Journal of
Arak University of Medical Sciences

October & November 2021. Vol 24. Issue 4

Research Paper

Evaluation of the Method of Binding Tamoxifen to DNA Experimentally and Computationally

Fatemeh Sharafi Bajgan[1], *Reza Safari[1], Maryam Nejat Dehkordi[2]

1. Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Qom, Qom, Iran.
2. Department of Basic Science, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation: Sharafi Bajgan F, Safari R, Nejat Dehkordi M. [Evaluation of the Method of Binding Tamoxifen to DNA Experimentally and Computationally (Persian)]. Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS). 2021; 24(4):538-553. https://doi.org/10.32598/JAMS.24.4.6283.1

https://doi.org/10.32598/JAMS.24.4.6283.1

CC BY NC

Article Info:
Received: 25 Aug 2020
Accepted: 23 May 2021
Available Online: 01 Oct 2021

Keywords:
Tamoxifen, DNA, Binding, Spectroscopy, Computational Chemistry / Biology

ABSTRACT

Background and Aim Tamoxifen is a group of drugs of selective estrogen receptor modulators, and is one of the drugs effective in the prevention and treatment of some cancers (such as breast cancer). In this study, the interaction of tamoxifen with DNA is investigated experimentally. Also, the electronic structure (at atomic scale) of the molecular system of tamoxifen was theoretically investigated, using atom in molecule (AIM) theory.

Methods & Materials First, in the experimental section of this study, the interaction of Tamoxifen with DNA were investigated by UV-ViS technique and hydrodynamic method (Viscometry). In addition, the analysis of the experimental results shows the obvious effect of concentration on the mechanism of how the tamoxifen molecule binds to DNA. Then, in the theoretical part of this research, using computational biophysical chemistry methods, some properties of tamoxifen molecular system, such as electronic Density of States (DOS), boundary orbital's energy (HOMO/LUMO), Electrostatic Potential Energy (EPS) and electronic contour maps of the electron density and its Laplacian, will be calculated.

Ethical Considerations This article is a meta-analysis with animal sample.

Results Result of the UV-ViS spectroscopy technique and viscometry indicated hyperchromism and hypochromism effect. In addition, the result were depend on the concentration of the drug and affected the kind of binding of Tamoxifen to DNA. the analysis of computational studies on the drug tamoxifen suggests that the mechanism of the local charge/energy distribution in the molecular system of tamoxifen plays an important role in how this drug binds to DNA.

Conclusion Based on the experimental results of UV-ViS technique and viscometry, as well as the electronic/vibrational properties of the tamoxifen molecular system, it was defined that the Tamoxifen interacts significantly with all the binding sites of DNA.

Extended Abstract

1. Introduction

Tamoxifen is a group of drugs of selective estrogen receptor modulators. Moreover, it is effective in preventing and treating some cancers (e.g., breast cancer). This study experimentally explored the interaction of tamoxifen with DNA. Moreover, the electronic structure (at the atomic scale) of the molecular system of tamoxifen was theoretically investigated, using Atom in Molecule (AIM) and Natural Bond Orbital (NBO) theories.

* *Corresponding Author:*
Reza Safari, PhD.
Address: Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Qom, Qom, Iran.
Tel: +98 (253) 2103096
E-mail: r.safari@qom.ac.ir; safari_physicalchemistry@yahoo.com

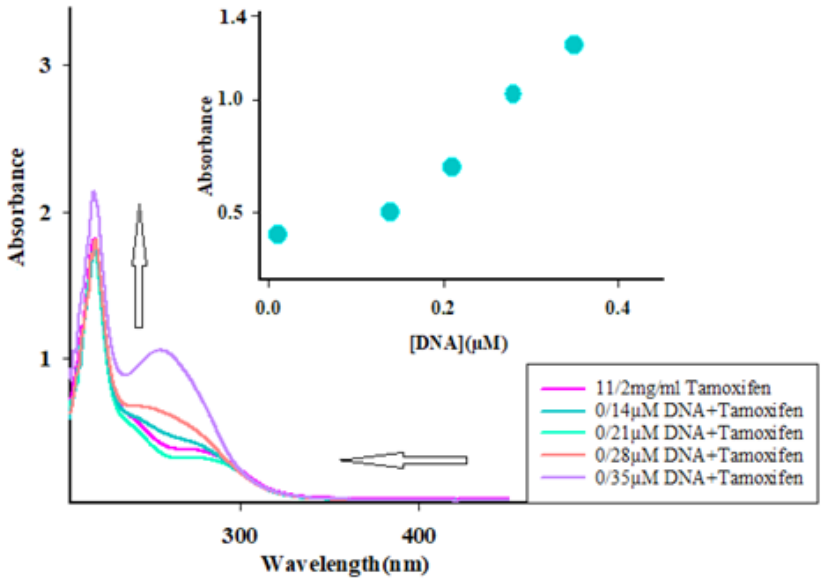


Figure 1. The absorption spectra of Tamoxifen titrated with the DNA solution

Journal of Arak University of Medical Sciences

2. Materials & Methods

In the experimental section, using the ct-DNA and Tris buffer and other solution and materials, the interaction of Tamoxifen with DNA was investigated by UV-ViS technique and hydrodynamic method (Viscometry). Then, in the theoretical part of this research, using computational biophysical chemistry methods, some properties of tamoxifen molecular system, such as electronic Density of States (DOS), Boundary Orbital's Energy (HOMO/LUMO), Electrostatic Potential Energy (EPS), and the electronic contour maps of the electron density and its Laplacian were calculated.

3. Results

According to the obtained results, Figures 1 and 2, of the UV-ViS spectroscopy technique andviscometry indicated hyperchromism and hypochromism effect. Furthermore, the experimental results were depended on the concentration of the drug and affected the type of binding of Tamoxifen to DNA. Besides, the entangling of the whole binding sites of DNA was due to the hydrophobic and electrostatic interactions [11, 12].

Additionally, analyzing computational studies on the drug tamoxifen suggested that the mechanism of the lo-

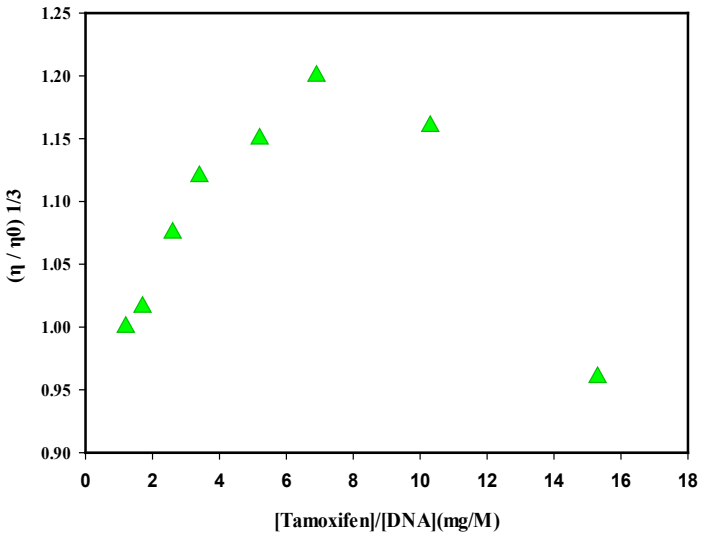


Figure 2. The relative viscosity of DNA (52 μM) versus (Tamoxifen/DNA) concentration

Journal of Arak University of Medical Sciences

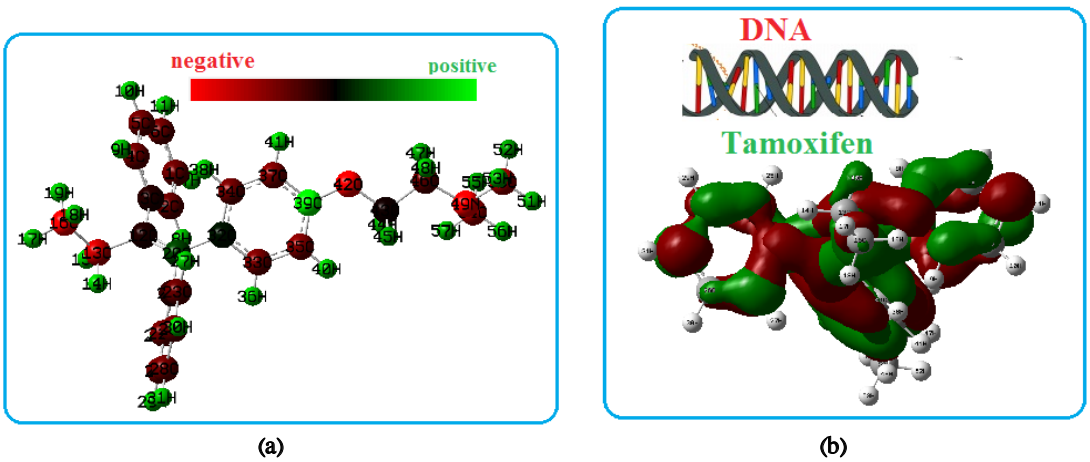


Figure 3. A: Local atomic charge distribution in tamoxifen molecular system; and B: The expanded spatial orbitals of tamoxifen to predict how it binds/interacts to DNA.

cal charge/energy distribution in the molecular system of tamoxifen plays an essential role in how this drug binds to DNA, Figure 3.

4. Discussion and Conclusion

Based on the experimental results of the UV-ViS technique and viscometry, as well as the electronic/vibrational properties of the tamoxifen molecular system, it was defined that the Tamoxifencan place betweenthe base pairs, major and minor grooves; it also interacts with a back bone of DNA by electrostatic interactions. Therefore, all the DNA binding sites are entangled with Tamoxifen by the hydrophobic and electrostatic interactions. The internal diagram presents the absorbance of the tamoxifen in the presence of a different concentration of DNA at a wavelength of 250 nm.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This article is a meta-analysis with animal sample.

Funding

The paper was extracted from the MSc. thesis of the first author at the Department of Chemistry, School of Science, University of Qom, Qom.

Authors' contributions

Subject design: Reza Safari, Maryam Nejat Dehkordi; Experiments and calculations: Fatemeh Sharafi Bajgan; Analysis of results: Reza Safari, Maryam Nejat Dehkordi, Fatemeh Sharafi Bajgan; Text writing and review: All authors.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

We would like to express our gratitude to the research assistants and managers of the esteemed departments of Chemistry in Qom and Islamic Azad University (Shahrekord Branch) for providing the necessary research facilities and equipment.

مقاله پژوهشی

ارزیابی شیوه پیوندی داروی تاموکسیفن با DNA به صورت تجربی و محاسباتی

فاطمه شرفی بجگان[۱]، *رضا صفری[۱]، مریم نجات دهکردی[۲]

۱. گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه قم، قم، ایران.
۲. گروه علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران.

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۰۴ شهریور ۱۳۹۹
تاریخ پذیرش: ۰۲ خرداد ۱۴۰۰
تاریخ انتشار: ۰۹ مهر ۱۴۰۰

چکیده

زمینه و هدف تاموکسیفن از گروه داروهای تعدیل‌کننده‌ی انتخابی گیرنده استروژن و از داروهای مؤثر در پیشگیری و درمان برخی از سرطان‌ها (مانند سرطان سینه) است. در این پژوهش، برهم‌کنش داروی تاموکسیفن با (دی‌ان‌ای) به صورت تجربی بررسی شد. همچنین، ساختار الکترونی سامانه مولکولی تاموکسیفن (در ابعاد اتمی) به صورت نظری با استفاده از نظریه اتم در مولکول (AIM) بررسی شد.

مواد و روش‌ها ابتدا در بخش تجربی پژوهش، برهم‌کنش تاموکسیفن با دی‌ان‌ای با استفاده از تکنیک طیف‌سنجی (UV-vis) و روش هیدرودینامیکی ویسکومتری بررسی شد. سپس، در بخش نظری این پژوهش، با استفاده از روش‌های شیمی محاسباتی برخی از خواص سامانه مولکولی تاموکسیفن، مانند چگالی حالات الکترونی (DOS)، انرژی اوربیتال‌های مرزی (HOMO/LUMO) و انرژی پتانسیل الکترواستاتیک (ESP) و نقشه راه توزیع چگالی الکترونی و لاپلاسی آن مطالعه شد.

ملاحظات اخلاقی این مقاله یک متاآنالیز با نمونه حیوانی است.

یافته‌ها نتایج به‌دست‌آمده تکنیک طیف‌سنجی UV-vis و روش ویسکومتری نشان‌دهنده وجود اثرهایپرکرومیسم و هایپوکرومیسم است. به علاوه، نتایج آزمایشات به غلظت داروی تاموکسیفن وابسته بود و در نوع پیوند شدن آن با دی‌ان‌ای تأثیر داشت. همچنین، تحلیل مطالعات محاسباتی روی داروی تاموکسیفن بیانگر این موضوع است که سازوکارهای توزیع بار و انرژی محلی در سامانه مولکولی تاموکسیفن نقش بسزایی در چگونگی پیوند این دارو با دی‌ان‌ای دارد.

نتیجه‌گیری بر اساس نتایج تجربی حاصل از طیف‌سنجی UV-vis و ویسکومتری و همچنین با توجه به خواص الکترونی ارتعاشی سامانه مولکولی تاموکسیفن مشخص شد که داروی تاموکسیفن با بیشتر جایگاه‌های دی‌ان‌ای دارای برهم‌کنش قابل ملاحظه است.

کلیدواژه‌ها:
تاموکسیفن، دی‌ان‌ای، پیوند شدن، طیف‌سنجی، شیمی / زیست محاسباتی

مقدمه

یکی از شایع‌ترین بیماری‌هایی که امروزه طیف وسیعی از افراد جامعه را درگیر کرده، سرطان است. در دهه‌های اخیر مطالعه برهم‌کنش بین مولکول‌های دارویی و دی‌ان‌ای نقش مهمی در توسعه داروهای بیوشیمیایی و کنترل ژنی ایفا کرده‌اند. برخی از این داروها می‌توانند از تکثیر سلولی غیرکنترل‌شده سرطانی و بیماری‌های ژنتیکی جلوگیری کنند. در بسیاری از داروهای ضدسرطان، دارو به صورت کووالانسی یا غیرکووالانسی با دی‌ان‌ای برهم‌کنش داده و درنتیجه فعالیت سلول‌ها و بافت‌های سرطانی را مختل می‌کنند [۱-۳].

مطالعه چگونگی پیوند دارو با دی‌ان‌ای دارای اهمیت زیادی است. تاموکسیفن[1] یک داروی تعدیل کننده های انتخابی گیرنده استروژن غیراستروئیدی (SERM[2]) از خانواده تری فنیل اتیلن است، تحت نام تجاری نولوادکس[3] که در درمان برخی از سرطان‌ها (مانند سرطان‌های سینه و سرطان‌های پاسخ دهنده به هورمون) تجویز می‌شود. فرمول شیمیایی این دارو $C_{26}H_{29}NO$ است و نیمه عمری حدود ۷-۵ روز دارد. تحقیقات نشان داده است که از داروی تاموکسیفن به عنوان درمان مکمل جهت جلوگیری از بازگشت سرطان اصلی استفاده می‌شود [۴-۶].

همچنین، داروی تاموکسیفن به منظور پیشگیری از گسترش

1. Tamoxifen
2. Selective Estrogen Receptor Modulators
3. Nolvadex

* نویسنده مسئول:
دکتر رضا صفری
نشانی: قم، دانشگاه قم، دانشکده علوم پایه، گروه شیمی.
تلفن: ۳۰۳۴۶۷۳ (۹۱۳) ۹۸+
رایانامه: r.safari@qom.ac.ir; safari_physicalchemistry@yahoo.com

سرطان سینه (در سینه مقابل) از سوی سازمان دارو و غذای آمریکا (FDA[۴]) تأیید شده است [۷، ۸]. به علاوه، مطالعات نشان داده است که چگونگی اتصال دارو به دی‌ان‌ای نقش بسزایی در عملکرد دارو دارد [۹، ۱۰]. اتصال دارو با لیگاند ممکن است در جایگاه‌های مختلفی از مولکول دی‌ان‌ای (مانند بین جفت بازها، در شیار جزئی یا عمده یا در قسمت خارجی مارپیچ دی‌ان‌ای) صورت پذیرد [۱۱، ۱۲].

بر اساس گزارش آدام و همکاران بر اثر افزودن داروی تاموکسیفن به دی‌ان‌ای برای درمان غده پری‌آنال در سگ‌های نر، تجویز طولانی‌مدت تاموکسیفن موجب سمیت ژنی خواهد شد [۱۲]. همچنین در این زمینه تحقیقاتی روی پیوند کووالانسی تاموکسیفن با پروتئین توسط دیوید کاپفر انجام شده است [۱۳].

تحقیقاتی در مورد پیوند تاموکسیفن با دی‌ان‌ای موش توسط راجانمی و همکاران انجام شده و نشان از DNA-adduct داشته است [۱۴]. از این رو، با توجه به کارایی و اهمیت داروی تاموکسیفن در درمان برخی از سرطان‌ها، در این پژوهش به مطالعه وارزیابی برهم‌کنش داروی تاموکسیفن-DNA به صورت تجربی و نظری (محاسباتی) پرداخته شد. هدف از این پژوهش بررسی اینکه آیا تاموکسیفن با دی‌ان‌ای برهم‌کنش دارد؟ و اگر این طور است نوع برهم‌کنش به چه صورت است که در این راستا، از آزمون‌های تجربی (مانند روش‌های طیف‌سنجی و ویسکومتری) استفاده شد.

به علاوه، در بخش نظری این پژوهش به مطالعه محاسباتی برخی از خواص ساختاری، الکترونی و ارتعاشی سامانه مولکولی داروی تاموکسیفن (مانند چگالی حالات الکترونی، DOS[۵]، انرژی اوربیتال‌های مرزی پرشده و خالی، (HOMO/LUMO[۶])، انرژی پتانسیل الکترواستاتیک، ESP[۷] و نقشه راه توزیع محلی چگالی الکترونی) پرداخته شد. در این راستا، از نظریه اتم در مولکول (AIM[۸]) به منظور مطالعه ریخت‌شناسی و الگوی توزیع چگالی الکترونی داروی تاموکسیفن استفاده شد [۱۵، ۱۶]. همچنین نقش مطالعه تئوری ساختار الکترونی ارتعاشی این دارو در کنار نتایج تجربی در جهت نوع پیوند شدن دارو با دی‌ان‌ای اهمیت بسزایی دارد.

انتظار می‌رود، بر اساس مطالعه و سنجش شکافت میان انرژی اوربیتال‌های مرزی، HOMO / LUMO و همچنین اندازه‌گیری چگالی حالات الکترونی، DOS بتوان به سازوکار مبادله بار و انرژی درون مولکولی در سامانه مولکولی تاموکسیفن پرداخت، زیرا معمولاً با کاهش شکافت میان انرژی اوربیتال‌های مرزی میزان تبادلات الکترونی درون مولکولی افزایش یافته که این موضوع در ارتباط با چگونگی سطوح انرژی حالات پرشده / خالی و حالات در دسترس (مرتبط با DOS) مولکول است. به علاوه، ارزیابی نیروهای الکترواستاتیک درون مولکولی (ESP) می‌تواند جهت پیش‌بینی برهم‌کنش‌های الکتریکی درون مولکولی و تعیین جایگاه‌های الکتریکی فعال مولکول تاموکسیفن جهت پیوند با دی‌ان‌ای مفید واقع شود.

4. Food and Drug Administration
5. Density of States
6. Highest Occupied/Lowest Unoccupied Molecular Orbitals
7. Electrostatic Potential
8. Atoms in Molecule Theory

مواد و روش‌ها

بخش تجربی

محلول‌های موردنیاز

در این بخش از پژوهش، جهت مطالعه برهم‌کنش داروی تاموکسیفن با دی‌ان‌ای، محلول دی‌ان‌ای دورشته‌ای غده تیموس[۹] گوساله خریداری‌شده از شرکت سیگما و بافر تریس تهیه شد. محلول بافر تریس با غلظت ده میلی‌مولار از Tris-Hcl با pH=۷/۲ تهیه شد (تمام آزمون‌ها در محیط بافر تریس انجام شد). جهت تهیه محلول دی‌ان‌ای، بافر تریس تهیه‌شده در مرحله قبل به CT-DNA اضافه شد (و محلول حاصل به مدت ۲۴ ساعت در دمای یخچال جهت همگن بودن همزده شد).

تعیین غلظت دقیق محلول دی‌ان‌ای با اندازه‌گیری جذب محلول دی‌ان‌ای توسط دستگاه اسپکتروفتومتر دو پرتوی (UV/VIS[۱۰]) انجام شد. محلول تاموکسیفن نیز از حل کردن مقداری معین از داروی تاموکسیفن ($C_{26}H_{29}NO$) خریداری شده از شرکت ایران هورمون در محلول بافر تریس حاصل شد.

روش‌های آزمایشگاهی

با استفاده از تکنیک طیف‌سنجی UV-vis می‌توان به مطالعه تجربی سازوکار پیوند شدن دی‌ان‌ای با داروها پرداخت [۱۶]. از این رو، در این پژوهش با استفاده از طیف‌سنجی UV-vis، دو آزمایش تیتراسیونی، شامل تیتر محلول تاموکسیفن با غلظت معین توسط (۰/۱۴ تا ۰/۳۵ میکرومولار) دی‌ان‌ای و تیتراسیون معکوس محلول دی‌ان‌ای با غلظت معین توسط (۰/۱۸ تا ۱/۰۴ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) محلول تاموکسیفن انجام و نمودار جذب حاصل از آن‌ها نیز با استفاده از نرم‌افزار SP-14[۱۱] رسم شد.

به علاوه، آزمایشات ویسکوزیته توسط ویسکومتر Petrotest با C=۰/۳۷۵۳ و در دمای محیط انجام شد. در این آزمایش، غلظت ثابتی از دی‌ان‌ای (۵۲ میکرومولار) توسط مقادیر متفاوتی از محلول تاموکسیفن (۰/۰۹ تا ۰/۸میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) تیتر شد.

9. Calf Thymus
10. UV-Vis Spectroscopy
11. Sigma Plot14.0

سپس، در هر افزایش دارو، ویسکوزیته (η) محلول اندازه‌گیری شد. در این راستا، زمان جریان بافر به عنوان t0 ثبت شد. در این آزمایش، η_0ویسکوزیته محلول دی‌ان‌ای و η ویسکوزیته دی‌ان‌ای در حضور محلول تاموکسیفن (در غلظت‌های مختلف) به صورت $\eta=(t-t_0)t_0$در نظر گرفته شد. جهت بررسی اثر تاموکسیفن روی ویسکوزیته محلول دی‌ان‌ای، نمودار ویسکوزیته نسبی $(\eta-\eta 0)^{1/3}$ بر حسب غلظت تاموکسیفن با استفاده از نرم‌افزار SP-14 ترسیم شد [۱۶].

بخش نظری محاسباتی

نظریه تابعیت چگالی (DFT[۱۲]) و نظریه اتم در مولکول (AIM[۱۳])

در این بخش از پژوهش، از نظریه تابعیت چگالی (DFT) جهت مطالعه محاسباتی و تعیین انرژی اوربیتال‌های مولکولی مرزی اشغال‌شده (HOMO) و مرزی اشغال‌نشده (LUMO) و همچنین تابع موج الکترونی سامانه مولکولی استفاده خواهد شد. بنابراین نظریه، تمام اطلاعات کوانتومی سامانه مولکولی از چگالی الکترونی (به‌دست‌آمده از تابع موج الکترونی) سامانه حاصل می‌شود [۱۵، ۱۷].

به علاوه، در این پژوهش بر اساس نظریه اتم در مولکول (AIM)، به مطالعه محاسباتی سامانه مولکولی مورد مطالعه (تاموکسیفن) در ابعاد اتمی پرداخته خواهد شد [۱۸]. در نظریه AIM، اتم به صورت یک ناحیه ویژه از فضای حقیقی که از طریق ویژگی‌های ریخت‌شناسی توزیع بار و انرژی (متناظر با چگالی الکترونی، p(r) و لاپلاسی آن، $\nabla^2 p(r)$) مولکولی مشخص می‌شود، تعریف می‌شود. درواقع، الکترون‌ها در فضایی در میدان جاذبه هسته‌ها توزیع شده‌اند؛ بنابراین هر اتم در مولکول دارای مرز وبستر (Ω) مشخص است [۱۹، ۲۰].

همچنین بر اساس AIM می‌توان انرژی‌جنبشی، K(Ω)، انرژی‌پتانسیل، v(Ω) و انرژی‌کل الکترونی، E(Ω)، یک سامانه مولکولی را در ابعاد اتمی، توسط روابط زیر به دست آورد:

$$۱) \frac{-h^2}{2m} N\int dr[\psi\nabla^2\psi^*+\psi^*\nabla^2\psi]d\tau'$$

$$2)\ V(\Omega)= V_{rep}(\Omega)+ V_{ne}(\Omega)$$

$$3)\ E(\Omega)= K_{elec}(\Omega)+ V_{elec}(\Omega)$$

که در این روابط، h=h/2π که h ثابت پلانک، ψ تابع موج الکترونی سامانه مولکولی (دارو)، $V_{ne}(\Omega)$ مرتبط با میزان جاذبه چگالی بار الکترون‌ها با هسته و $V_{rep}(\Omega)$مرتبط با میزان دافعه میان هسته‌ها است. همچنین $V_{rep}(\Omega)$انرژی ویریال اتمی هر بستر اتمی موجود (N اتمی) در دارو و ∫dτ بیانگر جمع روی مختصات اسپینی الکترونی الکترون‌های بسترهای اتمی مورد نظر است.

12. Density Functional Theory
13. Atoms in Molecule Theory

مطالعه محاسباتی ساختار الکترونی داروی تاموکسیفن

در این بخش از پژوهش، ابتدا ساختار الکترونی ارتعاشی سامانه مولکولی داروی تاموکسیفن با استفاده از نرم‌افزار گوسین G۰۹ و بر مبنای نظریه تابعیت چگالی (DFT) مورد مطالعه محاسباتی قرار گرفت [۲۱، ۲۲]. همچنین خواص الکترونی هر بستر اتمی این دارو توسط نظریه کوانتومی اتم در مولکول (AIM) و با استفاده از نرم‌افزار کوانتومی AIM۲۰۰۰[۱۴] بررسی شد [۲۳].

یافته‌ها

بررسی نحوه برهم‌کنش داروی تاموکسیفن با دی‌ان‌ای با استفاده از تکنیک طیف‌سنجی UV–vis

تیتراسیون محلول تاموکسیفن با دی‌ان‌ای

غلظت ثابتی از محلول تاموکسیفن توسط محلولی از دی‌ان‌ای با غلظت‌های متفاوت تیتر و بعد از هر افزایش دی‌ان‌ای طیف UV-vis محلول جدید تاموکسیفن-DNA ثبت شد. همچنین برای ردیابی تغییرات جذب تاموکسیفن، جذب محلول دی‌ان‌ای در تیتراسیون‌ها حذف و تغییر خالص طیف دارو بررسی شد. تصویر شماره ۱-الف نمودار، جذب تاموکسیفن در کل محدوده طول موج (حدود ۴۰۰-۲۰۰ نانومتر) را نشان می‌دهد که قسمت درونی شکل تغییرات ماکزیمم جذب در طول موج ۲۵۰ را بر حسب غلظت دی‌ان‌ای اضافه‌شده را نشان می‌دهد.

تیتراسیون معکوس دی‌ان‌ای

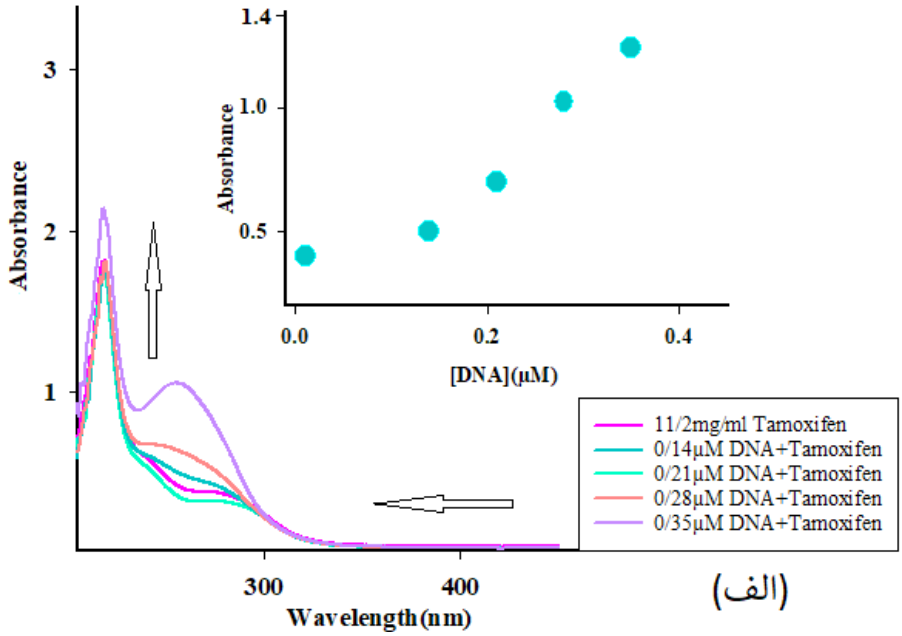
در این آزمایش، ابتدا طیف جذبی محلول دی‌ان‌ای با غلظت معین اندازه‌گیری شد. سپس غلظت‌های متفاوتی از محلول تاموکسیفن به این محلول مورد نظر اضافه و طیف جذبی محلول حاصل (تاموکسیفن-DNA) ثبت شد. برخی از نتایج به‌دست‌آمده در تصویر شماره ۱-الف نشان داده شده است.

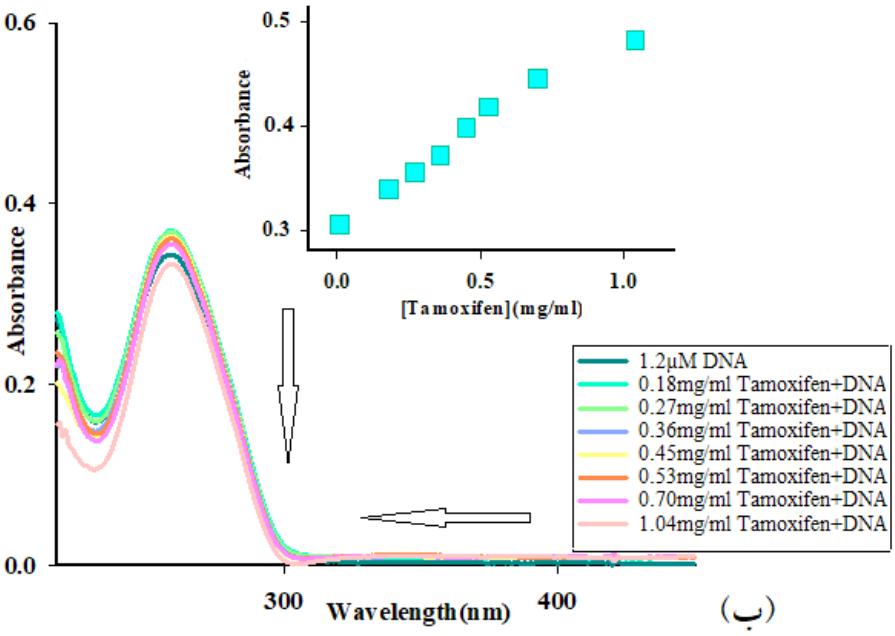
به علاوه، برای ردیابی تغییرات جذب دی‌ان‌ای، جذب محلول تاموکسیفن در تیتراسیون‌ها حذف شد و تغییر خالص طیف دی‌ان‌ای بررسی شد. همچنین در تصویر شماره ۱-ب نمودار جذب دی‌ان‌ای در کل محدوده طول موج (حدود ۴۰۰-۲۰۰ نانومتر) نشان داده شده است که قسمت درونی تصویر نمودار جذب در طول موج ۲۵۰ نانومتر بر حسب غلظت محلول تاموکسیفن تیترشده است.

بررسی نحوه برهم‌کنش محلول تاموکسیفن با دی‌ان‌ای توسط روش ویسکومتری

اندازه‌گیری طیف‌سنجی UV-vis شواهد لازم، اما کافی را برای

14. Programpackage AIM2000





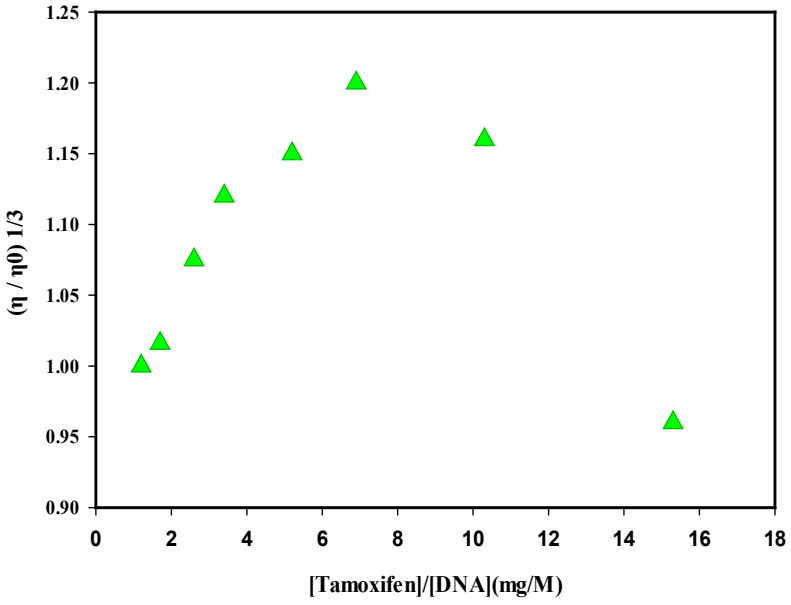
تصویر ۱. طیف جذبی محلول تاموکسیفن (۵۶/۱ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) تیتر شده با DNA (۰/۱۴ تا ۰/۳۵میکرومولار) در محلول بافرتریس

شکل درونی: نمودار تغییرات جذب تاموکسیفن در برابر غلظت دی‌ان‌ای در طول موج ۲۵۰ نانومتر (الف). طیف جذبی دی‌ان‌ای (۵۲ میکرومولار) تیترشده با محلول تاموکسیفن (۰/۱۸ تا ۱/۰۴میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) در محلول بافرتریس. شکل درونی: نمودار تغییرات جذب دی‌ان‌ای در برابر غلظت محلول تاموکسیفن در طول موج ۲۵۰ نانومتر (ب).

حالت اتصال تاموکسیفن با دی‌ان‌ای فراهم نمی‌کند. برای رفع این مشکل از سایر روش‌ها و تکنیک‌های مکمل استفاده می‌شود. یکی از روش‌های مکمل تکنیک‌های جذبی استفاده از روش هیدرودینامیکی تغییر در ویسکوزیته است [۲۴].

معمولاً اتصال اینترکلیتی منجر به افزایش ویسکوزیته دی‌ان‌ای می‌شود، زیرا در اثر اتصال لیگاند یا کمپلکس به دی‌ان‌ای جفت بازها از هم گسسته شده و طول دی‌ان‌ای افزایش می‌یابد [۲۵]، در حالی که اتصال الکترواستاتیک باعث خم شدن مارپیچ دی‌ان‌ای و کاهش طول مؤثر آن شده و درنتیجه ویسکوزیته کاهش می‌یابد [۲۶].

از این رو، جهت تعیین نوع برهم‌کنش تاموکسیفن با دی‌ان‌ای،



تصویر ۲. تغییرات ویسکوزیته نسبی دی‌ان‌ای (۵۲ میکرومولار) بر حسب غلظت [Tamoxifen/DNA]

ویسکوزیته محلول دی‌ان‌ای با تاموکسیفن بررسی شد. در این آزمایش ابتدا زمان جاری شدن محلول بافر تریس توسط ویسکومتر اندازه‌گیری و سپس ویسکوزیته محلول دی‌ان‌ای تعیین شد. همچنین تغییرات ویسکوزیته محلول دی‌ان‌ای در حضور غلظت‌های متفاوت تاموکسیفن اندازه‌گیری شد. نتایج حاصل از این آزمون در تصویر شماره ۲ نشان داده شده که هر آزمون سه بار تکرار شده است.

۲. مطالعه نظری محاسباتی ساختار الکترونی داروی تاموکسیفن

در این بخش از پژوهش، ابتدا ساختار الکترونی داروی ضدسرطان تاموکسیفن، با استفاده از نظریه DFT و در سطح محاسباتی[15] B3LYP / DFT با مجموعه پایه[16] 6-311+G* بهینه‌سازی شد (تصویر شماره ۳). عبارت B3LYP بیانگر تقریب (معروف به تقریب ترکیبی اصلاح‌شده شیبی) به کار رفته جهت انجام محاسبات (مانند حل معادله شرودینگر) برای سامانه‌های مولکولی چندالکترونی و 6-311+G* مجموعه پایه مورد استفاده جهت به‌دست‌آوردن تابع موج الکترونی سامانه (Ψ) است (توجه شود که چگونگی توابع موج الکترونی بهینه‌شده و به تبع آن اوربیتال‌های مولکولی بهینه‌شده به نوع مجموعه پایه کوانتومی انتخابی بستگی دارد).

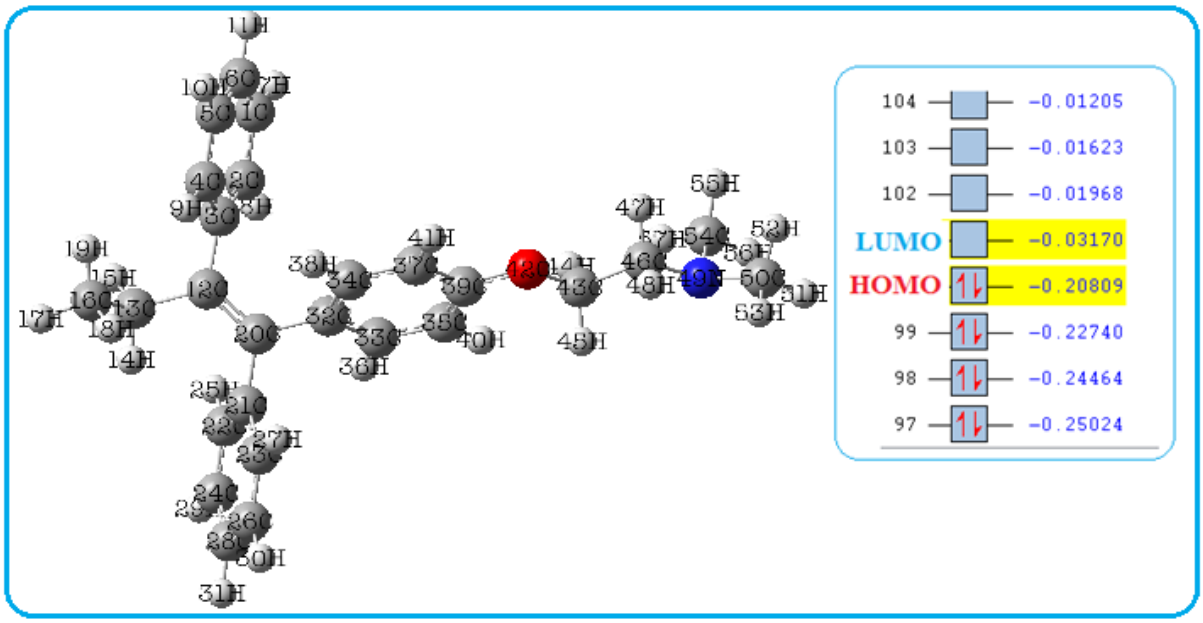
سپس با استفاده از نظریه کوانتومی AIM به مطالعه محاسباتی چگالی الکترونی محلی، لاپلاسی چگالی الکترونی، انرژی جنبشی محلی و انرژی ویریال محلی سامانه مولکولی تاموکسیفن پرداخته شد. برخی از این نتایج محاسباتی کوانتومی در جدول شماره ۱، گزارش و در تصویر شماره ۴ نشان داده شده است. بر اساس تحلیل نتایج به‌دست‌آمده می‌توان به پیش‌بینی سازوکار و چگونگی توزیع بار و انرژی درون مولکولی در داروی تاموکسیفن در ابعاد اتمی پرداخت.

به علاوه، طیف ارتعاشی (IR[17]) این سامانه مولکولی دارویی در تصویر شماره ۵ نشان داده شده است. تحلیل ارتعاشی ترمودینامیکی سامانه مولکولی دارو و عدم وجود فرکانس‌های موهومی (منفی) در این طیف می‌تواند بیانگر پایداری این دارو باشد. همچنین در این شکل طیف چگالی حالات (DOS) برای این سامانه مولکولی رسم شده است. در این طیف، ترازهای الکترونی اشغال‌شده (occ.[18]) و مجازی / خالی (vir.[19]) داروی تاموکسیفن نشان داده شده است. بنابر شکل اوربیتال‌های مولکولی این دارو و همچنین با توجه به کوچکی فواصل انرژی الکترونی مرزی آن امکان انتقال الکترون میان ترازهای تاموکسیفن وجود دارد. این موضوع می‌تواند به سازوکار مبادله / اشتراک الکترون میان دارو و دی‌ان‌ای کمک کند.

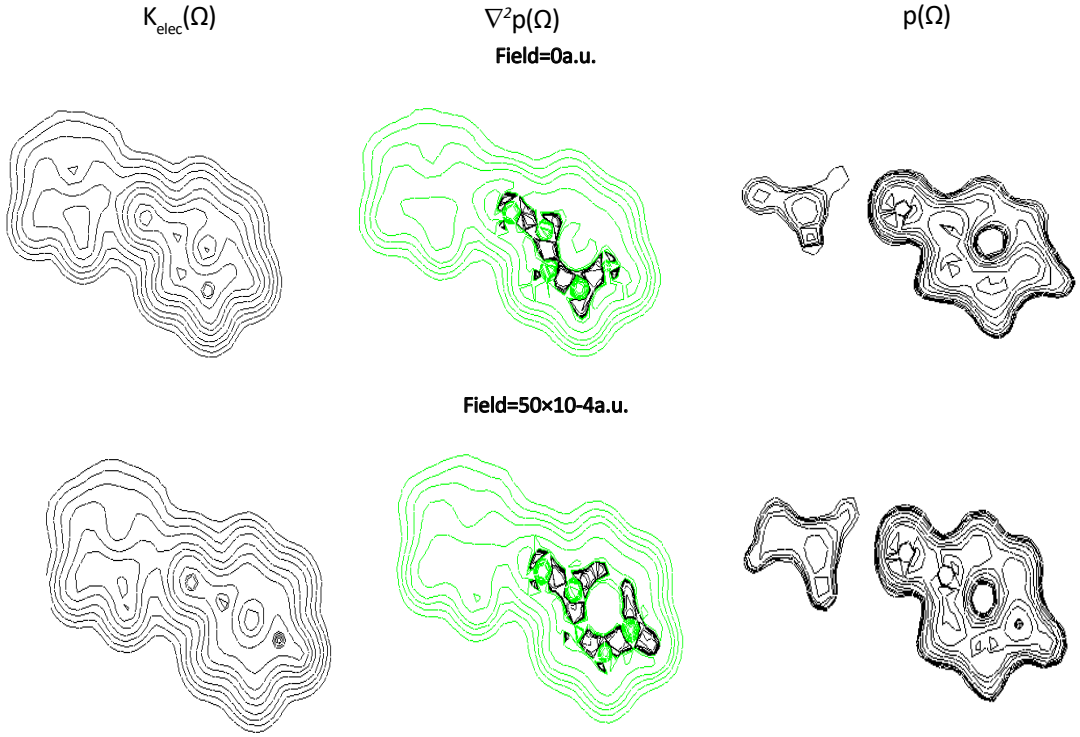
تحلیل نتایج بخش تجربی

نتایج بخش تجربی طیف‌سنجی و ویسکومتری این پژوهش حاکی از آن است که طیف جذبی داروی تاموکسیفن دو پدیده هایپروکرومیسم و هایپوکرومیسم را نشان می‌دهد [۲۹-۲۷]. معمولاً این پدیده‌ها به ساختار مارپیچ دورشته‌ای دی‌ان‌ای مربوط هستند. پدیده هایپرکرومیسم (افزایش جذب)، نشان‌دهنده

15. Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr functional/approximation
16. Basis Set
17. Infrared Spectroscopy
18. Occupied Molecular Orbitals
19. Virtual Molecular Orbitals

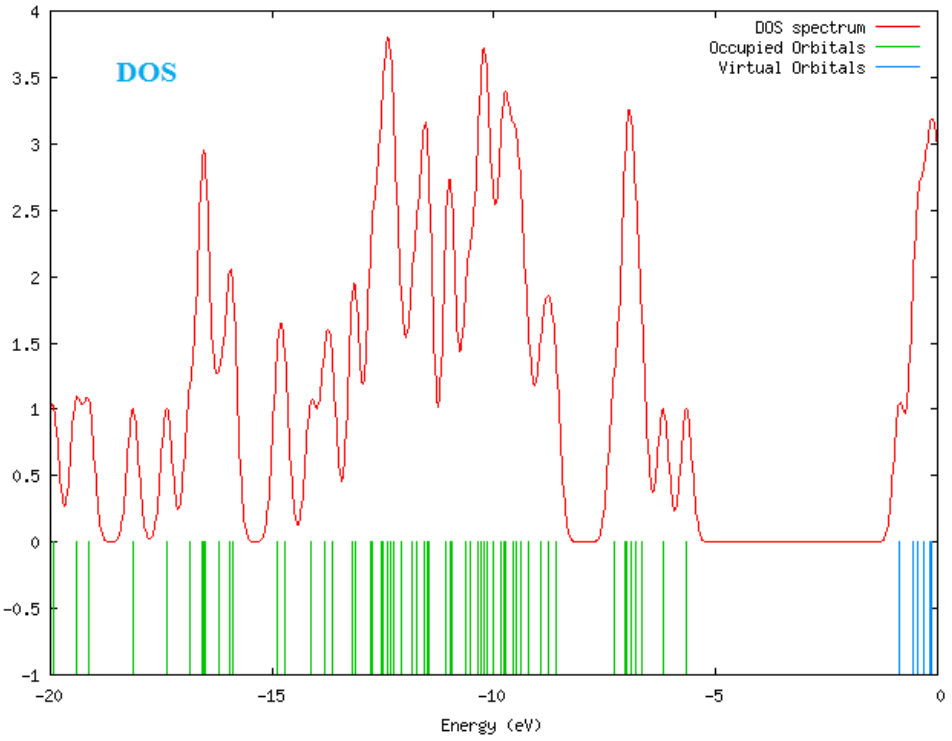


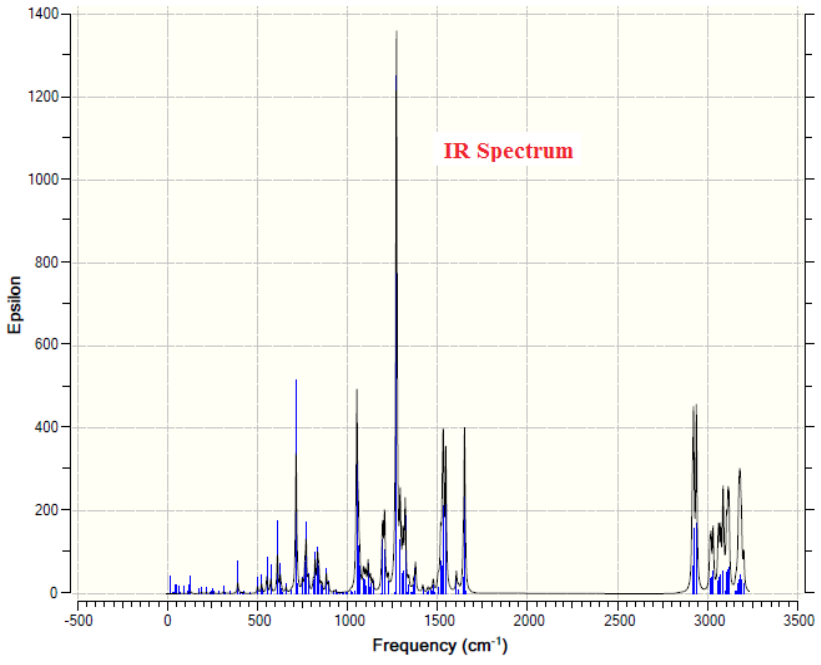
تصویر ۳. ساختار الکترونی بهینه شده (پایدار) داروی تاموکسیفن با استفاده از نرم‌افزار گوسین (G09) و بر اساس روش محاسباتی DFT/B۳LYP-۶-۳۱۱+G* در این شکل هر بستر اتمی دارای شاخص عددی و رنگی است (رنگ خاکستری: اتم‌های کربن، رنگ سفید: اتم‌های هیدروژن، رنگ قرمز: اتم اکسیژن، رنگ آبی: اتم نیتروژن). شکل درونی نیز نشان‌دهنده انرژی اوربیتال‌های مولکولی مرزی HOMO و LUMO است.



تصویر ۴. نقشه راه توزیع محلی چگالی الکترونی، $p(\Omega)$، لاپلاسی چگالی الکترونی، $\nabla^2 p(\Omega)$ و انرژی جنبشی الکترونی، $K_{elec}(\Omega)$، برای سامانه مولکولی داروی تاموکسیفن و برای اعمال میدان خارجی در راستای محور x با شدت ۵۰×۱۰^{-۴}a.u، محاسبه‌شده با استفاده از نظریه‌های کوانتومی(AIM/DFT) و نرم‌افزار AIM2000

شکل برای صفحه مولکولی yx ترسیم شده است.





تصویر ۵. طیف ارتعاشی IR (الف) و نمودار چگالی حالات DOS (ب)، هر دو محاسبه‌شده برای سامانه مولکولی تاموکسیفن با استفاده از نرم‌افزار گوسین (G09)

شکست در ساختار دورشته‌ای دی‌ان‌ای و هایپوکرومیسم (کاهش جذب)، نشان‌دهنده پیوند به ساختار دورشته‌ای دی‌ان‌ای تحت تأثیر نیروهای الکتروستاتیک یا برهم‌کنش اینترکلیتی است که در اثر این نوع پیوند شدن دی‌ان‌ای پایدار می‌شود [۳۰، ۳۱].

پدیده هایپوکرومیسم ناشی از برهم‌کنش‌های هیدروفوب بین تاموکسیفن و دی‌ان‌ای است که این نوع برهم‌کنش‌ها ناشی از پیوند شدن دارو در جایگاه‌های اینترکلیتی یا شیاری است [۳۲]، در حالی که پدیده هایپرکرومیسم ناشی از برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک با اسکلت دی‌ان‌ای است [۳۳، ۳۴].

تحلیل نتایج طیف‌سنجی این پژوهش نشان می‌دهد که

جدول ۱. چگالی الکترونی $p(\Omega)$، لاپلاسی چگالی الکترونی $\nabla^2p(\Omega)$، انرژی جنبشی الکترونی $K_{elec}(\Omega)$ و انرژی پتانسیل ویریال$V_{elec}(\Omega)$

بستر اتمی	$p(\Omega)$	$\nabla^2p(\Omega)$	$K_{elec}(\Omega)$	$V_{elec}(\Omega)$
C12	۶/۰۲۲	۰/۰۰۴۸۴۵۰	۳۷/۹۱۴	-۷۶/۳۴۹
C20	۶/۰۱۷	۰/۰۰۶۸۸	۳۷/۹۱۲	-۷۶/۳۵۲
O42	۹/۷۳۲	-۰/۰۰۴۶۵	۷۵/۶۱۳	-۱۵۲/۱۳۱
N49	۷/۹۶۶	-۰/۰۰۵۲۵	۵۴/۹۸۰	-۱۱۰/۶۲۴
C54	۵/۷۲۸	۰/۰۰۷۵۴	۳۷/۷۵۷	-۷۵/۷۹۶

برای برخی از بسترهای اتمی شاخص (نشان داده‌شده در تصویر شماره ۴) داروی تاموکسیفن، محاسبه‌شده با استفاده از نظریه کوانتومی اتم در مولکول (AIM).

برهم‌کنش‌های هیدروفوب و الکتروستاتیک بین دی‌ان‌ای و تاموکسیفن است. همچنین تصویر شماره ۱، وابستگی برهم‌کنش‌ها به غلظت را نشان داد و تغییر غلظت نوع برهم‌کنش را تغییر می‌دهد. همان‌طور که در تصویر شماره ۱-ب قابل مشاهده است، ابتدا پدیده هایپرکرومیسم در طیف مشاهده شد (در طول موج ۲۶۰ نانومتر). سپس، با افزایش غلظت محلول تاموکسیفن (۱/۰۴ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر)، اثر هایپوکرومیسم مشاهده شد. چنین روندی در آزمایش‌های ویسکومتری نیز مشاهده شد (تصویر شماره ۲).

به طور اجمال، افزایش و کاهش در ویسکوزیته محلول می‌تواند نشان از درگیر بودن کل جایگاه‌های دی‌ان‌ای با تاموکسیفن باشد، نمودار ویسکوزیته نشان داد که در غلظت‌های پایین دارو، برهم‌کنش‌های اینترکلیتی یا شیاری اتفاق می‌افتد که سبب باز شدن جفت بازهای دی‌ان‌ای و افزایش طول دی‌ان‌ای و درنتیجه افزایش ویسکوزیته محلول رخ می‌دهد، در حالی که با افزایش غلظت داروی تاموکسیفن، برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک یا شیاری موجب کاهش ویسکوزیته محلول دی‌ان‌ای می‌شود.

با توجه به نتایج حاصل‌شده از بخش تجربی پیوند دارو با بیشتر جایگاه‌های دی‌ان‌ای رؤیت شد و مشخص شد که داروی تاموکسیفن جهت عملکرد خود و درمان قطعاً با دی‌ان‌ای درگیر است و مکانیسم اثرگذاری آن از پیوند شدن با جایگاه‌های دی‌ان‌ای صورت می‌پذیرد، البته ممکن است این دارو تأثیر خود را توسط سایر برهم‌کنش‌ها مثل اتصال با پروتئین نیز صورت دهد که می‌تواند در پژوهش دیگری این اثر نیز ردیابی و بررسی شود.

تحلیل نتایج بخش نظری محاسباتی

تحلیل نتایج بخش محاسباتی کوانتومی (AIM و DFT) این پژوهش نشان داد که خواص الکترونی و سازوکار انتقال محلی بار($p(\Omega)$) و انرژی جنبشی ($K_{elec}(\Omega)\propto\nabla^2p(\Omega)$) و ویریال / پتانسیل ($V(\Omega)/V_{ele}(\Omega)$) سامانه مولکولی تاموکسیفن به فواصل سطوح انرژی اوربیتال‌های مولکولی و خاصه اوربیتال‌های مرزی HOMO و LUMO وابسته است. معمولاً این شکاف انرژی ($HLG\equiv E_{HOMO}-E_{LUMO}$) تحت نام شکاف (HLG[۲۰]) نامیده می‌شود.

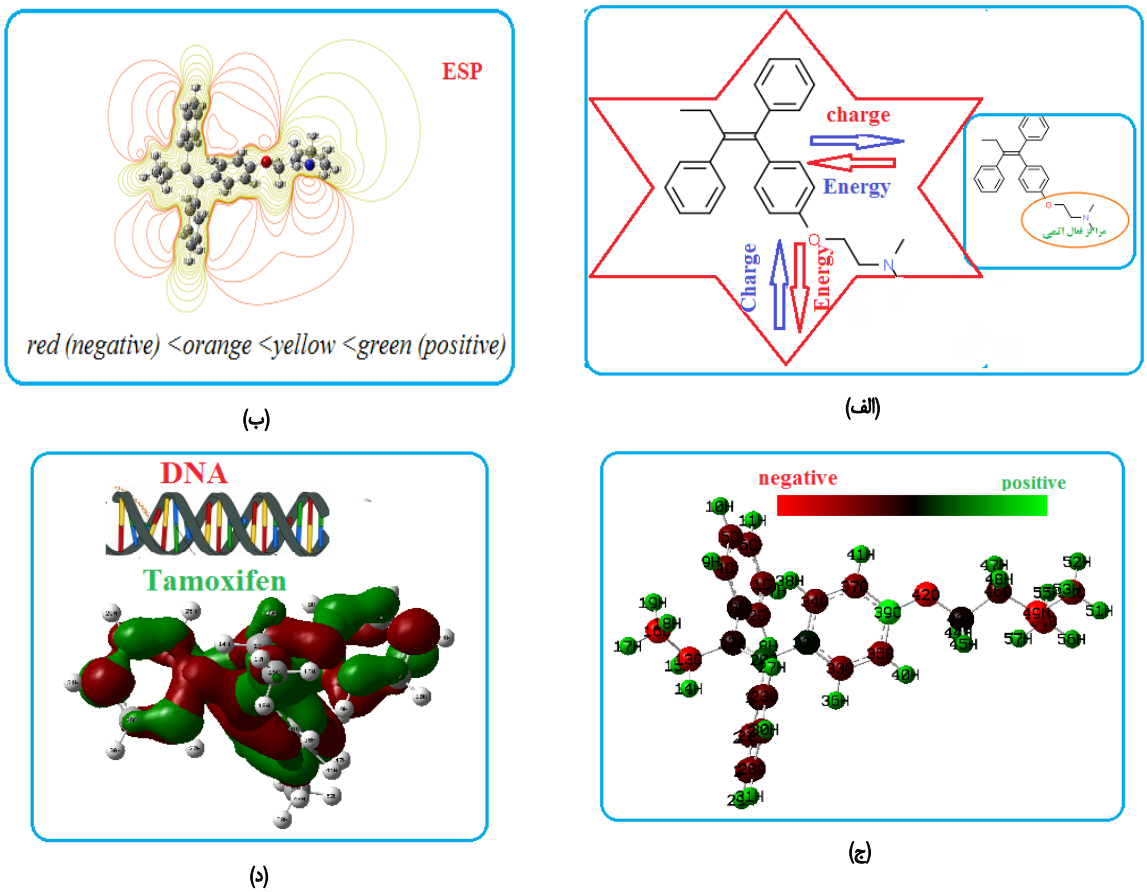
در بسیاری از سامانه‌های مولکولی میزان شکاف HLG معیار مناسبی جهت سنجش سد پتانسیل عبور الکترون و هدایت الکتریکی سامانه (بر اثر اعمال میدان‌های الکتریکی خارجی) است. کاهش میزان شکاف HLG می‌تواند موجب تسهیل جابه‌جایی الکترونی در سامانه مولکولی باشد. به علاوه، با توجه به انرژی اوربیتال‌های مرزی و چگالی الکترونی و انرژی جنبشی سامانه مولکولی موردمطالعه، تصویر شماره ۴ انتظار می‌رود که داروی تاموکسیفن بتواند نقش بسزایی در سازوکار توزیع محلی بار و انرژی در زمان اتصال به دی‌ان‌ای داشته باشد.

همچنین همان‌طور که از اعداد جدول شماره ۱ برمی‌آید، حتی اتم‌های مشابه (مانند اتم‌های کربن) خواص الکترونی یکسان و همسانی در مقیاس اتمی ندارند (به علت تفاوت ویژگی‌های حوزه بسترهای اتمی آن‌ها). تحلیل این نتایج نشان داد که اتم‌های اکسیژن و نیتروژن نقش بسزایی در چگالی الکترونی محلی داشته و می‌توانند به عنوان قطب‌های اصلی مبادله بار و انرژی در داروی تاموکسیفن به شمار روند. از این رو، انتظار می‌رود اتصال این دارو با دی‌ان‌ای توسط قطب‌های فعال اتمی بهتر صورت پذیرد، (تصویر شماره ۶).

وجود ساختارهای آروماتیک حلقوی در تاموکسیفن می‌تواند به قرار گرفتن آن در جایگاه‌های پیوندی (یا میان جفت بازها) دی‌ان‌ای کمک کند. به علاوه، انتظار می‌رود به علت وجود گروه عاملی NR2 و اتم الکترونگاتیو O (مراکز فعال توزیع بار و انرژی درون مولکولی) در این دارو برهم‌کنش داروـدی‌ان‌ای توسط ایجاد پیوندهای درون مولکولی (با اتصالات عرضی دی‌ان‌ای) افزایش یابد.

به علاوه، بررسی ساختار ارتعاشی (IR) و خواص ترمودینامیکی

20. HOMO-LUMO Gap (HLG-gap)



(ب)

(الف)

(د)

(ج)

تصویر ۶. طرح نمادین انتقال بار و انرژی میان قسمت‌های مختلف درون مولکولی تاموکسیفن (الف)، نیروهای محلی الکترواستاتیک (ESP) محلی داروی تاموکسیفن به همراه شاخص رنگ آن (ب)، توزیع بارهای نقطه‌ای در داروی تاموکسیفن، محاسبه‌شده با نظریه NBO (ج) و نحوه گسترش فضایی اوربیتال‌های مرزی تاموکسیفن جهت پیش‌بینی نحوه اتصال آن با دی‌ان‌دی (د)

مجاسبات با استفاده از نرم‌افزار گوسین (G۰۹) انجام شده است.

این دارو نشان داد که از پایداری خوبی در شرایط استاندارد برخوردار است. همچنین تصویر نقشه‌راه توزیع محلی پتانسیل‌های / نیروهای الکترواستایک (ESP)، بارهای نقطه‌ای محاسبه‌شده با استفاده از نظریه اوربیتال مولکولی طبیعی (NBO[۲۱]) و نحوه گسترش اوربیتال‌های مرزی داروی تاموکسیفن در تصویر شماره ۶ نشان داده شده است.

همان‌طور که از این تصویر برمی‌آید، توزیع بارها و نیروهای محلی (با شاخص‌های مثبت و منفی) در این سامانه مولکولی به خوبی قابل مشاهده است. انتظار می‌رود وجود این عوامل بتواند بر قابلیت اتصال این دارو با دی‌ان‌ای بیافزاید.

اگرچه تاکنون پژوهش‌های پیرامون اثر درمانی تاموکسیفن [۳۵] و بررسی اثرات ژنی در سرطان سینه [۳۸-۳۶] صورت گرفته است، اما هنوز پژوهشی جامع پیرامون سازوکار اتصال دی‌ان‌ای با داروهای ضدسرطانی (به‌ویژه در مقیاس اتمی) و همچنین بررسی دقیق اثر عوامل خارجی بر سازوکار این اتصال انجام نشده است. از این رو، در ادامه این پژوهش، به مطالعه اثر عوامل خارجی (مانند میدان الکتریکی مناسب) بر سازوکار انتقال بار و انرژی در داروی تاموکسیفن و نحوه اتصال آن با دی‌ان‌ای پرداخته خواهد شد.

هرچند پژوهش‌های تکمیلی پیرامون این موضوع در حال انجام است (از اهداف آتی پژوهش)، اما نتایج اولیه نشان داده است که اعمال میدان یا ولتاژ مناسب خارجی بر سامانه مولکولی این دارو می‌تواند منجر به جدایی مراکز مثبت و منفی بار در سامانه و تغییر قطبش‌پذیری (پاسخ مولکول به میدان خارجی) و به تبع آن تغییر در شکاف HLG و تغییر نقشه راه چگالی و انرژی الکترونی این دارو شود. یک نمونه از این نتایج در تصویر شماره ۴ نشان داده شده است.

بر اساس تحلیل نتایج اثرمیدان می‌توان پیش‌بینی کرد که

21. Natural Bond Orbital

سامانه مولکولی این دارو را بتوان به بخش‌های درون مولکولی دهنده‌الکترون و گیرنده‌الکترون بخش‌بندی کرد. این چنین بخش‌بندی درون مولکولی در تعیین بخش‌های مولکولی فعال در انتقالات الکترونی و پدیده های جذبی (مانند اتصال با دی‌ان‌ای) می‌تواند مفید واقع شود.

نتیجه‌گیری

ترکیباتی که در ساختار خود بخش آروماتیک بیشتری داشته و مسطح هستند، در اثر برهم‌کنش با دی‌ان‌ای بین زوج بازهای دی‌ان‌ای قرار می‌گیرند و پدیده اینترکلیت شدن رخ می‌دهد و داروهایی که خاصیت ضدسرطانی دارند، بیشتر برهم‌کنش هیدروفوبی از نوع اینترکلیتی یا شیاری دارند که در بخش تجربی این پژوهش، برهم‌کنش محلول تاموکسیفن با Ct-DNA با استفاده از تکنیک‌های اسپکتروسکوپی و ویسکومتری بررسی شد و طیف جذبی اثرهایپرکرومیسم ناشی از برهم‌کنش سطحی یا الکتروستاتیک و اینترکلیتی تاموکسیفن با دی‌ان‌ای است.

اما اثر هایپوکرومیسم نشان از برهم‌کنش‌های هیدروفوب بین تاموکسیفن و دی‌ان‌ای است که ناشی از پیوند شدن دارو در جایگاه‌های اینترکلیتی یا شیاری است. نتایج تجربی به‌دست‌آمده نشان‌دهنده اثر غلظت در چگونگی پیوند شدن مولکول تاموکسیفن به دی‌ان‌ای است. درمجموع، بررسی نتایج تجربی بیانگر درگیر بودن جایگاه‌های دی‌ان‌ای در زمان پیوند شدن با داروی تاموکسیفن است. با توجه به اینکه در این پژوهش مشخص شد که تاموکسیفن با دی‌ان‌ای برهم‌کنش دارد، جهت تکمیل مکانیسم اثر دارو می‌بایست بررسی کرد که آیا این دارو با سایر ترکیبات، ازجمله پروتئین‌ها نیز برهم‌کنش دارد یا خیر؟ که خود تحقیق دیگری می‌طلبد.

به علاوه، ارزیابی ساختار کوانتومی مولکول تاموکسیفن و همچنین تحلیل نتایج محاسباتی (مانند تصاویر نقشه راه چگالی الکترونی و انرژی‌های جنبشی / پتانسیل / ویریال محلی) نشان داد که سامانه مولکولی تاموکسیفن می‌تواند نقش بسزایی در سازوکار توزیع بازتوزیع گسترده محلی بار و انرژی داشته و به تبع آن این مولکول می‌تواند در سازوکارهای جذب سطحی یا پیوندی با دی‌ان‌ای به خوبی عمل کند.

تحلیل نتایج DFT / AIM نشان داد که اتم‌های اکسیژن و نیتروژن می‌توانند به عنوان قطب‌های اصلی مبادله بار و انرژی (نقاط اتصال) در این دارو در نظر گرفته شوند. درواقع، ویژگی‌های الکترونی ارتعاشی هر بستر اتمی از این دارو، بازتابی از چگونگی سازوکار (بازتوزیع) بار و انرژی میان بسترهای مختلف اتمی یا بخش‌های مختلف درون مولکولی در این دارو است.

همچنین پایداری ترمودینامیکی و فاصله مناسب میان اوربیتال‌های مرزی (HOMO / LUMO) تاموکسیفن و همچنین وجود برهم‌کنش‌های الکترواستاتیکی درون مولکولی نسبتاً قابل توجه در این سامانه مولکولی نشان‌دهنده نقش مهم پیوندهای π– مزدوج موجود در حلقه‌های آروماتیک آن در فعال کردن نقاط جذب سطحی در صفحه مولکولی این دارو است.

در آخر به نظر می‌رسد، با استفاده از روش‌ها و نظریه‌های کوانتومی جدید (مانند AIM) بتوان به مطالعه بنیادین و کوانتومی مولکول‌های دارویی در مقیاس اتمی پرداخت. این مطالعه بنیادین می‌تواند نقش بسزایی در مطالعه، ارزیابی و شناسایی جایگاه‌های پیوندی دارو با بافت‌های هدف (دارورسانی هدفمند) داشته باشد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

با توجه به اینکه مطالعه روی دی‌ان‌ای غیرانسانی است، نیاز به کد اخلاقی نیست.

حامی مالی

این مقاله از پایان‌نامه کارشناسی ارشد نویسنده اول در گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه قم، قم استخراج شده است.

مشارکت نویسندگان

طرح موضوع: رضا صفری، مریم نجات دهکردی، انجام آزمایشات و محاسبات: فاطمه شرفی بجگان، تحلیل نتایج: رضا صفری، مریم نجات دهکردی، فاطمه شرفی بجگان؛ نگارش متن و بازبینی: تمام نویسندگان.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

از معاونین پژوهشی و مدیر گروه‌های محترم رشته شیمی در دانشگاه‌های قم و آزاد اسلامی (واحد شهرکرد) به دلیل فراهم‌آوری امکانات و تجهیزات پژوهشی لازم، کمال قدردانی و سپاس را داریم.

References

[1] Shokohi-Pour Z, Chiniforoshan H, Sabzalian MR, Esmaeili SA, Momtazi-Borojeni AA. Cobalt (II) complex with novel unsymmetrical tetradentate Schiff base (ON) ligand: In vitro cytotoxicity studies of complex, interaction with DNA/protein, molecular docking studies, and antibacterial activity. J Biomol Struct Dyn. 2018; 36(2):532-49. [DOI:10.1080/07391102.2017.1287006] [PMID]

[2] Agudelo D, Bourassa P, Bérubé G, Tajmir-Riahi HA. Review on the binding of anticancer drug doxorubicin with DNA and tRNA: Structural models and antitumor activity. J Photochem Photobiol B. 2016; 158:274-9. [DOI:10.1016/j.jphotobiol.2016.02.032] [PMID]

[3] Liu W, Guo Y, Wang K, Zhou X, Wang Y, Lü J, et al. Atomic force microscopy-based single-molecule force spectroscopy detects DNA base mismatches. Nanoscale. 2019; 11(37):17206-10. [DOI:10.1039/C9NR05234H] [PMID]

[4] Patel HK, Bihani T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. Pharmacol Ther. 2018; 186:1-24. [DOI:10.1016/j.pharmthera.2017.12.012] [PMID]

[5] Gong L, Tang H, Luo Z, Sun X, Tan X, Xie L, et al. Tamoxifen induces fatty liver disease in breast cancer through the MAPK8/FoxO pathway. Clin Transl Med. 2020; 10(1):137-50. [DOI:10.1002/ctm2.5] [PMID] [PMCID]

[6] Shagufta, Ahmad I. Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives. Eur J Med Chem. 2018; 143:515-31. [DOI:10.1016/j.ejmech.2017.11.056] [PMID]

[7] Di Benedetto L, Giovanale V, Caserta D. Endometrial tubal metaplasia in a young puerperal woman after breast cancer. Int J Clin Exp Pathol. 2015; 8(6):7610-3. [PMCID]

[8] Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol. 2014; 32(21):2255-69. [DOI:10.1200/JCO.2013.54.2258] [PMID] [PMCID]

[9] Hassan AA, Aly AA, Mohamed NK, El Shaieb KM, Makhlouf MM, Abdelhafez EMN, et al. Design, synthesis, and DNA interaction studies of furoimidazo [3.3.3] propellane derivatives: Potential anticancer agents. Bioorg Chem. 2019; 85:585-99. [DOI:10.1016/j.bioorg.2019.02.027] [PMID] [PMCID]

[10] Dareini M, Amiri Tehranizadeh Z, Marjani N, Taheri R, Aslani-Firoozabadi S, Talebi A, et al. A novel view of the separate and simultaneous binding effects of docetaxel and anastrozole with calf thymus DNA: Experimental and in silico approaches. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. 2020; 228:117528. [DOI:10.1016/j.saa.2019.117528] [PMID]

[11] Nejat Dehkordi M, Akerman B. Interaction of DNA with water soluble complex of Nickle and formation of DNA cross-links. Chem Biol Interact. 2018; 282:55-62. [DOI:10.1016/j.cbi.2018.01.007] [PMID]

[12] Tan LF, Liu XH, Chao H, Ji LN. Synthesis, DNA-binding and photocleavage studies of ruthenium (II) complex with 2-(3′-phenoxyphenyl) imidazo [4, 5-f] [1, 10] phenanthroline. J Inorg Biochem. 2007; 101(1):56-63. [DOI:10.1016/j.jinorgbio.2006.08.006] [PMID]

[13] Brodzki A, Tatara MR, Brodzki P, Balicki I. DNA adduct assessment during antihormonal treatment of perianal gland tumors with tamoxifen in male dogs. In Vivo. 2019; 33(3):731-5. [DOI:10.21873/invivo.11532] [PMID] [PMCID]

[14] Rajaniemi H, Koskinen M, Mäntylä E, Hemminki K. DNA binding of tamoxifen and its analogues: Identification of the tamoxifen-DNA adducts in rat liver. Toxicol Lett. 1998; 102-3:453-7. [DOI:10.1016/S0378-4274(98)00338-5]

[15] Matta CF, Boyd RJ. The quantum theory of atoms in molecules: From solid state to DNA and drug design. Germany: Wiley; 2007. [DOI:10.1002/9783527610709]

[16] 16. Shameera Ahamed TK, Rajan VK, Sabira K, Muraleedharan K. DFT and QTAIM based investigation on the structure and antioxidant behavior of lichen substances Atranorin, Evernic acid and Diffractaic acid. Comput Biol Chem. 2019; 80:66-78. [DOI:10.1016/j.compbiolchem.2019.03.009] [PMID]

[17] Dehkordi MN, Bordbar AK, Mehrgardi MA, Mirkhani V. Spectrophotometric study on the binding of two water soluble Schiff base complexes of Mn (III) with ct-DNA. J Fluoresc. 2011; 21(4):1649-58. [DOI:10.1007/s10895-011-0854-y] [PMID]

[18] Zhao Z, Li E, Qin Y, Liu X, Zou Y, Wu H, et al. Density functional theory (DFT) studies of vanadium-titanium based selective catalytic reduction (SCR) catalysts. J Environ Sci (China). 2020; 90:119-37. [DOI:10.1016/j.jes.2019.11.008] [PMID]

[19] Rojas S, Parravicini O, Vettorazzi M, Tosso R, Garro A, Gutiérrez L, et al. Combined MD/QTAIM techniques to evaluate ligand-receptor interactions. Scope and limitations. Eur J Med Chem. 2020; 208:112792. [DOI:10.1016/j.ejmech.2020.112792] [PMID]

[20] Matta CF. Modeling biophysical and biological properties from the characteristics of the molecular electron density, electron localization and delocalization matrices, and the electrostatic potential. J Comput Chem. 2014; 35(16):1165-98. [DOI:10.1002/jcc.23608]

[21] Hammoudan I, Chtita S, Riffi-Temsamani D. QTAIM and IRC studies for the evaluation of activation energy on the C=P, C=N and C=O Diels-Alder reaction. Heliyon. 2020; 6(8):e04655. [DOI:10.1016/j.heliyon.2020.e04655] [PMID] [PMCID]

[22] Levine IN. Quantum chemistry. London: Person; 2013.

[23] Biegler F, Schonbohm H, Bader RWF. AIM2000 Program Package, Ver. 2.0. Canada, Hamilton: McMaster University; 2002.

[24] 24. von Rudorff GF, von Lilienfeld OA. Atoms in molecules from alchemical perturbation density functional theory. J Phys Chem B. 2019; 123(47):10073-82. [DOI:10.1021/acs.jpcb.9b07799] [PMID]

[25] Shahbazy M, Pakravan P, Kompany-Zareh M. Multivariate spectrochemical analysis of interactions of three common Isatin derivatives to calf thymus DNA in vitro. J Biomol Struct Dyn. 2017; 35(12):2539-56. [DOI:10.1080/07391102.2016.1225604] [PMID]

[26] Soni A, Khurana P, Singh T, Jayaram B. A DNA intercalation methodology for an efficient prediction of ligand binding pose and energetics. Bioinformatics. 2017; 33(10):1488-96. [DOI:10.1093/bioinformatics/btx006] [PMID]

[27] Cui F, Liu Q, Luo H, Zhang G. Spectroscopic, viscositic and molecular modeling studies on the interaction of 3′-azido-daunorubicin thiosemicarbazone with DNA. J Fluoresc. 2014; 24(1):189-95. [DOI:10.1007/s10895-013-1285-8] [PMID] [PMCID]

[28] Shahabadi N, Mohammadi S, Alizadeh R. DNA interaction studies of a new platinum(II) complex containing different aromatic dinitrogen ligands. Bioinorg Chem Appl. 2011; 2011:429241. [DOI:10.1155/2011/429241] [PMID] [PMCID]

[29] Krokidis MG, Molphy Z, Efthimiadou EK, Kokoli M, Argyri SM, Dousi I, et al. Assessment of DNA topoisomerase I unwinding activity, radical scavenging capacity, and inhibition of breast cancer cell viability of N-alkyl-acridones and N,N′-dialkyl-9,9′-biacridylidenes. Biomolecules. 2019; 9(5):177. [DOI:10.3390/biom9050177] [PMID] [PMCID]

[30] Qais FA, Ahmad I. In vitro interaction of cefotaxime with calf thymus DNA: Insights from spectroscopic, calorimetric and molecular modelling studies. J Pharm Biomed Anal. 2018; 149:193-205. [DOI:10.1016/j.jpba.2017.10.016] [PMID]

[31] Rahman Y, Afrin S, Husain MA, Sarwar T, Ali A, Shamsuzzaman, et al. Unravelling the interaction of pirenzepine, a gastrointestinal disorder drug, with calf thymus DNA: An in vitro and molecular modelling study. Arch Biochem Biophys. 2017; 625-6:1-12. [DOI:10.1016/j.abb.2017.05.014] [PMID]

[32] Nogueira JJ, Plasser F, González L. Electronic delocalization, charge transfer and hypochromism in the UV absorption spectrum of polyadenine unravelled by multiscale computations and quantitative wavefunction analysis. Chem Sci. 2017; 8(8):5682-91. [DOI:10.1039/C7SC01600J] [PMID] [PMCID]

[33] Das RP, Singh BG, Kunwar A, Ramani MV, Subbaraju GV, Hassan PA, et al. Tuning the binding, release and cytotoxicity of hydrophobic drug by Bovine Serum Albumin nanoparticles: Influence of particle size. Colloids Surf B Biointerfaces. 2017; 158:682-8. [DOI:10.1016/j.colsurfb.2017.07.048] [PMID]

[34] Shahabadi N, Hakimi M, Morovati T, Fatahi N. DNA binding affinity of a macrocyclic copper (II) complex: Spectroscopic and molecular docking studies. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2017; 36(8):497-510. [DOI:10.1080/15257770.2017.1332370] [PMID]

[35] Shahabadi N, Akhtarshenas S, Hadidi S. Synthesis, characterization and DNA interaction studies of new copper complex containing pseudoephedrine hydrochloride drug. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2019; 38(9):680-99. [DOI:10.1080/15257770.2019.1599909] [PMID]

[36] Karimi Moghadam S, Dorostkar R, Hesami Takallou S. [Evaluation of human endogenous retrovirus K expression in the blood of breast cancer patients (Persian)]. J Arak Univ Med Sci. 2018; 20(11):87-95. https://www.sid.ir/FileServer/JF/651139612809

[37] Yousefi Z, F Homayie, S Rafei. [The evaluation of the endometrial thickness of amenorrhea breast cancer patients treated with tamoxifen (Persian)]. J Arak Univ Med Sci. 2011; 14(5):101-7. https://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?id=215602

[38] Anoushirvani AA, Ahmadi A, Aghabozorgi R, Khalili S, Sahraei M, Fereydouni T, et al. [Gengenotypic evaluation of Hsa-miR-433-3p binding site in the regulatory region of TYMS in breast cancer patients (Persian)]. J Arak Univ Med Sci. 2018; 21(2):1-9. http://jams.arakmu.ac.ir/article-1-5608-en.pdf

This Page Intentionally Left Blank