Iranian Journal of Biological Sciences.2023; 18(1):21-35-47

Original Article

Iranian Journal of Biological Sciences

https://zisti.iauvaramin.ac.ir

Molecular docking and ADMET prediction of active compounds in Tualang honey against Sex hormone-binding globulin (SHBG) for the treatment of male infertility

Hamed Shahriarpour1, Mostafa Ghaderi-Zefrehei2,*

1. Former MSc Student, Department of Biophysics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
2. Associate Professor, Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture, Yasouj University, Iran.

Place of research: Biophysics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Article Info

Article History:

Recived 06.07.2023
Revised 06.29.2023
Accepted 07.01.2023
Online 07.05.2023

KeyWords:

Infertility
SHBG protein
Tualang Honey
molecular docking
ADMET prediction

***Corresponding author:**
E-mail address

hamed_shahryarpour@modares.ac.ir
mghaderi@yu.ac.ir*

Abstract

Introduction: Sex hormone-binding globulin (SHBG) is a protein that is synthesized by liver cells and binds to sex hormones to regulate their levels and bioavailability. Its binding to testosterone reduces bioavailable testosterone and causes diseases of the male reproductive tract such as infertility, erectile dysfunction and prostate cancer.
Aim: : In this in Silico study, the potential of several compounds present in Tulang honey against SHBG protein for the treatment of infertility has been investigated.
Materials and methods: The six compounds in Tualang honey, Catechin, Ethyl oleate, Fisetin, Hesperetin, Kaempferol and Luteolin were obtained from previous studies and the PubChem pharmaceutical database. The binding energy and type of protein-ligand interactions were investigated by molecular docking of these compounds to SHBG protein. AutoDock Vina version 1.1.2 software was used to perform molecular docking and Discovery Studio v21.1.0.289 software was used to analyze molecular docking results. Then SwissADME and admetSAR 2.0 web servers were used to evaluate the pharmacokinetic properties of these compounds through ADMET predictions.
Results: The binding energy obtained from molecular docking showed that Luteolin with a score of -10 kcal/mol binds to SHBG protein, and has more hydrogen-hydrophobic interactions than other studied compounds as well as compounds that have been worked on in recent papers. Catechin and Fisetin also showed an acceptable result. The study of ADMET and bioavailability radar showed that although these compounds have physicochemical properties for use as drugs, they have the potential to inhibit some cytochromes and toxicity for certain organs and DNA or other genetic material in the body that should be considered in the use of these compounds as drugs
Conclusion: : Using this in silico study, several suitable molecules of natural origin against the SHBG protein were identified, which showed potential for the treatment of male infertility.

Cite this article: Shahriarpour H., Ghaderi-Zefrehei M.*Molecular docking and ADMET prediction of active compounds in Tualang honey against Sex hormone-binding globulin (SHBG) for the treatment of male infertility Iranian Journal of Biological Sciences. 2023; 18(1):35-47

10.30495/ZISTI.2023.1987659.1163 DOR 20.1001.1.17354226.1402.18.1.3.0

Publisher: Islamic Azad University of Varamin – Pishva branch Print ISSN: 1735-4226 Online ISSN: 1727-459X
This is an open access article under the: https://creativecommons.org/license/by-nc/4.0/

دانش زیستی ایران . سال۱۴۰۲ . دوره ۱۸ . شماره ۱

مقاله تحقیقی
دانش زیستی ایران
https://zisti.iauvaramin.ac.ir

داکینگ مولکولی و پیش‌بینی ADMET ترکیبات فعال در عسل توالنگ علیه گلوبولین متصل به هورمون جنسی (SHBG) به منظور درمان ناباروری در مردان

حامد شهریارپور ۱، مصطفی قادری زفره‌ای۲،*

۱.دانش‌آموخته کارشناسی ارشد، گروه بیوفیزیك، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲.دانشیار، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه یاسوج، ایران

محل انجام تحقیق :گروه بیوفیزیك، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله

ارسال ۱۴۰۲/۰۳/۱۷

بازنگری ۱۴۰۲/۰۴/۰۸

پذیرش ۱۴۰۲/۰۴/۱۰

نمایه ۱۴۰۲/۰۴/۱۴

کلمات کلیدی

ناباروری

پروتئین SHBG

عسل توالنگ

داکینگ مولکولی

پیش‌بینی ADMET

* نویسنده مسؤل

hamed_shahryarpour@modares.ac.ir

mghaderi@yu.ac.ir*

چکیده

مقدمه:گلوبولین متصل به هورمون جنسی (SHBG) پروتئینی است که توسط سلول‌های کبدی سنتز می‌شود و به هورمون‌های جنسی برای تنظیم سطح و فراهمی زیستی آن‌ها متصل می‌شود. اتصال آن به تستوسترون باعث کاهش تستوسترون زیستی در دسترس می‌شود و باعث بیماری‌های دستگاه تناسلی مردان مانند ناباروری، اختلال نعوظ و سرطان پروستات می‌شود.

هدف:در این پژوهش به صورت in silico، پتانسیل چندین ترکیب موجود در عسل توالنگ علیه پروتئین SHBG به منظور درمان ناباروری بررسی شده است.

مواد و روش ها: شش ترکیب موجود در عسل توالنگ که شامل کاتچین، اتیل اولئیت، فیستین، هسپرتین، کائمفرول و لوتئولین از پژوهش‌ها پیشین و پایگاه داده دارویی PubChem به دست آمدند. با استفاده از داکینگ مولکولی اتصال این ترکیبات به پروتئین SHBG از لحاظ انرژی اتصال و نوع میان‌کنش‌های پروتئین-لیگاند بررسی شد. از نرم‌افزار AutoDock Vina نسخه ۱,۱,۲ برای انجام داکینگ مولکولی و از نرم‌افزار Discovery Studio نسخه ۲۱,۱,۰,۲۸۹ برای تجزیه و تحلیل نتایج داکینگ مولکولی استفاده شد. سپس از وب سرورهای SwissADME و admetSAR 2.0 برای ارزیابی خواص فارماکوکینتیک این ترکیبات از طریق پیش‌بینی‌های ADMET استفاده شد.

نتایج: انرژی اتصال به دست آمده از داکینگ مولکولی نشان داد که ترکیب لوتئولین با امتیاز ۱۰- کیلوکالری بر مول به پروتئین SHBG متصل می‌شود، و میان‌کنش‌های هیدروژنی و آب‌گریز بیشتری نسبت به سایر ترکیبات مورد بررسی و همچنین ترکیباتی که در مقالات اخیر روی آن‌ها کار شده، دارد. ترکیبات کاتچین و فیستین نیز نتیجه قابل قبولی نشان دادند. بررسی ADMET و رادار فراهمی زیستی نشان داد، اگرچه این ترکیبات خواص فیزیکی و شیمیایی برای استفاده به عنوان دارو دارند، اما پتانسیل مهار بعضی از سیتوکروم‌ها و سمیت برای بعضی از ارگان‌های بدن و DNA یا سایر موارد ژنتیکی در بدن را دارند که در استفاده از این ترکیبات به عنوان دارو باید مد نظر قرار گرفته شوند.

نتیجه گیری: با استفاده از این مطالعه in silico، چند مولکول مناسب با منشاء طبیعی علیه پروتئین SHBG شناسایی شد که توانایی بالقوه‌ای برای درمان ناباروری در مردان از خود نشان دادند.

شیوه آدرس‌دهی این مقاله : شهریارپور ح.، قادری زفره‌ای م.*داکینگ مولکولی و پیش‌بینی ADMET ترکیبات فعال در عسل توالنگ علیه گلوبولین متصل به هورمون جنسی (SHBG) به منظور درمان ناباروری در مردان. مجله دانش زیستی ایران. ۱۴۰۲ ؛ ۱۸ (۱):۳۵-۴۷

DOR 20.1001.1.17354226.1402.18.1.3.0

doi 10.30495/ZISTI.2023.1987659.1163

ناشر: دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین - پیشوا **شاپا چاپی:** ۱۷۳۵-۴۲۲۶ **شاپا الکترونیکی:** ۲۷۱۷-۴۵۹X **نویسندگان:** © حق مؤلف

مقدمه:

ناباروری یک بیماری دستگاه تناسلی است که حدود ۸ تا ۱۲ درصد از زوج‌های در سن باروری را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد و ناباروری مردان در ۲۰ تا ۳۰ درصد موارد نقش دارد (۱-۳). ناباروری مردان می‌تواند منجر به کاهش کیفیت و کمیت اسپرم شود و منجر به تغییر غلظت، تحرک و مورفولوژی آن شود (٤). علل ناباروری مردان می‌تواند شامل بیماری‌های مزمن، سبک زندگی (مانند سیگار کشیدن) و عوامل ژنتیکی باشد (٥). ناباروری مردان را می‌توان به اسپرم‌زایی معیوب، انتقال معیوب و زایمان بی اثر طبقه‌بندی کرد و طبق مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های ایالات متحده، ٤٠ تا ٥٠ درصد موارد ناباروری را تشکیل می‌دهد (٤). سطوح پایین آندروژن و کاهش عملکرد بیضه‌ها می‌تواند به دلیل اختلال در مکانیسم‌های غدد درون ریز شامل گیرنده‌های استروژن و آندروژن منجر به ناباروری شود (٦). گلوبولین متصل‌شونده به هورمون جنسی (SHBG) با اتصال استروژن‌ها و آندروژن‌ها، نقش مهمی در تنظیم فعالیت هورمون‌های جنسی ایفا می‌کند و فراهمی زیستی آن‌ها را برای ورود به سلول‌ها و بافت‌های هدف تغییر می‌دهد (۷). SHBG دارای غلظت‌های متفاوتی در بین افراد است و می‌تواند به طور انتخابی هورمون‌های جنسی را در پلاسما منتقل کند و بر فعالیت آن‌ها تأثیر بگذارد (۸). تعادل بین آندروژن و استروژن سرم برای پارامترهای طبیعی مایع منی لازم است و کاهش نسبت تستوسترون به استروژن در موارد ناباروری مشاهده می‌شود (۹،۸).

SHBG یک گلیکوپروتئین پلاسمایی است که به هورمون‌های جنسی در خون متصل می‌شود. این گلیکوپروتئین توسط ژن SHBG در کروموزوم ۱۷ که از هفت اینترون و هشت اگزون تشکیل شده است، کدگذاری می‌شود (۱۰). پروتئین بالغ SHBG از دو دُمین G مانند لامینین و یک پلی‌پپتید سیگنال برای ترشح تشکیل شده است (۱۱). محل اتصال استروئیدی در دُمین انتهایی آمین LG قرار دارد و باقی‌مانده سرین حفظ شده برای اتصال استروئید بسیار مهم است (۱۲). ژن SHBG در سلول‌های کبدی تحت یک ناحیه پروموتر ۸۰۰ جفت باز بیان می‌شود و پلیمریزاسیون مونومر برای محل اتصال به هورمون جنسی ضروری است (۱۳،۷). SHBG به استروئیدهای جنسی متصل می‌شود، سطح پلاسمایی و فراهمی زیستی آن‌ها را تنظیم می‌کند و بر عملکرد تولید مثل و ویژگی‌های جنسی در مردان و زنان تأثیر می‌گذارد (١٤). سطح تستوسترون آزاد را کاهش می‌دهد، القای بیولوژیکی را مهار می‌کند و باعث بیماری‌های دستگاه تناسلی مردان می‌شود (١٤،١٣). کاهش غلظت SHBG منجر به افزایش سطح تستوسترون در دسترس زیستی می‌شود که باعث ایجاد فنوتیپ‌های متابولیکی و تولید مثلی می‌شود (١٥). غلظت SHBG در سرطان، دیابت نوع ۲ و دیس لیپیدمی متفاوت است (١٦). جهش‌ها بیان و عملکرد SHBG را تغییر می‌دهند، تعداد اسپرم و کیفیت مایع منی را تنظیم می‌کنند که با ناباروری مردان در ارتباط است (۱۷). SHBG با اتصال به آندروژن‌ها و استروژن‌ها با میل ترکیبی بالا، نقش کلیدی در تنظیم تعادل بین استروئیدهای جنسی محدود و غیرمجاز دارد (۱۸). تغییرات در غلظت SHBG می‌تواند دسترسی و توزیع استروئیدهای جنسی را به بافت‌های هدف آن‌ها تغییر دهد (۱۹). SHBG یک هدف درمانی بالقوه برای عقیمی مردان است و همچنین می‌تواند به مواد شیمیایی مختل کننده غدد درون ریز متصل شود و مهارکننده‌های طبیعی SHBG را به یک درمان بالقوه برای ناباروری مردان تبدیل کند (۲۰).

قرن‌هاست که از عسل برای مصارف دارویی استفاده می‌شود. عسل توالنگ با بالاترین میزان ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی، دارای خواص آنتی اکسیدانی است که از نظر علمی اهمیت زیادی دارد (۲۱). عسل توالنگ ممکن است بتواند اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال عروقی را کاهش دهد و اثرات محافظتی قلبی در برابر استرس اکسیداتیو ایجاد کند و از تصلب شرایین جلوگیری کند. با این حال، اهداف و مکانیسم‌های دقیق عملکرد عسل توالنگ هنوز به خوبی شناخته نشده است (۲۲).

در سال‌های اخیر، داروسازی به کمک پیشرفت‌های بیوانفورماتیک و پایگاه‌های اطلاعاتی مرتبط، به ابزاری به‌طور گسترده در تحقیقات دارویی برای کشف روابط

متقابل بین داروهـــا، اهداف، مســـیرها و بیماری‌های مرتبط تبدیل شـــده اســـت (۲۳). آنالیز داکینـــگ مولکولی می‌تواند توســـط محققان بـــرای تأییـــد ارتبـــاط بالقوه بیـــن اجزای فعال یـــک ترکیـــب و پروتئین‌هـــای هدف مورد اســـتفاده قرار گیـــرد. داکینگ مولکولی شـــامل قـــرار دادن لیگاندهای کوچک بر روی ســـاختار اهداف ماکرومولکولی برای کشـــف برهم‌کنش‌هـــای مولکولی بالقوه اســـت که ممکن اســـت در محـــل اتصال رخ دهد. ایـــن روش می‌توانـــد درک عمیق‌تری از فعـــل و انفعالات خاص بیـــن اجزای فعال یـــک ترکیب و پروتئین‌هـــای مرتبـــط با بیماری‌هـــای مختلـــف ارائه دهد، بنابرایـــن به توســـعه مداخلات درمانی بالقـــوه کمک می‌کند (۲۴-۲۶).

در ایـــن مطالعه، هدف ما بررســـی تاثیـــر ۶ ترکیب مولکولی موجـــود در عســـل توالنگ بـــر روی پروتئین SHBG اســـت کـــه با اســـتفاده از تکنیـــک داکینگ مولکولـــی و پیش‌بینی ADMET صـــورت می‌گیـــرد. ترکیبـــات بالقوه بـــرای مهار ایـــن پروتئیـــن می‌تواننـــد باعث آزاد شـــدن مقـــدار زیادی تستوســـترون شـــوند و در نهایت ایـــن نوع از ناباروری در مردان را درمـــان کنند.

مواد و روش ها:

مطالعه داکینگ مولکولی

آماده‌سازی ساختارهای ورودی داکینگ مولکولی

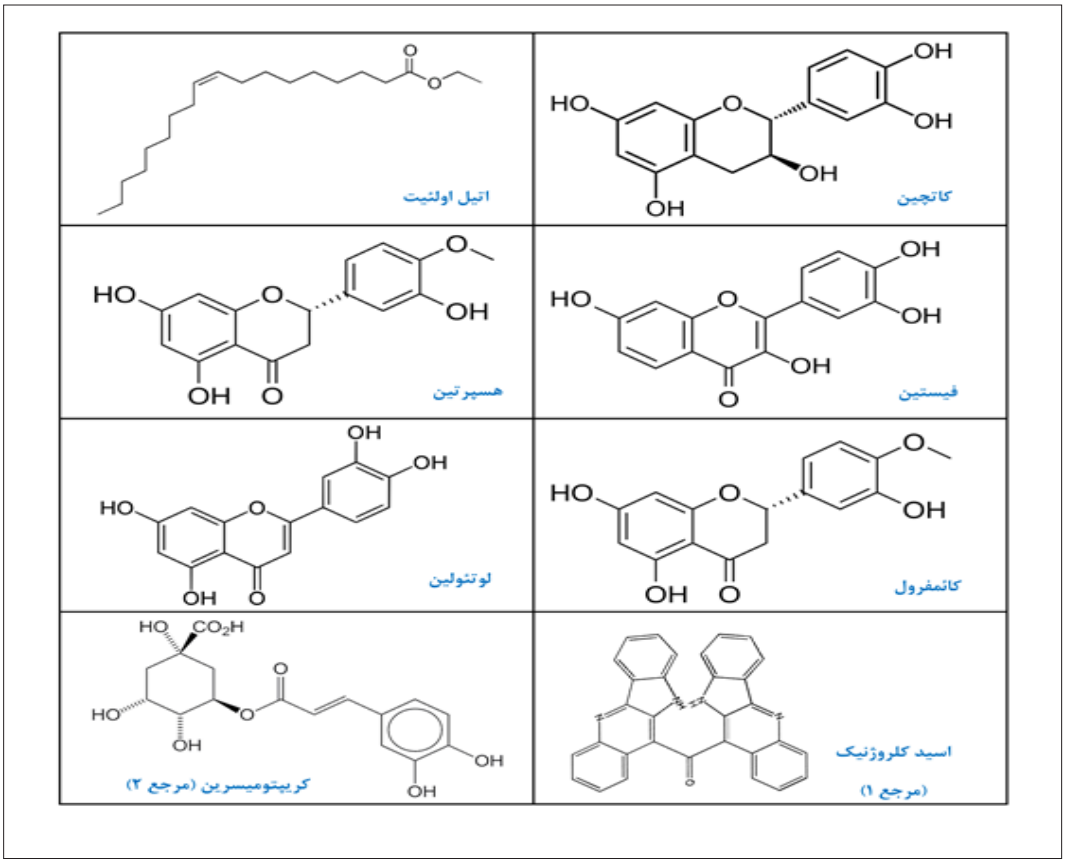
فایل مربوط به ســـاختار ســـه بعـــدی (3D) پروتئین SHBG از بانک داده‌های پروتئین (PDB ID 1KDM) دانلود شـــد. این فایل حاوی ســـاختار 3D پروتئیـــن SHBG، مولکول‌های آب و لیگانـــد بود و بـــرای حذف و پاک‌ســـازی مولکول‌های آب و لیگانـــد از نرم افزار دیســـکاوری اســـتودیو اســـتفاده شـــد. اســـامی ترکیبات مولکولـــی موجود در عســـل توالنگ بـــا جســـتجو در مقالات بدســـت آمد، ســـپس با جســـتجو در پایـــگاه داده PubChem ســـاختار 3D ترکیبات کاتچین ، اتیـــل اولئیت ، فیســـتین ، هســـپرتین ، کائمفـــرول ، لوتئولین ، اســـید کلروژنیک (مولکـــول مرجـــع ۱) و کریپتومیسرین (مولکـــول مرجع ۲) به دســـت آمد و با اســـتفاده از نرم‌افزار دیسکاوری اســـتودیو، مشـــاهده، بررســـی و به فرمت pdb ذخیره شـــدند (شکل ۱).

انجام داکینگ مولکولی

فایل‌هـــای pdb مربوط بـــه پروتئین و لیگاند با اســـتفاده از ابـــزار آتوداک به فرمت pdbqt تبدیل شـــدند. ســـپس از منـــوی Grid Box جعبه‌ای به ابعـــاد x=45، y=40 و z=42 و مرکزیـــت، x=2.4963، y=39.1902 و z=۲۹,۴۸۹۸ ایجاد شـــد (۲۷) و در نهایـــت داکینگ مولکولی با اســـتفاده از نرم‌افزار آتـــوداک وینـــا نســـخه ۱,۱,۲ اجـــرا گردید. نتایـــج داکینگ مولکولـــی به کمک نرم‌افزار دیســـکاوری اســـتودیو نســـخه ۲۱,۱,۰,۲۸۹ تجزیـــه و تحلیل شـــد و تصاویـــر ۲D و ۳D از میان‌کنش‌هـــای بیـــن پروتئیـــن و لیگاند به نمایش گذاشـــته شد .

بررسی ADMET

سرورهـــای آنلاین، SwissADME و admetSAR برای ارزیابی خواص فارماکوکینتیـــک از طریـــق پیش‌بینی‌های ADMET (جذب، توزیع، متابولیســـم، دفع و ســـمیت) استفاده شدند. فرمـــت SMILES متعـــارف ترکیبات مورد مطالعـــه از پایگاه داده PubChem دریافـــت شـــد و خـــواص ADMET آن‌ها توســـط ایـــن وب سرورها با اســـتفاده از فرمـــت SMILES پیش‌بینی شـــد (جدول ۱).



شکل ۱: ترکیبات مورد بررسی

جدول ۱: شناسه PubChem و SMILES مربوط به ترکیبات مورد بررسی

	نام ترکیب	شناسه PubChem	SMILES
۱	کاتچین	۹۰۶۴	C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O
۲	اتیل اولئیت	۵۳۶۳۲۶۹	CCCCCCCCC=CCCCCCCCC(=O)OCC
۳	فیستین	۵۲۸۱۶۱۴	C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(O2)C=C(C=C3)O)O)O)O
۴	هسپرتین	۷۲۲۸۱	COC1=C(C=C(C=C1)C2CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O
۵	کائمفرول	۵۲۸۰۸۶۳	C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O
۶	لوتئولین	۵۲۸۰۴۴۵	C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O
۷	اسید کلروژنیک (مرجع ۱)	۱۴۰۵۷۸۸	C1CC2=C(C(N3C(=NC(=N3)SCC4=CC=CC=C4Cl)N2)C5=CC=CO5)C(=O)C1
۸	کریپتومیسرین (مرجع ۲)	۱۰۶۰۰۱۲۷	C1=CC=C2C(=C1)C3=NC4=CC=CC=C4C(=C3N2)C(=O)C5=C6C(=NC7=CC=CC=C75)C8=CC=CC=C8N6

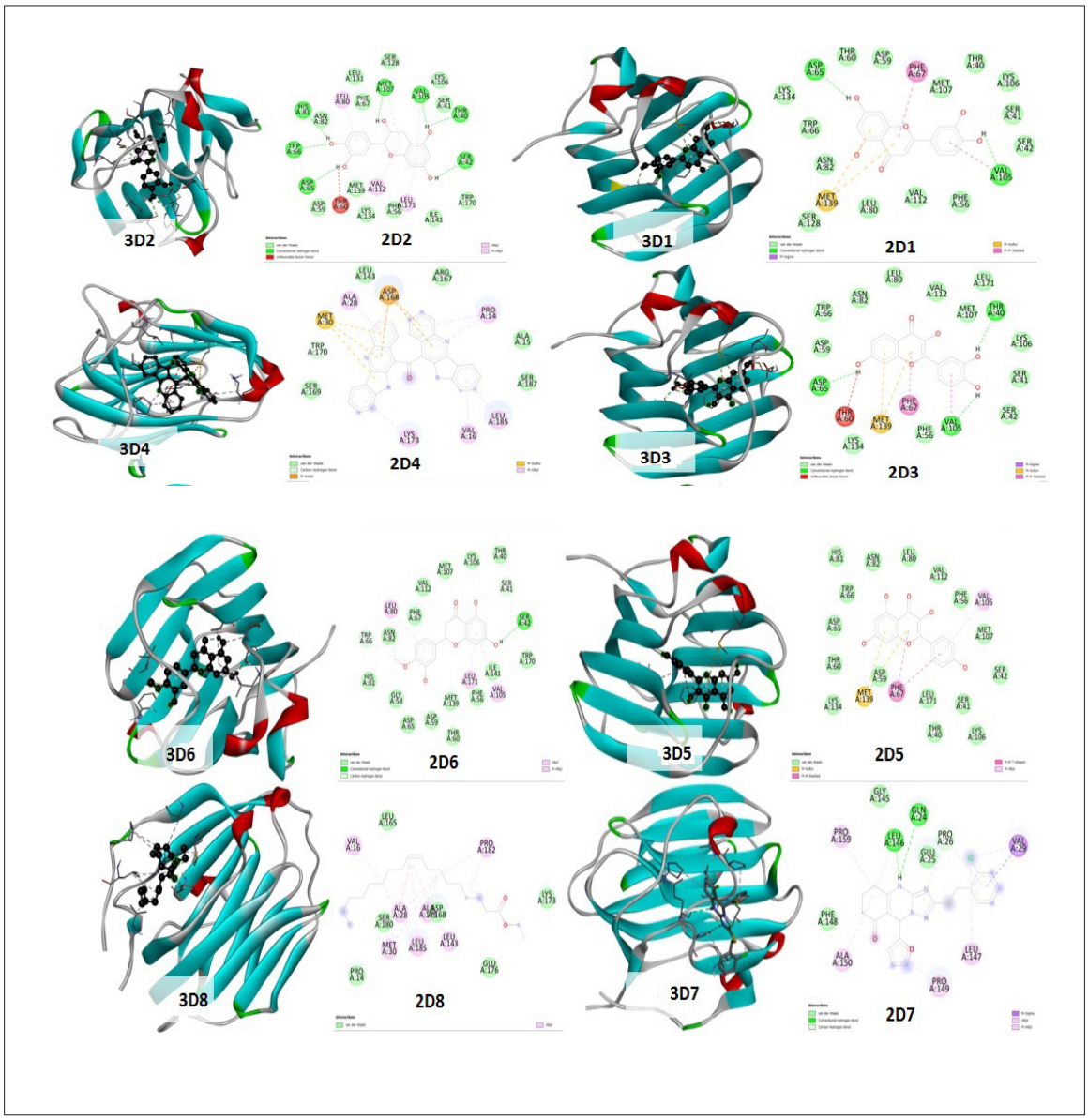
نتایج:

نتایج داکینگ مولکولی

به منظور تجزیه و تحلیل میان‌کنش‌های بین شش ترکیب فعال منتخب در عسل توالنگ و دو ترکیب مرجع علیه پروتئین هدف SHBG، نرم‌افزار دیسکاوری استودیو مورد استفاده قرار گرفت و در مجموع از طریق پژوهش هاداکینگ مولکولی که ۶۲ نتیجه بدست آمد، تنها ۸ مورد از برترین امتیازات برای هر کدام از ترکیبات مورد بررسی را انتخاب کردیم. امتیاز داکینگ بر اساس انرژی اتصال (Kcal/Mol) است و هر چه منفی‌تر باشد نیروی اتصال بین ترکیب و پروتئین بیشتر است. امتیاز داکینگ و میان‌کنش‌های بین پروتئین و لیگاند در جدول ۲ نشان داده شده است. به ترتیب لوتئولین، کاتچین، فیستین، کرپیتومیسرین (مرجع ۲)، کائمفرول، هسپریتین، اسید کلروژنیک (مرجع ۱) و اتیل اولئیت دارای انرژی اتصال ۱۰-، ۹٫۵-، ۹٫۳-، ۹-، ۸٫۹-، ۷٫۴-، ۷٫۳- و ۳٫۹- هستند که نشان می‌دهد ترکیب لوتئولین با انرژی اتصال کمتر به خوبی به هدف پروتئینی متصل می‌شود. تجزیه و تحلیل تصاویر ۲D و ۳D از میان‌کنش بین پروتئین و ترکیبات مورد بررسی نیز نشان داد که، لوتئولین، دو پیوند هیدروژنی با باقی‌مانده‌های Val۱۰۵ و Asp٦٥، تحت اثر آب‌گریز با باقی‌مانده‌های Ser۱۲۸، Asn۸۲، Trp٦٦، Lys۱۳٤، Thr٦۰، Asp٥۹، Met۱۰۷، Thr٤۰، Lys۱۰٦، Ser٤۱، Ser٤۲، Phe٥٦، Val۱۱۲ و Leu۸۰، یک پیوند آب‌گریز p-سیگما با Val۱۰٥، دو پیوند الکترواستاتیک p-آنیون با Met۱۳۹ و یک پیوند آب‌گریز با Phe٦۷ دارد (شکل ۲) (جدول ۲).

جدول ۲: نتایج داکینگ مولکولی و میانکنش‌های مولکولی ترکیبات مورد بررسی و پروتئین هدف SHBG

	نام ترکیب	انرژی اتصال (kcal/mol)	میان‌کنش‌های پروتئین-پروتئین
۱	لوتئولین	-۱۰	پیوند هیدروژنی: Asp65 و Val105 واندروالسی: Ser128، Asn82، Trp66، Lys134، Thr60، Asp59، Met107، Thr40، Lys106، Ser41، Ser42، Phe56، Val112 و Leu80 پیوند پی: Phe67 و Met139، Val105 پیوند هیدروژنی: Asp65 و Trp66، His81، Met107، Val105، Thr40، Ser42
۲	کاتچین	-۹.۵	واندروالسی: Asp59، Met139، Lys134، Phe56، Ile141، Trp170، Ser41، Lys106، Ser128، Leu131، Phe67 و Asn82 پیوند پی: Leu80، Leu171، Val112، Val105 و Met105 پیوندهای نامطلوب: Thr60 پیوند هیدروژنی: Asp65، Val105 و Thr40
۳	فیستین	-۹.۳	واندروالسی: Asp59، Trp66، Asn82، Leu80، Val112، Met107، Leu171، Lys106، Ser42، Ser41، Phe56 و Lys134 پیوند پی: Val105، Phe67 و Met139 پیوندهای نامطلوب: Thr60 پیوند هیدروژنی: Trp170
۴	کرپیتومیسرین (مرجع ۲)	-۹	واندروالسی: Ser187، Ala15، Arg167، Leu143 و Ser169 پیوند پی: Met30، Met30، Met30، Met30، Asp168، Asp168، Asp168، Ala28، Lys173، Pro14، Pro14، Leu185 و Val16
۵	کائمفرول	-۸.۹	واندروالسی: Lys134، Thr60، Asp65، Trp66، His81، Asn82، Leu80، Val112، Phe56، Met107، Ser42، Ser41، Lys106، Leu171، Thr40 و Asp59 پیوند پی: Val105، Phe67 و Met139 پیوند هیدروژنی: Ser42
۶	هسپریتین	-۷.۴	واندروالسی: Trp170، Ile141، Phe56، Met139، Thr60، Asp59، Asp65، Gly58، His81، Asn82، Phe67، Val112، Met107، Lys106 و Thr40 پیوند پی: Leu80، Leu171 و Leu105 پیوند هیدروژنی: Gln42، Leu146 و Pro26
۷	کلروژنیک (مرجع ۱)	-۷.۳	واندروالسی: Gly145،Phe148 و Glu25 پیوند پی: Val29، Val29، Leu147، Pro149، Pro159 و Ala150
۸	اتیل اولئیت	-۳.۹	واندروالسی: Lys173، Glu176، Asp68، Ser180، Pro14 و Leu165 پیوند پی: Val16، Pro182، Leu143، Leu185، Ala28، Met30 و Ala179



شکل ۲: تصاویر ۲D و ۳D از میان‌کنش بین پروتئین هدف SHBG و ترکیبات مورد مطالعه. لوتئولین (۱)، کاتچین (۲)، فیستین (۳)، کریپتومیسرین (٤)، کائمفرول (٥)، هسپریتین (٦)، اسید کلروژنیک (۷) و اتیل اولئیت (۸).

نتایج ADMET

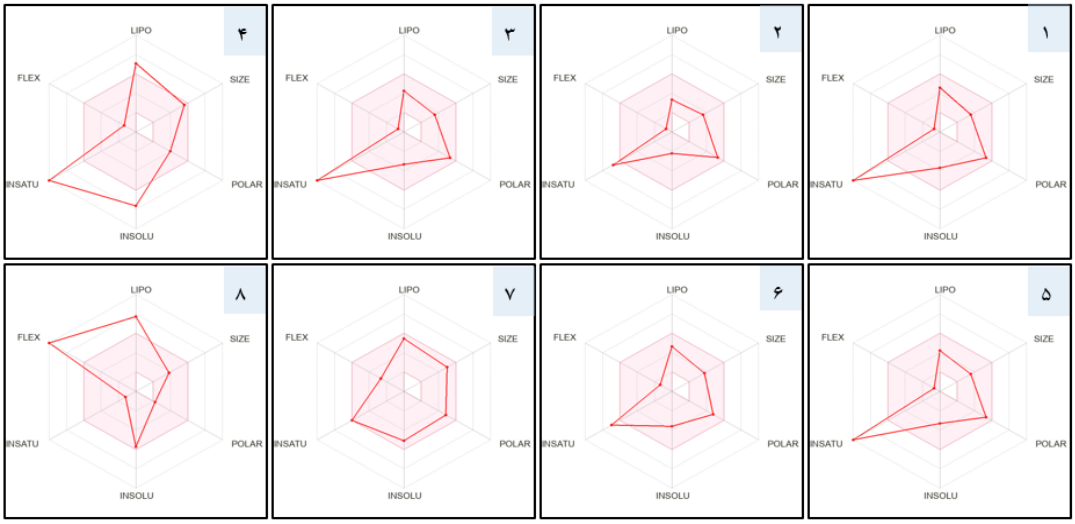
خواص فارماکوکینتیک و سمیت ترکیبات مورد بررسی برای اطمینان از کارایی و ایمنی آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. طبق قانون لیپینسکی که یک مولکول قوی باید وزن مولکولی کمتر از ۵۰۰ دالتون داشته باشد، مشخص شد که ۸ ترکیب مورد بررسی از نظر وزنی از این قانون پیروی می‌کنند (جدول ۳ ستون A). علاوه بر این قدرت دهندگی و گیرندگی پیوند هیدروژنی یک ترکیب مولکولی مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که ۸ ترکیب مورد بررسی از این قانون نیز پیروی می‌کنند (جدول ۳ ستون B و C). لگاریتم P معیار دیگری است که در این قانون جای دارد و ترکیبات دارای لگاریتم P کمتر از ۵ یک مولکول دارویی خوب است که نتایج نشان داده شده در جدول مشخص می‌کند به جز ترکیب کریپتومیسرین و اتیل اولئیت، ۶ ترکیب دیگر لگاریتم P کمتر از ۵ دارند و در نتیجه این ۶ ترکیب به طور کامل از این قانون پیروی می‌کنند و پتانسیل دارویی خوبی از خود نشان دادند (جدول ۳ ستون E). پارامتر TPSA و تعداد پیوندهای قابل چرخش در این ترکیبات نیز سنجیده شد و مشخص شد همه ترکیبات TPSA خوبی دارند (جدول ۳ ستون D)، ولی از نظر تعداد پیوندهای قابل چرخش به جز اسید کلروژنیک که ۴ پیوند قابل چرخش دارد، بقیه ترکیبات مناسب نیستند (جدول ۳ ستون F). جذب گوارشی همه ترکیبات مورد بررسی بجز ترکیب کریپتومیسرین و اتیل اولئیت در روده بالا بود (جدول ۳ ستون G). هیچ‌کدام از این ترکیبات نمی‌توانند از سد خونی-مغزی عبور کنند، پس نمی‌توانند روی مغز اثرگذار باشند و عوارض جانبی عصبی به وجود آورند (جدول ۳ ستون H). همه ترکیبات مورد مطالعه به جز کاتچین و کریپتومیسرین، می‌توانند بعضی از سیتوکروم‌ها را مهار کنند که می‌بایست در فرایند تبدیل این ترکیبات به داروی مورد استفاده مد نظر قرار گیرد و دوز خوراکی مناسبی از آن‌ها فراهم گردد تا باعث از بین رفتن فعالیت سیتوکروم‌ها نشود (جدول ۳ ستون‌های I تا M). مطالعه سمیت دارو برای ارگان‌های خاص و ژنتیک نشان داد که ترکیباتی که تا به الان جزء برترین‌ها بودند توانایی سمیت علیه ارگان‌های خاص و DNA یا سایر موارد ژنتیکی در بدن را دارند و باید در استفاده از آن‌ها به عنوان دارو دقت شود (جدول ۳ ستون‌های N تا U). داروی اتیل اولئیت با اینکه در بررسی‌های قبلی بدترین نتایج را داشت، بررسی سمیت نشان داد که سمیت کمتری نسبت به ۵ ترکیب دیگر دارد.

جدول ۳: نتایج پیش‌بینی ADMET ترکیبات مورد بررسی

	نام ترکیب	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U
۱	لوتئولین	۲۸۶,۲۴	۴	۶	۱۱۱,۱۳	۲,۲۸	۱	↑	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+
۲	کاتچین	۲۹۰,۲۷	۵	۶	۱۱۰,۳۸	۱,۲۲	۱	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+
۳	فیستین	۲۸۶,۲۴	۴	۶	۱۱۱,۱۳	۲,۲۸	۱	↑	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+
۴	کریپتومیسرین	۴۶۲,۵	۲	۳	۷۴,۴۳	۷,۲۸	۲	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
۵	کائمفرول	۲۸۶,۲۴	۴	۶	۱۱۱,۱۳	۲,۲۸	۱	↑	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+
۶	هسپریتین	۳۰۲,۲۸	۳	۶	۹۶,۲۲	۲,۱۹	۲	↑	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	+	+
۷	اسید کلروژنیک	۴۱۲,۸۹	۲	۴	۹۸,۲۵	۴,۱۲	۴	↑	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+
۸	اتیل اولئیت	۳۱۰,۵۱	۰	۲	۲۶,۳	۶,۵۹	۱۷	↓	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-

A*: وزن مولکولی، B: تعداد دهنده پیوند هیدروژنی، C: تعداد پذیرنده پیوند هیدروژنی، D: TPSA، E: AlogP، F: تعداد پیوندهای قابل چرخش، G: جذب گوارشی، H: گذرنده از سد خونی-مغزی، I: مهارکننده CYP۳A٤، J: مهارکننده سیتوکروم CYP۲D٦، K: مهارکننده سیتوکروم CYP۲C۹، L: مهارکننده سیتوکروم CYP۲C۱۹، M: مهارکننده سیتوکروم CYP۱A۲، N: سرطان‌زایی، O: خوردگی چشم، P: سوزش چشم، Q: جهش‌زایی ایمز، R: ریزهسته‌ای، S: سمیت کبدی، T: اتصال گیرنده آندروژن، U: گاما PPAR. *فعال= (+)، غیر فعال= (-) *سبز=در محدوده، قرمز=خارج از محدوده

رادار فراهمی زیستی، ترکیبات دارویی را با استفاده از شش پارامتر فیزیکوشیمیایی ارزیابی می‌کند: چربی دوستی (LIPO)، وزن مولکولی (SIZE)، سطح قطبی (POLAR)، انحلال‌پذیری (INSOLU)، اشباع شدن (INSATU) و پیوندهای قابل چرخش (FLEX). نمودار رادار محدوده‌های بهینه را برای هر پارامتر به رنگ صورتی نشان می‌دهد، با ترکیباتی که خارج از این محدوده قرار می‌گیرند، فراهمی زیستی ضعیفی دارند. درجه انحراف از محدوده بهینه با فاصله از مرکز نمودار نشان داده می‌شود. این رادار بینش‌هایی را در مورد چگونگی تأثیر ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی بر فراهمی زیستی، طراحی دارو و بهینه‌سازی برای توسعه کارآمدتر دارو ارائه می‌دهد. ضریب تقسیم آب-اکتانول (XLOGP۳) برای تعیین چربی دوستی (LIPO) ترکیبات و استانداردهای انتخاب شده استفاده شد. تمام ترکیبات به جز کریپتومیسرین و اتیل اولئیت در ناحیه رنگی و در محدوده توصیه شده LIPO از ۰,۷- تا ۵,۰+ قرار دارند. در رادار فراهمی زیستی، SIZE معمولاً به وزن مولکول و چگونگی تأثیر آن بر توانایی آن‌ها برای جذب و توزیع در بدن اشاره دارد. محدوده مجاز برای وزن مولکولی ۱۵۰ تا ۵۰۰ گرم بر مول است. همه ترکیبات مورد بررسی از نظر وزن مولکولی در محدوده مجاز از رادار فراهمی زیستی قرار دارند. TPSA اندازه و قطبیت سطح یک مولکول را اندازه‌گیری می‌کند و محدوده مجاز برای آن ۲۰ تا ۱۳۰ آنگستروم مربع است. همه ترکیبات مورد مطالعه در محدوده مجاز این پارامتر قرار دارند. مقدار INSOLU یک مولکول معیاری از توانایی آن برای حل شدن در آب است. مولکول‌های با مقادیر INSOLU بالا در آب محلول‌تر هستند و عموماً فراهمی زیستی بهتری نسبت به مولکول‌هایی با مقادیر INSOLU پایین دارند. محدوده مجاز این پارامتر ٦- تا صفر است. همه ترکیبات مورد مطالعه به جز کریپتومیسرین در محدوده مجاز این پارامتر قرار دارد. کسر کربن Sp۳ (CSP۳) که انتظار می‌رود در محدوده ۰,۲۵ و ۱ باشد و تعداد پیوند قابل چرخش که نباید از ۹ تجاوز کند برای تعیین INSATU و FLEX ترکیبات انتخاب شده استفاده شد. فقط اسید کلروژنیک و اتیل اولئیت در محدوده مقادیر توصیه شده INSATU قرار داشتند. بجز اتیل اولئیت که ۱۷ پیوند قابل چرخش دارد، بقیه ترکیبات کمتر از ۹ پیوند قابل چرخش دارند و در محدوده مجاز FLEX هستند، البته این ترکیبات تعداد پیوندهای قابل چرخش کمی دارند و فقط اسید کلروژنیک بهترین وضعیت در محدوده مجاز FLEX را دارد.



شکل ۳: رادار فراهمی زیستی ترکیبات مورد بررسی. لوتئولین (۱)، کاتچین (۲)، فیستین (۳)، کریپتومیسرین (٤)، کائمفرول (٥)، هسپریتین (٦)، اسید کلروژنیک (۷) و اتیل اولئیت (۸).

بحث:

نتایج ADMET

گلوبولین متصل‌شونده به هورمون جنسی (SHBG) نقش مهمی در تنظیم سطح هورمون‌های جنسی در بدن از جمله تستوسترون و استروژن دارد. با این حال، سطوح بالای SHBG می‌تواند منجر به کاهش سطح هورمون‌های جنسی در دسترس زیستی شود که در نهایت باعث ناباروری و سایر عوارض سلامتی می‌شود (۱۹,۲۰). داکینگ مولکولی یک تکنیک محاسباتی است که می‌تواند برای شناسایی داروهای بالقوه یا مولکول‌هایی که می‌توانند با SHBG میان‌کنش داشته و فعالیت آن را تعدیل کنند، استفاده می‌شود. مهارکننده‌های SHBG دسته‌ای از داروها هستند که SHBG را هدف قرار می‌دهند و می‌توانند سطح هورمون‌های جنسی زیستی موجود در جریان خون را افزایش دهند. این مهارکننده‌ها به‌عنوان درمان‌های بالقوه برای انواع شرایط مرتبط با عدم تعادل هورمون‌های جنسی، از جمله ناباروری، امیدوارکننده هستند. در حالی که پژوهش‌های بیشتری برای درک کامل ایمنی و اثربخشی این داروها مورد نیاز است، آن‌ها به عنوان راه حل‌های بالقوه برای طیف وسیعی از مشکلات بهداشتی مرتبط با اختلال در تنظیم SHBG امیدوار کننده هستند. عسل توالنگ ممکن است از طریق فرایندهای مختلف از بیماری‌های زیادی جلوگیری کند، از جمله، پژوهش‌های حیوانی نشان می‌دهد که می‌تواند در برابر استرس اکسیداتیو، کاهش فشار خون و چربی خون محافظت کند. با این حال سازوکار عمل آن به طور کامل شناخته شده نیست. برای تایید تاثیر مثبت آن به منظور درمان ناباروری در مردان، در این بررسی از داکینگ مولکولی برای بررسی ترکیبات زیست فعال در عسل توالنگ و نقش بالقوه این ترکیبات در اتصال به پروتئین SHBG استفاده شده است. سپس خواص فیزیکوشیمیایی و سمیت این ترکیبات با استفاده از وب سرورهای آنلاین پیش‌بینی شد. تحقیقات بیشتری برای درک کامل اهداف و سازوکارهای عمل این ترکیبات مورد نیاز است.

بررسی داکینگ مولکولی نشان داد (شکل ۲ و جدول ۲) که این ترکیبات با چندین باقیمانده مهم از پروتئین SHBG اتصال برقرار کرده و با انرژی زیادی (به جز اتیل اولئیت) به آن متصل می‌شوند. از بین ترکیبات مورد مطالعه، لوتئولین دارای بالاترین انرژی اتصال به پروتئین SHBG است (Kcal/Mol -10) و اتیل اولئیت دارای کمترین انرژی اتصال است (Kcal/Mol -3.9). با توجه به فرمول ساختاری، امتیاز داکینگ و میان‌کنش بین ترکیبات مورد بررسی و پروتئین SHBG مشخص شد که ترکیبات دارای حلقه و گروه‌های عاملی که قدرت دهندگی و گیرندگی پیوندهای هیدروژنی (جدول ۳ ستون B و C) را دارند، اتصال قوی‌تری به پروتئین SHBG دارند.

مطالعه ADMET (جدول ۳) روی شش ترکیب موجود در عسل توالنگ و دو ترکیب مرجع نشان داد که، اگرچه این ترکیبات از خواص فیزیکوشیمایی خوبی برخوردار هستند، پتانسیل مهار بعضی از سیتوکروم‌ها را دارند و برای بعضی از ارگان‌ها و ژنتیک می‌توانند سمیت ایجاد کنند، برای استفاده از آن‌ها به عنوان دارو، می‌بایست در دوزهای مناسب استفاده شود و تذکرات لازمه به هنگام استفاده داده شود تا از عوارض جانبی آن‌ها کاسته شود. رادار فراهمی زیستی نیز نتایج بررسی داکینگ مولکولی و AMDET را تایید کرد. در پژوهشی که سال ۲۰۱۷ توسط استر و همکاران روی ترکیبات گیاهی انجام شد، مشخص شد که اسید کلروژنیک (ترکیب مرجع ۱) با انرژی اتصال ۷,۲۵۵- کیلوکالری بر مول به پروتئین SHBG متصل می‌شود و فراهمی زیستی-خوراکی خوبی دارد (۲۸). همچنین، اخیرا در پژوهشی مشابهی که روی ترکیبات گیاهی شیمایی به عنوان مهارکننده پروتئین SHBG صورت گرفته است که داروی معمول آناسترزول به عنوان مرجع در نظر گرفته شده (با انرژی اتصال ۷- کیلوکالری بر مول)، قویترین ترکیب کریپتومیسرین (ترکیب مرجع ۲) بود که دارای انرژی اتصال ۹- کیلوکالری بر مول بود، ولی فراهمی زیستی-خوراکی خوبی نداشت (۲۷). بنابراین، سه ترکیب انتخابی این بررسی (لوتئولین، کاتچین و فیستین)، برهم‌کنش‌های مولکولی پایدارتر، میل اتصال معقول‌تر و فراهمی زیستی-خوراکی بهتری نسبت به بازدارنده‌های قبلاً بررسی شده (ترکیب مرجع ۱ و ۲) دارند.

نتیجه گیری:

به طور خلاصه، این بررسی از یک رویکرد in silico برای بررسی سازوکار ترکیبات زیست فعال عسل توالنگ در درمان ناباروری در مردان استفاده کرد. نتایج ما نشان داد که ترکیبات موجود در عسل توالنگ مانند، لوتئولین، فیستین، هسپرتین، کاتچین و کائمفرول اتصال قوی به پروتئین SHBG دارند و میان‌کنش‌های هیدروژنی، واندروالسی و آب‌گریز زیادی با این پروتئین از خود نشان دادند و همچنین فراهمی زیستی خوراکی خوبی دارند. در حالی‌که این نتایج مبنای ارزشمندی برای تحقیقات بیشتر فراهم می‌کنند، مهم است که توجه داشته باشیم که تحقیقات دارویی و بالینی بیشتری برای تایید نتایج ما مورد نیاز است.

تقدیر و تشکر:

نویسندگان از داوران و هیات تحریریه مجله دانش زیستی ایران کمال تشکر و سپاس را دارند.

تعارض منافع:

نویسندگان این مقاله عنوان می کنند که هیچ تعارضی وجود ندارد.

References

1. Sezavar, Nurmohammadi, Shidaei, & M. Investigating the correlation between MLH3 (rs175080) and TEX11 (rs6525433) gene variants in infertile Iranian men with azoospermia. Iranian Journal of Biological Sciences. 2015; 3(4): 31–41.

DOR: 20.1001.1.17354226.1398.14.4.5.0

2. Duca Y, Calogero AE, Cannarella R, Condorelli RA, La Vignera S. Current and emerging medical therapeutic agents for idiopathic male infertility. Expert opinion on pharmacotherapy. 2019 Jan 2;20(1):55-67.

DOI: 10.1080/14656566.2018.1543405

3. La Marca A, Mastellari E. Infertility: Epidemiology and etiology. Female Reproductive Dysfunction. 2020:211-33.

4. Kumar N, Singh AK. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. Journal of human reproductive sciences. 2015 Oct;8(4):191.

DOI: 10.4103%2F0974-1208.170370

5. Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility. Arab journal of urology. 2018 Mar 1;16(1):10-20. **DOI: 10.1016/j.aju.2017.12.004**

6. Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. Association of the (TAAAA) n repeat and Asp327Asn polymorphisms in the sex hormone-binding globulin (SHBG) gene with idiopathic male infertility and relation to serum SHBG concentrations. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2011 Jan 1;123(1-2):37-45.

DOI: 10.1016/j.jsbmb.2010.10.005

7. Hammond GL. Diverse roles for sex hormone-binding globulin in reproduction. Biology of reproduction. 2011 Sep 1;85(3):431-41. DOI: 10.1095/biolreprod.111.092593

8. Krakowsky Y, Conners W, Morgentaler A. Serum concentrations of sex hormone–binding globulin vary widely in younger and older men: Clinical data from a men's health practice. European Urology Focus. 2019 Mar 1;5(2):273-9.

DOI: 10.1016/j.euf.2017.05.007

9. Zhang Q, Bai Q, Yuan Y, Liu P, Qiao J. Assessment of seminal estradiol and testosterone levels as predictors of human spermatogenesis. Journal of andrology. 2010 Mar 4;31(2):215-20.

DOI: 10.2164/jandrol.109.007609

10. Misao R, Nakanishi Y, Fujimoto J, Tamaya T. Expression of sex hormone-binding globulin exon VII splicing variant messenger RNA in human uterine endometrial cancers. Cancer research. 1997 Dec 15;57(24):5579-83. **DOI: 10.1016/S0960-0760(97)00051-4**

11. Grishkovskaya I, Avvakumov GV, Sklenar G, Dales D, Hammond GL, Muller YA. Crystal structure of human sex hormone-binding globulin: steroid transport by a laminin G-like domain. The EMBO journal. 2000 Feb 15;19(4):504-12.

DOI: 10.1093/emboj/19.4.504

12. Avvakumov GV, Cherkasov A, Muller YA, Hammond GL. Structural analyses of sex hormone-binding globulin reveal novel ligands and function. Molecular and cellular endocrinology. 2010 Mar 5;316(1):13-23.

DOI: 10.1016/j.mce.2009.09.005

13. Wan Q, Xie Y, Zhou Y, Shen X. Research progress on the relationship between sex hormone-binding globulin and male reproductive system diseases. Andrologia. 2021 Feb;53(1):e13893.

DOI: 10.1111/and.13893

14. Laurent MR, Hammond GL, Blokland M, Jardí F, Antonio L, Dubois V, Khalil R, Sterk SS, Gielen E, Decallonne B, Carmeliet G. Sex hormone-binding globulin regulation of androgen bioactivity in vivo: validation of the free hormone hypothesis. Scientific reports. 2016 Oct 17;6(1):35539.

DOI: 10.1038/srep35539 (2016)

15. Qu X, Donnelly R. Sex hormone-binding globulin (SHBG) as an early biomarker and therapeutic target in polycystic ovary syndrome. International journal of molecular sciences. 2020 Nov 1;21(21):8191.

DOI: 10.3390/ijms21218191

16. Le TN, Nestler JE, Strauss JF, Wickham EP. Sex hormone-binding globulin and type 2 diabetes mellitus. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2012 Jan 1;23(1):32-40.

DOI: 10.1016/j.tem.2011.09.005

17. Tahmasbpour E, Balasubramanian D, Agarwal A. A multi-faceted approach to understanding male infertility: gene mutations, molecular defects and assisted reproductive techniques (ART). Journal of assisted reproduction and genetics. 2014 Sep;31:1115-37.

DOI: 10.1007%2Fs10815-014-0280-6

18. Sheikh IA, Turki RF, Abuzenadah AM, Damanhouri

GA, Beg MA. Endocrine disruption: computational perspectives on human sex hormone-binding globulin and phthalate plasticizers. PloS one. 2016 Mar 10;11(3):e0151444.

DOI: 10.1371/journal.pone.0151444

19. Basualto-Alarcón C, Llanos P, García-Rivas G, Troncoso MF, Lagos D, Barrientos G, Estrada M. Classic and novel sex hormone binding globulin effects on the cardiovascular system in men. International Journal of Endocrinology. 2021 Jul 21;2021.

DOI: 10.1155/2021/5527973

20. Lisco G, Giagulli VA, Iovino M, Guastamacchia E, Pergola GD, Triggiani V. Endocrine-disrupting chemicals: introduction to the theme. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders). 2022 Jun 1;22(7):677-85.

DOI: 10.2174/1871530321666210413124425

21. Mohan A. Effect of honey on in vitro probiotic efficacy of Lactobacillus reuteri DPC16 (Doctoral dissertation, ResearchSpace@ Auckland).

22. Bt Hj Idrus R, Sainik NQ, Nordin A, Saim AB, Sulaiman N. Cardioprotective effects of honey and its constituent: An evidence-based review of laboratory studies and clinical trials. International journal of environmental research and public health. 2020 May;17(10):3613.

DOI: 10.3390/ijerph17103613

23. Parikh PK, Savjani JK, Gajjar AK, Chhabria MT. Bioinformatics and Cheminformatics Tools in Early Drug Discovery. Bioinformatics Tools for Pharmaceutical Drug Product Development. 2023 Feb 27:147-81.

DOI: 10.1002/9781119865728.ch8

24. Mahmood Janlou MA, Saheb Jamii H, Tazikeh Lemeski E. Structural and molecular analysis of SARSCoV-2 spike protein following S494P point mutations using bioinformatics and molecular dynamics methods. Iranian Journal of Biological Sciences. 2021;16(3):21-32.

DOR: 20.1001.1.17354226.1400.16.3.2.9

25. Saikia S, Bordoloi M. Molecular docking: challenges, advances and its use in drug discovery perspective. Current drug targets. 2019 Apr 1;20(5):501-21.

DOI: 10.2174/1389450119666181022153016

26. Liu J, Liu J, Tong X, Peng W, Wei S, Sun T, Wang Y, Zhang B, Li W. Network pharmacology prediction and molecular docking-based strategy to discover the potential pharmacological mechanism of Huai Hua San against ulcerative colitis. Drug Design, Development and Therapy. 2021 Jul 28:3255-76.

DOI: 10.2147/dddt.s319786

27. Biswas S, Mita MA, Afrose S, Hasan MR, Islam MT, Rahman MA, Ara MJ, Chowdhury MB, Meem HN, Mamunuzzaman M, Ahammad T. Integrated Computational Approaches for Inhibiting Sex Hormone-Binding Globulin in Male Infertility by Screening Potent Phytochemicals. Life. 2023 Feb 9;13(2):476.

DOI: 10.3390/life13020476

28. Esther MY, Subramaniyan V, Kumar AP, Subramanian M, Palani M. Molecular docking, ADMET analysis and dynamics approach to potent natural inhibitors against sex hormone binding globulin in male infertility. Pharmacognosy Journal. 2017;9(6s).

DOI: 10.5530/pj.2017.6s.155