ژنتیک نوین
دوره نهم، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۳
صفحه ۴۵۸- ۴۵۱

# بررسی بیوانفورماتیکی برخی از ترکیبات گیاهی ضد رگ‌زایی در مقایسه با داروی سورافنیب در درمان سرطان

## *In silico* studies of some phytochemical's anti-angiogenic effects compared to surafenib drug in cancer treatment

فریبا دهقانیان[۱]، زهره حجتی*[۱]، مریم کی[۱]

۱- به ترتیب دانشجوی دکتری، دانشیار و دانشجوی کارشناسی‌ارشد، دانشگاه اصفهان، ایران

**Dehghanian F[1], Hojati Z*[2], Kay M[3]**

1. PhD Student, Associate Professor and MSc Student, University of Isfahan, Isfahan

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: z.hojati@sci.ui.ac.ir

(تاریخ دریافت: ۹۲/۱۰/۳۰- تاریخ پذیرش: ۹۳/۴/۲۹)

## چکیده

**مسیرهای انتقال پیام فاکتور رشد اندوتلیال عروقی از طریق رسپتورهای VEGFR به عنوان یکی از مهم‌ترین تنظیم کننده‌های رگ‌زایی شناخته شده‌اند. نقص در تنظیم رگ‌زایی به ایجاد رگ‌های خونی جدید که ضروری‌ترین فرآیند در رشد و متاستاز تومور می‌باشند، کمک می‌کند. مهار رسپتور تیروزین کینازی VEGFR2 استراتژی عمومی در درمان سرطان می‌باشد. سورافنیب یکی از مهم‌ترین مهارکننده‌های تیروزین کینازی ضدرگ‌زایی بوده که گرایش اتصال بالایی برای کینازهای رگ‌زایی به خصوص VEGFR2 داشته و اخیرا برای درمان بیماران مبتلا به سرطان‌های پیشرفته استفاده می‌شود. به طور کلی دو مشکل اساسی شامل سمیت بالا و مقاومت دارویی در ارتباط با مهارکننده‌های رگ‌زایی به عنوان داروهای کلینیکی وجود دارد. برای مقابله با این اثرات جانبی، استفاده از ترکیبات گیاهی طبیعی به عنوان مهارکننده‌های رگ‌زایی در مقایسه با داروی سورافنیب از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در این مطالعه، با استفاده از چندین ابزار و پایگاه داده ساختارهای سه بعدی ترکیبات گیاهی، سورافنیب و VEGFR2 به دست آمد. سپس به وسیله نرم‌افزار Molegro Virtual Docker نسخه ۶ داکینگ مولکولی میان ترکیبات گیاهی و سورافنیب در برابر رسپتور VEGFR2 انجام شد. در انتها اسیدآمینه‌های کلیدی در برقراری اتصال‌ها و میانکنش‌های فوق بررسی شد. نتایج نشان داد که ترکیبات گیاهی Lutein، Homoharringtonine و Curcumin قوی‌ترین اتصال و کم‌ترین سطح انرژی را در میانکنش با VEGFR2 داشته و می‌توانند دارای اثرات دارویی در درمان سرطان باشند. بر اساس داده‌های موجود ترکیبات Lutein، Homoharingtonin و Curcumin به ترتیب با سطوح انرژی ۱۷۲/۵- ،۱۷۰- و ۱۶۵/۳- به عنوان کاندیدهای مناسب جهت ارزیابی‌های آزمایشگاهی پیشنهاد شدند.**

**واژه‌های کلیدی**

ترکیبات گیاهی
رسپتور VEGFR2
رگ‌زایی
سرطان
سورافنیب

[ Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20 ]

[ DOR: 20.1001.1.20084439.1393.9.4.7.2 ]

## مقدمه

رگ‌زایی یک فرآیند بسیار حیاتی در رشد و توسعه تومورها بوده به طوری که رگ‌های خونی جدید برای تامین اکسیژن و مواد مغذی مورد نیاز به منظور رشد و تکثیر سلول‌های توموری و هم‌چنین متاستاز به سایر نواحی بدن ضروری می‌باشند (Bergers and Benjamin 2003; Verheul et al. 2004). کینازهای مختلف مسیرهای انتقال پیام، از مهمترین گروه‌های پروتئینی بوده که در القای مسیر رگ‌زایی نقش داشته و به عنوان اهداف دارویی شناخته می‌شوند. کینازها نقش برجسته‌ای در القای سیگنال‌های رشد، رگ‌زایی و متابولیسم داشته، لذا کنترل فعالیت و عملکرد این گروه از پروتئین‌ها یک هدف مهم در درمان سرطان محسوب می‌شود (Weinstein and Joe 2006). یکی از مهمترین عوامل درگیر در مسیر رگ‌زایی رسپتورهای عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF-R) بوده که در خانواده تیروزین کیناز جای می‌گیرد. به منظور مهار فعالیت و عملکرد این کینازها، از مولکول‌های کوچک مهارکننده کینازها استفاده می‌شود (Wissner et al. 2007). تاکنون مهارکننده‌های مختلفی به منظور مهار عملکرد کینازها تولید شده است. مهار کننده‌های نوع I شامل مهارکننده‌هایی است که عملکرد و فعالیت ATP را تقلید کرده و فرم فعال کیناز را شناسایی می‌کنند (Liu and Gray 2007). مهارکننده‌های نوع II فرم غیرفعال کیناز را مورد شناسایی قرار می‌دهند (Zhang et al. 2009). مهارکننده‌های آلوستریک یا گروه سوم از مهارکننده‌ها به جایگاهی خارج از محل اتصال ATP به نام جایگاه آلوستریک متصل شده و سبب مهار عملکرد کیناز می‌شوند (Ohren et al. 2004). مهارکننده‌های کووالان یا گروه چهارم از مهارکننده‌ها، قادر به برقراری پیوند کووالان غیر قابل برگشت با جایگاه فعال کیناز (به ویژه اسیدآمینه سیستئن) بوده و از اتصال ATP ممانعت به عمل می‌آورند (Cohen and Zhang 2005).

قابل توجه‌ترین مهارکننده‌های رگ‌زایی دارای کاربردهای بالینی مربوط به مهار مسیر انتقال پیام عامل رشد اندوتلیال عروقی می‌باشند. دو مهارکننده تیروزین کینازی Sunitinib و Sorafenib که امروزه به طور گسترده برای درمان سرطان‌های مختلف مورد استفاده قرار گرفته، رسپتورهای VEGFR و به‌طور ویژه VEGFR2 را مورد هدف قرار داده و کارآیی کلینیکی آن‌ها برای انواعی از سرطان‌ها ازجمله سرطان‌های شبکیه، معده و کبد تایید شده است (Faivre et al. 2007; Wilhelm et al. 2007). دمین کاتالیتیک VEGFR2 یک حفره باریک و طولانی میان دو بخش N-lopeو C-lope بوده به طوری که جایگاه اتصال ATP درون این حفره عمیق واقع شده است. کیناز VEGFR2 واجد یک ساختار لوپ فعال‌ساز محافظت شده بوده که به صورت موتیف‌های DFG و APE موجود در ابتدا و انتهای لوپ نشان داده می‌شوند. تفاوت عمده میان مهارکننده‌های نوع I و II از تغییرات کنفورماسیونی ناشی شده که در اثر توالی حفاظت شده DFG (Asp-Phe-Gly) ایجاد می‌شود. در اثر موقعیت و نحوه قرارگیری اسیدآمینه Phe دو کنفورماسیون DFG-in و DFG-out ایجاد می‌شوند. مطالعات نشان داده که DFG-in در کنفورماسیون فعال و DFG-out در کنفورماسیون غیرفعال کینازها عملکرد دارند. بنابراین مسیر اصلی مهار عملکرد VEGFR2، جایگاه اتصال ATP موجود در حفره می‌باشد (Pargellis et al. 2002; Zhang et al. 2009).

ترکیبات شیمیایی و داروهایی که در حال حاضر به منظور مهار عملکرد VEGFR2 تولید شده، سبب ایجاد عوارض مختلفی در افراد شده است (Gotink and Verheul 2010). ترکیبات مشتق شده از گیاهان تاثیر برابر و حتی بیشتری در درمان بسیاری از بیماری‌ها داشته و به دلیل ماهیت طبیعی، عوارض جانبی کمتری را به همراه دارند. تا به امروز تحقیقات انجام شده در طب سنتی، ترکیبات گیاهی دخیل در رگ‌زایی معرفی کرده است. انتخاب هر یک از این ترکیبات به عنوان کاندید اصلی در روند تولید یک دارو نیازمند تحقیقات گسترده به منظور بررسی چگونگی و میزان تاثیرگذاری هر یک در روند رگ‌زایی می‌باشد (Govind 2011; Kaur et al. 2011). در واقع، ترکیبات گیاهی مختلفی وجود داشته که واجد اثرات ضد رگ‌زایی و ضدسرطانی بوده ولی مکانیسم عملکرد آن‌ها در مهار رگ‌زایی ناشناخته می‌باشد. بنابراین با بررسی نحوه تاثیر آن‌ها در مهار رگ‌زایی و گسترش سلول‌های سرطانی می‌توان به راهکاری نوین جهت تولید داروی موثر با عوارض جانبی محدود دست یافت. از سوی دیگر بسیاری از ترکیبات شیمیایی گیاهی در مهار رگ‌زایی نقش داشته اما تاکنون به عنوان عوامل ضد رگ‌زایی معرفی نشده‌اند. در مجموع،



[ Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20 ]

[ DOR: 20.1001.1.20084439.1393.9.4.7.2 ]

شناسایی ترکیبات گیاهی واجد اثرات ضد رگ‌زایی و همچنین درک نحوه تاثیر ترکیبات گیاهی که از قبل خاصیت ضدرگ‌زایی آنها مشخص شده، مسیر پیشنهاد داروهایی کارآمد در درمان انواع بدخیمی‌ها را هموار می‌کند. بدین منظور، در مطالعه حاضر داروی سورافنیب به عنوان یک مهار کننده نوع II که در درمان برخی از سرطان‌ها مورد استفاده قرار گرفته، به عنوان کنترل انتخاب شد. در ادامه مجموعه‌ای از ترکیبات گیاهی شامل ترکیبات گیاهی با اثرات ضد رگ‌زایی شناسایی شده و ترکیبات گیاهی که تاکنون اثر ضد رگ‌زایی از آنها گزارش نشده، تهیه شد. پس از آن با انجام مطالعات بیوانفورماتیکی چگونگی تاثیر هر یک از آن‌ها و میزان تاثیرگذاری بر رسپتور VEGFR2 در مقایسه با داروی سورافنیب بررسی شد. هدف کلی تحقیق حاضر مطالعه بررسی تاثیر احتمالی هرکدام از ترکیبات واجد خاصیت رگ‌زایی شناسایی شده بر روی دمین متصل شونده به ATP رسپتور VEGFR2 و پیشنهاد مکانیسم خاصیت ضدرگ‌زایی ترکیب مورد نظر می‌باشد. به علاوه میزان تمایل سایر ترکیبات فاقد اثر ضد رگ‌زایی گزارش شده تاکنون نیز برای اتصال به دمین متصل شونده به ATP رسپتور VEGFR2 بررسی می‌شود. در انتها ضمن مقایسه سطح انرژی به دست آمده از نرم‌افزار Molegro برای داروی سورافنیب و سایر ترکیبات گیاهی، برخی از این ترکیبات به عنوان کاندیدهای دارویی ضد رگ‌زایی نوین برای بررسی‌های آزمایشگاهی پیشنهاد می‌شوند.

## مواد و روش‌ها

به منظور بررسی میانکنش‌های میان سورافنیب و ترکیبات گیاهی با دمین متصل شونده به ATP رسپتور VEGFR2 از نرم‌افزار Molegro Virtual Docker (MVD) مدل ۶ استفاده شد. این نرم‌افزار یک ابزار ارزشمند برای کشف و شناسایی داروهای جدید بر مبنای روش‌های بهینه‌سازی دقیق می‌باشد. داده‌های به دست آمده از نرم‌افزار MVD در مقایسه با سایر نرم‌افزارها از صحت بالاتری برخوردار بوده‌است (Thomsen and Christensen 2006). در ضمن این مطالعه ۱۰ ترکیب گیاهی شامل Homoharingtonin، Limonin، Licoagrochalcone، Gossypol، Ginkgetin، Psoralidin، Bergenin، Curcumin، Lutein و Luteolin که واجد اثرات ضد سرطانی بوده بررسی شد (جدول۱). به منظور استفاده از این نرم‌افزار لازم است که ساختار سه بعدی ترکیبات گیاهی مورد نظر و رسپتور VEGFR2 تهیه شود. در این راستا، از پایگاه‌های داده شامل PumChem، PDB و NCBI (Structure) استفاده شد. در ابتدا ساختار سه بعدی پروتئین VEFGR2 (PDB ID: 3V2A) با استفاده از پایگاه داده PDB تهیه شد. در ادامه ساختار سه بعدی داروی سورافنیب و ترکیبات گیاهی مختلف نیز از طریق پایگاه داده PubChem به دست آمد. سرانجام میانکنش داروی سورافنیب و ترکیبات گیاهی با رسپتور VEGFR2 از طریق انجام داک‌های متعدد بررسی شد. در راستای بررسی دقیق اطلاعات حاصل از نرم‌افزار MVD دسترسی به موقعیت دقیق اسیدآمینه‌های درگیر در میانکنش لیگاند و رسپتور لازم و ضروری بوده و مطالعات گسترده‌ای به منظور دسترسی به این داده‌ها با استفاده از بخش ligand map نرم‌افزار MVD انجام گرفت. اطلاعات به دست آمده نشان داد که ATP از طریق اسیدآمینه‌های Val916، Glu917 و Cys919 با دمین متصل‌شونده به ATP رسپتور VEGFR2 میانکنش می‌دهد، که این نتایج توسط مطالعه Huang et al. (2012) تایید شد. از طرف دیگر، داروی سورافنیب (مهار کننده نوع II) که به عنوان کنترل در این مطالعه استفاده می‌شود با اسیدآمینه‌های Cys919، Glu885، Phe1047 و Asp1046 از رسپتور VEGFR2 میانکنش می‌دهد. در این میان مهارکننده‌های نوع I علاوه بر اسیدآمینه‌های فوق با Asn923 نیز میانکنش برقرار می‌کند. با توجه به اطلاعات موجود اسیدآمینه های درگیر در میانکنش با انواع مختلف مهار کننده‌ها شامل Leu 840، Ala 866، Lys 868، Leu 889، Ile 892، Phe 918، Cys 919، Leu 1019، Leu 1035، Cys 1045، Asp 1046 و Phe 1047 می‌باشند (Schmidt et al. 2008). در ادامه داده‌های حاصل از نرم‌افزار Molegro در راستای بررسی میزان گرایش اتصال ترکیبات گیاهی به جایگاه متصل شونده به ATP رسپتور VEGFR2، پیشنهاد مسیرهای مولکولی تاثیر ترکیبات گیاهی مورد نظر و مقایسه انرژی اتصال هر یک از ترکیبات گیاهی با انرژی اتصال داروی سورافنیب که به عنوان نمونه کنترل انتخاب شد، تجزیه و تحلیل شد.



[ Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20 ]
[ DOR: 20.1001.1.20084439.1393.9.4.7.2 ]

جدول ۱- نتایج داکینگ به دست آمده از نرم افزار MVD مربوط به ATP، داروی سورافنیب و ترکیبات گیاهی در این مطالعه

| Pubchem ID | نام لیگاند | MolDock Score (Kcal/mol) | اسیدآمینه های کلیدی در برقراری اینترکشن میان لیگاند و رسپتور VEGFR2 | سطح انرژی پیوند هیدروژنی مربوط به هر اسیدآمینه |
|---|---|---|---|---|
| ۵۹۵۷ | ATP | -۱۸۵ | Val 916 /Glu 917/ Cys 919 | [-۵/۸۸] [-۴/۲] [-۷/۱۹] |
| ۲۱۶۲۳۹ | Sorafenib | -۱۸۳/۳ | Asp 1046/ Cys 919/ Glu 885 | [-۲۴/۵] [ -۱۴/۸] [-۱۱/۵] |
| ۵۳۶۸۳۹۶ | Lutein | -۱۷۲/۵ | His 1026/ Cys 1045/ Asp 1046 | [-۱۷] [-۱۶/۸] [-۱۴/۸] |
| ۲۸۵۰۳۳ | Homoharringtonine | -۱۷۰ | Asp 1046/Ser 884 | [-۹/۲۱] [-۱۸/۹۵] |
| ۹۶۹۵۱۶ | Curcumin | -۱۶۵/۵ | Asp 1046/ Cys 1045/ Cys 919 | [-۱۹/۸] [-۱۴/۴] [-۱۲/۸] |
| ۱۱۰۹۹۳۷۵ | Licoagrochalcone | -۱۳۵/۵ | Asp 1046/ Cys 919/ Leu 840 | [-۱۸/۶۲] [-۱۴/۷۹] [-۶/۴۰] |
| ۶۶۰۶۵ | Bergenin | -۱۳۵/۳ | Glu 885/ Cys 1045 | [-۲۳] [-۱۶/۴] |
| ۵۲۸۰۶۳۷ | Luteolin | -۱۳۱/۵ | Leu 1035/ Cys 919/ / Asp 1046 | [-۱۱/۴] [-۱۱] [-۸/۷] |
| ۵۲۸۱۸۰۶ | Psoralidin | -۱۲۷/۵ | Phe 1047/ Glu 885/ Cys 919 | [-۲۲/۴] [-۹] [-۶] |
| ۱۷۹۶۵۱ | Limonin | -۱۱۵ | Asp 1046/ Ser 884/ Arg 1027 | [-۵/۶۵] [-۶/۸۱] [-۱۴/۹۰] |
| ۵۲۷۱۸۰۵ | Ginkgetin | -۱۰۳ | Cys 1045/ Cys 919/ His 1026 | [-۱۸/۴] [-۷] [-۵] |
| ۳۵۰۳ | Gossypol | -۹۹/۵ | Glu 885/ Ile 1025 | [-۵/۲۳] [-۹/۲۱] |

## نتایج و بحث

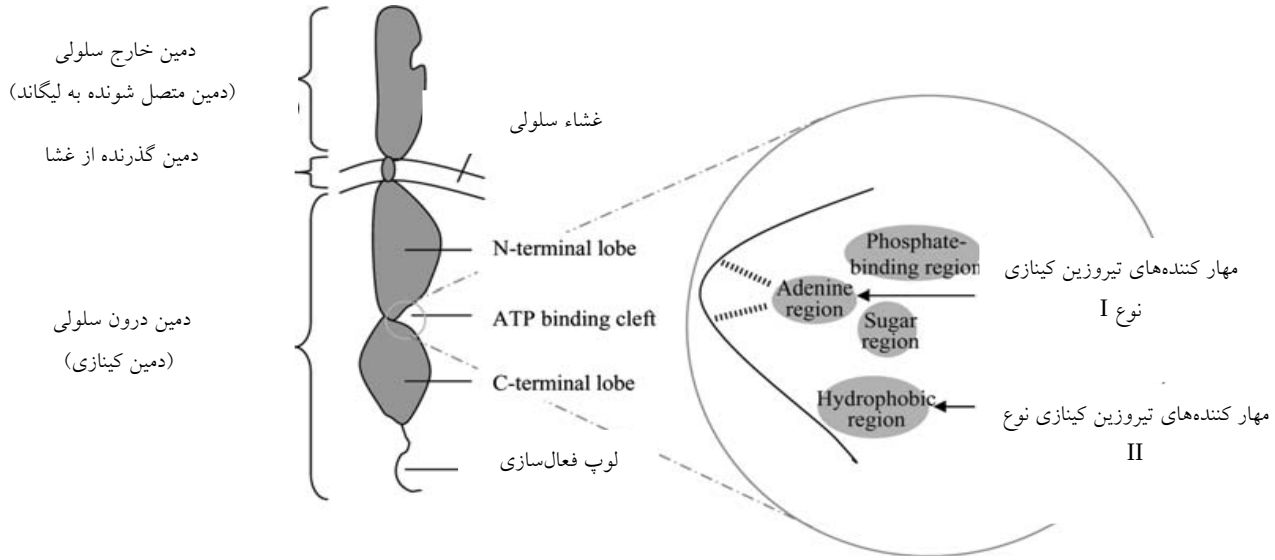
پس از انجام داک‌های متوالی به منظور بررسی میزان گرایش اتصال ترکیبات گیاهی با دمین متصل شونده به ATP رسپتور VEGFR2 نتایج به دست آمده در جدول ۱ نشان داده شد. به منظور انجام مقایسه دو مولکول ATP و سورافنیب به عنوان موارد کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. سطح انرژی ATP معادل ۱۸۵- و اسیدآمینه‌های درگیر شامل Val916، Glu917 و Cys919 بودند. داده‌های موجود نشان داد که ترکیبات Lutein، Homoharingtonin و Curcumin به ترتیب با سطوح انرژی (MolDock score) ۱۷۲/۵- ،۱۷۰- و ۱۶۵/۳- و کمترین میزان RMSD بیشترین گرایش اتصال به ناحیه مذکور را داشتند. با توجه به اهمیت نوع اسیدآمینه‌های درگیر در میانکنش، علاوه بر بررسی سطوح انرژی اتصال و RMSD، نوع اسیدآمینه‌های درگیر در اتصال در هر حالت (Pose) شناسایی شده و سطح انرژی پیوند هر اسیدآمینه برای بررسی‌های بیش‌تر به صورت مجزا مطالعه شد (جدول۱). جهت دستیابی به موقعیت اسیدآمینه‌های درگیر از بخش Ligand map نرم‌افزار MVD استفاده شد.

تحقیقات مربوط به مهارکننده‌های رگ‌زایی به عنوان یک استراتژی درمانی به حدود سال‌های ۱۹۷۱ برمی‌گردد، زمانی که Folkman (1971) مشخص کرد که رشد و گسترش تومورها به رگ‌زایی وابسته است. در دو دهه اخیر مهار کننده‌های رگ‌زایی برای مصارف کلینیکی مورد استفاده قرار گرفته و مهمترین آن‌ها مربوط به مهار مسیر انتقال پیام فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) می‌باشد. در بین رسپتورهای VEGF، رسپتور VEGFR2 از اهمیت ویژه‌ای برخوردار بوده و لذا از کلیدی‌ترین اهداف درمانی به منظور مهار رگ‌زایی محسوب می‌شود ( Folkman 2007). مهارکننده تیروزین کینازی سورافنیب که امروزه با نام تجاری Nexavar روانه بازار شده به طور ویژه VEGFR2 را هدف قرار داده و در درمان انواع مختلفی از سرطان‌ها کاربرد دارد. علی‌رغم استفاده گسترده از مهارکننده‌های شیمیایی مانند سورافنیب، مشکلات این داروها باید مدنظر قرار گرفته شود. دو مشکل اساسی در ارتباط با توسعه مهارکننده‌های رگ‌زایی در سطح کلینیکی وجود دارد. مقاومت نسبت به مهار کننده‌های رگ‌زایی یکی از این مشکلات می‌باشد.



[ Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20 ]

[ DOR: 20.1001.1.20084439.1393.9.4.7.2 ]



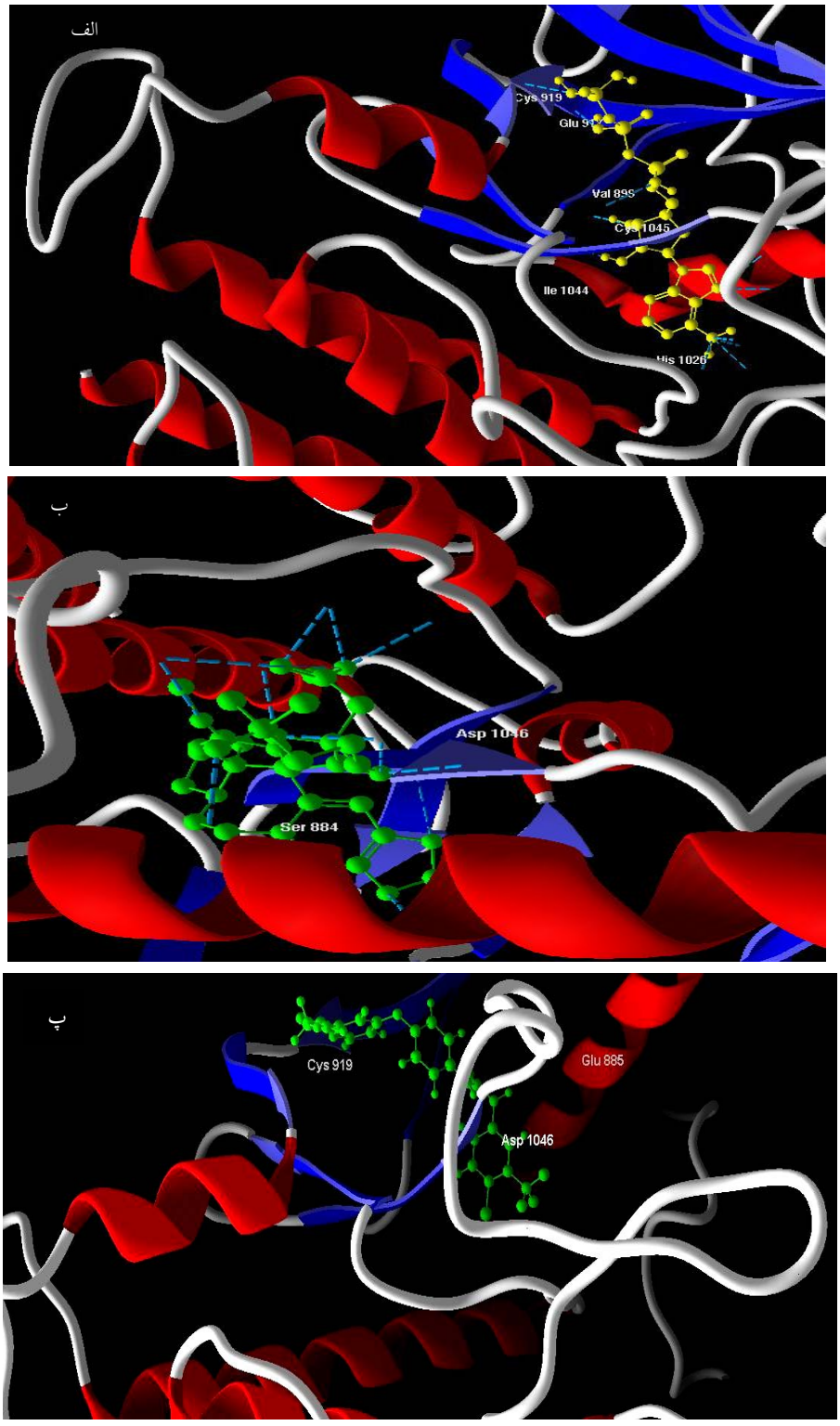

شکل ۱- ساختار دمین متصل شونده به ATP در رسپتور VEGFR2. دمین کاتالیتیک VEGFR2 یک حفره باریک میان دو بخش N-lope و C-lope بوده به طوری که جایگاه اتصال ATP درون این حفره عمیق واقع شده است. جایگاه‌های اختصاصی میانکنش با باز آدنین، گروه فسفات و قند در محل اتصال ATP وجود داشته که هر یک از این جایگاه‌ها می‌تواند هدف گروهی از مهارکننده‌های VEGFR2 باشند (۱۰).

در برخی از بیماران درمان با یک مهارکننده رگ‌زایی منجر به ایجاد یک پاسخ اولیه شده و در ادامه تومور به رشد خود ادامه می‌دهد (مقاومت اکتسابی). در گروه دیگر به طور کلی یک مقاومت ذاتی نسبت به داروهای مهار کننده رگ‌زایی وجود دارد. دومین مشکل اساسی در ارتباط با استفاده از داروهای مهارکننده رگ‌زایی، سمیت کلینیکی قابل توجه در طی درمان با این داروها می‌باشد. این سمیت شامل خون‌ریزی‌های شدید، سوراخ شدن معده، روده و خستگی می‌باشد (Bergers and Hanahan 2008; Engelman and JÃInne 2008). با توجه به معایب ذکر شده در تحقیق حاضر، بر آن شدیم تا با استفاده از خواص طبیعی گیاهان دارویی مسیر نوینی در مهار رگ‌زایی و درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان پیشنهاد شود.

تجزیه‌های انجام گرفته بر روی میانکنش ترکیبات گیاهی و دمین متصل شونده به ATP رسپتور VEGFR2 نتایج قابل توجهی را به همراه داشته است. ترکیب گیاهی Lutein با سطح انرژی ۱۷۲/۵- بیشترین گرایش اتصال را داشته است. اسیدآمینه‌های درگیر در میانکنش شامل Cys 1045، Asp 1046 و His 1026 بودند. این اسیدآمینه‌ها در محدوده حفره اتصالی ATP بوده و Asp 1046 از اسیدآمینه‌های درگیر در میانکنش انواع مهارکننده‌ها با VEGFR2 بودند. گرایش بالای اتصال این ترکیب حائز اهمیت بوده و می‌تواند پیشنهاد کننده نقش آن در مهار رگ‌زایی به واسطه مهار عملکرد VEGFR2 باشد. ترکیب گیاهی Homoharingtonin دارای انرژی پیوند ۱۷۰- بوده و اسیدآمینه‌های Asp1046 و Ser884 در میانکنش آن با رسپتور VEGFR2 نقش دارند. اسیدآمینه Asp1046 از جمله اسیدآمینه‌هایی است که انواع مهار کننده‌ها با آن میانکنش برقرار می‌کند. این ترکیب گیاهی یک آلکالوئید بوده و مطابق گزارش‌های گذشته سبب مهار ترجمه پروتئین‌ها می‌شود. این ترکیب ترجمه را به وسیله مهار مرحله نخستین طویل‌سازی سنتز پروتئین بلوکه می‌کند. در حقیقت، Homoharingtonin با جایگاه A موجود در ریبوزوم میانکنش داده و موقعیت قرارگیری زنجیره‌های جانبی اسیدآمینه‌هایی که توسط آمینوآسیل tRNA آورده می‌شود را اشغال می‌کند. مطالعات نشان داده که با مهار ترجمه پروتئین VEGF سبب مهار رگ‌زایی می‌شود (Wetzler and Segal 2011; Balestrieri et al. 2011). تاکنون گزارشی مبنی بر میانکنش این ترکیب با VEGFR2 و مهار رگ‌زایی به‌واسطه مهار این رسپتور توسط ترکیب Homoharingtonin گزارش نشده است.



[ Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20 ]
[ DOR: 20.1001.1.20084439.1393.9.4.7.2 ]




شکل۲- تصویر شماتیک اتصالات اختصاصی ترکیبات با جایگاه اتصال ATP در VEGFR2. قسمت الف) میانکنش ATP با جایگاه اتصال به واسطه اسیدآمینه‌های Cys919، Glu917 و Val916 رخ می‌دهد. قسمت ب) مهمترین اسیدآمینه‌های درگیر در میانکنش ترکیب Homoharingtonin به ترتیب Asp1046 و Ser884 می‌باشد. قسمت پ) مهمترین اسیدآمینه‌های درگیر در میانکنش داروی سورافنیب و VEGFR2 به ترتیب Asp 1046، Cys 919 و Glu 885 می‌باشد.



[ Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20 ]
[ DOR: 20.1001.1.20084439.1393.9.4.7.2 ]

با توجه به نقش پر رنگ اسیدآمینه Asp1046 و اختصاصیت اتصال این ترکیب با این اسیدآمینه و هم‌چنین انرژی پیوند بالا، می‌توان مهار مسیر رگ‌زایی به واسطه مهار تیروزین کیناز VEGFR2 را به عنوان مسیر عملکردی این ترکیب گیاهی پیشنهاد کرد. ترکیب گیاهی Curcumin که به واسطه عملکرد خود در مسیر NFkB شناخته شده، انرژی اتصالی معادل ۱۶۵/۳- داشته و به طور اختصاصی با اسیدآمینه Cys919 میانکنش می‌دهد. میانکنش Curcumin با این اسیدآمینه پیشنهاد کننده نقشی مشابه با مهار کننده‌های رگ‌زایی تیروزین کیناز VEGFR2 (Cys919 نقش کلیدی در اتصال مهار کننده‌ها به VEGFR2 دارد) می‌باشد. بنابراین می‌توان این مسیر را به عنوان یک مسیر مولکولی احتمالی مربوط به ویژگی ضد رگ‌زایی Curcumin پیشنهاد کرد. سایر ترکیبات گیاهی مورد بررسی، سطوح انرژی پایین‌تری را نسبت به ترکیبات فوق در میانکنش با دمین متصل شونده به ATP رسپتور VEGFR2 نشان داده و اسیدآمینه‌های مشابه با انواع مهارکنندها در این برهمکنش‌ها نقش دارند (جدول۱). در این بین ترکیب Limonin نیز با سطح انرژی ۱۱۵- و با اختصاصیت بالای اتصال به عنوان مهار کننده رگ‌زایی پیشنهاد می‌شود. Limonin از ترکیبات مشتق شده از گیاهان خانواده مرکبات بوده و مطالعات گذشته تنها به نقش ضد ویروسی آن اشاره کرده‌اند (جدول۱) (Balestrieri et al. 2011). تاکنون گزارشی در ارتباط با خاصیت ضد رگ‌زایی Limonin از طریق مهار رسپتور VEGFR2 اعلام نشده است.

در مجموع، با توجه به سطح انرژی اتصال مناسب سه ترکیب Lutein، Homoharingtonin و Curcumin و همچنین اختصاصیت اتصال آن‌ها در میانکنش با حفره اتصال ATP، این سه ترکیب به عنوان کاندیدهای مناسبی برای مطالعات آزمایشگاهی جهت تایید نتایج به دست آمده در این تحقیق پیشنهاد می‌شوند. در حقیقت، بررسی اینترکشن‌های پروتئین-لیگاند نقش مهمی در طراحی داروهای مختلف ایفا می‌کنند. تاکنون مطالعات بیوانفورماتیکی زیادی در حوزه بررسی میانکنش‌های لیگاند-پروتئین به منظور پیشنهاد لیگاندهای جدید با خاصیت ضدرگ‌زایی قوی انجام شده است. بنابراین این گونه مطالعات بیوانفورماتیکی به عنوان اولین گام در جهت تولید و طراحی داروهای جدید تاثیر به سزایی در راستای پیشنهاد داروهایی با عمکرد بیولوژیک مناسب‌تر داشته است. مطالعه بیوانفورماتیکی حاضر تلاش کرده تا ضمن معرفی مسیرهای مولکولی جدید در ارتباط با اثرات ضد رگ‌زایی ترکیبات گیاهی مختلف، گامی در جهت اختصاصی‌تر کردن مهارکننده‌های رگ‌زایی و پیشنهاد داروهای جدید بردارد.

## منابع

Balestrieri E, Pizzimenti F, Ferlazzo A, GiofrÃ SV, Iannazzo D, Piperno A, Romeo R, Chiacchio MA, Mastino A, Macchi B (2011) Antiviral activity of seed extract from Citrus bergamia towards human retroviruses. Bioorganism Medical Chemistry 19: 2084-2089.

Bergers G, Benjamin LE (2003) Tumorigenesis and the angiogenic switch. Nature Review Cancer 3: 401-410.

Bergers G, Hanahan D (2008) Modes of resistance to antiangiogenic therapy. Nature Review Cancer 8:592-603.

Cohen MS, Zhang C, Shokat KM, Taunton J (2005) Structural bioinformatics-based design of selective, irreversible kinase inhibitors. Science 308: 1318-1321.

Engelman JA, JaInne PA (2008). Mechanisms of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. Clinical Cancer Research 14: 2895-2899.

Faivre S, Demetri G, Sargent W, Raymond E (2007) Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. Nature Review Drug Discovery 6: 734-745.

Folkman J (1971) Tumor angiogenesis: therapeutic implications. New England journal of Medicine 285: 1182-1186.

Folkman J (2007) Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? Nature Review Drug Discovery 6: 273-286.

Gotink KJ, Verheul HM (2010) Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? Angiogenesis 13: 1-14.

Govind P (2011) Some important anticancer herbs: A review. International Research Journal Pharmacology 2: 45-52.

Huang L, Huang Z, Bai Z, Xie R, Sun L, Lin K (2012) Development and strategies of VEGFR-2/KDR inhibitors. Future Medical Chemistry 4: 1839-52.

Kantarjian HM, Talpaz M, Santini V, Murgo A, Cheson B, OBrien SM (2001) Homoharringtonine. Cancer 92: 1591-1605

Kaur R, Singh J, Singh G, kaur H (2011) Anti-cancer plants: A review. Journal of Nature Products and Plant Resource 1:131-136.

Liu Y, Gray NS (2006) Rational design of inhibitors that bind to inactive kinase conformations. Nature Chemical Biology 2: 358-364.



[ Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20 ]
[ DOR: 20.1001.1.20084439.1393.9.4.7.2 ]

Ohren JF, Chen H, Pavlovsky A, Whitehead C, Zhang E, Kuffa P, Yan C, McConnell P, Spessard C, Banotai C, Mueller WT, Delaney A, Omer C, Sebolt-Leopold J, Dudley DT, Leung IK, Flamme C, Warmus J, Kaufman M, Barrett S, Tecle H, Hasemann CA (2004) Structures of human MAP kinase kinase 1 (MEK1) and MEK2 describe novel noncompetitive kinase inhibition. Nature Structural and Molecular Biology 11: 1192-1197.

Pargellis C, Tong L, Churchill L, Cirillo PF, Gilmore T, Graham AG, Grob PM, Hickey ER, Moss N, Pav S, Regan J (2002) Inhibition of p38 MAP kinase by utilizing a novel allosteric binding site. Nature Structural Biology 9: 268-272.

Schmidt U, Ahmed J, Michalsky E, Hoepfner M, Preissner R (2008) Comparative VEGF receptor tyrosine kinase modeling for the development of highly specific inhibitors of tumor angiogenesis. In Genome Informatics. Genome Information 243-251.

Thomsen R, Christensen MH (2006) MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking. Journal of Medical Chemistry 49: 3315-3321.

Verheul H, Voest E, Schlingemann R (2004) Are tumours angiogenesis-dependent. Journal of Pathology 202: 5-13.

Weinstein IB, Joe AK (2006) Mechanisms of disease: oncogene addiction a rationale for molecular targeting in cancer therapy. Nature Clinical Practice Oncology 3: 448-457.

Wetzler M, Segal D (2011) Omacetaxine as an anticancer therapeutic: what is old is new again. Current Pharmaceutical Design 17: 59-64.

Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith RA, Schwartz B, Simantov R, Kelley S. (2006) Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. Nature Review Drug Discovery 5: 835-844.

Wissner A, Fraser HL, Ingalls CL, Dushin RG, Floyd MB, Cheung K, Nittoli T, Ravi MR, Tan X, Loganzo F (2007) Dual irreversible kinase inhibitors: quinazoline-based inhibitors incorporating two independent reactive centers with each targeting different cysteine residues in the kinase domains of EGFR and VEGFR-2. Bioorganism Medical Chemistry 15: 3635-3648.

Zhang J, Yang PL, Gray NS (2009) Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. Nature Review Cancer 9: 28-39.

[ Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20 ]

[ DOR: 20.1001.1.20084439.1393.9.4.7.2 ]