مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی
دوره سوم شماره چهارم. ص ۳۱۸-۳۱۰، ۱۳۹۵

مقاله پژوهشی

بررسی بیوانفورماتیکی برهمکنش آندروژن رسپتور با داروی بیکالوتامید

نوشین هادیان[۱]، حسین سازگار[۲]*، فرزانه محمدی فارسانی[۳]، نوشا ضیا[۴]

•دریافت مقاله: ۹۵/۹/۱۱ •پذیرش مقاله: ۹۵/۱۲/۵

مقدمه: اکثر داروها با اتصال به پروتئین هدف خود عمل می‌کنند. پیش‌بینی برهمکنش بین مولکول‌های کوچک و پروتئین‌ها، یک عنصر کلیدی در فرآیند کشف دارو محسوب می‌شود. پیشرفت در ژنتیک ساختاری، دسترسی به ساختارهای سه بعدی پروتئین‌هایی که مورد هدف دارو قرار می‌گیرند را برای ما امکان‌پذیر کرده است. با توجه به اینکه پروسه‌های آزمایشگاهی در ارتباط با بررسی برهمکنش‌های بین دارو و پروتئین هدف آن با صرف هزینه و انرژی بالا صورت می‌گیرد، بهره‌گیری از روش‌های In Silico می‌تواند راهکار مؤثری برای ارائه اطلاعات مفید در حمایت از روش‌های تجربی باشد.

روش: در این پژوهش نحوه برهمکنش آندروژن رسپتور با داروی بیکالوتامید، به عنوان یک داروی پرکاربرد در درمان سرطان پروستات، با استفاده از آنالیزهای محاسباتی مورد بررسی قرار گرفت. جهت انجام داکینگ میان این رسپتور با داروی بیکالوتامید، از نرم‌افزار Autodock4.6 استفاده شد و نتایج حاصل از این داکینگ با استفاده از نرم‌افزارهای LigPlot و Chimera1.5.3 مورد آنالیز قرار داده شد.

نتایج: اطلاعات حاصل از این پژوهش نشان داد، اسیدهای آمینه Met-895، Trp-741، Arg-752، Ile-899، Leu-707،Gly-708،Gln-711،Met-745، Met-749، Thr-877، Phe-764 و Met-742 که در پیوند هیدروفوب و اسیدهای آمینه Asn-705 و Leu-704 که در پیوند هیدروژنی با دارو قرار دارند، نقش بسزایی در برهمکنش میان این پروتئین و دارو ایفا می‌نمایند و سبب جایگیری مناسب دارو درون پروتئین و نهایتاً اثربخشی آن می‌شوند.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل را می‌توان در مراحل بعد، جهت بررسی مقاومت‌های دارویی به بیکالوتامید و نیز جهت طراحی داروهایی کارآمدتر مورد استفاده قرار داد.

کلید واژه‌ها: آندروژن رسپتور، بیکالوتامید، برهمکنش‌های بین مولکولی، طراحی دارو

•**ارجاع:** هادیان نوشین، سازگار حسین، محمدی فارسانی فرزانه، ضیا نوشا. بررسی بیوانفورماتیکی برهمکنش آندروژن رسپتور با داروی بیکالوتامید. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۳۹۵؛ ۳(۴): ۳۱۸-۳۱۰.

۱. کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران.
۲. دکترای فیزیولوژی، استادیار گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران.
۳. دکتری ژنتیک مولکولی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران.
۴. دکترای بیوشیمی، استادیار گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران.
* **نویسنده مسئول:** دانشگاه آزاد شهرکرد، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی.
• **شماره تماس:** ۰۹۱۷۷۱۲۱۹۹۳ • **Email:** hoseinsazgar@yahoo.com

[Downloaded from jhbmi.com on 2025-05-25]

مقدمه

آندروژن رسپتور متعلق به گروه گیرنده‌های هورمون‌های استروئیدی هسته‌ای است [۱]. این رسپتور نقش بسیار مهمی در فیزیولوژی پروستات داشته و برای رشد عادی غده پروستات و حفظ حالت عملکردی آن در مردان بالغ ضروری است [۲]. ژن کد کننده آندروژن رسپتور بر روی کروموزوم Xq11-12 واقع شده است و شامل هشت اگزون می‌باشد. این ژن چهار موتیف عملکردی را کد می‌کند که شامل: دومین انتهای آمینی، دومین باند شونده به DNA (DNA Binding Domain (DBD)، ناحیه لولا و یک دومین اتصال به لیگاند (LBD) می‌باشند [۳]. به طور کلی لیگاندهای آندروژن رسپتور به عنوان آگونیست یا آنتاگونیست موجب فعال شدن یا مهار رونویسی ژن‌های هدف آندروژن رسپتور می‌شوند. همه این لیگاندها عملکردشان را از طریق متصل شدن به بخش LBP مربوط به LBD در آندروژن رسپتور انجام می‌دهند. آندروژن رسپتور برای اتصال به لیگاندهای مختلف، قادر است اندازه LBP را از طریق تغییر موقعیت یا جهت‌گیری در زنجیره‌های جانبی اسیدهای آمینه تغییر دهد. در این برهمکنش‌ها، هلیکس دوازده این بخش از پروتئین، نقش کلیدی ایفا می‌نماید [۴]. با وجود آن که احتمال ایجاد جهش در دومین متصل شونده به لیگاند مربوط به آندروژن رسپتور در مراحل ابتدایی تشکیل تومور کم است، اما این میزان در زمان استفاده از داروهای آنتی آندروژنی افزایش می‌یابد [۵]. داروهای آنتی آندروژن به دو دسته استروئیدی و غیراستروئیدی تقسیم می‌شوند. در مراحل ابتدایی درمان سرطان پروستات، داروهای استروئیدی به میزان زیادی مورد استفاده قرار می‌گرفتند؛ اما پس از آن به دلیل داشتن عوارض جانبی زیاد مانند سمیت کبدی، کاهش میل جنسی و عوارض قلبی –عروقی و اثربخشی پایین استفاده از آن‌ها محدود شد. ازجمله این داروها می‌توان به سیپروترون‌استات، مجسترول‌استات و مدروکسی‌پروژسترون اشاره کرد. داروهای غیراستروئیدی اولین بار در سال ۱۹۸۹ به صورت رسمی برای استفاده بالینی به عنوان درمان پیشرفته و متاستاتیک در سرطان پروستات معرفی شدند. از داروهای غیراستروئیدی نسل اول می‌توان نیلوتامید، فلوتامید و بیکالوتامید را نام برد و از داروهای نسل دوم به انزالوتامید و یک داروی نوپا به نام ARN-509 اشاره کرد [۶]. داروی بیکالوتامید که با نام کازودکس نیز شناخته می‌شود در سال ۱۹۹۵ از جانب سازمان غذا و داروی آمریکا (Food and Drug Administration) FDA مورد تأیید قرار گرفت [۷]. بیکالوتامید به صورت یک مخلوط راسمیک در دسترس می‌باشد و ایزومر R آن به اندازه تقریباً ۳۰ فولد نسبت به ایزومر S، تمایل بیشتری برای اتصال به آندروژن رسپتور دارد [۸]. این دارو دارای خاصیت آنتاگونیستی می‌باشد و از طریق اتصال به گیرنده‌های آندروژن سیتوزولی در سلول‌های پروستات، مانع از اثرات فیزیولوژیکی دی‌هیدروتستوسترون می‌شود. این دارو، علاوه بر مهار بیان آندروژن رسپتور و متوقف کردن رشد سلولی، در ایجاد آپوپتوز در سلول‌های توموری نیز نقش دارد [۹]. همان گونه که می‌دانیم، جهش‌ها اغلب با ایجاد بی‌قاعدگی در اتصال لیگاند و تغییر عملکرد آن، نقش بسزایی در ایجاد مقاومت دارویی ایفا می‌نمایند. از معروف‌ترین جهش‌های مؤثر بر مقاومت آندروژن رسپتور به داروها می‌توان به T877A،L701H، W741L و F876L اشاره کرد [۴]. مطالعات بر روی داروی بیکالوتامید نشان می‌دهد که وقوع جهش W741L در دومین متصل شونده به لیگاند آندروژن رسپتور، سبب ایجاد خاصیت آگونیستی در بیکالوتامید می‌شود. محل رخداد این جهش در حلقه ایندول تریپتوفان ۷۴۱ در آندروژن رسپتور می‌باشد که نهایتاً به جای این اسیدآمینه، لوسین ۷۴۱ جایگزین می‌شود. در واقع جهش W741L سبب می‌شود که بیکالوتامید به صورت یک آگونیست عمل کند و همین امر سبب بروز مقاومت به داروی بیکالوتامید در بیماران مبتلا به سرطان پروستات می‌گردد [۱۰]. مکانیسم دقیقی که نشان دهد چگونه مسدود کننده‌های آنتاگونیستی آندروژن رسپتور، از رونویسی ژن‌های هدف جلوگیری می‌کنند تاکنون مبهم باقی مانده است. شواهدی که از ساختارهای کریستالوگرافی با اشعه ایکس مربوط به چندین آنتاگونیست به دست آمده بیانگر آن است که به طور کلی در این فرآیند، هلیکس دوازده از موقعیت خود در محل اتصال به هورمون جابه جا شده و جایگاه AF-2 مربوط به LBD تخریب می‌شود. این امر به نوبه خود در اتصال کمک فعال‌کننده‌ها که یک امر ضروری برای رونویسی می‌باشند، اختلال ایجاد می‌کند. تاکنون هیچ نوعی ساختار سه بعدی که نشان دهنده نحوه برهمکنش میان آندروژن رسپتور و داروی بیکالوتامید باشد، گزارش نشده است [۱۱]. در این پژوهش سعی شده است تا با استفاده از آنالیزهای بیوانفورماتیکی و بهره‌گیری از ابزارهای داکینگ، نحوه برهمکنش میان آندروژنرسپتور و داروی بیکولوتامید مورد بررسی قرار گیرد.

روش

[Downloaded from jhbmi.com on 2025-05-25]

در این مطالعه از آنالیزهای محاسباتی برای بررسی برهمکنش رسپتور آندروژن و داروی بیکالوتامید استفاده شد.

برای آماده‌سازی ساختار آندروژن‌رسپتور، کمپلکس آن از لیگاند S-1، با کد دسترسی 2AXA از پایگاه اطلاعاتی پروتئین PDB (www.pdb.org) دریافت شد. سپس ساختار S-1 از کمپلکس خارج شده و فایل pdb رسپتور بدون لیگاند برای انجام مراحل داکینگ ذخیره‌سازی و آماده شد. ساختار داروی بیکولوتامید نیز از ساختار کریستالوگرافی آن با آندروژن رسپتور جهش‌یافته با کد دسترسی 1Z95 خارج شده و با فرمت pdb ذخیره شد. به منظور انجام آنالیزهای داکینگ و بررسی برهمکنش میان آندروژن رسپتور و داروی بیکالوتامید، از نرم‌افزار Autodock4.6 [۱۲] استفاده شد. بار مولکول‌های رسپتور و لیگاند به صورت Gasteiger partial charges در نظر گرفته شد. داکینگ با ایجاد باکس‌هایی با ابعاد ۶۰*۶۸*۶۰، در مرکز پروتئین و با استفاده الگوریتم Lamarckian genetic انجام شد. در نهایت نتایج مطلوب‌ترین کمپلکس براساس منفی‌ترین انرژی اتصال و نیز clustering، با استفاده از نرم‌افزارهای LigPlot و Chimera1.5.3 مورد بررسی قرار گرفت تا اسیدهای آمینه اساسی درگیر در برهمکنش شناسایی شود. به علاوه به منظور انجام مقایسه میان انرژی و نحوه اتصال آندروژن رسپتور طبیعی و داروی بیکالوتامید با حالت جهش یافته این رسپتور، داکینگ میان ساختار جهش‌یافته (W741L)، ثبت شده در پایگاه اطلاعاتی پروتئین PDB و این دارو نیز انجام شد. در ادامه به منظور بررسی صحت کمپلکس طبیعی حاصل از این پژوهش، ساختار جهش‌یافته آندروژن رسپتور، با استفاده از سرور Backrub Rostta به آدرس (https://kortemmelab.ucsf.edu/backrub) شبیه‌سازی شد و مجدداً آنالیزهای داکینگ توسط نرم افزارهای LigPlot و Chimera1.5.3، میان ساختار شبیه سازی شده و داروی بیکالوتامید صورت گرفت. به منظور مقایسه پارامترهای داکینگ در این حالت، پارامترها مشابه آنچه در حالت بهترین پوزیشن برای ساختار طبیعی آندروژن رسپتور در نظر گرفته شده بود، انتخاب شد و مراحل داکینگ مشابه آنچه در مورد حالت طبیعی رسپتور شرح داده شد، صورت پذیرفت.

نتایج

به منظور انجام داکینگ میان آندروژن رسپتور طبیعی و داروی بیکالوتامید، از ساختار کریستالوگرافی کمپلکس لیگاند باندینگ دمین آندروژن رسپتور نوع طبیعی S-1 باکد PDB: 2AXA استفاده شد. علت انتخاب این ساختار اولاً نبود جهش در این کمپلکس و ثانیاً شباهت ساختاری بسیار نزدیک S-1 به بیکالوتامید است. در مطالعات قبلی صورت گرفته نیز به علت وجود این شباهت‌ها از این ساختار استفاده شده است [۱۱،۱۳].

نتایج حاصل از ده برهمکنش مختلف بین آندروژن رسپتور طبیعی و داروی بیکالوتامید همراه با انرژی‌های اتصال حاصله و ریشه‌های درگیر در برهمکنش، در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱. نتایج حاصل از برهمکنش‌های مختلف بین آندروژن رسپتور طبیعی و داروی بیکالوتامید. انرژی اتصال، اسیدهای آمینه‌های درگیر در برهمکنش هیدروفوب و نیز اسیدهای آمینه‌هایی که درگیر در پیوند هیدروژنی با دارو هستند به صورت مجزا نشان داده شده اند.

داکینگ	انرژی اتصال	پیوند هیدروژنی	پیوند هیدروفوبیک
۱	-۱۰/۴۵	Asn705	Arg-752, Gln-711 Met-745, Met-895 Trp-877, Val-903 Trp-741،Ile-899 Ile-898, Met-742 His-874, Leu-704 Gly-708, Met-749 Leu-707, Phe-764
۲	-۱۰/۲۹	Asn705	Met-749, Trp-741, Met-745, Met-895،Met-742,Thr-877, Phe-891, Phe-876 Met-780, Leu-704،Gly-708, Gln-711, Leu-701
۳	-۱۰/۲۴	Asn705 Asn704	Gly-708 Met-،Ile -898، Arg-752, Val-903, His-874، Thr-877, Ile-899،Phe-764 Trp-741،Met-745، Met-742, Met-895, Leu-707،749 Gln-711
۴	-۱۰/۱۳	Asn705 Thr877	Trp-741، Ile-899،Ile -898، Met-742،His-874،Val-903،Gln-738،Met-895 Met-745،Val-746، Leu-704،Phe-764، Leu-873،Gly-708
۵	-۱۰/۳	Asn705	Trp-741, Phe-876, Leu-704, Met-780, Gln-711, Gly-708, Met-749, Met-745, Phe-764, Leu-701, Met-780, Phe-891, Met-895, Met-742,Thr-877
۶	-۱۰/۰۳	Asn705	Gln-711, Phe-764, Met-749, Leu-707 Met-745, Leu-701, Leu-704،Met-780, Phe-891, Ile-899, Met-895, Met-742, Thr-877
۷	-۹/۸۲	Asn705	Met-895, Gln-711, Met-742, Ile-899, Trp-741 Ile-898،His-874, Val-903, Leu-704, Phe-764, Leu-707, Met-749, Val-746, Gly-708,Thr-877, Met-745
۸	-۹/۷۷	Asn705	Gly-708, Leu-704, Gln-711, Phe-764, Met-749, Met-745, Met-742, Thr-877, Ile-898, Ile-899, Trp-741, His-874, Met-895
۹	-۹/۵۸	Asn705	Leu-701, Leu-704, Met-780, Met-787،Val-746،Gln-711, Met-749, Met-745, Phe-764, Ile-899, Met-895, Thr-877, Met-742, Trp-741, Phe-891
۱۰	-۸/۱۲	Leu704	Met-745, Phe-764, Leu-707, Met-749 Gln-711, Arg-752, Gly-708، Leu-873, Met-742, Met-780, Thr-877, Phe-876, Leu-701, Met-895, Asn-705

[Downloaded from jhbmi.com on 2025-05-25]

بعد از بررسی این ده برهمکنش بین آندروژن رسپتور طبیعی و داروی بیکالوتامید همراه با انرژی‌های اتصال حاصله و ریشه‌های درگیر آن‌ها در برهمکنش، به صورت اختصاصی به بررسی بیوانفورماتیکی بهترین کمپلکس میان آندروژن رسپتور طبیعی و داروی بیکالوتامید با انرژی اتصال (۱۰٫۴۵-) پرداخته شد که نتایج حاصل در شکل ۱ نشان داده شده است. همان گونه که در این شکل دیده می‌شود، اسیدآمینه Asn705 در پیوند هیدروژنی با دارو بوده و اسیدهای آمینه‌های Trp-74 1، Arg-752، Ile-899، Leu-707، Gly-708، Gln-711، Met-745، Met-749، Thr-877، Phe-764 و Met-742 در پایداری آن درون ساختار پروتئینی دارای نقش هستند. در این ساختار حلقه B دارو دارای عنصر فلوئور است که اسیدآمینه‌های Trp-741، Met-742 و Ile-899 در اطراف آن به چشم می‌خورند و موقعیت حلقه A به گونه‌ای است که در اطراف گروه سیانو آن اسیدآمینه‌های Arg-752، Gln-711 و Phe-764 قرار دارند.

(ب)

(الف)

شکل ۱: بررسی بیوانفورماتیکی برهمکنش آندروژن رسپتور طبیعی با داروی بیکالوتامید. الف) شکل دوبعدی از موقعیت دارو درون پروتئین توسط نرم‌افزار LigPlot. ب) شمای سه بعدی از موقعیت دارو درون پروتئین توسط نرم‌افزار Chimera.

همان گونه که در شکل ۱ مشاهده می‌شود پیوند هیدروژنی میان Asn705 از آندروژن رسپتور با اتم O11 از داروی بیکالوتامید با فاصله ۲/۸۳Å به چشم می‌خورد، همچنین اسید-آمینه‌های Arg-752، Gln-711، Met-745، Met-895، Trp-877، Val-903، Trp-741، Ile-899، Ile-898، Met-742، His-874، Leu-704، Gly-708، Met-749، Leu-707 و Phe-764 در برهمکنش هیدروفوب با کمپلکس بوده و در پایداری ساختار دارو نقش دارند. در ادامه ساختار بهترین کمپلکس حاصل از داکینگ در مقایسه با ساختار کریستالوگرافی شده بیکالوتامید و آندروژن رسپتور جهش یافته (باکد PDB-ID: 1Z95) مورد مقایسه و بررسی قرار گرفت که نتایج حاصل از این بررسی در شکل ۲ نشان داده شده است.

[Downloaded from jhbmi.com on 2025-05-25]

ب

الف

شکل ۲: مقایسه موقعیت دارو در کمپلکس داک شده. R-Bic/WT-AR (رنگ طوسی) با ساختار کریستالوگرافی شده بیکالوتامید و آندروژن رسپتور جهش‌یافته (باکد PDB-ID: 1Z95) (رنگ بنفش).

همان طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود زنجیره A دارو در هر دو کمپلکس حالت جهش‌یافته و طبیعی پوزیشن خود را حفظ کرده و در یک موقعیت قرار دارد و این نشان دهنده حفاظت‌شدگی زنجیره A در حضور جهش یا عدم حضور جهش می‌باشد. در مقابل زنجیره B تحت تأثیر جهش W741L قرار دارد و همان طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود موقعیت این زنجیره در حالت جهش یافته و طبیعی در دو سمت مختلف از هم قرار دارد. همچنین در حالت طبیعی Asn705 و در حالت جهش یافته Leu704 پیوند هیدروژنی را با دارو تشکیل می‌دهند. به علاوه اسیدهای آمینه، Arg-752،Trp-741، Leu-707، Gly-708، Gln-711، Met-745، Met-749، Thr-877، Ile-899، Phe-764 و Met-742 دربرهمکنش هیدروفوب مشترک در هر دو کمپلکس با دارو می‌باشند.

همچنین نتایج حاصل از انجام داکینگ میان آندروژن رسپتور جهش یافته و داروی بیکالوتامید و نیز مقایسه این ساختار با ساختار کریستالوگرافی 1Z95 آن را مورد بررسی قرار دادیم که در شکل ۳ قابل مشاهده است. همان گونه که دیده می‌شود، پوزیشن حاصل از داکینگ به طورکامل با پوزیشن ساختار کریستالوگرافی همپوشانی دارد که این امر نشان دهنده صحت مراحل داکینگ است. میزان انرژی به دست آمده به علت ایجاد جهش W741L و تبدیل اسید آمینه تریپتوفان ۷۴۱ به لوسین ۷۴۱ همان طور که انتظار می‌رفت مثبت‌تر و برابر با (۸/۷۶-) بود.

[Downloaded from jhbmi.com on 2025-05-25]

(ب)

(الف)

شکل ۳: مقایسه موقعیت دارو در ساختار کریستالوگرافی 1Z95 با ساختار حاصل از داکینگ میان (R)-بیکالوتامید و آندروژن رسپتور جهش یافته

همان‌گونه که در شکل ۳ مشاهده می‌شود دو ساختار در همپوشانی کامل با یکدیگر قرار دارند و اسیدهای آمینه Met-895، Gly-708، Gln-711،Met-745، Met-749، Thr-877، Ile-899، Phe-764 و Met-742 در برهمکنش هیدروفوب مشترک میان دو کمپلکس دیده می‌شوند. حلقه B همان طور که انتظار می‌رود در جهت اسید آمینه لوسین ۷۴۱ قرار گرفته است. این همپوشانی دال بر صحت مراحل داکینگ انجام شده طی مطالعات حاضر می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

برهمکنش رسپتور آندروژن با داروی بیکالوتامید توسط آنالیزهای بیوانفورماتیکی، در مطالعات متعدد مورد بررسی قرار گرفته است [۱۱،۱۳،۱۴]؛ اما با توجه به این که تاکنون هیچ نوعی ساختار سه بعدی که نشان دهنده نحوه برهمکنش میان آندروژن رسپتور طبیعی و داروی بیکالوتامید باشد، گزارش نشده است، در این پژوهش به بررسی نحوه برهمکنش میان آندروژن رسپتور طبیعی و داروی بیکالوتامید پرداختیم تا علاوه بر بررسی این برهمکنش، در صورت ایجاد جهش‌های محتمل در ساختار گیرنده بتوان تغییرات ایجاد شده در برهمکنش دارو و گیرنده را با فرم طبیعی حاصله، مقایسه و میزان اثر بخشی دارو را مورد بررسی قرار دهیم. به دنبال انجام داکینگ‌های متعدد و بررسی کمپلکس‌های میان دارو (بیکالوتامید) و پروتئین (آندروژن رسپتور)، توانستیم به بهترین پوزیشن این کمپلکس در حالی که آندروژن رسپتور فاقد جهش و در برهمکنش با داروی بیکالوتامید قرار داشت دست یابیم. Bisson و همکاران در یک شبیه‌سازی که از آنالیزهای دینامیک مولکولی (MD) بهره می‌برد به بررسی اساس مولکولی آگونیستی و آنتاگونیستی آندروژن رسپتور پرداختند. آن‌ها در این مطالعه عنوان نمودند که اسیدهای آمینه L741 و W895، نقش بسیار مهمی در پایداری دارو و ایجاد خاصیت آنتاگونیستی آن به عهده دارند. به علاوه جهش M895T به عنوان یک عامل مقاومت در برابر بیکالوتامید گزارش شده است [۱۳]. همان‌گونه که در بخش نتایج دیده شد، در کمپلکس حاصل از داکینگ ما، این اسیدهای آمینه درگیر در برهمکنش هیدروفوب با دارو هستند که نشان دهنده جهت‌گیری صحیح دارو درون پروتئین است. همچنین بر طبق مطالعات صورت گرفته بیان شده که جهش W741L سبب می‌شود که بیکالوتامید به صورت یک آگونیست عمل کند و همین امر سبب بروز مقاومت به داروی بیکالوتامید در بیماران مبتلا به سرطان پروستات می‌گردد که این اثر در نتایج حاصل از پژوهش حاضر نیز به چشم می‌خورد [۰۱]. Osguthorpe و Hagler با استفاده از ساختار کمپلکس جهش یافته آندروژن رسپتور-بیکولوتامید و

[Downloaded from jhbmi.com on 2025-05-25]

شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی و محاسبات مکانیک کوانتومی (QM) اساس ایجاد خاصیت آنتاگونیسمی بیکولوتامید را شرح دادند. نتایج حاصل از این بررسی نشان داد که خاصیت آنتاگونیستی بیکالوتامید در اثر جابه‌جایی هلیکس دوازده و ایجاد یک جایگاه اتصالی جدید در مجاورت جایگاه اتصال به هورمون، ایجاد می‌شود. این محققان بیان کردند که درگیری فضایی شدید میان اسیدهای آمینه M895 و I899 عامل جابه‌جایی هلیکس دوازده و ایجاد جایگاه اتصالی جدید می‌باشد. با این حال، آن‌ها توانستند بدون ایجاد تغییرات قابل ملاحظه در هلیکس دوازده و نیز جایگاه اتصال کمک فعال کننده، به حالت ساختاری آنتاگونیستی بیکالوتامید در اتصال به پروتئین دست یابند. همچنین آن‌ها بیان کردند که برخلاف حلقه B، حلقه A از بیکالوتامید تقریباً موقعیت یکسانی در پاکت اتصالی از آندروژن رسپتور وحشی به دست آمده در شبیه‌سازی‌ها با آنچه در حالت جهش یافته W741L رخ می‌دهد اشغال کرده است. حلقه A در پاکت هیدروفوبیک محدود شده به وسیله (L704, L707) H3، (M745،V746) H5، (M787) H7، (L873) H10 و strand β3 (F764) قرار می‌گیرد. این ریشه‌ها، در ساختار جهش یافته W741L نیز در برهمکنش با حلقه A شرکت دارند [۱۱]. همان گونه که قبلاً نیز اشاره شد، تغییر پوزیشن حلقه B به واسطه ایجاد جهش نسبت به هلیکس دوازده و پا برجا بودن پوزیشن حفاظت شدگی حلقه A، در ساختار به دست آمده از کمپلکس مدل‌سازی شده نیز حاصل شد. این در حالی است که در ساختار کمپلکس نوع طبیعی که در مطالعه حاضر به دست آمد به علت عدم حضور جهش حلقه B در سمت مخالف از حالت جهش یافته و به سمت Trp-741 قرار دارد. در این بین همان طور که قبلاً نیز بیان شد پیوند هیدروژنی در حالت طبیعی میان Asn705 از آندروژن رسپتور با O11 از داروی بیکالوتامید صورت می‌گیرد این در حالی است که در حالت جهش یافته پیوند هیدروژنی میان Leu704:O از آندروژن رسپتور با N9 با فاصله ۳/۲۴Å از داروی بیکالوتامید صورت می‌گیرد. Liu و همکاران به بررسی مقایسه بین ساختار بیکالوتامید با S-1 پرداختند، آن‌ها در این پژوهش بیان کردند که S-1 در زمان کمپلکس با آندروژن رسپتور طبیعی دارای یک پیوند هیدروژنی با L704 می‌باشد در حالی که R-bicalutamide در صورت اینترکشن با آندروژن رسپتور طبیعی می‌بایست با N705 پیوند هیدروژنی دهد [۱۴]؛ که ما در نتایج حاصل از داکینگ خود در حالی که آندروژن رسپتور فاقد هرگونه جهش بود به این پیوند هیدروژنی دست یافتیم.

از آنجایی که تاکنون هیچ ساختار کریستالوگرافی میان آندروژن رسپتور با داروهای آنتاگونیستی گزارش نشده است، بدون شک به دست آوردن این ساختار به بررسی مکانیسم دقیق مهار رسپتور با داروهای آنتاگونیستی و طراحی داروهای مؤثرتر کمک فراوانی می‌نماید. در ادامه، پیشنهاد می‌شود از روش معرفی شده در این پژوهش جهت بررسی برهمکنش رسپتور اندروژن با سایر داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی نیز بهره گرفته شود تا بتوان به طراحی داروهای مؤثرتر و بهبود روش‌های درمان سرطان کمک نمود. به علاوه پیشنهاد می‌شود که از نتایج حاصل به منظور پیشگویی جهش‌های مؤثر در مقاومت دارویی بیکالوتامید استفاده شود. پیشگویی مقاومت دارویی مرتبط با جهش‌ها را بر مبنای روش ارائه شده می‌توان برای سایر مولکول‌های هدف داروهای شیمی درمانی نیز مورد استفاده قرار داد. از آنجایی که تمامی روش‌های محاسباتی مورد استفاده در بررسی‌های بیولوژیکی به صورت شبیه‌سازی شده هستند، در تمامی موارد نیاز به تأیید آزمایشگاهی این روش‌ها می‌باشد. داکینگ مولکولی، روش محاسباتی بسیار پرکاربرد در پیشگویی ساختارهای کمپلکس رسپتور-لیگاند است که کاربرد فراوانی در طراحی دارو دارد. با این حال همانند تمامی روش‌های محاسباتی، تأیید این روش نیز نیازمند انجام مطالعات آزمایشگاهی می‌باشد که می‌تواند از جمله محدودیت‌های این روش و نیز پژوهش حاضر باشد.

در حال حاضر منبع وسیعی از اطلاعات بیولوژیکی مشتمل بر چندین هزار پایگاه داده تولید شده است. وجود این حجم وسیع و ناهمگن از داده‌ها دانشمندان را ناگزیر به استفاده از روش‌های محاسباتی و آماری برای جمع‌آوری، بازیابی، داده کاوی و تحلیل این داده‌های پیچیده نموده است. علم بیوانفورماتیک استفاده از توانایی‌های دانش کامپیوتر و فناوری اطلاعات برای دستیابی به موارد مذکور است. در این مطالعه، برهمکنش میان داروی بیکالوتامید با آندروژن رسپتور طبیعی با استفاده از آنالیزهای محاسباتی مورد بررسی قرار گرفت. آنالیزهای مورد استفاده در این پژوهش سبب شناسایی مهم‌ترین ریشه‌های درگیر در برهمکنش این رسپتور با داروی بیکالوتامید شد. از آنجایی که تاکنون هیچ ساختار کریستالوگرافی میان آندروژن رسپتور با داروهای آنتاگونیستی گزارش نشده است، بدون شک به دست آوردن این ساختار به بررسی مکانیسم دقیق مهار رسپتور با داروهای آنتاگونیستی و طراحی داروهای مؤثرتر

[Downloaded from jhbmi.com on 2025-05-25]

کمک فراوانی می‌نماید. به علاوه از نتایج حاصل از این پژوهش می‌توان به منظور پیشگویی جهش‌ها مؤثر در مقاومت دارویی بیکالوتامید نیز استفاده نمود.

References

1. Lavery DN, Bevan CL. Androgen receptor signalling in prostate cancer: the functional consequences of acetylation. Journal of Biomedicine and Biotechnology 2011 (2011): 7.
2. Ahmad N, Kumar R. Steroid hormone receptors in cancer development: a target for cancer therapeutics. Cancer Lett 2011;300(1):1-9.
3. Clinckemalie L, Vanderschueren D, Boonen S, Claessens F. The hinge region in androgen receptor control. Mol Cell Endocrinol 2012;358(1):1-8.
4. Tan ME, Li J, Xu HE, Melcher K, Yong E. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. Acta Pharmacol Sin 2015; 36(1): 3–23.
5. Lahti JL, Tang GW, Capriotti E, Liu T, Altman RB. Bioinformatics and variability in drug response: a protein structural perspective. J R Soc Interface 2012;9(72):1409-37.
6. Helsen C, Van den Broeck T, Voet A, Prekovic S, Van Poppel H, Joniau S, et al. Androgen receptor antagonists for prostate cancer therapy. Endocr Relat Cancer 2014;21(4):T105-18.
7. Li C, Li C, Le Y, Chen JF. Formation of bicalutamide nanodispersion for dissolution rate enhancement. Int J Pharm 2011;404(1-2):257-63.
8. Bohl CE, Gao W, Miller DD, Bell CE, Dalton JT. Structural basis for antagonism and resistance of bicalutamide in prostate cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102(17):6201-6.
9. Wellington K, Keam SJ. Bicalutamide 150mg: a review of its use in the treatment of locally advanced prostate cancer. Drugs 2006;66(6):837-50.
10. Tian X, He Y, Zhou J. Progress in antiandrogen design targeting hormone binding pocket to circumvent mutation based resistance. Front Pharmacol 2015 24;6:57.
11. Osguthorpe DJ, Hagler AT. Mechanism of androgen receptor antagonism by bicalutamide in the treatment of prostate cancer. Biochemistry 2011;50(19):4105-13.
12. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. J Comput Chem 2009;30(16):2785-91.
13. Bisson WH, Abagyan R, Cavasotto CN. Molecular basis of agonicity and antagonicity in the androgen receptor studied by molecular dynamics simulations. J Mol Graph Model 2008;27(4):452-8.
14. Liu H, An X, Li S, Wang Y, Li J, Liu H. Interaction mechanism exploration of R-bicalutamide/S-1 with WT/W741L AR using molecular dynamics simulations. Mol Biosyst 2015;11(12):3347-54.

[Downloaded from jhbmi.com on 2025-05-25]

Original Article

Journal of Health and Biomedical Informatics
Medical Informatics Research Center
2017; 3(4): 310-318

Computational Analysis of Interactions between Androgen Receptor and Bicalutamide

Hadian Noushin[1], Sazgar Hossien[2]*, Mohamadi Farsani Farzaneh [3], Zia Nousha[4]

• **Received:** 1 Dec, 2016 • **Accepted:** 23 Feb, 2017

Introduction: The majority of drugs act through binding with target proteins. Prediction of the interaction between small molecules and proteins is a key element in the process of drug discovery. Advances in Structural Genomics have provided this possibility to access three-dimensional structures of the proteins which are targeted by drugs. Since laboratory processes through which drug-target protein interactions are investigated require high cost and energy, in silico methods can be used as effective strategies for providing useful information in support of experimental methods.
Methods: In this study, the interaction between androgen receptor and Bicalutamide, a widely used drug in the treatment of prostate cancer, was investigated via computational analyses. The docking analysis of this receptor with Bicalutamide was done using Autodock4.2.6 and analysis of complexes was done through LigPlot4.5.3 and Chimera1.5.3.
Results: The obtained results showed that amino acid residues Met-895, Trp-741, Arg-752, Ile-899, Leu-707, Gly-708, Gln-711, Met-745, Met-749, Thr-87, Phe-764, and Met-749 (through forming hydrophobic bonds with the drug) and amino acid residues Asn-705 and Leu-704 (through forming hydrogen bonds with the drug) play a significant role in the protein-drug interaction and cause proper positioning of the drug in protein and consequently its efficacy.
Conclusion: These results could be used in the future studies for investigation of drug resistance to Bicalutamide and to develop more efficient medicines.

Keywords: Androgen receptor, Bicalutamide, Molecular interactions, Drug design

• **Citation:** Hadian N, Sazgar H, Mohamadi Farsani F, Zia N. Computational Analysis of Interactions between Androgen Receptor and Bicalutamide. Journal of Health and Biomedical Informatics 2017;3(4): 310-318.

1. M.S.c of Genetics, Biology, Biology Dept., Faculty of Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran
2. Ph.D in Physiology, Assistant Professor, Biology Dept., Faculty of Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran
3. Ph.D in Molecular Genetics, Biology Dept., Faculty of Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran
4. Ph.D in Biochemistary, Assistant Professor, Biology Dept., Faculty of Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran
***Correspondence:** Biology Dept., Faculty of Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran.
• **Tel:** 09177121993 • **Email:** hoseinsazgar@yahoo.com

[Downloaded from jhbmi.com on 2025-05-25]