

بررسی خواص الکترونیکی Lanraplenib: مطالعه ای با استفاده از DFT

حسین شیرانی، حلما عنایت

نویسنده اول (مسئول): حسین شیرانی

دکترای شیمی فیزیک، دانشگاه علم و صنعت ایران

hossein_shirani@iust.ac.ir

نویسنده دوم: حلما عنایت

دانشجوی کارشناسی زیست فناوری، دانشگاه علم و فرهنگ، دانشکده علوم و فناوری های نوین زیستی

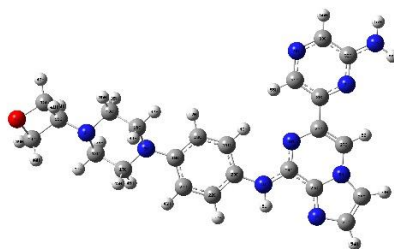
helmaenayat@gmail.com

کلید واژه:

DFT, HOMO-LUMO-gap, Lanraplenib, SYK

مقدمه

کیناز تیروزین طحالی (SYK) نقش مهمی در سیگنال دهی سلول های ایمنی نظیر لنفوسیت های B و ماکروفاژها ایفا می کند و اختلال در آن می تواند به بیماری های خودایمنی و التهابی منجر شود. لنراپلنیب (GS-9876) به عنوان یک مهارکننده نسل دوم SYK معرفی شده و به دلیل خواص فارماکوکینتیکی مناسب برای مصرف روزانه و بدون تداخل با مهارکننده های پمپ پروتون است. این دارو در حال حاضر در مراحل مختلف ارزیابی های بالینی برای درمان بیماری های خودایمنی از جمله لوپوس اریتماتوز سیستمیک و روماتیسم مفصلی قرار دارد. مهار SYK توسط لنراپلنیب می تواند باعث کاهش التهاب و سرکوب پاسخ های ایمنی غیرطبیعی شود. [1] در این پژوهش، بهینه سازی ساختار مولکولی لنراپلنیب و بررسی خواص الکترونیکی آن با استفاده از نظریه تابعی چگالی (DFT) انجام می شود تا نقش این دارو در مهار SYK به طور دقیق تری تحلیل شود.



شکل 1: تصویر مولکولی Lanraplenib

روش

ساختار مولکولی Lanraplenib با استفاده از روش نظریه تابعی چگالی (DFT) و تابعی B3LYP به همراه مجموعه پایه-6-311+G مورد بهینه سازی قرار گرفت. محاسبات مربوطه با نرم افزار گوسین انجام شد و برای تجسم ساختارهای مولکولی، از نرم افزار گاوس ویو بهره گرفته شد [2] (شکل 1). هدف از این بهینه سازی، رسیدن به کمینه انرژی ساختار مولکولی بود. پس از بهینه سازی، مقادیر انرژی اوربیتال مولکولی اشغال شده بالایی (هومو) و اوربیتال مولکولی اشغال نشده پایینی (لومو) محاسبه گردید.

نتایج و بحث

بهینه‌سازی ساختار مولکولی Lanraplenib به انرژی الکترونیکی 1459.352751- کیلوکالری بر مول منجر شد. نتایج گشتاور دوقطبی و سایر ویژگی‌های ساختاری در جداول همراه با این مقاله ارائه می‌شوند. انرژی‌های اوربیتال‌های هومو و لومو به ترتیب 0.19005 - الکترون‌ولت و 0.07336 - الکترون‌ولت محاسبه شدند و گپ هومو-لومو برابر با 0.11669 الکترون‌ولت بود. این فاصله نشان‌دهنده پایداری نسبی مولکول و توانایی آن در برقراری تعاملات بین‌مولکولی است.

بر اساس محاسبات انجام‌شده، طول‌های پیوند مهم و زوایای مولکول Lanraplenib به طور دقیق اندازه‌گیری شدند و نتایج آنها در جدول 1 و جدول 2 ارائه شده است. این نتایج به درک بهتر هندسه مولکول کمک می‌کنند. علاوه بر این، محاسبات مربوط به زوایای دوجهی در جدول 3 ذکر شده است.

جدول 1: برخی از طول پیوندهای (بر حسب آنگستروم) مولکول Lanraplenib بدست آمده در سطح نظری B3LYP/6-311+G		
O1-C15	N3-C18	C26-C30
1.49958	1.41746	1.47692

جدول 2: برخی از زاویه‌های پیوندی (بر حسب درجه) مولکول Lanraplenib بدست آمده در سطح نظری B3LYP/6-311+G		
O1-C15-C14	N2-C12-C13	N4-C24-N5
90.17750	110.71756	124.05188

جدول 3: برخی از زاویه‌های دوجهی (بر حسب درجه) مولکول Lanraplenib بدست آمده در سطح نظری B3LYP/6-311+G		
C11-O1-C15-C14	N9-C33-C32-H56	C24-C25-C27-N5
-9.23959	179.99452	- 179.96631

گشتاور دوقطبی مولکول محاسبه شده است (جدول 4) که نشان دهنده قطبیت متوسط این مولکول است. طیف ارتعاشی فروسرخ (IR) محاسبه‌شده برای Lanraplenib نشان‌دهنده حالت‌های ارتعاشی مولکول و سازگاری آنها با طول پیوندها و زوایای محاسبه‌شده است. این اطلاعات می‌توانند برای تحلیل حالت‌های کششی و خمشی مولکول در شرایط مختلف مورد استفاده قرار گیرند.

جدول 4: ممان‌های دوقطبی (بر حسب دبا) مولکول Lanraplenib بدست آمده در سطح نظری B3LYP/6-311+G			
X	Y	Z	Total
5.9297	0.8548	- 0.9303	6.0628

نتیجه‌گیری

مطالعه مکانیک کوانتومی Lanraplenib با استفاده از نظریه تابعی چگالی (DFT) و روش B3LYP/6-311+G اطلاعات ارزشمندی در مورد خواص الکترونیکی و ساختاری این مولکول ارائه می‌دهد. فاصله کوچک گپ هومو-لومو نشان‌دهنده واکنش‌پذیری بالای Lanraplenib است که می‌تواند در مهار SYK و اثرات درمانی آن نقش مهمی داشته باشد. بررسی طول پیوندها، زوایا و طیف IR نشان از پایداری و انعطاف‌پذیری بالقوه مولکول در محیط‌های زیستی دارد. این نتایج می‌توانند به درک بهتر از نحوه عملکرد مولکول در مهار SYK کمک کرده و به طراحی مشتقات بهینه‌شده و توسعه دارویی Lanraplenib به عنوان یک عامل درمانی موثر منجر شوند.

منابع

1. Peter Blomgren,[†] Jayaraman Chandrasekhar,[†] Julie A. Di Paolo,[‡] Wanchi Fung,[‡] Guoju Geng,[‡] Carmen Ip,[‡] Randall Jones,[†] Jeffrey E. Kropf,[†] Eric B. Lansdon,[‡] Seung Lee,[†] Jennifer R. Lo,[†] Scott A. Mitchell,[†] Bernard Murray,[‡] Chris Pohlmeier,[‡] Aaron Schmitt,[†] Kimberly Suekawa-Pirrone,[‡] Sarah Wise,[‡] Jin-Ming Xiong,[†] Jianjun Xu,[†] Helen Yu,[‡] Zhongdong Zhao,[†] and Kevin S. Currie*, 2020 Apr 9. **Discovery of Lanraplenib (GS-9876): A Once-Daily Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor for Autoimmune Diseases**. National Library of Medicine, 11(4): 506–513.

2 Maylis Orio, Dimitrios A. Pantazis & Frank Neese 24 February 2009. **Density functional theory**. *SPRINGER LINK*, 102, 443–453 .