Molecular Engineering of Mono-Chlorotriazinyl-Functionalized Betacyclodextrin-Based Nanocarriers for Targeted Methotrexate Delivery: A Molecular Docking and Dynamics Simulation Study

Raziye Basiri[1], Parvin Asadi[2,3*] and Mohammad Dinari[1]

1- Department of Chemistry, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran
2- Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Bioinformatics Research Center, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
* Corresponding author, Email: a asadi@pham.mui.ac.ir

ABSTRACT

Introduction and Objectives: Betacyclodextrins, as drug carriers, increase the bioavailability of drugs. To enhance the stability of the complex and increase the aqueous solubility of poorly water-soluble drugs, the hydroxyl groups of the betacyclodextrin rings can be modified through chemical alterations. In this study, the interaction between the anticancer drug methotrexate and cyclodextrin, as well as cyclodextrin substituted with mono-chlorotriazinyl, was investigated via docking studies and molecular modeling.

Method: To determine the orientation and binding extent of methotrexate to cyclodextrin and to mono-chlorotriazinyl-substituted cyclodextrin, molecular docking calculations were performed using AutoDock 4.2 software. The study examined various positions of mono-chlorotriazinyl substitution on the cyclodextrin structure, and the best docked conformation obtained from the docking results was subjected to molecular dynamics simulations for 500 nanoseconds to assess the stability of the drug-carrier complex.

Results: The most favorable binding energy and conformer were for cyclodextrin bearing the mono-chlorotriazinyl substituent at glucose units 1, 2, and 5 (3-mct). Root mean square deviation plots and hydrogen-bond analyses derived from the molecular dynamics simulation of this complex, methotrexate was found to stabilize the complexes, and the complexes exhibited more negative van der Waals interaction energies compared to electrostatic interaction energies. Radius of gyration for the complexed state was slightly lower than for the free state, attributed to water molecules leaving the cavity and the replacement of methotrexate within the mct cavity at a 1:1 ratio. Additionally, the 3-mct substituent increases the accessible surface area for solvent molecules due to its three mono-chlorotriazinyl groups.

Conclusion: Based on the docking and molecular dynamics simulations analyses, cyclodextrins bearing the mono-chlorotriazinyl substituent display a greater capability to interact with methotrexate than native cyclodextrin, forming a more stable complex over 500 nanoseconds of simulation. Therefore, this 3-mct substituted betacyclodextrin is recommended for experimental studies.

Keywords: Molecular dynamics simulation, Betacyclodextrin, Targeted drug delivery, Molecular docking, Methotrexate.

مهندسی مولکولی نانوحامل‌های مبتنی بر بتاسیکلودکسترین اصلاح‌شده با مونوکلروتری‌آزینیل برای دارورسانی هدفمند متوترکسات: مطالعه داکینگ و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

راضیه بصیری[۱]، پروین اسدی[۲و۳*] و محمد دیناری[۱]

۱- دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- مرکز تحقیقات بیوانفورماتیک، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

*** نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: asadi@pham.mui.ac.ir**

نسخه پیش از انتشار

چکیده

مقدمه و اهداف: بتاسیکلودکسترین‌ها، به‌عنوان حامل‌های دارویی باعث افزایش زیست‌دستیابی داروها می‌شوند. به‌منظور افزایش پایداری کمپلکس و بالا بردن حلالیت داروهای کم‌محلول در آب می‌توان ساختار بتاسیکلودکسترین را از طریق اصلاحات شیمیایی تغییر داد. در این مطالعه برهمکنش بین داروی ضد سرطان متوتروکسات با سیکلودکسترین و سیکلودکسترین دارای استخلاف مونوکلروتری‌آزینیل از دیدگاه مولکولی بررسی شد.

روش کار: به‌منظور به‌دست آوردن نحوه جهت‌گیری و میزان اتصال داروی متوتروکسات به سامانه، محاسبات داکینگ مولکولی توسط نرم‌افزار Auto Dock 4.2 انجام شد. این مطالعه برای موقعیت‌های مختلف استخلاف مونوکلروتری‌آزینیل روی ساختار سیکلودکسترین بررسی شد و سپس بهترین کانفورمر به‌دست‌آمده، مورد مطالعات شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در ۵۰۰ نانوثانیه قرار گرفت.

یافته‌ها: مناسب‌ترین انرژی اتصال و پیکربندی برای سیکلودکسترین دارای استخلاف مونوکلروتری‌آزینیل روی گلوکزهای شماره ۱ و ۲ و ۵ (3-mct) بود. در نمودارهای ریشه میانگین مربعات انحراف و پیوندهای هیدروژنی کمپلکس 3-mct مشاهده شد که متوتروکسات باعث پایدارشدن کمپلکس‌ها و انرژی برهمکنش واندروالسی منفی‌تری نسبت به انرژی برهمکنش الکتروستاتیکی می‌شود. شعاع ژیراسیون برای حالت کمپلکس کمتر از حالت آزاد است که به‌دلیل خارج‌شدن مولکول‌های آب از درون حفره و جایگزینی داروی متوتروکسات در حفره mct با نسبت ۱:۱ می‌باشد، همچنین در مشتق 3-mct، سطح قابل دسترس برای مولکول‌های حلال افزایش یافته است.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به‌دست‌آمده، سیکلودکسترین دارای استخلاف توانایی بهتری نسبت به سیکلودکسترین آزاد در برهمکنش با داروی متوتروکسات دارد و کمپلکس پایدارتری را در طول ۵۰۰ نانوثانیه شبیه‌سازی ایجاد می‌کند.

واژه‌های کلیدی: شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، بتاسیکلودکسترین، دارورسانی هدفمند، داکینگ مولکولی، متوتروکسات.