



اثرات عاملدار کردن نانوتیوب کربن کایرال بر روی فرآیند جذب داروی ضد سرطان: شبیه سازی- های دینامیک مولکولی

حمیدرضا دهقان^۱، یدالله سقاپور^۱، آرزو طحان^{۲*}، شیوا جوهری^۳

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

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

^۳گروه شیمی، واحد یاسوج، دانشگاه آزاد اسلامی، یاسوج، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۴۰۴/۰۲/۱۴، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۴۰۴/۰۴/۲۵، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۴۰۴/۰۵/۰۳

چکیده

فرآیند جذب داروی ضد سرطان لنالیدومید (LND) بر روی نانولوله‌های کربنی کایرال خالص (CNT) و عامل‌دار شده با گروه عاملی کربوکسیل (f-CNT) با استفاده از شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی (MD) مورد مطالعه قرار گرفت. اثرات گروه‌های عاملی کربوکسیل بر روی قابلیت جذب و حلالیت نانوله کایرال (۱۰،۵) بررسی شد. نتایج نشان داد مولکول‌های LND به طور قابل توجهی بر روی سطوح (۵، ۱۰) CNT/f-CNT جذب شدند. عامل‌دار کردن نانوتیوب کایرال با گروه‌های عاملی کربوکسیل نیز منجر به کاهش انرژی آزاد حلالیت (ΔG_{sol}) و امکان ایجاد برهمکنش‌های هیدروژنی بین مولکول‌های نانولوله و آب شد که نتیجه آن، حلالیت بهتر f-CNT کایرال نسبت به CNT در آب بود. بر اساس یافته‌ها، می‌توان بیان کرد که f-CNT کایرال نسبت به CNT کایرال کاندیدای بالقوه کارآمدتری جهت بکارگیری به عنوان نانوحامل برای تحویل داروی لنالیدومید است.

واژه‌های کلیدی: نانوتیوب‌های کایرال، عامل‌دار کردن، تحویل دارو، داروی ضد سرطان، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی.

۱. مقدمه

لنالیدومید (LND) یکی از آنالوگ‌های تالیدومید، یک عامل تعدیل‌کننده ایمنی با خواص ضد رگ زایی و ضد نئوپلاستیک است. ساختار شیمیایی داروی لنالیدومید (LND) در شکل ۱ ارائه شده است. این دارو به طور گسترده‌ای برای درمان سرطان‌های مختلف مانند مولتیپل میلوما (MM)، لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL)، سرطان پروستات، سرطان کلیه، سرطان پانکراس، سندرم‌های

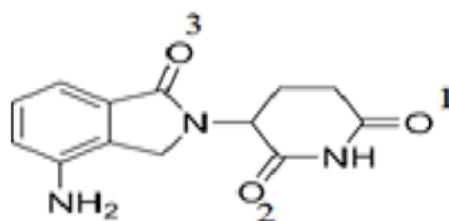
*عهده دار مکاتبات: آرزو طحان

نشانی: گروه شیمی، واحد سمنان، دانشگاه آزاد اسلامی، سمنان، ایران

پست الکترونیک: E-mail: Arezoo.tahan@iau.ac.ir

تلفن: ۰۲۳۳۲۳۹۴۲۸۹

میلودیسیپلاستیک (MDS) و سرطان پیشرفته تخمدان استفاده می‌شود [۱]. MM نوعی سرطان خون است که با تجمع یک کلون سلول پلاسما در مغز استخوان مشخص می‌شود. درمان‌های سنتی برای بیماری MM بر اساس عوامل سیتوتوکسیک یا ضد تکثیر از قبیل مفلان و دوکسوروبیسین بود [۲]. نیاز به درمان چند وجهی در این بیماری‌ها منجر به آزمایش عواملی مانند تالیدومید و آنالوگ-های آن از قبیل لنالیدومید شده‌است که ضد متاستاتیک، ضد رگ‌زایی و همچنین تقویت کننده ایمنی ضد توموری هستند [۳]. LND می‌تواند باعث نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی قابل توجهی شود [۴]. LND بهبود قابل توجهی را در کاهش مرگ و میر بیماران میلوما نشان داده‌است ولی با این حال سمیت این دارو همچنان یک مشکل عمده برای بیماران است [۵]. همچنین، راندمان پایین، نفوذپذیری ضعیف غشاء، نیمه عمر کوتاه ۳-۴ ساعت، و عوارض جانبی شدید مانند کم خونی یا لکوپنی منجر به تحقیقات در مورد رویکرد تحویل نانو آن شده‌است. علاوه بر این، تنها ۲۰٪ از دوز خوراکی LND موثر است و بقیه به سرعت از طریق ادرار دفع می‌شود [۶].



شکل ۱. ساختار شیمیایی داروی لنالیدومید (LND)

امروزه سیستم‌های تحویل دارو (DDS) به عنوان ابزاری جدید برای ارسال مستقیم داروهای ضد سرطان به بافت‌های هدف جهت کاهش عوارض جانبی و سمیت دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرند. کنترل سرعت و یا محل انتشار دارو، تسهیل جذب دارو و افزایش کارایی دارو نگرانی اصلی در استفاده از سیستم‌های تحویل دارو (DDS) است [۶]. اخیراً روش‌های شبیه‌سازی دینامیک مولکولی (MD) و نظریه تابعیت چگالی (DFT) طیف گسترده‌ای از ویژگی‌های هر نوع سیستم اتمی از قبیل مولکول‌ها، کریستال‌ها و سطوح را محاسبه می‌کنند و در این میان رشته پزشکی از این فناوری بهره‌های زیادی برده است [۷-۸]. یکی از نمونه‌های محبوب آن معرفی انواع مختلف نانوذرات به عنوان سیستم‌های دارورسانی و به طور کلی سیستم‌های رهاسازی دارو است. این سیستم جدید با تحویل دقیق دارو به اهداف خاص در زمان‌های از پیش تعیین شده، کارایی و ایمنی بالاتری را در مقایسه با تجویز داروهای سنتی و سیستماتیک ارائه می‌کند. در این زمینه، برخی از مطالعات تئوری و تجربی، نانوذراتی مانند طلا، Fe_3O_4 ، لاکتوفرین، PLGA (پلی لاکتیک کو-گلیکولیک اسید) و کیتوسان را به عنوان حامل برای انتقال LND پیشنهاد کرده‌اند [۹-۱۲]. در این راستا، الیگوساکاریدهای بتا سیکلودکسترین نیز به عنوان نانوحامل برای ضد سرطان LND مورد بررسی قرار گرفتند [۱۳]. ثابت شده‌است که یکی از مؤثرترین حامل‌های DDS نانولوله‌های کربنی (CNTs) هستند [۱۴]. نانولوله‌های کربنی توانایی قابل توجهی برای انتقال بیومولکول‌ها در غشای سلولی به دلیل سطح ویژه بسیار بالا دارند [۱۵-۱۶]. از آنجا که CNT های خالص از نظر شیمیایی خنثی هستند و در آب نامحلول هستند، عامل‌دارسازی کووالانسی یا غیر کووالانسی برای حل کردن آنها در آب انجام می‌شود. این

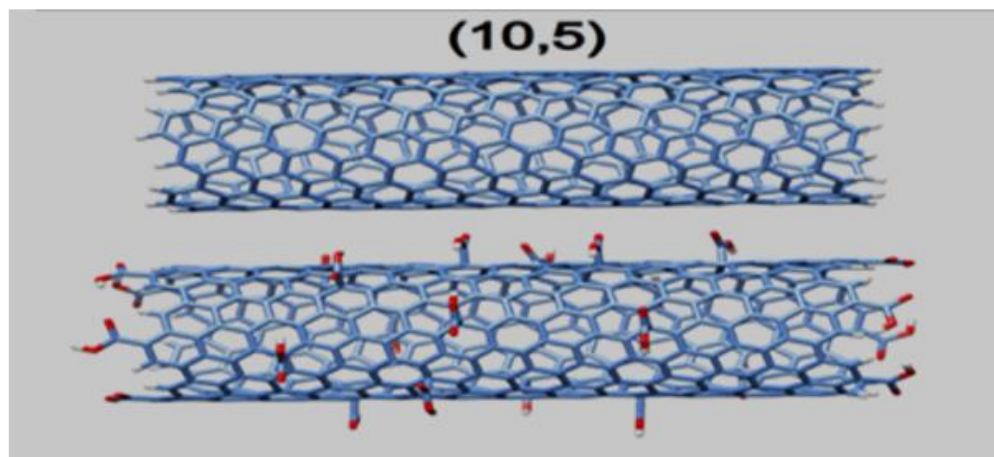
اصلاحات ممکن است ماهیت CNT از قبیل حلالیت، کاهش سمیت و احتباس تومور را تغییر دهد [۱۷]. تئوری‌های متعددی برهمکنش‌های بین داروهای ضد سرطان و CNTهای خالص و عامل‌دار شده را با استفاده از شبیه‌سازی‌های MD و محاسبات DFT مورد بررسی قرار داده‌اند [۱۷-۱۸]. در این راستا، محاسبات DFT و TD-DFT برای درک مکانیسم جذب داروی ضد سرطان LND بر روی سطح نانو خوشه B12N12 انجام شدند [۱۹]. نتایج نشان دادند که جذب LND از جایگاه اتم O_1 در نانو خوشه B12N12 منجر به هدایت الکتریکی بالاتری نسبت به سایر مکان‌های فعال می‌شود و فعل و انفعالات عمدتاً ماهیت غیر کووالانسی دارند. یافته‌های آن‌ها نشان داد که B12N12 می‌تواند به عنوان یک حامل زیست پزشکی مناسب برای تحویل داروی LND عمل کند.

در این تحقیق، شبیه‌سازی‌های MD جهت مقایسه رفتار جذب داروی LND بر روی سطح هر دو CNT و f-CNT کایرال (۵، ۱۰) انجام شدند و اثرات گروه‌های عاملی کربوکسیلیک بر برهمکنش‌های وان‌دروالسی (vdW) و پیوندهای هیدروژنی (HBs) بین مولکول‌های LND و CNT/f-CNT کایرال بررسی شدند. علاوه بر این که تأثیر گروه‌های عاملی کربوکسیل بر روی حلالیت نانولوله‌های کربنی در آب نیز مورد مطالعه قرار گرفت.

۲. روش‌های محاسباتی

در این تحقیق، شبیه‌سازی‌های MD برای مطالعه اثرات گروه‌های عاملی کربوکسیل بر برهمکنش مولکول‌های داروی LND با سطح نانوتیوب CNT/f-CNT کایرال مورد استفاده قرار گرفتند (شکل ۲). دو نوع نانوتیوب کایرال (۵، ۱۰) خالص و عامل‌دار شده با گروه‌های عاملی کربوکسیل که با استفاده از سرور آنلاین Charmm-gui ساخته شده بودند، انتخاب شدند [۲۰]. برای ساخت f-CNT کایرال (۵، ۱۰)، ۲۴ گروه عاملی کربوکسیل به صورت تصادفی به دو پایانه و دیواره‌های خارجی CNT متصل شدند (شکل ۲). شبیه‌سازی‌های MD با استفاده از نرم‌افزار Gromacs [۲۱]، با میدان نیروی CHARMM36 [۲۲] انجام شدند. در هر سیستم شبیه‌سازی، یک مولکول نانولوله CNT/f-CNT کایرال و پنج مولکول دارو به‌طور تصادفی در یک جعبه مکعبی با ابعاد $6 \times 6 \times 6$ نانومتر قرار گرفتند که تحت شرایط مرزی تناوبی در همه ابعاد قرار دارند. سیستم‌های مورد مطالعه به‌طور کامل توسط مولکول‌های حلال با استفاده از مدل TIP3P تک نقطه‌ای هیدراته شدند [۲۳]. در جذب دارو بر روی CNT/f-CNT، تمام اتم‌های سنگین با اعمال یک فنر فرضی با ثابت نیروی $1000 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{nm}^{-2}$ در موقعیت خود ثابت شدند که در آن گروه‌های عاملی اجازه استراحت داشتند، اما مولکول‌های آب می‌توانستند آزادانه در جعبه شبیه‌سازی حرکت کنند. برای حفظ پیوند بین هیدروژن و اتم‌های سنگین در طول تعادل خود، از الگوریتم LINCS استفاده شد. برای محاسبه برهمکنش‌های الکترواستاتیکی دوربرد، از روش ذره-مش-اوالد (PME) استفاده شد [۲۴]. الگوریتم شبکه برای جستجوی سلول‌های شبکه مجاور در طول محاسبات PME استفاده شد. پس از اطمینان از اینکه سلول‌های شبیه‌سازی به تعادل رسیده‌اند، با کمینه‌سازی انرژی با استفاده از الگوریتم Steepest Descent، دما در مجموعه NVT به مدت ۲۰ نانوثانیه ثابت (۳۱۰ کلوین) نگه داشته شد و سپس فشار در ۱ بار و چگالی در مجموعه NPT به

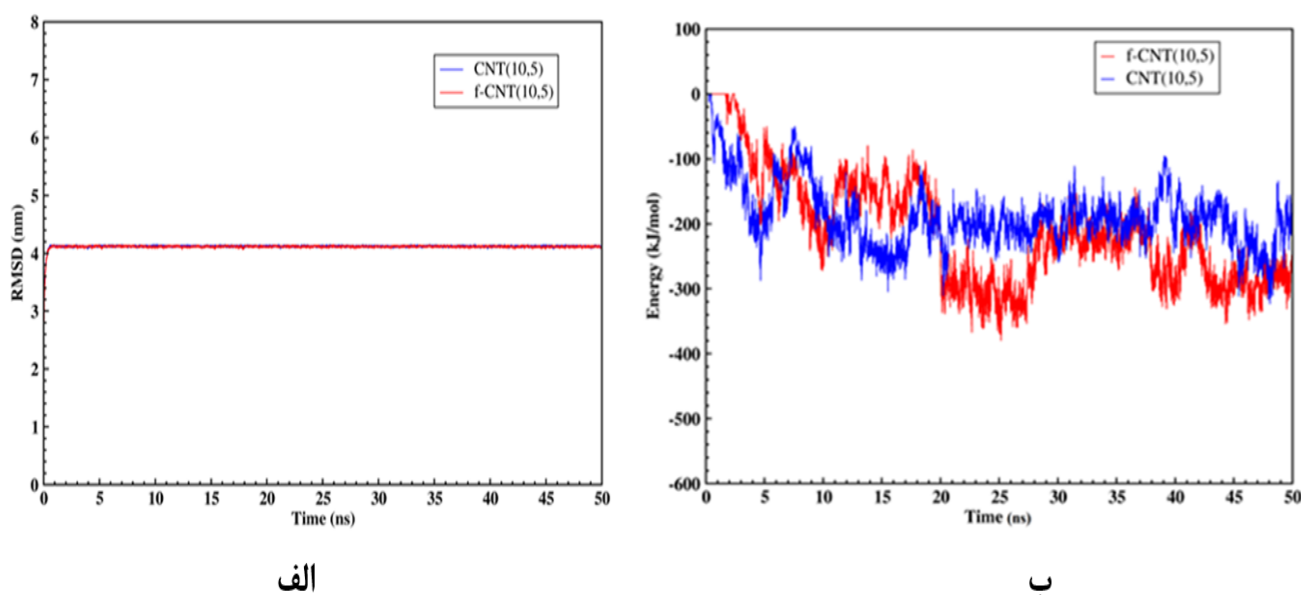
مدت ۲۰ ns ثابت نگه داشته شد. در نهایت، شبیه‌سازی‌ها در دمای ثابت ۳۱۰ کلوین و فشار ۱ بار با استفاده از روش باروستات Berendsen [۲۴]. به مدت ۵۰ ns انجام شدند. سیستم‌های شبیه‌سازی خنثی بودند، به این معنی که بار خالص آن‌ها صفر بود و مرحله زمانی برای شبیه‌سازی ۲ fs تنظیم شد.



شکل ۲. نانوتیوب‌های کایرال (۱۰،۵) خالص و عامل‌دار شده با گروه عاملی کربوکسیل مطالعه شده در این تحقیق.

۳. نتایج و بحث

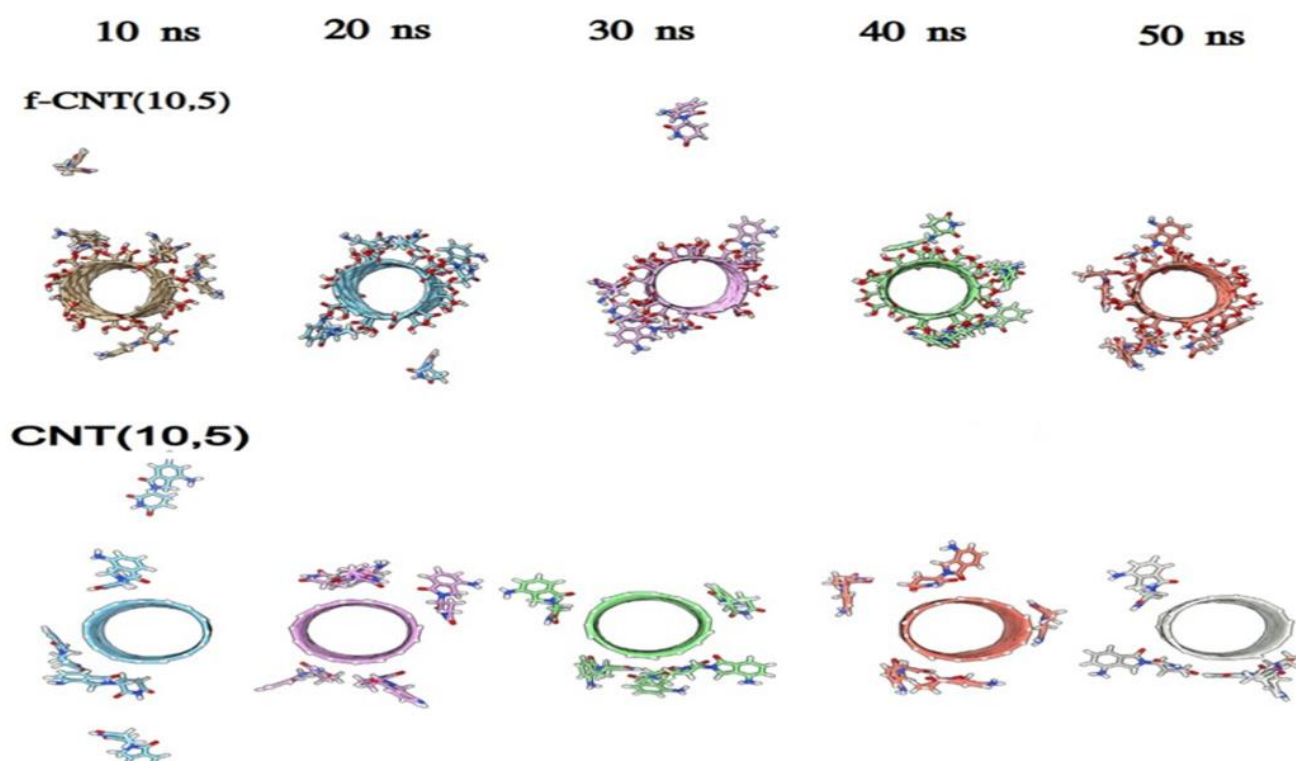
در این تحقیق، پایداری سیستم‌های شبیه‌سازی با استفاده از منحنی‌های جذر میانگین مربع انحرافات (RMSD) مورد بررسی قرار گرفت. RMSD نشان دهنده میانگین جابجایی یک مولکول در طول زمان شبیه‌سازی نسبت به ساختار مرجع در شروع شبیه‌سازی است. یافته‌ها نشان داد که هر دو سیستم پس از ۱ ns به حالت تعادل دست یافتند (شکل ۳-الف).



شکل ۳. نمودارهای الف) RMSD و ب) تغییرات انرژی وان دروالسی (vdw) سیستم‌های f-CNT / LND و CNT / LND به عنوان تابعی از زمان شبیه‌سازی.

۳-۱. انرژی وان دروالسی (VdW)

مقادیر انرژی برهمکنش های vdW بین مولکول های LND و CNT/f-CNT کایرال محاسبه و در شکل ۳-ب ارائه شدند. از آنجایی که تمام بارهای جزئی اتم ها در مولکول های LND و CNT/f-CNT روی صفر تنظیم شده اند، برهمکنش های الکترواستاتیکی در انرژی کلی شرکت نکردند. در نتیجه، توصیف MD از برهمکنش های بین CNT/f-CNT کایرال و مولکول های LND صرفاً توسط برهمکنش های vdW و پیوندهای هیدروژنی (HBs) تعیین شد. منحنی های شکل ۳-ب روند کلی کاهشی مقادیر انرژی vdW را برای هر دو سیستم LND /f-CNT و LND /CNT در طول مدت شبیه سازی نشان می دهند. همچنین، این نمودارها نشان دادند که افت و خیز انرژی وان دروالسی (vdW) سیستم LND /f-CNT بیشتر از سیستم LND /CNT در طول مدت شبیه سازی است. علاوه بر این که عامل سازی با گروه های کربوکسیل برهمکنش های vdW را نیز در نانولوله کایرال افزایش می دهد و از زمان ۲۰ نانوثانیه تا پایان زمان شبیه سازی انرژی vdW سیستم LND /f-CNT به شکل فاحشی پائین تر از سیستم LND /CNT می باشد. بنابراین، می توان نتیجه گرفت که در سیستم های مذکور، مولکول های LND با میل ترکیبی قوی تری با نانولوله f-CNT برهمکنش می دهند. از اینرو، کمپلکس LND /f-CNT کایرال تشکیل شده نسبت به کمپلکس LND /CNT کایرال پایدارتر است (شکل ۴).



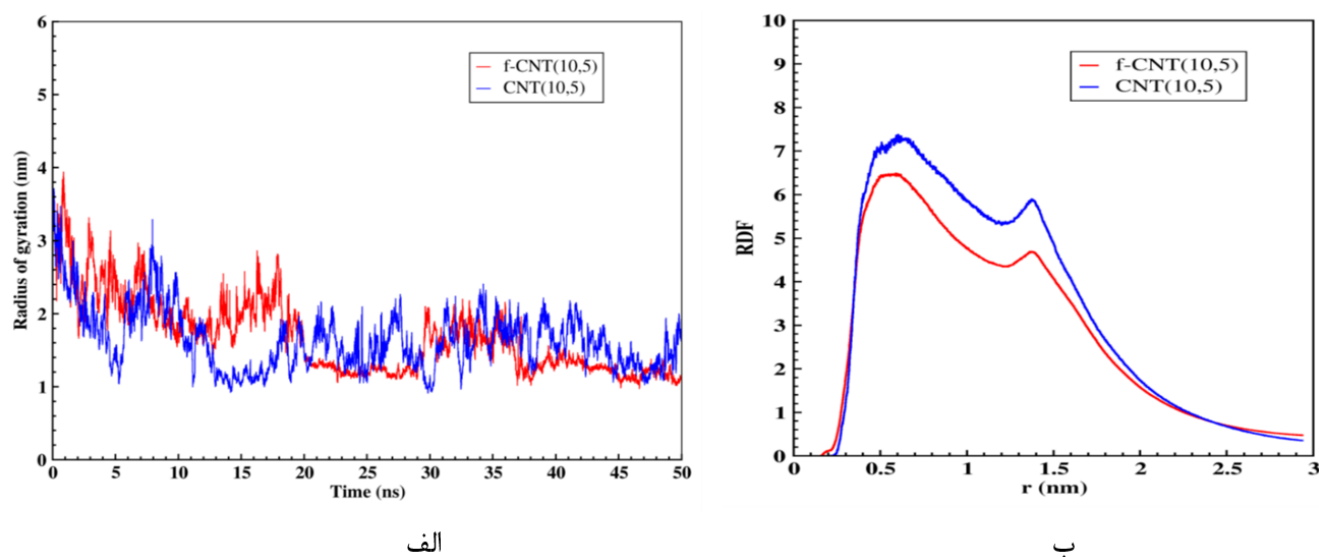
شکل ۴. عکس های شماتیک مطابق با برهمکنش مولکول های LND با CNT/f-CNT کایرال در پنج زمان مختلف شبیه سازی به ترتیب ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰ و ۵۰ نانوثانیه.

۳-۲. شعاع ژیراسیون

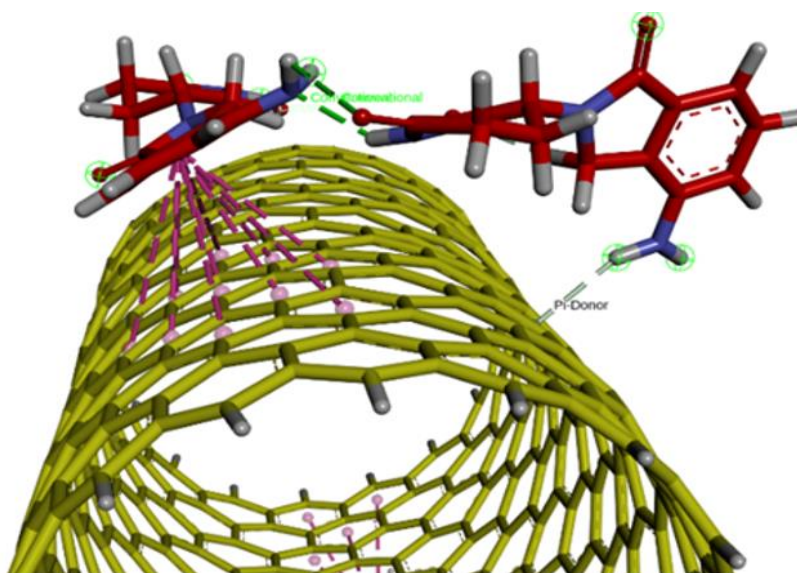
یکی از پارامترهای مناسب برای بررسی میزان تجمع مولکول‌های دارو در اطراف نانوتیوب‌ها، بررسی تغییرات R_g مولکول‌های دارو در طول زمان شبیه‌سازی است. همانطور که می‌دانیم کاهش R_g نشان دهنده تجمع بیشتر مولکول‌های دارو در یک ناحیه است. R_g بالاتر به معنی پراکندگی بالاتر مولکول‌ها است. در این مطالعه، کاهش مقادیر R_g در کوتاه‌ترین زمان از شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی نشان‌دهنده نرخ بالای تجمع دارو در اطراف CNT/f-CNT کایرال است. نمودارهای R_g در شکل ۵-الف روند کلی کاهشی مقادیر شعاع ژیراسیون را برای هر دو سیستم LND /f-CNT و LND /CNT در طول مدت شبیه‌سازی نشان می‌دهند. علاوه بر این، نمودارها نشان دادند که افت و خیز منحنی R_g برای سیستم LND /CNT به مراتب بیشتر از افت و خیز نمودار برای سیستم LND /f-CNT در طول مدت شبیه‌سازی می‌باشد و عامل‌سازی با گروه‌های کربوکسیل تجمع مولکول‌های دارو در اطراف f-CNT را از زمان ۲۰ نانوثانیه تا پایان زمان شبیه‌سازی افزایش می‌دهد (شکل ۵-الف) و از زمان ۲۰ نانوثانیه تا پایان زمان شبیه‌سازی مقادیر R_g سیستم LND /f-CNT به شکل فاحشی پائین‌تر از سیستم LND /CNT می‌باشند. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که در سیستم مذکور، مولکول‌های LND میل ترکیبی قوی‌تر و برهمکنش مطلوب‌تری داشتند و کمپلکس (۵، ۱۰) LND/f-CNT پایدارتری نسبت به مدل (۵، ۱۰) LND/CNT تشکیل دادند. مولکول‌های دارو در اطراف CNT ها پس از حدود ۳ نانوثانیه تجمع یافته‌اند و مقادیر R_g در هر شبیه‌سازی به حدود ۲ نانومتر رسیده‌است.

۳-۳. توابع توزیع شعاعی (RDF)

تجزیه و تحلیل نمودارهای RDF بینش ارزشمندی را در مورد فرآیند جذب LND بر روی سطوح CNT/f-CNT کایرال در آب ارائه کرد. نمودارهای RDF در شکل ۵-ب پیک‌های تیز را نشان می‌دهند که برهمکنش‌های قوی بین LND و نانولوله‌های کایرال را نشان می‌دهند. بر اساس یافته‌ها، برهمکنش‌های اصلی بین مولکول‌های LND و CNT/f-CNT کایرال در فاصله‌ای بین ۰/۵ تا ۱/۶ نانومتر مشاهده شد و بالاترین سطح برهمکنش بین داروهای جذب‌شده و سطوح نانولوله در ۰/۶ نانومتر بود. مشخص شد که قدرت پروفایل RDF در سیستم CNT کایرال و مولکول‌های LND بالاتر از میزان RDF در f-CNT کایرال بود. پیک‌های تیز در CNT ها به احتمال زیاد نتیجه برهمکنش‌های Pi-Stacking بین حلقه‌های آروماتیک مولکول‌های LND و دیواره‌های CNT و همچنین تشکیل چند برهمکنش Pi-Donor بین گروه‌های آمیدی مولکول LND و دیواره‌های خارجی CNT است (۲۵) (شکل ۶). در این راستا، گروه‌های عاملی کربوکسیل در f-CNT می‌توانند به عنوان مانعی برای ایجاد برهمکنش‌های Pi-Stacking بین نانولوله و دارو در نظر گرفته شوند.



شکل ۵. الف) شعاع زیراسیون مولکول‌های داروی LND در اطراف CNT/f-CNT کایرال (۱۰،۵) و ب) RDF مولکول‌های داروی LND در اطراف CNT/f-CNT کایرال (۱۰،۵) در طول زمان شبیه‌سازی.



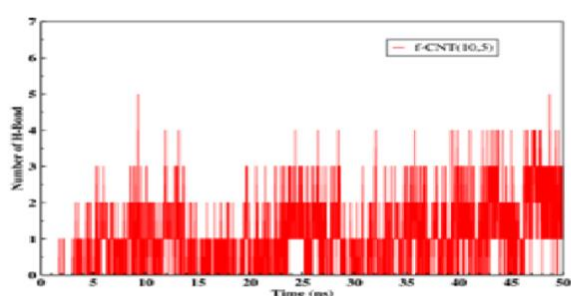
شکل ۶. برهمکنش‌های Pi-Stacking بین حلقه‌های آروماتیک مولکول‌های LND و دیواره‌های جانبی CNT همراه با برهمکنش‌های Pi-donor بین گروه‌های آمینی مولکول‌های LND و دیواره‌های CNT.

۴-۳. حلالیت

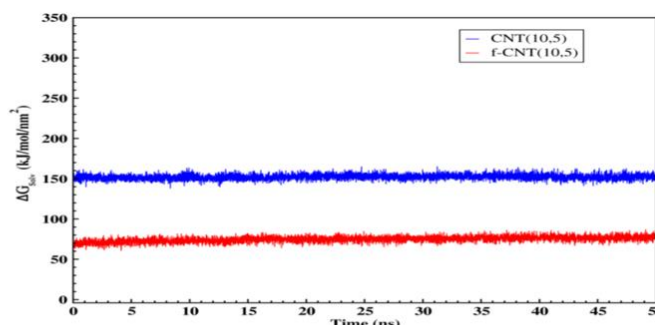
در این تحقیق، برای شفاف‌سازی بیشتر اثرات گروه‌های عاملی بر جذب و حلالیت دارو، تعداد پیوندهای هیدروژنی (nHBs) بین گروه‌های عاملی کربوکسیل f-CNT کایرال و مولکول‌های LND محاسبه شدند. بر اساس نتایج تحقیقات نظری و تجربی، پیوندهای هیدروژنی می‌توانند ظرفیت جذب را بهبود ببخشند و ثبات دارو را تقویت کنند (15). شکل ۷-الف نشان داد که f-CNT

کایرال به با مولکول‌های LND در طول زمان شبیه‌سازی پیوندهای هیدروژنی تشکیل می‌دهد. حداکثر nHBs بین LND و f-CNT کایرال، ۵ پیوند بود. نمودار نشان داد که روند تغییر در تعداد HB ها بین f-CNT کایرال و مولکول‌های دارو از ۳۰ نانومتر تا پایان زمان شبیه‌سازی یک روند افزایشی است. دلیل این مشاهده می‌تواند جذب هر پنج مولکول داروی LND در سطح نانوتیوب (۵)، (۱۰) f-CNT در محدوده زمانی ذکر شده باشد.

یکی از پیشرفت‌های مهم در شیمی نظری، محاسبه دقیق انرژی آزاد حلال‌پوشی (ΔG_{sol}) مولکول‌ها بود. برای f-CNT/CNT کایرال محاسبه شد و در شکل ۷-ب ارائه شد. نتایج نشان داد که عامل‌دار شدن CNT کایرال به طور فاحشی باعث کاهش ΔG_{sol} در طول مدت شبیه‌سازی شده است. یافته‌های nHBs و ΔG_{sol} نشان داد که عامل‌دار شدن نانولوله‌های کربنی باعث افزایش قطبیت و حلالیت آنها می‌شود و سیستم (۱۰، ۵) f-CNT حلالیت بیشتری نسبت به (۱۰، ۵) CNT دارد. از مجموع نتایج به‌دست‌آمده در این مطالعه، می‌توان بیان کرد که فرآیند جذب مشاهده‌شده بین LND و CNT/f-CNT کایرال (۱۰، ۵) به برهمکنش‌هایی مانند Pi-Stacking، پیوندهای هیدروژنی و نیروهای واندروالس وابسته می‌باشد.



الف



ب

شکل ۷. الف) نمودار تغییرات تعداد پیوندهای هیدروژنی مولکول‌های LND با f-CNT (10,5) کایرال و ب) نمودار تغییرات ΔG_{sol} CNT/f-CNT کایرال در طول زمان شبیه‌سازی.

۴. نتیجه‌گیری

شبیه‌سازی‌های MD برای بررسی فرآیند جذب داروی ضد سرطان LND در موقعیت‌های مختلف بر روی سطوح نانوتیوب‌های کایرال (۱۰، ۵) f-CNT/CNT استفاده شدند. شعاع ژیراسیون، RDFها، انرژی‌های vdW و nHBs بین مولکول‌های f-CNT/CNT کایرال و مولکول‌های LND/آب برای تجزیه و تحلیل اثرات گروه‌های عاملی کربوکسیلیک مورد مطالعه قرار گرفتند. نتایج نشان داد که برهمکنش‌های اصلی بین LND و CNT کایرال، برهمکنش‌های Pi-Stacking و واندروالسی بودند، در حالی که f-CNT کایرال به طور گسترده‌ای هر سه نوع برهمکنش‌های Pi-Stacking، واندروالسی و پیوندهای هیدروژنی را با LND تشکیل داد. عامل‌دار کردن CNT ها با گروه‌های عاملی کربوکسیل نیز نقش حیاتی در افزایش برهمکنش‌های vdW و پایداری نانولوله‌ها، قطبیت و حلالیت آنها در آب ایفا کرد.

٥. مراجع

- [1] Bartlett, J. B., Michael, A., Clarke, I. A., Dredge, K., Nicholson, S., Kristeleit, H., ... & Dalglish, A. G. (2004). Phase I study to determine the safety, tolerability and immunostimulatory activity of thalidomide analogue CC-5013 in patients with metastatic malignant melanoma and other advanced cancers. *British journal of cancer*, 90(5), 955-961.
- [2] Galustian, C., & Dalglish, A. (2009). Lenalidomide: a novel anticancer drug with multiple modalities. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 10(1), 125-133.
- [3] Abdallah, A. E., Eissa, I. H., Mehany, A. B., Sakr, H., Atwa, A., El-Adl, K., & El-Zahabi, M. A. (2023). Immunomodulatory quinazoline-based thalidomide analogs: Design, synthesis, apoptosis and anticancer evaluations. *Journal of Molecular Structure*, 1281, 135164.
- [4] Kotla, V., Goel, S., Nischal, S., Heuck, C., Vivek, K., Das, B., & Verma, A. (2009). Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *Journal of hematology & oncology*, 2(1), 36.
- [5] Armoiry, X., Aulagner, G., & Facon, T. (2008). Lenalidomide in the treatment of multiple myeloma: a review. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 33(3), 219-226.
- [6] Meruvia-Rojas, Y. V., Molina-Montes, E., Hernández-Laguna, A., & Sainz-Diaz, C. I. (2025). Intercalation of the anticancer drug lenalidomide into montmorillonite for bioavailability improvement: a computational study. *Journal of Molecular Modeling*, 31(1), 5.
- [7] Jain, K. K. (2012). Advances in use of functionalized carbon nanotubes for drug design and discovery. *Expert opinion on drug discovery*, 7(11), 1029-1037.
- [8] Palaniappan, N., Kujawska, M., & Poturcu, K. (2023). Applications of functionalized carbon nanotubes in drug delivery systems. *Functionalized Carbon Nanotubes for Biomedical Applications*, 117-137.
- [9] Sundararajan, R., & Mallina, S. A. (2018). Preparation, characterization and pH responsive delivery of Lenalidomide conjugated Fe₃O₄ nanoparticles. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 11(10), 4605-4612.
- [10] Mallina, S. A., & Sundararajan, R. (2018). Lenalidomide loaded lactoferrin nanoparticle for controlled delivery and enhanced therapeutic efficacy. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 11(9), 4010-4014.
- [11] Karri, V. V. S. R., Dhandapani, N. V., Mannemala, S. S., Radhakrishna, K., Mulukutla, S., & Sudunagunta, D. (2017). Ameliorating the antitumor activity of lenalidomide using PLGA nanoparticles for the treatment of multiple myeloma. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53, e15185.
- [12] Gomathi, T., Govindarajan, C., HR, M. H. R., Sudha, P. N., Imran, P. M., Venkatesan, J., & Kim, S. K. (2014). Studies on drug-polymer interaction, in vitro release and cytotoxicity from chitosan particles excipient. *International Journal of Pharmaceutics*, 468(1-2), 214-222.
- [13] Harati, H., Morsali, A., Bozorgmehr, M. R., & Beyramabadi, S. A. (2021). β -cyclodextrin-lenalidomide anticancer drug delivery nanosystem: A quantum chemical approach. *Journal of Molecular Liquids*, 344, 117762.
- [14] Sun, H., She, P., Lu, G., Xu, K., Zhang, W., & Liu, Z. (2014). Recent advances in the development of functionalized carbon nanotubes: a versatile vector for drug delivery. *Journal of Materials Science*, 49(20), 6845-6854.
- [15] Hashemzadeh, H., & Raissi, H. (2017). The functionalization of carbon nanotubes to enhance the efficacy of the anticancer drug paclitaxel: a molecular dynamics simulation study. *Journal of Molecular Modeling*, 23(8), 222.
- [16] Kamel, M., Raissi, H., Morsali, A., & Shahabi, M. (2018). Assessment of the adsorption mechanism of Flutamide anticancer drug on the functionalized single-walled carbon nanotube surface as a drug delivery vehicle: An alternative theoretical approach based on DFT and MD. *Applied Surface Science*, 434, 492-503.

- [17] Zaboli, A., Raissi, H., Farzad, F., & Hashemzadeh, H. (2020). Assessment of adsorption behavior of 5-fluorouracil and pyrazinamide on carbon nitride and folic acid-conjugated carbon nitride nanosheets for targeting drug delivery. *Journal of Molecular Liquids*, 301, 112435.
- [18] Bibi, S., Ur-Rehman, S., Khalid, L., Bhatti, I. A., Bhatti, H. N., Iqbal, J., ... & Zhang, H. X. (2022). Investigation of the adsorption properties of gemcitabine anticancer drug with metal-doped boron nitride fullerenes as a drug-delivery carrier: a DFT study. *RSC advances*, 12(5), 2873-2887.
- [19] Sharifi, S., Sheikhi, M., Shahab, S., Kaviani, S., & Kumar, R. (2022). DFT study on the interaction of lenalidomide anticancer drug on the Surface of B12N12 Nanocluster. *Letters in Organic Chemistry*, 19(7), 583-595.
- [20] Jo, S., Kim, T., Iyer, V. G., & Im, W. (2008). CHARMM-GUI: a web-based graphical user interface for CHARMM. *Journal of computational chemistry*, 29(11), 1859-1865.
- [21] Jo, S., Kim, T., Iyer, V. G., & Im, W. (2008). CHARMM-GUI: a web-based graphical user interface for CHARMM. *Journal of computational chemistry*, 29(11), 1859-1865.
- [22] Huang, J., & MacKerell Jr, A. D. (2013). CHARMM36 all-atom additive protein force field: Validation based on comparison to NMR data. *Journal of computational chemistry*, 34(25), 2135-2145.
- [23] Jorgensen, W. L., Chandrasekhar, J., Madura, J. D., Impey, R. W., & Klein, M. L. (1983). Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *The Journal of chemical physics*, 79(2), 926-935.
- [24] Darden, T., York, D., & Pedersen, L. (1993). Particle mesh Ewald: An N log (N) method for Ewald sums in large systems. *Journal of chemical physics*, 98, 10089-10089.
- [25] Chen, T., Li, M., & Liu, J. (2018). π - π stacking interaction: a nondestructive and facile means in material engineering for bioapplications. *Crystal Growth & Design*, 18(5), 2765-2783.

Effects of chiral carbon nanotube functionalization on anticancer drug adsorption: Molecular dynamics simulations

Hamidreza Dehghan ¹, Yadollah Saghapour ¹, Arezoo Tahan ^{2*}, Shiva Joohari³

¹Department of Chemistry, Gac.C., Islamic Azad University, Gachsaran, Iran

²Department of Chemistry, Se.C., Islamic Azad University, Semnan, Iran

³Department of Chemistry, Yas.C., Islamic Azad University, Yasuj, Iran

Submitted: 04 May 2025, Revised: 16 July 2025, Accepted: 25 July 2025

Abstract

The adsorption process of the anticancer drug lenalidomide (LND) onto pristine chiral carbon nanotube (CNT) and functionalized with carboxyl functional groups (f-CNT) was studied using molecular dynamics (MD) simulations. The effects of carboxyl functional groups on the adsorption capacity and solubility of chiral (10, 5) nanotubes were investigated. The results showed that LND molecules were significantly adsorbed onto the CNT/f-CNT (10, 5) surfaces. Functionalization of chiral nanotubes with carboxyl functional groups also led to a decrease in the free energy of solubility (ΔG_{sol}) and the possibility of hydrogen bonding interactions between nanotube molecules and water, which resulted in better solubility of chiral f-CNT compared to CNT in water. Based on the findings, it can be stated that chiral f-CNT is a potentially more efficient candidate for use as a nano-carrier for lenalidomide drug delivery than chiral CNT.

Keywords: Chiral Nanotubes, Functionalization, Drug Delivery, Anticancer Drug, Molecular Dynamics Simulation.