

## مطالعه ساختاری برهم‌کنش داروی ضدسرطان از دسته کمپلکس پلاتینی با آلبومین سرم انسانی

سارا نوری‌زاده<sup>۱</sup>، عادله دیوسالار<sup>۱\*</sup>، محبوبه اسلامی مقدم<sup>۲</sup> و علی اکبر صبوری<sup>۳</sup>

دریافت: ۱۳۹۴/۵/۱۲ / پذیرش: ۱۳۹۴/۱۱/۲۶

<sup>۱</sup>گروه علوم سلوی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران

<sup>۲</sup>پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران، تهران

<sup>۳</sup>مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران

\* مسئول مکاتبات: divsalar@khu.ac.ir

**چکیده.** آلبومین سرم انسانی (HSA) فراوان ترین پروتئین موجود در پلاسمای خون است که مسئول حدود ۸۰ درصد از فشار اسمزی خون است و پروتئین حامل بسیاری از ترکیبات از جمله داروها نیز قلمداد می‌شود. در این مطالعه اثر جانبی کمپلکس تازه‌سترنتر شده و ضدسرطانی پلاتین (فیل ایزوپنتیل گلابیسین نیترات پلاتین) بر ساختار پروتئین حامل خون، آلبومین سرم انسانی، بررسی شد. در این مطالعه تجربی، اثر جانبی کمپلکس، تعیین جایگاه اتصال کمپلکس، نحوه برهم‌کنش و سازوکار آن بر HSA از طریق روش‌های مختلف طیف‌سننجی (فلوئورسانس و دورنگنامایی حلقوی) در دو دمای ۲۵ و ۳۷ درجه سانتی‌گراد مطالعه شد. تحلیل طیف فلوئورسانس نشان داد که افروندن این کمپلکس به پروتئین موجب کاهش نشر فلوئورسانس ذاتی پروتئین از طریق سازوکار خاموشی و تغییر در ساختار سه‌بعدی ترپتوفان‌های موجود در پروتئین می‌شود. تعداد جایگاه‌های اتصال، ثابت خاموشی اشترن-ولمر و ثابت اتصال کمپلکس بر پروتئین آلبومین محاسبه شد. همچنین تحلیل طیف دورنگنامایی حلقوی نشان می‌دهد که کمپلکس پلاتین ساختار دوم پروتئین را از طریق کاهش ساختار منظم مارپیچ آلفا و افزایش ساختارهای صفحات بتا تغییر می‌دهد که بیان گر کاهش پایداری ساختار دوم پروتئین می‌باشد. نتایج فوق نشان می‌دهند که این کمپلکس جدید سترنتری پلاتین می‌تواند به پروتئین حامل خون (HSA) متصل شود و ساختار دوم و سوم آن را تغییر دهد. این موضوع به مثابه اثر جانبی داروی تازه‌سترنتر شده مطرح است. امید است نتایج تحقیق حاضر راهگشای سترنتر و طراحی ترکیباتی با عوارض جانبی کمتر در شیمی درمانی باشد.

**واژه‌های کلیدی.** آلبومین انسانی، کمپلکس پلاتین، فلوئورسانس، دو رنگنامایی حلقوی

## A structural study on the interaction of the anti-cancer compound of Platinum complex with human serum albumin

Sara Noorizadeh<sup>1</sup>, Adeleh Divsalar<sup>1\*</sup>, Mahbubeh Eslami-Moghaddam<sup>2</sup> and Ali Akbar Saboury<sup>3</sup>

Received 03.08.2015/ Accepted 15.02.2016

<sup>1</sup>Department of Cell and Molecular Sciences, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Chemistry and Engineer Chemistry Research Center, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran, Tehran, Iran

\*Correspondent author: divsalar@khu.ac.ir

**Abstract.** Human serum albumin (HSA) is the most abundant protein in blood plasma, which is responsible for 80% of blood pressure; it also acts as a carrier protein for many compounds in the blood such as drugs. In the present study, the interaction and side-effects of a newly-designed anti-cancer compound of isopentyl-glycine1, 10-phenanthroline Platinum nitrate on HSA have been investigated. In this investigation, the side effects, values of the number of binding sites and the association binding constants of new synthesized Pt(II) complex have been studied by different spectroscopic (fluorescence and circular diachronic (CD) techniques at different temperatures of 25 and 37 °C. The analysis of fluorescence spectra showed that the addition of the complex led to a significant reduction in the fluorescence spectra of HSA via quenching mechanism. Also, it can change the three-dimensional structure of tryptophan existing in the protein. The number of binding sites, the Stern-Volmer quenching constant and the association constant of the complex were calculated on the HSA protein. The analysis of circular dichroic spectra showed that the complex can change the regular secondary structure of the protein via reduction of  $\alpha$  helical structure and increase of  $\beta$  sheet structure which indicates a decrease in the stability of the protein. According to the results obtained, it can be concluded that this new synthesized Pt(II) complex can bind to the main blood carrier protein (HSA) and change the secondary and tertiary structure of the protein which can be considered as the side-effects of this drug.

**Keywords.** HSA, platinum complex, fluorescence, side effects, thermodynamic parameters

## مقدمه

تومور در آن قرار دارد، می‌تواند عامل موثری در شیمی‌درمانی باشد (Han *et al.*, 2015).

به دلیل سمی‌بودن داروهای ضدسرطان و انتخاب آنها علیه رشد سریع سلول‌ها، بافت‌های سالم نیز در معرض خطر قرار می‌گیرند و عوارض جانبی ناخوشایندی از جمله حالت تهوع، ریزش مو، کم خونی و سمی‌شدن گوارشی به دنبال دارد. مشکل دوم مقاومت سلول‌های سرطانی در برابر داروست که موجب پایین‌آمدن ظرفیت و کارایی دارو می‌شود. این دو عامل سمی‌بودن و مقاومت دارو، دلایل اصلی تحقیقات وسیع درباره داروهای ضدسرطان و بررسی اثر درمانی آنها است (Ho, 2006).

کمپلکس‌های فلزی در درمان بسیاری از بیماری‌ها شامل سرطان، آنمی، آماس مفاصل، التهاب مزمن، عفونت باکتریایی و بیماری‌های گوارشی کاربرد دارند. داروهای پلاتینی نقش کلیدی بین عوامل ضدسرطان برپایه فلز بازی می‌کنند. اولین نسل این داروها سیس پلاتین بود و بعد به ترتیب کربوپلاتین و (Lebwohl & Canetta, 1998). اگرالی پلاتین به بازار عرضه شدند.

استفاده از داروهای پلاتین (مانند سیس پلاتین) برای درمان سرطان، نشان‌دهنده توانایی این کمپلکس‌های فلزی در درمان است. کمپلکس‌های فلزی گروه پلاتینیوم، دارای پتانسیل حمله به سلول‌های سرطانی به منزله آنتی‌تومور است. به این منظور، در این تحقیق به بررسی برهمکنش داروی تازه‌سترزده (فنیل ایزوپنتیل گلایسین پلاتین نیترات) از دسته کمپلکس‌های پلاتین با مهم‌ترین پروتئین حامل خون (HSA) به منظور بررسی اثر جانبی داروی ستزی در دمای‌های محیط و فیزیولوژیک پرداخته شده است.

## مواد و روش‌ها

### مواد

آلبومن سرم انسان (HSA) فاقد اسید چرب با درجه خلوص بالای ۹۹ درصد با کد A1653-1G از سیگما خریداری شد. کمپلکس فنیل ایزوپنتیل گلایسین پلاتین نیترات نیز در آزمایشگاه

آلبومن سرم انسانی (HSA) یکی از اصلی‌ترین و در عین حال فراوان‌ترین پروتئین‌های موجود در پلاسمای خون است که صرفاً از یک زنجیره پیتیدی ساخته شده و دارای ۵۸۵ ریشه آمینواسیدی است. از مهم‌ترین نقش‌های این پروتئین تنظیم فشار اسمزی در pH خون است. این پروتئین مسئول حدود ۸۰٪ از فشار اسمزی خون است؛ به علاوه دارای خواص آنزیمی است و همچنین به عنوان پروتئین حامل و مخزن برای بسیاری از ترکیبات از جمله اسیدهای چرب، داروها، متابولیت‌ها و یون‌های فلزی عمل می‌کند (Ascenzi *et al.*, 2010).

پروتئین آلبومن سرم انسانی یکی از کوچک‌ترین پروتئین‌های موجود در پلاسمای خون است. اندازه و همچنین فراوانی این پروتئین گویای این حقیقت است که بسیاری از ترکیبات متابولیک و داروهای درمانی به وسیله این پروتئین حمل می‌شوند (Iglesias *et al.*, 2015). اکثر لیگاندها به صورت برگشت‌پذیر به پروتئین متصل شده‌اند و ثابت پیوند آنها در محدوده  $10^4\text{--}10^6 \text{ M}^{-1}$  می‌باشد. مشخص شده است که آلبومن سرم انسانی تقریباً هر مولکول کوچکی را منتقل می‌کند، بنابراین، این پروتئین توانایی بالقوه‌ای برای عمل کردن به مثابه حامل مولکولی یا نانوحامل به منظور اهداف کلینیکی، بیوفیزیکی و صنعتی دارد (Shi *et al.*, 2015).

امروزه روش‌های متعددی از جمله جراحی، پرتو درمانی و شیمی‌درمانی و غیره برای درمان سرطان وجود دارد (Knoll *et al.*, 2015). استفاده هم‌زمان از این درمان‌ها علیه سرطان‌هایی که به طور سریع و غیرمعمول در بدن پخش می‌شوند مثل سرطان خون به کار گرفته می‌شود، اما داروهای شیمیایی علاوه بر سلول‌های سرطانی، سلول‌های سالم و عوامل مفید مثل آنزیم‌ها و سوبسترای آنها را نیز هدف حمله قرار می‌دهند. بافت‌های حساس مثل بافت‌های مغز استخوان، دستگاه گوارش و دفع ادرار که فعالیت زیاد و ظریف دارند، بیشترین صدمه را متحمل می‌شوند. از طرفی، درمان به روش جراحی نیز موقفيت چندانی در درمان سرطان به دنبال ندارد. بنابراین انتخاب نوع دارو بحسب عواملی مانند نوع تومور، اندازه، محل و مخصوصاً مرحله‌ای که

شده است. جهت بررسی تغییرات کمی در محتوای ساختار دوم پروتئین از نرم افزار CDNN استفاده شد.

## نتایج

### مطالعات فلورسانس ذاتی

فلورسانس یک تکنیک بسیار قوی برای مطالعه ساختار، دینامیک و خصوصیات اتصالی مولکول‌های پروتئینی موجود در محلول است. پروتئین‌ها به دلیل حضور آمینواسیدها، به ویژه تریپتوфан، تیروزین و فنیل آلانین دارای فلورسانس ذاتی است. فلورسانس ذاتی آلبومین سرم انسانی نتیجه حضور تنها ریشه تریپتوfan (Trp-214) در حفره هیدروفوب است (Rebwohl & Canetta, 1998).

تغییرات در طیف نشري فلورسانس آلبومین سرم انسانی در غیاب و در حضور غلاظت‌های مختلف کمپلکس پلاتین در دو دمای ۲۵ و ۳۷ درجه سانتی‌گراد در شکل‌های ۱ و ۲ نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود اضافه کردن این کمپلکس منجر به کاهش چشمگیری در طیف نشري فلورسانس Trp214 پروتئین در هر دو دمای محیط و فیزیولوژیک منجر می‌شود که نشانه اولیه‌ای از برهم‌کنش کمپلکس پلاتین با آلبومین سرم انسانی است.

همچنین شکل ۳ نشان می‌دهد که با افزایش غلاظت کمپلکس کاهش فاحشی در نشر ماکسیمم پروتئین یا خاموشی در نشر ذاتی پروتئین در هر دو دمای تحت مطالعه مشاهده می‌شود تا اینکه در غلاظت‌های زیاد کمپلکس مقدار این کاهش کمتر شده و به حالت اشباع می‌رسد.

شناسایی و سنتز شد. نمک کلریدسدیم خریداری شده از شرکت Merck برای تهیه حلال ۵ میلی مولار به کار گرفته شد.

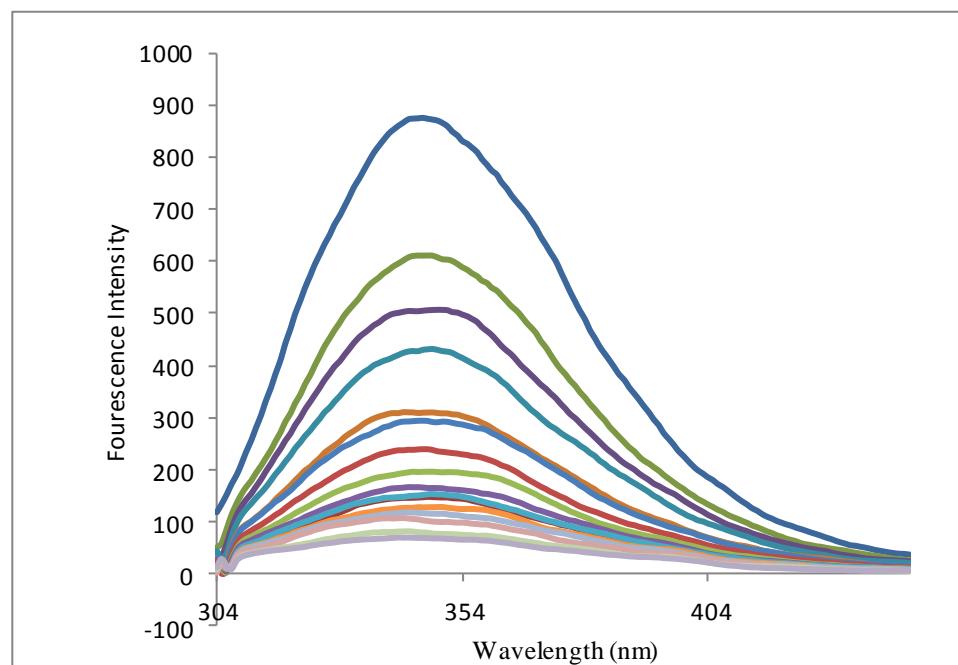
## روش‌ها

### مطالعات فلورسانس

برای بررسی تغییرات ساختار سوم آلبومین سرم انسانی در اثر اتصال دارو از طیف‌سنج فلورسانس مدل Cary استفاده شد: در این آزمایش، به کووت‌های مخصوص با حجم ۵۰۰ میکرولیتری، ۴۰۰ میکرولیتریافر کلریدسدیم ۵ میلی مولار و محلول HSA با غلظت ۲۴ میکرومولار اضافه شد. طول موج تحریکی در ۲۹۰ نانومتر و محدوده طول موج نشري بین ۲۹۵ تا ۵۰۰ نانومتر قرار داده شد و آزمایش در غلاظت‌های مختلف افزایشی از کمپلکس پلاتین (صفرا، ۱۵، ۲۳، ۳۱، ۴۶، ۴۰، ۵۴، ۶۲، ۶۹، ۷۶، ۸۴، ۹۱، ۹۸، ۱۰۶ و ۱۱۳ میکرومولار) و در دو دمای ۲۵ و ۳۷ درجه سانتی‌گراد انجام گرفت. در هر بار اضافه کردن کمپلکس پلاتین به مدت ۳ دقیقه با پروتئین آلبومین انکویه شد. آزمایش‌ها حداقل ۳ بار تکرار شدند.

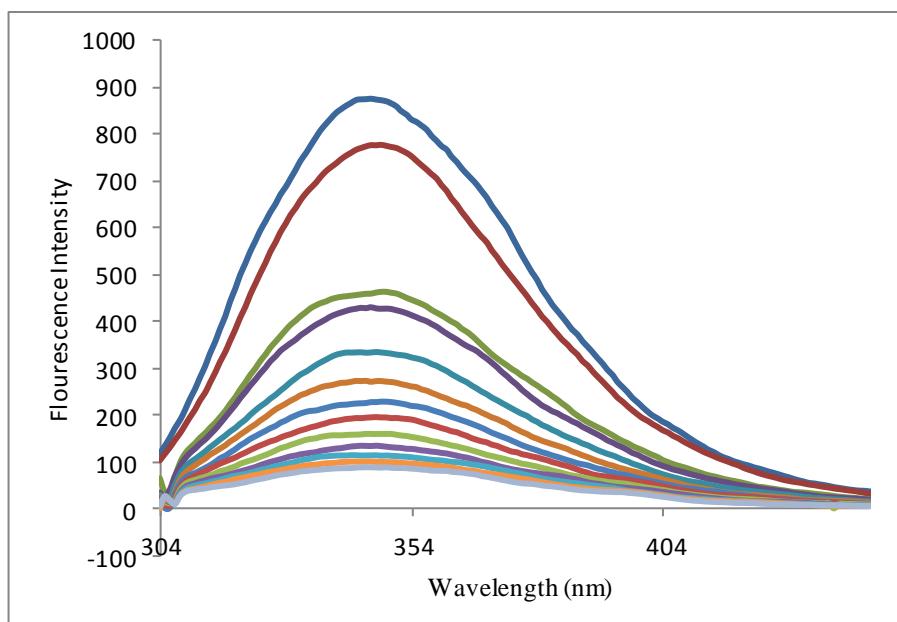
### (Circular Dichroism) مطالعه طیف دورنگ‌نمایی حلقوی

مطالعه دورنگ‌نمایی حلقوی در ناحیه فرابنفش دور یعنی طول موج ۱۹۰ تا ۲۶۰ نانومتر که مطابق با جذب پیوندهای پیتیدی است، به وسیله دستگاه اسپکتروپلاریمتر مدل ۲۱۵ انجام شد. هدف از تحلیل مزبور دسترسی به میزان ساختارهای دوم منظم پروتئین آلبومین سرم انسانی و تغییرات ناشی از اتصال کمپلکس پلاتین به آن در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و با طول مسیر نور ۸/۰ سانتی‌متر است. غلاظت پروتئین مورد نیاز به این منظور ۸ میکرومولار بوده و تغییرات در ساختار دوم پروتئین حاصل از برهم‌کنش کمپلکس فوق پس از ۳ دقیقه انکویاسیون بررسی



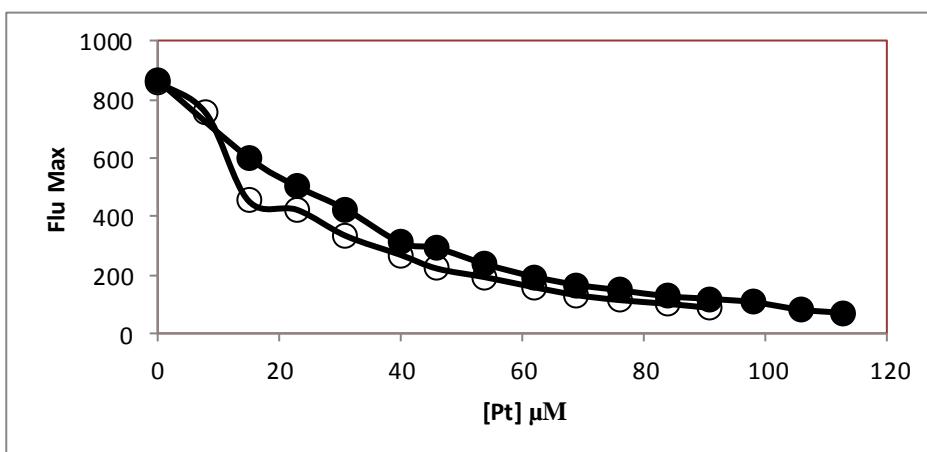
شکل ۱- طیف فلورسانس پروتئین آلبومین سرم انسان در حضور غلظت‌های صفر، ۸، ۱۵، ۲۳، ۳۱، ۴۰، ۴۶، ۵۴، ۶۲، ۶۹، ۷۶، ۸۴، ۹۱، ۹۸ و ۱۱۳ میکرومولار از کمپلکس پلاتین در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد.

Fig. 1. The fluorescence spectra of human serum albumin in the presence of various concentration of Pt complex (0, 8, 15, 23, 31, 40, 46, 54, 62, 69, 76, 84, 91, 98, 106, 113  $\mu\text{M}$ ) at 25 °C.



شکل ۲- طیف فلورسانس پروتئین آلبومین سرم انسان در حضور غلظت‌های صفر، ۸، ۱۵، ۲۳، ۳۱، ۴۰، ۴۶، ۵۴، ۶۲، ۶۹، ۷۶، ۸۴، ۹۱، ۹۸ و ۱۱۳ میکرومولار از کمپلکس پلاتین در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد.

Fig. 2. The fluorescence spectra of human serum albumin in the attendance of various concentration of Pt complex (0, 8, 15, 23, 31, 40, 46, 54, 62, 69, 76, 84, 91, 98, 106, 113  $\mu\text{M}$ ) at 37 °C.



شکل ۳- تغییرات در نشر ماکریم پروتئین آلبومین سرم در حضور غلظت‌های متفاوت کمپلکس پلاتین (۸، ۱۵، ۲۳، ۳۱، ۴۰، ۴۶، ۵۴، ۶۲، ۶۹، ۷۶، ۸۴، ۹۱ و ۱۱۳ میکرومولار) در دو دمای ۲۵ (●) و ۳۷ (○) درجه سانتی‌گراد.

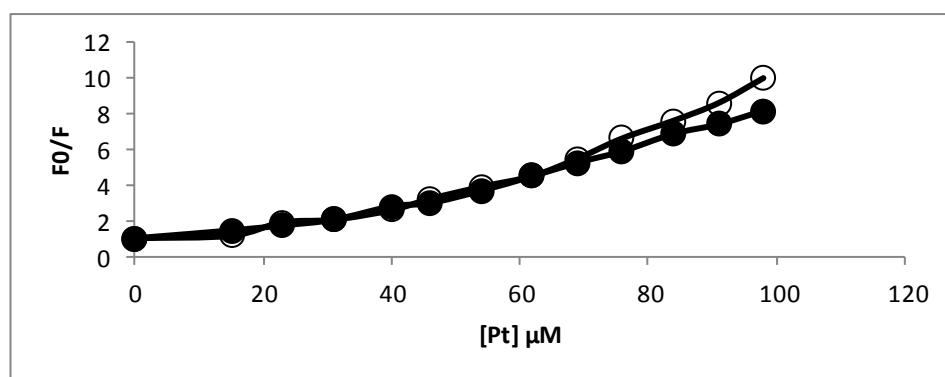
Fig. 3. Changes in maximum fluorescence intensity of HSA in the presence of different concentrations of Pt (II) complex (8, 15, 23, 31, 40, 46, 54, 62, 69, 76, 84, 91, 106, 113  $\mu\text{M}$ ) at different temperatures of 27 (●) and 37  $^{\circ}\text{C}$  (○).

منحنی غیرخطی اشترن ولمر می‌تواند نتیجه ترکیبی از سازوکار خاموشی از نوع استاتیک و دینامیک یا به علت غلظت بالای لیگاندهای اطراف فلوروفور باشد (Giovagnini *et al.*, 2005) که در شکل ۴ مشاهده می‌شود.

به منظور تعیین سازوکار خاموشی، نتایج فلورسانس از طریق معادله استرن-ولمر (معادله ۱) تحلیل شد (Sabin & Sadler, 2009):

$$\frac{F_0}{F} = 1 + K_{sv}[Q] \quad (1)$$

در معادله فوق،  $F_0$  و  $F$  به ترتیب میان شدت نشر فلورسانس ذاتی پروتئین در غیاب و حضور خاموش‌کننده (کمپلکس پلاتین)،  $K_{sv}$  ثابت خاموشی استرن-ولمر و  $[Q]$  غلظت خاموش‌کننده است.



شکل ۴- نمودار اشترن-ولمر  $F_0/F$  در مقابل خاموش‌کننده  $[Q]$  در دو دمای ۲۵ (●) و ۳۷ (○) درجه سانتی‌گراد.

Fig. 4. The Stern–Volmer plots of the interaction between Pt (II) complex and quencher at 25 (●) and 37  $^{\circ}\text{C}$  (○).

می‌باید که نشان‌دهنده سهم بالای سازوکارهای خاموشی از نوع استاتیک است.

مقادیر  $f_a$  برای آلبومین انسانی در حضور کمپلکس در دو دمای ۲۵ و ۳۷ درجه سانتی گراد به ترتیب ۱.۴۱ و ۷.۴ به دست آمد؛ بدین معنی که ۹۸.۵۹٪ و ۹۲.۶٪ از فلوروفور پروتئین تحت تأثیر کمپلکس پلاتین به ترتیب در دماهای ۲۵ و ۳۷ درجه سانتی گراد قرار گرفته است.

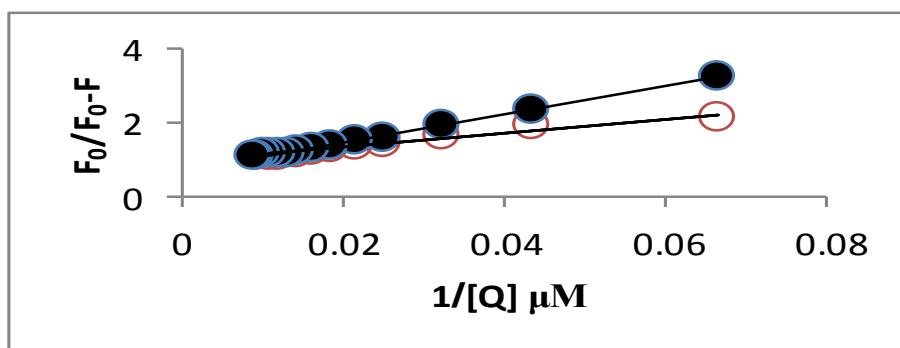
جهت تخمین دقیق نوع سازوکار خاموشی و مقادیر ثابت خاموشی استرن-ولمر در دو دما، از معادله اصلاح شده استرن-ولمر (معادله ۲) استفاده شد (Zhang et al., 1998)

$$F = F_0 / F_0 - F = 1 / f_a K_{sv} [Q] + \quad (2)$$

$$F_0 / \Delta 1 / f_a$$

که در این معادله  $f_a$  کسری از فلورسانس اولیه است که در دسترس خاموش‌کننده قرار دارد.

همان‌طور که شکل ۵ نشان می‌دهد نمودار  $F_0 / F_0 - F$  در مقابل  $1/[Q]$  به صورت خط راستی به دست آمده که می‌توان مقادیر  $f_a$  و  $K_{sv}$  را به ترتیب از مقادیر عرض از مبدأ و شیب این نمودار به دست می‌آید. همچنین مقدار ثابت خاموشی استرن-ولمر محاسبه شده و در جدول ۱ آمده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود این مقدار به شدت وابسته به دماس است. به بیان دیگر، با افزایش دما از ۲۵ به ۳۷ درجه سانتی گراد مقدار  $K_{sv}$  کاهش



شکل ۵- نمودار  $F_0 / F_0 - F$  در مقابل  $1/[Q]$  بر طبق معادله ۲ در دو دمای ۲۵ (●) و ۳۷ (○) درجه سانتی گراد.

Fig. 5. Changes of  $F_0 / F_0 - F$  against  $1/[Q]$  according equation number 2 at different temperatures of 25 (●) and 37 (○) °C.

نمودار  $\log [(F_0 - F) / F]$  علیه  $[Q]$  یک نمودار خطی است که شیب این نمودار برابر با تعداد جایگاه‌های اتصال و عرض از مبدأ آن نیز برابر با  $\log K$  است (شکل ۶).

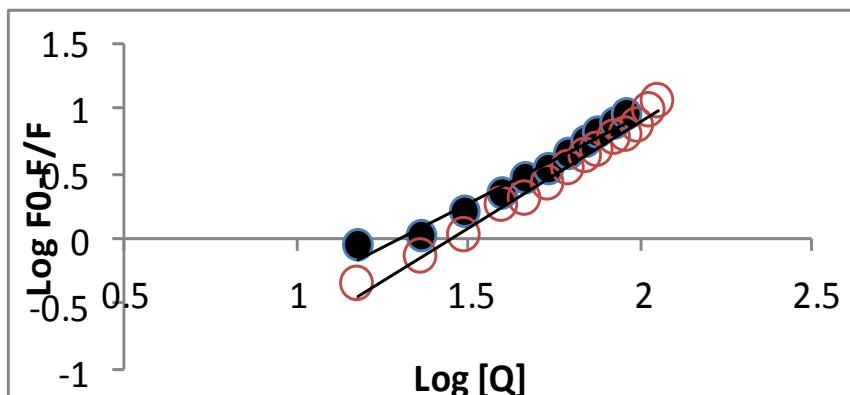
مقادیر  $K$  در دو دمای ۲۵ و ۳۷ درجه سانتی گراد در جدول ۱ لیست شده‌اند.

جهت دستیابی به پارامترهای مختلف اتصال کمپلکس پلاتین و HSA از تحلیل نتایج فلورسانس از رابطه ۳ استفاده شد (Wang et al., 1996).

$$\log [(F_0 - F) / F] = \log K + n \log [Q] \quad (3)$$

ثبت اتصال با افزایش دما میان گرمای بودن برهم‌کنش بین کمپلکس پلاتین و آلبومین سرم انسان است.

همانطور که مشاهده می‌شود مقدار  $n$  در هر دو دما تقریباً برابر ۱/۵ است که نشان دهنده وجود تقریباً یک جایگاه اتصال برای این کمپلکس بر آلبومین سرم انسان است. علاوه بر این کاهش



شکل ۶- نمودار  $\log F_0-F/F$  در مقابل  $\log [Pt]$  در دو دمای ۲۵ (●) و ۳۷ (○) درجه سانتی گراد.

Fig. 6. The  $\log F_0-F/F$  against  $\log [Pt]$  at different temperatures of 25 (●) and 37 (○) °C.

جدول ۱- پارامترهای اتصال کمپلکس پلاتین به آلبومین سرم انسانی در دو دمای ۲۵ و ۳۷ درجه سانتی گراد.

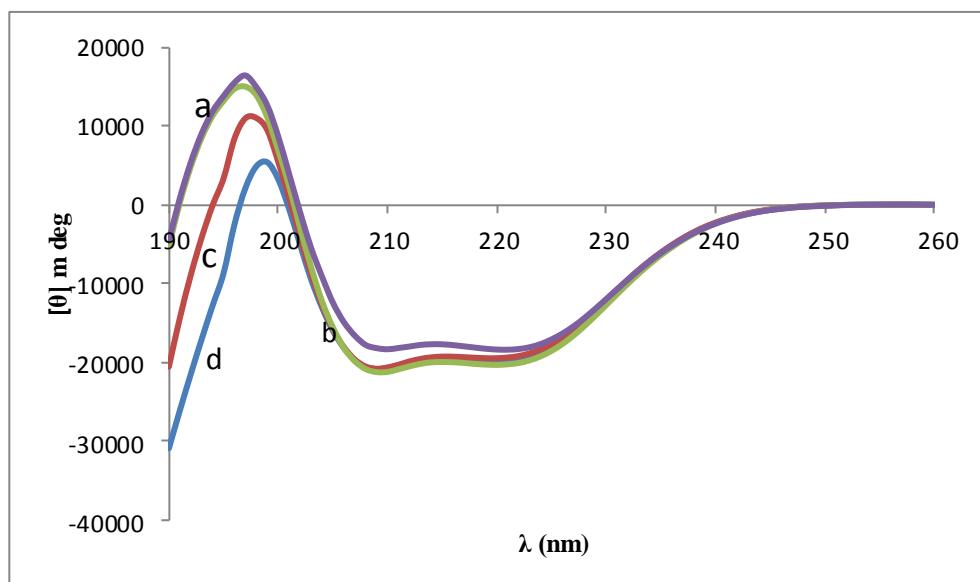
Table 1. Binding parameters of the Pt (II) complex interaction with human serum albumin at different temperatures of 25 and 37 °C.

دما (درجه سانتی گراد)	$K_{SV} (\mu M^{-1})$	$f_a$	$K (\mu M^{-1})$	$n$
۲۵	۰/۰۱۸	۱/۴۷	۰/۰۰۵	۱/۵
۳۷	۰/۰۰۲	۷/۴	۰/۰۰۷	۱/۶

حضور غلظت‌های مختلف کمپلکس در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد به دست آمده است (شکل ۷). همچنین محتوای درصد ساختارهای دوم پروتئین در غیاب و حضور غلظت‌های مختلف کمپلکس به کمک نرم افزار CDNN محاسبه شده است (جدول ۲). همان‌طور که شکل ۷ و نتایج جدول ۲ نشان می‌دهند با افزایش غلظت کمپلکس تغییرات فاحشی در محتوای ساختار دوم آلبومین همراه با کاهش درصد مارپیچ آلفا و افزایش ساختار کلاف نامنظم ایجاد می‌شود که میان کاهش در پایداری ساختار منظم دوم آلبومین در اثر این دارو است.

### مطالعات دورنگ‌نمایی حلقوی

طیف‌سنجی دورنگ‌نمایی حلقوی می‌تواند به صورت حساسی تغییرات کانفورماتیونی پروتئین را که در اثر اندرکشش با لیگاند رخ می‌دهد به نمایش بگذارد. همان‌طور که در شکل ۷ دیده می‌شود طیف CD آلبومین سرم دارای دو مینیمم در طول موج‌های ۲۰۸ و ۲۲۲ نانومتر است که نشان‌دهنده محتوای هلیکسی پروتئین است (Wang *et al.*, 1996). طیف دورنگ‌نمایی حلقوی آلبومین سرم انسان در ناحیه فرابنفش دور در غیاب و



شکل ۷- طیف دورنگ‌نمایی آلبومین سرم انسانی در غاب (a) و در حضور غلظت‌های مختلف کمپلکس‌پلاتین (b)، (c)، (d) ۳۹ میکرومولار در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد.

Fig. 7. Far-UV-CD spectra of HSA in (a) the absence; (b-d) in the presence of various concentration of Pt (II) complex [9 (b), 21 (c) and 39 (d)  $\mu\text{M}$ ] at 25 °C.

جدول ۲- تغییر در محتوای ساختار دوم پروتئین در اثر برهمکنش با کمپلکس‌پلاتین در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد.

Table 2. Changes in the secondary structure of protein upon interaction with Pt (II) complex at 25 °C.

Complex ( $\mu\text{M}$ )	$\alpha$ - helix %	$\beta$ -sheet%	Random coil %
.	۴۰/۵	۱۵/۸	۲۲/۴
۹	۴۷/۴	۱۴/۷	۲۰/۳
۲۱	۵۳/۲	۱۴/۸	۱۸/۵
۳۹	۴۷/۹	۱۴/۴	۲۲/۹

گوانوزین باعث ایجاد اختلال در همانندسازی DNA شده و به مرگ سلول سرطانی منجر می‌شود. همچنین کمپلکس‌های پلاتین در دوزهای بالا می‌توانند با ترکیبات درون سلول نظیر گلوتاکیون و مولکول‌های حاوی گوگرد واکنش دهند (Zhang et al., 1998).

برهمکنش بین کمپلکس‌های پلاتین با پروتئین‌های حامل مثل آلبومین سرم و هموگلوبین نشان داده که این کمپلکس‌ها می-

## بحث

کمپلکس‌های سیس‌پلاتین و کربوپلاتین به فراوانی در درمان برخی از تومورهای انسانی مانند سرطان‌های تخمدان، بیضه، ریه، مثانه، سر و گردن کاربرد دارند (Mansouri-Turshizi et al., 1992). اما مصرف داروهای پلاتین با برخی عوارض جانبی مثل ایجاد سمیت در نفرون‌ها همراه است. مطالعات قبلی نشان داده که اتصال کمپلکس‌های پلاتین به نیتروژن‌های N<sub>7</sub> دو باز

پروتئین حامل داروها در خون، کاهش پایداری پروتئین مذکور از طریق کاهش مقدار ساختارهای منظم آلفا هلیکس در پروتئین مشاهده شد، همین تغییر ایجادشده در ساختارهای دوم و سوم پروتئین از عوارض جانبی داروی جدید فیل ایزو پنتیل گلایسین است.

### نتیجه‌گیری

نتایج پیش گفته نشان می‌دهند که این کمپلکس جدید سنتری پلاتین می‌تواند به پروتئین حامل خون (HSA) متصل شود و ساختار دوم و سوم آن را تغییر دهد و با کاهش ساختارهای آلفا هلیکس درون پروتئین باعث پایداری کمتر آلبومین سرم شود که این موضوع اثر جانبی داروی تازه‌سترزده است. امید است که نتایج تحقیق حاضر راه‌گشای سنتر و طراحی ترکیباتی با عوارض جانبی کمتر و مؤثرتر در شیمی‌درمانی و نویدبخشی برای بیماران سرطانی باشد.

### سپاسگزاری

بدین‌وسیله نهایت تشکر و قدردانی خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه خوارزمی بهدلیل حمایت مالی از تحقیق حاضر اعلام می‌کنیم.

توانند به‌طور قابل توجهی ساختار و عملکرد پروتئین‌های حامل خود را تغییر دهنده و این خود گویای عوارض جانبی فراوان آنها است. با این حال اطلاعات کمی درباره برهم‌کنش کمپلکس‌های ضدسرطانی پلاتین وجود دارد.

همچنین Miklášová و همکارانش (2012) اثر برخی کمپلکس‌های پالادیمی و پلاتینی را بر سلول‌های سرطان کبدی بررسی کردند و نشان دادند که این کمپلکس‌ها دارای توان القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی هستند و القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی در سلول‌ها با افزایش آسیب‌های DNA و افزایش ظرفیت تشکیل کراس‌لینک‌ها با DNA مارپیچ دورشته‌ای همراه است.

در تحقیقات گذشته اثر مشتق دیگری از کمپلکس پلاتین (۲و۱) بی‌پریدین بوتیل گلایسینتو پلاتین نیترات) بر ساختار آلبومین انسانی بررسی شد که نتایج میان افزایش پایداری ساختار Divsalar *et al.*, 2010 در حضور این کمپلکس بوده‌اند (آلبومین انسانی در حضور این کمپلکس بوتیل دی‌تیو کربامات پالادیوم بر آلبومین سرم انسانی نیز نشان داد که این کمپلکس با کاهش ساختار آلفا هلیکس پروتئین از پایداری HSA می‌کاهد (Mansouri-Torshizi *et al.*, 2003). در تحقیقی دیگر اثر کمپلکس بوتیل دی‌تیو در توافق با یافته‌های تحقیق حاضر است. در این تحقیق نیز با تمرکز بر تأثیرات مشتق جدید و تازه‌سترزده‌ای از کمپلکس فنیل پلاتین بر پروتئین آلبومین سرم انسانی، به منزله مهم‌ترین

### References

- Asenzi, P. and Fasano, M.** 2010. Allostery in a monomeric protein: The case of human serum albumin. – *Biophysical Chemistry* 148: 16-22.
- Asha, J.M., Selvaraj, S., Paramaguru, G., Venuvanalingam, P. and Renganathan, R.** 2011. Spectroscopic and molecular docking investigations on the interaction of Rutin with bovine serum albumin. – *Zeitschrift Fur Physikalische Chemie*. 225: 441-454.
- Bertucci, C. and Domenici, E.** 2002. Reversible and covalent binding of drugs to human serum albumin. Methodological approaches and physiological relevance. – *Curr. Med. Chem.* 9: 1463-1481.
- Divsalar, A., Saboury, A.A., Ahadi, L., Zemanatiyar, E. and Mansouri-Torshizi, H.** 2010. Investigation of effects of newly synthesized Pt(II) complex against human serum albumin and leukemia cell line of K562. *BMB Reports* 43: 766-771.
- Divsalar, A., Bagheri, M.J., Saboury, A.A., Mansoori-Torshizi, H. and Amani, M.** 2009. Investigation on the interaction of newly designed anticancer Pd(II) complexes with different aliphatic tails and human serum albumin. – *J. Phys. Chem. B*. 113: 14035-14042.
- Giovagnini, L., Marzano, C., Bettio, F. and Fregona, D.** 2005. Chemical and biological profiles of novel

copper (II) complexes containing S-Donor ligands for the treatment of cancer. – *J. Inorg. Biochem.* 99: 21-39.

**Han, X., Sun, J., Wang, Y. and He, Z.** 2015. Recent advances in platinum (IV) complex-based delivery systems to improve Platinum (II) anticancer therapy. – *Med. Res. Rev.* 35: 68-99.

**Ho, J.W.** 2006. Potential and cytotoxicity of cis-platinum complex with antitumor activity in combination therapy. – *Recent. Patent. Anti-cancer Drug Discovery* 1: 129-134.

**Iglesias, B.A., Barata, J.F., and Pereira, P.M.** 2015. New platinum (II)-bipyridyl corrole complexes: Synthesis, characterization and binding studies with DNA and HSA. – *J. Inorg. Biochem.* 153: 32-41.

**Knoll, J.D. and Turro, C.** 2015. Control and utilization of ruthenium and rhodium metal complex excited states for photoactivated cancer therapy. – *Coord. Chem. Rev.* 282: 110-126.

**Kragh-Hansen, U.** 1990. Structure and ligand binding properties of human serum albumin. – *Dan-Med-Bull.* 37: 57-84.

**Lebwohl, D. and Canetta, R.** 1998. Clinical development of platinum complexes in cancer therapy. – *Europe Journal Cancer* 34: 1522-1534.

**Mansouri-Torshizi, H., Srivastava, T.S., Perekh, H.K. and Chitnis, M.P.** 1992. Synthesis, spectroscopic, cytotoxic, and DNA binding studies of binuclear 2,2'-bipyridine-platinum(II) and-palladium(II) complexes

of meso- alpha, alpha' -diaminoa -dipic and meso alpa, alpha'-diaminosuberic acids. – *J. Inorg. Biochem.* 45: 135-148.

**Miklášová, N., Fischer-Fodor, E., Lönnecke, P., Ionuț Tomuleasa, C., Virág, P., Perde Schrepler, M., Mikláš, P., Silaghi Dumitrescu, L. and Hey-Hawkins, E.** 2012. Antiproliferative effect of novel platinum (II) and palladium (II) complexes on hepatic tumor stem cells in vitro. – *Eur. J. Med. Chem.* 4: 41-47.

**Rosenberg, B., Van Kamp, L., Trosko, J.E. and Mansour, V.H.** 1996. Platinum compounds: a new class of potent anti-tumor agents. – *Nature* 222: 385-386.

**Sabin, H. and Sadler, J.** 2009. Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs. – *Drug Discovery Today* 14: 23-24.

**Shi, H., Cheng, Q., Yuan, S., Ding, X., Liu Y.** 2015. Human serum albumin conjugated nanoparticles for pH and Redox-responsive delivery of a prodrug of Cisplatin. – *Chemistry J.* 46: 9-21.

**Wang, K., Lu, J.F. and Li, R.C.** 1996. The events that occur when Cisplatin encounters cells. – *Coord. Chem. Rev.* 151: 53-88.

**Zhang, Q., Zhong, W., Xing, B., Tang, W. and Chen, Y.** 1998. Binding properties and stoichiometries of a palla-dium(II) complex to metallothioneins *in vivo* and *in vitro*. – *J. Inorg. Biochem.* 72: 195-200.

\*\*\*\*\*

Noorizadeh, S., Divsalar, A., Eslami-Moghaddam, M. and Akbar Saboury, A.A. 2016. A structural study on the interaction of the anti-cancer compound of Platinum complex with human serum albumin. – *Nova Biologica Reperta* 2: 250-259.

نوری‌زاده، س.، دیوسالار، ع.، اسلامی مقدم، م. و صبوری، ع.ا. ۱۳۹۴. مطالعه ساختاری برهم‌کنش داروی ضدسرطان از دسته کمپلکس‌پلاتینی با آلبومین سرم انسانی. – *یافته‌های نوین در علوم زیستی* ۲: ۲۵۰-۲۵۹.