

Research Paper

A Systematic Review of The Biophysical Aspect of The Effect of Pesticides on The Structural Changes in HSA Protein: The Analysis of Experimental and Computational Studies



Shahrzad Hadi Chegni¹ , Mohammad Taghizadeh² , Bahram Gliai³ 

1. Department of Biophysics, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
2. Department of Biotechnology, Faculty of Advanced Science and Technology, Faculty of Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
3. Department of Biophysics, Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran, Tehran.



Citation: Hadi Chegni Sh, Taghizadeh M, Gliai B. [A Systematic Review Of The Biophysical Aspect of The Effect of Pesticides on The Structural Changes in Hsa Protein: The Analysis of Experimental and Computational Studies (Persian)]. Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS). 2020; 22(6):136-169. <https://doi.org/10.32598/JAMS.22.6.3519.2>

 <https://doi.org/10.32598/JAMS.22.6>



Article Info:

Received: 19 May 2019

Accepted: 04 Aug 2019

Available Online: 01 Feb 2020

Key words:

Circular dichroism spectroscopy, Electrostatic interaction, Fourier transform infrared, Human serum albumin, Hydrophobic interaction

ABSTRACT

Background and Aim Human Serum Albumin (HSA) is one of the most abundant proteins in the blood vascular system which regulates the transportation of many chemical compounds and molecules. The purpose of this study is to review the studies about the effects of three groups of pesticides (Insecticides, herbicides and fungicides) on the molecular structure of HSA protein.

Methods & Materials This systematic review covers 35 studies of biophysical studies of the effect of pesticides on HSA protein. These papers were searched in PubMed, Science Direct, Web of Science databases and using Google Scholar search engine among those published from 1980 to 2019.

Ethical Considerations In this study, all ethical principles were considered.

Results Given the close relationship between biological activities of HSA and its secondary structure, the most of the reviewed articles analyzed the secondary structures of the HSA using various biophysical methods such as Fourier Transform Infrared (FTIR), Circular Dichroism (CD) and computational analysis. In general, HSA-pesticides interactions can cause a reduction in α -helix structure and an increase in other secondary structures including β -sheet, β -anti, and random coils. In the most reports, it has been proven that the pesticides interact with HSA through hydrophobic and electrostatic interactions and hydrogen bonding. These interactions take place in the IIA subdomain (Site 1) of HSA. The binding constants of these interactions were in the range of 10^3 to 10^6 M⁻¹.

Conclusion The changes around the single important tryptophan residue of HSA (Trp-214) induce conformational deformity in the IIA subdomain of this protein which causes the loss of its native structure and leads to a decrease in free HSA concentrations which subsequently interrupt the transport of the essential compounds like drugs and hormones in the blood vascular system.

* Corresponding Author:

Bahram Gliai, PhD.

Address: Department of Biophysics, Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran, Tehran.

Tel: +98 (916) 8575900

E-mail: goliaei@ibb.ut.ac.ir

Extended Abstract

1. Introduction

Human Serum Albumin (HSA) is one of the most abundant proteins in the blood circulation, which regulates the transportation of numerous chemical compounds and molecules. Many investigations have indicated that the presence of the remnants of pesticides in soil, water and agricultural products can intoxicate humans and upon the entrance to the bloodstream, they easily bind to circulating serum proteins. The purpose of this systematic review is to evaluate the biological effects of three groups of pesticides, namely insecticides, herbicides, and fungicides, on the molecular structure of the HSA protein.

Materials and Methods

This systematic review assessed 35 studies published in the field of biophysics in which the impact of 39 pesticides was examined on the HSA protein (Table 1). These pesticides were further divided into 11 insecticides, 11 fungicides and 17 herbicides (Table 2). The collected publications were selected from comprehensive databases, such as PubMed, Science Direct, Web of Science, and Google Scholar, between 1980 and 2019.

Results

The results indicated that 21 out of 35 articles selected from databases used the UV-Vis spectroscopy method. The UV-Vis spectroscopy analysis assessed the decrease/increase of the absorbance of the HSA protein in parallel with the increase in the concentration the presence of pesticides. The most studies have employed different fluorescence methods to analyze the effect of pesticides on the structure of the HSA protein. The obtained extinction coefficient, along with a decrease in the fluorescence intensity of HSA, indicates that pesticides are bound to tryptophan or one of the residues located at the proximity of this amino acid.

The biological effects of Diazinon, methyl Thiophonate, Glyphosphate, Permethrin, Diuron, and 2, 4 D were evaluated by the Fourier-Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) method, while 26 out of 35 articles applied the Circular Dichroism (CD) method for analyzing the secondary structures of the HSA protein. Upon the interaction of Thiophanate Methyl and Atrazine with HSA, the percentages of the β -turn structure were decreased by 4.3% (from 30.9 to 26.6) and 1.9% (from 28.2 to 26.3), respectively. On the other hand, the interaction of Tebuconazole and Pyrazosulfuron Ethyl with HSA increased the percentages of the α -helix structure

by 5% (from 55 to 60) and 5.89% (from 45.38 to 51.27), respectively. In the rest interactions of pesticides with HSA caused a marked reduction in the structure of α -helices, as well as a substantial increase in the number of other secondary structures, including β -sheet, β -anti, β -turn, and random coils. The binding constants of these interactions were at a range of 10^3 to 10^6 M^{-1} (Table 1). According to previous reports, it has been demonstrated that pesticides interact with HSA by hydrophobic, electrostatic, and hydrogen bonding interactions. 25 out of 32 studies that assessed the binding of pesticides to the HSA protein showed that the site of interaction by pesticides is located at the subdomain IIA (Based on references [12-46]).

Discussion

The changes in the absorption and emission of the HSA protein denote the occurrence of structural changes as a result of the presence of pesticides, exposing the tryptophan residue to the hydrophobic/hydrophilic milieu or changing the charge of the protein, leading to the improper conformational changes and protein instability [66]. Generally, a vast majority of the interactions of compounds with HSA occur at the subdomain IIA because it has a big hydrophobic cavity enabling this pocket to hold multiple compounds simultaneously [5]. Therefore the alteration at the vicinity of Trp-214 is capable of inducing conformational changes at the subdomain IIA and causing loss of function that can lead to a decrease in the concentration of free HSA and interruption of the transport of the essential compounds in the systemic circulation, such as drugs and hormones. Our data indicated that the concentration of free HSA would be declined when exposed to pesticides, due to partial changes in the structure of HSA.


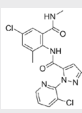
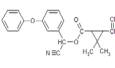

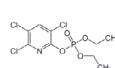



These conformational alterations affect the secondary and tertiary structure of the HSA protein, and they are proportional to the time of the presence of pesticides in the human body. HSA is one of the crucial proteins having myriad biological functions, implying that the detrimental role of pesticides in the functional impairment of this protein should not be underestimated.

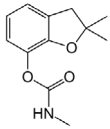
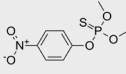
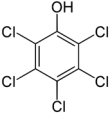
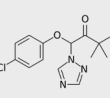
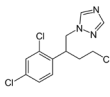
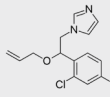
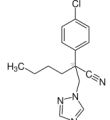
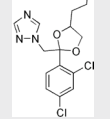
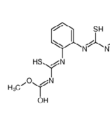
The authors had writing standards based on the recommendations of the International Committee of Medical Journal Publishers.

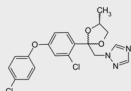
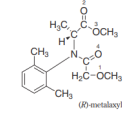
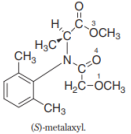
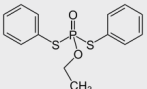
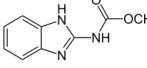
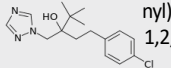
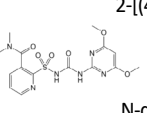
Table 1. The values of binding constants derived from different interactions of HSA-pesticides

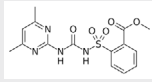
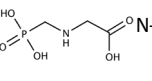
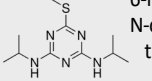
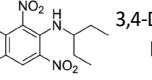
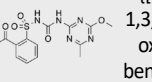
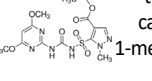
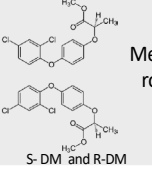
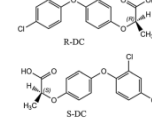
No.	The Binding Constant HSA-pesticide (K_b)	Number	The Binding Constant HSA-Pesticide (K_b)
1	KGlyphosate-HSA= $1.42 \times 10^3 M^{-1}$ (T:310 k), Herbicide	21	KDeltamethrin-HSA= $2.28 \times 10^4 M^{-1}$ (T:308k), Insecticide
2	KTriadimefon-HSA= $1.79 \times 10^3 M^{-1}$ (T:310k), Fungicide	22	K2,4D-HSA= $2.50 \times 10^4 M^{-1}$, $8 \times 10^3 M^{-1}$ (T:310k), Herbicide
3	KCarbofuran-HSA= $2.01 \times 10^3 M^{-1}$ (T:310k), Insecticide	23	K Chlorantraniliprole- HSA= $2.60 \times 10^4 M^{-1}$ (T:309k)
4	KDiquatDibromide-HSA= $2.80 \times 10^3 M^{-1}$ (T:310k), Herbicide	24	KDifenoconazole-HSA= $2.83 \times 10^4 M^{-1}$ (T:310k), Fungicide
5	K Edifenphos-HSA= $5.96 \times 10^3 M^{-1}$ (T:298k), Fungicide	25	KPhorate-HSA= $2.96 \times 10^4 M^{-1}$ (T:310k), Insecticide
6	KImazalil-HSA= $6.02 \times 10^3 M^{-1}$ (T:310k), Fungicide	26	KDiclofop-methyl-HSA= $3.36 \times 10^4 M^{-1}$ (T:313k), Herbicide
7	KDichlorprop-HSA= $6.36 \times 10^3 M^{-1}$ (T:313k), Herbicide	27	K Diazinon-HSA= $3.37 \times 10^4 M^{-1}$ (T:310k), Insecticide
8	KPenconazole-HSA= $6.54 \times 10^3 M^{-1}$ (T:310k), Fungicide	28	KParaquat-HSA= $3.43 \times 10^4 M^{-1}$ (T:309k), Herbicide
9	KMyclobutanil-HSA= $6.90 \times 10^3 M^{-1}$ (T:310k), Fungicide	29	KRotenone-HSA= $5.15 \times 10^4 M^{-1}$ (T:310k), Insecticide
10	KPrometryn-HSA= $7.14 \times 10^3 M^{-1}$ (T:310k), Herbicide	30	Ks-Metalaxyl-HSA= $5.16 \times 10^4 M^{-1}$ (T:298 k), Fungicide
11	KPropiconazole- HSA= $8.47 \times 10^3 M^{-1}$ (T:310k), Fungicide	31	KAtrazine -HSA= $5.31 \times 10^4 M^{-1}$ (T:307 k), Herbicide
12	KTebuconazole-HSA= $8.51 \times 10^3 M^{-1}$ (T:298 k), Fungicide	32	KDichlorprop-HSA= $1.08 \times 10^5 M^{-1}$ (T:310 k), Herbicide
13	KNicosulfuron-HSA= $0.44 \times 10^4 M^{-1}$ (T:309k), Herbicide	33	KMetsulfuron-HSA= $1.20 \times 10^5 M^{-1}$ (T:309 k), Herbicide
14	KBensulfuronmethyl HSA= $1.06 \times 10^4 M^{-1}$ (T:309k), Herbicide	34	KCarbendazim-HSA= $1.25 \times 10^5 M^{-1}$ (T:313 k), Fungicide
15	KMethylParathion-HSA= $1.08 \times 10^4 M^{-1}$ (T:310k), Insecticide	35	KChlorpyrifos-HSA= $1.36 \times 10^5 M^{-1}$ (T:310 k), Insecticide
16	KThiacloprid-HSA= $1.35 \times 10^4 M^{-1}$ (T:310k), Insecticide	36	KPendimethalin-HSA= $1.39 \times 10^5 M^{-1}$ (T:308 k), Fungicide
17	KThiophanate Methy-HSA= $1.46 \times 10^4 M^{-1}$ (T:310k), Insecticide	37	KPentachlorophenol-HSA= $2.11 \times 10^5 M^{-1}$ (T:310 k), Insecticide
18	KDiuron-HSA= $1.47 \times 10^4 M^{-1}$ (T:310k), Herbicide	38	KPyrazosulfuron-Ethyl-HSA= $3.31 \times 10^5 M^{-1}$ (T:309 k), Herbicide
19	KImidacloprid-HSA= $2.19 \times 10^4 M^{-1}$ (T:309k), Insecticide	39	KAmitro-HSA=0 There was no intraction
20	KSulfometuron-methyl-HSA= $2.20 \times 10^4 M^{-1}$ (T:309k), Herbicide	40	-

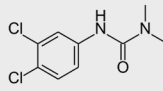
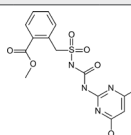
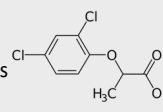
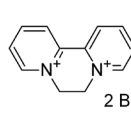
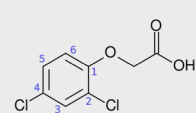
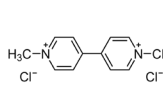
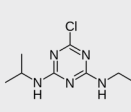
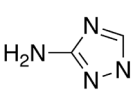
Table 2. Brief biophysical information about the interaction of 39 pesticides with HSA protein

Percentage of the Change in the Secondary Structure of HSA	The Principal Forces of Interactions HSA-pesticide	The Most Important Residue Involved in Interaction HSA-pesticide	The Binding Site of the Pesticide to HSA	Biophysical Techniques Used	The Chemical Structure of Pesticide	UPAC Name	The name of Pesticide	No.
Increase the secondary structure	Hydrogen bond, Hydrophobic and π - π bond	Trp-214	Subdomain IIA (Sudlow's site I)	CD, UV-VIS, Fluorescence and Molecular Modeling		N-{1-[(6-Chloro-3-pyridyl)methyl]-4,5-dihydroimidazol-2-yl}nitramide	Imidacloprid (Insecticide) [1]	1
α -Helix: 49.31 to 37.3 β -sheet: 8.1 to 11.1 β -turn: 11 to 14.6 Random coil: 31.7 to 36.1	Van der Waals and Hydrogen bond	Asn-391 and Tyr-411	Subdomain IIIA (Sudlow's site II)	CD, Fluorescence and Molecular Modeling		5-Bromo-N-[4-chloro-2-methyl-6-(methylcarbamoyl)phenyl]-2-(3-chloropyridin-2-yl)pyrazole-3-carboxamide	Chlorantraniliprole (Insecticide) [2]	2
α -Helix: 45.13 to 66.55	Hydrogen bond and Vander Waals	Trp-214	Subdomain IIA (Sudlow's site I)	CD, UV-VIS and 3D Fluorescence		[(S)-Cyano-(3-phenoxyphenyl)-methyl] (1R,3R)-3-(2,2-dibromoethyl)-2,2-dimethyl-cyclopropane-1-carboxylate	Delta-methrin (Insecticide) [3]	3
α -Helix: 37.4 to 20.3 β -sheet: 3.5 to 3.7 β -turn: 15.2 to 21.7	Hydrogen bonding	Near the tryptophan-214 and tyrosine-150	subdomain IIA (Sudlow's site I)	CD, UV-VIS, Fluorescence 3D, and Molecular Modeling		(2R,6aS,12aS)-1,2,6,6a,12,12a-hexahydro-2-isopropenyl-8,9-dimethoxychromeno[3,4-b]furo(2,3-h)chromen-6-one	Rotenone (Insecticide) [4]	4
α -Helix: 65.3 to 62.8	Hydrogen bond and Electrostatic	Trp-214 and Lys-199	Subdomain IIA (Sudlow's site I)	CD, UV-VIS, Electrochemistry, 3D Fluorescence, Synchronous Fluorescence and Molecular Modeling		O,O-Diethyl O-3,5,6-trichloropyridin-2-yl phosphorothioate	Chlorpyrifos (Insecticide) [5]	5
α -Helix: 66.0 to 55.4 β -sheet: 4.32 to 5.93 β -turn: 11.99 to 24.4 r-coil: 11.28 to 11.52	Hydrophobic and Electrostatic	Arg-222 and Tyr-214	Subdomain IIA (Sudlow's site I)	UV-VIS, FT-IR, Fluorescence and Molecular Modeling		O,O-Diethyl O-[4-methyl-6-(propan-2-yl)pyrimidin-2-yl] phosphorothioate	Diazinon (Insecticide) [6]	6
α -Helix: 54.81 to 52.2	Hydrophobic	Trp-214 Arg 218	Subdomain IIA (Sudlow's site I)	CD, SDS-polyacrylamide gel Fluorescence and Molecular Modeling		O,O-Diethyl S-[(ethylsulfanyl)methyl] phosphorodithioate	Phorate (Insecticide) [7]	7
α -Helix: 46.69 to 29.86	Hydrophobic, H-bonds and Electrostatic interactions	Trp-214 Phe-211 Leu-481 Ser-202 Lys-199	Subdomain IIA (Sudlow's site I)	CD, UV-VIS, Fluorescence and Molecular Modeling		{(2Z)-3-[(6-Chloropyridin-3-yl)methyl]-1,3-thiazolidin-2-ylidene}cyanamide	Thiacloprid (Insecticide) [8]	8

Percentage of the Change in the Secondary Structure of HSA	The Principal Forces of Interactions HSA-pesticide	The Most Important Residue Involved in Interaction HSA-pesticide	The Binding Site of the Pesticide to HSA	Biophysical Techniques Used	The Chemical Structure of Pesticide	UPAC Name	The name of Pesticide	No.
-	Hydrogen bond and Vander Waals forces	-	-	UV-VIS, Fluorescence and Synchronous Fluorescence		2,2-Dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl methylcarbamate	Carbofuran (Insecticide) [9]	9
-	Hydrophobic	Trp-214	Subdomain IIA (Sudlow's site I)	Fluorescence		O,O-Dimethyl-O-p-nitrophenylphosphorothioate	Methyl Parathion (Insecticide-Organophosphate) [10]	10
-	Hydrophobic	-	Between domain II and domain I	CD,UV-VIS, Fluorescence, 3D Fluorescence and Synchronous Fluorescence		2,3,4,5,6-Pentachlorophenol	Pentachlorophenol (Insecticide, Herbicide and Fungicide) [11]	11
α-Helix: 51.71 to 50.7	Hydrogen bond Hydrophobic and Electrostatic	Trp-214	Subdomain IIA (Sudlow's site I)	CD, Fluorescence, Synchronous and Molecular Modeling		1-(4-Chlorophenoxy)-3,3-dimethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-one	Triadimefon (Fungicide-Triazole) [12]	12
α-Helix: 51.7 to 50.0	Hydrophobic and Electrostatic	Trp-214	Subdomain IIA (Sudlow's site I)	CD, Synchronous Fluorescence and Molecular Modeling		1-[2-(2,4-dichlorophenyl)pentyl]-1,2,4-triazole	Penconazole (Fungicide-Triazole) [12]	13
α-Helix: 51.7 to 49.9	Hydrophobic and Electrostatic	Trp-214	Subdomain IIA (Sudlow's site I)	CD, Synchronous Fluorescence and Molecular Modeling		1-[2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[(prop-2-en-1-yl)oxy]ethyl]-1H-imidazole	Imazalil (Fungicide-Triazole) [12]	14
α-Helix: 51.7 to 49.6	Hydrophobic and Electrostatic	Trp-214	Subdomain IIA (Sudlow's site I)	CD, Synchronous Fluorescence and Molecular Modeling		2-(4-Chlorophenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)hexanenitrile	Myclobutanil (Fungicide-Triazole) [12]	15
-	Hydrophobic and Electrostatic	Arg-218, Arg222 and Trp-214	Subdomain IIA (Sudlow's site I)	Fluorescence and Molecular Modeling		1-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-propyl-1,3-dioxolan-2-yl]methyl]-1,2,4-triazole	Propiconazole (Fungicide-Triazole) [13]	16
α-Helix: 49.6 to 45.3 and 54.81 to 50.60 β-sheet: 19.5 to 28.1 β-turn: 30.9 to 26.6	Hydrogen bond and Hydrophobic	Trp-214 Val-216 Ala-215, 291, Glu-292, Arg-218 and 222	Subdomain IIA (Sudlow's site I)	FT-IR, Far-UV, Fluorescence and Molecular modeling		Dimethyl 4,4'-(o-phenylene)bis(3-thioallophanate)	Thiophanate Methyl (Fungicide) [14, 15]	17

Percentage of the Change in the Secondary Structure of HSA	The Principal Forces of Interactions HSA-pesticide	The Most Important Residue Involved in Interaction HSA-pesticide	The Binding Site of the Pesticide to HSA	Biophysical Techniques Used	The Chemical Structure of Pesticide	UPAC Name	The name of Pesticide	No.
<p>α-Helix in CD: 52.98 to 48.23</p> <p>α-Helix in FT-IR: 36.136 to 37.77</p> <p>β-sheet in FT-IR: 33.15 to 39.08</p>	Hydrophobic and Electrostatic	Trp-214	Subdomain IIA (Sudlow's site I)	CD, UV-VIS, FT-IR, Fluorescence and Molecular modeling		1-[(2-[2-Chlor-4-(4-chlor-phenoxy)-phenyl]-4-methyl[1,3]dioxolan-2-yl)methyl]-1H-1,2,4-triazol	Difenoconazole (Fungicide) [16]	18
<p>For (S)- Metalaxyl: α-Helix 51.9 to 46.9</p> <p>β-sheet: 7.2 to 8.7</p> <p>β-turn: 19.9 to 20.9</p> <p>For (R)- Metalaxyl: α-Helix 51.9 to 46.4</p> <p>β-sheet: 7.2 to 8.9</p> <p>β-turn: 19.9 to 21.1</p>	π - π interactions, and Hydrogen bonds	(S)- Metalaxyl: Phe-211 and Trp214 (R) Metalaxyl: Phe-395 - 403, Glu-450, Ile-388 and Leu453	(S)- Metalaxyl: subdomain IIA (Sudlow's site I) (R)- Metalaxyl: subdomains IIA and IIIA	CD, Fluorescence and Molecular Modeling	 	Methyl 2-[(2,6-dimethylphenyl)(methoxyacetyl)amino]propanoate	Metalaxyl (Fungicide) [17]	19
α -Helix: 54.72 to 47.36	Hydrophobic	Ala-26 Leu-25-69-22 Val-23-46, Phe-27-70 and Try-30	subdomain IIA (Sudlow's site I)	CD Fluorescence and Molecular Modeling		O-Ethyl-S,S-diphenylidithiophosphate; EDDP	Edifenphos (Fungicide) [18]	20
α -Helix: 60.5 to 27.3	Hydrogen bonding, Vander Waals and π -alkyl interaction	His-68 Glu-252, Ser-65 Leu-250-251-66, Asp-249 and Phe-70	Near subdomain IIA (Sudlow's site I)	CD, 3D Fluorescence, Synchronous Fluorescence, UV-VIS and Molecular Modeling		Methyl 1H-benzimidazol-2-ylcarbamate	Carben-dazim (Fungicide-Benzimidazole) [19]	21
α -Helix: 55 to 60	Hydrophobic	-	-	CD, UV-VIS and Fluorescence		(RS)- 1-(4-Chlorophenyl)-4,4-dimethyl-3-(1H,1,2,4-triazol-1-ylmethyl)pentan-3-ol	Tebuconazole (Fungicide-Triazole) [20]	22
α -Helix: 45.37 to 40.34	Hydrophobic and Hydrogen bond	His-242 and Trp-214	subdomain IIA (Sudlow's site I)	CD, 3D Fluorescence, Synchronous Fluorescence and Molecular Modeling		2-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)carbamoyl]sulfamoyl]-N,N-dimethylnicotinamide	Nicosulfuron (Herbicide-Sulfonylurea-verbindingen) [21]	23

Percentage of the Change in the Secondary Structure of HSA	The Principal Forces of Interactions HSA-pesticide	The Most Important Residue Involved in Interaction HSA-pesticide	The Binding Site of the Pesticide to HSA	Biophysical Techniques Used	The Chemical Structure of Pesticide	UPAC Name	The name of Pesticide	No.
α -Helix: 45.37 to 39.08	Hydrophobic, Van der Waals and Hydrogen bonds	His-242 and Trp-214	Subdomain IIA (Sudlow's site I)	3D Fluorescence, Synchronous Fluorescence, CD and Molecular Modeling		2-(4,6-dimethylpyrimidin-2-ylcarbamoyl sulfamoyl) benzoic acid	Sulfometuron-methyl (Herbicide) [22]	24
α -Helix: 54.11 to 52.02	Hydrogen bond and Hydrophobic	Trp-214, Leu-219, Val216, Ala-215 and Arg291	Subdomain IIA (Sudlow's site I)	CD, UV-VIS, FT-IR, Fluorescence and Molecular modeling		N-(Phosphonomethyl)glycine	Glyphosate (Herbicide, Organophosphorus) [23]	25
CD: α -Helix: 54.7 to 37.2 β -sheet: 2.6 to 9.2 r -coil: 25.3 to 30.6 FT-IR: -Helix: 53 to 38.3 -sheet: 3 to 5.3 t -turn: 19.1 to 23 r -coil: 2.8.3 to 4.5	Hydrophobic and Hydrogen bond	Leu-203, Phe-211, Trp-214, Ala-291, 218- 222 and Asp-451	Subdomain IIA (Sudlow's site I)	UV-VIS, Fluorescence, FT-IR, CD and Molecular Modeling		6-Methylsulfanyl-2-N,4-N-di(propan-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine	Prometryn (Herbicide) [24]	26
-	Hydrophobic and Hydrogen bond	Trp-214	Subdomain IIA (Sudlow's site I)	CD, UV-VIS, Fluorescence and Molecular modeling		3,4-Dimethyl-2,6-dinitro-N-pentan-3-yl-aniline	Pendimethalin (Herbicide-Dinitroaniline) [25]	27
α -Helix: 45.37 to 36.21	Hydrophobic and Hydrogen bond	Trp-214	Subdomain IIA (Sudlow's site I)	CD, 3D Fluorescence, Fluorescence and Molecular Modeling		2-[[[4-Methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino]oxomethyl]sulfamoyl] benzoic acid methyl ester	Metsulfuron-Methyl (Herbicide-Sulfonylurea) [26]	28
α -Helix: 45.37 to 36.21	Van der Waals and Hydrogen bond	Trp-214	Subdomain IIA (Sudlow's site I)	Fluorescence, CD and 3D Fluorescence		Ethyl 5-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)carbamoylsulfamoyl]-1-methylpyrazole-4-carboxylate	Pyrazosulfuron-Ethyl (Herbicide-Sulfonylurea) [27]	29
Reduction in the α -Helix and-sheet	Hydrophobic and Hydrogen bond	Asn-391, Tyr-411 and Ser-489	Subdomain IIIA (Sudlow's site II)	CD, UV-VIS, Fluorescence and Molecular Modeling		Methyl 2-[4-(2,4-dichlorophenoxy)phenoxy] propanoate	Diclofop-methyl (Herbicide) [28]	30
-	Hydrophobic and Hydrogen bond	R-DC:Asn-391 S-DC:Lys-541, 414 and Arg-410	Subdomain IIIA (Sudlow's site II)	UV-VIS, 3D Fluorescence and Molecular modeling		(RS)-2-[4-(2,4-dichlorophenoxy)phenoxy] propionic acid	Diclofop (Herbicide) [29]	31

Percentage of the Change in the Secondary Structure of HSA	The Principal Forces of Interactions HSA-pesticide	The Most Important Residue Involved in Interaction HSA-pesticide	The Binding Site of the Pesticide to HSA	Biophysical Techniques Used	The Chemical Structure of Pesticide	UPAC Name	The name of Pesticide	No.
α -Helix: 538 to 41.4 β -turn: 5 to 18.8	Hydrophobic, Electrostatic and Hydrogen bond	Leu-481-457, 453, Val-344 Ser-454, 342, Glu-450 and Arg-348, 485	subdomain IIIA (Sudlow's site II)	CD, 3D Fluorescence, Synchronous Fluorescence and Molecular Modeling		3-(3,4-dichlorophenyl)-1,1-dimethylurea	Diuron (Herbicide) [30]	32
α -Helix: 49.56 to 41.12	Hydrophobic, Electrostatic and Hydrogen bond		Subdomain IIIA (Sudlow's site II)	CD, 3D Fluorescence, Fluorescence, UV-VIS and Molecular Modeling		Methyl 2-[(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-yl)carbamoylsulfamoylmethyl]benzoate	Bensulfuron-methyl (Herbicide) [31]	33
α -Helix: 48.2 to 47.4	Electrostatic		-	CD, UV-VIS, Fluorescence and Synchronous Fluorescence		(R)-2-(2,4-dichlorophenoxy)propanoic acid	Dichloroprop (Herbicide -Chlorophenoxy) [32]	34
α -Helix: 4.2 to 38.6	Electrostatic		-	CD, UV-VIS, Fluorescence and Synchronous Fluorescence		6,7-Dihydrodipyrido[1,2-a:2',1'-c]pyrazinediium dibromide	Diquat Dibromide (Herbicide) [32]	35
α -Helix: 55 to 39.3 β -sheet: 22 to 24 β -turn: 11 to 14.8 -anti: 12 to 21.9			-	Gel and Capillary Electrophoresis and FTIR		(2,4-Dichlorophenoxy)acetic acid	2,4 D (Herbicide) [33]	36
-	Hydrophobic and Electrostatic		-	Fluorescence and UV-VIS		1,1'-Dimethyl-4,4'-bipyridinium dichloride	Paraquat [34]	37
α -Helix: 32.5 to 30.3 β -sheet: 8.3 to 8.5 β -turn: 28.2 to 26.3	Electrostatic		Subdomain IIIA (Sudlow's site II)	UV-VIS, CD, 3D Fluorescence, Synchronous Fluorescence and Molecular Modeling		6-chloro-N2-ethyl-N4-(propan-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine	Atrazine [35]	38
-			-	UV-VIS, Fluorescence and Synchronous Fluorescence		3-Amino-1,2,4-triazole	Amitrol [9]	39

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

In this study, all principles of the research ethics were considered.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors' contributions

Analysis, investigation, resources, data curation and writing: Shahrzad Hadichegeni; Software and Validation: Mohammad Taghizadeh; Review & editing and supervision: Bahram Goliaei.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

بررسی نظام مند مطالعات بیوفیزیکی اثر آفت کش ها بر تغییرات ساختاری پروتئین HSA به روش تجربی و محاسباتی

شهرزاد هادی چگنی^۱، محمدتقی زاده^۲، بهرام گلیایی^۳

۱. گروه بیوفیزیک، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران.
۲. گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم و فناوری پیشرفته، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۳. گروه بیوفیزیک، موسسه بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: آلبومین سرم انسان (HSA) یکی از غنی ترین پروتئین ها در سیستم عروقی خون است که حمل و نقل و بسیاری از ترکیبات شیمیایی و مولکولی را تنظیم می کند. هدف از این مطالعه بررسی اثر سه گروه آفت کش ها، حشره کش ها، قارچ کش ها و علف کش ها روی تغییر ساختار مولکولی HSA است.

مواد و روش ها: این بررسی نظام مند ۳۵ مطالعه علمی - پژوهشی بیوفیزیکی مربوط به اثر آفت کش ها بر ساختار آلبومین سرم انسانی را پوشش می دهد. این مقالات از طریق پایگاه داده های مانند پابمد، اسکوپوس، وب آوساینس، ساینس دایرکت و موتور جست و جوگر گوگل اسکالر انتخاب شدند. بازه زمانی در نظر گرفته شده ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۹ بود.

ملاحظات اخلاقی: در این مطالعه، تمامی اصول اخلاق در پژوهش رعایت شده است.

یافته ها: با توجه به رابطه نزدیک فعالیت های بیولوژیکی پروتئین HSA و ساختار دوم آن، بیشتر مقالات، با روش های مختلف بیوفیزیکی نظیر تبدیل فوریه - مادون قرمز، دورنگ نمایی دورانی و آنالیز محاسباتی، ساختار دوم پروتئین را تجزیه و تحلیل کرده اند. به طور کلی می توان گفت، تعامل آفت کش - HSA باعث کاهش ساختار آلفا - هیلکس و افزایش سایر ساختارها مانند بتا - شیت، بتا - ترن و رندوم کویل می شود. در بیشتر گزارشات تأیید شده که آفت کش ها با تعاملات هیدروفوبیک، الکترواستاتیکی و پیوند هیدروژنی، با HSA ارتباط برقرار می کنند. این تعاملات در زیردامنه IIA (سایت یک) صورت می گیرد. ثابت اتصال آفت کش ها به پروتئین HSA در محدوده $10^3 M^{-1}$ تا 10^6 به دست آمد.

نتیجه گیری: تغییرات اطراف تنها تریپتوفان مهم پروتئین HSA (Trp-214)، سبب تغییر کنفورماسیون زیردامنه IIA، از دست دادن ساختار طبیعی و کاهش غلظت HSA آزاد می شود که در نتیجه در حمل ترکیبات ضروری مانند داروها و هورمون های سیستم عروقی خونی اختلال ایجاد می کند.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۹ اردیبهشت ۱۳۹۸

تاریخ پذیرش: ۱۳ مرداد ۱۳۹۸

تاریخ انتشار: ۱۲ بهمن ۱۳۹۸

کلیدواژه ها:

آلبومین سرم انسانی (HSA)، آفت کش ها، تعامل الکترواستاتیک، تعامل هیدروفوبیک، تبدیل فوریه - مادون قرمز، دورنگ نمایی دورانی

کمترین خطر در ماده غذایی وجود داشته باشد [۲].

مقدمه

گاهی تعدادی از کشاورزان برای جلوگیری از ضرر و دفع آفت، سم ها را در دفعات و دزهای بیشتر از استاندارد، در زمان غیرمناسب و نزدیک به برداشت استفاده می کنند و سبب ورود آن ها به ماده غذایی می شوند. شواهد علمی زیادی مبنی بر ماندگاری بقایای آفت کش ها بر روی گیاهان، خاک، آب، تولیدات مستقیم و غیرمستقیم مواد غذایی در کشاورزی است [۳]. طبق تحقیقات انجام شده در کشورهای مختلف روی مواد غذایی مانند انگور، موز، شیر و لبنیات، گوجه فرنگی، سیب زمینی، لوبیا، خربزه، فلفل، دانه گندم، گللابی و گل کلم، باقی مانده

آفت کش ها امروزه در کشاورزی استفاده وسیعی دارند و اغلب متعلق به خانواده های مختلف مانند ارگانوکلر ها (OCs)، کربامات (CBS)، ارگانوفسفر ها (OPs) و پریتروئید های مصنوعی (SP) هستند که در گروه های قارچ کش، علف کش، حشره کش، باکتری کش و غیره عرضه می شوند [۱]. بر اساس اعلام مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی، هر ماده غذایی کشت شده دارای یک «مرز بیشینه مانده آفت کش»^۱ است، یعنی بالاترین غلظت مانده یک ماده شیمیایی، که می تواند به صورت قابل قبول با

1. Maximum Residue Limit (MRL)

* نویسنده مسئول:

دکتر بهرام گلیایی

نشانی: دانشگاه تهران، گروه بیوفیزیک، موسسه بیوشیمی و بیوفیزیک.

تلفن: ۸۵۷۵۹۰۰ (۹۱۶) ۹۸+

پست الکترونیکی: goliaei@ibb.ut.ac.ir

با کمک منابع معتبر علمی لیستی از اسامی آفت‌کش‌ها پر کاربرد کشاورزی با تأکید بر سه گروه حشره‌کش‌ها، قارچ‌کش‌ها و علف‌کش‌ها تهیه شد. این لیست شامل ۹۹ آفت‌کش در قالب ۳۴ حشره‌کش، ۳۴ قارچ‌کش و ۴۱ علف‌کش بود. سپس برای جست‌وجوی مقاله‌ها یک‌بار با کمک واژه کلیدی «نام علمی آفت‌کش» استخراج شده از ۹۹ آفت‌کش پر کاربرد به همراه کلمه کلیدی «پروتئین HSA» یا «Human Serum Albumin» انجام شد و بار دوم برای جست‌وجوی کامل‌تر از واژگان کلیدی «Insecticide» (حشره‌کش)، «Herbicide» (علف‌کش) و «Fungicide» (قارچ‌کش) استفاده شد که از هر کدام به صورت جداگانه با کلمه کلیدی «پروتئین HSA» یا «Human Serum Albumin» در نمایه‌های معتبر علمی پابمد، اسکوپوس، وب‌آوساینس، ساینس دایرکت و موتور جست‌وجوگر گوگل اسکالر برای جست‌وجوی مقاله استفاده شد.

زمینه مطالعاتی مقاله‌ها به‌خصوص به روش بیوفیزیکی در راستای هدف این مطالعه خیلی غنی نبود، اما با بررسی کلی عنوان‌ها، ۳۰ مقاله در مورد حشره‌کش‌ها، ۵۰ مقاله در مورد قارچ‌کش‌ها و ۴۰ مقاله در مورد اثر علف‌کش‌ها بر پروتئین HSA پیدا و انتخاب شد. سپس با بررسی چکیده مقاله‌ها و در نظر گرفتن معیارهای ورود مقاله‌ها، در مجموع ۳۵ مقاله درباره آفت‌کش‌ها، ۱۱ مقاله درباره حشره‌کش‌ها، ۹ مقاله درباره قارچ‌کش‌ها و ۱۵ مقاله درباره علف‌کش‌ها که با ساختار پروتئین HSA مرتبط بودند، انتخاب و متن کامل آن‌ها دریافت و بررسی شده است. معیارهای ورود مقالات شامل این موارد بود: مقاله‌های علمی - پژوهشی منتشر شده بین سال‌های ۱۹۸۰ تا ماه می ۲۰۱۹، مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی و از نمایه‌های معتبر علمی، مقاله‌هایی که حداقل با یک تکنیک بیوفیزیکی اثر یک آفت‌کش را روی ساختار پروتئین HSA مورد مطالعه قرار داده‌اند. معیارهای خروج نیز شامل این موارد بودند: مطالعه‌های بیوفیزیکی بیوسنسوری و نانویی درباره آفت‌کش‌ها و ارتباطشان با پروتئین HSA و مقاله‌هایی که یک نوع آفت‌کش یکسان را بررسی کرده بودند و

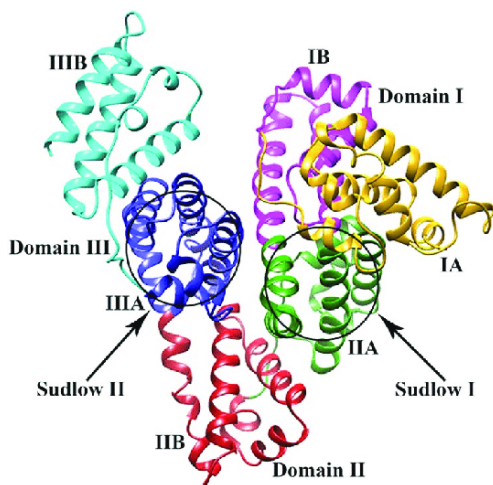
آفت‌کش‌هایی چون کلروتانولیل^۲، دیازینون^۳، کربندازین^۴، کلوپریفوس^۵، اندوسولفان^۶، متالاکسیل^۷، تریائوفوس^۸ و پرمترین^۹ بیش از اندازه مجاز در این مواد غذایی یافت شده‌اند [۴]. استفاده گسترده از سموم کشاورزی از جمله آفت‌کش‌ها، منجر به نفوذ آن‌ها در جریان خون انسان و تعامل آن‌ها با پروتئین‌های پلاسما، مانند پروتئین آلبومین سرم انسانی^{۱۰} می‌شوند و بر عملکرد بیولوژیکی آن‌ها تأثیر می‌گذارند [۵، ۶].

پروتئین HSA یکی از مهم‌ترین و غنی‌ترین پروتئین‌های حمل‌کننده ترکیبات شیمیایی و مولکول‌های داخلی و خارجی بدن از جمله هورمون‌های استروئیدی، اسید آمینه‌ها، اسیدهای چرب، داروها و فلزات در سیستم عروق خونی است و در عین حال به حمل داروهایی که حلالیت کمی در آب دارند کمک کرده و ترکیبات سمی مانند بیلی روبین را برای سم‌زدایی به کبد منتقل می‌کند [۷]. HSA دارای سه دُمین یا دامنه است که هر کدام دو زیردامنه با شماره‌گذاری B و A دارند، این پروتئین دو سایت اصلی و مهم برای اتصال به لیگاندهای شامل سایت یک در زیردامنه IIA و سایت دو در زیردامنه IIIA دارد (تصویر شماره ۱) که در جذب، توزیع، متابولیسم و دفع مواد مختلف نقش حیاتی دارند. البته سایت‌های اتصال دیگری نیز در پروتئین HSA وجود دارد که اهمیت کمتری دارند [۸-۱۰].

اکثر تعاملات دارویی مرتبط با پروتئین HSA در زیردامنه IIA (سایت یک) به خاطر داشتن یک حفره بزرگ هیدروفوبی با شش ساختار مارپیچی (هیلکسی) و یک ساختار حلقه - مارپیچ اتفاق می‌افتد؛ بنابراین سایت یک، مهم‌ترین و اصلی‌ترین جایگاه لیگاند‌هاست و رقابت بین لیگاندهای مختلف در اتصال به این سایت وجود دارد [۸]؛ بنابراین تجزیه و تحلیل تغییرات اعمال شده در ساختار پروتئین HSA و جایگاه‌های درگیر در تعامل با لیگاندهای مختلف، از جمله آفت‌کش‌ها در سطح مولکولی می‌تواند حائز اهمیت بیولوژیکی باشد. به همین منظور این پژوهش، به بررسی مطالعات انجام‌شده اثر آفت‌کش‌ها بر پروتئین HSA، به کمک تکنیک‌های تجربی و محاسباتی بیوفیزیکی پرداخته است و تمرکز خاصی روی مطالعات ساختاری این پروتئین دارد.

مواد و روش‌ها

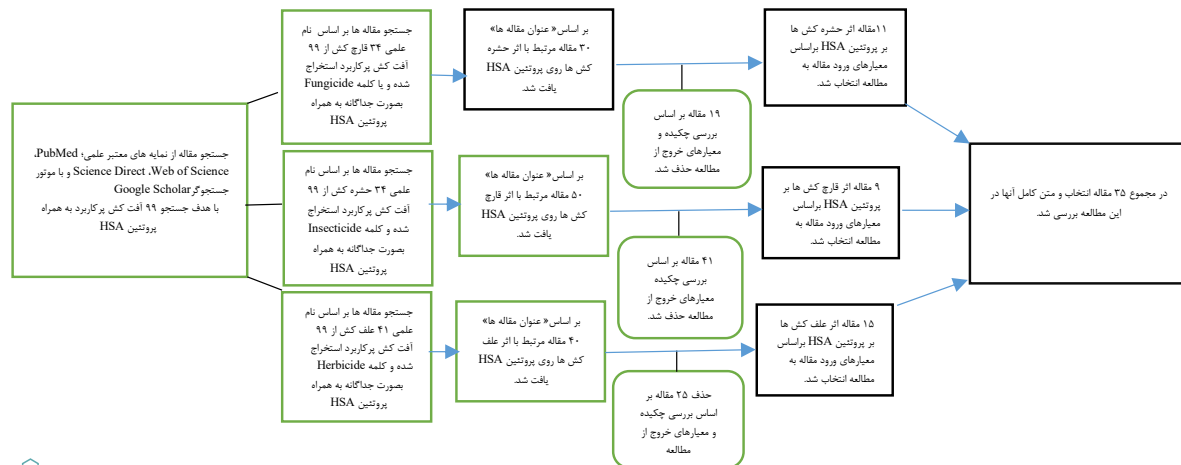
برای انجام این مطالعه مروری نظام‌مند با هدف بررسی اثر آفت‌کش‌ها بر تغییر ساختار پروتئین HSA به روش بیوفیزیکی، ابتدا



تصویر ۱. ساختار پروتئین HSA

2. Chlorothalonil
3. Diazinon
4. Carbendazim
5. Chlopyriphos
6. Endosulfan
7. Metalaxyl
8. Triazophos
9. Permethrin
10. Human serum albumin





تصویر ۲. روند نمای فرایند ورود مقاله‌ها به مطالعه نظاممند

مشابه آن‌ها وجود داشت و کیفیت لازم برای تکمیل اطلاعات را نداشتند (تصویر شماره ۲).

چند نکته دیگر نیز در این مطالعه حائز اهمیت است: ۱. برخی مطالعه‌ها چند آفت‌کش را همزمان در یک مقاله بررسی کرده‌اند مانند دیکلوپروپ و دیکوات دیابرومید (البته دو مقاله مربوط به آفت‌کش متیل تیوفونات هستند که تکمیل‌کننده اطلاعات همدیگرند). ۲. برخی از مقاله‌ها دو پروتئین HSA و BSA (آلبومین سرم گاوی) را بررسی کرده‌اند که بخش مطالعه مربوط به BSA حذف شده است. با توجه به این نکات در کل طیف مطالعه، ۱۱ حشره‌کش (ایمیداکلوپرید^{۱۱}، دلتامترین^{۱۲}، روتنون^{۱۳}، کلرپیریفوس^{۱۴}، دیازینون^{۱۵}، فورات^{۱۶}، تیاکلرپرید^{۱۷}، متیل پاراتیون^{۱۸}، کلران ترانیلی پرول^{۱۹}، پنتا کلروفنل^{۲۰} و کربوفوران^{۲۱})، ۱۱ قارچ‌کش (تریادیمفون^{۲۲}، پنکونازول^{۲۳}، ایمازالیل^{۲۴}، میکلوبوتانیل^{۲۵}، پروپیکونازول^{۲۶}، متیل تیوفونات^{۲۷}،



دیفن کونازول^{۲۸}، متلاکسیل^{۲۹}، ادیفنفوس^{۳۰}، کاربندازیم^{۳۱} و تیوکونازول^{۳۲})، ۱۷ علف‌کش (نیکوسولفورون^{۳۳}، سولفومترون متیل^{۳۴}، گلیفوزات^{۳۵}، پرمترین^{۳۶}، پندی متالین^{۳۷}، متسولفورون متیل^{۳۸}، پرایزوسولفورون اتیل^{۳۹}، دیکلوفوپ متیل^{۴۰}، دیکلوفوپ^{۴۱}، دیورون^{۴۲}، بنزولفورون متیل^{۴۳}، دیکلوپروپ^{۴۴}، دیکوات دیابرومید^{۴۵}، توفوردی^{۴۶}، پاراکوات^{۴۷}، آترازین^{۴۸} و آمیتروپ^{۴۹} و در کل ۳۹ آفت‌کش بررسی شدند.

نتایج حاصل از تکنیک‌های بیوفیزیکی رایج این مطالعات شامل طیف‌سنجی فرابنفش-مرئی^{۵۰}، فلورسانس^{۵۱}، دورنگ‌نمایی

28. Difenoconazole
29. Metalaxy
30. Edifenphos
31. Carbendazim
32. Tebuconazole
33. Nicosulfuron
34. Sulfometuron-methyl
35. Glyphosate
36. Prometryn
37. Pendimethalin
38. Metsulfuron-Methyl
39. Pyrazosulfuron-Ethyl
40. Diclofop-methyl
41. Diclofop
42. Diuron
43. Bensulfuron-methyl
44. Dichlorprop
45. Diquat dibromide
46. 2,4 D
47. Paraquat
48. Atrazine
49. Amitrol
50. UV-Vis
51. Florescence

11. Imidacloprid
12. Deltamethrin
13. Rotenone
14. Chlorpyrifos
15. Diazinon
16. Phorate
17. Thiacloprid
18. Methyl parathion
19. Chlorantraniliprole
20. Pentachlorophenol
21. Carbofuran
22. Triadimefon
23. Penconazole
24. Imazalil
25. Myclobutanil
26. Propiconazole
27. Thiophanate methyl

۳۹ آفت کش مطالعه شده در قالب ۳۵ مقاله بوده است).

فلورسانس خاموشی پروتئین HSA در حضور آفت کش ها

فلورسانس ذاتی پروتئین HSA ناشی از حضور ریشه آمینواسید تریپتوفان در ساختار پروتئین است که در طول موج ۲۸۰ نانومتر برانگیخته می شود [۴۷]. با اندازه گیری فلورسانس تریپتوفان می توان به مطالعه ساختار پروتئین ها پرداخت و اطلاعاتی در مورد مکانیسم های اتصال، حالت اتصال، ثابت اتصال و غیره به دست آورد. عواملی چون محیط حلال، pH، حضور مولکول های کوچک و لیگاند های مختلف و غیره می تواند منجر به کاهش فلورسانس پروتئین شود که به صورت خاموشی و کاهش در نشر فلورسانس ظاهر می شود و نشان می دهد که لیگاند به تریپتوفان یا به یکی از گروه های اطراف آن اتصال یافته است [۴۸]. بر این اساس اکثر مطالعات از روش های مختلف فلورسانس برای بررسی اثر آفت کش بر پروتئین HSA استفاده کرده اند و کاهش نشر طبیعی پروتئین در همه گزارشات مشاهده شده است و با افزایش غلظت آفت کش، شدت نشر فلورسانس پروتئین کاهش بیشتری نشان داده است (استخراج اطلاعات بر اساس منابع، [۱۲-۴۶] بوده است). نمونه کاهش نشر فلورسانس پروتئین HSA با افزایش غلظت آفت کش دیازینون در تصویر شماره ۳ نشان داده شده است.

ثابت اتصال آفت کش ها به پروتئین HSA

محاسبه ثابت اتصال پیوند شدن آفت کش به آلبومین سرم انسانی از طریق تکنیک طیفسنجی فرابنفش - مرئی یا فلورسانس انجام می گیرد. محاسبه ثابت پیوندی در روش طیفسنجی فرابنفش - مرئی به کمک فرمول های شماره ۵-۱ صورت می گیرد:

۱. K؛ ثابت اتصال کمپلکس آفت کش-HSA

$$HSA + Pesticide \leftrightarrow HSA: Pesticide, K = \frac{[HSA: Pesticide]}{[HSA][Pesticide]}$$

۲. C_{HSA} غلظت آلبومین سرم انسانی؛ $C_{Pesticide}$ غلظت آفت کش

$$[HSA: Pesticide] = C_B, K = \frac{C_B}{[C_{HSA} - C_B][C_{Pesticide} - C_B]}$$

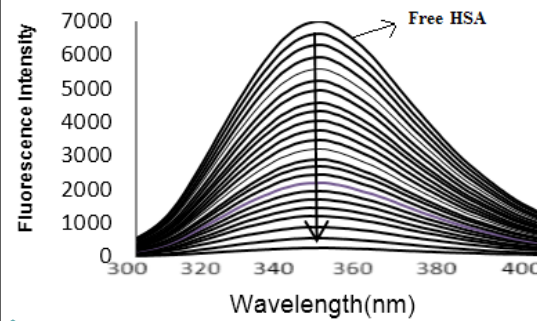
طبق قانون بیر - لامبرت داریم:

$$3. C_{HSA} = \frac{A_0}{\epsilon_{HSA} \cdot l}$$

$$4. C_B = \frac{A - A_0}{\epsilon_B \cdot l}$$

$$5. \frac{A_0}{A - A_0} = \frac{\epsilon_{HSA}}{\epsilon_B} + \frac{\epsilon_{HSA}}{\epsilon_B} \cdot k$$

A_0 مقدار جذب پروتئین بدون حضور آفت کش، A جذب



تصویر ۳. نمونه نشر فلورسانس آلبومین سرم انسانی در حضور آفت کش دیازینون در مقایسه با نشر طبیعی پروتئین [۱۷].

دورانی^{۵۲}، تبدیل فوریه - مادون قرمز^{۵۳} و مدل سازی مولکولی^{۵۴} برای این آفت کش در مقاله حاضر گزارش شده است. جهت دسترسی آسان به اثر و خصوصیات هر یک از آفت کش ها بر پروتئین HSA، اطلاعات گردآوری شده به صورت خلاصه در جدول شماره ۱ و ۲ این مقاله درج شده است (استخراج اطلاعات بر اساس منابع [۱۲-۴۶])، مربوط به آفت کش مطالعه شده در قالب ۳۵ مقاله بوده است).

یافته ها

طیفسنجی فرابنفش - مرئی پروتئین HSA در حضور آفت کش ها

طیفسنجی فرابنفش - مرئی روشی کاربردی، ساده و تقریباً مطمئن برای تأیید برقراری تعامل بین پروتئین و آفت کش و بررسی تغییرات ساختاری پروتئین HSA است [۱۱]. میزان جذب نور از طریق تنها ریشه تریپتوفان پروتئین HSA: Trp-214 صورت می گیرد. محدوده اصلی این طیف در ۲۵۰ تا ۲۹۰ نانومتر است. اکثر گزارشات با افزایش طول موج به ۲۰۰ تا ۴۰۰ نانومتر، امکان بررسی سایر طیف ها را نیز فراهم کرده اند. با بررسی ۳۵ مطالعه انتخاب شده درباره اثر آفت کش ها بر پروتئین HSA، ۲۱ مطالعه از روش طیفسنجی فرابنفش - مرئی برای بررسی ساختار پروتئین HSA در حضور آفت کش ها استفاده کرده بودند و در همه مطالعات در طیفسنجی فرابنفش - مرئی، کاهش و یا افزایش در جذب طبیعی پروتئین HSA مشاهده شده است. علت تغییرات جذب، تغییر قطبیت در محیط اطراف Trp-214 پروتئین در اثر پیوند شدن آفت کش ها به پروتئین HSA گزارش شده است که با افزایش غلظت آفت کش، پیک جذب تریپتوفان تغییرات بیشتری را به صورت افزایش یا کاهش در جذب نشان داده است (استخراج اطلاعات بر اساس منابع [۱۲-۴۶])، مربوط به

52. CD

53. FTIR

54. Molecular Modeling

بر اساس داده‌های محاسبات طیف‌سنجی فرابنفش - مرئی و فلورسانس به دو روش بالا، ثابت‌های اتصال آفت‌کش‌ها به آلبومین سرم انسانی طبق جدول شماره ۱ به دست آمده‌اند. اکثر ثابت‌های اتصال گزارش شده در جدول شماره ۱ بر مبنای دمای فیزیولوژی بدن (۳۷ درجه سانتی‌گراد "۳۱۰ درجه کلون") درج شده است و آفت‌کش‌هایی که در این دما گزارشی نداشته‌اند دامنه دمایی ترجیحاً نزدیک به آن انتخاب شده است. این موارد شامل آفت‌کش‌های آترازین در دمای ۳۴ درجه سانتی‌گراد (۳۰۷ درجه کلون)، پندی متالین و دلتامترین در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد (۳۰۸ درجه کلون)؛ ایمیداکلوپرید، پاراکوات، کلران ترانیلی پرول، نیکوسولفورون، سولفومترون متیل، متسولفورون متیل و پریزوسولفورون اتیل در دمای ۳۶ درجه سانتی‌گراد (۳۰۹ درجه کلون)؛ کاربندازیم، دیکلوفوپ متیل و دیکلوفوپ در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد (۳۱۳ درجه کلون) هستند. متالاکسیل، ادیفنفوس و تیوکونازول هم تنها در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد (۲۹۸ درجه کلون) گزارش داشته‌اند.

کمپلکس‌های مختلف در حضور آفت‌کش است، و ضریب مولی پروتئین و آفت‌کش است مسیر نور کوت است. در نهایت تفاوت مقادیر جذب A و A_0 یعنی A را محاسبه می‌کنیم. با رسم نمودار در نرم‌افزار اکسل، محور Y عکس تفاوت جذب و محور X عکس غلظت اولیه لیگاندها (Q) بر حسب مولار است و با تقسیم عرض از مبدأ به شیب معادله نمودار مقدار ثابت تشکیل یا ثابت پیوندی (K_a) به دست می‌آید [۴۹، ۵۰]. در تکنیک فلورسانس نیز برای به دست آوردن ثابت پیوندی از رابطه هیل (فرمول شماره ۶) استفاده شده است:

$$6. \text{Log} (F_0 - F) / F = \text{Log} K_a + n \text{Log} [Q]$$

F نشر پروتئین با حضور آفت‌کش، F_0 نشر پروتئین بدون حضور آفت‌کش، [Q] غلظت آفت‌کش و K_a ثابت تجمع یا اتصال پروتئین - آفت‌کش است که با رسم نمودار $\text{Log} (F_0 - F) / F$ علیه $\text{Log} [Q]$ معادله نمودار به دست می‌آید؛ عرض از مبدأ آن، همان $\text{Log} K_a$ و شیب آن، تعداد جایگاه اتصال (n) است [۵۱].

جدول ۱. مقدار عددی ثابت اتصال آفت‌کش‌ها به پروتئین HSA

ردیف	نام آفت‌کش	ثابت اتصال آفت‌کش - K_a HSA
۱	علف‌کش گلیفوزات [۳۴]	$K_{\text{Glyphosate-HSA}} = 1/42 \times 10^3 \text{M}^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلون
۲	قارچ‌کش تریادیمفون [۲۳]	$K_{\text{Triadimefon-HSA}} = 1/79 \times 10^3 \text{M}^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلون
۳	حشره‌کش کربوفوران [۲۲]	$K_{\text{Carbofuran-HSA}} = 2/01 \times 10^3 \text{M}^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلون
۴	علف‌کش دیکوات دیاپرومید [۴۳]	$K_{\text{DiquatDibromide-HSA}} = 2/80 \times 10^3 \text{M}^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلون
۵	قارچ‌کش ادیفنفوس [۲۹]	$K_{\text{Edifenphos-HSA}} = 5/96 \times 10^3 \text{M}^{-1}$ در دمای ۲۹۸ درجه کلون
۶	قارچ‌کش ایمازالیل [۲۳]	$K_{\text{Imazalil-HSA}} = 6/02 \times 10^3 \text{M}^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلون
۷	علف‌کش دیکلوپروپ [۴۳]	$K_{\text{Dichlorprop-HSA}} = 6/36 \times 10^3 \text{M}^{-1}$ در دمای ۳۱۳ درجه کلون
۸	قارچ‌کش پنکونازول [۲۳]	$K_{\text{Penconazole-HSA}} = 6/54 \times 10^3 \text{M}^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلون
۹	قارچ‌کش میکلوبوتانیل [۲۳]	$K_{\text{Myclobutanil-HSA}} = 6/90 \times 10^3 \text{M}^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلون
۱۰	علف‌کش پرومترین [۲۵]	$K_{\text{Prometryn-HSA}} = 7/14 \times 10^3 \text{M}^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلون
۱۱	قارچ‌کش پروپیکونازول [۲۴]	$K_{\text{Propiconazole-HSA}} = 8/47 \times 10^3 \text{M}^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلون
۱۲	قارچ‌کش تیوکونازول [۳۱]	$K_{\text{Tebuconazole-HSA}} = 8/51 \times 10^3 \text{M}^{-1}$ در دمای ۲۹۸ درجه کلون

ثابت اتصال آفت کش - K_p (HSA)	نام آفت کش	ردیف
$K_{\text{Nicosulfuron-HSA}} = 0/44 \times 10^4 M^{-1}$ در دمای ۳۰۹ درجه کلونین	علف کش نیکوسولفورون [۳۲]	۱۳
$K_{\text{Bensulfuronmethyl HSA}} = 1/06 \times 10^4 M^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلونین	علف کش بنزولفورون متیل [۳۲]	۱۴
$K_{\text{MethylParathion-HSA}} = 1/08 \times 10^4 M^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلونین	حشره کش متیل پاراتیون [۲۰]	۱۵
$K_{\text{Thiacloprid-HSA}} = 1/35 \times 10^4 M^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلونین	حشره کش تیاکلرپرید [۱۹]	۱۶
$K_{\text{Thiophanate-HSA}} = 1/46 \times 10^4 M^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلونین	قارچ کش متیل تیوفونات [۲۵]	۱۷
$K_{\text{Diuron-HSA}} = 1/47 \times 10^4 M^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلونین	علف کش دیورون [۳۱]	۱۸
$K_{\text{Imidacloprid-HSA}} = 2/19 \times 10^4 M^{-1} (10^{-4} LM^{-1})$ در دمای ۳۰۹ درجه کلونین	حشره کش ایمیداکلوپرید [۱۲]	۱۹
$K_{\text{Sulfometuron-methyl-HSA}} = 2/20 \times 10^4 M^{-1}$ در دمای ۳۰۹ درجه کلونین	علف کش سولفومترون متیل [۳۳]	۲۰
$K_{\text{Deltamethrin-HSA}} = 2/28 \times 10^4 M^{-1}$ در دمای ۳۰۸ درجه کلونین	حشره کش دلتامترین [۱۴]	۲۱
$K_{2,4D-HSA} = 2/50 \times 10^4 M^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلونین	علف کش توفوردی* [۳۴]	۲۲
$K_{\text{Chlorantraniliprole-HSA}} = 2/60 \times 10^4 M^{-1}$ در دمای ۳۰۹ درجه کلونین	حشره کش کلران ترانیلی پرول [۱۳]	۲۳
$K_{\text{Difenoconazole-HSA}} = 2/83 \times 10^4 M^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلونین	قارچ کش دیفن کونازول [۲۷]	۲۴
$K_{\text{Phorate-HSA}} = 2/96 \times 10^4 M^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلونین	حشره کش فورات [۱۸]	۲۵
$K_{\text{Diclofop-methyl-HSA}} = 3/36 \times 10^4 M^{-1}$ در دمای ۳۱۳ درجه کلونین	علف کش دیکلوفوپ متیل [۳۹]	۲۶
$K_{\text{Diazinon-HSA}} = 3/37 \times 10^4 M^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلونین	حشره کش دیازینون [۱۷]	۲۷
$K_{\text{Paraquat-HSA}} = 3/43 \times 10^4 M^{-1}$ در دمای ۳۰۹ درجه کلونین	علف کش پاراکوات [۳۵]	۲۸
$K_{\text{Rotenone-HSA}} = 5/15 \times 10^4 M^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلونین	حشره کش روتنون [۱۵]	۲۹
$K_{s\text{-Metalaxy-HSA}} = 5/16 \times 10^4 M^{-1}$ در دمای ۲۹۸ درجه کلونین	قارچ کش متالاکسیل [۲۸]	۳۰
$K_{\text{Atrazine-HSA}} = 5/31 \times 10^4 M^{-1}$ در دمای ۳۰۷ درجه کلونین	علف کش آترازین [۳۶]	۳۱
$K_{\text{Dichlorprop-HSA}} = 1/08 \times 10^5 M^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلونین	علف کش دیکلوپروپ [۳۳]	۳۲

رديف	نام آفت کش	ثابت اتصال آفت کش - K_p HSA
۳۳	علف کش متسولفورون متیل [۳۷]	$K_{\text{Metsulfuron-HSA}} = 1/20 \times 10^5 \text{M}^{-1}$ در دمای ۳۰۹ درجه کلونین
۳۴	قارچ کش کاربندازیم [۳۰]	$K_{\text{Carbendazim-HSA}} = 1/25 \times 10^5 \text{M}^{-1}$ در دمای ۳۱۳ درجه کلونین
۳۵	حشره کش کلرپیرفوس [۱۶]	$K_{\text{Chlorpyrifos-HSA}} = 1/36 \times 10^5 \text{M}^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلونین
۳۶	قارچ کش پندی متالین [۳۶]	$K_{\text{Pendimethalin-HSA}} = 1/39 \times 10^5 \text{M}^{-1}$ در دمای ۳۰۸ درجه کلونین
۳۷	حشره کش پنتا کلروفنل [۱۰]	$K_{\text{Pentachlorophenol-HSA}} = 2/11 \times 10^5 \text{M}^{-1}$ در دمای ۳۱۰ درجه کلونین
۳۸	علف کش پرایزوسولفورون اتیل [۲۸]	$K_{\text{Pyrazosulfuron-Ethyl-HSA}} = 3/31 \times 10^6 \text{M}^{-1}$ در دمای ۳۰۹ درجه کلونین
۳۹	علف کش آمیتروپول [۲۲]	تعاملی با آلبومین سرم انسانی نداشت



* برای آفت کش توفوردی ثابت اتصال دیگری در جایگاه اتصال دیگری به مقدار $8 \times 10^8 \text{M}^{-1}$ نیز گزارش شده است. - عدد داخل پرانتز زیر نام هر آفت کش، منبع مطالعه ای است که مقدار عدد ثابت اتصال از آن استخراج شده است.

باشند اتصال به شکل پیوند هیدروژنی و نیروی واندروالسی است و چنانچه تغییرات آنتالپی تقریباً برابر صفر و تغییرات آنتروپی مثبت باشند، اینترکشن از نوع الکتروستاتیک است [۵۴، ۵۵].
توابع ترمودینامیکی لیگاند اتصال شده به پروتئین به کمک فرمول های ۹-۷ تعیین می شود:

$$\Delta S > 0 \text{ و } \Delta H > 0 \text{ اینترکشن از نوع هیدروفوبیک}$$

$$\ln(K_p) = -\Delta H/RT + \Delta S/R$$

۸. $\Delta H < 0$ و $\Delta S < 0$ اینترکشن از نوع واندوالس و پیوند هیدروژنی

$$\Delta G^\circ = \Delta H - T\Delta S$$

۹. ΔH ، تقریباً برابر صفر و $\Delta S > 0$ اینترکشن از نوع الکتروستاتیک

$$\Delta G^\circ = -R T \ln(K_p)$$

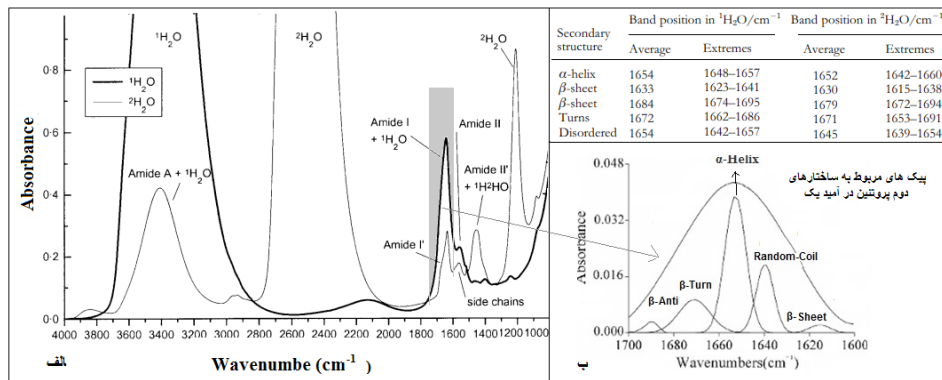
؛ دما بر حسب درجه کلونین آ؛ تغییرات آنتروپی، ΔS ؛ تغییرات آنتالپی، ΔH ؛ تغییرات انرژی آزاد گیبس ΔG° ؛ ثابت گازها، R

پس از بررسی، نوع اینترکشن آفت کش - HSA در هر مقاله به کمک پارامترهای ترمودینامیکی در طیف سنجی فلورسانس نتایج بدین شرح استخراج شدند: برای آفت کش های کلرپیرفوس، دیازینون، تریادیمفون، پنکونازول، ایمزالیل، میکلوبوتانیل، پروپیکونازول، دیفن کونازول و پاراکوات اینترکشن الکتروستاتیکی و هیدروفوبیکی، آفت کش های گلیکوفوزات، پرمترین، پندی متالین، دیکلوفوب متیل، دیکلوفوب، متیل تیوفونات و نیکوسولفورون اینترکشن هیدروفوبیکی و پیوند هیدروژنی، آفت کش های کلران ترانیلی پرول، دلتامترین،

ثابت های اتصال آفت کش - HSA با توجه به دامنه های دمایی ذکر شده برای ۳۹ آفت کش طبق جدول شماره ۱ در دو محدوده 10^3M^{-1} تا 10^6 گزارش شده اند. با یک بررسی کلی «مقدار عددی ثابت اتصال» آفت کش هایی که در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد گزارش داشته اند، به ترتیب شامل آفت کش های گلیکوفوزات، تریادیمفون، کربوفوران، دیکوات دیابرومید، ایمزالیل، پنکونازول، میکلوبوتانیل، پرمترین، پروپیکونازول، بنزولفورون متیل، متیل پاراتیون، تیاکلرپرید، متیل تیوفونات، دیورون، توفوردی، دیفن کونازول، فورات، دیازینون، روتنون، دیکلوپروپ، کلرپیرفوس و پنتا کلروفنل هستند که برای دست یابی آسان تر و مشاهده مقدار عددی ثابت اتصال آن ها در جدول شماره ۱ به صورت رنگی نمایش داده شده اند. (استخراج اطلاعات بر اساس منابع [۱۲-۴۶] بوده است).

پیوندها و نیروهای فیزیکی تعامل آفت کش - HSA

تجزیه، تحلیل و قضاوت در مورد ماهیت و نوع نیروهای فیزیکی و پیوندهای درگیر در تعامل آفت کش با پروتئین HSA بر اساس پارامترهای مهم ترمودینامیکی شامل تغییرات آنتالپی (ΔH)، تغییرات آنتروپی (ΔS) و تغییرات انرژی آزاد گیبس (ΔG°) که از روش طیف سنجی فلورسانس محاسبه می شوند، انجام می گیرد. عامل برقراری تعامل بین پروتئین و لیگاندها اساساً میان کنش های هیدروفوبیک، الکتروستاتیک، نیروی واندروالسی و حضور پیوندهای هیدروژنی است. بزرگی و علامت پارامترهای ترمودینامیکی، نوع اینترکشن ها، نیروها و پیوندهای دخالت کننده در تعامل آفت کش - پروتئین را مشخص می کند [۵۳، ۵۲].
چنانچه تغییرات آنتروپی و تغییرات آنتالپی محاسبه شده هر دو مثبت باشند، اینترکشن از نوع هیدروفوبیک و اگر هر دو منفی



تصویر ۴. الف) طیف FTIR معمولی پروتئین در دو ناحیه آمید I و آمید II؛ ب) موقعیت ساختارهای دوم پروتئین در آمید I (۶۱، ۶۰)

طیف‌سنجی تبدیل فوریه - مادون قرمز (FTIR) پروتئین HSA در حضور آفت‌کش‌ها

طیف‌سنجی FTIR دو باند اصلی دارد یکی در ناحیه آمید I (CM⁻¹ ۱۱۷۰۰-۱۶۰۰) است و عمدتاً ۷۰-۸۵ درصد مربوط به ارتعاشات کششی C=O است که در تشکیل پیوند هیدروژنی درون مولکولی اهمیت زیادی دارد و دیگری در ناحیه آمید II (CM⁻¹ ۱۱۶۰۰-۱۵۰۰) است که حدود ۴۰-۶۰ درصد به ارتعاشات خمشی پیوند N-H و حدود ۱۸-۴۰ درصد به ارتعاشات کششی پیوند C-N برای پروتئین مربوط است. جهت مطالعه درصد تغییر کنفورماسیون ساختارهای دوم پروتئین HSA ناحیه آمید II مدنظر است [۵۹-۵۷]. در تصویر شماره ۴ نواحی آمید I، II، و موقعیت ساختارهای دوم در آمید I نشان داده شده است [۶۱، ۶۰].

از ۳۹ آفت‌کش، آفت‌کش‌های دیازینون [۱۷]، متیل تیوفونات [۲۶، ۲۵]، گلیکوفوزات [۳۴]، پرمترین [۳۵]، دیورون [۴۱] و توفوردی [۴۴] ساختارهای دوم آن‌ها به روش FTIR بررسی شده است که در تمامی موارد ذکر شده ساختار آلفا - هلیکس کاهش و سایر ساختارها مانند بتا - شیت، بتا - ترن و رندم کوئل افزایش نشان داده‌اند. فقط در یک مورد آفت‌کش متیل تیوفونات، در بتا - ترن پروتئین از ۳۰/۹ درصد به ۲۶/۶ درصد با حضور آفت‌کش، کاهش نشان داده است [۲۵]. در برخی از گزارشات آفت‌کش دیازینون با ماندگاری سم در زمان بیشتر، تغییرات ساختاری بیشتری را نسبت روز اول در ساختار پروتئین HSA ایجاد کرده است [۱۷].

دورنگ‌نمایی دورانی (CD) پروتئین HSA در حضور آفت‌کش‌ها

طیف‌سنجی CD از جذب کروموفور آمیدی پیوند پپتیدی در ۲۵۰-۲۰۰ نانومتر اندازه‌گیری می‌شود که معمولاً باند منفی ساختار مارپیچ یا هلیکال به علت پیوند هیدروژنی قوی در ۲۲۲ نانومتر است. برای آنالیز تغییرات ساختار دوم پروتئین HSA در حضور آفت‌کش‌ها از فرمول شماره ۱۰ استفاده می‌شود [۶۲]:

کربوفوران پریزوسولفورون اتیل نیروی واندروالسی و پیوند هیدروژنی، آفت‌کش‌های دیکلوپروب، دیکوات دیابرمید و آترازین اینترکشن الکتروستاتیک، آفت‌کش‌های؛ فوران، متیل پاراتیون، پنتاکلروفنل، ادیفنفوس، تیوکونازول اینترکشن هیدروفوبیک، آفت‌کش‌های متسولفورون متیل، دیورون، بنزولفورون متیل و تیاکلروپرید اینترکشن هیدروفوبیک، الکتروستاتیک و پیوند هیدروژنی، آفت‌کش‌های کاربندازیم و امیداکلروپرید اینترکشن هیدروفوبیک، پیوند هیدروژنی و π-π، آفت‌کش متلاکسیل اینترکشن هیدروفوبیک و پیوند، آفت‌کش روتنون پیوند هیدروژنی و سولفومترون متیل پیوند هیدروژنی، اینترکشن واندروالسی و هیدروفوبیک به عنوان اینترکشن‌ها و پیوندهای قالب در تعامل با پروتئین HSA گزارش شده است. همان‌طور که مشخص است به ترتیب اولویت تعامل هیدروفوبیک، پیوند هیدروژنی و تعامل الکتروستاتیک بیشترین سهم را در اینترکشن آفت‌کش‌ها با پروتئین HSA داشته‌اند (استخراج اطلاعات بر اساس منابع ۱۲ تا ۴۶ بوده است).

بررسی تغییرات ساختار دوم پروتئین HSA در حضور آفت‌کش‌ها

ظرفیت اتصال به مواد خارجی و داخلی در پروتئین HSA ساختار دوم پروتئین مرتبط می‌شود. ساختارهای دوم رایج HSA شامل مارپیچ آلفا^{۵۵}، ساختارهای بتا^{۵۶} و رندوم کوئل^{۵۷} است. ۶۷ درصد ساختارها مارپیچ آلفا، ۱۰ درصد ساختارها بتا یا ورقه‌ای هستند و بقیه ساختارها ۱۹ درصد را شامل می‌شوند [۵۶]. در اکثر مطالعات، از روش دورنگ‌مایی دورانی و برخی نیز از روش تبدیل فوریه - مادون قرمز) برای بررسی تغییرات ساختاری آفت‌کش - HSA و میزان غیر طبیعی شدن پروتئین، استفاده کرده‌اند. دقت اندازه‌گیری ساختار آلفا - هلیکس در طیف‌سنجی CD و ساختارهای بتا در طیف‌سنجی FTIR بیشتر است [۵۷].

- 55. α-Helix
- 56. β-Sheet, β-Antiparallel, β-Turn
- 57. Random coils

۱۰. MRE = (میانگین باقی مانده بیضوی)

$$MRE = \theta_{obs} / (10C_{pnl})$$

CD در θ_{obs} millidegree، تعداد باقی مانده های آمینواسید (۵۸۵)، طول سل (یک سانتی متر)، C_p غلظت مولار HSA.

همچنین آلفا - هلیکس برای پروتئین آزاد و ترکیب با آفت کش، از ارزش MRE در ۲۰۸ نانومتر با استفاده از فرمول شماره ۱۱ محاسبه می شود:

۱۱.

$$\alpha\text{-helix} (\%) = \{(-MRE_{208} - 4000) / (33000 - 4000)\} \times 100$$

از مجموع ۳۵ مقاله، ۲۶ مقاله ساختار دوم پروتئین را با طیف سنجی CD آنالیز کردند که آفت کش های تیوکونازول، افزایش ساختار آلفا - هلیکس از ۵۵ درصد به ۶۰ درصد و پرزاسولفورون، از ۴۵/۳۷ درصد به ۵۱/۲۷ درصد داشتند. همچنین آترازین کاهش ساختار بتا - ترن از ۲۸/۲ درصد به ۲۶/۳ درصد و دیکلوفوپ متیل کاهش درصد بتا - شیت در ساختار پروتئین HSA داشتند، در بقیه ۲۳ مورد دیگر از ۲۶ مقاله که از روش طیف سنجی CD برای بررسی تغییرات ساختار پروتئین HSA استفاده کرده بودند کاهش در ساختار آلفا - هلیکس و افزایش در سایر ساختارها مانند بتا - شیت و بتا - ترن گزارش شده است (استخراج اطلاعات بر اساس منابع [۱۲-۴۶] بوده است).

سایت های مورد علاقه آفت کش ها در پروتئین HSA

برای تعیین جایگاه اتصال مورد هدف آفت کش در تعامل با پروتئین HSA، ریشه های آمینواسید درگیر در پیوند، نوع اینترکشن و نوع پیوند، از روش مدل سازی مولکولی رایانه ای در مقاله ها استفاده شده است. مدل سازی مولکولی بهترین جایگاه برای اتصال لیگاند به پروتئین HSA، با کمترین انرژی پیوند را تعیین و پیشگویی می کند. پس از دریافت ساختار کریستاله پروتئین سرم آلبومین و آفت کش از بانک های اطلاعاتی چون Data Base PDB، برای محاسبات Docking می توان از مجموعه نرم افزاری متداول AutoDock و AutoDock vina، weblab viewer جهت نمایش نتایج و Pose صحیح لیگاند و رسپتور استفاده کرد [۱۷]. با بررسی جایگاه اتصال آفت کش ها روی پروتئین HSA در ۳۵ مقاله مطالعه شده از بین حشره کش ها هشت مورد امید اکلوپرید، دلتامترین، روتنون، کلرپیریفوس، دیازینون، فورات، تیاکلرپیرید و متیل پاراتیون جایگاه یا سایت یک را در زیردامنه IIA، کلران ترانیلی پرول زیردامنه IIIA در سایت دو و پنتا کلروفنل سایت دیگری بین دامنه (دَمین) یک و سه را انتخاب کرده اند. تاکنون هم جایگاه اتصال حشره کش کریوفوران مورد مطالعه قرار نگرفته است. از بین ۱۱ قارچ کش، ۱۰ مورد تریادیمفون، پنکونازول، ایمزالیل،

میکلوبوتانیل، پروپیوکونازول، متیل تیوفونات، دیفن کونازول، متلاکسیل، ادیفنوس و کاربندازیم زیردامنه IIA در سایت یک را انتخاب کرده و برای تیوبوکونازول مطالعه بررسی جایگاه اتصال تاکنون صورت نگرفته است.

از ۱۷ علف کش، هفت مورد نیکوسولفورون، سولفوتررون، متیل، گلپوزات، پرمترین، پندی متالین، متسولفورون متیل، پرزوسولفورون اتیل زیردامنه IIA در سایت یک و شش مورد دیکلوفوپ متیل، دیکلوفوپ، دیورون، پرزوسولفورون اتیل، آترازین و بنزولفورون متیل زیردامنه IIIA در سایت دو را برای اتصال به پروتئین HSA انتخاب کرده اند. برای چهار مورد دیکلوفوپ، دیکوات دیابرومید، توفوردی، پاراکوات نیز مطالعه جایگاه اتصال انجام نشده است و سم آمیتروپ^{۵۸} نیز تعاملی با آلبومین سرم انسانی نداشته است. در مجموع از ۳۹ آفت کش، جایگاه اتصال ۳۲ مورد بررسی شده که ۲۵ آفت کش به پروتئین HSA در زیردامنه IIA پیوند شده اند (استخراج اطلاعات بر اساس منابع [۱۲-۴۶]، بوده است).

بحث

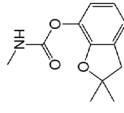
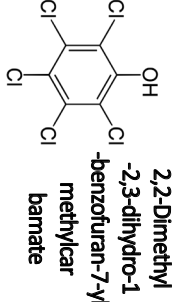
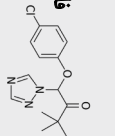
طبق تحقیقات مختلف، آفت کش ها تأثیر عمده ای بر سلامت عمومی مردم به ویژه آنزیم ها، کانال های یونی و گیرنده ها، پروتئین های حامل از جمله پروتئین های پلازما مانند پروتئین HSA که در عملکردهای مهم بیولوژیکی زیستی مانند فرایند سم زدایی شرکت می کنند، دارند و آفت کش ها در ایجاد بیماری مختلف از جمله پارکینسون می توانند دخالت داشته باشند [۶۳-۶۵]. این مطالعه مروری نظام مند نیز بر اساس گزارشات ۳۵ مقاله علمی - پژوهشی بیوفیزیکی بیان می دارد آفت کش ها توانسته اند باعث تغییر نشر و جذب طبیعی پروتئین پس از اینترکشن با آن شوند و میزان تغییرات در نشر و جذب پروتئین HSA وابسته به غلظت آفت کش هاست. این تغییر در نشر و جذب نشان از تغییرات ساختاری پروتئین HSA ناشی از اثر آفت کش هاست که می تواند در اثر قرارگرفتن آمینواسیدهای تریپتوفان در محیط آب گریز یا آب دوست و یا تغییر موقعیت بار باشد که منجر به افزایش یا کاهش در جذب، خاموش کردن و کاهش نشر پروتئین، تغییر ساختار فضایی، ناپایداری پروتئین و در نهایت تغییر درصدی از ساختار سوم پروتئین HSA متناسب با نوع آفت کش می شوند [۶۶]. از طرفی با بررسی مطالعات طیف سنجی تبدیل فوریه - مادون قرمز و دورنگ نمایی دورانی مقاله های بررسی شده مشخص شد حضور اکثر آفت کش ها باعث کاهش ساختار آلفا - هلیکس، افزایش ساختارهای بتا (ورقه ای) و ساختارهای نامنظم پروتئین می شوند.

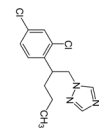
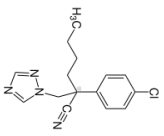
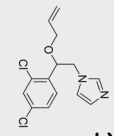
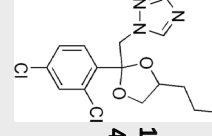
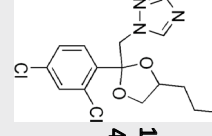
از آنجایی که ساختار دوم پروتئین HSA رابطه نزدیکی با فعالیت های بیولوژیکی آن دارد [۱۷]، ایجاد تغییرات در ساختار

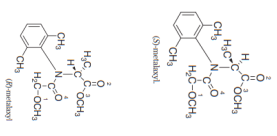
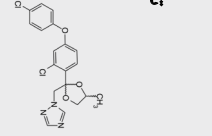
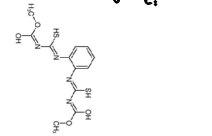
جدول ۲. خلاصه اطلاعات بیوفیزیکی تعامل ۲۹ آفت کش با آلبومین سرم انسانی

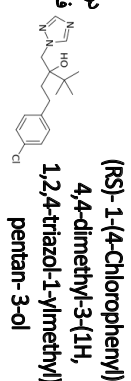
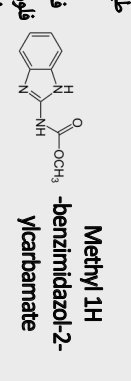
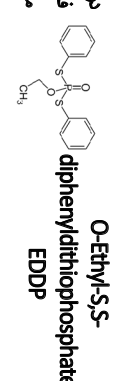
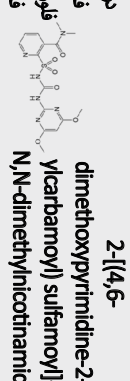
ردیف	گروه آفت کش	نام آفت کش	نام آبیاری	ساختار شیمیایی	تکنیک‌های بیوفیزیکی استفاده شده در مطالعه	سایت اتصال آلبومین سرم انسانی	باقی مانده یا باقی مانده های اصلی در گیر در تعامل بین آفت کش و آلبومین سرم انسانی	پارامترهای ترمودینامیکی	آلبومین سرم انسانی اصلی تعامل آفت کش با	نیروی فیزیکی و پیوندهای	مقدار درصد تغییرات کنفورماسیون ساختار دوم	تأثیر نهایی آفت کش بر ساختار آلبومین سرم انسانی	
۱	حشره کش	Imidacloprid	امپداکلرپرید	<chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC2</chem>	تورنگ‌نمایی دورانی طیف‌سنجی فرابنفش موتی فلورسانس خاموشی محل سازی مولکولی	سایت یک (سايت يك)	Trp-214	ΔH: 28/44 KJ.MOL ⁻¹ AS: 174/76 KJ.MOL ⁻¹ ΔG: 23/81 J.MOL ⁻¹ .K ⁻¹	پیوندهای هیدروژنی اینترکشن هیدروفوبیکی π-π پیوند	تغییر ساختار دوم آلبومین سرم انسانی	افزایش ساختارهای دوم	تغییر ساختار دوم آلبومین سرم انسانی	
۲	حشره کش	Chlorantranilprole	کلران ترانیلپرول	<chem>Cc1c(O)c2c(c1)nc(O)c2</chem>	تورنگ‌نمایی دورانی طیف‌سنجی فرابنفش فلورسانس خاموشی محل سازی مولکولی	سایت دو (سايت دو)	Asn-391 Tyr-411	ΔH: 31/57 KJ.MOL ⁻¹ AS: -35/17 KJ.MOL ⁻¹ ΔG: 26/49 J.MOL ⁻¹ .K ⁻¹	نیروی واندروالس پیوند هیدروژنی	درصدی از آفلودینگ پروتئین	افزا-هیپکس: از ۳۹/۱ به ۳۷/۳ پتا-شیتتا: از ۸/۱ به ۱۱/۷ پتا-ترین: از ۱۱/۶ به ۳۱/۷ رندوم کوایل: از ۳۶/۱ به ۳۶/۱	تغییر کنفورماسیون و ساختار آلبومین سرم انسانی	افزا-هیپکس: از ۳۹/۱۲ به ۶۶/۵۵
۳	حشره کش	Deltamethrin	دلتامترین	<chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(O)c2</chem>	تورنگ‌نمایی دورانی طیف‌سنجی فرابنفش موتی فلورسانس سه‌بعدی	سایت یک (سايت يك)	Trp-214	ΔH: -3/26x10 ⁴ KJ.MOL ⁻¹ AS: -25889/8 KJ.MOL ⁻¹ ΔG: -26/49 J.MOL ⁻¹ .K ⁻¹	نیروی واندروالس پیوند هیدروژنی	تغییر کنفورماسیون و ساختار آلبومین سرم انسانی	افزا-هیپکس: از ۳۹/۱۲ به ۶۶/۵۵	تغییر کنفورماسیون و ساختار آلبومین سرم انسانی	
۴	حشره کش	Rotenone	روتنون	<chem>Cc1ccc2c(c1)O[C@H]3[C@@H](O)C(=O)C[C@@H]3O2</chem>	تورنگ‌نمایی دورانی طیف‌سنجی فرابنفش موتی فلورسانس خاموشی فلورسانس سه‌بعدی لاکتیک مولکولی	سایت یک (سايت يك)	Trp-214 و Tyr-150	ΔH: -31/41 KJ.MOL ⁻¹ AS: -10/78 KJ.MOL ⁻¹ ΔG: -28/20 J.MOL ⁻¹ .K ⁻¹	پیوندهای هیدروژنی	تغییر کنفورماسیون و ساختار آلبومین سرم انسانی	افزا-هیپکس: از ۳۷/۳ به ۲/۳ پتا-شیتتا: از ۷/۵ به ۲/۷ پتا-ترین: از ۱۵/۲ به ۲۱/۷	تغییر کنفورماسیون و ساختار آلبومین سرم انسانی	

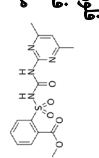
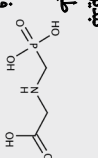
<p>تأثیر نهایی آفت کش بر ساختار آلبومین سرم انسانی</p> <p>مقدار درصد تغییرات کنفورماسیون ساختار دوم</p> <p>نیروی فیزیکی و پیوندهای اصلی تعامل آفت کش با آلبومین سرم انسانی</p> <p>پارامتریکی نرم‌دینامیکی</p> <p>باقی مانده یا باقی مانده های اصلی در گیر در تعامل بین آفت کش و آلبومین سرم انسانی</p> <p>سایت اتصال آفت کش به آلبومین سرم انسانی</p> <p>تکینک های بیوفیزیکی استفاده شده در مطالعه</p> <p>ساختار شیمیایی</p> <p>نام آیوپاکی</p> <p>نام آفت کش</p> <p>گروه آفت کش</p> <p>ردیف</p>	<p>تغییر کنفورماسیون ساختار دوم آلبومین سرم انسانی</p> <p>آلفا-هیپکس: از ۵۸/۳ به ۵۷/۸</p> <p>بیوند هیپروژنی اینترکشن لکتروستاتیک</p> <p>AH: -51/31 KIMOL⁻¹ AS: -67/20 KIMOL⁻¹ AG: -30/88 JMOL⁻¹K⁻¹</p> <p>Trp-214 Lys-199</p> <p>۱۸اسلایپومین (سایت یک)</p> <p>دورنگ‌نمایی دورانی طیف‌سنجی فرابنفش -مرئی- فلورسانس سینکروترنوس فلورسانس سه‌بعدی مدل سازی مولکولی</p> <p>O,O-Diethyl O-3,5,6-trichloropyridin-2-yl phosphorothioate</p> <p>کلرپیریفوس (Chlorpyrifos) [۱۶]</p> <p>حشره کش</p> <p>۵</p>	<p>غیر کنفورماسیون و ساختار آلبومین سرم انسانی</p> <p>آلفا-هیپکس: از ۵۹/۰۱ به ۵۵/۴ بتا-شیت: از ۴۳/۳ به ۵۹/۳ بتا-آنتی پارال: ۷/۳ به ۷/۷ بتا-ترن: از ۹/۹ به ۳۳/۴ رنجوم کویل: از ۱۷/۲۸ به ۱۱/۵۲</p> <p>اینترکشن هیپروفوبیک و لکتروستاتیک</p> <p>AH:21/39 KIMOL⁻¹ AS: -17/64 KIMOL⁻¹ AG: -26/86 JMOL⁻¹K⁻¹</p> <p>Arg-222 Tyr-214</p> <p>۱۸اسلایپومین (سایت یک)</p> <p>تبدیل فوریه-مادون قرمز طیف‌سنجی فرابنفش -مرئی- فلورسانس خاموشی لاکتیک مولکولی</p> <p>O,O-Diethyl O-[4-methyl-6-(propan-2-yl)pyrimidin-2-yl] phosphorothioate</p> <p>دیازینون (Diazinon) [۱۷]</p> <p>حشره کش</p> <p>۶</p>	<p>از دست دادن ساختار اصلی از طریق تشکیل قطعات کوچک رانندوم</p> <p>آلفا-هیپکس: از ۵۸/۸ به ۵۷/۲</p> <p>اینترکشن هیپروفوبیک</p> <p>AH: 6/01 Kcal. MOL AS: 0/17 JMOL AG: -5/97 Kcal. MOL</p> <p>Trp-214 Arg 218</p> <p>۱۸اسلایپومین (سایت یک)</p> <p>دورنگ‌نمایی دورانی اس-جی-اسی ژل پلی اکرل آمید فلورسانس خاموشی مدل سازی مولکولی</p> <p>O,O-Diethyl S-[(ethylsulfanyl)methyl] phosphorodithioate</p> <p>فورات (Phorate) [۱۸]</p> <p>حشره کش</p> <p>۷</p>	<p>تغییر کنفورماسیون ساختار دوم آلبومین سرم انسانی</p> <p>آلفا-هیپکس: از ۳۹/۴ به ۳۹/۴</p> <p>اینترکشن هیپروفوبیک و لکتروستاتیک</p> <p>بیوند هیپروژنی</p> <p>AH: -20/37 KIMOL⁻¹ AS: -16/32 KIMOL⁻¹ AG: -20/37 JMOL⁻¹K⁻¹</p> <p>Trp-214 Phe-211 Leu-481 Ser-202 Lys-199</p> <p>۱۸اسلایپومین (سایت یک)</p> <p>دورنگ‌نمایی دورانی طیف‌سنجی فرابنفش -مرئی- فلورسانس خاموشی مدل سازی مولکولی</p> <p>{[2Z]-3-[(6-Chloropyridin-3-yl)methyl]-1,3-thiazolidin-2-ylidene}cyanamide</p> <p>تیاکلرپید (Thiacloprid) [۱۹]</p> <p>حشره کش</p> <p>۸</p>
---	--	--	--	--

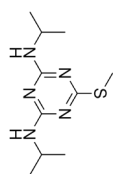
<p>تأثیر نهایی آفت کش بر ساختار آلبومین سرم انسانی</p> <p>مقدار درصد تغییرات کنفورماسیون ساختار دوم</p> <p>نیروی فیزیکی و پیوندهای اصلی تعامل آفت کش با آلبومین سرم انسانی</p> <p>پارامتری نیرو دینامیکی</p> <p>باقی مانده یا باقی مانده های اصلی در گیر در تعامل بین آفت کش و آلبومین سرم انسانی</p> <p>سایت اتصال آفت کش به آلبومین سرم انسانی</p> <p>تکنیک های بیوفیزیکی استفاده شده در مطالعه</p> <p>ساختار شیمیایی</p> <p>نام آیوپاک</p> <p>نام آفت کش</p> <p>گروه آفت کش</p> <p>ردیف</p>	<p>تغییر ساختار دوم و سوم آلبومین سرم انسانی</p> <p>اینترکشن هیدروفوبیک</p> <p>AH: 939 KIMOL-1 AS: 132/21 KIMOL-1 AG: -28/95 JIMOL-1K-1</p> <p>Trp-214</p> <p>AA (سایت یک)</p> <p>فلورسانس خاموشی</p>  <p>O,O-Dimethyl-O-p-nitrophenyl phosphorothioate</p> <p>متیل پاراتیون (Methyl Parathion)</p> <p>[۲۰]</p> <p>حشره کش</p> <p>۹</p>	<p>تغییر کنفورماسیون و ساختار آلبومین سرم انسانی</p> <p>تکنیک تورنگ نامی گزاشی از درصد ساختار آلبومین سرم انسانی بیان نشده است</p> <p>اینترکشن هیدروفوبیک</p> <p>AH: -20/30 KIMOL-1 AS: -10/70 KIMOL-1 AG: -19/50 JIMOL-1K-1</p> <p>-</p> <p>بین تعیین یک و دو</p> <p>تورنگ نامی دورانی طیف سنجی فلورسانس خاموشی</p>  <p>2,2-Dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl methylcarbamate</p> <p>کربوفوران (Carbofuran)</p> <p>[۲۲]</p> <p>حشره کش</p> <p>۱۱</p>	<p>تغییر جزئی در کنفورماسیون و میکرو محیط آلبومین سرم انسانی</p> <p>آلفا- هلیکس: از ۵۷٪ به ۵۷٪</p> <p>اینترکشن هیدروفوبیک و لکتروستاتیک</p> <p>HA: -34/72 KIMOL-1 AS: -77/13 KIMOL-1 AG: -20/38 JIMOL-1K-1</p> <p>Trp-214</p> <p>AA (سایت یک)</p> <p>تورنگ نامی دورانی فلورسانس سینکرونوس عمل سازی مولکولی</p>  <p>1-(4-Chlorophenoxy)-3,3-dimethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-one</p> <p>تریلایمفون (Triadimefon)</p> <p>[۲۳]</p> <p>قارچ کش</p> <p>۱۲</p>
--	--	---	--

تأثیر نهایی آفت کش بر ساختار آلبومین سرم انسانی	مقدار درصد تغییرات کثافت آلبومین ساختار سرم	تأثیر جزئی در کثافت ماسیون و پیوندهای اصلی تعامل آفت کش با آلبومین سرم انسانی	تأثیر جزئی در کثافت ماسیون و میکرو محیط آلبومین سرم انسانی	تأثیر جزئی در کثافت ماسیون و میکرو محیط آلبومین سرم انسانی	تأثیر جزئی در کثافت ماسیون و میکرو محیط آلبومین سرم انسانی
پارامترهای ترمودینامیکی	پارامترهای ترمودینامیکی	پارامترهای ترمودینامیکی	پارامترهای ترمودینامیکی	پارامترهای ترمودینامیکی	پارامترهای ترمودینامیکی
باقی مانده یا باقی مانده های اصلی در گیر در تعامل بین آفت کش و آلبومین سرم انسانی	باقی مانده یا باقی مانده های اصلی در گیر در تعامل بین آفت کش و آلبومین سرم انسانی	باقی مانده یا باقی مانده های اصلی در گیر در تعامل بین آفت کش و آلبومین سرم انسانی	باقی مانده یا باقی مانده های اصلی در گیر در تعامل بین آفت کش و آلبومین سرم انسانی	باقی مانده یا باقی مانده های اصلی در گیر در تعامل بین آفت کش و آلبومین سرم انسانی	باقی مانده یا باقی مانده های اصلی در گیر در تعامل بین آفت کش و آلبومین سرم انسانی
سایت اتصال آفت کش به آلبومین سرم انسانی	سایت اتصال آفت کش به آلبومین سرم انسانی	سایت اتصال آفت کش به آلبومین سرم انسانی	سایت اتصال آفت کش به آلبومین سرم انسانی	سایت اتصال آفت کش به آلبومین سرم انسانی	سایت اتصال آفت کش به آلبومین سرم انسانی
تکنیک های بیوفیزیکی استفاده شده در مطالعه	تکنیک های بیوفیزیکی استفاده شده در مطالعه	تکنیک های بیوفیزیکی استفاده شده در مطالعه	تکنیک های بیوفیزیکی استفاده شده در مطالعه	تکنیک های بیوفیزیکی استفاده شده در مطالعه	تکنیک های بیوفیزیکی استفاده شده در مطالعه
ساختار شیمیایی	ساختار شیمیایی	ساختار شیمیایی	ساختار شیمیایی	ساختار شیمیایی	ساختار شیمیایی
نام آیوپاکی	نام آیوپاکی	نام آیوپاکی	نام آیوپاکی	نام آیوپاکی	نام آیوپاکی
نام آفت کش	نام آفت کش	نام آفت کش	نام آفت کش	نام آفت کش	نام آفت کش
گروه آفت کش	گروه آفت کش	گروه آفت کش	گروه آفت کش	گروه آفت کش	گروه آفت کش
ردیف	ردیف	ردیف	ردیف	ردیف	ردیف
۱۳	۱۳	۱۴	۱۵	۱۶	۱۶
<p> AH: -14/24 KIMOL⁻¹ ΔS: 27/14 KIMOL⁻¹ ΔG: -22/26 JMOL⁻¹K⁻¹ </p> <p> Arg-218 Arg-222 Trp-214 </p> <p> AAsلبومین (سایت یک) </p> <p> فورسنتس سیتیک روزنوس مل سازی موکولی </p>  <p> 1-[2-(2,4-dichlorophenyl)-5-hydroxy-1H-imidazole-1-yl]-2,4-triazole </p> <p> پنکونازول (penconazole) [۲۳] </p> <p> قارچ کش </p>	<p> AH: -13/28 KIMOL⁻¹ ΔS: 30/71 KIMOL⁻¹ ΔG: -22/35 JMOL⁻¹K⁻¹ </p> <p> Trp-214 </p> <p> AAsلبومین (سایت یک) </p> <p> فورسنتس سیتیک روزنوس مل سازی موکولی </p>  <p> 2-(4-Chlorophenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl) hexanenitrile </p> <p> میکلوبوتیل (Myclobutanil) [۲۳] </p> <p> قارچ کش </p>	<p> AH: -19/55 KIMOL⁻¹ ΔS: 9/29 KIMOL⁻¹ ΔG: -22/30 JMOL⁻¹K⁻¹ </p> <p> Trp-214 </p> <p> AAsلبومین (سایت یک) </p> <p> فورسنتس سیتیک روزنوس مل سازی موکولی </p>  <p> 1-[2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[[prop-2-en-1-yl]oxy]ethyl]-1H-imidazole </p> <p> ایمزالیل (Imazalil) [۲۳] </p> <p> قارچ کش </p>	<p> AH: -14/24 KIMOL⁻¹ ΔS: 27/14 KIMOL⁻¹ ΔG: -22/26 JMOL⁻¹K⁻¹ </p> <p> Trp-214 </p> <p> AAsلبومین (سایت یک) </p> <p> فورسنتس سیتیک روزنوس مل سازی موکولی </p>  <p> 1-[1-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-propyl-1,3-dioxolan-2-yl]methyl]-1,2,4-triazole </p> <p> پروپیکونازول (Propiconazole) [۲۳] </p> <p> قارچ کش </p>	<p> AH: -14/9 KIMOL⁻¹ ΔS: 26/96 KIMOL⁻¹ ΔG: 22/32 JMOL⁻¹K⁻¹ </p> <p> Arg-218 Arg-222 Trp-214 </p> <p> AAsلبومین (سایت یک) </p> <p> فورسنتس خاموشی مل سازی موکولی </p>  <p> 1-[1-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-propyl-1,3-dioxolan-2-yl]methyl]-1,2,4-triazole </p> <p> پروپیکونازول (Propiconazole) [۲۳] </p> <p> قارچ کش </p>	

<p>تغییر ساختار آلبومین سرم انسانی</p> <p>برای گ-متلاکسیل آلفا-هیلاکس: از ۵۷/۹ به ۴۶/۹ بتا-شیت: از ۷۷/۲ به ۸۷/۹ بتا-ترن: از ۱۹/۹ به ۲۰/۹ برای R-متلاکسیل آلفا-هیلاکس: از ۵۷/۹ به ۴۶/۹ بتا-شیت: از ۷۷/۲ به ۸۷/۹ بتا-ترن: از ۱۹/۹ به ۲۱/۱</p> <p>π-π اینترکشن هیدروفوبیک</p> <p>(S)-متلاکسیل Phe-211 Trp-214 (R)-متلاکسیل Phe-395, 403 Glu-450 Ile-388 Leu-453</p> <p>برای گ-متلاکسیل سلبومین IIA برای R-متلاکسیل (سایت یک) IIA سلبومین IIA و IIIA</p> <p>تورنگمانی جوړانی فلورسانس خاموشی عمل سازی مولکولی</p>  <p>Methyl 2-[[2,6-dimethylphenyl(methoxy)acetyl]amino]propanoate</p> <p>متلاکسیل (Metalaxyl) [۲۸]</p> <p>قلج کش ۱۹</p>	<p>تغییر ساختار دوم آلبومین سرم انسانی</p> <p>دورنگمانی جوړانی آلفا-هیلاکس: از ۵۲/۸ به ۳۷/۳ در تبدیل قویبه-مالون فورم آلفا-هیلاکس: از ۲۷/۷ به ۱۳/۷ بتا-شیت: از ۳۳/۱۵ به ۳۹/۰۸</p> <p>اینترکشن هیدروفوبیک و الکتروستاتیک</p> <p>AH: -13/28 KIMOL-1 ΔS: 31/71 KIMOL-1 ΔG: -22/35 JMOL-1K-1</p> <p>Trp-214</p> <p>IIA سلبومین (سایت یک)</p> <p>تورنگمانی جوړانی تبدیل قویبه-مالون فورم طیفسنجی فورانش مرئی- فلورسانس خاموشی عمل سازی مولکولی</p>  <p>1-[[2-[2-chlor-4-(4-chlor-phenoxy)-phenyl]-4-methyl[1,3]dioxolan-2-yl)methyl]-1H-1,2,4-triazol</p> <p>دیفن کونازول (Difenoconazole) [۲۷]</p> <p>قلج کش ۱۸</p>	<p>منبع (۲۵): تغییر جزئی در کنفورماسیون ساختمان آلبومین سرم انسانی منبع (۲۶): تغییر ساختار پروتئین به خاطر انتقال گروه (+CH3) به تریپتوفان است NH</p> <p>منبع (۲۵): آلفا-هیلاکس: از ۴۹/۶ به ۴۵/۳ بتا-شیت: از ۱۹/۵ به ۲۷/۱ بتا-ترن: از ۳۰/۹ به ۲۶/۶ منبع (۲۶): آلفا-هیلاکس: از ۵۲/۸ به ۵۰/۶</p> <p>اینترکشن هیدروفوبیک پیوند هیدروژنی</p> <p>AH: -11/63 KIMOL-1 ΔS: 42/15 KIMOL-1 ΔG: -24/70 JMOL-1K-1</p> <p>Trp-214 Val-216 Ala-215, 291 Glu-292 Arg-218, 222</p> <p>IIA سلبومین (سایت یک)</p> <p>تبدیل قویبه-مالون فورم طیفسنجی فورانش تور فلورسانس خاموشی عمل سازی مولکولی</p>  <p>4,4'-(p-phenylene)bis(3-thiophanate)</p> <p>متیل تیوفونات (Thiophanate) (Methyl) [۲۵، ۲۶]</p> <p>قلج کش ۱۷</p>	<p>تأثیر نهایی آفت کش بر ساختار آلبومین سرم انسانی</p> <p>مقدار درصد تغییرات کنفورماسیون ساختار دوم</p> <p>نیروی فیزیکی و پیوندهای اصلی تعامل آفت کش با آلبومین سرم انسانی</p> <p>پارامتریکی ترمودینامیکی</p> <p>باقی مانده یا باقی مانده های اصلی در گیر در تعامل بین آفت کش و آلبومین سرم انسانی</p> <p>سایت اتصال آفت کش به آلبومین سرم انسانی</p> <p>تکنیک های بیوفیزیکی استفاده شده در مطالعه</p> <p>ساختار شبیهیابی</p> <p>نام آیوپاک</p> <p>نام آفت کش</p> <p>گروه آفت کش ردیف</p>
--	--	--	---

تأثیر نهایی آفت کش بر ساختار آلومین سرم انسانی	تغییر کنفور ماسیون و ساختار آلومین سرم انسانی	تغییر کنفور ماسیون و ساختار آلومین سرم انسانی	تغییر ساختار دوم آلومین سرم انسانی	تغییر کنفور ماسیون و ساختار آلومین سرم انسانی
مقدار درصد تغییرات کنفور ماسیون ساختار دوم	مقدار درصد تغییرات کنفور ماسیون ساختار دوم	مقدار درصد تغییرات کنفور ماسیون ساختار دوم	مقدار درصد تغییرات کنفور ماسیون ساختار دوم	مقدار درصد تغییرات کنفور ماسیون ساختار دوم
نیروی فیزیکی و پیوندهای اصلی تعامل آفت کش با آلومین سرم انسانی	نیروی فیزیکی و پیوندهای اصلی تعامل آفت کش با آلومین سرم انسانی	نیروی فیزیکی و پیوندهای اصلی تعامل آفت کش با آلومین سرم انسانی	نیروی فیزیکی و پیوندهای اصلی تعامل آفت کش با آلومین سرم انسانی	نیروی فیزیکی و پیوندهای اصلی تعامل آفت کش با آلومین سرم انسانی
پارامتریکی	پارامتریکی	پارامتریکی	پارامتریکی	پارامتریکی
AH: $8/2 \times 10^3$ Kcal MO-1 AS: 2/87 Kcal MO-1 AG: -22/4 Kcal MO-1	AH: -21/10 KJmol ⁻¹ AS: 13/66 KJmol ⁻¹ AG: -25/07 Jmol ⁻¹ K ⁻¹	AH: -21/10 KJmol ⁻¹ AS: 13/66 KJmol ⁻¹ AG: -25/07 Jmol ⁻¹ K ⁻¹	AG: 5/2 Kcal, MO1	AH: $8/2 \times 10^3$ Kcal MO-1 AS: 2/87 Kcal MO-1 AG: -22/4 Kcal MO-1
باقی مانده یا باقی مانده های اصلی در گیر در تعامل بین آفت کش و آلومین سرم انسانی	-	-	His-68 Glu-252 Ser-65 Leu-250, 251, 66 Asp-249 Phe-70	Ala-26 Leu-25, 69, 22 Val-23, 46 Phe-27,70 Try-30
سایت اتصال آفت کش به آلومین سرم انسانی	-	-	1A اسلایدومین (سایت یک)	1A اسلایدومین (سایت یک)
تکنیک های بیوفیزیکی استفاده شده در مطالعه	تورنگ نمای دورانی فلورسانس خاموشی	تورنگ نمای دورانی فلورسانس خاموشی	تورنگ نمای دورانی فلورسانس خاموشی	تورنگ نمای دورانی فلورسانس خاموشی
ساختار شیمیایی	 <p>(RS)-1-(4-Chlorophenyl)-4,4-dimethyl-3-(1H,1,2,4-triazol-1-ylmethyl)pentan-3-ol</p>	 <p>Methyl 1H-benzimidazol-2-ylcarbamate</p>	 <p>O-Ethyl-S-S-diphenyldithiophosphate; EDDP</p>	 <p>2-[(4,6-dimethoxyprymidine-2-ylcarbamoyl) sulfamoyl]-N,N-dimethylnicotinamide</p>
نام آفت کش	تیوکونازول (Tebuconazole)	کاربندازیم (Carbendazim)	[۲۰]	دیفنفس (Edifenphos)
گروه آفت کش	قلج کش	قلج کش	قلج کش	قلج کش
ردیف	۲۲	۲۱	۲۰	۲۳

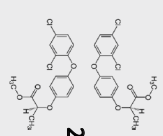
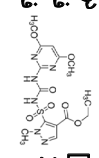
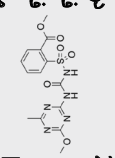
تأثیر نهایی آفت کش بر ساختار آلبومین سرم انسانی	تغییر کنفور ماسیون و میکرو محیط آلبومین سرم انسانی	تغییر در کنفور ماسیون و ساختار دوم آلبومین سرم انسانی
مقدار درصد تغییرات کنفور ماسیون ساختار دوم	آلفا- هلیکس: از ۲۵/۳۷ به ۳۷/۰۸ آلفا- هلیکس: از ۵۴/۱ به ۵۷/۰۲	آلفا- هلیکس: از ۲۷/۳ به ۳۷/۰۸ بتا-شیت: از ۷/۲ به ۹/۲ میلون: از ۵۳/۳ به ۵۴/۳ بتا-ترن: از ۱/۲ به ۱/۸ گورگ: از ۱۷/۸ به ۲۲/۰ میلون: از ۱۹/۱ به ۲۳/۰ زینوم: گول: از ۷۵/۳ به ۷۰/۶ گورگ: از ۳۰/۶ به ۳۷/۵ میلون: از ۷/۸ به ۷/۵
نیروی فیزیکی و پیوندهای اصلی تعامل آفت کش با آلبومین سرم انسانی	نیروی واندروالس اینتر کشن: هیدروفوبیک پیوندهیدروژنی	اینتر کشن: هیدروفوبیک پیوندهیدروژنی
پارامتریکی ترمودینامیکی	AH: -31/39 KIMOL ⁻¹ AS: -18/06 KIMOL ⁻¹ AG: -26/07 JMOL ⁻¹ K ⁻¹	AH: -21/87 KIMOL ⁻¹ AS: 6/38 KIMOL ⁻¹ AG: -23/67 JMOL ⁻¹ K ⁻¹
باقی مانده یا باقی مانده های اصلی در گیر در تعامل بین آفت کش و آلبومین سرم انسانی	His-242 Trp-214	Trp-214 Leu-219 Val-216 Ala-215 Arg-291
سایت اتصال آفت کش به آلبومین سرم انسانی	AA (سایت یک)	AA (سایت یک)
تکنیک های بیوفیزیکی استفاده شده در مطالعه	گورگ: نمایی دورانی فلورسانس: سیکر زونوس فلورسانس: سیمیدی محل سازی: مولکولی	گورگ: نمایی دورانی تبدیل: فوریه - ملون: فوریه طیف: سنجی: فرابنفش موتی - فلورسانس: خاموشی محل سازی: مولکولی
ساختار شیمیایی		
نام آیوپاک	2-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)carbamoylsulfamoyl benzoic acid	N-(Phosphonomethyl) glycine
نام آفت کش	سولفومترون متیل Sulfometuron-(methyl)	گلیفوزات (Glyphosate)
گروه آفت کش	[۳۲] علف کش	[۳۴] علف کش
ردیف	۲۴	۲۵
		۲۶



6-Methylsulfanyl-2-N,4-N-di(propan-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine

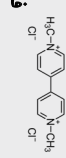
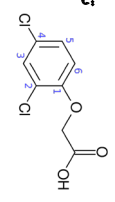
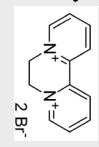
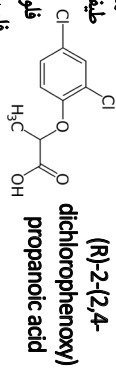
پرمترین
(Prometryn)
[۳۵]

علف کش
۲۶

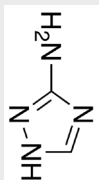
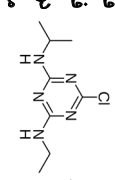
تأثیر نهایی آفت کش بر ساختار آلبومین سرم انسانی	تغییر ساختار دوم آلبومین سرم انسانی	تغییر کنفور ماسیون و ساختار آلبومین سرم انسانی	تغییر ساختار دوم و سوم آلبومین سرم انسانی	تأثیر نهایی آفت کش بر ساختار آلبومین سرم انسانی
مقدار درصد تغییرات کنفور ماسیون ساختار دوم	کاهش آلفا هلیکس و بتا-شیت	آلفا-هلیکس: از ۳۸/۳۷ به ۵۱/۳۷	۱	مقدار درصد تغییرات کنفور ماسیون ساختار دوم
نیروی فیزیکی و پیوندهای اصلی تعامل آفت کش با آلبومین سرم انسانی	اینترکشن هیدروفوبیک پیوندهیدروژنی	نیروی واندر والس پیوندهیدروژنی	اینترکشن هیدروفوبیک پیوندهیدروژنی	نیروی فیزیکی و پیوندهای اصلی تعامل آفت کش با آلبومین سرم انسانی
پارامتریکی ترمودینامیکی	ΔH: -411 MOL ⁻¹ ΔS: 77/44 MOL ⁻¹ K ⁻¹ ΔG: -24/44 MOL ⁻¹	ΔH: -36/32 KJ/MOL ⁻¹ ΔS: -35/91 KJ/MOL ⁻¹ ΔG: -25/88 J/MOL ⁻¹ K ⁻¹	ΔH: -11/23 KJ/MOL ⁻¹ ΔS: 60/96 KJ/MOL ⁻¹ ΔG: -28/57 J/MOL ⁻¹ K ⁻¹	پارامتریکی ترمودینامیکی
باقی مانده یا باقی مانده های اصلی در گیر در تعامل بین آفت کش و آلبومین سرم انسانی	Asn-391 Tyr-411 Ser-489	Trp-214	Tyr-411 Ser-489	باقی مانده یا باقی مانده های اصلی در گیر در تعامل بین آفت کش و آلبومین سرم انسانی
سایت اتصال آفت کش به آلبومین سرم انسانی	سایتون IIIA (سایت دو)	سایتون IIIA (سایت یک)	سایتون IIIA (سایت یک)	سایت اتصال آفت کش به آلبومین سرم انسانی
تکنیک های بیوفیزیکی استفاده شده در مطالعه	دورنگی زمانی دورنگی فلورسانس - قرمز - فلورسانس سه بعدی مدل سازی مولکولی	دورنگی زمانی فلورسانس خاموشی فلورسانس سه بعدی مدل سازی مولکولی	دورنگی زمانی فلورسانس خاموشی فلورسانس سه بعدی مدل سازی مولکولی	تکنیک های بیوفیزیکی استفاده شده در مطالعه
ساختار شیمیایی	 Methyl 2-[4-(2,4-dichlorophenoxy)phenoxy]propanoate	 Ethyl 5-[4,6-dimethoxy-pyridin-2-yl]carbamoylsulfamoyl-1-methylpyrazole-4-carboxylate	 2-[[4-Methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]oxomethyl]sulfamoyl benzoic acid methyl ester	ساختار شیمیایی
نام آلبومین	نام آلبومین	نام آلبومین	نام آلبومین	نام آلبومین
نام آفت کش	دیکلوفوپ متیل (Diclofop-methyl) [۳۹]	پریزوسولفورون اتیل (Ethyl Pyrazosulfuron-) [۳۸]	متسولفورون متیل (Methyl Metsulfuron-) [۳۷]	پندی متالین (Pendimethalin) [۲۶]
گروه آفت کش	علف کش	علف کش	علف کش	علف کش
ردیف	۳۰	۲۹	۲۸	۲۷

تأثیر نهایی آفت کش بر ساختار آلبومین سرم انسانی	تغییر ساختار آلبومین سرم انسانی	تغییر ساختار آلبومین سرم انسانی	تغییر کنفور ماسیون و ساختار آلبومین سرم انسانی
مقدار درصد تغییرات کنفور ماسیون ساختار دوم	آلفا-هیپکس: از ۵۳/۸ به ۴۱/۴ بتا-ترن: از ۵۴ به ۷۸/۸	۱	آلفا-هیپکس: از ۴۹/۵۴ به ۴۱/۱۲
نیروی فیزیکی و پیوندهای اصلی تعامل آفت کش با آلبومین سرم انسانی	اینترکشن هیلروفوبیک و لکتروستاتیک پیوندهیلروژنی	اینترکشن هیلروفوبیک پیوندهیلروژنی	اینترکشن هیلروفوبیک و لکتروستاتیک پیوندهیلروژنی
پارامترهای ترمودینامیکی	R-DC: ΔH: -0/85 MOL ⁻¹ ΔS: 92/13 MOL ⁻¹ K ⁻¹ ΔG: -28/84 MOL ⁻¹ S-DC: ΔH: -1/08 MOL ⁻¹ ΔS: 59/37 MOL ⁻¹ K ⁻¹ ΔG: -18/60 MOL ⁻¹	R-DC: Asn-391 S-DC: Lys-541, 414 Arg-410	ΔH: -20/50 KJ/MOL ⁻¹ ΔS: 10/40 KJ/MOL ⁻¹ ΔG: -23/51 J/MOL ⁻¹ K ⁻¹
باقی مانده یا باقی مانده های اصلی در گیر در تعامل بین آفت کش و آلبومین سرم انسانی	Leu-481 457, 453 Val-344 Ser-454, 342 Glu-450 Arg-348, 485		Tyr-411 Ser-489
سایت اتصال آفت کش به آلبومین سرم انسانی	سایت دو (سایت دو)	سایت دو (سایت دو)	سایت دو (سایت دو)
تکنیک های پیروفتیک استفاده شده در مطالعه	تبدیل فوریه-مادون قرمز طیف سنجی فرابنفش موتی- فلورسانس خاموشی دایکینگ مولکولی	طیف سنجی فرابنفش موتی- فلورسانس خاموشی میل سازی مولکولی	دورنگ بندی دورانی طیف سنجی فرابنفش موتی- فلورسانس خاموشی فلورسانس سنجی میل سازی مولکولی
ساختار شیمیایی			
نام آیوپاک	3-(3,4-dichlorophenyl)-1,1-dimethylurea	(RS)-2-[4-(2,4-dichlorophenoxy)phenoxy]propanoic acid	Methyl 2-[(4,6-dimethoxyphenyl)imidazo[2,1-b]carbamoylsulfonamoyl]benzoate
نام آفت کش	دیورون (Diuron) [۴۱]	دیکلوفوپ (Diclofop) [۴۰]	بنزولفورون متیل (Bensulfuron-methyl) [۴۲]
گروه آفت کش ردیف	علف کش	علف کش	علف کش
	۳۲	۳۱	۳۳

تأثیر نهایی آفت کش بر ساختار آلبومین سرم انسانی	تغییر ساختار آلبومین سرم انسانی	تغییر ساختار آلبومین سرم انسانی	تغییر ساختار آلبومین سرم انسانی
مقدار درصد تغییرات کنفور ماسیون ساختار دوم	مقدار درصد تغییرات کنفور ماسیون ساختار دوم	مقدار درصد تغییرات کنفور ماسیون ساختار دوم	مقدار درصد تغییرات کنفور ماسیون ساختار دوم
نیروی فیزیکی و پیوندهای اصلی تعامل آفت کش با آلبومین سرم انسانی	نیروی فیزیکی و پیوندهای اصلی تعامل آفت کش با آلبومین سرم انسانی	نیروی فیزیکی و پیوندهای اصلی تعامل آفت کش با آلبومین سرم انسانی	نیروی فیزیکی و پیوندهای اصلی تعامل آفت کش با آلبومین سرم انسانی
پارامتریکی	پارامتریکی	پارامتریکی	پارامتریکی
باقی مانده یا باقی مانده های اصلی در گیر در تعامل بین آفت کش و آلبومین سرم انسانی	باقی مانده یا باقی مانده های اصلی در گیر در تعامل بین آفت کش و آلبومین سرم انسانی	باقی مانده یا باقی مانده های اصلی در گیر در تعامل بین آفت کش و آلبومین سرم انسانی	باقی مانده یا باقی مانده های اصلی در گیر در تعامل بین آفت کش و آلبومین سرم انسانی
سایت اتصال آفت کش به آلبومین سرم انسانی	سایت اتصال آفت کش به آلبومین سرم انسانی	سایت اتصال آفت کش به آلبومین سرم انسانی	سایت اتصال آفت کش به آلبومین سرم انسانی
تکنیک های بیوفیزیکی استفاده شده در مطالعه	تکنیک های بیوفیزیکی استفاده شده در مطالعه	تکنیک های بیوفیزیکی استفاده شده در مطالعه	تکنیک های بیوفیزیکی استفاده شده در مطالعه
ساختار شیمیایی	ساختار شیمیایی	ساختار شیمیایی	ساختار شیمیایی
نام آیوپاک	نام آیوپاک	نام آیوپاک	نام آیوپاک
نام آفت کش	نام آفت کش	نام آفت کش	نام آفت کش
گروه آفت کش	گروه آفت کش	گروه آفت کش	گروه آفت کش
ردیف	ردیف	ردیف	ردیف

تغییر کنفور ماسیون و ساختار آلبومین سرم انسانی - اینترکشن هیدروفوبیک الکتروستاتیک ΔH: -6/71 KIMOL ⁻¹ ΔS: 64/84 KJ/MOL ⁻¹ ΔG: -25/38 J/MOL ⁻¹ K ⁻¹	تغییر جزئی ساختار آلبومین سرم انسانی آلفا-هیگس: از ۵۸/۰ به ۳۳/۳ بتا-شیت: از ۳۳/۰ به ۳۳/۰ بتا-آنتی پارال: ۱۷/۰ به ۲۱/۹ بتا-توز: از ۱۷/۰ به ۱۴/۸	تغییر ساختار آلبومین سرم انسانی آلفا-هیگس: از ۳۳/۳ به ۲۸/۶	تغییر ساختار آلبومین سرم انسانی آلفا-هیگس: از ۳۳/۳ به ۲۸/۶
طیف سنجی فلورسینس - مرئی - فلورسانس خاموشی  1,1'-Dimethyl-4,4'-bipyridinium dichloride	الکتروفورز تبدیل فوریه - ملون قرمز  (2,4-Dichlorophenoxy)acetic acid	دوزگذایی جوانی طیف سنجی فلورسینس - مرئی - فلورسانس خاموشی  6,7-Dihydrodipyridol[1,2-a:2',1'-c]pyrazinedium dibromide	دوزگذایی جوانی طیف سنجی فلورسینس - مرئی - فلورسانس خاموشی  (R)-2-(2,4-dichlorophenoxy)propanoic acid
پاراکوات (Paraquat) [۴۵]	توفوردی (۲,۴ D) [۴۴]	دیکوات دیابرومید (Diquat) (Dibromide) [۴۳]	دیکلوپروپ (Dichlorprop) [۴۳]
علف کش	علف کش	علف کش	علف کش
۳۷	۳۶	۳۵	۳۴



<p>تعاملی با آلبومین سرم انسانی نداشت</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>طیف‌سنجی فرابنفش - مرئی - فلورسانس سینتروکروموس</p> <div style="text-align: center;">  <p>3-Amino-1,2,4-triazole</p> </div> <p>آمیتروپول (Amitrol) [۲۲]</p> <p>علف‌کش</p> <p>۳۹</p>	<p>تغییر کنفورماسیون و ساختار دوم آلبومین سرم انسانی</p> <p>آلفا-هیپکس: از ۳۳/۵ به ۳/۳ بتا-شیفت: از ۸۳ به ۸۵ زنجیم کویل: ۳۱/۰ به ۳۳/۸ بتا-ترن: از ۲۸۲ به ۲۶۳</p> <p>لینترکشن لکتروستاتیک</p> <p>ΔH: -1/11 KIMOL⁻¹ ΔS: 86/79 KIMOL⁻¹ ΔG: -27/75 JMOL⁻¹K⁻¹</p> <p>-</p> <p>سایبومین IIIA (سایت دو)</p> <p>طیف‌سنجی فرابنفش - مرئی - فلورسانس خاموشی - فلورسانس سه‌بعدی - تورنگ‌نمایی دورانی - مدل‌سازی مولکولی</p> <div style="text-align: center;">  <p>6-chloro-N2-ethyl-N4-(propan-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine</p> </div> <p>آترازین (Atrazine) [۴۶]</p> <p>۲۸</p>	<p>تأثیر نهایی آفت‌کش بر ساختار آلبومین سرم انسانی</p> <p>مقدار درصد تغییرات کنفورماسیون ساختار دوم</p> <p>نیروی فیزیکی و پیوندهای اصلی تعامل آفت‌کش با آلبومین سرم انسانی</p> <p>پارامترهای ترمودینامیکی</p> <p>باقی مانده یا باقی مانده‌های اصلی در گیر در تعامل بین آفت‌کش و آلبومین سرم انسانی</p> <p>سایت اتصال آفت‌کش به آلبومین سرم انسانی</p> <p>تکنیک‌های بیوفیزیکی استفاده شده در مطالعه</p> <p>ساختار شیمیایی</p> <p>نام آیوپاک</p> <p>نام آفت‌کش</p> <p>گروه آفت‌کش ردیف</p>
---	--	--

نتیجه گیری

به طور کلی این بررسی نشان داد که حضور آفت کش ها در جریان خون بدن انسان می تواند روی HSA (پروتئین مهم پلاسما) در کنار کاهش غلظت آزاد آن، تغییرات ساختاری - هرچند به صورت جزئی - متناسب با زمان حضور در بدن اعمال کنند و با تغییر کنفورماسیون ساختار دوم و سوم پروتئین HSA در عملکرد بیولوژیکی آن اختلال ایجاد کنند. با توجه به اینکه HSA یک پروتئین بسیار مهم و پر کاربرد در عملکردهای زیستی بدن انسان به حساب می آید، خطرات آفت کش ها و تأثیر آن ها بر این پروتئین را نبایستی نادیده گرفت.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

در این مطالعه، تمامی اصول اخلاق در پژوهش رعایت شده است.

حامی مالی

این پژوهش هیچ گونه کمک مالی از سازمانی های دولتی، خصوصی و غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

تجزیه و تحلیل، تحقیق، منابع، تدوین داده ها و نوشتن: شهرزاد هادی چگنی؛ نرم افزار و اعتبارسنجی: محمد تقی زاده؛ نقد و ویرایش و نظارت: بهرام قلیایی.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

دوم پروتئین هرچند به صورت جزئی، توسط آفت کش ها منجر به کاهش فعالیت بیولوژیکی پروتئین HSA می شود. حال باید دید آفت کش ها با چه ثابت اتصالی این تغییرات را بر ساختار پروتئین اعمال کرده اند؟ همان طور که می دانیم به طور معمول مقدار عددی اتصال لیگاند به پروتئین بین دامنه 10^4 تا 10^6 معکوس مولار (M^{-1}) است [۵۲، ۸]. در تحقیقات دیگری ثابت اتصال ترکیبات خارجی در دمای ۲۵ تا ۳۷ درجه سانتی گراد بین دو دامنه $10^3 M^{-1}$ تا 10^5 بیان شده است [۱۶]. با بررسی ۳۵ مقاله درباره اثر آفت کش ها بر پروتئین HSA نیز ثابت اتصال آفت کش ها به پروتئین، در دو محدوده $10^3 M^{-1}$ تا 10^6 گزارش شده اند که نشان از تعامل به نسبت خوب آفت کش ها با پروتئین HSA دارد که برای اعمال اهداف خود و یا تعیین سرنوشت آن ها توسط این پروتئین می تواند حائز اهمیت باشد.

به نظر می رسد اتصال آفت کش ها به HSA در بیشتر موارد، از طریق اینترکشن های هیدروفوبیکی و الکتروستاتیکی با حضور پیوندهای هیدروژنی است و اکثر این تعامل ها در زیردامنه مهم IIA در سایت یک پروتئین HSA اتفاق می افتند. آفت کش ها با دسترسی به Trp-214 پروتئین در زیردامنه IIA باعث تغییر قطبیت محیط اطراف آن و اعمال تغییرات ساختاری در پروتئین می شوند. هرچند زیردامنه IIA ظرفیت اتصال همزمان به چند لیگاند را دارد، اما می توان نگران جنبه رقابتی آفت کش ها نسبت به لیگاندهای مؤثر در بدن بود، مانند داروها و هورمون ها که بیشتر آن ها اتصالشان در زیردامنه IIA اتفاق می افتد. گزارشاتی مبنی بر اختلال در اتصال داروها و لیگاندهای ضروری به خاطر درگیر شدن پروتئین HSA در توزیع و حذف آفت کش ها گزارش شده است که منجر به کاهش غلظت پروتئین آزاد شده اند [۵].

در کل همه آفت کش های بررسی شده به جز آمیتروپول، به گونه ای بر ساختار پروتئین HSA تغییرات خود را اعمال کرده اند و میزان و درصد این تغییرات بستگی مستقیم به غلظت آفت کش و زمان ماندگاری آن ها در جریان خون دارد. این مطالعه فقط ۳۹ مورد از آفت کش ها از صدها آفت کش استفاده شده در کشاورزی را بررسی کرده است و اطلاعات کاملی از بین مقاله های موجود در نمایه های معتبر علمی از تأثیرات سایر آفت کش ها بر تغییر ساختار پروتئین HSA به روش بیوفیزیکی هنوز گزارش نشده است. وجود مطالعه های بیشتر در مورد بررسی بیوفیزیکی تغییرات ساختار پروتئین HSA در حضور آفت کش ها می تواند به ارزیابی جامع تری از تأثیر آفت کش ها بر ساختار پروتئین HSA کمک کند. از طرفی این آزمایشات و تفسیر نتایج بر اساس مقاله های علمی - پژوهشی بوده که در محیط آزمایشگاهی خارج از بدن انسان انجام شده اند و نیازمند بررسی و انجام آزمایشات تکمیلی در محیط زنده با رعایت اصول اخلاقی در پژوهش های آتی است.

References

- [1] García FP, Cortés Ascencio SY, Gaytan Oyarzun JC, Hernández AC, Alvarado PV. Pesticides: Classification, uses and toxicity. Measures of exposure and genotoxic risks. *J Res Environ Sci Toxicol*. 2012; 1(11):279-93.
- [2] Commission FWCA. Maximum residue limits for pesticides. FAO/WHO: Rome, Italy. 2001.
- [3] Křivánková L, Boček P, Tekel J, Kovačičová J. Isotachophoretic determination of herbicides prometryne, desmetryne, terbutryne and hydroxyderivatives of atrazine and simazine in extracts of milk. *Electrophoresis*. 1989; 10(10):731-4. [DOI:10.1002/elps.1150101015] [PMID]
- [4] Aktar W, Sengupta D, Chowdhury A. Impact of pesticides use in agriculture: their benefits and hazards. *Interdiscip Toxicol*. 2009; 2(1):1-12. [DOI:10.2478/v10102-009-0001-7] [PMID] [PMCID]
- [5] Kragh-Hansen U. Structure and ligand binding properties of human serum albumin. *Dan Med Bull*. 1990; 37(1):57-84.
- [6] Cserhádi T, Forgács E. Charge transfer chromatographic study of the binding of commercial pesticides to various albumins. *J Chromatogr*. 1995; 699(1-2):285-90. [DOI:10.1016/0021-9673(95)00144-C]
- [7] Buttar D, Colclough N, Gerhardt S, MacFaul PA, Phillips SD, Plowright A, et al. A combined spectroscopic and crystallographic approach to probing drug-human serum albumin interactions. *Bioorg Med Chem*. 2010; 18(21):7486-96. [DOI:10.1016/j.bmc.2010.08.052] [PMID]
- [8] Zsila F, Bikadi Z, Malik D, Hari P, Pechan I, Berces A, et al. Evaluation of drug-human serum albumin binding interactions with support vector machine aided online automated docking. *Bioinformatics*. 2011; 27(13):1806-13. [DOI:10.1093/bioinformatics/btr284] [PMID]
- [9] Bhattacharya AA, Curry S, Franks NP. Binding of the general anesthetics propofol and halothane to human serum albumin high resolution crystal structures. *J Biol Chem*. 2000; 275(49):38731-8. [DOI:10.1074/jbc.M005460200] [PMID]
- [10] Ghuman J, Zunsain PA, Petitpas I, Bhattacharya AA, Otagiri M, Curry S. Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin. *J Mol Biol*. 2005; 353(1):38-52. [DOI:10.1016/j.jmb.2005.07.075] [PMID]
- [11] Sahoo BK, Ghosh KS, Dasgupta S. Molecular interactions of isoxazolcurcumin with human serum albumin: Spectroscopic and molecular modeling studies. *Biopolymers*. 2009; 91(2):108-19. [DOI:10.1002/bip.21092] [PMID]
- [12] Wang YQ, Tang BP, Zhang HM, Zhou QH, Zhang GC. Studies on the interaction between imidacloprid and human serum albumin: Spectroscopic approach. *J Photochem Photobiol B Biol*. 2009; 94(3):183-90. [DOI:10.1016/j.jphotobiol.2008.11.013] [PMID]
- [13] Ding F, Liu W, Diao JX, Yin B, Zhang L, Sun Y. Complexation of insecticide chlorantraniliprole with human serum albumin: Biophysical aspects. *J Lumin*. 2011; 131(7):1327-35. [DOI:10.1016/j.jlumin.2011.03.007]
- [14] Wang J, Ma L, Zhang Y, Jiang T. Investigation of the interaction of Deltamethrin (DM) with human serum albumin by multi-spectroscopic method. *J Mol Struct*. 2017; 1129:160-8. [DOI:10.1016/j.molstruc.2016.09.061]
- [15] Fan XY, Zhang Y, Wang J, Yang LY, Jiang FL, Liu Y. Exploring the interaction between rotenone and human serum albumin. *J Chem Thermodyn*. 2014; 69:186-92. [DOI:10.1016/j.jct.2013.10.021]
- [16] Han XL, Tian FF, Ge YS, Jiang FL, Lai L, Li DW, et al. Spectroscopic, structural and thermodynamic properties of chlorpyrifos bound to serum albumin: A comparative study between BSA and HSA. *J Photochem Photobiol B biology*. 2012; 109:1-11. [DOI:10.1016/j.jphotobiol.2011.12.010] [PMID]
- [17] Hadichegeni S, Goliaei B, Taghizadeh M, Davoodmanesh S, Taghavi F, Hashemi M. Characterization of the interaction between human serum albumin and diazinon via spectroscopic and molecular docking methods. *Hum Exp Toxicol*. 2018; 37(9):959-71. [DOI:10.1177/0960327117741752] [PMID]
- [18] Saquib Q, Al-Khedairy AA, Siddiqui MA, Roy AS, Dasgupta S, Musarrat J. Preferential binding of insecticide phorate with sub-domain IIA of human serum albumin induces protein damage and its toxicological significance. *Food Chem Toxicol*. 2011; 49(8):1787-95. [DOI:10.1016/j.fct.2011.04.028] [PMID]
- [19] Wang C, Chu Q, Chen C, Bo Z. Investigation of the mechanism of binding of thiacloprid to human serum albumin using spectroscopic techniques and molecular modeling methods. *J Spectrosc*. 2011; 25(2):113-22. [DOI:10.1155/2011/195489]
- [20] Silva DI, Cortez CM, Cunha-Bastos J, Louro SR. Methyl parathion interaction with human and bovine serum albumin. *Toxicol Lett*. 2004; 147(1):53-61. [DOI:10.1016/j.toxlet.2003.10.014] [PMID]
- [21] Wang YQ, Zhang HM, Zhou QH. Investigation of the interaction between pentachlorophenol and human serum albumin using spectral methods. *J Mol Struct*. 2009; 932(1-3):31-7. [DOI:10.1016/j.molstruc.2009.05.036]
- [22] Tunç S, Duman O, Soylu İ, Bozoğlan BK. Spectroscopic investigation of the interactions of carbofuran and amitrol herbicides with human serum albumin. *J Lumin*. 2014; 151:22-8. [DOI:10.1016/j.jlumin.2014.02.004]
- [23] Zhang J, Zhuang S, Tong C, Liu W. Probing the molecular interaction of triazole fungicides with human serum albumin by multispectroscopic techniques and molecular modeling. *J Agric Food Chem*. 2013; 61(30):7203-11. [DOI:10.1021/jf401095n] [PMID]
- [24] Wang C, Li Y. Study on the binding of propiconazole to protein by molecular modeling and a multispectroscopic method. *J Agric Food Chem*. 2011; 59(15):8507-12. [DOI:10.1021/jf200970s] [PMID]
- [25] Li J, Liu X, Ren C, Li J, Sheng F, Hu Z. In vitro study on the interaction between thiophanate methyl and human serum albumin. *J Photochem Photobiol B Biol*. 2009; 94(3):158-63. [DOI:10.1016/j.jphotobiol.2008.10.001] [PMID]
- [26] Saquib Q, Al-Khedairy AA, Alarifi SA, Dwivedi S, Mustafa J, Musarrat J. Fungicide methyl thiophanate binding at sub-domain IIA of human serum albumin triggers conformational change and protein damage. *Int J Biol Macromol*. 2010; 47(1):60-7. [DOI:10.1016/j.ijbiomac.2010.03.020] [PMID]
- [27] Li Y, Ma X, Lu G. Systematic investigation of the toxic mechanism of difenoconazole on protein by spectroscopic and molecular modeling. *Pestic Biochem Physiol*. 2013; 105(3):155-60. [DOI:10.1016/j.pestbp.2012.12.010]
- [28] Ding F, Li XN, Diao JX, Sun Y, Zhang L, Sun Y. Chiral recognition of metalaxyl enantiomers by human serum albumin: Evidence from molecular modeling and photophysical approach. *Chirality*. 2012; 24(6):471-80. [DOI:10.1002/chir.22024] [PMID]
- [29] Ahmad A, Ahmad M. Understanding the fate of human serum albumin upon interaction with edifenphos: Biophysical and biochemical approaches. *Pestic Biochem Physiol*. 2018; 145:46-55. [DOI:10.1016/j.pestbp.2018.01.006] [PMID]
- [30] Siddiqui MF, Khan MS, Husain FM, Bano B. Deciphering the binding of carbendazim (fungicide) with human serum albumin: A multi-spec-

- troscopic and molecular modelling studies. *J Biomol Struct Dyn.* 2019; 37(9):2230-41. [DOI:10.1080/07391102.2018.1481768] [PMID]
- [31] Staničová J, Želonková K, Verebová V, Holečková B, Dianovský J. Interaction of the fungicide tebuconazole with human serum albumin: A preliminary study. *Folia Vet.* 2018; 62(2):85-91. [DOI:10.2478/fv-2018-0020]
- [32] Ding F, Liu W, Li N, Zhang L, Sun Y. Complex of nicosulfuron with human serum albumin: A biophysical study. *J Mol Struct.* 2010; 975(1-3):256-64. [DOI:10.1016/j.molstruc.2010.04.033]
- [33] Ding F, Liu W, Zhang L, Yin B, Sun Y. Sulfometuron-methyl binding to human serum albumin: Evidence that sulfometuron-methyl binds at the Sudlow's site I. *J Mol Struct.* 2010; 968(1-3):59-66. [DOI:10.1016/j.molstruc.2010.01.020]
- [34] Yue Y, Zhang Y, Zhou L, Qin J, Chen X. In vitro study on the binding of herbicide glyphosate to human serum albumin by optical spectroscopy and molecular modeling. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2008; 90(1):26-32. [DOI:10.1016/j.jphotobiol.2007.10.003] [PMID]
- [35] Wang Y, Zhang G, Wang L. Interaction of prometryn to human serum albumin: Insights from spectroscopic and molecular docking studies. *Pestic Biochem Physiol.* 2014; 108:66-73. [DOI:10.1016/j.pestbp.2013.12.006] [PMID]
- [36] Lee WQ, Affandi ISM, Feroz SR, Mohamad SB, Tayyab S. Evaluation of pendimethalin binding to human serum albumin: Insights from spectroscopic and molecular modeling approach. *J Biochem Mol Toxicol.* 2017; 31(2):e21839. [DOI:10.1002/jbt.21839] [PMID]
- [37] Ding F, Liu W, Zhang X, Zhang L, Sun Y. Fluorescence and circular dichroism studies of conjugates between metsulfuron-methyl and human serum albumin. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2010; 76(2):441-8. [DOI:10.1016/j.colsurfb.2009.12.003] [PMID]
- [38] Ding F, Liu W, Zhang X, Wu LJ, Zhang L, Sun Y. Identification of pyrazosulfuron-ethyl binding affinity and binding site subdomain IIA in human serum albumin by spectroscopic methods. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2010; 75(3):1088-94. [DOI:10.1016/j.saa.2009.12.062] [PMID]
- [39] Zhang P, Liu D, Li Z, Shen Z, Wang P, Zhou M, et al. Multispectroscopic and molecular modeling approach to investigate the interaction of diclofop-methyl enantiomers with human serum albumin. *J Lumin.* 2014; 155:231-7. [DOI:10.1016/j.jlumin.2014.06.040]
- [40] Zhang P, Li Z, Wang X, Shen Z, Wang Y, Yan J, et al. Study of the enantioselective interaction of diclofop and human serum albumin by spectroscopic and molecular modeling approaches in vitro. *Chirality.* 2013; 25(11):719-25. [DOI:10.1002/chir.22204] [PMID]
- [41] Chen H, Rao H, Yang J, Qiao Y, Wang F, Yao J. Interaction of diuron to human serum albumin: Insights from spectroscopic and molecular docking studies. *J Environ Sci Health B.* 2016; 51(3):154-9. [DOI:10.1080/03601234.2015.1108800] [PMID]
- [42] Ding F, Liu W, Li Y, Zhang L, Sun Y. Determining the binding affinity and binding site of bensulfuron-methyl to human serum albumin by quenching of the intrinsic tryptophan fluorescence. *J Lumin.* 2010; 130(11):2013-21. [DOI:10.1016/j.jlumin.2010.05.019]
- [43] Tunç S, Duman O, Soyulu İ, Bozoğlan BK. Study on the bindings of dichlorprop and diquat dibromide herbicides to human serum albumin by spectroscopic methods. *J Hazard Mater* 2014; 273:36-43. [DOI:10.1016/j.jhazmat.2014.03.022] [PMID]
- [44] Purcell M, Neault J, Malonga H, Arakawa H, Carpentier R, Tajmir-Riahi H. Interactions of atrazine and 2, 4-D with human serum albumin studied by gel and capillary electrophoresis, and FTIR spectroscopy. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Protein Struct Mol Enzymol.* 2001; 1548(1):129-38. [DOI:10.1016/S0167-4838(01)00229-1]
- [45] Zhang G, Wang Y, Zhang H, Tang S, Tao W. Human serum albumin interaction with paraquat studied using spectroscopic methods. *Pestic Biochem Physiol.* 2007; 87(1):23-9. [DOI:10.1016/j.pestbp.2006.05.003]
- [46] Zhu M, Wang L, Wang Y, Zhou J, Ding J, Li W, et al. Biointeractions of herbicide atrazine with human serum albumin: UV-Vis, fluorescence and circular dichroism approaches. *Int J Environ Res Public Health.* 2018; 15(1):116. [DOI:10.3390/ijerph15010116] [PMID] [PMCID]
- [47] Miller JN. Recent advances in molecular luminescence analysis. *Proc Anal Div Chem Soc;* 1979; 16(7):203-8.
- [48] Li Y, He W, Dong Y, Sheng F, Hu Z. Human serum albumin interaction with formononetin studied using fluorescence anisotropy, FTIR spectroscopy, and molecular modeling methods. *Bioorg Med Chem.* 2006; 14(5):1431-6. [DOI:10.1016/j.bmc.2005.09.066] [PMID]
- [49] Stephanos JJ, Farina SA, Addison AW. Iron ligand recognition by monomeric hemoglobins. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Protein Struct Mol Enzymol.* 1996; 1295(2):209-21. [DOI:10.1016/0167-4838(96)00041-6]
- [50] Zhong W, Wang Y, Yu JS, Liang Y, Ni K, Tu S. The interaction of human serum albumin with a novel antidiabetic agent-SU-118. *J Pharm Sci.* 2004; 93(4):1039-46. [DOI:10.1002/jps.20005] [PMID]
- [51] Paul BK, Ghosh N, Mukherjee S. Binding interaction of a prospective chemotherapeutic antibacterial drug with β -lactoglobulin: Results and challenges. *Langmuir.* 2014; 30(20):5921-9. [DOI:10.1021/la501252x] [PMID]
- [52] Kragh-Hansen U, Chuang VTG, Otagiri M. Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin. *Biol Pharm Bull.* 2002; 25(6):695-704. [DOI:10.1248/bpb.25.695] [PMID]
- [53] Sarver Jr RW, Krueger WC. Protein secondary structure from Fourier transform infrared spectroscopy: A data base analysis. *Anal Biochem.* 1991; 194(1):89-100. [DOI:10.1016/0003-2697(91)90155-M]
- [54] Homans SW. Dynamics and thermodynamics of ligand-protein interactions. In: Peters T, editor. *Bioactive Conformation I, Topics in Current Chemistry.* Vol. 272. Berlin/Heidelberg: Springer; 2006. p. 51-82. [DOI:10.1007/128_2006_090]
- [55] Ross PD, Subramanian S. Thermodynamics of protein association reactions: forces contributing to stability. *Biochemistry.* 1981; 20(11):3096-102. [DOI:10.1021/bi00514a017] [PMID]
- [56] Carter DC, Ho JX. Structure of serum albumin. In: Anfinsen CB, Edsall JT, Richards FM, Eisenberg DS, editors. *Advances in Protein Chemistry, Lipoproteins, Apolipoproteins, and Lipases.* Vol. 45. Cambridge, MA: Academic Press; 1994. p. 153-203. [DOI:10.1016/S0065-3233(08)60640-3]
- [57] Gallagher W. FTIR analysis of protein structure. *Course manual Chem.* 2009.
- [58] Chen L, Wu M, Lin X, Xie Z. Study on the interaction between human serum albumin and a novel bioactive acridine derivative using optical spectroscopy. *Luminescence.* 2011; 26(3):172-7. [DOI:10.1002/bio.1201] [PMID]
- [59] Hadichegeni Sh, Goliaei B, Hashemi M. [Investigation of the Human Serum Albumin (HSA) protein structure change caused by remained diazinon toxin on the food materials (Persian)]. *J Arak Uni Med Sci.* 2015; 18(7):92-101
- [60] Glassford SE, Byrne B, Kazarian SG. Recent applications of ATR FTIR spectroscopy and imaging to proteins. *Biochim Biophys Acta*

- Proteins *Proteom.* 2013; 1834(12):2849-58. [DOI:10.1016/j.bbap-ap.2013.07.015] [PMID]
- [61] Andreas B, Christian Z. What vibrations tell us about proteins. *Q Rev Biophys.* 2002; 35(4):369-430. [DOI:10.1017/S0033583502003815] [PMID]
- [62] Pelton JT, McLean LR. Spectroscopic methods for analysis of protein secondary structure. *Anal Biochem.* 2000; 277(2):167-76. [DOI:10.1006/abio.1999.4320] [PMID]
- [63] Marutescu L, Chifiriuc MC. Molecular mechanisms of pesticides toxicity. In: Grumezescu AM, editor. *New Pesticides and Soil Sensors*. Cambridge, MA: Academic Press; 2017. p. 393-435. [DOI:10.1016/B978-0-12-804299-1.00012-6]
- [64] Goldman SM, Musgrove RE, Jewell SA, Di Monte DA. Pesticides and Parkinson's disease: Current experimental and epidemiological evidence. In: Aschner M, Costa LG, editors. *Advances in Neurotoxicology, Environmental Factors in Neurodegenerative Diseases*. Vol. 1. Cambridge, MA: Academic Press; 2017. [DOI:10.1016/bs.ant.2017.07.004]
- [65] Bigdeli B, Delavari B, Daryan SS, Saboury AA, Goliaei B. Biophysical and molecular investigation of the interaction between enterolactone and human serum albumin. *Biophys J.* 2016; 110(3 Suppl 1):49A. [DOI:10.1016/j.bpj.2015.11.330]
- [66] Gore MG, editor. *Spectrophotometry and spectrofluorimetry: A practical approach*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2000.
- [67] Mabuchi H, Nakahashi H. A major inhibitor of phenytoin binding to serum protein in uremia. *Nephron.* 1988; 48(4):310-4. [DOI:10.1159/000184949] [PMID]

This Page Intentionally Left Blank
