

بررسی محاسباتی مکانیسم نفوذ داروی ایرینوتکان در چارچوب آلی کووالانسی بر پایه پورفرین

محسن سروش منش^۱، محمد دیناری^{۲*}، حسین فرخ پور^{۳*}

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، شیمی آلی، گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی و دانشگاه صنعتی اصفهان

۲ و ۳- *استاد، شیمی آلی، گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی و دانشگاه صنعتی اصفهان، dinari@iut.ac.ir

۳ و * -استاد، شیمی فیزیک، گروه شیمی فیزیک، دانشکده شیمی و دانشگاه صنعتی اصفهان، h-farrokh@iut.ac.ir

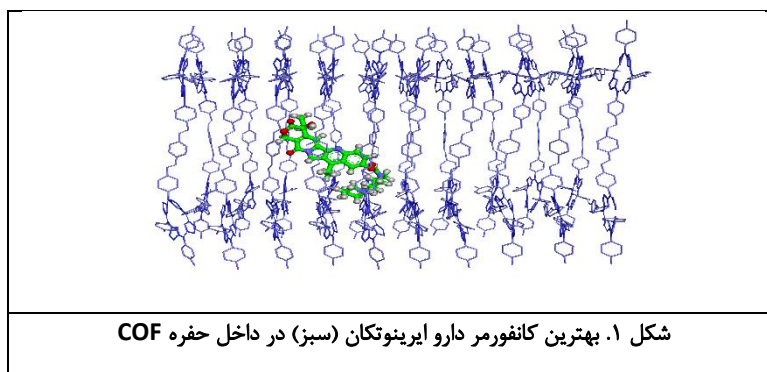
واژگان کلیدی: شبیه سازی دینامیک مولکولی، چارچوب های آلی کووالانسی، ضریب نفوذ دارو، دارورسانی هوشمند

۱- مقدمه

تزریق مستقیم داروهای ضد سرطان نه تنها بر سلول های سرطانی بلکه بر سایر سلول های بدن نیز اثر داشته و به دلیل پایین بودن گزینش پذیری منجر به بروز عوارض منفی متعددی می شود. عوارض ناشی از شیمی درمانی سبب شده است که مطالعات بر روی سیستم های دارورسانی کنترل شده و هدفمند گسترش یابد (کوماری، ۲۰۱۶). بدین منظور از نانوحامل ها به علت مساحت سطح و ظرفیت زیاد بارگیری دارو استفاده می شود. چارچوب های آلی کووالانسی (COF) دسته ای از پلیمرهای آلی متخلخل هستند که به دلیل مساحت سطح بالا، چگالی کم، حفرات قابل تنظیم و پایداری ویژه امروزه کاربرد آنها به عنوان حامل در دارورسانی هدفمند مورد توجه محققان قرار گرفته است (محوری، ۲۰۲۴). هدف این مطالعه بررسی مکانیسم و ضریب نفوذ داروی ایرینوتکان در حفره COF بر پایه پورفرین با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی می باشد.

۲- روش

ساختار مربوط به COF و داروی ایرینوتکان توسط گوس ویو رسم و با استفاده از روش B3LYP/6-31g (d,p) بهینه سازی شدند. به منظور شناسایی بهترین کانفورمر دارو درون حفره COF، محاسبات داکینگ مولکولی توسط نرم افزار Autodock4 با الگوریتم ژنتیکی لامارکین اجرا شد. در محاسبات دینامیک مولکولی از نرم افزار GROMACS و میدان نیروی CHARMM36 استفاده شد. شبیه سازی دینامیک مولکولی به مدت ۲۰۰ نانوثانیه انجام گردید. برای محاسبه نفوذ دارو در حفره COF، در ادامه ۲۰۰ نانوثانیه شبیه سازی، ۲۰ شبیه سازی به مدت ۳ نانوثانیه با seed های تصادفی انجام شد و با به کارگیری روش برازش حداقل مربعات از فایل های مسیر (trajectory)، ضریب نفوذ دارو محاسبه شد (نژاد، ۲۰۲۰). همچنین به عنوان منبع، ضریب نفوذ دارو در داخل آب نیز محاسبه گردید.



۳- بحث

ده لایه COF با فاصله بین لایه‌ای 0.54 nm بصورت فرم پوشیده AA توسط نرم افزار VMD ساخته شد (ونگ، ۲۰۱۱). پس از انجام داکینگ مولکولی، ۸۹ خوشه یافت شد که بهترین کانفورمر دارو در پرجمعیت‌ترین خوشه با انرژی اتصال kcal/mol -10.35 به عنوان فایل ورودی برای شبیه سازی دینامیک مولکولی انتخاب شد (شکل ۱). داروی ایرینوتکان در طول شبیه سازی بطور کامل در داخل حفره COF محبوس ماند. براساس آنالیز GROMACS، عامل اصلی برهمکنش بین دارو و حفره COF برهمکنش‌های واندروالسی بود. میانگین برهمکنش‌های واندروالسی و الکتروستاتیکی بین دارو و COF به ترتیب -55.67 kcal/mol و -6.06 kcal/mol بدست آمد. محاسبه ضریب نفوذ دارو برای بهینه سازی دارورسانی کنترل شده و افزایش کارایی استراتژی‌های درمانی حائز اهمیت است. برای انجام این محاسبه از رابطه اینشتین استفاده شد که در آن r^2 میانگین مربع‌های جابه‌جایی دارو و D ضریب نفوذ دارو می باشد (اینشتین، ۱۹۰۶).

$$\langle r^2(t) \rangle = 2nDt \quad (۱)$$

ضریب نفوذ دارو در داخل آب در سه بعد (n=3) و در امتداد محور حفره COF (n=1) با متوسط گیری از ۲۰ شبیه سازی به ترتیب 506 $\mu\text{m}^2/\text{s}$ و 97 $\mu\text{m}^2/\text{s}$ بدست آمد.

۴- جمع‌بندی و نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی نشان داد که عمده برهمکنش‌های بین دارو ایرینوتکان با حفره COF برهمکنش‌های واندروالسی بخصوص برهمکنش‌های π می باشد. کاهش پنج برابری ضریب نفوذ دارو در داخل حفره COF نسبت به آب، بیان‌کننده کارایی بالای این نانوماده به عنوان یک بستر موثر برای رهایش کنترل‌شده این دارو می باشد.

منابع و مراجع

- (1) Kumari, P.; Ghosh, B.; Biswas, S. Nanocarriers for cancer targeted drug delivery. J. Drug Targeting 2016, 24 (3), 179–191.
- (2) Mehvari, F.; Ramezanzade, V.; Asadi, P.; Singh, N.; Kim, J.; Dinari, M.; Kim, J. S. A panoramic perspective of recent progress in 2D and 3D covalent organic frameworks for drug delivery. Aggregate 2024, 5, No. e480.
- (3) Nejad, M. A.; Umstätter, P.; Urbassek, H. M. Boron nitride nanotubes as containers for targeted drug delivery of doxorubicin. J. Mol. Model. 2020, 26 (3), 54
- (4) Wan, S., Gándara, F., Asano, A., Furukawa, H., Saeki, A., Dey, S. K., ... & Yaghi, O. M. (2011). Covalent organic frameworks with high charge carrier mobility. *Chemistry of Materials*, 23(18), 4094-4097.
- (5) Einstein, A. (1906). On the theory of the Brownian movement. Ann. Phys, 19(4), 371-381.