

بررسی مکانیک کوانتومی جذب داروی عامل آلکیل کننده داکاربازین بر روی نانولوله های کربنی عامل دار شده با اسید آمینه آلانین به عنوان نانوحامل های امیدوار کننده برای دارورسانی

محمد حسن جمشیدی^۱، ندا حسن زاده^۱، حوریه یحیایی^{۲*}، امیر بهرامی^۳

^۱ گروه شیمی، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران

^۲ گروه شیمی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران

^۳ گروه فیزیک، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران

چکیده: دارو رسانی توسط نانو حامل های دارویی در پیچه ای نو در علم دارو رسانی است و نه تنها به کاهش عوارض جانبی داروها کمک می کند، بلکه نقش قابل توجهی در بهبود کارایی رهایش دارو دارد. از سوی دیگر نانولوله های کربنی دارای خواص منحصر به فردی هستند که همواره مورد توجه محققان قرار گرفته اند. این تحقیق بر کارایی نانولوله های کربنی عامل دار شده با اسید آمینه آلانین (Alanine-SWCNTs) در تحویل داروی ضد سرطان داکاربازین (DAC) از طریق محاسبات تئوری تابع چگالی (DFT) متمرکز شده است. محاسبات مربوط به نانولوله های کربنی عامل دار نشده (SWCNTs) نیز برای مقایسه گنجانده شده اند. نتایج نشان می دهد که جذب داروی ضد سرطان داکاربازین با نانولوله های کربنی عامل دار نشده (SWCNTs) بصورت خود به خودی و گرمازا است، لیکن به دلیل عدم حلالیت آن در آب، کاربرد این کمپلکس با محدودیت مواجه می شود. در حالیکه کمپلکس تشکیل شده داروی داکاربازین و نانولوله کربنی عامل دار شده با اسید آمینه آلانین دارای مساحت جذب بیشتر و حلالیت بیشتر نسبت به نانولوله کربنی عامل دار نشده است. محاسبات مکانیک کوانتومی نشان می دهند که نانولوله های کربنی عامل دار شده با اسید آمینه آلانین نسبت به نانولوله های کربنی عامل دار نشده واکنش پذیرتر است. در نتیجه، نانولوله کربنی عامل دار شده با اسید آمینه آلانین برای جذب داکاربازین در کاربردهای دارورسانی امیدوار کننده خواهد بود.

واژگان کلیدی: داروی ضد سرطان داکاربازین، نانولوله کربنی، اسید آمینه آلانین، مکانیک کوانتومی.

hooriye_yahyaei@yahoo.com

علت مرگ و میر جهانی مطرح شده است. بطوریکه در جهان، حدود یکی از شش مرگ رخ داده ناشی از سرطان است. از اینرو محققان به طور گسترده ای به دنبال درمان و کشف داروهایی ضد سرطان می باشند [۱]. روش های گوناگونی برای کاهش

۱- مقدمه

آمارهای منتشر شده از انواع بیماری ها نشان می دهد که سرطان به سرعت در سراسر جهان در حال رشد است و به عنوان دومین

عوارض جانبی داروهای مصرفی و همچنین درمان این نوع بیماری استفاده شده است [۲]. نانو ساختارها توسط محققان برای تحویل دارو به اندام های درگیر مورد استفاده قرار گرفته اند [۳-۷]. لذا فناوری نانو به میزان قابل توجهی به عملکرد داروهای ضد سرطان کمک می کند [۴، ۸].

در حال حاضر روش های درمانی سرطان عبارتند از جراحی، پرتودرمانی و شیمی درمانی، که غالباً روش هایی دردآور و پرهزینه با اثرات جانبی شدید هستند [۳، ۹].

پژوهش ها برای دارورسانی هدفمند به کمک نانولوله ها به نواحی تحت تأثیر سرطان، نشان می دهد پتانسیل زیادی برای استفاده از این ساختارها برای کاهش درد، هزینه و اثرات جانبی در درمان سلول های سرطانی وجود دارد [۱۰]. یک سیستم دارورسانی توسط نانو ساختارها برای جذب و واجذب کنترل شده و بارگیری و هدف گیری هدفمند داروها، تصویربرداری و تجهیزات تحلیلی و نانو ترانزستیک مورد استفاده قرار می گیرد که این امر نشان دهنده یک رویکرد کارآمد در بهبود درمان های ضد سرطان است [۱۱-۱۴]. دارو رسانی توسط نانو حامل های دارویی در پیچه ای نو در علم دارو رسانی است و نه تنها به کاهش عوارض جانبی داروها کمک می کند، بلکه نقش قابل توجهی در بهبود کارایی رهایش دارو دارد [۱۵]. از سوی دیگر نانو لوله های کربنی دارای خواص منحصر به فردی هستند که همواره مورد توجه محققان قرار گرفته اند [۴].

نانولوله های کربنی بسیار سبک هستند و به دلیل انعطاف پذیری زیاد، چگالی کم ($\sim 1/9$ گرم بر سانتی متر مکعب)، ویژگی های الکتریکی، حرارتی و نسبت سطح به حجم بالا، توجه زیادی را در تحقیقات و کاربردهای زیست پزشکی به خود جلب کرده اند و باعث شده اند که نانولوله های کربنی به عنوان نانوحامل برای دارورسانی تولید شوند [۱۶-۲۰].

نانولوله های کربنی به دو دسته تقسیم می شوند: تک جداره (SWCNTS) و چند جداره (MWCNTS) [۲۱، ۲۲]. نانولوله های کربنی تک جداره قطری بین ۳ - ۰/۴ نانومتر و دارای سه شکل کایرال، زیگزگ و صندلی هستند [۱۶، ۱۷، ۲۱، ۲۳، ۲۴]. اطلاعات دقیقی در مورد ساختار و سنتز SWNT ها در دسترس است [۲۰].

توانایی SWCNTS ها برای حمل بیشتر داروها و غشای سلولی متقاطع و دوام بیشتر در گردش خون از مهمترین مزایای SWCNTS ها در مقایسه با MWCNTS ها است [۱۶، ۲۵، ۲۶].

نانولوله های کربنی به عنوان حامل های دارو، می توانند سلول های سرطانی را مورد هدف قرار دهند و با استفاده از مقدار کمتری از دارو، سلول های سرطانی را مورد هدف قرار داده و با ایجاد عوارضی کمتر، سلول های سرطانی را از بین ببرند [۲۷-۲۹]. اما بررسی نانولوله های کربنی نشان می دهد که، عموماً به دلیل عدم حلالیت زیستی کافی در فاز آبی در دارورسانی با مشکلاتی مواجه می شوند [۳۰، ۳۱]. نانولوله های کربنی به دلیل برهمکنش قوی و اندروالسی بین سیستم های آروماتیک، به هم می چسبند و تقریباً نامحلول می شوند، بنابراین قدرت تولید نانومواد را ندارند [۳۲، ۳۳]. از اینرو باید با یک اصلاح موثر به دنبال کاهش برهمکنش های بین مولکولی بود، تا بتواند با افزایش حلالیت آبی این نانوحامل ها همراه باشد [۳۳-۳۷]. در این تحقیق عامل دار کردن نانولوله های کربنی با اسید آمینه آلانین نشان می دهد که افزایش قابل ملاحظه ای در حلالیت کمپلکس نانو کربن عاملدار شده با داروی ضد سرطان داکاربازین اتفاق افتاده است.

در واقع در این پژوهش سعی بر آن شده است که به منظور توسعه یک سیستم جدید مبتنی بر نانولوله های کربنی عامل دار شده برای انتشار مولکول های دارو در سلول های سرطانی هدف مورد استفاده قرار گیرد. تئوری تابع چگالی (DFT) برای تجزیه و تحلیل نظری جذب داروی ضد سرطان داکاربازین (DAC) بر روی هر دو نانولوله های کربنی عامل دار شده و نشده بکاربرده شد. محاسبات مربوط به انرژی جذب، پایداری هندسی، انرژی حلال پذیری و خواص الکترونیکی در فازهای گازی و آبی اندازه گیری شد. آنالیز اوربیتال پیوند طبیعی (NBO) برای ارزیابی انتقال بار بین مولکول دارو و نانوحامل ها اجرا شد. همچنین خواص الکترونیکی با استفاده از تجزیه و تحلیل چگالی حالت (DOS) مورد مطالعه و تجزیه تحلیل قرار گرفت. نتایج

¹ Density Function Theory

² Natural Bond Orbital

³ Density of States

یونش (I)، انرژی الکترونخواهی (A)، پتانسیل شیمیایی الکترونی (μ)، الکترونگاتیوی (χ)، سختی شیمیایی (η)، نرمی شیمیایی (S)، شاخص الکتروفیلی (ω). از معادلات ۳ تا ۷ برای محاسبه توصیف گرهای کوانتومی استفاده شد.

$$(\eta = I - A/2) \quad (3)$$

$$(\chi = I + A/2) \quad (4)$$

$$(\mu = -(I + A)/2) \quad (5)$$

$$(\omega = \mu^2/2\eta) \quad (6)$$

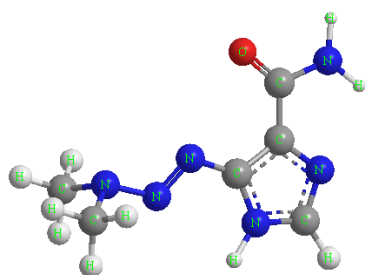
$$(S = 1/2\eta) \quad (7)$$

۳- نتایج و بحث

۳-۱- تحلیل ساختاری

شکل های ۱، ۲ و ۳ به ترتیب ساختار داروی دکاربازین، SWNTs و Alanine-SWNTs بهینه شده با دو جهت گیری (الف و ب) را نشان می دهند. داروی دکاربازین با دو جهت گیری مختلف با نانولوله کربنی عامل دار شده با اسید آمینه آلانین بهینه شده است و البته لازم به ذکر است که این دو جهت گیری از بین یازده جهت گیری مختلف که دارای پایین ترین انرژی و پایدارترین حالت بوده، انتخاب شده است.

ارزیابی پتانسیل الکترواستاتیک مولکولی (MEP) برای درک بیشتر محل های اتصال مورد استفاده قرار گرفت. همانطور که در شکل ۴ نشان داده شده است، مناطق قرمز نشان دهنده بالاترین پتانسیل مثبت هستند، در حالی که مناطق آبی نشان دهنده مناطق غنی از الکترون هستند. همانطور که مشاهده می شود، نانولوله کربنی بکر عامل دار نشده دارای یک سطح تقریباً خنثی



شکل ۱. داروی ضد سرطان دکاربازین

بدست آمده ما را به اهداف مورد نظر در کاربرد دارورسانی نانوحامل های کربنی نزدیک می نماید.

۲- روش های محاسباتی

کلیه محاسبات مکانیک کوانتومی و نظریه تابعیت چگالی با خط دستور B3LYP و سری پایه 6-31+G** با نرم افزار گوسین ۰۹ انجام شد [۳۸، ۳۹]. علیرغم استفاده مشترک از روش محاسباتی B3LYP، خطای برهم نهش مجموعه پایه (BSSEs) از طریق اصلاح هندسی متقابل مورد محاسبه قرار گرفت [۴۰]. زیرا این فاکتور نقش کلیدی در دارورسانی ایفا می کند. آب به عنوان یک حلال قطبی و با ثابت دی الکتریک بالا معمولاً به عنوان یک حلال سبز و بدون هرگونه سمیت مورد استفاده قرار می گیرد. همچنین اثرات حلال آب از طریق مدل پیوستار قطبش پذیر (PCM) مورد بررسی قرار گرفت [۴۱]. انرژی جذب در فازهای آبی و گازی طبق معادله ۱ محاسبه شد.

$$E_{ad} = E_{complex} - (E_{nanotube} + E_{drug}) + E_{BSSE} \quad (1)$$

همانطور که در رابطه بالا مشاهده می شود $E_{complex}$ نشان دهنده انرژی کمپلکس نانو لوله (عامل دار نشده و عامل دار شده با اسید آمینه آلانین) و دارو است. انرژی جذب منفی نشان دهنده ی گرمازا بودن این فرایند است. علاوه بر این $E_{nanotube}$ و E_{drug} به ترتیب نشان دهنده انرژی نانولوله کربنی (عامل دار نشده و عامل دار شده) و دارو قبل از فرایند جذب است.

در محیط آبی، حلالیت کمپلکس ها بر اساس انرژی حلالیت (E_{solv}) از طریق معادله ۲ محاسبه می شود [۴۲].

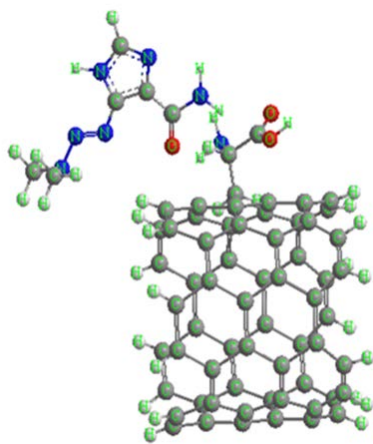
$$E_{ad} = E_{solv} - E_{gas} \quad (2)$$

انرژی حلالیت برای ارزیابی قابلیت حل کمپلکس در فاز آبی محاسبه شد [۴۲]. E_{solv} انرژی کل کمپلکس در فاز آبی است، در حالی که E_{gas} نشان دهنده کل انرژی کمپلکس در فاز گازی است. توصیفگرهای کوانتومی که اطلاعاتی در مورد واکنش پذیری مولکولها ارائه می دهند عبارتند از انرژی بالاترین اوربیتال اشغال شده (HOMO)، انرژی پایین ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده (LUMO)، گپ انرژی (E_g)، پتانسیل

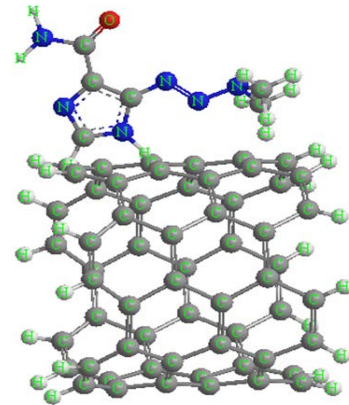
¹ Basis Set Superposition Error

² Polarizable Continuum Model

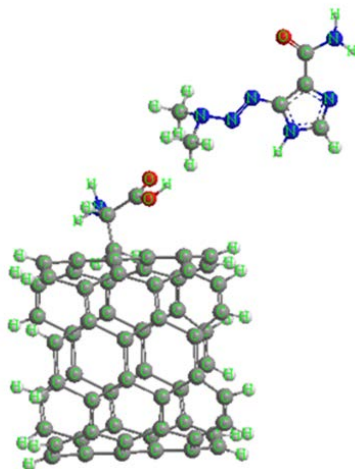
³ Molecular Electrostatic Potential



الف



شکل ۲. کمپلکس داروی ضد سرطان داکاربازین با نانولوله عاملدار نشده

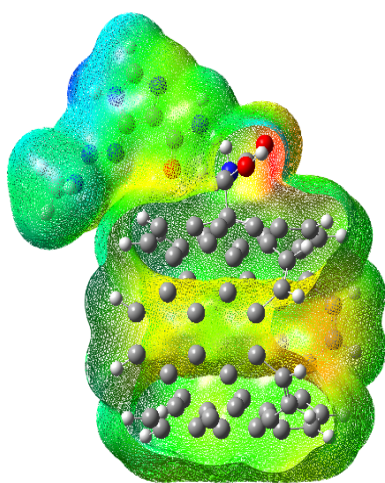


ب

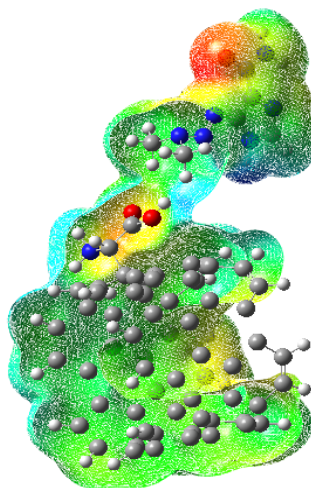
می باشد، در حالی که نانولوله عامل دار شده با اسید آمینه آلانین هم نقاط منفی و هم نقاط مثبت را شامل می شود. در نتیجه می توان گفت که برهمکنش های الکترواستاتیکی-Alanine-SWNTs بسیار بزرگ تر از نانولوله کربنی عامل دار نشده است. محاسبات Mep نشان می دهد که بار مثبت روی سر H گروه CH_3 در داروی داکاربازین قرار دارد و این در حالی است که مناطق غنی از الکترون روی اتم O قرار دارد. داروی داکاربازین روی نانولوله عامل دار شده با اسید آمینه آلانین به عنوان جاذب با دو صورت بندی A1 و A2 قرار گرفته است (شکل ۴).

پیکربندی A1 و A2 به طور قابل توجهی از نظر انرژی با هم تفاوت داشتند. کمپلکس با جهت گیری A1 دارای انرژی جذب

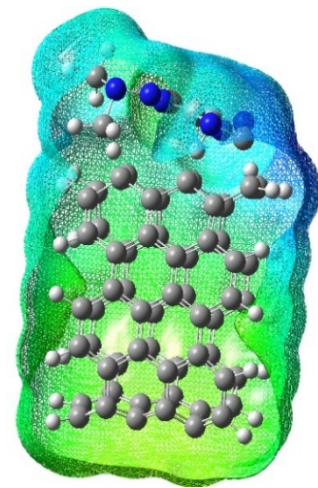
شکل ۳. کمپلکس داروی ضد سرطان داکاربازین با نانولوله بهینه شده با اسید آمینه آلانین با جهت گیری (الف) A1 و (ب) جهت گیری A2.



ج



ب



الف

شکل ۴. نمودار پتانسیل الکترواستاتیکی (Mep) داروی داکاربازین با (الف) نانولوله عامل دار نشده، (ب) نانولوله عامل دار شده با اسید آمینه آلانین با جهت گیری A1 و (ج) نانولوله عامل دار شده با اسید آمینه آلانین با جهت گیری A2.

تحلیل انتقال بارهای جزئی (PCT) کمپلکس داکاربازین با SWNTs نزدیک به $e/0.19$ است، در حالی که انتقال بارهای جزئی داکاربازین با Alanine-SWNTs تقریباً $e/0.50$ محاسبه شده است و این بدان معناست که بارها از مولکول های دارو به جاذب منتقل شده اند. با این حال، انتقال بار در نانولوله عامل دار شده با اسید آمینه آلانین بالاتر بود و این امر نشان دهنده پیوند قوی تر دارو با جاذب است. در کمپلکس داروی داکاربازین و نانولوله کربنی عامل دار شده با آلانین پیکربندی A1 کمترین شکاف انرژی را دارد و این امر به دلیل تداخل قوی دارو و جاذب است.

۳-۳- توصیف گره های مولکولی کوانتومی

توصیف گره های مولکولی کوانتومی، سختی کلی و شاخص الکترون دوستی مربوط به واکنش پذیری نانولوله های کربنی را به خوبی ارزیابی می کند. همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده است، نانولوله های کربنی عامل دار شده با اسید آمینه آلانین واکنش پذیرتر از نانولوله های کربنی هستند و این موضوع به خوبی با نتایج انرژی جذب مطابقت دارد. چرا که پایداری و سختی مولکول ها به طور مستقیم با یکدیگر مرتبط است. سختی معیاری برای مقاومت در برابر تغییر ابر الکترونی است.

مقدار سختی مطلق کوچکتر نانولوله های کربنی عامل دار شده با اسید آمینه آلانین نشان می دهد که نانولوله های کربنی عامل دار نشده پایدارتر از نانولوله های کربنی عامل دار شده با اسید آمینه آلانین هستند. نتایج پتانسیل شیمیایی نیز نشان می دهد که اسید آمینه آلانین جذب داروی ضد سرطان داکاربازین را بر روی سطح نانولوله کربنی افزایش می دهد. علاوه بر این محاسبات نشان می دهد که نانولوله های کربنی عامل دار نشده الکترون دوست تر از نانولوله های کربنی عامل دار شده با اسید آمینه آلانین هستند.

۳-۴- اثر حلال

حلال یک پارامتر ضروری در دارورسانی مبتنی بر نانوحامل ها و به ویژه نانولوله های کربنی است. انرژی جذب از کمپلکس داروی

معادل $26/93$ - کیلو کالری بر مول است، در حالی که کمپلکس A2 دارای انرژی جذب معادل $13/03$ - کیلو کالری بر مول را نشان می دهد. نتایج نشان می دهد که مقدار انرژی جذب ساختار A1 منفی تر از ساختار A2 است. همانطور که محاسبات نشان می دهد وجود اسید آمینه آلانین باعث افزایش راندمان در جذب دارو شده است. علاوه بر این، کمپلکس دارو با نانولوله عامل دار شده حاوی فعل و انفعالات بیشتری بوده و با تشکیل پیوندهای هیدروژنی بین سطح دارو و جاذب به طور قابل توجهی جذب داروی داکاربازین با نانولوله ها افزایش می یابد.

تحقیقات زیادی، برهمکنش BNNT (5, 5) و فولرن C60 با ۵-فلوئورووراسیل را مورد مطالعه قرار دادند [۴۳-۴۶]. نتایج نشان داده که برهمکنش های بسیار ضعیفی در این ترکیبات وجود دارد، که با اصلاح ساختار می توان به طور قابل ملاحظه ای برهمکنش های موثر آن ها را افزایش داد [۴۴, ۴۵].

۳-۲- خواص الکترونیکی و گشتاورهای دوقطبی

گشتاورهای دوقطبی ترکیبات در جدول ۱ گزارش شده است. محاسبات نشان می دهد که قطبیت نانولوله عامل دار نشده کمتر از نانولوله عامل دار شده با آلانین است. قطبیت قابل توجه نانولوله عامل دار شده (Alanine-SWNTs) به دلیل حضور گروه عاملی هیدروکسیل است. کمپلکس های تشکیل شده داروی داکاربازین و نانولوله کربنی عامل دار شده با آلانین قطبی بوده که نشان دهنده حلالیت آن در فاز آبی است. محاسبات گپ هومو و لومو و نتایج شکاف انرژی (جدول ۱) نشان می دهد که هر چه شکاف انرژی بزرگ تر باشد، احتمال انتقال الکترون از داکاربازین به نانولوله کاهش یافته و جذب نیز کاهش می یابد (شکل های ۵-۷).

مقادیر گپ هومو و لومو (E_g) از معادله زیر بدست می آید.

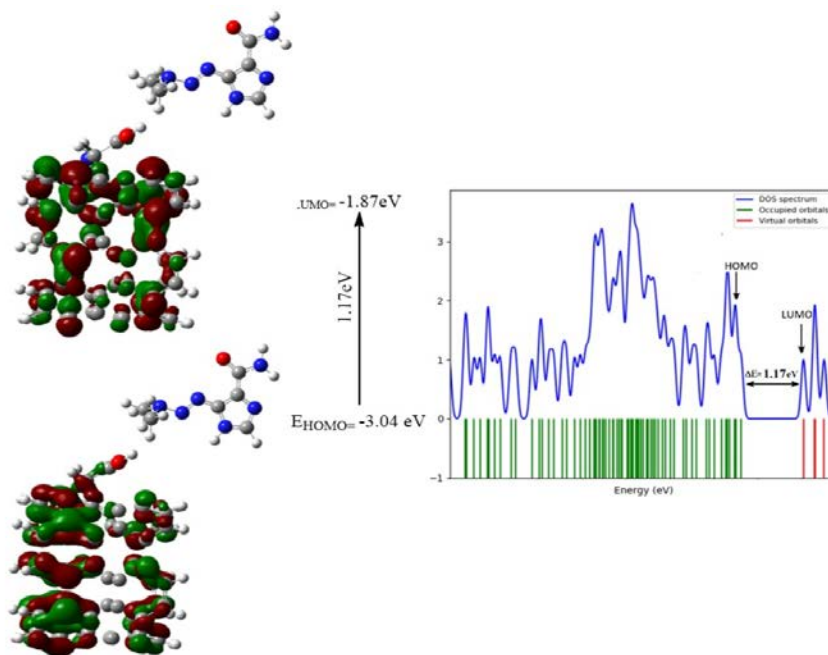
$$E_g = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (8)$$

لذا با توجه به مقادیر E_g می توان گفت که نانولوله های عامل دار شده (Alanine-SWNTs) نسبت به نانولوله های عامل دار نشده (SWNTs) تغییر رسانایی الکتریکی بیشتری دارند و بر این اساس جذب داکاربازین در نانولوله های عامل دار شده با انتقال بارهای جزئی بهتر صورت می پذیرد (شکل های ۵-۷). تجزیه و

¹ Partial Charge Transfer

جدول ۱. پارامترهای ترمودینامیکی داروی داکاربازین، کمپلکس نانولوله کربنی با داروی داکاربازین، کمپلکس نانولوله کربنی عامل دار شده با اسید آمینه آلانین با جهت گیری A1 و کمپلکس نانولوله کربنی عامل دار شده با اسید آمینه آلانین با جهت گیری A2 محاسبه شده با دستور B3LYP/6-31+G**

ویژگی	DAC	DAC-SWNTs	DAC-Alanine-SWNTs(A1)	DAC-Alanine-SWNTs(A2)
HF (Hartree)	-3131.20	-6541.21	-7659.40	-7666.53
مجموع انرژی های الکترونیکی و نقطه صفر(هارتری)	-3126.53	-6541.09	-7659.03	-7666.11
مجموع انرژی های الکترونیکی و حرارتی(هارتری)	-3126.41	-6541.11	-7659.16	-7666.27
مجموع آنتالپی های الکترونیکی و حرارتی(هارتری)	-3126.27	-6541.37	-7659.89	-7666.91
مجموع انرژی های آزاد الکترونیکی و حرارتی(هارتری)	-3126.63	-6541.39	-7659.22	-7666.01
E (Thermal) (KCal.Mol)	834.676	321.703	276.11	279.07
CV (Cal.Mol-Kelvi)	253.371	191.201	111.09	121.87
ممان دوقطبی(دبای)	0.51	16.1	24.92	17.55
گروه نقطه	C1	C1	C1	C1
EHOMO (eV)	-3.95	-3.04	-2.16	-2.89
ELUMO (eV)	-2.32	-1.87	-1.64	-1.76
Eg (eV)	1.63	1.17	0.52	1.13
I (eV)	3.95	3.04	2.16	2.89
A (eV)	2.32	1.87	1.64	1.76
η (eV)	0.815	0.585	0.26	0.565
ω (eV)	1.923	0.916	0.247	0.656

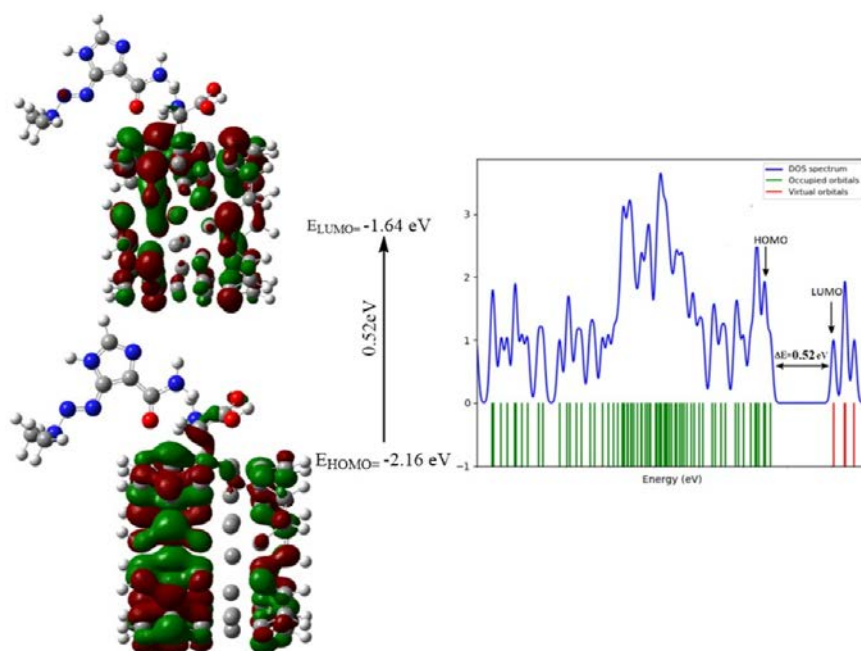


شکل ۵. نمای گپ هومو و لومو و نمودار DOS داروی داکاربازین با نانولوله ی عامل دار نشده

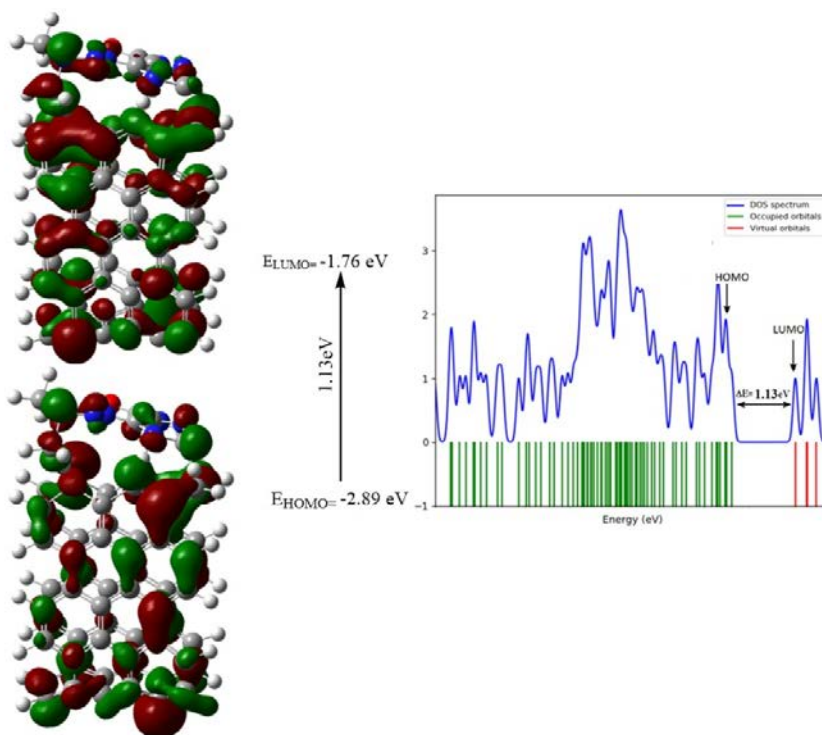
به شدت مطابقت داشته و سازگار است [۴۵].

علاوه بر این، برای برهمکنش در فاز آبی هر دو ترکیب نانولوله کربنی عامل دار نشده و نانولوله کربنی عامل دار شده با اسید آمینه آلانین به همراه داکاربازین محاسبه شد. بر اساس نتایج جدول ۲ می توان بیان کرد که سیستم های نانولوله کربنی عامل دار نشده به همراه داکاربازین دارای E_{solv} منفی هستند. با توجه به مقدار کوچکتر E_{solv} ، نانولوله های کربنی عامل دار نشده

داکاربازین با نانولوله کربنی عامل دار نشده برابر $5/63$ - کیلوکالری بر مول است، در حالی که انرژی جذب کمپلکس داروی داکاربازین با نانولوله کربنی عامل دار شده با اسید آمینه آلانین برابر $32/71$ - کیلو کالری بر مول است. همانطور که مشاهده می شود این انرژی جذب برای نانو حامل کربنی عامل دار شده با اسید آمینه آلانین و داروی داکاربازین بسیار افزایش یافته است. افزایش این انرژی جذب در حلال آبی با نتایج قبلی



شکل ۶. نمای گپ هومو و لومو و نمودار DOS داروی داکاربازین با نانولوله ی عامل دار شده با اسید آمینه آلانین (جهت گیری A1)



شکل ۷. نمای گپ هومو و لومو و نمودار DOS داروی داکاربازین با نانولوله ی عامل دار شده با اسید آمینه آلانین (جهت گیری A2)

جدول ۲. تغییرات انرژی آزاد گیبس محاسبه شده (ΔG_{ads})، تغییرات آنتالپی (ΔH_{ads}) و تغییرات آنتروپی (ΔS_{ads})

سامانه	$G_{complex}$	$G_{nonotube}$	G_{drug}	ΔG_{ads}	ΔH_{ads}	ΔS_{ads}	E_{solv}
Alanine-SWNTs+DAC(A1)	-7659.22	-4521.2	-3126.63	-11.39	-16.73	-0.0018	-71.76
Alanine-SWNTs+DAC(A2)	-7666.01	-4519.2	-3126.63	-20.18	-41.65	-0.0073	-21.14

دارای حلالیت کمتر در حلال آب هستند و کمپلکس های ناپایدار در فاز گازی با دارو را تشکیل می دهند. از طرفی نانولوله های کربنی عامل دار شده به همراه اسید آمینه آلانین مقادیر E_{solv} بزرگتری داشتند و بنابراین در حلال آب از پایدار مناسبی برخوردار بودند. E_{solv} به دست آمده در دو جهت گیری متفاوت داروی داکاربازین برای نانو حامل عامل دار شده با اسید آمینه آلانین مقادیری در محدوده $-71/76$ تا $-21/14$ کیلو کالری بر مول را داراست. این مقادیر نشان می دهد که داروی ضد سرطان داکاربازین محلول در آب است و حلالیت آن با برهمکنش نانولوله کربنی عامل دار شده با اسید آمینه آلانین با هر دو جهت گیری مطرح به طرز چشمگیری افزایش می یابد.

۳-۵- پارامترهای ترمودینامیکی

فرکانس های ارتعاشی برای استخراج متغیرهای ترمودینامیکی محاسبه شدند. تغییرات انرژی آزاد گیبس و آنتالپی دردمای $298/15$ کلوین و فشار ۱ اتمسفر به دست آمد:

$$\Delta X_{ad} = X_{complex} - (X_{nanotube} + X_{drug}) \quad (9)$$

که در آن X نشان دهنده انرژی آزاد گیبس (G) یا آنتالپی (H) است. همچنین تغییر آنتروپی نیز از تغییرات انرژی آزاد گیبس و آنتالپی طبق معادله ۱۰ بدست می آید.

$$\Delta S = \frac{\Delta H - \Delta G}{T} \quad (10)$$

کلید پارامترهای ترمودینامیکی اعم از تغییرات آنتالپی، انرژی آزاد گیبس و تغییرات آنتروپی در جدول ۲ گزارش شده است. تغییرات انرژی آزاد گیبس بدست آمده عددی منفی و نسبتاً بزرگ است. مقدار عددی انرژی آزاد گیبس نشان دهنده خودبه خودی بودن واکنش جذب دارو و البته گرمازا بودن واکنش فوق است و بر اساس تغییرات آنتالپی منفی، آنتروپی کمپلکس دارو نانو لوله کاهش می یابد.

۴- نتیجه گیری

تحويل دارو به سلول های سرطانی نیازمند سیستم های تحويل داروهای ضد سرطان است. این مقاله نحوه تعامل داروی

داکاربازین با نانولوله کربنی عامل دار نشده و نانولوله کربنی عامل دار شده با اسید آمینه آلانین را بر اساس تئوری تابع چگالی در فازهای گازی و آبی را ارزیابی کرد. علاوه بر این، کارایی جذب، خواص الکترونیکی و پایداری هندسی سیستم های دارو/ جاذب مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داروی داکاربازین با دو جهت گیری مختلف با نانولوله کربنی عامل دار شده با اسید آمینه آلانین بهینه شده است و البته لازم به ذکر است که این دو جهت گیری از بین یازده جهت گیری مختلف که دارای پایین ترین انرژی و پایدارترین حالت بوده، انتخاب شده است. محاسبات Meq نشان می دهد که بار مثبت روی سر H گروه CH_3- در داروی داکاربازین قرار دارد و این در حالی است که مناطق غنی از الکترون روی اتم O قرار دارد و در جهت گیری A1 شارش الکترون از سمت نانو لوله عامل دار شده با آلانین راحت تر صورت می پذیرد. مازاد بر اینکه دو پیکربندی A1 و A2 به طور قابل توجهی از نظر انرژی با هم تفاوت داشتند. نتایج نشان می دهد که مقدار انرژی جذب ساختار A1 منفی تر از ساختار A2 است و این امر تاکید بر تایید هر چه بیشتر صورتبندی A1 است. نتایج پتانسیل شیمیایی نیز تاییدی بر این نتایج را نشان می دهد که اسید آمینه آلانین جذب داروی ضد سرطان داکاربازین با پیکربندی A1 را بر روی سطح نانولوله کربنی افزایش می دهد.

سیستم کمپلکس داروی داکاربازین و نانولوله کربنی عامل دار شده با آلانین، نشان دهنده راندمان جذب بالاتر است. سیستم داروی داکاربازین و نانولوله کربنی عامل دار شده با آلانین در آب بیشتر از کمپلکس داروی داکاربازین و نانولوله کربنی عامل دار نشده محلول است. تجزیه و تحلیل ترمودینامیکی گرمازایی و خودبخودی بودن جذب داروی داکاربازین بر روی و نانولوله کربنی عامل دار شده با آلانین را نشان داد. گروه عاملی افزایش یافته شاخص سختی را کاهش داد و بر واکنش پذیری داکاربازین و الکترون دوستی نسبت به نانولوله کربنی عامل دار نشده تأثیر گذاشت که دلالت بر تغییر شکل هندسه نانولوله کربنی عامل دار نشده دارد. این یافته ها مفاهیمی را برای توسعه نانولوله کربن های عامل دار برای کاربردهای دارورسانی در تنظیمات بیولوژیکی فراهم می کند.

تشکر و قدردانی

6. Y. Cao, M. El-Shorbagy, K. Sharma, S. Alamri, A.A. Rajhi, A.E. Anqi, A. El-Shafay, J. Mol. Liq., 344, 117967 (2021).
7. H.R.A.K. Al-Hetty, M.S. Al-Lami, S.F. Jawad, I. Waleed, A. Mohamed, M.M. Kadhim, M. Derakhshandeh, J. Biotechnol., 359, 142 (2022).
8. J.Y. Li, Y.H. Tang, L. Tang, and L.Y. Chen, J. Mol. Model., 28, 249 (2022).
9. F. Marofi, O.F. Abdul-Rasheed, H.S. Rahman, H.S. Budi, A.T. Jalil, A.V. Yumashev, A. Hassanzadeh, M. Yazdanifar, R. Motavalli, M.S. Chartrand, Cancer Sci., 112, 3427 (2021).
10. E. Vessally, A. Hosseinian, Iran. J. Chem. Chem. Eng. Research Article Vol. 40, (2021).
11. J. Kaur, G. Gill, K. Jeet, Elsevier., 113 (2019).
12. Sarjito, M. Elveny, A.T. Jalil, A. Davarpanah, M. Alfakeer, A.A. Awadh Bahajjaj, M. Ouladsmane, Int. J. Chem. React. Eng., 19, 1179 (2021).
13. B. Hashemzadeh, L. Edjlali, P. Delir Kheirollahi Nezhad, E. Vessally, Chem. rev. lett., 4, 232 (2021).
14. S. Chupradit, A.T. Jalil, Y. Enina, D.A. Neganov, M.S. Alhassan, S. Aravindhan, A. Davarpanah, J. Nanomater., 2021, 1 (2021).
15. Q. Zou, P. Xing, L. Wei, B. Liu, Rna. 25, 205 (2019).
16. Z. Li, A.L.B. de Barros, D.C.F. Soares, S.N. Moss, L. Alisaraie, Int. J. Pharm., 524, 41 (2017).
17. W. Mu, Q. Chu, Y. Liu, N. Zhang, Nano-Micro Letters. 12, 1 (2020).

نویسندگان از دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهواز و دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان برای حمایت نسبی از این اثر تشکر می کنند.

ملاحظات اخلاقی پیروی از اصول اخلاق

پژوهش

همکاری مشارکت کنندگان در تحقیق حاضر به صورت داوطلبانه و با رضایت آنان بوده است.

حامی مالی

هزینه تحقیق حاضر توسط نویسندگان مقاله تامین شده است.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، مقاله حاضر فاقد هرگونه تعارض منافع بوده است.

مراجع

1. S. Ahmadi, A. Hosseinian, P. Delir Kheirollahi Nezhad, A. Monfared, E. Vessally, Iran. J Chem. Chem. Eng. 38, 1 (2019).
2. J. Jumintono, S. Alkubaisy, K. Singh, I. Mikolaychik, L. Morozova, Archives of Razi Institute. 76, 115 (2021).
3. F. Gharibzadeh, E. Vessally, L. Edjlali, M. Es'haghi, R. Mohammadi, Iran. J Chem. Chem. Eng. 39, 51 (2020).
4. V. Khodadadi, N. Hasanzadeh, H. Yahyaei, A. Rayatzadeh, J. Chil. Chem. Soc., 66, 5365 (2021).
5. H. Yahyaei, S. Sharifi, S. Shahab, M. Sheikhi, M. Ahmadianarog, Lett. Org. Chem., 18, 115 (2021).

32. J.L. Bahr, J.M. Tour, J. Mater. Chem., 12, 1952 (2002).
33. A. Bensghaïer, F. Mousli, A. Lamouri, P.S. Postnikov, M.M. Chehimi, Chemistry Africa. 3, 535 (2020).
34. P. Oskin, I. Demkina, E. Dmitrieva, S. Alferov, Nanomaterials. 13, 1630 (2023).
35. C. Cao, Y. Zhang, C. Jiang, M. Qi, G. Liu, ACS Appl. Mater. Interfaces., 9, 5031 (2017).
36. A.A. Mohamed, Z. Salmi, S.A. Dahoumane, A. Mekki, B. Carbonnier, M.M. Chehimi, Adv. Colloid Interface Sci., 225, 16 (2015).
37. S.T.R. Naqvi, T. Rasheed, D. Hussain, M.N. ul Haq, S. Majeed, N. Ahmed, R. Nawaz, J. Mol. Liq., 297, 111919 (2020).
38. M.W. Schmidt, K.K. Baldrige, J.A. Boatz, S.T. Elbert, M.S. Gordon, J.H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K.A. Nguyen, S. Su, J. Comput. Chem., 14, 1347 (1993).
39. M. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. Petersson, *Gaussian 09, revision D. 01*. 2009, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
40. D. Olegovich Bokov, A.T. Jalil, F.H. Alsultany, M.Z. Mahmoud, W. Suksatan, S. Chupradit, M.T. Qasim, P. Delir Kheirollahi Nezhad, Mol. Simul., 48, 438 (2022).
41. J. Tomasi, M. Persico, Chem. Rev., 94, 2027 (1994).
42. P. Singla, M. Riyaz, S. Singhal, N. Goel, Phys. Chem. Chem. Phys., 18, 5597 (2016).
18. R.V. Mundra, X. Wu, J. Sauer, J.S. Dordick, R.S. Kane, Curr. Opin. Biotechnol., 28, 25 (2014).
19. N.K. Mehra, S. Palakurthi, Drug Discov., 21, 585 (2016).
20. M.I. Sajid, U. Jamshaid, T. Jamshaid, N. Zafar, H. Fessi, A. Elaissari, Int. J. Pharm., 501, 278 (2016).
21. N. Saifuddin, A. Raziah, A. Junizah, J. Chem., 2013, (2013).
22. R.H. Baughman, A.A. Zakhidov, W.A. De Heer, science. 297, 787 (2002).
23. K. Balasubramanian, Chemically Functionalized Carbon Nanotubes. small. 1, 180
24. K. Balasubramanian, M. Burghard, small. 1, 180 (2005).
25. J. Chen, S. Chen, X. Zhao, L.V. Kuznetsova, S.S. Wong, I. Ojima, Journal of the American Chemical Society. 130, 16778 (2008).
26. Z. Ou, B. Wu, D. Xing, F. Zhou, H. Wang, Y. Tang, Nanotechnology. 20, 105102 (2009).
27. M. Eslami, M. Moradi, R. Moradi, Vacuum. 133, 7 (2016).
28. F. Molani, S. Jalili, J. Schofield, Int. J. Hydrogen Energy. 41, 7431 (2016).
29. X. Ji, C. Hou, Y. Gao, Y. Xue, Y. Yan, X. Guo, Food & function. 11, 163 (2020).
30. P. Singh, S. Campidelli, S. Giordani, D. Bonifazi, A. Bianco, M. Prato, Chem. Soc. Rev., 38, 2214 (2009).
31. I. Kumar, S. Rana, J.W. Cho, Chemistry–A European Journal. 17, 11092 (2011).

43. H.K. Hussein, N.M. Aubead, H.H. Kzar, Y.S. Karim, A.H. Amin, M.E. Al-Gazally, T.I. Ahmed, M.A. Jawad, A.T. Hammid, A.T. Jalil, *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 14, 74 (2022).
44. A. Soltani, M.T. Baei, E.T. Lemeski, S. Kaveh, H. Balakheyli, *Journal of Physics and Chemistry of Solids*. 86, 57 (2015).
45. M.K. Hazrati, Z. Javanshir, Z. Bagheri, *J. Mol. Graphics Modell.*, 77, 17 (2017).
46. S. Chupradit, M.K. Nasution, H.S. Rahman, W. Suksatan, A.T. Jalil, W.K. Abdelbasset, D. Bokov, A. Markov, I.N. Fardeeva, G. Widjaja, *Anal. Biochem.*, 654, 114736 (2022).



Investigating the quantum mechanics of the absorption of the alkylating agent dacarbazine on carbon nanotubes functionalized with the amino acid alanine as promising nanocarriers for drug delivery

Mohammad Hassan Jamshidi¹, Neda Hasanzadeh¹, Hooriye Yahyaei^{2*}, Amir Bahrami³

¹ Department of Chemistry, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran.

² Department of Chemistry, Zanzan Branch, Islamic Azad University, Zanzan, Iran.

³ Department of Physics, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran.

Abstract: Drug delivery by drug nanocarriers is a new window in the science of drug delivery and not only helps to reduce the side effects of drugs but also plays a significant role in improving drug release efficiency. On the other hand, carbon nanotubes have unique properties, which have always attracted the attention of researchers. This research is focused on the efficiency of alanine-functionalized carbon nanotubes (Alanine-SWNTs) in the delivery of the anticancer drug dacarbazine (DAC) through density functional theory (DFT) calculations. Calculations for non-functionalized carbon nanotubes (SWNTs) are also included for comparison. The results show that the absorption of the anticancer drug dacarbazine with non-functionalized carbon nanotubes (SWNTs) is spontaneous and exothermic, but due to its insolubility in water, the application of this complex is limited. The complex formed by dacarbazine drug and carbon nanotube functionalized with amino acid Alanine has a greater absorption area and greater solubility than the non-functionalized carbon nanotube. Quantum mechanical calculations show that carbon nanotubes functionalized with the amino acid alanine are more reactive than non-functionalized carbon nanotubes. As a result, carbon nanotubes functionalized with alanine amino acid will be promising for dacarbazine absorption in drug delivery applications.

Keywords: Anticancer drug dacarbazine, Carbon Nanotube, Amino acid alanine, Quantum Mechanics.