

بررسی برهمکنش‌های موجود مابین هیدروژل آمیدی/اسیدی با داروی ضدسرطان بی‌کالوتامید با استفاده از روش دینامیک مولکولی

رحیم قدری^{۱*}، سیامک احمدزاده^۲

۱-دانشیار، گروه شیمی آلی و بیوشیمی، دانشکده شیمی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۲-کارشناسی ارشد شیمی آلی، گروه شیمی آلی و بیوشیمی، دانشکده شیمی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

*صندوق پستی ۵۱۶۶۶۱۶۷۱، تبریز، ایران
r-ghadari@tabrizu.ac.ir

دریافت: ۱۴۰۰/۰۱/۱۶

پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۰۸

چکیده

با توجه به اهمیت طراحی سیستم‌های دارو رسانی، در مطالعه حاضر برهمکنش بین داروی ضدسرطان بی‌کالوتامید و یک سیستم هیدروژلی آمیدی/اسیدی با استفاده از روش داکینگ و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مورد بررسی قرار گرفته است. شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در دماهای ۳۷ و ۴۲ درجه سانتی‌گراد انجام پذیرفت. نتایج نشان داد که انرژی آزاد اتصال دارو به هیدروژل در دو دما شبیه یکدیگر بوده و تغییر دما تاثیری بر پایداری سیستم ندارد. بررسی برهمکنش‌های موجود مابین دارو و هیدروژل نشان داد که برهمکنش و اندروالس مهمترین برهمکنش مابین دو سیستم مذکور به شمار می‌رود. با بررسی نتایج مشخص شد که میزان برهمکنش و اندروالس به فاصله دارو از سیستم هیدروژل بستگی دارد. پیوندهای هیدروژنی درون و بین مولکولی و همچنین برهمکنش و اندروالس اصلی‌ترین عوامل در پایداری سیستم هیدروژل می‌باشند. با توجه به پایداری سیستم مورد مطالعه، می‌توان از آن به‌عنوان سامانه انتقال دارو استفاده کرد.

کلید واژگان: دارو رسانی، هیدروژل، برهمکنش و اندروالس، دینامیک مولکولی

۱-مقدمه

امروزه شیمی درمانی یک روش رایج در درمان سرطان‌ها به شمار می‌رود. [۱] با این وجود، برخی مشکلات مانند حلالیت کم برخی از داروهای ضدسرطان در آب و اثرات جانبی شدید این دسته از داروها از جمله موانع مهم استفاده از شیمی درمانی به شمار می‌روند [۲]. برای رفع موانع ذکر شده، سامانه‌های دارو رسانی هوشمند معرفی شده‌اند. در این سامانه‌ها سعی بر این است تا با استفاده از نانو ساختارها، دارو به صورت هدفمند به سایت مورد نظر انتقال داده شده و دارو در آنجا با استفاده از یک محرک مناسب آزاد شود [۲-۵]. در این رویکرد، داروها با استفاده از روش‌های فیزیکی یا شیمیایی مناسب به حامل‌ها متصل می‌شوند. به عنوان نمونه، در یک مطالعه داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین^۱ با استفاده از یک پیوند شیمیایی حساس به pH به حامل کیتوسان اصلاح شده متصل شده است [۶]. پس از رسیدن حامل/دارو به بافت سرطانی، پیوند هیدرازونی مابین حامل و دارو به واسطه محیط اسیدی بافت سرطانی، هیدرولیز شده و دارو آزاد شده است. استفاده از سیکلودکسترین‌ها^۲ در سامانه‌های دارورسانی توسط تیم‌های تحقیقاتی مختلفی بررسی شده است [۷، ۸]. گزارش شده است که استفاده از سامانه‌های حاوی سیکلودکسترین موجب بهبود خواصی همچون حلالیت در آب و فراهمی زیستی می‌شود [۹]. به عنوان نمونه‌ای دیگر، سیکلودکسترین عامل دار شده با زنجیر کربنی برای انتقال داروی تاموکسیفن^۳ استفاده شده است. در مطالعه مذکور از مطالعات داکینگ و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برای ارزیابی برهمکنش‌های موجود مابین دارو و سیکلودکسترین عامل دار شده استفاده شده است. نتایج به دست آمده نشان داده است که پیوند هیدروژنی نقش مهمی در پایداری کمپلکس مورد مطالعه دارد [۱۰].

سرطان معده چهارمین سرطان شایع در دنیا و دومین عامل مرگ‌ومیر به شمار می‌رود [۱۱]. توسعه روش‌های مناسب برای شناسایی این نوع سرطان، به ویژه در مراحل اولیه آن، یکی از چالش‌های پیش رو محققان و در مانگران این حوزه است. امروزه استفاده از نانوساختارها برای عکسبرداری از بافت یکی از رویکردهای مورد توجه در زمینه درمان سرطان شناخته شده است [۱۲]. تصویربرداری از بافت‌های سرطانی امکان تشخیص زودهنگام بیماری را حتی در مراحل اولیه فراهم کرده‌اند. بنابراین، امرزه روش‌های ترکیبی برای تهسیل و تسریع شناسایی سرطان به کار می‌رود. یکی از این روش‌ها استفاده از نانو ساختارهای در تصویربرداری است [۱۳]. به طور عمده از نانو ساختارهای معدنی برای تصویربرداری MRI و CT استفاده می‌شود. استفاده از پلی اتیلن گلیکول/نانوذرات طلا در تصویربرداری *in vitro* سرطان معده با موفقیت به کار رفته است.

مشخص شده است که دفع زود هنگام برخی نانوساختارها از بدن، اثربخشی این سامانه‌ها را به شدت کاهش می‌دهد. پیشنهاد شده است که پوشش‌دهی نانوساختارها با ترکیباتی مانند پلی اتیلن گلیکول می‌تواند این مشکل را تا حد زیادی برطرف کند [۱۴]. استفاده از مایسل‌ها به عنوان دارو رسان حساس به دما و pH نیز گزارش شده است [۱۵]. در این مطالعه، از مایسل‌های آمفیفیلک^۴ استفاده شده است. گزارش شده است که کوپلیمر تهیه شده دارای ساختار شانه مانند می‌باشد. مشخص شده است که سیستم مذکور در حلال آبی خود آرایی پیدا کرده و دارو با کارایی ۹۷/۳ درصد در سیستم مذکور بارگذاری شده است. اندازه متوسط مایسل‌ها حدود ۸۰ نانومتر اندازه‌گیری شده است. نتایج مطالعات نشان داده است که مایسل‌های مورد مطالعه به تغییرات دما و pH بسیار حساس بوده و به سرعت سریعی به تغییرات دما و pH عکس العمل نشان می‌دهند.

^۳ Tamoxifen^۴ Amphiphilic^۱ Doxorubicin^۲ Cyclodextrins

رهایش داروی ضدسرطان DOX^۱ در این مطالعه به عنوان داروی مدل بررسی شده است. استفاده از پلی اتیلن گلیکول در سامانه های دارورسانی نانو بسیار مورد توجه می باشد [۱۶]. با این وجود، مشخص شده است که این سامانه ها دارای سمیت وابسته به اندازه می باشند. پیشنهاد شده است که با استفاده از پلی اتیلن گلیکول متصل به کیتوسان می توان مشکل سمیت را تا حد زیادی برطرف کرد [۱۷]. با توجه به قابلیت تجزیه پذیری بالای کیتوسان استفاده از آن در سامانه های دارورسانی بسیار مورد توجه می باشد [۶]. در یک مطالعه قابلیت استفاده از گرافن اکسید عامل دار شده برای رهایش همزمان DOX و کورکومین^۲ برای درمان سرطان مطالعه شده است [۱۸]. تاثیر سیستم مذکور در درمان سرطان معده، سرطان پروستات و سرطان تخمدان مطالعه شده و نتایج نشان داده است که رهایش هر دو داروی مورد مطالعه به صورت حساس به pH انجام می شود. بیشترین میزان رهایش داروها در pH برابر با ۵/۵ و دمای ۴۲ درجه سانتی گراد انجام شده است. استفاده از روش های دارو رسانی هدفمند بسیار مورد توجه بوده و مطالعات فراوانی در این زمینه انجام شده است. در این حوزه، استفاده از آپتامر AS1411 DNA یکی از روش های مورد توجه بسیاری از محققان می باشد. این آپتامر در دیواره تنها در سلول های سرطانی دیده می شود اما اثری از آن در سطح سلول های سالم مشاهده نشده است [۱۹-۲۲]. به عنوان نمونه، با گرافت کردن آپتامر با گرافن اکسید، سیلیکا و سایر نانو ساختارها، سیستم های متنوعی برای شناسایی و انتقال هدفمند دارو به بافت سرطانی تهیه شده و مورد مطالعه قرار گرفته اند. در این زمینه، یک شیوه درمانی بر مبنای آپتامر مذکور به فاز II مطالعات انسانی رسیده است [۲۱]. سیستم مذکور برای

درمان سرطان کلیه مورد مطالعه قرار گرفته و نتایج قابل توجهی به دست آمده است.

امروزه استفاده از روش های محاسباتی در زمینه طراحی دارو و مطالعه سامانه های دارورسانی بسیار مورد توجه می باشند [۲۳، ۲۴]. با استفاده از روش های محاسباتی می توان برهمکنش های دارو/هدف و دارو/حامل را در مقیاس مولکولی شبیه سازی کرده و داده های لازم برای بهبود سامانه یا طراحی سامانه های جدید را به دست آورد [۲۵]. روش های محاسباتی را می توان به منزله روش تکمیلی و در کنار روش های تجربی به کار برده و از داده های حاصل برای افزایش کارایی سامانه تحت مطالعه بهره برد. در همین راستا، برهمکنش چارچوب کووالانسی-آلی بر پایه ایمین و داروی کربوپلاتین بررسی شده است [۲۶]. نتایج نشان داده است که برقراری پیوند هیدروژنی مابین دارو و نانو ساختار نقش مهمی در پایداری سیستم بازی می کند. برهمکنش $C-H-\pi$ نیز به عنوان عامل ثانویه پایداری ساختار دارو/حامل پیشنهاد شده است. در یک مطالعه مشابه، استفاده از نانوتیوب کربنی تک دیواره^۳ به عنوان حامل دارو با استفاده از روش دینامیک مولکولی مورد بررسی قرار گرفته است [۲۷]. برای این کار، سه داروی اگزامستان^۴، لئتروزول^۵ و فولوستران^۶ مطالعه شده اند. نتایج مطالعه نشان داده است که ارتباط مستقیم بین چربی دوستی دارو و میزان برهمکنش با ساختار نانوتیوب کربنی وجود دارد. به گونه ای که، داروی فولستران با بیشترین میزان چربی دوستی در بین داروهای مورد مطالعه، بیشترین تمایل را به نانوتیوب کربنی از خود نشان می دهد. میران تمایل از روی انرژی اتصال محاسبه شده ارزیابی شده است.

از مباحثی که بیشتر به اختصار به آنها اشاره شد مشخص است که طراحی و مطالعه سامانه های دارورسانی دارای

^۴ Exemestane

^۵ Letrozole

^۶ Fulvestrant

^۱ Doxorubicin (DOX)

^۲ Curcumin

^۳ Single-walled carbon nanotube

اهمیت فراوانی می‌باشد. برای طراحی سامانه دارو رسانی نوین و در ادامه مطالعات پیشین خود در زمینه ارزیابی محاسباتی سامانه‌های دارو رسانی و برهمکنش لیگاند/نانوساختار [۲۸-۳۲]، در مطالعه حاضر قابلیت استفاده از ساختارهای هیدروژلی آمیدی/سیدی به عنوان حامل دارو بررسی شده است. برای این هدف، یک ساختار هیدروژلی انتخاب شد که روش تهیه آن پیشتر در مقالات گزارش شده است و کاربرد آن برای انتقال داروی ضدسرطان بی‌کالوتامید به روش محاسباتی بررسی شد [۳۳].

۲- روش‌های محاسباتی

برای رسم ساختارها از برنامه آوگادرو^۱ (ویرایش ۱/۲) استفاده شد [۳۴]. ساختار داروها با استفاده از برنامه گوسین ۰۹ (ویرایش D.01)^۲ بهینه سازی شد [۳۵]. در این روش، سطح تئوری B3LYP/6*311G(d) انتخاب شده و کمینه بودن ساختارها با استفاده از محاسبه فرکانس (عدم وجود فرکانس مجازی) تأیید شدند [۳۶-۳۸]. محاسبات داکینگ^۳ با استفاده از برنامه اتوداک وینا^۴ انجام شد [۳۹]. برنامه ام جی ال تولز^۵ به عنوان رابط گرافیکی استفاده شد. شبیه سازی دینامیک مولکولی با استفاده از برنامه امبر ۱۶ انجام شد. فایل‌های لازم برای شبیه سازی دینامیک مولکولی با استفاده از امبرتولز ۱۷ آماده شدند [۴۰]. میدان نیروی عمومیت یافته امبر^۶ استفاده شد [۴۱]. برای این کار، از برنامه انتچمبر^۷ استفاده شد [۴۲]. سیستم هیدروژل/دارو در جعبه حلال از نوع سه نقطه‌ای (TIP3P) قرار داده شد به شکلی که مرز حلال از هر بخش سیستم حداقل ۱۰ آنگستروم فاصله داشته باشد [۴۳]. برای حذف برخوردهای نزدیک، در ابتدا یک مرحله بهینه سازی ساختار با استفاده

از ۲۰۰۰ گام استفاده شد: ۱۰۰۰ گام با استفاده از الگوریتم تندترین کاهش^۸ و ۱۰۰۰ گام با الگوریتم گرادیان مزدوج^۹ [۴۴]. پس از بهینه سازی ساختار، دمای سیستم به دمای هدف (۳۷ و ۴۲ درجه سانتی گراد) رسانده شد. برای این کار، از ترموستات لانگوین^{۱۰} استفاده شد [۴۵]. به گونه‌ای که در طی ۲۵۰۰۰ گام، دمای سیستم به دمای مورد نظر رسانده شده و سپس ۷۵۰۰۰ گام دیگر در همان دما نگه داشته شد تا از ثابت بودن دما اطمینان حاصل شود. دانسیته ثابت و به تعادل در آمدن سیستم با استفاده از دو مرحله انجام شد که هر کدام شامل ۱۰۰۰۰۰ گام می‌باشند. در نهایت دینامیک مولکولی به مدت زمان ۲۰ نانوثانیه بر روی سیستم‌های مورد مطالعه انجام شد. گام زمانی برابر با ۲ فمتوثانیه تنظیم شد. همچنین، الگوریتم شیک^{۱۱} در مورد هیدروژن‌ها اعمال شد [۴۶]. انرژی آزاد اتصال مابین داروها و سیستم هیدروژل با استفاده از روش مکانیک مولکولی-مساحت سطح بورن عمومیت^{۱۲} یافته محاسبه شدند [۴۷]. برای انجام محاسبات از اسکریپت MMPBSA.py استفاده شد [۴۸]. آنالیزهای لازم بر روی داده‌های حاصل از شبیه سازی انجام شد. برای ایجاد تصاویر سه بعدی از برنامه VMD^{۱۳} و برای بررسی برهمکنش دارو / هیدروژل به صورت دو بعدی از برنامه LigPlot⁺ استفاده شد [۴۹، ۵۰]. برای بررسی امکان برقراری پیوند هیدروژنی فاصله بین دهنده-پذیرنده حداکثر برابر با ۳ آنگستروم در نظر گرفته شد. از سوی دیگر زاویه قطع^{۱۴} برابر با ۱۳۵ آنگستروم به عنوان مبنا قرار داده شد.

برای بررسی برهمکنش‌های واندروالس تابع لنارد-جونز به کار گرفته شد.

⁹ Conjugate gradient

¹⁰ Langevin thermostat

¹¹ SHAKE

¹² Molecular mechanics/generalized Born and surface area (MM/GBSA)

¹³ Visual molecular dynamics

¹⁴ Cutoff

¹ Avogadro

² Gaussian 09

³ Docking

⁴ AutoDock Vina

⁵ MGLTools

⁶ General AMBER Force Field (GAFF)

⁷ Antechamber

⁸ Steepest descent

سرطان پروستات می باشد. از سوی دیگر، این دارو برای درمان بلوغ زودرس نیز تجویز می شود.

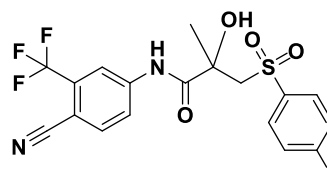
ساختار داروی مورد مطالعه با استفاده از روش محاسباتی ذکر شده در بخش "روش های محاسباتی" بهینه شد. ساختار هیدروژل مورد مطالعه با استفاده از برنامه آوگادرو رسم شد. قابل ذکر است که هیدروژل مورد مطالعه دارای ساختار پلیمری می باشد. با این وجود، یک بخش از پلیمر مذکور در این مطالعه در نظر گرفته شده و تعداد هشت زنجیر از هیدروژل در مجاورت هم قرار داده شدند. این انتخاب با در نظر گرفتن امکانات سخت افزاری موجود برای انجام بهینه سازی بر روی ساختار و انجام دینامیک مولکولی انجام شده است. برای ایجاد ساختار مورد مطالعه، زنجیرها دو به دو در مقابل هم قرار گرفته و پیوند هیدروژنی مابین آنها برقرار می شود. ساختار مورد مطالعه در شکل ۲ ارائه شده است.

با توجه به اینکه سیستم مورد مطالعه به صورت دستی ایجاد شده است، بنابراین ساختار مذکور از حالت حداقل انرژی و سیستم در حال تعادل متفاوت می باشد. به همین دلیل، در ابتدا ساختار مورد نظر در داخل جعبه حلال قرار گرفته و شبیه سازی دینامیک مولکولی با استفاده از جزئیاتی که در بخش "روش های محاسباتی" ذکر شد بر روی آن انجام شد. در این مرحله، شبیه سازی در ۲۵ درجه سانتی گراد انجام شد. ساختار نهایی حاصل از شبیه سازی دینامیک مولکولی در **Error! Reference source not found.** ارائه شده است. از این شکل مشخص است که سیستم ساختار منظم اولیه را از دست داده است.

در برنامه امبر/امبرتولز از معادله $V_{ij} = \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] 4\epsilon_{ij}$ استفاده می شود. در این معادله ϵ_{ij} عبارت است از فاصله بین دو اتم برهمکنش کننده، σ_{ij} عبارت است از فاصله ای که در آن انرژی پتانسیل V_{ij} ذره-ذره دقیقاً برابر با صفر می شود. در فاصله کمتر از این مقدار، انرژی مقدار مثبت به خود گرفته و در این حالت دافعه غلبه می یابد. برای ارزیابی میزان پایداری ساختارها در طول شبیه سازی دینامیک مولکولی آنالیز خطای جذر میانگین مربعات^۱ انجام شد. جریات مربوط به تغییرات اندازه سیستم با مطالعه شعاع ژیرا سیون^۲ اتم های نیتروژن به صورت تابعی از مرکز جرم هیدروژل بررسی شد. برای بررسی فاصله دارو و هیدروژل فاصله مرکز جرم دو جزء مطالعه شد.

۳- نتایج و بحث

در مطالعه حاضر قابلیت استفاده از سیستم هیدروژلی برای انتقال دارو به روش محاسباتی بررسی شده است. برای این کار، داروی ضدسرطان بی کالوتامید^۳ که به صورت تجاری در دسترس می باشد، به عنوان داروی مدل انتخاب شد. ساختار داروی مورد مطالعه در شکل ۱ نشان داده شده است.

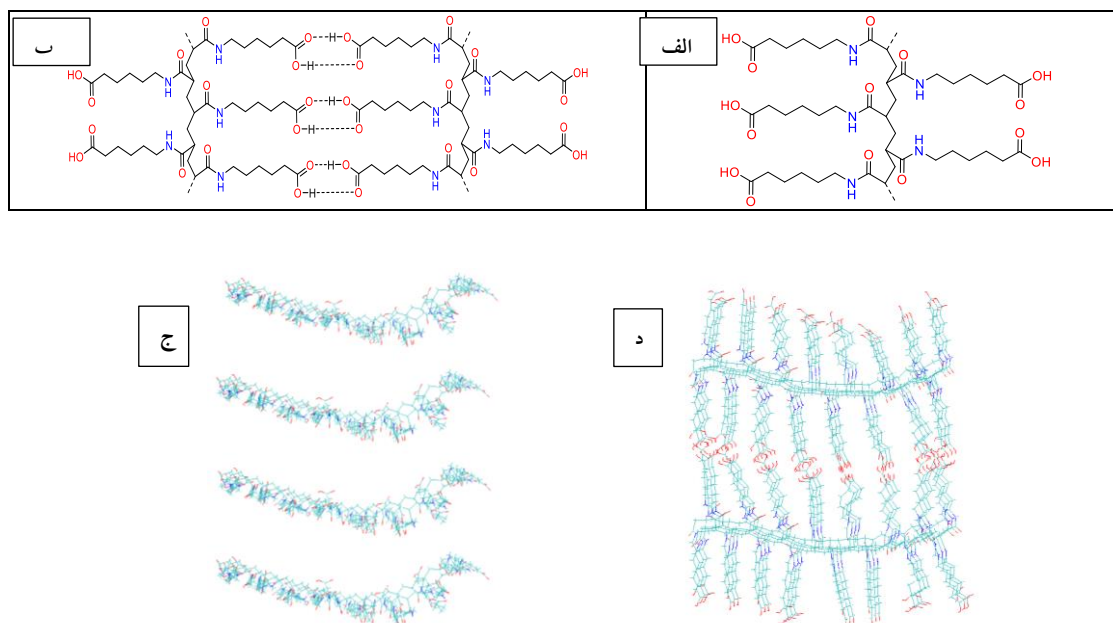


شکل ۱ ساختار داروی ضدسرطان بی کالوتامید. این دارو با نام تجاری Casodex عرضه شده و کاربرد اصلی آن در درمان

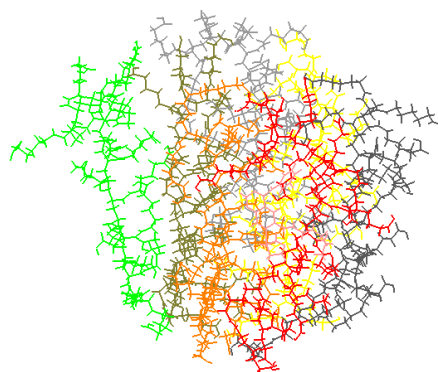
³ Bicalutamide

¹ Root-mean-square deviation

² Radius of gyration



شکل ۲ ساختار هیدروژل مورد مطالعه؛ (الف) یک بخش از واحد پلیمری هیدروژل؛ وجود گروه‌های عاملی آمیدی و کربوسیلیک اسید امکان برقراری پیوندهای هیدروژنی درون و بین مولکولی را فراهم می‌آورد. این پیوندها امکان تشکیل شبکه سه بعدی از به هم پیوستن زنجیرها را فراهم می‌آورد. (ب) دو زنجیر از هیدروژل در مقابل یکدیگر قرار گرفته‌اند، به نحوی که برقراری پیوند هیدروژنی بین دو زنجیر صورت پذیرد. در ادامه چهار لایه از زنجیرهای دوگانه در کنار یکدیگر قرار گرفتند؛ (ج) تصویر از نمای جانبی و (د) نمای بالایی سیستم مورد مطالعه.



شکل ۳ ساختار نهایی سیستم مورد مطالعه؛ دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و شبیه‌سازی به مدت ۲۰ نانوثانیه. هر زنجیر با یک رنگ متفاوت نشان داده شده است. برای وضوح بیشتر مولکول‌های حلال (آب) نشان داده نشده‌اند. این تصویر نشان می‌دهد که حالت منظم اولیه ساختار از بین رفته و پیوندهای هیدروژنی درون و بین مولکولی موجب ایجاد شکل شبه کروی شده است.

۱-۳ مطالعات داکینگ

به‌عنوان حامل دارو بررسی شد. با توجه به نامشخص بودن امکان اتصال دارو به سیستم مورد بررسی، در ابتدا مطالعه داکینگ انجام شد. برای انتخاب نقطه آغاز

با در دست داشتن ساختار هیدروژل به تعادل رسیده، مطالعات مربوط به قابل استفاده بودن سیستم مذکور

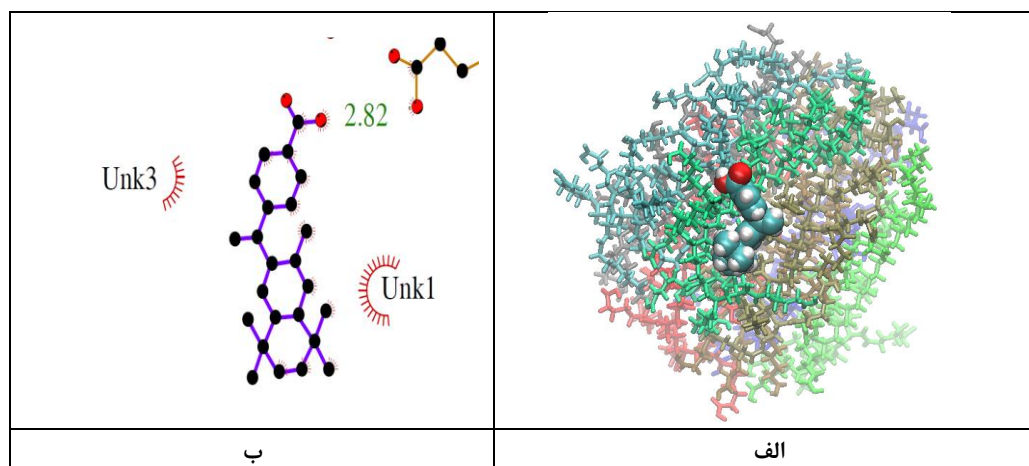
شبیه سازی دینامیک مولکولی، بهینه ترین اتصال دارو با سیستم هیدروژل انتخاب شد. برای این هدف، از بین داده های داکینگ، ساختاری با منفی ترین انرژی آزاد اتصال، برای ایجاد ساختار ورودی دینامیک مولکولی استفاده شد. همانگونه که پیشتر ذکر شد برای انجام محاسبات داکینگ از برنامه اتوداک وینا استفاده شد. برای انجام داکینگ یک جعبه گرید^۱ با ابعاد ۶۴، ۵۰ و ۴۸ به ترتیب در راستای X، Y و Z ایجاد شد. فاصله بین نقاط ۱ آنگستروم در نظر گرفته شد. ابعاد جعبه به حد کافی بزرگ انتخاب شده بود تا کل سیستم داخل آن قرار گیرد. در شکل ۳ موقعیت لیگاند نسبت به هیدروژل و نیز برهمکنش بین آن دو نشان داده شده است. مابین دارو و هیدروژل فقط یک پیوند هیدروژنی (با زنجیر شماره ۱) قابل مشاهده است.

۳-۲ بررسی دینامیک مولکولی

برای آماده سازی داده های لازم مورد نیاز در شبیه سازی دینامیک مولکولی، از برنامه تی لیپ^۲ استفاده شد که یکی از برنامه های موجود در امبرتولز می باشد. شبیه سازی دینامیک مولکولی با استفاده از جزئیات ارائه شده در

بخش "روش های محاسباتی" انجام شد. در این مرحله، محاسبات در دو دمای ۳۷ و ۴۲ درجه سانتی گراد انجام شد. از آنجایی که، دمای ۳۷ درجه سانتی گراد نشانگر دمای بدن فرد سالم می باشد، این دما انتخاب شد و بنابراین نتایج این مطالعه رفتار سیستم در شرایط معمول را نشان می دهد. دلیل انتخاب دمای ۴۲ درجه سانتی گراد نیز بالاتر بودن دمای بافت سرطانی نسبت به دمای معمول بدن است و همچنین، اینکه عموماً در روش درمانی هایپرترمی^۳ این دمای به کار گرفته می شود [۱۴، ۵۱].

برای ارزیابی پایداری سیستم مورد مطالعه، خطای جذر میانگین مربعات (RMSD) مربوط با زنجیرها بررسی شد. نتایج حاصل که مربوط به انجام محاسبات در دو دمای ۳۷ و ۴۲ درجه سانتی گراد می باشند در شکل ۴-الف ارائه شده است. نتایج ارائه شده نشان می دهد که دو سیستم مورد مطالعه از لحاظ پایداری به یکدیگر شبیه بوده و بنابراین سیستم در اثر افزایش دما دچار فروپاشی نخواهد شد.

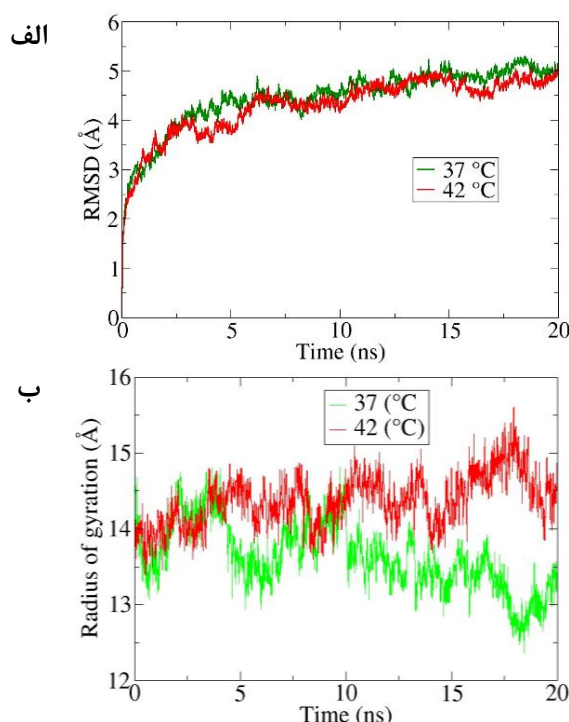


شکل ۳ (الف) موقعیت لیگاند و هیدروژل نسبت به یکدیگر و (ب) پیوند هیدروژنی مابین داروی بی کالوتامید و زنجیر شماره یک هیدروژل. داروی مورد مطالعه دارای گروه های عاملی متعدد می باشد که توانایی برقراری پیوند هیدروژنی را دارند. برقراری پیوندهای هیدروژنی درون و بین مولکولی در داخل ساختار هیدروژل موجب شده است تا فقط یک پیوند هیدروژنی مابین دارو و هیدروژل تشکیل شود.

^۳ Hyperthermia

^۱ Grid box

^۲ Tleap



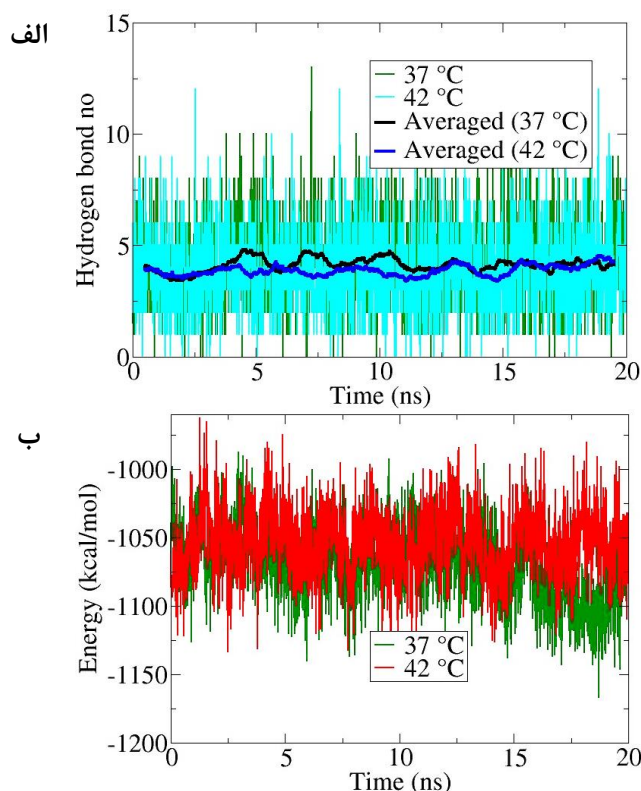
شکل ۴ (الف) خطای جذر میانگین مربعات محاسبه شده برای زنجیره‌های هیدروژلی مورد مطالعه؛ این نتیجه نشان می‌دهد که پس از حدود ۷ نانوثانیه سیستم به پایداری مناسبی رسیده و تغییرات در ساختار بسیار کم می‌باشد. **(ب)** شعاع ژیراسیون اتم‌های نیتروژن در دو دمای ۳۷ و ۴۲ درجه سانتی‌گراد. شعاع ژیراسیون مورد مطالعه در طول مدت زمان بررسی سیستم پایداری خوبی از خود نشان می‌دهد که نشانگر توزیع یکنواخت و پایداری سیستم در طول مدت زمان بررسی سیستم می‌باشد. با توجه به ماهیت دینامیک سیستم و تغییر مکان زنجیره‌های پلیمری، تغییرات اندکی (در حدود ۵ آنگستروم) در شعاع ژیراسیون مشاهده می‌شود.

زنجیرها، می‌توان انتظار وجود برهمکنش‌های بین مولکولی مانند پیوند هیدروژنی^۱ و برهمکنش واندروالس^۲ را انتظار داشت. برای ارزیابی میزان مشارکت هر یک از عوامل ذکر شده در پایداری زنجیرها، میزان پیوندهای هیدروژنی و برهمکنش واندروالس ارزیابی شد. نتایج حاصل در شکل ۵ ارائه شده است. نتایج ارائه شده در شکل مذکور نشان می‌دهد که برهمکنش‌ها در دو دمای مورد مطالعه شباهت بسیار زیادی با یکدیگر دارند. این یافته با داده‌های مربوط به RMSD که نشانگر پایداری مشابه دو سیستم بود همخوانی دارد.

در ادامه، شعاع ژیراسیون اتم‌های نیتروژن به صورت تابعی از مرکز جرم هیدروژل بررسی شد. نتایج در شکل ۴-ب ارائه شده است. از داده‌های شکل ۵-ب مشخص می‌شود، اگرچه در ابتدای شبیه‌سازی دینامیک مولکولی دو سیستم از لحاظ اندازه شبیه یکدیگر می‌باشند، اما از حدود ۱۰ نانوثانیه به بعد سیستم در دمای ۴۲ در مقایسه با ۳۷ درجه سانتی‌گراد انبساط می‌یابد. برای ارزیابی عوامل موثر بر پایداری سیستم مورد مطالعه، داده‌های مربوط به نوع و میزان برهمکنش‌های موجود بین زنجیرها مطالعه شد. با در نظر گرفتن نوع گروه‌های عاملی موجود در ساختار

² Van der Waals

¹ Hydrogen bonding



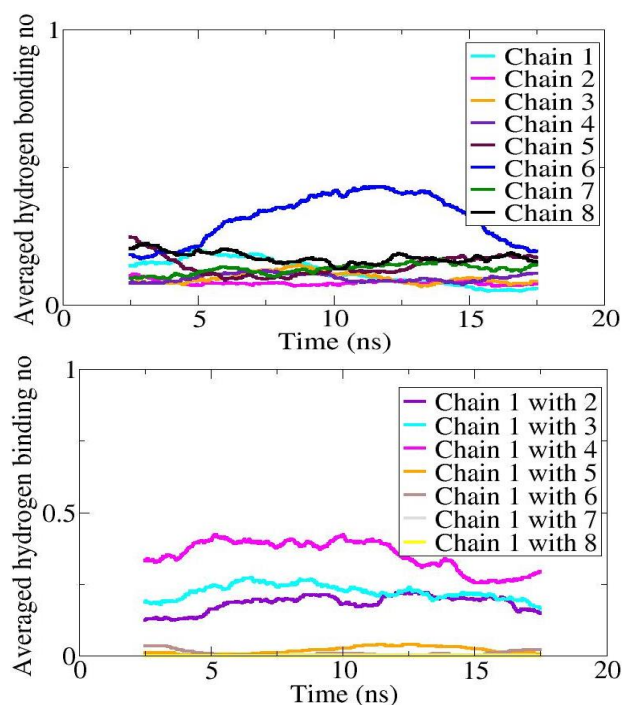
شکل ۵ (الف) پیوند هیدروژنی و (ب) برهمکنش واندروالس مابین زنجیرهای هیدروژلی در طول شبیه‌سازی دینامیک مولکولی. هر دو کمیت مورد مطالعه، در طول مدت زمان شبیه‌سازی یکنواختی بالایی از خود نشان می‌دهد که نشانگر به تعادل رسیدن سیستم و پایداری آن می‌باشد.

گرفتن مقیاس عمودی نمودار (واحد ۱)، مشخص می‌شود که تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین زنجیرها وجود ندارد. داده‌های بخش ب نمودار ۷ نتیجه جالب توجه دیگری را نشان می‌دهد. مابین زنجیرهای نزدیک به هم پیوندهای هیدروژنی بیشتری برقرار شده است. این نتیجه قابل انتظار بود؛ زیرا برای برقراری پیوند هیدروژنی فاصله دو اتم دهنده و گیرنده بایستی از حد معینی کمتر باشد. در مطالعه حاضر این فاصله حداکثر ۳ آنگستروم در نظر گرفته شده است. نتایج حاصل نشان می‌دهد که پیوند هیدروژنی بین مولکولی در فاصله بیشتر از سه زنجیر به شدت کاهش می‌یابد.

با در نظر گرفتن گروه‌های عاملی موجود در زنجیرها، امکان برقراری پیوند هیدروژنی درون مولکولی وجود دارد. شایان ذکر است که در محاسبه پیوندهای هیدروژنی که در شکل ۵ ارائه شده است، هر دو نوع پیوند هیدروژنی درون و بین مولکولی نشان داده شده است. برای ارزیابی میزان پیوند هیدروژنی درون و بین مولکولی، این کمیت‌ها جداگانه اندازه‌گیری شده و نتایج حاصله در شکل ۶ نشان داده شده‌اند. از داده‌های بخش الف شکل ۷ مشخص می‌شود که پیوند های هیدروژنی درون مولکولی در زنجیرها یک‌سان می‌باشد؛ با توجه به اینکه اندازه زنجیرها برابر انتخاب شده است این مشاهده مورد انتظار می‌باشد. شایان توجه است که زنجیر شماره ۶ پیوندهای هیدروژنی درون مولکولی بالاتری از خود نشان می‌دهد. با در نظر

الف

ب



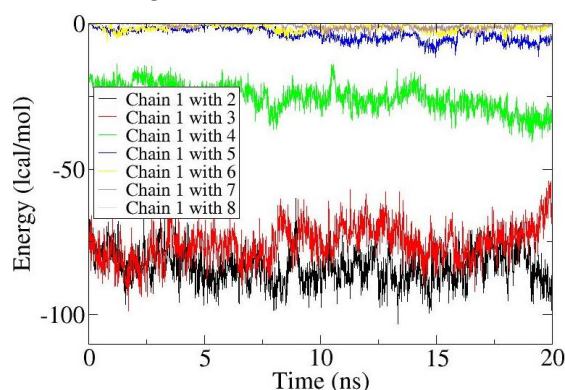
شکل ۶ (الف) پیوند هیدروژنی درون مولکولی و (ب) بین مولکولی در زنجیرهای هیدروژلی مورد مطالعه. با در نظر گرفتن این نکته که اندازه و ساختار زنجیرهای مورد مطالعه یکسان می‌باشد، پیوندهای هیدروژنی درون و بین مولکولی با میزان تقریباً برابر قابل توجیه می‌باشد. وجود پیوندهای هیدروژنی درون و بین مولکولی باعث ایجاد شکل سه بعدی شبه کروی برای سیستم شده و این شکل سه بعدی در طول فرایند شبیه‌سازی حفظ می‌شود.

تغییر فاصله حساس بوده و تغییرات اندک در فاصله تاثیر خود را روی پتانسیل به خوبی نشان می‌دهد. همانگونه که پیشتر ذکر شد، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی بر روی هیدروژل/دارو انجام شد. پس از اتمام محاسبات شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، انرژی برهمکنش دارو با هیدروژل محاسبه شد. برای این کار، روش مکانیک مولکولی/حلال برن تعمیم یافته- مساحت سطح قابل دسترس که در برنامه امبرتولز وجود دارد استفاده شد. انرژی آزاد اتصال بین داروی مورد مطالعه و هیدروژل در دمای ۳۷ و ۴۲ درجه سانتی‌گراد به ترتیب برابر با ۳۷/۳- و ۳۷/۷- کیلوکالری بر مول به دست آمد. مشخص است که دما بر پایداری سیستم مورد مطالعه تاثیر نداشته و برهمکنش‌های موجود بین دارو و هیدروژل موجب

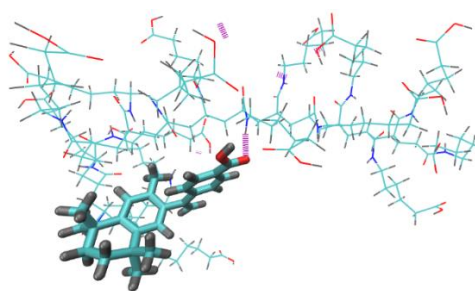
بررسی مشابهی بر روی برهمکنش واندروالس موجود بین زنجیرهای مجاور انجام شد. نتایج در شکل ۷ ارائه شده است. نتایج به دست آمده مشابه نتایج حاصل از بررسی پیوندهای هیدروژنی بین مولکولی می‌باشد. به این ترتیب که، برهمکنش‌های موجود بین زنجیر شماره یک با زنجیرهای دو و سه که نزدیکترین فاصله را نسبت به یکدیگر دارند بیشترین مقدار (منفی ترین مقدار) را به خود اختصاص داده است. با افزایش فاصله زنجیرها میزان مشارکت برهمکنش واندروالس به صفر مایل می‌شود. با توجه به اینکه برهمکنش‌های واندروالس با استفاده از تابع لارد-جونز محاسبه شده‌اند [۵۲]، این یافته‌ها قابل توجیه می‌باشد. در این تابع برهمکنش‌ها با معکوس فاصله با توان شش و دوازده ارتباط دارند. بنابراین، برهمکنش‌ها به

دارای گروه‌های عاملی متعدد جهت برقراری پیوند هیدروژنی است این یافته همخوانی ندارد. با این وجود، با توجه به داده‌های ارائه شده در شکل ۵ و شکل ۶ مشخص می‌کند که ساختارهای هیدروژلی بیشتر تمایل به برقراری پیوند های هیدروژنی درون و بین مولکولی با یکدیگر دارند. با توجه به اشباع شدن مکان‌های مناسب برای برقراری پیوند هیدروژنی، تعداد کم برهمکنش‌های هیدروژنی مابین دارو و هیدروژل قابل توجه می‌باشد.

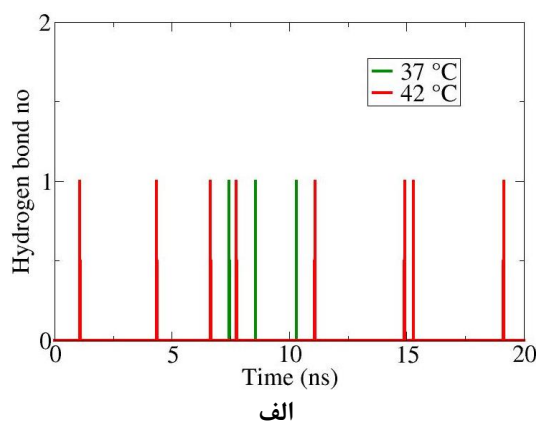
پایدار سازی سیستم مذکور می‌شود. از جمله این عوامل می‌توان پیوند هیدروژنی و برهمکنش واندروالس را نام برد. بر همین اساس، میزان برهمکنش‌های مذکور در طول شبیه‌سازی دینامیک مولکولی بررسی شد. پیوند هیدروژنی مابین دارو و هیدروژل در شکل ۱ و شکل ۸ ارائه شده است. از نتایج به دست آمده مشخص است که پیوند هیدروژنی بسیار اندکی مابین دارو و هیدروژل وجود دارد. با در نظر گرفتن ساختار دارو که



شکل ۷ سهم برهمکنش واندروالس بین زنجیرهای مختلف. با توجه با ماهیت کوتاه برد برهمکنش‌های واندروالس، ارتباط مستقیمی مابین فاصله دو زنجیر و میزان برهمکنش واندروالس وجود دارد. در زنجیرهای نزدیک به هم میزان برهمکنش واندروالس بیشتر بوده و با دور شدن زنجیرها برهمکنش مذکور کمتر می‌شود.



ب

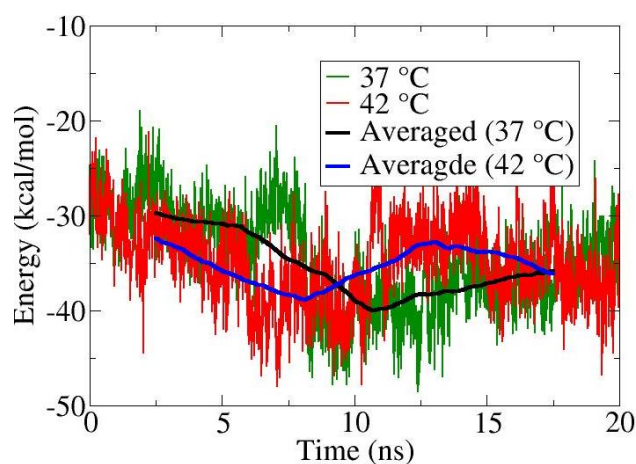


الف

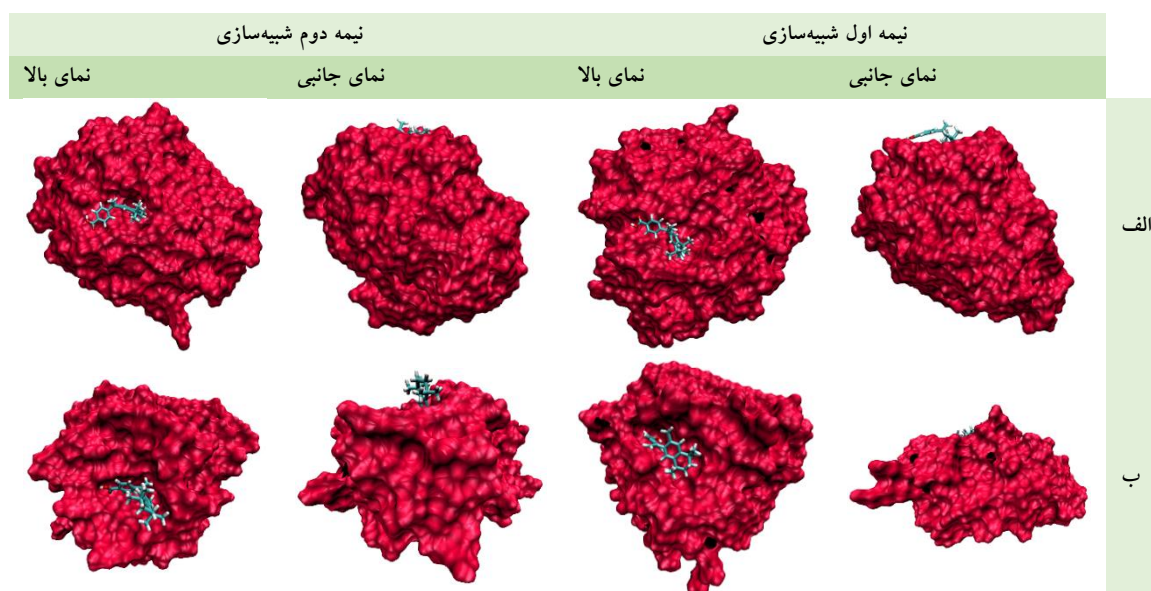
شکل ۸ (الف) پیوند هیدروژنی مابین داروی بی‌کالوتامید و هیدروژل در دو دمای ۳۷ و ۴۲ درجه سانتی‌گراد؛ (ب) پیوند هیدروژنی مابین دارو و هیدروژل: خط چین بنفش؛ اتم‌های کربن: آبی، اکسیژن: قرمز، نیتروژن: آبی تیره و هیدروژن: خاکستری. برای وضوح بیشتر تصویر، فقط یک زنجیر نشان داده شده و مولکول‌های حلال نیز حذف شده‌اند. با توجه به برقراری پیوندهای هیدروژنی درون و بین مولکولی در زنجیرهای هیدروژل، میزان پیوند هیدروژنی مابین دارو و هیدروژل کم می‌باشد.

بین دارو و هیدروژل نیز متصور می‌باشد. بنابراین، در ادامه برهمکنش مابین دارو و هیدروژل بررسی شده است. نتایج حاصل در شکل ۹ ارائه شده است.

برهمکنش و اندروالس مابین زنجیرها یکی از نیروهای حاکم بر سیستم بوده و نقش مهمی در نگهداری زنجیرها در کنار یکدیگر دارد. احتمال وجود چنین برهمکنشی ما



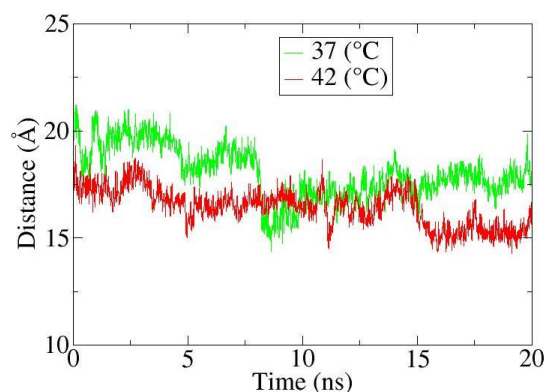
شکل ۹ برهمکنش و اندروالس مابین دارو و هیدروژل در طول مدت شبیه‌سازی دینامیک مولکولی. با توجه به ماهیت دینامیک سیستم و تغییر موقعیت دارو و زنجیرها نسبت به یکدیگر در طول زمان شبیه‌سازی، میزان انرژی برهمکنش و اندوالس محاسبه شده در طول زمان تغییر یافته است.



شکل ۱۰ موقعیت دارو نسبت به هیدروژل در نیمه اول نیمه اول و دوم شبیه‌سازی دینامیک مولکولی. فقط یک تصویر به‌عنوان نمونه ارائه شده است. الف و ب به ترتیب مربوط به دمای ۳۷ و ۴۲ درجه سانتی‌گراد می‌باشند. دارو در حفره موجود در بخش خارجی هیدروژل قرار گرفته است. بررسی موقعیت دارو در طول مدت زمان شبیه‌سازی نشان می‌دهد که دارو برحسب شرایط می‌تواند وارد حفره شده و یا از آن خارج شود. وجود این فرایند دینامیک برای جذب دارو و سپس آزاد سازی آن جهت اثر بر بافت هدف ضروری می‌باشد.

در شکل ۱۰ مشخص است که برهمکنش واندروالس در نیمه اول شبیه سازی دینامیک مولکولی در سیستم مورد مطالعه در دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد بیشتر از برهمکنش در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد می‌باشد. در نیمه دوم شبیه سازی عکس این حالت مشاهده می‌شود. با در نظر گرفتن حالت دینامیک در شبیه‌سازی دینامیک مولکولی این مشاهده قابل توجیه می‌باشد. در شکل ۱۰ موقعیت دارو و هیدروژل نسبت به یکدیگر ارائه شده‌اند. مطابق با شکل ۹ مشخص است که در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در نیمه اول شبیه‌سازی برهمکنش واندروالس ضعیف‌تری بین دارو و هیدروژل برقرار است. طبق شکل ۱۰-الف قابل مشاهده است که دارو در نیمه اول شبیه‌سازی مقداری از هیدروژل فاصله گرفته و به خوبی داخل حفره ایجاد شده در داخل هیدروژل قرار نگرفته است. در تصویر مربوط به نیمه دوم مربوط به همان دما، مشخص است که دارو بیشتر در داخل حفره قرار گرفته و در نتیجه برهمکنش قویتری بین دارو و هیدروژل برقرار می‌شود. در بخش ب همان شکل مشخص است که در نیمه اول شبیه‌سازی دارو به خوبی در داخل حفره قرار گرفته است،

اما در نیمه دوم تا حدودی از حفره خارج شده است. لازم به ذکر است که در این بخش فقط چند تصویر از کل شبیه‌سازی دینامیک مولکولی به‌عنوان نمونه ارائه شده‌اند. فاصله مرکز جرم دارو و سیستم هیدروژل در شکل ۱۱ ارائه شده است. مقایسه داده‌های این شکل با شکل ۹ نکات جالب توجهی را آشکار می‌کند. به‌عنوان مثال، در فاصله زمانی صفر تا حدود ۱۰ نانوثانیه فاصله مرکز جرم دارو و هیدروژل اندکی بیشتر است. در همین محدوده زمانی انرژی و اندروالس بین این دو گونه اندکی کمتر می‌باشد. در بازه زمانی حدود ۱۰ تا ۱۵ نانوثانیه فاصله دو گونه با یکدیگر کاهش می‌یابد. در این بازه زمانی، انرژی برهمکنش واندروالسی منفی‌تر می‌شود. در بازه حدود ۱۵ تا ۲۰ نانوثانیه فاصله دو گونه مجدداً اندکی افزایش می‌یابد. در همین دوره زمانی، از انرژی واندروالس مقداری کاسته می‌شود. مشابه همین توضیحات به‌صورت برعکس در مورد سیستم در دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد نیز قابل بیان می‌باشد. به‌عنوان مثال، در بازه زمانی صفر تا ۱۳ نانوثانیه فاصله دو گونه از یکدیگر کمتر بوده و بنابراین انرژی برهمکنش واندروالس منفی‌تر است.



شکل ۱۱ فاصله مرکز جرم دارو و هیدروژل. دارو فاصله نسبی خود از هیدروژل را حفظ کرده است. با توجه به وجود برهمکنش‌های واندروالس و پیوند هیدروژنی مابین دارو و هیدروژل در طول مدت زمان شبیه‌سازی، حفظ فاصله نسبی و تقریباً یکنواخت مابین دارو و هیدروژل قابل توجیه می‌باشد.

مطالعه داکینگ و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی بر روی سیستم هیدروژل متشکل از هشت زنجیر و داروی

۴- نتیجه‌گیری

Interfaces 10:17672–17684.

[5] Mohd-Zahid MH, Mohamud R, Che Abdullah CA, et al (2019) Colorectal cancer stem cells: A review of targeted drug delivery by gold nanoparticles. RSC Adv. 10:973–985

[6] Yan T, Cheng J, Liu Z, et al (2018) Acid-sensitive polymeric vector targeting to hepatocarcinoma cells via glycyrrhetic acid receptor-mediated endocytosis. Mater Sci Eng C 87:32–40.

[7] Jansook P, Ogawa N, Loftsson T (2018) Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. Int J Pharm 535:272–284.

[8] Mura P (2020) Advantages of the combined use of cyclodextrins and nanocarriers in drug delivery: A review. Int J Pharm 579:119181.

[9] Tang P, Ma X, Wu D, et al (2016) Posaconazole/hydroxypropyl- β -cyclodextrin host-guest system: Improving dissolution while maintaining antifungal activity. Carbohydr Polym 142:16–23.

[10] Patel MR, Lamprou DA, Vavia PR (2020) Synthesis, Characterization, and Drug Delivery Application of Self-assembling Amphiphilic Cyclodextrin. AAPS PharmSciTech 21:1–16. 11.

[11] Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, et al (2018) Gastric cancer: Epidemiology, prevention, classification, and treatment. Cancer Manag. Res. 10:239–248

[12] Nagaraju GP, Srivani G, Dariya B, et al (2020) Nanoparticles guided drug delivery and imaging in gastric cancer. Semin. Cancer Biol.

[13] Davis ME, Chen Z, Shin DM (2008) Nanoparticle therapeutics: An emerging treatment modality for cancer. Nat. Rev. Drug Discov. 7:771–782

[14] Seynhaeve ALB, Amin M, Haemmerich D, et al (2020) Hyperthermia and smart drug delivery systems for solid tumor therapy. Adv Drug Deliv Rev.

[15] Adeli F, Abbasi F, Babazadeh M, Davaran S (2022) Thermo/pH dual-responsive micelles based on the host-guest interaction between benzimidazole-terminated graft copolymer and β -cyclodextrin-functionalized star block copolymer for smart drug delivery. J Nanobiotechnology 20:1–24. 16.

[16] Shi J, Zhang H, Wang L, et al (2013) PEI-derivatized fullerene drug delivery using folate as a homing device targeting to tumor. Biomaterials 34:251–261.

[17] Jiang HL, Kim YK, Arote R, et al (2007) Chitosan-graft-polyethylenimine as a gene carrier. J Control Release 117:273–280.

[18] Yaghoubi F, Motlagh NSH, Naghib SM, et al

ضد سرطان بی کالوتامید، انجام شد. مطالعات شبیه سازی دینامیک مولکولی در دو دمای ۳۷ و ۴۲ درجه سانتی گراد انجام شد. بررسی پایداری سیستم در دو دما مشخص کرد سیستم هیدروژلی در هر دو دما پایدار می باشد. با این وجود، در دمای ۴۲ درجه سانتی گراد سیستم مقداری انبساط از خود نشان می دهد. بررسی نتایج حاصل مشخص کرد که برهمکنش های از نوع پیوند هیدروژنی درون و بین مولکولی در زنجیرهای هیدروژل و نیز برهمکنش واندروالس، مهمترین عوامل در نگه داشتن زنجیرها در مجاورت یکدیگر می باشند. انرژی آزاد اتصال بین دارو و سیستم هیدروژل محاسبه شد. نتایج نشان دهنده عدم وابستگی انرژی اتصال به دما می باشد. برهمکنش واندروالس مابین دارو و هیدروژل اصلی ترین عامل پایداری سیستم دارو/هیدروژل به شمار رفته و برهمکنش پیوند هیدروژنی تاثیر بسیار ناچیزی در پایداری سیستم دارد. با توجه به حالت دینامیک سیستم، فاصله دارو با هیدروژل متغیر است و انرژی واندروالس نیز متناسب با آن تغییر می کند.

تشکر و قدردانی

از حمایت مالی دانشگاه تبریز در راستای انجام مطالعه حاضر قدردانی می شود.

۵- منابع

[1] Bao Y, Yin L, Liu L, Chen L (2020) Acid-sensitive ROS-triggered dextran-based drug delivery system for advanced chemo-photodynamic synergistic therapy. J Biomed Mater Res - Part A 108:148–156.

[2] Tang K, Zhang Y, Zhang H, et al (2012) Delivery of chemotherapeutic drugs in tumour cell-derived microparticles. Nat Commun 3:1–11.

[3] Al-Attar T, Madihally S V. (2020) Recent advances in the combination delivery of drug for leukemia and other cancers. Expert Opin. Drug Deliv. 17

[4] Wei X, Liu L, Guo X, et al (2018) Light-Activated ROS-Responsive Nanoplatform Codelivering Apatinib and Doxorubicin for Enhanced Chemo-Photodynamic Therapy of Multidrug-Resistant Tumors. ACS Appl Mater

nitrogen-doped graphene oxides as temperature-responsive drug delivery systems. *Int J Hyperth* 33:785–795.

[32] Ghadari R (2016) A study on the interactions of amino acids with nitrogen doped graphene; docking, MD simulation, and QM/MM studies. *Phys Chem Chem Phys* 18:4352–4361.

[33] Zhang S, Bellinger AM, Glettig DL, et al (2015) A pH-responsive supramolecular polymer gel as an enteric elastomer for use in gastric devices. *Nat Mater* 14:1065–1071.

[34] Hanwell MD, Curtis DE, Lonie DC, et al (2012) Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J Cheminform* 4:1–17.

[35] Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, et al (2009) Gaussian 09. Gaussian 09 (Rev. D01), Gaussian, Inc., Wallingfor

[36] Felegari Z, Monajjemi M (2015) AIM and NBO analyses on the interaction between SWCNT and cyclophosphamide as an anticancer drug: A density functional theory study. *J Theor Comput Chem* 14:1550021.

[37] Vosko SH, Wilk L, Nusair M (1980) Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Can J Phys* 58:1200–1211.

[38] Stephens PJ, Devlin FJ, Chabalowski CF, Frisch MJ (1994) Ab Initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. *J Phys Chem* 98:11623–11627.

[39] Trott O, Olson AJ (2010) AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem* 31:455–461.

[40] Case DA, Cerutti DS, Cheatham TE, et al (2017), AMBER 2017, University of California, San Francisco.

[41] Wang J, Wolf RM, Caldwell JW, et al (2004) Development and testing of a general amber force field. *J Comput Chem* 25:1157–1174.

[42] Wang J, Wang W, Kollman PA, Case DA (2006) Automatic atom type and bond type perception in molecular mechanical calculations. *J Mol Graph Model* 25:247–260.

[43] Jorgensen WL, Chandrasekhar J, Madura JD, et al (1983) Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *J Chem Phys* 79:926.

[44] Adcock SA, McCammon JA (2006) Molecular dynamics: Survey of methods for simulating the activity of proteins. *Chem. Rev.* 106:1589–1615

[45] Allen MP, Tildesley DJ (1987) Computer simulation of liquids. Clarendon Press

[46] Ryckaert JP, Ciccotti G, Berendsen HJC (1977) Numerical integration of the cartesian equations of motion of a system with constraints: molecular

(2022) A functionalized graphene oxide with improved cytocompatibility for stimuli-responsive co-delivery of curcumin and doxorubicin in cancer treatment. *Sci Reports* 2022 121 12:1–18.

[19] Tong X, Ga L, Ai J, Wang Y (2022) Progress in cancer drug delivery based on AS1411 oriented nanomaterials. *J Nanobiotechnology* 20:1–36. 20.

[20] Carvalho J, Paiva A, Cabral Campello MP, et al (2019) Aptamer-based Targeted Delivery of a G-quadruplex Ligand in Cervical Cancer Cells. *Sci Reports* 2019 91 9:1–12.

[21] Rosenberg JE, Bambury RM, Van Allen EM, et al (2014) A phase II trial of AS1411 (a novel nucleolin-targeted DNA aptamer) in metastatic renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 32:178–187.

[22] Yazdian-Robati R, Bayat P, Oroojalian F, et al (2020) Therapeutic applications of AS1411 aptamer, an update review. *Int J Biol Macromol* 155:1420–1431.

[23] Ramezanpour M, Leung SSW, Delgado-Magnero KH, et al (2016) Computational and experimental approaches for investigating nanoparticle-based drug delivery systems. *Biochim Biophys Acta - Biomembr* 1858:1688–1709.

[24] Hathout RM, Metwally AA, Woodman TJ, Hardy JG (2020) Prediction of Drug Loading in the Gelatin Matrix Using Computational Methods. *ACS Omega* 5:1549–1556.

[25] Van Gunsteren WF, Bakowies D, Baron R, et al (2006) Biomolecular modeling: Goals, problems, perspectives. *Angew. Chemie - Int. Ed.* 45:4064–4092

[26] Akyuz L (2020) An imine based COF as a smart carrier for targeted drug delivery: From synthesis to computational studies. *Microporous Mesoporous Mater* 294:109850.

[27] Ghadri Z, Raissi H, Shahabi M, Farzad F (2020) Molecular dynamics simulation study of Glycine tip-functionalisation of single-walled carbon nanotubes as emerging nanovectors for the delivery of anticancer drugs. *Mol Simul* 46:111–120.

[28] Ghadari R, Kashefi A (2019) Amino Acid Functionalized Single-Wall Carbon Nanotubes in Thermoresponsive Drug Delivery Systems: A Computational Study. *ChemistrySelect* 4:1516–1524.

[29] Ghadari R, Sabri A (2019) In silico study on core-shell pseudodendrimeric glycoside structures in drug delivery related usages. *Polyhedron* 160:10–19.

[30] Ghadari R (2017) Nitrogen doped nanographene structures; study on the adsorption of nucleobases, nucleotides, and their triphosphate derivatives using mixed docking, MD, and QM/MM approaches. *J Chem Phys* 146:44105.

[31] Ghadari R, Kashefi A (2017) A computational study on the usability of amino acid-functionalised

- [50] Laskowski RA, Swindells MB (2011) LigPlot+: Multiple Ligand-Protein Interaction Diagrams for Drug Discovery. *J Chem Inf Model* 51:2778–2786.
- [51] Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, et al (2002) The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol* 43:33–56.
- [52] Jones JE (1924) On the Determination of Molecular Fields. II. From the Equation of State of a Gas. *Proc R Soc A Math Phys Eng Sci* 106:463–477.
- dynamics of n-alkanes. *J Comput Phys* 23:327–341.
- [47] Genheden S, Ryde U (2015) The MM/PBSA and MM/GBSA methods to estimate ligand-binding affinities. *Expert Opin Drug Discov* 10:449–461.
- [48] Miller BR, McGee TD, Swails JM, et al (2012) MMPBSA.py : An Efficient Program for End-State Free Energy Calculations. *J Chem Theory Comput* 8:3314–3321.
- [49] Humphrey W, Dalke A, Schulten K (1996) VMD: Visual molecular dynamics. *J Mol Graph* 14:33–38.

Evaluation of Interactions between Amid/Acid Hydrogel with Bicalotamide Anticancer Drug Using Molecular Dynamics

Rahim Ghadari,^{1,*} Siamak Ahmadzadeh²

1 Associate Professor of Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Tabriz, 5166616471, Tabriz, Iran

2 M.Sc. degree of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Tabriz, 5166616471, Tabriz, Iran

r-ghadari@tabrizu.ac.ir

Receipt: 2021/04/05

Accepted: 2022/05/29

Abstract

Designing new drug delivery systems is important; therefore, in the present study the interaction between an anti-cancer drug, bicalutamide, and an amide/acid hydrogel was studied. Analyzing was done by using docking and molecular dynamics simulation methods. Molecular dynamics simulations were performed at 37 and 42 °C. The results showed that the binding free energies of the drug to the hydrogel system at two temperatures were similar, and altering the temperature did not affect the stability of the system. The van der Waals interaction is the most crucial interaction between the drug and the hydrogel, which depends on the distance between the drug and hydrogel. Intra- and intermolecular hydrogen bonds and van der Waals interactions are the major factors in the stability of the hydrogel system. Due to the stability of the studied system, it can be used as a drug carrier.

Keyword: Drug delivery; hydrogel; van der Waals interaction; molecular dynamics