

بررسی نفوذ داروهای آسپیرین و ایبوپروفن در غشاء دولایه لیپیدی به کمک شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

غلامحسین صدیفیان^{۱*}، حسین رضایی مارنانی^۲ و فریبا رزمی منش^۱

^۱ کاشان، دانشگاه کاشان، دانشکده مهندسی، گروه مهندسی شیمی

^۲ کاشان، دانشگاه کاشان، پژوهشکده علوم و فناوری نانو

تاریخ دریافت: ۹۵/۴/۱۷ تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۰/۲۸



چکیده

برهمکنش دو نوع داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی آسپیرین و ایبوپروفن همراه با یک غشاء مدل دولایه لیپیدی به کمک شبیه‌سازی دینامیک مولکولی (Molecular Dynamics Simulation) بررسی شد. به منظور مطالعه تاثیر نوع دارو، حالت باری و غلظت اولیه دارو و وجود پروتئین غشائی سرتاسری بر نفوذ دارو در غشاء، ۱۱ سیستم مختلف با شرایط یکسان شبیه‌سازی گردید. در هر سیستم ۴ پارامتر نشان‌دهنده نفوذ و ۹ پارامتر موثر بر نفوذ مورد بررسی قرار گرفتند. این پارامترها، خصوصیات مختلف غشاء، خصوصیات دارو، همچنین برهمکنش‌های مختلف میان غشاء و دارو و نیز آب و پروتئین را شامل می‌شوند. نفوذ دارو برای هر پارامتر مورد بررسی در سیستم‌های مورد مطالعه، امتیازدهی و رتبه‌بندی شدند. بعلاوه، پارامترهای موثر کنترل‌کننده نفوذ در هر دو وضعیت وجود و عدم وجود پروتئین تعیین گردید. با توجه به نتایج، سیستم‌های حاوی آسپیرین بهتر از ایبوپروفن، با غلظت پایین بهتر از غلظت بالا، خنثی بهتر از باردار و با پروتئین بهتر از بدون پروتئین می‌باشند و نفوذ بیش‌تری را از خود نشان دادند، در صورتی که دیگر شرایط سیستم‌ها مشابه در نظر گرفته شدند. نتایج نشان داد که در سیستم‌های بدون پروتئین، پیوند هیدروژنی دارو و آب، و در سیستم‌های با پروتئین، پیوند هیدروژنی پروتئین با آب و لیپید به عنوان پارامتر موثر کنترل‌کننده نفوذ عمل می‌نمایند.

واژه‌های کلیدی: داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی، غشاء دولایه لیپیدی، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، نفوذ، حالت باری دارو

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۳۱۵۵۹۱۲۴۰۶، پست الکترونیکی: sodeifian@kashanu.ac.ir

مقدمه

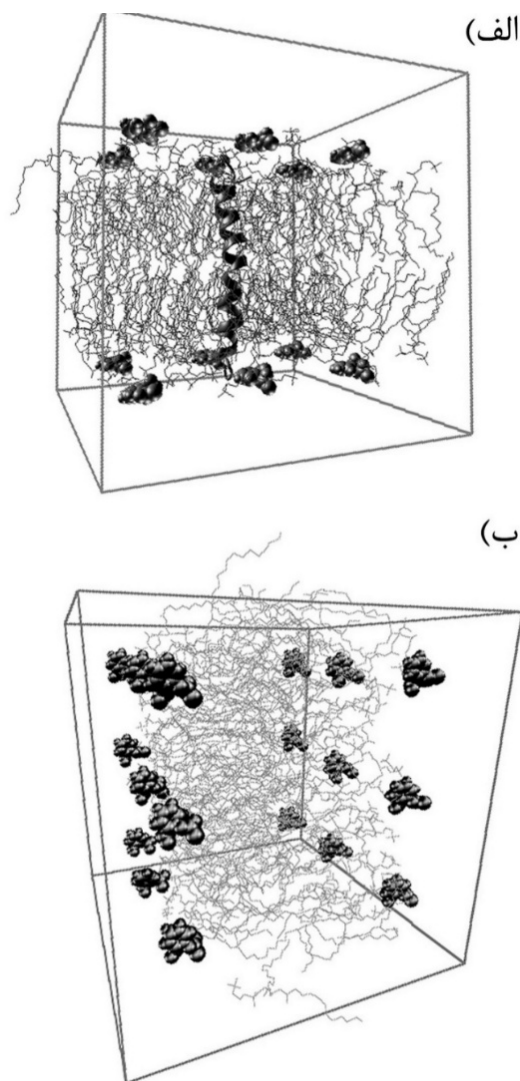
تشویش ساختار و دینامیک غشاء، بطور مستقیم، و یا با تنظیم موازنه‌ی صورتبندی پروتئین میان غشائی (Transmembrane protein)، بطور غیرمستقیم، واسطه اثرگذاری بسیاری از این دست مولکول‌ها است. از این رو مطالعات بیوفیزیکی برهمکنش دارو- غشاء مورد توجه هستند. شبیه‌سازی دینامیک مولکولی (Molecular dynamic's simulation (MD Simulation) می‌تواند به مقیاس‌هایی از زمان و مکان دسترسی داشته باشد که این دو مقیاس بطور همزمان توسط روش‌های تجربی قابل دسترس نیستند. این روش بیش‌تر جهت دستیابی به

داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)) جزء بیشترین داروهای تجویز شده جهت فعالیت‌های تب‌بر، دردناشان، و ضدالتهابی در بدن می‌باشند (۳ و ۴). پژوهش‌هایی روی تاثیرات ضد سرطانی این نوع دارو در انسان نیز انجام شده است (۴). داروها و عصاره‌های گیاهی، دارای محدوده وسیعی از ویژگی‌های پرکاربرد درمانی می‌باشند که نمی‌توان این خصوصیات را فقط ناشی از اتصال مولکول دارو با پروتئین یا آنزیم هدف دانست. گمان می‌رود که غشاء سلولی دولایه لیپیدی (Lipid bilayer cell membrane) با

اندازه و پیچیدگی متفاوت باشند ولی در کل همه این گونه داروها آمفی‌فیلیک ((Amphiphilic))، ترکیباتی هستند که هم خصوصیات آبدوستی دارند و هم خصوصیات چربی دوستی) بوده و اکثر گروه‌های کربوکسیلیک اسید یا دیگر گروه‌های قطبی را در اختیار دارند. به علت وجود این محدوده ساختاری، داروهای مذکور محدوده وسیعی از مقادیر pKa را شامل می‌گردند که منجر به تفاوت‌های بارز در رفتارشان با غشاءهای لیپیدی در دامنه‌ی فیزیولوژیکی مقادیر PH: از ۲ در معده تا ۸ در روده بزرگ، می‌شوند (۱۱). لحاظ نمودن ناهمگونی‌های دانسیته (جرم حجمی)، قطبیت، و تراکم در طول ضخامت غشاءهای لیپیدی، در مدلسازی این مواد، کار دشواری است و چالش آشکاری را در تفسیر مطالعات تجربی چنین ترکیبات دارو-لیپیدی توسط مدلسازی ایجاد می‌نماید. کمیت‌های ماکروسکوپی قابل اندازه‌گیری در آزمایشات، نتیجه برهمکنش‌های پیچیده این داروها با غشاء لیپیدی است، که به وضوح وابسته به مکان آنها در عرض غشاء است؛ ولی این مکان‌ها نمی‌توانند منحصرًا با روش‌های تجربی نشان داده شوند. روش‌های شبیه‌سازی دینامیک مولکولی به همراه شبیه‌سازی درشت‌دانه (Coarse Grain)، دارای قابلیت پرکردن این خلاء بین مدل‌های دقیق غشاء و کمیت‌های تجربی مشاهده شده را داراست (۱۲). پژوهشگران تلاش کرده‌اند تا رفتارهای ناشناخته‌ی داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی را تحت شرایط مختلف مشاهده نمایند زیرا این داروها در رفتار غشاء سلولی موثراند (۱۴، ۱۵ و ۱۶). ولی مطالعه جامعی در این زمینه گزارش نشده است. شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی بویژه برای مطالعه سیستم‌های دارو-غشاء، بعلاوه توانایی این روش در تعیین کمی برهمکنش‌های غیرکوالانسی ناشی از شدت انرژی گرمایی، مناسب بوده به نحوی که اغلب تحولات و گردایش سیستم‌های نرم مانند دولایه‌های لیپیدی را به خوبی تعیین می‌کنند (۵). حالات ممکن فعالیت یک دارو در بدن ضرورتاً انحصاری نیست و اکثر داروها دارای

توصیفات کمی مولکولی و ترمودینامیکی برهمکنش‌های بین مولکولی مورد استفاده قرار می‌گیرد، و معمولاً همراه با اندازه‌گیری‌های بیوفیزیکی تکمیل می‌گردد (۱، ۲ و ۵). در فرایندهای زیست‌پزشکی، نقش داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی جلوگیری از سیکلواکسیژناز (Cyclooxygenase) در تولید پروستاگلاندین‌های (Prostaglandin) مخاطی است که این عمل باعث معکوس شدن فعالیت‌های التهابی می‌شود (۶)؛ این فعالیت‌ها، همراه با تأثیرات متعدد دیگری بر سیستم‌های زیستی می‌باشد (۷). یکی از موضوعاتی که هم‌اکنون مورد مطالعه است، اثرات جانبی این نوع داروها است (۳). یکی از مطالعات اخیر برهمکنش مستقیم داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی را با فسفولیپیدهای زویتریونیک ((Zwitterion))، مولکول‌های فسفولیپید که دارای هردو بار مثبت و منفی در ساختار خود می‌باشند بررسی می‌کند. یکی از مثال‌های این فسفو لیپیدها، فسفاتیدیکولین‌ها هستند که دارای دو گروه فسفات (منفی) و کولین (مثبت) می‌باشند، در مسیر دستگاه گوارش، عامل اصلی سمیت گوارشی است. این فرضیه منجر به تولید داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی از قبل آمیخته شده با فسفاتیدیکولین، بویژه فسفاتیدیکولین (Phosphatidylcholine)، بعنوان داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی جدید شده است. این ترکیبات با نام PC-NSAID (phosphatidylcholine-inflammatory drug) نشان داده شده‌اند که بطور قابل ملاحظه‌ای سمیت گوارشی را کاهش، و فعالیت درمانی در مدل‌های انسانی و حیوانی را ارتقاء می‌دهند (۸، ۹ و ۱۰). برای بهینه‌سازی ترکیبات PC-NSAID” و همچنین بدست آوردن بینش مولکولی در برهمکنش بین مولکول‌های دارو و پوشش داخلی دستگاه گوارش، فهم جزئیات ترمودینامیک و خصوصیات انتقالی دارو در تقابل با غشاءهای لیپیدی ضروری است. اگرچه داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی قادرند در ساختار،

تأثیرات جمعی می‌باشند. برخی از این داروها دارای محدوده وسیعی از فعالیت‌ها، شامل خصوصیات ضدسرطانی، ضد افسردگی، ضدالتهابی، و ضد میکروبی هستند. به عنوان مثال، داروهایی که در سیستم‌های عصبی فعالند اغلب مایل به داشتن تأثیرات شدید ضد سرطانی و ضد میکروبی بوده، ولی دلیل آن هنوز به درستی درک نشده است. بدین ترتیب، کشش و علاقه‌مندی مضاعفی در مطالعه برهمکنش‌های چنین مولکول‌های کوچکی با غشاء‌های لیپیدی دولایه‌ی واقعی و مدل شده وجود دارد (۵). انتقال داروها در عرض غشاء، همانطور که در این پژوهش بررسی خواهد شد، در فهم برهمکنش مولکول‌های دارو و غشاء سلولی در بدن انسان سودمند است. شبیه‌سازی دینامیک مولکولی فناوری مناسبی برای بررسی خصوصیات مکانیکی و ساختاری این نوع غشاء‌ها است. دیمیریتول فسفاتیدیکولین مدلی پرکاربرد از غشاء دولایه لیپیدی در مطالعات شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی است (۱۷، ۱۸ و ۱۹). در بحث سرعت نفوذ دارو در غشاء تصور بر این است که فاکتورهایی چون نوع دارو، دوز دارو (Drug dose) و حالت باری (Charge state) دارو در پارامترهای موثر و نشان‌دهنده‌ی نفوذ، تأثیر قابل ملاحظه‌ای داشته باشند (۲۰). پارامترهای موثر بر نفوذ شامل آبپوشی (Hydration) دارو، پیوند هیدروژنی بین دارو و غشاء و آب و پروتئین، پتانسیل الکتروستاتیک غشاء، جهت‌گیری مولکول‌های دارو، و ضریب نفوذ دارو می‌باشند. و همچنین پدیده‌ی نفوذ دارو در غشاء بر خصوصیات غشاء، مانند پارامتر نظم (Order parameter) زنجیره‌های لیپیدی، جهت‌گیری قسمت‌های قطبی و پروفایل تراکم غشاء، تأثیر گذار است. پژوهش حاضر قصد دارد به بررسی برهمکنش دو داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی آسپیرین و ایبوپروفن با غشاء دولایه لیپیدی DMPC به کمک شبیه‌سازی دینامیک مولکولی بپردازد. جهت مطالعه تأثیر نوع دارو، حالت باری دارو، غلظت اولیه دارو و وجود پروتئین غشائی سرتاسری (Integral



شکل ۱- دو نمونه از سیستم‌های شبیه‌سازی شده بدون نشان دادن مولکول‌های آب. الف) غشاء لیپیدی دولایه همراه با پروتئین سرتاسری در معرض ۱۲ مولکول آسپیرین خنثی. ب) غشاء لیپیدی دولایه بدون پروتئین در معرض ۱۸ مولکول ایبوپروفن خنثی.

مواد و روشها

ساختار اولیه: ۱۱ شبیه‌سازی مختلف (جدول ۱) با استفاده

همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده است، قبل از افزودن مولکول‌های آب، به سیستم افزوده شد. جهت کاهش زمان محاسبات، مدل اتم متحد (مدل اتم متحد (United Atom) مدلی است که در آن با صرف نظر از وجود هیدروژن‌های غیر آروماتیک و غیر قطبی، بدون کاهش دقت محاسبات، حجم محاسبات به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد.) برای دارو و غشاء استفاده شد (۲۴). مدل ساده بار نقطه‌ای برای مولکول‌های آب بکار برده شد. میدان نیروی گروموس، اصلاح شده توسط برگر (۲۵) و شناخته شده بعنوان یک میدان نیروی مناسب برای چنین سیستم‌هایی (۲۶-۳۰)، نیز در محاسبات استفاده گردید. ساختار اولیه برای هر دو مولکول باردار شده و خنثی (شکل‌های ۲ و ۳) از سرور پرودراگ (PRODRG server) استخراج شد (۳۱).

میدان نیروهای متداول مانند گروموس، امبر و غیره، پارامترهای سازگار درونی را برای گروه‌های اصلی مولکول‌ها مانند نوکلئوتیدها، آمینو اسیدها، و غیره، ارائه می‌دهند. در نتیجه، هر هترومولکول جدید، مانند مولکول دارو، باید بطور جداگانه اندازه‌گیری و کمی سازی بر حسب پارامترها (parametrizing) صورت گیرد.

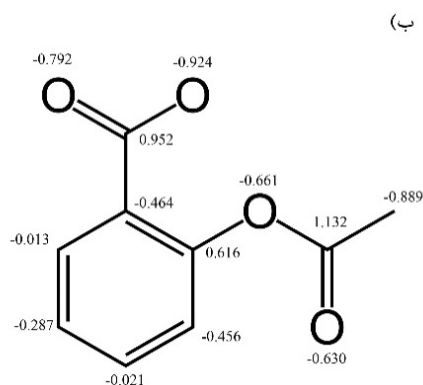
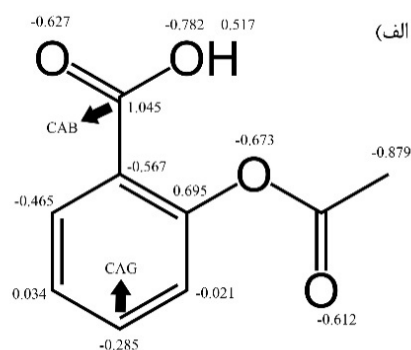
از نرم‌افزار گرومکس (GROMACS) نسخه ۵/۰۱ انجام شد (۲۱، ۲۲). شبیه‌سازی اول، که به عنوان سیستم مرجع استفاده شده است، شامل لیپید دولایه و مولکول‌های آب است. چهار شبیه‌سازی بعدی برای آسپیرین باردار و خنثی در غلظت‌های مختلف (۱۲ مولکول بعنوان غلظت پایین، و ۱۸ مولکول دارو بعنوان غلظت بالا)، در حضور مولکول‌های آب و در مجاورت سطح مشترک غشاء لیپیدی دولایه و آب و شبیه‌سازی‌های مشابهی روی اشکال باردار و خنثی از مولکول‌های ایوپروفن انجام شد. همچنین، دو شبیه‌سازی نیز روی دو داروی خنثی با غلظت پایین (۱۲ مولکول دارو در جعبه شبیه‌سازی) در حضور آب و غشاء لیپیدی دولایه و پروتئین سرتاسری غشائی (OST4) انجام شد.

۱۲۸ لیپید با تعداد برابر در دوسوی غشاء (هر طرف ۶۴ مولکول لیپید) و مولکول‌های آب، یک سیستم کاملاً تعادلی را تشکیل می‌دهد (۱۸، ۲۳). یک سیستم با تعداد اجزاء مشابه در شبیه‌سازی‌های این پژوهش استفاده شد. (تعداد مولکول‌های مورد استفاده در شبیه‌سازی‌ها در محدوده ۵۳۰۰ الی ۵۵۰۰ بود). مولکول‌های دارو (با یک تعداد مساوی از مولکول‌ها در دو سوی غشاء با فواصل معین از

جدول ۱- نام، نماد و اجزای تشکیل‌دهنده‌ی سیستم‌های شبیه‌سازی شده

سیستم	نام اختصاری	اجزاء تشکیل دهنده
مرجع	REF	غشاء دولایه لیپیدی DMPC + مولکول‌های آب
۱۲ آسپیرین خنثی	12NA	غشاء دولایه لیپیدی DMPC + ۱۲ مولکول آسپیرین خنثی + مولکول‌های آب
۱۲ ایوپروفن خنثی	12NI	غشاء دولایه لیپیدی DMPC + ۱۲ مولکول ایوپروفن خنثی + مولکول‌های آب
۱۲ ایوپروفن باردار	12AI	غشاء دولایه لیپیدی DMPC + ۱۲ مولکول ایوپروفن باردار + مولکول‌های آب
۱۲ آسپیرین باردار	12AA	غشاء دولایه لیپیدی DMPC + ۱۲ مولکول آسپیرین باردار + مولکول‌های آب
۱۸ آسپیرین خنثی	18NA	غشاء دولایه لیپیدی DMPC + ۱۸ مولکول آسپیرین خنثی + مولکول‌های آب
۱۸ ایوپروفن خنثی	18NI	غشاء دولایه لیپیدی DMPC + ۱۸ مولکول ایوپروفن خنثی + مولکول‌های آب
۱۸ آسپیرین باردار	18AA	غشاء دولایه لیپیدی DMPC + ۱۸ مولکول آسپیرین باردار + مولکول‌های آب
۱۸ ایوپروفن باردار	18AI	غشاء دولایه لیپیدی DMPC + ۱۸ مولکول ایوپروفن باردار + مولکول‌های آب
۱۲ آسپیرین خنثی با پروتئین	P12NA	غشاء دولایه لیپیدی DMPC + ۱۲ مولکول آسپیرین خنثی + پروتئین غشائی انتگرالی OST4 + مولکول‌های آب
۱۲ ایوپروفن خنثی با پروتئین	P12NI	غشاء دولایه لیپیدی DMPC + ۱۲ مولکول ایوپروفن خنثی + پروتئین غشائی انتگرالی OST4 + مولکول‌های آب

شرایط مرزی متناوب در نظر گرفته و شعاع قطع ندارد- جونز روی مقدار ۱ نانومتر تنظیم شد. جمع ایوالد مش ذرات ((particle mesh Ewald (PME) sum)) یک روش برای محاسبه تعاملات دوربرد (به عنوان مثال، تعاملات کولن) در سیستم‌های تناوبی است. (۲،۱،۳۶) با شعاع قطع ۱ نانومتر، فاصله شبکه فوریه سریع با مقدار 0.12 نانومتر، همراه با معادله ایوالد درجه چهارم و خطای 1×10^{-5} ، به منظور محاسبه برهمکنش‌های الکتروستاتیک بکار رفت.



شکل ۲ - ساختار آمپرین خنثی (الف) و باردار (ب) همراه با بارهای اتم‌ها و نام برخی اتم‌های کربن در مولکول که در آنالیزهای این پژوهش مورد نظر است.

در هر شبیه‌سازی (بغیر از سیستم مرجع)، مولکول دارو در بیرون از غشاء قرار داده شد و در تمام سلول‌های شبیه‌سازی، تعداد مناسب از مولکول‌های آب قرار داده شد (تقریباً برابر آن مقداری که در سیستم مرجع استفاده می‌شد)؛ و جهت خنثی کردن بار کلی سیستم‌ها، مقدار کافی یون سدیم اضافه گردید. بعد از حداقل‌سازی انرژی، مرحله‌ی تعادل برای تعداد-حجم-دما (NVT ensemble،

یک روش برای مولکول جدید این است که گروه‌های اتمی بر اساس شباهت آنها به گروه‌های از قبل مشخص شده توسط میدان نیرو، بطور دستی اندازه‌گیری و تعیین شوند. هرچند که این کار وقت‌گیر و خسته‌کننده است.

پرودراگ (۲۵) به منظور تسهیل تولید میدان نیرو برای مولکول‌های جدید در محدوده‌ای از میدان‌های نیرو توسعه یافته است. سرور پرودراگ، که یک سرور اینترنتی است، توصیفات میدان نیروی مولکول‌های لیگاند بر اساس میدان گرموس ۵۳۸۶ را تولید می‌کند. فایل ساختاری اولیه داروها و پروتئین Ost4 از بانک پروتئین RCSB (۳۲) استخراج گردید سپس با استفاده از سرور پرودراگ فایل‌های مختصاتی و توپولوژی برای داروها تولید شد، و برای تولید فایل‌های پروتئین، دستورات گرومکس بکار گرفته شد. گرچه پرودراگ ابزاری پرکاربرد محسوب می‌گردد، با این همه توپولوژی خروجی آن شامل بارهای اتمی است که سازگار با میدان نیروی گرموس نیست. از محاسبات مکانیک کوانتومی هارتری-فوک (Hartree-fock) (۳۳) توسط نرم‌افزار اسپارتان (Wave function SPARTAN) جهت تعیین بارها برای مولکول دارو استفاده شد (۲۷). این روند یک روش متداول در اندازه‌گیری و کمی‌سازی مولکول دارو بر اساس میدان نیروی گرموس می‌باشد و مشابه با مواردی است که در مطالعات پیشین گزارش شده است (۱۷).

شرایط شبیه‌سازی: برای قیدگذاری روی همه‌ی پیوندها، الگوریتم حل محدودیت (Constraint solver algorithm) (۳۴) بکار برده شد. الگوریتم لیب-فراگ با گام زمانی ۲ فمتوثانیه برای انتگرال‌گیری استفاده شد. دمای سیستم روی ۳۱۰ کلوین توسط ترموستات نوز-هوفر (۳) با ثابت زمانی کوپلینگ 0.5 پیکوثانیه تنظیم شد تا ساختاری بلورین و مایعی شکل از غشاء داشته باشیم. فشار روی ۱ بار با باروستات پارینلو-رحمان با ثابت زمانی کوپلینگ ۲ پیکوثانیه تنظیم گردید (۳۵). در همه ابعاد (x و y و z)

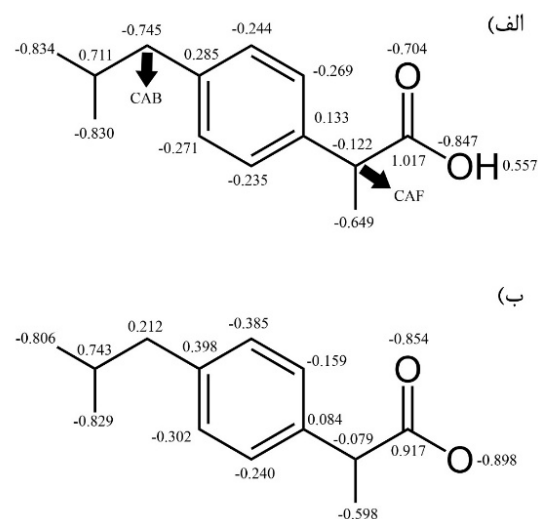
و لیپید، پروتئین و دارو و پروتئین و آب، در کلیه سیستم‌ها در جدول ۲ ارائه شده است.

پیوند هیدروژنی بین دارو و لیپید: همانطور که در جدول ۲ نشان داده شده، تنها داروهای خنثی با دولایه لیپیدی پیوند هیدروژنی تشکیل می‌دهند؛ چراکه لیپیدها فقط دارای پذیرنده در قسمت کولین هستند و برای تشکیل پیوند نیاز به دهنده دارند که فقط در داروهای خنثی موجود است. تشکیل پیوند هیدروژنی دارو با سرگروه‌های لیپیدی می‌تواند یک پارامتر موثر و معکوس در فرایند نفوذ دارو درون غشاء باشد به نحوی که در این مورد، داروهای بدون پیوند همگی بالاترین امتیاز را بدست آورده و داروهای با پیوند بیشتر، امتیاز کمتری را به خود اختصاص می‌دهند. با توجه به جدول ۲، در بین سیستم‌ها، این پیوند در آسپیرین بیشتر از ایبوپروفن، غلظت بالا بیشتر از غلظت پایین، داروی خنثی بیشتر از باردار مشاهده می‌شود.

پیوند هیدروژنی بین دارو و آب: مولکول‌های آب هم دارای پذیرنده و هم دارای گیرنده هستند و با همه سیستم‌های دارویی پیوند هیدروژنی تشکیل می‌دهند. با توجه به جدول ۲، مشاهده می‌شود که پیوند هیدروژنی بین مولکول‌های دارو و آب با افزایش غلظت دارو و با باردار شدن دارو افزایش یافته و با اضافه شدن پروتئین غشائی، تغییر چندانی در این پیوند ایجاد نمی‌شود. هرچه تعداد متوسط پیوند هیدروژنی مولکول‌های دارو و آب بیشتر باشد، نشان‌دهنده تمایل بیشتر مولکول دارو به فاز آبی است؛ در نتیجه امتیاز سرعت نفوذ در این سیستم‌ها کمتر شده و از اینرو این پیوند، پارامتری موثر و معکوس در نفوذ دارو است.

پیوند هیدروژنی بین لیپید و آب: با توجه به جدول ۲ تفاوت‌های بین سیستم‌ها در تعداد متوسط پیوندهای هیدروژنی بین آب و لیپید روند مشخصی ندارد. هرچه در سیستمی تعداد متوسط پیوندهای هیدروژنی آب و لیپید بیشتر باشد مولکول‌های دارو اجازه‌ی بیشتری برای نفوذ در

یک هنگرد با تعداد ثابت ذرات، مقدار ثابت حجم و دما) و تعداد-فشار-دما (NPT ensemble، یک هنگرد با تعداد ثابت ذرات، مقدار ثابت فضا و دما) برای ۲ نانو ثانیه انجام شد.



شکل ۳- ساختار ایبوپروفن خنثی (الف) و باردار (ب) همراه با بارهای اتم‌ها و نام برخی اتم‌های کربن در مولکول که در آنالیزهای این پژوهش مورد نظر است.

مدت گام زمانی اجرای شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برای هر شبیه‌سازی ۱۰ نانو ثانیه در نظر گرفته شد.

نتایج و بحث

پیوند هیدروژنی: این آنالیز برای تشخیص پیوند هیدروژنی بر اساس تعیین زاویه قطع پذیرنده-دهنده-هیدروژن (Acceptor-donor-hydrogen)، و فاصله قطع هیدروژن-پذیرنده انجام شد. اکسیژن همواره بعنوان پذیرنده و گروه‌های عاملی مانند NH و OH، بعنوان دهنده هیدروژن عمل می‌کنند. اگر فاصله‌ی هیدروژن-پذیرنده کمتر از ۲/۵ آنگستروم و همزمان زاویه‌ی پذیرنده-دهنده-هیدروژن (در شبیه‌سازی‌های این پژوهش: $O-H-O$) بیشتر از ۹۰ درجه باشد، عامل پیوند هیدروژنی می‌تواند مطرح شود (۳۷). تعداد متوسط پیوندهای هیدروژنی تشکیل شده در هر فریم بین دارو و لیپید، آب و دارو، لیپید و آب، پروتئین

غشاء پیدا نموده؛ بنابراین امتیاز سرعت نفوذ دارو در غشاء یک پارامتر موثر و مستقیم در پدیده نفوذ محسوب برای این سیستم بیشتر می‌شود. در نتیجه این نوع پیوند می‌گردد.

جدول ۲- متوسط تعداد پیوندهای هیدروژنی تشکیل شده در هر فریم شبیه‌سازی.

سیستم	متوسط تعداد پیوندهای هیدروژنی در هر فریم بین:			
	دارو و لیپید	دارو و آب	لیپید و آب	پروتئین و آب
REF	-	-	۶۳۸/۳۹۰	-
12NA	۰/۶۰۴	۴۶/۶۵۳	۶۲۸/۲۳۰	-
12NI	۰/۴۰۶	۴۰/۰۸۹	۶۴۸/۶۹۰	-
12AI	-	۶۴/۴۲۵	۶۴۲/۶۵۰	-
12AA	-	۷۲/۱۴۸	۶۳۲/۸۶۱	-
18NA	۱/۱۲۹	۶۹/۴۴۵	۶۲۹/۲۲۰	-
18NI	۱/۰۲۰	۵۹/۵۸۴	۶۳۶/۱۹۰	-
18AA	-	۱۰۴/۶۳	۶۲۴/۵۷۴	-
18AI	-	۹۵/۶۱۳	۶۲۵/۰۰۰	-
P12NA	۰/۶۵۰	۴۸/۰۰۰	۶۲۰/۸۱۲	۰/۴۶۵
P12NI	.	۴۰/۱۸۸	۶۱۱/۳۱۰	۰/۱۱۹

که $r(t_0)$ و $r(t+t_0)$ ، به ترتیب، مکان‌های مولکول‌های دارو در زمان t_0 و $t+t_0$ می‌باشد، و برکت زاویه ای، متوسط مربعات انحرافات از موقعیت مکانی در زمان t_0 ، را نشان می‌دهد. جدول ۳ نتایج برگرفته از شیب منحنی‌های نشان داده شده در شکل ۴ را در محدوده زمانی ۱۰۰۰ الی ۹۰۰۰ پیکوثانیه، که در آن منحنی‌های MSD کمترین نوسانات را دارند، نشان می‌دهد.

جدول ۳- ضریب نفوذ در سیستم‌های مختلف.

سیستم	ضریب نفوذ ($\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)
12NA	0.216×10^{-5}
12NI	0.0566×10^{-5}
12AI	0.1052×10^{-5}
12AA	0.0873×10^{-5}
18NA	0.214×10^{-5}
18NI	0.0410×10^{-5}
18AA	0.0177×10^{-5}
18AI	0.0411×10^{-5}
P12NA	0.229×10^{-5}
P12NI	0.262×10^{-5}

پیوند هیدروژنی بین پروتئین و آب: هر چه در یک سیستم دارای پروتئین تعداد متوسط پیوندهای هیدروژنی بین مولکول‌های آب و پروتئین غشائی بیشتر باشد مولکول‌های دارو راحت تر در غشاء نفوذ نموده؛ و امتیاز سرعت نفوذ دارو در غشاء در این سیستم بیشتر می‌شود. پس این نوع پیوند پارامتری موثر و مستقیم در نفوذ به حساب می‌آید.

پیوند هیدروژنی بین پروتئین و لیپید: هر چه در یک سیستم دارای پروتئین، تعداد متوسط پیوندهای هیدروژنی بین مولکول‌های لیپید و پروتئین غشائی بیشتر باشد نفوذ دارو در غشاء راحت‌تر صورت گرفته؛ و امتیاز سرعت نفوذ دارو در غشاء در این سیستم بیشتر می‌شود. از این رو، این پیوند پارامتری موثر و مستقیم در نفوذ به شمار می‌آید.

ضریب نفوذ: یک راه متداول برای تخمین ضریب نفوذ دارو، محاسبه‌ی متوسط مربع‌های جابجایی (Mean Square Displacement (MSD)) مولکول‌های دارو با رابطه انیشتین به شکل زیر است:

$$D_{\text{lat}} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{4} \frac{d}{dt} \langle [r(t+t_0) - r(t_0)]^2 \rangle_{t_0} \quad (1)$$

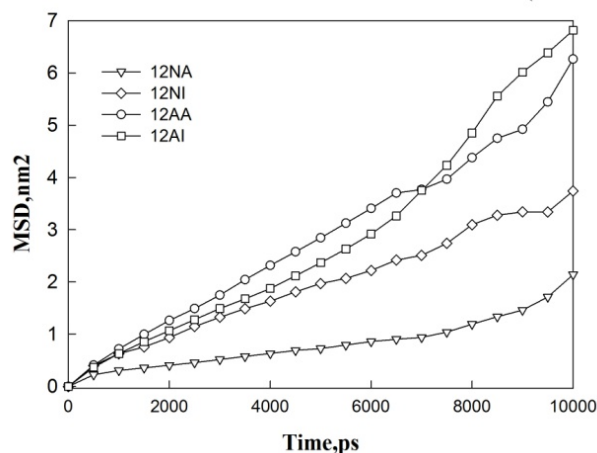
سیستم حاوی ۱۲ مولکول ایوپروفن بارداری شده بیشترین مقدار ضریب نفوذ را داراست. کلیه سیستم‌های با غلظت پایین دارو دارای ضریب نفوذ بیشتری نسبت به سیستم‌های مشابه با غلظت بالاتر هستند. کاهش در ضریب نفوذ مولکول‌های دارو با افزایش تعداد مولکول‌های دارو را می‌توان به برهمکنش‌های مولکولی بین مولکول‌های دارو، به هم فشردگی مولکول، و تشکیل توده‌های مولکولی نسبت داد، که از حرکات نفوذی مولکولی جلوگیری می‌کند. ضریب نفوذ داروهای بارداری با غلظت پایین با تفاوت نسبتاً زیادی از ضریب نفوذ دیگر سیستم‌ها بیشتر است که این می‌تواند بدلیل نداشتن پیوند هیدروژنی با لیپیدها و تراکم کم دارو در سیستم باشد. طبیعتاً ضریب نفوذ بالاتر تأثیر مستقیمی بر سرعت نفوذ دارو در غشاء خواهد داشت. از اینرو این پارامتر، پارامتری موثر و مستقیم در نفوذ خواهد بود.

دانشیه‌های جرمی: در پژوهش حاضر، توزیع دانشیه‌های جرمی با تابع توزیع گاوسی محاسبه شده است.

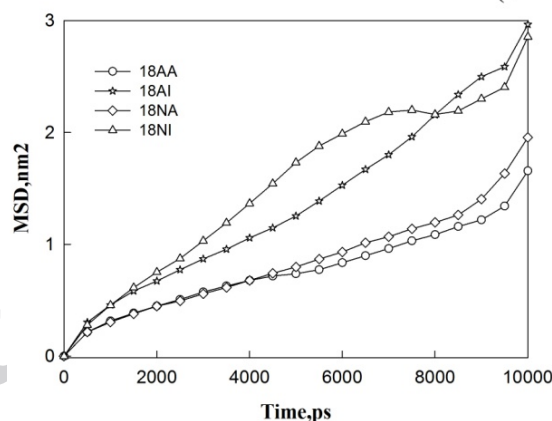
دانشیه جرمی آب و لیپید: همانطور که در شکل ۵ نشان داده شده است، تغییرات دانشیه جرمی لیپید و آب در قسمت‌های مختلف جعبه شبیه‌سازی مشابه گزارشات در مقالات پیشین است (۱۷-۱۹). توزیع دانشیه‌ی لیپید نشان‌دهنده‌ی این است که دولاویه در فاز بلوری مایع قرار دارد چراکه قله‌های این توزیع که مربوط به سرگروه‌های قطبی هستند در مکان‌های معینی از جعبه قرار دارند و قسمت آبگریز (که دانشیه آب در آن به صفر گراییده است) نیز در وسط غشاء باقیمانده است. به طور کلی، توزیع دانشیه آب و لیپید در شکل ۵ نشان‌دهنده تعادل مناسب دمایی و فشاری سیستم می‌باشد.

دانشیه جرمی دارو: آنالیز توزیع دانشیه جرمی در بدست آوردن مکان‌های تجمع داروها در جعبه شبیه‌سازی اهمیت دارد و این آنالیز به منظور محاسبه درصد حضور دارو در

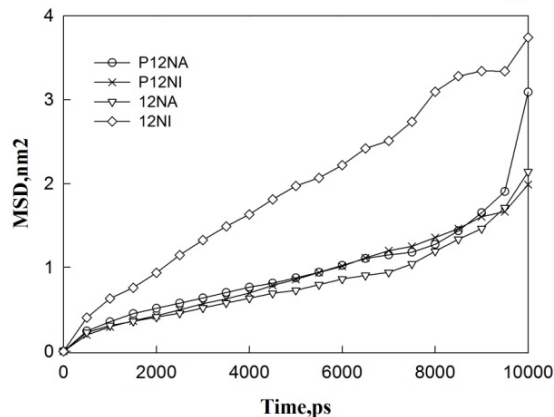
(الف)



(ب)



(ج)



شکل ۴- متوسط مربع‌های جابجایی (MSD) در سیستم‌ها دارویی مختلف (الف) نمودار مقایسه‌ای MSD برای سیستم‌های غلظت پایین بدون پروتئین (ب) نمودار مقایسه‌ای MSD برای سیستم‌های غلظت بالا بدون پروتئین، (ج) نمودار مقایسه‌ای سیستم‌های با پروتئین در مقابل سیستم‌های مشابه بدون پروتئین.

دانشیته جرمی گروه‌های ابتدایی غشاء: متوسط زمانی توزیع دانشیته برای دو گروه سطحی غشاء لیپیدی دولایه‌ی DMPC (کولین $(N(CH_3)_3)$ و فسفات (PO_4)) محاسبه شد که در شکل ۷ نشان داده شده است. نتایج حاصله نشانگر توزیعی نسبتاً پهن برای گروه‌های ابتدایی است که این به دلیل حرکت‌های عمودی آنهاست. گروه‌های کولین با یک نیم-پهنای حدود ۱۰ آنگسترومی، دارای تحرک بیشتر نسبت به فسفات هستند.

پتانسیل الکتروستاتیک: در اکثر موارد با افزودن مولکول‌های دارو به سیستم، درون غشاء تغییرات الکتروستاتیک رخ می‌دهد (۳۸، ۳۹ و ۴۰). جهت‌گیری دوقطبی‌های آب و گروه‌های ابتدایی لیپید در سطح مشترک آب-غشاء می‌تواند علت بوجود آمدن پتانسیل الکتروستاتیک در غشاء باشد. یونها و مولکول‌های همراه با غشاء قسمت دیگری از سیستم است که تاثیر محسوسی در مقدار پتانسیل‌های الکتروستاتیک دولایه‌های لیپیدی دارد (۴۱، ۴۲).

توزیع دانشیته بار الکتریکی در طول محور Z ($\rho(Z)$) با پتانسیل الکتروستاتیک ($\Psi(Z)$)، طبق رابطه‌ی پواسون به صورت زیر بیان می‌گردد:

$$\frac{d^2\Psi(z)}{dz^2} = -\frac{\rho(z)}{\epsilon_0} \quad (2)$$

که ϵ_0 ثابت گذردهی در خلاء می‌باشد (در شبیه‌سازی اتمی ثابت گذردهی نسبی برابر با ۱ است). پتانسیل الکتروستاتیک با دوبار انتگرال‌گیری از معادله ۲ و استفاده از شرایط مرزی محاسبه می‌شود. توزیع بار الکتریکی از طریق بارهای الکتریکی لحاظ شده‌ی اتم‌ها در میدان نیرو محاسبه می‌شود. پتانسیل الکتروستاتیک کل سیستم‌ها در شکل ۸ نشان داده شده است.

پتانسیل الکتریکی در یک نقطه از غشاء عبارت است از میزان کاری که باید انجام شود تا ذره‌ای از پتانسیل صفر به آن نقطه منتقل شود، بنابراین هرچه پتانسیل الکتریکی در

قسمت آبریز غشاء در هر سیستم به ما کمک می‌کند. تفاوت در مقدار مولکول‌های داروی قرار داده شده در جعبه شبیه‌سازی و در کنار غشاء، علت وجود توزیع‌های مختلف دانشیته جرمی می‌باشد. همانطور که در شکل ۶ نشان داده شده است. منحنی‌های دانشیته جرمی داروها نامتقارن بوده، چرا که در بعضی مواقع مولکول‌های دارو از یک طرف لیپید دولایه به سمت دیگر پرش می‌کنند. در طول ۱۰ نانوثانیه، غلظت متوسط مولکول‌های دارو در دو لایه به دلیل نوسانات طبیعی برابر نبودند. برای ارزیابی این تاثیر، محدوده‌های زمانی کوتاه بررسی شد که در طول این محدوده‌ها تعداد مولکول‌ها در دو سمت غشاء یکسان بود، ولی هیچ تفاوت محسوسی در موقعیت‌گیری توزیع و شکل مشاهده نشد.

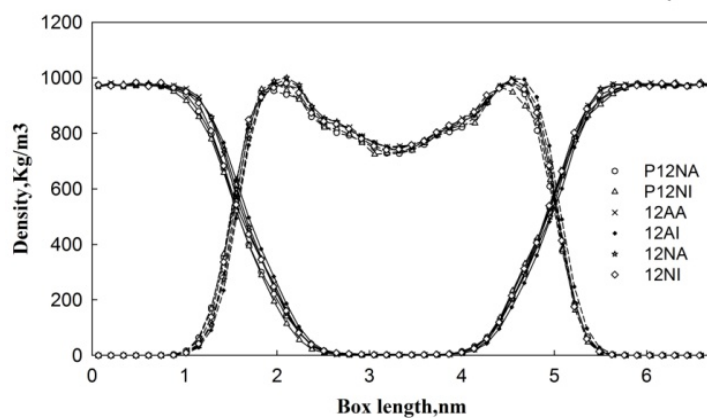
میزان حضور مولکول‌ها در محدوده‌ی آبریز غشاء بصورت درصد جرمی از کل مولکول‌های دارو در هر سیستم در جدول ۴ آورده شده است. هرچقدر حضور متوسط دارو در قسمت آبریز بیشتر باشد به منزله‌ی این است که سرعت نفوذ دارو در غشاء بیشتر بوده است. این پارامتر نشان‌دهنده‌ی مستقیم نفوذ می‌باشد.

جدول ۴- میزان حضور دارو در قسمت آبریز غشاء بصورت درصدی از کل مولکول‌های دارو در هر سیستم.

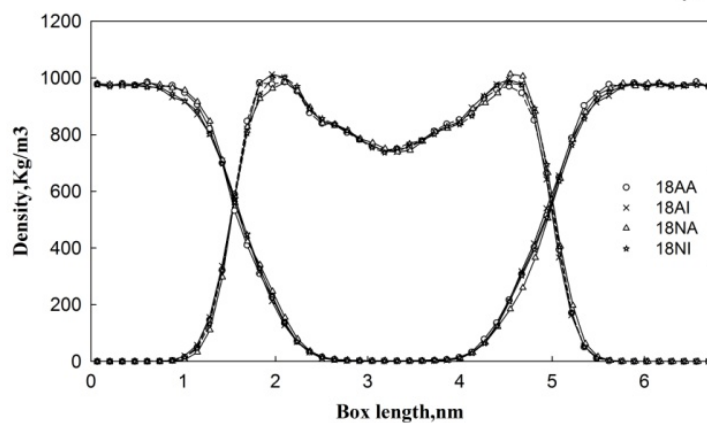
سیستم	درصد حضور
12NA	۶/۵۳۳
12NI	۱/۲۶۸
12AI	۰/۴۵۱
12AA	۲/۴۴۴
18NA	۱۱/۱۵۸
18NI	۱/۵۱۹
18AA	۵/۲۲۵
18AI	۰/۱۳۱
P12NA	۸/۵۳۲
P12NI	۰/۴۹۰

وسط غشاء کمتر باشد نشان از سهولت نفوذ دارو در غشاء دارد.

(الف)

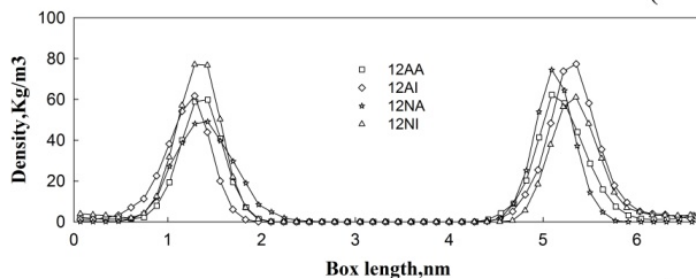


(ب)

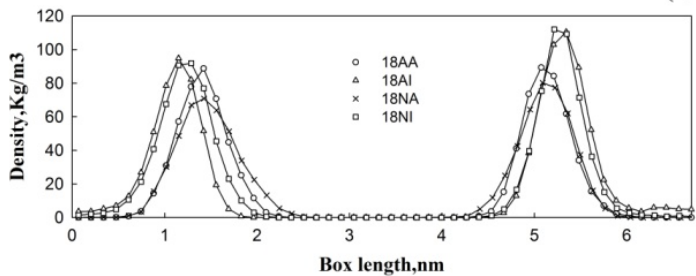


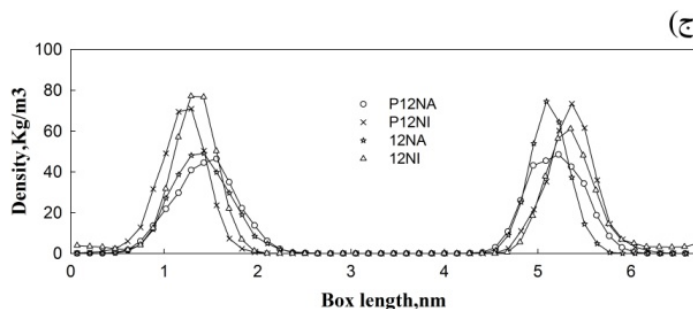
شکل ۵- دانسیته جرمی لیپید (خط چین) و آب (خط صلب) در: الف) سیستم‌های با غلظت پایین دارو، و ب) سیستم‌های با غلظت بالای دارو.

(الف)



(ب)





شکل ۶- توزیع دانسیته جرمی مولکول‌های دارو در طول جعبه شبیه‌سازی برای: الف) سیستم‌های بدون پروتئین با غلظت پایین دارو (ب) سیستم‌های بدون پروتئین با غلظت بالای دارو (ج) سیستم‌های با پروتئین در مقابل سیستم‌های مشابه بدون پروتئین.

آمده است.

پارامتر نظم: حرکات لیپیدها مانند چرخیدن حول محور لیپید و پیوندهای شیمیایی، نوسانات و دیگر حرکات در یک بلور مایع دولایه، در یک مقیاس زمانی بسیار کوتاه در محدوده پیکوثانیه الی میلی ثانیه انجام می‌شود. پارامتر نظم می‌تواند در آنالیز خصوصیات غشاء و مقایسه نتایج شبیه‌سازی استفاده شود. پارامتر نظم زنجیره لیپید با رابطه زیر تعریف می‌شود:

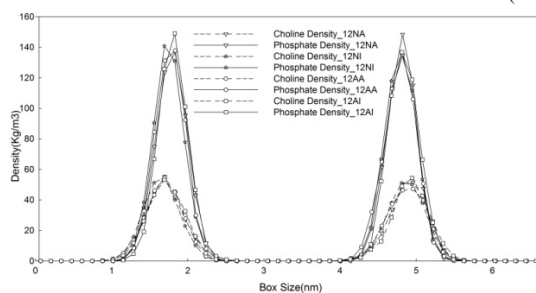
$$S = \left\langle \frac{3 \cos^2 \theta - 1}{2} \right\rangle \quad (3)$$

که در آن θ زاویه بین بردار مولکولی و بردار موازی با خط قائم (z) دولایه می‌باشد. براکت‌ها در این رابطه نشان‌دهنده متوسط زمانی کلی است. ورود غشاء به فاز ژل در طول شبیه‌سازی، با آنالیز پارامتر نظم مشخص می‌شود (۴۳).

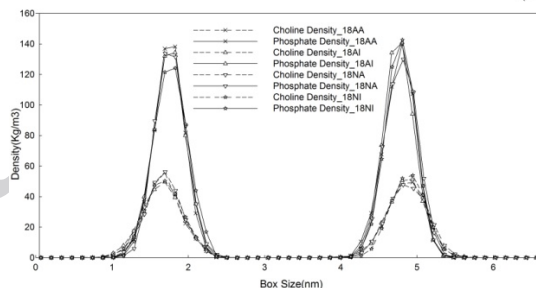
جدول ۵- پتانسیل الکتروستاتیک متوسط در هسته غشاء.

سیستم	پتانسیل الکتروستاتیک متوسط (V)
12NA	۰/۵۵۹۲۱۸
12NI	۰/۵۵۶۰۳۹
12AI	۰/۵۸۵۰۴۶
12AA	۰/۴۷۹۳۰۸
18NA	۰/۵۲۸۵۳۵
18NI	۰/۵۵۶۹۷۱
18AA	۰/۶۲۵۵۵۸
18AI	۰/۵۵۷۱۴۹
P12NA	۰/۵۵۸۷۱۹
P12NI	۰/۵۳۴۶۰۸

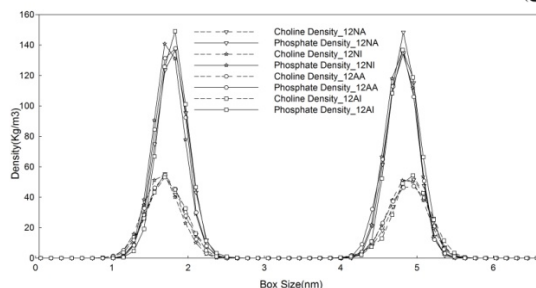
الف)



ب)



ج)



شکل ۷- متوسط زمانی توزیع دانسیته جرمی گروه‌های ابتدایی فسفات و کولین در: الف) سیستم‌های بدون پروتئین با غلظت پایین دارو (ب) سیستم‌های بدون پروتئین با غلظت بالای دارو (ج) سیستم‌های با پروتئین در مقابل سیستم‌های مشابه بدون پروتئین.

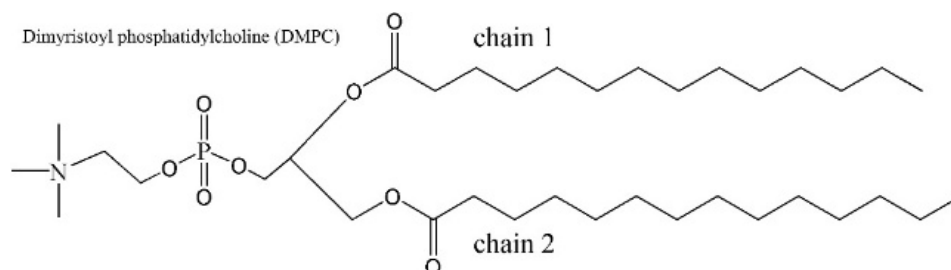
پس این پارامتر، پارامتری موثر و معکوس در نفوذ است. پتانسیل الکتروستاتیک متوسط در هسته‌ی غشاء (فاصله‌ای ۲/۵ نانو متری در مرکز غشاء) برای هر سیستم در جدول ۵

داده‌های پارامتر نظم برای زنجیره ۱ (شکل ۱۰) و زنجیره ۲ (شکل ۱۱) از DMPC به نمایش گذاشته شده است. بی‌نظمی بیشتر (پارامتر نظم متوسط کمتر) در زنجیره‌های آسیلی به منزله‌ی نفوذ جهت دار مولکول‌های دارو درون غشاء می‌باشد. پس پارامتر نظم، پارامتری است که نشان‌دهنده‌ی تاثیر معکوس در فرایند نفوذ است. پارامتر نظم متوسط کلی هر دو زنجیره در سیستم‌های مختلف در جدول ۶ ارائه شده است.

جدول ۶- پارامتر نظم متوسط کلی هر دو زنجیره برای سیستم‌های مختلف.

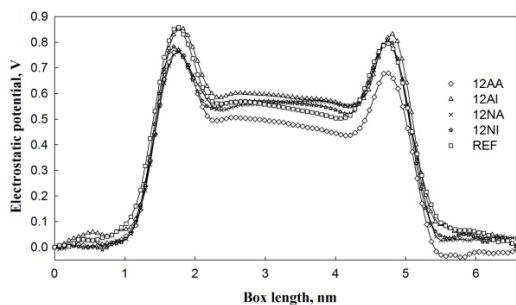
سیستم	پارامتر نظم متوسط
REF	۰/۱۳۶۵۵۸
12NA	۰/۱۳۲۹۴۷
12NI	۰/۱۳۴۱۵۲
12AI	۰/۱۲۹۳۵۳
12AA	۰/۱۳۱۲۶۵
18NA	۰/۱۴۲۷۳۱
18NI	۰/۱۲۵۷۷۱
18AA	۰/۱۳۵۳۱۷
18AI	۰/۱۳۸۳۵۳
P12NA	۰/۱۴۳۵۲۴
P12NI	۰/۱۴۱۰۷۴

توزیع احتمال زاویه مولکول‌های دارو با محور عمودی غشاء: دو اتم از مولکول‌های دارو برای تعریف بردار مولکول انتخاب شد که این دو اتم برای آسپیرین CAB- و CAG و برای ایبوپروفن CAB-CAF می‌باشد (شکل ۲ و ۳).

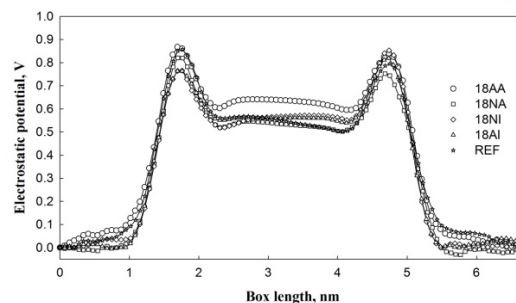


شکل ۹- زنجیره‌های آسیلی ۱ و ۲ از دیمیریتول فسفاتیدیکولین

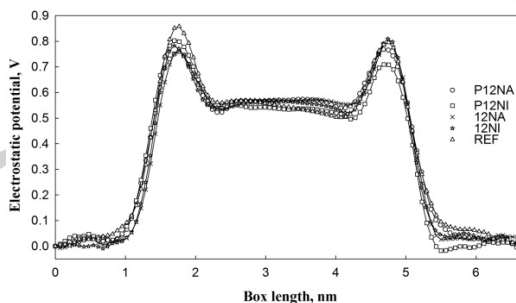
(الف)



(ب)



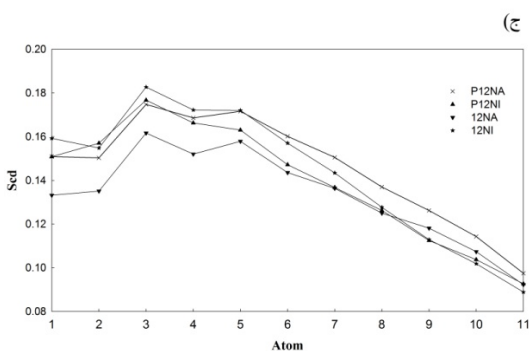
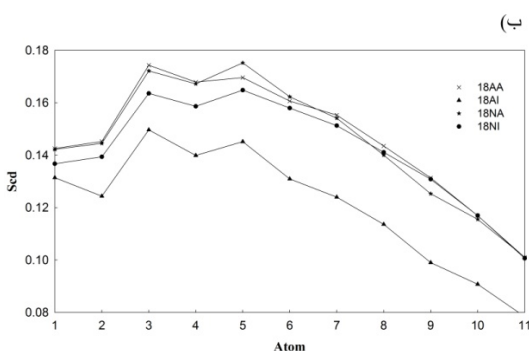
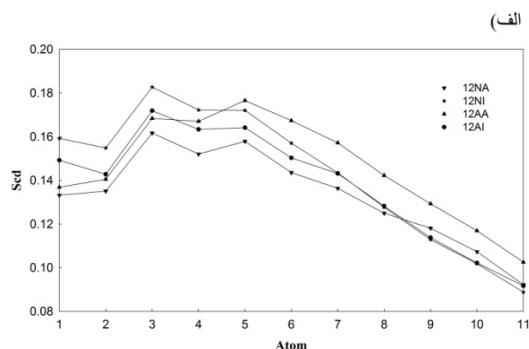
(ج)



شکل ۸- توزیع پتانسیل الکتروستاتیک در طول جعبه شبیه‌سازی در: (الف) سیستم‌های بدون پروتئین با غلظت پایین دارو (ب) سیستم‌های بدون پروتئین با غلظت بالای دارو (ج) سیستم‌های با پروتئین در مقابل سیستم‌های مشابه بدون پروتئین.

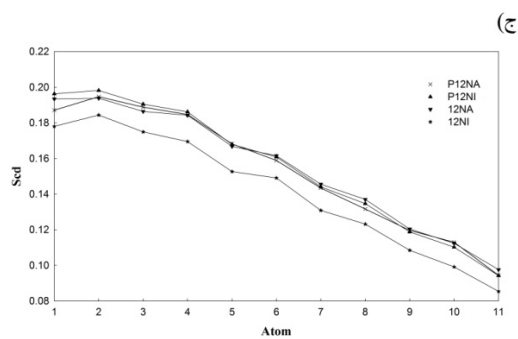
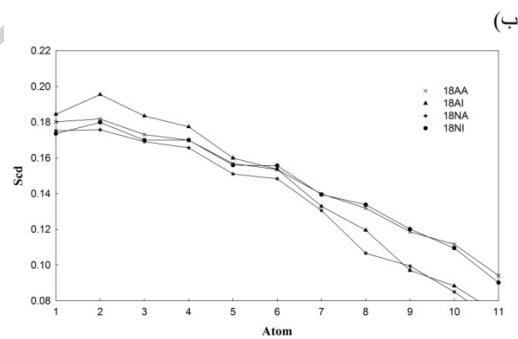
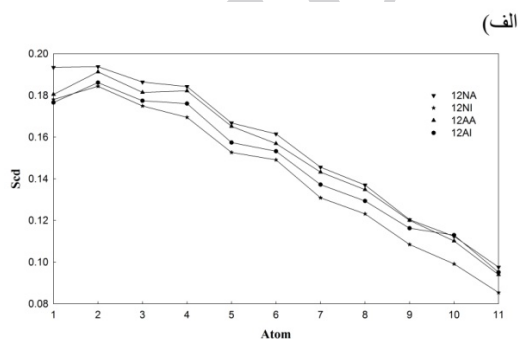
شکل ۹ زنجیره‌های آسیلی مورد نظر را در یک مولکول فسفولیپید مشخص کرده است.

با غلظت پایین دارو (ب) سیستم‌های بدون پروتئین با غلظت بالای دارو (ج) سیستم‌های با پروتئین در مقابل سیستم‌های مشابه بدون پروتئین.

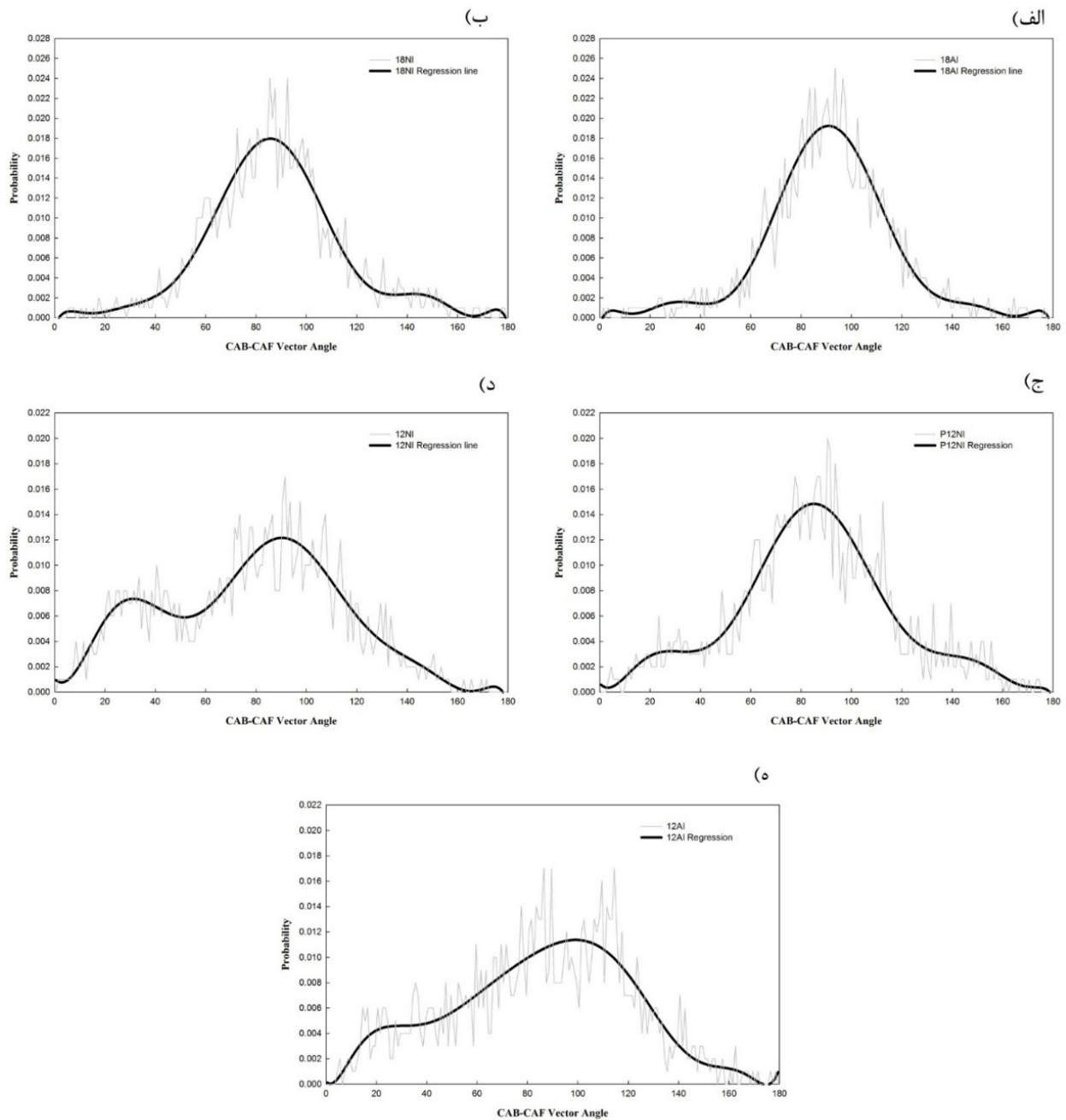


شکل ۱۱- پارامتر نظم زنجیره ۲ در: (الف) سیستم‌های بدون پروتئین با غلظت پایین دارو (ب) سیستم‌های بدون پروتئین با غلظت بالای دارو (ج) سیستم‌های با پروتئین در مقابل سیستم‌های مشابه بدون پروتئین.

جهت‌گیری مولکول‌های دارو در مقایسه با بردار عمودی غشاء لیپیدی دولایه، که موازی با محور Z است، با محاسبه گر توزیع زاویه نرم‌افزار گرومکس آنالیز شد (شکل‌های ۱۲ و ۱۳). شکل‌های ۱۲ و ۱۳ محتمل‌ترین زوایا را ارائه می‌دهد که با برازش منحنی‌های توزیع زاویه با استفاده از یک چندجمله‌ای محاسبه شده است. زاویه صفر مربوط به جهت عمودی بر سطح غشاء لیپیدی دولایه است. زاویه متوسط تمامی مولکول‌ها در محاسبات لحاظ شده است. زاویه متوسط و زوایای با بیشترین احتمال از نمودارهای فوق محاسبه شده و در جدول ۷ نشان داده شده است.



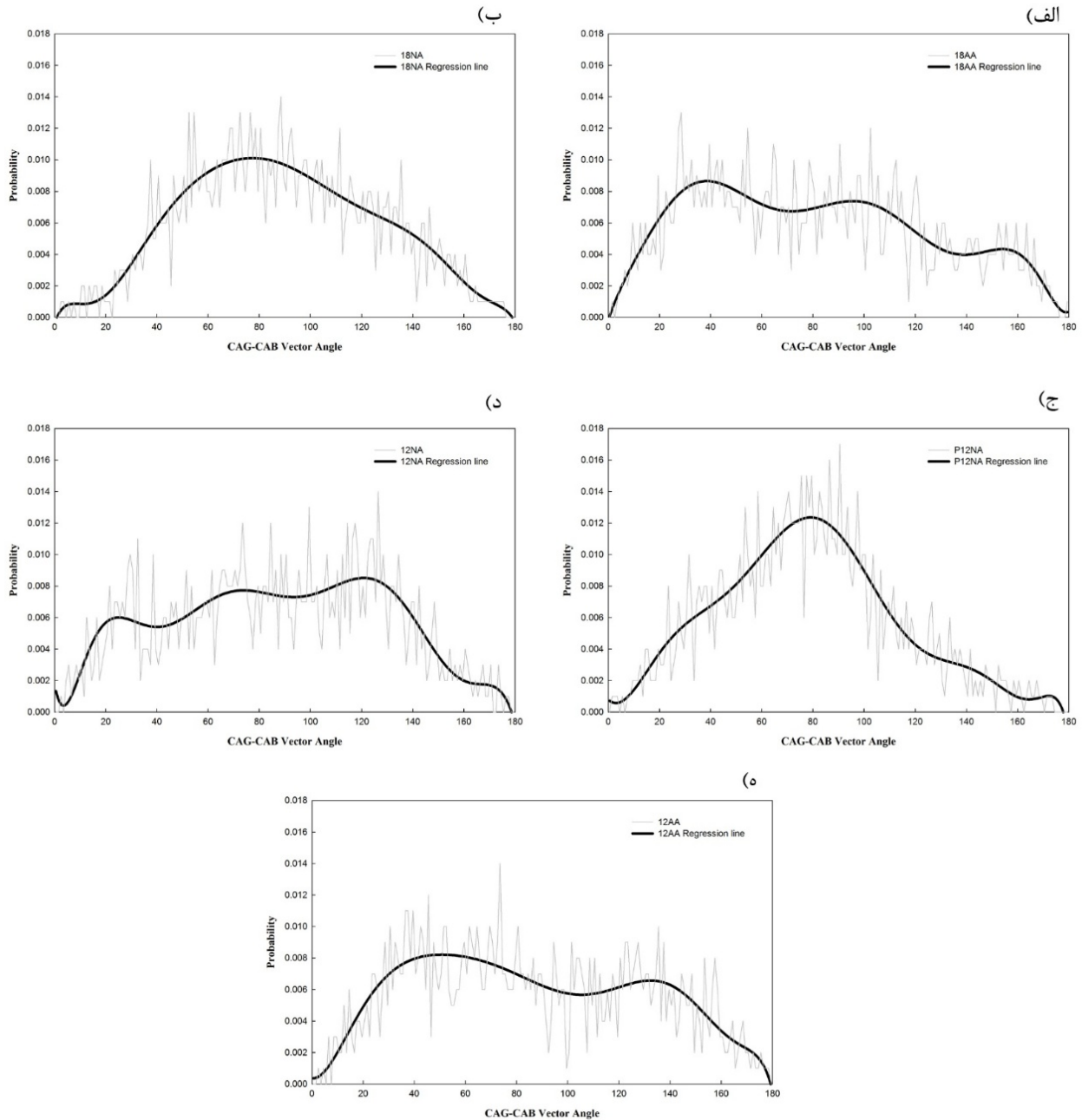
شکل ۱۰- پارامتر نظم زنجیره ۱ در: (الف) سیستم‌های بدون پروتئین



شکل ۱۲- توزیع احتمال زاویه متوسط مولکول‌های ایبوپروفن (بردار CAB-CAF) با محور عمود بر غشاء، در پنج سیستم حاوی ایبوپروفن.

آبدوست و چربی‌دوست) با غشاء دارد. ولی در سیستم‌های 12NA و 18AA دارو به ترتیب از سر آبدوست و چربی‌دوست تمایل به نزدیکی با غشاء دارد.

در جدول ۷ با توجه به ستون محتمل‌ترین زاویا، مشاهده می‌شود که تمامی در سیستم‌ها بغیر از سیستم‌های 12NA و 18AA، دارو تمایل به نزدیکی افقی (یعنی با هر دو سر



شکل ۱۳- توزیع احتمال زاویه متوسط مولکول‌های آسپیرین (بردار CAG-CAB) با محور عمود بر غشاء، در پنج سیستم حاوی آسپیرین.

تعداد مولکول‌های لیپید در یک طرف غشاء لیپیدی دولایه محاسبه شود (در مطالعه حاضر ۶۴ مولکول لیپید در یک طرف غشاء وجود دارد). شکل‌های ۱۴ و ۱۵ تحول زمانی سطح به ازای لیپید برای سیستم‌های مختلف را نشان می‌دهد. نتایج نشان می‌دهد که تمامی سیستم‌ها در فاز

سطح به ازای هر لیپید: رسیدن به تعادل غشاء لیپیدی در سیستم شبیه‌سازی را می‌توان با محاسبه سطح به ازای لیپید و مقایسه آن با داده‌های تجربی منتج از الگوی اشعه X، ارزیابی نمود. سطح به ازای لیپید متوسط می‌تواند با ضرب دو بعد از جعبه شبیه‌سازی (x و y) و تقسیم حاصل آن بر

بلوری مایع قرار دارند (۱۷).

جدول ۷- جهت‌گیری مولکول‌های دارو (توزیع زاویه).

سیستم	زاویه متوسط	محتمل‌ترین زاویه (ها)
12NA	۸۷/۰۱	۱۲۶/۵
12NI	۷۸/۱۶	۹۱/۵
12AI	۸۵/۱۲	۸۶/۸۹-۵/۱۱۴-۵/۵
12AA	۸۵/۵۲	۷۳/۵
18NA	۸۸/۷۵	۸۸/۵
18NI	۸۷/۴۵	۸۵/۹۲-۵/۵
18AA	۸۰/۶۷	۲۸/۵
18AI	۹۰/۵۶	۹۳/۵
P12NA	۷۸/۴۲	۹۰/۵
P12NI	۸۵/۰۵	۹۰/۵

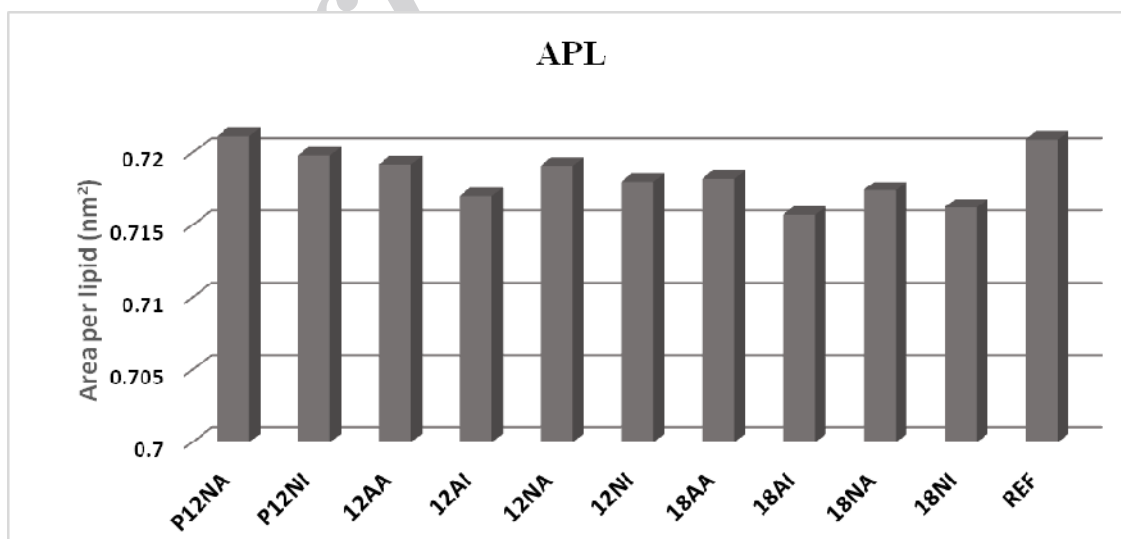
سیستم‌ها نسبت به سیستم مرجع پایین آمده است. این می‌تواند بدلیل کاهش تعداد مولکول‌های آب در اطراف گروه‌های ابتدایی لیپیدها، به دلیل وجود مولکول‌های دارو، باشد که موجب فشردگی بیشتر لیپیدها در هم می‌شود.

اگر در سیستمی سطح بر واحد لیپید زیاد باشد این بدان معنی است که مولکول‌های لیپید در غشاء از یکدیگر باز شده‌اند و شرایط برای نفوذ بهتر دارو فراهم شده است. پس این پارامتر یک پارامتر نشان‌دهنده تاثیر مستقیم در نفوذ است.

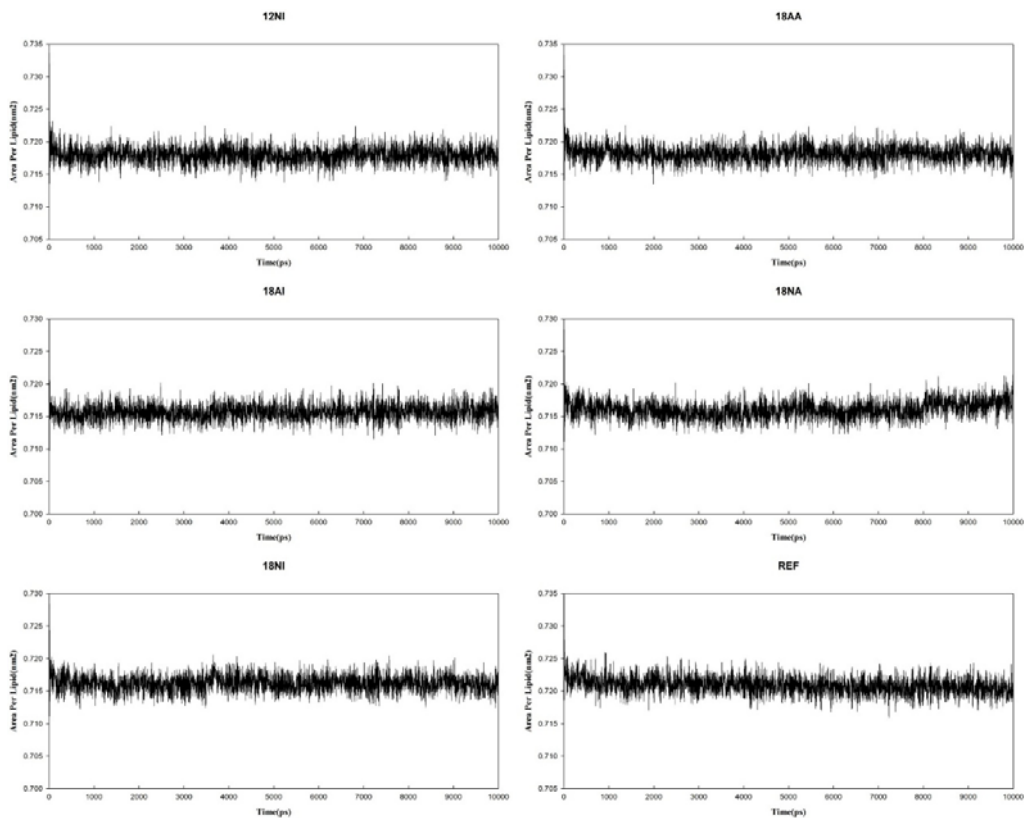
شاخص z: شاخص‌های Z گروه‌های ابتدایی لیپید در صفحه XY، که ضخامت غشاء لیپیدی دولایه را مشخص می‌کند، در شکل ۱۷ نشان داده شده است. شاخص Z گروه‌های ابتدایی لیپید نیز یک شاخص است که تراکم پذیری عرضی غشاء نسبت به مکان مولکول‌های دارو را مشخص می‌کند. همانطور که در شکل ۱۷ مشاهده می‌شود، چنانچه مولکول‌های دارو در مکان‌های مختلف صفحه XY افزوده شوند، انتظار نمی‌رود که شبیه‌سازی دینامیک مولکولی توزیع یکنواختی از ضخامت غشاء را نمایش دهد. هدف اصلی آنالیز شاخص Z فهم تاثیر افزودن دارو روی تراکم عرضی غشاء لیپیدی است.

شکل ۱۶ سطح به ازای لیپید متوسط بدست آمده در شبیه‌سازی‌ها با استفاده از یک ابزار آنالیز شبکه‌ای غشاء برای دینامیک مولکولی را نشان می‌دهد (ابزار دینامیک مولکولی گریدمت (GridMat-MD tool)) (۳۴). خطای متوسط در محاسبات سطح به ازای لیپید، $\pm 0.50 A^{\circ 2}$ است.

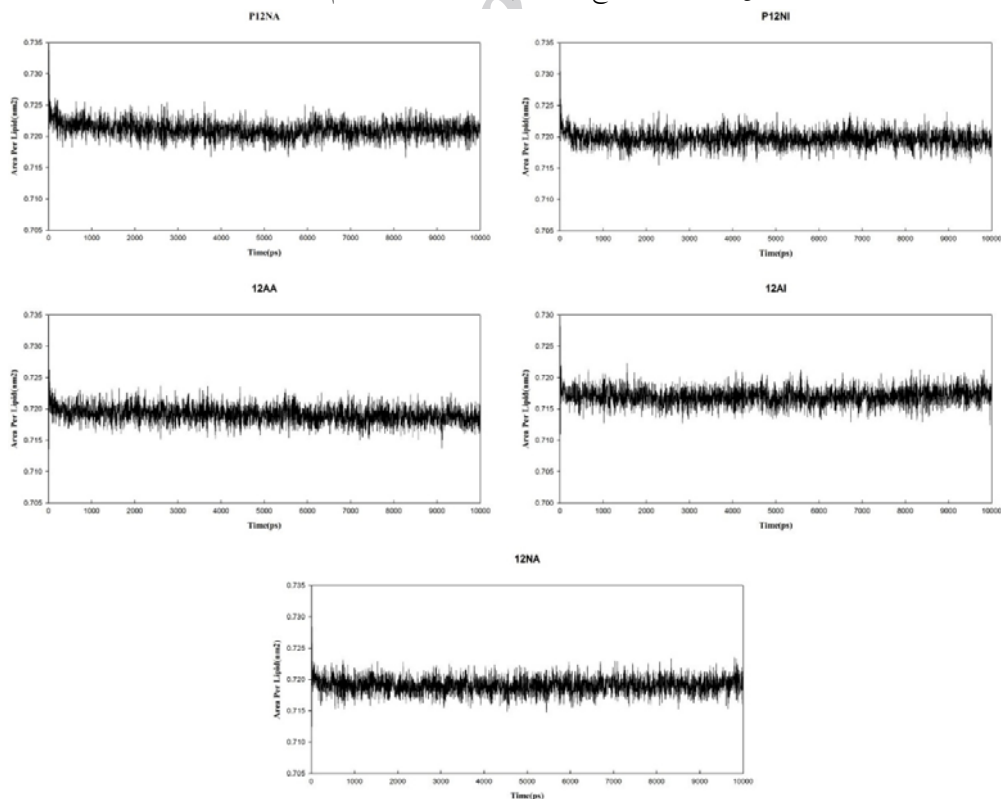
شکل ۱۶ نشان می‌دهد که به استثناء سیستم حاوی پروتئین و آسپیرین، با افزودن مولکول دارو سطح به ازای لیپید



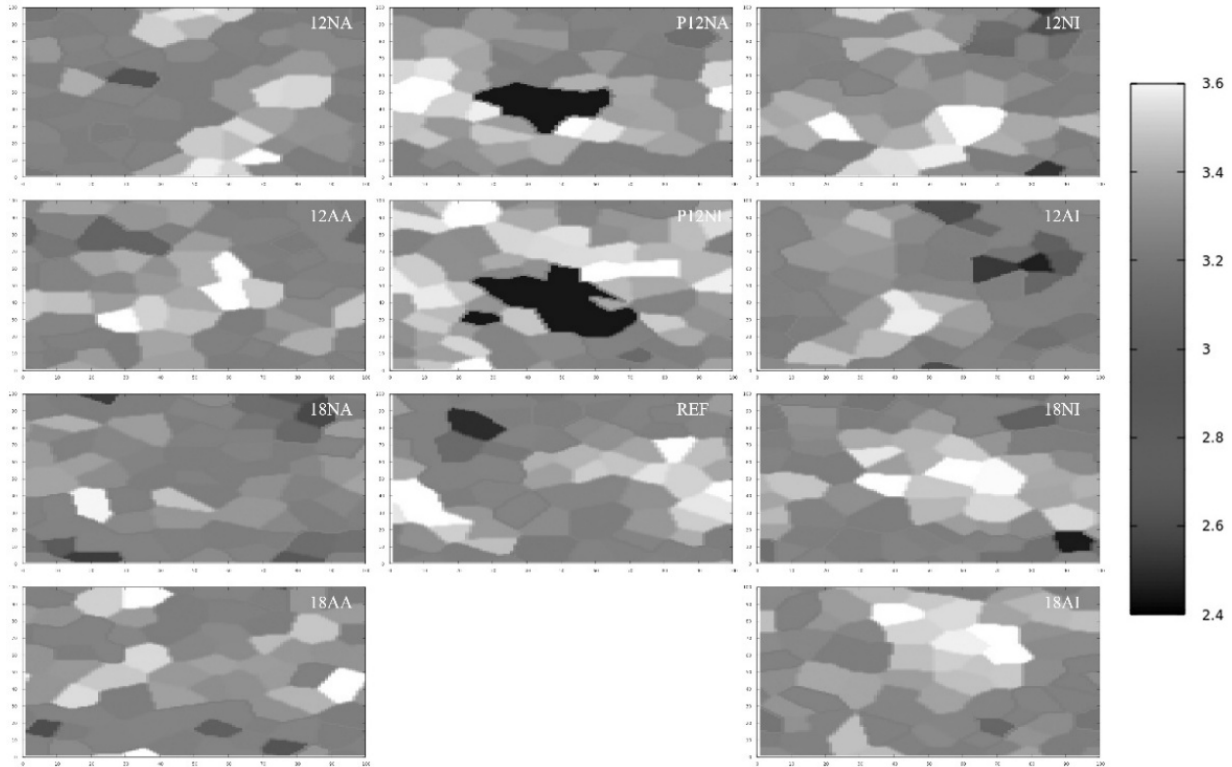
شکل ۱۴- سطح به ازای لیپید متوسط در سیستم‌های مختلف شبیه‌سازی شده.



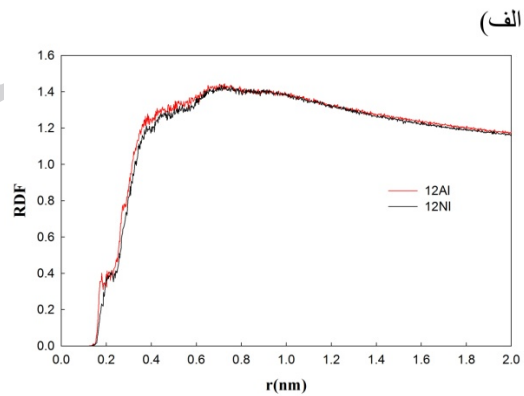
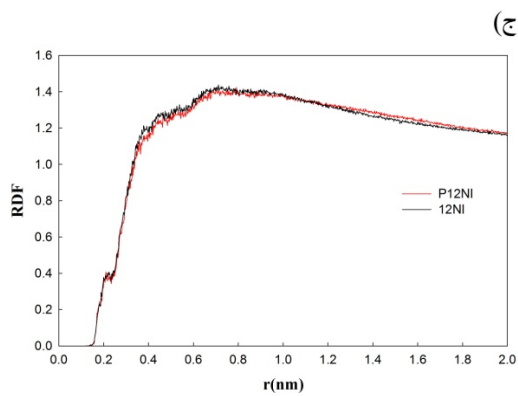
شکل ۱۵- تغییرات سطح به ازای لیپید در زمان برای سیستم‌های مختلف.



شکل ۱۶- تغییرات سطح به ازای لیپید در زمان برای سیستم‌های مختلف.

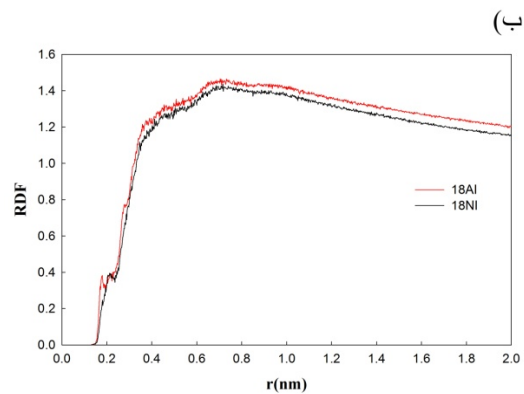


شکل ۱۷ توزیع شاخص Z دولایه در صفحه XY



شکل ۱۸- تابع توزیع شعاعی (RDF) برای سیستم‌های شامل ایوپروفن الف) بدون پروتئین با غلظت پایین ب) بدون پروتئین با غلظت بالا ج) با پروتئین.

قسمت‌های بزرگ تاریک در دو سیستم همرا با پروتئین بدلیل وجود پروتئین در وسط غشاء می‌باشد و ارتباطی با تراکم غشاء در آن قسمت ندارد. در جدول ۸ ضخامت متوسط غشاء لیپیدی دولایه در فریم آخر شبیه‌سازی برای هر سیستم ارائه شده است. تراکم عرضی متوسط بیشتر (ضخامت متوسط کمتر) در غشاء بدین معنی است که



بدست دهد. شکل‌های ۱۸ و ۱۹ آنالیزهای مختلف RDF، که بین مراکز ثقل مولکول‌های دارو و آب تعریف شده‌اند، را نشان می‌دهد. اولین نقطه مینیموم (کمینه) در هر منحنی محل اولین لایه تجمع مولکول‌های آب اطراف دارو را نشان می‌دهد. این دو شکل نشان می‌دهد که در سیستم‌های همرا با مولکول‌های داروی باردار نسبت به شکل خنثی، تمایل نسبتاً بیشتری به پذیرش مولکول‌های آب در نزدیکی و مجاورت خود دارند؛ ولی در سیستم‌های حاوی پروتئین، این تمایل برای داروهای خنثی نسبتاً بیشتر است.

جدول ۸- شاخص Z متوسط در غشاء.

سیستم	شاخص Z متوسط (nm)
REF	۳/۰۰۲۹۵
12NA	۳/۰۲۶۴۵
12NI	۳/۰۲۳۴۱۸
12AI	۲/۹۹۳۴۹۸
12AA	۳/۰۲۹۷۳۸
18NA	۳/۰۲۶۴۵
18NI	۳/۰۰۵۳۲۵
18AA	۳/۰۱۰۶۴۸
18AI	۳/۰۰۸۵۸۸
P12NA	۳/۱۰۴۳۵۷
P12NA	۳/۰۳۵۴۸۳

جهت محاسبه عدد هیدراسیون (آبپوشی)، رابطه زیر تا اولین مینیموم (کمینه) RDF انتگرال‌گیری شد.

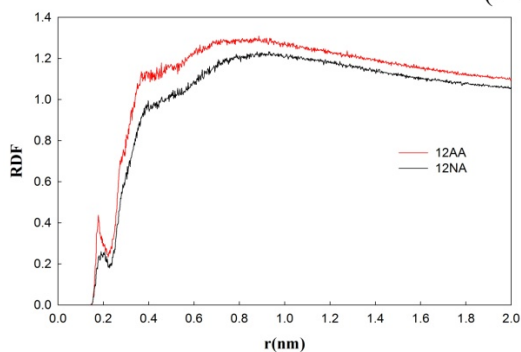
(۴)

$$N = \int_{r=0}^{r=r \text{ at the first minimum}} N(r) = \int_{r=0}^{r=r \text{ at the first minimum}} 4\pi r^2 \rho g(r) dr$$

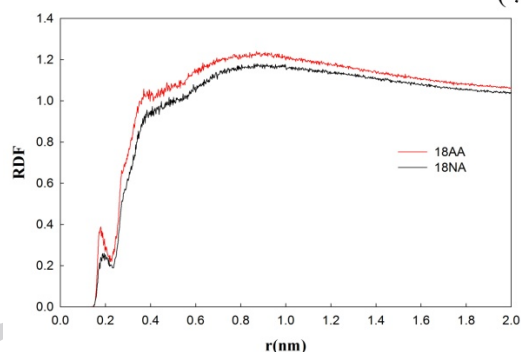
که در آن $N(r)$ تعداد مولکول‌های آب در پوشش با ضخامت dr در یک فاصله r از مرکز ثقل مولکول دارو، و ρ دانسیته عددی مولکول‌های آب می‌باشد. عدد هیدراسیون عبارت است از تعداد مولکول دارو در اولین لایه آبپوشی (اولین مینیموم RDF) به ازای هر مولکول دارو. عددهای هیدراسیون هر سیستم در جدول ۹ آمده است. با نگاهی دیگر به جدول ۲ متوجه می‌شویم که تعداد

غشاء پذیرای خوبی برای مولکول دارو نیست و در مقابل نفوذ مولکول‌های دارو مقاومت می‌کند. پس شاخص Z یک پارامتر نشان‌دهنده‌ی مستقیم در نفوذ به حساب می‌آید.

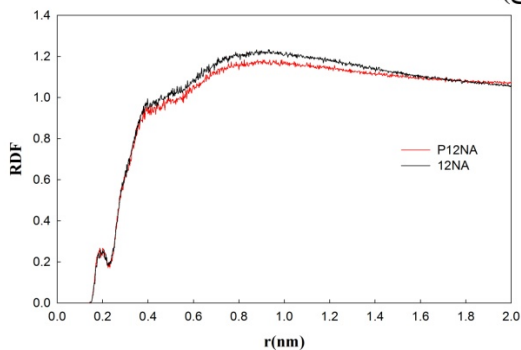
(الف)



(ب)



(ج)



شکل ۱۹- تابع توزیع شعاعی (RDF) برای سیستم‌های شامل آسپیرین (الف) بدون پروتئین با غلظت پایین (ب) بدون پروتئین با غلظت بالا (ج) با پروتئین.

تابع توزیع شعاعی: تابع توزیع شعاعی (Radial Distribution Function (RDF)) می‌تواند یک بینش و دید نسبتاً عمیق و مطمئنی برحالت آبپوشی مولکول‌های دارو و توزیع احتمال مولکول‌های آب اطراف مولکول‌های دارو

لیپیدی شبیه سازی شد. در این راستا، پارامترهایی به عنوان نشان‌دهنده میزان نفوذ در نظر گرفته شدند و به سیستم های مختلف شبیه‌سازی شده با توجه به این پارامترها امتیاز داده شد. سپس پارامتر موثری که در سیستم رتبه اول پر رنگ تر است، بعنوان پارامتر کنترل‌کننده نفوذ در سیستم‌های بدون پروتئین، معرفی خواهد شد.

در ادامه، دو سیستم همراه با پروتئین سرتاسری و در غلظت مشخصی از دو نوع داروی آسپیرین و ایبوپروفن (غلظت پایین) شبیه‌سازی شد و با مشابه بدون پروتئین مورد مقایسه قرار گرفت. برای مقایسه سیستم‌ها از رتبه‌بندی سیستم‌ها با توجه به پارامترهای نشان‌دهنده‌ی نفوذ استفاده شد. سپس پارامتر موثری که در سیستم رتبه‌ی اول پررنگ‌تر است، بعنوان پارامتر کنترل‌کننده‌ی نفوذ در سیستم‌های با پروتئین، معرفی می‌گردد.

تعیین پارامتر کنترل‌کننده سرعت نفوذ: در بخش قبل، ۱۳ پارامتر برای بررسی میزان نفوذ دارو در غشا مورد استفاده قرار گرفت که یا بر سرعت نفوذ موثر بوده و یا نشان‌دهنده‌ی میزان سرعت نفوذ در هر سیستم بودند.

متوسط پیوندهای هیدروژنی بین مولکول‌های دارو و آب، ارتباط مشخصی با عدد هیدراسیون ندارد. هرچه عدد هیدراسیون در سیستمی بیشتر باشد بدین معنی است که دارو بصورت آبیوشیده تر در غشاء نفوذ می‌نماید. برهمکنش‌های مولکول‌های دارو و آب شرایطی را برای نفوذ بهتر مهیا می‌سازد که مربوط به پدیده انگشت‌های آب (water fingers) و تشکیل حفره‌ها می‌باشد (۴۴). پس عدد هیدراسیون یک پارامتر موثر و مستقیم در نفوذ می‌باشد.

جدول ۹- عدد هیدراسیون داروهای شبیه‌سازی شده.

سیستم	عدد هیدراسیون
12NA	۰/۳۵۶۷۷۵
12NI	۰/۶۷۶۵۲۴
12AI	۰/۱۵۹۸۴۹
12AA	۰/۴۸۰۷۸
18NA	۰/۱۸۸۷۸۷
18NI	۰/۶۷۸۷۱
18AA	۰/۴۳۳۳۱۴
18AI	۰/۲۳۳۵۱۳
P12NA	۰/۳۸۶۰۴۲
12NA	۰/۳۵۶۷۷۵

تحلیل نتایج: ۸ سیستم بدون پروتئین، به منظور بررسی اثر نوع، غلظت و حالت باری دارو در میزان نفوذ داخل غشای

جدول ۱۰- نام، نحوه ارتباط با سرعت نفوذ، موثر یا نشان‌دهنده بودن و نام اختصاری برای هر پارامتر.

پارامتر آنالیز شده	ارتباط	موثر	نشان‌دهنده	نام اختصاری
پیوند هیدروژنی دارو و لیپید	-	✓		Par 1
پیوند هیدروژنی دارو و آب	-	✓		Par 2
پیوند هیدروژنی لیپید و آب	+	✓		Par 3
پیوند هیدروژنی پروتئین و آب	+	✓		Par 4
پیوند هیدروژنی پروتئین و دارو	-	✓		Par 5
پیوند هیدروژنی پروتئین و لیپید	+	✓		Par 6
ضریب نفوذ دارو	+	✓		Par 7
حضور دارو در قسمت آگریز غشاء	+		✓	Par 8
پتانسیل الکتروستاتیک متوسط هسته‌ی غشاء	-	✓		Par 9
پارامتر نظم متوسط زنجیره‌های آسیلی غشاء	-		✓	Par 10
سطح بر واحد لیپید	+		✓	Par 11
شاخص Z متوسط غشاء	+		✓	Par 12
عدد هیدراسیون دارو	+	✓		Par 13

شده است و برحسب همین امتیازکلی بدست آمده، سیستم‌های بدون پروتئین رتبه‌بندی شدند.

با توجه به رتبه‌بندی سیستم‌ها در جدول ۱۲ می‌توان گفت که در غلظت بالا و پایین، استفاده از اسپیرین باردار و خنثی تفاوت زیادی در پدیده نفوذ ندارد ولی استفاده از ایوپروفن خنثی بهتر از نوع باردار آن است. این رتبه‌بندی نشان می‌دهد که اگر نوع دارو مهم نباشد در کل از لحاظ سرعت نفوذ در غشاء استفاده از اسپیرین بهتر از ایوپروفن می‌باشد. همچنین اگر غلظت دارو مهم نباشد، به طور کلی، استفاده از دارو با غلظت کمتر برای نفوذ بهتر توصیه می‌شود.

جدول ۱۲- امتیازات سیستم‌های بدون پروتئین برای پارامترهای نشان‌دهنده‌ی سرعت نفوذ، جمع امتیازات و رتبه‌بندی سیستم‌ها.

سیستم	امتیاز در:				رتبه	رتبه
	Par 8	Par 10	Par 11	Par 12		
12NA	۵	۵	۷	۷	۲۴	۱
12NI	۱	۴	۵	۶	۱۶	۵
12AI	۱	۶	۴	۰	۱۱	۷
12AA	۲	۵	۸	۸	۲۳	۲
18NA	۸	۰	۴	۷	۱۹	۳
18NI	۱	۸	۲	۳	۱۴	۶
18AA	۴	۴	۶	۴	۱۸	۴
18AI	۰	۲	۰	۳	۵	۸

با توجه جدول ۱۲ در می‌یابیم که سیستم شامل ۱۲ مولکول اسپیرین خنثی رتبه اول را کسب نموده است، که در این سیستم با توجه به جدول ۱۱، پیوند هیدروژنی دارو و آب دارای بالاترین امتیاز است. در نتیجه می‌توان گفت که پارامتر موثر کنترل‌کننده مکانیزم نفوذ در سیستم‌های بدون پروتئین پیوند هیدروژنی دارو و آب می‌باشد. این پارامتر کنترل‌کننده که یک پارامتر معکوس در نفوذ شناخته شده است در داروهای باردار قوی‌تر است (یعنی امتیاز پایین تری دارد) و به همین دلیل است که سیستم‌های حاوی مولکول‌های داروی باردار در مقایسه با حالت خنثی

در جدول ۱۰ نام پارامترها، نحوه ارتباط آنها با سرعت نفوذ (مستقیم یا عکس بودن ارتباط که با علامت + و - نشان داده شده است)، و اینکه آیا پارامتر مورد نظر، موثر بر سرعت نفوذ دارو است یا نشان‌دهنده (تحت تاثیر) سرعت نفوذ دارو است، آورده شده است؛ و در نهایت شماره‌ای به پارامتر مربوطه اختصاص داده شده است که در جداول بعدی از آن استفاده می‌شود.

روشی که در پیش رو خواهیم داشت بدین صورت است که ابتدا با جمع‌بندی امتیازات پارامترهای نشان‌دهنده‌ی سیستم‌ها از لحاظ سرعت نفوذ بهتر، در دو حالت وجود و عدم وجود پروتئین، رتبه‌بندی خواهند شد. سپس برای سیستم‌های برتر به جستجوی پارامتر موثری که این سیستم‌ها در آن بیشترین امتیاز را گرفته‌اند پرداخته می‌شود. حال می‌توان ادعا کرد که این پارامترهای موثر، پارامترهای کنترل‌کننده در مکانیزم (سازو کار) نفوذ دارو می‌باشند.

جدول ۱۱- امتیازات سیستم‌های بدون پروتئین برای پارامترهای موثر بر سرعت نفوذ.

سیستم	امتیاز در:					
	Par 1	Par 2	Par 3	Par 7	Par 9	Par 13
12NA	۴	۷	۲	۱	۴	۳
12NI	۵	۸	۸	۴	۴	۷
12AI	۸	۵	۶	۸	۲	۰
12AA	۸	۴	۳	۶	۸	۵
18NA	۰	۴	۲	۱	۵	۱
18NI	۱	۵	۴	۲	۴	۸
18AA	۸	۰	۰	۰	۰	۴
18AI	۸	۱	۱	۲	۴	۱

سیستم‌های بدون پروتئین: در جدول‌های ۱۱ و ۱۲ امتیازات سیستم‌های بدون پروتئین به ترتیب با توجه به پارامترهای موثر و نشان‌دهنده، آورده شده است. در جدول ۱۲ امتیازات این سیستم‌ها مربوط به پارامترهای نشان‌دهنده با یکدیگر جمع شده و امتیاز نهایی هر سیستم محاسبه

با لیپید، امتیاز بالاتری نسبت به بقیه سیستم‌ها دارد. از این موضوع می‌توان فهمید که در سیستم‌های با پروتئین پارامترهای موثر کنترل‌کننده نفوذ دارو در غشاء، پیوند هیدروژنی پروتئین با آب و پیوند هیدروژنی پروتئین با لیپید می‌باشد.

جدول ۱۴- امتیازات سیستم‌های با پروتئین و مشابه بدون پروتئین برای پارامترهای نشان‌دهنده سرعت نفوذ، جمع امتیازات و رتبه‌بندی سیستم‌ها.

سیستم	امتیاز در:				رتبه	ت.م
	Par 8	Par 10	Par 11	Par 12		
12NA	۳	۴	۲	۱	۱۰	۲
12NI	۱	۳	۰	۰	۴	۴
P12NA	۴	۰	۴	۴	۱۲	۱
P12NI	۰	۲	۲	۱	۵	۳

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر برهمکنش دو داروی ضدالتهاب غیر استروئیدی آسپیرین و ایبوپروفن با غشاء دولایه لیپیدی DMPC به کمک شبیه‌سازی دینامیک مولکولی بررسی شد. به منظور مطالعه تاثیر نوع دارو، حالت باری دارو، غلظت دارو و وجود پروتئین غشائی سرتاسری بر نفوذ دارو در غشاء، ۱۱ سیستم مختلف شبیه‌سازی گردید. در هر سیستم ۴ پارامتر نشان‌دهنده نفوذ و ۹ پارامتر موثر بر نفوذ آنالیز شد. این پارامترها شامل خصوصیات مختلف غشاء، خصوصیات دارو، و برهمکنش‌های مختلف میان غشاء و دارو و آب و پروتئین بود. سیستم‌ها، از لحاظ نفوذ دارو، برای هر پارامتر امتیازدهی و رتبه‌بندی شدند. پارامترهای موثر کنترل‌کننده نفوذ در دو حالت وجود و عدم وجود پروتئین تعیین شدند. سیستم‌های حاوی آسپیرین بهتر از ایبوپروفن، با غلظت پایین بهتر از غلظت بالا، خنثی‌تر از باردار و با پروتئین بهتر از بدون پروتئین عمل کردند، در صورتی که دیگر شرایط سیستم‌ها مشابه در نظر گرفته شدند. پارامتر موثر کنترل‌کننده نفوذ در سیستم‌های بدون پروتئین، پیوند هیدروژنی دارو و آب، و در سیستم‌های با

و در شرایط مشابه، همواره کمترین نفوذ را داشته‌اند. و این موضوع دلیلی دیگر بر کنترل‌گر بودن پارامتر مورد اشاره است.

سیستم‌های با پروتئین در مقایسه با مشابه بدون پروتئین آنها: در جدول‌های ۱۳ و ۱۴ به تفکیک موثر و نشان‌دهنده بودن، امتیازات سیستم‌های با پروتئین و مشابه بدون پروتئین آنها آورده شده است. در جدول ۱۴ امتیازات نشان‌دهنده با یکدیگر جمع شده و امتیاز نهایی هر سیستم محاسبه شده است و بر حسب همین امتیاز، سیستم‌های با پروتئین رتبه‌بندی شدند.

با توجه به رتبه‌بندی سیستم‌ها در جدول ۱۴ می‌توان گفت که آسپیرین در سیستم با پروتئین بهتر نفوذ می‌کند ولی در سیستم شامل ایبوپروفن، وجود و عدم وجود پروتئین تغییری در نفوذ دارو ایجاد نمی‌کند. در کل سیستم شامل آسپیرین نسبت به ایبوپروفن، نفوذ بهتری در غشاء دارد که این نتیجه در کلیه سیستم‌های بدون پروتئین نیز قابل مشاهده است.

جدول ۱۳- امتیازات سیستم‌های با پروتئین و مشابه بدون پروتئین برای پارامترهای موثر بر سرعت نفوذ.

سیستم	امتیاز در:								
	Par 1	Par 2	Par 3	Par 4	Par 5	Par 6	Par 7	Par 9	Par 13
12NA	۱	۱	۲	۰	۴	۰	۰	۰	۰
12NI	۲	۴	۴	۰	۴	۰	۴	۱	۴
P12NA	۰	۰	۱	۴	۰	۴	۱	۱	۱
P12NI	۴	۳	۰	۳	۳	۳	۱	۴	۲

با توجه جدول ۱۴ به روشنی در می‌یابیم که سیستم شامل ۱۲ مولکول آسپیرین خنثی و پروتئین (P12NA) رتبه اول را کسب نموده، که این سیستم در جدول ۱۳ در پارامترهای پیوندهای هیدروژنی پروتئین با آب و پروتئین

عمل آورده و نیز از مرکز ابر رایانه دانشگاه امیرکبیر بواسطه همکاری با پژوهشگران و محققین کمال تقدیر و تشکر را اعلام نمایند.

پروتئین، پیوند هیدروژنی پروتئین با آب و لیپید تشخیص داده شد.

قدردانی

بدینوسیله نویسندگان مقاله حاضر وظیفه خود می‌دانند که از پژوهشکده نانو فناوری دانشگاه کاشان سپاسگزاری به

منابع

- ۱- صفرزاده م، پازنگ م، مهرنژاد ف، دوستدار ف، چاپارزاده ن، ربیعی فرادنده د و همکاران. بررسی نحوه تاثیر جهش‌ها بر غیر فعال شدن آنزیم پیرازین آمیداز با شبیه‌سازی دینامیک مولکولی. مجله پژوهش‌های سلولی و مولکولی. ۲۰۱۵، ۲۶۶:۲۸-۷۸.
- ۲- گنجعلی خانی م، رنجبر ب. مطالعه شبیه‌سازی دینامیک مولکولی و حرکات عملکردی آنزیم لیپاز A از گونه باسیلوس سوبتیلیس. مجله پژوهش‌های سلولی و مولکولی. ۲۰۱۴، ۲۹۶:۲۷-۳۰۷.
- 3- Boggara MB, Krishnamoorti R. Partitioning of nonsteroidal antiinflammatory drugs in lipid membranes: a molecular dynamics simulation study. *Biophysical journal*. 2010;98:586-95.
- 4- van Lieshout EM, Posner GH, Woodard BT, Peters WH. Effects of the sulforaphane analog compound 30, indole-3-carbinol, D-limonene or relafen on glutathione S-transferases and glutathione peroxidase of the rat digestive tract. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 1998;1379:325-36.
- 5- Kopeć W, Telenius J, Khandelia H. Molecular dynamics simulations of the interactions of medicinal plant extracts and drugs with lipid bilayer membranes. *FEBS Journal*. 2013;280:2785-805.
- 6- Manrique-Moreno M, Villena F, Sotomayor CP, Edwards AM, Muñoz MA, Garidel P, et al. Human cells and cell membrane molecular models are affected in vitro by the nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 2011;1808:2656-64.
- 7- Khandelia H, Witzke S, Mouritsen OG. Interaction of salicylate and a terpenoid plant extract with model membranes: reconciling experiments and simulations. *Biophysical journal*. 2010;99:3887-94.
- 8- Lichtenberger L. The hydrophobic barrier properties of gastrointestinal mucus. *Annual review of physiology*. 1995;57:565-83.
- 9- Lichtenberger LM. Where is the evidence that cyclooxygenase inhibition is the primary cause of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastrointestinal injury? *Topical injury revisited. Biochemical pharmacology*. 2001;61:631-7.
- 10- Lichtenberger LM, Romero JJ, Sanduja SK. Development of an improved formulation of phosphatidylcholine (PC)—associated nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Gastroenterology*. 2001;120:A598.
- 11- Barbato F, La Rotonda MI, Quaglia F. Interactions of nonsteroidal antiinflammatory drugs with phospholipids: comparison between octanol/buffer partition coefficients and chromatographic indexes on immobilized artificial membranes. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1997;86:225-9.
- 12- Boggara MB, Faraone A, Krishnamoorti R. Effect of pH and ibuprofen on the phospholipid bilayer bending modulus. *The Journal of Physical Chemistry B*. 2010;114:8061-6.
- 13- Andersen OS, Koeppe RE. Bilayer thickness and membrane protein function: an energetic perspective. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*. 2007;36:107-30.
- 14- Aaij R, Beteta CA, Adeva B, Adinolfi M, Adrover C, Affolder A, et al. Determination of the X (3872) meson quantum numbers. *Physical review letters*. 2013;110:222001.
- 15- Devaux PF, Zachowski A. Maintenance and consequences of membrane phospholipid asymmetry. *Chemistry and Physics of Lipids*. 1994;73:107-20.
- 16- Patrignani P, Tacconelli S, Sciulli MG, Capone ML. New insights into COX-2 biology and inhibition. *Brain Research Reviews*. 2005;48:352-9.

- 17- Mojumdar EH, Lyubartsev AP. Molecular dynamics simulations of local anesthetic articaine in a lipid bilayer. *Biophysical chemistry*. 2010;153:27-35.
- 18- Högberg C-J, Lyubartsev AP. A molecular dynamics investigation of the influence of hydration and temperature on structural and dynamical properties of a dimyristoylphosphatidylcholine bilayer. *The Journal of Physical Chemistry B*. 2006;110:14326-36.
- 19- Högberg C-J, Maliniak A, Lyubartsev AP. Dynamical and structural properties of charged and uncharged lidocaine in a lipid bilayer. *Biophysical chemistry*. 2007;125:416-24.
- 20- Yousefpour A, Amjad Iranagh S, Nademi Y, Modarress H. Molecular dynamics simulation of nonsteroidal antiinflammatory drugs, naproxen and relafen, in a lipid bilayer membrane. *International Journal of Quantum Chemistry*. 2013;113:1919-30.
- 21- Lindahl E, Hess B, Van Der Spoel D. GROMACS 3.0: a package for molecular simulation and trajectory analysis. *Journal of Molecular Modeling*. 2001;7:306-17.
- 22- Van Der Spoel D, Lindahl E, Hess B, Groenhof G, Mark AE, Berendsen HJ. GROMACS: fast, flexible, and free. *Journal of computational chemistry*. 2005;26:1701-18.
- 23- Benz RW, Castro-Román F, Tobias DJ, White SH. Experimental validation of molecular dynamics simulations of lipid bilayers: a new approach. *Biophysical journal*. 2005;88:805-17.
- 24- Palončyová M, Berka K, Otyepka M. Convergence of free energy profile of coumarin in lipid bilayer. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 2012;8:1200-11.
- 25- Schüttelkopf AW, Van Aalten DM. PRODRG : a tool for high-throughput crystallography of protein-ligand complexes. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. 2004;60:1355-63.
- 26- Boulanger Y, Schreier S, Smith IC. Molecular details of anesthetic-lipid interaction as seen by deuterium and phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. *Biochemistry*. 1981;20:6824-30.
- 27- Castro V, Stevansson B, Dvinskikh SV, Högberg C-J, Lyubartsev AP, Zimmermann H, et al. NMR investigations of interactions between anesthetics and lipid bilayers. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 2008;1778:2604-11.
- 28- Hess B, Bekker H, Berendsen HJ, Fraaije JG. LINCS: a linear constraint solver for molecular simulations. *Journal of computational chemistry*. 1997;18:1463-72.
- 29- Hoover WG. Constant-pressure equations of motion. *Physical Review A*. 1986;34:2499.
- 30- Parrinello M, Rahman A. Crystal structure and pair potentials: A molecular-dynamics study. *Physical review letters*. 1980;45:1196.
- 31- Essmann U, Perera L, Berkowitz ML, Darden T, Lee H, Pedersen LG. A smooth particle mesh Ewald method. *The Journal of chemical physics*. 1995;103:8577-93.
- 32- Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat T, Weissig H, et al. The protein data bank. *Nucleic acids research*. 2000;28:235-42.
- 33- Fischer CF. General hartree-fock program. *Computer Physics Communications*. 1987;43:355-65.
- 34- Allen WJ, Lemkul JA, Bevan DR. GridMAT-MD: A grid-based membrane analysis tool for use with molecular dynamics. *Journal of computational chemistry*. 2009;30:1952-8.
- 35- Zheng H-d, Wang B-y, Wu Y-x. Molecular dynamics simulation on the interfacial features of phenol extraction by TBP/dodecane in water. *Computational and Theoretical Chemistry*. 2011;970:66-72.
- 36- Tieleman DP. Biocomputing at University of Calgary. http://moose.bio.ucalgary.ca/index.php?Page=Structures_and_Topologies.
- 37- Xu Q, Ni Z, Yao P, Li Y. Molecular dynamics simulation of anionic clays containing glutamic acid. *Journal of Molecular Structure*. 2010;977:165-9.
- 38- Högberg C-J, Lyubartsev AP. Effect of local anesthetic lidocaine on electrostatic properties of a lipid bilayer. *Biophysical journal*. 2008;94:525-31.
- 39- Patra M, Salonen E, Terama E, Vattulainen I, Faller R, Lee BW, et al. Under the influence of alcohol: the effect of ethanol and methanol on lipid bilayers. *Biophysical journal*. 2006;90:1121-35.
- 40- Wohler J, Edholm O. The range and shielding of dipole-dipole interactions in phospholipid bilayers. *Biophysical journal*. 2004;87:2433-45.
- 41- Malaspina T, Fileti EE, Bastos EL. Effect of solute flexibility and polarization on the solvatochromic shift of a brominated

- merocyanine dye in water: A sequential MD/QM study. *International Journal of Quantum Chemistry*. 2011;111:1607-15.
- 42- Song CI, Rhee YM. Development of force field parameters for oxyluciferin on its electronic ground and excited states. *International Journal of Quantum Chemistry*. 2011;111:4091-105.
- 43- Wohlert J, Edholm O. Dynamics in atomistic simulations of phospholipid membranes: nuclear magnetic resonance relaxation rates and lateral diffusion. *The Journal of chemical physics*. 2006;125:204703.
- 44- Xiang T-X, Anderson BD. Liposomal drug transport: a molecular perspective from molecular dynamics simulations in lipid bilayers. *Advanced drug delivery reviews*. 2006;58:1357-78.

Study of the drug diffusion, aspirin and ibuprofen, in lipid bilayer cell membrane by molecular dynamics simulation

Sodeifian G.H.¹, Rezaee Marnani H.² and Razmimanesh F.¹

¹ Chemical Engineering Dept., Faculty of Engineering, University of Kashan, Kashan, I.R. of Iran

² Nano Science Research School, University of Kashan, Kashan, I.R. of Iran

Abstract

The interaction between non-steroidal anti-inflammatory drugs, Aspirin and Ibuprofen, with a membrane lipid bilayer model was investigated by molecular dynamics simulations. To study the effect of the drug type, drug dose and the integral membrane protein presence on the membrane permeation, 11 different systems in the same conditions were simulated. In each system, 4 indicator parameters and 9 effective parameters were analyzed. These parameters include membrane characteristics, drug characteristics, and different interactions between membranes and medicine and also water and protein. Systems in terms of diffusion rate were scored as well as in terms of cumulative indicator parameter were ranked. Controller effective parameters, influencing in both the presence and absence of protein, were determined. Systems containing Aspirin are better than Ibuprofen, low-dose are better than high dose, neutral form are better than charged form and proteinate are better than protein-less, indicating signs of drug diffusion in the membrane. Results showed that diffusion controller effective parameter in systems without protein, was drug and water hydrogen bonds, and in systems with protein was hydrogen bonds of protein with water and lipid.

Key words: NSAID, Lipid Bilayer Membrane, Molecular Dynamics Simulation, Diffusion, Charge state