



مطالعه ی برهم کنش $\pi-\pi$ بین الیگو نوکلئوتیدهای تک رشته با نانولوله ی کربنی تک دیواره به روش شبیه سازی دینامیک مولکولی و تئوری تابعی چگالی

مریم قنبری قنبرلو، محمدرضا بزرگمهر*، علی مرسلی

گروه شیمی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۴۰۲/۰۳/۱۰، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۴۰۲/۰۶/۲۲، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۴۰۲/۰۷/۰۸

چکیده

نانولوله های کربنی به دلیل زیست سازگار بودن در دارورسانی هوشمند به کار می روند. با این حال، به دلیل ماهیت غیرقطبی این ترکیبات به کارگیری آنها در محیط درون تنی محدودیت دارد. برای رفع این محدودیت از عامل دار کردن نانولوله ها استفاده می شود. از ترکیبات زیستی مثل اسیدهای نوکلئیک برای عامل دار کردن نانولوله ها استفاده می شود. درک مکانیسم برهم کنش نانولوله با ترکیبات زیستی می تواند به دارورسانی هوشمند کمک کند. در این تحقیق، برهم کنش چهار همودکاپلیمر از بازهای آلی آدنین، گوانین، سیتوزین و تیمین با نانولوله کربنی به روش شبیه سازی دینامیک مولکولی و تئوری تابعی چگالی مطالعه شد. فاصله ی دو انتهای هر همودکاپلیمر و تعداد اتم هایی از حلقه های بازهای آلی همودکاپلیمرها محاسبه شد. از این دو کمیت برای محاسبه ی احتمال حضور سیستم در حالت های مختلف استفاده شد. سپس، با استفاده از احتمالات محاسبه شده انرژی آزاد گیبس برای هر برهم کنش محاسبه شد. نتایج نشان می دهد همودکاپلیمرهای پورینی دور نانولوله کربنی را احاطه می کنند در حالیکه همودکاپلیمرهای پیریمیدینی روی سطح نانولوله قرار می گیرند. تعداد منومرهای با برهم کنش $\pi-\pi$ در همودکاپلیمر گوانین دار ۴، آدنین دار ۳، سیتوزین و تیمین دار ۲ به دست آمد.

واژه های کلیدی: اسید نوکلئیک، بیوسنسور، دارورسانی، تیمین.

۱. مقدمه

نانولوله های کربنی در پزشکی کاربری زیادی پیدا کرده اند [۱]. یکی از کاربری های مهم آنها دارورسانی هوشمند است. در دارورسانی هوشمند، نانولوله به عنوان حامل دارو به شمار می رود [۲]. با این حال، یکی از محدودیت های مهم به کارگیری نانولوله ها تجمع آنها در محیط های درون تنی است [۳]. از آنجا که بیشتر محتوای سلولی را آب تشکیل می دهد و نانولوله ها نیز غیرقطبی

*عهده دار مکاتبات: محمدرضا بزرگمهر

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

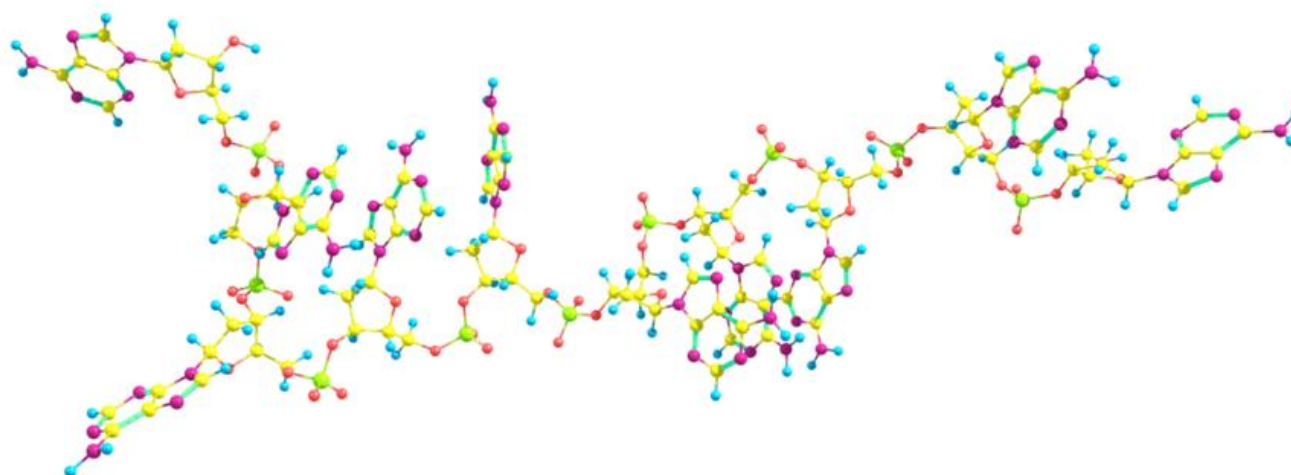
پست الکترونیک: E-mail: bozorgmehr@mshdiau.ac.ir

تلفن: ۰۵۱۳۸۴۳۵۰۰۰

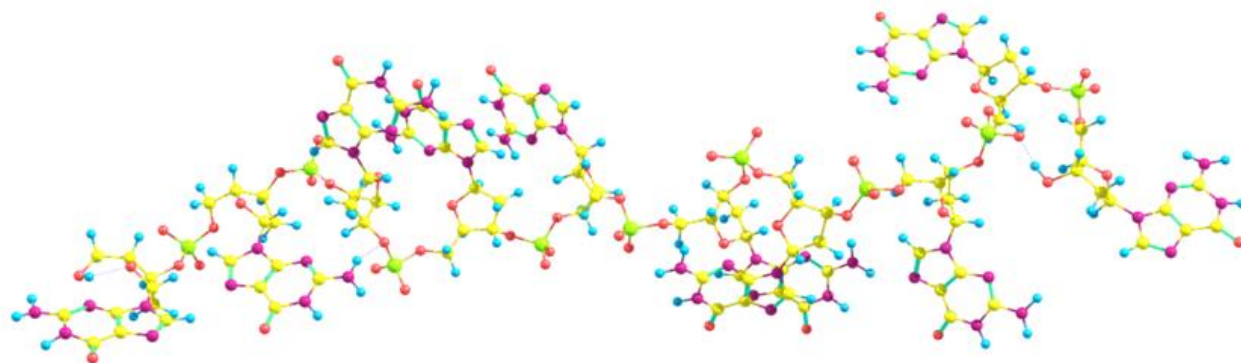
هستند، با قرار گرفتن نانولوله در محیط سلولی تجمع بین مولکول های نانولوله رخ می دهد [۴]. برای برطرف کردن این محدودیت راه های مختلفی ارایه شده است. عامل دار کردن نانولوله یکی از متداول ترین راه ها در این زمینه به شمار می رود که به دو صورت شیمیایی و فیزیکی صورت می گیرد [۵]. در عامل دار کردن شیمیایی عامل قطبی با پیوند کووالانسی به نانولوله متصل می شود. علی رغم به کار گیری عامل دار کردن شیمیایی، مشکلات تکنیکی محدود کننده ای در این روش وجود دارد که تغییر ساختار نانولوله از آن جمله است [۶]. در عامل دار کردن فیزیکی از یک مولکول پلیمر با ماهیت دوگانه قطبی-غیرقطبی برای افزایش حلالیت نانولوله استفاده می شود [۷]. پپتیدها، پلیمرهای سنتزی، سورفکتانت ها و اسیدهای نوکلئیک از جمله ترکیبات موثر در این روش به شمار می روند [۸]. در عامل دار کردن فیزیکی، گروه عاملی با ماهیت دوگانه از قسمت غیر قطبی با نانولوله و از قسمت قطبی با حلال برهم کنش می دهد [۹]. بنابراین، باعث جلوگیری از تجمع نانولوله می شود. ترکیبات زیستی به دلیل سازگاری با محیط درون تنی در برهم کنش فیزیکی با نانولوله ها بیشتر مورد توجه محققان قرار دارند. با این حال، اطلاعات کمی در مورد مکانیسم برهم کنش این ترکیبات با نانولوله ها وجود دارد و استفاده یک گروه عاملی مناسب به صورت آزمون و خطا صورت می گیرد [۱۰-۱۱]. در این پروژه، برهم کنش چهار همو دکاپلیمر از آدنین، گوانین، سیتوزین و تیمین با نانولوله کربنی به روش شبیه سازی دینامیک مولکولی و تئوری تابعی چگالی مورد مطالعه قرار گرفته است. نتایج به دست آمده با شواهد تجربی موجود مقایسه شده و توافق خوبی نشان می دهد.

۲. روش های محاسباتی

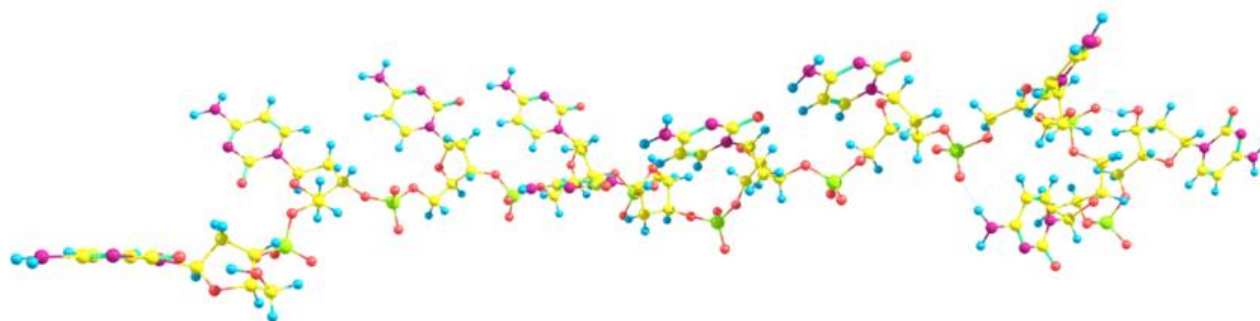
پلیمر ده تایی از نوکلئوتید بازهای آلی آدنین، گوانین، سیتوزین و تیمین طراحی شد. ساختار همودکاپلیمرها با استفاده از نرم افزار گوسین و روش تئوری تابعی چگالی B3LYP با تابع پایه 6-31G بهینه سازی شد [۱۲]. ساختار بهینه ی این همودکاپلیمرها در شکل ۱ نشان داده شده است.



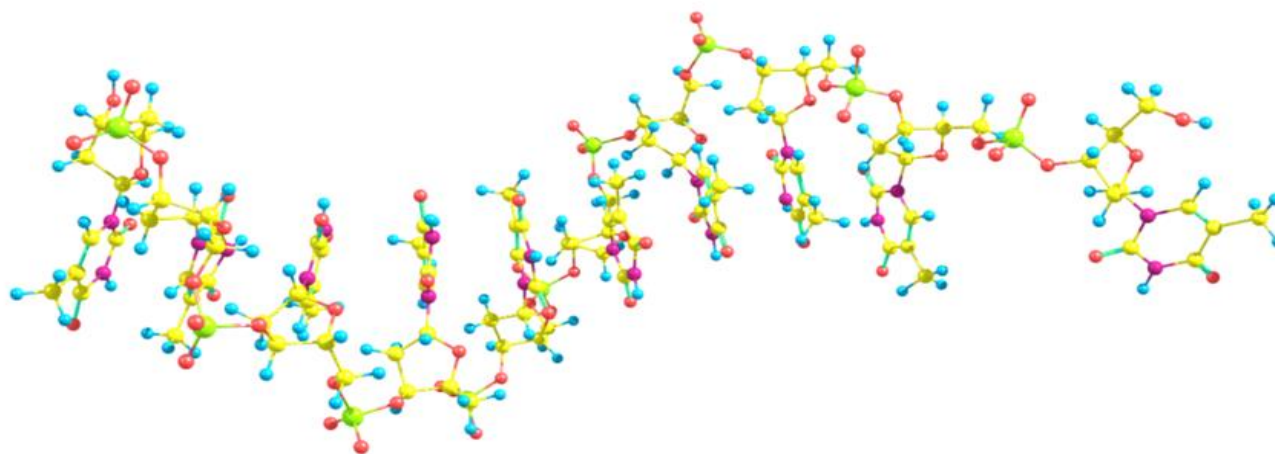
dA10 (AAAAAAAAAA)



dG10 (GGGGGGGGGG)



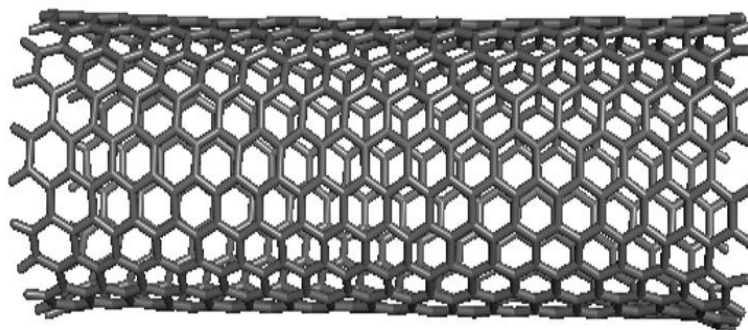
dC10 (CCCCCCCCCC)



dT10 (TTTTTTTTTT)

شکل ۱. ساختار فضایی همودکا پلیمرهای طراحی شده از نوکلئوتید بازهای آدنین، گوانین، سیتوزین و تیمین

ساختار نانولوله کایرال (5, 6) با قطر ۷/۴۶ آنگستروم طراحی شد. از آنجا که پارامترهای میدان نیروی نانولوله های کربنی به طور پیش فرض در نرم افزار گرومکس وجود ندارد، از نرم افزار امبرتولز برای تعیین این پارامترها استفاده شد [۱۳]. برای به کارگیری امبرتولز به ساختار بهینه نانولوله نیاز است. ساختار این نانولوله با استفاده از روش تنوری تابعی چگالی B3LYP و تابع پایه 6-31G بهینه سازی شد. ساختار نانولوله بهینه شده در شکل ۲ نشان داده شده است.

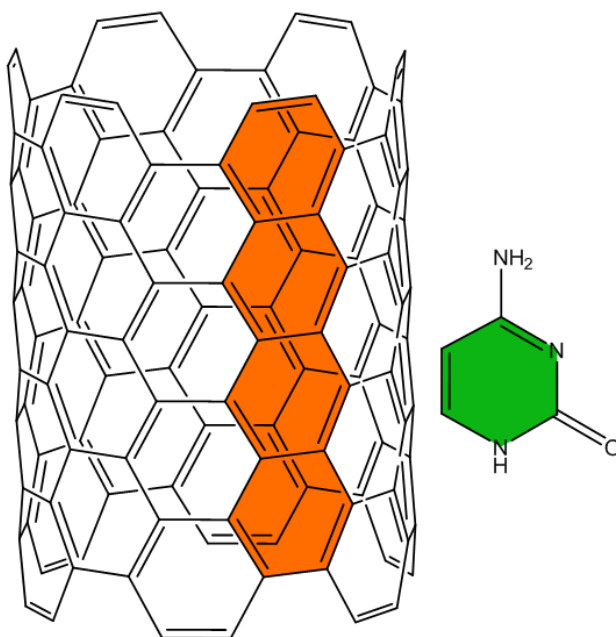


شکل ۲. ساختار بهینه نانولوله کربنی طراحی شده

طول این نانولوله ۸۳/۱۰ آنگستروم در نظر گرفته شد که از طول همودکاپلیمرهای طراحی شده کمی بزرگتر است. براساس ساختارهای طراحی شده برای همودکاپلیمرها و نانولوله کربنی چهار جعبه شبیه سازی طراحی شد. نانولوله کربنی در مرکز این جعبه ها قرار داده شد. هر یک از همودکاپلیمرها به طور تصادفی در جعبه های شبیه سازی قرار داده شدند. سپس، هر یک از جعبه های شبیه سازی به وسیله آب های مدل TIP3P که سازگار با میدان نیروی امبر است [۱۴]، پر شدند. از آنجا که گروه های فسفات نوکلئوتید دارای بار منفی است، به هریک از جعبه های شبیه سازی ۹ یون سدیم جهت خنثی سازی اضافه شد. از الگوریتم نزول شیب برای حداقل کردن انرژی سیستم های طراحی شده استفاده شد. سپس هر یک از سیستم های طراحی شده طی دو مرحله در مجموعه های NVT و NPT به تعادل رسیدند. در مرحله پایانی شبیه سازی به مدت ۲۵۰ نانوثانیه با گام ۲ فمتوثانیه برای هر یک از سیستم های طراحی شده انجام شد. از الگوریتم های V-rescale و برندنس برای کنترل فشار و دمای سیستم استفاده شد. محاسبات شبیه سازی دینامیک مولکولی با میدان نیروی امبر و نرم افزار گرومکس نسخه ۵,۱,۲ انجام شد [۱۵].

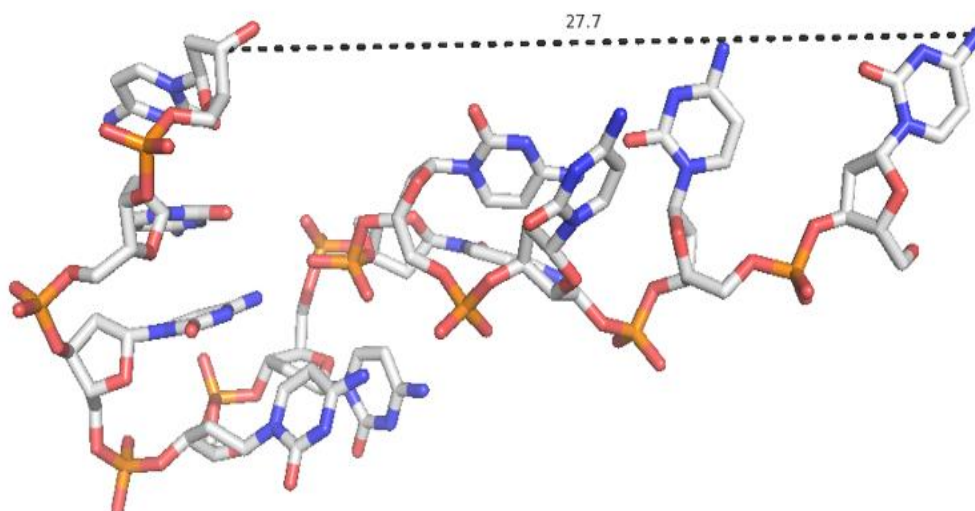
۳. نتایج و بحث

برای بررسی برهم کنش $\pi - \pi$ بین همودکاپلیمرهای مورد مطالعه و نانولوله کربنی از آنالیز انرژی آزاد استفاده شد. برای تعیین این که کدام باز با نانولوله کربنی برهم کنش $\pi - \pi$ دارد، از این قاعده استفاده شد که بازی که تمام یا حداقل نیمی از اتم های آن در فاصله شعاع و اندروالسی از نانولوله کربنی باشد با آن برهم کنش $\pi - \pi$ دارد (شکل ۳).



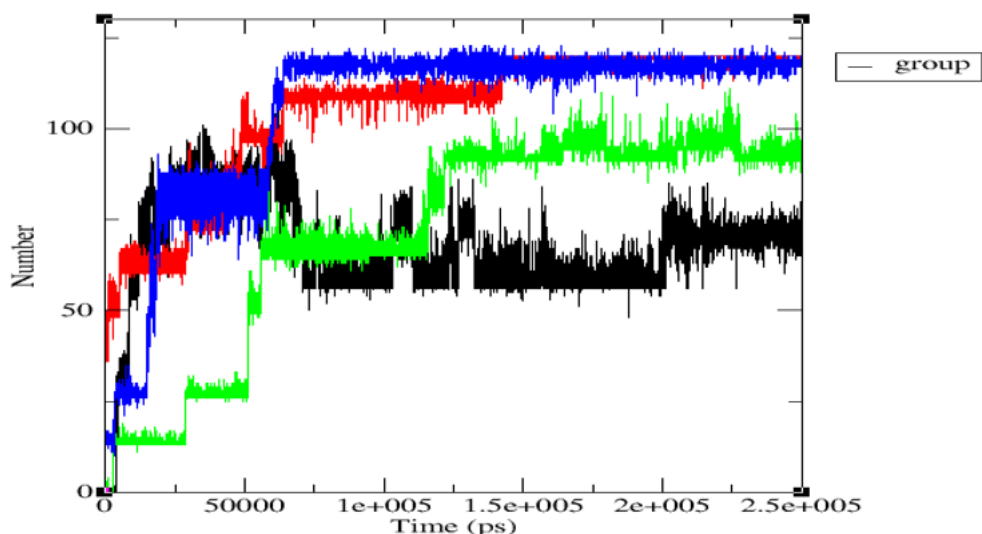
شکل ۳. شماتیک فاصله بین یک حلقه از نانولوله کربنی با حلقه باز آلی سیتوزین

از آنجا که هر همودکاپلیمر ده دنباله دارد تعداد دنباله های درگیر در برهم کنش $\pi - \pi$ بین صفر تا ده تغییر می کند. برای آنالیز انرژی آزاد به دو معیار نیاز است که یکی از این معیارها توزیع تعداد زنجیره های جانبی است که با نانولوله کربنی برهم کنش $\pi - \pi$ دارند و از قاعده بالا به دست می آید. معیار دیگر فاصله انتها تا انتهای هر همودکامر است که به صورت شماتیک در شکل زیر نشان داده شده است.

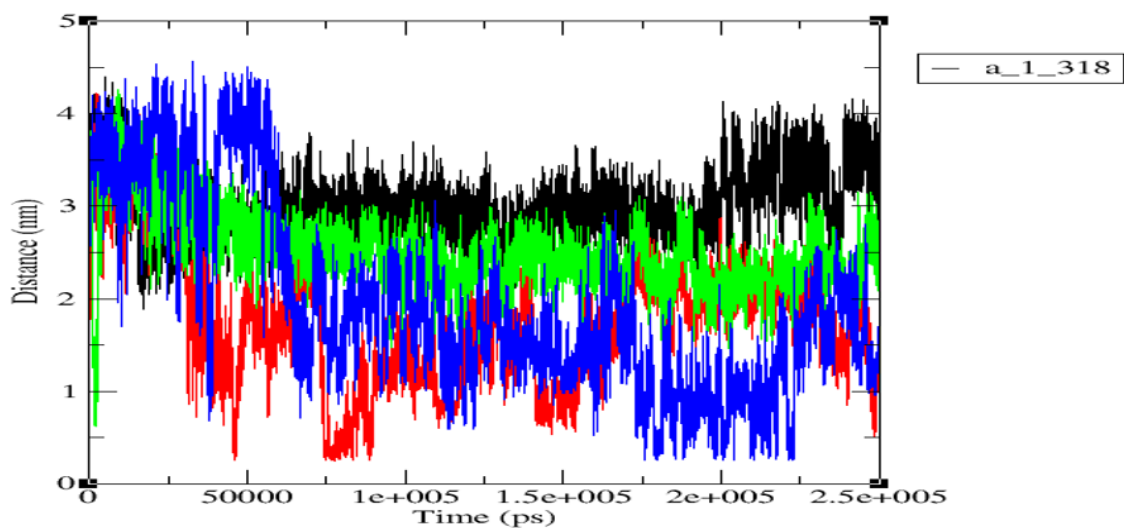


شکل ۴. شماتیک فاصله انتها تا انتها در همودکاپلیمر dC10

معیار تعداد اتم‌های بازهای آلی که در فاصله شعاع واندروالسی از نانولوله کربنی قرار دارند به صورت زیر به دست آمد.



شکل ۵. تعداد اتم‌های حلقه‌های باز آلی که در فاصله واندروالسی از نانولوله کربنی قرار دارند. dA10 (سیاه)، dC10 (قرمز)، dG10 (سبز) و dT10 (آبی) به طور مشابه فاصله انتها تا انتها برای همودکاپلیمرهای مختلف در طول زمان شبیه‌سازی محاسبه شد. نتایج در شکل زیر گزارش شده است:

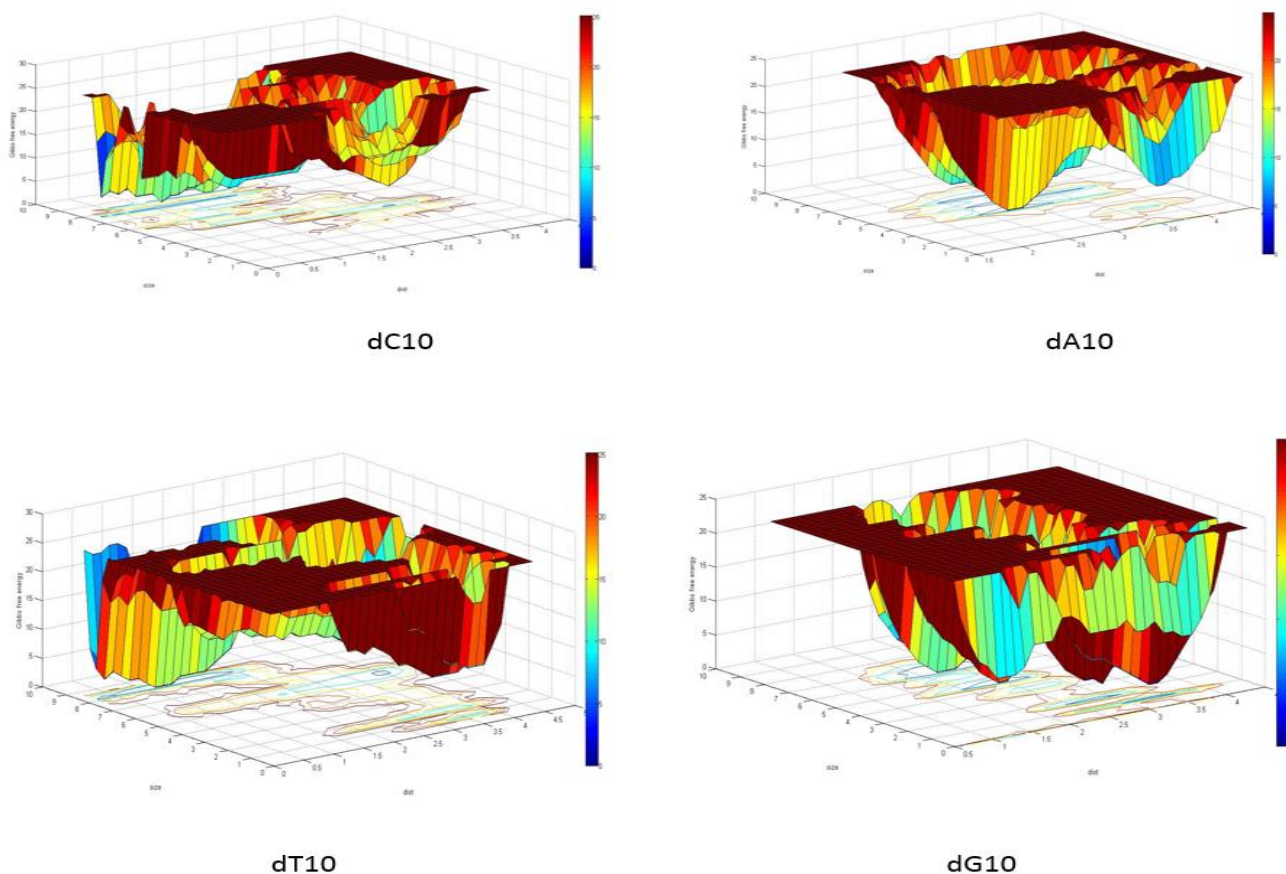


شکل ۶. فاصله دو انتهای همودکاپلیمرها. dA10 (سیاه)، dC10 (قرمز)، dG10 (سبز) و dT10 (آبی)

فراوانی دو معیار محاسبه شده در طول زمان شبیه‌سازی با استفاده از رابطه زیر برای محاسبه انرژی آزاد استفاده شد:

$$\Delta G = -k_B T \ln \frac{P(\text{size}_2, \text{dist}_2)}{P(\text{size}_1, \text{dist}_1)} \quad (1)$$

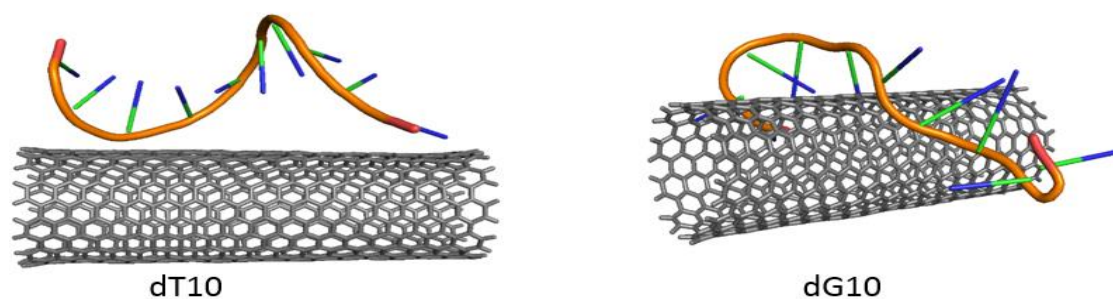
که در آن k_B ثابت بولتزمن و T دماست. بر اساس این رابطه دیاگرام های انرژی آزاد برای دکامرهای مختلف محاسبه شد. نتایج در شکل های زیر گزارش شده اند.



شکل ۶. آنالیز انرژی آزاد برای دنباله هایی از همودکاپلیمرهای مورد مطالعه که با نانولوله کربنی برهم کنش $\pi - \pi$ دارند

با توجه به شکل ها مشخص می شود که کدام دنباله های همودکاپلیمر با نانولوله کربنی برهم کنش $\pi - \pi$ دارند. نتایج را می توان به صورت زیر خلاصه کرد: برای dA10 دنباله های ۳، ۴ و ۵، برای dC10 دنباله های ۷ و ۸، برای dG10 دنباله های ۱، ۴، ۶ و ۷، برای dT10 دنباله های ۷ و ۸.

مشاهده می شود که دکامرهای با باز پورینی برهم کنش $\pi - \pi$ بیشتری نسبت به دکامرهای با باز پیریمیدینی دارند. برای این موضوع می توان دو دلیل در نظر گرفت: اول این که بازهای پورینی دو حلقه ای هستند و احتمال این که تعداد اتم بیشتری از آنها در فاصله واندروالسی از نانولوله کربنی قرار گرفته باشد بیشتر است. احتمال دوم این است که دکامرهای با باز پورینی دور نانولوله پیچیده شده باشند در حالی که دکامرهای با باز پیریمیدینی در طول نانولوله کربنی قرار گرفته اند. برای بررسی احتمال دوم، ساختار میانگین نانولوله کربنی به همراه همودکاپلیمرهای dG10 و dT10 از شبیه سازی دینامیک مولکولی به دست آمد. نتایج در شکل های زیر نشان داده شده است.



شکل ۷. شماتیک ساختار میانگین dG10 که دور نانولوله کربنی پیچیده و dT10 که در طول نانولوله کربنی قرار گرفته است.

مشاهده می شود که شکل های بالا نتایج حاصل از انرژی آزاد را تایید می کند.

۴. نتیجه گیری

در این پروژه برهم کنش نانولوله کربنی با چهار همودکاپلیمر تک زنجیره اسید نوکلئیک به روش شبیه سازی دینامیک مولکولی و تئوری تابعی چگالی مورد بررسی قرار گرفت. از آنالیز انرژی آزاد، دنباله هایی از همودکاپلیمرها که درگیر برهم کنش $\pi - \pi$ هستند مشخص شدند. دو کمیت فاصله ی انتها تا انتها و تعداد اتم هایی از باز آلی که در فاصله ی واندروالسی از نانولوله قرار دارند محاسبه شدند. از این کمیت ها برای محاسبه ی انرژی آزاد گیس استفاده شد. نتایج نشان داد که همودکاپلیمرهای پورینی برهم کنش $\pi - \pi$ بیشتری نسبت همودکاپلیمرهایی پیریمیدینی دارند. این نتایج با نحوه آرایش همودکاپلیمرها با نانولوله کربنی تایید شد.

۵. مراجع

- [1] Bianco, A., Kostarelos, K., & Prato, M. (2005). Applications of carbon nanotubes in drug delivery. *Current opinion in chemical biology*, 9(6), 674-679.
- [2] Madani, S. Y., Naderi, N., Dissanayake, O., Tan, A., & Seifalian, A. M. (2011). A new era of cancer treatment: carbon nanotubes as drug delivery tools. *International journal of nanomedicine*, 2963-2979.
- [3] Kiran, A. R., Kumari, G. K., & Krishnamurthy, P. T. (2020). Carbon nanotubes in drug delivery: Focus on anticancer therapies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 59, 101892.
- [4] Tangboriboon, N. (2019). Carbon and carbon nanotube drug delivery and its characterization, properties, and applications. In *Nanocarriers for drug delivery* (pp. 451-467). Elsevier.
- [5] Dubey, R., Dutta, D., Sarkar, A., & Chattopadhyay, P. (2021). Functionalized carbon nanotubes: Synthesis, properties and applications in water purification, drug delivery, and material and biomedical sciences. *Nanoscale Advances*, 3(20), 5722-5744.
- [6] Lay, C. L., Liu, J., & Liu, Y. (2011). Functionalized carbon nanotubes for anticancer drug delivery. *Expert review of medical devices*, 8(5), 561-566.
- [7] Sharma, S., Mehra, N. K., Jain, K., & Jain, N. K. (2016). Effect of functionalization on drug delivery potential of carbon nanotubes. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 44(8), 1851-1860.
- [8] Beg, S., Rahman, M., Jain, A., Saini, S., Hasnain, M. S., Swain, S., ... & Akhter, S. (2018). Emergence in the functionalized carbon nanotubes as smart nanocarriers for drug delivery applications. In *Fullerenes, Graphenes and Nanotubes* (pp. 105-133). William Andrew Publishing.

- [9] Elhissi, A., Ahmed, W., Hassan, I. U., Dhanak, V., & D'Emanuele, A. (2012). Carbon nanotubes in cancer therapy and drug delivery. *Journal of drug delivery*, 2012.
- [10] Wang, X., & Liu, Z. (2012). Carbon nanotubes in biology and medicine: An overview. *Chinese Science Bulletin*, 57, 167-180.
- [11] Tan, J. M., Arulselvan, P., Fakurazi, S., Ithnin, H., & Hussein, M. Z. (2014). A review on characterizations and biocompatibility of functionalized carbon nanotubes in drug delivery design. *Journal of Nanomaterials*, 2014, 111-111.
- [12] Frisch, M., & Clemente, F. (2009). Gaussian 09, revision a. 01, mj frisch, gw trucks, hb schlegel, ge scuseria, ma robb, jr cheeseman, g. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, GA Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, HP Hratchian, AF Izmaylov, J. Bloino, G. Zhe, 20-44.
- [13] Macke, T. J., Svrcek-Seiler, W., Brown, R. A., Kolossváry, I., Bomble, Y. J., Case, D. A., ... & Wang, J. (2010). AmberTools users' manual.
- [14] Mark, P., & Nilsson, L. (2001). Structure and dynamics of the TIP3P, SPC, and SPC/E water models at 298 K. *The Journal of Physical Chemistry A*, 105(43), 9954-9960.
- [15] Berendsen, H.J., D. van der Spoel, and R. van Drunen, *GROMACS: A message-passing parallel molecular dynamics implementation*. Computer physics communications, 91, 43-56.

Studying the π - π interaction between single-stranded oligonucleotides and single-walled carbon nanotubes by molecular dynamics simulation and density functional theory

M. Ghanbari Ghanbarloo¹, M.R. Bozorgmehr^{*1}, A. Morsali¹

¹Department of Chemistry, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

Submitted: 31 May 2023, Revised: 13 September 2023, Accepted: 30 September 2023

Abstract

Carbon nanotubes are used in smart drug delivery due to their biocompatibility. However, due to the non-polar nature of these compounds, their use in the in vivo environment is limited. To solve this limitation, functionalization of nanotubes is used. Biological compounds such as nucleic acids are used to functionalize nanotubes. Understanding the interaction mechanism of nanotubes with biological compounds can help in smart drug delivery. In this research, the interaction of four homocopolymers of organic bases adenine, guanine, cytosine and thymine with carbon nanotubes was studied by molecular dynamics simulation and density functional theory. The distance between the two ends of each homocopolymer and the number of atoms of the organic base rings of the homocopolymers were calculated. These two quantities were used to calculate the probability of the system being in different states. Then, the Gibbs free energy for each interaction was calculated using the calculated probabilities. The results show that purine homocopolymers surround the carbon nanotube, while pyrimidine homocopolymers are placed on the surface of the nanotube. The number of monomers with π - π interaction in homocopolymer with guanine 4, adenine 3, cytosine and thymine 2 was obtained.

Keywords: Nucleic Acid, Biosensor, Drug delivery, Thymine.

*Corresponding author : M.R. Bozorgmehr

Address: Department of Chemistry, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran.

Tel: 05138335000

E-mail: bozorgmehr@mshdiau.ac.ir