

نفوذ نانووایر نقره به درون نانولوله‌ی کربنی: یک روش مؤثر برای رهائش داروی ضد سرطان

حامد اکبرزاده*⁺، عصمت مهرجوئی، محسن عباسپور، سیروس سالمی

دانشکده شیمی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران

چکیده: در این مطالعه، مکانیسم رهائش داروی ضد سرطان سیس پلاتین از درون نانولوله‌ی کربنی تک دیواره به وسیله‌ی نفوذ نانووایر نقره و همچنین اثر قطر نانولوله و دما بر روی سرعت فرایند رهائش، با شبیه‌سازی دینامیک مولکولی بررسی شد. نتیجه‌ها نشان می‌دهد که برهم‌کنش واندروالسی بین نانووایر نقره و نانولوله‌ی کربنی به عنوان نیرو محرکه‌ی رهائش دارو عمل می‌کند به طوری که بالاترین سرعت رهائش دارو در دمای بدن و در نانولوله‌ی کربنی با بیش‌ترین قطر دیده می‌شود.

واژه‌های کلیدی: شبیه‌سازی دینامیک مولکولی؛ داروی سیس پلاتین؛ نانووایر نقره؛ نانولوله‌ی کربنی تک دیواره؛ اثر قطر، اثر دما.

KEYWORDS: Molecular dynamics simulation; Cisplatin drug; Ag-nanowire; Single-walled carbon nanotube; Diameter effect; Temperature effect.

مقدمه

در بافت تومور، سمیت بالا به دلیل اتصال غیر اختصاصی به دور از DNA سلول سرطانی و عوارض جانبی زیاد مانند آسیب عصبی، آسیب کلیوی و کاهش شنوایی، محدود شده است [۳-۶]. امروزه به منظور غلبه بر چنین چالش‌هایی در درمان سرطان، استفاده از ذره‌های حامل دارو در اندازه‌های نانو که به اصطلاح نانوحامل^(۴) نامیده می‌شوند به یک فناوری کلیدی برای تحقق اهداف پزشکی و نانوپزشکی تبدیل شده است [۷-۱۰]. در میان نانوحامل‌ها، نانوساختارهای کربنی مانند نانولوله‌های کربنی تک دیواره^(۵) (SWCNTs) به دلیل ساختار و ویژگی‌های الکترونیکی [۱۱]، مکانیکی [۱۲]، گرمایی [۱۳] و نوری [۱۴] بی‌مانند خود توجه‌های زیادی را

داروی سیس پلاتین^(۱) با نام سیس دی آمین دی کلرو پلاتین (II) $[Pt (NH_3)_2Cl_2]$ یک داروی شیمی درمانی مورد تأیید سازمان غذا و دارو^(۲) (FDA) است که به عنوان یک داروی مؤثر بر علیه انواع سرطان‌ها مانند سرطان کلیه، مثانه، سینه و... استفاده می‌شود. این دارو در سال ۱۹۶۵ میلادی توسط روزنبرگ^(۳) شناسایی شد [۱، ۲]. ویژگی‌های ضد سرطانی این دارو به هندسه‌ی مسطح مربع و پیکربندی سیس آن وابسته است. به نظر می‌رسد که کئوردیناسیون پلاتین با DNA سلول سرطانی منجر به تغییرهای فیزیکی و شیمیایی در ساختار DNA و در نتیجه نابودی سلول سرطانی می‌شود. با این وجود استفاده از این دارو به دلیل پایداری محدود، نفوذ ضعیف

*عهدہ دار مکاتبات

+E-mail: akbarzadehamed@yahoo.com

(۱) Cisplatin

(۲) Food and Drug Administration (FDA)

(۳) Rosenberg

(۴) Nanocarrier

(۵) Single-walled Carbon Nanotube (SWCNT)

شبیه‌سازی دینامیک مولکولی^(۵) (MD) فشار بخار ناشی از جوش حلال درون نانولوله‌های کربنی را به عنوان یک روش مؤثر برای رهایش دارو مورد بررسی قرار دادند [۲۷]. در سال ۲۰۱۳ میلادی، پانسزیک و همکارانش^(۶) رهایش دارو از درون نانولوله‌های کربنی چند دیواره^(۷) (MWCNTs) با سرپوشی از نانوذره‌های مغناطیسی (MNP) را با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مطالعه کردند. این گروه با اعمال میدان مغناطیسی خارجی، توانستند جدا شدن سرپوش نانولوله و رهایش موفقیت آمیز مولکول‌های دارو را ببینند [۲۸]. در مطالعه‌ی دیگری که در سال ۲۰۱۳ میلادی توسط سایکیا و همکاران^(۸) انجام شد، رهایش داروی ضد سل پیرازین آمید^(۹) (PZA) از درون نانولوله‌های کربنی تک دیواره با استفاده از فولرن^(۱۰) (C₆₀) به عنوان یک عامل محرک خارجی، با شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مطالعه شد. نتیجه‌های این مطالعه نشان داد که فولرن به عنوان یک عامل پرکننده‌ی مناسب با برهم‌کنش واندروالسی با نانولوله می‌تواند به درون نانولوله نفوذ کرده و موجب رهایش مؤثر دارو شود [۲۹].

نانوذره‌های نقره به دلیل فعالیت آنتی‌باکتریالی به عنوان عامل مؤثر برای مبارزه با عامل‌های بیماری‌زا در کاربردهای پزشکی شناخته شده‌اند [۳۰]. در این مطالعه رهایش داروی ضد سرطان سیس پلاتین از درون نانولوله‌ی کربنی به وسیله نفوذ نانوایر نقره به درون نانولوله با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مورد بررسی قرار گرفته است. هدف از این مطالعه بررسی مکانیسم فیزیکی فرایند رهایش دارو توسط نفوذ نانوایر نقره و بررسی اثرهای قطر نانولوله و دما بر سرعت نفوذ نانوایر نقره و در نتیجه سرعت رهایش دارو می‌باشد.

بخش نظری

روش محاسبه

به منظور بررسی اثر قطر نانولوله بر روی فرایند رهایش دارو، از سه نانولوله‌ی کربنی با کایرالیته‌ی صندلی (۹،۹)، (۱۲،۱۲) و (۱۵،۱۵) به ترتیب با قطرهای ۱۲/۲۰، ۱۶/۲۷ و ۲۰/۳۴ انگستروم استفاده شد. برای بررسی اثر دما بر روی فرایند رهایش نیز

در زمینه پژوهش‌های آزمایشگاهی و نظری به خود جلب کرده‌اند. افزون بر این، نانولوله‌های کربنی ویژگی‌های یگانه‌ی دیگری نیز دارند که مجموع این ویژگی‌های آن‌ها را به نانو حامل دلخواه برای هدف‌های دارورسانی تبدیل کرده است. به عنوان نمونه نانولوله‌های کربنی با ساختار انعطاف پذیر و سوزنی شکل، خاصیت هیدروفوبیک و همچنین نسبت طول به قطر بالا، قادر به عبور از بخش هیدروفوبیک غشای سلولی بوده و حتی توانایی نفوذ به هسته سلول را نیز دارند [۱۸-۱۵]. نانولوله‌های کربنی به علت داشتن حجم داخلی بزرگ و محفظه تو خالی خود با برهم‌کنش‌های غیرکوالانسی به سادگی قادر به جذب و کپسوله کردن مواد گوناگون از جمله مولکول‌های دارویی هستند که مانند یک عامل حفاظتی می‌توانند از آن‌ها در برابر عامل‌های اکسید کننده مانند رادیکال‌های آزاد و آنزیم‌ها محافظت کنند و با حفظ ویژگی‌های فارماکولوژیکی آن‌ها را به سلول هدف برسانند [۱۹، ۱۸]. همچنین سطح نانولوله‌ی کربنی می‌تواند توسط عامل‌های گوناگونی از جمله پروتئین‌ها و پپتیدها برای هدف‌گیری اختصاصی سلول هدف و رهایش دارو عامل‌دار شود [۲۰].

به دلیل پتانسیل عمیق درون نانولوله، مولکول‌های دارویی در پتانسیل نانولوله به دام افتاده و به طور خودبه‌خود قادر به رهایش در سلول هدف نبوده و به محرک‌های خارجی که می‌بایست برای بدن غیر مضر باشند، نیاز دارند. مطالعه‌های آزمایشگاهی فراوانی شامل بررسی در شرایط درون تنی^(۱) و برون تنی^(۲) به منظور دستیابی به روش‌های مؤثر رهایش دارو در سلول هدف انجام شده است [۲۴-۲۱]. به عنوان نمونه می‌توان روش‌های فیزیکی شامل تابش پرتو فروسرخ^(۳) (NIR) به عنوان یک منبع گرمایی [۲۱]، تابش میدان فرکانس رادیویی [۲۲]، تحریک الکتریکی [۲۳] و روش‌های شیمیایی مانند کاهش pH [۲۴] را نام برد. افزون بر روش‌های یاد شده، روش‌هایی مانند استفاده از چارچوب فلز - آلی و میکروامولسیون‌ها به عنوان روش‌های مؤثر رهایش و عبور دارو مورد بررسی قرار گرفته‌اند [۲۶، ۲۵]. تاکنون چندین مطالعه نظری نیز به منظور بررسی روش‌های گوناگون رهایش دارو انجام شده است [۲۷-۲۹]. در سال ۲۰۱۱ میلادی، چابان و همکاران^(۴) با استفاده از

(۱) In vivo

(۲) In vitro

(۳) Near-Infrared (NIR)

(۴) Chaban V. et al

(۵) Molecular Dynamics simulation (MD)

(۶) Panczyk T. et al

(۷) Multi-Walled Carbon NanoTube (MWCNT)

(۸) Saikia N. et al

(۹) Pyrazinamide

(۱۰) Fullerene

به منظور شبیه‌سازی ره‌ایش دارو، درون این سلول قرار داده شد (چگونگی قرارگیری نانووایر و نانولوله در شکل یک در زمان صفر پیکوثانیه نشان داده شده است). در این مرحله نیز شبیه‌سازی به مدت ۱ نانوثانیه انجام شد.

تمام شبیه‌سازی‌ها با استفاده از نرم افزار DL_POLY 4.03 [۳۴] و در انسامل کانونیکال^(۵) (NVT) و با گام زمانی^(۶) ۱ fs انجام شد. دما در هر شبیه‌سازی با استفاده از ترموستات نوز - هوور^(۷) [۳۵، ۳۶] با زمان آسایش^(۸) ۰٫۱ پیکوثانیه ثابت نگه داشته شد. همچنین شعاع قطع^(۹) در تمام شبیه‌سازی‌ها ۱۲ Å انتخاب شد. معادله‌های حرکت نیوتنی با استفاده از الگوریتم Verlet-leapfrog [۳۷] حل شدند. برهم‌کنش‌های نقره - نقره در نانووایر نقره با استفاده از پتانسیل چند جزئی کوانتومی ساتن - چن^(۱۰) (QSC) [۳۸، ۳۹] مدل‌سازی شدند. برای برهم‌کنش‌های دو جزئی کوتاه برد و اندروالسی مانند برهم‌کنش‌های سیس پلاتین - نانووایر نقره، سیس پلاتین - نانولوله و نانولوله - نانووایر نقره از پتانسیل لنارد - جونز^(۱۱) [۴۰] (۱۲-۶) و برای برهم‌کنش‌های بلند برد کولمبی بین مولکول‌های سیس پلاتین نیز از روش جمع ایوالد^(۱۲) استفاده شد.

نتیجه‌ها و بحث

اثر قطر نانولوله بر روی سرعت فرایند ره‌ایش دارو

به منظور بررسی اثر قطر نانولوله بر روی فرایند ره‌ایش دارو، از سه نانولوله‌ی کربنی با کایرالیته‌ی^(۱۳) صدلی^(۱۴) (۹،۹)، (۱۲،۱۲) و (۱۵،۱۵) به ترتیب با قطرهای ۱۲،۲۰، ۱۶،۲۷ و ۲۰،۳۴ انگستروم استفاده شد. به عنوان نمونه، تصاویر لحظه‌ای از ره‌ایش داروی سیس پلاتین به وسیله نفوذ نانووایر نقره به درون نانولوله‌ی کربنی با کایرالیته‌ی صدلی (۱۲،۱۲) در زمان‌های گوناگون شبیه‌سازی (در زمان‌های صفر، ۵ و ۱۰۰ پیکوثانیه) در دمای ۳۱۰ کلون در شکل ۱ نشان داده شده است. در تمام تصویرهای لحظه‌ای ارایه شده مولکول‌های آب برای روشنی بیش‌تر حذف شده‌اند. در این مطالعه، به منظور بررسی کمی دینامیک فرایند ره‌ایش

سه دمای ۲۹۸، ۳۱۰ و ۳۳۰ کلون انتخاب شد. شبیه‌سازی به طور کلی در دو مرحله‌ی اصلی انجام شد:

مرحله اول یا مرحله‌ی بارگیری دارو: به منظور بارگیری دارو، ابتدا انواع نانولوله‌های ساخته شده درون سلول‌های مکعب مستطیل^(۱) با اندازه‌های (۱۰۰ Å × ۵۰ Å × ۵۰ Å) و شرایط مرزی تناوبی^(۲) (PBC) در سه جهت، قرار داده شدند. با توجه به دانسیته‌ی سیس پلاتین (۳/۷۴ g/cm^۳) در دما و فشار محیط (دمای ۲۹۸ کلون و فشار یک اتمسفر) و جرم مولی آن (۳۰۰٫۰۱ g/mol)، تعداد مولکول‌های دارویی سیس پلاتین با هندسه مسطح مربع [۳۱، ۳۲]، که کل حجم سلول را پر می‌کند محاسبه شد. این تعداد برابر با ۱۸۷۶ مولکول سیس پلاتین می‌باشد. این تعداد مولکول سیس پلاتین محاسبه شده در اطراف نانولوله قرار داده شده و پس از به تعادل رساندن و کمینه‌سازی انرژی، شبیه‌سازی تا زمانی ادامه داده شد که سیس پلاتین درون نانولوله را به قدر کافی پر کرده و با گذشت زمان این مقدار تغییری نداشته باشد. بدین منظور زمان شبیه‌سازی ۱ ns در نظر گرفته شد. در پایان شبیه‌سازی دیده شد که تعدادی از مولکول‌های سیس پلاتین به طور خودبه‌خود و به وسیله‌ی برهم‌کنش‌های واندروالسی (همانند آنچه که در مورد نفوذ نانووایر نقره گفته شد) وارد فضای درونی نانولوله شده‌اند. سپس نانولوله بارگیری شده را از درون جعبه شبیه‌سازی خارج کرده که بسته به قطر نانولوله تعداد مولکول‌های سیس پلاتین بارگیری شده متغیر هستند (تعداد مولکول‌های سیس پلاتین بارگیری شده در نانولوله‌های (۹،۹)، (۱۲،۱۲) و (۱۵،۱۵) به ترتیب ۱۰، ۱۹ و ۳۳ مولکول می‌باشد). از این نانولوله بارگیری شده در مرحله دوم شبیه‌سازی استفاده می‌شود.

مرحله دوم یا مرحله ره‌ایش دارو: در این مرحله برای شبیه‌سازی مایع خارج سلولی^(۳)، از یک سلول مکعب مستطیلی با اندازه‌های (۱۵۰ Å × ۵۰ Å × ۵۰ Å) و شرایط مرزی تناوبی که شامل ۱۲۵۴۵ مولکول آب با مدل TIP3P^(۴) [۳۳] بود، استفاده شد. نانولوله‌ی بارگیری شده در مرحله اول به همراه نانووایر نقره

(۱) Tetragonal

(۲) Periodic Boundary Condition (PBC)

(۳) Extracellular fluid

(۴) Transferable Intermolecular Potential Three Point (TIP3P)

(۵) Canonical

(۶) Time step

(۷) Nosé-Hoover

(۸) Relaxation time

(۹) Cutoff radius

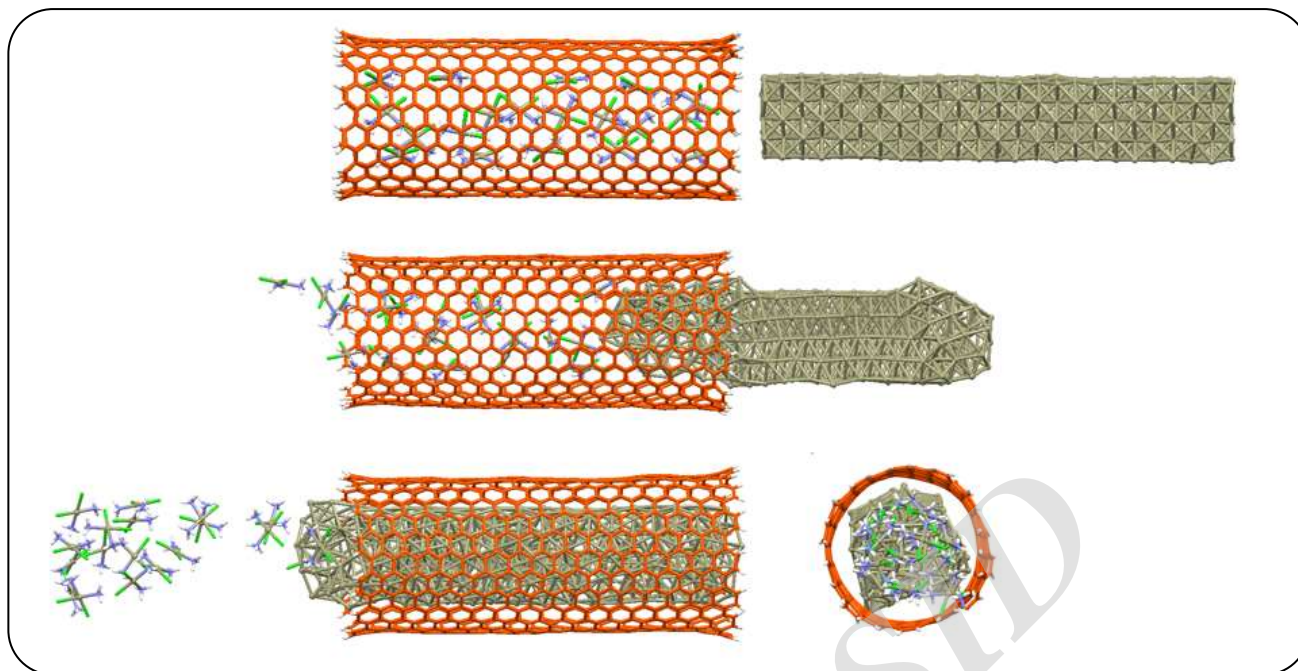
(۱۰) Quantum Sutton-Chen (QSC)

(۱۱) Lennard-Jones

(۱۲) Ewald summation technique

(۱۳) Chirality

(۱۴) Armchair



شکل ۱- تصویرهای لحظه‌ای از رهائش داروی سیس پلاتین کپسوله شده به وسیله نفوذ نانووایر نقره به درون نانولوله‌ی کربنی (۱۲،۱۲) به ترتیب از بالا به پایین در زمان‌های صفر، ۵ و ۱۰۰ پیکوثانیه در دمای ۳۱۰ کلوین (مولکول‌های آب برای روشنی بهتر حذف شده‌اند). (در نانو لوله کربنی به ترتیب رنگ‌های نارنجی و سفید اتم‌های کربن و هیدروژن را نشان می‌دهند، در مولکول‌های دارویی سیس پلاتین رهائش یافته رنگ‌های سبز، آبی، خاکستری و سفید به ترتیب کلر، نیتروژن، پلاتین و هیدروژن را در این مولکول نشان می‌دهند و نانو وایر نقره هم در شکل به رنگ نقره‌ای نشان داده شده است).

به وسیله‌ی نفوذ نانووایر نقره است. دیده می‌شود که رهائش کامل در دو نانولوله‌ی (۱۲،۱۲) و (۱۵،۱۵) در زمانی حدود ۲۰ پیکوثانیه انجام می‌شود در حالی که در نانولوله‌ی (۹،۹) با کم‌ترین قطر رهائش کامل دارو در حدود ۴۰ پیکوثانیه انجام شده است. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که با افزایش قطر نانولوله سرعت رهائش دارو افزایش خواهد یافت.

با آشکار شدن دینامیک رهائش توسط نمودارهای COM، نتیجه‌های به دست آمده از شبیه‌سازی به وسیله‌ی نمودارهای انرژی نیز بررسی شدند. انرژی کل^(۲) یک سامانه مجموع انرژی پیکربندی^(۳) و انرژی جنبشی است:

$$E_{\text{tot}} = E_{\text{cfg}} + \frac{3}{2} NKT \quad (1)$$

انرژی پیکربندی نیز مجموع انرژی‌های درون مولکولی^(۴) و بین مولکولی^(۵) است:

و مکانیسم فیزیکی آن، از فاصله‌های مرکز جرم^(۱) (COM) بین سیس پلاتین و نانولوله و همچنین بین نانووایر نقره و نانولوله استفاده شد که در شکل ۲ نشان داده شده است. همان‌گونه که نمودارها به روشنی نشان می‌دهند، در طول فرایند رهائش دارو فاصله‌ی COM بین نانووایر نقره و نانولوله‌ی کربنی به سرعت کاهش می‌یابد که تأیید کننده‌ی نفوذ نانووایر به درون نانولوله است. در زمانی حدود ۲۰ پیکوثانیه نانولوله‌ی کربنی به طور کامل توسط نانووایر نقره پر می‌شود. پس از ۲۰ پیکوثانیه مسطح شدن نمودار به علت نبود تغییر در فاصله مرکز جرم بین نانووایر نقره و نانولوله و باقی ماندن نانووایر نقره درون نانولوله است. فاصله COM بین مولکول‌های سیس پلاتین و نانولوله روند وارونی را نشان می‌دهد. همزمان با ورود نانووایر نقره به درون نانولوله، فاصله COM بین داروی سیس پلاتین و نانولوله‌ی کربنی افزایش می‌یابد که تأیید کننده‌ی رهائش مولکول‌های سیس پلاتین

(۱) Center of mass distance (COM)

(۲) Total energy

(۳) Configuration energy fluid

(۴) Intramolecular

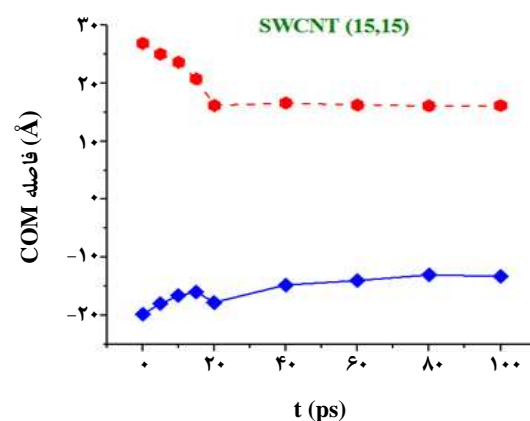
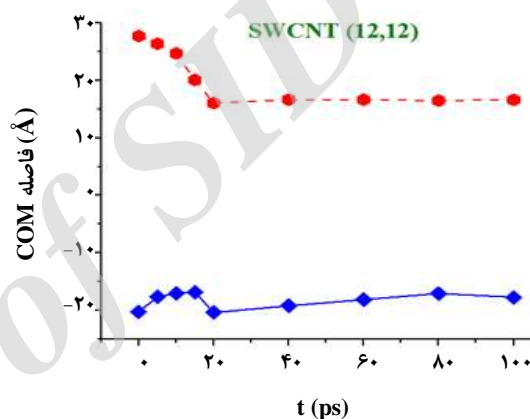
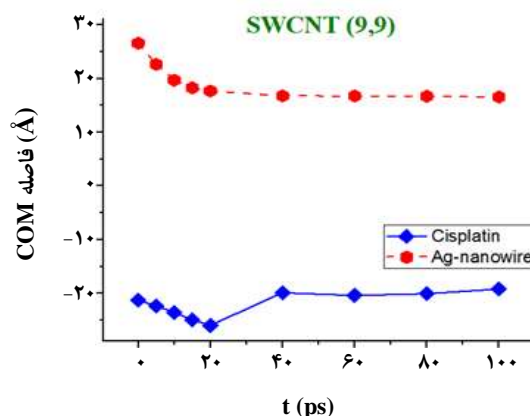
(۵) Intermolecular

$$E_{c_{fg}} = E_{intra} + E_{inter} \quad (2)$$

در برهم کنش های دو ذره ای انرژی بین مولکولی شامل انرژی های واندروالسی^(۱) و کولمبی^(۲) است:

$$E_{inter} = E_{vdw} + E_{col} \quad (3)$$

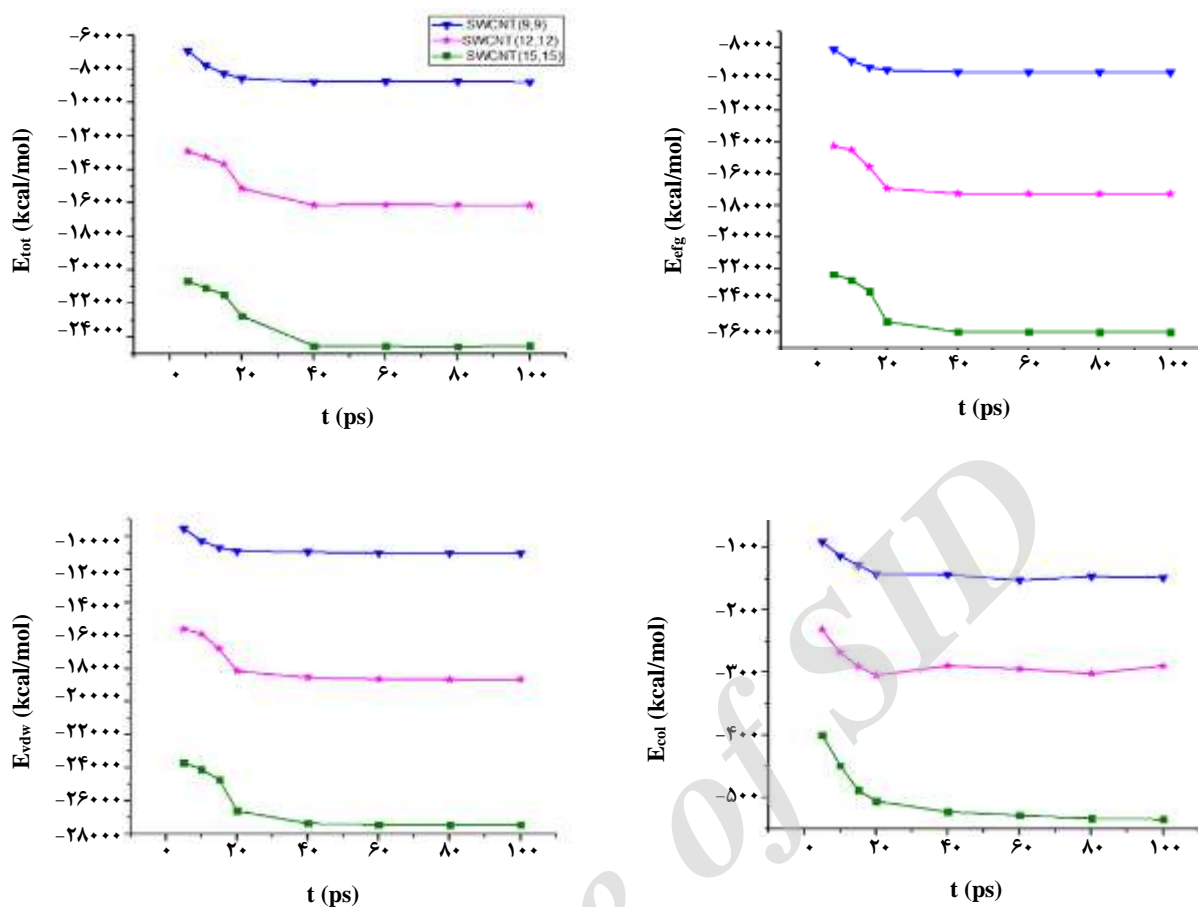
شکل ۳ انرژی های کل، پیکربندی، واندروالسی و کولمبی را برای برهم کنش تمام گونه های موجود در جعبه شبیه سازی نشان می دهد (شامل برهم کنش های دو جزئی کوتاه برد واندروالسی مانند برهم کنش های سیس پلاتین با نانوایر نقره، سیس پلاتین با نانولوله، نانولوله با نانوایر نقره و همچنین برهم کنش های بلند برد کولمبی بین مولکول های سیس پلاتین). روند تغییر نمودار انرژی همانند با روند تغییر فاصله COM بین نانوایر نقره و نانولوله است، بدین معنی که با نفوذ نانوایر نقره به درون نانولوله تمام مقادیر انرژی به سرعت کاهش یافته و پس از ۲۰ تا ۴۰ پیکوثانیه به مقدار ثابتی می رسند. کاهش انرژی سامانه نشان می دهد که رفتار رهایش دارو یک رفتار کاهش انرژی است که از نظر ترمودینامیکی مناسب بوده و موجب افزایش پایداری کل سامانه می شود. دیده می شود که پس از رهایش دارو به دلیل آزادی مولکول های باردار سیس پلاتین و برهم کنش بین آن ها، افت و خیز اندکی در نمودار انرژی کولمبی دیده می شود. با مقایسه مقدار بسیار کم انرژی کولمبی در مقایسه با مقادیر بسیار زیاد سایر انرژی ها، می توان نتیجه گرفت که این نوسان ها در نمودار انرژی کولمبی مهم نبوده و سهم اصلی در فرایند رهایش دارو را انرژی پیکربندی و بخش اصلی این انرژی یعنی انرژی واندروالسی بازی می کند. بنابراین می توان نتیجه گرفت که فرایند نفوذ نانوایر به درون نانولوله یک فرایند خودبه خود و برگشت ناپذیر است که برهم کنش واندروالسی بین نانولوله و نانوایر نقره به عنوان یک نیروی محرکه برای رهایش دارو عمل می کند. همچنین می توان نتیجه گرفت که برهم کنش واندروالسی بین نانولوله و نانوایر نقره قوی تر از برهم کنش داروی کپسوله شده و نانولوله بوده به گونه ای که نانوایر نقره با غلبه بر سد کوچک انرژی لبه ی نانولوله و مولکول های سیس پلاتین، توانایی ورود به درون نانولوله و رهایش دارو را خواهد یافت.



شکل ۲- فاصله ی مرکز جرم بین مولکول های سیس پلاتین و نانولوله های (۹،۹)، (۱۲،۱۲) و (۱۵،۱۵) با قطرهای گوناگون و بین نانوایر نقره و نانولوله های کربنی یاد شده بر حسب زمان شبیه سازی در دمای ۳۱۰ کلوین.

(۱) Van der Waals energy

(۲) Columbic energy

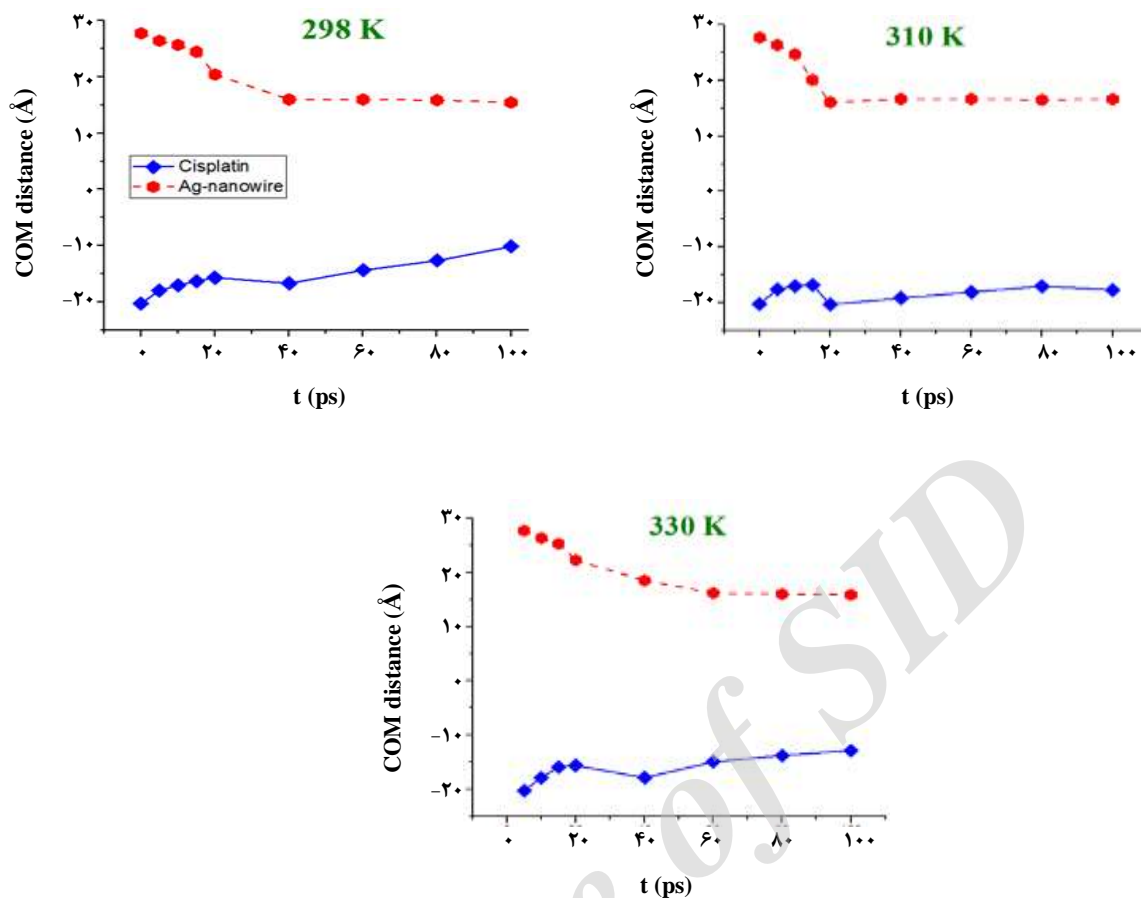


شکل ۳- نمودارهای E_{tot} ، E_{efg} ، E_{vdw} و E_{col} فرایند رهایش دارو از نانولوله‌های کربنی (۹،۹)، (۱۲،۱۲) و (۱۵،۱۵) بر حسب زمان شبیه‌سازی در دمای ۳۱۰ کلوین.

کاهش می‌یابد که نشان دهنده‌ی نفوذ نانو وایر نقره است. فاصله‌ی COM بین سیس پلاتین و نانولوله روند مخالفی را نشان داده و به سرعت این فاصله افزایش می‌یابد که رهایش سریع دارو را تأیید می‌کند. همان‌گونه که نمودارها به طور روشن نشان می‌دهند در دمای طبیعی بدن یعنی در دمای ۳۱۰ کلوین رهایش دارو سریع‌تر بوده و در زمانی حدود ۲۰ پیکوثانیه این رهایش انجام می‌شود در حالی که در دماهای ۲۹۸ و ۳۳۰ کلوین برخی از مولکول‌های سیس پلاتین درون نانولوله باقی مانده و رهایش کامل در این دو دما در حدود ۴۰ پیکوثانیه انجام می‌شود. پس به عنوان یک نتیجه کلی می‌توان گفت که در دمای طبیعی بدن رهایش داروی سیس پلاتین به‌وسیله‌ی نفوذ نانو وایر نقره سرعت بیشتری خواهد داشت و افزایش دما در سرعت رهایش داروی سیس پلاتین

اثر دما بر روی سرعت فرایند رهایش دارو

مطالعه‌ها نشان داده‌اند هنگامی که نانولوله‌ی کربنی تحت تابش پرتو فرسوخ قرار می‌گیرد انرژی این پرتو قابلیت انتقال به داروی کپسوله شده را داشته و می‌تواند به عنوان یک نیروی محرکه برای رهایش و انتشار دارو در سلول هدف استفاده شود [۲۱، ۲۷]. در این مطالعه به منظور بررسی اثر دما، تأثیر سه دمای ۲۹۸، ۳۱۰ و ۳۳۰ کلوین بر روی رهایش دارو از درون نانولوله کربنی (۱۲،۱۲) مورد بررسی قرار گرفت. فاصله‌های COM بین مولکول‌های دارو و نانولوله و همچنین بین نانولوله و نانو وایر نقره در دماهای ۲۹۸ تا ۳۳۰ کلوین بر حسب زمان شبیه‌سازی در شکل ۴ نشان داده شده است. همانند حالت پیشین، همزمان با نزدیک شدن نانو وایر نقره به سمت نانولوله‌ی کربنی فاصله‌ی COM بین آن دو



شکل ۴- فاصله ی مرکز جرم بین مولکول های سیس پلاتین و نانولوله ی (۱۲،۱۲) و همچنین بین نانووایر نقره و نانولوله ی کربنی ذکر شده بر حسب زمان شبیه سازی در دماهای ۲۹۸، ۳۱۰ و ۳۳۰ کلوین

رهایش داروی ضد سرطان سیس پلاتین از درون نانولوله های کربنی تک دیواره به وسیله ی نفوذ نانووایر نقره بررسی شد. هدف از این مطالعه بررسی اثر دما و قطر نانولوله بر روی سرعت رهایش دارو می باشد. در بررسی اثر دما نتیجه های به دست آمده نشان داد که در دمای ۳۱۰ کلوین (دمای بدن) بیشترین سرعت رهایش دارو دیده می شود. همچنین بررسی اثر قطر نانولوله نشان می دهد که نانولوله با بیشترین قطر، بیشترین سرعت رهایش دارو را موجب خواهد شد.

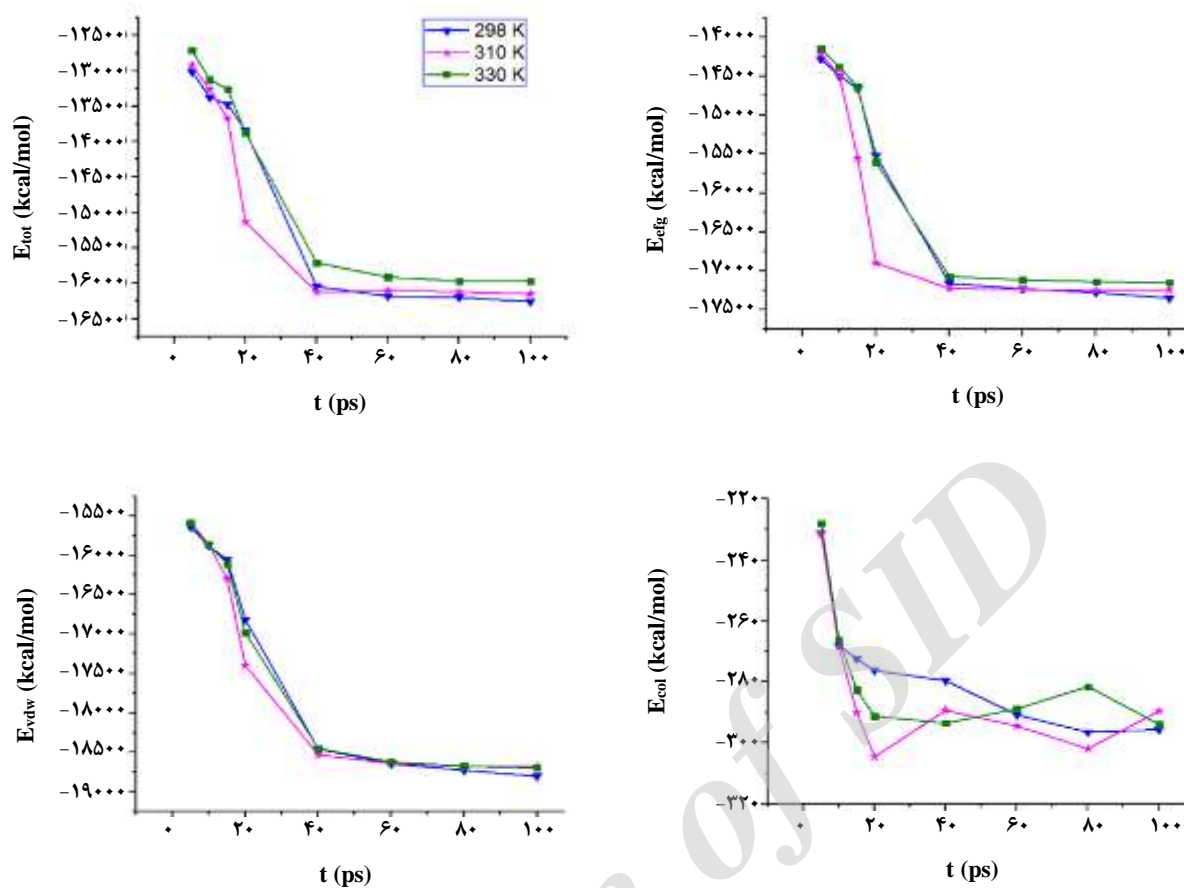
قدردانی

نویسندگان مقاله از حمایت های مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه حکیم سبزواری صمیمانه تشکر می نمایند.

تأثیری نخواهد داشت. نمودارهای انرژی (شکل ۵) نیز این نتیجه را تأیید می کنند، به طوری که در دماهای ۲۹۸ و ۳۳۰ کلوین تمام نمودارهای انرژی روند یکسانی را نشان می دهند در حالی که نمودارهای انرژی در دمای ۳۱۰ کلوین به علت رهایش کامل دارو در ۲۰ پیکوثانیه، تفاوت اندکی را نسبت به سایر دماها نشان می دهند. پس از رهایش دارو در نمودار انرژی کولمبی به علت برهم کنش بین مولکول های باردار سیس پلاتین، افت و خیز در این نمودار دیده می شود. با مقایسه ی مقدارهای انرژی می توان گفت که در بررسی اثر دما نیز سهم اصلی در فرایند رهایش را بر هم کنش غیرپیوندی واندروالسی بین نانولوله و نانووایر بازی می کند.

نتیجه گیری

در این مطالعه با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی



شکل ۵ - نمودارهای E_{tot} ، E_{cfg} ، E_{vdw} و E_{col} فرایند رهایش دارو از نانولوله‌ی کربنی (۱۲،۱۲) در دماهای ۲۹۸، ۳۱۰ و ۳۳۰ کلوین بر حسب زمان شبیه‌سازی.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۶/۱۰؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱/۲۱

مراجع

- [1] Rosenberg B., Van Camp L., Krigas T., *Inhibition of Cell Division in Escherichia Coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode*, *Nature*, **205**(4972): 698-699 (1965).
- [2] Rosenberg B., Vancamp L., *Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents*, *Nature*, **222**: 385-386 (1969).
- [3] Hambley TW., *The Influence of Structure on the Activity and Toxicity of Pt Anti-Cancer Drugs*, *Coordination Chemistry Reviews*, **166**:181-223 (1997).
- [4] Wong E., Giandomenico CM., *Current Status of Platinum-Based Antitumor Drugs*, *Chemical Reviews*, **99**(9): 2451-2466 (1999).

- [5] Lopes J.F., de A. Menezes V.S., Duarte H.A., Rocha W.R., De Almeida W.B., Dos Santos H.F., [Monte Carlo Simulation of Cisplatin Molecule in Aqueous Solution](#), *The Journal of Physical Chemistry B*, **110**(24): 12047-12054 (2006).
- [6] O'Dwyer P.J., Stevenson J.P., Johnson S.W., [Clinical Status of Cisplatin, Carboplatin, and other Platinum-Based Antitumor Drugs](#), *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, 31-69 (1999).
- [7] Park K., [Nanotechnology: What it Can Do for Drug Delivery](#), *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, **120**(1-2): 1 (2007).
- [8] Zhang L., Gu F., Chan J., Wang A., Langer R., Farokhzad O., [Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments](#), *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **83**(5): 761-769 (2008).
- [9] Hughes GA., [Nanostructure-Mediated Drug Delivery](#), *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, **1**(1): 22-30 (2005).
- [10] De Jong W.H., Borm P.J., [Drug Delivery and Nanoparticles: Applications and Hazards](#), *International Journal of Nanomedicine*, **3**(2): 133 (2008).
- [11] Cao Q., Han S.-j., Penumatcha AV., Frank MM., Tulevski GS., Tersoff J., Haensch W. E., [Origins and Characteristics of the Threshold Voltage Variability of Quasiballistic Single-Walled Carbon Nanotube Field-Effect Transistors](#), *ACS Nano*, **9**(2): 1936-1944 (2015).
- [12] Shokrieh M., Rafiee R., [A review of the Mechanical Properties of Isolated Carbon Nanotubes and Carbon Nanotube Composites](#), *Mechanics of Composite Materials*, **46**(2): 155-172 (2010).
- [13] Gong F., Duong HM., Papavassiliou DV., [Inter-Carbon Nanotube Contact and Thermal Resistances in Heat Transport of Three-Phase Composites](#), *The Journal of Physical Chemistry C*, **119**(14): 7614-7620 (2015).
- [14] Saito R., Dresselhaus M.S., ["Optical Properties of Carbon Nanotubes, Carbon Nanotubes and Graphene"](#), 2nd ed., Elsevier, Oxford, 77-98 (2014).
- [15] Pantarotto D., Briand J.-P., Prato M., Bianco A., [Translocation of Bioactive Peptides Across Cell Membranes by Carbon Nanotubes](#), *Chemical Communications*, **1**: 16-17 (2004).
- [16] Lacerda L., Raffa S., Prato M., Bianco A., Kostarelos K., [Cell-Penetrating CNTs for Delivery of Therapeutics](#), *Nano Today*, **2**(6): 38-43(2007).
- [17] Li J., Yap S. Q., Yoong S. L., Nayak T. R., Chandra G. W., Ang W. H., Panczyk T., Ramaprabhu S., Vashist S. K., Sheu F.-S., [Carbon Nanotube Bottles for Incorporation, Release and Enhanced Cytotoxic Effect of Cisplatin](#), *Carbon*, **50**(4): 1625-1634 (2012).
- [18] Martincic M., Tobias G., [Filled Carbon Nanotubes in Biomedical Imaging and Drug Delivery](#), *Expert Opinion on Drug Delivery*, **12**(4): 563-581(2015).
- [19] Vashist SK., Zheng D., Pastorin G., Al-Rubeaan K., Luong JH., Sheu F-S., [Delivery of Drugs and Biomolecules Using Carbon Nanotubes](#), *Carbon*, **49**(13): 4077-4097 (2011).

- [20] Zhang W., Zhang Z., Zhang Y., [The Application of Carbon Nanotubes in Target Drug Delivery Systems for Cancer Therapies](#), *Nanoscale Research Letters*, **6**(1): 555 (2011).
- [21] Su Z., Zhu S., Donkor A.D., Tzoganakis C., Honek J.F., [Controllable Delivery of Small-Molecule Compounds to Targeted Cells Utilizing Carbon Nanotubes](#), *Journal of the American Chemical Society*, **133**(18): 6874-6877 (2011).
- [22] Raof M., Cisneros B.T., Guven A., Phounsavath S., Corr S.J., Wilson L.J., Curley S.A., [Remotely Triggered Cisplatin Release from Carbon Nanocapsules by Radiofrequency Fields](#), *Biomaterials*, **34**(7): 1862-1869 (2013).
- [23] Sanz V., Tilmacîu C., Soula B., Flahaut E., Coley H. M., Silva S.R.P., McFadden J., [Chloroquine-Enhanced Gene Delivery Mediated by Carbon Nanotubes](#), *Carbon*, **49**(15): 5348-5358 (2011).
- [24] Luo X., Matranga C., Tan S., Alba N., Cui X.T., [Carbon Nanotube Nanoreservoir for Controlled Release of Anti-Inflammatory Dexamethasone](#), *Biomaterials*, **32**(26): 6316-6323 (2011).
- [۲۵] امید، مرضیه؛ شجاع الساداتی، سید عباس؛ مرسلی، علی؛ بررسی بار گذاری و رهایش کنترل شده‌ی یک داروی ضد آریتمی قلبی در یک چارچوب فلز - آلی، *نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران*، (۲) ۳۳: ۲۱ تا ۲۵ (۱۳۹۳).
- [۲۶] سروش‌نیا، آرزو؛ گنجی، فریبا؛ تقی‌زاده، سید مجتبی؛ تاثیر متغیرهای فرمول‌بندی بر عبور پوستی میکرومولسیون دسموپرسین استات، *نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران*، (۲) ۳۳: ۲۷ تا ۳۲ (۱۳۹۳).
- [27] Chaban V.V., Prezhdo O.V., [Water Boiling Inside Carbon Nanotubes: Toward Efficient Drug Release](#), *ACS Nano*, **5**: 5647 (2012).
- [28] Panczyk T., Jagusiak A., Pastorin G., Ang W.H., Narkiewicz-Michalek J., [Molecular Dynamics Study of Cisplatin Release from Carbon Nanotubes Capped by Magnetic Nanoparticles](#), *The Journal of Physical Chemistry C*, **117**(33): 17327-17336 (2013).
- [29] Saikia N., Jha A.N., Deka R.C., [Dynamics of Fullerene-Mediated Heat-Driven Release of Drug Molecules from Carbon Nanotubes](#), *The Journal of Physical Chemistry Letters*, **4**(23): 4126-4132 (2013).
- [30] Morones J.R., Elechiguerra J.L., Camacho A., Holt K., Kouri J.B., Ramírez J.T., Yacaman M.J., [The Bactericidal Effect of Silver Nanoparticles](#), *Nanotechnology*, **16**(10): 2346 (2005).
- [31] Hilder T.A., Hill J.M., [Modelling the Encapsulation of the Anticancer Drug Cisplatin into Carbon Nanotubes](#), *Nanotechnology*, **18**(27): 275704 (2007).
- [32] Lopes J.F., de A. Menezes V.S., Duarte H.A., Rocha W.R., De Almeida W.B., Dos Santos H.F., [Monte Carlo Simulation of Cisplatin Molecule in Aqueous Solution](#), *The Journal of Physical Chemistry B*, **110**(24): 12047-12054 (2006).
- [33] Jorgensen W.L., Chandrasekhar J., Madura J.D., Impey R.W., Klein M.L., [Comparison of Simple Potential Functions for Simulating Liquid Water](#), *The Journal of Chemical Physics*, **79**(2): 926-935 (1983).

- [34] Smith W., Todorov I.T., [A Short Description of DL_POLY](#), *Molecular Simulation*, **32**: 935-943 (2006).
- [35] Nose S., [Constant-Temperature Molecular Dynamics](#), *Journal of Physics: Condensed Matter*, **2**(S):115 (1990).
- [36] Hoover W. G., [Canonical Dynamics: Equilibrium Phase-Space Distributions](#), *Physical Review A*, **31**(3): 1695 (1985).
- [37] Allen M. P., Tildesley D. J., "Computer Simulation of Liquids", Oxford: Clarendon (1991).
- [38] Çağın T., Kimura Y., Qi Y., Li H., Ikeda H., Johnsonb W.L., Goddard W.A., "Calculation of Mechanical, Thermodynamic and Transport Properties of Metallic Glass Formers", *Materials Research Society Symposium Proceedings*, **554**: 43 (1999).
- [39] Qi Y., Çağın T., Kimura Y., Goddard WA., [Viscosities of Liquid Metal Alloys from Nonequilibrium Molecular Dynamis](#), *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, **8**: 233-243 (2001).
- [40] Lennard-Jones JE., "Cohesion", *Proceedings of the Physical Society*, **43**(5): 461 (1931).

Archive of SID