

## بررسی و مقایسه عملکرد نانولوله‌های کربنی آلیبده‌شده در جذب و انتقال داروی ضد سرطان لوموستین

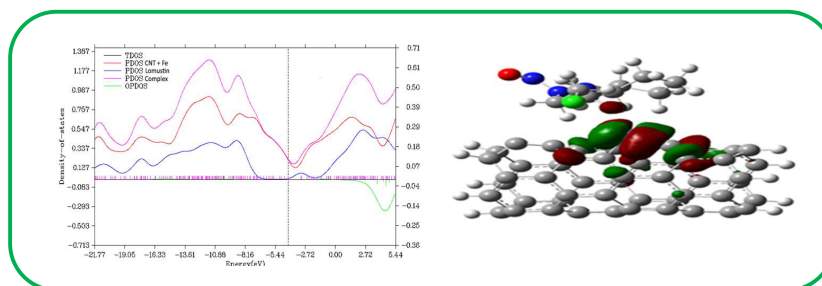
اشرف سادات قاسمی<sup>۱\*</sup>، بتول مکی آبادی<sup>۲</sup>، محمد زکریاژاد<sup>۳</sup> و فریدون اشرفی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup>استادیار گروه شیمی، دانشگاه پیام نور، صندوق پستی ۳۶۹۷-۱۹۳۹۵ تهران، ایران  
<sup>۲</sup>دانشیار گروه مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی سیرجان، سیرجان، ایران  
<sup>۳</sup>دانشیار گروه شیمی، دانشگاه پیام نور، صندوق پستی ۳۶۹۷-۱۹۳۹۵ تهران، ایران  
<sup>۴</sup>دانشیار گروه شیمی، دانشگاه پیام نور، صندوق پستی ۳۶۹۷-۱۹۳۹۵ تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۲۴ شهریور، ۱۴۰۰ تاریخ پذیرش: ۱۰ دی، ۱۴۰۰

**چکیده:** با پیدایش و گسترش فناوری نانو، نانو حامل‌هایی از قبیل نانولوله‌های کربنی می‌توانند به عنوان ابزاری مناسب برای دارورسانی هدفمند به کار گرفته شوند. در این پژوهش، ویژگی‌های شیمی-فیزیکی برهمکنش داروی ضدسرطان لوموستین (Lomustine) با نانولوله کربنی (۵،۰) زیگزاگ آلیبده با اتم‌های آهن و کروم، بررسی شده است. در گام نخست، ویژگی‌های جذب که عامل اساسی در سامانه دارورسانی است، برای اندازه‌گیری کارایی نانولوله کربنی (۵،۰) مورد بررسی قرار گرفت. در این راستا، روش محاسبه نظریه تابعی چگالی (DFT) به کار گرفته شد و محاسبات در سطح نظری B3LYP/6-311G(d,p) انجام شد. برای دستیابی به هدف مورد نظر در این پژوهش، سنج‌های ساختاری، انرژی‌های برهمکنش، گشتاورهای دوقطبی، نمودارهای چگالی حالت، شکاف انرژی و انرژی اوربیتال‌های مولکولی محاسبه و بررسی شد. نتایج به دست آمده نشان داد که با جذب دارو روی نانولوله‌های آلیبده با آهن و کروم، سطح انرژی اوربیتالی به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. همچنین، دیگر ویژگی‌های این برهمکنش مانند پتانسیل شیمیایی، سختی و نرمی شیمیایی و الکترون‌دوستی به میزان زیادی تغییر می‌کنند.

**کلید واژه:** دارورسانی هدفمند، داروی لوموستین، نانولوله آلیبده‌شده، نانولوله کربنی، روش نظریه تابعی چگالی



دارورسانی برخوردارند که از میان آنها می‌توان به نانولوله‌های کربنی اشاره کرد [۶ و ۷]. نانو ساختارهای بر پایه کربن [۸ و ۹] هر روز توجه بیشتری را در زمینه‌های پزشکی به خود جلب می‌کنند [۱۰ و ۱۱]. این مواد شکل نوینی از مولکول‌های کربن را تشکیل می‌دهند که با ایجاد تغییراتی در آنها، به خوبی با بدن سازگاری می‌یابند. یکی از ویژگی‌های مهم این مواد، توانایی گذر آنها از پوسته سلولی است که باعث موثرتر بودن آنها در پیشبرد هدف اصلی سامانه رهاسازی دارو می‌شود. نانولوله‌های کربنی از پرکاربردترین ساختارهای مورد استفاده در فناوری نانو هستند که به عرصه علوم زیستی و پزشکی نیز وارد شده‌اند. این نانو ساختارها با به‌رهمندی از ویژگی‌های بی‌نظیر

### ۱- مقدمه

سامانه‌های دارورسانی نوین روش‌هایی هستند که داروسازان آن را آگاهانه برای ایجاد تغییر در زمان و مکان دارورسانی هدفمند در بدن انسان، به کار می‌برند [۱-۳]. هدف استفاده از سامانه‌های دارورسان، رساندن دارو در یک زمان مشخص و با مقدار تنظیم‌شده، به هدف‌های ویژه آن دارو در بدن است. این سامانه باید بتواند به طور موثر سرعت جذب، توزیع، سوخت‌وساز، دفع داروها و سایر مواد در بدن را تنظیم کند [۴ و ۵]. از بین همه روش‌های پیشرفته نانو که در پزشکی به‌کار می‌روند، چندین نانو ساختار وجود دارد که از قابلیت‌های بی‌مانندی در سامانه

شده است [۲۷]. برهمکنش مولکول ضدسرطانی لوموستین با سطح داخلی نانولوله‌های کربنی از لحاظ نظری بررسی شده است [۲۸]. نتایج نشان می‌دهد که این ساختارها می‌توانند به عنوان حامل‌هایی برای انتقال این دارو استفاده شوند.

همچنین، برهمکنش داروی لوموستین با نانوخوشه‌های بور-نیتريد اولیه و آلاییده‌شده با اتم‌های گالیم و آلومینیوم به عنوان سامانه‌های انتقال دارو با روش‌های تابعی چگالی مطالعه شده است [۲۹]. نتایج نشان می‌دهد که آلاییده شدن نانوخوشه‌ها با اتم‌های گالیم و آلومینیوم فرایند جذب دارو را تسهیل می‌کند. در این پژوهش، برهمکنش داروی ضد-سرطان لوموستین با نانولوله کربنی آلاییده با اتم‌های فلزی سازگار با بدن مانند کروم و آهن به روش محاسبات نظریه تابعی چگالی مورد بررسی قرار گرفت. در این رابطه، برخی از ویژگی‌های شیمی فیزیکی این جذب بررسی شده است.

## ۲- روش‌های محاسباتی

در این پژوهش، از روش DFT به عنوان روشی مناسب و کارآمد برای محاسبه ویژگی‌های شیمی کوانتومی و شیمی فیزیکی ساختارها استفاده شده است. بهینه‌سازی تمام ساختارها در سطح نظری B3LYP/6-311G(d,p) انجام شد. نمودارهای تابع چگالی حالت (DOS) برای بررسی شکاف‌های انرژی در همین سطح نظری رسم شدند. همه محاسبات مکانیک کوانتومی به کمک نرم‌افزار گوسین ۰۹ انجام شده است [۳۰]. انرژی برهمکنش کمپلکس‌ها ( $E_b$  طبق معادله (۱)) محاسبه شد [31 و 32]:

$$E_b = E_{NT-Fe(Cr)/Drug} - (E_{NT-Fe(Cr)} + E_{Drug}) \quad (1)$$

که در آن  $E_{NT-Fe(Cr)/drug}$  انرژی کمپلکس نانولوله آلاییده-دارو،  $E_{NT-Fe(Cr)}$  انرژی کل سامانه نانولوله آلاییده و  $E_{drug}$  انرژی کل داروی لوموستین است. همه این انرژی‌ها پس از بهینه‌سازی ساختارها به دست می‌آیند. همچنین در این پژوهش، ویژگی‌های الکترونی کمپلکس‌ها مانند شاخص الکترون‌دوستی (شاخص الکترون‌دوستی به طور موفق‌تری نسبت به سایر توصیف‌گرها می‌تواند به طور صحیح جهت واکنش، میزان واکنش‌پذیری و پایداری واکنش را پیش‌بینی کند)، پتانسیل شیمیایی ( $\mu = \frac{IP-EA}{2}$ )، الکترونگاتیوی ( $\chi = -\frac{IP+EA}{2}$ )، سختی شیمیایی ( $\eta = \frac{IP-EA}{2}$ )، نرمی شیمیایی ( $S = \frac{1}{2\eta}$ )، میزان انرژی شکاف نواری ( $E_g = E_{HOMO} - E_{LUMO}$ ) و بیشینه بار الکترونی که سامانه می‌تواند بپذیرد ( $\Delta N_{max}$ ) محاسبه شده است [33 و 34] به طوری که  $\chi$ ،  $IP(-E_{HOMO})$  و  $EA(-E_{LUMO})$  به ترتیب

شیمی فیزیکی خود، قابلیت‌های مناسبی برای استفاده در حسگرهای زیستی و رسانش مولکول دارند [۱۴-۱۲]. در حقیقت، نانولوله‌های کربنی دارای یک ساختار گرافیتی با هیبرید  $sp^2$  هستند که به صورت لوله شکل گرفته‌اند [۱۵] و [۱۶]. سرطان یکی از کشنده‌ترین و مرگبارترین بیماری‌هایی محسوب می‌شود که انسان با آن درگیر است. استفاده از داروهای ضدسرطان، گاهی اوقات با زیان‌های جدی و ایجاد مشکلاتی برای سلول‌های سالم بدن همراه است. در حال حاضر هدف دارورسانی هدفمند این است که با کمترین تاثیر بر سلول‌های سالم، سلول‌های سرطانی را مورد هدف دارو قرار داده و آنها را از بین ببرند [۱۷]. فناوری نانو راهکارهایی را برای قراردادن داروها بر روی مواد حمل‌کننده و فرستادن و رهاکردن آنها به درون سلول‌های هدف ارائه داده است [۱۸]. نانوساختارها برای دارورسانی هدفمند موفق نیاز به چند ویژگی اساسی دارند: ۱- باید برهمکنش موثری با دارو داشته باشند. ۲- باید به طور ویژه‌ای به سلول‌های هدف پیوند شوند. ۳- باید در زمان مورد نظر دارو را رها سازند. به عبارت دیگر برهمکنش باید طوری باشد که رهاسازی دارو به آسانی رخ دهد. در رابطه با این بررسی‌ها، ویژگی‌های ساختاری و واکنش-پذیری داروی ضد سرطان لوموستین با DNA تک رشته و دو رشته در شرایط تن‌کردی مورد بررسی قرار گرفته است [۱۹]. نتیجه‌های به دست آمده نشان دادند که نانولوله‌های عامل‌دار با ترکیب‌های نیمه آلی و داروها می‌توانند برهمکنش مناسبی از نظر ترمودینامیکی داشته باشند. در سال‌های اخیر، بررسی انواع نانولوله‌ها به عنوان سامانه‌های حامل دارو با استفاده از روش‌های نظری انجام شده است [۲۰ و ۲۱] ویژگی‌های ساختاری و واکنش‌پذیری سه داروی معروف بیماری سل با استفاده از نظریه تابعی چگالی بر سطح خارجی نانولوله تک‌دیواره (۵،۵) عامل-دار شده و آلاییده با اتم‌های فلزی مورد بررسی قرار گرفته است [۲۲]. بررسی‌های تابعی چگالی و بهترین تناسب مولکولی در مورد نقش نانولوله‌های کربنی تک‌دیواره به عنوان نانوحامل‌ها نیز انجام شده است. نتیجه‌های به دست آمده نشان دادند که نانولوله‌های کربنی به عنوان رساننده دارو به سامانه‌های زیستی به خوبی عمل می‌کنند [۲۳ و ۲۴]. لوموستین با فرمول شیمیایی  $C_9H_{16}ClN_3O$ ، به صورت تنها یا ترکیب با داروهای دیگر در درمان تومورهای مغزی، دستگاه گوارش، ریه، کلیه، پستان، مولتیپل میولوما و ملانوما بنخیم به کار می‌رود. لوموستین از دسته داروهای آلکیل‌کننده است و به همراه متابولیت‌هایش با مهار واکنش‌های آنزیمی، ساخت DNA سلول‌های سرطانی در حال تکثیر را مهار می‌کند. لوموستین به خوبی محلول در چربی است و به راحتی از سد خونی مغزی عبور می‌کند و انتخاب مناسبی در درمان تومورهای مغزی است [۲۵ و ۲۶]. انتقال داروی لوموستین با نانوذرات کیتوسان به روش ژل بونی گزارش

### ۳- بحث و نتایج

#### ۱-۳- محاسبات انرژی

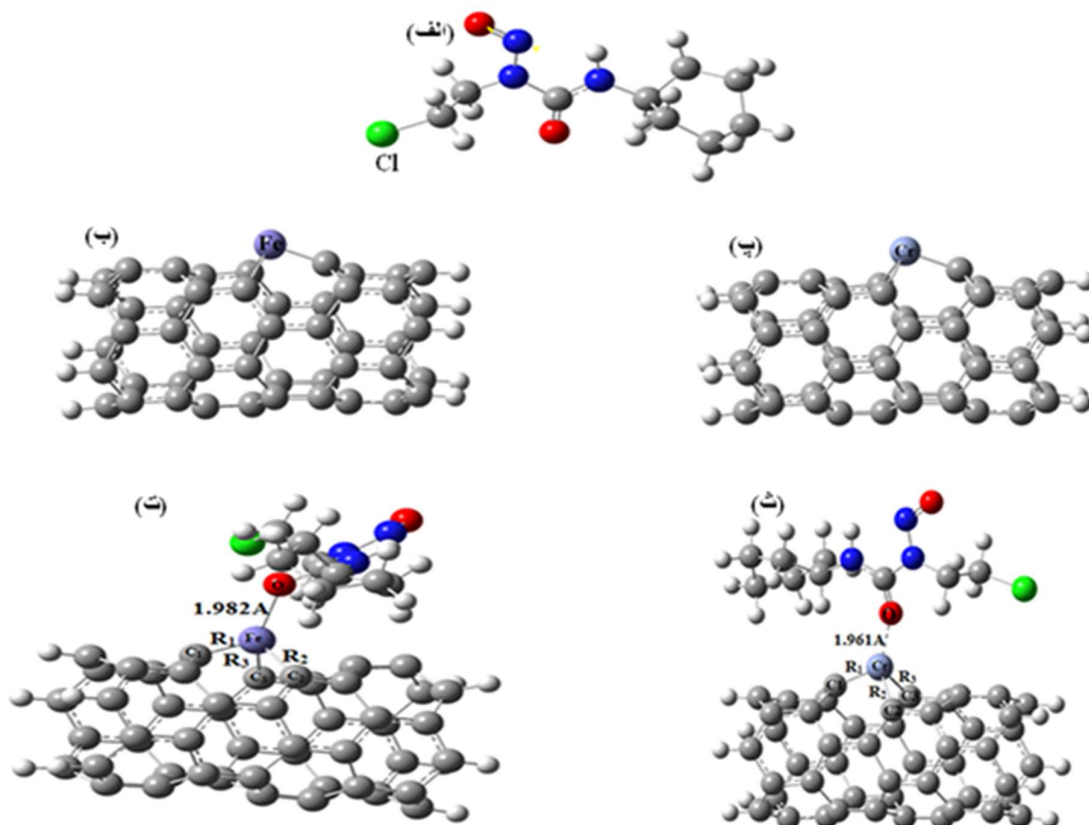
پس از بهینه‌سازی ساختارها، انرژی‌های برهم‌کنش، شکاف انرژی و گشتاور دوقطبی این ساختارها محاسبه که نتایج در جدول ۱ گزارش شده است. بر اساس نتایج جدول ۱، انرژی سطح فرمی (تفاوت انرژی بین بالاترین و پایین‌ترین حالت اشغال‌شده فرم‌های بدون برهم‌کنش در دمای صفر مطلق) مربوط به نانولوله آلاییده به آهن تغییر چندانی نسبت به نانولوله خالص ندارد در حالی که در سامانه نانولوله آلاییده به اتم کروم، این انرژی اندکی کاهش می‌یابد. همین مساله در انرژی اوربیتال‌های هومو و لومو نیز دیده می‌شود. این پدیده را می‌توان به ساختار الکترونی اوربیتال‌های d این دو اتم نسبت داد.

همان‌طور که انتظار می‌رود، گشتاور دوقطبی هر دو نانولوله آلاییده به آهن و کروم نسبت به نانولوله خالص افزایش چشمگیری دارد. این مساله افزایش واکنش‌پذیری و توان جذب نانولوله‌های آلاییده را نشان می‌دهد. این پدیده را می‌توان به تفاوت بار اتم‌های اکسیژن لوموستین و اتم‌های آهن و کروم نسبت داد. مقدار انرژی جذب کمپلکس‌های

الکترونگاتیوی، پتانسیل یونش و الکترونخواهی سامانه تعریف می‌شوند. بار الکتریکی اتم‌ها با استفاده از برنامه NBO در سطح محاسباتی بالا محاسبه شد [۳۵].

#### ۱-۲- بهینه‌سازی ساختارها

در این پژوهش، نانولوله کربنی مدل زیگزاگ (۵۰) با طول مناسب ۴ حلقه و به دلیل نیمه‌رسانا بودن آنها انتخاب و بهینه شد. برای جلوگیری از اثرهای مرزی انتهای باز نانولوله با اتم‌های هیدروژن اشباع شد. سپس یکی از اتم‌های کربن وسط نانولوله با اتم‌های آهن (Fe) و کروم (Cr) جایگزین و ساختارهای آلاییده به‌دست آمده بهینه شدند. در ادامه، ساختار بهینه‌شده دارو با جهت‌گیری‌های مختلف روی سطح خارجی نانولوله آلاییده شده قرار گرفت و کمپلکس‌های حاصل نیز بهینه گردید. همه حالت‌های ممکن در برهم‌کنش دارو با سطح خارجی نانولوله بررسی شد که پایدارترین حالت‌های به‌دست آمده در شکل ۱ نشان داده شده است. همه این بهینه‌سازی‌ها با استفاده از روش DFT در سطح نظری B3LYP/6-311G(d,p) انجام شد. ساختار بهینه‌شده دارو، نانولوله و کمپلکس‌های مختلف در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱. ساختارهای بهینه شده: (الف) داروی لوموستین، (ب) NT-Fe، (پ) NT-Cr، (ت) NT-Fe/Drug، (ث) NT-Cr/Drug.

**جدول ۱.** انرژی برهمکنش ( $E_b$ )، انرژی اوربیتال هومو ( $E_{HOMO}$ )، انرژی اوربیتال لومو ( $E_{LUMO}$ )، شکاف انرژی ( $E_g$ )، انرژی سطح فرمی ( $E_F$ ) و گشتاور دوقطبی ( $D$ ) برای نانولوله کربنی خالص، داروی لوموستین و کمپلکس‌های مختلف در سطح نظری B3LYP/6-311G (d,p)

| $E_b$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | $E_F$<br>(eV) | $D$<br>(Debye) | $E_g$<br>(eV) | $E_{LUMO}$<br>(eV) | $E_{HOMO}$<br>(eV) | ساختار        |
|----------------------------------|---------------|----------------|---------------|--------------------|--------------------|---------------|
| -                                | -۶/۳۶۰        | ۰/۰۰۰          | ۰/۱۲۲         | -۶/۲۹۹             | -۶/۴۲۱             | CNT           |
| -                                | -۵/۹۳۳        | ۴/۳۸۵          | ۳/۵۶۶         | -۴/۱۴۹             | -۷/۷۱۵             | لوموستین (Lo) |
| -                                | -۶/۳۰۰        | ۲/۰۹۰          | ۰/۲۴۳         | -۶/۱۷۸             | -۶/۴۲۱             | CNT-Fe        |
| -۱۰۶/۴۹۰                         | -۳/۶۹۴        | ۸/۳۴۶          | ۱/۱۳۸         | -۳/۱۲۴             | -۴/۲۶۲             | CNT-Fe-Lo     |
| -                                | -۶/۱۳۶        | ۳/۵۹۴          | ۰/۰۸۸         | -۶/۰۹۲             | -۶/۱۸۰             | CNT-Cr        |
| -۱۳۸/۷۵۵                         | -۳/۴۵۷        | ۴/۷۰۸          | ۱/۰۰۰         | -۲/۹۵۶             | -۳/۹۵۶             | CNT-Cr-Lo     |

**جدول ۲.** طول پیوندهای کربونیل، آهن-کربن و کروم-کربن (R1، R2، R3) و طول پیوندهای Fe-O و Cr-O در ساختارهای بهینه‌شده نانولوله‌های آلاییده با آهن و کروم قبل و بعد از جذب داروی لوموستین

| پیوند                         |                  |           |           |           | ساختار    |
|-------------------------------|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| C=O<br>(Å)                    | Fe (Cr)-O<br>(Å) | R3<br>(Å) | R2<br>(Å) | R1<br>(Å) |           |
| -                             | -                | ۱/۸۸۰     | ۱/۸۸۰     | ۱/۷۳۸     | CNT-Fe    |
| ۱/۲۴۰<br>(۱/۲۱۴) <sup>a</sup> | ۱/۹۸۲            | ۱/۸۹۰     | ۱/۸۹۵     | ۱/۷۴۰     | CNT-Fe-Lo |
| -                             | -                | ۱/۹۲۴     | ۱/۹۲۴     | ۱/۷۶۴     | CNT-Cr    |
| ۱/۲۴۸                         | ۱/۹۶۱            | ۱/۹۴۲     | ۱/۹۳۸     | ۱/۷۷۶     | CNT-Cr-Lo |

A = Lomustine

در جدول ۲ گزارش شده است. همچنان که انتظار می‌رود، طول پیوندها پس از جذب دارو روی اتم‌های آهن و کروم در نانولوله آلاییده اندکی افزایش می‌یابد که می‌توان آن را به توزیع ابر الکترونی روی پیوندهای Fe-O و Cr-O در دو کمپلکس نسبت داد. میزان افزایش طول پیوند C=O در ساختار CNT-Cr-Lo بیشتر از CNT-Fe-Lo است.

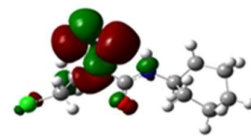
### ۳- انرژی‌های الکترونی و پایداری نسبی

برای بررسی بیشتر برهمکنش داروی لوموستین با نانولوله‌های کربنی آلاییده با اتم‌های آهن و کروم، توزیع بار اوربیتال‌های هومو (بالاترین اوربیتال‌های مولکولی اشغال‌شده) و اوربیتال‌های لومو (پایین‌ترین اوربیتال‌های مولکولی اشغال‌نشده) روی داروی لوموستین و نانولوله‌های آلاییده با آهن و کروم با استفاده از نرم‌افزار گوس‌ویو رسم شد (شکل ۲). همان‌طور که در شکل ۲ دیده می‌شود، توزیع بار الکترونی اوربیتال‌های هومو و لومو در داروی لوموستین بیشتر بر روی اتم‌های نیتروژن و اکسیژن متمرکز شده است. در حالی که این توزیع بار در

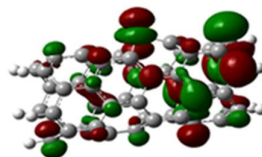
CNT-Cr-Lo و CNT-Fe-Lo به ترتیب ۱۰۶/۴۹۰- و ۱۳۸/۷۵۵- الکترون‌ولت است. مقدار منفی این انرژی‌ها نشان‌دهنده انجام‌پذیر بودن واکنش جذب است. همچنین منفی‌تر بودن انرژی در کمپلکس‌های آلاییده با کروم نشان‌دهنده پایداری بیشتر این کمپلکس نسبت به کمپلکس آلاییده به آهن است. هرچند مقدار این انرژی‌ها در بازه یک پیوند شیمیایی قوی نیست، اما با توجه به این که بسیار بزرگتر از مقدار انرژی مربوط به یک جذب فیزیکی است، می‌توان آن‌ها را در زمره جذب شیمیایی در نظر گرفت. علاوه بر این، هر گاه گشتاور دوقطبی بزرگتر باشد قدر مطلق انرژی پیوند افزایش می‌یابد. این نتیجه منطقی به نظر می‌رسد زیرا گشتاور دوقطبی بزرگتر گویای جابه‌جایی بیشتر در توزیع بارهای الکترونی است. روشن است که هر چه این جابه‌جایی بزرگتر باشد، قدر مطلق انرژی پیوند نیز بزرگتر خواهد بود. مقدار انرژی تراز فرمی ( $E_F$ ) این دو کمپلکس نیز مطابق با نتایج بالا است. طول پیوندهای کربونیل، آهن-کربن و کروم-کربن (R1، R2، R3). همچنین، طول پیوند‌های آهن-اکسیژن و کروم-اکسیژن در ساختارهای بهینه‌شده CNT-Fe-Lo و

نانولوله‌های آلاییده با آهن و کروم، روی اتم‌های آلاییده و لبه‌های انتهایی نانولوله پخش شده است. همچنین، مقدار منفی این انرژی‌ها نشان از انجام پذیر بودن واکنش جذب دارو بر روی اتم‌های آلاییده در نانولوله‌های کربنی (۵,۰) دارد.

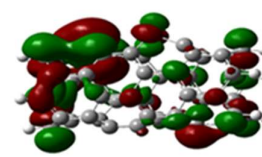
توزیع بار اوربیتال‌های همومو و لومو پس از جذب دارو بر روی نانولوله‌های آلاییده با اتم‌های آهن و کروم در شکل ۳ نشان داده شده است که نشان می‌دهد که داروی لوموستین از سمت گروه کربونیل (C=O) روی اتم‌های آهن و کروم نانولوله جذب می‌شود. تمرکز بار الکترونی در گروه کربونیل لوموستین به دلیل اختلاف الکترونگاتیوی زیاد بین اکسیژن و کربن بیشتر روی اتم اکسیژن متمرکز است. این پدیده در اتم کلر پیوندشده به اتم کربن لوموستین، کوچکتر است. همچنین، این اختلاف الکترونگاتیوی در بین اتم‌های اکسیژن و نیتروژن دارو به مراتب کوچکتر است. بنابراین می‌توان جذب دارو از سمت گروه کربنیل روی اتم‌های آلاییده را تایید کرد. نمودارهای چگالی حالت‌ها (DOS) نشان می‌دهد که میزان شکاف انرژی برای جذب دارو بر روی نانولوله‌های آلاییده با اتم‌های فلزی مطلوب است (شکل ۳).



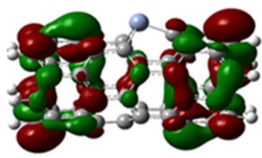
HOMO, Lomustine



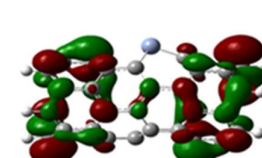
LUMO, (5,0) CNT-Fe



HOMO, (5,0) CNT-Fe

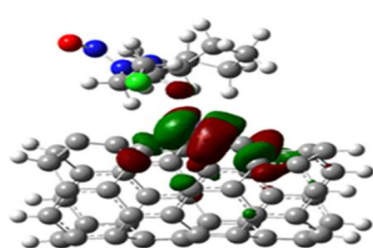


LUMO, (5,0) CNT-Cr

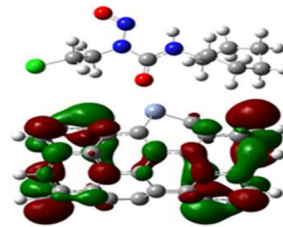


HOMO, (5,0) CNT-Cr

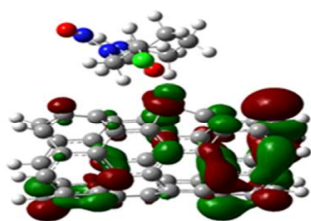
شکل ۲. توزیع بار الکترونی اوربیتال‌های همومو و لومو در داروی لوموستین و نانولوله‌های آلاییده با اتم‌های آهن و کروم.



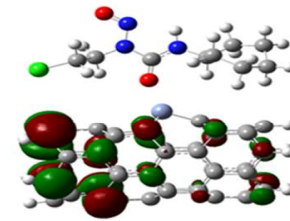
HOMO



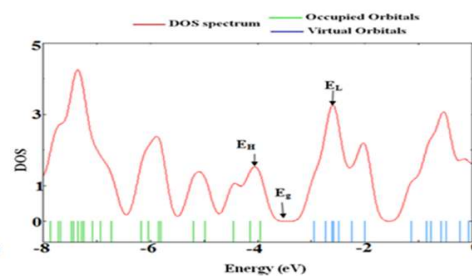
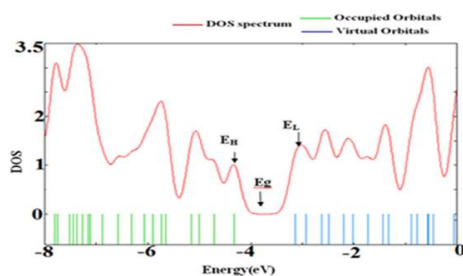
HOMO



LUMO



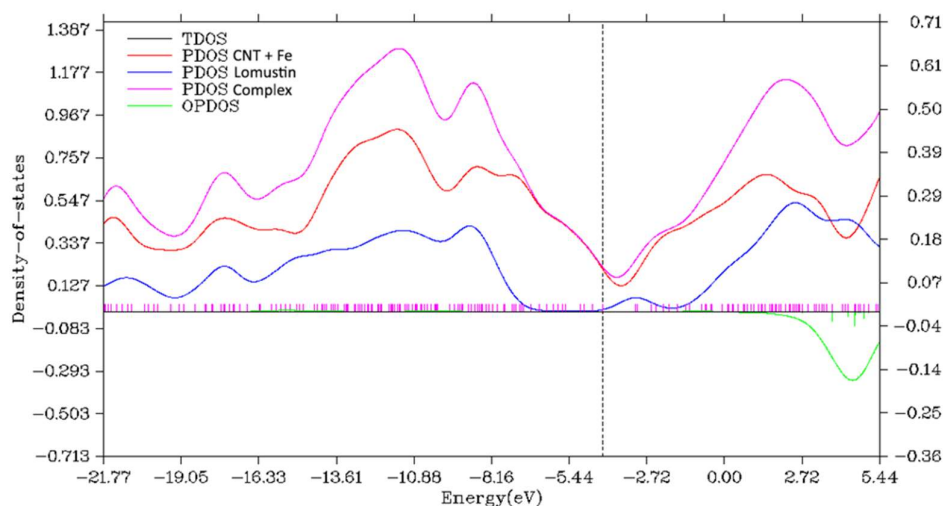
LUMO



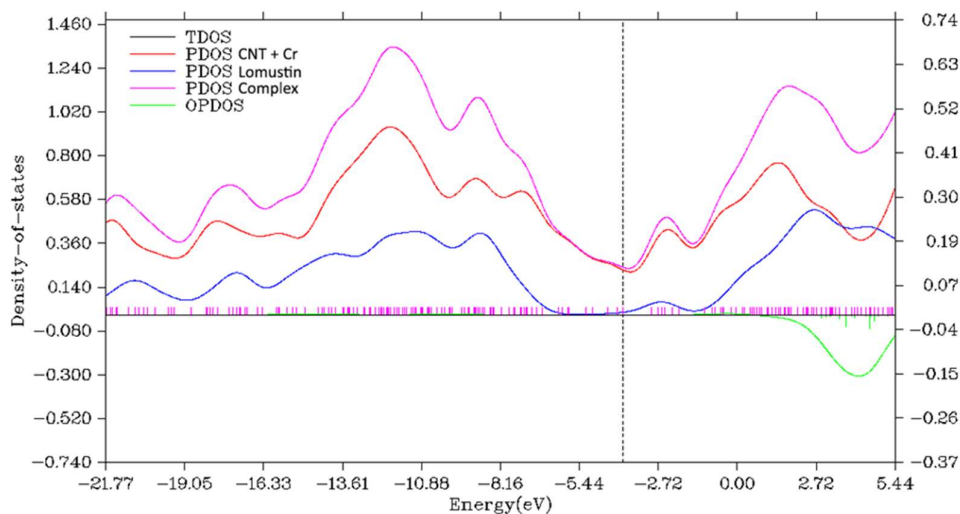
شکل ۳. توزیع بار اوربیتال‌های همومو و لومو پس از جذب دارو بر روی نانولوله‌های آلاییده با Fe و Cr و نمودارهای DOS مربوط به آن‌ها.

نمودارهای DOS دیده می شود، می تواند ناشی از پیدایش حالت های جدید در ارتباط با مولکول لومستین در سامانه های جذب باشد که در نمودارهای PDOS می توان مشاهده کرد (شکل ۴). همچنین، نقش مولکول جذب شده بر روی نانولوله را می توان با در نظر گرفتن نسبت چگالی کل حالت های (TDOS) بخش های مختلف در یک مجموعه تخمین زد (شکل ۴). علاوه بر این، مقادیر منفی چگالی جمعیت همپوشانی حالت ها (OPDOS) نشان می دهد که برهمکنش دارو با نانولوله های کربنی آلیبده با آهن و کروم، در یک حالت ضدپیوندی رخ می دهد (شکل ۴).

برای بررسی بیشتر، نمودارهای تراکم جزئی حالت ها (PDOS) برای همه ساختارها رسم گردید که در شکل ۴ نشان داده شده است. اثر حالت های الکترونی هر قسمت از بخش برهمکنش کننده یک ساختار را می توان با استفاده از این نمودارها مورد بررسی قرار داد. حالت های نزدیک به اوربیتال های هومو و لومو نقش اصلی را در مشخصه های شیمیایی یا فیزیکی یک سامانه دارند. با بررسی شکل های ۲ و ۳ و همچنین نمودارهای DOS کمپلکس ها، این طور به نظر می رسد که وضعیت اوربیتال های هومو و لومو هنگام جذب دچار تغییراتی شده است. علاوه بر این، کاهش در شکاف انرژی که در



(الف)



(ب)

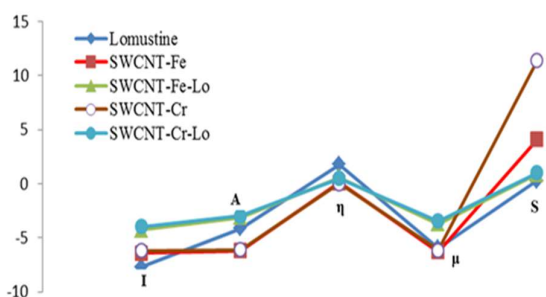
شکل ۴. نمودارهای PDOS، TDOS و OPDOS مربوط به (الف) لومستین، نانولوله کربنی آلیبده با آهن و کمپلکس CNT-Fe-Lo و (ب) لومستین، نانولوله کربنی آلیبده با کروم و کمپلکس CNT-Cr-Lo.

### ۳-۳- تجزیه و تحلیل اوربیتال های مولکولی

می‌شود. پتانسیل شیمیایی  $\mu$  معیاری برای تمایل سامانه برای از دست دادن یک یا چند الکترون است. کاهش شکاف انرژی، مقدارهای سختی شیمیایی و پتانسیل شیمیایی منجر به کاهش پایداری و افزایش واکنش پذیری کمپلکس‌ها می‌شود. شاخص الکترون دوستی بزرگ‌تر، نمایانگر الکترون دوستی بیشتر یک ترکیب است. همچنان که در جدول ۳ مشاهده می‌شود، مقدار نرمی S نیز همراه با سختی شیمیایی  $\eta$  برای این دو کمپلکس افزایش یافته است.

انچنان که در نمودارهای شکل ۵ دیده می‌شود، ویژگی‌های شیمی کوانتومی دو کمپلکس به دست آمده از جذب دارو روی نانولوله کربنی آلاییده با اتم فلز به طور تقریبی یکسان هستند. با در نظر گرفتن انرژی های جذب دارو در تشکیل هر دو کمپلکس (جدول ۱) می‌توان نتیجه گرفت که این نانو لوله‌های آلاییده با اتم‌های آهن و کروم می‌توانند به عنوان ابزاری مناسب برای دارورسانی

مقدارهای انرژی نسبی، انرژی اوربیتال هومو، انرژی اوربیتال لومو و شکاف انرژی در جدول ۱ گزارش شده است. تجزیه و تحلیل انرژی این اوربیتال‌ها و شکاف انرژی به درک و روشن شدن پایداری جنبشی مولکول‌ها و واکنش پذیری آن‌ها و بررسی انتقال بار توسط مولکول‌ها کمک می‌کند. همچنین بررسی در این مورد، امکان ارزیابی واکنش جذب شیمیایی و مشخصه‌های الکترونی کمپلکس‌های CNT-Cr-Lo و CNT-Fe-Lo را فراهم می‌کند. همان‌طور که در جدول ۱ دیده می‌شود، شکاف انرژی در کمپلکس‌های CNT-Cr-Lo و CNT-Fe-Lo پس از جذب دارو، نسبت به نانولوله‌های آلاییده CNT-Fe و SWCNT-Cr افزایش یافته است. همچنین، شکاف انرژی در کمپلکس CNT-Fe-Lo بیشتر از شکاف انرژی مربوط به کمپلکس CNT-Cr-Lo است. این پدیده را می‌توان به تعداد بیشتر اوربیتال‌های نیمه پر d در اتم کروم نسبت به اتم آهن و انتقال بار الکترونی بین این اتم‌ها و اتم اکسیژن لوموستین نسبت داد. مقدارهای گشتاور دو قطبی و انرژی جذب در این دو کمپلکس نیز می‌تواند تاییدی بر این نتیجه‌گیری باشد. برای بررسی تاثیر جذب مولکول لوموستین روی ویژگی‌های الکترونی نانولوله‌های آلاییده با آهن و کروم برخی از توصیف‌کننده‌های کوانتومی از قبیل سختی شیمیایی  $\eta$ ، نرمی S، پتانسیل شیمیایی  $\mu$  و شاخص الکترون دوستی  $\omega$ ، برای مولکول لوموستین، نانولوله‌های آلاییده با آهن و کروم و کمپلکس‌های CNT-Fe-Lo و CNT-Cr-Lo محاسبه و در جدول ۳ گزارش شده است. سختی شیمیایی  $\eta$  معیاری از مقاومت شیمیایی در برابر تغییر آرایش الکترونی است. کاهش شکاف انرژی بین اوربیتال‌های هومو و لومو منجر به کاهش سختی شیمیایی



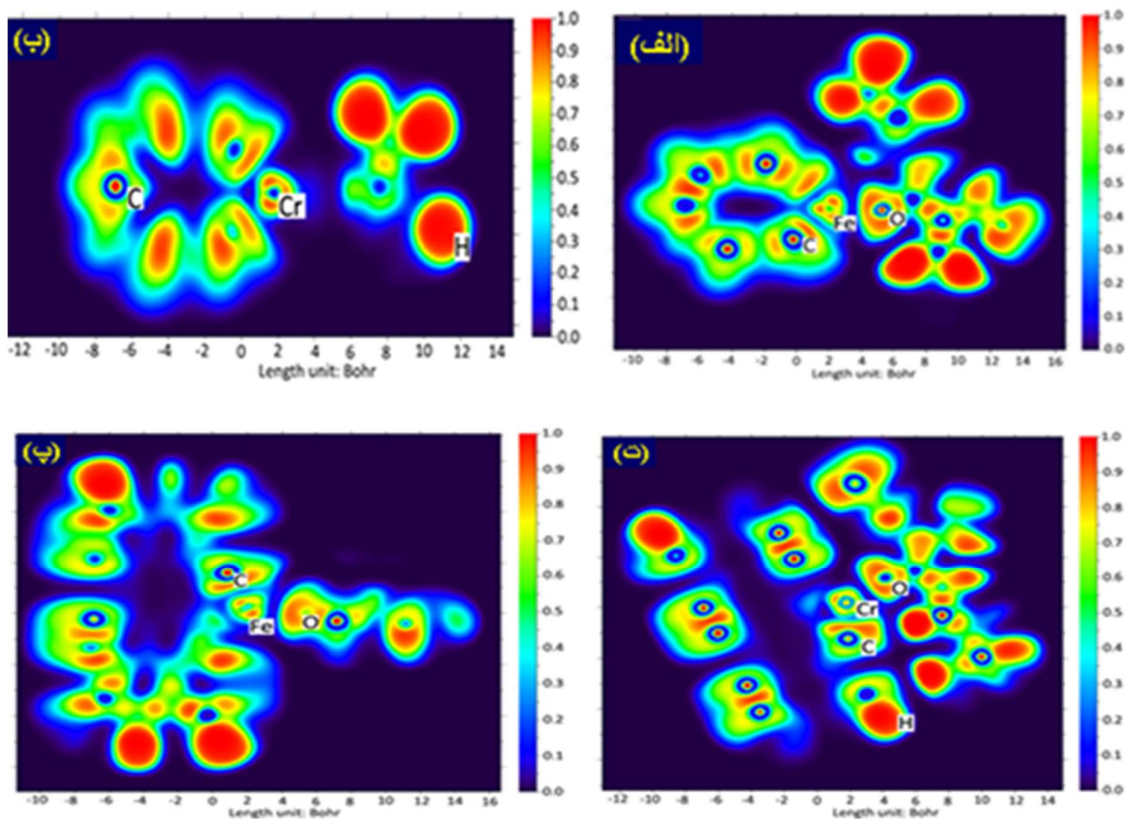
شکل ۵. نمودار مقایسه‌ای ویژگی‌های شیمی کوانتومی لوموستین، نانولوله‌های آلاییده با آهن و کروم و همچنین کمپلکس‌های CNT-Cr-Lo و CNT-Fe-Lo.

جدول ۳. برخی از توصیف‌کننده‌های کوانتومی مربوط به مولکول لوموستین، نانولوله‌های آلاییده با آهن و کروم و همچنین کمپلکس‌های CNT-Cr-Lo و CNT-Fe-Lo در سطح نظری B3LYP/6-311G (d,p) (مقدارهای I، A،  $\eta$ ،  $\mu$  و S بر حسب eV هستند)

| CNT-Cr-Lo | CNT-Cr   | CNT-Fe-Lo | CNT-Fe   | Lomustine | خواص الکترونی    |
|-----------|----------|-----------|----------|-----------|------------------|
| -۳/۹۵۶۴   | -۶/۱۸۰۳  | -۴/۲۶۲۶   | -۶/۴۲۱۷  | -۷/۷۱۵۶   | I                |
| -۲/۹۵۶۹   | -۶/۰۹۲۶  | -۳/۱۲۴۸   | -۶/۱۷۸۶  | -۴/۱۴۹۵   | A                |
| ۰/۴۹۹۷    | ۰/۰۴۳۸   | ۰/۵۶۸۸    | ۰/۱۲۱۵   | ۱/۷۸۳۰    | $\eta$           |
| -۳/۴۵۶۶   | -۶/۱۳۶۴  | -۳/۶۹۳۷   | -۶/۳۰۰۱  | -۵/۹۳۲۵   | $\mu$            |
| ۱/۰۰۰۵    | ۱۱/۴۰۲۵  | ۰/۸۷۸۹    | ۴/۱۱۳۵   | ۰/۲۸۰۴    | S                |
| ۱۱/۹۵۴۰   | ۴۲۹/۳۶۶۰ | ۱۱/۹۹۲۱   | ۱۶۳/۲۷۱۳ | ۹/۸۶۹۴    | $\omega$         |
| ۶/۹۱۷۳    | ۱۴۰/۱۰۰۴ | ۶/۴۹۳۸    | ۵۱/۸۵۲۶  | ۳/۳۲۷۲    | $\Delta N_{max}$ |

گاز الکترون آزاد (منطقه‌های سبز) و مقدار ۰/۰ مربوط به تمرکز صفر است [۳۶ و ۳۷]. می‌توان یک تمرکز قابل توجه (منطقه‌های قرمز) بین اتم O مولکول دارو و اتم‌های Cr و Fe نانولوله کربنی آلیبده مشاهده کرد که منجر به واکنش کووالانسی در حالت‌های (الف)، (ب)، (پ) و (ت) مربوط به شکل ۶ می‌شود. الکترون‌ها بین اتم O دارو و اتم فلزی نانولوله کربنی آلیبده متمرکز شده‌اند، جایی که برخی الکترون‌ها به اشتراک گذاشته می‌شوند. همان‌طور که در شکل ۶ نشان داده شده است، مقدار ELF بزرگتر (۱/۰) بین پیوندهای Fe-O و Cr-O قرار دارد و یک پیوند کووالانسی شیمیایی را نشان می‌دهد که می‌تواند توسط جذب یک مولکول بر روی نانولوله کربنی آلیبده ایجاد شود [۳۸-۴۰]. همچنین، در شکل ۶ برهم‌کنش شیمیایی نسبتاً ضعیفی بین مولکول دارو و نانولوله کربنی آلیبده نشان داده شده است. علاوه بر این، شکل ۶ نشان می‌دهد که رهاسازی مولکول لوموستین در حالت‌های (ب) و (ت)، سریع‌تر از حالت‌های (الف) و (پ)، CNT-Cr-Lo (XY) و CNT-Cr-Lo (XZ) آسان‌تر و CNT-Fe-Lo (XY) و (XZ) است [۴۱-۴۳].

هدفمند در نظر گرفته شوند. بررسی توزیع بار الکتریکی بر روی کمپلکس‌ها پس از جذب داروی لوموستین روی نانولوله کربنی آلیبده با آهن و کروم در دو راستای XZ و XY، نشان می‌دهد که توزیع یکسان و همگن بار الکتریکی بر روی نانوساختار تحت تاثیر این جذب قرار گرفته است (شکل ۶). برای درک این که چگونه جذب مولکول لوموستین بر روی CNT-Fe و CNT-Cr بر توزیع بار الکترونی تاثیر می‌گذارد، وردایی توپولوژی در کارکرد تمرکز الکترون (ELF) برای پایدارترین حالت‌ها مورد بررسی قرار گرفته است (شکل ۶). شکل ۶ شامل نمودارهای کرانه‌های فضای ELF برای مولکول لوموستین است که با نانولوله‌های کربنی آلیبده CNT-Fe و CNT-Cr برهم‌کنش جذبی دارد. این شکل تصویر خوبی از جا-به‌جایی ابر الکترون بین مولکول لوموستین و نانولوله‌های آلیبده CNT-Fe و CNT-Cr را نشان می‌دهد. نمودارهای کرانه چگالی بار داده شده در شکل ۵، به گاز الکترون همگن (HEG) اشاره داشته و مقدار آن را بین ۰/۰۰ و ۱/۰۰ بهنجار می‌کند. مقدار ۱/۰۰ مربوط به تمرکز شدید الکترون (منطقه‌های قرمز)، مقدار ۰/۵ مربوط به ویژگی



شکل ۶. نمودارهای کرانه‌ی چگالی بار پس از جذب لوموستین بر روی نانولوله‌های آلیبده با آهن و کروم: (الف) CNT-Cr-Lo (XY) و (ب) CNT-Cr-Lo (XZ)، (پ) CNT-Fe-Lo (XY) و (ت) CNT-Fe-Lo (XZ).

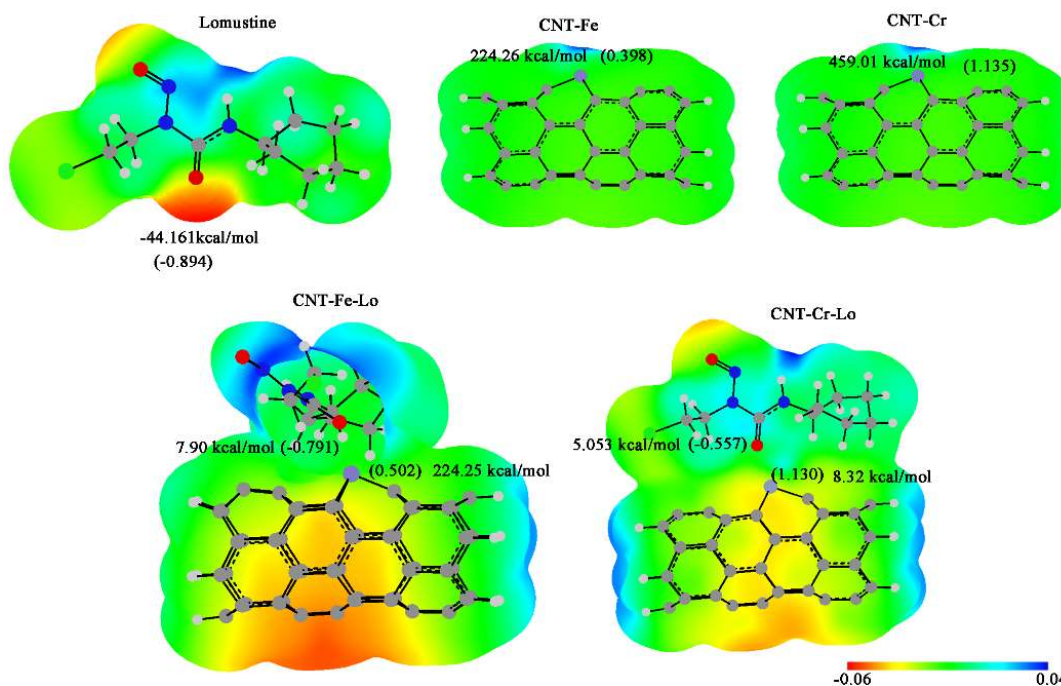


نظری B3LYP و مجموعه پایه 6-311G(d,p) بهینه شدند. آن‌گاه، نانولوله کربنی (۵،۰) با اتم‌های فلزی آهن و کروم آلاییده و پس از جذب دارو تمام ساختارها در سطح نظری فوق بهینه شدند. نتایج نشان می‌دهد که انرژی برهمکنش جذب داروی لوموستین که از سر O گروه عاملی کربنیل با اتم‌های آهن و کروم آلاییده در نانولوله کربنی (۵،۰) پیوند یافته است در کمپلکس‌های CNT-Fe-Lo و CNT-Cr-Lo منفی است. این به آن معنی است که واکنش-های جذب سطحی در این مورد گرمازا هستند. مقدار انرژی‌های برهمکنش و میزان شکاف انرژی نشان‌دهنده آن است که برهمکنش نانولوله-دارو امکان‌پذیر هستند. همچنین نتایج نشان می‌دهد که نانولوله ی کربنی (۵،۰) آلاییده با اتم‌های آهن و کروم توانایی حمل داروی لوموستین را دارد. کمپلکس CNT-Cr-Lo دارای انرژی جذب منفی‌تر و بنابراین پایدارتر از کمپلکس SWCNT-Fe-Lo است. در کمپلکس CNT-Fe-Lo میزان شکاف انرژی، مقدار سختی شیمیایی و پتانسیل شیمیایی کاهش یافته در حالی که واکنش-پذیری آن افزایش یافته است. نتایج به دست آمده از رسم نمودارهای DOS، PDOS، TDOS، OPDOS و همچنین نمودارهای کرانه چگالی بار در دو راستای XZ و XY نشان می‌دهد که جذب دارو بر سطح این نانولوله‌های کربنی آلاییده به اتم‌های فلزی آهن و کروم را می‌توان جذب شیمیایی در نظر گرفت. بنابراین می‌توان انتظار داشت که این نانولوله‌های کربنی آلاییده قابلیت رساندن هدفمند داروی لوموستین را دارند.

نقشه‌های پتانسیل الکتریکی مولکولی (MEP) نقشه‌های سبب‌دهی هستند که اطلاعاتی را در مورد توزیع بار یک مولکول ارائه می‌دهند. شکل ۷، نقشه‌های MEP های محاسبه شده در سطح نظری B3LYP/6-311G(d,p) را نشان می‌دهد. در این نمودارها، منطقه‌های قرمز و آبی به ترتیب بیشترین و کمترین چگالی الکترونی را دارا هستند. همان‌طور که در شکل مشاهده می‌شود، رنگ قرمز منطقه مولکولی دارای پتانسیل الکترواستاتیک منفی و رنگ آبی منطقه مولکولی دارای پتانسیل الکترواستاتیک مثبت را نشان می‌دهد. مقدار پتانسیل الکترواستاتیک در مناطق سبز رنگ صفر می‌باشد. در اثر تشکیل کمپلکس، مناطق با پتانسیل الکترواستاتیک مثبت مشاهده شده در نانولوله‌ها با ناحیه پتانسیل الکترواستاتیک منفی (اتم اکسیژن) دارو برهمکنش می‌کند. در اثر این برهمکنش، بار الکتریکی از دارو به نانولوله منتقل می‌شود. بار اتم‌های اکسیژن و فلز قبل و بعد از برهمکنش که با روش NBO محاسبه شده‌اند در داخل پرانتز آورده شده است.

#### ۴- نتیجه گیری

در این پژوهش، فرایند جذب سطحی داروی ضد-سرطان لوموستین بر روی سطح خارجی نانولوله کربنی زیگزاگ (۵،۰) تک‌دیواره آلاییده با اتم‌های فلزی آهن و کروم با استفاده از روش نظریه تابعی چگالی (DFT) بررسی شد. ابتدا، ساختار داروی لوموستین و نانولوله کربنی زیگزاگ (۵،۰) با استفاده از روش DFT در سطح



شکل ۷. نقشه‌های پتانسیل الکترواستاتیک مولکولی و بار الکترونی (اعداد داخل پرانتز) محاسبه شده برای ساختارها در سطح نظری B3LYP/6-311G(d,p).

Mol. Des. 27 (2013) 257.

- [23] N. Saikia, R. C. Deka, Chem. Phys. Lett. 500 (2010) 65.
- [24] B. Makiabadi, M. Zakarianezhad, S. S. Hosseini, Struct. Chem. 32 (2021) 1019.
- [25] S. Agarwal, D. K. Jangir, P. Singh, R. Mehrotra, J. Photochem. Photobiol. B 130 (2014) 281.
- [26] H. Fisli, N. Bensouilah, N. Dhaoui, M. Abdaoui, J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 73 (2012) 369.
- [27] A. Anand, B. R. Iyer, C. Ponnusamy, R. Pandiyan, A. Sugumaran, Cardiovasc Hematol. Agents Med. Chem. 18 (2020) 45.
- [28] M. Cao, D. Wu, M. Yoosefian, S. Sabaei, M. Jahani, J. Mol. Liq. 320 (2020) 114285.
- [29] E. Golipour-Chobar, F. Salimi, Gh. Ebrahimzadeh Rajaei, Monatsh. Chem. 151 (2020) 309.
- [30] M. Frisch, G. Trucks, H. B. Schlegel, G. Scuseria, M. Robb, J. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. Petersson, Gaussian 09, Revision A. 02. Gaussian. Inc, Wallingford, 2009
- [31] D. Peer, S. Hong, O. C. Farokhzad, R. Margalit, R. Langer, Nanotech. 2 (2007) 751.
- [32] M. K. Hazrati, N. L. Hadipour, Phys. Lett. A 380 (2016) 937.
- [33] A. S. Ghasemi, A. Soltani, M. Karimnia, F. Ashrafi, F. Heidari, M. Majidian, Mol. Liq. 277 (2019) 115.
- [34] R. G. Pearson, J. Am. Chem. Soc. 107 (1985) 6801.
- [35] A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, Chem. Rev. 88 (1988) 899.
- [36] I. Fleming, Frontier Orbitals, Organic Chemical Reactions. John. Wiley and Sons. New York, 1976.
- [37] A. D. Back, K. E. Adgecombe, Chem. Phys. 92 (1990) 5397.
- [38] A. Soltani, M. Bezi Javan, M. S. Hoseininezhad-Namin, N. Tajabor, E. Tazikeh Lemeski, F. Pourarian, Synth. Met. 234 (2017) 8.
- [39] A. Soltani, M. Bezi Javan, M. T Baei, Z. Azmoodeh, Alloys Compd. 735 (2018) 2148.
- [40] A. Soltani, M. Ramezani Taghartapeh, M. Bezi Javan, P. J Mahon, Z. Azmoodeh, E. Tazikeh Lemeski, I. V. Kityk, Phys. E 97 (2018) 239.
- [41] E. Duverger, T. Gharbi, E. Delabrousseb, F. Picaud, Phys. Chem. 16 (2014) 18425.
- [42] A. S. Ghasemi, M. Ramezani Taghartapeh, A. Soltani, P. J. Mahon, J. Mol. Liq. 272 (2019) 955.
- [43] A. Soltani, A. S. Ghasemi, M. Bezi Javan, F. Ashrafi, Adsorp. 25 (2019) 235.

## مراجع

- [1] J. H. Braybrook, Biocompatibility Assessment of Medical Devices and Materials. JohnWiley &sons. USA. 1997.
- [2] H. Xu, L. Li, G. Fan, X. Chu, Comput. Theor. Chem. 1131 (2018) 57.
- [3] R. Chadar, O. Afzal, S. M. Alqahtani, P. Kesharwani, Colloids Surf. B: Biointerface 208 (2021) 112044.
- [4] H. Mehralitabar, A. S Ghasemi, J. Gholizadeh, Steroids 167 (2021) 108799.
- [5] S. S. Begum, D. Das, N. K. Gour, R. C. Deka, Sci. Reports, 11 (2021) 4950.
- [6] M. Deilam, A. S. Ghasemi, F. Ashrafi, Iranian Chem. Commun. 7 (2019) 628.
- [7] A. Mortazavifar, H. Raissi, M. Shahabi, J. Biomol. Struct. Dynamics 37 (2019) 4852.
- [8] A. S. Ghasemi, Z. Babai Afrapol, Exp. Animal Bio. 9 (2020) 113.
- [9] S. Daneshmehr, Proced. Mater. Sci. 11 (2015) 131.
- [10] G. N. Yushin, K. L. Evanoff, U.S. Patent, 9 (2016) 165.
- [11] H. Tahermansouri, A. Mirosanloo, S. H. Keshel, M. Gardaneh, Carbon Lett. 17 (2016) 45.
- [12] N. Saikia, R. C. Deka, Comput. Theor. Chem. 964 (2011) 257.
- [13] D. Balram, K. Y. Lian, N. Sebastian, N. Rasana, Appl. Surf. Sci. 559 (2021) 149981.
- [14] W. Li, N. Chi, E. D. Clutter, B. Zhu, R. R. Wang, J. Compos. Sci. 5 (2021) 148.
- [15] J. Yin, AICHE J. 53 (2007) 2202.
- [16] F. Balavoine, P. Schultz, G. Richard, V. Mallouh, T. W. Ebbesen, C. Mioskowski, Chem. Intl. Ed. 38 (1999) 1912.
- [17] M. Heidarian, A. Khazaei, J. Saien, Phys. Chem. Res. 9 (2021) 57.
- [18] N. M. Mahani, Phys. Chem. Res. 9 (2021) 99.
- [19] Y. Temerk, M. Ibrahim, H. Ibrahim, M. Kotb, Elec. Chem. 769 (2016) 62.
- [20] B. Makiabadi, M. Zakarianezhad, M. S. Ekrami-Kakhki, Sh. Zareye, Phosphorus, Sulf. Silic. Related Elements 194 (2019) 57.
- [21] B. Makiabadi, M. Zakarianezhad, Chem. Method. 4 (2020) 191.
- [22] N. Saikia, S. Rajkhowa, R. C. Deka, Comput. Aid.