



بررسی فرایند نفوذ داروی فلوروآوراسیل کمپلکس شده در نانولوله‌های کربنی خالص و عامل دار از مدل غشایی POPE با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

سروش ضیائی^۱، جعفر عظمت^۲، حمید عرفان‌نیا^{۳*}

۱. گروه مهندسی شیمی، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی سهند، تبریز، ایران.

۲. گروه علوم پایه، دانشکده علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران.

۳. گروه مهندسی شیمی، دانشکده مهندسی شیمی و نفت، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

چکیده: یکی از پرکاربردترین ساختارهای مورد بحث در فناوری نانو که به عرصه علوم زیستی وارد شده است، نانولوله‌های کربنی هستند که به دلیل اندازه کوچک، توانایی ویژه آنها در عبور از غشای سلول، می‌توانند به عنوان حامل دارو به منظور شناسایی و نابودی سلول‌های سرطانی به کار گرفته شوند. در این پژوهش، برای دستیابی به زیست‌سازگاری بهتر، افزودن برخی از عامل‌های شیمیایی به نانولوله کربنی با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مورد مطالعه قرار گرفت که در نتیجه آن، باعث بهبود عملکرد دارورسانی هدفمند به واسطه اصلاح سطح شد. همچنین، برای بررسی تاثیر گروه‌های عاملی، ابتدا نانو ساختار بدون گروه عاملی همراه با داروی ضدسرطان فلوروآوراسیل بررسی شد. از آنالیزهای استفاده شده برای بررسی برهمکنش دارو-نانولوله کربنی با غشای دولایه لیپیدی POPE در محیط آبی، می‌توان به میانگین مربعات جابه‌جایی و... اشاره کرد که در این بین، آنالیز تابع توزیع شعاعی به منظور مقایسه غلظت آب در اطراف نانولوله کربنی و آنالیز فاصله مرکز جرم برای بررسی پایداری دارو درون نانولوله کربنی گرفته شد و سپس ضرایب نفوذ نانولوله کربنی-غشا با عامل‌های شیمیایی متفاوت از طریق میانگین مربعات جابه‌جایی مقایسه شد. از نتایج، مشخص شد که اتصال ترا-اتیلن گلیکول، باعث بیشتر شدن غلظت آب در اطراف نانولوله و همچنین، پایداری داروی بارگذاری شده می‌شود. این در حالی است که وجود ترا-اتیلن گلیکول، منجر به کاهش مقدار ضریب نفوذ نانوحامل شد.

واژگان کلیدی: سیستم دارورسانی هدفمند، نانولوله‌های کربنی، داروی ضدسرطان فلوروآوراسیل، غشای دولایه لیپیدی، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی.

herfan@tabrizu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۳/۲۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۶/۰۷

DOR: [20.1001.1.24235628.1400.8.4.8.3](https://doi.org/10.24235/28.1400.8.4.8.3)

زمستان ۱۴۰۰ | شماره ۴ | سال هشتم

۵۹



می‌توانند از داروهایی که درونشان (یا روی سطح) کپسوله^۵ شده- اند در برابر آبکافت و تجزیه آنزیمی محافظت کنند و محدوده وسیعی از داروها را به‌طور هدفمند و با رهایش آهسته به نواحی متفاوت بدن برسانند. نانوذرات قادرند داروهای نامحلول در آب را به داخل بدن انتقال دهند و مسیر گذر اول کبدی را دور بزنند. ترکیبات نانو به علت اندازه کوچک، می‌توانند به راحتی به داخل بافت‌ها نفوذ کرده و به وسیله سلول‌ها جذب شوند. بنابراین، باعث رسانش کارآمد داروها به جایگاه‌های عمل می‌شوند [۴]. در حالت کلی، سیستم‌های دارورسانی به سه صورت هدفمند می‌شوند: ۱. هدفمند کردن غیرفعال ۲. هدفمند کردن فعال ۳. هدفمند کردن فیزیکی.

سازوکار هدفمند کردن غیرفعال (با پژوهش حاضر در ارتباط است) در سیستم‌های دارورسانی بر پایه پدیده بهبود اثر و ماندگاری (EPR) صورت می‌گیرد. این پدیده با توجه به شکل ۱ عبارت است از نفوذ خودبه‌خودی ماکرومولکول‌ها، تجمعات مولکولی و نانوذرات حامل دارو که مدت زمان گردش آن‌ها در خون بالاست از دیواره رگ‌ها و ورود آن‌ها به بافت‌های هدف در بدن است. از این روش برای دارورسانی به تومورها (به ویژه تومورهای جامد) و نواحی انفارکتوس^۶ استفاده می‌کنند. برای این منظور، از ویژگی تعداد بالای منافذ در دیواره رگ‌های خونی در ناحیه تومور استفاده می‌کنند و با افزایش مدت زمان بقای دارو در خون، دارو به تدریج در این نواحی تجمع پیدا می‌کند [۵]. از طرفی، برای افزایش مدت بقای نانوحامل‌ها در خون یک لایه آبدوست^۷ مثل پلی‌اتیلن‌گلیکول (PEG) بر سطح حامل قرار می‌دهند، این بسپار آبدوست به جذب پایین توسط سیستم دفاعی بدن معروف است و به همان نسبت می‌تواند خیلی سریع از بدن دفع شود. همچنین، با توجه به فعالیت بسیار زیاد در محیط تومور و ایجاد رگ‌های غیرطبیعی در سلول‌های سرطانی، انتظار می‌رود دمای سلول سرطانی تا حدودی از سلول سالم بدن بالاتر باشد (حدود ۵°)، بنابراین می‌توان با مقایسه نفوذ نانوحامل‌ها به غشای دولایه لیپیدی سلول از طریق روش دینامیک مولکولی در این دو دما (۳۷° و ۴۲°)، به نتایج جالب توجهی رسید.

دارورسانی، اشاره به رویکردهایی نوین در زمینه انتقال ترکیبات دارویی در بدن، برای رسیدن به اثر درمانی مورد انتظار دارد. در سیستم‌های دارورسانی سنتی، مانند مصرف خوراکی یا تزریق وریدی، دارو در سراسر بدن از طریق سیستم گردش خون توزیع می‌شود و به دلیل توزیع دارو در سراسر بدن، تنها درصد کمی از دارو به بافت مورد نظر می‌رسد. هدف دارورسانی هدفمند، افزایش غلظت دارو در بافت مورد نظر و کاهش غلظت آن در سایر بافت‌ها است. امروزه بیشتر تلاش‌ها در این زمینه، به توسعه دارورسانی به بافت هدف (به عنوان مثال بافت‌های سرطانی) و رها شدن تدریجی دارو از حامل‌های دارورسان متمرکز شده است. برای نیل به این هدف، سیستم‌های طراحی شده باید به گونه‌ای باشند که سبب عدم تحریک سیستم دفاعی بدن شده و حامل‌ها بتوانند مدت زمان طولانی‌تری در جریان خون باقی مانده و به مقدار بیشتری به بافت هدف برسند. مقصود از سیستم‌های دارورسانی هدفمند، افزایش طول عمر دارو، اختصاصی کردن جایگاه رها شدن و برهمکنش کنترل شده دارو با بافت مورد نظر است [۱]. در مواردی که داروی ضدسرطان^۱ مدنظر است، به دلیل بیشتر بودن جریان خون در سلول سرطانی و ایجاد رگ‌های غیرطبیعی در این سلول‌ها، تجمع و ماندگاری نانوحامل‌ها^۲ (مانند نانولوله-های کربنی) در قسمت تومور بیشتر می‌شود که این امر به بهبود اثر و ماندگاری^۳ (EPR) کمک می‌کند. به طور کلی، به سیستم‌های کنترل‌کننده زمان و مکان رها شدن دارو در اصطلاح سیستم‌های دارورسانی هوشمند و خودتنظیم گفته می‌شود و قادر خواهیم بود سه زمینه سرعت، زمان و مکان رها شدن دارو را تحت کنترل درآوریم و تعیین کنیم [۲].

ایده علم به‌کارگیری نانو فناوری در پزشکی نخستین بار از یک تصور خلاق شکل گرفت که بر مبنای آن می‌توان آدم‌های ماشینی کوچکی را طراحی کرد و پس از ورود این ماشین‌ها به بدن انسان، از آن‌ها برای انجام ترمیم‌های مولکولی در سطح سلولی بهره جست. این ایده برای اولین بار در دست نوشته‌های درکسلر^۴ در سال ۱۹۸۶ بیان شد [۳]. به طور کلی نانوذرات

¹ Anti-cancer drug

² Nanocarriers

³ Enhanced permeability and retention effect

⁴ Dextrin

⁵ Encapsulation

⁶ Infarction

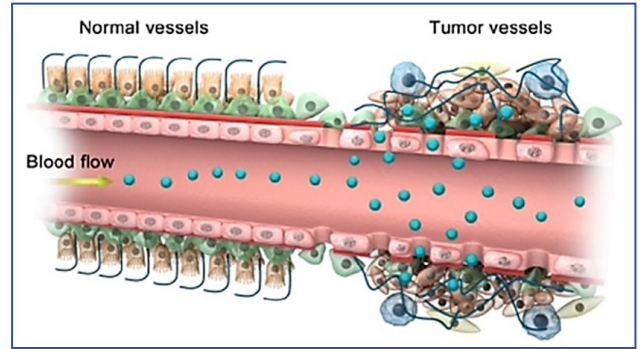
⁷ Hydrophilic

می‌شود. نانولوله کربنی می‌تواند خود را به بسیاری از گروه‌های عاملی آلی و غیرآلی از طریق برهمکنش‌های کووالانسی و غیرکووالانسی (به دو روش) متصل کند که این فرایند به عنوان عامل‌دار کردن^۳ شناخته می‌شود [۷].

همچنین، پژوهش‌ها نشان می‌دهد که نانولوله‌هایی که با دو روش ذکر شده عامل‌دار شده‌اند، سمیتی را در سیستم ایمنی موجب نمی‌شوند. از طرفی، مکانیسم‌های انتشار (نفوذ) نانولوله از طریق غشای پلاسمایی و اندوسیتوز وابسته به کلاترین^۴ برای ورود نانولوله‌های عامل‌دار شده (با پروتئین و DNA) به سلول پیشنهاد شده است [۸]. در سال ۲۰۱۳، موسوی و همکاران مکانیسم نفوذ نانولوله کربنی همراه با داروی پاکلیتاکسل را به سمت غشای دولایه لیپیدی^۵ DPPC بررسی کردند. آن‌ها این کار را با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی هدایت شده برای مقایسه مکانیسم نفوذ نانولوله و تعداد مولکول‌های غشای وارد شده در حفره نانولوله در ثابت سرعت‌های متفاوتی انجام دادند. سپس مقدار جابجایی دارو در نانولوله را برحسب نیروی اعمالی مقایسه کردند [۹].

بعد از مدتی در سال ۲۰۱۵، مجری و همکاران با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی رهایش^۴ مولکول داروی ضدسرطان سیس‌پلاتین را از نانولوله کربنی زیگزاگی (۱۷ و ۰) بدون گروه عاملی با طول ۲ نانومتر و قطر ۱٫۳ نانومتر به درون غشاء لیپیدی^۶ POPC بررسی کردند. ابتدا ساختار مولکول سیس‌پلاتین بهینه شد، سپس شبیه‌سازی در هنگرد هم‌دما-هم-فشار (NPT) انجام شد. در شروع کار نانولوله به صورت ثابت در فاصله ۲۰ آنگستروم از اولین اتم غشاء POPC قرار گرفت و به دلیل برهمکنش‌های آگریز بین نانولوله کربنی و مولکول‌های آب، دارو به غشاء نزدیک‌تر شد که با خارج شدن مولکول‌های آب در این بین، مولکول‌های دارو به ترتیب به درون غشاء رها شدند. آن‌ها دریافتند مولکول اول و دوم به ترتیب بعد از ۲٫۵ نانوثانیه و ۵٫۳ نانوثانیه از نانولوله آزاد می‌شود [۱۰].

بنابراین، در پژوهش پیش‌رو، استفاده از نانولوله‌های کربنی تک دیواره به عنوان سیستم دارورسانی هدفمند (غیرفعال)، به منظور



شکل ۱: تجمع نانوذرات در بافت‌های توموری از طریق اثر EPR

یکی از پرکاربردترین ساختارهای مورد بحث در فناوری نانو که به عرصه علوم زیستی و پزشکی وارد شده است، نانولوله‌های کربنی هستند که به دلیل اندازه کوچک، توانایی منحصربه‌فرد آنها در عبور از غشاهای پلازما و ویژگی فیزیکی و شیمیایی ویژه، می‌توانند بدون آسیب‌رسانی جانبی در شناسایی و درمان تومورهای سرطانی استفاده شوند [۶]. در این پژوهش استفاده از نانولوله‌های کربنی تک دیواره به عنوان نانومواد برای تشخیص و درمان سرطان استفاده شده است. از مزایایی که نانولوله‌های کربنی دارد می‌توان به توانایی آنها در رساندن عوامل درمانی به بافت هدف (غشای سلول) و غلبه بر موانع زیستی متعدد اشاره کرد.

امروزه پدیده‌های سطحی و شیمی سطح^۱ از اهمیت فراوانی برخوردار هستند، به طوری که شیمی سطح نانولوله‌ها یک موضوع حیاتی و مهم در رفتار درون‌تنی^۲ آنها است. پوشش دادن سطح نانوذرات از روش‌های اصلی در کاهش سمیت، افزایش حلالیت و زیست‌سازگاری آنهاست. این اصلاح و تغییر شیمیایی نانوذرات را می‌توان برای کاهش اثرات سمی و محیطی ناشی از دفع غیرصحیح یک محصول مثل سلول سوختی یا در یک کارخانه تولیدی به کار گرفت. افزایش یا کاهش قطبیت نانوذرات روش دیگری برای اصلاح سمیت این مواد است. به عنوان مثال نانولوله‌های کربنی تک دیواره محلول در آب، به طور شگفت‌آوری سمیت کمتری دارند و این امر با اندکی اصلاحات شیمیایی بر سطح قابل انجام است. اتصال گروه‌های شیمیایی مانند سولفیت هیدروژن، سولفیت سدیم و کربوکسیلیک اسید، باعث افزایش قطبیت و حتی محلول شدن نانولوله‌های تک‌دیواره در آب

³ Functionalization

⁴ Clathrin-dependent endocytosis

⁵ Dipalmitoylphosphatidylcholine

⁶ 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine

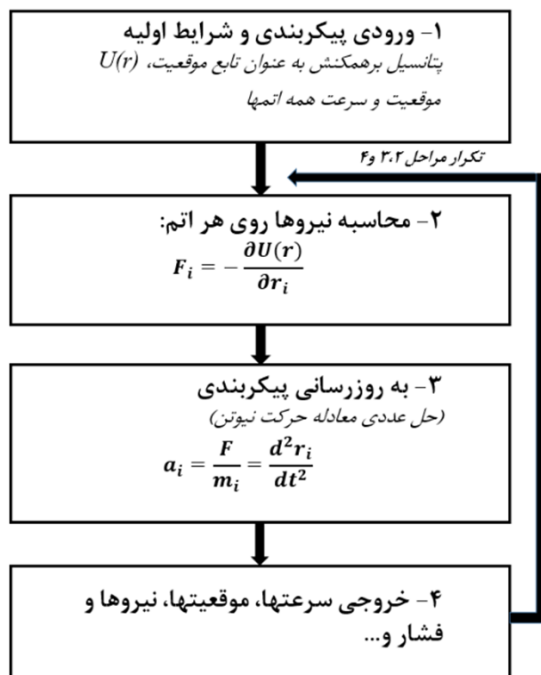
¹ Surface chemistry

² In-vivo

که در آن r موقعیت هر اتم، F نیرویی است که روی هر اتم اعمال می‌شود، m جرم هر اتم و a شتاب هر اتم است که با دانستن نیروی وارده بر آن تعیین می‌شود. همچنین نیرویی که در معادله بالاست، می‌تواند از طریق گرادیان انرژی پتانسیل به صورت معادله ذیل به دست آید که این انرژی هم تابع موقعیت اتم‌ها در سیستم است.

$$F = - \frac{\partial U(r)}{\partial r} \quad (2)$$

همه این مراحل محاسباتی در طی زمان به صورت گام به گام با توجه به الگوریتم متداول ولت، از طریق فلوجارت زیر پردازش می‌شود [۱۱].



شکل ۲: فلوجارت الگوریتم کلی دینامیک مولکولی

با توجه به اینکه در این پژوهش، از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی هدایت شده^۲ استفاده شده است به طوری که یک نیروی خارجی بر روی ساختار مورد نظر اعمال می‌شود تا در جهت مدنظر فضای دکارتی حرکت کند. این نیرو با یک سرعت ثابت روی ساختار اجرا شد که انرژی پتانسیل آن از معادله ۳ قابل محاسبه است.

رهایش داروی ضدسرطان فلورواوراسیل به داخل بافت موردنظر بررسی می‌شود. با توجه به آگریز بودن ذاتی نانولوله‌های کربنی، مهم‌ترین هدف افزایش حلالیت و کاهش سمیت این نانوساختار از طریق عامل‌دار نمودن کووالانسی نانولوله کربنی است. برای این کار از گروه‌های عاملی کربوکسیلیک، هیدروکسیل، هیدروژن و تترا-اتیلن‌گلیکول استفاده می‌کنیم. روش شبیه‌سازی دینامیک مولکولی به کارگرفته شده از نوع هدایت شده است، به عبارتی با در نظر گرفتن یک سرعت ثابت برای نانولوله کربنی به همراه دارو، نفوذ این دو را به درون غشای دولایه لیپیدی بررسی می‌کنیم و تعیین می‌کنیم کدام یک از گروه‌های عاملی متصل به نانولوله در فرایند نفوذ نقش موثرتری را ایفا می‌کند. برای بررسی این فرایند، از دو دمای ۳۱۰ و ۳۱۵ کلین، به ترتیب دمای زیستی بدن و دمای بافت تومور سرطانی استفاده می‌شود.

۲- بخش محاسبات

۲-۱- روش دینامیک مولکولی

محاسبات دینامیک مولکولی یکی از دقیق‌ترین روش‌ها برای بررسی برهمکنش بین ساختارهای مواد شیمیایی در مقیاس اتمی است. این روش پنجره‌ای را برای رفتار میکروسکوپی یک سیستم نانومقیاس از طریق محاسبه موقعیت هر اتم در طول یک دوره زمانی خاص باز می‌کند. دینامیک مولکولی به شبیه‌سازی رایانه‌ای حرکت فیزیکی اتم‌ها و مولکول‌ها با استفاده از قانون دوم نیوتن اشاره دارد که در ادامه به طور کامل بررسی می‌شود.

۲-۲- معادلات حرکت و میدان نیرو

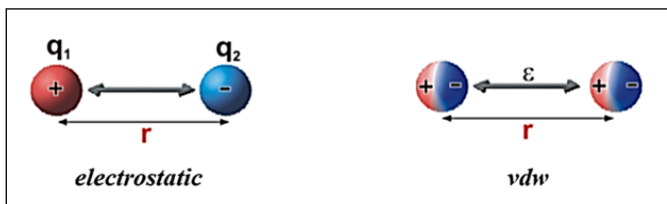
رفتار دینامیکی مولکول‌های سیستم در شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی بر اساس قانون دوم نیوتن (معادله ۱) است که شامل حل انتگرالی مرحله به مرحله این معادله در طی زمان به صورت عددی است (الگوریتم ولت^۱).

$$F = ma = m \frac{dv}{dt} = m \frac{d^2r}{dt^2} \quad (1)$$

² Steered Molecular Dynamics (SMD)

³ Constant Velocity

¹ Verlet algorithm



شکل ۴: طرح‌واره از برهمکنش‌های الکترواستاتیکی و واندروالسی بین دو ذره

۲-۳- انتخاب نوع هنگرد و شرایط مرزی

یک هنگرد (رسته) به مجموعه همه میکروحالت‌های^۳ ممکن از سیستم گفته می‌شود که با حالت‌های ترمودینامیکی سیستم در ارتباط است. کمیت‌های ترمودینامیکی سیستم را می‌توان بدون انجام آزمایش از روی ویژگی میکروسکوپی به‌دست آورد که برای این کار از هنگرد استفاده می‌شود که در آن‌ها V حجم، E انرژی، N تعداد ذرات، P فشار و T دما است [۱۴]. همچنین طبق مطالعاتی که اخیراً در زمینه شبیه‌سازی سیستم‌های دارورسانی صورت گرفته، بیشتر این سیستم‌ها روی ثابت نگه داشتن دما و فشار متمرکز شده‌اند، از این رو در پژوهش حاضر، شبیه‌سازی در هنگرد هم‌دما - هم‌فشار (NPT) انجام شد.

در یک شبیه‌سازی برای محاسبه ویژگی ماکروسکوپی (به عنوان مثال ویژگی ترمودینامیکی) سیستم در هنگرد مورد نظر باید مرزها و اثرات مرزی به‌درستی در نظر گرفته شود. شرایط مرزی را می‌توان به دو حالت متناوب و غیرمتناوب تقسیم‌بندی کرد. در شرایط مرزی متناوب،^۴ یک سلول واحد به عنوان المانی از حالت توده‌ای (واقعی) سیستم که شامل بی‌نهایت سلول واحد است در نظر گرفته می‌شود به طوری که این سلول با سلول‌های مجاورش در ارتباط است، به طوری که اگر ذره‌ای سیستم را ترک کند، یک ذره دیگر از وجه مقابل جعبه، وارد و جایگزین این ذره می‌شود [۱۵]. از این رو در این پژوهش از شرایط متناوب استفاده شد.

۲-۴- آماده‌سازی ساختار و افزودن جعبه آبی

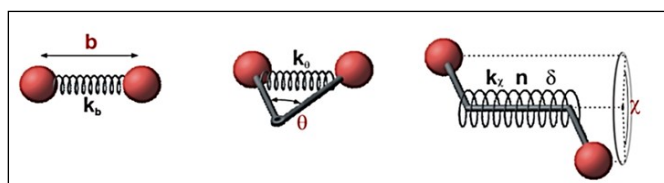
$$U = \frac{1}{2} k [vt - (r - r_0) \cdot n]^2 \quad (3)$$

$$F = -\nabla U \quad (4)$$

که در آن U انرژی پتانسیل، k ثابت فنر، v سرعت ثابت، t زمان، r موقعیت واقعی اتم مورد هدایت، r_0 موقعیت اولیه اتم مورد هدایت و n جهت اعمال سرعت است [۱۲]. از بین این کمیت‌ها، انتخاب سرعت و ثابت فنر اختیاری است و متناسب با اندازه سیستم و نوع شرایط مرزی اعمال شده، انتخاب می‌شود که در این مطالعه $k = 4 \frac{\text{kcal}}{\text{mol} \cdot \text{\AA}^2}$ و $v = 0.0004 \frac{\text{\AA}}{\text{fs}}$ اعمال شد. در نهایت با توجه به این نوع از شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی، می‌توان فهمید یک انرژی پتانسیل اضافی باید در مرحله دوم فلوجارت لحاظ شود تا بتوان نیروی این قسمت را در کنار محاسبات دیگر قرار داد.

طولانی‌ترین قسمت شبیه‌سازی دینامیک مولکولی به محاسبه نیروهای بین اتمی اختصاص دارد زیرا سیستم شامل تعداد زیادی اتم است. محاسبه نیروها از روابط موجود مربوط به میدان نیرو اغلب تقریبی است زیرا با توجه به تجربی بودن میدان نیرو می‌توان پی برد که هیچ شکل دقیقی برای میدان نیرو وجود ندارد. انرژی پتانسیل کلی U_{Pot} یک سیستم، مجموع انرژی برهمکنش‌های پیوندی^۱ (U_b) از نوع درون مولکولی و غیرپیوندی^۲ (U_{nb}) از نوع بین مولکولی است [۱۳].

طرح‌واره از موارد ذکر شده را می‌توان در شکل‌های ۳ و ۴ مشاهده کرد.



شکل ۳: تصاویری از برهمکنش‌های پیوندی (درون مولکولی)

³ Microstate

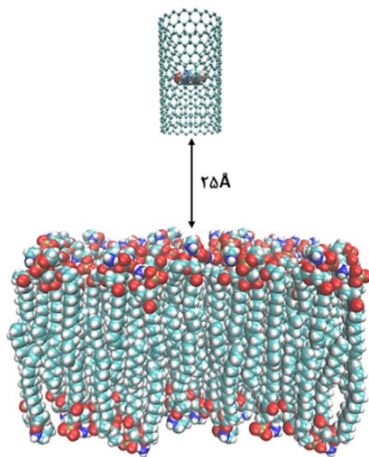
⁴ Periodic Boundary Conditions (PBC)

¹ Bonded interactions

² Non-Bonded interactions

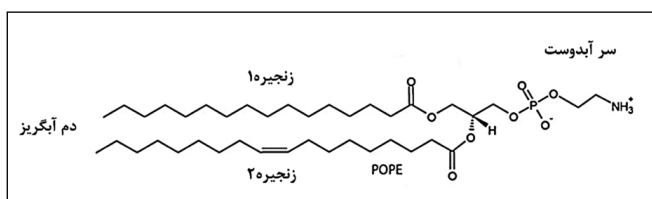
به همین نحو به حالت پایدار رسید (قبل از بارگذاری دارو به درون نانولوله) و در نهایت بارهای جزئی مربوطه حاصل شد.

در گام بعدی، پس از ایجاد ساختار غشای دو لایه لیپیدی POPE^۶ با ابعاد $x = ۸۰ \text{ \AA}$ و $y = ۵۰ \text{ \AA}$ در نرم افزار [۱۸] VMD، نانولوله-های کربنی به همراه داروی فلورواوراسیل، در فاصله ۲٫۵ نانومتری از نخستین اتم غشا قرار گرفتند (شکل ۶).



شکل ۶: طرح‌واره از ساختار نانولوله کربنی خالص به همراه داروی بارگذاری شده در فاصله ۲٫۵ آنگستروم از غشای POPE

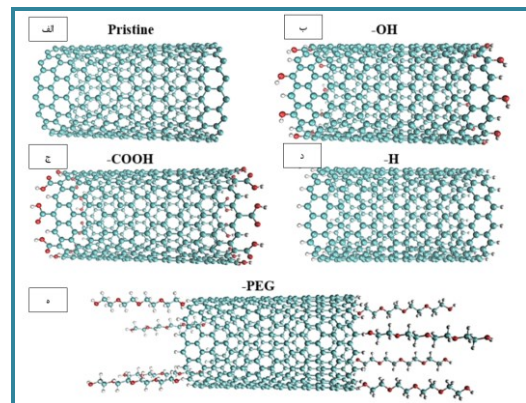
همچنین در شکل ۷، زنجیره‌های آسیلی ساختار غشا را در دو بعد نشان داده است [۱۹]، به طوری که سر آبدوست آن به نام فسفاتیدیل اتانول آمین (PE) در ساختار غشای سلول سرطانی یافت می‌شود [۲۰].



شکل ۷: زنجیره‌های آسیلی ۱ و ۲ از غشای POPE

در قسمت بعد به منظور افزودن جعبه آبی باید از یک مدل مناسب برای حلال استفاده کنیم که در این پژوهش، با توجه به نوع سیستم (بیولوژیکی) از مدل حلال صریح (TIP3P) استفاده شد. این کار از طریق نرم افزار VMD، صورت گرفت به طوری که کمپلکس نهایی شامل نانولوله کربنی، دارو و غشای دولایه

اولین مرحله در همه‌ی سیستم‌های شبیه‌سازی، ایجاد ساختار است. نرم‌افزاری که برای رسم ساختار مورد استفاده قرار می‌گیرد، متنوع هستند. در این مطالعه ابتدا نانولوله کربنی به صورت زیگزاگ (۱۸,۰) با طول ۲٫۵ نانومتر و قطر ۱٫۵ نانومتر توسط نرم‌افزار Avogadro [۱۶] ایجاد شد، سپس گروه‌های عاملی کربوکسیل، هیدروژن، هیدروکسیل، تترا-اتیلن گلیکول به دوسر نانولوله به صورت کووالانسی اتصال داده شدند، که در اینجا گروه‌های عاملی کربوکسیل و هیدروکسیل در مجموع به تعداد ۱۸ تا و تترا-اتیلن گلیکول به تعداد ۸ تا به دوسر نانولوله اتصال داده شدند (شکل ۵). از طرفی، با توجه به اندازه نانولوله، گروه عاملی تترا-اتیلن گلیکول^۱ (C₈H₁₈O₅) را که به عبارتی، متشکل از ۴ واحد تکپاری از پلی اتیلن گلیکول (C_{2n}H_{4n+2}O_{n+1}) است را برگزیدیم.



شکل ۵: نانولوله کربنی با عامل شیمیایی الف- بدون گروه عاملی (خالص) ب- هیدروکسیل ج- کربوکسیل د- هیدروژن ه- تترا-اتیلن گلیکول

سپس، برای دستیابی به شکل طبیعی و پایدار ساختارها، با استفاده از نرم افزار [۱۷] GAMESS، سطح انرژی و طول پیوندها و زوایا به حالت ایده آل رسید. این کار به روش تئوری تابع چگالی^۲ (DFT) از تابع سه پارامتری^۳ B3LYP و مجموعه پایه 6-311G که برای اوربیتال‌های اتم کربن و اکسیژن و... مناسب است، انجام شد. با به کارگیری محاسبات DFT (محاسبات کووانتومی در سطح زیر اتمی)، علاوه بر دستیابی به ساختاری پایدار، بارهای جزئی برحسب مولیکن^۴ برای همه اتم‌های ساختار نیز به دست آمدند، به طوری که مولکول داروی فلورواوراسیل^۵ هم

¹ Tetraethylene glycol

² Density Functional Theory

³ Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr

⁴ Mulliken charges

⁵ Fluorouracil (5-FU)

⁶ 1-Palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine

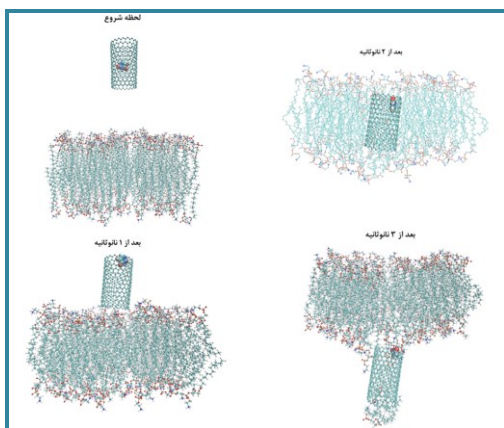
۲-۵- حداقل سازی سطح انرژی پتانسیل و تعادل رسانی

با استفاده از نرم افزار شبیه سازی دینامیک مولکولی [۲۱] NAMD^۲، در این مرحله سطح انرژی پتانسیل کل سیستم (U_{Pot})، اعم از انرژی های پیوندی و غیر پیوندی در مقیاس اتمی در زمان کوتاهی (۰/۵ نانوثانیه) به حداقل یا به عبارتی به پایدارترین حالت خود می رسند تا برهمکنش ها و تماس های نامناسب^۳ بین اتم ها حذف گردد. از طرفی در انتهای این مرحله، پیکربندی سیستم روی پایدارترین حالت در دمای مورد نظر (در برخی مراجع صفر کلونین) ذخیره می شود.

با توجه به انتهای مرحله قبل، تعادل رسانی سیستم در هنگرد هم-دما-هم فشار (NPT) از روی آخرین پیکربندی مربوط به حداقل سازی انرژی، شروع می شود و به مدت ۱۰ نانوثانیه ادامه می یابد تا سیستم از لحاظ ترمودینامیکی به تعادل برسد.

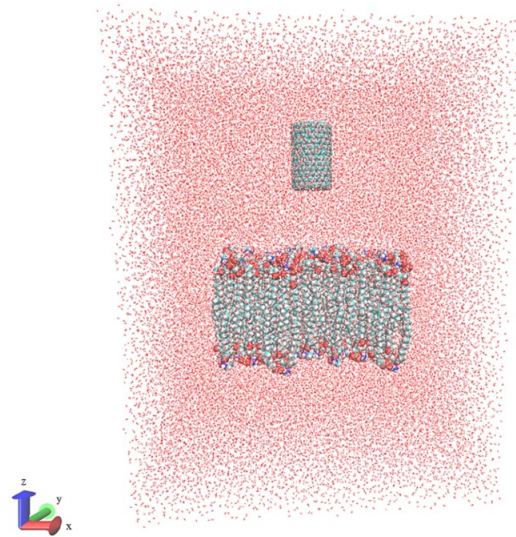
۲-۶- اجرای شبیه سازی

پس از رسیدن به حالت پایداری از هنگرد هم-دما-هم فشار، شبیه سازی دینامیک مولکولی از نوع هدایت شده به مدت ۳ نانوثانیه اجرا می شود، بدین صورت که نانوحامل با یک سرعت ثابت به سمت غشا به حرکت درمی آید. برای درک بهتر، شکل ۱۰ که مربوط به اولین، دومین و سومین نانوثانیه از شبیه سازی است، جهت گیری نانوحامل را نشان می دهد.



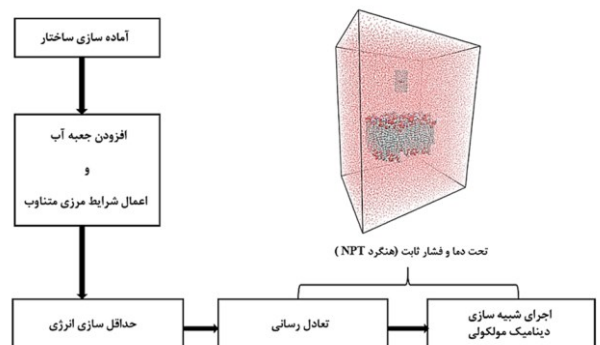
شکل ۱۰: تصویری از سیستم شبیه سازی شده مربوط به نانولوله کربنی خالص

لیپیدی^۱ در داخل یک جعبه آب به صورت غوطه ور با ابعاد $166\text{\AA} \times 100\text{\AA} \times 120\text{\AA}$ ، قرار گرفت (شکل ۸). اگرچه باید کل سیستم از نظر بار الکتریکی خنثی باشد، اما در شرایطی که این چنین نیست، لازم است تعدادی آنیون و یا کاتیون به سیستم افزوده شود تا محاسبه برهمکنش های الکترواستاتیکی بین ذرات در سیستم به درستی انجام شود. در این مورد با توجه به برهمکنش های دوربرد یک اتم در این سلول با سلول های دیگر، شرایط مرزی متناوب را لحاظ کردیم تا به ویژگی توده ای این ساختار در مقیاس واقعی پی ببریم.



شکل ۸: شماتیکی از کمپلکس نانوحامل با غشا درون جعبه آبی در حالت خنثی

به صورت ساده تری می توان مراحل اجرای شبیه سازی را از طریق فلوجارت زیر دنبال کرد.



شکل ۹: فلوجارت مراحل شبیه سازی دینامیک مولکولی در این پژوهش

^۲ Nanoscale Molecular Dynamics

^۳ Bad contacts

^۱ Lipid bilayer

۳- نتایج و بحث

۳-۱- تابع توزیع شعاعی

این پارامتر، احتمال وجود لایه‌هایی از یک ذره در اطراف یک ذره دیگر (ساختار مرجع) را نشان می‌دهد. به فرض، هرچه فاصله‌ی لایه اول دسته‌ای از ذرات نسبت به ذره مورد نظر کمتر باشد، در نمودار بدست آمده در فاصله کمتری، پیک تشکیل خواهد شد و هرچقدر این پیک بلندتر باشد، بیان‌گر احتمال بیشتر وجود ذرات اتمی در کنار یکدیگر است. به عبارت دیگر، با افزایش این احتمال، غلظت و در نتیجه برهمکنش و تعداد برخوردهای بین مولکولی بیشتر می‌شود. هرچه این فاصله بیشتر شود احتمال تشکیل این لایه کم‌تر شده که نشان‌دهنده برهمکنش ضعیف بین دو ذره است، که در نهایت این مقدار در فاصله‌های خیلی دور به مقدار گاز ایده‌آل، $g(r) \approx 1$ میل می‌کند.

الگوریتم اصلی تعیین تابع $g(r)$ ، تعیین توزیع ذراتی است که در فاصله r تا $r+dr$ از یک ذره قرار گرفته‌اند لذا با توجه به شکل ۱۱، مقدار بیشینه r برابر با ۲۵ و dr ، ۲ آنگستروم در نظر گرفته شد. به صورت واضح‌تری این فاصله r از یک ذره (در اینجا نانولوله کربنی) از طریق شکل ۱۲ قابل تحلیل است. در این شکل حجم لایه کروی برابر با $4\pi r^2 \delta r$ است که اگر تعداد ذرات در واحد حجم برابر ρ باشد، تعداد کل ذرات در لایه کروی برابر $4\pi r^2 \delta r \rho$ خواهد بود. در نتیجه با توجه به معادله ۵، تعداد اتم‌ها در این عنصر حجمی به صورت r^2 با فاصله تغییر می‌کند.

$$g_{ij}(r) = \frac{\langle n_j(r; r + \delta r) \rangle}{4\pi \rho_i r^2 dr} \quad (5)$$

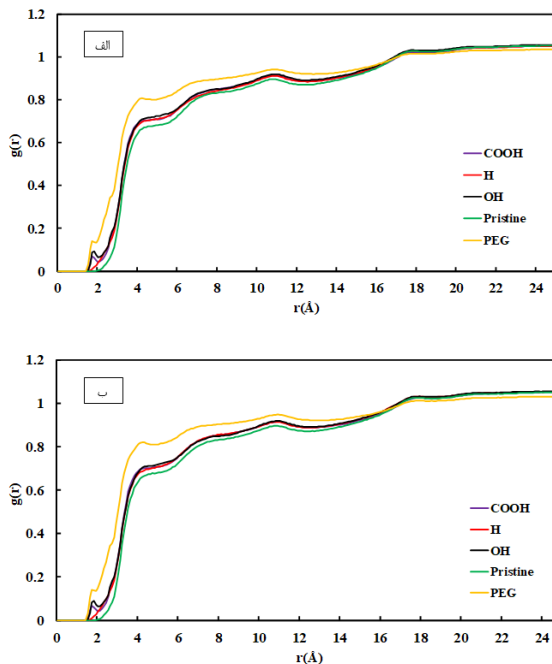
که در آن مولفه i مربوط به نانولوله کربنی و مولفه j مربوط به مولکول‌های آب در اطراف آن است.

تابع توزیع شعاعی به مدت ۵ نانو ثانیه در این پژوهش، قبل از اجرای دینامیک مولکولی هدایت شده، به منظور بررسی حلال-پوشی و آبدوستی نانولوله کربنی در دماهای ۳۱۰ و ۳۱۵ کلوین

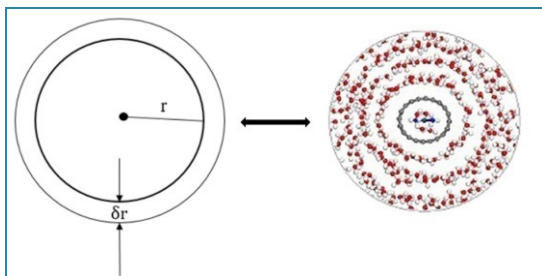
¹ Probability, (g_r)

² Peak

برای ۵ سیستم با گروه‌های عاملی متفاوت مورد بررسی قرار گرفت.



شکل ۱۱: نمودار تابع توزیع شعاعی برای نانولوله کربنی (همراه گروه‌های عاملی متفاوت) با آب الف- در دمای ۳۱۰ کلوین ب- در دمای ۳۱۵ کلوین

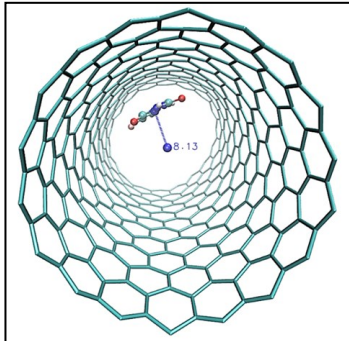


شکل ۱۲: یک لایه کروی با تغییرات شعاعی δr برای محاسبه تابع توزیع شعاعی

به عبارتی، از شکل ۱۲ می‌توان استنباط کرد که مرکز کره همان نانولوله کربنی است که مولکول‌های آب اطراف آن را احاطه کرده است و لایه کروی اول در آن بیان‌گر پیک اول در آنالیزهای تابع توزیع شعاعی است.

به‌طور کلی، آنالیز تابع توزیع شعاعی به منظور بررسی مقدار برهمکنش بین دو ساختار مولکولی صورت می‌گیرد. با توجه به حلال‌پوشی بالای تترا-اتیلن‌گلیکول می‌توان مشاهده کرد که در شکل ۱۱، نانولوله کربنی عامل‌دار شده با تترا-اتیلن‌گلیکول، بیشترین برهمکنش را با آب دارد که این برهمکنش قوی منجر به کاهش سمیت و افزایش حلالیت نانولوله کربنی در محیط‌های آبی یا زیستی می‌شود. افزون بر این، طبق شکل ۱۱، پیک‌های تیز

یکی از پارامترهای مهم برای بررسی مقدار جابه‌جایی دارو درون نانولوله، محاسبه فاصله مرکز جرم دارو با نانولوله در طی شبیه‌سازی است که برای نمونه در شکل ۱۴ قابل مشاهده است.



شکل ۱۴: طرح‌واره از فاصله مرکز جرم مولکول داروی فلورواوراسیل با نانولوله-کربنی

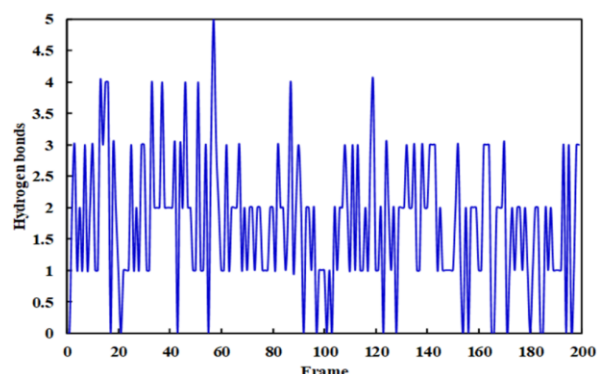
هرچه مقدار جابه‌جایی دارو در طول شبیه‌سازی کمتر باشد و یا به عبارتی دارو در فاصله ثابتی درون نانولوله حرکت کند، نشان دهنده حالت ایده‌آل و پایدار برای دارو است. در این آنالیز برای محاسبه مرکز جرم مولکول‌ها از رابطه‌ی زیر استفاده می‌شود:

$$x_{COM} = \frac{\sum x_i m_i}{\sum m_i} \quad (۶)$$

که در آن x_i مختصات مولفه X مربوط به جزء i و m_i جرم اتمی آن است. به همین ترتیب، مرکز جرم مولفه‌ی x ، y و z نیز محاسبه می‌شود. شکل ۱۵، فاصله مرکز جرم بین مولکول داروی فلورواوراسیل و نانولوله‌کربنی را برای ۵ سیستم متفاوت در دماهای ۳۱۰ و ۳۱۵ کلوین به عنوان تابعی از زمان شبیه‌سازی نشان می‌دهد.

بیان‌گر برهمکنش قوی بین دو ذره است که اولین پیک (لایه اول آب دور نانولوله) مربوط به گروه عاملی تترا-اتیلن‌گلیکول در دمای ۳۱۰ کلوین در فاصله $۱٫۸۵\text{\AA}$ با $g(r) \approx ۰٫۱۳۵$ و در دمای ۳۱۵ کلوین با فاصله $۱٫۷۵\text{\AA}$ و $g(r) \approx ۰٫۱۴۲$ ظاهر شد که این نشان می‌دهد با افزایش دما، احتمال حضور آب یا غلظت لایه‌ی اول آب به دور نانولوله بیشتر می‌شود. همچنین، پیک دوم آن که نسبت به پیک نخست نامحسوس‌تر است (برهمکنش ضعیف‌تر) مربوط به لایه دوم آب به دور نانولوله است، که در دمای ۳۱۰ کلوین در فاصله‌ی $۴٫۲۵\text{\AA}$ با $g(r) \approx ۰٫۸۰$ و در دمای ۳۱۵ کلوین در فاصله $۴٫۲\text{\AA}$ با $g(r) \approx ۰٫۸۳$ تشکیل شده است. واضح است که پیک‌های سوم و چهارم (لایه سوم و چهارم آب اطراف نانولوله) نامحسوس است که نشان‌دهنده‌ی برهمکنش ضعیف مولکول‌های آب در آن فاصله با نانولوله است و در انتها یعنی در فواصل دور رفتار این دو ساختار به گاز ایده‌آل میل می‌کند.

جالب توجه است که لایه اول آب (پیک اول) در هر دو دما برای نانولوله‌کربنی بدون گروه‌عاملی تشکیل نشده است و این بدان معناست که نانولوله‌کربنی خالص به شدت آبگریز است و برهمکنش ضعیفی با مولکول‌های آب دارد. از این رو، در این طرح، داروی آبدوست فلورواوراسیل را درون نانولوله‌کربنی بارگذاری نمودیم تا از تخریب زود هنگام آن در محیط‌های آبی (بیولوژیکی) ممانعت به عمل آید. از طرفی، شکل ۱۳ به عنوان تاییدیه‌ای برای آبدوستی داروی فلورواوراسیل از طریق آنالیز تعداد پیوندهای هیدروژنی است.



شکل ۱۳: نمودار تعداد پیوندهای هیدروژنی داروی فلورواوراسیل با آب

۳-۲- فاصله مرکز جرم دارو با نانولوله

¹ Distance

² Center Of Mass (COM)

$\pi-\pi$ نسبت داد که موجب ایجاد وابستگی و جذب بیشتر دارو به دیواره داخلی نانولوله می‌شود. افزون بر این می‌توان استنباط کرد زمانی که فاصله مرکز جرم این دو ساختار از یکدیگر به بیشترین مقدار می‌رسد، سطح انرژی واندروالسی به کمترین مقدار رسیده است.

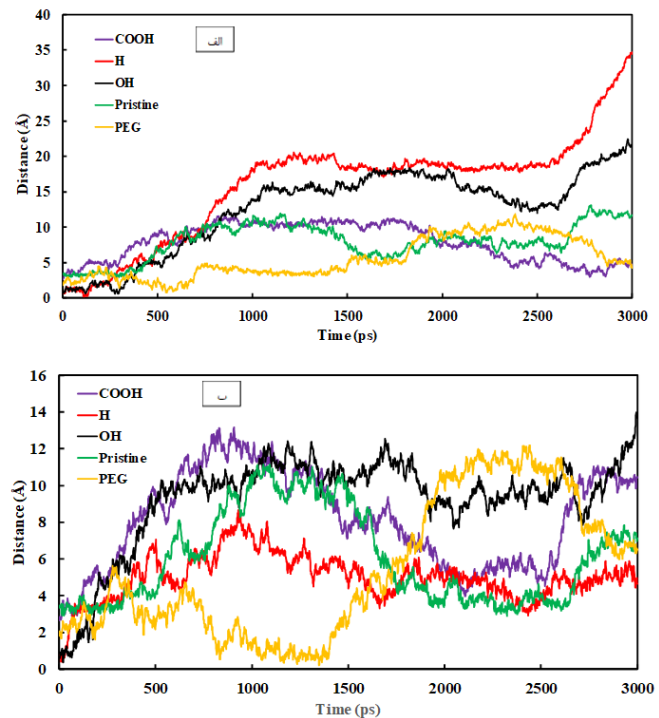
شایان ذکر است، با توجه به قسمتی از تحلیل‌های آغازین که نشان داد نانولوله کربنی به شدت آبریز و داروی فلوروآوراسیل آبدوست است، می‌توان پی برد در نزدیکی غشا (۱ نانوثانیه اول به بعد) با خروج مولکول‌های آب از درون نانولوله منجر به رهایش دارو و افزایش فاصله مرکز ثقل دارو با نانولوله می‌شود که به‌طور میانگین در دمای ۳۱۵ کلوین این فاصله به حداقل می‌رسد.

۳-۳- شعاع ژیراسیون

برای بررسی تحولات ساختاری در طول یک شبیه‌سازی از پارامتر شعاع ژیراسیون استفاده می‌شود. این پارامتر تغییرات شعاعی یک مولکول (مثلاً سلول، که غشای آن هم تقریباً کروی است) در طی شبیه‌سازی را بیان می‌کند، به همین منظور در طی شبیه‌سازی مولکول به صورت کره در نظر گرفته می‌شود و در طول شبیه‌سازی شعاع آن اندازه‌گیری می‌شود. از آنجایی که در ساختارهای لیپیدی و پروتئینی تعیین فاصله نسبی هر اتم تا مرکز جرم ساختار به راحتی امکان‌پذیر نیست، از شعاع ژیراسیون برای این منظور استفاده می‌شود که معیار مناسبی برای سنجش مقدار تراکم یا انبساط غشای دولایه لیپیدی POPE در این پژوهش است به طوری که هرچه مقدار این شعاع کوچک‌تر باشد، غشا متراکم‌تر و هرچه مقدار شعاع بزرگ‌تر باشد، غشا بازتر و منبسط‌تر از حالت اولیه است.

نتایج حاصل به صورت نمودار در شکل ۱۶ قابل مشاهده است به طوری که داده‌های موجود در این نمودار از طریق معادله زیر که در الگوریتم مربوط به محاسبه شعاع ژیراسیون به کار رفته است، حاصل شده است.

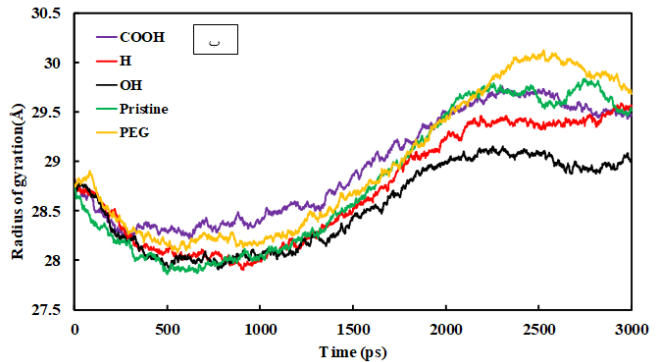
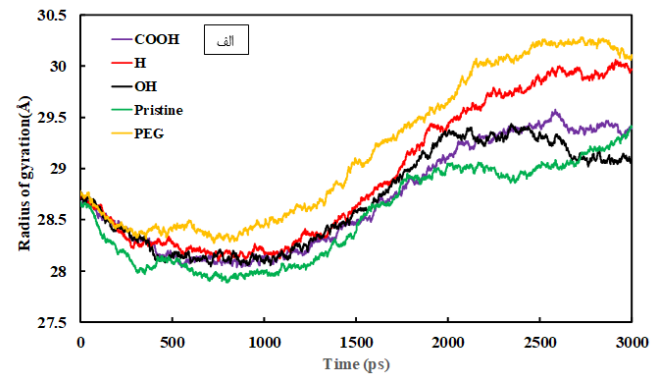
$$R_{gyr} = \sqrt{\frac{\sum m_i r_i^2}{\sum m_i}} \quad (7)$$



شکل ۱۵: نمودار تغییرات فاصله مرکز جرم دارو با نانولوله برحسب زمان الف- در دمای ۳۱۰ کلوین ب- در دمای ۳۱۵ کلوین

با توجه به مدت زمان شبیه‌سازی دینامیک مولکولی هدایت شده (۳ نانوثانیه)، انتظار می‌رود که وجود گروه‌های عاملی باعث جابه جایی کمتر دارو در طول نانولوله شود و یا حداقل امکان اجازه ندهند دارو از داخل نانولوله خارج شود. با توجه به نتایجی که از شکل ۱۵ بدست می‌آید، گروه عاملی تترا-اتیلن‌گلیکول باعث کاهش این جابه‌جایی شده و بیشتر تمایل دارد دارو را درون نانولوله نگه دارد که به‌طور میانگین این فاصله در هر دو دما در ۵ Å قرار دارد. به عبارت دیگر، دارو زمانی که درون حفره نانولوله کربنی عامل‌دار شده با تترا-اتیلن‌گلیکول قرار دارد، در طول شبیه‌سازی پایدارترین حالت را دارد. لازم به ذکر است، با توجه به طول نانولوله (۲۵ Å) که مرکز ثقل آن در مرکز ساختار واقع شده است، پس زمانی که فاصله مرکز جرم بین این دو ساختار در طی شبیه‌سازی بیشتر از ۱۲/۵ Å شود نشان‌دهنده خارج شدن دارو از نانولوله است. جالب توجه است، زمانی که از گروه عاملی هیدروژن در دمای ۳۱۰ کلوین استفاده شد، در لحظه خروج نانولوله از غشا مقدار این فاصله به ۳۳ Å رسید که این بیان‌گر باقی ماندن دارو درون غشا بود، اما با افزایش دما به ۳۱۵ کلوین باعث شد دارو درون نانولوله پایدار بماند که این پایداری را می‌توان به بالا بودن سطح انرژی واندروالسی دارو با نانولوله و همچنین، به وجود برهمکنش‌های

که در آن m_i جرم اتم i و r_i فاصله اتم i نسبت به مرکز جرم است.



شکل ۱۶: نمودار تغییرات شعاع ژیراسیون غشای دولایه لیپیدی POPE بر حسب زمان الف- در دمای ۳۱۰ کلوین ب- در دمای ۳۱۵ کلوین

نتایج بدست آمده از شکل ۱۶ حاکی از آن است که شعاع کره‌ای که برای غشا در نظر گرفته شده در ابتدای شبیه‌سازی (قبل از نفوذ نانوحامل، از ۰ تا ۱۰۰۰ پیکوثانیه) با توجه به وجود پیوندهای هیدروژنی بین مولکول‌های آب و غشا، تقریباً ثابت و پایدار بوده و به عبارتی، غشای دولایه لیپیدی، متراکم است. اما این تراکم در لحظه نفوذ نانولوله کربنی به درون غشا (افزایش دانسیته جرمی غشا)، شروع به افت می‌کند. به عبارت دیگر، بعد از نفوذ نانوحامل به داخل غشا این تغییرات شعاعی به بیشترین مقدار خود می‌رسد و غشا منبسط و باز می‌شود. همچنین با توجه به نتایج مشاهده می‌شود که بیشترین تغییرات مربوط به گروه عاملی تترا-اتیلن-گلیکول است که این به دور از انتظار نیست.

۳-۴- ضریب نفوذ

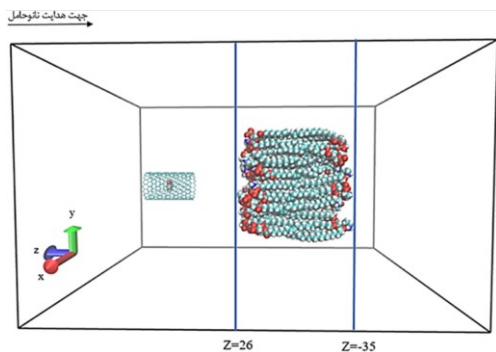
یکی از مهم‌ترین پارامترهای دینامیکی در انتقال جرم، ضریب نفوذ است و شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی یک راه درست و قابل اطمینانی برای تعیین کمیت این پارامتر است. از طرفی با

توجه به نوع شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مورد استفاده در این پژوهش، تعیین کمیت ضریب نفوذ مرتبط با ۵ سیستم متفاوت در دو دمای ۳۱۰ و ۳۱۵ کلوین (دمای طبیعی بدن و دمای تقریبی بافت تومور سرطانی) از اهمیت زیادی برخوردار است. از این رو، به منظور مطالعه نفوذ مولکولی نانولوله کربنی به همراه داروی فلوروآوراسیل به درون غشای دولایه لیپیدی POPE، از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی هدایت شده بهره گرفتیم. فرایند نفوذ نانوحامل به درون غشا را با تخمین ضریب نفوذ فیک^۱ (معادله ۸) مورد ارزیابی قرار دادیم، بدین صورت که نفوذ نانوحامل فقط در یک بعد و در جهت $-z$ (شکل ۱۷) صورت می‌گیرد. بنابراین، $n=1$ می‌شود که در نتیجه آن معادله ۸ به صورت معادله ۹ ساده می‌شود.

$$\langle |z_i(t) - z_i(0)|^2 \rangle = 2nDt \quad (8)$$

$$D_{CNT-Membrane} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{2t} \langle |z_i(t) - z_i(0)|^2 \rangle \quad (9)$$

که در آن $z_i(t)$ و $z_i(0)$ به ترتیب مکان‌های نانولوله کربنی در زمان 0 و t است و براکت زاویه‌ای، میانگین مربعات جابه‌جایی^۲ ناشی از تغییرات موقعیت مکانی نانوحامل را در زمان‌های متفاوت نشان می‌دهد.

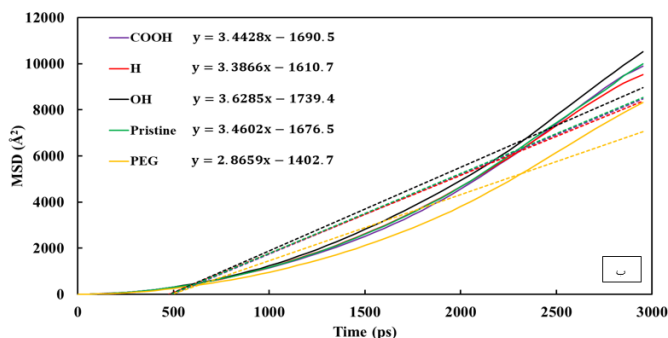
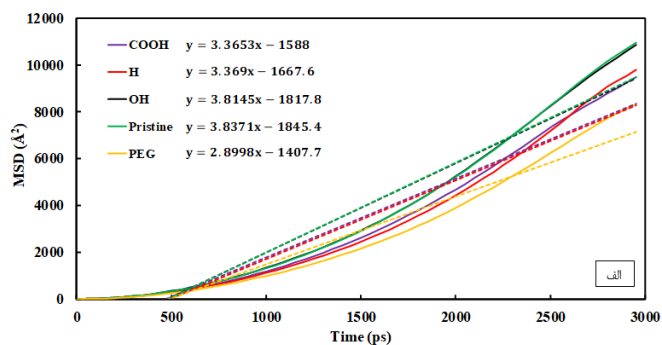


شکل ۱۷: طرح‌واره از جهت نفوذ داروی کمپلکس شده در نانولوله کربنی

(به منظور وضوح بیشتر سیستم، مولکول‌های آب حذف شده است)

¹ Fick Diffusion coefficient (D)

² Mean Squared Displacement (MSD)



شکل ۱۸: نمودار میانگین مربعات جابه‌جایی (MSD) برای ۵ سیستم متفاوت الف- در دمای ۳۱۰ کلوین ب- در دمای ۳۱۵ کلوین

همان‌طور که از جدول ۱ مشاهده می‌شود، با افزایش دما به ۳۱۵ کلوین، ضریب نفوذ نانولوله کربنی با گروه عاملی کربوکسیلیک-اسید و هیدروژن افزایش یافت، اما با گروه‌های عاملی هیدروکسیل و تترا-اتیلن‌گلیکول شاهد کاهش این مقدار با افزایش دما بودیم. این در حالی است که بیشینه ضریب نفوذ در دمای ۳۱۵ کلوین مربوط به سیستم دارای گروه عاملی هیدروکسیل بود، به طوری که توجیه این پدیده را می‌توان مرتبط با تاثیر زیاد عامل هیدروکسیل در مقدار ضریب نفوذ دانست. به عبارت دیگر، مقدار برهمکنش بین هیدروکسیل با سر آبدوست غشا (شکل ۷) بیشتر از سایر گروه‌های عاملی است. از طرفی، با توجه به حضور NH_3^+ (گروه آمینو) و فسفات در ساختار غشای دولایه لیپیدی و عامل OH^- متصل به نانولوله، منجر به ایجاد برهمکنش‌های دور برد (الکترواستاتیکی) قوی بین نانولوله و غشا می‌شود و این به نوبه خود باعث افزایش تجمع نانوحامل در اطراف بافت مورد نظر می‌شود. همچنین، با افزودن لیگاند تترا-اتیلن‌گلیکول به عنوان عضوی از پلی‌اتیلن‌گلیکول‌ها به نانولوله خالص، شاهد کاهش حداکثری مقدار ضریب نفوذ از ۱/۹۱۸۵ به ۱/۴۴۹۹ در دمای ۳۱۰ کلوین بودیم، به طوری که مسلماً علت این امر به جرم مولکولی بالای تترا-اتیلن‌گلیکول برمی‌گردد.

در این حالت با استفاده از تخمین میانگین مربعات جابه‌جایی (MSD) برای نانولوله کربنی مربوط به ۵ سیستم متفاوت (شکل ۱۸)، می‌توان ضریب نفوذ نانوحامل-غشا را پیش‌بینی کرد به طوری که مقادیر مرتبط محاسبه شده در جدول ۱ قابل مشاهده است. بدیهی است با توجه به معادله ۹، شیب نمودار MSD برای محاسبه ضریب نفوذ نصف شده است. به عبارت دیگر، شیب خطوط MSD با خطچین نمایش داده شده است به طوری که مطابق معادلات خط یاد شده در شکل ۱۸ برای هر یک از سیستم‌ها، می‌توان ضریب نفوذ را پیش‌بینی کرد.

جدول ۱: ضرایب نفوذ نانولوله کربنی با گروه‌های عاملی متفاوت

سیستم	ضریب نفوذ (مترمربع بر ثانیه $\times 10^{-8}$) در ۳۱۵ کلوین	ضریب نفوذ (مترمربع بر ثانیه $\times 10^{-8}$) در ۳۱۰ کلوین
CNT-COOH-Drug	۱/۶۸۲۶	۱/۷۲۱۴
CNT-H-Drug	۱/۶۸۴۵	۱/۶۹۳۳
CNT-OH-Drug	۱/۹۰۷۲	۱/۸۱۴۲
CNT-Pristine-Drug	۱/۹۱۸۵	۱/۷۳۰۱
CNT-PEG-Drug	۱/۴۴۹۹	۱/۴۲۲۹

۴- نتیجه گیری

استراتژی مهمی که تا حد زیادی در درمان بیماری سرطان استفاده شده است، به دام انداختن دارو در یک حامل خاص است که قابلیت هدف گیری تومور به روش های متفاوت و نفوذ به درون بافت مورد نظر را در خود داشته باشد. یکی از روش های به دام- انداختن داروی ضدسرطان، استفاده از نانولوله های کربنی است که می تواند به روش غیرفعال هدفمند شود. در این طرح پژوهشی، نفوذ داروی فلوروآوراسیل کمپلکس شده (بارگذاری شده) در نانولوله های کربنی خالص و عامل دار از مدل غشایی POPE به کمک شبیه سازی دینامیک مولکولی هدایت شده بررسی شده و تاثیرات دما بر فرایند نفوذ بررسی شد. نتایج نشان داد همان طور که انتظار داشتیم، نانولوله کربنی آبگریز است به طوری که با اضافه کردن تترا-اتیلن گلیکول به عنوان عامل قطبی، این آبگریزی به حداقل می رسد. از طرفی نتیجه گرفتیم که استفاده از این عامل شیمیایی قطبی (تترا-اتیلن گلیکول)، پایداری بیشتر داروی به دام افتاده درون نانولوله کربنی را به ارمغان می آورد که این امر به نوبه خود، مسئله مهم و حیاتی بود تا از تخریب زودهنگام داروهای آبدوستی همچون فلوروآوراسیل در محیط های درون تنی جلوگیری به عمل آید. به عبارتی، از نتایج حاصل از محاسبات فاصله مرکز جرم مشخص شد که کمترین نوسانات دارو تا قبل از ورود نانولوله به درون غشا، با حضور گروه عاملی تترا-اتیلن گلیکول ممکن می شود، به طوری که استفاده از این دسته از گروه های عاملی (بسپاری) برای اصلاح ویژگی شیمیایی نانوحامل ها، می تواند بیشترین تحول را در ساختار غشاهای فسفولیپیدی در طی فرایند نفوذ ایجاد کند. همچنین طبق روش دینامیک مولکولی هدایت شده، یافته های مربوط به ضرایب نفوذ به ما نشان داد که بهره گیری از گروه های عاملی بسپاری علاوه بر مزایای زیادی که دارا هستند، می توانند منجر به کاهش مقدار ضریب نفوذ نانوحامل شوند که این خود به بهبود اثر و ماندگاری (EPR) کمک می کند به طوری که تجمع و ماندگاری نانولوله- های کربنی اطراف بافت مورد نظر در زمانی که مقدار ضریب نفوذ پایین است، به بیشترین مقدار خود می رسد. از طرفی، با افزایش دما به سمت دمای تقریبی بافت سرطانی (۳۱۵ کلوین)، برخلاف تصور، مقدار ضریب نفوذ در اکثر سیستم ها با کاهش روبه رو شد که این نتیجه بسیار مهم باعث شد دریابیم که مقدار تجمع و

ماندگاری نانوحامل های دارای گروه های عاملی هیدروکسیل، تترا-اتیلن گلیکول و حتی نانولوله به صورت خالص در اطراف بافت سرطانی، بیشتر از بافت سالم خواهد بود. این در حالی است که در هر صورت طبق پدیده EPR، تجمع همه سیستم های مورد آزمایش در اطراف بافت سرطانی بیشتر از سایر نقاط می شود اما این تجمع در مواقعی که مقدار ضریب نفوذ در اطراف بافت سرطانی کمتر از بافت سالم است، به مراتب بیشتر است. به عبارت دیگر، به عنوان نتیجه کلی از این پژوهش، عملاً انتظار می رود که استفاده از نانوحامل اصلاح شده با تترا-اتیلن گلیکول در دمای ۳۱۵ کلوین (بافت سرطانی)، بیشترین مقدار ماندگاری و بهبود نفوذ را نسبت به سایر سیستم ها داشته باشد.

مراجع

- [۱] سپیده خوئی، رضا بافکاری، یوسف باقری، "نانوحامل های بسپاری: ساخت، خصوصیات و کاربرد در دارورسانی"، انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۹۶، ۳۵۱۷.
- [2] R. Singh, J.W. Lillard Jr, "Nanoparticle-based targeted drug delivery," *Experimental and molecular pathology*, 86(3), 215-223, 2009.
- [3] KE. Drexler, "Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology," New York, NY: Anchor Press/Doubleday, 1986.
- [4] N.A. Ochekepe, P.O. Olorunfemi, N.C. Ngwuluka, "Nanotechnology and drug delivery part 1: background and applications," *Tropical journal of pharmaceutical research*, 8(3), 2009.
- [5] H. Maeda, "The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: the key role of tumor-selective macromolecular drug targeting," *Advances in enzyme regulation*, 2001.
- [6] W. Zhang, Z. Zhang, Y. Zhang, "The application of carbon nanotubes in target drug

- [14] H.C. Andersen, "Molecular dynamics simulations at constant pressure and/or temperature," *Journal of Chemical Physics*, (72), 2384-2393, 1980.
- [15] سیف الله جلیلی، "شبیه‌سازی‌های رایانه‌ای (دینامیک مولکولی و مونت کارلو)،" ویرایش دوم، نشر دانشگاه خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ۱۳۹۰.
- [16] M.D. Hanwell, D.E. Curtis, D.C. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, G.R. Hutchison, "Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform," *Journal of cheminformatics*, 4(1), 1-17, 2012.
- [17] Y. Alexeev, M. P Mazanetz, O. Ichihara, D. G Fedorov, "GAMESS as a free quantum-mechanical platform for drug research," *Current topics in medicinal chemistry*, 12(18), 2013-2033, 2012.
- [18] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, "VMD: visual molecular dynamics," *Journal of molecular graphics*, 14(1), 33-38, 1996.
- [19] G.J. Hardy, R. Nayak, S.M. Alam, J.G. Shapter, F. Heinrich, S. Zauscher, "Biomimetic supported lipid bilayers with high cholesterol content formed by α -helical peptide-induced vesicle fusion," *Journal of materials chemistry*, 22(37), 19506-19513, 2012.
- [20] A. C. Alves, D. Ribeiro, C. Nunes, S. Reis, "Biophysics in cancer: The relevance of drug-membrane interaction studies," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1858(9), 2231-2244, 2016.
- [21] J.C. Phillips, R. Braun, W. Wang, J. Gumbart, E. Tajkhorshid, E. Villa, K. Schulten, "Scalable molecular dynamics with NAMD," *Journal of computational chemistry*, 26(16), 1781-1802, 2005.
- delivery systems for cancer therapies," *Nanoscale research letters*, 6(1), 555, 2011.
- [7] M. Karimi, N. Solati, M. Amiri, H. Mirshekari, E. Mohamed, M. Taheri, A. Ghasemi, "Carbon nanotubes part I: preparation of a novel and versatile drug-delivery vehicle," *Expert opinion on drug delivery*, 12(7), 1071-1087, 2015.
- [8] A. Kunzmann, B. Andersson, T. Thurnherr, H. Krug, A. Scheynius, B. Fadeel, "Toxicology of engineered nanomaterials: focus on biocompatibility, biodistribution and biodegradation," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1810(3), 361-373, 2011.
- [9] S.Z. Mousavi, S. Amjad-Iranagh, Y. Nademi, H. Modarress, "Carbon nanotube-encapsulated drug penetration through the cell membrane: an investigation based on steered molecular dynamics simulation," *The Journal of membrane biology*, 246(9), 697-704, 2013.
- [10] A. Mejri, D. Vardanega, B. Tangour, T. Gharbi, F. Picaud, "Encapsulation into carbon nanotubes and release of anticancer cisplatin drug molecule," *The Journal of Physical Chemistry B*, 119(2), 604-611, 2015.
- [11] N. Razavilar, "Design of Macromolecular Anti-cancer Drug Delivery Systems using Molecular Dynamics Simulation," 2015.
- [12] J. Phillips, T. Isgro, M. Sotomayor, E. Villa, "NAMD TUTORIAL," 2003.
- [13] I.R. Sasselli, R.V. Ulijn, T. Tuttle, "CHARMM force field parameterization protocol for self-assembling peptide amphiphiles: the Fmoc moiety," *Physical Chemistry Chemical Physics*, 18(6), 4659-4667, 2016.



Investigation of the diffusion process of complexed fluorouracil drug in pristine and functionalized carbon nanotubes from POPE membrane model using molecular dynamics simulation

S.Ziaei¹, J.Azamat² and H.Erfan-Niya^{*,3}

1. Department of Chemical Engineering, Faculty of Chemical Engineering, Sahand University of Technology, Tabriz, Iran.
2. Faculty of Basic Sciences, Farhangian University, Tehran, Iran
3. Department of Chemical Engineering, Faculty of Chemical and Petroleum Engineering, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

Abstract: One of the most widely used structures in nanotechnology, which has entered the field of biological sciences, are carbon nanotubes, which due to their small size, special ability to cross the cell membrane, can be used as a drug carrier to identify and kill cancer cells. In this research, to achieve better biocompatibility, the addition of some chemical groups to carbon nanotube was studied using molecular dynamic simulation, which resulted in improved targeted drug delivery performance by surface modification. Also, to evaluate the effect of functional groups, first, the nanostructure without functional group along fluorouracil anticancer drug was investigated. Among the analyzes used to investigate the drug-carbon nanotube interaction with the POPE lipid bilayer membrane in the aqueous medium, we can mention the mean squared displacement, etc that Among these, the analysis of the radial distribution function to compare the water concentration around carbon nanotube and Mass center distance analysis was performed to evaluate the stability of the drug inside the carbon nanotube and then the diffusion coefficients of the carbon nanotube-membrane were compared with different chemical agents through the mean squared displacement. From the results, it was found that the binding of tetraethylene glycol increases the concentration of water around the nanotube as well as the stability of the loaded drug. However, the presence of tetraethylene glycol Led to a decrease in the diffusion coefficient of the nanocarrier.

Keywords: Targeted drug delivery system, Carbon nanotubes, Fluorouracil anticancer drug, Lipid bilayer membrane, Molecular dynamics simulation