاً به ضرر سامانه است و این امر می‌تواند سبب کاهش اثر دارو شود. فلورواوراسیل ساختار کاملاً غیرقابل انعطاف دارد و بدون پیوندهای

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-15]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.2.2.3]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.2.32]

قابل چرخش است. بنابراین، به‌علت وجود نداشتن پیوندهای قابل چرخش و وجود آمین نوع دوم در ساختار فلورواوراسیل، این دارو در مقایسه با سایر داروهای مشابه، اثر ضعیف‌تری را نشان می‌دهد که احتمالاً به‌سبب کانفورمر نامناسب در فضای سه‌بعدی پاکت است و همین امر باعث تضعیف برهم‌کنش‌ها می‌شود.

در الگوی اول، انرژی اتصال بیشتری در مقایسه با سایر الگوها نشان داده‌شده است. علت این امر احتمالاً مربوط به جهت‌گیری فضایی مناسب‌تر این حالت دارو با اسیدهای آمینهٔ جایگاه اتصال آلبومین سرم انسانی است.

بنابراین، بررسی داکینگ الگوهای پیشنهادی نشان می‌دهد که برهم‌کنش‌های هیدروفوبی مناسبی با حفرهٔ هیدروفوب جایگاه فعال پروتئین آلبومین سرم انسانی ایجاد می‌گردد و همین امر سبب می‌شود که برهم‌کنش و اتصال مناسبی میان پروتئین سرم آلبومین انسانی با داروی ضدسرطان فلورواوراسیل صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از حمایت‌های دانشگاه آزاد اسلامی واحد تاکستان تشکر و قدردانی می‌کنند.

References

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber R, Barregard L, Bhutta Z, Brenner H, et al. Global, regional and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study global burden of disease cancer collaboration. JAMA Oncol 2017;3: 524-48. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688
2. Fernandez EJ. Allosteric pathways in nuclear receptors potential targets for drug design. Pharmacol Ther 2018; 183: 152-9. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.10.014
3. Willis RE. Targeted cancer therapy vital oncogenes and a new molecular genetic paradigm for cancer initiation progression and treatment. Int J Mol Sci 2016; 17: 1552-75. doi: 10.3390/ijms17091552
4. Nooridaloii M, Tabarestani S. Molecular genetics and gene therapy in breast cancer a review article. J Sabzevar Uni Med Sci 2010; 17:74-87. doi: 10.29252/iau.28.4.259
5. Nooridaloii M, Zekri A. Aura kinase family roles in cancer diagnosis and treatment a review article. Med Sci J Islamic Azad Uni Tehran 2011; 21: 71-81.
6. Sawyers C. Targeted cancer therapy. Nature 2004; 432: 294-7. doi: 10.1038/nature03095
7. Vulfovich M, Saba N. Molecular biological design of novel antineoplastic therapies. Expert Opin Investig Drugs 2004; 13: 577-607. doi: 10.1517/13543784.13.6.577
8. Olgen S. Overview on anticancer drug design and development. Curr Med Chem 2018; 25: 1704-19. doi: 10.2174/0929867325666171129215610
9. 9. Neidle S. Cancer drug design and discovery. Book Published 2014; doi: 10.1016/C2011-0-07765-7
10. Magalhaes LG, Ferreira LLG, Andricopulo AD. Recent advances and perspectives in cancer drug design. An Acad Bras Cienc 2018; 14: 1233-50. doi: 10.1590/0001-3765201820170823
11. Cui W, Aouidate A, Wang S, Yu Q, Li Y, Yuan S. Discovering anti-cancer drugs via computational methods. Front Pharmacol 2020; 11: 1-14. doi: 10.3389/fphar.2020.00733
12. Torres PHM, Sodero ACR, Jofily P, Silva JRFP. Key topics in molecular docking for drug design. Int J Mol Sci 2019; 20: 4574-603. doi: 10.3390/ijms20184574
13. Wang G, Zhu W. Molecular docking for drug discovery and development a widely used approach but far from perfect. Future Med Chem 2016; 8: 1707-10. doi: 10.4155/fmc-2016-0143
14. Sethi A, Khusbhoo J, Sasikala K, Alvala M. Molecular docking in modern drug discovery principles and recent applications. Book Published 2019; doi: 10.5772/intechopen.85991
15. Ruyck J, Brysbaert G, Blossey R, Lensink M. Molecular docking as a popular tool in drug design, an in silico travel. Adv Appl Bioinform Chem 2016; 9: 1-11. doi: 10.2147/AABC.S105289
16. Jakhar R, Dangi M, Khichi A, Chhillar AK. Relevance of molecular docking studies in drug designing. Curr Bioinformatics 2020; 15: 270-78. doi:10.2174/1574893615666191219094216
17. Collins I, Workman P. New approaches to molecular cancer therapeutics. Nat Chem Biol 2006; 2: 689-700. doi: 10.1038/nchembio840
18. 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; 1:3-7. doi: 10.13172/2054- 4057-1-1-1119
19. Meng XY, Zhang HX, Mezei M, Cui M. Molecular docking a powerful approach for structure based drug discovery. Curr Comput Aided Drug Des 2011; 7: 146-57. doi: 10.2174/157340911795677602
20. Bhogale A, Patel N, Mariam J, Dongre PM, Miotello A, Kothari DC. Comprehensive studies on the interaction of copper nanoparticles with bovine serum albumin using various spectroscopies. Colloids Surf B Biointerfaces 2014; 113: 276-84. doi: 10.1016/j.colsurfb.2013.09.021
21. Chen L, Wu M, LinX, Xie Z. Study on the interaction between human serum albumin and a

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-15]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.2.2.3]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.2.32]

novel bioactive acridine derivative using optical spectroscopy. Luminescence 2011; 26: 172-7. doi: 10.1002/bio.1201
22. Yang H, Huang Y, Liu J, Tang P, Sun Q, Xiong X, et al. Binding modes of environmental endocrine disruptors to human serum albumin insights from STD-NMR, ITC, spectroscopic and molecular docking studies. Sci Rep 2017; 7:11126-37. doi: 10.1038/s41598-017-11604-3
23. Markovic OS, Cvijetic IN, Zlatovic MV, Opsenica IM, Konstantinovic JM, Terzic Jovanovic NV, et al. Human serum albumin binding of certain antimalarial. Spectrochim. Acta A Mol Biomol Spectrosc 2018; 192: 128-36. doi: 10.1016/j.saa. 2017.10.061
24. Mihaelamic AP, Neamţu S, Floare CG, Bogdan M. Calorimetric and spectroscopic studies of the interaction between zidovudine and human serum albumin. Spectrochimica Acta Part A: Spectrochim. Acta A Mol Biomol Spectrosc 2018; 191: 226-32. doi: 10.1016/j.saa.2017.10.032
25. Yamasakia K, Nishic K, Anrakua M, Taguchia K, Maruyamad T, Otagiri M, Metal catalyzed oxidation of human serum albumin does not alter the interactive binding to the two principal drug binding sites. Biochem Biophys Rep. 2018; 14: 155-60. doi: 10.1016/j.bbrep.2018.05.002
26. Shiyovich A, Sasson L, Lev E, Solodky A, Kornowski R, Perl L. Relation of hypoal-buminemia to response to aspirin in patients with stable coronary artery disease. Am J Cardiol 2020; 125: 303-8. doi: 10.1016/j.amjcard. 2019.10.055
27. Rahnama E, Mahmoodianmoghaddam M, Khorsandahmadi, S, Saberi MR, Chamani J. Binding site identification of metformin to human serum albumin and glycated human serum albumin by spectroscopic and molecular modeling techniques a comparison study. J Biomol Struct Dyn2015; 33: 513-33. doi:10.1080/07391102. 2014.893540
28. Litus EA, Kazakov AS, Deryusheva EI, Nemashkalova EL, Shevelyova MP, Nazipova AA, et al. Serotonin promotes serum albumin interaction with the monomeric amyloid β peptide. Int J Mol Sci 2021; 22: 5896-910. doi: 10.3390/ ijms22115896
29. Fleming RA, Milano G, Thyss A, Etienne MCh, Renee N, Schneider M, et al. Correlation between dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral mononuclear cells and systemic clearance of fluorouracil in cancer atients. Cancer Res1992; 52:2899-902
30. Ghafourifard S, Abak A, Tondro anamag F, Shoorei H, Fattahi F, et al. 5-Fluorouracil: A Narrative review on the role of regulatory mechanisms in driving resistance to this chemotherapeutic agent. Front Oncol 2021; 11: 1-21. doi: 10.3389/fonc.2021.658636
31. Christensen SH, Roest B, Besselink N, Janssen R, Boymans S, Artens JWM, et al. 5-Fluorouracil treatment induces characteristic T>G mutations in human cancer. Nat Commun 2019; 10: 4571-82.doi:10.1038/s41467-019-12594-8
32. Parsa NZ, Mukherjee AB, Gaidano G, Hauptschein RS, Dallafavera R, Lenoir G. Cytogenetic and molecular analyis of 6q deletions in Burkitt´s lymphoma cell lines. Genes Chromosom Cancer 1994; 9: 13-8. doi: 10.1002/gcc.2870090104.
33. Paal K, Shkarupin A, Beckford L. Paclitaxel binding to human serum albumin automated docking studies. Bioorg Med Chem 2007; 15: 1323-9. doi: 10.1016/j.bmc.2006.11.012
34. Ajmal MR, Nusrat S, Alam P, Zaidi N, Khan MV, Zaman M. Interaction of anticancer drug clofarabine with human serum albumin and human α-1 acid glycoprotein. Spectroscopic andmolecular docking approach. J Pharm Biomed Anal 2017; 135: 105-6. doi: 10.1016/j.jpba.2016.12.001.
35. Sun Z, XuH, Cao Y, Wang F, Mi W. Elucidating the interaction of propofol and serum albumin byspectroscopic and docking methods. J Mol Liq 2016; 219: 405-10. doi: 10.1016/j.molliq. 2016.03.040.
36. Heydargoy MH. Investigation of antiviral drugs with direct effect on RNA polymerases and simulation of their binding to SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase by molecular docking method. Iran J Microbiol 2020; 14: 342-7. doi: 10.30699/ijmm.14.4.342.
37. Yuriev E, Holien J, Ramsland PA. Improvements, trends and new ideas in molecular docking 2012-2013 in review. J Mol Recognit 2015; 28: 581-604. doi: 10.1002/jmr.2471

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-15]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.2.2.3]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.2.32]