

نقش مطالعات کوانتومی در طراحی مناسب داروی متفورمین

فرانک مرادیان پور^{۱*}، عظیم سلطان آبادی^۲، زهرا فخری^۳

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد شیمی- فیزیک، دانشکده شیمی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

۲- استادیار گروه شیمی- فیزیک، دانشکده شیمی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

۳- استادیار گروه شیمی- فیزیک، دانشکده شیمی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

چکیده

در این پژوهش با استفاده از نظریه تابع چگالی (DFT)، به بررسی بعضی از خواص ساختاری داروی ضد دیابت متفورمین پرداخته شد. پارامترهای هندسی بهینه شده مانند طول پیوند، زاویه پیوند و زاویه دو وجهی با استفاده از محاسبات دقیق DFT به دست آمد. اوربیتال‌های مولکولی و توزیع چگالی الکترون می‌توانند جزئیات پیچیده‌ای از چشم‌انداز روشن متفورمین را ارائه دهند. بنابراین در این پژوهش مطالب ارزشمندی از داروی متفورمین که به طور گسترده تجویز می‌شود برای پیشرفت در طراحی دارو فراهم شده است.

کلمات کلیدی: نظریه تابع چگالی، دیابت، متفورمین

۱. مقدمه

متفورمین، که از نظر شیمیایی با نام ۱،۱-دی‌متیل‌بیگوانید شناخته می‌شود، عضوی از دسته داروهای بیگوانید است. ساختار مولکولی آن شامل یک بخش بیگوانید است که با دو گروه گوانیدین متصل به یک زنجیره آلکیل مشخص می‌شود. این ساختار متمایز، نقش محوری در فعالیت بیولوژیکی دارو ایفا می‌کند و به اثرات دارویی آن فراتر از کنترل قند خون کمک می‌کند. متفورمین در درجه اول با کاهش سطح گلوکز خون از طریق مکانیسم‌های متعدد، از جمله مهار گلوکونئوژنز کبدی و افزایش حساسیت به انسولین محیطی، عمل می‌کند [۱]. فراتر از نقش تاثیرگذار متفورمین در مدیریت دیابت، به دلیل کاربردهای بالقوه‌اش در شرایط مختلف فیزیولوژیکی و پاتولوژیک مورد توجه قرار گرفته است. مطالعات نشان داده است که این دارو نقش مهمی در مهار سلول‌های سرطانی مختلف داشته است [۲]. علاوه بر این، متفورمین فواید قلبی عروقی نیز دارد و تحقیقات نشان می‌دهد که با کاهش خطر بیماری‌های قلبی عروقی در بیماران دیابتی مرتبط است. تأثیر این دارو بر متابولیسم لیپید، عملکرد اندوتلیال و التهاب ممکن است در این اثرات محافظتی قلبی نقش داشته باشد [۳]. تنظیم ساختار دارو بر اساس درک جامع از خواص مولکولی آن، راه‌هایی را برای بهینه‌سازی مداخلات درمانی و گسترش دامنه کاربردهای متفورمین در شرایط مختلف پزشکی باز می‌کند. خواص ساختاری متفورمین با اثرات دارویی متنوع آن پیوند خورده و فراتر از کنترل قند خون، کاربردهای بالقوه‌ای در سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک دارد [۴]. بنابراین در این پژوهش با درک اهمیت داروی متفورمین، با استفاده از مطالعات کوانتومی راهی برای اثرگذاری بیشتر این دارو بر بیماری‌ها باز خواهد شد.

*faranakm816@gmail.com



۲. موارد مصرف متفورمین

متفورمین، داروی مرسوم برای درمان دیابت نوع ۲، می‌باشد که به طور گسترده در محیط‌های پزشکی تجویز می‌شود. نحوه عملکرد اصلی آن شامل کاهش تولید گلوکز کبدی، افزایش حساسیت به انسولین در بافت‌های محیطی و افزایش جذب گلوکز توسط سلول‌های عضلانی است. اثرات درمانی متفورمین فراتر از دیابت و سرطان است و تحقیقات نشان می‌دهد که این دارو دارای خواص محافظت عصبی در بیماری‌های نورودژنراتیو است [۴].

۳. روش‌های تقریبی DFT

نظریه تابعی چگالی (DFT) یک روش محاسباتی است که برای تعیین ساختار الکترونیکی اتم‌ها، مولکول‌ها و جامدات استفاده می‌شود. این روش به دلیل تعادل بین دقت و کارایی محاسباتی، به یک رویکرد محبوب تبدیل شده است [۵].

۴. مجموعه پایه

مجموعه پایه، مجموعه‌ای از توابع است که برای توصیف شکل اوربیتال‌ها در یک اتم استفاده می‌شود. مجموعه پایه باید هنگام انجام محاسبات *ab initio* یا نظریه تابعی چگالی مشخص شود [۶].

۵. انرژی HOMO و LUMO و شکاف انرژی

دو اوربیتال مولکولی مهم MO، اوربیتال‌های مرزی نامیده می‌شوند که در مرزهای بیرونی الکترون‌های مولکول‌ها قرار دارند. این MOها عبارتند از اوربیتال مولکولی با بالاترین تراز اشغال شده (HOMO) و اوربیتال مولکولی با پایین‌ترین تراز اشغال نشده (LUMO). اختلاف انرژی بین دو اوربیتال HOMO و LUMO، شکاف انرژی نامیده می‌شود [۶].

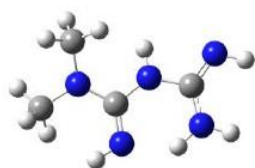
۶. بحث و نتیجه گیری

محاسبات نظریه تابعی چگالی (DFT) که بر روی مولکول متفورمین انجام شده است، بینش‌های جامعی در مورد خواص ساختاری آن به دست داده است. پارامترهای هندسی، شامل طول پیوند، زوایای پیوند و زوایای دو وجهی، به طور سیستماتیک با استفاده از مجموعه‌های تابعی و پایه DFT انتخاب شده بهینه شدند. طول‌ها و زوایای پیوند بهینه‌شده در مولکول متفورمین در جدول (۱) ارائه شده است. این نتایج، آرایش فضایی دقیق اتم‌ها را نشان می‌دهد. به عنوان مثال، طول پیوند C-N برابر با ۱۳۹۲/۱ آنگستروم، فاصله‌ی مشخصه بین اتم‌های کربن و نیتروژن در داروی متفورمین را نشان می‌دهد. علاوه بر این، زوایای پیوند C-N-N و N-C-N، به ترتیب با مقادیر تقریبی ۱۱۹/۴۹ درجه و ۱۲۵/۶۴۹ درجه، شکل کلی مولکول را روشن می‌کنند.

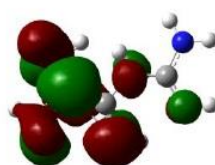
جدول ۱- طول پیوندها بر حسب درجه آنگستروم و زاویه‌ها بر حسب درجه برای متفورمین.

طول پیوند	اندازه بر حسب آنگستروم	زاویه پیوند	اندازه بر حسب درجه
C-H	۱/۰۹۱	H-C-H	۱۰۷/۶۰
C-N	۱/۳۹۲	H-C-N	۱۱۰/۲۴۹
C=N	۱/۲۹۵	N-C=N	۱۲۵/۶۴۹
N-H	۱/۰۲۷	C-N-N	۱۱۹/۴۹
		H-N=C	۱۱۳/۷۵۷
		H-N-H	۱۱۷/۶۵۷

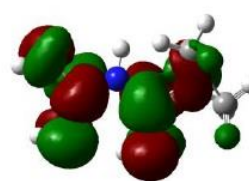
شکل (۱) مقادیر سطوح انرژی EHOMO و ELUMO را برای ساختارها نشان می‌دهد. همانطور که در جدول (۲) مشاهده می‌شود، مقادیر انرژی دو اوربیتال مولکولی مرزی برای ساختارهای مورد مطالعه متفاوت است.



Metformin



Metformin HOMO



Metformin LUMO

شکل ۱- متفورمین و سطوح HOMO و LUMO

توزیع شکل‌های HOMO و LUMO برای ساختارهای مورد مطالعه در این مطالعه در شکل (۱) نشان داده شده است، که در آن رنگ سبز نشان دهنده بارهای مثبت و رنگ قرمز نشان دهنده بارهای منفی است. این اوربیتال‌های مرزی، دو لبه‌ی نواری ظریف و رسانش را نشان می‌دهند و بر اساس ترکیب خطی اوربیتال‌های اتمی ساخته شده‌اند.

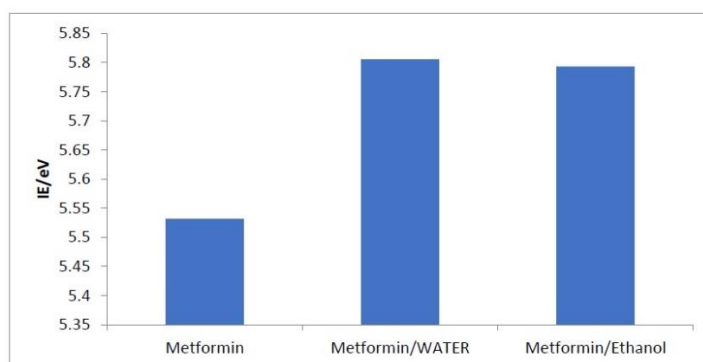
جدول ۲- برخی از خواص الکترونیکی متفورمین و متفورمین/آب و متفورمین/اتانول

متفورمین - الکل	متفورمین-آب	متفورمین	
-۴۳۲/۶۷۷	-۴۳۲/۶۷۷	-۴۳۲/۶۵۱	انرژی کل بر حسب الکترون ولت
-۵/۷۹۲۹	-۵/۸۰۵۸	-۵/۵۳۲	HOMO
۰/۷۲۷۶	۰/۷۱۸۰	۰/۸۲۱۵	LUMO
۶/۵۲۰۵	۶/۵۲۳۸	۶/۳۵۳۴	شکاف انرژی

همان طور که جدول (۲) نشان می‌دهد، مقدار شکاف انرژی برای ترکیبات مورد مطالعه محاسبه شد، داده‌های انرژی نشان می‌دهند؛ با افزودن حلال، چه آب و چه اتانول، افزایش شکاف انرژی (Egap) را مشاهده می‌کنیم.

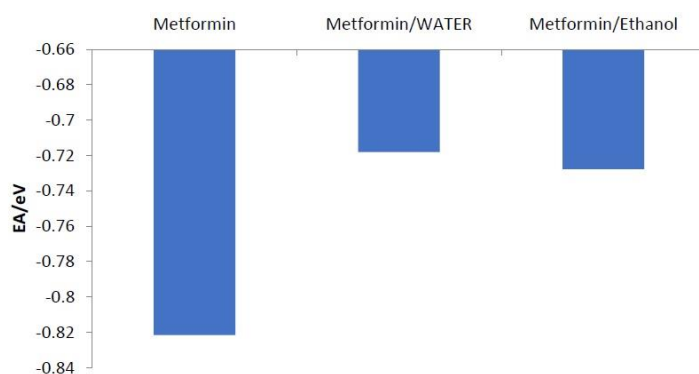
۱.۶ انرژی یونیزاسیون (IE)، الکترون خواهی (EA)، انرژی فرمی (EN)

انرژی یونیزاسیون (IE)، الکترون خواهی (EA) و انرژی فرمی (EN) برای تمام ساختارهای مورد مطالعه محاسبه شدند (همانطور که در شکل (۲) نشان داده شده است). نتایج نشان داد که حداکثر مقدار (IE) در متفورمین با آب (متفورمین/آب) و حداقل مقادیر در متفورمین است، یعنی افزودن آب برای متفورمین باعث افزایش (IE) می‌شود.



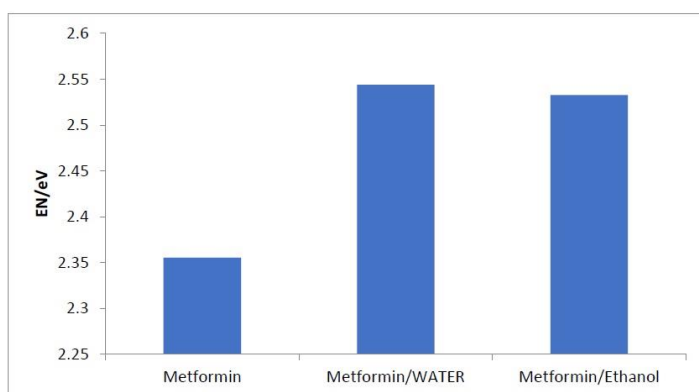
شکل ۲- انرژی یونیزاسیون بر حسب الکترون ولت برای متفورمین، متفورمین/آب، متفورمین/اتانول.

به علاوه، الکترون خواهی (EA) برای تمام ساختارهای مورد مطالعه محاسبه شد. همان طور که شکل (۳) نشان می دهد، حداکثر مقدار (EA) در متفورمین با آب (متفورمین/آب) و حداقل مقادیر در متفورمین است، یعنی افزودن آب برای متفورمین باعث افزایش (EA) می شود.



شکل ۳- الکترون خواهی بر حسب الکترون ولت برای متفورمین، متفورمین/آب، متفورمین/اتانول.

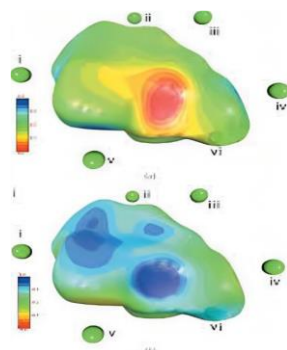
بر اساس شکل (۴) میزان انرژی فرمی (EN)، برای ساختارها محاسبه شده است. همان طور که نتایج نشان می دهد؛ حداکثر مقدار (EN) در متفورمین با آب (متفورمین/آب) و حداقل مقادیر در متفورمین است، یعنی اضافه کردن آب برای متفورمین باعث افزایش (EN) می شود.



شکل ۴- انرژی فرمی بر حسب الکترون ولت برای متفورمین، متفورمین/آب، متفورمین/اتانول.

۲.۶ چگالی الکترون (Electron Density)

شکل (۵) توزیع چگالی الکترونی را در ساختارهای متفورمین (فقط متفورمین/آب یا اتانول) نشان می دهد. نواحی با چگالی الکترونی بالا مربوط به مکان های واکنش پذیر بالقوه هستند.



شکل ۵- دانسیته الکترونی

۷. نتیجه گیری

نتایج این پژوهش نشان داد که، طول پیوندها، زوایای پیوند و زوایای دووجهی که از طریق محاسبات نظریه تابعی چگالی (DFT) تعیین شده‌اند، به درک ما از ترکیب و انعطاف پذیری داروها کمک می‌کنند. خواص ساختاری و الکترونیکی متفورمین از عوامل اساسی مؤثر در فعالیت دارویی آن هستند. همچنین، تجزیه و تحلیل دقیق ساختار متفورمین، بینش‌هایی را در مورد اثرات درمانی متنوع آن ارائه می‌دهد.

۸. مراجع

- [1] Kamali, F., Ebrahimzadeh-Rajaei, G., Mohajeri, S., Shamel, A., Khodadadi-Moghaddam, M. (2022), "A computational design of X₂₄Y₂₄ (X= B, Al, and Y= N, P) nanoclusters as effective drug carriers for metformin anticancer drug: A DFT insight" *Inorganic Chemistry Communications* **141**, pp 109527.
- [2] Hassan, S.S, Mohamed, E.F., Saleh, A.M., Shoukry, M.M., Khalf-Alla, P.A. (2024), "Design, structural characterization, DFT, molecular docking, and chemotherapeutic activity of novel platinum (II) and palladium (II) complexes derived from Metformin-based Schiff base", *Journal of Molecular Structure* **1315** pp 138830.
- [3] Paul, S.P.M., Devi, D.P., Sukumar, A.N., Praveena, G., Beula, R.J., Abiram, A. (2024), "Theoretical insights on the interaction between p-syneprine and Metformin: A DFT, QTAIM and Drug-Likeness investigation" *Computational and Theoretical Chemistry* **1233** pp 114473.
- [4] Louis, H., Akem, M.U., Benjamin, I., Chukwu, U.G., Asogwa, F.C., Adeyinka, A.S., (2023), "Modelling of Tungsten (C59W), Osmium (C59Os), and Platinum (C59Pt) Doped Fullerenes for Drug Delivery of Biguanides (BNG) and Metformin (MET): DFT Perspective" *Wiley Online Library*.
- [5] Ahmad, A., Abahussain, A., Nazir, M., Zaidi, S., (2024), "A systematic computational DFT study for the phosphorus based drug-carrier mechanism for heparin a life-saving anticoagulant for cardiovascular diseases."
- [6] Sujatha, H., Lavanya, M. (2023), "An insight to HOMO LUMO aspects in corrosion applications" *Canadian Metallurgical Quarterly* **62** pp 761-772.

