

شبیه‌سازی مکانیک کوانتومی داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین با نانولوله‌های

کربنی عامل دار شده (۵، ۵) و (۸، ۸) در یک سیستم دارورسانی هدفمند

فاطمه موسوی^۱، ندا حسن زاده^{۱*}، حوریه یحیایی^۲، آیه رعیت زاده^۱^۱گروه شیمی، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران^۲گروه شیمی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران**Quantum Mechanics Simulation of the Pseudo Nucleotide Anticancer Drug Cytarabine with (5, 5) and (8, 8) Functionalized Carbon Nanotubes in a Targeted Drug Delivery System**Fatemeh Moosavi¹, Neda Hasanzadeh^{1*}, Hooriye Yahyaei², Aye Rayatzadeh¹¹ Department of Chemistry, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran.² Department of Chemistry, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran.**Abstract**

The quantum mechanical (QM) simulation investigated the interaction between the pseudo nucleotide anticancer drug cytarabine, and carboxyl functionalized carbon nanotubes (5,5) and (8,8). This study utilized quantum mechanical calculations based on density functional theory and NBO (Natural Bond Orbital) analysis, employing the B3LYP/6-31+G* level of theory. The NBO results of π - π interactions of functionalized carbon nanotubes (5, 5) and (8, 8) and cytarabine show that the existence of van der Waals, ionic, and hydrogen interactions due to the presence of a large number of oxygen functional groups. It is believed that this will have a tremendous effect on the stabilization of the anti-cancer drug cytarabine. Also, the decrease in the interaction energy with the increase in the diameter of the nanotube from (5, 5) to (8, 8) shows that the curvature of the nanotube has an important role in the reactivity, and the nanotube with a narrower diameter (5, 5) than the nanotube with a larger diameter (8, 8) is more appropriate in terms of thermodynamics, while the power of drug release has a direct relationship with increasing the diameter of functionalized carbon nanotubes.

Keywords: Anticancer drug Cytarabine; Carboxyl functionalized carbon nanotubes; Natural Bond Orbital; Quantum Mechanics (QM)

Received: 01/10/2023

Accepted: 08/12/2023

چکیده

شبیه‌سازی مکانیک کوانتوم بر روی برهمکنش داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین و نانولوله‌های کربنی عامل دار شده (۵، ۵) و (۸، ۸) با کریوکسیل توسط محاسبات مکانیک کوانتومی با استفاده از نظریه تابعیت چگالی و محاسبات NBO با سطح تئوری B3LYP/6-31+G* صورت گرفت. نتایج NBO برهمکنش‌های π - π نانولوله‌های کربنی عامل دار شده (۵، ۵) و (۸، ۸) و سیتارابین نشان می‌دهد که وجود برهمکنش‌های واندروالسی، یونی و هیدروژنی به دلیل حضور تعداد زیادی از گروه‌های عاملی اکسیژن دار است که این امر تاثیر شگرفی در تثبیت داروی ضد سرطان سیتارابین خواهد داشت. همچنین کاهش انرژی برهم کنش با افزایش قطر نانولوله از (۵، ۵) به (۸، ۸) نشان می‌دهد که انحنای نانولوله نقش مهمی در واکنش پذیری دارد و نانولوله با قطر باریک‌تر (۵، ۵) نسبت به نانولوله با قطر بزرگ‌تر (۸، ۸) از لحاظ ترمودینامیکی مناسب‌تر است و این در حالی است که قدرت رهایش دارو با افزایش قطر نانولوله کربنی عامل دار شده رابطه مستقیم دارد.

واژه‌های کلیدی: داروی ضد سرطان سیتارابین، نانولوله‌های کربنی عامل دار شده، اوربیتال پیوندی طبیعی، مکانیک کوانتومی

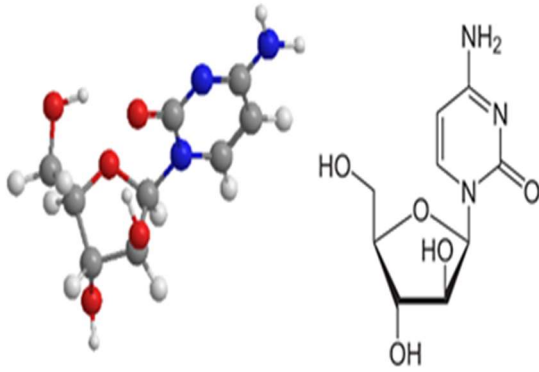
تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۱۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۱۸

* نویسنده مسئول: ندا حسن زاده

نشانی: اهواز، گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی

پست الکترونیکی: nhzadeh_212@yahoo.com



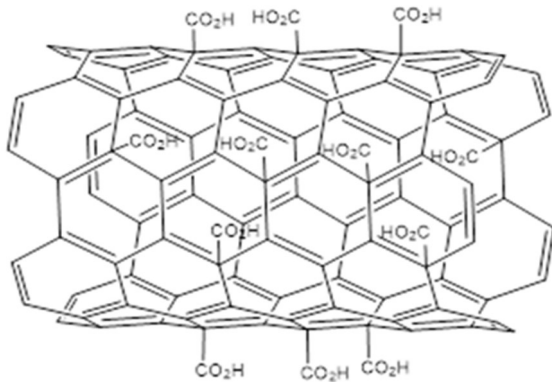
شکل ۲- ساختار داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین

مکانیزم کلی شبیه‌سازی بدین شکل است که: در مرحله نخست بارگذاری داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین درون نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده (۵، ۵) و (۸، ۸) با کربوکسیل انجام می‌گردد. در این روش، مولکول‌های داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین به درون نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده (۵، ۵) و (۸، ۸) متصل می‌شوند. این اتصال می‌تواند به روش‌های مختلفی مانند نیروهای واندروالسی، پیوندهای هیدروژنی یا برهمکنش‌های الکترواستاتیکی صورت گیرد. در مرحله بعد هدف‌گیری سلول‌های سرطانی مدنظر است. نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده به دلیل خواص فیزیکی و شیمیایی منحصر به فرد خود، تمایل به تجمع در تومورها دارد. سپس به دنبال آزادسازی کنترل شده داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین هستیم [۱۶، ۱۵]. در واقع پس از رسیدن نانوحامل به بافت سرطانی، داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین به تدریج از نانولوله آزاد می‌شود. این آزادسازی می‌تواند تحت تأثیر عوامل مختلفی مانند pH محیط، آنزیم‌های موجود در بافت سرطانی و یا تغییرات دمایی باشد. و در مرحله آخر مکانیسم اثر داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین در سلول‌های سرطانی است. پس از آزاد شدن داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین، مکانیسم اثر آن همانند زمانی است که به صورت آزاد استفاده می‌شود [۱۷]. داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین از طریق آنالوگ پیریمیدین (پیش دارو) یعنی ورود به سلول از طریق ناقل‌ها و تبدیل به متابولیت فعال (آراسیتیدین تری فسفات) اختصاصی برای

۱. مقدمه

بیماری سرطان کماکان در رتبه اول عامل مرگ و میر در جهان قرار دارد. در این میان سایتوسار که با نام ژنتیک سیتارابین نیز شناخته شده می‌باشد در درمان انواع سرطان‌ها نظیر سرطان لوسمی حاد که نوعی سرطان خون می‌باشد، لوسمی میلوژنوس حاد، لوسمی میلویتیک مزمن، لنفوم حاد، لنفوم هوچکینی، لوسمی حاد میلوئیدی یا مغز استخوان مورد استفاده قرار می‌گیرد [۵-۱]. مکانیسم اثر این دارو از دو مجرا صورت می‌پذیرد. نخست از طریق آنالوگ پیریمیدین (پیش دارو)؛ ورود به سلول از طریق ناقل‌ها و تبدیل به متابولیت فعال (آراسیتیدین تری فسفات) اختصاصی برای فاز S (بلوک پیشروی از فاز G به فاز S) و دیگری مهار سنتز و بازسازی DNA از طریق اتصال به DNA و مهار DNA پلیماز. عوارض جانبی مصرف سیتارابین عبارتند از: اختلال عملکرد مغزی، سرگیجه، سردرد، التهاب نورون، سمیت عصبی و... لذا لزوم بهره‌مندی از حامل‌های نانو برای کاهش هر چه بیشتر این عوارض امری ضروری به نظر می‌رسد [۸-۶]. از اینرو علی‌رغم موفقیت این دارو، محققان به دنبال راه‌هایی برای افزایش اثربخشی، کاهش عوارض جانبی و گسترش کاربرد این داروی مهم و اثر بخش هستند. در این مطالعه، شبیه‌سازی مکانیک کوانتومی در طراحی یک نانو دارو مبتنی بر نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده (۵، ۵) و (۸، ۸) دارای ابعادی نوآورانه در این حوزه بوده و هدف آن بهینه‌سازی بیشتر تحویل و پتانسیل درمانی داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین است [۹، ۱۰]. مکانیزم عمل داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین با نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده (۵، ۵) و (۸، ۸) به عنوان سیستم دارویی هدفمند در درمان سرطان است [۱۴-۱۱]. شکل ۱ ساختار داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین را نشان می‌دهد.

همانطور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، گروه‌های عاملی N و OH می‌تواند برهم کنش‌های قابل توجهی با نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده در این پژوهش داشته باشد.



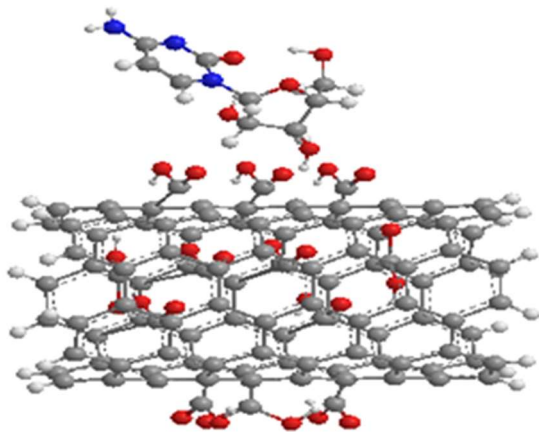
شکل ۲ - نمایی از نانولوله کربنی (۵، ۵) عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی

نانولوله‌های کربنی هیدروکسیلی آب‌دوست، عایق الکتریکی است و به راحتی در آب پراکنده می‌شود. گروه‌های حاوی اکسیژن آن را برای عامل داروسازی شیمیایی و برهمکنش با مولکول‌های دیگر مناسب می‌کند. نانولوله‌های کربنی هیدروکسیلی کاربردهایی در زمینه‌های مختلف از جمله حسگرها، کامپوزیت‌ها، دارورسانی و نانوپزشکی پیدا می‌کند [۲۴]. محققان نانولوله‌های عامل‌دار شده با گروه کربوکسیلی در مقیاس نانو را به عنوان یک نانوحامل دارویی مناسب و منحصر به فرد ساختند [۲۴]. هدف آنها بهبود فرآیند آزادسازی داروی هدفمند تومور، ترویج جذب سلولی و افزایش تجمع دارو در محل تومور بود. نتایج نشان داد که نانولوله‌های عامل‌دار شده با گروه کربوکسیلی بارگیری شده با داروی ضدسرطان شبه‌نوکلئوتیدی سیتارابین اثرات درمانی بهبود یافته‌ای از جمله مهار افزایش یافته رشد تومور را نشان می‌دهد [۲۴]. محققان پیشنهاد کردند که استفاده از نانولوله‌های عامل‌دار شده با گروه کربوکسیلی به عنوان یک نانوحامل دارویی به طور بالقوه می‌تواند اثربخشی داروها را افزایش داده و انتقال هدفمند آن به سلول‌های سرطانی را بهبود بخشد [۲۵]. اندازه کوچک و سطح قابل تغییر نانولوله‌ها آنها را قادر می‌سازد تا ظرفیت بارگیری داروی بالایی داشته باشند و به موانع بیولوژیکی نفوذ کنند [۲۶، ۲۷]. در این تحقیق به بررسی و مطالعه شبیه‌سازی مکانیک کوانتومی داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین با نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده (۵، ۵) و (۸، ۸) پرداخته شد.

فاز S (بلوک پیشروی از فاز G به فاز S) و دیگری مهار سنتز و بازسازی DNA از طریق اتصال به DNA و مهار DNA پلیمرز شروع به فعالیت و مرگ سلول‌های سرطانی می‌نماید [۱۸، ۱۹]. نقش نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده با کربوکسیل در بهبود اثر درمانی بسیار حائز اهمیت است. جداره خارجی نانولوله‌های کربنی خام از نظر شیمیایی خنثی است که برای کاربردهای نانولوله‌ها مطلوب نیست. یکی از روش‌های غلبه بر این مشکل، عامل‌دار کردن نانولوله‌های کربنی است. عامل‌دار کردن نانولوله‌های کربن باعث گسترش کاربردهای نانولوله کربنی در زمینه‌های مختلف می‌شود [۱۹]. با عامل‌دار کردن نانولوله‌های کربنی با گروه‌های عاملی اکسیژن‌دار، در سطح کربن نانوتیوب‌ها بار منفی ایجاد می‌شود و باعث پایداری سوسپانسیون کربن نانوتیوب‌ها در حلال‌ها می‌گردد. بنابراین باعث بهبود پراکندگی آنها در ماتریس پلیمری می‌شود. نانولوله‌های کربن را به دور روش می‌توان عامل‌دار نمود: روش کوالانسی و روش غیر کوالانسی. این عمل اگرچه باعث بهبود تعامل میان نانولوله کربنی و ماتریس می‌گردد ولی خود باعث به وجود آمدن آسیب در ساختار کربن نانوتیوب می‌شود [۲۰]. شایان ذکر است که عامل‌دار کردن نانولوله‌های کربنی با کربوکسیل سبب ایجاد مزایای منحصر به فردی در حمل دارو و رهایش آنها در ساختارهای زیستی می‌شود که مهم‌ترین آنها بهبود پراکندگی و چسبندگی نانولوله‌های کربنی در ماتریس و افزایش واکنش‌پذیری سطح است. همچنین بهبود انتقال بار و کاهش خواص الکتریکی در آنها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است [۲۰، ۲۱].

نمایی از نانولوله کربنی (۵، ۵) عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی یک شکل نانولوله کربنی (۵، ۵) است که با حضور گروه‌های عاملی حاوی کربوکسیل (-COOH) روی سطح آن مشخص می‌شود. این نواحی در شکل ۲ به خوبی قابل رؤیت می‌باشد. این اصلاح خواص آب‌دوست را به نانولوله‌های کربنی می‌دهد [۲۲، ۲۳].

با استفاده از GaussView نشان داده شد. این نمایش گرافیکی یک تصویر بصری از توزیع الکترون و شکاف‌های انرژی ارائه می‌دهد، بنابراین به درک کلی خواص الکترونیکی سیتارابین و ارتباط بیولوژیکی بالقوه کمک می‌کند [۱۷]. محاسبات NBO نیز انتقالات الکترونی قابل توجهی را نشان می‌دهد. در شکل ۳ نمای طرحواره مولکولی داروی داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین و برهمکنش آن با نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده با گروه هیدروکسیل تحت شرایط بهینه نشان داده شده است.



شکل ۳- برهمکنش داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین و نانولوله کربنی (۵، ۵) عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی در ارزیابی‌های کوانتومی

۳. نتایج و بحث

خواص ترمودینامیکی مختلف مانند آنترپی، آنتالپی و انرژی آزاد در میزان انعطاف‌پذیری و واکنش‌پذیری مولکول‌ها بسیار حائز اهمیت است. برخی از خواص مانند انرژی‌های آزاد درشت مولکول‌ها در محلول‌ها معمولاً با استفاده از روش مونت کارلو قابل محاسبه نیستند، زیرا انتقال از یک ساختار به دیگری به ندرت انجام می‌شود. بنابراین در این بخش از روش‌های مکانیک کوانتومی استفاده شد [۳۲، ۳۳]. محاسبات کوانتومی روشی مفید برای به‌دست آوردن رفتارهای الکتروشیمیایی و اطلاعات در مورد خواصی است که قبلاً ذکر شد. آنالیز اوربیتال مولکولی مرزی با استفاده از سطح $B3LYP/6-311+G^{**}$ انجام شد [۳۴]. نتایج این محاسبات در جدول ۲ آورده شده است. در این مرحله ابتدا

نتایج به دست آمده از محاسبات به پیشرفت درک ما از نانو لوله‌های کربنی عامل دار شده (۵، ۵) و (۸، ۸) برای تحویل داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین که می‌تواند برای طراحی نانوحامل‌های قابل اعتماد برای تحویل سیتارابین باشد، استفاده شود.

۲. روش‌های محاسباتی

۱.۲. روش مکانیک کوانتومی

ساختار مولکولی داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین، با نرم‌افزار GaussView 06 [۲۲] طراحی شد. سپس با نرم‌افزار Gaussian 16 بهینه‌سازی شد. محاسبات DFT بر طبق تابع هیبریدی B3LYP با صرف نظر کردن از تقارن، به وسیله مجموعه پایه قطبیده $6-31+G^*$ انجام شده است تا محاسبات مکانیکی کوانتومی دقیق و جامع را ممکن کند، در نتیجه خواص و برهمکنش‌های مولکولی را روشن کند [۲۸].

علاوه بر تجزیه و تحلیل طیفی، خواص مختلف الکترونیکی به طور جامع در حلال مشخص شده مورد بررسی قرار گرفت. اوربیتال‌های مولکولی مرزی، از جمله بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده و پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده، برای به‌دست آوردن درک درستی از واکنش-پذیری و پایداری مولکول، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل اوربیتال پیوند طبیعی با استفاده از نرم‌افزار Gaussian 16 انجام شد [۲۹]. تجزیه و تحلیل اوربیتال پیوند طبیعی اطلاعات ارزشمندی در مورد جابه-جایی الکترون و انتقال بار درون مولکول ارائه کرد. محاسبات چگالی حالت که توسط Gauss Sum صورت گرفت؛ کمک بزرگی به مطالعه حالت‌های الکترونیکی و توزیع انرژی کرد. این تحقیقات در ایجاد خواص ساختاری و الکترونیکی داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین، که به اثرات بیولوژیکی بالقوه آن، به ویژه از نظر مهارکنندگی هدفمند سرطان مرتبط است، بسیار مهم بود [۳۰، ۳۱].

در نهایت، مطابق با محاسبات مکانیک کوانتومی نیز، سطح LUMO-HOMO مولکول مورد مطالعه به صورت گرافیکی

به دست آوردن نمودار DOS استفاده شده است. با استفاده از این نرم‌افزار، فایل خروجی گوسین برای داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین و سیتارابین و نانولوله کربنی (۵، ۵) عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی و سیتارابین و نانولوله کربنی (۸، ۸) عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی باز کرده و در بخش orbitals، مقادیر ابتدا و انتهای طیف جذبی نمودارهای DOS را به ترتیب بر روی ۲۰- و ۲۰ الکترون‌ولت تعیین نموده و در انتها خروجی نمودارها را که در شکل شماره ۴ مشخص می‌باشد؛ تنظیم شد. علت انتخاب مقادیر ۲۰- و ۲۰؛ مشاهده دقیق‌تر نقطه بیشینه جذب DOS که در سیتارابین و نانولوله کربنی (۵، ۵) برای شکاف هومو برابر ۱۰- الکترون ولت و برای شکاف لومو برابر ۱۰ می‌باشد. اما این وضعیت در نمودار DOS سیتارابین به سمت جذب مثبت‌تر می‌باشد؛ و همچنین بررسی موقعیت شکاف انرژی در این شرایط بهتر است. همچنین تعداد پیک‌های ثبت شده در نمودار DOS سیتارابین و سیتارابین و نانولوله کربنی (۸، ۸) بیشتر از سیتارابین و نانولوله کربنی (۵، ۵) است که نشان از حضور موقعیت‌های فعال دهنده و پذیرنده الکترون در سیتارابین بوده و این مهم بر حسب محاسبات بارهای مولیکنی نیز قابل رؤیت است. با توجه به نمودارهای DOS، ارتعاشات جذب شده برای سیتارابین و نانولوله کربنی (۵، ۵) کمتر بوده که بیانگر انتقالات الکترونی پیوسته و پایدار در سطح مولکولی می‌باشد. مطابق با ساختارهای مولکولی شکل ۶ نیز، تجمع شکاف‌های انرژی سبز هومو و قرمز لومو در موقعیت‌های فعال الکتروستاتیکی واقع شده‌اند. مقادیر سختی شیمیایی (جهانی) برای داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین و نانولوله کربنی (۵، ۵) عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی و سیتارابین و نانولوله کربنی (۸، ۸) به ترتیب ۰/۳۶ و ۰/۶۸۵ الکترون‌ولت هستند. سیتارابین و نانولوله کربنی (۸، ۸) دارای بالاترین سختی شیمیایی است. بنابراین، این یک مولکول سخت، پایدار و کم‌واکنش است. از سویی دیگر، پتانسیل شیمیایی الکترونیکی (μ) می‌تواند در طول واکنش‌های شیمیایی جذب یا آزاد شود و ممکن است در

داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین به تنهایی و سپس با نانولوله کربنی (۵، ۵) عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی بهینه شد. تراز HOMO می‌تواند به عنوان دهنده الکترون و LUMO می‌تواند به عنوان گیرنده الکترون عمل کند. با افزایش سطح انرژی E_{HOMO}، توانایی اهدای الکترون به یک مولکول پذیرنده مناسب افزایش می‌یابد. شکاف انرژی بین LUMO و HOMO نشان‌دهنده واکنش شیمیایی مولکول است [۳۵]. E_{LUMO} و E_{HOMO} به ترتیب به پتانسیل یونیزاسیون (I) و میل الکترونی (A) وابسته هستند [۳۶]. پارامترهای سختی جهانی (η)، الکترونگاتیوی، پتانسیل شیمیایی الکترونیکی (μ)، الکتروفیلی (ω) و نرمی شیمیایی (S) با معادلات زیر محاسبه می‌شوند [۳۷]:

$$\eta = (I-A)/2 \quad (۱)$$

$$\chi = (I+A)/2 \quad (۲)$$

$$\mu = -(I+A)/2 \quad (۳)$$

$$\omega = (\mu^2) / (2\eta) \quad (۴)$$

$$S = 1/2\eta \quad (۵)$$

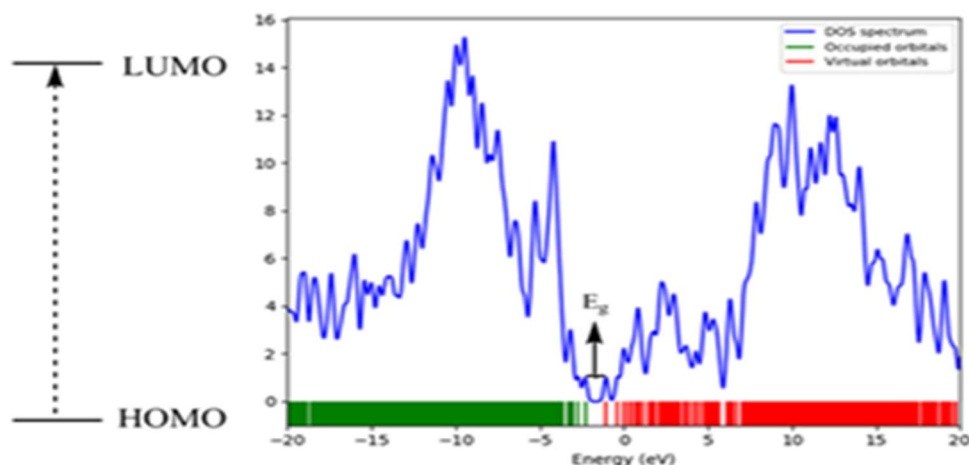
هرچه E_g (HOMO-LUMO) پایین‌تر باشد، قطبش پذیری بالاتر است که توانایی دریافت الکترون‌ها را افزایش می‌دهد. مقادیر شکاف انرژی HOMO-LUMO (ΔE) محاسبه شده برای ساختارهای داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین و سیتارابین و نانولوله کربنی (۵، ۵) عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی و سیتارابین و نانولوله کربنی (۸، ۸) عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی به ترتیب ۱/۱، ۰/۰۷۱۱ و ۰/۰۷۳۵ الکترون ولت است. بنابراین سیتارابین و نانولوله کربنی (۵، ۵) به واسطه مقدار پایین شکاف انرژی، قطبیت بالاتری دارد که در این صورت خاصیت الکترون پذیری آن افزایش یافته که نشان از شارش الکترونی پیوسته در سطح آن می‌باشد و سبب پایداری این نانودارو است؛ این مهم مطابق با محاسبات بارهای مولیکنی و ارزیابی NBO نیز مشاهده می‌گردد. علاوه بر این، نمودار DOS، شکاف‌های انرژی (ΔE) محاسبه شده برای سیتارابین و نانولوله کربنی (۵، ۵) را نشان می‌دهد. (شکل ۴) از برنامه GaussSum برای

را تعیین می‌کند. همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده است، همه ساختارها مقدار نسبی گشتاور دو قطبی و گروه نقطه‌ای CI دارند که نشان دهنده عدم تقارن در ساختارها است.

بر اساس نتایج جدول ۱، مقدار انرژی آزاد گیبس برای داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین و سیتارابین و نانولوله کربنی (۵، ۵) عامل دار شده با گروه‌های کربوکسیلی و سیتارابین و نانولوله کربنی (۸، ۸) به ترتیب $-۳۱۲۴/۷۴$ ، $-۷۶۵۷/۳۳$ و $-۶۵۳۹/۵$ هارتری است. انرژی کل یک مولکول شامل انرژی‌های انتقالی، چرخشی، ارتعاشی و الکترونی است. آنالیز ترموشیمیایی آماری ترکیبات عنوان شده با قرار دادن مولکول در دمای اتاق ۲۵ درجه سانتیگراد و تحت فشار ۱ اتمسفر انجام می‌شود. پارامترهای ترمودینامیکی مانند انرژی گرمایی، ظرفیت گرمایی و آنتروپی ترکیبات عنوان شده با استفاده از سطح B3LYP/6-31+G* محاسبه شده و در جدول ۱ آورده شده است. بر طبق این نتایج، مقادیر محاسبه شده برای سیتارابین و نانولوله کربنی (۵، ۵) در مقایسه با سیتارابین و نانولوله کربنی (۸، ۸) عاملدار، کوچکتر است. نتایج نشان داد که ترکیب سیتارابین و نانولوله کربنی (۵، ۵) عاملدار شده با گروه‌های کربوکسیلی پایدارتر است.

طول انتقال فاز تغییر کند. پتانسیل شیمیایی الکترونیکی سیتارابین دارای منفی‌ترین مقدار است. این را می‌توان از دو جهت توجیه نمود، اول اینکه سیتارابین دارای موقعیت‌های فعال الکترونگاتیوی بیشتری است و در دومین توجیه، در این مطالعه برهمکنش سیتارابین با نانولوله می‌باشد که در این حالت، این برهمکنش تنها از یک سو برقرار است.

الکتروفیلیسیته (ω) معیاری برای پایداری انرژی برای سیستمی است که بار الکترونیکی اضافی از محیط دریافت می‌کند. این شاخص اطلاعاتی در مورد انتقال الکترون (پتانسیل شیمیایی) و پایداری (سختی) را در خود جای داده است. علاوه بر این، واکنش‌پذیری شیمیایی کلی را دقیق‌تر توصیف می‌کند. مقدار بالاتر شاخص الکتروفیلیسیته باعث ظرفیت بالاتر مولکول برای پذیرش الکترون‌ها می‌شود. شاخص الکتروفیلیسیته برای داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین و سیتارابین و نانولوله کربنی (۵، ۵) عاملدار شده با گروه‌های کربوکسیلی و سیتارابین و نانولوله کربنی (۸، ۸) به ترتیب $۰/۳۴۷$ و $۱/۰۱۶$ الکترون‌ولت است. سیتارابین و نانولوله کربنی (۵، ۵) عاملدار شده با گروه‌های کربوکسیلی دارای بالاترین شاخص الکتروفیلیسیته است. بنابراین، ظرفیت آن برای پذیرش الکترون بسیار زیاد است. گشتاور دو قطبی معیاری مناسب برای ماهیت نامتقارن مولکول‌ها است؛ ترکیب و بزرگی ساختارهای سه‌بعدی آن‌ها



شکل ۴- نمودار DOS سیتارابین و نانولوله کربنی (۵، ۵)

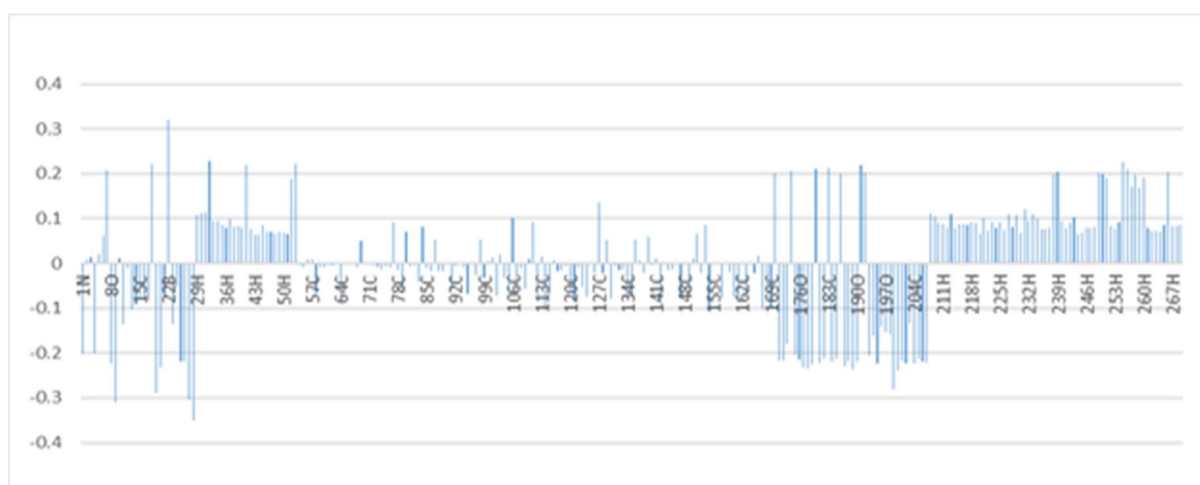
جدول ۱- محاسبات خواص الکترونیکی داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین ، سیتارابین با نانولوله کربنی (۵، ۵) عامل دار شده با گروه‌های کربوکسیلی و سیتارابین با نانولوله کربنی (۸، ۸) عامل دار شده با استفاده از سطح تئوری B3LYP/6-31+G*

Property	سیتارابین	سیتارابین و نانولوله کربنی (۵، ۵)	سیتارابین و نانولوله کربنی (۸، ۸)
HF (Hartree)	-3129.31	-7657.51	-6539.32
Sum of electronic and zero-point Energies(Hartree)	-3124.64	-7657.14	-6539.2
Sum of electronic and thermal Energies(Hartree)	-3124.52	-7657.27	-6539.22
Sum of electronic and thermal Enthalpies(Hartree)	-3124.38	-7658	-6539.48
Sum of electronic and thermal Free Energies(Hartree)	-3124.74	-7657.33	-6539.5
E (Thermal) (KCal.Mol)	836.566	278	323.593
CV (Cal.Mol-Kelvi)	255.261	112.98	193.091
Dipole moment (Debye)	2.9	29.73	19.99
Point Group	C1	C1	C1
EHOMO (eV)	-3.11	-0.28109	-0.24068
ELUMO (eV)	-2.01	-0.27374	-0.23357
Eg (eV)	1.1	0.00711	0.00735
I (eV)	3.11	0.281	0.240
A (eV)	2.01	0.273	0.233
η (eV)	0.915	0.36	0.685
ω (eV)	2.023	1.016	0.347

کربوکسیلی منفی بوده و نشان از الکترونگاتیوی بالای آن‌ها در این برهمکنش است. محاسبه بارهای مولیکنی نیز پیوند هیدروژنی میان داروی ضد سرطان سیتارابین و نانولوله کربنی عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی را نشان داده و تاییدی بر آن می‌باشد؛ اتم‌هایی که دارای الکترونگاتیوی بالا می‌باشند؛ همان اتم‌هایی هستند که می‌توانند در تشکیل پیوند هیدروژنی بین دارو و نانولوله‌های عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی شرکت کنند (شکل ۶و۵).

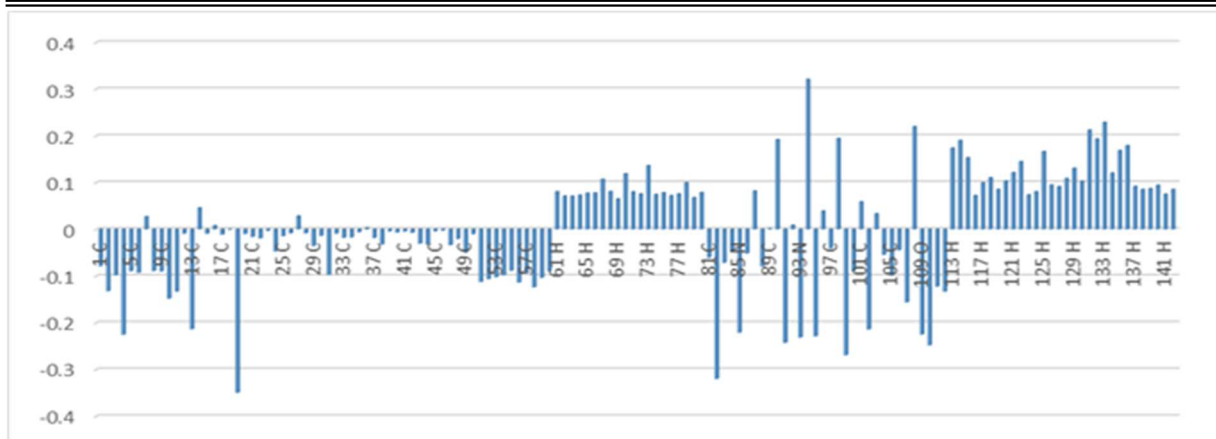
۱.۳. بار مولیکنی

محاسبه بارهای مولیکنی [۳۷] اتم‌های داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین و سیتارابین و نانولوله کربنی (۵، ۵) عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی و سیتارابین و نانولوله کربنی (۸، ۸) نشان می‌دهد که اتم‌های N و O سیتارابین و گروه‌های هیدروکسیل (-کربوکسیل (COOH-) روی سطح نانولوله کربنی عامل‌دار شده با گروه‌های



شکل ۵- نمودار ستونی بار مولیکنی اتم‌های داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین و نانولوله کربنی (۵، ۵) عامل‌دار شده با گروه‌های

کربوکسیلی



شکل ۶- نمودار ستونی بار مولیکی اتم‌های داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین و نانولوله کربنی (۸، ۸) عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی

۲.۳. محاسبات NBO

شیمیایی خود دارای گروه‌های عاملی اکسیژن‌دار است، گروه‌های اپوکسی و هیدروکسیل بر روی صفحات و گروه‌های کربوکسیل، کربونیل، فنل که در لبه‌های صفحه قرار دارند؛ می‌توانند با اتم‌های O,N برهمکنش داشته باشند (جدول ۲). بالأخص گروه‌های هیدروکسیل و اپوکسی می‌توانند پیوند هیدروژنی با داروی سیتارابین داشته باشند؛ در حالی که گروه کربوکسیل بار سطحی منفی ایجاد می‌کند.

محاسبات NBO و انتقالات الکترونی در داروی ضدسرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین و سیتارابین و نانولوله کربنی (۵، ۵) عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی و سیتارابین و نانولوله کربنی (۸، ۸) نشان می‌دهد؛ از آن جایی که نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی در ساختار

جدول ۲- محاسبات NBO برهمکنش $\pi-\pi$ بین ساختار داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین و نانولوله کربنی (۵، ۵) عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی

Donor NBO (i) → Acceptor NBO (j)	E(2) kJ/mol	E(j)-E(i) kJ/mol	F(i,j) kJ/mol
BD (2) N 1 - C 2 → BD*(2) C 3 - N 4	98.22	801.88	193.37
BD (2) N 1 - C 2 → BD*(2) C 5 - C 6	99.21	791.78	168.98
BD (2) C 3 - N 4 → BD*(2) N 1 - C 2	89.63	711.89	189.54
BD (2) C 3 - N 4 → BD*(2) C 5 - C 6	98.31	734.01	199.78
BD (2) C 5 - C 6 → BD*(2) N 1 - C 2	78.92	651.90	164.45
BD (2) C 5 - C 6 → BD*(2) C 3 - N 4	73.37	631.55	159.65
BD (2) C 5 - C 6 → BD*(2) C 7 - O 8	51.63	764.38	143.40
BD (2) C 7 - O 8 → BD*(2) C 5 - C 6	23.78	851.04	103.39
BD (2) C 7 - O 8 → BD*(2) C 7 - O 8	4.11	946.13	51.11
BD (2) C 12 - C 17 → BD*(2) C 13 - C 14	89.76	701.31	173.67
BD (2) C 12 - C 17 → BD*(2) C 15 - C 16	95.39	682.43	174.33
BD (2) C 13 - C 14 → BD*(2) C 12 - C 17	93.99	741.55	179.56
BD (2) C 13 - C 14 → BD*(2) C 15 - C 16	86.42	711.67	179.44
BD (2) C 18 - O 20 → BD*(2) C 18 - O 20	10.78	997.11	104.31
LP (1) N 9 → BD*(2) C 7 - O 8	153.90	832.56	237.53
LP (1) N 9 → BD*(2) C 18 - O 20	123.32	893.65	218.66
LP (1) O 20 → BD*(2) C 18 - O 20	2.98	993.67	63.12

رزونانسی بالا، الکترون‌گاتیویته در سیتارابین و نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی را بهبود می‌بخشد، که با پارامتر ترمودینامیکی نیز همخوانی دارد. سیتارابین به دلیل برهمکنش‌های الکتروستاتیک و انتقالات الکترونی قوی، پایداری مناسبی با نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده ایجاد می‌کند و یک سیستم دارویی هدفمند و پایدار را تشکیل می‌دهد. الکترون‌گاتیوی بالای O و N در سیتارابین و پیوندهای هیدروژنی نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده باعث ایجاد برهمکنش الکتروستاتیکی قوی بین دو ساختار می‌شوند. این برهمکنش به پایداری ساختار نانو دارو کمک می‌کند و برای سیستم‌های انتقال هدفمند دارو ضروری است. بنابراین، با نانولوله کربنی (5, 5) عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی می‌تواند به عنوان یک نانوحامل دارویی مؤثر عمل کند. استفاده از نانوذرات برای انتقال دارو در درمان سرطان، ابتکاری مهم است. درمان‌های سنتی سرطان با عوارض جانبی همراهند، بنابراین سیستم‌های جدید انتقال دارو مبتنی بر نانوذرات، مانند نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده، اهمیت دارند. اگرچه این فناوری هنوز در حال توسعه است، سیتارابین در ترکیب با نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده پایداری و سازگاری بالایی نشان داده است.

سپاسگزاری

نویسندگان از دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهواز و دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان برای حمایت نسبی از این پژوهش تشکر می‌کنند.

مرجع‌ها

- [1] A. Pigneux, V. Perreau, E. Jourdan, N. Vey, N. Dastugue, F. Huguet, J.-J. Sotto, L. R. Salmi, N. Ifrah, J. Reiffers, Adding lomustine to idarubicin and cytarabine for induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: the BGMT 95 trial results." *Haematologica*, **10** (2007) 1327-1334.
- [2] G. Vitale, S. Amadio, F. Liguori, C. Volonté, Empowering the NSC-34 cell line as a motor neuron model: cytosine arabinoside's action. *Neural Regeneration Research*, 10-4103.
- [3] B. S. Chhikara K. Parang, "Development of cytarabine prodrugs and delivery systems for leukemia treatment." *Expert opinion on drug delivery*, **12** (2010) 1399-1414.
- [4] M. L. Clarke, J.R. Mackey, S. A. Baldwin, J. D. Young, C. E. Cass, "The role of membrane transporters in cellular resistance to anticancer nucleoside drugs." *Clinically Relevant Resistance in Cancer Chemotherapy* (2002) 27-47.

ارزیابی‌های پتانسیل الکتروستاتیک مولکولی برای درک عمیق‌تر و نتیجه‌گیری بهتر انجام شد [۳۱]. در ترکیب مناطقی با بالاترین پتانسیل مثبت و عدم وجود الکترون هستند، در مقابل مناطق غنی از الکترون نیز در ترکیب وجود دارند. با توجه به نتایج محاسبات، بر روی سطح داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین و سیتارابین و نانولوله کربنی (5, 5) عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی و سیتارابین و نانولوله کربنی (8, 8) مناطق مثبت و منفی متعددی وجود دارد، لذا، نتایج نشان داد که نانولوله کربنی (5, 5) عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی دارای برهمکنش‌های الکتروستاتیکی قوی است.

۴. نتیجه‌گیری

در این مطالعه، داروی ضد سرطان سیتارابین و ترکیب آن با نانولوله کربنی (5, 5) و نانولوله کربنی (8, 8) عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتومی مولکولی بررسی شد. نتایج نشان داد که فاصله انرژی بین HOMO-LUMO در ساختار نانولوله کربنی (5, 5) کمتر از داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی و سیتارابین به تنهایی و با نانولوله کربنی (8, 8) است، که نشان دهنده پایداری بیشتر نانودارو است. پارامترهای ترمودینامیکی مانند پتانسیل یونیزاسیون، میل الکترونی و سختی شیمیایی نشان‌دهنده پایداری و مطلوبیت ساختار داروی ضد سرطان شبه نوکلئوتیدی سیتارابین و نانولوله کربنی (5, 5) عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی هستند. حضور گروه‌های عاملی و پیوندهای هیدروژنی قوی بین دارو و نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده با گروه‌های کربوکسیلی به پایداری و برهمکنش مطلوب سیستم تحویل دارویی کمک می‌کند. بررسی پتانسیل الکتروستاتیک مولکولی نشان‌دهنده توازن الکترون‌گاتیویته و برهمکنش قوی در سراسر نانودارو است، که تأثیر داروی سیتارابین را بهبود می‌بخشد و به پراکندگی آن در حلال‌های قطبی مانند آب کمک می‌کند.

نتایج تجزیه و تحلیل NBO نشان داد که انتقالات $\pi \rightarrow \pi^*$ دارای بالاترین انرژی رزونانسی هستند که منجر به پایداری سیستم دارویی می‌شود. این انتقالات الکترونی و انرژی

- Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **4** (2022) 934-943.
- [23] Z. Shuli, L. Linlin, G. Li, Z. Yinghu, S. Nan, W. Haibin, X. Hongyu, "Bioinformatics and computer simulation approaches to the discovery and analysis of bioactive peptides." *Current Pharmaceutical Biotechnology*, **13** (2022) 1541-1555.
- [24] Y. Vander Meersche, G. Cretin, A. Gheeraert, J.-C. Gelly, T. Galochkina, "ATLAS: protein flexibility description from atomistic molecular dynamics simulations." *Nucleic acids research*, D1 (2024): D384-D392.
- [25] S. K. Kordylewski, R. Bugno, A. J. Bojarski, S. Podlowska, "Uncovering the unique characteristics of different groups of 5-HT5AR ligands with reference to their interaction with the target protein." *Pharmacological Reports*, **5** (2024) 1130-1146.
- [26] R. Saker, O. Jójárt-Laczkovich, G. Regdon Jr, T. Takács, I. Szent, N. Bózsity-Faragó, I. Zupkó, T. Sovány, "Surface Modification of Titanate Nanotubes with a Carboxylic Arm for Further Functionalization Intended to Pharmaceutical Applications." *Pharmaceutics*, **12** (2023): 2780.
- [27] C. K. Thakur, C. Karthikeyan, C. R. Ashby Jr, R. Neupane, V. Singh, R. J. Babu, N. H. Narayana Moorthy, A. K. Tiwari, "Ligand-conjugated multiwalled carbon nanotubes for cancer targeted drug delivery." *Frontiers in Pharmacology*, **15** (2024): 1417399.
- [28] B. Karunarathna, J. D. Wanniarachchi, M. Prashantha, K. Govender, "Enhancing styrene monomer recovery from polystyrene pyrolysis: insights from density functional theory." *Journal of Molecular Modeling*, **8** (2023) 255.
- [29] G. Cárdenas, J. Lucia-Tamudo, H. Mateo-de-laFuente, V. F. Palmisano, N. Anguita-Ortiz, L. Ruano, Á. Pérez-Barcia, S. Díaz-Tendero, M. Mandado, J. J. Nogueira "MoBioTools: A toolkit to setup quantum mechanics/molecular mechanics calculations." *Journal of Computational Chemistry*, **4** (2023) 516-533.
- [30] R. Morad, M. Akbari, M. Maaza, "Theoretical study of chemical reactivity descriptors of some repurposed drugs for COVID-19." *Mrs Advances*, **11** (2023) 656-660.
- [31] S. C. J., A. MFB, "Vibrational, spectroscopic, chemical reactivity, molecular docking and in vitro anticancer activity studies against A549 lung cancer cell lines of 5-Bromo-indole-3-carboxaldehyde." *Journal of Molecular Recognition: JMR*, **3** (2020) e2873-e2873.
- [32] Y. Wu, Y. Zhang, X. Wu, Q. Li, S. Ebrahimiasl, "Quantum chemical studies to functionalization of boron nitride nanotube (BNNT) as effective nanocarriers." *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, **3** (2022) 835-842.
- [33] A. Nandi, R. Conte, C. Qu, P. L. Houston, Q. Yu, J. M. Bowman, "Quantum calculations on a new CCSD (T) machine-learned potential energy surface reveal the leaky nature of gas-phase trans and gauche ethanol conformers." *Journal of Chemical Theory and Computation*, **9** (2022) 5527-5538.
- [34] H. O. Edet, H. Louis, T. E. Gber, P. S. Idante, T. C. Egemonye, P. B. Ashishie, E. E. Oyo-Ita, I. Benjamin, A. S. Adeyinka, "Heteroatoms (B, N, S) doped quantum dots as potential drug delivery system for isoniazid: insight from DFT, NCI, and QTAIM." *Heliyon*, **1** (2023).
- [35] T. Chutia, D. J. Kalita, "Theoretical investigation of fused N-methyl-dithieno-pyrrole derivatives in the context of acceptor-donor-acceptor approach." *RSC advances*, **23** (2022) 14422-14434.
- [36] Z. Jiang, Q. Yu, Z. Zhao, X. Song, Y. Zhang, "Reason for the increased electroactivity of extracellular polymeric substances with electrical stimulation: Structural change of α -helix peptide of protein." *Water Research*, **238** (2023) 119995.
- [37] G. Ejuh, J. Ndjaka, F. Tchangnwa Nya, P. Ndikum, C. Fonkem, Y. Tadjouteu Assatse, R. Yossa Kamsi, "Determination of the structural, electronic, optoelectronic and thermodynamic properties of the methylxanthine molecules theophylline and theobromine." *Optical and quantum electronics* **52** (2020) 1-22.
- [5] J. Fischer, C. R. Ganellin, "Analogue-based drug discovery." *Chemistry International--Newsmagazine for IUPAC*, **4** (2010) 12-15.
- [6] J. Shelton, X. Lu, J. A. Hollenbaugh, J. H. Cho, F. Amblard, R. F. Schinazi, "Metabolism, biochemical actions, and chemical synthesis of anticancer nucleosides, nucleotides, and base analogs." *Chemical reviews*, **23** (2016) 14379-14455.
- [7] J. A. Hollenbaugh, J. Shelton, S. Tao, S. Amiralaei, P. Liu, X. Lu, R. W. Goetze, L. Zhou, J. H. Nettles, R. F. Schinazi, "Substrates and Inhibitors of SAMHD1." *PloS one*, **1** (2017) e0169052.
- [8] C. Schneider, T. Oellerich, H.-M. Baldauf, S.-M. Schwarz, D. Thomas, R. Flick, H. Bohnenberger, L. Kaderali, L. Stegmann, A. Cremer, "SAMHD1 is a biomarker for cytarabine response and a therapeutic target in acute myeloid leukemia." *Nature medicine*, **2** (2017) 250-255
- [9] M. Korani, S. Korani, E. Zendejdel, A. R. Nikpoor, M. R. Jaafari, H. M. Orafi, T. P. Johnston, A. Sahebkar, "Enhancing the therapeutic efficacy of bortezomib in cancer therapy using polymeric nanostructures." *Current pharmaceutical design*, **46** (2019) 4883-4892.
- [10] J. Faver, K. M. Merz Jr, "Utility of the hard/soft acid-base principle via the Fukui function in biological systems." *Journal of chemical theory and computation*, **2** (2010) 548-559.
- [11] S. Darwish, R. Elbayaa, H. Ashour, M. Khalil, E. Badawey, "Potential anticancer agents: Design, synthesis of new pyrido [1, 2-a] benzimidazoles and related derivatives linked to alkylating fragments." *Medicinal Chemistry (Los Angeles)* **8** (2018): 86-95.
- [12] S. A. Siadati, E. Vessally, A. Hosseinian, L. Edjlali, "Possibility of sensing, adsorbing, and destructing the Tabun-2D-skeletal (Tabun nerve agent) by C20 fullerene and its boron and nitrogen doped derivatives." *Synthetic Metals*, **220** (2016) 606-611.
- [13] J. Mercero, J. Matxain, X. Lopez, D. York, A. Largo, L. Eriksson, J. Ugalde, "Theoretical methods that help understanding the structure and reactivity of gas phase ions." *International Journal of Mass Spectrometry*, **1** (2005) 37-99.
- [14] H. Kaur, R. Garg, S. Singh, A. Jana, C. Bathula, H.-S. Kim, S. G. Kumbar, M. Mittal, "Progress and challenges of graphene and its congeners for biomedical applications." *Journal of molecular liquids*, **368** (2022) 120703.
- [15] S. M. Mousavi, S. A. Hashemi, M. Y. Kalashgrani, N. Omidifar, S. Bahrani, N. Vijayakameswara Rao, A. Babapoor, A. Gholami, W.-H. Chiang, "Bioactive graphene quantum dots based polymer composite for biomedical applications." *Polymers*, **3** (2022) 617.
- [16] S. H. Chen, D. R. Bell, B. Luan, "Understanding interactions between biomolecules and two-dimensional nanomaterials using in silico microscopes." *Advanced drug delivery reviews*, **186** (2022) 114336.
- [17] Y. Han, J. Zhao, X. Guo, T. Jiao, "Enhanced Methane Storage in Graphene Oxide Induced by an External Electric Field: A Study by MD Simulations and DFT Calculation." *Langmuir*, **22** (2023) 7648-7659.
- [18] A. S. Palma, B. R. Casadei, M. C. "A short review on the applicability and use of cubosomes as nanocarriers." *Biophysical Reviews*, **4** (2023) 553-567.
- [19] M. Matiyani, A. Rana, M. Pal, S. Dokwal, N. G. Sahoo, "Polyamidoamine dendrimer decorated graphene oxide as a pH-sensitive nanocarrier for the delivery of hydrophobic anticancer drug quercetin: a remedy for breast cancer." *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **6** (2023) 859-872.
- [20] M. Spivak, J. E. Stone, J. Ribeiro, J. Saam, P. L. Freddolino, R. C. Bernardi, E. Tajkhorshid, "VMD as a platform for interactive small molecule preparation and visualization in quantum and classical simulations." *Journal of chemical information and modeling*, **15** (2023) 4664-4678.
- [21] P. U. Kulkarni, H. Shah, V. K. Vyas, "Hybrid quantum mechanics/molecular mechanics (QM/MM) simulation: a tool for structure-based drug design and discovery." *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, **8** (2022) 1096-1107A.
- [22] Vidal-Limon, J. E. Aguilar-Toalá, A. M. Liceaga, "Integration of molecular docking analysis and molecular dynamics simulations for studying food proteins and bioactive peptides."