مقاله پژوهشی

مجله انفورماتیک سلامت و زیست‌پزشکی
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی
دوره ششم شماره سوم. ص ۲۶۳-۲۵۵، ۱۳۹۸

بررسی خصوصیات دینامیک باقی‌مانده‌های جایگاه اتصال وارفارین-آزاپروپازون در پروتئین آلبومین سرم انسانی

امیرحسین ساعی‌نیا[۱]، محمد تقی‌زاده[۲]*، سیدمهدی علوی[۳]

• دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۱/۲۵ • پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۳/۲۷

مقدمه: آلبومین سرم انسانی یکی از مهم‌ترین پروتئین‌های خون است که توانایی اتصال به گستره زیادی از مواد مختلف و داروهای مختلفی مانند وارفارین را دارد؛ بنابراین شناخت سرم آلبومین در مطالعات دارویی نقش بسیار مهمی دارد. در این پژوهش به مطالعه دینامیک باقی‌مانده‌های جایگاه اتصال وارفارین سرم آلبومین پرداخته شد.

روش: ابتدا ساختار ۳ بعدی آلبومین (PDB ID:4G04) از پایگاه داده RCSB دریافت شد. سپس به کمک بسته نرم‌افزاری گرومکس شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در مدت ۳۰ نانوثانیه بر روی زنجیره آی این ساختار کریستالوگرافی انجام شد.

نتایج: با استفاده از آنالیز RMSD که بر روی باقی‌مانده‌های جایگاه اتصال انجام شد، مشاهده شد که ۲ باقی‌مانده آرژینین ۱۸۶ و ۲۱۸ دارای تغییرات RMSD زیادی هستند، ۲ باقی‌مانده لیزین ۱۸۵ و ۱۹۰ تقریباً دارای تغییرات زیادی هستند؛ ولی از آرژینین‌ها کمتر است و باقی‌مانده‌های دیگر مانند گلیسین ۱۸۹ دارای تغییرات بسیار کمی هستند. تغییرات RMSD باقی‌مانده‌ها با سطح در دسترس حلال رابطه مستقیم دارد.

نتیجه‌گیری: نتایج به دست آمده نشان داد که جایگاه اتصال وارفارین در آلبومین می‌تواند وضعیت‌های کنفورماسیونی متنوعی با توجه به دینامیک باقی‌مانده‌های خود بگیرد. این مسئله می‌تواند در طراحی دارو بسیار مهم باشد. در کل بر اساس نتایج، باقی‌مانده‌ها به ۳ دسته تقسیم شدند. از میان آن‌ها تریپتوفان ۲۱۴ که بر اساس مقالات مختلف یکی از مهم‌ترین باقی‌مانده‌های جایگاه اتصال به حساب می‌آید جزء کم تحرک‌ترین باقی‌مانده‌های جایگاه اتصال دسته‌بندی شد.

کلید واژه‌ها: آلبومین سرم انسانی، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، جایگاه اتصال سادلو I، آزاپروپازون، آر ام اس دی

•**ارجاع:** ساعی‌نیا امیرحسین، تقی‌زاده محمد، علوی سیدمهدی. بررسی خصوصیات دینامیک باقی‌مانده‌های جایگاه اتصال وارفارین-آزاپروپازون در پروتئین آلبومین سرم انسانی. مجله انفورماتیک سلامت و زیست‌پزشکی ۱۳۹۸؛ ۶(۳): ۲۵۵-۶۳.

۱. دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲. دکتری تخصصی بیوانفورماتیک، گروه بیوتکنولوژی میکروبی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۳. دکتری تخصصی سلولی- مولکولی، دانشیار، گروه بیوتکنولوژی کشاورزی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری، تهران، ایران
* **نویسنده مسئول:** تهران، خیابان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، گروه زیست‌فناوری
• **شماره تماس:** ۰۲۱۲۲۲۳۷۱۴۷ • **Email:** mtaghizadeh@ut.ac.ir

[Downloaded from jhbmi.ir on 2024-10-12]

مقدمه

آلبومین سرم انسانی (Human Serum Albumin) یکی از فراوان‌ترین پروتئین‌های پلاسما خون است که حدود ۸۰٪ فشار اسمزی خون را تأمین می‌کند [۱]. این پروتئین، پروتئینی کروی و تک رشته است که دارای ۵۸۵ باقی مانده است و همچنین مطالعات بر روی کریستال به دست آمده از این پروتئین نشان داده که دارای ۳ دومین (I،II و III) است و هردومین دارای ۲ زیردومین A و B است [۴-۱]. سرم آلبومین دارای ۱۷ پیوند دی‌سولفید و یک سیستئین آزاد (CYS34) است [۴،۵]. سرم آلبومین در کبد ساخته می‌شود و به صورت یک پروتئین غیر گلیکوزیده وارد گردش خون می‌شود. بر روی این پروتئین در طول دهه‌های مختلف تحقیقات زیادی انجام شده است؛ زیرا مطالعات نشان داده که سرم آلبومین توانایی اتصال به گستره زیادی از مواد مختلف نظیر یون روی، اسیدهای چرب، اسیدهای آمینه، متابولیت‌های مختلف (بیلی‌روبین و ...) و مواد دیگر را دارد. همچنین داروهای مختلف مانند وارفارین با کمک این پروتئین در بدن به گردش در می‌آیند؛ بنابراین شناخت سرم آلبومین در مطالعات دارویی نقش بسیار مهمی دارد [۸-۴،۶].

شناخت بیشتر جایگاه‌های اتصال سرم آلبومین کمک مهمی به مطالعه برهمکنش سرم آلبومین با ترکیباتی که به وسیله این پروتئین در خون جابه‌جا می‌شوند، می‌کند. در دهه ۱۹۷۰ Sudlow و همکاران اولین کسانی بودند که بر روی برهمکنش بین سرم آلبومین و ترکیبات دارویی به وسیله روش‌های آزمایشگاهی کار کردند. جایگاه‌های اتصالی که این گروه بر روی آن کار کردند به نام‌های جایگاه (Sudlow-site I,II) بود [۹]. جایگاه اتصال I مخصوص اتصال به آنیون‌های دارای ساختار حلقه‌ای ناهمگن (heterocyclic anions) با بار خنثی است و جایگاه اتصال II مخصوص اتصال به کربوکسیلات‌های دارای حلقه آروماتیکی است همچنین بر پایه اتصال دو دارو مهم وارفارین و ایبوپروفن این جایگاه‌ها به نام‌های جایگاه اتصال وارفارین (warfarin site) و جایگاه اتصال ایبوپروفن (ibuprofen site) نیز شناخته می‌شوند [۹،۱۰]. تحقیقات درباره برهمکنش اسیدهای چرب و سرم آلبومین به وسیله گروه‌های مختلفی گزارش شده است [۱۰-۱۲]. به عنوان مثال Curry و همکاران هفت جایگاه اتصال مجزا برای اتصال اسیدهای چرب به سرم آلبومین از روی کریستال گرافی سرم آلبومین فرض کرده‌اند [۶].

آزاپروپازون یک داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی می‌باشد که دارای ساختار حلقه‌ای ناهمگن است. از این دارو در درمان دردهای مفصلی و عضلانی، روماتوئید مفصلی، نقرس و ... استفاده می‌شود. این دارو به جایگاه اتصال وارفارین آلبومین سرم انسانی متصل می‌شود [۱۵-۱۳].

در مطالعات طراحی دارو شناخت موانع کنفورماسیونی در روند شناسایی لیگاند هدف بسیار مهم است. برای انجام این کار روش‌های مختلفی که شامل کریستالو گرافی اشعه ایکس، ان ام آر (Nuclear Magnetic Resonance) و میکروسکوپ الکترونی نگاره (Scanning Electron Microscope) وجود دارد. علاوه بر این‌ها می‌توان از روش‌های محاسباتی مانند شبیه‌سازی دینامیک مولکولی (Molecular Dynamics Simulation) استفاده کرد، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی این امکان را می‌دهد تا پروتئین از حالت استاتیک به حالت دینامیک درآمده و مطالعات بهتر و دقیق‌تری بر روی آن انجام شود [۱۶،۱۷]. همچنین مشاهده شده است وقتی که برای بازدهی بهتر داده‌های شبیه‌سازی دینامیک مولکولی از شبیه‌سازی داکینگ استفاده می‌شود، نتایج بهتری در مقایسه با روش‌های تجربی به دست می‌آید [۱۸]. برای شناخت بهتر سرم آلبومین هم از مطالعات دینامیک مولکولی و آنالیزهای آن مانند (Root-Mean-Square Deviation) RMSD و (Root-Mean-Square Fluctuation) RMSF استفاده شده است [۲۱-۱۹]؛ اما در این مطالعات کمتر به آنالیز باقی‌مانده‌ها به صورت مجزا پرداخته شده است.

در این مطالعه سعی شد به آنالیز مجزای باقی‌مانده‌های جایگاه اتصال پروتئین آلبومین سرم انسانی با استفاده از تکنیک شبیه‌سازی دینامیک مولکولی پرداخته شود.

روش

پایگاه داده RCSB PDB، یک پایگاه داده ذخیره‌سازی اطلاعات ساختارهای ۳ بعدی درشت مولکول‌های زیستی از جمله پروتئین‌ها است [۲۲،۲۳]. با کمک این پایگاه داده، ساختار ۳ بعدی آلبومین سرم انسانی نوع وحشی با شناسه پی دی بی PDB ID:4G03 به منظور انجام شبیه‌سازی دینامیک مولکولی دریافت شد. ساختار ۳ بعدی پروتئین که به همراه داروی آزاپروپازون با شناسه پی.دی.بی PDBID:2BX8 به صورت کو-کریستال در پایگاه داده RCSB موجود بود نیز دریافت شد و برای شناسایی جایگاه اتصال آزاپروپازون از آن استفاده شد.

شبیه‌سازی دینامیک مولکولی به کمک بسته نرم‌افزاری

[Downloaded from jhbmi.ir on 2024-10-12]

گرومکس (GROMACS) نسخه ۴.۵.۵ انجام شد. از آب TIP3P به عنوان حلال استفاده شد، همچنین برای خنثی‌سازی سامانه، ۱۵ یون سدیم اضافه شد تا بار سامانه به تعادل برسد و خنثی شود. برای میدان‌های نیرو از امبر ۹۹ اس بی (AMBER99SB) استفاده شد. مدت زمان شبیه‌سازی ۳۰ نانو ثانیه بود و هر گام آن معادل ۲ فمتوثانیه در نظر گرفته شد.

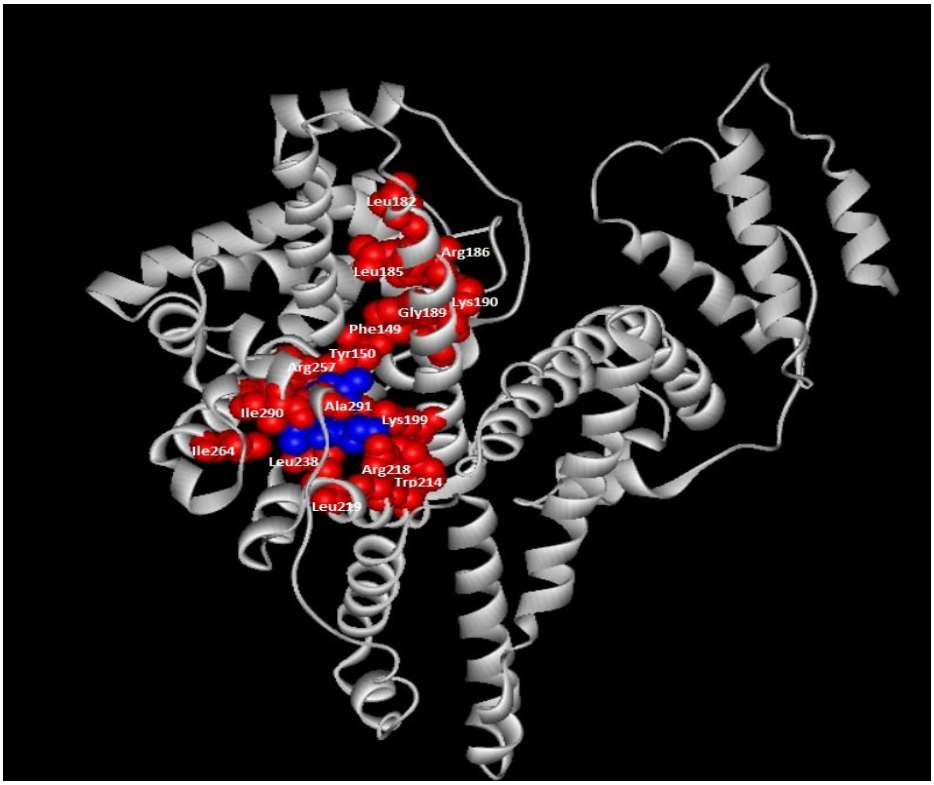
از نرم‌افزار کایمرا (Chimera) نسخه ۱.۱۳.۱ به منظور پیدا کردن باقی‌مانده‌هایی که در شکاف جایگاه اتصال قرار دارند، استفاده شد. بدین‌صورت باقی مانده‌هایی که در حد فاصل ۴ آنگستروم ترکیب دارویی قرار داشتند، انتخاب شدند که ۲۰ باقی مانده بودند.

سطح در دسترس حلال (Accessible Surface Area)

با استفاده از سرور اینترنتی وادار (VADAR) سطح در دسترس حلال (ASA) باقی‌مانده‌های جایگاه اتصال سرم آلبومین به دست آورده شد. از داده‌های این سرور فرم مطلق سطح در دسترس حلال مورد استفاده قرار گرفت که دیمانسیون آن برابر آنگستروم مربع بود.

نتایج

برای تشخیص باقی‌مانده‌های جایگاه اتصال به کمک نرم‌افزار کایمرا از ساختار آلبومین سرم انسانی به همراه یکی از لیگاندهای آن به نام آزاپروپازون که در جایگاه اتصال وارفارین قرار دارد و در دردهای مفصلی و عضلانی هم کاربرد دارد، استفاده شد؛ لذا در این پژوهش به جایگاه اتصال مورد مطالعه، جایگاه اتصال وارفارین–آزاپروپازون گفته شد. با کمک نرم‌افزار کایمرا باقی‌مانده‌هایی که در فاصله ۴ آنگستروم قرار داشتند، شناسایی شد که ۲۰ باقی مانده آن عبارت‌اند از: آرژینین ۱۸۶، ۲۱۸ و ۲۵۷، ایزولوسین ۱۴۲، ۲۶۴ و ۲۹۰، لوسین ۱۸۲، ۱۸۵، ۲۱۹ و ۲۳۸، هیستیدین ۱۴۶ و ۲۴۲، لیزین ۱۹۰ و ۱۹۹، فنیل آلانین ۱۴۹، تیروزین ۱۵۰، گلیسین ۱۸۹، سرین ۱۹۳، تریپتوفان ۲۱۴، آلانین ۲۹۱ (شکل ۱). به تقریب می‌توان گفت که این باقی مانده‌ها متعلق به جایگاه اتصال اول سرم آلبومین که به جایگاه اتصال وارفارین معروف است، بودند.



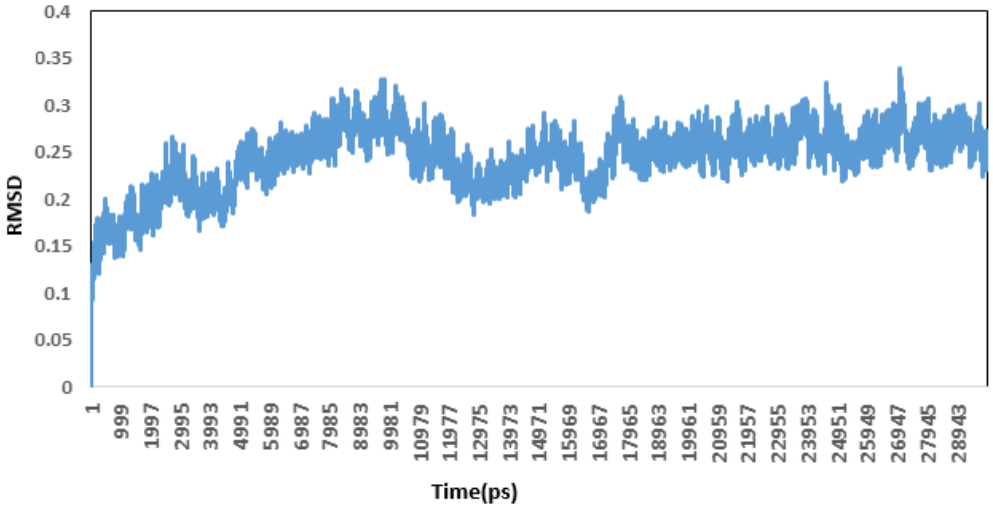
شکل ۱: سرم آلبومین به همراه لیگاند آزاپروپازون به شکل فضا پر کن

* لیگاند با رنگ آبی و باقی مانده‌های جایگاه اتصال با رنگ قرمز مشخص شده‌اند و تعدادی از باقی‌مانده‌ها برچسب خورده‌اند.

در ابتدا برای بررسی پایداری ساختار در محیط شبیه‌سازی دینامیک مولکولی آنالیز آر ام اس دی (RMSD) برای کل پروتئین محاسبه شد. نتیجه این محاسبه در نمودار ۱ قابل مشاهده است. چنان که در این نمودار دیده شد تغییرات آر ام

[Downloaded from jhbmi.ir on 2024-10-12]

اس دی از حدود ۱۸۰۰۰ پیکوثانیه که معادل ۱۸ نانوثانیه بود تا انتهای زمان شبیه‌سازی که ۳۰ نانوثانیه است، پایداری آن را نشان داد.



نمودار ۱: آر ام اس دی کل برای کربن آلفا در پروتئین آلبومین سرم انسانی در مدت ۳۰ نانوثانیه

* محور ایکس زمان بر حسب پیکو ثانیه است و محور وای مقدار آر ام اس دی بر حسب نانومتر است.

برای مطالعه تغییرات کنفورماسیونی باقی‌مانده‌ها آنالیز آر ام اس دی به صورت اختصاصی برای تک‌تک باقی‌مانده‌های جایگاه اتصال وارفارین محاسبه شد که نتایج حاصل از آنالیز در نمودار ۲ و ۳ ارائه شد. نمودار ۲ نشان دهنده دسته‌بندی باقی‌مانده‌های این جایگاه اتصال بر اساس میانگین آر ام اس دی بود و نمودار ۳ نشان دهنده تغییرات مقادیر آر ام اس دی باقی‌مانده‌های جایگاه اتصال در مدت زمان ۳۰ نانوثانیه است. در نمودار ۲ چنان که دیده شد باقی مانده‌ها بر اساس مقدار متوسط آر ام اس دی خود به ۳ دسته تقسیم شده‌اند. دسته اول شامل ۲ آرژینین ۱۸۶ و ۲۱۸ بود که دارای بیشترین مقدار متوسط تغییرات آر ام اس دی بودند. این مقدار بین ۰/۱۲۷ و ۰/۱۴ است. دسته دوم شامل ۲ باقی‌مانده لیزین ۱۹۰ و لوسین ۱۸۵ است که مقدار متوسط آر ام اس دی آن‌ها بین ۰/۰۴۸ و ۰/۰۸۵ بود و دسته سوم که مقدار متوسط آر ام اس دی آن‌ها بین ۰/۰۱۱ و ۰/۰۴۲ است و شامل ۱۶ باقی‌مانده شد. در بخش الف نمودار ۳، تغییرات آر ام اس دی ۳ آرژینین مربوط به این جایگاه اتصال دیده شد. بر اساس نمودار ۲ از ۳ آرژینین این جایگاه اتصال ۲ مورد در دسته اول و ۱ مورد در دسته سوم قرار دارد. به این معنی که ۲ آرژینین ۱۸۶ و ۲۱۸ دارای بیشترین تغییرات کنفورماسیونی در میان همه باقی‌مانده‌های این جایگاه اتصال بودند و آرژینین سوم (۲۵۷) به شکل غیر منتظره‌ای در دسته سوم قرار گرفت. سطح در دسترس حلال برای ۳ آرژینین مورد بحث یعنی ۱۸۶، ۲۱۸ و ۲۵۷ به ترتیب شامل ۱۱۳، ۴۵/۷ و ۱۴/۳ آنگستروم مربع بود. این مسئله در بردارنده ۲ نکته جالب بود: ۱- مقدار سطح در دسترس حلال برای این ۳ باقی‌مانده متناسب با مقدار متوسط آر ام اس دی آن‌ها تغییر نمود. ۲- مقدار سطح در دسترس آرژینین دوم (۲۱۸) به مقدار قابل‌توجهی نسبت به آرژینین اول (۱۸۶) کاهش نشان داد؛ اما این مقدار قابل‌توجه کاهش تأثیر چندانی بر روی مقدار متوسط آر ام اس دی نداشت. این مسئله نشان داد که تغییر مقدار متوسط آر ام اس دی برای باقی‌مانده‌های آرژینینی تا حدود زیادی در برابر کاهش سطح در دسترس حلال مقاومت کرد.

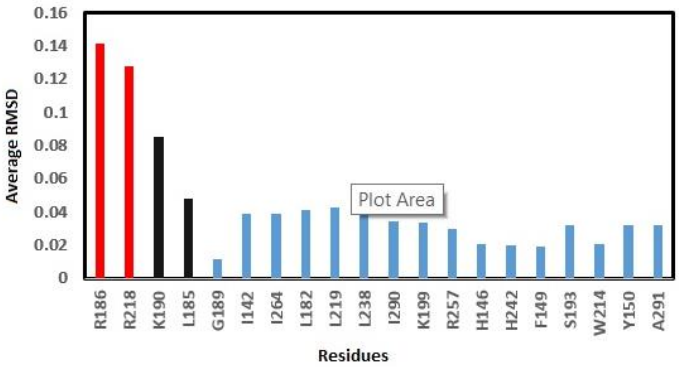
در مورد لیزین‌های جایگاه اتصال دیده شد که یکی از آن‌ها دارای متوسط آر ام اس دی بالا بود؛ اما در گروه دوم قرار گرفت. به طورکلی می‌توان گفت متوسط تغییرات آر ام اس دی و به تبع آن تغییرات کنفورماسیونی در آرژینین‌های جایگاه اتصال به طور متوسط بیشتر از لیزین‌ها است؛ اما بررسی سطح در دسترس حلال نشان داد که همانند آرژینین‌ها میزان تغییرات آر ام اس دی باقی‌مانده‌ها با سطح در دسترس حلال رابطه مستقیم دارد. سطح در دسترس حلال برای لیزین ۱۹۰، ۷۴/۵ و برای لیزین ۱۹۹، ۱۸/۴ بود.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2024-10-12]

از ۴ لوسین موجود در جایگاه اتصال، ۱ مورد (۱۹۰) در دسته دوم و ۳ مورد در دسته سوم قرار گرفت.

در نمودار ۳ بخش الف، مشاهده شد الگوی تغییرات آر ام اس دی برای ۳ باقی‌مانده آرژینینی ۱۸۶، ۲۱۸ و ۲۵۷ با یکدیگر تفاوت‌هایی دارد. همچنین آرژینین ۲۵۷ با دامنه نوسان اندک در طول شبیه‌سازی در پایین نمودار مشاهده شد؛ اما آرژینین ۱۸۶ و ۲۱۸ دارای نوسان آر ام اس دی هستند که در رنج متفاوتی نسبت به ۲۵۷ رخ داد. به این ترتیب آرژینین ۱۸۶ و ۲۱۸ در ارتفاع بالاتری از آر ام اس دی نسبت به ۲۵۷ در طول ۳۰ نانوثانیه شبیه‌سازی، نوسان دارند. همچنین در بخش الف نمودار ۳ مشاهده شد در ابتدای منحنی‌های مربوط به آرژینین‌های ۱۸۶ و ۲۱۸ کمی تغییرات الگوی نوسان مشاهده شد؛ اما برای کل طول ۲۵۷ و بخش اعظم ۱۸۶ و ۲۱۸ تغییرات الگوی نوسان مشاهده نشد.

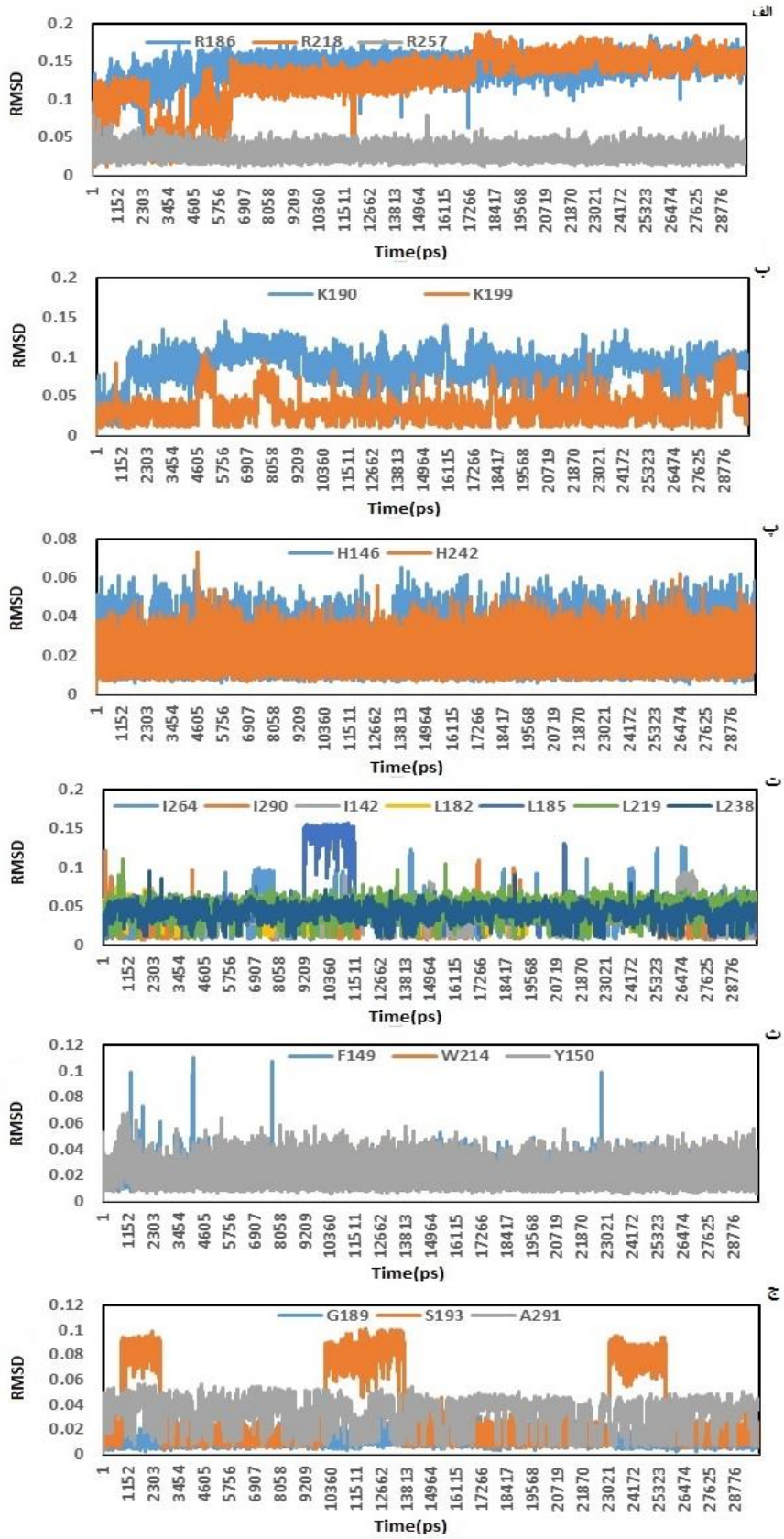
در کل منحنی‌های نمودار ماکزیمم تغییرات الگوی نوسان در قسمت ج، باقی‌مانده سرین ۱۹۳ و در این قسمت پس از آلانین ۲۹۱ قرار دارد. در قسمت ث تغییرات الگوی نوسان چندان مشاهده نشد فقط برای فنیل آلانین به مقدار اندک مشاهده شد. در قسمت ت که مربوط به ایزولوسین و لوسین‌های جایگاه اتصال بود، نوسان‌هایی مشاهده شد که در اکثر مواقع زیاد نیستند. در این قسمت ماکزیمم نوسان‌ها بیشتر به لوسین ۱۸۵ و ایزولوسین ۲۶۴ مربوط بود. نوسان تغییرات قابل ذکری در قسمت پ مشاهده نشد. در قسمت ب در هر دو لیزین ۱۹۰ و ۱۹۹ تغییرات الگو نوسان مشاهده نشد. این تغییرات الگوی نوسان بیشتر نشان دهنده امکان انتخاب کنفورماسیون‌های پایدار به وسیله زنجیره جانبی اسیدآمینه‌ها است؛ بنابراین در مواردی که تغییرات الگوی نوسان مشاهده نشد، تنها یک کنفورماسیون برای باقی‌مانده مربوطه امکان دارد. البته این تغییرات در الگوی نوسان ممکن است به دلیل تغییرات مربوط به جایگاه زنجیره جانبی یا اسکلت اصلی پروتئین هم باشد.



نمودار ۲: میانگین تغییرات آر ام اس دی باقی‌مانده‌های جایگاه اتصال ترکیب آزاپروپازون بر روی پروتئین آلبومین سرم انسانی

* محور ایکس نام باقی‌مانده‌های جایگاه اتصال است و محور وای مقدار میانگین تغییرات آر ام اس دی آن‌ها بود.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2024-10-12]



نمودار ۳: آر ام اس دی باقی‌مانده‌های جایگاه اتصال ترکیب آزاپروپازون بر روی پروتئین آلبومین سرم انسانی

* محور ایکس زمان بر حسب پیکو ثانیه است. محور وای مقدار آر ام اس دی باقی‌مانده‌ها است. نمودار الف، نمودار آرژینین ۱۸۶، ۲۱۸ و ۲۵۷، نمودار ب شامل لیزین ۱۹۰ و ۱۹۹، نمودار پ هیستیدین ۱۴۶ و ۲۴۲، نمودار ت ایزولوسین ۲۶۴، ۲۹۰، ۱۴۲ و لوسین ۱۸۲، ۱۸۵، ۲۱۹ و ۲۳۸، نمودار ث فنیل آلانین ۱۴۹، تریپتوفان ۲۱۴، تیروزین ۱۵۰ و نمودار ج شامل گلیسین ۱۸۹، سرین ۱۹۳ و آلانین ۲۹۱ بود.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2024-10-12]

بحث و نتیجه‌گیری

آلبومین سرم انسانی یکی از مهم‌ترین پروتئین‌های انسانی با عملکردهای گوناگون است که در پلاسمای خون انجام وظیفه می‌کند. داروی آزاپروپازون که جایگاه اتصال آن در این پژوهش مورد مطالعه قرار گرفت، یکی از مهم‌ترین داروها در حوزه درمان بیماری‌های مفصلی و عضلانی است. در این پژوهش به مطالعه دینامیک باقی‌مانده‌های این جایگاه اتصال با استفاده از تکنیک شبیه‌سازی دینامیک مولکولی پرداخته شد. نتایج به دست آمده نشان داد که این جایگاه اتصال می‌تواند وضعیت‌های متنوعی با توجه به دینامیک باقی‌مانده‌های خود بگیرد. این مسئله می‌تواند در مطالعات اتصال دارو به این پروتئین بسیار مهم باشد. در پژوهش حاضر فقط به مطالعه یک جایگاه اتصال پرداخته شد و برای شناخت بیشتر آلبومین سرم انسانی بهتر است که جایگاه‌های اتصال دیگر آلبومین نیز مورد مطالعه قرار بگیرد.

در بسیاری از مطالعات دینامیک مولکولی بر روی آلبومین تمرکز بر روی مقایسه فرم با دارو و بدون دارو بود، در حالی که در مقاله حاضر تمرکز بر روی مطالعات دینامیک باقی‌مانده‌های مربوط به جایگاه اتصال وارفارین بدون اتصال دارو بود [۲۷-۲۴].

دینامیک باقی‌مانده‌های جایگاه اتصال در آلبومین جدیداً مورد توجه قرار گرفته است. در پژوهش Mukherjee و همکاران، مشخص شده است که روتامرهای مختلف تریپتوفان ۲۱۴ در تنوع ساختاری این پروتئین نقش دارد. در این پژوهش دینامیک همه باقی‌مانده‌های جایگاه اتصال از جمله تریپتوفان ۲۱۴ مورد بررسی قرار گرفت و بر اساس نتایج این پژوهش تریپتوفان ۲۱۴ جزء کم تحرک‌ترین باقی‌مانده‌ها در جایگاه اتصال بود. در بخش یافته‌های این پژوهش تریپتوفان ۲۱۴ در دسته سوم (میانگین RMSD بین ۰/۰۱۱ و ۰/۰۴۲) قرار دارد. البته این مطالعه در عدم حضور لیگاند صورت گرفته است [۲۸].

با بررسی‌های فراوانی که انجام شد مطالعات چندانی مربوط به دینامیک جایگاه اتصال آلبومین مشاهده نشد. به این ترتیب می‌توان گفت این پژوهش جزء اولین پژوهش‌هایی است که دینامیک باقی‌مانده‌های جایگاه اتصال آلبومین را با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی به صورت جامع مورد بررسی قرار داد. با استفاده از پژوهش‌های انجام شده در این مطالعه می‌توان رفتار دینامیکی باقی‌مانده‌های جایگاه اتصال را شناخت که این شناخت می‌تواند در طراحی دارو و شناخت بهتر آلبومین کمک کند. البته استفاده از آر ام اس دی باقی‌مانده‌ها (یا آر ام اس دی باقی‌مانده محور) در کارهای قبلی به دفعات مورد استفاده قرار گرفته است؛ اما چنین آنالیزی برای مطالعه جایگاه اتصال وارفارین در پروتئین سرم آلبومین انسانی مشاهده نشد [۲۹،۳۰].

تشکر و قدردانی

این مقاله هیچ‌گونه حامی مالی نداشته است. بدین‌وسیله از همکاری آقایان عبدالله شیرازی و دکتر رهبر قاسمی صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

بدین‌وسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

1. Riahi-Madvar A, Ghaseminesab A. Study of the CuO nanoparticles interaction with human serum albumin using fluorescence technique. Journal of Molecular and Cellular Research 2017; 30(4):339-48. [In Persian]

2. Chen L, Wu M, Lin X, Xie Z. Study on the interaction between human serum albumin and a novel bioactive acridine derivative using optical spectroscopy. Luminescence 2011;26(3):172-7. doi: 10.1002/bio.1201.

3. Wardell M, Wang Z, Ho JX, Robert J, Ruker F, Ruble J, et al. The atomic structure of human methemalbumin at 1.9 A. Biochem Biophys Res Commun 2002;291(4):813-9. doi: 10.1006/bbrc.2002.6540

4. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5 A resolution. Protein Eng 1999;12(6):439-46. doi:10.1093/protein/12.6.439

5. Bocedi A, Cattani G, Stella L, Massoud R, Ricci G. Thiol disulfide exchange reactions in human serum albumin: the apparent paradox of the redox transitions of Cys34. FEBS J 2018;285(17):3225-7. doi: 10.1111/febs.14609.

6. Curry S, Brick P, Franks NP. Fatty acid binding to human serum albumin: new insights from crystallographic studies. Biochim Biophys Acta 1999;1441(2-3):131-40. doi:10.1016/s1388-1981(99)00148-1

7. Li Y, He W, Liu H, Yao X, Hu Z. Daidzein interaction with human serum albumin studied using optical spectroscopy and molecular modeling methods. Journal of Molecular Structure 2007;831(1):144-50. doi.org/10.1016/j.molstruc.2006.07.034

8. Petitpas I, Bhattacharya AA, Twine S, East M, Curry S. Crystal structure analysis of warfarin binding to

[Downloaded from jhbmi.ir on 2024-10-12]

human serum albumin: anatomy of drug site I. J Biol Chem. 2001;276(25):22804-9. doi: 10.1074/jbc.M100575200

9. Sudlow G, Birkett DJ, Wade DN. Further characterization of specific drug binding sites on human serum albumin. Mol Pharmacol 1976;12(6):1052-61.

10. Tugaeva KV, Faletrov YV, Allakhverdiev ES, Shkumatov VM, Maksimov EG, Sluchanko NN. Effect of the NBD-group position on interaction of fluorescently-labeled cholesterol analogues with human steroidogenic acute regulatory protein STARD1. Biochem Biophys Res Commun 2018;497(1):58-64. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.014.

11. Simard JR, Zunszain PA, Hamilton JA, Curry S. Location of high and low affinity fatty acid binding sites on human serum albumin revealed by NMR drug-competition analysis. J Mol Biol 2006;361(2):336-51. doi:10.1016/j.jmb.2006.06.028

12. Bhattacharya AA, Grune T, Curry S. Crystallographic analysis reveals common modes of binding of medium and long-chain fatty acids to human serum albumin. J Mol Biol 2000;303(5):721-32. doi:10.1006/jmbi.2000.4158

13. Gaihede ML. Treatment of otitis media with retroauricular injection of an anti-inflammatory drug. Google Patents; 2019.

14. Markovic OS, Cvijetic IN, Zlatovic MV, Opsenica IM, Konstantinovic JM, Terzic Jovanovic NV, et al. Human serum albumin binding of certain antimalarials. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc 2018;192:128-39. doi: 10.1016/j.saa.2017.10.061.

15. Kress HG, Baltov A, Basinski A, Berghea F, Castellsague J, Codreanu C, et al. Acute pain: a multifaceted challenge - the role of nimesulide. Curr Med Res Opin 2016;32(1):23-36. doi: 10.1185/03007995.2015.1100986.

16. McGee TD, Edwards J, Roitberg AE. Preliminary molecular dynamic simulations of the estrogen receptor alpha ligand binding domain from antagonist to apo. Int J Environ Res Public Health 2008;5(2):111-4. doi: 10.3390/ijerph2008050014

17. Kaye SL, Sansom MS, Biggin PC. Molecular dynamics simulations of the ligand-binding domain of an N-methyl-D-aspartate receptor. J Biol Chem 2006;281(18):12736-42. doi:10.1074/jbc.M512728200

18. Talele TT, McLaughlin ML. Molecular docking/dynamics studies of Aurora A kinase inhibitors. J Mol Graph Model 2008;26(8):1213-22. doi:10.1016/j.jmgm.2007.11.003

19. Deeb O, Rosales-Hernandez MC, Gomez-Castro C, Garduno-Juarez R, Correa-Basurto J. Exploration of human serum albumin binding sites by docking and molecular dynamics flexible ligand-protein interactions. Biopolymers 2010;93(2):161-70. doi: 10.1002/bip.21314.

20. Artali R, Bombieri G, Calabi L, Del Pra A. A molecular dynamics study of human serum albumin binding sites. Farmaco 2005;60(6-7):485-95. doi:10.1016/j.farmac.2005.04.010

21. Sudhamalla B, Gokara M, Ahalawat N, Amooru DG, Subramanyam R. Molecular dynamics simulation and binding studies of beta-sitosterol with human serum albumin and its biological relevance. J Phys Chem B 2010;114(27):9054-62. doi: 10.1021/jp102730p.

22. Rose PW, Bi C, Bluhm WF, Christie CH, Dimitropoulos D, Dutta S, et al. The RCSB Protein Data Bank: new resources for research and education. Nucleic Acids Res 2013;41(Database issue):D475-82. doi: 10.1093/nar/gks1200.

23. Deshpande N, Addess KJ, Bluhm WF, Merino-Ott JC, Townsend-Merino W, Zhang Q, et al. The RCSB Protein Data Bank: a redesigned query system and relational database based on the mmCIF schema. Nucleic Acids Res 2005;33(Database issue):D233-7. doi:10.1093/nar/gki057

24. Narwal M, Kumar D. Molecular dynamics simulation as a tool for assessment of drug binding property of human serum albumin. Mol Biol Rep 2018;45(6):1647-52. doi: 10.1007/s11033-018-4308-3.

25. Guan J, Yan X, Zhao Y, Lu J, Sun Y, Peng X. Investigation of the molecular interactions of triclocarban with human serum albumin using multispectroscopies and molecular modeling. J Biomol Struct Dyn 2019;37(13):3550-65. doi: 10.1080/07391102.2018.1520149.

26. Ding X, Suo Z, Sun Q, Gan R, Tang P, Hou Q, et al. Study of the interaction of broad-spectrum antimicrobial drug sitafloxacin with human serum albumin using spectroscopic methods, molecular docking, and molecular dynamics simulation. J Biomol Struct Dyn 2019;37(13):3550-65. doi: 10.1080/07391102.2018.

27. Gan N, Sun Q, Zhang M, Tang P, Zhao L, Xie T, et al. Insights into the interaction of ulipristal acetate and human serum albumin using multi-spectroscopic methods, molecular docking, and dynamic simulation. J Biomol Struct Dyn 2019;37(11):2989-98. doi: 10.1080/07391102.2018.1502686.

28. Mukherjee S, Ganorkar K, Kumar A, Sehra N, Ghosh SK. Switching of Trp-214 intrinsic rotamer population in human serum albumin: An insight into the aftermath of embracing therapeutic bioorganic luminophore azapodophyllotoxin into sudlow site I. Bioorganic Chemistry 2019;84:63-75. doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.11.015

29. Liu WS, Wang RR, Sun YZ, Li WY, Li HL, Liu CL, et al. Exploring the effect of inhibitor AKB-9778 on VE-PTP by molecular docking and molecular dynamics simulation. J Cell Biochem 2019;120(10):17015-29. doi: 10.1002/jcb.28963.

30. Bhuyan R, Seal A. Exploration and validation of diphosphate-based Plasmodium LytB inhibitors using computational approaches. Journal of Molecular Recognition 2019;32(2):e2762. doi.org/10.1002/jmr.2762

[Downloaded from jhbmi.ir on 2024-10-12]

Original Article

Journal of Health and Biomedical Informatics
Medical Informatics Research Center
2019; 6(3): 255-263

Investigating Dynamic Properties of Residues of Warfarin-Azapropazone Binding Site in Human Serum Albumin

Saeinia Amir Hossein[1], Taghizadeh Mohammad[2*], Alavi Seyed Mehdi [3]

• **Received:** 14 Apr, 2019 • **Accepted:** 17 Jun, 2019

Introduction: Human Serum Albumin is one of the most important proteins in blood that can bind a wide range of components and different drugs such as Warfarin. Therefore, studying human serum albumin is very significant in pharmacology. In this research, dynamic behavior of residues of Warfain binding site of human serum albumin was investigated.
Method: First, three-dimensional format of human serum albumin (PDB ID: 4G04) was downloaded from RCSB. Then, using GROMACS package, molecular dynamics simulation has been done on chain A of crystallography structure during 30ns.
Results: RMSD analysis on residues of binding site showed that Arginines 186 and 218 have wide fluctuations in their RMSD plot. Also, Lysines 185 and 190 have nearly wide fluctuations of RMSD; however, these fluctuations were less than Arginine's. Other residues such as Glycine 189 have few fluctuations. Fluctuations in RMSD have direct relationship with accessible surface area of the residues.
Conclusion: The results show that Warfarin binding site in human serum albumin can have various conformational situations because of the dynamics of its residues. This can be important in drug design. Overall, according to the results of this study, residues are divided into 3 categories. Among them, Tryptophan 214, that is one of the most important residues according to different studies, was placed in the category of residues with the least mobility.

Keywords: Human Serum Albumin, Molecular Dynamics simulation, Sudlow site I, Azapropazone, RMSD

• **Citation:** Saeinia AH, Taghizadeh M, Alavi SM. Investigating Dynamic Properties of Residues of Warfarin-Azapropazone Binding Site in Human Serum Albumin. Journal of Health and Biomedical Informatics 2019; 6(3): 255-63. [In Persian]

1. B.Sc. Student in Laboratory Science, Laboratory Science Dept., Faculty of Paramedical, Tehran Medical Science, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
2. Ph.D. in Bioinformatics, Biotechnology Dept., Faculty of Advance Science and Technology, Tehran Medical Science, Islamic Azad University, Tehran, Iran
3. Ph.D. in Cellular and Molecular Biology, Associate Professor, Agricultural Biotechnology Dept., National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran

***Correspondence**: Biotechnology Dept., Faculty of Advance Science and Technology, Tehran Medical Science Islamic Azad University, Shariati Street, Tehran, Iran.
• **Tel:** 0982122237147 • **Email:** mtaghizadeh@ut.ac.ir

[Downloaded from jhbmi.ir on 2024-10-12]