

ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΙΣ ΣΥΜΠΛΟΚΟΥ ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ ΚΑΙ Β-ΚΥΚΛΟΔΕΞΤΡΙΝΗΣ ΣΕ ΥΔΑΤΙΚΟ ΔΙΑΛΥΜΑ

Γ. Μικαελιάν¹, Ι. Πιττερού¹, Α. Δέτση^{1,*}, Γ. Μεγαριώτης^{1,**}, Δ. Θεοδώρου¹,

¹Σχολή Χημικών Μηχανικών, ΕΜΠ, Τ.Θ. 15780, Αθήνα, Ελλάδα

* adetsi@chemeng.ntua.gr

** greqm@mail.ntua.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία μελετάται η διαδικασία της συμπλοκοποίησης μεταξύ της ντοπαμίνης (DP), ενός σημαντικού νευροδιαβιβαστή, με τη β-κυκλοδεξτρίνη (β-CD), έναν κυκλικό ολιγοσακχαρίτη που παράγεται από την ενζυμική αποικοδόμηση του αμύλου.^[1]

Πραγματοποιήθηκαν ατομιστικές προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής μεγάλης κλίμακας στον ελληνικό υπερυπολογιστή ARIS. Αφού επιβεβαιώθηκε ο σχηματισμός του συμπλόκου, διεξάχθηκαν υπολογισμοί που παρέχουν ποιοτικές και ποσοτικές εκτιμήσεις για τις κινητήριες δυνάμεις που οδηγούν στη συμπλοκοποίηση. Συγκεκριμένα, εντοπίστηκαν οι δεσμοί υδρογόνου μεταξύ των μορίων του συμπλόκου, αλλά και με τα μόρια νερού, προκειμένου να εξεταστεί η συνεισφορά του δικτύου δεσμών υδρογόνου στη συμπλοκοποίηση.

Στη συνέχεια μελετήθηκε η εκτόπιση των παγιδευμένων μορίων νερού από την κοιλότητα της β-CD κατά τη συμπλοκοποίηση με τη βοήθεια της ανάλυσης δεσμών υδρογόνου, διαγραμμάτων ακτινικής συνάρτησης κατανομής, καθώς και προσπελάσιμων από το διαλύτη εμβαδών επιφανείας (SASA). Οι υπολογισμοί SASA παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την ενίσχυση της διαλυτότητας ενός οργανικού μορίου (της DP εν προκειμένω) όταν συμπλοκοποιείται με τη β-CD.

Όσον αφορά στη θερμοδυναμική περιγραφή των υπό εξέταση συστημάτων, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της γραμμικής ενέργειας αλληλεπίδρασης (Linear Interaction Energy)^[2-4] με τις κατάλληλες παραμέτρους^[5], προκειμένου να εκτιμηθεί η ελεύθερη ενέργεια Gibbs της συμπλοκοποίησης ως άθροισμα συνεισφορών από ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις και αλληλεπιδράσεις Lennard-Jones. Σημειώνεται ότι όλοι οι παραπάνω υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν τόσο για το ουδέτερο, όσο και για το πρωτονιωμένο μόριο της DP.

Σε μια προσπάθεια να συγκριθούν τα αποτελέσματα της θεωρητικής μελέτης με πειραματικά δεδομένα, πραγματοποιήθηκε η συμπλοκοποίηση της DP σε β-CD με τη μέθοδο kneading^[6]. Μέσω φασματοσκοπίας ¹H NMR διαπιστώθηκε ότι ο αρωματικός δακτύλιος της DP εισέρχεται στην υδρόφοβη κοιλότητα της β-CD ενώ η αμινο-ομάδα κατευθύνεται προς τη μικρής διαμέτρου στεφάνη του κόλουρου κώνου, αλληλεπιδρώντας ισχυρά μέσω δεσμών υδρογόνου με το Η-6 της β-CD. Τα

αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τους θεωρητικούς υπολογισμούς. Επιπλέον, μελετήθηκε *in vitro* το προφίλ αποδέσμευσης της DP από το σύμπλοκο εγκλεισμού στους 37 °C και σε ρυθμιστικό διάλυμα pH 7.4, οπότε παρατηρήθηκε ταχεία αποδέσμευση (“burst effect”) κατά τα πρώτα 20 λεπτά (~70%) ενώ η αποδέσμευση συνεχίστηκε με σταθερό ρυθμό έως 200 min. Το κινητικό μοντέλο που ακολουθείται κατά την αποδέσμευση της DP είναι το μοντέλο Higuchi^[6,7].

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Μοριακές προσομοιώσεις, Βιοφυσική, Υπερμοριακά σύμπλοκα, Ντοπαμίνη, β-Κυκλοδεξτρίνη

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] Fourmentin, S., Crini, G., & Lichtfouse, E. (Eds.). (2018). Cyclodextrin Fundamentals, Reactivity and Analysis. Springer International Publishing.
- [2] Åqvist, J., Medina, C., & Samuelsson, J. E. (1994). *Protein Eng., Des. Sel.* 7(3): 385-391.
- [3] Aqvist, J., & Marelus, J. (2001). *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 4(8): 613-626.
- [4] Gutiérrez-de-Terán, H., & Åqvist, J. (2012). *Computational Drug Discovery and Design.* Springer, New York, NY.
- [5] Montalvo-Acosta, J. J., Pacak, P., Gomes, D. E. B., & Cecchini, M. (2018). *J. Phys. Chem. B.* 122(26): 6810-6814.
- [6] Chatzidaki, M., Kostopoulou, I., Kourtesi, C., Pitterou, I., Avramiotis, S., Xenakis, A., & Detsi, A. (2020). *Colloids Surf. A Physicochem. Eng.* 603: 125262.
- [7] Halahlah, A., Kavetsou, E., Pitterou, I., Grigorakis, S., Loupassaki, S., Tziveleka, L. A., Kikionis, S., Ioannou, E., & Detsi, A. (2021). *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 65: 102660.