

## شبیه سازی تخریب غشای گلبول قرمز بواسطه ی پپتید ضدسرطانی تری تریپتیسین

سمیه دباغ صادق پور<sup>۱</sup>، فاطمه ابراهیمی ترکی<sup>۲</sup>، محبوبه ضرابی\*

آزمایشگاه زیست شناسی محاسباتی، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهرا تهران

\* ایمیل نویسنده مسئول مکاتبات: m.zarrabi@alzahra.ac.ir

آمار جهانی سرطان رشد ابتلا به این بیماری را از ۱۴,۱ میلیون نفر در سال ۲۰۱۴ به بیش از ۱۸ میلیون نفر در سال ۲۰۱۸ نشان می دهد. طبق پیش بینی های انجام شده، در سال های آتی سرطان رده ی نخست مرگ و میرهای دنیا را به خود اختصاص خواهد داد. تلاش برای یافتن راه کار درمانی مؤثر و با هدف غلبه بر پدیده ی مقاومت دارویی ادامه دارد. پپتیدهای تخریب کننده ی غشاء، بعنوان نسل جدیدی از داروهای مستقل از گیرنده، در درمان سرطان مطرح شده اند. این گروه از پپتیدها علاوه بر داشتن شایستگی های لازم در عدم ایجاد مقاومت دارویی، معایبی همچون سمیت سلولی بالایی داشته و نیازمند اصلاح ویژگی های ساختاری خود هستند. پیش نیازهای ضروری در این روند، درک مکانیسم ساختار-عملکرد بواسطه ی شبیه سازی دینامیک مولکولی پپتید با غشای همولیز شونده است. بر این اساس در پژوهش مذکور نقش پپتید ضد سرطانی تری تریپتیسین در برهم زنی پویایی غشای گلبول قرمز با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی انجام شد. در این راستا، هر دو سازه ی غشای گلبول قرمز با محتوای لیپیدی واقعی و پپتید تری تریپتیسین (16DX) بطور مجزا و به مدت ۱۰۰ نانوثانیه و با نیروی میدان charmm36 در دمای ۳۱۰,۱۵ درجه ی کلون، در نرم افزار گرومکس شبیه سازی شدند. در مرحله ی بعدی و به منظور ارزیابی نقش پپتید در برهم زنی آرایش لیپیدهای غشایی، سازه ی پپتید-غشای گلبول قرمز آماده شده و بار دیگر به مدت ۱۰۰ نانوثانیه و با نیروی میدان یکسان و شرایط محیطی مشابه روند قبلی، شبیه سازی شد. آنالیزهای مربوط به چگالی بار و ناهمواری سطوح غشای گلبول قرمز، و تغییرات مربوط به RMSD و RMSF پپتید مذکور پس از برهم کنش با غشای دو لایه، گویای تمایل تری تریپتیسین به تخریب غشای گلبول قرمز است. نتایج مذکور با پژوهش های آزمایشگاهی Arias و همکاران همخوانی دارد. در ادامه، انجام شبیه سازی دینامیک مولکولی هدایت شده جهت ارزیابی انرژی آزاد ما بین دو جزء پیشنهاد می شود.

**کلمات کلیدی:** دینامیک مولکولی، گرومکس

## Simulation of erythrocyte membrane disruption by the anticancer peptide tritripticin

Somayyeh Dabbagh Sadeghpour, Fatemeh Ebrahimi Tarki, Mahboobeh Zarrabi\*

Computational biology laboratory, Biotechnology department, Faculty of biological science, alzahra university

\* [m.zarrabi@alzahra.ac.ir](mailto:m.zarrabi@alzahra.ac.ir)

Global cancer statistics precisely reveal the sustainable growth of the specific disease from 14.1 million people in 2014 to more than 18 likely millions in 2018. According to predictions, cancer is going obtaining the number one cause of death in the future years. Efforts are underway to discover an effective treatment with the aim of overcoming the phenomenon of drug resistance. A membrane disrupting peptides has been introduced as a new generation of receptor-independent drugs in the treatment of cancer. Although they are less likely to cause drug resistance, they are cytotoxic to normal cells and need to modify their structural properties. An essential prerequisite in this process is to understand the structure-function mechanism by simulating the molecular dynamics of a peptide with a hemolytic membrane. Therefore, in this study, the role of the anti-cancer peptide tritripticin in disrupting the erythrocyte membrane was performed using Molecular dynamics simulations. In this regard, both erythrocyte membrane with realistic lipid content and tritripticin (1D6X), were simulated for 100ns with charmm36 force field in a isothermal-isobaric ensemble (NPT) and target temperature of 310.15K°. For analyzing peptide-membrane interaction, peptide-bilayer construct prepared and simulated for 100ns as previous condition. Analyzing charge density and roughness of bilayer surface and changes in peptide RMSD and RMSF contents, indicates the tendency of tritripticin to disrupt erythrocyte membrane. These results are consistent with experimental studies of Arias et al. In the following, it is suggested to perform steered molecular dynamics simulations to evaluate the free energy change between two components.