

Application of molecular docking to study 6-Mercaptopurine-binding to human serum albumin*

Zastosowanie dokowania molekularnego w badaniu wiązania
6-Merkaptopuryny z albuminą surowicy krwi ludzkiej

Jolanta Sochacka¹, Bartosz Pawełczak², Andrzej Sobczak¹

ABSTRACT

Human serum albumin (HSA) is a major protein component of blood plasma and due to its endogenous and exogenous ligand binding properties, plays an important role in the distribution and therapeutic effectiveness of drug. The studies of interaction of ligands with HSA by molecular docking are important from a theoretical viewpoint as they attempt to explain the relationship between the structure of ligand and the function of protein and also in terms of practical applications in medicine. In the work, the interaction of HSA with 6-Mercaptopurine (6-MP) used as anticancer and immunosuppressive drug was examined by molecular docking. The docking procedure was performed with the program Molegro Virtual Docker (MVD). The initial 6-MP conformation was energy-minimized using semiempirical (AM1) method implemented in CS Chem3D Ultra CambridgeSoft v.7.0.0 software and then imported to MVD. The X-ray structure of HSA (1AO6) was obtained from the Protein Data Bank (PDB). The potential binding sites (cavities) were identified automatically using the cavities detection algorithm. The 6-MP molecules in solution at pH 7.4 occur as a mixture of neutral and anionic forms, therefore both forms of 6-MP were docked one at a time. Docking experiment uncovered at least two binding sites of 6-MP in HSA structure. It was found that in case of neutral form of 6-MP the binding force was mainly hydrophobic interaction, while the electrostatic interaction and hydrogen bond were involved in the binding process of anionic form of 6-MP.

KEY WORDS

molecular docking, human serum albumin, 6-Mercaptopurine

¹Department of General and Inorganic Chemistry,

²Student Research Group at the Department of General and Inorganic Chemistry, School of Pharmacy with Division of Laboratory Medicine Medical University of Silesia in Katowice

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Dr n. farm. Jolanta Sochacka
Department of General and Inorganic Chemistry
School of Pharmacy with Division of Laboratory Medicine
Medical University of Silesia in Katowice
Jagiellońska 4
41-200 Sosnowiec
tel. +48 32 364 15 65
e-mail: jsochacka@sum.edu.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2011, 65, 3, 41–48
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

* This work was financially supported by the Medical University of Silesia (KNW-2-025/09).

STRESZCZENIE

Albumina surowicy krwi ludzkiej pełni ważną rolę w transporcie i rozmieszczeniu w organizmie substancji endogennych i egzogennych, w tym również leków. Znajomość mechanizmu oddziaływania leków z albuminą może być pomocna w przewidywaniu potencjalnych interakcji z innymi lekami i substancjami chemicznymi na etapie wiązania z albuminą, zapewniając bezpieczną terapię, szczególnie w terapii wielolekowej. Symulacja tego oddziaływania metodą dokowania molekularnego pozwala na opisanie zależności między strukturą i aktywnością biologiczną i może być alternatywą lub uzupełnieniem badań *in vitro*. W pracy przedstawiono możliwość wykorzystania techniki dokowania molekularnego do oceny oddziaływania 6-Merkaptopuryny (6-MP), leku stosowanego w terapii przeciwnowotworowej i immunosupresyjnej, z albuminą surowicy krwi ludzkiej. Procedurę dokowania 6-MP do cząsteczki albuminy przeprowadzono za pomocą programu komputerowego Molegro Virtual Docker (MVD). Strukturę rentgenowską HSA opisaną kodem 1AO6 pobrano z bazy białek Protein Data Bank (PDB.org). Układ przestrzenny cząsteczki 6-MP o zminimalizowanej energii opracowano za pomocą programu CS Chem3D Ultra CambridgeSoft v.7.0.0. Cząsteczkę 6-MP, ze względu na fakt, że w roztworze wodnym o fizjologicznym pH występuje w mieszaninie formy zdysocjowanej i niezdisocjowanej dokowano jednocześnie w obu formach. Uzyskane wyniki wskazują, że 6-MP może wiązać się do albuminy w co najmniej dwóch miejscach wiążących. W przypadku cząsteczki niezdisocjowanej oddziaływania wiążące mają charakter hydrofobowy, natomiast cząsteczka zdysocjowana oddziałuje z albuminą głównie poprzez wiązania wodorowe oraz oddziaływanie elektrostatyczne z dodatnio naładowaną resztą lizyny, które stabilizuje powstający kompleks.

SŁOWA KLUCZOWE

dokowanie molekularne, albumina surowicy krwi ludzkiej, 6-Merkaptopuryna

INTRODUCTION

Human serum albumin (HSA) is a major protein component of blood plasma (52–60%) and due to its ligand binding properties, plays an important role in the transport and distribution of many endogenous and exogenous substances, such as hormones, fatty acids, metals and numerous pharmaceuticals. The biological half-life in the body, distribution, metabolism and finally therapeutic effectiveness of various drugs can be significantly altered as a result of binding to HSA. If the drugs are reversibly bound to albumin then they exist in bound and unbound forms in serum. The bound fraction may act as a depot from which drug is slowly released. The unbound fraction exhibits pharmacological effects and may be metabolized, because only that portion of a drug which is not bound with albumin is bioactive. Between bound and unbound states exists the chemical equilibrium. Since the unbound portion is being metabolized or excreted from the body, the bound portion will be released from the reser-

voir in order to maintain equilibrium. The unbound fraction of one drug can be altered by other drugs that are used at the same time and bind to the same binding sites. The number of albumin binding sites is limited, therefore concurrent binding will exist between two drugs. Co-binding of two drugs or displacement of one drug by another with higher affinity may increase free drug concentration in serum and consequently may alter the pharmacological response. It is important when drugs are used in patients who received multi-drug therapy, that drugs are highly protein bound and have low therapeutic index [1,2,3].

The study of the binding characteristics of drugs to albumin is important in pharmacology and clinical medicine, and also in research and design of new compounds. Numerous methods have been frequently employed for detailed assessment of molecular interaction and pharmacokinetic implication of drug-protein binding. The techniques for investigation of the serum albumin binding of drugs include among others equilibrium dialysis, electro-