



Full Potential Study and Molecular Docking Interaction of Anticancer Drugs with Au Nanoparticle

ARTICLE INFO

Article Type

Original Research

Authors

Abyar F.^{*1} PhD,
Bamdadi F.² MSc,
Behjatmanesh-Ardakani R.² PhD

How to cite this article

Abyar F, Bamdadi F, Behjatmanesh-Ardakani R. Full Potential Study and Molecular Docking Interaction of Anticancer Drugs with Au Nanoparticle. Modares Journal of Biotechnology. 2020;11(3):287-296.

¹Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, Ardakan University, Ardakan, Iran

²Department of Chemistry, Faculty of Science, Payame Noor University, Tehran, Iran

*Correspondence

Address: Ardakan University, Ayatollah Khatami Boulevard, Ardakan, Iran. Postal code: 89518-95491

Phone: -

Fax: -

f.abayar@ardakan.ac.ir

Article History

Received: March 28, 2020

Accepted: August 12, 2020

ePublished: September 20, 2020

ABSTRACT

In the present study, the structure of three common anticancer drugs including 6-thioguanine (6-TG), hydroxyurea (NH), and busulfan were optimized using quantum computational and obtained minimum energy for them. Also, optimization structure of gold nanoparticle was investigated by density functional theory (DFT). Finally, the binding energy of Au nanoparticle was calculated with the optimized structures of drugs. All different sites of drugs that can be interacted with nanoparticle were considered and the most stable structure was chosen for further study. These calculations were performed using FHI-aims which is a software package based on DFT. The bond length and the best interaction energy were reported in this study. To better investigation of the location of the interaction, the type of orbitals involved in the interaction and their shapes are shown. Gap energy analysis showed that the lowest energy was related to the complex of gold nanoparticle with 6-thioguanine, which confirms the chemical stability of this drug with nanoparticle. Investigations depicted that the binding energy of gold nanoparticle with drugs is busulfan>hydroxyurea>6-thioguanine. Based on these studies, it can be concluded that gold nanoparticle can be used as carriers of anticancer drugs.

Au nanoparticle as an anticancer drug deliver was studied with the molecular docking calculations. The human serum albumin (HSA) binding with three anticancer drugs was docked individually with Hex. 8 software and their active sites of interaction were shown as well as. Finally, the binding energies and types of interactions such as electrostatic, van der Waals and hydrogen bonds between HSA and Au@ drugs were presented, clearly. Results showed that the docked active site was obtained for the two drugs, busulfan and thioguanine are the same but it is different for the hydroxyurea drug.

Keywords Anticancer Drugs; FHI-Aims; Au Nanoparticle; Molecular Orbitals; Binding Energy; Drug Design; Molecular Docking

CITATION LINKS

[1] Is there a clinical future for polymeric nanoparticles ... [2] Drug delivery and nanoparticles ... [3] Gold nanoparticles in biomedical applications ... [4] Ultrasmall gold nanoparticles as carriers for nucleus-based ... [5] Biodistribution of colloidal gold nanoparticles after ... [6] Nanosized cationic hydrogels for drug delivery ... [7] Gold nanoparticles are taken up by ... [8] Selective binding of mannose-encapsulated gold ... [9] Size-dependent cytotoxicity of gold ... [10] Development of a surface acoustic wave ... [11] Biosensing with plasmonic ... [12] Intracellular gold nanoparticles enhance ... [13] Near-infrared resonant nanoshells for combined ... [14] Transport of molecules, particles, and cells in solid ... [15] Stabilization of gold nanoparticles by 6-mercaptopurine ... [16] Interaction between anti-cancer drug hydroxycarbamide and ... [17] Construction of 6-thioguanine and 6-mercaptopurine ... [18] Gold nanoparticles modify the photophysical ... [19] DFT study of N-hydroxyurea adsorption behavior ... [20] Investigation of carboxylation of carbon ... [21] Pharmacokinetics and metabolism of ... [22] Deoxythioguanosine triphosphate impairs HIV ... [23] P274 efficient selection of genetically ... [24] Systematic review: Hydroxyurea for the ... [25] NTP-CERHR expert panel report on the ... [26] Effect of hydroxyurea on extramedullary ... [27] Effect of gold nanoparticle on properties ... [28] Therapeutic drug monitoring is essential ... [29] High-dose infusional gemcitabine combined ... [30] Phase II study of high-dose busulfan ... [31] DNA intrastrand cross-link at the 5'-GA-3' sequence formed ... [32] Ab initio molecular simulations with numeric atom-centered ... [33] Electronic structure calculations for solids and molecules ... [34] Generalized gradient approximation ... [35] Norm-conserving ... [36] Virtual screening of compounds from ... [37] Efficient docking of peptides to proteins without prior knowledge of the binding ... [38] Blind docking of drug-sized compounds to proteins with ... [39] rcsb ...

مطالعه پتانسیل کامل و داکینگ مولکولی برهمکنش داروهای ضدسرطان با نانوذره طلا

فاطمه آبیاری^{PhD}

گروه مهندسی شیمی، دانشکده فنی- مهندسی، دانشگاه اردکان، ایران

فاطمه بامدادی^{MSc}

گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

رضا بهجت‌منش اردکانی^{PhD}

گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

چکیده

در مطالعه حاضر، ابتدا ساختار سه داروی رایج ضدسرطان شامل ۶- تیوگوانین (6-TG)، هیدروکسی‌اوره (NH) و بوسولفان با استفاده از محاسبات کوانتومی بهینه و انرژی ساختار بهینه‌شده به دست آمد. همچنین بهینه‌سازی ساختار نانوذره طلا نیز مورد بررسی قرار گرفته است. در نهایت به منظور بررسی چگونگی برهمکنش داروها با نانوذره، مکان‌های مختلف برهمکنش دارو با نانوذره محاسبه شد و پایدارترین ساختار به منظور مطالعه بیشتر انتخاب شد. این محاسبات با استفاده از FHI-aims، که یک بسته نرم‌افزاری بر پایه نظریه تابعی چگالی توسعه یافته است، انجام شده‌اند. طول پیوند و بهترین انرژی برهمکنش در این مطالعه گزارش شده است. به منظور بررسی بهتر مکان برهمکنش، نوع اوربیتال‌های درگیر و شکل آنها نیز نشان داده شده است. بررسی انرژی گاف نشان داد کمترین انرژی مربوط به کمپلکس نانوذره طلا با داروی ۶- تیوگوانین است که تاییدکننده پایداری شیمیایی این دارو با نانوذره است. بررسی‌ها نشان داد که انرژی اتصال نانوذره طلا با داروها به ترتیب بوسولفان، هیدروکسی‌اوره، ۶- تیوگوانین است. با توجه به این مطالعات، می‌توان نتیجه گرفت که نانوذرات طلا می‌توانند به عنوان حامل داروهای ضدسرطان استفاده شوند. سپس دارو و نانوذره طلا در پایدارترین حالت ممکن، به صورت تک‌تک با نرم‌افزار Hex 8 به سرم آلومین انسانی به عنوان گیرنده، داک شدند و در نهایت انرژی‌های اتصال و سایر برهمکنش‌ها از جمله انرژی‌های الکترواستاتیک، واندروالسی و پیوندهای هیدروژنی بین سرم آلومین انسانی و داروها به همراه نانوذره طلا محاسبه شدند. مشخص شد که جایگاه فعال داک‌شده برای دو داروی بوسولفان و ۶- تیوگوانین یکسان و برای داروی هیدروکسی‌اوره متفاوت است.

کلیدواژه‌ها: داروهای ضدسرطان، FHI-aims، نانوذره طلا، اوربیتال‌های مولکولی، انرژی اتصال، طراحی دارو، داکینگ مولکولی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۱/۰۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۵/۲۲

نویسنده مسئول: f.abayar@ardakan.ac.ir

مقدمه

استفاده از نانوذرات در پزشکی به دلیل طیف وسیعی از کاربردها، در حال پیشرفت است. نانوذرات بیشتر برای حفاظت از داروها، آزادسازی مقدار مورد نیاز از دارو در محل اثر و قابلیت عبور از موانع زیستی استفاده می‌شوند^[1]. با توجه به گزینش‌پذیری بودن غشای سلول، این مواد به دلیل اندازه کوچک اجازه نفوذ به داخل سلول را دارند و در نتیجه باعث تجمع دارو در جایگاه هدف در بدن می‌شوند^[2-6]. نانوذرات طلا در اندازه‌های بین ۴ تا ۱۰۰ نانومتر به دلیل سمیت سلولی کمتر، دارابودن یک هندسه قابل کنترل، سختی و پایداری شیمیایی خاص می‌توانند به عنوان حامل

داروهای ضدسرطان مورد استفاده قرار گیرند. همچنین نانوذرات طلا نسبت به نانوذرات پلیمری دارای اندازه کوچک‌تر هستند و شکل و اندازه خود را در محلول حفظ می‌کنند که این خواص باعث می‌شود تا یک مدل ایده‌آل برای فرآیند دارورسانی باشند^[7-10]. نانوذرات طلا پایداری تابشی و زیست‌سازگاری بالایی دارند و می‌توانند در فرآیندهای پرتودرمانی در سرطان‌ها استفاده شوند. امروزه این ذرات در انتقال دارو، عکس‌برداری و تشخیص سرطان و ساخت حسگرهای زیستی به کار می‌روند^[11-14]. این نانوذرات، تمایل زیادی در برهمکنش با مولکول‌های دارای گروه تیول دارند^[15]. از این رو، مطالعه برهمکنش خواص نانوذرات با داروها بسیار حایز اهمیت است. بررسی‌ها نشان می‌دهند که مطالعه تجربی برهمکنش نانوذرات با داروها نیازمند تجهیزات پیشرفته و گرانی است و در برخی موارد روش‌های تجربی در شناسایی خواص نانوذرات دچار محدودیت و چالش می‌شوند. بنابراین محاسبات از اساس کوانتومی به عنوان یک روش جایگزین و مفید برای بررسی طیف وسیعی از خواص این مواد مورد توجه قرار گرفته است^[16,17]. وانگ و همکاران یک روش جدید برای قراردادن داروی ۶- تیوگوانین روی نانوذره طلا به روش تجربی و نظری ارائه دادند. آنها نشان دادند که نانوذره طلا به طور موفقیت‌آمیزی می‌تواند واکنش فوتوشیمیایی تیوگوانین را تغییر دهد. علت این پدیده به دلیل برهمکنش اتم گوگرد تیوگوانین با طلا است که باعث حذف پیوند دوگانه در تیوگوانین می‌شود^[18]. حسابی و همکاران برهمکنش داروی هیدروکسی‌اوره با نانولوله‌های کربنی، گرافن خالص و دوپ‌شده با آهن به وسیله نظریه تابعی چگالی در دو محیط گازی و محلول را مورد بررسی قرار دادند. آنها دریافتند که حضور اتم آهن و همچنین گروه کربوکسیل جذب دارو بر روی نانولوله‌ها را بیشتر کرده است^[19, 20]. در دهه‌های اخیر روش‌هایی برای شبیه‌سازی انواع مولکول‌ها، پیش‌بینی نوع و مقدار انرژی برهمکنش بین آنها کشف شده است. روش‌های داکینگ مولکولی و مکانیک کوانتومی/ مکانیک مولکولی (QM/MM) از جمله مهم‌ترین روش‌ها هستند که برای هر یک از آنها نرم‌افزارهای مناسبی طراحی شده است که سرعت و دقت محاسبات را چندین برابر می‌کنند. مزیت این روش‌ها نسبت به روش‌های آزمایشگاهی، علاوه بر کاهش زمان و هزینه، غربالگری داروها است. به این معنا که با انجام روش‌های محاسباتی و شبیه‌سازی قبل از انجام آزمایش تجربی، برهمکنش داروها با ماکرومولکول‌های هدف، بررسی شده و آن دسته از داروهایی که احتمال برهمکنش بیشتری با هدف دارند انتخاب می‌شوند و سپس تحت آزمایش تجربی قرار می‌گیرند. مهم‌ترین و متداول‌ترین روش به کاررفته در طراحی دارو براساس ساختار مشخص گیرنده ماکرومولکولی، داکینگ مولکولی نام دارد. در این روش، بررسی محاسباتی و مدل‌سازی برهمکنش موثر لیگاند در جایگاه فعال گیرنده به منظور انتخاب مولکول‌هایی که حتی‌الامکان تطابق فضایی- الکترونی خوبی با گیرنده دارند، است. مجموعه‌ای از نرم‌افزارها و سایت‌های

چشمگیر کارایی این نرم‌افزار محاسباتی در توصیف مولکول‌ها و خوشه‌های اتمی شده است.

برای ساخت فایل ورودی برای نرم‌افزار FHI-aims، ساختارهای اولیه در نرم‌افزار GaussView 6 رسم و از خروجی این برنامه، فایل ورودی ساخته شد. به‌منظور افزایش کارایی محاسباتی، بهینه‌سازی هندسی ساختارها شامل نانوذره طلا، داروها (هیدروکسی‌اوره، ۶- تیوگوانین و بوسولفان) و کمپلکس دارو- طلا در چند مرحله انجام شد: ابتدا بهینه‌سازی اولیه با استفاده از تابعی PBE برای محاسبه انرژی همبستگی- تبادل^[34] و مجموعه پایه light، انجام شد. معیار همگرایی انرژی کل برای چرخه خودسازگار با پارامتر sc_accuracy_etot بر روی * ۵×۱۰^{-۵} الکترون‌ولت تنظیم شد^[35]. سپس بهینه‌سازی ثانویه با استفاده از همان روش با بهبود مجموعه پایه به tight، برای کلیه ساختارها انجام شد. به‌منظور یافتن بهترین مکان برهم‌کنش داروها با نانوذره، مکان‌های محتمل مورد بررسی قرار گرفت و بهترین مکان از نظر انرژی اتصال، طول پیوند تعادلی و شکاف انرژی بین اوربیتال‌های پیشانی گزارش شد. همچنین برای نشان‌دادن بهتر موقعیت برهم‌کنش، محاسبات اوربیتال مولکولی (MO) برای کلیه ساختارها انجام شد. شکل اوربیتال‌ها و ساختارهای بهینه‌شده با استفاده از برنامه GaussView 6 استخراج شد.

نرم‌افزار پیشرفته Hex. 8 یکی از معتبرترین نرم‌افزارهای شبیه‌سازی داکینگ در سطح بین‌المللی است که کاربرد بسیار زیادی در طراحی و توسعه منطقی مولکول‌های دارویی دارد^[36]. این نرم‌افزار قادر است با استفاده از توابع میدان نیرو، میزان برهم‌کنش‌های شیمیایی بین لیگاند و گیرنده ماکرومولکولی (انرژی آزاد اتصال) را محاسبه نماید. برای شروع فرآیند داکینگ مولکولی، شناسایی جایگاه مناسب بر روی HSA برای برهم‌کنش با کمپلکس دارویی، گام نخست محسوب می‌شود. از این رو ابتدا با انجام داکینگ کور بر روی کل سطح مولکول اقدام به شناسایی جایگاه فعال گیرنده شد^[37, 38]. پس از شناسایی جایگاه‌های فعال برای کمپلکس‌ها، برای هر یک از آنها داکینگ متمرکز شده در جایگاه فعال مربوط به کمپلکس انجام گرفت. ساختار HSA با شماره 1H9Z، از سایت RSCB با قدرت تفکیک ۱/۶ آنگستروم گرفته شد و برای داکینگ مولکولی مورد استفاده قرار گرفت^[39]. کمپلکس دارو با نانوذره (Au@drug) در شرایط بهینه و پایدارترین حالت ممکن، به عنوان لیگاند در این برهم‌کنش‌ها استفاده شده است.

بحث

ساختار نانوذره طلا، داروها و کمپلکس طلا- دارو (Au@drug) با استفاده از PBE/tight بهینه شد و طول پیوند تعادلی اتصال برای موقعیت‌های متفاوت داروها با نانوذره به دست آمد (شکل‌های ۱ و ۲). برای تاکید بیشتر، بهترین برهم‌کنش، انرژی

متفاوت برای داکینگ مولکولی وجود دارد. این مجموعه‌ها به‌منظور پیش‌بینی چگونگی اتصال مولکول‌های کوچک، مانند سوبسترها یا کاندیداهای دارو به یک گیرنده سلولی با ساختار سه‌بعدی معلوم طراحی شده‌اند. نرم‌افزار Hex. 8 طی شبیه‌سازی‌های داکینگ با استفاده از یک میدان نیروی نیمه‌تجربی انرژی آزاد به ارزیابی صورت‌بندی‌ها می‌پردازد. در این راستا برهم‌کنش چندین داروی ضدسرطان شامل ۶- تیوگوانین (6-TG)، هیدروکسی‌اوره (NH) و بوسولفان با استفاده از محاسبات کوانتومی با نانوذره طلا در این کار بررسی شده است.

۶- تیوگوانین به‌صورت بالینی برای درمان لوسمی لنفوبلاستی حاد و به‌عنوان یک سرکوب‌کننده سیستم ایمنی در جراحی پیوند مغز استخوان استفاده می‌شود و همچنین به‌عنوان یک عامل تاخیردهنده در بروز علائم بیماری HIV عمل می‌کند^[21-23]. داروی هیدروکسی‌اوره یک داروی ضدسرطان است که در درمان سرطان خون، آئمی سلولی داسی‌شکل، سرطان پستان و سایر بیماری‌ها استفاده می‌شود^[24-26]. شهابی و همکاران با مطالعه تجربی نانوذره طلا بر روی این دارو دریافتند که کارایی دارو در حضور نانوذره طلا افزایش می‌یابد و این اثر در غلظت‌های پایین بیشتر مشهود است^[27]. بوسولفان یک داروی شیمی‌درمانی است که در اطفال و بزرگسالان قبل از پیوند مغز استخوان، به‌ویژه در لوسمی مزمن مایلی (CML) و سرطان تخمدان نیز به‌طور وسیع کاربرد دارد^[28].^[30] بررسی‌ها نشان می‌دهد که آلکیلاسیون DNA در درون هسته احتمالاً مهم‌ترین اثر این دارو است که موجب مرگ سلولی می‌شود^[31]. در مطالعه حاضر، بعد از بررسی برهم‌کنش سه داروی ضدسرطان گفته‌شده با نانوذره طلا، کمپلکس دارو و نانوذره با آلبومین سرم انسانی (HSA) با روش داکینگ مولکولی بررسی شده است و بهترین جایگاه اتصال و نوع برهم‌کنش‌ها در جایگاه فعال برای هر سه داروی مورد بررسی، مطالعه شده و نتایج آنها با هم مقایسه شده است.

مواد و روش‌ها

در مطالعه حاضر، محاسبات بر پایه نظریه تابعی چگالی با استفاده از بسته نرم‌افزاری تمام الکترونی و پتانسیل کامل FHI-aims که برای توصیف دقیق ویژگی‌های مواد و مولکول‌ها به کار می‌رود، انجام شده است^[32]. در این نرم‌افزار محاسباتی، از توابع پایه عددی اتم مرکز استفاده می‌شود که عامل اصلی سرعت و دقت بالای این نرم‌افزار است^[33]. این توابع به شکل کلی زیر هستند:

$$\varphi_i(r) = \frac{u_i(r)}{r} Y_{lm}(\Omega)$$

$u_i(r)$ بخش شعاعی این توابع از حل عددی معادله شعاعی شرودینگر گونه حاصل می‌شود و Y_{lm} توابع هماهنگ کروی است. $\varphi_i(r)$ از انعطاف‌پذیری بالایی برای توصیف سامانه‌های غیرتناوبی برخوردار است، زیرا توابع شعاعی برای اتم‌های مختلف به‌طور عددی جدول‌بندی شده‌اند و این عامل باعث افزایش

شماره ۲ با طول پیوند تعادلی $2.40 \text{ \AA}$ آنگستروم است. به منظور بررسی چگالی الکترون بر روی نانوذره طلا و داروی هیدروکسی اوره، شکل اوربیتال‌های مولکولی هر ساختار رسم شده است (شکل ۳). شکل ۳، اوربیتال‌های مولکولی بهترین مکان دارو را برای برهم‌کنش نشان می‌دهد.

بررسی اوربیتال مولکولی این دارو نشان می‌دهد که دانسیته الکترونی از اتم اکسیژن به سمت اوربیتال‌های طلا منتقل شده است. این به دلیل برهم‌کنش ایجاد شده بین نانوذره طلا و زوج الکترون آزاد اتم اکسیژن در این دارو است (شکل ۴).

انرژی گاف (اختلاف انرژی HOMO-LUMO) برای کمپلکس‌های دارو با نانوذره طلا بررسی شد (شکل ۴). بررسی انرژی گاف نشان می‌دهد که برهم‌کنش باعث کاهش گاف انرژی و پایداری بیشتر نانوذره طلا می‌شود.

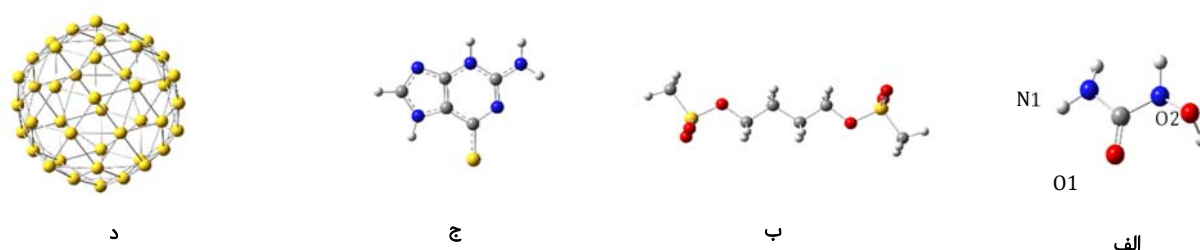
اتصال و طول پیوند تعادلی نیز بر حسب آنگستروم در جدول ۱ گزارش شده است. به منظور به دست آوردن انرژی اتصال نانوذره طلا با دارو، از فرمول زیر استفاده شده است:

$$E_b = E_{\text{Au@drug}} - E_{\text{Au}} - E_{\text{drug}}$$

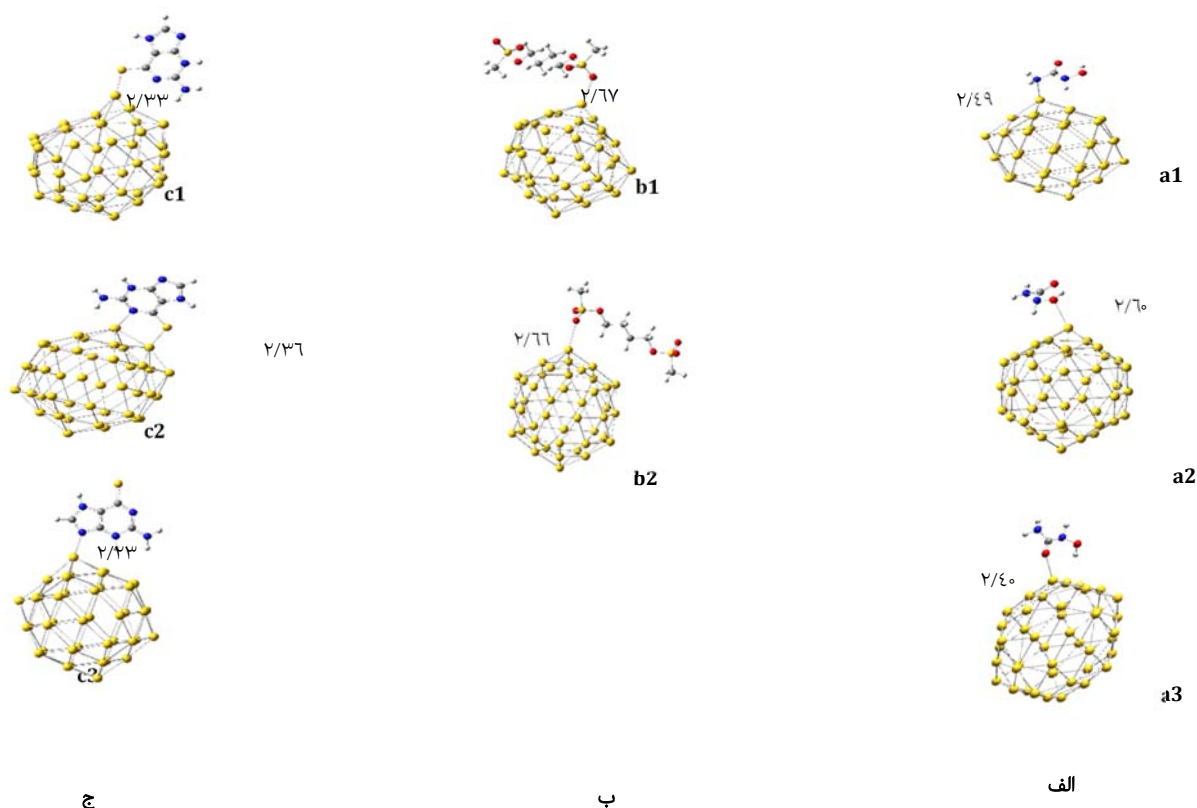
$E_{\text{Au@drug}}$ ، انرژی تشکیل کمپلکس، E_{Au} و E_{drug} به ترتیب انرژی ساختارهای بهینه شده طلا و دارو هستند. بنابراین با انرژی اتصال می‌توان بهترین مکان برهم‌کنش دارو با نانوذره طلا را به دست آورد. در ادامه به بررسی تفصیلی اتصال هر دارو به نانوذره طلا پرداخته می‌شود.

داروی هیدروکسی‌اوره

این دارو دارای سه مکان محتمل از طرف اکسیژن شماره ۱ و ۲ و نیتروژن شماره ۱ با نانوذره طلا است (شکل ۲). بررسی‌ها نشان می‌دهد که بهترین مکان اتصال برای این دارو از طرف اکسیژن



شکل ۱) ساختارهای بهینه شده نانوذره طلا و داروها: الف) هیدروکسی‌اوره؛ ب) بوسولفان؛ ج) ۶- تیوگوانین؛ د) نانو ذره طلا

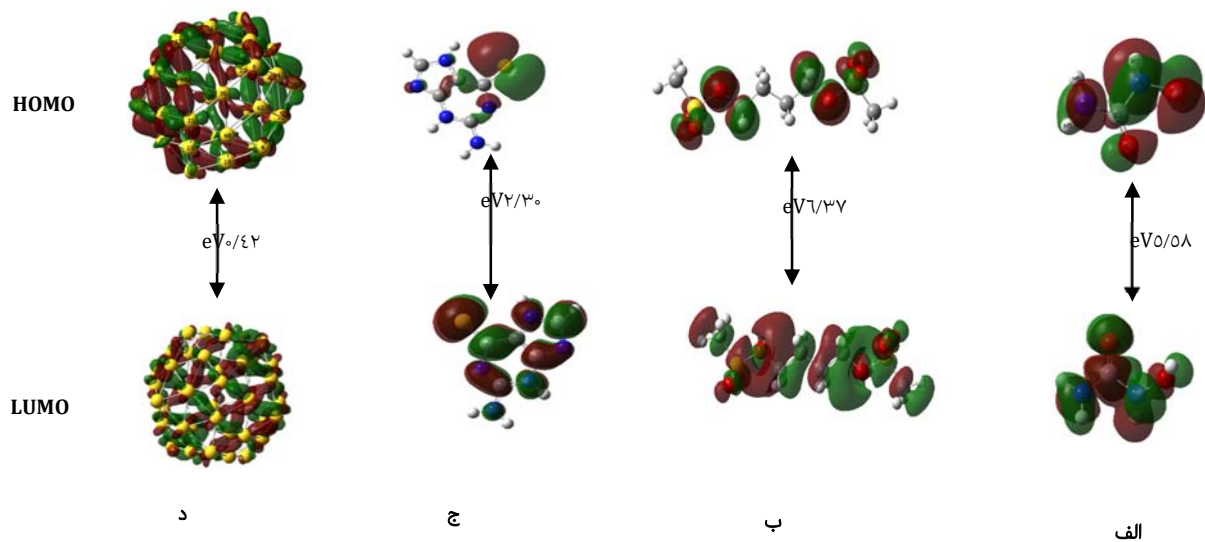


شکل ۲) ساختارهای بهینه شده کمپلکس طلا و دارو از قسمت‌های متفاوت دارو: الف) طلا و هیدروکسی‌اوره؛ ب) طلا و بوسولفان؛ ج) طلا و ۶- تیوگوانین (مقادیر طول پیوند برهم‌کنش در شکل بر حسب آنگستروم نشان داده شده است).

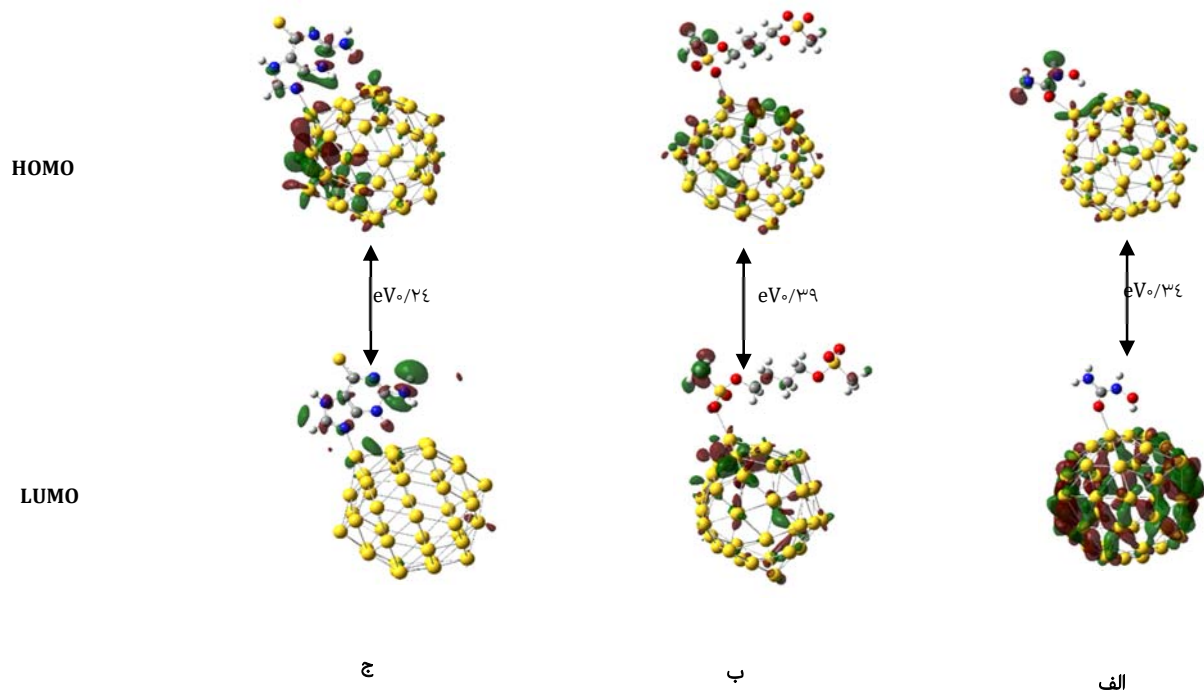
جدول (۱) خواص ساختاری محاسبه‌شده نانوذره طلا، دارو و کمپلکس طلا- دارو شامل انرژی اتصال E_b (eV/atom) و طول پیوند d (آنگستروم) با روش PBE/tight

طول پیوند (آنگستروم)	E_b	E کمپلکس طلا- دارو	E نانوذره	E دارو	ساختار
۲/۴۹	-۰/۴۰	-۲۲۵۰۵۶۲۶/۵۲	-۲۲۴۹۷۴۴۷/۶۲	-۸۱۷۸/۵۰	a1 = Au-NH ₂ CONHOH
۲/۶۰	-۰/۳۷	-۲۲۵۰۵۶۲۶/۴۹	-۲۲۴۹۷۴۴۷/۶۲	-۸۱۷۸/۵۰	a2 = Au-NH ₂ CONHOH
۲/۴۰	-۰/۴۰	-۲۲۵۰۵۶۲۶/۵۱	-۲۲۴۹۷۴۴۷/۶۲	-۸۱۷۸/۵۰	a3 = Au-NH ₂ CONHOH
۲/۶۷	-۰/۱۳	-۲۲۵۳۷۹۴۳/۳۸	-۲۲۴۹۷۴۴۷/۶۲	-۴۰۴۹۵/۶۲	b1 = Au-C ₆ H ₁₄ O ₆ S ₂
۲/۶۶	-۰/۱۹	-۲۲۵۳۷۹۴۳/۴۳	-۲۲۴۹۷۴۴۷/۶۲	-۴۰۴۹۵/۶۲	b2 = Au-C ₆ H ₁₄ O ₆ S ₂
۲/۳۳	-۱/۲۶	-۲۲۵۲۱۰۴۵/۲۶	-۲۲۴۹۷۴۴۷/۶۲	-۲۳۵۹۶/۳۸	c1 = Au-C ₅ H ₅ N ₅ S
N=۲/۳۶, S=۲/۴۲	-۱/۰۱	-۲۲۵۲۱۰۴۵/۰۱	-۲۲۴۹۷۴۴۷/۶۲	-۲۳۵۹۶/۳۸	c2 = Au-C ₅ H ₅ N ₅ S
۲/۲۳	-۰/۷۰	-۲۲۵۲۱۰۴۴/۷۰	-۲۲۴۹۷۴۴۷/۶۲	-۲۳۵۹۶/۳۸	c3 = Au-C ₅ H ₅ N ₅ S

اتم برهم‌کنش‌کننده با رنگ قرمز نشان داده شده است.



شکل (۳) شکل اوربیتال‌های مولکولی؛ (الف) هیدروکسی‌اوره؛ (ب) بوسولفان؛ (ج) ۶- تیوگوانین؛ (د) نانوذره طلا (گاف انرژی بر حسب الکترون‌ولت نشان داده شده است).



شکل (۴) شکل اوربیتال مولکولی پایدارترین ساختار کمپلکس نانوذره طلا و دارو؛ (الف) طلا و هیدروکسی‌اوره؛ (ب) طلا و بوسولفان؛ (ج) طلا و ۶- تیوگوانین (گاف انرژی بر حسب الکترون‌ولت نشان داده شده است).

(شکل ۲). محاسبه انرژی گاف برای این کمپلکس نشان داد که نسبت به دو داروی قبلی کمترین انرژی را دارد (شکل ۴).

برهم‌کنش با آلبومین سرم انسانی (HSA)

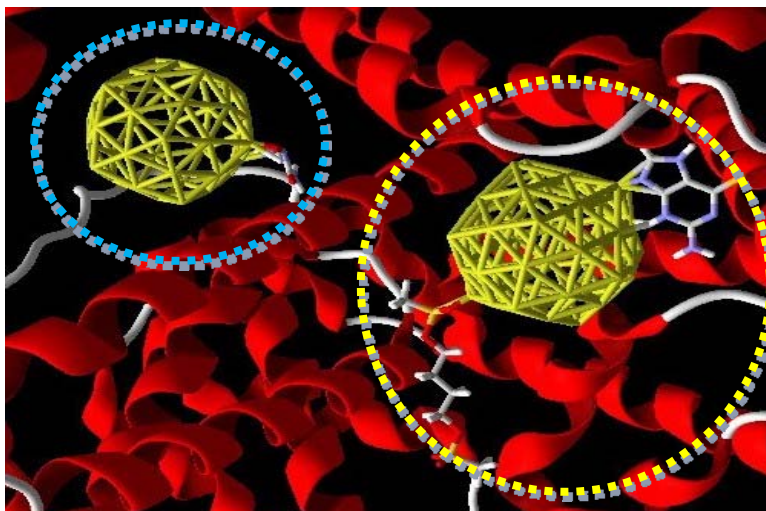
HSA از عمده‌ترین پروتئین‌های موجود در پلاسما خون انسان است. این پروتئین گیرنده بسیار مناسبی برای داروهای مختلف از جمله داروهای ضدسرطان است. از آنجایی که انواع سایت‌های فعال بالقوه‌ای برای اتصال کمپلکس‌های مختلف با HSA وجود دارند، ترکیبات به‌صورت دو دسته کلی برگشت‌ناپذیر (اتصال کووالانسی) و برگشت‌پذیر (اتصالات بین مولکولی) ممکن است با HSA برهم‌کنش داشته باشند. اتصال برگشت‌پذیر به سه دسته اتصال الکترواستاتیکی، اتصال از طریق پیوندهای هیدروژنی بین مولکولی و برهم‌کنش‌های هیدروفوبیکی تقسیم‌بندی می‌شود. برهم‌کنش کمپلکس دارو با نانوذره (Au@drug) با HSA در شرایط مشابه برای هر سه داروی مورد بررسی، توسط نرم‌افزار Hex. 8 انجام شد (شکل ۵). بهترین مکان برهم‌کنش که دارای کمترین انرژی اتصال است، مشخص شد. شکل‌های ۵ تا ۸ مکان اتصال با کمترین انرژی برهم‌کنش را به‌خوبی نشان می‌دهند. همچنین، به‌منظور درک بهتر برهم‌کنش، آمینواسیدهای عمده که در این جایگاه فعال با Au@drug برهم‌کنش داشتند به‌صورت دوبعدی و سه‌بعدی نشان داده شده‌اند (شکل‌های ۶، ۷ و ۸). همچنین انواع برهم‌کنش‌های الکترواستاتیکی و پیوندهای هیدروژنی نیز مشخص شده است. به‌طور کلی در همه داکینگ‌ها برهم‌کنش‌های هیدروفوبیکی در برهم‌کنش Au@drug غالب است. برای نشان‌دادن بهتر برهم‌کنش‌ها در جایگاه فعال نانوذره طلا به‌صورت Au در شکل‌های نمایش دوبعدی ترسیم‌شده با نرم‌افزار Ligpot+ نمایش داده شده است. نتایج داکینگ مولکولی نشان می‌دهد که کمترین انرژی داکینگ مربوط به برهم‌کنش کمپلکس نانوذره طلا- بوسولفان است (شکل ۷).

با توجه به شکل ۱، داروی بوسولفان دارای تقارن است. بنابراین دو شاخه جانبی دارو، دارای وزن یکسانی در برهم‌کنش با نانوذره طلا هستند. با این وجود برهم‌کنش هر دو شاخه جانبی دارو با نانوذره طلا بررسی شد (شکل ۲) و نتایج نشان داد که به‌دلیل تقارن گفته‌شده، هر دو موقعیت دارای انرژی و طول پیوند تقریباً یکسانی هستند (جدول ۱). بنابراین می‌توان تنها یک نوع مکان محتمل برای برهم‌کنش این دارو با نانوذره در نظر گرفت که در شکل ۲ قابل مشاهده است. همچنین، بررسی اوربیتال مولکولی نشان می‌دهد که یک ابر الکترونی متقارن در HOMO برای این دارو وجود دارد که تقارن ابر الکترونی در شکل ۳- ب به‌خوبی نشان داده شده است. انرژی گاف این کمپلکس برابر ۳۹/۰ الکترون‌ولت است که نسبت به داروی هیدروکسی‌اوره افزایش داشته است (شکل ۴).

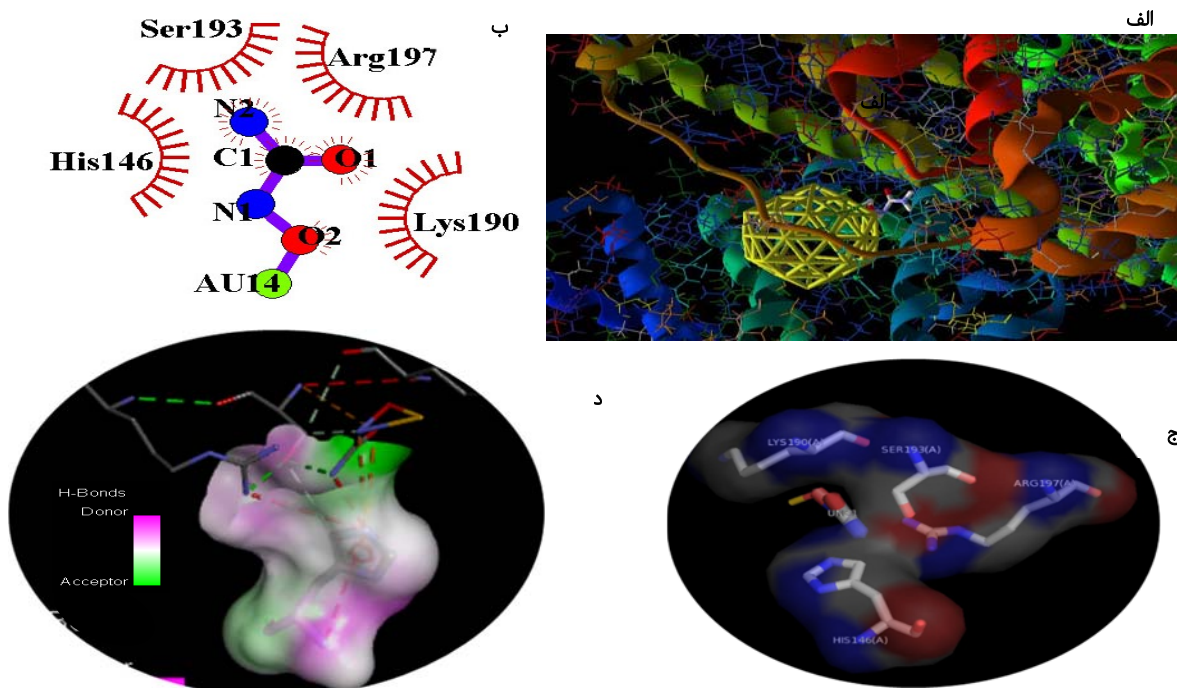
داروی ۶- تیوگوانین

این دارو دارای سه موقعیت، برای برهم‌کنش با نانوذره طلا است. این مکان‌ها از طرف اتم گوگرد، اتم نیتروژن حلقه شش‌ضلعی و اتم نیتروژن حلقه پنج‌ضلعی است (شکل ۱). شبیه داروهای قبلی، موقعیت‌های محتمل بررسی شد (شکل ۲) و نتایج حاصل از انرژی اتصال و طول پیوند تعادلی در جدول ۱ نشان داده شد. همان‌گونه که از داده‌های جدول مشخص است، اتم نیتروژن بهترین مکان برای اتصال دارو با نانوذره طلا است که این مکان دارای کمترین طول پیوند و بهترین انرژی اتصال است.

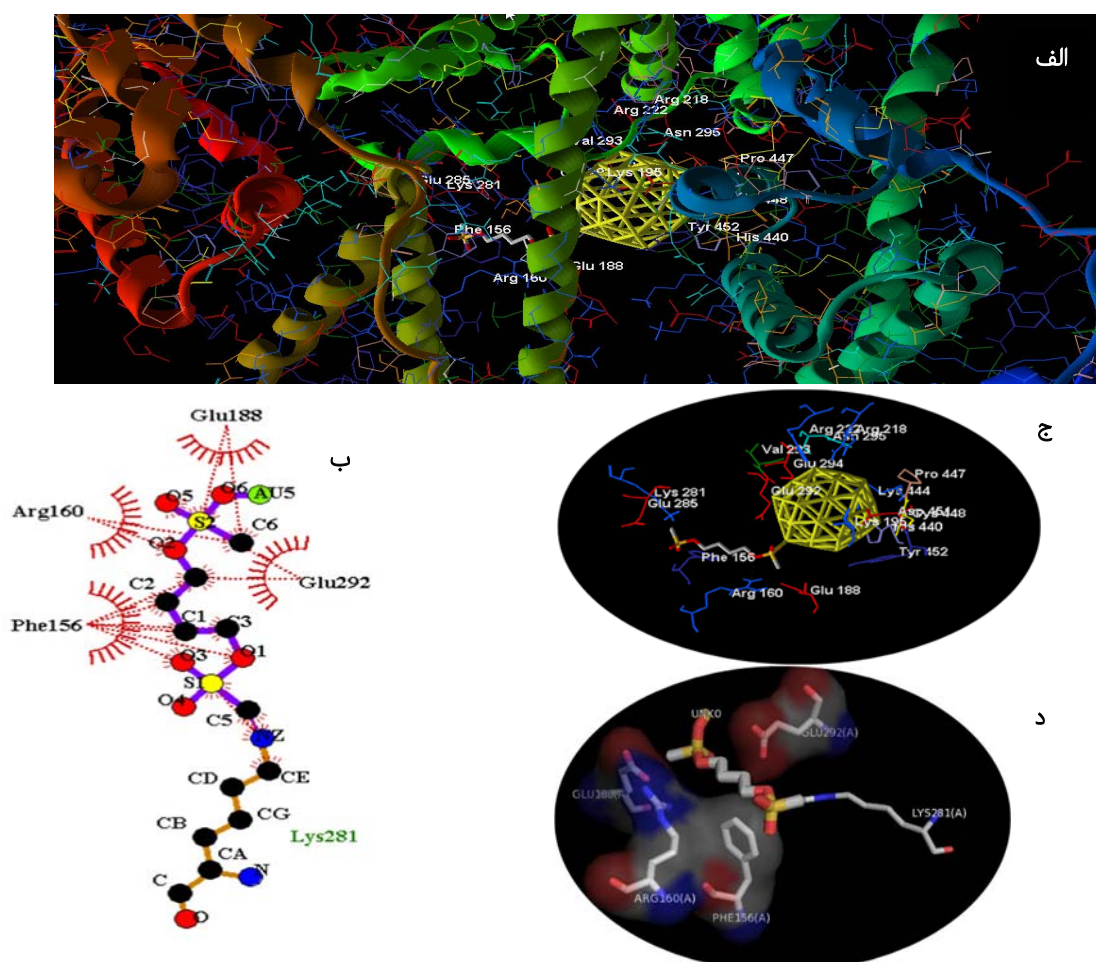
بررسی شکل اوربیتال‌های مولکولی برای کمپلکس این دارو با نانوذره طلا نشان می‌دهد که ابر الکترونی از اتم نیتروژن به سمت اوربیتال‌های نانوذره طلا کشیده شده است (شکل ۴). همچنین ساختار بهینه‌شده نشان می‌دهد که در اثر برهم‌کنش از موقعیت اتم گوگرد، شکل نانوذره طلا به هم ریخته و از حالت تقارن اولیه خارج شده است که بیانگر برهم‌کنش قوی اتم گوگرد با طلا است

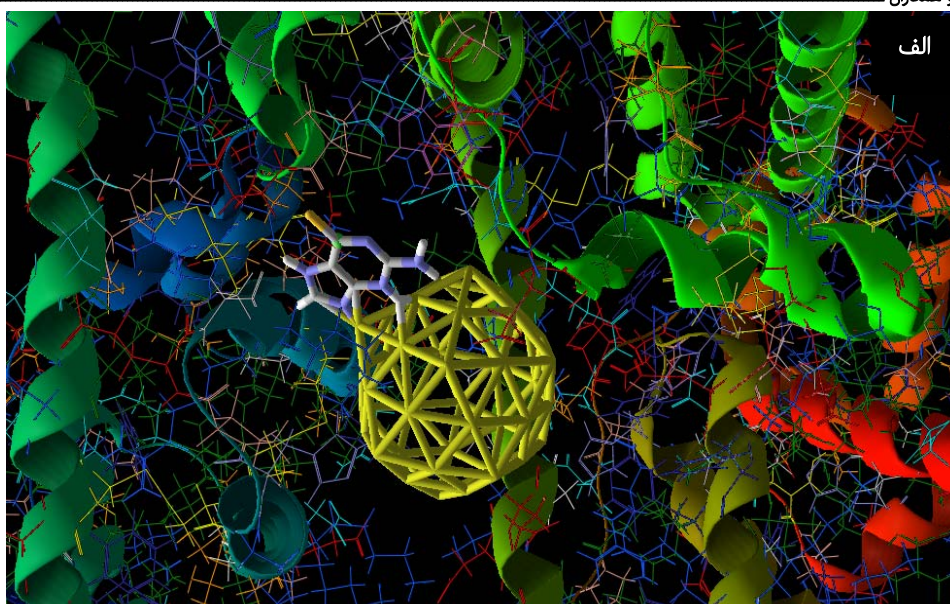


شکل ۵) جایگاه فعال برهم‌کنش نانوذره طلا با سه دارو در شرایط داکینگ یکسان ترسیم‌شده با نرم‌افزار Molgro Molecular Viewer؛ همان‌گونه که مشاهده می‌شود دو داروی بوسولفان و ۶- تیوگوانین در یک مکان برهم‌کنش داشته‌اند (جایگاه فعال با دایره زرد رنگ نشان داده شده است) ولی داروی هیدروکسی‌اوره در جایگاه فعال متفاوتی برهم‌کنش داده است (جایگاه فعال با دایره آبی‌رنگ نشان داده شده است).

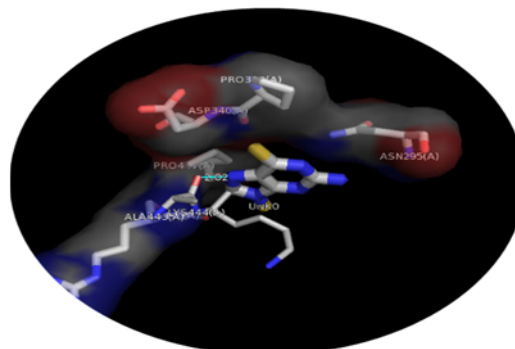


شکل ۶) الف) داکینگ مولکولی داروی هیدروکسی‌اوره با HSA؛ ب) نمایش دوبعدی جایگاه فعال دارو همراه با نانوذره در برهم‌کنش با پروتئین همراه با برهم‌کنش هیدروفوبیکی؛ ج) نمایش سه‌بعدی بهترین مکان برهم‌کنش به همراه نزدیک‌ترین آمینواسیدها در جایگاه فعال ترسیم‌شده با نرم‌افزار Pymol؛ د) برهم‌کنش‌های هیدروژنی در جایگاه فعال بعد از داکینگ کمپلکس داروی هیدروکسی‌اوره- نانوذره با HSA ترسیم‌شده با نرم‌افزار Discovery Studio

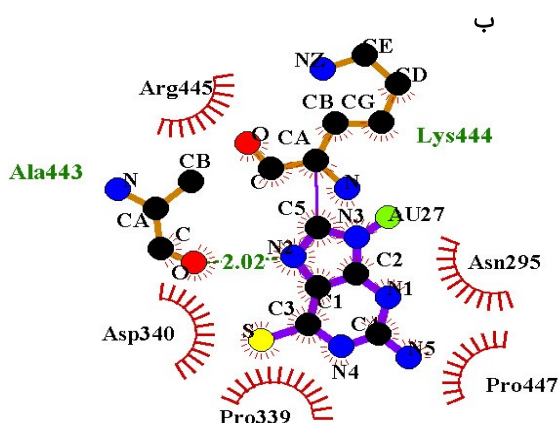
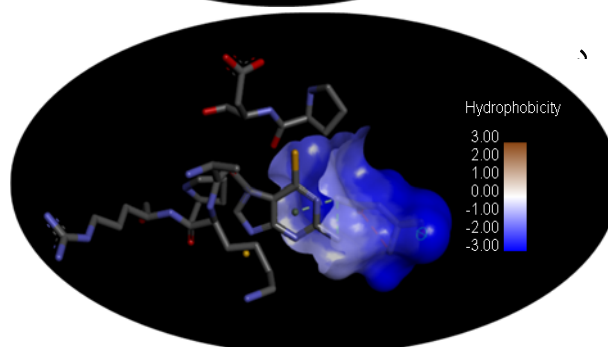




ج



د



شکل ۸) الف) داکینگ مولکولی داروی تیوگوانین با HSA؛ الف) جایگاه فعال دارو همراه با نانوذره در برهم‌کنش با پروتئین (پیوند هیدروژنی با نقطه‌چین سبز رنگ نشان داده شده است.)؛ ب) نمایش دوبعدی ترسیم‌شده با نرم‌افزار Ligpot+؛ ج) نمایش سه‌بعدی جایگاه فعال ترسیم‌شده با نرم‌افزار Pymol؛ د) نزدیک‌ترین آمینواسیدها در جایگاه فعال همراه با برهم‌کنش هیدروفوبیکی ترسیم‌شده با نرم‌افزار Discovery Studio

تاییدکننده پایداری شیمیایی این دارو با نانوذره است. بررسی‌ها نشان داد که انرژی اتصال نانوذره طلا با بوسولفان بیشتر از انرژی اتصال بقیه کمپلکس‌ها است. همچنین داکینگ مولکولی دارو و نانوذره طلا در پایدارترین حالت ممکن، با سرم آلبومین انسانی انجام شد و در نهایت انرژی‌های اتصال و سایر برهم‌کنش‌ها از جمله انرژی‌های الکترواستاتیک، واندروالسی و پیوندهای هیدروژنی بین سرم آلبومین انسانی و داروها به همراه نانوذره طلا محاسبه شدند. مشخص شد که جایگاه فعال داک‌شده برای دو داروی بوسولفان و ۶- تیوگوانین یکسان و برای داروی هیدروکسی‌اوره متفاوت است. با توجه به این مطالعات، می‌توان

نتیجه‌گیری

در این مطالعه برهم‌کنش نانوذره طلا با سه داروی رایج ضدسرطان به نام‌های هیدروکسی‌اوره، بوسولفان و ۶- تیوگوانین با نرم‌افزار پتانسیل کامل FHI-aims بررسی شد. نتایج نشان داد که از سه داروی بررسی‌شده، داروی بوسولفان دارای کمترین انرژی اتصال با نانوذره طلا است که پایداری ترمودینامیکی این دارو با نانوذره طلا را نشان می‌دهد. همچنین برای نشان‌دادن بهتر برهم‌کنش این داروها با نانوذره طلا، شکل اوربیتال‌های مولکولی کمپلکس‌ها بررسی شد. بررسی انرژی گاف نشان داد که کمترین انرژی مربوط به کمپلکس نانوذره طلا با داروی ۶- تیوگوانین است که

- 13- Gobin AM, Lee MH, Halas NJ, James WD, Drezek RA, West JL. Near-infrared resonant nanoshells for combined optical imaging and photothermal cancer therapy. *Nano Lett.* 2007;7(7):1929-34.
- 14- Jain RK. Transport of molecules, particles, and cells in solid tumors. *Ann Rev Biomed Eng.* 1999;1(1):241-63.
- 15- Viudez AJ, Madueno R, Pineda T, Blazquez M. Stabilization of gold nanoparticles by 6-mercaptapurine monolayers. Effects solvent properties. *J Phys Chem B.* 2006;110(36):17840-7.
- 16- Hesabi M, Behjatmanesh-Ardakani R. Interaction between anti-cancer drug hydroxycarbamide and boron nitride nanotube: A long-range corrected DFT study. *Comput Theor Chem.* 2017;1117:61-80.
- 17- Sierpe R, Noyong M, Simon U, Aguayo D, Huerta J, Kogan MJ. Construction of 6-thioguanine and 6-mercaptapurine carriers based on β cyclodextrins and gold nanoparticles. *Carbohydr Polym.* 2017;177:22-31.
- 18- Wang R, Yue L, Yu Y, Zou X, Song D, Liu K, et al. Gold nanoparticles modify the photophysical and photochemical properties of 6-thioguanine: preventing DNA oxidative damage. *J Phys Chem C.* 2016;120(26):14410-5.
- 19- Hesabi M, Behjatmanesh-Ardakani R. DFT study of N-hydroxyurea adsorption behavior onto pristine and iron-doped single-walled carbon nanotube. *Phys Chem Res.* 2018;6(1):115-32.
- 20- Hesabi M, Behjatmanesh-Ardakani R. Investigation of carboxylation of carbon nanotube in the adsorption of anti-cancer drug: A theoretical approach. *Appl Surf Sci.* 2018;427:112-25.
- 21- Erb N, Harms DO, Janka-Schaub G. Pharmacokinetics and metabolism of thiopurines in children with acute lymphoblastic leukemia receiving 6-thioguanine versus 6-mercaptapurine. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1998;42(4):266-72.
- 22- Krynetskaia NF, Feng JY, Krynetski EY, Garcia JV, Panetta JC, Anderson KS, et al. Deoxythioguanosine triphosphate impairs HIV replication: A new mechanism for an old drug. *FASEB J.* 2001;15(11):1902-8.
- 23- Narukawa M, Cortado R, Hacke K, An DS, Shimizu S, Kasahara N, et al. P274 efficient selection of genetically engineered HIV resistant cells by short hairpin RNA mediated HPRT and CCR5 knockdown. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;42(13):S128-9.
- 24- Lanzkron S, Strouse JJ, Wilson R, Beach MC, Haywood C, Park H, et al. Systematic review: Hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med.* 2008;148(12):939-55.
- 25- Liebelt EL, Balk SJ, Faber W, Fisher JW, Hughes CL, Lanzkron SM, et al. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of hydroxyurea. *Birth Defects Res Part B Dev Reprod Toxicol.* 2007;80(4):259-366.
- 26- Meo A, Cassinerio E, Castelli R, Bignamini D, Perego L, Cappellini MD. Effect of hydroxyurea on extramedullary haematopoiesis in thalassaemia intermedia: Case reports and literature review. *Int J Lab Hematol.* 2008;30(5):425-31.
- 27- Shahabi J, Ebrahimi Shahmabadi H, Alavi SE, Koohi Moftakhari Esfahani M, Ardjmand M, Seyfkhordi A, et al. Effect of gold nanoparticle on properties of liposomal hydroxyurea: In vitro study. *New Cell Mol Biotechnol J.* 2015;5(20):37-46. [Persian]
- 28- Malär R, Sjöo F, Rentsch K, Hassan M, Güngör T. Therapeutic drug monitoring is essential for intravenous

نتیجه گرفت که نانوذرات طلا می‌توانند به‌عنوان حامل این داروهای ضدسرطان استفاده شوند.

تشکر و قدردانی: نویسندگان از دانشگاه اردکان برای حمایت از این مطالعه کمال تشکر و قدردانی را دارند.

تاییدیه اخلاقی: موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

تعارض منافع: هیچ‌گونه تعارض منافی وجود ندارد.

سهم نویسندگان: فاطمه آبیاری (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه/روش‌شناس/پژوهشگر اصلی/تحلیلگر آماری (۳۵٪)؛ فاطمه بامدادی (نویسنده دوم)، پژوهشگر اصلی/تحلیلگر آماری/نگارنده بحث (۳۵٪)؛ رضا بهجت منش اردکانی (نویسنده سوم)، نگارنده مقدمه/نگارنده بحث (۳۰٪)

منابع مالی: هیچ‌گونه حمایت مالی برای مطالعه حاضر وجود نداشته است.

منابع

- 1- Costantino L, Boraschi D. Is there a clinical future for polymeric nanoparticles as brain-targeting drug delivery agents?. *Drug Discov Today.* 2012;17(7-8):367-78.
- 2- De Jong WH, Borm PJ. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards. *Int J Nanomed.* 2008;3(2):133-49.
- 3- Dykman L, Khlebtsov N. Gold nanoparticles in biomedical applications: Recent advances and perspectives. *Chem Soc Rev.* 2012;41(6):2256-82.
- 4- Huo S, Jin S, Ma X, Xue X, Yang K, Kumar A, et al. Ultrasmall gold nanoparticles as carriers for nucleus-based gene therapy due to size-dependent nuclear entry. *ACS Nano.* 2014;8(6):5852-62.
- 5- Sonavane G, Tomoda K, Makino K. Biodistribution of colloidal gold nanoparticles after intravenous administration: Effect of particle size. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2008;66(2):274-80.
- 6- Vinogradov SV, Bronich TK, Kabanov AV. Nanosized cationic hydrogels for drug delivery: Preparation, properties and interactions with cells. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54(1):135-47.
- 7- Connor EE, Mwamuka J, Gole A, Murphy CJ, Wyatt MD. Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity. *Small.* 2005;1(3):325-7.
- 8- Lin CC, Yeh YC, Yang CY, Chen CL, Chen GF, Chen CC, et al. Selective binding of mannose-encapsulated gold nanoparticles to type 1 pili in *Escherichia coli*. *J Am Chem Soc.* 2002;124(14):3508-9.
- 9- Pan Y, Neuss S, Leifert A, Fischler M, Wen F, Simon U, et al. Size-dependent cytotoxicity of gold nanoparticles. *Small.* 2007;3(11):1941-9.
- 10- Welsch W, Klein C, Von Schickfus M, Hunklinger S. Development of a surface acoustic wave immunosensor. *Anal Chem.* 1996;68(13):2000-4.
- 11- Anker JN, Hall WP, Lyandres O, Shah NC, Zhao J, Van Duyne RP. Biosensing with plasmonic nanosensors. *Nanosci Technol.* 2010:308-19.
- 12- Gannon CJ, Patra CR, Bhattacharya R, Mukherjee P, Curley SA. Intracellular gold nanoparticles enhance non-invasive radiofrequency thermal destruction of human gastrointestinal cancer cells. *J Nanobiotechnol.* 2008;6(1):2.

2009;180(11):2175-96.

33- Kohanoff J. Electronic structure calculations for solids and molecules: Theory and computational methods. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.

34- Perdew JP, Burke K, Ernzerhof M. Generalized gradient approximation made simple. *Phys Rev Lett*. 1996;77(18):3865-8.

35- Hamann DR, Schlüter M, Chiang C. Norm-conserving pseudopotentials. *Phys Rev Lett*. 1979;43(20):14947.

36- Raharjo SJ, Fatchiyah F. Virtual screening of compounds from the patchouli oil of *Pogostemon herba* for COX-1 inhibition. *Bioinformation*. 2013;9(6):321-4.

37- Hetényi C, Van Der Spoel D. Efficient docking of peptides to proteins without prior knowledge of the binding site. *Protein Sci*. 2002;11(7):1729-37.

38- Hetényi C, Van Der Spoel D. Blind docking of drug-sized compounds to proteins with up to a thousand residues. *FEBS Lett*. 2006;580(5):1447-50.

39- rcsb.org/ [Internet]. Unknown Publisher city:rcsb.org; Unknown Year [cited 2020 March 22]. Available from: <http://www.rcsb.org/>.

busulfan therapy in pediatric hematopoietic stem cell recipients. *Pediatr Transplant*. 2011;15(6):580-8.

29- Nieto Y, Thall P, Valdez B, Andersson B, Popat U, Anderlini P, et al. High-dose infusional gemcitabine combined with busulfan and melphalan with autologous stem-cell transplantation in patients with refractory lymphoid malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(11):1677-86.

30- Schiffman KS, Bensinger WI, Appelbaum FR, Rowley S, Lilleby K, Clift RA, et al. Phase II study of high-dose busulfan, melphalan and thiotepa with autologous peripheral blood stem cell support in patients with malignant disease. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17(6):943-50.

31- Iwamoto T, Hiraku Y, Oikawa S, Mizutani H, Kojima M, Kawanishi S. DNA intrastrand cross-link at the 5'-GA-3' sequence formed by busulfan and its role in the cytotoxic effect. *Cancer Sci*. 2004;95(5):454-8.

32- Blum V, Gehrke R, Hanke F, Havu P, Havu V, Ren X, et al. Ab initio molecular simulations with numeric atom-centered orbitals. *Comput Phys Commun*.