

## شبیه سازی دینامیک مولکولی برهم کنش داروی ضد سرطان پاکلیتاکسل با غشای سلولی: بررسی تغییرات انرژی و اندروالسی و فاصله مرکز جرم

مائده رحیم نژاد<sup>۱</sup>، بهمن وحیدی<sup>۲\*</sup>، بهمن ابراهیمی حسین زاده<sup>۳</sup> و فاطمه یزدیان<sup>۴</sup>

اطلاعات مقاله	چکیده
دریافت مقاله: ۹۷/۰۲/۱۱ پذیرش مقاله: ۹۷/۰۹/۱۴	به دلیل افزایش روزافزون سرطان و تولید داروی جدید در درمان آن، در این تحقیق به بررسی برهم کنش داروی جدید ضد سرطان آب گریز پاکلیتاکسل بر روی غشای سلولی با استفاده از ابزارهای محاسباتی پرداخته شده است. از نرم افزار دینامیک مولکولی NAMD و همچنین نرم افزار VMD برای آماده سازی فایل های ورودی که از بانک داده های پروتئین گرفته شده بودند، برای شبیه سازی و همچنین تحلیل و بررسی داده های خروجی استفاده شده است. شبیه سازی با استفاده از کنترل کننده های دما و فشار در دمای ۳۱۰ کلوین بدن و فشار ۱ بار در مدت ۱۰ نانوثانیه انجام گرفته است. معادلات حاکم بر محاسبات، معادلات حرکت نیوتنی و پتانسیل استفاده شده در آن، پتانسیل لِنارد-جونز است. برهم کنش داروی پاکلیتاکسل با غشای سلولی از نظر انرژی و اندروالسی و فاصله مرکز جرم مورد بررسی قرار گرفته است که نتایج حاصل از آن نشان دهنده پایداری و جذب نسبتاً پایین پاکلیتاکسل به غشای سلولی است. نتایج محاسباتی این پژوهش تأیید کننده صحت مطالعات آزمایشگاهی محققان پیشین بوده است. این دارو بنا به خواص آبگریزی خود، پایداری و جذب پایینی به غشای سلولی از خود نشان داده است. بنابراین مصرف و تجویز این داروی ضد سرطان به روش های جدید دارورسانی، می تواند بسیار مؤثرتر و کارآمدتر باشد.
<b>واژگان کلیدی:</b> روش دینامیک مولکولی، داروی ضد سرطان آب گریز پاکلیتاکسل، غشای سلول سرطانی.	

### مقدمه

پاکلیتاکسل یک داروی شیمی درمانی جدید است. این مولکول تجمع میکروتوبول ها از دیمراهای توبولین را تسهیل می کند و از طریق جلوگیری از دی پلیمرایزاسیون میکروتوبول ها باعث تثبیت آن ها می شود. این ثبات، مانع از دوباره سازمان یافتن فعال و طبیعی شبکه میکروتوبول ها می شود که برای داخل فاز حیاتی و اعمال سلولی میتوزی ضروری است. این داروی ضد سرطان و شیمی درمانی در بسیاری از سرطان ها از جمله سرطان سینه، غدد لنفاوی و خون مورد استفاده قرار می گیرد [۱].

یکی از بیماری های مهلک دامن گیر انسان، سرطان است؛ بنابراین مطالعه در خصوص روش های مبارزه با آن یکی از انواع مهم تحقیقات در دنیا محسوب می شود. استفاد از داروهای شیمی درمانی در مبارزه با سرطان، دارای تاریخچه ای طولانی است و هم اکنون نیز از این روش برای کنترل یا درمان سرطان، به طور گسترده در دنیا و همچنین کشور ایران استفاده می شود. از پرکاربردترین این داروها می توان به داروی آب گریز پاکلیتاکسل یا تاکسول اشاره کرد.

\* پست الکترونیک نویسنده مسئول: bahman.vahidi@ut.ac.ir

۱. کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی، بخش مهندسی پزشکی، گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران
۲. استادیار مهندسی پزشکی، بخش مهندسی پزشکی، گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران
۳. استادیار مهندسی شیمی، بخش نانوبیوتکنولوژی، گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران
۴. استادیار مهندسی شیمی، بخش بیوتکنولوژی، گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران

مستقر در فضای میان‌بافتی به آرامی داروی به‌دام‌افتاده در آن محل را آزاد می‌کنند و آثار ضد تومور اعمال می‌شود. با این حال، در مطالعات شبیه‌سازی، تنها برهم‌کنش‌ها در سطح غشای سلول بررسی شده که به دلیل اعمال ساده‌سازی‌های مرتبط با حل‌پذیری و پرهیز از هزینه‌های محاسباتی بالا بوده است.

در این مطالعه، با استفاده از نرم‌افزار دینامیک مولکولی، برهم‌کنش داروی ضد سرطان پاکلیتاکسل با غشای سلولی مورد بررسی قرار می‌گیرد. هدف اصلی در شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، محاسبه رفتار ماکروسکوپی سیستم به کمک یک مدل میکروسکوپی است؛ مدلی که شامل برهم‌کنش‌های مولکولی بین مولکول‌ها باشد. این بررسی از لحاظ انرژی و اندروالس میان دارو و غشای سلولی و همچنین فاصله مرکز جرم این دو جزء انجام می‌شود. به طور خاص، از اهداف اصلی این تحقیق آن است که نشان دهد آیا شبیه‌سازی دینامیک مولکولی می‌تواند روشی مناسب برای یافتن ویژگی‌های عمکردی نانوحامل‌ها در قیاس با سعی و خطای زیاد تجویز دلخواه دارو باشد؟ همچنین، سازگاری داروی ضد سرطان پاکلیتاکسل با نانوحامل فسفولیپیدی بررسی می‌شود. به طور کلی، هدف اصلی این مطالعه این است که نشان دهد تا چه میزان چنین سیستم‌های دارورسانی با استفاده از حامل‌ها برای انتقال دارو به نقاط هدف، کارایی دارند. گرچه در مطالعات گذشته [۱۴-۱۶] از زوایایی به این اهداف پرداخته شده است، این پژوهش با در نظر گرفتن سه سیستم و مقایسه عملکرد آن‌ها قصد دارد از زاویه‌ای عمیق‌تر به این موضوع بپردازد.

### مواد و روش‌ها

از روش دینامیک مولکولی برای شبیه‌سازی استفاده شد. کارایی این روش همچون روش اجزای محدود، در بسیاری از مسائل مهندسی به تأیید رسیده است [۱۷-۱۹]. در این شبیه‌سازی، مدل تصادفی به صورت شکل (۱) در نظر گرفته شد. جهت‌گیری و موقعیت دارو و حامل به صورت تصادفی است. این مدل تصادفی با قرار دادن تصادفی مولکول‌های پاکلیتاکسل در DPPC و متعاقب آن برطرف کردن تداخل مولکول‌های DPPC صورت گرفته است. حرکت دارو و نانوحامل مبتنی بر قانون نیوتن انجام می‌شود. در ابتدا، دارو

در این مسیر، روش‌های شبیه‌سازی کامپیوتری به طور گسترده‌ای در زمینه پزشکی و داروسازی رو به گسترش است. شبیه‌سازی فرایندهای زیستی در داخل بدن و بیرون آن کمک زیادی به پیشرفت در حوزه پزشکی و دارورسانی کرده است. علاوه بر این، بررسی‌های محاسباتی و شبیه‌سازی فرایندهای زیستی، مسیر مطالعات زیستی را کوتاه‌تر و مطمئن‌تر می‌سازد [۲].

غشاهای سلولی، نقشی مهم در بدن ایفا می‌کنند. غشاهای سلولی با توجه به ویژگی فسفولیپیدی که دارند، در بررسی‌های محاسباتی هم به‌عنوان بخشی از سلول سرطانی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. تا کنون غشاهای فسفولیپیدی و کلسترولی از نظر دینامیک مولکولی در مطالعات گوناگون مورد بررسی بوده‌اند [۳-۵]. در مطالعات پیشین، برهم‌کنش داروها با غشاهای سلولی و نیز انتقال آن‌ها از غشاهای سلولی بررسی شد [۶-۸]. تعدادی پژوهش آزمایشگاهی به منظور بررسی برهم‌کنش انواع مختلفی از داروها با نانوحامل‌ها مانند لیپوزوم‌ها<sup>۱</sup> [۶] و دندریمرها<sup>۲</sup> [۷] انجام شد. پژوهش‌های جامبک و همکاران [۸]، کنگ و همکاران [۹]، چنگ و همکاران [۱۰] و سالاس و همکاران [۷] از مهم‌ترین تحقیقات انجام‌شده در زمینه سیستم‌های دارورسانی با استفاده از دینامیک مولکولی‌اند.

برهم‌کنش‌های بین مولکولی<sup>۳</sup> در مطالعات آزمایشگاهی بررسی [۱۱ و ۱۲] و گزارش شد که لیپوزوم‌های ضد سرطان بارگذاری‌شده در قیاس با دوکسوروبیسین<sup>۴</sup> در برخی تومورها کارایی بیشتری دارد؛ زیرا تومورها را به صورت غیرفعال از طریق نفوذپذیری افزایش یافته و اثر احتباس<sup>۵</sup> هدف‌گیری می‌کنند که باعث افزایش ظرفیت حمل داروی<sup>۶</sup> دریافت‌شده به تومورها می‌شود. نفوذ و احتباس افزایش‌یافته، نتیجه عیوب پوشش اندوتلیالی عروق تومورهای رشدیابنده است که باعث ایجاد فواصلی در لایه اندوتلیوم به بزرگی ۸۰۰ nm در قطر می‌شود. این فواصل به اندازه کافی بزرگ‌اند تا به بیرون‌ریزی<sup>۷</sup> لیپوزوم‌ها با قطرهایی در محدوده ۱۰۰ nm اجازه دهند [۱۳]. به‌علاوه، تومورهای رشدیابنده تخلیه<sup>۸</sup> لنفاوی معیوبی دارند که موجب زمان استقرار افزایش‌یافته لیپوزوم‌های بیرون‌ریزی شده در فضای میان‌بافتی تومور می‌شود. لیپوزوم‌های

<sup>5</sup> retention

<sup>6</sup> drug payloads

<sup>7</sup> extravasation

<sup>8</sup> drainage

<sup>1</sup> liposomes

<sup>2</sup> dendrimers

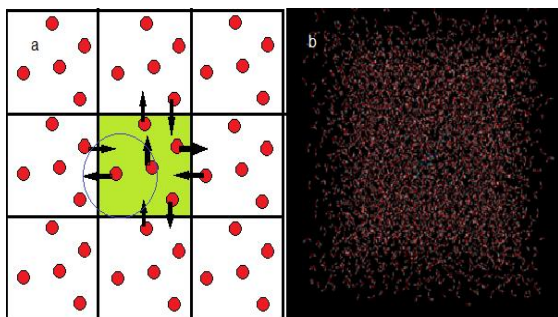
<sup>3</sup> intermolecular interactions

<sup>4</sup> doxorubicin

$$E = \sum_{bond} K_b (r - r_0)^2 + \sum_{angles} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{dihedral} K_\phi [1 + \cos(n\phi - \delta)] + \sum_{improper} K_\psi (\psi - \psi_0)^2 + \sum_{i>j} 4\epsilon \left[ \left( \frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] + \sum_{i>j} \frac{q_i q_j}{4\epsilon_0 \epsilon r}$$

(۱)

دینامیک مولکولی معمولاً برای سیستم‌ها حاوی چندصد یا چند هزار اتم به کار می‌رود. در این سیستم‌های کوچک، آثار سطحی بسیار مهم‌اند. آثار سطحی، برهم‌کنش اتم‌ها با دیواره‌ها هستند. این آثار توسط شرایط مرزی تناوبی حذف می‌شوند.



شکل ۱- (الف). شماتیک محفظه شبیه‌سازی، (ب). محفظه شبیه‌سازی شامل سه سیستم به همراه مولکول‌های آب به‌عنوان حلال

چون برهم‌کنش‌های اتمی با نیروهای پایستار توصیف می‌شوند، انرژی کل سامانه (E) باید ثابت باشد. چون سامانه در تعادل گرمایی و در شرایط محدودکننده، دما و فشار ثابت را تجربه می‌کند، شبیه‌سازی سامانه‌های زیستی معمولاً در سیستم هنگرد (NPT ensemble) (تعداد ذرات، دما و فشار ثابت) انجام می‌شود [۸]. برای این کار از تنظیم‌کننده‌های دما لانگوین [۲۴] و تنظیم‌کننده‌های فشار برنسن [۲۵] برای کنترل دما (T) در دمای ۳۱۰ کلوین و فشار (P) استفاده شده است.

در دینامیک مولکولی پس از شرایط و اتفاقاتی که برای سیستم روی می‌دهد، اتم‌ها نوسانات زیادی را متحمل می‌شوند که روی فاکتورهای مختلفی همانند فشار و انرژی اثر می‌گذارد. خطای جذر میانگین مربعات (RMSD) در

و حامل متصل به هم فرض شده، سپس ترکیب آن‌ها به سطح غشای سلول اعمال می‌شود. برای ساده‌سازی، برهم‌کنش بین حامل و غشای سلول بررسی می‌شود (شکل ۲-الف). به‌علاوه، برهم‌کنش بین داروی ضد سرطان آزاد پاکلیتاکسل و غشای سلول مورد ملاحظه قرار می‌گیرد؛ همان‌گونه که در شکل (۲-ب) نشان داده شده است. نرم افزار مورد استفاده در این مطالعه، نرم‌افزار دینامیک مولکولی NAMD۲,۷ است [۲۰]. پتانسیل استفاده‌شده در آن پتانسیل لنارد-جونز بوده است. دینامیک مولکولی توصیف‌کننده تحول تدریجی سیستم با زمان است. به این منظور، انتگرال‌گیری از معادلات حرکت صورت می‌گیرد تا اطلاعات دینامیکی مانند ضرایب نفوذ به دست می‌آیند. همچنین، نرم‌افزار VMD<sup>۱</sup> ۱,۹,۱ برای آماده‌سازی فایل‌های ورودی برای شبیه‌سازی و همچنین تحلیل و بررسی داده‌های خروجی مورد استفاده قرار گرفته است [۲۱]. فایل‌های ورودی از بانک اطلاعاتی پروتئین استخراج شده، شبیه‌سازی در طول مدت ۱۰ نانوثانیه صورت گرفته است که در زیر به جزئیات آن اشاره می‌شود:

اولین مرحله در شبیه‌سازی، تهیه یک پیکربندی اولیه (PDB<sup>۲</sup>) از ساختارهای مورد بررسی است. پیکربندی اولیه در اصل، دربرگیرنده مختصات اتم‌ها و نحوه ارتباط اتم‌ها با یکدیگر است. در شکل‌های (۳) و (۴) به ترتیب، ساختار اولیه داروی ضد سرطان پاکلیتاکسل و حامل دو لایه DPPC نشان داده شده‌اند.

پس از تهیه ساختار اولیه مولکول‌ها، باید نوع اتم‌ها<sup>۳</sup> و همچنین بار<sup>۴</sup> همه ساختارها تعریف شود. در این مرحله، فایل توپولوژی<sup>۵</sup> که دربرگیرنده نوع اتم‌ها و بار اتم‌ها متناسب با ساختار اولیه است، به‌همراه پیکربندی اولیه منجر به ایجاد ساختار ثانویه (PSF<sup>۶</sup>\*) می‌شود که توسط نرم‌افزار VMD و زبان برنامه‌نویسی TCL<sup>۷</sup> انجام شد (شکل ۵). میدان نیروی CHARMM<sup>۳۶</sup> در این بررسی مولکولی مورد استفاده قرار گرفته است که معمولاً دارای جملاتی شامل حرکت‌های خمشی، کششی، زاویه‌ای و برهم‌کنش‌های غیرپیوندی و الکتروستاتیک است. انرژی حاصل از پتانسیل (CHARMM) به صورت زیر محاسبه می‌شود [۲۲] و [۲۳]:

<sup>5</sup> Topology File

<sup>6</sup> Protein Structure File

<sup>7</sup> Tool Command Language

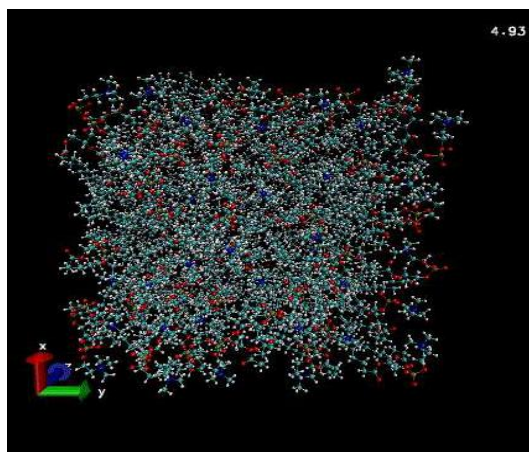
<sup>1</sup> Visual Molecular Dynamics

<sup>2</sup> Protein Data Bank

<sup>3</sup> Atom Type

<sup>4</sup> Charge

در این معادله،  $x_i(t)$  موقعیت اتم  $i$  در زمان  $t$  و  $N$  تعداد کلی اتم‌ها در مولکول است.



شکل ۴- ساختار شیمیایی حامل دولایه DPPC. در همه برهم‌کنش‌های بررسی شده در این پژوهش (داروی ضد سرطان و نانوحامل، دارو و غشای سلول، نانوحامل و غشای سلول)، مقدار انحراف جذر میانگین مربعات به ترتیب ۰/۹۱، ۱/۱۸ و ۰/۹۵ آنگستروم برای انرژی برهم‌کنش و به ترتیب مقادیر ۰/۹۲، ۱/۲۳ و ۰/۹۲ آنگستروم برای COM است. مقدار بیشین RMSD نشان‌دهنده برهم‌کنش ناپایدار<sup>۱</sup>، نوسانات<sup>۲</sup> و پرش‌ها<sup>۳</sup> بین مولکول‌ها است [۲۷].

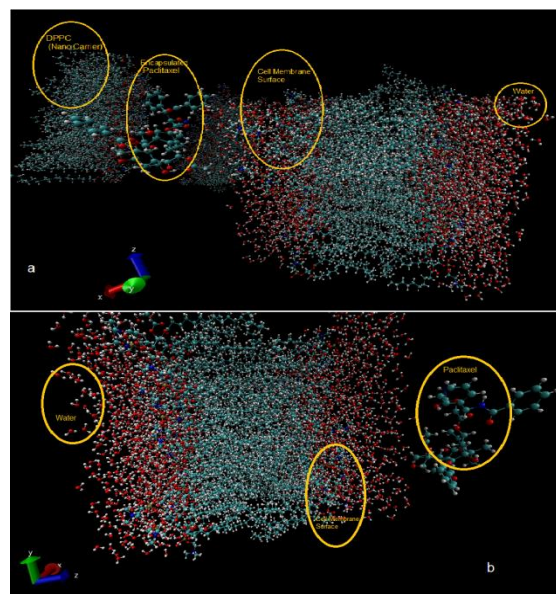
```
package require psfgen
psfcontext reset
topology      *.top
pdbalias atom ILE CD1 CD
pdbalias residue HOH TIP3
pdbalias atom HOH O OH2
segment X { first NONE
last NONE
pdb *.pdb
}
coordpdb     *.pdb X
guesscoord
writepdb     *.pdb
writepsf     *.psf
```

شکل ۵- کد TCL برای ساخت \*psf

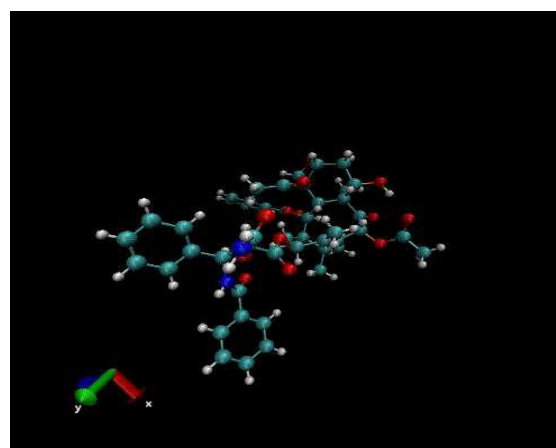
### نتایج و بحث

در ابتدای بررسی دینامیک مولکولی، نوسانات دما را برای این به دست می‌آوریم که از صحت شبیه‌سازی‌های انجام

زمینه زیستی می‌تواند دقت شبیه‌سازی و محاسبات را مشخص کند.



شکل ۲- (الف). برهم‌کنش نانوحامل با سطح سلول، (ب). برهم‌کنش پاکلیتاکسل آزاد با غشای سلول



شکل ۳- ساختار شیمیایی داروی ضد سرطان پاکلیتاکسل

دقت شبیه‌سازی انجام شده با نرم‌افزار NAMD با استفاده از ارزیابی پارامتر انحراف جذر میانگین مربعات (RMSD) ارزیابی می‌شود که مطابق معادله زیر در زمان  $t_2$  نسبت به یک ساختار مرجع در زمان  $t_1$  است [۲۶]:

$$RMSD(t_1, t_2) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \|x_i(t_2) - x_i(t_1)\|^2} \quad (2)$$

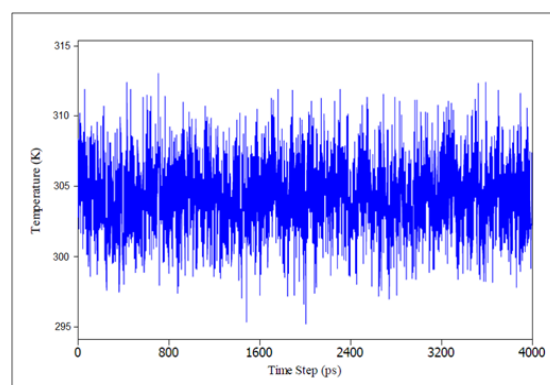
<sup>3</sup> jumps

<sup>1</sup> unstable

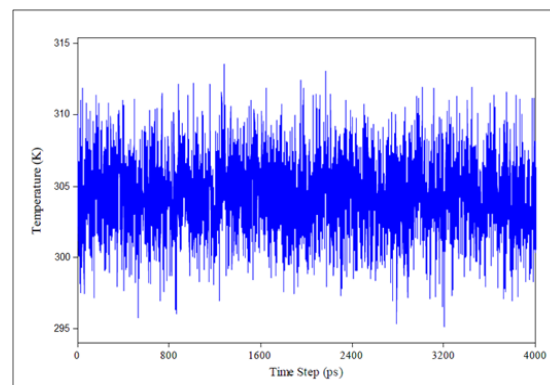
<sup>2</sup> fluctuations

واندروالسی است. در واقع کاهش انرژی واندروالسی به معنای برهم‌کنش در سامانه است. انرژی برهم‌کنش واندروالسی داروی ضد سرطان پاکلیتاکسل و غشای سلولی در جدول ۱ و شکل (۱۰) نمایش داده شده است. افزایش برهم‌کنش به معنای افزایش تمایل دو جزء در یک سامانه است. این تمایل از نظر انرژی مناسب است؛ بدین مفهوم که تمایل به جذب وجود دارد. بین دو سامانه، هرچه کاهش انرژی بیشتر و محسوس‌تر باشد، آن سامانه پایدارتر است و تمایل به جذب سلولی بیشتری دارد. در مطالعه محاسباتی حاضر با استناد به داده‌های مشاهده‌شده در جدول ۱، در برهم‌کنش داروی پاکلیتاکسل و غشای سلولی، کاهش انرژی قابل توجهی مشاهده نمی‌شود؛ زیرا داروی ضد سرطان پاکلیتاکسل، یک داروی شیمی درمانی آب‌گریز است. علاوه بر این، تغییرات انرژی سامانه دارو و غشای نوسانات بسیار زیادی ایجاد کرده است که نتیجه آن پایداری و جذب کمتری میان دارو و غشای سلولی است. مطالعات آزمایشگاهی و محاسباتی محققان دیگر نیز نشان داده است که داروی ضد سرطان آب‌گریز پاکلیتاکسل به تنهایی به دلیل جذب کم و آب‌گریزی آن، ناچار به تجویز با دوزهای بالا است [۹ و ۲۸]. همچنین با توجه به جدول ۱، RMSD برای انرژی برهم‌کنش واندروالسی میان داروی پاکلیتاکسل و غشای سلولی بررسی شده است (شکل ۱۱). مقدار محاسبه‌شده بیانگر نوسانات چشمگیر داروی آب‌گریز پاکلیتاکسل در نزدیکی غشای سلولی است. امید آن می‌رود که این داروی مؤثر با روش‌های جدید دارورسانی، به سلول‌های سرطانی رسانده شود و بسیار اثرگذارتر باشد. پیتلا و همکارانش [۶] برهم‌کنش سیستم‌های رهایش داروهای مختلف (آنتی بیوتیک‌ها، ضد قارچ‌ها و داروهای اعصاب و روان) را با مدل‌های متفاوتی از غشای سلولی (غشای تک‌لایه، غشای دولایه و لیپوزوم‌ها) به شکل آزمایشگاهی مورد مطالعه قرار دادند. در پژوهش حاضر، خود برهم‌کنش و تعامل دارو با غشای سلولی و حامل با غشای سلولی با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مورد بررسی قرار گرفت و با استفاده از شبیه‌سازی با صرف هزینه و زمان کمتر نشان داده شد که نتایج پیتلا صحت دارد؛ یعنی حامل، برهم‌کنش مساعدتری با غشای سلولی در مقایسه با دارو به تنهایی با غشای سلولی خود نشان می‌دهد.

شده در دمای ۳۱۰ کلوین بدن اطمینان حاصل کنیم. طی شبیه‌سازی‌ها دما نوسانات کمی حول ۳۱۰ کلوین دارد و دمای میانگین تقریباً با این مقدار برابر است. میانگین دما در طول شبیه‌سازی، برای سامانه شامل داروی پاکلیتاکسل (شکل ۶) و غشای سلولی (شکل ۷) به ترتیب ۳۰۹/۳۹ و ۳۰۹/۱۵ و انحراف جذر میانگین مربعات<sup>۱</sup> (RMSD) برای دما به ترتیب ۱/۳۶۷ و ۱/۶۶۹ کلوین است. این نتایج نشان می‌دهد دما تغییرات نسبتاً کمی دارد و سیستم به خوبی در تعادل است.



شکل ۶- میانگین دمای داروی ضد سرطان پاکلیتاکسل



شکل ۷- میانگین دمای غشای سلولی

فشار سیستم با تقریب خوبی تقریباً با فشار مورد نظر مشابه درون بدن، برابر است و ثابت نگه داشته می‌شود؛ زیرا خود سلول‌های بدن نیز همیشه سعی می‌کنند فشار را ثابت نگه دارند. میانگین فشار در طول شبیه‌سازی، برای سامانه شامل داروی ضد سرطان پاکلیتاکسل (شکل ۸) و غشای سلولی (شکل ۹) به ترتیب ۱/۰۲۲ و ۱/۰۳۶ بار است که بیانگر آن است که سیستم از نظر فشار در شرایط مناسبی قرار دارد. یکی از کمیت‌های مهم که میزان جذب و برهم‌کنش دارو و حامل به غشای سلولی را نشان می‌دهد، انرژی برهم‌کنش

<sup>۱</sup> root-mean-square deviation

جدول ۱. تغییرات انرژی و اندروالسی در طول ۴۰۰۰ پیکوثانیه

گام زمانی (ps)	انرژی برهم‌کنش و اندروالسی (KJ/mol)	گام زمانی (ps)	انرژی برهم‌کنش و اندروالسی (KJ/mol)
۰	-۲۹/۹۱۹۳۱۴۱	۲۱۰۰	-۳۷/۱۷۳۳۱۶۹
۱۰۰	-۳۰/۰۷۲۷۵۶۷	۲۲۰۰	-۳۸/۰۲۵۱۲۴
۲۰۰	-۳۰/۰۵۸۷۰۷۲	۲۳۰۰	-۳۷/۰۹۲۰۶۲۸۲
۳۰۰	-۳۰/۲۸۳۳۳۵۹	۲۴۰۰	-۳۸/۰۹۵۵۱۹۲
۴۰۰	-۳۰/۶۹۲۰۷۹۷	۲۵۰۰	-۳۷/۹۶۵۹۰۹۳
۵۰۰	-۳۱/۴۰۴۵۷۲۸	۲۶۰۰	-۳۸/۰۱۵۷۰۵۵
۶۰۰	-۳۴/۲۵۶۸	۲۷۰۰	-۳۳/۳۰۲۴۰۹۵
۷۰۰	-۳۹/۴۶۷۵۰۲	۲۸۰۰	-۳۱/۲۳۳۴۰۸۲
۸۰۰	-۳۸/۷۱۸۵۷۲۳	۲۹۰۰	-۳۳/۳۴۱۴۸۲۷
۹۰۰	-۳۹/۶۴۹۵۸۰۵	۳۰۰۰	-۳۳/۳۴۱۵۵۴۹
۱۰۰۰	-۳۹/۷۷۵۰۴۲۹	۳۱۰۰	-۳۵/۵۰۸۵۹۹۶
۱۱۰۰	-۳۹/۹۰۷۳۵۷۸	۳۲۰۰	-۳۵/۷۵۵۳۱۵۳
۱۲۰۰	-۴۰/۰۱۱۴۶۲۷	۳۳۰۰	-۳۵/۷۹۳۳۶۷۷
۱۳۰۰	-۳۹/۸۳۵۰۰۴۶	۳۴۰۰	-۳۶/۰۶۳۰۸۸۶
۱۴۰۰	-۴۰/۰۳۸۷۱۷۶	۳۵۰۰	-۳۵/۸۲۹۴۹۹۲
۱۵۰۰	-۴۰/۸۹۶۱۴۴۶	۳۶۰۰	-۴۱/۰۴۴۷۴۵۶
۱۶۰۰	-۳۶/۰۹۶۵۱۵۳	۳۷۰۰	-۴۱/۰۵۷۶۴۹۲
۱۷۰۰	-۳۶/۱۹۷۶۹۴۲	۳۸۰۰	-۴۱/۱۱۲۲۳
۱۸۰۰	-۳۷/۰۶۵۱۶۷	۳۹۰۰	-۴۱/۱۹۰۲۶۱۲
۱۹۰۰	-۳۶/۴۷۲۳۵۹۵	۴۰۰۰	-۴۰/۲۳۰۷۹۵
۲۰۰۰	-۳۷/۰۱۸۴۰۰۴		

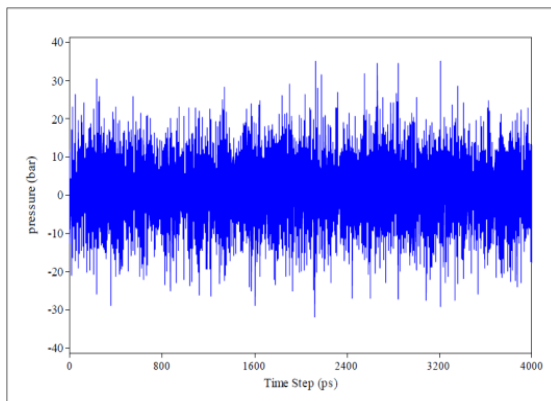
مقایسه داده‌های شبیه‌سازی با نتایج آزمایشگاهی بیانگر تعاملی مساعد در شعاعی مشخص (پتانسیل لناجونز) است؛ در حالی که در پژوهش جاری، برهم‌کنش میان حامل با غشا و دارو با غشا قیاس شده است و به این نتیجه رسیده ایم که کاهش انرژی در سامانه حامل با غشا بیشتر بوده، تعامل و پایداری بسیار بهتر است. بنابراین انتقال دارو با استفاده از حامل‌ها می‌تواند بسیار مؤثرتر باشد که در شکل (۱۰) نشان داده شده است. همچنین در پژوهش حاضر به بررسی تعامل حامل با غشای سلولی نیز پرداخته شد که از این نظر نسبت به کار کنگ [۹] نوآوری وجود دارد. در این پژوهش، فاصله مرکز جرم نیز که در واقع، فاصله

سالاس و همکارانش [۷] در مطالعه انرژی برهم‌کنش دندریمر پامام<sup>۱</sup> و داروی ضد التهاب در مقادیر متعدد دارو از نظر انرژی به این نتیجه رسیدند که با کاهش انرژی برهم‌کنش بهتری اتفاق می‌افتد و اتصال میان حامل و دارو بهینه می‌شود. در پژوهش حاضر، میزان کاهش انرژی در شکل (۱۰) نشان داده شده است. این تشابه کاهش انرژی در زمان اتصال دو جزء به یکدیگر، مصادقی برای برهم‌کنش و تعامل پایداری در سیستم مورد نظر است. میونگ شیم کنگ [۹] با ارائه نمودارهای انرژی آزاد برهم‌کنش میان داروی آب‌گریز ضد سرطان پاکلیتاکسل با غشای سلولی از طریق شبیه‌سازی دینامیک مولکولی و

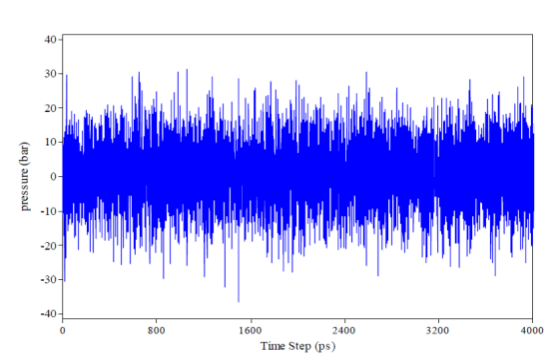
<sup>۱</sup> PAMAM

غشای سلولی (جدول ۲) نیز همانند انرژی و اندروالسی، کاهش نسبی از خود نشان داده، دارای نوساناتی است که حاکی از جذب و پایداری نسبتاً کم داروی آب‌گریز پاکلیتاکسل در نزدیکی غشای سلولی است. محققان دیگری نیز ارتباط دارو با غشای سلولی را از نظر COM مورد بررسی قرار داده‌اند [۱۵].

نانوحامل ۰/۹۲ انگستروم است. بنابراین برهم‌کنش دارو و نانوحامل برای انتقال به سلول هدف به طور مناسب صورت می‌گیرد. همچنین تحلیل مشابهی برای مقادیر COM برهم‌کنش نانوحامل با غشای سلول با مقدار RMSD معادل ۰/۹۲ انگستروم، دقت بالاتری را نسبت به برهم‌کنش داروی ضد سرطان با غشای سلول با مقدار RMSD معادل ۱/۲۳ نشان می‌دهد.



شکل ۸- میانگین فشار داروی ضد سرطان پاکلیتاکسل



شکل ۹- میانگین فشار غشای سلولی

برناردی [۱۵] با استفاده از دینامیک مولکولی، بر روی برهم‌کنش داروهای بیهوشی موضعی و غشای سلولی مطالعه کرد. هدف در این مطالعه، بررسی رفتار داروی بیهوشی بارداد و خنثی با غشا بوده است. در این پژوهش از میدان نیروی گرومس<sup>۱</sup> استفاده شد؛ در حالی که در پژوهش جاری، از میدان نیروی چارم (CHARMM) استفاده شد. داروی

بین دو مولکول است، مورد بررسی قرار گرفته است (شکل ۱۲). کاهش فاصله مرکز جرم در یک سامانه به معنای نزدیکی اجزا در یک سامانه و افزایش، به معنای دوری اجزای یک سامانه از هم است. پس کاهش COM و تغییرات آن تمایل دو جزء سامانه را برای جذب به یکدیگر نشان می‌دهد. تغییرات فاصله مرکز جرم در سامانه دارو و جدول ۲. تغییرات فاصله مرکز جرم در طول ۴۰۰۰ پیکوثانیه

فاصله مرکز جرم (nm)	گام زمانی (ps)	فاصله مرکز جرم (nm)	گام زمانی (ps)
-۰/۶۵	۲۱۰۰	۰	۰
-۰/۶	۲۲۰۰	۰/۱	۱۰۰
-۰/۷	۲۳۰۰	۰/۱۵	۲۰۰
-۰/۶۵	۲۴۰۰	۰/۲	۳۰۰
-۰/۷۵	۲۵۰۰	۰/۴	۴۰۰
-۰/۷۵	۲۶۰۰	-۰/۲	۵۰۰
-۰/۶	۲۷۰۰	-۰/۵	۶۰۰
۰/۵	۲۸۰۰	-۰/۷۵	۷۰۰
۰/۶	۲۹۰۰	-۰/۶	۸۰۰
-۰/۷۵	۳۰۰۰	-۰/۲	۹۰۰
۰/۷	۳۱۰۰	۰	۱۰۰۰
۰/۶۵	۳۲۰۰	۰/۱۵	۱۱۰۰
۰/۵	۳۳۰۰	۰/۳	۱۲۰۰
۰/۲	۳۴۰۰	۰/۵	۱۳۰۰
۰/۰۵	۳۵۰۰	۰/۲	۱۴۰۰
۰	۳۶۰۰	۰/۱۵	۱۵۰۰
-۰/۶	۳۷۰۰	۰/۱	۱۶۰۰
-۰/۷	۳۸۰۰	-۰/۴	۱۷۰۰
-۰/۷۵	۳۹۰۰	-۰/۵	۱۸۰۰
-۰/۷	۴۰۰۰	-۰/۵۵	۱۹۰۰
		-۰/۷	۲۰۰۰

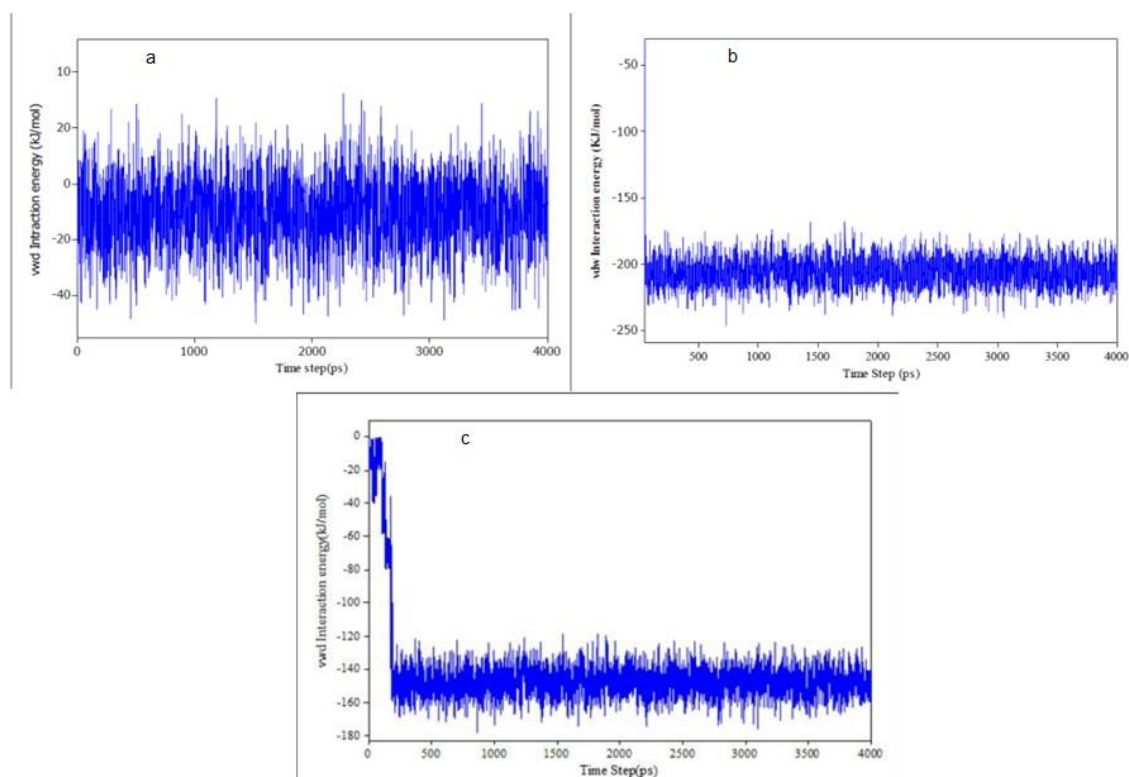
در این پژوهش‌ها نیز همانند پژوهش حاضر، نوسانات بسیار زیاد بوده، داروی پاکلیتاکسل به‌ناچار به دلیل اثربخشی بیشتر در مقادیر نسبتاً بالایی تجویز و بر روی سلول‌های سرطانی تست شده‌اند.

برای اثبات درستی نتایج این تحقیق، مقدار انحراف جذر میانگین مربعات COM برای سه سیستم، مورد محاسبه قرار گرفت که نشان می‌دهد مقدار RMSD دارو با

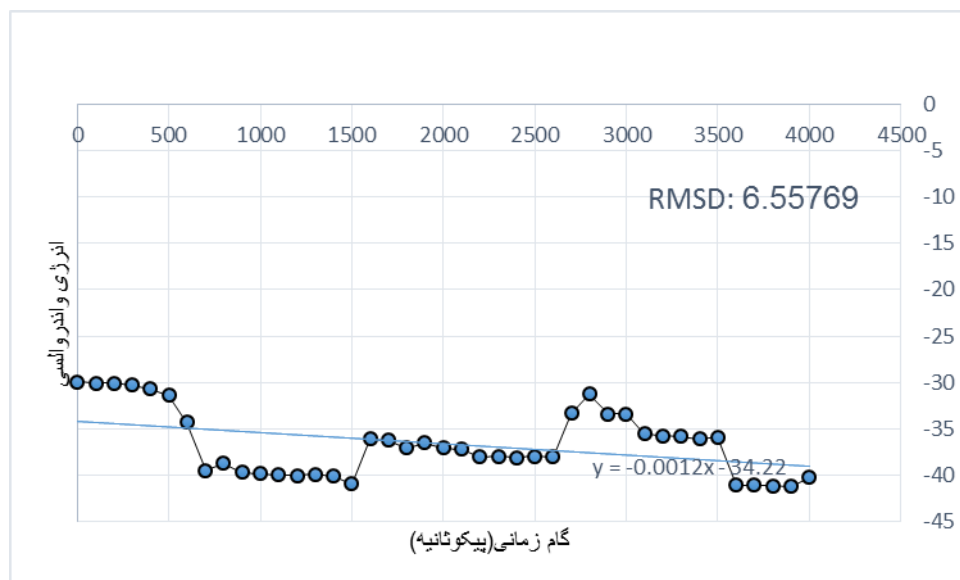
<sup>۱</sup> Gromas

است. تفاوت آن است که در مطالعه جاری، شرایط خنثی و بدون بار در نظر گرفته شده است.

بیهوشی باردار به دلیل باری که مربوط به انتهای آمینو است، راحت‌تر از داروی خنثی به غشا می‌رسد. این بارها با استفاده از روش مکانیک کوانتومی بسیار قوی محاسبه شده



شکل ۱۰- الف). انرژی برهم‌کنش داروی ضد سرطان پاکلیتاکسل و غشای سلول، (ب). انرژی برهم‌کنش داروی ضد سرطان پاکلیتاکسل و نانو حامل DPPC، (ج). انرژی برهم‌کنش نانو حامل DPPC و غشای سلول



شکل ۱۱- نمودار تغییرات انرژی و اندروالسی و RMSD

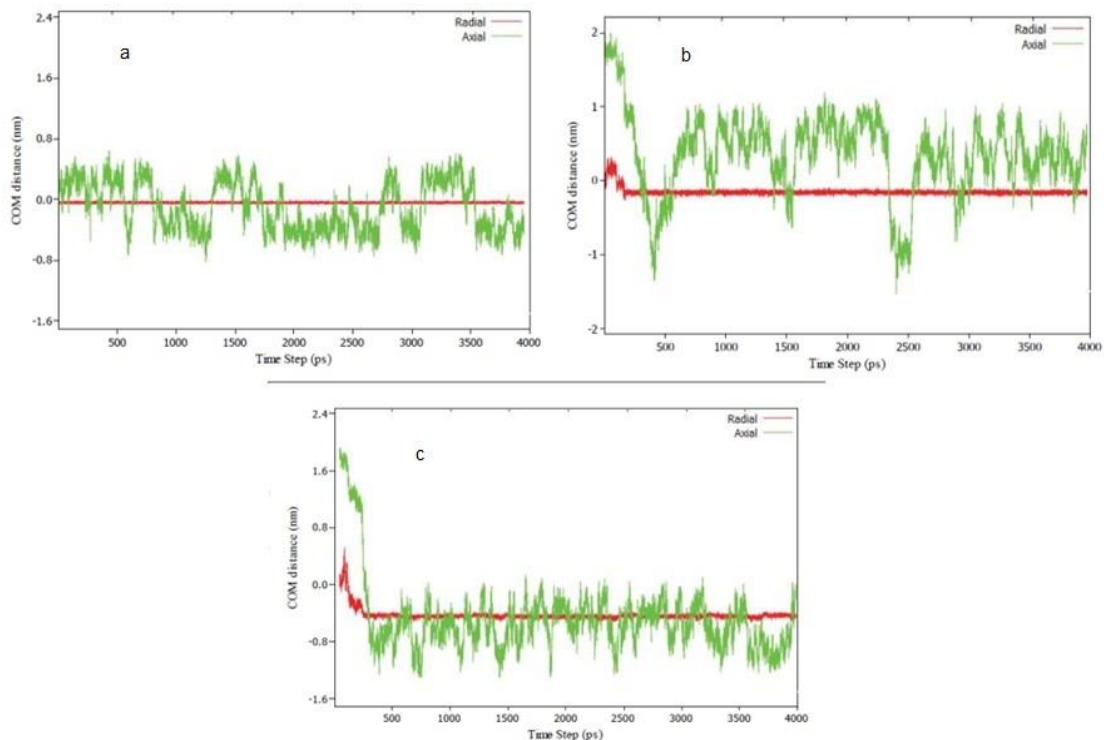
آمینو است، راحت‌تر از داروی خنثی به غشا می‌رسد. این بارها با استفاده از روش مکانیک کوانتومی بسیار قوی

جاری، از میدان نیروی چارم (CHARMM) استفاده شد. داروی بیهوشی باردار به دلیل باری که مربوط به انتهای

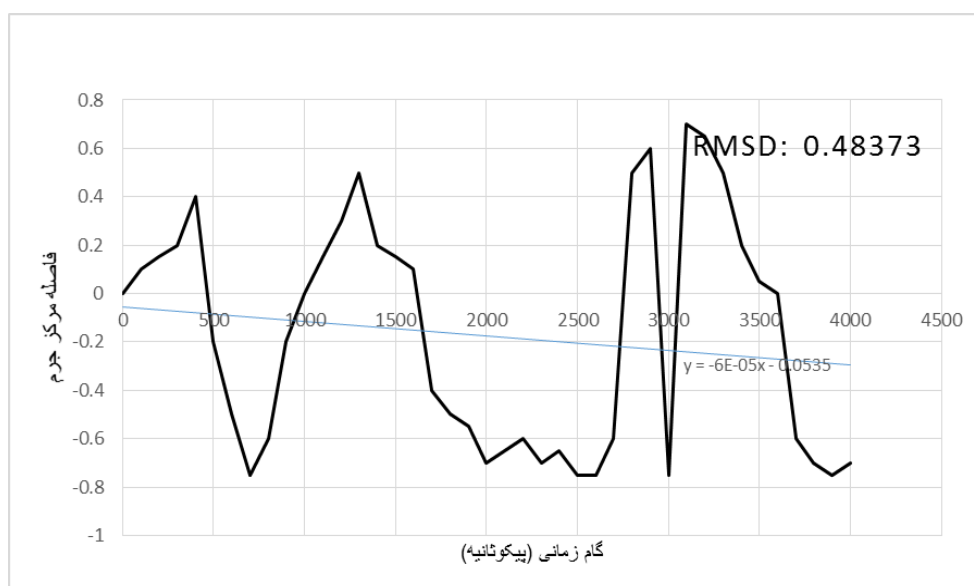


شده است. این بررسی حاکی از آن است که به علت کم بودن میزان نفوذ دارو به غشای سلولی، میزان نوسانات، بسیار زیاد است که با نتایج گزارش‌شده پژوهشگران پیشین مطابقت دارد [۱۶].

محاسبه شده است. تفاوت آن است که در مطالعه جاری، شرایط خنثی و بدون بار در نظر گرفته شده است. نمودار و مقدار RMSD برای فاصله مرکز جرم در سامانه دارو و غشای سلولی محاسبه و در شکل (۱۳) نشان داده



شکل ۱۲- فاصله نرمالایز شده مرکز جرم (COM): (الف). بین دارو و غشای سلول، (ب). بین نانوحامل و غشای سلول، (ج). بین دارو و نانوحامل



شکل ۱۳- نمودار تغییرات فاصله مرکز جرم و RMSD

## نتیجه‌گیری

نیروی کار در آزمایشگاه‌ها است. نتایج، بیانگر این مهم بوده است که این دارو بنا به خواص آب‌گریزی خود پایداری و جذب پایینی به غشای سلولی از خود نشان داده است. نتیجه به‌دست‌آمده تأییدکننده مطالعات آزمایشگاهی و همچنین محاسباتی محققان پیشین است. بنابراین مصرف و تجویز این داروی ضد سرطان به روش‌های جدید دارورسانی می‌تواند بسیار مؤثرتر و کارآمدتر باشد.

در این پژوهش، شبیه‌سازی و بررسی محاسباتی برهم‌کنش داروی ضد سرطان آب‌گریز پاکلیتاکسل بر روی غشای سلولی مورد مطالعه قرار گرفت. این مشاهدات تأثیرگذاری مطالعات محاسباتی را در به دست آوردن نتایجی مستدل نشان می‌دهد که روشی برای کاهش مصرف زمان، هزینه و

## مراجع

- [1] I. Ali, Rahis-Uddin, K. Salim, M.A. Rather, W.A. Wani and A. Haque, "Advances in nano drugs for cancer chemotherapy", *Current Cancer Drug Targets*, Vol. 11, 2011, pp. 135-146.
- [2] D.J. Tobias, K. Tu and M.L. Klein, "Atomic-scale molecular dynamics simulations of lipid membranes", *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, Vol. 2, 1997, pp. 15-26.
- [3] S.E. Feller, "Molecular dynamics simulations of lipid bilayers", *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, Vol. 5, 2000, pp. 217-223.
- [4] F. Keshavarz, M.M. Alavianmehr and R. Yousefi, "Molecular dynamics simulation and docking studies on the binding properties of several anticancer drugs to human serum albumin", *Molecular Biology Research Communications*, Vol. 1, 2012, pp. 65-73.
- [5] J.D. Durrant, J.A. McCammon, "Molecular dynamics simulations and drug discovery", *BMC biology*, Vol. 9, No. 71, 2011, pp. 1-9.
- [6] C. Peetla, A. Stine and V. Labhasetwar, "Biophysical interactions with model lipid membranes: applications in drug discovery and drug delivery", *Molecular pharmaceutics*, vol. 6, pp. 1264-1276, 2009.
- [7] F. Avila-Salas, C. Sandoval, J. Caballero, S. Guíñez-Molinos, L.S. Santos, R.E. Cachau and F.D. González-Nilo, "Study of interaction energies between the PAMAM dendrimer and nonsteroidal anti-inflammatory drug using a distributed computational strategy and experimental analysis by ESI-MS/MS", *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 116, 2012, pp. 2031-2039.
- [8] J.P. Jämbeck, E.S. Eriksson, A. Laaksonen, A.P. Lyubartsev and L.A. Eriksson, "Molecular Dynamics Studies of Liposomes as Carriers for Photosensitizing Drugs: Development, Validation, and Simulations with a Coarse-Grained Model", *Journal of Chemical Theory and Computation*, Vol. 10, 2014, pp. 5-13.
- [9] M. Kang and S.M. Loverde, "Molecular Simulation of the Concentration-Dependent Interaction of Hydrophobic Drugs with Model Cellular Membranes", *The Journal of Physical Chemistry B*, Vol. 118, 2014, pp. 11965-11972.
- [10] Y. Cheng, Q.X. Pei and H. Gao, "Molecular-dynamics studies of competitive replacement in peptide-nanotube assembly for control of drug release", *Nanotechnology*, Vol. 20, 2009, p. 145101.
- [11] H. Maeda, J. Wu, T. Sawa, Y. Matsumura and K. Hori, "Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review", *Journal of controlled release*, Vol. 65, 2000, pp. 271-284.
- [12] H. Maeda, T. Sawa and T. Konno, "Mechanism of tumor-targeted delivery of macromolecular drugs, including the EPR effect in solid tumor and clinical overview of the prototype polymeric drug SMANCS", *Journal of controlled release*, Vol. 74, 2001, pp. 47-61.
- [13] K. Yagi, N. Ohishi, A. Hamada, M. Shamoto, M. Ohbayashi, N. Ishida and et al., "Basic study on gene therapy of human malignant glioma by use of the cationic multilamellar liposome-entrapped human interferon beta gene", *Human gene therapy*, Vol. 10, 1999, pp. 1975-1982.
- [14] Z. Hasanzade, H. Raissi, "Investigation of graphene-based nanomaterial as nanocarrier for adsorption of paclitaxel anticancer drug: a molecular dynamics simulation study", *The Journal of Molecular Modeling*, Vol. 23, No. 36, 2017, pp. 1-8.
- [15] R. Bernardi, D. Gomes, P. Pascutti, A. Ito, C. Taft and A. Ota, "Water solvent and local anesthetics: A computational study", *The International Journal of Quantum Chemistry*, Vol. 107, 2007, pp. 1642-1649.
- [16] Z. Bonyadi and A. Razavi Zadeh, "Molecular dynamic simulation of releasing process of anticancer drug paclitaxel into carbonic nanotube capsulated by bio membrane dipalmitoylphosphatidylcholine", *The Indian Journal of Fundamental and Applied Life Sciences*, 2016, Vol. 6, pp. 216-227.

- [۱۷] غلام‌علی شفابخش، حسین نادرپور و مانا معتمدی، «مدل سازی پاسخ بهینه روسازی آسفالتی به کمک روش اجزای محدود»، مجله مدل‌سازی در مهندسی، دوره ۱۴، شماره ۴۷، زمستان ۱۳۹۵، صفحه ۳۳-۴۰.
- [۱۸] سعید روحی، یونس علی‌زاده و رضا انصاری، «بررسی خواص مکانیکی پلی‌وینیل‌پیرولیدون تقویت شده با نانولوله‌های کربنی تک‌جداره با استفاده از روش شبیه‌سازی دینامیک مولکولی و مدل‌سازی المان محدود»، مجله مدل‌سازی در مهندسی، دوره ۱۶، شماره ۵۲، بهار ۱۳۹۷، صفحه ۳۰-۴۰.
- [۱۹] امین یاسینی و محمود شریعتی، «مدل‌سازی و شبیه‌سازی رفتار کمانشی نانوسیم‌های سیلیسیم <math><100></math> و <math><111></math> با استفاده از روش مکانیک ساختاری»، مجله مدل‌سازی در مهندسی، دوره ۱۵، شماره ۵۰، پاییز ۱۳۹۶، صفحه ۸۵-۹۳.
- [20] J.C. Phillips, R. Braun, W. Wang, J. Gumbart, E. Tajkhorshid, E. Villa, C. Chipot, R.D. Skeel, L. Kale and K. Schulten, "Scalable Molecular Dynamics with NAMD", The Journal of Computational Chemistry, Vol. 26, 2005, pp. 1781-1802.
- [21] W. Humphrey, A. Dalke and K. Schulten, "VMD: Visual Molecular Dynamics", Journal of Molecular Graphics, Vol. 14, 1996, pp. 33-38.
- [22] B.R. Brooks, C.L. Brooks, A.D. Jr. Mackerell, L. Nilsson, R.J. Petrella, B. Roux, Y. Won, G. Archontis, C. Bartels and S. Boresch, "CHARMM: The Biomolecular Simulation Program", The Journal of Computational Chemistry, Vol. 30, 2009, pp. 1545-1614.
- [23] B.R. Brooks, R.E. Bruccoleri, B.D. Olafson, D.J. States, S. Swaminathan and M. Karplus, "CHARMM: A Program for Macromolecular Energy, Minimization, and Dynamics Calculations", The Journal of Computational Chemistry, Vol. 4, 1983, pp. 187-217.
- [24] T. Panczyk, T. Da Ros, G. Pastorin, A. Jagusiak and J. Narkiewicz-Michalek, "Role of Intermolecular Interactions in Assemblies of Nanocontainers Composed of Carbon Nanotubes and Magnetic Nanoparticles: A Molecular Dynamics Study", The Journal of Physical Chemistry C, Vol. 118, 2014, pp. 1353-1363.
- [25] Y.F. Xing, C.L. Yang, Y.F. Mo, M.S. Wang and X.G. Ma, "Dynamic Mechanism of Single-Stranded DNA Encapsulated into Single-Wall Carbon Nanotubes: A Molecular Dynamics Simulation Study", Journal of the Physical Society of Japan, Vol. 83, 2014, pp. 024801:1-7.
- [26] W. Schreiner, R. Karch, B. Knapp and N. Ilieva, "Relaxation Estimation of RMSD in Molecular Dynamics Immunosimulations", Computational and mathematical methods in medicine, Vol. 2012, pp. 1-9.
- [27] U. Schieborr, S. Sreeramulu, B. Elshorst, M. Maurer, K. Saxena, T. Stehle and et al., "MOTOR: Model assisted software for NMR structure determination," Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, Vol. 81, 2013, pp. 2007-2022.
- [28] M.R. Wenk, A. Fahr, R. Reszka and J. Seelig, "Paclitaxel partitioning into lipid bilayers", The Journal of Pharmaceutical Sciences is Vol. 85, 1996, pp. 228-231.