

شبیه‌سازی داکینگ مولکولی ۱-توسیل-H1، ۴،۲،۱-تری‌آزول-۵-آمین به‌عنوان مهارکننده سرطان پستان

پریسا دهقان^{۱*}، معصومه طباطبایی^۱، سید مرتضی سیفتی^۲

۱- گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد، یزد، ایران

۲- گروه زیست‌شناسی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اشکذر، اشکذر، یزد، ایران

پریسا دهقان: parisa.d2298@gmail.com

چکیده

هدف: سولفونامیدها به‌عنوان داروهای سولفا (با گروه عاملی $-S(=O)_2-NR_2$) شناخته می‌شوند و طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی مانند عملکرد ضد باکتری، ضد قارچ، ضد ویروسی و ضد سرطان را نشان می‌دهند. NUDT5 یک آنزیم متابولیزه‌کننده نوکلئوتید (NUDIX hydrolases) است که با متابولیسم ریبوز ADP و 8-oxo-guanine مرتبط بوده و با تنظیم ژن وابسته به هورمون و تکثیر در سلول‌های سرطان پستان مرتبط است. این مطالعه با هدف تعیین میل اتصال ۱-توسیل-H1، ۴،۲،۱-تری‌آزول-۵-آمین در برابر NUDT5 به‌عنوان مهارکننده‌های سرطان پستان با استفاده از نرم‌افزار AutoDock Vina انجام شد. مواد و روش‌ها: ۱-توسیل-H1، ۴،۲،۱-تری‌آزول-۵-آمین (L) از واکنش ۳-آمینو-۴،۲،۱-تری‌آزول و ۴-متیل‌بنزن سولفونیل کلرید در حلال دی‌کلرومتان و در شرایط رفلاکس به مدت ۸ ساعت سنتز شد. ساختار کریستالی L با پراش اشعه ایکس تک بلور تعیین شد. مطالعه کریستالوگرافی اشعه ایکس تأیید کرد که L در گروه فضایی P^{-1} تری‌کلینیک با دو مولکول در هر سلول متبلور می‌شود. پارامترهای سلول واحد عبارتند از $a=6.3903(2)\text{\AA}$ ، $b=11.0236(4)\text{\AA}$ و $c=15.3312(6)\text{\AA}$. مطالعه حاضر از AutoDock Vina، Discovery Studio visualizer، MGLTools و LigPlot⁺ برای بررسی اتصال و داکینگ مولکولی استفاده کرد. ساختار کریستالوگرافی NUDT5 (PDB: 5NWH) از بانک داده پروتئین RCSB دریافت گردید. جایگاه اتصال پروتئین NUDT5 دارای حجم $392,039\text{\AA}^3$ و مساحت سطح $555,407\text{\AA}^2$ است که توسط CASTp محاسبه گردید. یافته‌ها: انرژی آزاد اتصال ترکیب L در بهترین کانفورماسیون با $RMSD=0.000$ برابر ΔG_{bind} kcal/mol $-7/5$ بود. اسیدآمینینه درگیر در جایگاه اتصال با L طبق پیش‌بینی انجام شده، یک رزیدو شامل Arg 84 است که در تعامل با رسیپتور، پیوند هیدروژنی برقرار نموده است. نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش نشان داد که ۱-توسیل-H1، ۴،۲،۱-تری‌آزول-۵-آمین می‌تواند به‌عنوان یک ترکیب امیدوارکننده برای توسعه ترکیبات ضد سرطان مطرح شود.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، داکینگ مولکولی، NUDT5، ۴،۲،۱-تری‌آزول-۵-آمین-1H-توسیل-۱



Molecular docking simulation of 1-tosyl-1H,1,2,4-triazol-5-amine as breast cancer inhibitor

Parisa Dehghan¹, Masoumeh Tabatabaee¹, Seyed Morteza Seifati²

1- Department of Chemistry, Yazd Branch, Islamic Azad University, Yazd, Iran

2- Department of Biology, Medical Biotechnology Research Center, Ashkezar Branch, Islamic Azad University, Ashkezar, Yazd, Iran

Parisa Dehghan: parisa.d2298@gmail.com

Introduction: Sulfonamides are known as sulfa drugs (with $-S(=O)_2-NR_2$ functional group) and exhibit a broad spectrum of biological activities such as antibacterial, antifungal, antiviral, and anti-cancer. NUDT5 is a nucleotide-metabolizing enzyme (NUDIX hydrolases) linked with the ADP ribose and 8-oxo-guanine metabolism and associated with hormone-dependent gene regulation and proliferation in breast cancer cells. This study aimed to delineate the binding affinity of 1-tosyl-1H,1,2,4-triazol-5-amine as NUDT5 in breast cancer inhibitors using AutoDock Vina software.

Methods and Materials: 1-tosyl-1H, 1,2,4-triazol-5-amine (L) was synthesized from the reaction of 3-amino-1,2,4-triazole and 4-methyl benzene sulfonyl chloride in dichloromethane solvent and under reflux conditions for 8 hours. The crystal structure of L was determined by single-crystal X-ray diffraction. The X-ray crystallographic study confirmed that L crystallizes in the triclinic, $P\bar{1}$ space group with two molecules per unit cell. The unit cell parameters are $a=6.3903(2)\text{\AA}$, $b=11.0236(4)\text{\AA}$ and $c=15.3312(6)\text{\AA}$. The present study used AutoDock Vina, Discovery Studio visualizer, MGLTools, and LigPlot⁺ for molecular docking and visualization. The crystallographic structure of NUDT5 (PDB: 5NWH) was used from the RCSB protein data bank. The binding pocket has a volume of 392.039 \AA^3 and a surface area of 555.407 \AA^2 , as calculated by CASTp.

Results: The binding free energy of compound L in the best conformation with $RMSD=0.000$, and ΔG_{bind} (kcal/mol) was -7.5 . The amino acid involved in the connection site with L has one residue, including Arg 84, which forms a hydrogen bond in the interaction with the receptor.

Conclusion: These results showed that 1-tosyl-1H, 1,2,4-triazol-5-amine could be a promising compound for developing anticancer drugs.

Keywords: Molecular docking, (1-tosyl-1H, 1,2,4-triazol-5-amine), Breast Cancer, NUDT5

