بارگذاری داروی متوترکسات بر بستر نانولوله‌ی بورنیتریدی اصلاح سطحی شده: مطالعه شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

لیلا توحیدی فر [۱]، محمدحسین کوثری [۲،*]، سبا رضایی [۳]

[۱] محقق پسادکتری، شیمی، شیمی فیزیک، دانشکده شیمی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه زنجان، *l.tohidifar@iasbs.ac.ir*

[۲،*] دانشیار، شیمی، شیمی فیزیک، دانشکده شیمی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه زنجان، *mhkowsari@iasbs.ac.ir*

[۳] دانشجوی کارشناسی ارشد، شیمی فیزیک، دانشکده شیمی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه زنجان، *sabarezaey@iasbs.ac.ir*

واژگان کلیدی: دارورسانی هدفمند، نانولوله‌ی بورنیتریدی، پلیمر کیتوسان، متوترکسات، دینامیک مولکولی

۱- مقدمه

از موضوع‌های مهم در زمینه‌ی داروهای ضدسرطان، دارورسانی هدفمند به بافت موردنظر در بدن است که برای این منظور از نانوحامل‌های دارویی استفاده می‌شود که به سوی بافت آسیب دیده حرکت می‌کنند. نانولوله‌های بورنیتریدی (BNNTs) به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد خود از جمله پایداری بالای شیمیایی و گرمایی، نسبت سطح به حجم بالا و زیست‌سازگاری به عنوان نانوحامل‌های موثر دارویی شناخته شده‌اند. هم‌چنین، برای اصلاح سطح نانولوله‌ها از پلیمر کیتوسان (CS) استفاده می‌شود که علاوه بر افزایش حلالیت نانولوله‌های بورنیتریدی، می‌تواند به عنوان عاملی حساس به pH در رها-نمودن دارو مجاور سلول‌های هدف نقش موثری ایفا نماید (Kakarla، ۲۰۲۲). محافظت زیست‌شیمیایی داروها و افزایش پایداری از عوامل مهم در طراحی سامانه‌های دارورسانی کارآمد به شمار می‌روند که بر اساس ساختار نانولوله‌های بورنیتریدی و قابلیت بارگذاری داروها در فضای داخلی و خارجی آن‌ها، توجه به جزییات الگوی بارگذاری داروها ضروری به نظر می‌رسد. در این کار تحقیقاتی بر فرآیند بارگذاری داروی ضدسرطان متوترکسات (MTX) روی سطح خارجی نانولوله‌ی بورنیتریدی اصلاح سطحی‌شده با پلیمر کیتوسان یا محبوس‌شده در فضای داخلی نانولوله با روش شبیه‌سازی دینامیک مولکولی تمرکز شده‌است که امید آن می‌رود نتایج به دست آمده مبنای ایده‌هایی نوین در جهت پیشرفت در مسیر طراحی سامانه‌های دارورسانی بر پایه نانولوله‌های بورنیتریدی باشند.

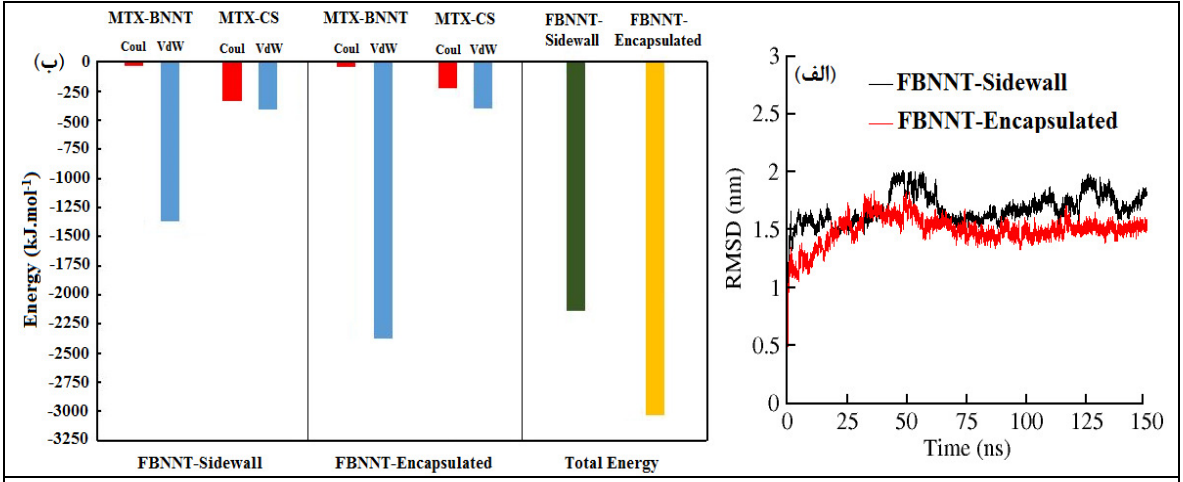
۲- روش

ساختار نانولوله‌ی بورنیتریدی از نوع دسته‌صندلی با مولفه‌های کایرالیته (۱۲و۱۲) و طول ۵۰ آنگستروم به کمک نرم‌افزار Nanotube Modeler طراحی شد. دو زنجیرکیتوسان متشکل از پانزده مونومر D-glucosamine (GCS) و N-aceyl-D-glucosamine (NAG)، توسط نرم‌افزار AmberTools17 ساخته شد. در مورد داروی متوترکسات نیز از ساختار بلورنگاری دریافت‌شده از پایگاه بانک داده پروتئین با علامت اختصاری 1DDS، استفاده شد. میدان نیروی GROMOS54a7 جهت توصیف برهم‌کنش‌های بین اجزای سامانه استفاده شد. مولکول‌های آب نیز با پتانسیل TIP3P در نظر گرفته شدند. تمامی شبیه‌سازی‌ها توسط نرم‌افزار گرومکس نسخه‌ی ۵.۰.۴ (Abraham، ۲۰۱۴) پیش رفتند. در گام اول، زنجیرهای پلیمر در دو طرف نانولوله قرار داده شدند و ساختار حاصل توسط مولکول‌های آب و یون احاطه شد. پس از مراحل به تعادل‌رسانی و اصلاح سطح نانولوله با دو زنجیر پلیمر، اجرای اصلی به مدت ۱۵۰ نانوثانیه در دمای ۳۱۰ و فشار ۱ اتمسفر صورت گرفت. در گام دوم، از ساختار نهایی گام نخست جهت بارگذاری پانزده مولکول داروی متوترکسات بر بستر آن به دو صورت استفاده شد. در یک سامانه، پانزده مولکول روی سطح خارجی نانوحامل در فاصله حدود ۱۰ آنگستروم از آن قرار داده

شدند و در سامانه دیگر، سه مولکول دارو در فضای داخلی (کپسوله شده) و دوازده مولکول روی سطح خارجی نانوحامل قرار گرفتند. مراحل شبیه‌سازی در این گام نیز همانند گام اول پیش رفت و مسیر تحول سامانه‌ها با گذشت زمان مطالعه گردید.

۳- بحث و نتیجه‌گیری

جهت بررسی پایداری داروی بارگذاری شده‌ی متوترکسات بر بستر نانولوله‌ی بورنیتریدی اصلاح سطحی‌شده با کیتوسان در دو سامانه، از کمیت ریشه میانگین مربع انحراف (RMSD)، استفاده شد. قسمت (الف) شکل ۱ نشان می‌دهد که پس از گذشت حدود ۲۵ نانوثانیه از شروع شبیه‌سازی، نوسان‌های حاصل از تغییر این کمیت در هر دو سامانه، کاهش چشم‌گیری داشته است که نشان از پایداری فرآیند بارگذاری مولکول‌های دارو بر بستر نانوحامل دارد. علاوه بر آن، مقدار میانگین و تغییر RMSD برای سامانه شامل سه مولکول داروهای کپسوله شده در مقایسه با سامانه دیگر کم‌تر است که می‌تواند بارگذاری و جذب موثرتر داروی موترکسات در فضای داخلی نانوحامل و در نتیجه پایداری بیشتر این سامانه را پیش‌بینی نماید. به نظر می‌رسد داروهای محصور در فضای داخلی نانولوله تحرک کم‌تری داشته و در پایداری و کیفیت جذب دارو تاثیرگذار باشند.



شکل ۱ : (الف) تغییر ریشه میانگین مربع انحراف (RMSD) مولکول‌های متوترکسات با گذشت زمان شبیه‌سازی، (ب) انرژی پتانسیل برهم‌کنش بین‌مولکولی میان اجزای تشکیل دهنده سامانه‌های دارورسانی موردنظر به تفکیک سهم کولنی و واندروالسی.

نتایج حاصل از محاسبه‌ی انرژی پتانسیل کل برهم‌کنش بین‌مولکولی میان اجزای سامانه به همراه تفکیک سهم کولنی و واندروالسی در قسمت (ب) شکل ۱ آورده شده‌است. مقادیر منفی نشان از تمایل مولکول‌های دارو به جذب بر بستر نانوحامل دارند که سهم نیروهای واندروالسی در برهم‌کنش‌های دارو-نانولوله/کیتوسان به عنوان سهم غالب شناخته شده‌اند. سهم برهم-کنش‌های بین‌مولکولی میان مولکول‌های دارو و نانوحامل در حالت کپسوله‌شده افزایش می‌یابد.

شبیه‌سازی کنونی نشان می‌دهد که محصور شدن مولکول‌های دارو در فضای داخلی نانولوله، میزان تماس میان دارو و نانوحامل را افزایش داده و بارگذاری همزمان دارو در فضای داخلی و بستر خارجی نانولوله می‌تواند به عنوان الگوی پایدارتر و موثرتر جهت بارگذاری مولکول‌های دارو بر بستر نانوحامل موردنظر معرفی شود.

منابع و مراجع

[1] Kakarla, A. B., & Kong, I. (**2022**). In vitro and In vivo cytotoxicity of boron nitride nanotubes: A systematic review. Nanomaterials, 12(12), 2069-2110.
[2] Abraham, M. J., van der Spoel, D., Lindahl, E., Hess, B., and the GROMACS development team, (**2014**). GROMACS User Manual version 5.0.4.