Research Article
Nova Biologica Reperta 11(4): 54-66 (2025)
Print ISSN: 2423-6330/Online ISSN: 2476-7115
https://nbr.khu.ac.ir; Kharazmi University Press;

مقاله پژوهشی
یافته‌های نوین در علوم زیستی
جلد ۱۱، شماره ۴، صفحات ۵۴ الی ۶۶ (۱۴۰۳)
انتشارات دانشگاه خوارزمی

مطالعه برهمکنش سه ایزوفرم UDP -گلوکورونوزیل ترانسفراز با مهارکننده‌های تیروزین کیناز موثر در مقاومت دارویی

ریحانه چمنی*[۱]، مریم محمدی[۱]، سرور رضایی[۱]، الهام میرهاشمی[۱]
[۱] دانشگاه یزد، گروه زیست‌شناسی، یزد، ایران
مسئول مکاتبات: ریحانه چمنی chamani@yazd.ac.ir

چکیده. غیرفعال شدن داروها توسط آنزیم‌ها به ویژه UDP-گلوکورونوزیل ترانسفرازها (UGT) یکی از دلایل مقاومت دارویی است. هدف از مطالعه حاضر بررسی برهمکنش آنزیم‌های UGT1A1, UGT1A3 و UGT2B7 با مهارکننده‌های تیروزین کیناز بود. ساختار آنزیم ها به روش مدلسازی همسانی ساخته شد و ساختار ۳۰۰ مهارکننده تیروزین کیناز از پایگاه Pubchem دریافت شد. شبیه‌سازی داکینگ مولکولی به‌وسیله نرم‌افزار PyRx 0.8 انجام شد و کمپلکس‌ها بر اساس منفی‌ترین انرژی اتصال و RMSD صفر مرتب و اسیدآمینه‌های درگیر در اتصال بررسی شدند. در مجموع چهل و پنج دارو به‌عنوان سوبستراهای احتمالی این سه آنزیم معرفی شدند. نتایج نشان دادند که محل اتصال این داروها به اسیدآمینه‌های جایگاه فعال آنزیم‌ها بوده و انرژی اتصال لیگاندها به UGT1A1 منفی‌تر از دو آنزیم دیگر بود. می‌توان پیشنهاد کرد که گلوکورونیداسیون احتمالی این مهارکننده‌ها توسط آنزیم‌های UGT می‌تواند منجر به دو اتفاق مهم شود: اول حذف سریع آنها از گردش خون و ایجاد مقاومت دارویی و دوم جلوگیری از گلوکورنیداسیون بیلی‌روبین و افزایش سطح بیلی‌روبین سرم. بنابراین بررسی آزمایشگاهی ارتباط بین این مهارکننده‌ها و آنزیم‌های UGT می‌تواند ضروری باشد.
واژه‌های کلیدی: شبیه‌سازی داکینگ مولکولی، آنزیم‌های UGT، مقاومت دارویی، *in silico*

Studying the interaction of three isoforms of UDP-glucuronosyltransferase with tyrosine kinase inhibitors effective in drug resistance

Reyhane Chamani[1], Maryam Mohammadi[1], Soroor Rezaei[1], Elham Mirhashemi[1]
[1]Department of Biology, Yazd University, Yazd, Iran,
Corresponding author: Reyhane Chamani, chamani@yazd.ac.ir

Abstract. Deactivation of drugs by enzymes, especially UDP-glucuronosyltransferases (UGT), is a reasons for resistance. The aim of this study was to investigate the interaction of UGT1A3, UGT1A1 and UGT2B7 enzymes with tyrosine kinase inhibitors. The structure of enzymes was made by homology modeling method and the structure of 300 tyrosine kinase inhibitors was obtained from Pubchem database. Molecular docking simulation was performed by PyRx 0.8 software and the complexes were sorted based on the most negative binding energy and zero RMSD and the amino acids involved in the binding were analyzed. In total, forty-five drugs were introduced as possible substrates of these three enzymes. The results showed that the binding site of these drugs were to the amino acids of the active site of the enzymes and the binding energy of the ligands to UGT1A1 was more negative than the other two enzymes. It can be suggested that the possible glucuronidation of these inhibitors by UGT enzymes can lead to two important events: first, their rapid removal from the blood circulation and creating drug resistance, and second, preventing bilirubin glucuronidation and increasing serum bilirubin level. Therefore, laboratory investigation of the relationship between these inhibitors and UGT enzymes can be necessary.

Key words. Molecular docking simulation; UGT enzymes; drug resistance; in silico
Received 10.10.2024/ Revised 24.12.2024/ Accepted 24.12.2024/ Published 15.03.2025
دریافت: ۱۴۰۳/۰۷/۱۹/ اصلاح: ۱۴۰۳/۱۰/۰۱/ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۰۱/انتشار: ۱۴۰۳/۱۲/۲۵

[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2025-04-10]

مقدمه

مقاومت دارویی یکی از چالش‌های مهم در درمان انواع مختلف سرطان است. سلول‌های سرطانی به روش‌های مختلفی از جمله جهش‌های اکتسابی اولیه و ثانویه، تغییرات متابولیکی، آبشارهای پیام‌رسانی کینازها، تغییر در تنظیم چرخه سلولی و نقاط کنترل آن، مهار آپوپتوز، سلول‌های بنیادی، تغییرات اپی‌ژنتیکی مانند متیلاسیون DNA و غیره نسبت به داروها مقاومت کسب می‌کنند. یکی دیگر از مکانیسم‌های مهم اما کمتر مطالعه شدهٔ مقاومت دارویی، غیرفعال کردن مولکول‌ها توسط آنزیم‌های متابولیزه کننده داروها است (Vijayakumar, Dhakshanamoorthy, Baskaran, Krishnan, & Maddaly, 2024). تغییر بیان و فعالیت آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو نقش قابل توجهی در مقاومت دارویی دارد زیرا مسیرهای متابولیکی و پیام‌رسانی در سلول‌های سرطانی را تغییر می‌دهد. این آنزیم‌های متابولیزه‌کننده دارو به دو دسته آنزیم‌های متابولیزه‌کننده فاز I و فاز II تقسیم می‌شوند. از آنزیم‌های فاز II می‌توان به آنزیم‌های UDP-گلوکورونوزیل ترانسفراز (به اختصار UGT) اشاره کرد (Kaur et al., 2020).

UGTها انتقال بخش گلوکورونیل را از UDP-گلوکورونیل به ترکیبات داخلی مختلف مانند بیلی‌روبین و ترکیبات خارجی مانند داروها کاتالیز می‌کنند. گلوکورونیداسیون به قطبی‌تر شدن، محلول شدن در آب و در نتیجه به دفع آسان آن از بدن کمک می‌کند. بیان طبیعی آنزیم‌های کلاس UGT منجر به سم‌زدایی داروهای شیمی درمانی یا در برخی موارد فعال شدن داروها می‌شود اما مطالعات نشان داده‌اند که افزایش بیان UGT ها در تومورها منجر به افزایش گلوکورونیداسیون داروهای ضدسرطان شده که در نهایت موجب حذف سریع آنها و ایجاد مقاومت می‌شود (Meech et al., 2019).

سهم گلوکورونیداسیون در مقاومت نسبت به داروهای ضدسرطان اولین بار تقریباً ۳۰ سال پیش شناسایی شد، زمانی که ارتباط بین مقدار بالای آنتراسایکلین (دانوروبیسین) گلوکورونید شده در یک رده سلولی لوسمیک و مقاومت نسبت به آن نشان داده شد (Gessner, Vaughan, Beehler, Bartels, & Baker, 1990). نتایج حاصل از این مطالعه و دو مطالعه ابتدایی دیگر در مورد متابولیت فعال ایرینوتکان یعنی SN-38 و اسید مایکوفنولیک نشان داد که بیان و فعالیت ذاتی UGTها می‌تواند به طور قابل توجهی بر حساسیت و کارایی دارو اثرگذار باشد (Franklin, Jacobs, Jones, Plé, & Bruneau, 1996; Takahashi et al., 1997). از آن زمان تاکنون، فهرست داروهای ضدسرطانی که تحت گلوکورونیداسیون قرار می‌گیرند به‌سرعت در حال رشد است. به‌عنوان مثال، مطالعات نشان دادند که گلوکورونیداسیون ایرینوتکان، سورافنیب، رالوکسیفن و تاموکسیفن توسط UGTها ممکن است به میزان زیادی اثربخشی این داروها را کاهش دهد (Innocenti et al., 2014; Sutiman et al., 2016; Ye et al., 2014). همچنین گانتسپیب (STA-9090) و لومینسپیب (AUY922) داروهای ضدسرطان جدیدی هستند که پروتئین شوک حرارتی HSP90 را هدف قرار می‌دهند. سطوح بالای بیان ژن UGT1A و گلوکورونیداسیون این داروها یکی از قابل توجه‌ترین تفاوت‌های مشاهده شده بین رده‌های سلولی سرطانی کولورکتال و مثانه مقاوم و حساس به آنها بود (Acquaviva et al., 2014; Landmann et al., 2014). همچنین بیان زیاد UGT2B7 القاء شده توسط چندین عامل ضدسرطان در رده‌های سلول کبدی، UGT2B15 القاء شده توسط تاموکسیفن، UGT2B17 ناشی از اگزمستان در رده‌های سلول سرطان پستان و همچنین برای UGT1A4 ناشی از فولوسترانت در رده‌های سلول سرطان پستان و کبد می‌تواند منجر به غیرفعال شدن بیشتر دارو و کاهش حساسیت دارویی شود (Allain, Rouleau, Lévesque, & Guillemette, 2020).

مسیرهای پیام‌رسانی تیروزین کینازها عملکردهای سلولی متنوعی از جمله رگزایی، آپوپتوز، تمایز و تکثیر را تنظیم می‌کنند و اختلال در آنها با طیف وسیعی از بیماری‌ها از جمله بدخیمی‌های متعدد مرتبط است. بنابراین، در سه دهه گذشته علاقه زیادی به کشف و توسعه مهارکننده‌های تیروزین کیناز برای درمان سرطان و سایر بیماری‌ها وجود داشته است (Ebrahimi et al., 2023). ازآنجایی‌که مدت درمان با این مهارکننده‌ها از هفته‌ها تا سال‌ها متفاوت است و دریافت چند داروی مختلف در بیماران سرطانی رایج است (برای درمان سرطان و سایر بیماری‌های همراه)، بیمارانی که مهارکننده‌های تیروزین کیناز را دریافت می‌کنند در معرض خطر بالای تداخلات دارویی و برهمکنش دارو-دارو هستند. علاوه‌بر حذف کبدی مهارکننده‌های تیروزین کیناز با واسطه آنزیم سیتوکروم P450 و انتقال دهنده‌ها، مشاهده شده است که تعدادی از آنها توسط گلوکورونیداسیون متابولیزه می‌شوند. مطالعات نشان داده است که گلوکورونیداسیون رگورافنیب و سورافنیب (داروهای مهارکننده تیروزین کیناز) توسط UGT1A9 به حذف آنها کمک می‌کند و از این رو مهار UGT1A9 و سایر آنزیم‌های UGT توسط این مهارکننده‌ها غیرمنتظره نخواهد بود. به‌عنوان مثال، مهار دوگانه UGT1A1 و UGT1A9 توسط سوبستراهای هر دو آنزیم مشاهده شده است. نکته مهم این است که سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) اکنون غربالگری داروهای در دست تولید

[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2025-04-10]

را از نظر مهار UGTها توصیه می‌کند، درحالی‌که آژانس دارویی اروپا (EMA) حداقل غربالگری برای مهار UGT1A1 و 2B7 را توصیه می‌نماید (Miners et al., 2017).

اطلاعات محدودی در رابطه با مهار آنزیم‌های UGT توسط مهارکننده‌های تیروزین کیناز وجود دارد و نقش گسترده‌تر این داروها به عنوان عوامل ایجاد تداخلات دارویی ناشی از مختل کردن گلوکورونیداسیون به خوبی شناخته نشده است. همچنین مهار UGT1A1 ممکن است منجر به کاهش گلوکورونیداسیون بیلی‌روبین و در نتیجه افزایش سطح بیلی‌روبین خون (هایپربیلی‌روبینمی) شود (Miners et al., 2017). ازطرفی، طراحی دارو مبتنی برکامپیوتر، غربالگری مجازی، شبیه‌سازی‌های دینامیک و داکینگ مولکولی و در مجموع مطالعات *in silico* به دلیل سریع، آسان و مقرون‌به‌صرفه بودن روش‌های ارزشمند و پرکاربردی هستند که می‌توانند با مطالعه برهمکنش دارو با اهداف مولکولی مختلف از هزینه‌های اضافی در مسیر کشف و توسعه داروهای جدید جلوگیری نمایند و امروزه این روش‌ها به‌طور وسیعی توسط محققان داروسازی به‌کار می‌روند (Shaker, Ahmad, Lee, Jung, & Na, 2021). با توجه به افزایش تعداد داروهای مهارکننده تیروزین کیناز و استفاده گسترده از آنها، هدف از مطالعه حاضر بررسی برهمکنش آنزیم‌های UGT1A1, UGT1A3 و UGT2B7 با مهارکننده‌های تیروزین کیناز موجود در پایگاه PubChem به روش شبیه‌سازی داکینگ مولکولی بود.

مواد و روشها

- آماده‌سازی آنزیم‌ها و لیگاندها

ازآنجایی‌که ساختار کریستالی آنزیم‌های UGT1A3, UGT1A1 و UGT2B7 در پایگاه‌های داده موجود نبود ساختار آنها با استفاده از پایگاه https://swissmodel.expasy.org/ و روش مدلسازی همسانی ساخته شد. اعتبار مدل‌های ساخته شده با استفاده از سرورهای Verify3D (https://www.doe-mbi.ucla.edu/verify3d/)، ERRAT (https://www.doe-mbi.ucla.edu/errat/)، ProQ (https://proq.bioinfo.se/ProQ/ProQ.html)، Procheck (https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/software/PROCHECK/) و SAVES (http://nihserver.mbi.ucla.edu/SAVES/) تایید شد. سپس ساختارها قبل از انجام داکینگ به وسیله نرم افزار UCSF Chimera تحت کمینه‌سازی انرژی قرار گرفتند و به فرمت PDBQT ذخیره شدند. در پایگاه PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) با کلمه کلیدی مهارکننده تیروزین کیناز جستجو انجام شد و ساختار ۳۰۰ ترکیب یافت شده در پایگاه به فرمت SDF بارگیری شد.

- شبیه‌سازی داکینگ مولکولی با استفاده از PyRx 0.8

ابتدا مهارکننده‌های دانلود شده از پایگاه Pubchem وارد نرم‌افزار PyRx 0.8 شده و تحت کمینه‌سازی انرژی قرار گرفتند و به فرمت PDBQT ذخیره شدند. ساختارهای ساخته شده آنزیم‌ها و ساختارهای آماده شده مهارکننده‌ها به ترتیب به‌عنوان گیرنده و لیگاند در نرم‌افزار استفاده شدند. جعبه گرید برای آنزیم‌ها حدود ۵۶ در ۴۷ در ۵۰ آنگستروم بود تا جایگاه فعال آنزیم‌ها را پوشش دهد. سایر ویژگی‌های استفاده شده بر اساس پیش فرض‌های نرم‌افزار بودند. در پایان، کمپلکس‌های حاصل از داکینگ بر اساس منفی‌ترین انرژی اتصال مرتب شدند.

- بررسی برهمکنش‌های بین لیگاندها با آنزیم‌ها

سه کمپلکس حاصل از داکینگ که منفی‌ترین انرژی اتصال و RMSD صفر داشتند در برنامه دیسکاوری استودیو باز شدند و از طریق گزینه receptor-ligand interaction موجود در برنامه، برهمکنش‌های غیرکوالان بین اسیدآمینه‌های آنزیم و اتم‌های لیگاندها شامل برهمکنش‌های وان‌دروالس، هیدروژنی، الکترواستاتیک (پای-آنیون، پای-کاتیون) و هیدروفوب (پای-پای، پای-الکیل، الکیل-الکیل) بررسی شدند و به صورت شکل‌های سه‌بعدی ذخیره شدند. شایان ذکر است که به دلیل تعداد زیاد لیگاندها تهیه شکل از تمام لیگاندهای موجود در جدول‌های ۱ تا ۳ و گزارش آنها امکانپذیر نبود به همین دلیل تنها تصاویر سه لیگاند از هر آنزیم گزارش شد.

نتایج

برهمکنش آنزیم‌های UGT1A3, UGT1A1 و UGT2B7 با مهارکننده‌های تیروزین کیناز با استفاده از شبیه‌سازی داکینگ مولکولی بررسی شد. برای تعیین جایگاه فعال آنزیم UGT1A1 در این شبیه‌سازی از مطالعات (Dudas, Bagdad, Picard, Perahia, & Miteva, 2022) و (X.-Y. Liu et al., 2019) و (Locuson & Tracy, 2007) استفاده شد. همچنین، برای مشخص کردن جایگاه فعال آنزیم UGT1A3 مطالعات (X. Liu et al., 2016) و (Sun et al., 2017) به‌کارگرفته شد. جایگاه فعال آنزیم UGT2B7 نیز براساس مطالعه (Zhang et al., 2016) و (Miley et al., 2007) تعیین شد. از بین ۳۰۰ لیگاند، اسامی ۱۵ لیگاند که منفی‌ترین انرژی اتصال داشتند در جدول-

[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2025-04-10]

های ۱ تا ۳ آورده شده است. بیشترین تمایل اتصال آنزیم UGT1A1 به‌ترتیب به مرستینیب، ایتاسیتینیب، لیبیراتینیب، رادوتینیب و اُلورمباتینیب بود (جدول ۱).

جدول ۱- اسامی مهارکننده‌های تیروزین کینازی که منفی‌ترین انرژی اتصال را در برهمکنش با UGT1A1 داشتند

Table1. Names of tyrosine kinase inhibitors owing the most negative binding energy in the interaction with UGT1A1

Pubchem CID	Name	Binding energy (Kcal/mol)
44603533	Merestinib	-11.7
53380437	Itacitinib	-11.7
89670174	Lifirafenib	-11.7
16063245	Radotinib	-11.6
51038269	Olverembatinib	-11.6
11387605	Bafetinib	-11.6
24956525	TKI	-11.5
156538665	BLU-945	-11.3
46215462	Bemcentinib	-11.1
5291	Imatinib	-11.1
89884852	Vodobatinib	-11.1
118480924	Luxeptinib	-11
51039094	Tucatinib	-11
73388818	Rilzabrutinib	-11
86567195	Fenebrutinib	-11
11167602	Regorafenib	-10.6
216239	Sorafenib	-10.4
208908	Lapatinib	-10.2
10113978	Pazopanib	-10.1
11707110	Trametinib	-10
24821094	Ibrutinib	-9.7
135423438	Nintedanib	-9.4
44462760	Dabrafenib	-9

آنزیم UGT1A3 به پُناتینیب، تپوتینیب، کویزاتینیب، ایزوپروپیل تیوکوئینازولین و پرالستینب بیشترین اتصال را داشت (جدول ۲) و UGT2B7 به ترتیب با بِمِستینیب، فنبریتینیب، CEP-11981، TKI و لوزپتینیب منفی‌ترین

[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2025-04-10]

انرژی اتصال را نشان داد (جدول ۳). به‌طورکلی انرژی اتصالی مهارکننده‌های تیروزین کیناز با UGT1A1 منفی‌تر از انرژی اتصالی آنها با UGT1A3 و UGT2B7 بود و همچنین انرژی اتصالی آنها با UGT2B7 از دو آنزیم دیگر کمتر بود.

جدول۲- اسامی مهارکننده‌های تیروزین کینازی که منفی‌ترین انرژی اتصال را در برهمکنش با UGT1A3 داشتند

Table2. Names of tyrosine kinase inhibitors owing the most negative binding energy in the interaction with UGT1A3

Pubchem CID	Name	Binding energy (Kcal/mol)
24826799	Ponatinib	-10.9
25171648	Tepotinib	-10.9
24889392	Quizatinib	-10.8
644241	Isopropylthioquinazoline	-10.8
129073603	Pralsetinib	-10.5
25141092	Entrectinib	-10.4
46216796	Pacritinib	-10.3
59215954	Vorolanib	-10.3
11387605	Befetinib	-10.3
49806720	Alectinib	-10.1
25102847	Cabozantinib	-10.1
46848036	Flumatinib	-10.1
56960363	Ensartinib	-10.1
72734520	Avitinib	-10.1
57335384	Rociletinib	-10.0
208908	Lapatinib	-9.3
24821094	Ibrutinib	-9.1
11167602	Regorafenib	-8.4
11707110	Trametinib	-7.6
216239	Sorafenib	-6.6
10113978	Pazopanib	-5.7
44462760	Dabrafenib	-5.1
135423438	Nintedanib	-5

[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2025-04-10]

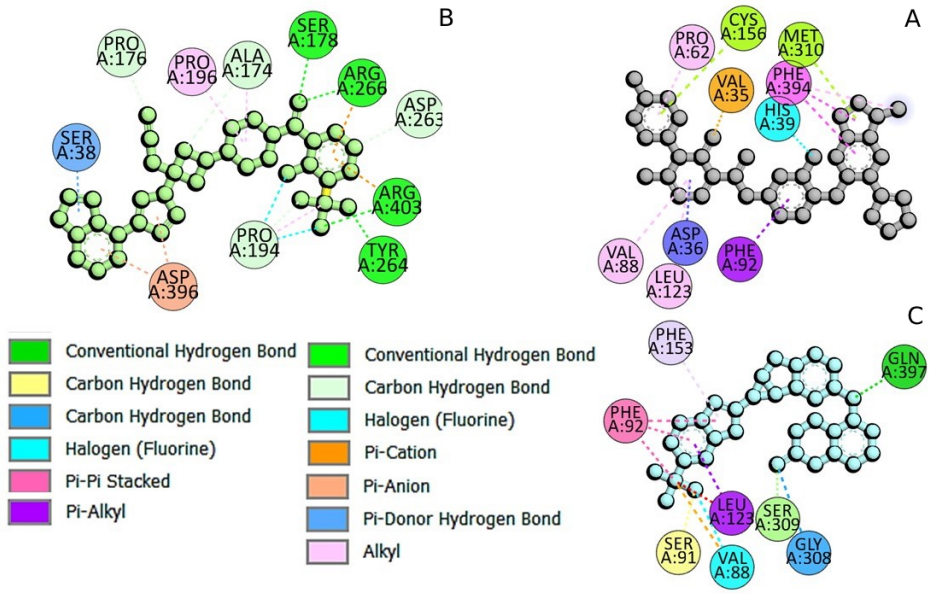
جدول ۳- اسامی مهارکننده‌های تیروزین کینازی که منفی‌ترین انرژی اتصال را در برهمکنش با UGT2B7 داشتند

Table3. Names of tyrosine kinase inhibitors owing the most negative binding energy in the interaction with UGT2B7

Pubchem CID	Name	Binding energy (Kcal/mol)
46215462	Bemcetinib	-10.5
86567195	Fenebritinib	-9.9
11751922	CEP-11981	-9.9
24956525	TKI	-9.7
118480924	Luxeptinib	-9.6
89670174	Lifirafenib	-9.6
137535407	SPH5030	-9.5
49806720	Alectinib	-9.4
11485656	Linifanib	-9.4
54760385	Ruserontinib	-9.4
16063245	Radotonob	-9.4
44467821	4SC-203	-9.3
11387605	Bafetinib	-9.3
56947515	Panulisib	-9.3
91663352	Seralutinib	-9.2
135423438	Nintedanib	-8.5
24821094	Ibrutinib	-8.2
11707110	Trametinib	-7.8
10113978	Pazopanib	-7.2
216239	Sorafenib	-5.8
11167602	Regorafenib	-5.5
44462760	Dabrafenib	-5.3
208908	Lapatinib	-5

برهمکنش سه مهارکننده اول (از نظر انرژی) با این سه آنزیم در شکل‌های ۱ تا ۳ نمایش داده شده است. بررسی اسیدآمینه‌های درگیر در اتصال در UGT1A1 با این مهارکننده‌ها نشان داد که به اسیدآمینه‌هایی مانند Q397, D396, H376, S375, H372, M310, S309, V226, F153, L123, H39, S38, D36 با برهمکنش‌های هیدروژنی، هیدروفوب و یا الکترواستاتیک متصل می‌شوند (شکل ۱ A تا C).

[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2025-04-10]

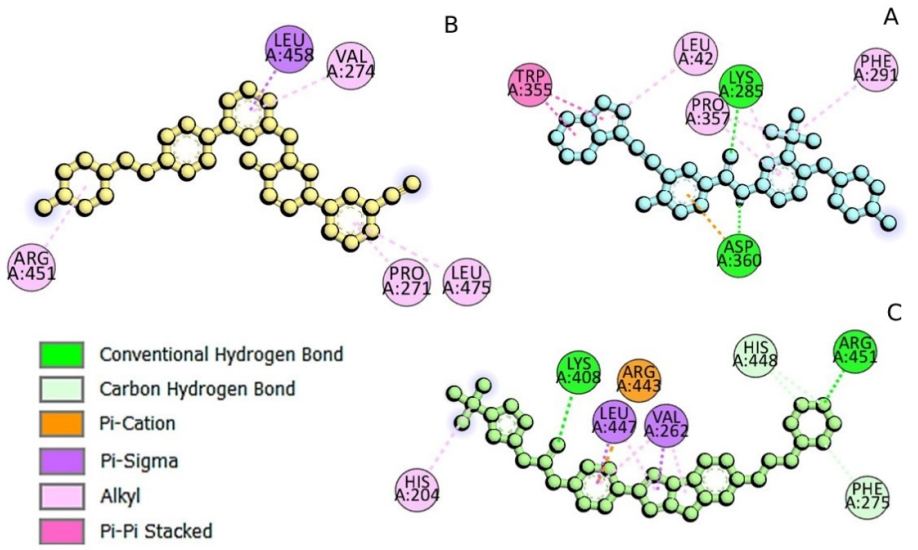


شکل ۱- برهمکنش آنزیم UGT1A1 با A) مرستینیب B) ایتاسیتینیب C) لیفیرافنیب. ساختار لیگاندها در وسط هر تصویر و اسیدآمینه‌های آنزیم در اطراف آن نشان داده شده است. برهمکنش ها با نرم افزار دیسکاوری استودیو بررسی و تصویر آن ذخیره شد.

Figure 1. UGT1A1 enzyme interaction with A) Merestinib B) Itacitinib C) Lifirafenib. The structure of the ligands is shown in the middle of each image and the amino acids of the enzyme are shown around it. Interactions were checked with Discovery Studio software and its image was saved.

مهارکننده‌های تیروزین کیناز اشاره شده در جدول ۲ نیز به حفره کاتالیتیک آنزیم UGT1A3 متصل شده و با برخی از اسیدآمینه‌های جایگاه فعال مانند D397, L383, Y380, V379,H377, S376, M263, R258, L173, D152,V, V154, H40 برهمکنش‌های هیدروژنی، هیدروفوب و یا الکترواستاتیک برقرار می‌کنند (شکل ۲ A تا C).

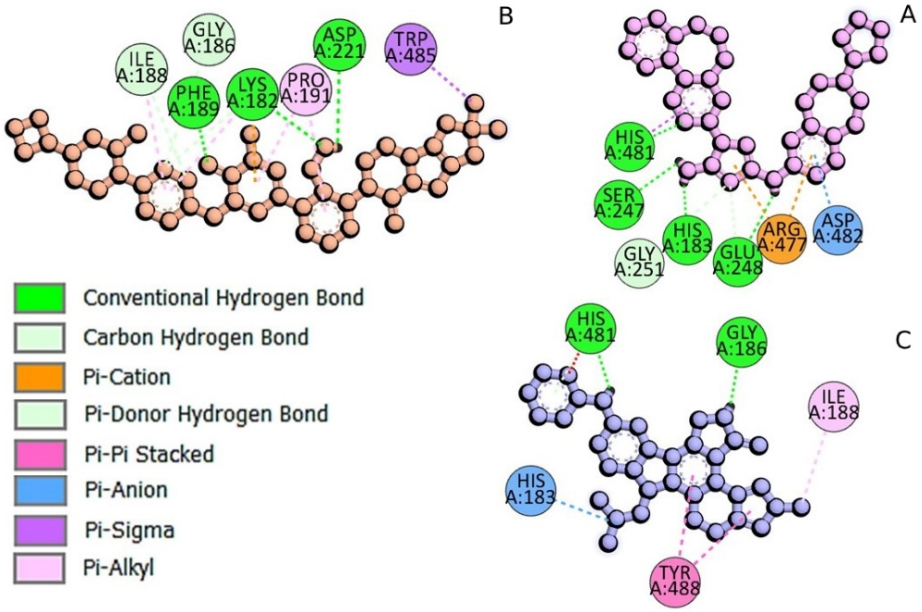
[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2025-04-10]



شکل ۲- برهمکنش آنزیم UGT1A3 با A) پناتینیب B) تپوتینیب C) کوئیزاتینیب. ساختار لیگاندها در وسط هر تصویر و اسیدآمینه‌های آنزیم در اطراف آن نشان داده شده است. برهمکنش ها با نرم افزار دیسکاوری استودیو بررسی و تصویر آن ذخیره شد.

Figure 2. Interaction of UGT1A3 enzyme with A) Penatinib B) Tepotinib C) Quizatinib. The structure of the ligands is shown in the middle of each image and the amino acids of the enzyme are shown around it. Interactions were checked with Discovery Studio software and its image was saved.

UGT2B7 نیز از طریق اسیدآمینه‌هایی مانند D398, A397, F396, G375, H374, A377, N260, R259, F174, S173, L172, A150, D151, I153, I39, H35 با مهارکننده‌ها برهمکنش می‌دهد (شکل ۳ A تا C).



شکل ۳- برهمکنش آنزیم UGT2B7 با A) بمستینیب B) فنبریتینیب C) CEP-11981. ساختار لیگاندها در وسط هر تصویر و اسیدآمینه‌های آنزیم در اطراف آن نشان داده شده است. تصاویر به وسیله نرم افزار دیسکاوری استودیو تهیه شدند.

Figure 3. Interaction of UGT2B7 enzyme with A) Bemcetinib B) Fenbritinib C) CEP-11981. The structure of the ligands is shown in the middle of each image and the amino acids of the enzyme are shown around it. The images were prepared by Discovery Studio software.

[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2025-04-10]

بحث

در مطالعه حاضر برهمکنش سه آنزیم UGT1A3, UGT1A1 و UGT2B7 با ۳۰۰ مهارکننده تیروزین کیناز با روش شبیه‌سازی داکینگ مولکولی بررسی شد و از آن بین در مجموع چهل و پنج دارو به عنوان سوبستراهای احتمالی این آنزیم‌ها معرفی شدند. برهمکنش این داروها با این آنزیم‌ها می‌تواند از نظر احتمال ایجاد مقاومت دارویی و یا هایپربیلی-روبینمی در بیماران حائز اهمیت باشد. آنزیم‌های UGT بر اساس شباهت در توالی اسیدآمینه‌ای به دو زیر گروه UGT1 و UGT2 طبقه‌بندی می‌شوند. UGT1A شامل ده عضو UGT1A1 تا UGT1A10 بوده و خانواده UGT2 متشکل از نه عضو شامل 2A1، 2A2، 2B4، 2B7، 2B10، 2B11، 2B15، 2B17 و 2B28 است. این آنزیم‌ها تا ۳۵ درصد از تمام واکنش‌های فاز II متابولیسم داروها را انجام می‌دهند و با گلوکورونیداسیون ترکیبات مختلف به محافظت در برابر سموم و پاکسازی بخش زیادی از داروها کمک می‌کنند. مطابق با این عملکردها، آنزیم‌های UGT1 و UGT2 در طیف وسیعی از تداخلات مهم دارو-دارو و دارو-زنوبیوتیک نقش دارند. ایزوآنزیم UGT1A1 از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و ۱۵ درصد متابولیسم داروها توسط UGT ها را به عهده دارد. همچنین نقش انحصاری در گلوکورونیداسیون و در نتیجه سم‌زدایی محصول جانبی تجزیه هِم یعنی بیلی روبین ایفا می-کند (Meech et al., 2019). مهار شدید UGT1A1 ممکن است باعث ایجاد تداخلات نامطلوب دارویی و یا اختلالات متابولیکی شود. گزارش شده است داروهای متعددی از جمله مهارکننده‌های پروتئاز ویروس، مهارکننده‌های تیروزین کیناز و عوامل ضدقارچ باعث هایپربیلی‌روبینمی غیرکونژوگه یا افزایش غلظت عوامل سمی از طریق مهار UGT1A1 در بیماران می‌شوند (Miners et al., 2017). سوبستراهای طبیعی UGT1A3 ترکیباتی مانند اسیدهای صفراوی، استروژن‌ها و متابولیت‌های ویتامین D است. این UGT به شدت در کبد بیان می‌شود و طیف وسیعی از ترکیبات خارجی از جمله مواد غذایی و داروها را گلوکورونیده می‌کند. سوبستراهای داخلی مهم UGT2B7 نیز اسیدهای صفراوی (به عنوان مثال، اسید دئوکسی کولیک، اسید لیتوکولیک و هیودوکسی کولیک اسید)، استروژن‌ها (به عنوان مثال، استرادیول و استریول) و کاتکول استروژن‌ها هستند (Meech et al., 2019).

شواهدی وجود دارند که ارتباط بین گلوکورونیداسیون برخی از داروها توسط UGT ها و مقاومت دارویی نسبت به آنها را نشان داده‌اند. به عنوان مثال، سلول‌های سرطانی روده بزرگ، ریه و پستان که نسبت به SN-38 مقاومت نشان می-دهند دارای بیان بالایی از UGT1A و سطوح بالای SN-38-گلوکورونیده هستند که درنتیجه، قرار گرفتن در معرض داروی فعال را کاهش می‌دهد. SN-38 توسط چندین عضو از خانواده UGT1A گلوکورونیده می‌شود (Raynal et al., 2010). این تصور که القای بیان UGT ممکن است به مقاومت دارویی اکتسابی منجر شود توسط مطالعات زیر تایید شده است. سلول‌های سرطان پستان که با قرار گرفتن طولانی‌مدت در معرض متوترکسات نسبت به این دارو مقاوم شدند، بیان بیش از حد چندین ایزوفرم UGT1A به ویژه UGT1A6 و همچنین افزایش فعالیت گلوکورونیداسیون را نشان دادند. این اثر در مدل‌های کولورکتال، لوزالمعده، لوسمی و اُستئوسارکوما که به روشی مشابه به متوترکسات مقاوم شده‌اند مشاهده نشد که نشان می‌دهد مکانیسم‌های مقاومت وابسته به UGT ممکن است مختص برخی از سرطان‌ها باشد (De Almagro et al., 2011). در مطالعه دیگری، مقاومت بیماران لوسمی میلوئید حاد به درمان با ریباویرین به افزایش آنزیم‌های UGT1A و گلوکورونیداسیون ریباویرین نسبت داده شد. برای مقاومت نسبت به داروی مشابه دیگر، سیتارابین، نیز نتیجه-گیری مشابهی انجام شد که مقاومت به این درمان نیز ممکن است در نتیجه تجمع UGT ایجاد شود (Zahreddine et al., 2014).

بیان UGT1A با پاسخ به مهارکننده گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR)، اِرلوتینیب، در بیماران مبتلا به سرطان ریه سلولی غیرکوچک (NSCLC) یا سرطان سر و گردن مرتبط است. سطح mRNA ژن *UGT1A* در تومور در بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن بدون پاسخ به درمان سه برابر بیشتر بود. مطابق با این داده‌ها، گلوکورونیداسیون اِرلوتینیب یک مسیر تایید شده برای غیرفعال‌سازی و حذف آن است که نشان می‌دهد سطوح بالای UGT حساسیت به اِرلوتینیب را کاهش می‌دهد. همچنین مقاومت ممکن است با اثر مهاری اِرلوتینیب بر گلوکورونیداسیون با واسطه UGT1A1 در سلول‌های تومور ایجاد شود (Y. Liu, Ramírez, House, & Ratain, 2010; López-Ayllón et al., 2015).

Korprasertthaworn و همکاران و Miners و همکاران در دو مطالعه اثر هشت مهارکننده تیروزین کیناز شامل لاپاتینیب، پازوپانیب، رگورافنیب، سورافنیب، دابرافنیب، ایبروتینیب، نینتدینیب و ترامتینیب را بر روی چندین عضو از خانواده UGT بررسی کردند و مقدار IC_{50} مهار (غلظتی از

[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2025-04-10]

دارو که باعث مهار پنجاه درصد از فعالیت آنزیم می‌شود) را به‌دست آوردند. برای UGT1A1 رگورافنیب و سورافنیب کمترین مقدار IC_{50} را داشتند (زیر ۱ میکرومولار) و برای هر هشت مهارکننده مقدار IC_{50} زیر ۱۰ میکرومولار بود اما برای UGT1A3 فقط لاپاتینیب و ایبروتینیب مقدار IC_{50} زیر ۱۰ میکرومولار را نشان دادند و برای UGT2B7 نیز تنها نیندتینیب IC_{50} زیر ۱۰ میکرومولار داشت و بقیه مهارکننده‌ها مقادیر بالایی را نشان دادند. (Korprasertthaworn, Chau, Nair, Rowland, & Miners, 2019; Miners et al., 2017) Miners و همکاران نتیجه گرفتند که مهار UGT1A1 به طور قابل توجهی به هایپربیلی‌روبینمی مشاهده شده در بیماران تحت درمان با رگورافنیب و سورافنیب کمک می‌کند (Miners et al., 2017). نتایج مطالعه حاضر نیز به نوعی در راستای مطالعات اشاره شده بود به طوری که بررسی برهمکنش این هشت مهارکننده تیروزین کیناز با سه آنزیم UGT نشان داد که منفی‌ترین انرژی اتصال را با UGT1A1 در مقایسه با دو آنزیم دیگر داشتند و انرژی اتصال رگورافنیب و سورافنیب با UGT1A1 از بقیه مهارکننده‌ها منفی‌تر بود. برای UGT1A3 و UGT2B7 نیز به ترتیب لاپاتینیب و نیندتینیب محکم‌تر از سایرین به این آنزیم‌ها متصل شدند. انرژی اتصالی این هشت مهارکننده در انتهای جدول‌های ۱ تا ۳ آورده شده است. با نگاهی به این جدول‌ها مشخص است که سایر داروهای مهارکننده تیروزین کیناز انرژی اتصالی بسیار منفی‌تری به این آنزیم‌ها در مقایسه با این هشت مهارکننده داشتند که این امر می‌تواند نشان دهندهٔ ضرورت انجام بررسی آزمایشگاهی اتصال این داروها با UGTها باشد. همچنین، به‌طورکلی انرژی اتصالی مهارکننده‌های تیروزین کیناز با UGT1A1 منفی‌تر از انرژی اتصالی آنها با UGT1A3 و UGT2B7 بود که این مورد نیز می‌تواند اهمیت این ایزوفرم را در اتصال و متابولیسم این داروها نشان دهد.

ساختار کریستالی این آنزیم‌ها و جایگاه فعال دقیق آنها تاکنون مشخص نشده است اما به کمک مطالعات شبیه‌سازی داکینگ و دینامیک مولکولی حفره کاتالیتیک در آنها تا حدی مشخص شده است که محل اتصال لیگاندها در مطالعه حاضر تا حد زیادی با مطالعات قبلی همخوانی دارد که در ادامه به چند مطالعه اشاره می‌شود. Balint Dudas و همکاران با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، یادگیری مبتنی بر ماشین و داکینگ مولکولی، اثر مهارکننده‌های مختلف و سوبستراهای UGT1A1 را روی ساختار آن پیش‌بینی کردند و نشان دادند که نحوه اتصال کوئرستین به پاکت اتصالی آنزیم مشابه حالتی است که به طور تجربی برای فلاونوئید گیاهی VvGT1 به‌دست آمده است. همچنین محل گلوکورونیداسیون رالوکسیفن با اسیدآمینه کاتالیتیک S38 و همچنین برهمکنش آبگریز آن با F153 بود و F181 و F217 می‌توانند برای شناسایی و اتصال سوبسترا مهم باشند (Dudas, Bagdad, Picard, Perahia, & Miteva, 2022). مطالعات شبیه‌سازی‌های داکینگ مولکولی توسط Xin-Yu Liu و همکاران نشان داد که کامفرول می‌تواند پیوندهای هیدروژنی قوی با S375 و H376 ایجاد کند، درحالی‌که آکاستین می‌تواند برهمکنش‌های قوی با S375 و E289 (به‌جای H376) از طریق پیوند هیدروژنی ایجاد کند (X.-Y. Liu et al., 2019). Qi Wang اثر مهاری عصاره P. multiflorum و ۱۰ ترکیب آنتراکینون و دیانترون را بر روی UGT1A1 بررسی کردند. نتایج آنها نشان داد که برهمکنش‌های آبگریز محکم برای اتصال لیگاندها و UGT1A1 بسیار مهم هستند و تشکیل پیوندهای هیدروژنی از طریق گروه‌های هیدروکسیل، میل اتصال UGT1A1 به ترکیبات آزمایش شده را افزایش داد (Wang et al., 2017). Locuson و همکاران نیز نشان دادند که UDPGA به اسیدآمینه‌های G377, H376, S375, F153, H173, L355, S38 در UGT1A1 متصل می‌شود (Locuson & Tracy, 2007). در مطالعه حاضر نیز مرستینیب به رزیدوهایی از جمله Q397, H372, F153, S38 در UGT1A1 متصل شد (شکل ۱ A). سایر مهارکننده‌ها نیز به اسیدآمینه‌های یکسان یا کاملا نزدیک در جایگاه فعال متصل شدند (شکل ۱ A و B).

Xin Liu و همکاران شبیه‌سازی داکینگ مولکولی دی‌ان اورتوفتالات را روی UGT1A3 انجام و نشان دادند که اسیدآمینه‌های درگیر در اتصال عبارتند از S39, H40, L117, M120, R174, N175, G309, S310, V312, Q358, H373, G375, S376, H377, G378, E381, F395, G396, D397, Q398 (X. Liu et al., 2016).

Dan Sun و همکاران نیز با داکینگ آگلیکون نوراتریول روی UGT1A3 متوجه شدند که H12 و S348 با لیگاند پیوند هیدروژنی برقرار کردند (Sun et al., 2017). در مطالعه حاضر نیز مشخص شد که پناتینیب به D397, L383, V379,H377, M263, R258, D152,V, V154, H40 متصل می‌شود (شکل ۲ A). تپوتینب نیز به Y380, S376, N401, V379, L173, D152, N154 متصل می‌گردد (شکل ۲ B). اسیدآمینه‌های درگیر در اتصال کوئیزاتینیب نیز در شکل ۲ C نشان داده شده است. می‌توان مشاهده کرد که نتایج مطالعه حاضر با مطالعات قبلی همخوانی دارند و لیگاندها به حفره کاتالیتیک این آنزیم متصل می‌شوند.

[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2025-04-10]

Qian Zhang و همکاران نشان دادند که آتراکتیلوزیدهای I و III پیکربندی اتصال مشابهی در جایگاه فعال UGT2B7 با برهمکنش قوی هیدروژنی و آبگریز داشتند. آتراکتیلوزید I از طریق سه اسید آمینه مختلف با UGT2B7 پیوندهای هیدروژنی ایجاد کرد که مهمترین آن S34 است. اسیدآمینه S34 در مجاورت H35 است که نقشی حیاتی در اتصال لیگاند به آنزیم UGT ایفا می‌کند. بنابراین، پیوند هیدروژنی تشکیل شده با این اسید آمینه ممکن است در اتصال سوبسترای طبیعی با UGT2B7 اختلال ایجاد کند. علاوه‌براین، ۱۱ اسید آمینه در جایگاه فعال UGT2B7 برهمکنش‌های آبگریز با آتراکتیلوزید I، به‌ویژه با هفت اسیدآمینه آبگریز از جمله F89، Y97، A152، I153، M205، A377 و A397 تشکیل دادند (Zhang et al., 2016). همچنین با توجه به مطالعه Miley و همکاران اسیدآمینه‌های جایگاه فعال UGT2B7 عبارتند از Q399, D398, F396, E382, Y381, N378, A377,D361, N360, Q359, P358, W356, R338, S311, G310, S308 است (Miley et al., 2007). در مطالعه حاضر نیز معلوم شد که بمستینیب با G375, H374, A377, N260, R259, F174, S173, L172, A150 برهمکنش می‌دهد (شکل ۳ A). همچنین فنذریتینیب با D398, A397, F396, H374, G375, A377, F174, L172, S171, D151, I153, I39, H35 برهمکنش می‌دهد (شکل ۳ B). رزیدوهای درگیر در اتصال CEP-11981 نیز در شکل ۳ C نشان داده شده است که بسیار مشابه با مطالعات قبلی هستند.

نتیجه‌گیری

در مجموع در مطالعه حاضر با استفاده از شبیه‌سازی داکینگ مولکولی ۴۵ داروی مهارکننده تیروزین کیناز که در مراحل ارزیابی‌های پیش‌بالینی و بالینی هستند به‌عنوان سوبستراهای احتمالی آنزیم‌های UGT1A1, UGT1A3 و UGT2B7 معرفی شدند که گلوکورونیداسیون احتمالی آنها توسط این آنزیم‌ها به ویژه UGT1A1 می‌تواند منجر به دو اتفاق مهم شود: اول حذف سریع آنها از گردش خون و ایجاد مقاومت دارویی و دوم جلوگیری از گلوکورنیداسیون بیلی-روبین و افزایش سطح بیلی‌روبین سرم. بنابراین بررسی آزمایشگاهی ارتباط بین این مهارکننده‌ها و آنزیم‌های UGT می‌تواند ضروری و راهگشا باشد.

تعارض منافع:

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچگونه تعارض منافعی ندارند.

REFERENCES

Acquaviva, J., He, S., Zhang, C., Jimenez, J.-P., Nagai, M., Sang, J., & Inoue, T. 2014. FGFR3 translocations in bladder cancer: differential sensitivity to HSP90 inhibition based on drug metabolism. Molecular Cancer Research, 12(7), 1042–1054.

Allain, E. P., Rouleau, M., Lévesque, E., & Guillemette, C. 2020. Emerging roles for UDP-glucuronosyltransferases in drug resistance and cancer progression. British Journal of Cancer, 122(9), 1277–1287.

De Almagro, M. C., Selga, E., Thibaut, R., Porte, C., Noé, V., & Ciudad, C. J. 2011. UDP-glucuronosyltransferase 1A6 overexpression in breast cancer cells resistant to methotrexate. Biochemical Pharmacology, 81(1), 60–70.

Dudas, B., Bagdad, Y., Picard, M., Perahia, D., & Miteva, M. A. 2022. Machine learning and structure-based modeling for the prediction of UDP-glucuronosyltransferase inhibition. Iscience, 25(11).

Ebrahimi, N., Fardi, E., Ghaderi, H., Palizdar, S., Khorram, R., Vafadar, R., & Ahmadi, A. 2023. Receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer. Cellular and Molecular Life Sciences, 80(4), 104.

Franklin, T. J., Jacobs, V., Jones, G., Plé, P., & Bruneau, P. 1996. Glucuronidation associated with intrinsic resistance to mycophenolic acid in human colorectal carcinoma cells. Cancer Research, 56(5), 984–987.

Gessner, T., Vaughan, L. A., Beehler, B. C., Bartels, C. J., & Baker, R. M. 1990. Elevated pentose cycle and glucuronyltransferase in daunorubicin-resistant P388 cells. Cancer Research, 50(13), 3921–3927.

Innocenti, F., Schilsky, R. L., Ramírez, J., Janisch, L., Undevia, S., House, L. K., & Marsh, R. 2014. Dose-finding and pharmacokinetic study to optimize the dosing of irinotecan according to the UGT1A1 genotype of patients with cancer. Journal of Clinical Oncology, 32(22), 2328–2334.

Kaur, G., Gupta, S. K., Singh, P., Ali, V., Kumar, V., & Verma, M. 2020. Drug-metabolizing enzymes: role in drug resistance in cancer. Clinical and

[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2025-04-10]

Translational Oncology, 22, 1667–1680.

Korprasertthaworn, P., Chau, N., Nair, P. C., Rowland, A., & Miners, J. O. 2019. Inhibition of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) enzymes by kinase inhibitors: effects of dabrafenib, ibrutinib, nintedanib, trametinib and BIBF 1202. Biochemical Pharmacology, 169, 113616.

Landmann, H., Proia, D. A., He, S., Ogawa, L. S., Kramer, F., Beißbarth, T., & Moll, U. 2014. UDP glucuronosyltransferase 1A expression levels determine the response of colorectal cancer cells to the heat shock protein 90 inhibitor ganetespib. Cell Death & Disease, 5(9), e1411–e1411.

Liu, X.-Y., Lv, X., Wang, P., Ai, C.-Z., Zhou, Q.-H., Finel, M., & Ge, G.-B. 2019. Inhibition of UGT1A1 by natural and synthetic flavonoids. International Journal of Biological Macromolecules, 126, 653–661.

Liu, X., Cao, Y.-F., Ran, R.-X., Dong, P.-P., Gonzalez, F. J., Wu, X., & Li, R.-S. 2016. New insights into the risk of phthalates: inhibition of UDP-glucuronosyltransferases. Chemosphere, 144, 1966–1972.

Liu, Y., Ramírez, J., House, L., & Ratain, M. J. 2010. Comparison of the drug-drug interactions potential of erlotinib and gefitinib via inhibition of UDP-glucuronosyltransferases. Drug Metabolism and Disposition, 38(1), 32–39.

Locuson, C. W., & Tracy, T. S. 2007. Comparative modelling of the human UDP-glucuronosyltransferases: insights into structure and mechanism. Xenobiotica, 37(2), 155–168.

López-Ayllón, B. D., de Castro-Carpeño, J., Rodriguez, C., Pernía, O., de Cáceres, I. I., Belda-Iniesta, C., & Sastre, L. 2015. Biomarkers of erlotinib response in non-small cell lung cancer tumors that do not harbor the more common epidermal growth factor receptor mutations. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 8(3), 2888.

Meech, R., Hu, D. G., McKinnon, R. A., Mubarokah, S. N., Haines, A. Z., Nair, P. C., & Mackenzie, P. I. 2019. The UDP-glycosyltransferase (UGT) superfamily: new members, new functions, and novel paradigms. Physiological Reviews, 99(2), 1153–1222.

Miley, M. J., Zielinska, A. K., Keenan, J. E., Bratton, S. M., Radominska-Pandya, A., & Redinbo, M. R. 2007. Crystal structure of the cofactor-binding domain of the human phase II drug-metabolism enzyme UDP-glucuronosyltransferase 2B7. Journal of Molecular Biology, 369(2), 498–511.

Miners, J. O., Chau, N., Rowland, A., Burns, K., McKinnon, R. A., Mackenzie, P. I., … Kichenadasse, G. 2017. Inhibition of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes by lapatinib, pazopanib, regorafenib and sorafenib: implications for hyperbilirubinemia. Biochemical Pharmacology, 129, 85–95.

Raynal, C., Pascussi, J.-M., Leguelinel, G., Breuker, C., Kantar, J., Lallemant, B., & Hollande, F. 2010. Pregnane× Receptor (PXR) expression in colorectal cancer cells restricts irinotecan chemosensitivity through enhanced SN-38 glucuronidation. Molecular Cancer, 9, 1–13.

Shaker, B., Ahmad, S., Lee, J., Jung, C., & Na, D. 2021. In silico methods and tools for drug discovery. Computers in Biology and Medicine, 137, 104851.

Sun, D., Zhang, C.-Z., Ran, R.-X., Cao, Y.-F., Du, Z., Fu, Z.-W., & Fang, Z.-Z. 2017. In vitro comparative study of the inhibitory effects of mangiferin and its aglycone norathyriol towards UDP-glucuronosyl transferase (UGT) isoforms. Molecules, 22(6), 1008.

Sutiman, N., Lim, J. S. L., Muerdter, T. E., Singh, O., Cheung, Y. B., Ng, R. C. H., & Dent, R. 2016. Pharmacogenetics of UGT1A4, UGT2B7 and UGT2B15 and their influence on tamoxifen disposition in Asian breast cancer patients. Clinical Pharmacokinetics, 55(10), 1239–1250.

Takahashi, T., Fujiwara, Y., Yamakido, M., Katoh, O., Watanabe, H., & Mackenzie, P. I. 1997. The role of glucuronidation in 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin resistance in vitro. Japanese Journal of Cancer Research, 88(12), 1211–1217.

Vijayakumar, S., Dhakshanamoorthy, R., Baskaran, A., Krishnan, B. S., & Maddaly, R. 2024. Drug resistance in human cancers—Mechanisms and implications. Life Sciences, 122907.

Wang, Q., Wang, Y., Li, Y., Wen, B., Dai, Z., Ma, S., & Zhang, Y. 2017. Identification and characterization of the structure–activity relationships involved in UGT1A1 inhibition by anthraquinone and dianthrone constituents of Polygonum multiflorum. Scientific Reports, 7(1), 17952.

Ye, L., Yang, X., Guo, E., Chen, W., Lu, L., Wang, Y., & Liu, Z. 2014. Sorafenib metabolism is significantly altered in the

[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2025-04-10]

liver tumor tissue of hepatocellular carcinoma patient. PloS One, 9(5), e96664.

Zahreddine, H. A., Culjkovic-Kraljacic, B., Assouline, S., Gendron, P., Romeo, A. A., Morris, S. J., & Cocolakis, E. 2014. The sonic hedgehog factor GLI1 imparts drug resistance through inducible glucuronidation. Nature, 511(7507), 90–93.

Zhang, Q., Cao, Y., Ran, R., Li, R., Wu, X., Dong, P., & Wang, W. 2016. Strong Specific Inhibition of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 by Atractylenolide I and III. Phytotherapy Research, 30(1), 25–30.

*****

How to cite this article:

Chamani, R., Mohammadi, M., Rezaei, S. & Mihashemi, E. 2025. Studying the interaction of three isoforms of UDP-glucuronosyltransferase with tyrosine kinase inhibitors effective in drug resistance. Nova Biologica Reperta 11(4): 54-66. (In Persian).

چمنی، ر.، محمدی، م. رضایی، س. و میرهاشمی، ا. ۱۴۰۳. مطالعه برهمکنش سه ایزوفرم UDP -گلوکورونوزیل ترانسفراز با مهارکننده های تیروزین کیناز موثر در مقاومت دارویی. یافته‌های نوین در علوم زیستی ۱۱(۴): ۶۶-۵۴.

[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2025-04-10]