



مطالعه برهم‌کنش داروی ضد سرطانی مک‌لورتامین با نانولوله‌ی کربنی عاملدار شده با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

طاهره نعمتی و عظیم سلطان آبادی*

گروه شیمی، دانشکده شیمی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

چکیده: در این پژوهش، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برای برهم‌کنش‌های بین مولکول‌های داروی مک‌لورتامین در حالت خالص، در محیط آبی، با نانولوله کربنی تک جداره از نوع صندلی (۶، ۶) و با نانولوله کربنی عاملدار شده با (COOH) بررسی شده است. با استفاده از میدان نیروی OPLS، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برای تعیین خواص ساختاری و دینامیکی این دارو با نانولوله انجام شد. با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی خواص میکروسکوپی و خواص دینامیکی مانند دانسیته، تابع توزیع شعاعی (RDF)، میانگین مربعات جابجایی (MSD) و نفوذ مولکول‌های دارو در محیط آبی، همراه با نانولوله کربنی و نانولوله کربنی عاملدار شده محاسبه شدند. نتایج حاصل از RDF، نشان داد که جذب بین مولکول داروی مک‌لورتامین بر روی سطح نانولوله کربنی تحت تاثیر گروه عاملی است. همچنین، نتایج MSD و RDF بیان می‌کند که پیوندهای هیدروژنی نقش اساسی در خواص ساختاری و دینامیکی این مولکول را دارد.

واژگان کلیدی: نانولوله کربنی، مک‌لورتامین، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی.

*a.soltanabadi@razi.ac.ir

الکتریکی، مکانیکی، حرارتی و نحوه چینش اتم‌ها در ساختار نانولوله‌ها، تعداد دیواره‌ها، گروه عاملی موجود بر روی نانولوله‌ها را به خود جلب کرده است. نانولوله‌های کربنی افزون بر اینکه استحکام بسیار بالایی دارند، از انعطاف‌پذیری و پیش‌پذیری خوبی نیز برخوردار هستند. [۴ و ۵]

عاملدار کردن نانولوله‌ها با اسید، باعث اتصال گروه‌های عاملی اکسیژن‌دار بر روی نانولوله‌های کربنی و ایجاد پایداری سوسپانسیون نانولوله در حلال می‌شود. [۶] عاملدار کردن نانولوله‌های کربنی به دو دسته تقسیم می‌شوند: ۱- عاملدار کردن غیرکووالانسی ۲- عاملدار کردن کووالانسی [۷ و ۸ و ۹ و ۱۰]

۱- مقدمه

ریچارد اسمالی در سال ۱۹۸۵، ساختار جدیدی از کربن را کشف کرد که فولرن معرفی شد. پس از آن پژوهشگران زیادی شروع به انجام آزمایشات جدیدی برای ساخت مولکول‌هایی از کربن کردند که قطرهایی در حدود نانومتر دارند. نانولوله‌های کربنی توسط ایجیما، ایچیهاشی و بتهونه کشف شدند. در سال ۱۹۹۱، نانولوله‌های کربنی چند جداره توسط ایجیما کشف شد. [۱] در سال ۱۹۹۳، پس از کشف شدن نانولوله‌های کربنی چند دیواره ایجیما و همکارانش، موفق به ساخت نانولوله‌های کربنی تک جداره شدند. [۲ و ۳] نانولوله‌های کربنی توجه بسیاری از پژوهشگران به دلیل اندازه، شکل، خواص فیزیکی، شیمیایی،

طول‌های پیوندی در نانولوله‌های متصل به گروه عاملدار شده اسیدی و آمیدی بسیار به نانولوله خالص شبیه است. [۱۴]

فهرستی از عواملی که می‌توانند بر درجه سمیت نانولوله‌های کربنی تاثیرگذار باشند عبارتند از: غلظت نانولوله‌های کربنی، تک دیواره یا چند دیواره بودن آن، طول نانولوله‌ها، کاتالیست‌های باقی مانده در ساختار نانولوله‌های کربنی در اثر فرآیند سنتز یا عاملدار کردن، درجه تجمع و اکسیداسیون. از میان عوامل اشاره شده به نظر میرسد که غلظت نانولوله‌های کربنی مهمترین حالت ممکن باشد. می‌دانیم که غلظت‌های بالا و زمان‌های طولانی اثر بخشی سمیت را تشدید می‌کنند و ایجاد ادامه حیات سلول را کم می‌کنند. برای تولید حامل‌های دارویی مناسب و کارآمد احتیاج است که سمیت نانولوله‌های کربنی برای اندام زنده مورد تحقیق قرار بگیرد. عده‌ای از پژوهشگران بر این باورند که پایداری کافی نانولوله‌های کربنی از تفکیک آنها در بدن جلوگیری می‌کند. در حالیکه هنوز عده‌ای معتقدند که نانولوله‌های کربنی به دلیل داشتن واکنش پذیری نه چندان بالا نمی‌توانند اثرات بدی در بدن داشته باشند و اصولاً برای بعضی از سلول‌ها بیخطر هستند.

نانولوله‌های کربنی به عنوان یک حامل خوبی برای سیستم انتقال دارو معرفی شده اند. به دلیل بهبود ثبات داروها در محیط‌های بیولوژیکی، بهبود بارگیری دارو، هدف گیری، انتقال، انتشار در نهایت باعث کاهش عوارض جانبی آنها می‌شود و از طرفی دیگر توانایی اتصال به گروه‌های عاملی مختلف توجه خیلی از محققان را به خود جلب کرده است. [۱۵ و ۱۶]

اصلاح و عاملدار کردن نانولوله‌های کربنی یک روش مفید برای کاهش سمیت و افزایش حلالیت آنها به شمار می‌رود. عاملدار کردن کووالانسی دیواره‌ها یک راه متفاوتی برای عاملدار کردن نانولوله‌های کربنی است. [۱۷ و ۱۸]

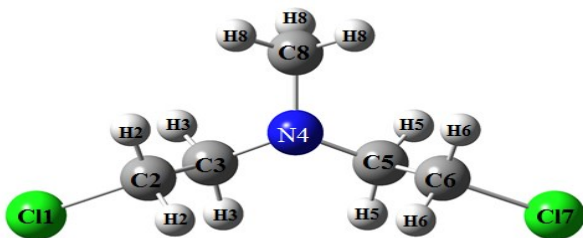
مکلورتامین ($C_5NH_{11}Cl_2$)، یک داروی شیمی درمانی محسوب می‌شود که برای درمان نوعی از سرطان به نام‌های لنفوم هوچکینی و لوسمی استفاده می‌شود. این دارو یک عامل آلکیله کننده است که با توقف تولید پروتئین‌های لازم از رشد سلول‌های سرطانی و تولید مثل آنها جلوگیری به عمل می‌آورد. سمیت مکلورتامین مثل دیگر آلکیله کننده‌ها باعث انجام اختلال در

در روش عاملدار کردن غیرکووالانسی نیروهای بین مولکولی ضعیفی مانند نیروهای واندروالسی و پیوند ($\pi-\pi$) بین نانولوله‌های کربنی و ماده فعال در سطح‌ها، بسپارها و مولکول‌های زیستی ایجاد می‌کنند. ساختار هیبریدی sp^2 در عاملدار کردن غیرکووالانسی نانولوله‌ها تغییر نمی‌کند. پس عملاً خاصیت مکانیکی و الکتریکی آنها تغییر نمی‌کند اما حلالیت نانولوله‌ها بهتر می‌شود. مشکل اساسی عاملدار کردن غیرکووالانسی این است که نیروهای بین نانولوله‌های کربنی ضعیف می‌شوند. اما در روش عاملدار کردن کووالانسی نانولوله‌های کربنی با گونه‌های شیمیایی مانند O، F و N با عوامل آلی به صورت کووالانسی پیوند تشکیل می‌دهند. گروه عاملی با پیوندهای کووالانسی به انتهای جداره‌ی نانولوله‌ها متصل می‌شوند. در عاملدار کردن کووالانسی اتم‌های کربن sp^2 به اتم‌های کربن sp^3 تبدیل می‌شوند. بنابراین، خواص الکتریکی نانولوله‌ها تغییر می‌کند. [۱۱]

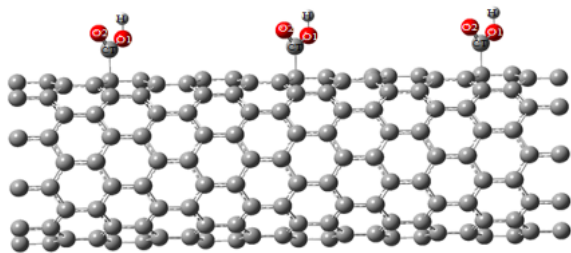
مشکل عاملدار کردن کووالانسی این است که طی عاملدار کردن، نقص‌های بسیاری روی دیواره نانولوله‌های کربنی ایجاد می‌شوند. نانولوله‌ها به قسمت‌های کوچکتری تقسیم می‌شوند. این عیوب باعث کاهش خواص مکانیکی و تخریب سیستم پیوند π الکترون نانولوله‌های کربنی می‌شوند.

در سال‌های اخیر، راه‌های گوناگونی برای ایجاد بارگذاری مولکول‌های کوچک مانند داروهای ضدسرطانی شیمی درمانی، بر روی نانولوله‌ها بصورت کووالانسی یا جذب غیرکووالانسی ارائه شده است. [۱۲] برای پیوند کووالانسی به یون‌های فلزی و برخی کمپلکس‌ها بر روی سطح نانولوله‌های کربنی از گروه‌های عاملی مانند OH، COOH استفاده می‌شود. در سال ۲۰۰۵، عاملدار کردن با گروه عاملی COOH بر اساس انتقال بار به وسیله‌ی طیف‌سنجی فروسرخ و پراکندگی رامان مورد بررسی قرار گرفت. در نتیجه، انتقال بار از نانولوله به گروه اسیدی انجام شده است و در این قسمت نانولوله کربنی به صورت دهنده‌ی الکترونی عمل می‌کند. [۱۳] در سال ۲۰۰۹، تحقیق بر روی خواص ساختاری نانولوله‌ها با گروه‌های عاملی مختلفی مانند COOH، OH و CONH₂ با روش‌های DFT انجام شد. طول پیوند C-C در نانولوله‌های عاملدار شده با سه گروه عاملی گفته شده، تفاوت بسیار کمی با یکدیگر داشتند. در محاسبات نشان دادند که

گرفته شده است. از نرم‌افزار VESTA برای تجسم مولکولها استفاده شده است. همچنین، نانولوله کربنی تک دیواره صندلی (۶، ۶) با طول آنگستروم ۲۶/۰۴ و قطر آنگستروم ۷/۸۳ به عنوان حامل‌های دارویی انتخاب شدند. ساختار نانولوله‌ی کربنی به وسیله‌ی نرم‌افزار Nanotube Modeler با ۲۴۰ اتم ساخته شد و با گروه عاملی COOH عاملدار شد. برای تعیین کمیت‌های دینامیکی، از خروجی شبیه‌سازی NPT به عنوان ورودی در شبیه سازی NVT استفاده شد. زمان شبیه سازی NVT ۱،۰ نانوثانیه در نظر گرفته شد. ساختار شیمیایی دارو در (شکل ۱) و ساختار نانولوله کربنی عاملدار شده در (شکل ۲) نشان داده شده است.



شکل ۱: داروی مکلورتامین



شکل ۲: نانولوله کربنی عاملدار شده

۳- نتایج و بحث

در این پژوهش، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برای بررسی و موقعیت برهم‌کنش بین نانولوله‌ی کربنی و داروی مکلورتامین انجام شده است. ابتدا، شبیه‌سازی برای مواد خالص مکلورتامین انجام شد و سپس شبیه سازی در محیط آبی و با نانولوله کربنی صندلی (۶، ۶) و نانولوله کربنی عاملدار شده با COOH در محیط

عملکرد DNA و مرگ سلول می‌شود. عوارض جانبی این دارو مثل ریزش مو، سرفه خونی، مشکلات شنوایی، احساس تنگی نفس است. [۱۹ و ۲۰ و ۲۱]

پیش بینی خواص فیزیکی و شیمیایی مواد گوناگون و بررسی مواد به دو صورت انجام می‌گیرد: ۱- با استفاده از آزمایش‌های تجربی که بررسی نتایج آن هزینه‌بر بوده است. ۲- روش شبیه‌سازی رایانه‌ای. در روش نخست نیاز به زمان، امکانات و مواد دارد. ولی روش دوم نیازمند یک رایانه است که به دلیل سرعت خیلی بالا در صرفه‌جویی در وقت و کاهش تعداد آزمایشات و منابع را به خوبی ذخیره می‌کند و همزمان دستیابی به نتایج چندین آزمایش در شرایط مختلف را نیز ممکن می‌سازد. شبیه‌سازی دینامیک مولکولی روشی است که با استفاده از آن می‌توان تحولات زمانی در سامانه تشکیل شده از ذرات برهم‌کنش کننده (اتمها، مولکولها و...) را پیش‌گویی کرد. از این راه خواص فیزیکی مرتبط را ارزیابی می‌کند. [۲۲] با توجه به اهمیت انتقال دارو در بدن و همچنین، اهمیت برهم‌کنشها از جمله پیوند پیوند هیدروژنی بر خواص ساختاری و دینامیکی مولکولها، در این پژوهش ابتدا خواص ساختاری و دینامیکی داروی مکلورتامین با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی به دست آمدند، سپس، کمیت‌های ساختاری و برهم‌کنش دارو در محیط آبی با استفاده از شبیه سازی به دست آمدند و نهایتاً خواص ساختاری و دینامیکی و برهم‌کنشهای مولکول مکلورتامین با نانولوله‌های خالص و عاملدار شده با گروه عاملی COOH توسط شبیه‌سازی به دست آمدند و با یک دیگر مقایسه شدند.

۲- محاسبات

انجام شبیه‌سازی با نرم‌افزار DL_POLY2 و میدان نیروی OPLS استفاده شد. ابتدا ۲۰۰ مولکول به شکل تصادفی در یک جعبه مکعبی با ابعاد آنگستروم ۵۰ قرار داده شد. شبیه‌سازی با گام زمان ۰/۰۰۱ ps به اندازه ۲۲۰۰۰۰ STEP تحت شرایط NPT ادامه پیدا کرد. تمام شبیه‌سازی‌ها در دمای ۲۹۸/۱۵ انجام شدند. دما و فشار توسط باروستات و ترموستات نوز هور با ثابت‌های ۰/۱ و ۰/۵ ps کنترل شدند، برای تمام شبیه‌سازی‌ها CUT OFF برابر با ۱۴ آنگستروم (Å) در نظر

۱/۱۲۰ به دست آمد که با مقدار واقعی آن از داده‌های تجربی $g.cm^{-3}$ (۱/۱۷۸) درصد اختلاف دارد. مقدار کم بودن خطا بیان‌کننده این است که میدان نیروی OPLS، میدان نیروی مناسبی برای شبیه‌سازی این مولکول است.

آبی انجام گرفته است. با استفاده از شبیه‌سازی کمیت‌هایی مانند چگالی، MSD، RDF و نفوذ مولکول به دست آمد. مقادیر σ ، ϵ و q آنها مطابق با نشانه اتمی در جدول ۱ نوشته شده است.

جدول ۱: مقادیر بارهای اتمی، پارامترهای بین مولکولی برای داروی

مکلورتامین			
Mechlorethamine			
ATOM	Charge	$\epsilon/kJmol^{-1}$	$\sigma/\text{\AA}$
	q/e		
Cl1	-۰/۱۲۵	۰/۳۰۰	۳/۴۰۰
C2	-۰/۵۰۳	۰/۲۷۶	۳/۵۰۰
C3	-۰/۱۶۹	۰/۲۷۶	۳/۵۰۰
N4	-۰/۷۲۴	۰/۷۱۱	۳/۲۵۰
C5	-۰/۱۷۰	۰/۲۷۶	۳/۵۰۰
C6	-۰/۵۰۳	۰/۲۷۶	۳/۵۰۰
Cl7	-۰/۱۲۵	۰/۳۰۰	۳/۴۰۰
H3	۰/۲۸۸	۰/۱۲۵	۲/۵۰۰
H3	۰/۲۴۴	۰/۱۲۵	۲/۵۰۰
H2	۰/۲۷۵	۰/۱۲۵	۲/۵۰۰
H2	۰/۲۸۰	۰/۱۲۵	۲/۵۰۰
H5	۰/۲۸۸	۰/۱۲۵	۲/۵۰۰
H5	۰/۲۴۴	۰/۱۲۵	۲/۵۰۰
H6	۰/۲۷۵	۰/۱۲۵	۲/۵۰۰
H6	۰/۲۸۰	۰/۱۲۵	۲/۵۰۰
C8	-۰/۳۵۲	۰/۲۷۶	۳/۵۰۰
H8	۰/۲۱۲	۰/۱۲۵	۲/۵۰۰
H8	۰/۱۹۲	۰/۱۲۵	۲/۵۰۰
H8	۰/۲۱۲	۰/۱۲۵	۲/۵۰۰

جدول ۲: مقدار چگالی تجربی P_{ext} ، مقدار دانسیته محاسبه شده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی P_{cal} ، درصد خطا $E\%$ ،
 $E\% = [100(P_{ext} - P_{cal}/P_{ext})]$ برای مکلورتامین در دمای K ۲۹۸/۱۵ و فشار ۱ atm

medicine	P_{ext}	P_{cal}	E%
Mechlorethamine	۱/۱۱۸[۲۳]	۱/۱۲۰	-۰/۱۷۸

۳-۲- تابع توزیع شعاعی

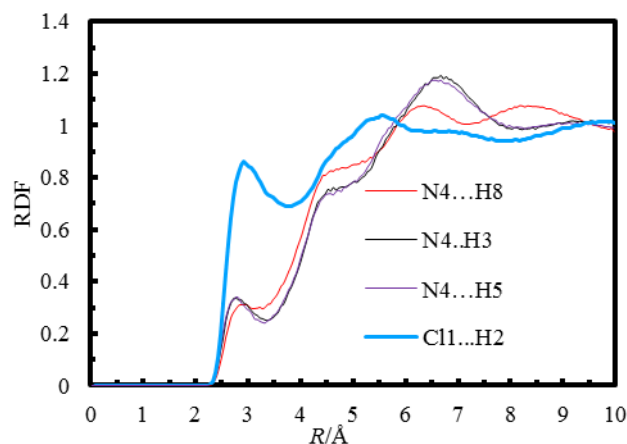
در شکل ۳، تابع توزیع شعاعی برای مولکول مکلورتامین جهت بررسی برهم‌کنش بین اتم‌های مولکول دارو نشان داده شده است. بر طبق این شکل مشاهده می‌شود که تابع توزیع شعاعی $H_2...Cl_1$ که به رنگ آبی نشان داده شده است، دارای دو پیک است که پیک نخست در فاصله ۲/۸۳ آنگستروم و پیک دوم در فاصله‌ی حدود ۵/۸۳ آنگستروم قرار دارد. مقدار ۲/۸۳ آنگستروم از مجموع شعاع واندروالسی اتم هیدروژن و اتم Cl_1 کمتر است (کمتر از فاصله آستانه). بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که این برهم‌کنش مربوط به تشکیل پیوند قوی بین اتم Cl_1 و اتم H_2 در لایه نخست است. پیک دوم که در فاصله ۵/۸۳ آنگستروم مشاهده می‌شود برهم‌کنش اتم Cl_1 با اتم‌های H_2 که در لایه دوم هستند را نشان می‌دهد.

تابع توزیع شعاعی $N_4...H_8$ ، $N_4...^3H$ و $N_4H...5$ به رنگ قرمز صورتی و بنفش در (شکل ۳) نشان داده شده است، شدت پیک نخست در این سه تابع توزیع شعاعی تقریباً یکسان است و این پیکها در فاصله ۲/۵ آنگستروم مشاهده می‌شود. از آنجایی که این فاصله کمتر از فاصله آستانه است می‌توان نتیجه گرفت که این برهم‌کنش‌ها از نوع برهم‌کنش‌های هیدروژنی است. فاصله آستانه برای $HO...O$ ، $HN...O$ و $HN...N$ به ترتیب ۲،۴۸، ۲،۴۸ و ۲،۵۲ آنگستروم است. با مقایسه شدت پیک‌های تابع توزیع شعاعی می‌توان نتیجه گرفت که مولکول هیدروژن

۳-۱- چگالی

در (جدول ۲)، مقدار چگالی واقعی، چگالی محاسباتی که با استفاده از شبیه‌سازی NPT برای دارو مکلورتامین و مقدار خطا نشان داده شده است. بر طبق جدول چگالی محاسباتی $g.cm^{-3}$

بیشتر متمایل است که با اتم C11 مولکول مکلورتامین پیوند تشکیل دهد.



شکل ۳: نمودار RDF مولکول مکلورتامین

برای بررسی برهم‌کنش بین دارو و مولکول آب (در حالت پیوند هیدروژنی) تابع توزیع شعاعی برای مولکول مکلورتامین در محیط آبی با استفاده از شبیه‌سازی به دست آمد که در (شکل ۴) نمایش داده شده است. برطبق این شکل مشاهده می‌شود که برهم‌کنش N4...HW که با قرمز نمایش داده شده است شدت بیشتری نسبت به بقیه توابع توزیع شعاعی دارد. این تابع توزیع شعاعی از سه پیک تشکیل شده است که پیک نخست در فاصله حدود ۱/۷۸ آنگستروم، پیک دوم در فاصله حدود ۳/۵۸ آنگستروم و پیک سوم در فاصله حدود ۴/۸۸ آنگستروم مشاهده می‌شود. با توجه به اینکه فاصله پیک نخست از مجموع شعاع واندروالسی هیدروژن آب (HW) با نیتروژن دارو (N4) کمتر از فاصله آستانه هست. می‌توان نتیجه گرفت که برهم‌کنش بین اتم HW با اتم N4 یک پیوند هیدروژنی است. پیک‌های دوم و سوم را می‌توان به برهم‌کنش نیتروژن با هیدروژن آب در لایه های دیگر نسبت داد.

همچنین، تابع توزیع شعاعی H2...OW که به رنگ زرد در شکل ۴ نشان داده شده است از یک پیک در فاصله ۲/۷۳ آنگستروم و یک پیک پهن که در فاصله ۵/۳۸ آنگستروم تشکیل شده است. رفتار تابع توزیع شعاعی H8...OW که به رنگ سبز نشان داده شده است شبیه رفتار تابع توزیع شعاعی H2...OW است.

تابع توزیع شعاعی H3...OW که در شکل ۴ به رنگ بنفش نشان داده شده است از سه پیک تشکیل شده است و این پیکها به ترتیب در فاصله‌های ۲/۷۸، ۴/۴۸ آنگستروم و ۵/۵۸ آنگستروم مشاهده می‌شود. همچنین تابع توزیع شعاعی C1...HW که به رنگ آبی نشان داده شده است دارای دو پیک است. پیک نخست که شدت خیلی کمی دارد در فاصله حدود ۲/۱۳ آنگستروم و پیک دوم در فاصله ۴/۵۴ آنگستروم قرار دارد.

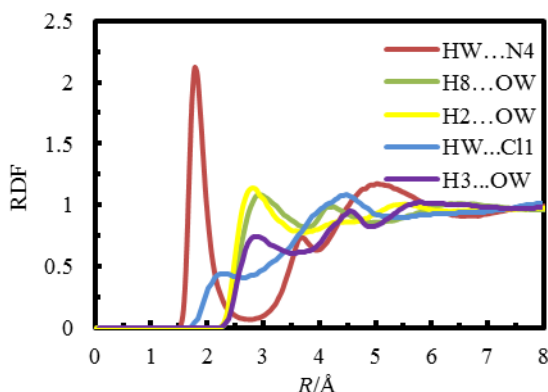
مقایسه شدت پیکها تمایل هیدروژن مولکول‌های آب با اتم‌های مولکول مکلورتامین به این صورت است:

$$HW...N4 > HW...C11$$

و تمایل اکسیژن مولکول‌های آب با اتم‌های دارو به شرح زیر است:

$$H2...OW > H8...OW > H3...OW$$

با توجه به شدت پیک‌ها در این شکل مشاهده می‌شود که بیشتر برهم‌کنش‌ها در این مخلوط، برهم‌کنش هیدروژنی از نوع N4...HW است. بنابراین می‌توان گفت بیشتر خواص ترمودینامیکی این محلول توسط پیوند بین هیدروژن آب و نیتروژن مکلورتامین کنترل می‌شود.

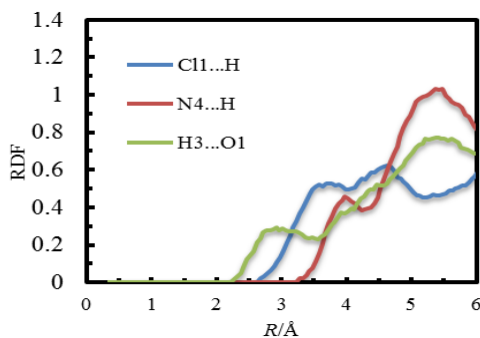


شکل ۴: نمودار RDF بین مولکول‌های مکلورتامین و آب

نمودار RDF، برای اتم‌های داروی مکلورتامین از مرکز نانولوله کربنی در محیط آبی در (شکل ۵) نشان داده شده است. از مقایسه شدت پیک نخست برای اتم‌های C11، N4، C2، C3، C8، H2، H3، H8 می‌توان نتیجه گرفت شدت پیک تابع توزیع

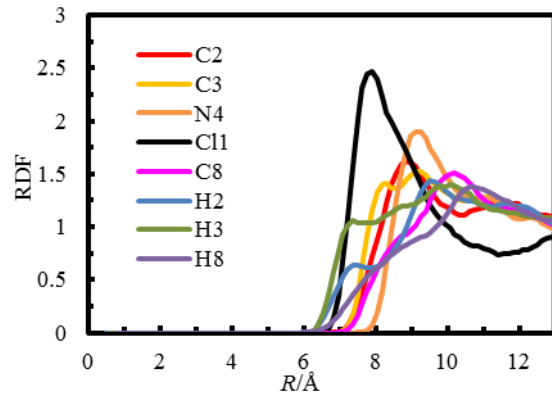
از دارو با اتم H از گروه عاملی در فاصله ۴ آنگستروم مشاهده می‌شود. با توجه به موقعیت پیک اتم‌های H3...O1، H...Cl، H4...H می‌توانیم نتیجه بگیریم که برهم‌کنش اتم H3 از دارو با اتم O1 از گروه عاملی بیشتر از برهم‌کنش‌های اتم‌های دیگر است. با مقایسه تابع توزیع شعاعی اتم‌های داروی مکلورتامین با مرکز نانولوله در (شکل ۵) و اتم‌های مکلورتامین با اتم‌های گروه عاملی در شکل ۷ می‌توانیم نتیجه بگیریم که اتم‌های داروی مکلورتامین بیشتر متمایل هست که نزدیک اتم‌های گروه عاملی باشند تا نزدیک اتم‌های کربن نانولوله. به دلیل وجود پیوندهای هیدروژنی بین اتم‌های گروه عاملی با اتم‌های داروی مکلورتامین این نتیجه منطقی است. در شکل ۸، یک تصویر شبیه‌سازی شده NVT از مولکول مکلورتامین با نانولوله عامل‌دار شده پس از ۱ نانوثانیه نشان داده شده است.

به طور خلاصه از توابع توزیع شعاعی می‌توان نتیجه گرفت که اتم‌های آب و اتم‌های گروه عاملی با داروی مکلورتامین پیوند هیدروژنی تشکیل می‌دهند و پیوند هیدروژنی بین اتم‌های گروه عاملی با دارو باعث جذب دارو با گروه‌های عاملی می‌شود.

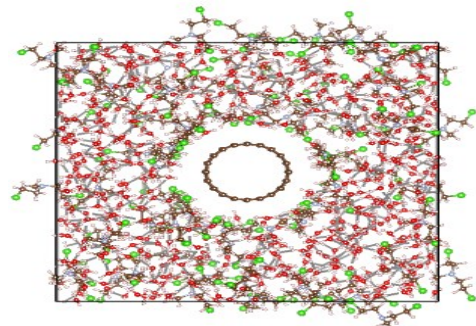


شکل ۷: نمودار RDF بین اتم‌های داروی مکلورتامین و اتم‌های گروه عاملی از نانولوله کربنی در محیط آبی

شعاعی Cl1 با مرکز نانولوله از بقیه توابع توزیع شعاعی بیشتر است، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که اتم Cl1 از داروی مکلورتامین بیشتر جذب نانولوله می‌شوند. این نتیجه منطقی است زیرا اتم کلر (Cl) ϵ و σ بیشتری نسبت به اتم‌های دیگر دارد. همچنین، شکل ۶ یک تصویر شبیه‌سازی شده NVT از مولکول مکلورتامین با نانولوله را پس از ۱ نانوثانیه نشان می‌دهد.

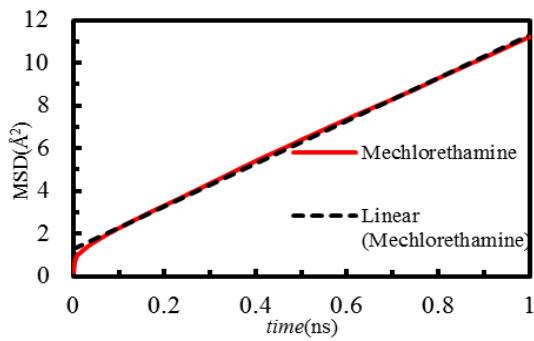


شکل ۵: نمودار RDF داروی مکلورتامین با نانولوله کربنی در محیط آبی

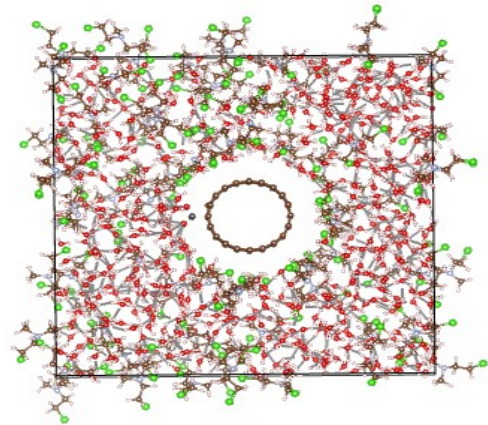


شکل ۶: یک تصویر شبیه‌سازی شده از مولکول مکلورتامین با نانولوله کربنی در محیط آبی با استفاده از میدان نیروی OPLS

در (شکل ۷) تابع توزیع شعاعی برای داروی مکلورتامین با اتم‌های گروه عاملی متصل به نانولوله کربنی در محیط آبی بررسی شده است. برطبق شکل پیک نخست تابع توزیع شعاعی برای اتم H3 از داروی مکلورتامین با اتم O1 از گروه عاملی در فاصله ۲/۹ آنگستروم مشاهده می‌شود، و برای اتم Cl1 از داروی مکلورتامین با اتم H از گروه عاملی در فاصله ۳/۵ آنگستروم مشاهده می‌شود. همچنین، نخستین پیک برای اتم N4



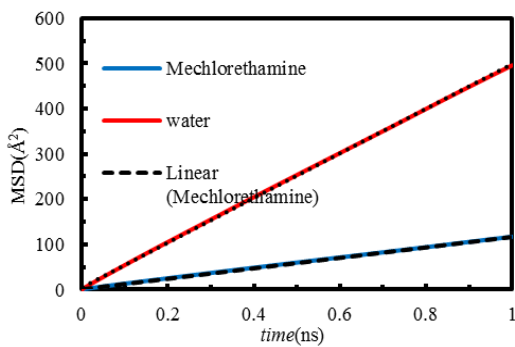
شکل ۹: نمودار شبیه‌سازی MSD داروی مکلورتامین در دمای K ۲۹۸/۱۵ و فشار ۱ atm



شکل ۸: یک تصویر شبیه‌سازی شده از مولکول مکلورتامین با نانولوله کربنی عامل‌دار شده در محیط آبی با استفاده از میدان نیروی OPLS

۳-۴-MSD و نفوذ

(شکل ۱۰)، منحنی MSD مولکول مکلورتامین در محیط آبی را تا زمان ۱ ns نشان می‌دهد. ملاحظه می‌شود که بعد از حدود ۱۰۰ ps منحنی خطی شده است. از شیب منحنی می‌توان مقدار نفوذ را مطابق معادله انیشتین حساب کرد. با استفاده از (معادله ۱) نفوذ برای مولکول‌های مکلورتامین $1.92 \times 10^{-15} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ و برای مولکول‌های آب $8.2 \times 10^{-14} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ است. با مقایسه نفوذ مولکول‌های مکلورتامین در حالت خالص و محلول این مولکول‌ها در آب متوجه می‌شویم که نفوذ مولکول‌ها در محلول آبی بیشتر از نفوذ مولکول‌های مکلورتامین در حالت خالص است. این نتیجه منطقی است زیرا مولکول‌های آب به دلیل سبکتر بودن جنبش زیادی دارند و باعث می‌شوند که پیوندهای هیدروژنی بین مولکول‌های دارو حذف شوند و پیوند هیدروژنی جدیدی بین مولکول‌های آب و مکلورتامین به وجود آید که این باعث افزایش نفوذ مولکول‌های مکلورتامین می‌شود.



شکل ۱۰: نمودار شبیه‌سازی MSD مولکول مکلورتامین و آب نسبت ۰/۱ مولی (مکلورتامین) در دمای K ۲۹۸/۱۵ و فشار ۱ atm

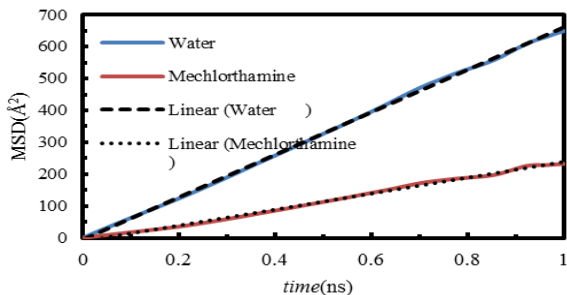
مقدار نفوذ شبیه‌سازی با استفاده از شبیه‌سازی مجموعه ی NVT انجام شده است. (شکل ۹) منحنی MSD مولکول مکلورتامین را تا زمان ۱ ns نشان می‌دهد. ملاحظه می‌شود که بعد از حدود ۱۰۰ پیکوثانیه منحنی خطی شده است. از طریق شیب منحنی می‌توان مقدار نفوذ را مطابق (معادله انیشتین ۱) حساب کرد. مقدار نفوذ محاسبه شده (در جدول ۳) نشان داده شده است.

$$D_{cal} = \frac{1}{6} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{d}{dt} \langle r_i(t) - r_i(0) \rangle^2 \quad (1)$$

جدول ۳: مقدار نفوذ محاسبه شده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، D_{cal} ، برای مولکول مکلورتامین در دمای K ۲۹۸/۱۵ و فشار ۱ atm

نفوذ	$\frac{D_{cal}}{\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}}$
مکلورتامین	1.6×10^{-15}

(شکل ۱۴)، بین اتم‌های گروه عاملی با دارو پیوند هیدروژنی تشکیل می‌شود که این پیوندهای هیدروژنی باعث کمتر شدن نفوذ مولکول‌ها می‌شود.



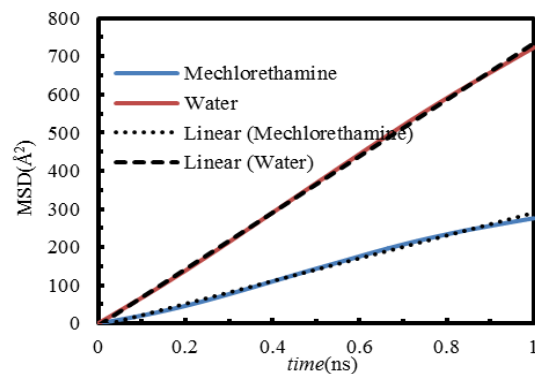
شکل ۱۲: نمودار شبیه‌سازی MSD داروی مکلورتامین و نانولوله کربنی عاملدار شده در محیط آبی نسبت ۰/۱ مولی (مکلورتامین) در دمای ۲۹۸/۱۵ K و فشار ۱ atm

۴- نتیجه گیری

در این پژوهش، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برای بررسی تأثیر برهم‌کنش داروی مکلورتامین در حالت (خالص) و سپس، شبیه‌سازی در محیط آبی با نانولوله کربنی و نانولوله کربنی عاملدار شده با COOH انجام شده است. به دلیل کم بودن خطای چگالی محاسباتی مولکول مکلورتامین با چگالی تجربی می‌توان گفت که میدان نیرو OPLS، میدان شایسته‌ای برای شبیه‌سازی این مولکول است و این میدان می‌تواند خواص ساختاری و دینامیکی را با دقت خوبی بررسی کند.

نتایج حاصل از RDF، در مولکول مکلورتامین به این شرح است: پیوندهای هیدروژنی نقش مهمی در ساختار این مولکول در حالت خالص و محلول در آب دارد. به دلیل پیوند هیدروژنی برهم-کنش‌های بین دارو با نانولوله عاملدار شده قویتر از دارو با نانولوله عاملدار نشده است. نتایج دینامیکی نشان دادند که با افزایش آب به دارو نفوذ مولکول زیاد می‌شود. این به دلیل تحرک زیاد مولکول‌های آب و تشکیل پیوند هیدروژنی بین مولکول‌های آب با دارو است. همچنین، نفوذ مولکول‌های داروی مکلورتامین احاطه شده با نانولوله‌های گروه عاملی از نفوذ مولکول‌های مکلورتامین احاطه شده بدون گروه عاملی کمتر است زیرا اتم‌های گروه عاملی با مولکول مکلورتامین پیوند هیدروژنی قوی تشکیل می‌دهند و جنبش آنها را کم می‌کنند. نتایج تابع توزیع شعاعی هم وجود این پیوندهای هیدروژنی را تأیید می‌کنند.

(شکل ۱۱)، نمودار MSD مولکولی مکلورتامین با نانولوله کربنی در محیط آبی را تا زمان ۱ نانوثانیه نشان می‌دهد. ملاحظه می‌شود که پس از حدود ۱۰۰ پیکوثانیه منحنی خطی شده است. از شیب منحنی می‌توان مقدار نفوذ را مطابق معادله انیشتن حساب کرد. با استفاده از معادله ۱ نفوذ برای مولکول‌های مکلورتامین $49 \times 10^{-14} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ و برای مولکول‌های آب $123 \times 10^{-14} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ است. با مقایسه نفوذ مولکول‌های مکلورتامین در محیط آبی متوجه می‌شویم که نفوذ مولکول‌ها در محیط آبی با نانولوله کربنی بیشتر از نفوذ مولکول‌های مکلورتامین در محیط آبی بدون نانولوله کربنی است. ممکن است دافعه بین مولکول‌های مکلورتامین و آب با اتم‌های کربن نانولوله باعث شود که نفوذ مولکول‌های مکلورتامین زیادتر از زمانی شود که نانولوله وجود ندارد.



شکل ۱۱: نمودار شبیه‌سازی MSD مولکول مکلورتامین با نانولوله کربنی در محیط آبی نسبت ۰/۱ مولی (مکلورتامین) در دمای ۲۹۸/۱۵ K و فشار ۱ atm

در (شکل ۱۲)، نمودار MSD مولکول مکلورتامین با نانولوله کربنی عاملدار شده در محیط آبی را تا زمان ۱ نانوثانیه نشان داده شده است. مشاهده می‌شود که پس از حدود ۱۰۰ ns منحنی خطی شده است. از شیب منحنی می‌توان مقدار نفوذ را مطابق معادله انیشتن (۱) حساب کرد. نفوذ برای مولکول‌های مکلورتامین $41 \times 10^{-14} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ و برای مولکول‌های آب $110 \times 10^{-14} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ است. با مقایسه نفوذ محلول مولکول‌های مکلورتامین با نانولوله در حالت آبی و مولکول‌های مکلورتامین با نانولوله عاملدار شده در حالت آبی می‌توان نتیجه گرفت که نفوذ مولکول‌های مکلورتامین و آب با نانولوله کربنی عاملدار شده کمتر از نفوذ مولکول‌های مکلورتامین و آب با نانولوله کربنی در محیط آبی است. این نتیجه منطقی است چون طبق تابع توزیع شعاعی

- [13] J. Zhao, H. Park, J. Han, "Electronic properties of carbon nanotubes with covalent sidewall functionalization," *Journal of Physical Chemistry B*, 108, 14, 4227-4230, 2004.
- [14] C. Wongchoosuk, A. Udomvech, T. Kerdcharoen, "The geometrical and electronic structures of open-end fully functionalized single-walled carbon nanotubes," *Current Applied Physics*, 9, 2, 352-358, 2009.
- [15] R. Michael, Mc. Devitt, "Tumor Targeting with Antibody-Functionalized," Radiolabeled Carbon Nanotubes, *Journal of Nuclear Medicine*, 48, 7, 1180-1189, 2007.
- [16] C.A. Poland, R. Duffin, I. Kinloch, "Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study," *Nature Nanotechnology*, 3, 423-428, 2008.
- [17] L.G. Delogu, E. Venturelli, R. Manetti, G. A. Pinna, C. Carru, "Ex vivo impact of functionalized carbon nanotubes on human immune cells," *Nanomedicine*, 7, 2, 231-243, 2012.
- [18] P. Liu, "Modification strategies for carbon nanotubes as a drug delivery system," *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 52, 38, 13517-13527, 2013.
- [19] P.K. Shukla, P.C. Mishra, S. Suhai, "Reactions DNA Bases with the Anti-Cancer Nitrogen Mustard Mechlorethamine: A Quantum Chemical Study," *Chemical Physics Letters*, 449, 323-328, 2007.
- [20] P. Brookes, P.D. Lawley, "The Reaction of Mono and Difunctional Alkylating Agents with Nucleic Acids," *Biochem*, 80, 3496-503, 1961.
- [21] S.M. Rink, P.B. Hopkins, "A Mechlorethamine-Induced DNA Interstrand Cross-Link Bends Duplex DNA," *Biochemistry*, 34, 4, 1439-1445, 1995.
- [22] J.W.J. Ponder, "Current status of the AMOEBA polarizable force field," *The journal of physical chemistry B*, 114, 8, 2549-2564, 2010.
- [23] <http://www.webwiser.nlm.nih.gov>.
- [1] M.S.P. Shaffer, K. Koziol, "Polystyrene grafted multi-walled carbon nanotubes," *Chemical Communications*, 18, 2074-2075, 2002.
- [2] M. Pumera, A. Ambrosi, A. Bonanni, "Graphene for Electrochemical Sensing and Bio Sensing," *Trends in Analytical Chemistry*, 29, 954-965, 2010.
- [3] a.K. Geim, N. S. Novoselov, "The rise of graphene," *Nature Material*, 6, 183-191, 2007.
- [4] S. Campidelli, "A Klumpp. D Bianco. Functionalization of CNT: synthesis and applications in photovoltaics and biology," *Journal of Physical Organic Chemistry*, 19, 531-539, 2006.
- [5] S. Campidelli, B. Ballesteros, "Facile Decoration of Functionalized Single-Wall Carbon Nanotubes with Phthalocyanines via Click Chemistry," *Journal of American Chemical Society*, 130, 34, 11503-11509, 2008.
- [6] V. Datsyuk, M. Kalyva, K. Papagelis, D. Tasis, A. Siokou, "Chemical oxidation of multiwalled carbon nanotubes," *Carbon*, 46, 6, 833-840, 2008.
- [7] N. Karousis, N. Tagmatarchis, D. Tasis, "Current progress on the chemical modification of carbon nanotubes," *Chemical Reviews*, 110, 9, 5366-5397, 2010.
- [8] X.L. Ling, Y.Z. Wei, "Preparation and characterization of hydroxylated multi-walled carbon nanotubes," *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 421, 9-15, 2013.
- [9] K.A. Wepasnick, B.A. Smith, K.E. Schrote, "Surface and structural characterization of multi-walled carbon nanotubes following different oxidative treatments," *Carbon*, 49, 1, 24-36, 2011.
- [10] S. Goyanes, G.R. Rubino, A. Salazar, "Carboxylation treatment of multiwalled carbon nanotubes monitored by infrared and ultraviolet spectroscopies and scanning probe microscopy," *Diamond and Related Materials*, 16, 2, 412-417, 2007.
- [11] D.T. Baviskar, C.M. Tamkhane, "Carbon nanotubes: an emerging drug delivery tool in nanotechnology," *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4, 11-15, 2012.
- [12] Liu. Zhuang, T. Joshua, "Carbon materials for drug delivery & cancer therapy Material," *Today*, 14, 316-323, 2011.



Study of the interaction of the anti-cancer drug mechlorethamine with functionalized carbon nanotubes using molecular dynamics simulations

T.Nemati and A. Soltanabadi*

Department of Chemistry, Faculty of Chemistry, Razi University, Kermanshah

Abstract: In this research, the molecular dynamics simulation for interactions between molecules of meclortamine in pure state, in aqueous medium, with single-walled carbon nanotubes of the armchair type (6, 6) and with carbon nanotubes functionalized with (COOH) has been investigated. Using the OPLS force field, molecular dynamics simulations were performed to determine the structural and dynamic properties of this drug with nanotubes. Using molecular dynamics simulations of microscopic properties and dynamic properties such as density, and radial distribution function (RDF), mean time-dependent displacement squares (MSD) and diffusion of drug molecules in aqueous medium with carbon nanotubes and functionalized nanotubes have been calculated. The results of RDF showed that the adsorption between the molecules of mechlorethamine on the surface of carbon nanotubes is affected by the functional group. Also, the results of MSD and RDF indicate that hydrogen bonds play an essential role in the structural and dynamic properties of this molecule.

Keywords: Carbon nanotubes, Mechlorethamine, Radial distribution function Molecular, Dynamics Simulations