

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۶-۵ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

مطالعه ویژگیهای بیوشیمیایی آلبومین سرم گاوی با استفاده از ابزارهای بیوانفورماتیک

مهرناز شیخ حسینی^{۱*}، سیده زهرا موسوی نژاد^۲

۱- محقق پسادکتری بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهراء، تهران، ایران m.sheikhhosseini@alzahra.ac.ir

۲- دانشیار گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهراء، تهران، ایران z.moosavinejad@alzahra.ac.ir

:

چکیده

آلبومین یک ماکرومولکول حامل است که می‌تواند از منابع مختلفی از جمله سفیده تخم مرغ، آلبومین سرم گاوی و آلبومین سرم انسانی بدست آورده شود. آلبومین سرم گاوی با وزن مولکولی تقریباً ۶۶/۸ کیلو دالتون و ساختار قلبی شکل است که دارای خواص اتصال منحصر به فردی هستند. علاوه بر این، وجود چندین مکان اتصال در ساختار آن، این پروتئین را به عنوان ماکرومولکول زیستی اصلی حامل، عامل توزیع و تحویل مواد مختلف، یون‌ها، اسیدهای چرب و مولکول‌های کوچک مانند داروها، معرفی می‌کنند. در این مطالعه به بررسی ویژگی‌های ساختاری پروتئین آلبومین سرم گاوی و همچنین بررسی پتانسیل برقراری میانکنش آلبومین سرم گاوی از طریق میانکنش‌های دی سولفیدی و هیدروفوب با استفاده از ابزارهای بیوانفورماتیک از جمله PYMOL، spdbviewer و molegro virtual docker پرداخته شد. نتایج نشان داد آلبومین سرم گاوی، واجد ۵۸۳ آمینواسید، دو زنجیره با نام‌های زنجیره A و زنجیره B، و سه دمین (I, II, III) می‌باشد. این پروتئین توانایی برقراری پیوند دی سولفیدی از طریق ۱۷ پیوند دی سولفیدی درون مولکولی و یک آمینواسید سیستئین آزاد در جایگاه ۳۴ را دارا می‌باشد. همچنین به دلیل دارا بودن آمینواسیدهای هیدروفوب خصوصاً در فضای داخلی پروتئین، امکان برقراری میانکنش هیدروفوب با لیگندهایی که توانایی برقراری این میانکنش در ساختار مولکولی آن‌ها وجود داشته باشد، امکان پذیر است. بنابراین با مطالعه بیوانفورماتیکی بر روی آلبومین سرم گاوی و تایید توانایی برقراری میانکنش دی سولفیدی و هیدروفوب با لیگندهای واجد شرایط، می‌توان از این پروتئین برای مطالعات آزمایشگاهی از جمله اتصال این پروتئین با لیگندهای دارویی و افزایش اثربخشی و در دسترس قرار گرفتن آن‌ها استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: آلبومین سرم گاوی، بیوانفورماتیک، دی سولفید، لیگاند، میانکنش، هیدروفوب.

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۶-۵ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

۱. مقدمه

آلبومین‌های سرم با اختصاص ۵۲-۶۲٪، فراوان ترین پروتئین‌های محلول در آب در پلاسمای خون هستند [۱]. آلبومین یک ماکرومولکول حامل است که می‌توان از منابع مختلفی از جمله سفیده تخم مرغ^۱ (OVA)، آلبومین سرم گاو^۲ (BSA) و آلبومین سرم انسانی^۳ (HSA) بدست آورده شود. BSA و HSA بیشترین میزان آلبومین سرم را دارند که در زمینه‌های مختلف تحقیقاتی استفاده می‌شوند. تصویر مولکول آلبومین سرم گاوی در شکل ۱ نمایش داده شده است. وزن مولکولی آلبومین تقریباً ۶۶/۸ کیلو دالتون و ساختار قلبی شکل دارای سه دمین همولوگ I-II-III است که هر دمین از دو زیر دامنه A و B تشکیل شده‌است که دارای خواص اتصال منحصر به فردی هستند [۲]. در زیر دمین IB و زیر دمین IIA، BSA به ترتیب شامل دو بقایای اسید آمینه تریپتوفان (Trp) به ترتیب ۱۳۴ و Trp ۲۱۲ است [۳]. به عنوان یکی از پروتئینهای طبیعی کروی، متشکل از ۶۰ اسید آمینه لیزین، ارجان قیمت و از نظر تجاری در دسترس است [۴]-[۶]. گروه‌های آمینه اضافی موجود در لیزین مکانهای واکنشی را برای واکنش متقابل و در نتیجه بهبود مکانیک فیبر فراهم می‌کنند. یک زنجیره پلی پپتیدی منفرد دارند که از تقریباً ۵۸۵ اسید آمینه تشکیل شده‌است [۷]. pH ایزوالکتریک آن ۵-۴/۵ و سطح آن بدون بار است. ۱۷ پل دی سولفید اسید آمینه سیستمین (Cys) باعث ایجاد ثبات در ساختار می‌شود. آلبومین در محلول نمک رقیق محلول بوده و دارای حلالیت بالا (تا ۴۰٪ وزنی بر حجمی) با pH ۷/۴ است. می‌توان آن را تا ۶۰ درجه سانتیگراد تا ۱۰ ساعت گرم کرد بدون اینکه هیچ نوع اثر دناتوراسیون را نشان دهد [۸]، [۹]. علاوه بر این، وجود چندین مکان اتصال در ساختار آن، توانایی اتصال آن به مولکولهای مختلف فعال را بهبود می‌بخشد. فشار اسمزی و همچنین عملکردهای گردش خون، تغذیه‌ای و فیزیولوژیکی آلبومین‌های سرم آنها را به عنوان ماکرومولکول‌های زیستی اصلی که به عنوان حامل، عامل توزیع و تحویل مواد مختلف، یون‌ها، اسیدهای چرب و مولکول‌های کوچک مانند داروها، معرفی می‌کنند [۳]. این پروتئین به خودی خود بیماری‌زا نیست اما با واکنش با برخی مواد برای انسان آلرژن تلقی می‌شود. اما هیچ مقاله‌ای این مطلب را تایید نکرده است. این پروتئین واجد جایگاه اتصال برای یون‌های فلزی، DNA، اسید چرب، بیلی روبین، داروها، پیریدوکسال فسفات و انتروباکترین است.

آلبومین به عنوان یک حامل دارویی موثر با ویژگی‌های ذاتی متعدد، همراه با رشد فناوری نانو مورد توجه قرار گرفت. در مرحله اول چون یک پروتئین اندوژن، غیر سمی، غیر ایمنی‌زا، تجزیه پذیر و زیست سازگار است [۱۰]. خاصیت عدم ایمنی زایی آلبومین بسیار حائز اهمیت است زیرا باعث جلوگیری از سمیت در اثر عدم واکنشهای ایمنی می‌شود. در مرحله دوم، آلبومین از ظرفیت اتصال بالایی برخوردار است. ثالثاً، آلبومین با حلالیت خوب در آب می‌تواند داروهای محلول در آب را از طریق محفظه‌های آبی حمل کند تا به اهداف دارویی خود برسد [۱۰]. بعلاوه، آلبومین دارای پتانسیل منحصر به فرد هدف گیری فعال است که جذب سلولی را افزایش می‌دهد، مانند سلولهای اندوتلیال [۱۱] و سرطان [۱۲]. سرانجام، آلبومین می‌تواند برای فرار از لیزوزوم‌ها و اندوزوم‌های pH پایین، با جذب سلولی تغییر ساختار ایجاد کند و باعث آزاد شدن موثر محموله‌های درمانی در محیط سلولی شود در حالی که با تخریب پروتئولیتیک

^۱ Ovalbumin

^۲ Bovine Serum Albumin

^۳ Human Serum Albumin

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۶-۵ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

آلبومین همراه است [۱۳]. بنابراین، داروهای بارگیری شده یا ژن مورد علاقه می توانند از تخریب سریع آنزیمی و بازیافت درون سلولی در آندوزوم های دیررس برای انتشار کنترل شده جلوگیری کنند [۱۴]. آلبومین یک آنتی اکسیدان خارج سلولی فوق العاده است [۱۵] و در نتیجه محافظت در برابر حمله رادیکال های آزاد را فراهم می کند [۱۶]. همچنین اخیراً مطالعات پیرامون تأثیرات ضد میکروبی آلبومین سرم گاوی نیز انجام شده است [۱۷]. به طور کلی همه این تأثیرات، آلبومین را به یک حامل مطلوب برای استفاده دارویی تبدیل کرده است. در این مطالعه به بررسی ویژگی های ساختاری پروتئین آلبومین سرم گاوی و همچنین بررسی پتانسیل برقراری میانکنش آلبومین سرم گاوی از طریق میانکنش های دی سولفیدی و هیدروفوب پرداخته شده است.

۲. مواد و روش ها

ساختار مولکولی پروتئین آلبومین سرم گاوی با استفاده از بانک اطلاعاتی پروتئین^۴ (PDB) برداشته شد. پیوندهای دی سولفیدی با استفاده از نرم افزار ۲.۵ PYMOL، هیدروفوبیسیته با استفاده از نرم افزار spdbviewer ورژن ۴.۱۰ و موقعیت مکانی اتصال با لیگاند و نمایش هیدروفوبیسیته در جایگاه اتصال با لیگاند با استفاده از نرم افزار molegro virtual docker ۲۰۱۳.۶.۰.۱.۰ بررسی شد.

۳. نتایج

ساختار سه بعدی مولکول سرم گاوی با کد ۴F۵S از سایت PDB و کد Uniprot: P۰۲۷۶۹ به دست آمد (شکل ۱). این پروتئین واجد دو زنجیره A و زنجیره B می باشد و از ۵۸۳ آمینواسید تشکیل شده است.

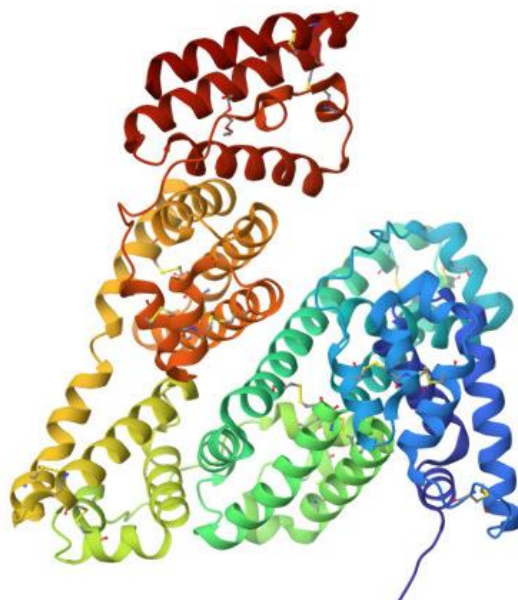
^۴ Protein Data Bank

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان



شکل ۱- ساختار سه بعدی مولکول آلبومین سرم گاوی (سایت PDB)

آلبومین سرم گاوی واحد سه دمین است. دمین I از آمینو اسید شماره ۱ تا آمینو اسید شماره ۱۸۵، دمین II از آمینو اسید شماره ۱۸۶ تا آمینو اسید شماره ۳۷۸ و دمین III از آمینو اسید شماره ۳۷۹ تا آمینو اسید شماره ۵۷۶ می باشد.

آلبومین سرم واحد یک لیگاند به نام تری اتیلن گلیکول ($C_6H_{14}O_4$) است که به زنجیره A وصل می شود. همچنین فلزاتی که به آلبومین وصل می شوند همراه با جایگاه اتصال آنها در جدول ۱ توضیح داده شده است.

جدول ۱ مولکول های متصل شده به آلبومین سرم گاوی و موقعیت اتصال آنها

شماره آمینو اسیدهای محل اتصال	مولکول متصل شده به آلبومین
۲۷۲-۲۷۰-۹۱	روی
۲۷	مس
۳۰-۳۷-۲۶۷-۲۷۲-۲۷۵-۲۷۸-۲۸۲	کلسیم

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

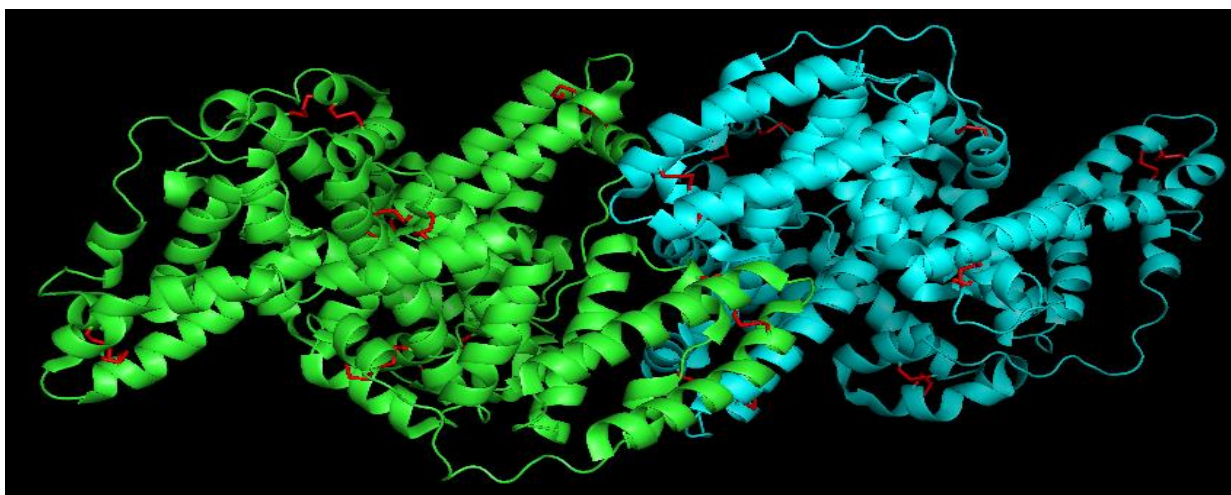
۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

۱،۳ پیوند دی سولفیدی

با بررسی ساختار مولکولی آلبومین سرم گاوی توسط نرم افزار PYMOL موقعیت پیوند دی سولفیدی در شکل ۲ نشان داده شده است. آلبومین سرم گاوی از ۱۷ پیوند دی سولفیدی درون مولکولی تشکیل شده است که موقعیت این اتصالات در جدول ۲ نشان داده شده است. به طور مثال سیستمین شماره ۷۷ با سیستمین شماره ۸۶ پیوند دی سولفیدی برقرار کرده اند. در شکل ۲ زنجیره A با رنگ آبی، زنجیره B با رنگ سبز و اتصالات دی سولفیدی با رنگ قرمز نمایش داده شده است.

جدول ۲- موقعیت آمینواسیدهای شرکت کننده در پیوند دی سولفیدی در آلبومین سرم گاوی

۷۷-۸۶	۹۹-۱۱۵	۱۱۴-۱۲۵	۱۴۷-۱۹۲	۱۹۱-۲۰۰	۲۲۳-۲۶۹	۲۶۸-۲۷۶	۲۸۸-۳۰۲	۳۰۱-۳۱۲
۳۳۹-۳۸۴	۳۸۳-۳۹۲	۴۱۵-۴۶۱	۴۶۰-۴۷۱	۴۸۴-۵۰۰	۴۹۹-۵۱۰	۵۳۷-۵۸۲	۵۸۱-۵۹۰	



شکل ۲- پیوند دی سولفیدی در آلبومین (اتصالات قرمز رنگ)

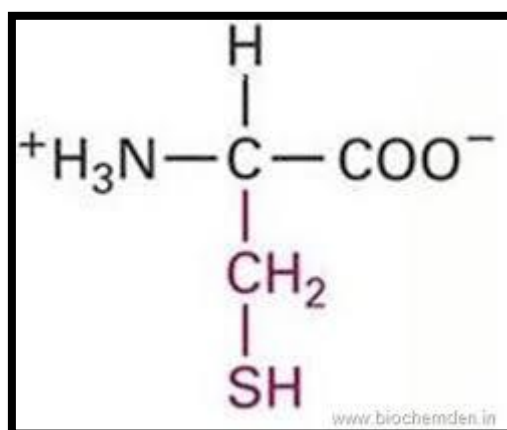
18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

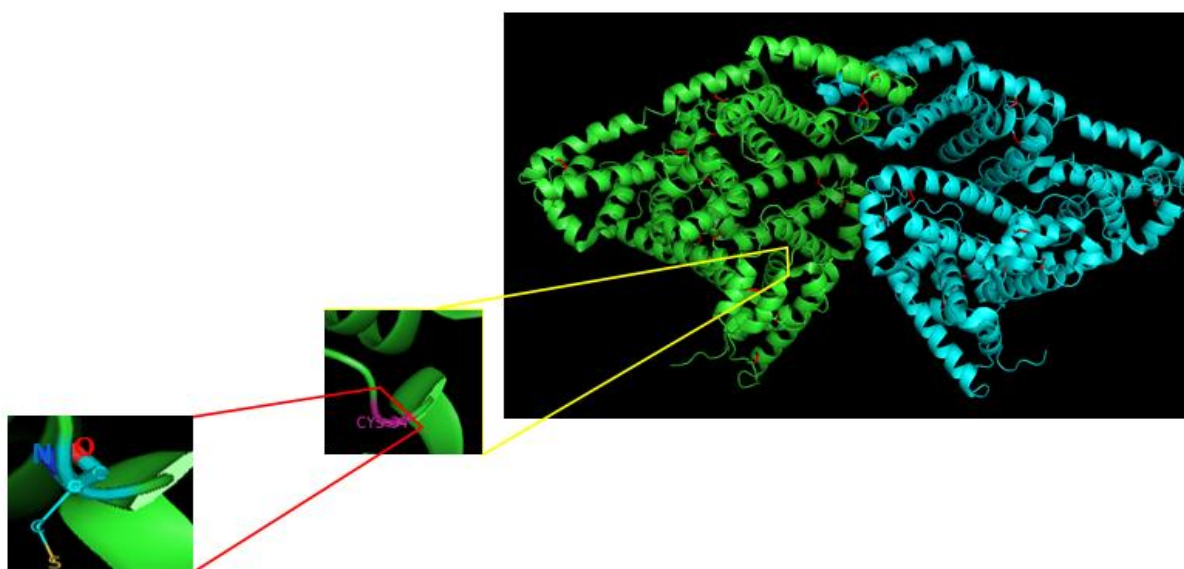
25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

همچنین در این مولکول، آمینواسید سیستئین آزاد در موقعیت شماره ۳۴ که در سطح و در حفاصل دو دمین قرار دارد، مشاهده می شود (شکل ۳ و ۴).



شکل ۳- آمینواسید سیستئین



شکل ۴- آمینواسید سیستئین آزاد در آلبومین سرم گاوی

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

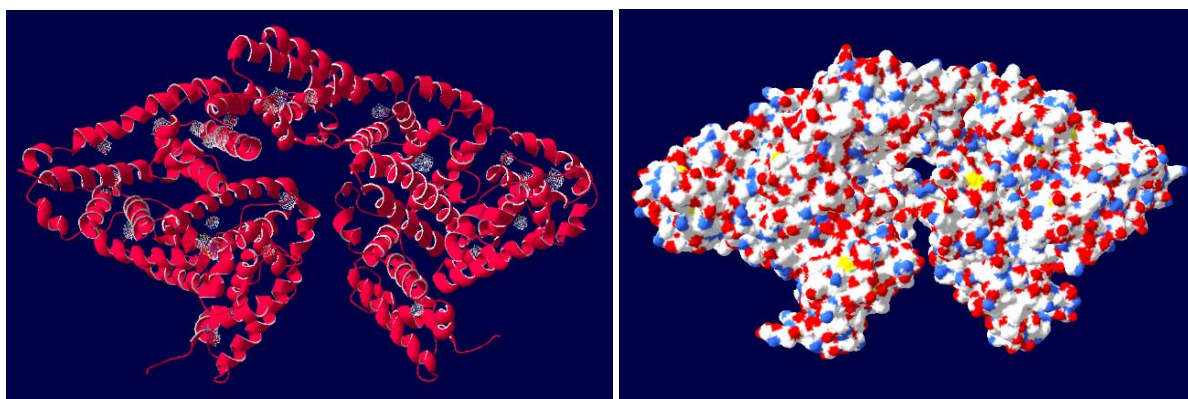
هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

۲،۳. هیدروفوبیسیتة آلبومین

با استفاده از نرم افزار spdbviewer ورژن ۴.۱۰ ، نمایش هیدروفوبیسیتة آلبومین بررسی شد. در شکل شماره ۵ ساختار دوم آلبومین با رنگ قرمز مشخص شده است. مناطق قرمز رنگ آمینواسیدهای هیدروفیل و مناطق آبی رنگ آمینواسیدهای هیدروفوب هستند. حفره های هیدروفوب که در درون مولکول وجود داشت با نقطه های متمرکز سفید رنگ مشخص شده است.



شکل ۵- هیدروفوبیسیتة آلبومین سرم گاوی.

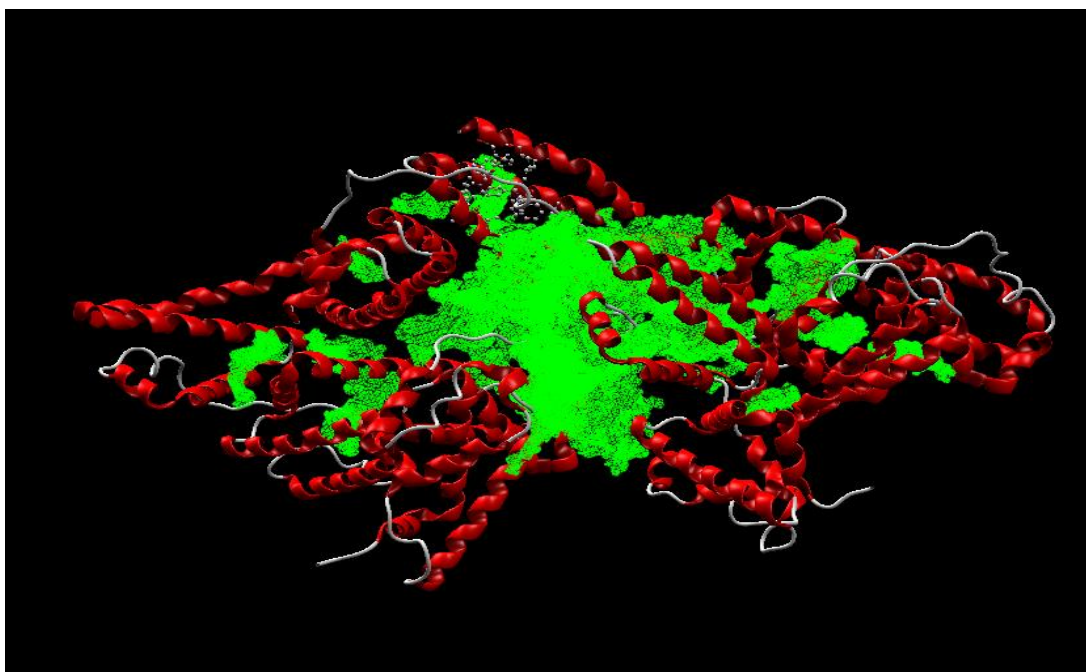
فضای داخلی و درحقیقت حفره های هیدروفوب داخل البومین با استفاده از نرم افزار molegro virtual docker با رنگ سبز در شکل شماره ۶ مشخص شده است.

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان



شکل ۶ مناطق سبز رنگ نشان دهنده حفره ها (Cavity) هستند.

۳،۳ جایگاه فعال آلبومین

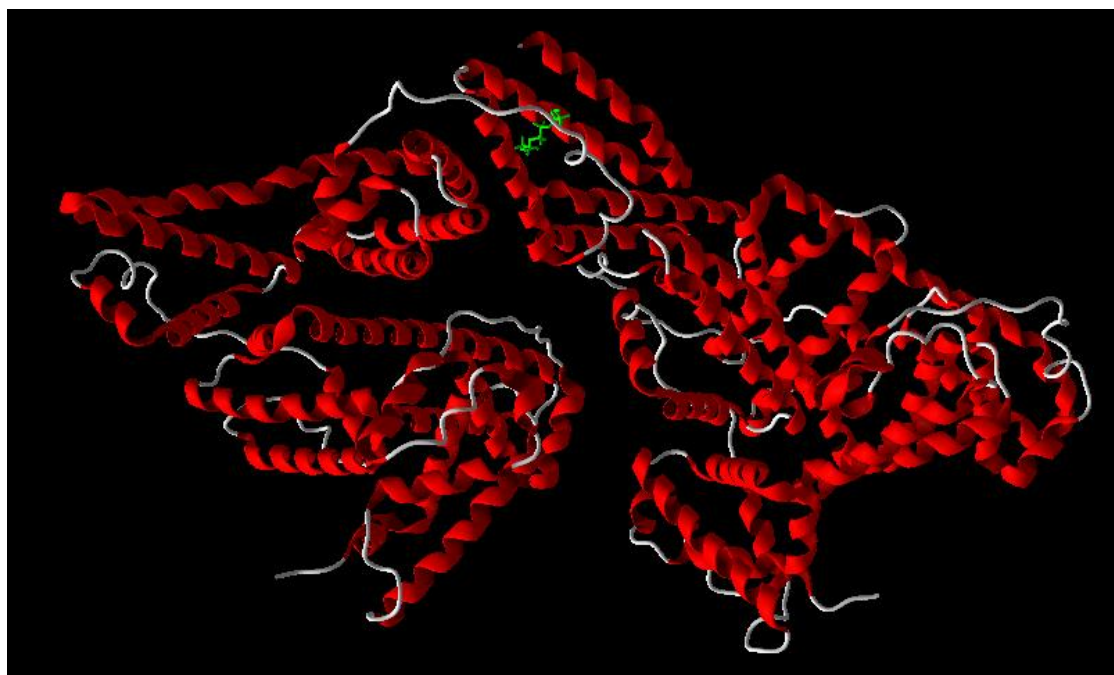
با استفاده از نرم افزار Molegro موقعیت مکانی اتصال لیگاند (پلی اتیلن گلیکول) با رنگ سبز متمایز (شکل ۷) و در محل اتصال با زنجیره A پروتئین آلبومین مشخص شد (شکل ۸).

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

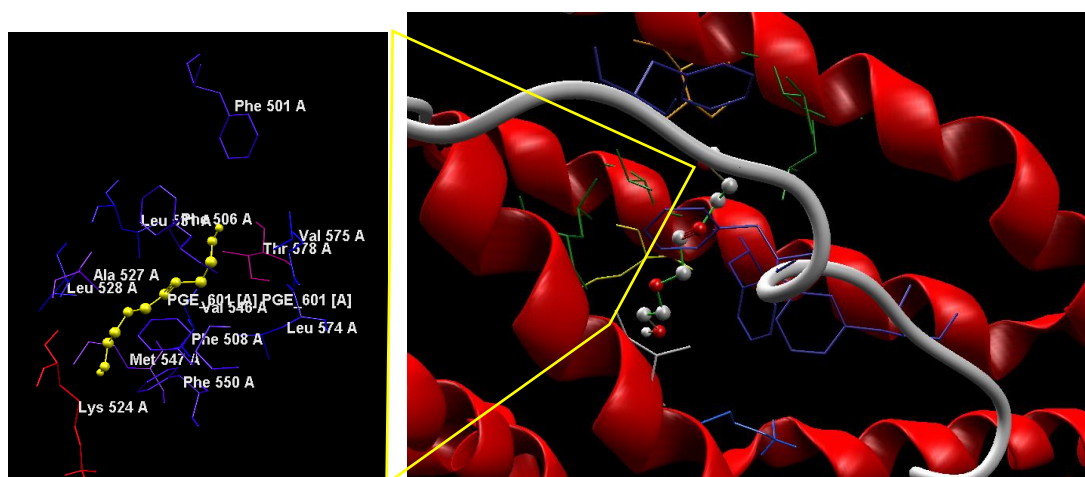
هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان



شکل ۷ موقعیت لیگاند (مولکول سبز رنگ) نسبت به آلبومین سرم گاوی



شکل ۸ میانکنش آمینو اسیدهای موجود در جایگاه فعال زنجیره A آلبومین سرم گاوی با پلی اتیلن گلیکول (مولکول زرد رنگ)

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

نحوه قرارگیری لیگاند پلی اتیلن گلیکول که به صورت گلوله میله زرد رنگ با آمینواسیدهای جایگاه فعال پروتئین آلبومین مشخص شد. در این تصویر آمینواسیدهای فنیل آلانین، آلانین، لوسین، والین که هیدروفوب هستند با رنگ آبی، آمینواسید لیزین که هیدروفیل است با رنگ قرمز مشخص شد.

جدول ۳ آمینواسیدهای جایگاه فعال و موقعیت آنها

آمینواسید	آلانین	لوسین	لیزین	متیونین	فنیل آلانین	ترئونین	والین
جایگاه	۵۲۷	۵۳۱	۵۲۴	۵۴۷	۵۰۸	۵۷۸	۵۴۶
		۵۷۴			۵۵۰		۵۷۵

۴،۳ نمایش هیدروفوبیسیته در جایگاه اتصال با لیگاند

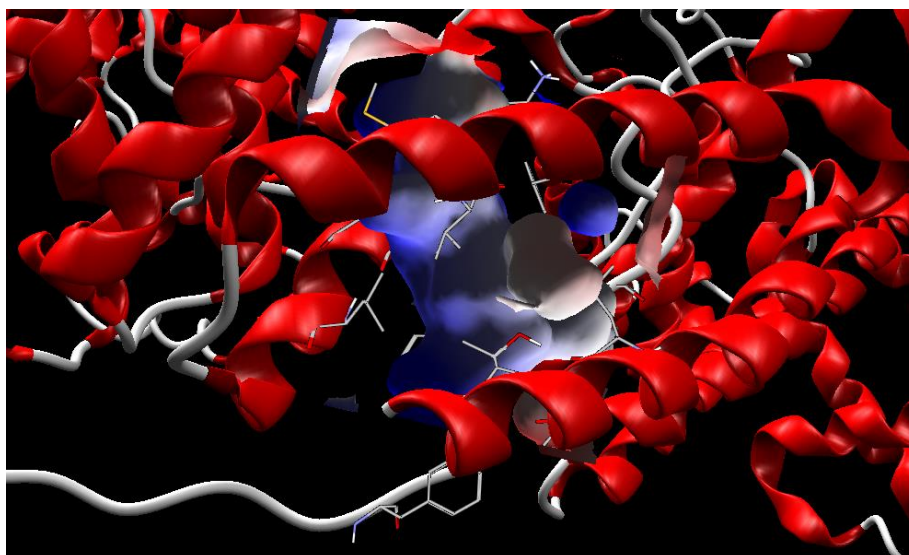
ساختار آلبومین با رنگ قرمز مشخص شده است. آمینواسیدهای موجود در جایگاه فعال آلبومین به همراه زنجیره جانبی آنها به صورت کامل با مدل خطوط و حلقه آروماتیک سفید رنگ مشخص شده است (شکل ۹). همچنین مناطق هیدروفوب در جایگاه فعال در شکل شماره ۱۰ نشان داده شده است.

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

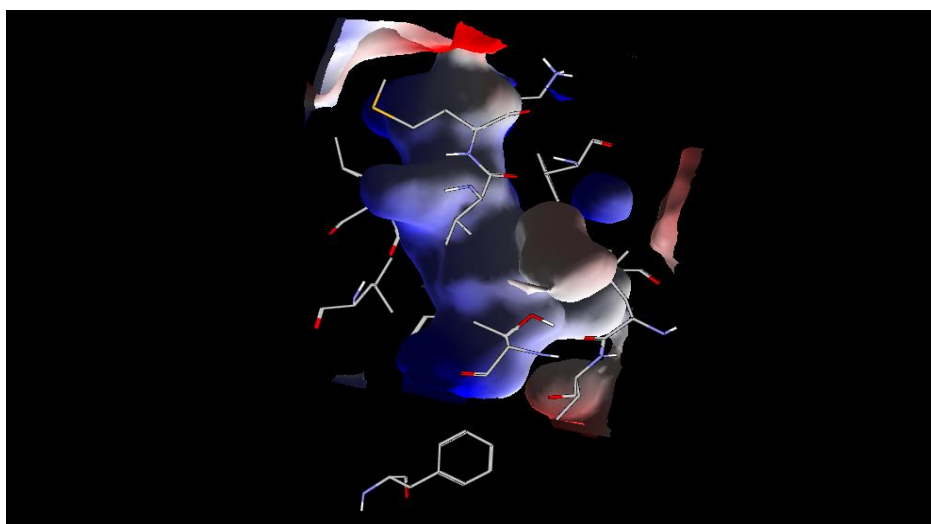
هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان



شکل ۹- موقعیت جایگاه فعال در آلبومین سرم گاوی



شکل ۱۰ مناطق هیدروفوب (آبی رنگ) در جایگاه فعال.

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

۴. بحث

یکی از عوامل مهم در فرایندهای زیستی، برهمکنش پروتئینها با لیگاندهای مختلف است. از این رو مطالعه ساختار پروتئینها و بررسی توانایی اتصال پیوندهای آن با لیگاندهای مختلف حائز اهمیت می باشد تا از این طریق امکان طراحی داروهای جدید بر مبنای ساختار فراهم شود. یکی از روش های بررسی ساختار پروتئینها، مطالعات بیوانفورماتیک است. در این مقاله ساختار پروتئین آلبومین گاوی به عنوان پروتئین مدل در مطالعات آزمایشگاهی برای بررسی اتصال آن با داروهای مختلف و اثرگذاری آنها بررسی شد. نتایج نشان داد پروتئین آلبومین سرم گاوی با کد ۴F۵S از سایت PDB و کد Uniprot: P۰۲۷۶۹، واجد ۵۸۳ آمینواسید، دو زنجیره با نامهای زنجیره A و زنجیره B، و سه دمین (I, II, III) می باشد. این پروتئین توانایی برقراری پیوند دی سولفیدی از طریق ۱۷ پیوند دی سولفیدی درون مولکولی و یک آمینواسید سیستئین آزاد در جایگاه ۳۴ را دارا می باشد. همچنین به دلیل دارا بودن آمینواسیدهای هیدروفوب خصوصا در فضای داخلی پروتئین، امکان برقراری میانکنش هیدروفوب با لیگاندهایی که توانایی برقراری این میانکنش در ساختار مولکولی آنها وجود داشته باشد، امکان پذیر است. این یافته ها با مطالعات انجام شده در حوزه بررسی اتصال آلبومین سرم گاوی با لیگاندهای دارویی و پروتئینی مطابقت داشت [۱]–[۳], [۸], [۱۸].

۵. قدردانی

بدین وسیله از دانشگاه الزهرا به جهت تامین هزینه های این پژوهش تقدیر می شود.

۶. مراجع

- [۱] L. Roufegarinejad, A. Jahanban-Esfahlan, S. Sajed-Amin, V. Panahi-Azar, and M. Tabibiazar, "Molecular interactions of thymol with bovine serum albumin: Spectroscopic and molecular docking studies," *J. Mol. Recognit.*, vol. ۳۱, no. ۷, p. e۲۷۰۴; ۶pages, ۲۰۱۸.
- [۲] A. Jahanban-Esfahlan, V. Panahi-Azar, and S. Sajedi, "Spectroscopic and molecular docking studies on the interaction between N-acetyl cysteine and bovine serum albumin," *Biopolymers*, vol. ۱۰۳, no. ۱۱, pp. ۶۳۸–۶۴۵, ۲۰۱۵.
- [۳] A. Jahanban-Esfahlan and V. Panahi-Azar, "Interaction of glutathione with bovine serum albumin: Spectroscopy and molecular docking," *Food Chem.*, vol. ۲۰۲, pp. ۴۲۶–۴۳۱, ۲۰۱۶.
- [۴] C. Haynl, E. Hofmann, K. Pawar, S. Förster, and T. Scheibel, "Microfluidics-produced collagen fibers show extraordinary mechanical properties," *Nano Lett.*, vol. ۱۶, no. ۹, pp. ۵۹۱۷–۵۹۲۲, ۲۰۱۶.
- [۵] S. A. Ghadami, Z. Ahmadi, and Z. Moosavi-Nejad, "The albumin-based nanoparticle formation in relation to protein aggregation," *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. ۲۵۲, p. ۱۱۹۴۸۹, ۲۰۲۱.
- [۶] G. C. Thalhammer-Thurner and P. Debbage, "Albumin-based nanoparticles: small, uniform and reproducible,"

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

- Nanoscale Adv.*, vol. ۵, no. ۲, pp. ۵۰۳-۵۱۲, ۲۰۲۳.
- [۷] L. Roufegarinejad, R. Amarowicz, and A. Jahanban-Esfahlan, "Characterizing the interaction between pyrogallol and human serum albumin by spectroscopic and molecular docking methods," *J. Biomol. Struct. Dyn.*, vol. ۳۷, no. ۱۱, pp. ۲۷۶۶-۲۷۷۵, ۲۰۱۹.
- [۸] R. Solanki, K. Patel, and S. Patel, "Bovine serum albumin nanoparticles for the efficient delivery of berberine: Preparation, characterization and in vitro biological studies," *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, vol. ۶۰۸, p. ۱۲۵۵۰۱, ۲۰۲۱.
- [۹] A. Patel, M. Patel, X. Yang, and A. K Mitra, "Recent advances in protein and peptide drug delivery: a special emphasis on polymeric nanoparticles," *Protein Pept. Lett.*, vol. ۲۱, no. ۱۱, pp. ۱۱۰۲-۱۱۲۰, ۲۰۱۴.
- [۱۰] A. O. Elzoghby, W. M. Samy, and N. A. Elgindy, "Albumin-based nanoparticles as potential controlled release drug delivery systems," *J. Control. release*, vol. ۱۵۷, no. ۲, pp. ۱۶۸-۱۸۲, ۲۰۱۲.
- [۱۱] S. M. Vogel, R. D. Minshall, M. Pilipović, C. Tiruppathi, and A. B. Malik, "Albumin uptake and transcytosis in endothelial cells in vivo induced by albumin-binding protein," *Am. J. Physiol. Cell. Mol. Physiol.*, vol. ۲۸۱, no. ۶, pp. L۱۵۱۲-L۱۵۲۲, ۲۰۰۱.
- [۱۲] N. Desai, V. Trieu, B. Damascelli, and P. Soon-Shiong, "SPARC expression correlates with tumor response to albumin-bound paclitaxel in head and neck cancer patients," *Transl. Oncol.*, vol. ۲, no. ۲, pp. ۵۹-۶۴, ۲۰۰۹.
- [۱۳] S. Simões, V. Slepishkin, P. Pires, R. Gaspar, M. C. P. de Lima, and N. Düzgüneş, "Human serum albumin enhances DNA transfection by lipoplexes and confers resistance to inhibition by serum," *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Biomembranes*, vol. ۱۴۶۳, no. ۲, pp. ۴۵۹-۴۶۹, ۲۰۰۰.
- [۱۴] G. Sahay *et al.*, "Efficiency of siRNA delivery by lipid nanoparticles is limited by endocytic recycling," *Nat. Biotechnol.*, vol. ۳۱, no. ۷, pp. ۶۵۳-۶۵۸, ۲۰۱۳.
- [۱۵] B. Halliwell, "Albumin—an important extracellular antioxidant?," *Biochem. Pharmacol.*, vol. ۳۷, no. ۴, pp. ۵۶۹-۵۷۱, ۱۹۸۸.
- [۱۶] T. E. EMERSON JR, "Unique features of albumin: a brief review," *Crit. Care Med.*, vol. ۱۷, no. ۷, pp. ۶۹۰-۶۹۴, ۱۹۸۹.
- [۱۷] P. M. Mehrnaz Sheikh Hosseini, Zahra Moosavi-Nejad, "A new nanobiotic: synthesis and characterization of an albumin nanoparticle with intrinsic ۱ antibiotic activity," *Iran. journal Microbiol.*, ۲۰۲۳.
- [۱۸] Z. Yu, M. Yu, Z. Zhang, G. Hong, and Q. Xiong, "Bovine serum albumin nanoparticles as controlled release carrier for local drug delivery to the inner ear," *Nanoscale Res. Lett.*, vol. ۹, no. ۱, pp. ۱-۷, ۲۰۱۴.