

شناسایی پروتئین GPR15 به عنوان کورسپتور پیشنهادی جدید جهت اتصال پذیرنده IZUMO (پروتئین الحاق اسپرم به تخمک) به JUNO با یکپارچه سازی سیستم بیولوژی، مدل سازی و داکینگ مولکولی

• رضا رنجبر (نویسنده مسئول)

گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

• سحر اسفندیاری

دپارتمان آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

• محمد مهدی رنجبر

آزمایشگاه تولید مثل حیوانات آزمایشگاهی، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی،

سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷-۱۱-۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷-۱۱-۲۶

Email: ab@gmail.com



چکیده

مقدمه: جهت لقاح، پروتئین سطحی اسپرم به نام "IZUMO" به عنوان لیگاند برای میانکنش با JUNO (یا رسپتور ایزومو (IZUMO1R)) ضروری است. میانکنش: IZUMO1R/JUNOIZUMO1 یک مرحله حیاتی چسبندگی بین اسپرم و اووسیت در اتصال و فیوژن غشای پلاسمائی است البته جهت فیوژن سلولی کافی نمی باشد و پذیرنده های دیگری نیز در این اتصال نقش دارند. در این تحقیق *G protein-coupled receptor* 15 (GPR15) به عنوان شریک دیگر میانکنش اسپرم-تخمک معرفی شده که روی تخمک قرار دارد. روش کار: در ابتدا، بار روش های سیستم بیولوژی شبکه میانکنش های شناخته و پیشگوئی شده IZUMO1 مورد آنالیز و تفسیر قرار گرفت. همچنین، ساختار اولیه IZUMO1 و رسپتور IZUMO1R:JUNO از پایگاه های داده مرجع استخراج شد، و ساختار سه بعدی (3D) با هر دوی روش های بندکشی و هومولوژی مدلینگ مدل سازی شد. سپس ساختار مدل شده از نظر انرژی بهینه شده و با پلات رامچاندرا اعتبار سنجی شده و نهایتاً برای داکینگ مولکولی (هیدروژن ها و بارها اتمی) با برنامه Chimera UCSF 1,10. همچنین، مطالعات داکینگ با استفاده از برنامه HEX نسخه ۸ انجام شد. نهایتاً انرژی اتصال، ژست میانکنش، RMSD، باندهای هیدروژن و الکترواستاتیک مورد تحلیل قرار گرفت. نتایج: آنالیزها نشان داد در کنار پذیرنده های JUNO/RIZUMO1 و CD9 در روی غشاء اووسیت، GPR15 نیز شاید شریک عملکردی دیگری برای IZUMO1 با امتیاز ۰/۷۰۵ (با روش text mining) باشد. همچنین، پلات رامچاندرا ساختارهای مدل شده حاکی از مدل سازی با کیفیت بالا بوده و از این رو مدل برای داکینگ به کار گرفته شد. نتایج داکینگ مولکولی نشان داد انرژی کلی اتصال (ΔG) -۱۰۵۱ و RMS مناسب بوده و حاکی از میل اتصال قوی بین این دو پروتئین است. همچنین، آمینواسیدی های درگیر در پیوند هیدروژنی چهار باقیمانده (آمینواسید) به نام های ARG236, THR91, SER176 از پروتئین GRP15 و ASN239, ASN151 و SER240 از پروتئین IZUMO1 بوده اند. قویترین پیوند هیدروژنی مابین تروئونین ۹۱ (THR91) با سرین ۲۴۰ (SER240) است. از سوی دیگر آمینواسید تروئونین ۹۱ و ASN239 مهم ترین آمینواسیدهای از نظر اتصال با پیوند هیدروژنی دو پروتئین به یکدیگر بوده و همزمان با دو آمینواسید وارد واکنش می شوند. همچنین ۲۱ آمینواسید از IZUMO1 و GRP15 در پیوند آبگریز بین دو پروتئین نقش دارند. بحث: نتایج این مطالعه بیوانفورماتیک، می تواند کمک و پیشنهادات موثری را به فهم بیشتر نحوه باروی و لقاح اسپرم را بنماید. همچنین می بایست مطالعات بیشتری در مورد نقش GPR15 در اتصال اسپرم و تخمک صورت گیرد.

کلمات کلیدی: باروری، GPR15، IZUMO1، سیستم بیولوژی، داکینگ

- Veterinary Researches & Biological Products No 126 pp: 85-92

Identification of GPR15 as a novel suggested co-receptor for binding of IZUMO (sperm-egg fusion protein) receptor to JUNO by integrating system biology, modeling and molecular docking

By: Ranjbar, R., (Corresponding Author) Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran. Esfandyari, S., Department of Anatomy, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Ranjbar, M.M., Laboratory animal reproduction lab, Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREO), Karaj, Iran.

Received: 2019-02-09

Accepted: 2019-02-15

Email: ab@gmail.com

Introduction: For fertilization process, sperm cell-surface protein called "IZUMO" required as a ligand for IZUMO1R/JUNO and CD9 receptor on egg. The IZUMO1:IZUMO1R/JUNO interaction is a crucial adhesion step between sperm and oocyte plasma membrane binding and fusion, but also is not sufficient for cell fusion and other receptors play roles in this interaction. Here, we found G protein-coupled receptor 15 (GPR15) as another partner of sperm-egg interaction which is located on egg. **Methods:** Initially, system biology methods applied for known and predicted protein-protein network interactions of IZUMO1. Also, primary structure of IZUMO1 and its IZUMO1R:JUNO receptors retrieved from reference databases, and their 3-dimensional structure (3D) were modeled by both Threading and homology modeling. Then, modeled structure were energetically minimized and validated by Rammapageplots and eventually prepared for molecular docking (hydrogen and atomic charges) by Chimera UCSF 1.10. Also, the docking studies were performed by HEX version 8. Finally, binding energy, pose of interactions, RMSD, hydrogen and electrostatics bonds were analyzed. **Results:** System biology analysis showed that beside IZUMO1R/JUNO and CD9, GPR15 maybe is another functional partner for IZUMO1 by score of 0.705 (text mining approach). Also, Ramachandran plot of modeled structures represent high quality of modeling procedure and so modeled structure used for docking. Molecular docking analysis showed GPR15 could interact with IZUMO by SER176, THR91, ARG236 and SER240, ASN239 and ASN151 hydrogens. The strongest hydrogen bond is between threonine 91 (THR91) and serine 240 (SER240). On the other hand, amino acids Threonine 91 and ASN239 are the most important amino acids for binding to hydrogen bonding two proteins to each other and react simultaneously with two amino acids. Also, 21 amino acids from IZUMO1 and GPR15 play a role in the hydrophobic bond between two proteins. **Discussion:** The results of this bioinformatics study can help to find out more about fertility and Sperm fertilization. Further studies on the role of GPR15 in the binding of sperm and oocyte should also be made.

Keyword: Fertilization, IZUMO1, GPR15, System biology, Molecular docking

فرایند لقاح به صورت موفقیت آمیز می‌باشد. به منظور انجام لقاح موفقیت آمیز، پروتئین سطحی اسپرم به نام "IZUMO" به عنوان لیگاند برای میانکنش با JUNO (یا رسپتور ایزومو (IZUMO1R)) ضروری است. میانکنش IZUMO1R/JUNO IZUMO1 به عنوان مرحله حیاتی چسبندگی بین اسپرم و اووسیت در اتصال و فیوژن غشای پلاسمائی محسوب می‌شود، البته به منظور ادغام سلولی این میانکنش به عنوان تنها فرایند بیولوژیک کافی نمی‌باشد و پذیرنده‌های دیگری نیز در این اتصال نقش دارند. ایزومو یا الحاق کننده اسپرم-تخمک ۱ (izumo sperm-egg)

مقدمه

همواره فرایند لقاح و عملیات پیچیده اتصال اسپرم و اووسیت در تمامی گونه‌های پستانداران از جمله پدیده‌های سوال برانگیز در دانش بیولوژی تولید مثل بوده است. همچنین یکی از سوالات پیش رو در دانش بیولوژی تولید مثل یافتن دلایل ناباروری و یا به عبارت بهتر کم باروری حاصل از میانکنش غیر بهینه اسپرم و اووسیت بوده است. طی مطالعات پیشین مشخص شده است که در فرایند اتصال اسپرم به اووسیت برهمکنش‌های پروتئینی بین اسپرم و اووسیت از جمله پیشنهادها برای آغاز

در این تحقیق پس از آنالیزها و بررسی‌های اولیه سیستم بیولوژی G protein-coupled receptor 15 (GPR15) به عنوان شریک دیگر میانکنش اسپرم- تخمک معرفی شده که بر روی تخمک قرار دارد و در ادامه صحت این یافته به طور in-silico با روش‌های مدل سازی و داکینگ مورد مطالعه قرار گرفت.

روش کار

بررسی شبکه برهمکنش پروتئین-پروتئین (PPI) IZUMO1

ترسیم و تفسیر بررسی شبکه دخیل در برهمکنش پروتئین-پروتئین با استفاده از پایگاه داده شبکه ارتباطی پروتئین‌های عملکردی ([https://](https://string-db.org)) برای پروتئین IZUMO1 سر اسپرم صورت گرفت.

برداشت توالی، پیرایش و دسته بندی آن‌ها

جهت تأیید پیشگویی نتایج شبکه، توالی‌های مرجع پروتئین‌های IZUMO1 (aa350)، IZUMO1R (JUNO) (aa250)، GPR15 (aa360) یا G protein-coupled receptor 15 از پایگاه‌های داده NCBI و UNIPROT بازبایی، پیرایش و دسته بندی گردیدند و اصلاحات مورد نیاز (حذف سیگنال پپتید و نواحی تراغشائی) با برنامه Bioedit ۷.۰.۷ بر روی آنها صورت گرفت.

مدل سازی ساختار سه بعدی پروتئین جهت داکینگ

به جز پروتئین IZUMO1 که ساختار سه بعدی آن در پایگاه ساختارهای سه بعدی پروتئین به شماره دسترسی 5F4T، 5F4V و به طور ترکیب با JUNO به شناسه 5F4E وجود داشت، جهت مدل سازی GPR15 از برنامه اینترنتی Swissmodel استفاده و نتایج با روش رامچاندراورد مورد اعتبار سنجی قرار گرفت. سپس مدل‌ها با برنامه SPDB viewer مورد بهینه سازی انرژی قرار گرفتند و در گام بعدی هیدروژن و بار اتمی جزئی به ساختار مدل شده اضافه شده و نواحی غیر باردار در ساختار مدل یکپارچه شدند.

داکینگ

جهت داکینگ پس از آماده سازی پروتئین‌های مدل از نظر بار الکتریکی و اضافه کردن هیدروژن با نرم افزار CHIMERA UCSF، از برنامه Hex نسخه ۸، جهت داکینگ بر مبنای +electrostatic+ DARSShape در فضای سه بعدی با روش نمونه گیری Range Angles استفاده گردید. همچنین میزان Solvation، ۱۰۰ در نظر گرفته و بهینه سازی پس از داکینگ نیز منظور گردید.

آنالیز پس از داکینگ

پس از داکینگ، گزارش انرژی کلی (Etotal) و میانکنش‌ها و حالت (ژست) برهمکنش، پیوندهای هیدروژنی و الکترواستاتیک به صورت دو بعدی با برنامه Ligplot و سه بعدی با برنامه Chimera مورد تحلیل و تفسیر قرار گرفت.

نتایج

نتایج شبکه برهمکنش پروتئین

در شکل ۱ نتیجه ترسیم شبکه پیشگویی شده برهمکنش پروتئین‌های

(fusion 1) نقش مهمی را در فرآیند لقاح ایفا کرده و سبب الحاق اسپرم با تخمک می‌شود. این پروتئین در انسان دارای ۳۵۰ آمینواسید است و ژن این پروتئین در انسان/موش (IZUMO / Izumo1) پیشتر تحت عنوان آنتی ژن OBF۱۳ شناخته می‌شد، این ژن دارای یک ناحیه خارج سلولی مشابه ایمونوگلوبین (Ig) است که در باقیمانده آمینواسیدی ۲۰۴ خود یک ناحیه گالیکوزیلشن جفت شده با آسپارژین دارد. همچنین ایزومو موش به عنوان یک مولکول آنتیژنیک ویژه بیضه/ اسپرم با وزن مولکولی ۵۶/۴ کیلودالتون برای آنتی‌بادی OBF به حساب می‌آید. ارزیابی با روش‌های ایمونوبلات نشان‌دهنده بیان IZUMO در اسپرم انسان است، که یک پروتئین با وزن مولکولی ۳۷/۲ کیلودالتون می‌باشد (۱). زمانی که اسپرم‌های گرفته شده از موش‌های خانگی Izumo-/- برای تلقیح به اووسیت‌های گرفته شده از موش‌های ماده Izumo +/- استفاده شود، اسپرم به غشاء پلاسمایی اووسیت متصل می‌شود اما همجوشی اسپرم با سلول اووسیت انجام نمی‌شود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که IZUMO در فرایند همجوشی غشاء اسپرم با غشاء اووسیت دخالت دارد. و عملاً این یافته نشان می‌دهد که برای ادغام سلولی اسپرم و اووسیت اتصال اولیه اسپرم به اووسیت تنها رخ دادی لازم است ولی کافی نیست، بیان IZUMO روی اسپرم‌های تازه ساخته شده به وقوع نمی‌پیوندد، اما همانطور که با استفاده از آنالیزهای ایمونوفلوروسانس نشان داده شده است، بعد از واکنش آکروزومی در سراسر ناحیه پیشین سر اسپرم مشاهده می‌شود. بنابراین، احتمالاً IZUMO طی واکنش آکروزومی از آکروزوم به سطح غشاء پلاسمایی جابه‌جا می‌شود (۲، ۳). که عملاً این رخ داد نشان دهنده پویایی غشا سر اسپرم پستانداران می‌باشد.

اتصال ثانویه غشا اسپرم به زوناپلوسیدا و مولکول‌های منتخب که

در آن درگیر می‌باشند

اتصال ثانویه بین اسپرم و زوناپلوسیدا به شدت محکم و معمولاً به دنبال واکنش آکروزومی به وقوع می‌پیوندد. بنابراین در اسپرم‌هایی که واکنش آکروزومی را انجام داده‌اند انتظار می‌رود که مولکول‌های چسبنده و/یا مولکول‌های گیرنده مناسب را روی غشاء داخلی آکروزوم و یا در ناحیه‌ای از غشاء پلاسمایی که به عنوان منطقه استوایی غشا سر اسپرم معروف است بیان کنند. اگر این نکته را به عنوان یک اصل علمی صحیح فرض کنیم، مولکول‌های ویژه‌ای ممکن است ذاتاً در غشاء داخلی آکروزوم و/یا بین ترکیبات ماتریکس آکروزومی وجود داشته باشند که در فرایند ادغام غشاهای پلاسمایی اسپرم و اووسیت ایفای نقش می‌مایند. اتصال ثانویه، فرایند همضم زوناپلوسیدا را تسهیل می‌کند. مولکول‌های منتخب که در فرایند اتصال ثانویه درگیر می‌باشند، پروآکرین/آکرین، زونا دهسین، SPAM1، Yudin 1، مولکول چسبندگی اسپرم SP17، 30- PH، 20-PH، MC41، Richardson اسپرم SAMP14، SAMP32، پروتازوم Sp38، آنتیژن MN9 یا اکواتورین و Izumo می‌باشند. از میان این مولکول‌ها IZUMO1 مورد توجه قرار گرفته است (۲، ۴).

جهت میانکنش فرآهم می‌کنند. همچنین در شکل ۴ نتایج حاصل از بلاست توالی پروتئین و پیشگوئی واحدهای مختلف پروتئین در طول توالی آورده شده است.

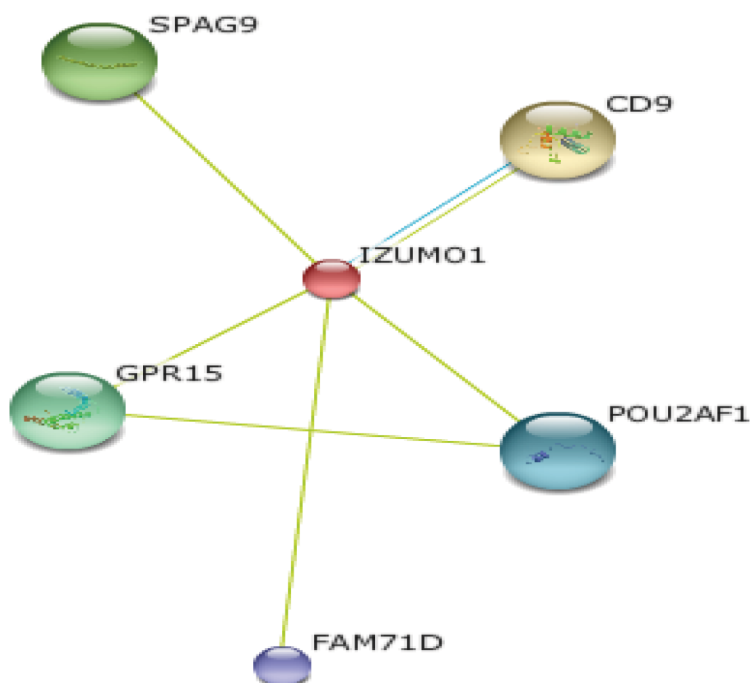
دایکینگ کمپلکس IZUMO-JUNO با GPR15

نتایج دایکینگ مولکولی نشان داد انرژی کلی اتصال ($E_{total} = \Delta G$) -۱۰۵۱ بوده و حاکی از میل اتصال قوی بین این دو پروتئین است. همچنین RMS برابر با ۱- و نشان دهند از نزدیکی مناسب دو ساختار جهت تشکیل پیوند است. در نمایش سه بعدی در برنامه CHIMERA این دو پروتئین ژست فضائی قابل قبول جهت میانکنش نشان دادند (شکل ۵). آمینواسیدی‌های درگیر در پیوند هیدروژنی چهار باقیمانده (آمینواسید) به نام‌های ARG236, THR91, SER176 از پروتئین GPR15 و ASN151, ASN239, SER240 از پروتئین IZUMO1 بوده‌اند که در شکل ۲ به صورت سه بعدی (۳D) به نمایش درآمده‌اند. اکثر این پیوندهای هیدروژنی در مناطق لوپ هر دو پروتئین بوده، اما زیرساختار آلفا نیز در بخشی از پروتئین GPR15 در این پیوند هیدروژنی اتصال نقش بسزائی دارد.

عملکردی برای IZUMO1 نشان داده شده است. در شکل ۱ گره‌ها (پروتئین‌ها) و حاشیه‌ها (خطوط ارتباطی آن‌ها) مشخص است. بر این اساس IZUMO1 به ترتیب (شکل ۲) طبق پیشگوئی متن کاوی (Text mining) با احتمال ۹۱٪ با پذیرنده CD9، ۷۵٪ با SPAG9، ۷۰٪ با پذیرنده GPR15، ۵۸٪ با POU2AF1 و ۴۹٪ با FAM71D ارتباط عملکردی دارد. همچنین برای C9 در پایگاه داده نیز اطلاعات مستند در این زمینه وجود دارد. از این بین GPR15 در مطالعات گذشته اطلاعاتی در مورد میانکنش آن با IZUMO1 در مورد آن گزارش نشده است و این در حالی است که با احتمال نسبت زیاد این ارتباط در شبکه گزارش شده است. توضیح پروتئین‌های معرفی شده در شکل ۲ و روش پیشگوئی ذکر گردیده است.

نتایج مدل‌سازی، اعتبار سنجی و بهینه‌سازی پروتئین‌ها

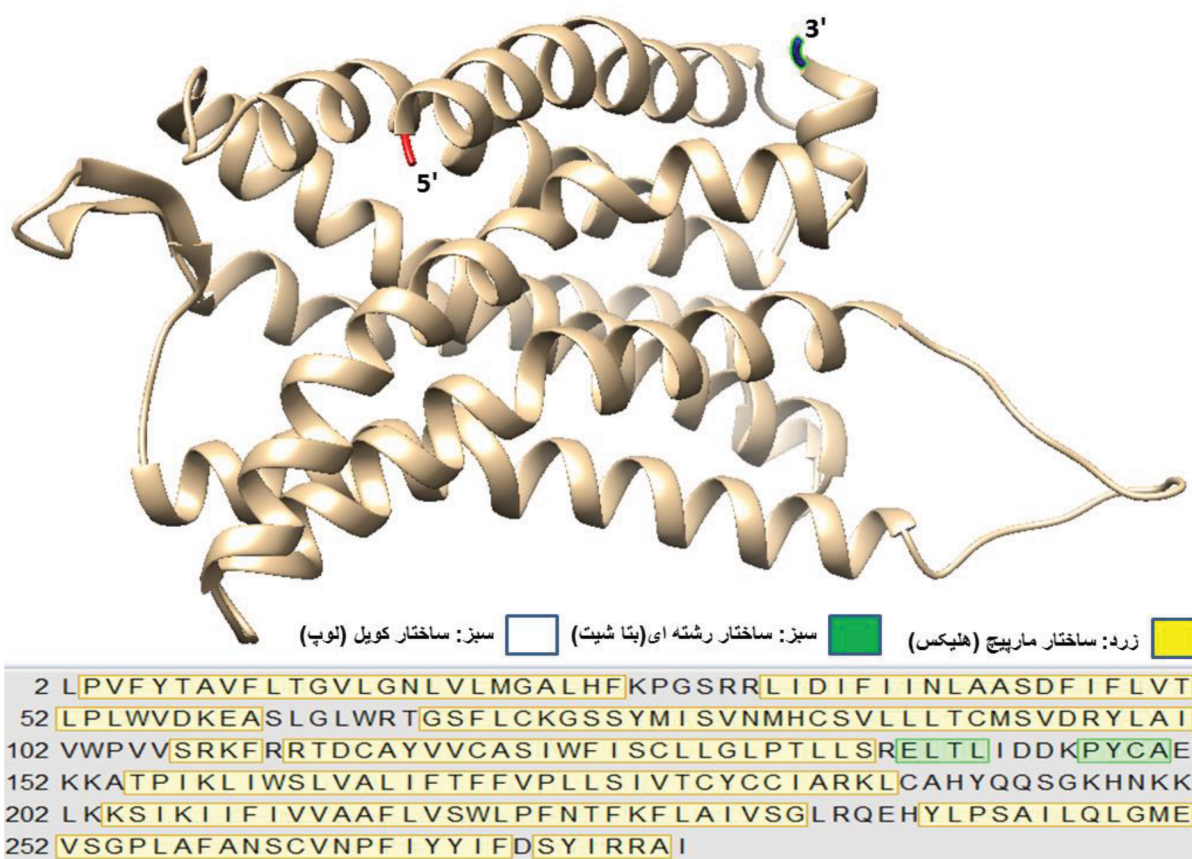
از برنامه Swissmodel و I-tasser به طور موازی جهت مدل‌سازی استفاده گردید. مدل پروتئین GPR15 با ۹۹٪ درستی در پلات رامچاندرا واجد اعتبار بود (شکل ۳). ساختار دوم پروتئین در توالی پائین شکل مشخص است و حاکی شکل‌گیری قسمت اعظم پروتئین از ساختار مارپیچ آلفا و سپس لوپ است که این نواحی لوپ نقش‌های بالقوه‌ای را برای پروتئین



شکل ۱- تپولوژی شبکه ارتباط عملکردی IZUMO1 (انسانی) با پروتئین‌ها. همانطور که مشاهده می‌شود اندازه شبکه (Size of network) ۶ گره (node) بوده و تراکم شبکه (تعداد یال‌ها (edges) نیز ۷ می‌باشد.

		Neighborhood	Gene Fusion	Cooccurrence	Coexpression	Experiments	Databases	Textmining	[Homology]	Score
CD9	CD9 molecule; Involved in platelet activation and aggregation. Regulates paranodal junction for [...]									0.912
SPAG9	sperm associated antigen 9 (1321 aa)									0.759
GPR15	G protein-coupled receptor 15; Probable chemokine receptor. Alternative coreceptor with CD4 for [...]									0.705
POU2AF1	POU class 2 associating factor 1; Transcriptional coactivator that specifically associates with [...]									0.581
FAM71D	family with sequence similarity 71, member D (422 aa)									0.499

شکل ۲- شرکای عملکردی پیشگونی شده برای IZUMO1 (انسانی). از سمت چپ نامه پروتئین و سپس توضیح در مورد آن و در سمت راست روش پیشگونی و امتیاز پیشگویی مشخص شده است.



شکل ۳- ساختار سه بعدی مدل سازی شده پروتئین GPR15 و زیرساختار های آن.

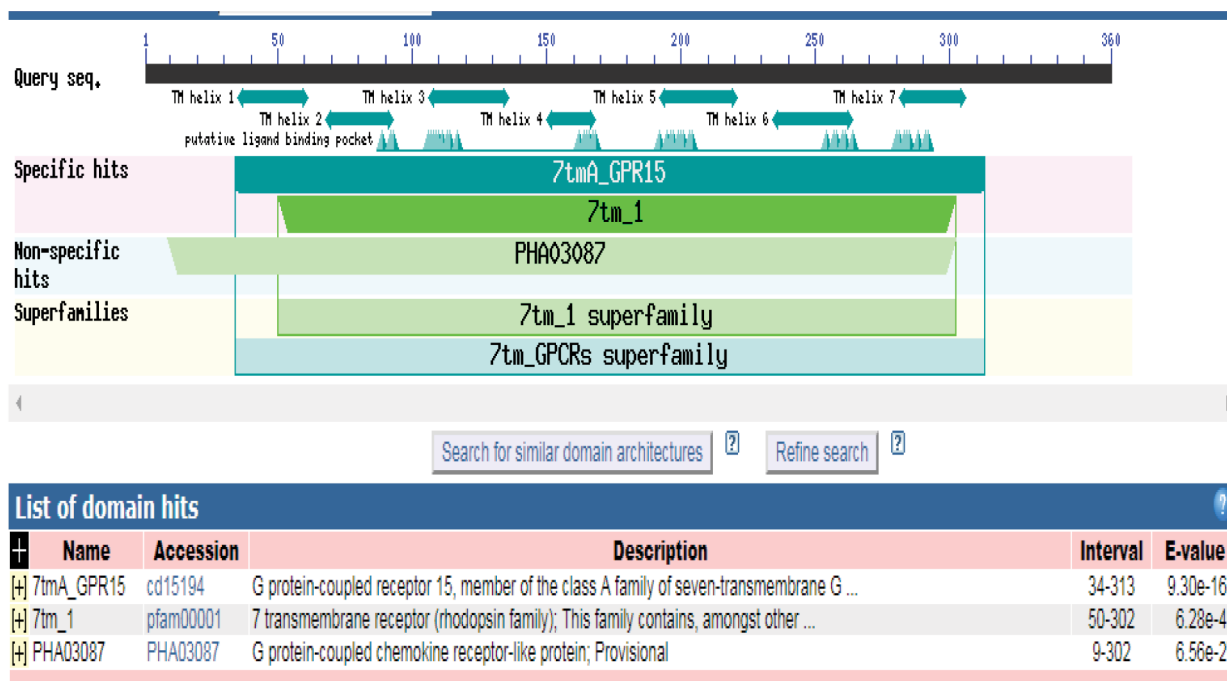
داده‌های حاصل از بیان ژن با برون ده بالا با شبکه بر هم کنش پروتئین-پروتئین، روش نوید بخشی برای به دست آوردن بستر زیستی معنی‌دار از ارتباطات عمل کردی ژن‌های متفاوت بیان شده، فراهم آورده است (۱، ۶، ۷).

ویژگی‌های توپولوژیکی مرکزی نظیر درجه راس، بینابینی (Betweenness)، محدوده نزدیکی (Closeness centrality)، فراوانی درجات گره (Degree distribute)، دوری از مرکز (Eccentricity) و غیره برای شناسایی پروتئین‌های عمل کردی مهم در شبکه مفید هستند. در شبکه برهمکنش پروتئین-پروتئین، نودها با درجه راس بالا را Hub و نودها با Betweenness بالا را گلوگاه (Bottleneck) می‌نامند که نقش بسیار اساسی در شبکه دارند از سرورهای مختلفی با روش‌های متفاوت پیشگویی شبکه میانکنش پروتئین-پروتئین موجود می‌باشد که از آن جمله می‌توان به Pathway common، BioGRID، MiMI، STRING، MINT، Genes2Network، VisANT، FPPI، HAPPI، PIP، DIP، IntAct و POINeT نام برد که ما در مطالعه حاضر از سرور STRING که سروری شناخته شده و معتبر می‌باشد بهره برده‌ایم (۳، ۷، ۸). نتایج این مطالعه بیوانفورماتیک، می‌تواند کمک و پیشنهادات موثری را به فهم بیشتر نحوه باروی و لقاح اسپرم را بنماید. همچنین می‌بایست مطالعات بیشتری در مورد نقش GPR15 در اتصال اسپرم و تخمک صورت گرفته و به طور in-vitro نیز این امر مورد تأیید قرار گیرد.

همچنین، نحوه میانکنش جهت بررسی بیشتر جزئیات با برنامه Ligplus نیز به صورت دوعدی به تصویر کشیده شده (شکل ۶). آمینواسیدی‌های ARG236، THR91، SER176 از پروتئین GRP15 و ASN151، ASN239، SER240 از پروتئین IZUMO1 پیوند هیدروژنی با یکدیگر تشکیل داده اند و اتم اکسیژن و سپس نیتروژن طبق انتظار نقش بالایی در این پیوندها دارند. قوی‌ترین پیوند هیدروژنی مابین تروئونین ۹۱ (THR91) با سرین ۲۴۰ (SER240) است. از سوی دیگر آمینواسید تروئونین ۹۱ و ASN۲۳۹ مهم‌ترین آمینواسیدهای از نظر اتصال با پیوند هیدروژنی دو پروتئین به یکدیگر بوده و همزمان با دو آمینواسید وارد واکنش می‌شوند. همچنین ۲۱ آمینواسید از IZUMO1 و GRP15 در پیوند آبگریز بین دو پروتئین نقش دارند.

بحث و نتیجه‌گیری

زمانی که دو یا بیش از دو پروتئین در نتیجه نیروهای الکترواستاتیک یا رویدادهای شیمیایی در تماس فیزیکی با یکدیگر قرار می‌گیرند تعامل پروتئین-پروتئین رخ می‌دهد. آنالیزهای بر اساس شبکه برهم کنش پروتئین-پروتئین برای شناسایی عملکردهای زیستی و ارتباطات بین مولکول‌های پروتئینی استفاده می‌شود، که از این طریق می‌توان تصویری جامع‌تر از این ارتباطات در پیش زمینه بیوشیمیایی، انتقال سیگنال و شبکه‌های بیومولکولی به دست آورد (۴، ۵). در سال‌های اخیر ادغام



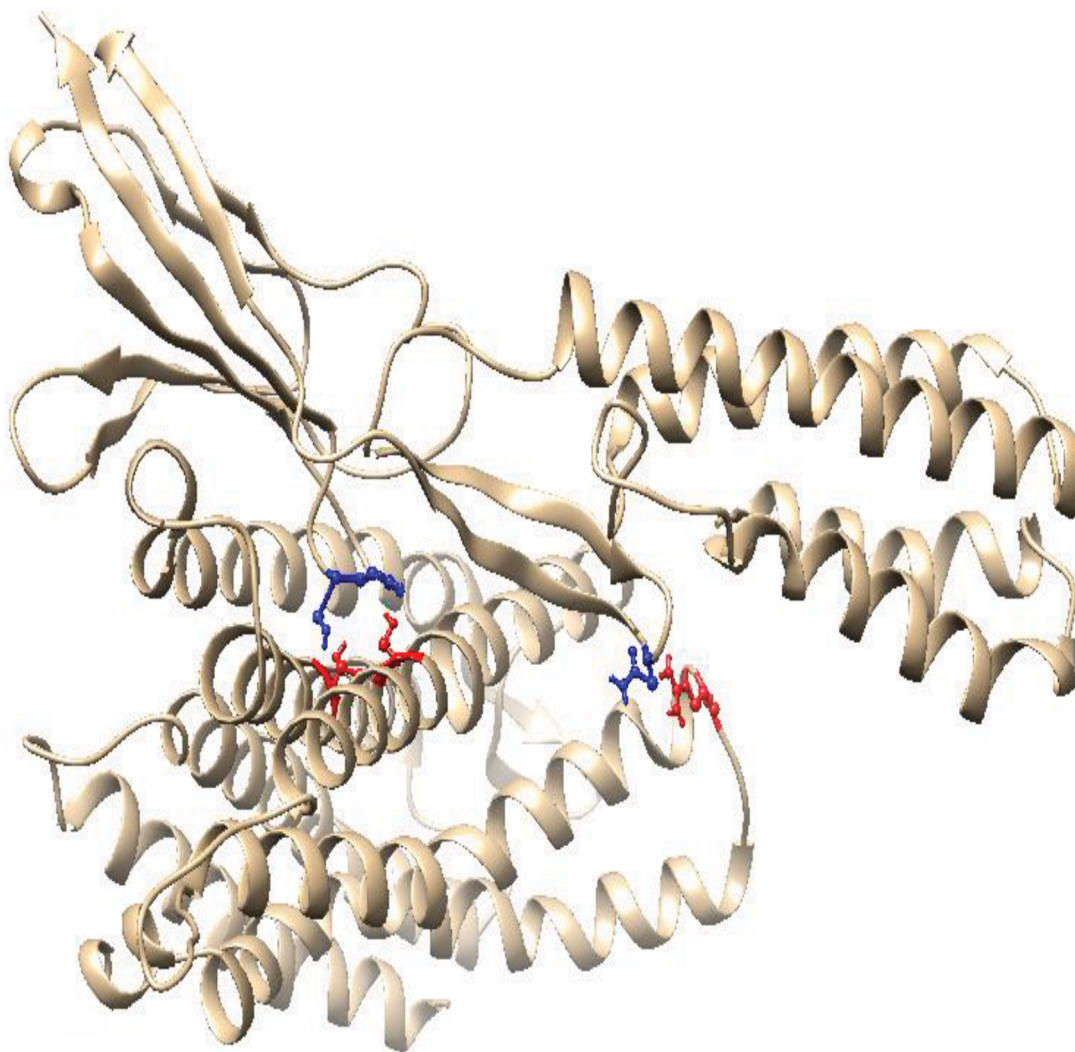
شکل ۴- نتایج بلاست پروتئینی توالی GPR15 در پایگاه NCBI و پیشگویی واحد های مختلف عملکردی در طول پروتئین.

2009;204:5-94.

3. Liu H, Beck TN, Golemis EA, Serebriiskii IG. Integrating In Silico Resources to Map a Signaling Network. In: Ochs MF, editor. Gene Function Analysis. Totowa, NJ: Humana Press; 2014. p. 197-245.
4. Wu J, Vallenius T, Ovaska K, Westermarck J, Mäkelä TP, Hautaniemi S. Integrated network analysis platform for protein-protein interactions. *Nature Methods*. 2008;6:75.
5. Rolland T, Tasan M, Charlotiaux B, Pevzner SJ, Zhong Q, Sahni

منابع مورد استفاده

1. Hindumathi V, Kranthi T, Rao SB, Manimaran P. The prediction of candidate genes for cervix related cancer through gene ontology and graph theoretical approach. *Molecular BioSystems*. 2014;10(6):1450-60.
2. Toshimori K. Dynamics of the mammalian sperm head: modifications and maturation events from spermatogenesis to egg activation. *Advances in anatomy, embryology, and cell biology*.



شکل ۵- نمایش روبانی داکینگ مولکولی توپولوژی سه بعدی (3D) بر هم کنش های احتمالی گیرنده های GRP15-IZUMO1 با برنامه UCSF CHIMERA. آمینواسیدی های درگیر در پیوند هیدروژنی (چهار آمینواسید ARG236, THR91, SER176 از پروتئین GRP15 و ASN151, ASN239, SER240 از پروتئین IZUMO1) به شکل گوی و میله در شکل نشان داده شده اند. رنگ قرمز نشان دهند پروتئین GRP15 و رنگ آبی نشانگر پروتئین IZUMO1 است.

