

مطالعه برهمکنش نانولوله تک دیواره (7،7) عامل دار با ترکیب های ضدسرطانی پیریدوبنزیמידازول

نصرت مددی ماهانی^{1*}، کورش بامداد² و معصومه ناجی زاده اناری²

¹ بخش شیمی، دانشگاه پیام نور، صندوق پستی 19395-3697، تهران، ایران

² بخش زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، صندوق پستی 19395-3697، تهران، ایران

(تاریخ دریافت: 1400/3/20 تاریخ پذیرش: 1400/5/30)

نانولوله های کربنی تکدیواره به دلیل ویژگی های بی نظیر شیمی فیزیکی و سمیت پایین، می توانند نقش مهمی در انتقال دارو در بیماران سرطانی داشته باشند. این حامل های دارویی می توانند عوارض شیمی درمانی را در بیماران کاهش دهند و نسبت بیشتری دارو را به سلول های هدف منتقل کنند و باعث کاهش میزان داروی مصرفی گردد. محاسبه های کوانتومی برای بررسی برهمکنش ترکیب های پیریدوبنزیמידازول به عنوان عامل های ضد سرطانی با نانولوله کربنی تکدیواره عامل دار (7،7) انجام گرفت. در همه محاسبه ها از کد Dmol³ در پایه نظریه تابعی چگالی و روش تقریب شیب تعمیم یافته با مجموعه پایه DND استفاده گردید. نواحی واکنش پذیر و محل های حمله الکترون دوستی و هسته دوستی این ترکیب ها با استفاده از توابع فوکویی بر اساس آنالیز بار مولیکن بررسی شد. انرژی جذب دارو ها با نانولوله کربنی عامل دار محاسبه گردید. ترکیب های دارویی ضدسرطان پیریدوبنزیמידازول به صورت کووالانسی بر دیواره نانولوله کربنی قرار گرفت. انرژی های جذب منفی و برهمکنش قوی و اندروالسی مناسب میان دارو و نانولوله کربنی، جذب نسبتاً مناسبی را نشان داد. براساس محاسبه های کوانتومی انجام گرفته، نانولوله کربنی تکدیواره عامل دار (7،7) می تواند به عنوان حامل دارویی مناسب در داروسازی ترکیب های ضدسرطان مشتق های پیریدوبنزیמידازول مورد استفاده قرار گیرند.

کلید واژه: حامل دارو، داروی ضدسرطان، مشتق های پیریدوبنزیמידازول، نانولوله کربنی تکدیواره عامل دار، نظریه تابعی چگالی

مقدمه

کنند. فراتر از این، فناوری نانو برای ایجاد درمان های نوین و توسعه نسل بعدی نانوسامانه ها برای داروسازی هوشمند به کار می رود [3]. نانولوله های کربنی به صورت یک صفحه گرافن لوله شده یکی از آلوتروپ های کربن و اولین نسل محصول های نانو هستند. نانولوله های کربنی دارای ویژگی های بی نظیری مانند هدایت گرمایی بالا، پایداری شیمیایی و استحکام کششی مناسب هستند [4]. بررسی های بسیاری در استفاده از این نانولوله ها به عنوان کاتالیزگر، حسگر، حامل دارو و واکنش انجام شده است [5]. ترکیب نانولوله های کربنی تکدیواره با مواد مختلف، به ویژه الیگنوکلوتیدها، پروتئین ها دارو ها در داخل یا خارج [6] از نانولوله ها بدون از دست دادن فعالیت و خواص ایمنی [7] انجام شده است. امروزه نانولوله ها به طور گسترده ای در حمل و نقل پیپتیدهای زیست فعال، پروتئین ها، نوکلئیک اسیدها، دارو و تحویل محموله های خود به سلول ها و اندام ها در بدن انسان، نقش دارند و با توجه به ابعاد نانو خود، به راحتی می توانند از غشای سلولی عبور کنند [8]. کاربردهای پزشکی مواد نانو در بدن انسان برای درمان بیماری های متعدد توسعه یافته است. نانو موادی مانند فولرن، نانولوله های کربنی و نانو لوله های کربنی عامل دار به عنوان حامل پیپتیدها، دارو، رشته های DNA و RNA کاربرد دارند [9]. کاربرد نانولوله های کربنی به عنوان حامل برای مولکول های دارویی به صورت گسترده مطالعه شده است. مطالعه دینامیک مولکولی بر روی سامانه نانولوله های کربنی در مقایسه با نانولوله کربنی سیلیکونی برای داروی ضدسرطان کربوپلاتین توسط خطی و همکارانش مورد بررسی قرار گرفته است [10]. همچنین ارزیابی دینامیکی برهمکنش های مولکولی سامانه دوکسوروبیسین- نانولوله کربنی برای طراحی سامانه های حامل دارو انجام شده است [11]. مطالعه نظری برهمکنش نانولوله کربنی با داروی ضدسرطان کورسیتین با استفاده از روش نظریه تابعیت چگالی انجام شده است [12]. سازوکار جذب داروی ضدسرطان گلوتامید بر روی سطح

سرطان به علت تقسیم نامتقارن در سلول های بدن و جهش آنها ایجاد می شود. شیمی درمانی در مواجهه بعضی از سرطان ها مؤثر عمل می کند. اما عامل محدود کننده این نوع درمان، عدم انتخابی بودن دارو ها در مقابل سلول های سرطانی و ایجاد عوارض سمی مثل ریزش مو، کم خونی و تهوع می باشد. به این دلیل که بسیاری از دارو های ضد سرطان، تاثیر خود را با برهمکنش با DNA سلول نشان می دهند. اغلب این دارو ها به عنوان عامل جلوگیری کننده از ایجاد نوکلئیک اسید ایفای نقش کرده و در برهمکنش با DNA، آن را از ساختار عادی خود خارج ساخته و باعث برهم خوردن فعالیت طبیعی DNA می شوند [1]. دارو رسانی نوین عبارت است از رساندن دارو در یک زمان و یا میزان تنظیم شده به اهداف دارویی خاص. این کار به نحو چشمگیری، ایمن تر و بسیار مؤثرتر از پخش دارو در تمام بدن است که سبب می شود عوارض جانبی و میزان مصرفی کاهش یابد [2]. گروه متنوعی از نانومواد و ترکیب های آلی و معدنی، به عنوان حامل های رسانش دارو برای پیشبرد روش های مؤثر درمانی مورد استفاده قرار گرفته اند. بیشتر آنها از یک سامانه داروسازی هدفمند نانویی (مانند لیپوزوم ها یا پلیمرها) و یک دارو تشکیل شده اند و به عنوان نسل اول درمان نانویی شناخته می شوند. در مقایسه با سامانه های دارو رسانی معمول، نسل اول سامانه های نانویی برتری های زیادی دارند. آنها می توانند فعالیت درمانی را با افزایش نیمه عمر دارو، بهبود حالیت دارو های غیر محلول در آب و یا آزدسازی تنظیم شده دارو بهبود بخشند. علاوه بر این، اثر های جانبی سمی دارو قابل کاهش است. در ضمن ذره های با مقیاس نانو می توانند به واسطه تأثیر بهبود یافته نفوذپذیری، به صورت انفعالی در بافت های خاص مانند تومورها تجمع

اتم‌های مرکزی و چندقطبی‌ها بسط داده شده‌اند که می‌تواند محاسبات شبه پتانسیلی و الکترونی را انجام دهند. مجموعه پایه دوگانه عددی با تابع d برای همه الکترون‌ها (DND) استفاده شد. همه محاسبات بر اساس کد $Dmol^3$ در پایه نظریه تابعیت چگالی انجام گرفت [16]. مجموعه پایه DND، شامل یک تابع عددی برای هر اوربیتال اتمی اشغال‌شده و یک مجموعه از تابع‌ها برای اوربیتال‌های اتمی ظرفیتی به اضافه یک تابع d قطبش‌پذیر روی همه اتم‌ها می‌باشد. این مجموعه پایه می‌تواند با مجموعه پایه $6-31G^*$ گوسین مطابق باشد. کیفیت بالای این مجموعه‌های پایه، اثرهای انطباق مجموعه پایه را به کمترین مقدار می‌رساند و توصیف اصلاح شده‌ای از قطبش‌پذیری مولکولی را ارائه می‌دهد. این مجموعه پایه برای پیش‌بینی ویژگی‌های الکترونیکی نانولوله‌های کربنی متداول است [17 و 18].

نانولوله کربنی تک‌دیواره عامل‌دار (7،7) صندلی با فرمول شیمیایی $C_{140}H_{24}O_8$ با طول پیوندی $1/4$ آنگستروم، قطر $9/49$ و طول $12/30$ آنگستروم بر اساس گزارش‌های قبلی [19] انتخاب گردید. تابع چگالی با تقریب شیب تعمیم‌یافته همراه با پتانسیل همبستگی تعویض (GGA-PW91) ارائه گردید [20]. محاسبات نشان می‌دهد که سطح جذب بستگی به قطر نانولوله و سطح انرژی دارد که با افزایش قطر کاهش می‌یابد [21 و 22]. همچنین، بررسی اثر قطر نانولوله نشان می‌دهد که نانولوله با بیشترین قطر، بیشترین سرعت رهایش دارو را دارد [23]. برای ارزیابی پایداری دوکمپلکس دارویی-نانولوله کربنی، ابتدا ساختارهای دوکمپلکس با روش $Dmol^3$ بهینه‌سازی و سپس انرژی جنب E_{ads} سامانه‌های مورد بررسی با رابطه زیر محاسبه شد:

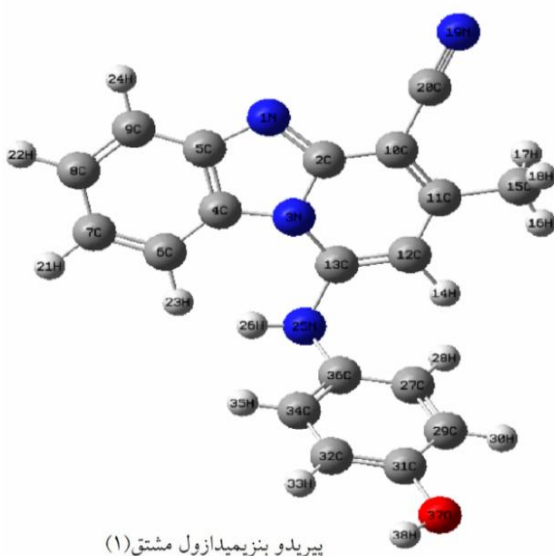
$$E_{ads} = E_{CNT-drug} - (E_{CNT} + E_{drug})$$

که $E_{CNT-drug}$ انرژی کل سامانه شامل دارو و نانولوله کربنی هست. همچنین، E_{CNT} انرژی کل نانولوله کربنی و E_{drug} انرژی کل دارو می‌باشد.

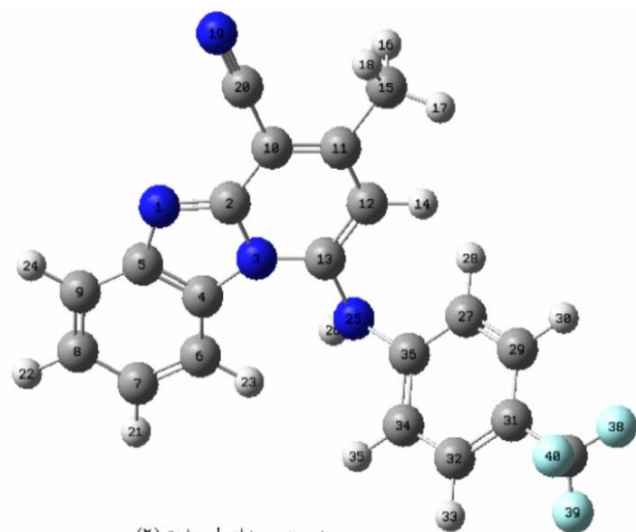
نانولوله کربنی عامل‌دار تک‌دیواره به‌عنوان حامل دارو با استفاده از روش‌های نظریه تابعیت چگالی و دینامیک مولکولی توسط کامل و همکارانش ارزیابی شده است [13]. سایکيا و همکارانش در سال 2013، برهمکنش داروی پیرازینامید و نانولوله‌های کربنی و بورنیتريد با پروتئین پیرازینامیداز/نیکوتینامیداز را از طریق دینامیک مولکولی و روش تابعیت چگالی مورد مطالعه قرار دادند. شبیه‌سازی اتصال مولکولی نشان داد که نانولوله‌های کربنی تک‌دیواره، آزادسازی هدفمند داروی پیرازینامید در پروتئین را از طریق یک سازوکار کلیدی تسهیل می‌کنند. همچنین، شبیه‌سازی مولکولی نشان می‌دهد که عامل‌دار کردن نانولوله‌های کربنی و نانولوله‌های بورنیتريد، یک روش مؤثر برای بررسی ویژگی‌های الکترونی و فاصله انرژی برای کاربردهای مربوط به شیمی درمانی است [14]. نانولوله‌های سلده و بدون عمل در همه حلال‌ها، نامحلول هستند و عمل‌دار کردن باعث افزایش حلالیت و پخش در محلول‌های آبی می‌گردد و به‌عنوان ناویژدارهای مناسب‌تری برای حمل داروهای شیمیایی استفاده می‌شوند [15]. در این مقاله، مطالعه محاسباتی برهمکنش مشتق‌های دارویی پیریدوبنزیمیدازول (شکل 1)، به‌عنوان عامل‌های جدید ضدسرطان با نانولوله‌های کربنی تک‌دیواره با استفاده از روش نظریه تابعیت چگالی انجام و سازوکار و تأثیر عوامل مختلف بر این واکنش مطالعه شد. انتظار می‌رود بررسی برهمکنش این نانو مواد با داروهای مختلف به بهبود روند درمانی کمک شایانی کند. از طرفی، هنگامی که نانولوله‌های کربنی در کنار دارو قرار می‌گیرند، از سمیت آن‌ها کاسته می‌شود. این بررسی امکان استفاده از نانولوله‌های کربنی را به‌عنوان حامل دارو‌هایی که در درمان سرطان مصرف می‌گردند را با استفاده از روش‌های محاسباتی مورد بررسی قرار می‌دهد.

روش محاسباتی

چگالی الکترونی در کد $Dmol^3$ با جمله‌های چگالی‌های جزئی



پیریدو بنزیمیدازول مشتق (۱)



پیریدو بنزیمیدازول مشتق (۲)

شکل 1. ساختار مشتق‌های دارویی پیریدوبنزیمیدازول مورد مطالعه.

نتایج و بحث روی نتایج

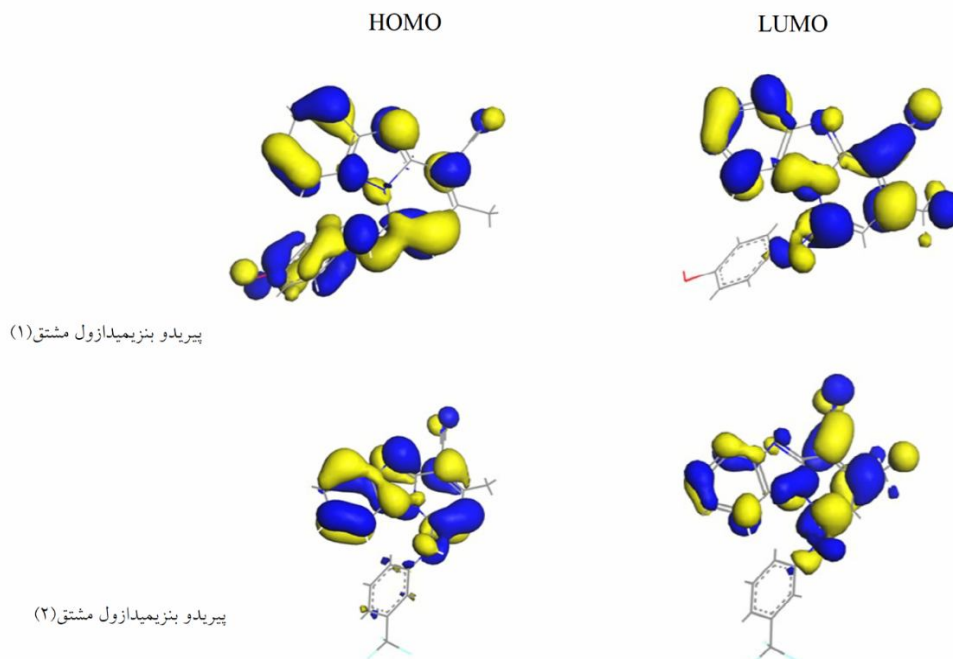
همان‌طور که در شکل 1 مشاهده می‌شود، سطوح انرژی هومو در ترکیب شماره یک، تقریباً در تمام مولکول گسترده شده است. اما در ترکیب شماره دو با استخلاف CF_3 ، گستردگی سطوح انرژی هومو در حلقه استخلافی کمتر است. هرچه هومو بالاتر باشد، ثبات گونه کمتر و واکنش‌پذیری آن بیشتر خواهد بود. در نتیجه با توجه به داده‌های جدول 1، ترکیب شماره یک، سطح انرژی هومو بالاتری نسبت به ترکیب با استخلاف CF_3 دارد. بنابراین، واکنش‌پذیرتر خواهد بود. گاف انرژی مشتق شماره 1، کمتر است، واکنش‌پذیری شیمیایی بالاتری دارد و پایداری سینتیکی آن کم است و در واقع مولکول نرمی است. مشتق شماره 1 دارای نرمی جهانی بالاتری نسبت به ترکیب دوم می‌باشد. همچنین، سختی جهانی ترکیب دارویی دوم بیشتر است. بنابراین، به نسبت واکنش‌پذیری کمتری دارد. هرچه انرژی کل برای گونه‌ای کمتر باشد، آن گونه پایدارتر است و در نتیجه واکنش‌پذیری کمتری دارد. در نتیجه مشتق شماره 1، واکنش‌پذیری شیمیایی نسبتاً بیشتری دارد. بعد از برهمکنش و جذب مشتق‌های دارویی با نانولوله کربنی عامل‌دار، گاف انرژی در مشتق شماره 1 بیشتر و در مشتق شماره 2 نسبت به نانولوله کربنی عامل‌دار کمتر شده است. پس، با واکنش‌پذیری بیشتر مشتق شماره 1، کمپلکس مشتق دوم و نانولوله کربنی نرمی و واکنش‌پذیری کمتری دارد و پایداری سینتیکی آن تا رسیدن به بافت هدف بیشتر است. همچنین، بررسی سطوح انرژی لومو که الکترون‌دوستی ترکیب را نشان می‌دهد، بر اساس شکل 1 در دو ترکیب به یک نسبت گسترده شده است و در حلقه‌های مربوط به استخلاف، انرژی گسترده نشده است. با توجه به جدول 1، ترکیب شماره دو، مقدار لومو کمتری دارد و می‌تواند نسبت به گونه دیگر فعال‌تر باشد. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که مشتق شماره 2 واکنش‌پذیرتر و فعال‌تر از مشتق شماره یک می‌باشد.

مشتق دارویی پیریدوبنزیلیمیدازول، به‌عنوان یک داروی جدید ضدسرطان، می‌تواند برای درمان سرطان ریه، ملانوم، سرطان کبد و پستان و فعالیت سمیت سلولی در برابر سلول‌های سرطان خون دارد [24]. بخش پیریدینی آن مهارکننده تیروزین کیناز است و بخش دیگر آن سمیت سلولی ماکروفاژ را افزایش می‌دهد و نقش مهمی در مهار سلول‌های بیمار ایفا می‌نماید. در ابتدا، ترکیب‌های دارویی پیریدوبنزیلیمیدازول با استخلاف OH (مشتق شماره یک) و استخلاف CF_3 (مشتق شماره 2) برای مطالعه برهمکنش با نانولوله انتخاب و با استفاده از روش GGA بهینه شدند. همچنین، ساختار نانولوله کربنی تک دیواره عامل‌دار (7,7) با چهار عامل COOH با استفاده از روش GGA بهینه گردید. در محاسبات انجام‌شده با استفاده از نرم‌افزار متریا/استودیو، بعد از بهینه‌سازی ساختارهای اولیه، یک شبیه‌سازی برای ساختار جاذب و جذب‌شونده بهینه‌شده، با استفاده از مدل جذبی (adsorption locator) انجام و موقعیت و جهت‌یابی اولیه دارو و نانولوله مشخص گردید و دوباره بهینه‌سازی شد و محاسبات بعدی انجام گرفت.

برای بررسی واکنش‌پذیرترین مولکول در محیط حلال، با استفاده از ساختار داروها، توصیف‌گرهای مولکولی محاسبه و نتایج در جدول 1 آورده شده است. هر چه سطح انرژی هومو که بالاترین میزان انرژی اوربیتال‌های اشغال شده است بالاتر باشد، ثبات گونه، کمتر و واکنش‌پذیری آن بیشتر خواهد بود. از طرفی، هر چه سطح انرژی لومو که پایین‌ترین میزان انرژی اوربیتال‌های اشغال‌نشده است، بالاتر باشد، گونه‌های شیمیایی ثبات بیشتر و واکنش‌پذیری کمتری دارد [25].

جدول 1. مطالعه توصیف‌گرهای مولکولی جهانی در حلال آب و روش حلال پوشی شبرسانا COSMO، انرژی کل برحسب هارتری و بقیه توصیف‌گرها برحسب الکترون ولت (eV)

	توصیف‌گرهای مولکولی	مشتق (1)	مشتق (2)	نانولوله کربنی	برهمکنش (1) با نانولوله کربنی	برهمکنش (2) با نانولوله کربنی
بالاترین میزان انرژی اوربیتال‌های اشغال‌شده	HOMO	-4/857	-4/997	-3/558	-3/928	-3/600
پایین‌ترین میزان انرژی اوربیتال‌های اشغال‌نشده	LUMO	-2/472	-2/554	-3/420	-3/710	-3/440
گاف انرژی	$\Delta E = E_{HOMO} - E_{LUMO}$	2/385	2/443	0/138	0/218	0/160
پتانسیل یونش انرژی	$I = -E_{HOMO}$	4/857	4/997	3/558	3/928	3/600
انرژی الکترون‌خواهی	$A = -E_{LUMO}$	2/472	2/554	3/420	3/710	3/440
سختی جهانی	$\eta = \frac{I - A}{2}$	1/192	1/222	0/069	0/109	0/080
پتانسیل شیمیایی	$X = \frac{I + A}{2}$	3/664	3/776	3/489	3/819	3/520
نرمی جهانی	$\sigma = \frac{1}{\eta}$	0/838	0/818	14/493	9/174	12/500
الکترون‌خواهی	$\omega = \frac{X^2}{2\eta}$	5/630	5/834	88/211	66/902	77/440
انرژی کل	$E_{total(hartree)}$	-1026/421	-1288/380	-6253/947	-7280/515	-7542/509



شکل 2. تصویر انرژی هومو و لومو مشتقات دارویی مورد مطالعه.

ترکیب‌های دارویی، بیشتر با اکسیژن، نیتروژن و فلورین تعیین شده‌اند. در یک برهمکنش غیرکووالانسی میان ترکیب‌های دارویی و نانولوله‌های کربنی تک‌دیواره عامل‌دار (7,7)، برهمکنش π - π نقش مهمی را ایفا می‌نماید. در این مطالعه، برهمکنش قوی π - π میان الکترون‌های جفت‌نشده و آزاد داروها و الکترون‌های π غیر مستقر کربن نانولوله تک‌دیواره (7,7) وجود دارد. بنابراین هر دو ترکیب دارویی می‌توانند به شدت با نانولوله کربنی تک‌دیواره عامل‌دار (7,7) برهمکنش داشته باشند.

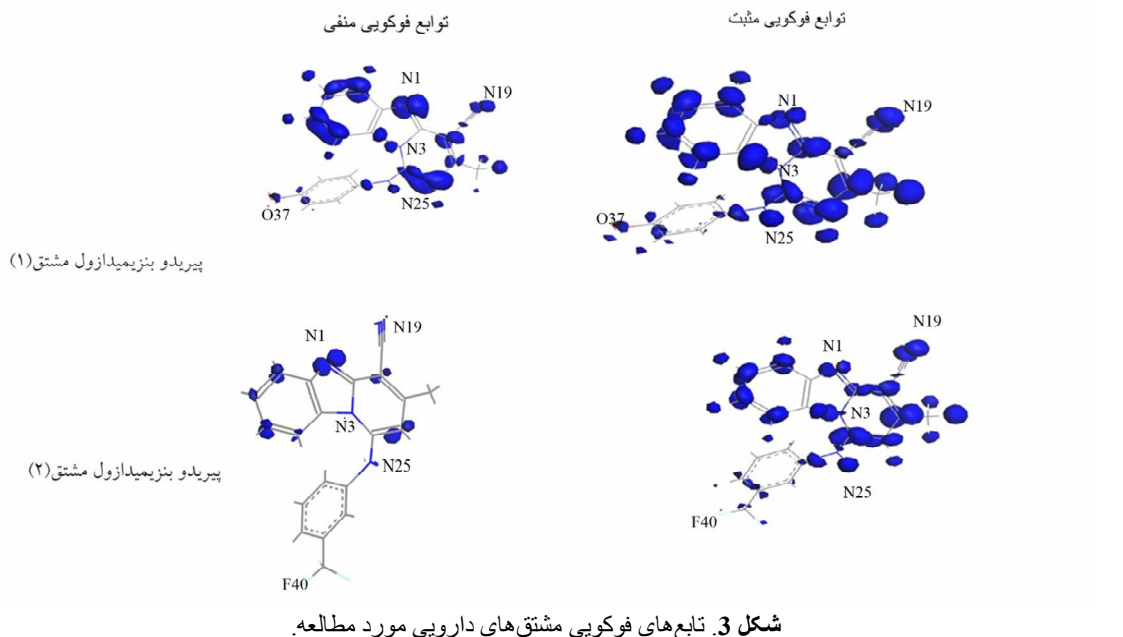
انرژی‌های جذب برهمکنش ترکیب‌های دارویی پیریدوبنزیمیدازول مشتق (1) و مشتق (2) در جدول 2 آمده است؛ انرژی جذب مشتق 2 از داروی مشتق 1 بیشتر است. مقدار انرژی‌های جذب، نشان می‌دهد که برهمکنش ترکیب‌های دارویی و نانولوله تک‌دیواره عامل‌دار (7,7) مساعد و مطلوب می‌باشد. همچنین، فرایند جذب، با برهمکنش به نسبت خوبی میان دارو و نانولوله کربنی، همراه است، که به دلیل عامل‌دار بودن نانولوله تک‌دیواره، می‌باشد. همچنین، منفی بودن مقدارهای انرژی جذب بیان‌کننده گرم‌آلودن جذب است.

نتایج پژوهش‌های قبلی نشان داده است که قدرت جذب بین سطح نانولوله خالص و بدون عامل ضعیف است [26]. اما مقدارهای بالای انرژی‌های جذب در برهمکنش مشتق‌های دارویی پیریدوبنزیمیدازول با نانولوله کربنی عامل‌دار، بیان‌کننده قدرت جذب بیشتر دارو بر روی نانولوله کربنی عامل‌دار در محیط آبی است. البته ممکن است مقدار انرژی جذب، بیشتر از مقدار واقعی تخمین زده شده باشد که به دلیل انتخاب آب برای محاسبات و عدم واکنش آب با واکنشگرها می‌باشد.

برای مقایسه نتایج به‌دست آمده، محاسبات با استفاده از نانولوله کربنی (9,9) نیز انجام گرفت. قطر نانولوله کربنی (7,7) برابر با

نرمی بیشتر کمپلکس سبب واکنش‌پذیری بیشتر نسبت به داروی خالص می‌گردد و در نتیجه دارای خاصیت بارگذاری مناسب‌تری برای عملکرد دارویی می‌باشد. گونه شیمیایی نرم‌تر دارای گاف انرژی کمتر و واکنش‌پذیرتر است. کمپلکس ترکیب شماره 2 با نانولوله کربنی، نرم‌تر و کمپلکس ترکیب شماره 1 با نانولوله کربنی، سخت‌تر می‌باشد. در نتیجه، کمپلکس ترکیب شماره 1 با نانولوله کربنی، منجر به افزایش انتقال دارو می‌شود و از لحاظ سینتیکی پایدارتر خواهد بود. اما کمپلکس ترکیب شماره 2 با نانولوله کربنی از پایداری سینتیکی کمتری برخوردار است. جهت درک مناسب و بهتر محل‌های واکنش‌پذیری مولکول‌ها، اندیس‌های فوکویی که رفتار الکترون‌دوستی و هسته‌دوستی هر مولکول را مشخص می‌نماید [26] بررسی شد. تابع‌های فوکویی منفی مکان‌هایی را نشان می‌دهند که هسته‌دوست هستند و تمایل به از دست‌دادن الکترون دارند. با توجه به شکل 2، در مولکول مشتق 2، تابع‌های فوکویی تقریباً در تمام مولکول و به ویژه در ناحیه N_1 با مقدار تابع فوکویی -0/97، دارای بالاترین مقدار است. همچنین سطوح انرژی هومو در مولکول مشتق 2، در همه مولکول گسترده است. در مولکول مشتق 2، مقدار تابع فوکویی منفی در حوالی N_1 بالاترین مقدار خود را دارد و این نیتروژن هسته‌دوست است. تابع‌های فوکویی مثبت مکان‌هایی را نشان می‌دهند که الکترون‌دوست هستند و تمایل به گرفتن الکترون دارند. با توجه به شکل 2، تابع‌های فوکویی مثبت، در مکان‌های الکترون‌دوست نیتروژن شماره 25 بیشتر است. در مولکول مشتق 2، سطوح انرژی لومو شامل حلقه بنزنی است، فلورین‌های متصل به این حلقه و نیتروژن‌ها، مکان‌های الکترون‌دوست مولکول هستند.

نانولوله‌های کربنی، دارای الکترون‌های غیرمستقر هستند. توزیع این الکترون‌ها به انحای کربن نانولوله بستگی دارد. محل‌های فعال پیوندی



جدول 2. انرژی‌های کل و انرژی‌های جذب سیستم‌های مورد مطالعه

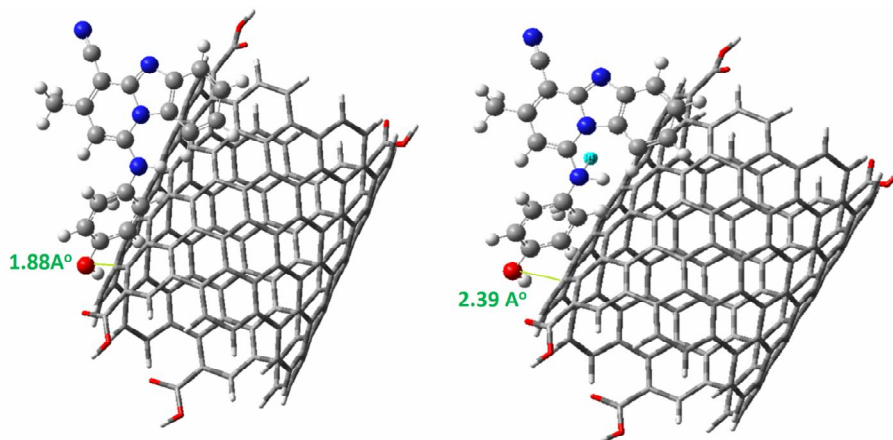
مولکول	E_{total} (hartree)	E_{total} (drug-SWCNT) (hartree)	E_{ads} (hartree)	E_{ads} (kcal mol ⁻¹)
برهمکنش پیریدوبنزیمیدازول مشتق (1)	-4211/1026	-7280/3688	-0/1465	-91/9074
برهمکنش پیریدوبنزیمیدازول مشتق (2)	1288/3806	-7542/3282	-0/1815	-113/8970
نانولوله کربنی تک‌دیواره عامل‌دار (7,7)	-6253/9476	-	-	-

نانو لوله به سمت مشتق‌های دارویی می‌شود. نتایج این آنالیز نشان داد که عمده انتقال‌های دهنده-گیرنده در جابجایی الکترون از σ_{C-C} نانولوله به σ_{C-H}^* دارو می‌باشد. همچنین، جفت الکترون غیر پیوندی اکسیژن گروه عاملی COOH از نانولوله هم می‌تواند نقش دهنده را داشته باشد.

سلول‌های سرطانی دارای pH کمتری نسبت به سلول‌های طبیعی بدن هستند. زمانی که سامانه دارو-نانولوله کربنی عامل‌دار به سلول می‌رسد، می‌تواند در محیط اسیدی سلول پروتونه گردد که باعث افزایش طول پیوند بین دارو و نانولوله و ضعیف‌تر شدن پیوند می‌شود و رهایش دارو صورت می‌گیرد. در شکل 4، این سازوکار برای مشتق اول نشان داده شده است. همچنین، برای ترکیب شماره دو هم تقریباً همین افزایش فاصله و طول پیوند نانولوله کربن و دارو وجود دارد. از سویی، تعداد کم گروه‌های عاملی اسیدی نانولوله تأثیری بر این سازوکار ندارد. در محیط خنثی، برهم‌کنش دارو با نانولوله کربنی قوی‌تر است و مولکول دارو در فاصله کمتری از نانولوله قرار می‌گیرد. در حالی‌که در محل توده سرطانی که شرایط اسیدی است، برهم‌کنش‌ها ضعیف‌تر می‌شوند و از میزان برهم‌کنش‌های واندوالسی کاسته می‌شود. فاصله مولکول دارو از نانولوله کربنی بیشتر می‌شود و در نتیجه رهایش دارو بهتر انجام می‌گیرد. انرژی برهم‌کنش در محیط اسیدی و در حالت پروتونه شده

9/4/9 آنگستروم است در حالی‌که قطر نانولوله کربنی (9,9) برابر با 12/20 آنگستروم می‌باشد. پس از بهینه‌سازی ساختار نانولوله کربنی (9,9)، شبیه‌سازی برای ساختار جاذب و جذب‌شونده بهینه‌شده، انجام و موقعیت و جهت‌یابی اولیه دارو و نانولوله مشخص گردید و باز بهینه‌سازی انجام و انرژی‌های جذب محاسبه شد. مقدارهای انرژی جذب برای برهم‌کنش ترکیب شماره 2 با نانولوله کربنی (9,9) -102/10 کیلوکالری و برای کمپلکس ترکیب شماره 1 با نانولوله کربنی -87/39 کیلوکالری بدست آمد. کاهش انرژی برهم‌کنش با افزایش قطر نانولوله نشان می‌دهد که انحنا نانولوله نقش مهمی در واکنش‌پذیری دارد و نانولوله با قطر باریک در مقایسه با نانولوله با قطر بزرگتر، از نظر ترمودینامیکی مناسب‌تر است. از طرفی، نانولوله با قطر بیشتر سرعت رهایش دارو را افزایش می‌دهد اما از پایداری ترمودینامیکی مناسبی برخوردار نیست و مقدار کمتری دارو را به محل می‌رساند.

در برهم‌کنش دارو و نانولوله، جابجایی بار با استفاده از آنالیز اوربیتال طبیعی بررسی شد. مجموع انرژی‌های رزونانسی (E^2) از نانولوله به مشتق دارویی اول 0/694 کیلوکالری برمول و برای مشتق دارویی دوم، 0/751 کیلو کالری برمول می‌باشد. در نتیجه زمانی که مولکول دارو در کنار نانولوله قرار می‌گیرد، باعث جریان الکترون از



شکل 4. پروتون‌شدن مشتق دارویی اول بر روی نانولوله کربنی عامل‌دار.

مراجع

- 1) D. Fujisawa, H. Inoguchi, H. Shimoda, K. Yoshiuchi, S. Inoue, *et al.* *Psychooncology* 25 (2016) 491.
- 2) L. Brannon-Peppas, J.O. Blanchette, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64 (2014) 1649.
- 3) J.L. Arias, *Nanotechnology and Drug Delivery, Volume One: Nanoplatfoms in Drug Delivery*, CRC Press, 2014.
- 4) R. Singh, G. Sumana, R. Verma, S. Sood, K. Sood, R.K. Gupta, B. Malhotra, *Thin Solid Films* 519 (2010) 1135.
- 5) B.S. Wong, S.L. Yoong, A. Jagusiak, T. Panczyk, H.K. Ho, W.H. Ang, G. Pastorin, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 65 (2013) 1964.
- 6) J.J. Davis, M.L. Green, H.A.O. Hill, Y.C. Leung, P.J. Sadler, J. Sloan, A.V. Xavier, S.C. Tsang, *Inorg. Chim. Acta* 272 (1998) 261.
- 7) A. Bianco, M. Prato, *Adv. Mater.* 15 (2003) 1765.
- 8) Z. Liu, K. Chen, C. Davis, S. Sherlock, Q. Cao, X. Chen, H. Dai, *Cancer Res.* 68 (2008) 6652.
- 9) G. Pastorin, W. Wu, S. Wieckowski, J.P. Briand, K. Kostarelos, M. Prato, A. Bianco, *Chem. Commun.* 11 (2006) 1182.
- 10) Z. Khatti, S.M. Hashemianzadeh, S.A. Shafiei, *Adv. Pharm. Bull.* 8 (2018) 163.
- 11) M.L. Contreras, C. Torres, I. Villarreal, R. Rozas, *Struct. Chem.* 30 (2019) 369.
- 12) S. Daneshmehr, *Procedia Mat. Sci.* 11 (2015) 131.
- 13) M. Kamel, H. Raissi, A. Morsali, M. Shahabi, *Appl. Surf. Sci.* 434 (2018) 492.

برای کمپلکس ترکیب شماره 2 با نانولوله کربنی 95/83- کیلوکالری و برای کمپلکس ترکیب شماره 1 با نانولوله کربنی 70/47- کیلوکالری پس از بهینه‌سازی و شبیه‌سازی به دست آمد که کمتر از انرژی‌ها در محیط خنثی است.

نتیجه‌گیری

ساختار نانولوله‌های کربنی تک‌دیواره عامل‌دار بر اساس گروه فضایی‌اش ترسیم و محاسبات کوانتومی انجام گرفت. سپس، فرایند جذب ترکیب‌های پیریدوبنزیمیدازول با نانولوله کربنی (7,7) با استفاده از روش GGA بررسی شد. نواحی واکنش‌پذیر این ترکیب‌ها شامل محل‌های حمله الکترون‌دوستی و هسته‌دوستی این ترکیب‌ها با استفاده از تابع‌های فوکویی بر اساس آنالیز بار مولیکن بررسی گردید. همچنین، انرژی جذب داروها با نانولوله کربنی محاسبه شد. برهمکنش میان مشتق‌های 1 و 2 ترکیب‌های دارویی پیریدوبنزیمیدازول به عنوان عامل ضد سرطان و نانولوله کربنی تک‌دیواره عامل‌دار (7,7) با استفاده از روش تئوری تابعیت چگالی و کد $Dmol^3$ بررسی شد. مولکول‌های دارو به صورت کووالانسی در دیواره نانولوله کربنی قرار می‌گیرند. این کار بر جذب کووالانسی داروها در دیواره نانولوله کربنی متمرکز است. سنجش‌های شیمی کوانتومی نانولوله کربنی عامل‌دار و سامانه برهمکنشی، نشان دادند که واکنش‌پذیری سامانه‌های کمپلکسی در مقایسه با نانولوله کربنی عامل‌دار خالص افزایش می‌یابد. انرژی‌های جذب منفی، نشان داد که برهمکنش مناسب و مطلوبتری میان دارو برقرار می‌گردد. همچنین فرایند جذب، به دلیل برهمکنش به نسبت خوب گرمازا می‌باشد. می‌توان نتیجه گرفت که نانولوله کربنی تک‌دیواره عامل‌دار (7,7) به عنوان حامل دارویی مناسب می‌تواند در داروسازی مشتق‌های 1 و 2 پیریدوبنزیمیدازول مورد استفاده قرار گیرند.

سپاسگزاری

از دانشگاه پیام نور که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند، سپاسگزاری می‌شود.



- Springer, Boston, MAH, 1998.
- 21) H. Akbarzadeh, M. Abbaspour, S. Salemi, *New J. Chem.* 40 (2016) 310.
- 22) F. Tournus, J.C. Charlier, *Phys. Rev. B* 71 (2005) 165421.
- 23) J. Faver, K.M. Merz, *J. Chem. Theo. Comput.* 6 (2010) 548.
- 24) S.A.Z. Darwish, R.Y. Elbayaa, H.M.A. Ashour, M.A. Khalil, E.A.M. Badawey, *Med. Chem.* 8 (2018) 86.
- 25) S.A. Siadati, E. Vessally, A. Hosseinian, L. Edjlali, *Synth. Met.* 220 (2016) 606.
- 26) J.M. Mercero, J.M. Matxain, X. Lopez, D.M. York, A. Largo, L.A. Eriksson, J.M. Ugalde, *Int. J. Mass Spect.* 240 (2005) 37.
- 14) N. Saikia, A.N. Jha, R.C. Deka, *RSC Adv.* 3 (2013) 15102.
- 15) Z. Chen, D. Pierre, H. He, S. Tan, C. Pham-Huy, H. Hong, J. Huang, *Int. J. Pharm.* 405 (2011) 153.
- 16) B. Delley, *J. Chem. Phys.* 113 (2000) 7756.
- 17) J. Zhao, H. Park, J. Han, J.P. Lu, *J. Phys. Chem. B* 108 (2004) 4227.
- 18) H. Park, J. Zhao, J.P. Lu, *Nanotechnol.* 16 (2005) 635.
- 19) E. Chelmecka, K. Pasterny, T. Kupka, L. Stobinski, J. *Mol. Model.* 18 (2012) 2241.
- 20) K. Burke, Y. Wang, J.P. Perdew, Derivation of a Generalized Gradient Approximation: The PW91 Density Functional. In: Dobson J.F., Vignale G., Das M.P. (Eds.), *Electronic Density Functional Theory.*