

Study of the interaction between MDM2 antagonists and the P53-MDM2 protein complex through molecular docking to evaluate their effect on P53 protein stabilization in breast cancer cells

Ali yousefian¹, Fatemeh Moradian^{2*}

1. Department of Basic Sciences Group, Sari Agricultural Sciences and Natural Resources University, Sari, Mazandaran, Iran (Corresponding Author).

2. Associate Professor, Department of Basic Sciences, Sari Agricultural Sciences and Natural Resources University, Sari, Iran (f.moradian@sanru.ac.ir).

Article history:

Received:10/02/2025 Revised:13/02/2025 Accepted:25/02/2025

Abstract

Breast cancer is one of the most common types of cancer among women worldwide. Genetic alterations and disruptions in the regulation of key signaling pathways, including the instability of the P53 protein, contribute to the progression of breast cancer. The MDM2 protein, a negative regulator of P53, is frequently expressed in breast cancer and leads to the degradation and functional inactivation of P53. In recent years, extensive efforts have been made to design effective antagonists to inhibit MDM2 function. These small-molecule compounds are designed to restore P53 activity and hold significant potential for targeted breast cancer therapy. In the present study, the interaction of the MDM2 protein with selected antagonists, including Nutlin-3, MI-63, and Idasanutlin, was investigated using the molecular docking method. The aim of this research was to evaluate the binding affinity of these antagonists to the MDM2 protein and assess their effectiveness in inhibiting MDM2 and stabilizing P53. The results indicated that the molecule MI-63 exhibited a stronger binding affinity to MDM2 compared to Idasanutlin and Nutlin-3. Therefore, it can be hoped that this antagonist may inhibit the MDM2 protein, prevent the degradation of P53,

and ultimately stabilize its function.

Keywords: Breast cancer, P53, MDM2, Molecular docking, Antagonists.

زیست‌شناسی مولکولی کاربردی

سال سوم / شماره ۵ / زمستان ۱۴۰۳

صفحات : ۸۷-۱۰۱

تاریخ بارگزاری: ۱۴۰۳/۱۱/۰۷

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۱۱/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۰۷

مطالعه برهم‌کنش بین آنتاگونیست‌های MDM2 با کمپلکس پروتئینی P53-MDM2 توسط داکینگ مولکولی جهت بررسی اثر آن‌ها بر میزان تثبیت پروتئین P53 در سلول‌های سرطان پستان

علی یوسفیان^۱، فاطمه مرادیان^{۲*}

۱. گروه علوم پایه، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی ساری، ساری، مازندران، ایران (نویسنده مسئول).

۲. دانشیار بیوشیمی، گروه علوم پایه، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی ساری (f.moradian@sanru.ac.ir)

تاریخ بارگزاری: ۱۴۰۳/۱۱/۰۷ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۱۱/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۰۷

چکیده

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین انواع سرطان در زنان سراسر جهان است. تغییرات ژنتیکی و اختلال در تنظیم مسیرهای کلیدی سیگنالینگ از جمله ناپایداری پروتئین P53 به پیشرفت سرطان پستان کمک می‌کند. پروتئین MDM2، یک تنظیم‌کننده منفی P53 است که غالباً در سرطان پستان بیان می‌شود و منجر به تخریب و غیرفعال‌سازی عملکرد P53 می‌گردد. در سال‌های اخیر، تلاش‌های گسترده‌ای برای طراحی آنتاگونیست‌های مؤثر در مهار عملکرد MDM2 انجام شده است. این ترکیبات کوچک مولکولی با هدف بازیابی عملکرد P53 طراحی شده‌اند و پتانسیل بالایی در درمان هدفمند سرطان پستان دارند. در پژوهش حاضر، برهم‌کنش پروتئین MDM2 با

آنتاگونیست‌های منتخب شامل Nutlin-3، MI-63 و Idasanutlin با استفاده از روش داکینگ مولکولی مورد بررسی قرار گرفت. هدف از این پژوهش، بررسی میل اتصال این آنتاگونیست‌ها به پروتئین MDM2 و ارزیابی کارایی آن‌ها در مهار این پروتئین و تثبیت P53 بود. نتایج نشان دادند که مولکول MI-36 میل اتصال قوی‌تری با MDM2 نسبت به Nutlin-3 و Idasanutlin دارد؛ بنابراین می‌توان امیدوار بود که این آنتاگونیست بتواند با مهار پروتئین MDM2 از تخریب پروتئین P53 جلوگیری و سبب تثبیت آن شود.

کلمات کلیدی: سرطان پستان، P53، MDM2، داکینگ مولکولی، آنتاگونیست.

مقدمه

براساس آمارهای جهانی، سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در زنان است که سبب ایجاد نگرانی عمده‌ای در سلامت زنان در سراسر جهان شده است. طبق آمار جهانی در مورد سرطان پستان در سال ۲۰۲۰، حدود ۲،۳ میلیون مورد جدید ابتلا به سرطان پستان در سراسر جهان وجود داشته است که تقریباً ۱۱،۷٪ از کل موارد ابتلا به سرطان را تشکیل می‌دهد. علاوه بر این، مرگ‌ومیر ناشی از سرطان پستان تقریباً به ۶۸۵۰۰۰ نفر رسیده است که حدود ۶،۹٪ از کل مرگ‌ومیر سرطان را نشان می‌دهد. [۱،۲] همچنین طبق پیش‌بینی مجله *The breast* میزان ابتلا به سرطان سینه با افزایش ۴۰ درصدی به یک میلیون بیمار جدید در سال و میزان مرگ‌ومیر ناشی از این سرطان با افزایش ۵۰ درصدی به بیش از ۱ میلیون مرگ در سال افزایش خواهد یافت. [۳] به‌رغم پیشرفت در گزینه‌های درمانی، از جمله جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی، توسعه روش‌های درمانی مؤثر برای سرطان پستان یک چالش مهم است. این سرطان با رشد غیرطبیعی و تکثیر سلول‌های پستان، که اغلب در اثر تغییرات ژنتیکی و اختلال در تنظیم مسیرهای کلیدی سیگنالینگ ایجاد می‌شوند، به‌وجود می‌آید. [۴]

ژن p53 به‌عنوان یک ژن سرکوبگر تومور شناخته شده است که نقش مهمی در حفظ

پایداری ژنومی و جلوگیری از پیشرفت سرطان از جمله سرطان پستان دارد. این ژن با ۲۰ کیلوباز طول بر روی بازوی کوتاه از کروموزوم ۱۷ قرار دارد P17 و دارای ۱۱ اگزون است. [۵،۶] پروتئین P53 به‌عنوان یک فاکتور رونویسی عمل می‌کند که بیان طیف گسترده‌ای از ژن‌های درگیر در کنترل چرخه سلولی، ترمیم DNA، آپوپتوز و پیری را تنظیم و به‌عنوان یک سرکوبگر تومور عمل می‌کند. این پروتئین نقش مهمی در جلوگیری از تکثیر سلول‌های دارای DNA آسیب‌دیده یا ناهنجاری‌های ژنتیکی دارد. [۷،۸] در سلول‌های طبیعی، پروتئین P53 در سطح بسیار پایینی بیان می‌شود، اما در صورت آسیب DNA یا استرس سلولی، P53 تثبیت و فعال می‌شود. پس از فعال شدن، پروتئین P53 می‌تواند چرخه سلولی را برای ترمیم DNA یا القاء مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) جهت از بین بردن سلول‌های آسیب‌دیده، متوقف کند. [۹] بااین‌حال، در بسیاری از انواع سرطان، از جمله سرطان پستان، بیان بیش از حد پروتئین MDM2 منجر به تخریب و غیرفعال شدن P53 می‌شود. [۱۰]

MDM2 پروتئینی است که با اتصال به پروتئین P53 میزان آن را تنظیم می‌کند و تخریب آن را از طریق سیستم ubiquitin-proteasome ترویج می‌کند. MDM2 به‌عنوان یک لیگاز ubiquitin E3 عمل می‌کند و اتصال مولکول‌های یوبیوئیتین به P53 را تسهیل می‌کند و آن را در معرض تخریب قرار می‌دهد. همچنین MDM2 فعالیت رونویسی P53 را مهار می‌کند و بیشتر عملکردهای سرکوب‌کننده تومور آن را به خطر می‌اندازد. [۱۱] این اختلال در مسیر تنظیمی P53-MDM2 به سلول‌های سرطانی اجازه می‌دهد تا از نقاط بازرسی چرخه سلولی فرار کنند و تکثیر سلولی کنترل نشده را ترویج کنند. [۱۲]

مطالعات نشان داده‌اند که MDM2 غالباً در بافت‌های سرطان پستان در مقایسه با بافت‌های طبیعی پستان بیشتر بیان می‌شود. بیان بیش از حد MDM2 با مهار عملکرد P53 به‌عنوان سرکوبگر تومور به پیشرفت سرطان پستان کمک می‌کند. سطح بالای بیان MDM2 با رفتار تومور تهاجمی، مقاومت در برابر شیمی‌درمانی و نتایج ضعیف بیمار همراه است. [۱۳،۱۴] بنابراین، هدف قرار دادن مسیر MDM2-P53 در سرطان پستان

به‌عنوان یک استراتژی درمانی بالقوه مورد توجه واقع شده است. آنتاگونیست‌های MDM2 مهارکننده‌های قوی و انتخابی برهم‌کنش MDM2-P53 هستند. این مولکول، به محل اتصال میان P53 در MDM2 متصل می‌شود و تعامل P53-MDM2 را مختل می‌کند. این مولکول‌ها از اتصال میان MDM2 به P53 و هدف قرار دادن آن برای تخریب P53 جلوگیری می‌کنند. در نتیجه P53 تثبیت شده و در سلول تجمع می‌یابد. سپس P53 تثبیت شده می‌تواند ژن‌های هدف پایین‌دستی را فعال کند که در توقف چرخه سلولی و آپوپتوز نقش دارند و منجر به مهار رشد تومور می‌شود. [۱۵، ۱۶] در مطالعه حاضر، برهم‌کنش و میزان اتصال سه آنتاگونیست به MDM2 شامل MI-63، Nutlin-3 و Idasanutlin با استفاده از ابزار داکینگ مولکولی مورد بررسی قرار گرفتند.

روش‌ها

تعیین ساختار سوم پروتئین MDM2 و ساختارهای آنتاگونیست‌ها به منظور دستیابی به ساختار سوم پروتئین MDM2 و همچنین شناسایی ساختارهای سه‌بعدی آنتاگونیست‌های مربوطه، از پایگاه‌های داده معتبر استفاده شد. به منظور دستیابی به ساختار سه‌بعدی پروتئین MDM2، از پایگاه داده پروتئین (Protein Data Bank, PDB) به آدرس www.rcsb.org بهره گرفته شد. این پایگاه داده یکی از منابع معتبر و جامع در زمینه ذخیره و ارائه ساختارهای سه‌بعدی مولکول‌های زیستی از جمله پروتئین‌ها است. داده‌های ساختاری به صورت فایل‌های PDB در دسترس هستند که اطلاعات سه‌بعدی دقیق اتم‌ها و پیوندها را ارائه می‌دهند. ساختار انتخاب شده برای پروتئین MDM2 در شکل ۱ نمایش داده شده است. برای به‌دست آوردن ساختار سه‌بعدی آنتاگونیست‌های MI-63، Nutlin-3 و Idasanutlin، از پایگاه داده اطلاعات شیمیایی PubChem به آدرس www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov استفاده شد. این پایگاه داده که زیر نظر مؤسسه ملی سلامت ایالات متحده (NIH) مدیریت می‌شود، اطلاعات جامعی درباره ترکیبات شیمیایی، خواص فیزیکی و شیمیایی، زیست‌فعالیت‌ها و همچنین ساختارهای دوجزئی و

سه‌بعدی مولکول‌ها ارائه می‌دهد.



شکل ۱: ساختار سه‌بعدی پروتئین MDM2 با کد hfz4 در PDB

آماده‌سازی لیگاند و رسپتور

ابتدا برای آماده‌سازی پروتئین (رسپتور)، ساختار سه‌بعدی پروتئین MDM2 که از پایگاه داده PDB به‌دست آمده بود، مورد پردازش قرار گرفت. در این مرحله، حذف یون‌ها، مولکول‌های آب کریستالی، و سایر مولکول‌های ناخواسته برای افزایش دقت شبیه‌سازی انجام شد. همچنین برای افزودن اتم‌های هیدروژن به ساختار پروتئین جهت تکمیل پیوندهای هیدروژنی و بهبود کیفیت ساختار، از نرم‌افزار Chimera نسخه ۱,۱۶ استفاده

شد. [۱۷] علاوه بر این، بهینه‌سازی سطح انرژی (Energy Minimization) پروتئین نیز توسط Chimera نسخه ۱,۱۶ انجام شد. در این فرایند، با استفاده از الگوریتم‌های بهینه‌سازی، ساختار پروتئین به حالت پایدارتر و با حداقل انرژی ممکن رسانده شد تا از بروز تغییرات غیرواقعی در هنگام شبیه‌سازی جلوگیری شود.

داکینگ مولکولی

پس از آماده‌سازی و بهینه‌سازی ساختار پروتئین و لیگاندها، مرحله داکینگ مولکولی برای بررسی برهم‌کنش میان این مولکول‌ها آغاز شد. برای انجام داکینگ مولکولی، از نرم‌افزار Autodock Vina که یکی از ابزارهای پیشرفته و محبوب در این حوزه است، استفاده گردید. [۱۸، ۱۹] برای تسهیل فرایند و مدیریت ورودی‌ها، رابط کاربری PyRx به کار گرفته شد که امکان پردازش و تنظیم پارامترها را در محیطی گرافیکی فراهم می‌آورد. ساختارهای بهینه‌شده پروتئین و لیگاندها به‌عنوان ورودی به Autodock Vina وارد شدند. در این مرحله، فرایند داکینگ براساس الگوریتم‌های جست‌وجوی پیشرفته برای تعیین بهترین موقعیت لیگاند در سایت فعال پروتئین انجام گرفت. برای ارزیابی کیفیت و دقت داکینگ، امتیازدهی براساس پارامترهای مختلف از جمله MolDock Score و روش MolDock SE صورت پذیرفت. این امتیازدهی، نشان‌دهنده میزان پایداری و مطلوبیت برهم‌کنش لیگاند با پروتئین هدف است. همچنین برای بررسی و نمایش دقیق اتصال لیگاند به پروتئین، از نرم‌افزار PyMOL نسخه ۲,۵,۷ استفاده شد. این نرم‌افزار با ارائه قابلیت‌های پیشرفته در تجسم ساختارهای مولکولی، امکان مشاهده برهم‌کنش‌ها، موقعیت قرارگیری لیگاند، و نحوه اتصال آن به پروتئین را به صورت سه‌بعدی فراهم می‌کند.

نتایج و بحث

نتایج داکینگ مولکولی نشان داد بیشترین قدرت اتصال به پروتئین MDM2 مربوط به مولکول MI-63 با قدرت اتصال ۷,۴- کیلوکالری بر مول و سپس به ترتیب مربوط به

مولکول Idasanutlin با قدرت اتصال ۷,۱- و Nutlin-3 با قدرت اتصال ۵,۸- کیلوکالری بر مول بود؛ بنابراین مولکول MI-63 می‌تواند مؤثرتر موجب مهار پروتئین MDM2 شود (جدول ۱).

مطالعه ما نشان می‌دهد که MI-63 نسبت به هر دو مولکول Nutlin-3 و ایداسانوتلین، اتصال قوی‌تری به MDM2 دارد، در حالی که Idasanutlin نیز نسبت به Nutlin-3 از تمایل اتصال بیشتری برخوردار است. این نتایج با داده‌های مطالعات متعددی که بر قدرت MI-63 تأکید دارند، همخوانی دارد. به‌طور خاص، MI-63 دارای ثابت مهار (Ki) برابر با ۳ نانومولار است که نشان‌دهنده اتصال قوی‌تر نسبت به Nutlin-3 است. Nutlin-3 به‌عنوان یک مهارکننده اولیه MDM2، اثربخشی کمتری از خود نشان داده است. [۲۰،۲۳،۲۵،۲۷]

علاوه بر این، توانایی MI-63 در فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوز وابسته به p53 به‌طور قابل‌توجهی بیشتر از Nutlin-3 است، که این موضوع به پتانسیل درمانی برتر آن در سرطان‌هایی که دارای p53 نوع وحشی هستند، اشاره دارد. [۲۱،۲۲،۲۵،۲۷] Idasanutlin، به‌عنوان نسل دوم Nutlin-3، با قدرت و ایمنی بالاتر نسبت به Nutlin-3، نیز با نتایج ما همخوانی دارد و بر بهبود شاخص درمانی آن تأکید می‌کند. [۲۸]

تفاوت در تمایل اتصال این مولکول‌ها با اثرات بیولوژیکی آن‌ها همبستگی دارد. MI-63 به‌طور مداوم در خطوط سلولی مختلف سرطانی که دارای p53 نوع وحشی هستند، آپوپتوز را مؤثرتر از Nutlin-3 القا می‌کند. Nutlin-3 در مدل‌هایی که دارای جهش در p53 هستند، اثربخشی محدودی نشان داده است. اگرچه Idasanutlin نسبت به Nutlin-3 بهبود یافته است، اما از نظر قدرت فعال‌سازی p53 و القای آپوپتوز به MI-63 نمی‌رسد. [۲۴،۲۵،۲۸،۲۹]

این نتایج MI-63 را به‌عنوان یک ترکیب پیشرو برای توسعه بالینی بیشتر، به‌ویژه در سرطان‌هایی که به محور MDM2-p53 وابسته هستند، برجسته می‌کند. مهم‌تر از همه، اثرات هم‌افزایی MI-63 با سایر داروهای شیمی‌درمانی مانند دوکسوروبیسین، مسیرهای جدیدی را برای درمان‌های ترکیبی باز می‌کند. [۲۱،۲۶]

همچنین نتایج نشان می‌دهند که MI-63، علاوه بر تمایل اتصال بالاتر، توانایی افزایش بیان پروتئین‌های وابسته به p53 مانند p21 و Bax را دارد و با القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی، یک گزینه بالقوه برای درمان سرطان است. این تأثیر به‌ویژه در سرطان پستان قابل توجه است، جایی که مطالعات قبلی تأثیر MI-63 را بر کاهش تهاجم سلول‌های سرطانی تأیید کرده‌اند. [۳۰] این نتایج اهمیت توسعه MI-63 را به‌عنوان یک عامل درمانی قوی برای سرطان‌هایی که به اختلال در عملکرد MDM2-p53 وابسته هستند، نشان می‌دهد.

در نتیجه، یافته‌های ما شواهدی قوی ارائه می‌دهد که MI-63 را به‌عنوان قوی‌ترین مهارکننده MDM2 در میان مولکول‌های مورد بررسی معرفی می‌کند. تمایل اتصال برتر و اثربخشی بیولوژیکی این مولکول، آن را به‌عنوان گزینه‌ای پیشرو در استراتژی‌های درمانی که تعامل p53-MDM2 را هدف قرار می‌دهند، مطرح می‌کند.

با توجه به یافته‌های فوق، نتایج ما تأیید می‌کنند که MI-63 یک بازدارنده قوی MDM2 است که نسبت به Nutlin-3 و Idasanutlin دارای مزیت‌های آشکاری است. این ترکیب از تمایل اتصال قوی، تحریک مسیرهای سیگنال‌دهی p53 و القای آپوپتوز، MI-63 را به‌عنوان یک عامل امیدوارکننده در درمان سرطان معرفی می‌کند.

بررسی‌های آینده باید بر ارزیابی اثربخشی MI-63 در مدل‌های بالینی سرطان پستان و مقایسه آن با سایر مهارکننده‌های MDM2 متمرکز شوند تا پتانسیل کامل این مولکول آشکار شود. این نتایج، پایه محکمی برای ارزیابی‌های پیش‌بالینی و بالینی بیشتر MI-63 در طیف گسترده‌ای از سرطان‌ها فراهم می‌کند.

جدول ۱. میزان قدرت اتصال آنتاگونیست‌های MDM2 شامل Nutlin-3، MI-63 و

Idasanutlin با پروتئین MDM2 توسط نرم‌افزار AutoDock Vina

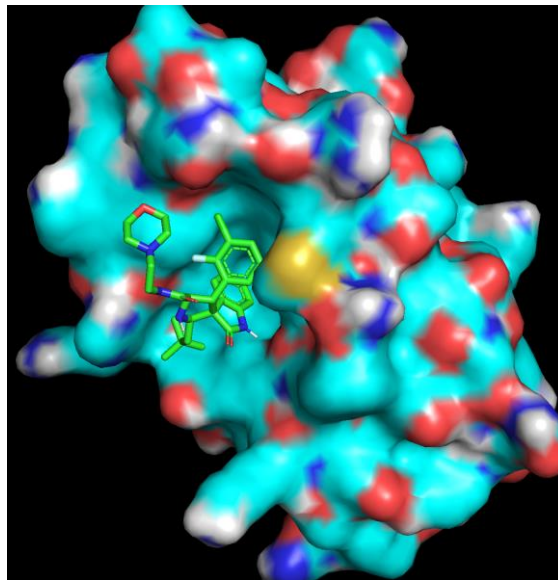
Antagonists	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RSMD lower bond	RSMD upper bond
MI-63	-7.4	0	0.0	0.0
	-7.3	1	1.64	2.111
	-7.2	2	2.653	6.023
	-7.1	3	3.71	5.563
	-7.0	4	2.634	4.691

	-6.9	5	3.549	5.15
	-6.9	6	2.351	4.386
	-6.8	7	3.028	4.516
	-6.8	8	3.509	6.619
Idasanutlin	-7.1	0	0.0	0.0
	-6.6	1	3.03	5.113
	-6.6	2	3.297	5.028
	-6.6	3	3.218	6.662
	-6.5	4	3.76	8.303
	-6.4	5	2.717	3.496
	-6.3	6	3.94	8.307
	-6.3	7	3.01	5.848
	-6.2	8	4.056	7.329
Nutlin-3	-5.9	0	0.0	0.0
	-5.8	1	1.989	5.276
	-5.8	2	0.953	2.231
	-5.5	3	1.973	5.337
	-5.3	4	4.277	8.942
	-5.2	5	2.54	4.034
	-4.9	6	4.327	9.168
	-4.9	7	2.405	3.44
	-4.8	8	2.425	3.762

در بررسی برهم‌کنش مولکولی، مشخص شد که مولکول MI-63 با جایگاه‌های اتصال پروتئین P53 بر روی شیار آبگریز MDM2 برهم‌کنش مؤثری برقرار می‌کند (شکل ۲). این برهم‌کنش موجب مهار اتصال MDM2 به پروتئین P53 می‌شود، که در نتیجه آن، عملکرد مهاری MDM2 بر روی P53 خنثی می‌گردد. پروتئین MDM2 به‌عنوان یک مهارکننده منفی P53 عمل می‌کند و از طریق اتصال به این پروتئین، تخریب P53 را از طریق مسیر وابسته به یوبیکوئیتین و پروتئازوم تسریع می‌بخشد؛ بنابراین، مهار تعامل MDM2-P53 توسط MI-63، نقش کلیدی در بازیابی عملکرد P53 و افزایش فعالیت آن به‌عنوان یک عامل سرکوب‌کننده تومور دارد.

مطالعات پیشین، به کمک داکینگ مولکولی، نشان داده‌اند که اتصال MI-63 به MDM2 در شکاف آبگریز روی این پروتئین رخ می‌دهد. این شکاف با بقایای آبگریز خاص در P53، تعامل دارد. این تعامل، جایگاه اتصال طبیعی P53 بر روی MDM2 را اشغال می‌کند و در نهایت موجب جلوگیری از تعامل بین این دو پروتئین می‌شود و به

فعال‌سازی مجدد مسیرهای سیگنال‌دهی وابسته به P53 منجر می‌گردد. در نتیجه می‌توان دریافت مولکول MI-63 نه تنها مانع اتصال MDM2 به P53 می‌شود، بلکه به تثبیت پروتئین P53 نیز کمک می‌کند و از تجزیه آن در سلول جلوگیری می‌کند. این فرایند به افزایش تجمع P53 منجر می‌شود که فعالیت‌های مختلفی از جمله توقف چرخه سلولی، القای آپوپتوز، و تنظیم عوامل پاسخ به استرس سلولی را تحریک می‌کند.



شکل ۲: محل اتصال مولکول MI-63 (ساختار سبز رنگ) بر روی شکاف آبرگیز MDM2 (ساختار آبی رنگ)

نتیجه‌گیری

درمان سرطان پستان هنوز یک چالش بزرگ در سطح بهداشت جهانی است و نیاز به توسعه استراتژی‌های درمانی نوآورانه دارد. نتایج به‌دست آمده از این پژوهش و بررسی نتایج داکینگ مولکولی به‌خوبی نشان می‌دهد مولکول MI-63 نسبت به مولکول Nutlin-3 Idasanutlin قدرت اتصال بیشتری با پروتئین MDM2 داشته و می‌تواند

موجب مهار بهتر پروتئین MDM2 و افزایش سطح پروتئین P53 شود. از آنجایی که پروتئین MDM2 نقش مهمی در تنظیم پروتئین سرکوبگر تومور p53 ایفا می‌کند، مهار مؤثر آن توسط MI-63 می‌تواند منجر به فعال‌سازی مسیرهای مرتبط با مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده (Apoptosis) و توقف رشد سلول‌های سرطانی شود. بنابراین، MI-63 می‌تواند گزینه مناسبی برای توسعه داروهای هدفمند علیه سرطان‌هایی باشد که با افزایش بیان MDM2 همراه هستند.

مراجع

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). **Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries**. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
2. Lei, S., Zheng, R., Zhang, S., Wang, S., Chen, R., Sun, K., ... & Wei, W. (2021). **Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020**. *Cancer Communications*, 41(11), 1183-1194.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. (2018). **GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries**. *CA Cancer J Clin*. 68(6):394-424.
4. Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, Z. Y., ... & Zhu, H. P. (2017). **Risk factors and preventions of breast cancer**. *International journal of biological sciences*, 13(11), 1387.
5. Levine, A. J., Momand, J., & Finlay, C. A. (1991). **The p53 tumour suppressor gene**. *Nature*, 351(6326), 453-456.
6. Kamada, R., Toguchi, Y., Nomura, T., Imagawa, T., & Sakaguchi, K. (2016). **Tetramer formation of tumor suppressor protein p53: Structure, function, and applications**. *Peptide Science*, 106(4), 598-612.
7. Mohammadi, S., Gharaati, M. R., Ezaki Khan Alang, K., & Rajaie, R. (2012). **Comparison of p53 expression between occupationally exposed to ionizing radiation and control group**. *Razi Journal of Medical Sciences*, 18(91), 36-43.
8. Elledge, R. M., & Allred, D. C. (1994). **The p53 tumor suppressor gene in breast cancer**. *Breast cancer research and treatment*, 32, 39-47.
9. Brady, C. A., & Attardi, L. D. (2010). **p53 at a glance**. *Journal of cell science*, 123(15), 2527-2532.
10. Marchetti, A., Buttitta, F., Girlando, S., Palma, P. D., Pellegrini, S., Fina, P., ... & Barbareschi, M. (1995). **mdm2 gene alterations and mdm2 protein**

- expression in breast carcinomas.** *The Journal of pathology*, 175(1), 31-38.
11. Haupt, Y., Maya, R., Kazaz, A., & Oren, M. (1997). **Mdm2 promotes the rapid degradation of p53.** *Nature*, 387(6630), 296-299.
 12. Nag, S., Qin, J., Srivenugopal, K. S., Wang, M., & Zhang, R. (2013). **The MDM2-p53 pathway revisited.** *Journal of biomedical research*, 27(4), 254.
 13. Quesnel, B., Preudhomme, C., Fournier, J., Fenaux, P., & Peyrat, J. P. (1994). **MDM2 gene amplification in human breast cancer.** *European Journal of Cancer*, 30(7), 982-984.
 14. Turbin, D. A., Cheang, M. C., Bajdik, C. D., Gelmon, K. A., Yorida, E., De Luca, A., ... & Gilks, C. B. (2006). **MDM2 protein expression is a negative prognostic marker in breast carcinoma.** *Modern pathology*, 19(1), 69-74.
 15. Vassilev, L. T., Vu, B. T., Graves, B., Carvajal, D., Podlaski, F., Filipovic, Z., ... & Liu, E. A. (2004). **In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2.** *Science*, 303(5659), 844-848.
 16. Shangary, S., & Wang, S. (2008). **Targeting the MDM2-p53 interaction for cancer therapy.** *Clinical Cancer Research*, 14(17), 5318-5324.
 17. Butt, S. S., Badshah, Y., Shabbir, M., & Rafiq, M. (2020). **Molecular docking using chimera and autodock vina software for nonbioinformaticians.** *JMIR Bioinformatics and Biotechnology*, 1(1), e14232.
 18. Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A.F., Forli, S. (2021). **AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings.** *Journal of Chemical Information and Modeling*.
 19. Trott, O., & Olson, A. J. (2010). **AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading.** *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455-461
 20. Canner, J. A., Sobo, M., Ball, S., Hutzen, B., DeAngelis, S., Willis, W., ... & Lin, J. (2009). **MI-63: a novel small-molecule inhibitor targets MDM2 and induces apoptosis in embryonal and alveolar rhabdomyosarcoma cells with wild-type p53.** *British journal of cancer*, 101(5), 774-781.
 21. Gu, D., Wang, S., Kuitse, I., Wang, H., He, J., Dai, Y., ... & Orłowski, R. Z. (2014). **Inhibition of the MDM2 E3 Ligase induces apoptosis and autophagy in wild-type and mutant p53 models of multiple myeloma, and acts synergistically with ABT-737.** *PLoS One*, 9(9), e103015.
 22. Jin, Z., Shen, J., He, J., & Hu, C. (2015). **Combination therapy with p53-MDM2 binding inhibitors for malignancies.** *Medicinal Chemistry Research*, 24, 1369-1379.
 23. Canner, J. A., Sobo, M., Ball, S., Hutzen, B., DeAngelis, S., Willis, W., ... & Lin, J. (2009). **MI-63: a novel small-molecule inhibitor targets MDM2 and induces apoptosis in embryonal and alveolar rhabdomyosarcoma cells with wild-type p53.** *British journal of cancer*, 101(5), 774-781.
 24. Kumar, S., Timm, M., Kline, M. P., Haug, J. L., Kimlinger, T. K., Yang, D., & Rajkumar, S. V. (2006). **Mi-63, a Small Molecule Inhibitor of MDM2-p53**

-
- Interaction, Has Significant In Vitro Activity in Multiple Myeloma.** *Blood*, 108(11), 3464.
25. Samudio, I., Dietrich, M., Corn, P., Yang, D., & Borthakur, G. (2006). **Novel Small Molecule MDM2 Inhibitor MI-63 Induces p53-Dependent Apoptosis in AML Cell Lines.** *Blood*, 108(11), 2596.
26. Samudio, I. J., Duvvuri, S., Clise-Dwyer, K., Watt, J. C., Mak, D., Kantarjian, H., ... & Borthakur, G. (2010). **Activation of p53 signaling by MI-63 induces apoptosis in acute myeloid leukemia cells.** *Leukemia & Lymphoma*, 51(5), 911-919.
27. Ding, K., Lu, Y., Nikolovska-Coleska, Z., Wang, G., Qiu, S., Shangary, S., ... & Wang, S. (2006). **Structure-based design of spiro-oxindoles as potent, specific small-molecule inhibitors of the MDM2– p53 interaction.** *Journal of medicinal chemistry*, 49(12), 3432-3435.
28. . Khurana, A., & Shafer, D. A. (2019). **MDM2 antagonists as a novel treatment option for acute myeloid leukemia: perspectives on the therapeutic potential of idasanutlin (RG7388).** *OncoTargets and therapy*, 2903-2910.
29. Chen, L., Zhao, Y., Halliday, G. C., Berry, P., Rousseau, R. F., Middleton, S. A., ... & Tweddle, D. A. (2014). **Structurally diverse MDM2–p53 antagonists act as modulators of MDR-1 function in neuroblastoma.** *British journal of cancer*, 111(4), 716-725.
30. Wiley, C. D., Schaum, N., Alimirah, F., Lopez-Dominguez, J. A., Orjalo, A. V., Scott, G., ... & Campisi, J. (2018). **Small-molecule MDM2 antagonists attenuate the senescence-associated secretory phenotype.** *Scientific reports*, 8(1), 2410.