

مطالعه نظری جذب داروی پنی سیلامین بر روی نانو لوله تک جداره بورنیتريد شکل صندلی (۵،۵)

علیرضا نوروزی*، کلثوم شایان

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران

چکیده: در این پژوهش، فرایند جذب داروی ضد سرطان پنی سیلامین (Pen) بر روی دیواره خارجی نانولوله‌ی بورنیتريد (BNNT) شکل صندلی (۵،۵) در سطح محاسباتی B3LYP/6-31G(d,p) مورد بررسی قرار گرفته و سپس انرژی مولکول‌ها توسط روش B3LYP-D3 اصلاح شده است. نتیجه‌ها نشان می‌دهد که مقدارهای انرژی جذب کمپلکس‌ها منفی است و فرایند از لحاظ انرژی دلخواه می‌باشد. تأثیر فرایند جذب بر روی ویژگی‌های الکترونی و پایداری نانولوله نیز مورد مطالعه قرار گرفته است. در این راستا، قدرت و ماهیت برهمکنش‌های بین مولکولی در کمپلکس‌ها توسط پارامترهای انرژی، هندسی، مکان شناسی و اوربیتال مولکولی ارزیابی شده است. همچنین براساس این نتیجه‌ها می‌توان اظهار داشت که Drug@BNNT ۵ دارای منفی‌ترین مقدار انرژی جذب E_{ad} و آنتالپی جذب H_{ad} بوده و پایدارترین ساختار می‌باشد. سرانجام تجزیه و تحلیل اوربیتال مولکولی HOMO و LUMO نشان می‌دهد که چگالی الکترون HOMO بر روی مولکول دارو مستقر است در حالی که چگالی الکترون LUMO بر روی نانولوله‌ها متمرکز بوده و مقدار اختلاف انرژی بین دو اوربیتال مولکولی (Eg) به دلیل فرایند جذب، کاهش یافته است. بر اساس دستاوردهای این پژوهش، نانولوله‌های بورنیتريد را می‌توان به عنوان حامل داروی ضد سرطان پنی سیلامین در نظر گرفت.

واژگان کلیدی: پنی سیلامین، داروهای ضد سرطان، نانولوله‌ی تک جداره بورنیتريد، رسانش دارو، نظریه تابعی چگالی.

KEYWORDS: Penicillamine; Anticancer drugs; Single-walled boron nitride nanotubes; Drug delivery; Density Functional Theory (DFT).

مقدمه

تولید ابزار و وسایل پزشکی استفاده می‌شوند. در حالت کلی فراتر از آسان شدن استفاده بهینه از دارو، نانوفناوری می‌تواند قرمولاسیون و مسیریابی برای رسانش دارو فراهم کند، که منجر به تولید داروهای اختصاصی‌تر با اثربخشی بیشتر و عارضه‌های جانبی کم‌تر شود [۱-۳]. به طور کلی حامل‌های دارویی را می‌توان در دو گروه کلی حامل‌های آلی و غیرآلی دسته‌بندی نمود [۴،۵]. نانوحامل‌های آلی شامل

امروزه دانش و فناوری نانو موجب پیدایش دستاوردهای نوینی در علوم شیمی، پزشکی، فیزیک، مهندسی و زیست‌شناسی شده است و برای درک بهتر طبیعت از این فناوری مهم استفاده می‌شود. نقش فناوری نانو در علم پزشکی بسیار دارای اهمیت است زیرا در بخش‌های گوناگون درمانی و پزشکی انقلاب ایجاد کرده است. ذره‌های نانو با اندازه‌های ۱ تا ۱۰۰ نانومتر در زمینه طراحی، تشخیص، درمان و

*Email: anowroozi@chem.usb.ac.ir

* عهده‌دار مکاتبات

برهمکنش‌های کووالانسی و غیرکووالانسی توسط اتم‌های بور و نیتروژن نانولوله با این مولکول‌ها دیده شده است [۱۶ - ۱۱]. یکی از روش‌های مبارزه با سرطان استفاده از داروهای شیمی درمانی است که این داروها با پخش شدن در همه بدن و تأثیر بر سلول‌های سالم مانند سلول‌های خونی و مغز استخوان سبب بروز عوارض جانبی برای بیمار می‌شود. یک ویژگی کلی سامانه‌های نانولوله توانایی آن‌ها در کپسوله کردن و حفاظت از محتویات خود تا رسیدن به جایگاه هدف می‌باشد و رسانش دارو به صورت دقیق می‌باشد. به‌طور کلی، نتیجه‌های مطالعه‌ها بیانگر مناسب بودن نانولوله بورنیتريد در سامانه هدفمند رسانش دارو به عنوان حمل‌کننده دارو در نمونه‌های زیستی است.

از آن‌جا که رسانش دارو توسط نانو ذره‌های دارویی باعث تشدید اثر زیستی آن است. در نتیجه بررسی نظری فرایند جذب دارو برای کنترل رسانش و بهینه سازی نانودارو موثر می‌باشد. در این پژوهش برهم‌کنش مولکول پنی سیلامین^۲ (Pen) با نانو لوله تک جداره‌ی بور نیتريد شکل صندلی (۵،۵) مورد مطالعه قرار می‌گیرد. پنی سیلامین یک داروی ضدسرطان به شمار می‌آید و برای درمان بیماران دارای نشانه‌های ویلسون و پیشگیری از ایجاد آسیب بافتی مصرف می‌شود. این دارو همچنین در درمان بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید شدید و فعال که به سایر درمان‌ها پاسخ نداده‌اند و بیمارانی که مبتلا به تشکیل سنگ‌های فلزهای سنگین (به ویژه مس و سرب) هستند، استفاده می‌شود. در این پژوهش نخست ساختارهای تعادلی کمپلکس‌های دارای داروی ضد سرطان Pen و نانولوله را شناسایی شده سپس فرایند جذب دارو بر روی سطح بیرونی نانو لوله بور نیتريد بررسی شد. همچنین بررسی اثر جذب دارو بر روی ویژگی‌های الکترونی و پایداری نانولوله‌ها نیز یکی از هدف‌های اصلی این پژوهش به شمار می‌آید.

بخش نظری

در این بخش، نخست ساختارهای نانولوله‌های بور نیتريد توسط نرم‌افزار متریال استودیو طراحی شد [۱۷]. پس از آن فایل ورودی همه کمپلکس‌ها (نانولوله بورنیتريد و دارو) توسط نرم‌افزار گوس و یو تهیه شده و با استفاده از نرم‌افزار گوسین ۰۹ بهینه شد [۱۸]. در این پژوهش، دو روش محاسباتی^۳ DFT(B3LYP) و DFT-D3 به همراه مجموعه پایه 6-31G(d,p) به کار رفت.

لیپوزوم‌ها، نانوذره‌های پلیمری، میسل‌های پلیمری، دندریمرها، پلیمرزوم‌ها و نانوذره‌های هیدروژل هستند و نانو حامل‌های غیرآلی را نیز می‌توان به نانو ذره‌های سرامیکی، نانو ذره‌های فلزی، نانو ذره‌های مغناطیسی و نانو ذره‌های کربنی طبقه بندی کرد. نکته‌ی جالب توجه این است که نانوحامل‌های کربنی به دلیل ویژگی‌های یگانه خود از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند.

در سال ۱۹۹۱ میلادی دانشمندی به نام سومیو/یجیما به طور اتفاقی، نانوحامل‌های کربنی را کشف و تولید کرد [۶]. در یک نانولوله‌ی کربنی، اتم‌های کربن در ساختاری استوانه‌ای شکل آرایش یافته‌اند و به عبارتی یک لوله توخالی است که دیواره‌اش را اتم‌های کربن تشکیل می‌دهند. نانولوله‌های تک جداره بر حسب آرایش اتم‌ها در ساختار دیواره، به سه دسته مهم صندلی، کایرال (دارای ویژگی فلزی هستند) و زیگزاگ (ویژگی نیمه رسانایی دارند) تقسیم می‌شوند. نانولوله‌های کربنی به خاطر ویژگی‌های مکانیکی، الکتریکی و گرمایی شاخص، مورد توجه بسیاری از پژوهشگران قرار گرفته‌اند. قطر نانولوله‌های کربنی تک دیواره از مرتبه ۱ نانومتر می‌باشد. از آنجا که نانولوله‌های کربنی مقداری ویژگی سمی دارند؛ استفاده آن‌ها در بدن اندکی خطرناک است. بنابراین، پژوهشگران به دنبال مواد نانومقیاس دیگر با کیفیت بهتر مانند نانولوله‌های بور نیتريد و نانوسیم‌های نیمه‌رسانا هستند.

بور نیتريد ترکیبی با فرمول شیمیایی تجربی BN می‌باشد که از تعداد مساوی اتم‌های نیتروژن و بور به وجود آمده است. نانولوله‌های بور نیتريد^۱ (BNNTs) افزون بر ویژگی‌های همانند با نانولوله‌های کربنی، دارای ویژگی‌های مفید دیگری نیز می‌باشند. در واقع به دلیل ویژگی‌های نانولوله‌های بور نیتريد، مانند؛ ویژگی‌های مکانیکی، پایداری شیمیایی، پایداری گرمایی، ویژگی‌های الکتریکی و مهم‌تر از همه زیست سازگاری بالا، به تازگی مراکز علمی توجه بیش‌تری به این نانولوله‌ها نسبت به نانولوله‌های کربنی نشان می‌دهند [۹ - ۷]. در دهه‌های اخیر، پژوهش‌های گسترده‌ای بر روی نانولوله‌های بور نیتريد به طور نظری و تجربی صورت گرفته است. به عنوان نمونه برهمکنش آلوده کننده‌های زیست محیطی هیدروژن هالیدها و نانولوله‌های بور نیتريد [۱۰]، کپسوله کردن و جذب فیزیکی مولکول‌های زیستی متنوع مانند داروهای ضدسرطان، ویتامین‌های گوناگون، پروتئین‌ها و بازهای نوکلئوتیدی بر روی نانولوله‌های بورنیتريد مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه‌ها،

(۱) Boron Nitride Nano Tubes

(۳) Density Functional Theory

(۲) Penicillamine

جدول ۱ - مقادارهای انرژی های جذب (E_{ad})، تصحیح D3 آنتالپی (H_{ad})، آنتروپی (S_{ad}) و انرژی آزاد گیبس (G_{ad}) بر حسب kJ/mol

نام کمپلکس	E_{ad}	E_{D3}	H_{ad}	S_{ad}	G_{ad}
Drug@BNNT ۱	-۱۳/۸۳	-۴۶/۵۱	-۷/۹۳	-۳۸/۸۴	۳۰/۹۳
Drug@BNNT ۲	-۴/۸۶	-۱۹/۰۷	۱/۵۴	-۳۰/۵۸	۳۲/۱۴
Drug@BNNT ۳	-۱۲/۸۹	-۴۲/۳۰	-۶/۲۰	-۳۵/۷۱	۳۱/۷۶
Drug@BNNT ۴	-۷/۰۱	-۲۹/۰۸	-۰/۱۹	-۳۲/۹۸	۳۲/۸۱
Drug@BNNT ۵	-۲۴/۸۸	-۵۴/۲۱	-۱۸/۶۱	-۳۹/۱۱	۲۰/۵۲

نخست، انرژی جذب دارو توسط نانولوله به وسیله روش های نظریه تابعی چگالی و تصحیح D3 محاسبه شد و نتیجه ها در جدول ۱ قابل دیدن است. مقادارهای منفی E_{ad} بیانگر پایداری کمپلکس ها و مقادارهای مثبت بیانگر ناپایداری کمپلکس ها نسبت به مولکول های منفرد است. در این پژوهش نیز با بررسی دقیق نتیجه ها دیده می شود که همه مقادارهای E_{ad} کمپلکس ها منفی است. مقادارهای انرژی جذب در دو روش DFT-D3 و DFT به ترتیب در بازه $۴/۸۵ - ۲۴/۸۸$ kJ/mol و $۵۴/۲۱ - ۱۹/۰۷$ قرار می گیرند. بنابراین می توان ادعا کرد که فرایند جذب داروی ضد سرطان پنی سیلامین توسط نانولوله بور نیتريد (۵،۵) از نظر انرژی دلخواه و گرماده است. همچنین این مقادارهای انرژی، بیانگر جذب فیزیکی دارو توسط نانولوله ی بور نیتريد است.

می توان از نظر مقادارهای انرژی جذب، یک ترتیب ویژه برای کمپلکس ها در نظر گرفت.

$$\text{Drug@BNNT ۵} < \text{Drug@BNNT ۱} < \text{Drug@BNNT ۳} < \text{Drug@BNNT ۴} < \text{Drug@BNNT ۲}$$

با توجه به نظم بالا و مقادارهای جدول ۱ می توان اظهار داشت که Drug@BNNT ۵ دارای منفی ترین مقدار ($-۲۴/۸۸$ kJ/mol) E_{ad} و ($-۱۸/۶۱$ kJ/mol) H_{ad} است در نتیجه این کمپلکس به عنوان پایدارترین ساختار شناخته می شود علت این امر به وجود برهمکنش غیر کووالانسی بین دارو و دیواره خارجی نانولوله بور نیتريد مربوط می شود (N...H، B...O، N...S). جالب است بدانید که ساختارهای Drug@BNNT ۱ و Drug@BNNT ۳ هر چند که از نظر ساختاری متفاوت می باشند ولی از نظر انرژی به هم نزدیک هستند. دو ساختار Drug@BNNT ۲ و Drug@BNNT ۴ دارای کمترین مقدار انرژی جذب هستند و از نظر پایداری با سه کمپلکس دیگر تفاوت چشمگیری دارند. از سوی دیگر،

شایان ذکر است که تابع موج مورد نیاز برای انجام تجزیه و تحلیل جمعیت از ساختارهای بهینه، استخراج و مورد استفاده قرار گرفته است. تجزیه و تحلیل نظریه اتمها در مولکولها توسط نرم افزار AIM2000 صورت پذیرفته است [۱۹] افزون بر این، تجزیه و تحلیل اوربیتال های پیوند طبیعی با استفاده از نرم افزار NBO3.1 ادغام شده در بسته گوسین ۰۹ انجام شده است [۲۰]. قدرت برهمکنش های غیر کووالانسی توسط توصیفگرهای انرژی، پارامترهای هندسی، پارامترهای توپولوژیکی، تغییرهای انرژی آزاد گیبس و انرژی انتقال بار در مکان های اتصال تخمین زده شده است. همچنین از تجزیه و تحلیل اوربیتال های جبهه ای $HOMO^1$ و $LUMO^2$ به منظور نشان دادن انتقال های الکترونی درون کمپلکس ها استفاده شده و از نتیجه های آنها واکنش پذیری مولکولها ارزیابی شده است [۲۱]. شایان ذکر است، انرژی جذب، انرژی آزاد گیبس و آنتالپی جذب کمپلکس ها توسط معادلات زیر محاسبه و در جدول ۱ گزارش شده است.

$$E_{ad} = E(\Delta\text{-FU@BNNTs}) - E(\text{BNNTs}) - E(\Delta\text{-FU}) \quad (۱)$$

$$G_{ad} = G(\Delta\text{-FU@BNNTs}) - G(\text{BNNTs}) - G(\Delta\text{-FU}) \quad (۲)$$

$$H_{ad} = H(\Delta\text{-FU@BNNTs}) - H(\text{BNNTs}) - H(\Delta\text{-FU}) \quad (۳)$$

نتیجه ها و بحث

تحلیل مقادارهای انرژی جذب و انرژی آزاد گیبس جذب دارو

نخست مولکول دارو و نانو لوله در سطح محاسباتی B3LYP/6-31G(d,p) بهینه شد. سپس مولکول دارو را از سمت اتم های گوگرد، اکسیژن، نیتروژن و هیدروژن در جهت های گوناگون به نموده سطح بیرونی نانولوله (به سمت اتم های بور و نیتروژن) نزدیک و ساختارهای تعادلی بهینه به دست آمدند. از میان همه کمپلکس های بهینه شده، پنج ساختار پایدارتر انتخاب شده و مورد پژوهش قرار گرفتند.

(۱) Highest occupied molecular orbital

(۳) Adsorption energy

(۲) Lowest unoccupied molecular orbital

از پارامترهای هندسی دارو و نانولوله، به دلیل ایجاد پیوند بین مولکولی در آن‌ها دستخوش تغییر شده است. پیش از فرایند جذب، در نانولوله بور نیتريد طول پیوند B-N برابر با 1.450 \AA و زاویه‌های B-N-B و N-B-N به ترتیب برابر با 117.9° و 119.7° است. از نظر ماهیت، پیوندهای بین مولکولی در این پژوهش را می‌توان به پیوند هیدروژنی، پیوند تریل و دیگر برهمکنش‌های واندروالسی تقسیم بندی نمود. پیوند تریل شامل یک برهمکنش π از اتم‌های گروه ۱۳ جدول تناوبی به عنوان اسید لوئیس با یک گونه غنی از پروتون می‌باشد، مانند بر هم کنش B...O، که اتم بور متعلق به نانولوله و اتم اکسیژن مربوط به Pen با هم‌دیگر پیوند بین مولکولی تریل دارند. جالب است بدانید که در ساختارهای مورد مطالعه، به طور میانگین، پیوند هیدروژنی N...H کوتاه‌ترین فاصله بین مولکولی را دارد و پس از آن پیوند تریل B...O قرار دارد و طولانی‌ترین فاصله مربوط به پیوندهای غیر کووالانسی N...C و N...S می‌باشد.

طبق جدول ۲، کوتاه‌ترین فاصله بین مولکولی (2.030 \AA) مربوط به پیوند هیدروژنی N...H در کمپلکس Drug@BNNT ۵، به عنوان پایدارترین ساختار بوده و افزون بر این شامل یک پیوند تریل B...O و واندروالسی N...S نیز می‌باشد. طول پیوند B-N (1.461 \AA) نسبت به مقدار متناظر در نانولوله اولیه بلندتر در حالی که مقدارهای زاویه‌های پیوند B-N-B (115.6°) و N-B-N (119.5°) کم‌تر شده‌اند که نشان دهنده‌ی کاهش ویژگی s آن است و طولی شدن پیوند بین اتم‌های نیتروژن و بور است که درگیر برهمکنش با دارو هستند. طبق نتیجه‌ها، ساختارهای Drug@BNNT ۳ و Drug@BNNT ۱ هر کدام یک پیوند هیدروژنی با طول پیوند کوتاه‌تر نسبت به دیگر برهمکنش‌های واندروالسی خود دارند ولی دو ساختار Drug@BNNT ۴ و Drug@BNNT ۲ و واندروالسی Drug@BNNT ۲ برهمکنش‌های مولکولی ضعیف‌تری را شامل می‌شوند. بنابراین، می‌توان اظهار داشت که مقدارهای انرژی جذب به تعداد، نوع و قدرت برهمکنش‌ها بستگی دارد و کمپلکس‌های دارای پیوندهای بین مولکولی قوی‌تر مانند Drug@BNNT ۵ دارای مقادیر انرژی جذب منفی‌تر بوده و ساختارها از پایداری بیش‌تری برخوردار می‌باشند. شایان ذکر است که کوتاه‌ترین پیوند هیدروژنی (2.030 \AA) متعلق به کمپلکس Drug@BNNT ۵ بوده که دارای منفی‌ترین انرژی جذب و پایدارترین ساختار می‌باشد.

تجزیه و تحلیل نظری اتم‌ها در مولکول‌ها

نظریه کوانتومی اتم‌ها در مولکول‌ها^۱ (QTAIM) ابزار مناسبی

جدول ۲ - فاصله‌های بین مولکولی (R) بین BNNT و نزدیک‌ترین اتم‌های داروی پنی‌سیلامین

نام کمپلکس	پیوند	R (Å)
Drug@BNNT ۱	N24-H130	2/639
	N4-H133	3/525
	B43-O128	2/962
Drug@BNNT ۲	N24-H139	3/155
	N44-C137	3/876
Drug@BNNT ۳	N56-H131	2/479
	N59-H136	3/623
	N76-H140	3/178
Drug@BNNT ۴	N79-H138	3/518
	N39-H139	3/068
	N59-S133	4/251
Drug@BNNT ۵	N59-H124	3/240
	N36-S133	4/897
	N56-H132	2/030
	B58-O128	3/027

مقدارهای منفی H_{ad} و S_{ad} کمپلکس‌ها به ترتیب در گستره‌ی $0.19-18.61$ و $39.11-30.58$ kJ/mol قابل دیدن است. شایان ذکر است که مقدارهای منفی آنتروپی به دلیل تشکیل یک کمپلکس از دو ماده اولیه خیلی دور از انتظار نیست. در پایان با توجه به مقدارهای مثبت G_{ad} ، غیر خود به خودی بودن فرایند جذب دارو قابل استنباط است.

تجزیه و تحلیل پارامترهای هندسی

پارامترهای هندسی نقش اساسی در تفسیر برهمکنش‌های داروی ضد سرطان پنی‌سیلامین با نانولوله‌ی بور نیتريد در سامانه رسانش دارو دارند. فاصله‌ی بین مولکول‌ها به قدرت جذب دارو توسط نانولوله حساس است به عبارتی هر چه نانولوله، دارو را به سمت خود جذب کند فاصله بین دارو و نانولوله کاهش می‌یابد و پیوند قوی‌تری بین آن‌ها ایجاد می‌شود. در نتیجه برای همه ساختارها، فاصله بین مولکولی جذب شونده و جاذب در مکان اتصال دارو به نانولوله بررسی شده است و نتیجه‌ها در جدول ۲ قابل دیدن است. نانو لوله تک جداره‌ی بور نیتريد شکل صندلی (۵،۵) دارای ۱۲۰ اتم است که طول و قطر نانوله بور نیتريدی به ترتیب حدود $13/187$ و $7/130 \text{ \AA}$ است. روشن است که برخی

(۱) Quantum Theory of Atoms in Molecules

جدول ۳ - برخی از پارامترهای مکان شناسی کمپلکسها (برحسب $10^2 \text{ au} \times$ به جز G/V و E_{sp})

نام کمپلکس	پیوند	ρ_{BCP}	$\nabla^2 \rho_{BCP}$	H_{BCP}	$-G/V$	$-E_{sp}$ (kJ/mol)
Drug@BNNT ۱	N۲۴-H۱۳۰	۰/۷۷	۲/۲۰۸	-۰/۵۹	۱/۱۴	۵/۶۸
	N۴-H۱۲۳	۰/۱۶۴	۰/۵۷۴	-۰/۴۴	۱/۷۷	۰/۷۴
	B۴۳-O۱۲۸	۰/۷۴۵	۲/۶۰۳	-۰/۷۵	۱/۱۵	۶/۵۸
Drug@BNNT ۲	N۲۴-H۱۳۹	۰/۳۱۶	۰/۹۸۶	-۰/۵۵	۱/۴۰	۱/۸
	N۴۴-C۱۳۷	۰/۲۰۸	۰/۷۳۸	-۰/۴۳	۱/۴۴	۱/۲۹
Drug@BNNT ۳	N۵۶-H۱۳۱	۱/۰۹۱	۳/۱۳۸	-۰/۵۸	۱/۰۹	۸/۷۹
	N۵۹-H۱۳۶	۰/۱۳۴	۰/۵۰۵	-۰/۳۴	۱/۵۸	۰/۷۷
	N۷۶-H۱۴۰	۰/۳۰۷	۰/۹۳۳	-۰/۵۰۵	۱/۳۸	۱/۷۴
	N۷۹-H۱۳۸	۰/۱۷	۰/۵۸۱	-۰/۴۳	۱/۷۲	۰/۷۸
Drug@BNNT ۴	N۳۹-H۱۳۹	۰/۳۵۹	۱/۰۷۰	-۰/۵۷	۱/۳۷	۲/۰۲
	N۵۹-S۱۳۳	۰/۱۹۹	۰/۶۲۴	-۰/۴۲	۱/۵۹	۰/۹۴
	N۵۹-H۱۲۴	۰/۲۶	۰/۸۲۱	-۰/۵۰	۱/۴۷	۱/۳۹
Drug@BNNT ۵	N۳۶-S۱۳۳	۰/۰۵۳	۰/۲۱۰	-۰/۱۷	۱/۹۳	۰/۲۴
	N۵۶-H۱۳۲	۲/۴۷۳	۵/۶۵۳	-۰/۰۷۹	۰/۹۵	۲۰/۶
	B۵۸-O۱۲۸	۰/۷۴	۲/۳۱۸	-۰/۰۶۴	۱/۱۴	۵/۹۳

با قدرت‌های گوناگون در سامانه‌های مورد مطالعه می‌باشد. از سوی دیگر، مقدارهای مثبت $\nabla^2 \rho$ حاکی از حضور برهمکنش‌های ضعیف و اندروالسی و برهمکنش‌های لایه- بسته مانند پیوند هیدروژنی دارد. همچنین براساس طبقه‌بندی روزاس و همکاران [۲۳] $\nabla^2 \rho > 0$ و $H(r) > 0$ نشان‌دهنده پیوند هیدروژنی ضعیف، $\nabla^2 \rho < 0$ و $H(r) < 0$ نشان‌دهنده پیوند هیدروژنی متوسط، و $\nabla^2 \rho < 0$ و $H(r) < 0$ نشان‌دهنده پیوند هیدروژنی قوی می‌باشد. در این پژوهش، بیش‌تر پیوندها به دلیل وجود $H(r) > 0$ ، ضعیف به حساب می‌آیند و تنها پیوند هیدروژنی بین مولکولی N۵۶...H۱۳۲ در کمپلکس Drug@BNNT ۵ دارای $H(r)$ منفی است و در طبقه پیوند هیدروژنی با قدرت متوسط قرار می‌گیرد. همچنین بیش‌ترین مقدار ρ_{BCP} (۰/۰۲۴۷۳ a.u) و $\nabla^2 \rho_{BCP}$ (۰/۰۵۶۵۳ a.u) نیز متعلق به این پیوند است که قوی‌ترین برهمکنش به حساب می‌آید و کوتاه‌ترین فاصله بین مولکولی و پایدارترین ساختار را نیز شامل می‌شود. افزون بر این، روش چگالی انرژی پتانسیل الکترونی^۵ (PED) که توسط اسپینوزا و همکاران [۲۴] ارائه شد برای تخمین انرژی پیوند هیدروژنی و دیگر برهمکنش‌های بین مولکولی سامانه‌های مورد مطالعه به کار رفته است. بر طبق این معادله انرژی یک پیوند هیدروژنی می‌تواند به عنوان نصف مقدار چگالی انرژی پتانسیل الکترونی محاسبه شود.

به‌منظور بررسی برهمکنش‌های گوناگون به‌ویژه پیوند هیدروژنی بین مولکولی و درون مولکولی است. یکی از برتری‌های این نظریه آن است که می‌توان اطلاعاتی درباره تغییر توزیع الکترون و تشکیل پیوند یا کمپلکس به دست آورد. در نظریه AIM مفهوم پیوند شیمیایی و قدرت پیوند برحسب تابع چگالی الکترون بیان می‌شود [۲۲]. این نظریه از ویژگی‌های مکان شناسی چگالی الکترون استفاده می‌کند و به این وسیله پیوند شیمیایی را از روش مسیر پیوند و نقطه بحرانی پیوند^۱ (BCP) تعریف می‌نماید. در این بخش از پژوهش، با استفاده از نظریه QTAIM مسیر پیوند بین مولکولی و توصیف‌گرهای متناسب نقاط بحرانی مانند چگالی الکترون^۲ (ρ_{BCP})، لاپلاسیان^۳ ($\nabla^2 \rho_{BCP}$)، مقدار محلی چگالی انرژی الکترون در نقطه بحرانی^۴ (H_{BCP})، چگالی انرژی پتانسیل الکترون (V_{BCP}) و مقدار فاکتور $-G(r)/V(r)$ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است. این پارامترها برای کمپلکس‌های هیبریدی در جدول ۳ گردآوری شده است و نمودار آن‌ها در شکل ۱ به نمایش گذاشته شده است.

چگالی الکترون یکی از مهم‌ترین پارامترها برای توصیف برهمکنش‌های بین مولکولی به شمار می‌آید. بر اساس نتیجه‌ها مقدارهای ρ_{BCP} مولکول‌ها در گستره ۰/۰۰۰۵۳-۰/۰۲۴۷۳ a.u گزارش شده است که تأکید ی بر حضور برهمکنش‌های متنوع

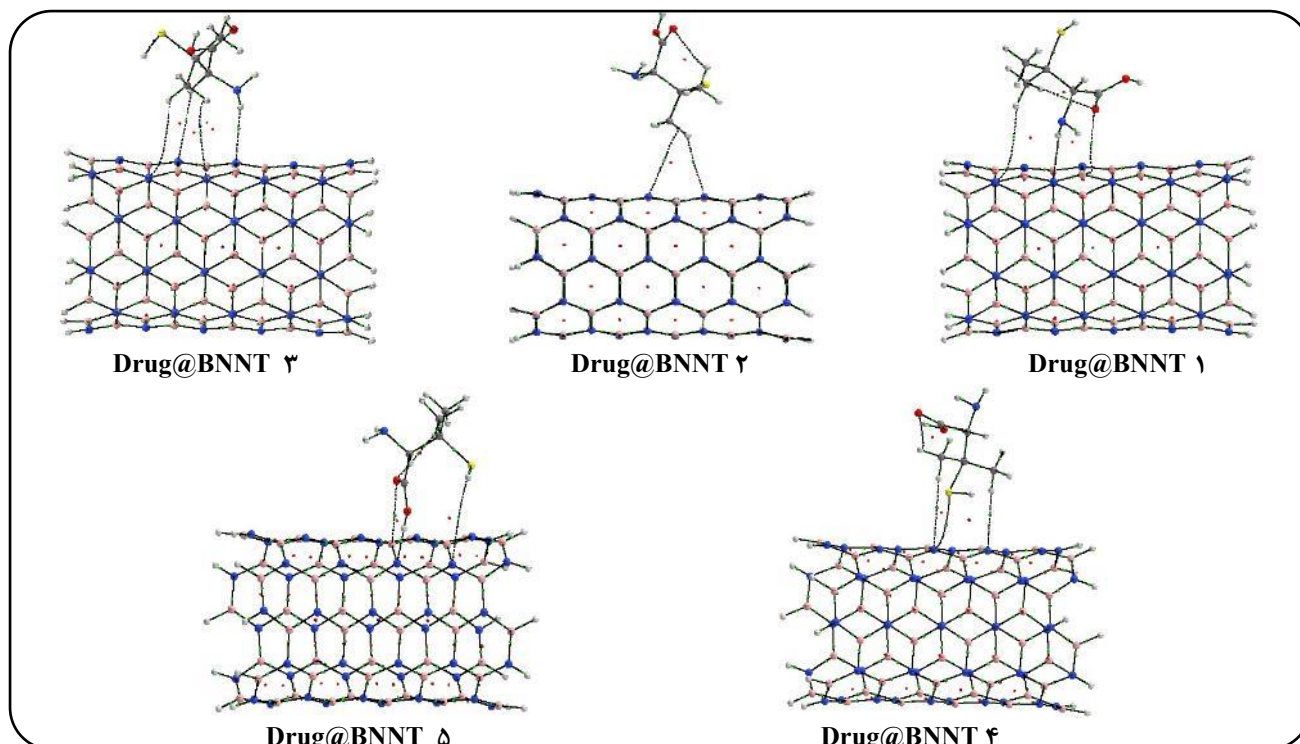
(۱) Bond Critical Point

(۲) Electron density

(۳) Laplacian

(۴) The total electron energy density at BCP

(۵) Potential energy density method



شکل ۱ - نمودارهای به دست آمده از تجزیه و تحلیل QTAIM

پیوندهای غیر کووالانسی بزرگتر از یک و برای پیوندهای هیدروژنی جزئی کووالانسی بین ۰/۵ و ۱ است. طبق نتیجه‌های جدول این نسبت برای پیوندهای هیدروژنی همانند $N_{56} \dots H_{132}$ کم‌تر از یک و نشان دهنده ویژگی الکترواستاتیکی آن است. که نسبت به دیگر برهمکنش‌ها قوی‌تر به شمار می‌رود. در حالی که مقدارهای $-G(r)/V(r)$ برای دیگر پیوندهای هیدروژنی، تریل و واندروالسی بزرگتر از عدد یک است و تأکید بر ویژگی غیر کووالانسی آن‌ها دارد.

تجزیه و تحلیل اوربیتال‌های مولکولی

یک شاخص دیگر برای بررسی و توصیف قدرت پیوند بین مولکولی، انرژی پایداری به دست آمده از عدم استقرار الکترون (E^2) است که از تجزیه و تحلیل نظریه‌ی اختلال مرتبه دوم بر مبنای اوربیتال‌های طبیعی پیوندی^۱ (NBO) به دست می‌آید. این مقدار با میزان انتقال بار جفت الکترون تنه‌های گروه پروتون گیرنده به اوربیتال ضدپیوندی متعلق به گروه پروتون دهنده متناسب است که به عنوان یک عامل مهم در تشکیل پیوند بین مولکولی دخالت دارد. تجزیه و تحلیل NBO برای همه ساختارها انجام شده است و انرژی انتقال بار^۲ (E_{CT}) در برهم‌کنش‌های بین مولکولی محاسبه

$$E_{sp} \approx V(\Gamma_{BCP})^2 \quad (4)$$

مقدارهای انرژی اسپینوزا برای همه برهمکنش‌ها در جدول ۳ قابل دیدن است و از آنجا که در هر سامانه یک یا چند پیوند بین مولکولی وجود دارد مجموع انرژی اسپینوزا ($\sum E_{sp}$) برای هر سامانه محاسبه و گزارش شده است و مقدار این پارامتر در حدود $26/80 - 3/09$ kJ/mol قرار دارد. همانند نتیجه‌های انرژی جذب، بزرگ‌ترین مقدار انرژی اسپینوزا (kJ/mol) $N_{56} \dots H_{132}$ متعلق به پیوند هیدروژنی $N_{56} \dots H_{132}$ در مولکول Drug@BNNT ۵ بوده و بیش‌ترین مقدار مجموع انرژی اسپینوزا نیز متعلق به همین ساختار است. از نظر انرژی پیوندهای بین مولکولی کمپلکس‌ها یک نظم همانند با انرژی جذب دیده می‌شود:

$$Drug@BNNT 5 < Drug@BNNT 1 < Drug@BNNT 3 < Drug@BNNT 2 < Drug@BNNT 4$$

براساس نظم بالا می‌توان بیان کرد که نتیجه‌های این قسمت با دستاوردهای بخش‌های پیشین همخوانی درخشانی دارند. بنابراین انرژی اسپینوزا توصیف‌گر خوبی برای تخمین قدرت پیوندهای بین مولکولی به شمار می‌آید. سرانجام ماهیت پیوند بین مولکولی را می‌توان با استفاده از $-G(r)/V(r)$ ارزیابی کرد. مقدار این نسبت برای

(۱) Natural Bond Orbitals

(۱) Charge Transfer Energy

جدول ۴ - برخی پارامترهای تجزیه و تحلیل NBO کمپلکسها در سطح محاسباتی B3LYP/6-31G(d,p)

نام کمپلکس	پیوند	انتقال بار	E _{CT}	انتقال بار	E _{CT}	انتقال بار	E _{CT}	E _{tot}
Drug@BNNT ۱	N۲۴-H۱۳۰ N۴-H۱۲۳ B۴۳-O۱۲۸	$\pi_{NB} \rightarrow \sigma_{NH}^*$ $LP(O) \rightarrow \sigma_{NB}^*$	۱/۳۸ ۰/۷۴	LP(O) → π^*_{NB}	۲/۹۶			۱/۳۸ ۳/۷
Drug@BNNT ۲	N۲۴-H۱۳۹ N۴۴-C۱۳۷	$\pi_{NB} \rightarrow \sigma_{CH}^*$	۰/۱۷					۰/۱۷
Drug@BNNT ۳	N۵۶-H۱۳۱ N۵۹-H۱۳۶ N۷۶-H۱۴۰ N۷۹-H۱۳۸	$\pi_{NB} \rightarrow \sigma_{NH}^*$ $\pi_{NB} \rightarrow \sigma_{CH}^*$	۱/۵۲ ۰/۱۷	$\sigma_{NH} \rightarrow \sigma^*_{NB}$	۰/۱۷			۱/۵۲ ۰/۳۴
Drug@BNNT ۴	N۳۹-H۱۳۹ N۵۹-S۱۳۳ N۵۹-H۱۲۴	$\pi_{NB} \rightarrow \sigma_{CH}^*$ $LP(S) \rightarrow \pi^*_{NB}$ $\pi_{NB} \rightarrow \sigma_{CH}^*$	۰/۱۱ ۰/۳ ۰/۱۱					۰/۱۱ ۰/۳ ۰/۱۱
Drug@BNNT ۵	N۳۶-S۱۳۳ N۵۶-H۱۳۲ B۵۸-O۱۲۸	$\sigma_{NB} \rightarrow \sigma_{NH}^*$ $LP(O) \rightarrow \sigma_{NB}^*$	۰/۵۵ ۰/۶۷	$\pi_{NB} \rightarrow \sigma^*_{NH}$ LP(O) → π^*_{NB}	۷/۹۵ ۳/۹۹	$\sigma_{OH} \rightarrow \sigma^*_{NB}$	۰/۲۹	۸/۷۹ ۴/۶۶

و BNNT می‌باشند. هر چند که برای مولکول Drug@BNNT ۲ و انرژی انتقال باری گزارش نشده است این مولکول شامل کمترین مقدار انرژی جذب و اسپینوزا است. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که تجزیه و تحلیل NBO قادر به تشخیص ضعیف‌ترین برهمکنشها در ناپایدارترین ساختارهای ممکن در این پژوهش نمی‌باشد.

تجزیه و تحلیل اوربیتال‌های جبهه‌ای

از تجزیه و تحلیل اوربیتال‌های جبهه‌ای به منظور ndnk و ارزیابی انتقال‌های درون مولکولی کمپلکسها استفاده شده است که بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده HOMO و پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده LUMO نامیده می‌شود. اوربیتال‌های مولکولی به‌عنوان یکی از پارامترهای اساسی در واکنش‌های شیمیایی شناخته می‌شوند. به‌صورتی که اوربیتال مولکولی HOMO توانایی از دست دادن الکترون دارد و LUMO نیز توانایی پذیرش الکترون دارد [۲۵]. نکته دارای اهمیت دیگر اختلاف انرژی بین اوربیتال‌های مولکولی جبهه‌ای می‌باشد برای این که نقش اساسی در پدیده انتقال بار دارد و به درک و شفاف سازی پایداری سینتیکی کمک شایانی می‌کند. از لحاظ شیمی کوانتومی نیز پارامتر مهمی به شمار می‌آید زیرا اختلاف انرژی بین این دو تراز منعکس‌کننده‌ی فعالیت شیمیایی و زیستی مولکول مورد نظر خواهد بود چون منجر به تغییرهایی در بار جزئی و ممان دو قطبی مولکول ایجاد می‌شود [۲۶]. در این بخش تجزیه و تحلیل اوربیتال‌های مولکولی جبهه‌ای برای

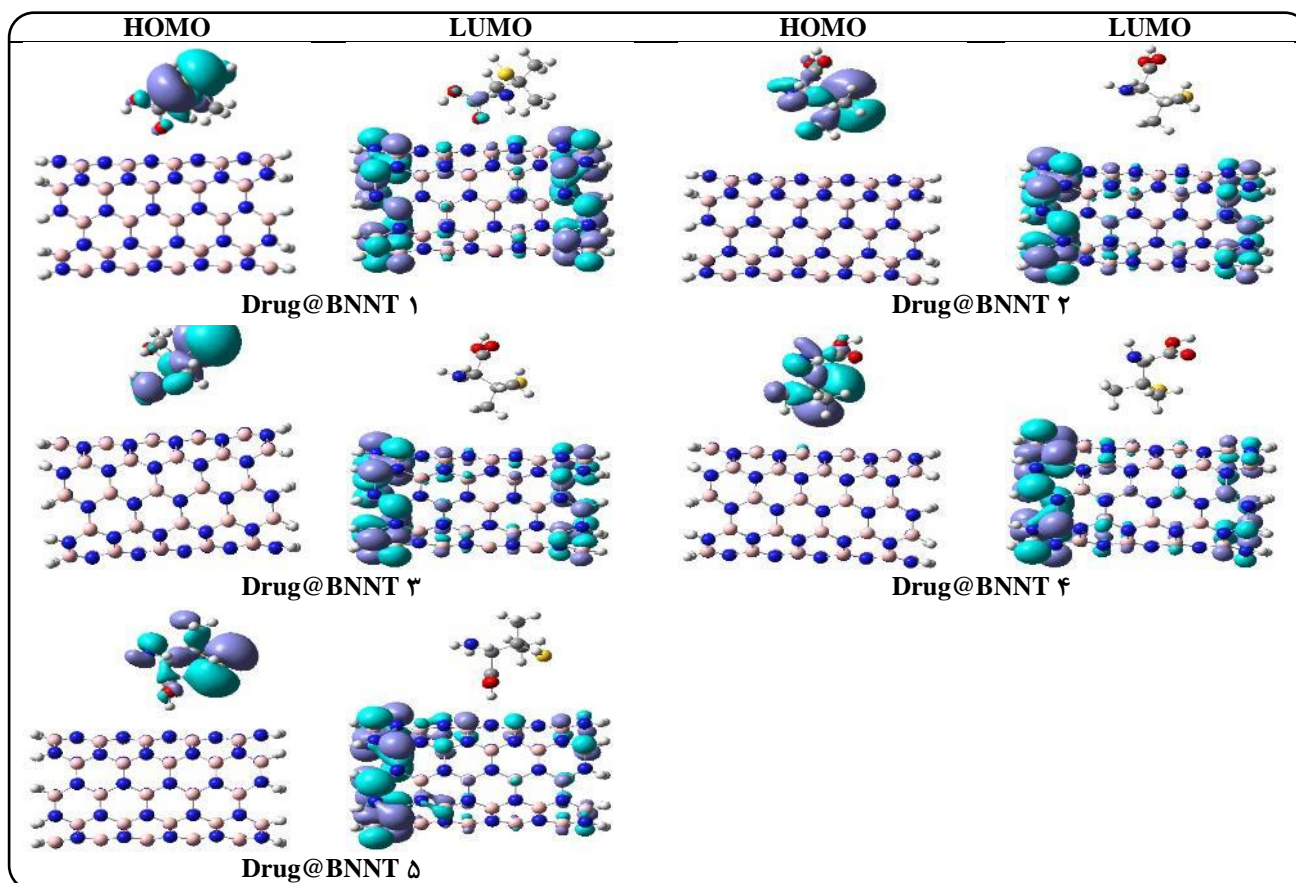
و نتیجه‌ها در جدول ۴ به نمایش گذاشته شده است.

جالب است بدانید که انواع گوناگونی از انتقال بار مانند انتقال الکترون‌های پیوندی (BD) یا غیر پیوندی (LP) اتم‌های دارو (الکترون‌های غیر پیوندی O، S و N) به اوربیتال‌های ضدپیوندی (π^*_{BD}) نانولوله بور نیتريد (NB) در این پژوهش دیده شد. براساس نتیجه‌های موجود، به طور کلی انرژی انتقال‌های بار $\Sigma LP O \rightarrow \pi^*$ و $\pi_{NB} \rightarrow \sigma^*_{NH}$ نسبت به سایر انتقال‌ها بیشتر است و در این میان بیش‌ترین انرژی‌های انتقال بار به ترتیب متعلق به $\pi_{NB} \rightarrow \sigma^*_{NH}$ در پیوند N۵۶...H۱۳۲ (۷/۹۵ kcal/mol) و $LPO \rightarrow \pi^*_{NB}$ مربوط به پیوند B۵۸-O۱۲۸ (۳/۹۹ kcal/mol) در کمپلکس Drug@BNNT ۵ می‌باشند. افزون بر این، بیش‌ترین مقدار برای انرژی انتقال بار کل (E_{Total}) نیز مربوط به همین پیوند هیدروژنی است که متعلق به پایدارترین ساختار است. به بیان دیگر مهم‌ترین برهمکنش دهنده-پذیرنده الکترون بین مولکول دارو و نانولوله را شامل می‌شود که با سایر نتیجه‌ها در توافق است.

افزون بر این، ترتیب خاص کمپلکس‌های هیبریدی بر اساس انرژی انتقال بار کل به شرح cdv است:



این مشاهدتها با نتیجه‌های انرژی جذب، پارامترهای هندسی در توافق کامل است و بیانگر برهمکنش فیزیکی بین مولکول Pen



شکل ۲ - تصویرهای اوربیتال مولکولی جبهه‌های HOMO و LUMO برای همه سامانه‌های مورد مطالعه

$\text{Drug@BNNT } 5 < \text{Drug@BNNT } 3 < \text{Drug@BNNT } 1 < \text{Drug@BNNT } 2 < \text{Drug@BNNT } 4$

افزون بر این، E_g بر روی قدرت پیوند نیز تأثیرگذار است. به عبارت دیگر، E_g کم‌تر با انرژی برهمکنش بین مولکولی بیشتر همراه است. وقتی که این پارامتر کاهش می‌یابد، برهمکنش دهنده-پذیرنده الکترون رخ می‌دهد و یک پیوند بین مولکولی ایجاد می‌شود. روشن است که هر چه اختلاف انرژی بین اوربیتال‌های مولکولی جبهه‌ای کم‌تر باشد قدرت برهمکنش افزایش می‌یابد. کم‌ترین مقدار E_g متعلق به $\text{Drug@BNNT } 5$ می‌باشد که تأکیدی بر قدرت پیوند بین مولکولی بیشتر آن است.

افزون بر این، اوربیتال‌های مولکولی HOMO و LUMO، برخی توصیفگرهای کوانتوم مولکولی را مورد بررسی قرار داده تا واکنش پذیری مولکول‌ها را ارزیابی کنیم. توصیفگرهای مورد مطالعه شامل پتانسیل شیمیایی^(۱) (μ)، سختی کل^(۲) (η)، نرمی کل^(۳) (S) و شاخص

همه کمپلکس‌ها صورت گرفته است و تصویرهای آن‌ها در شکل ۲ منعکس شده است. همان گونه که دیده می‌شود چگالی الکترون اوربیتال مولکولی HOMO بر روی مولکول داروی Pen و چگالی الکترون LUMO در نانولوله‌های بور نیتريد تجمع یافته است و انتقال بار از سمت دارو به نانولوله را به روشنی نشان می‌دهد [۲۷]. مقدارهای اوربیتال مولکولی HOMO و LUMO نانولوله BNNT(۵،۵) به ترتیب برابر با $-6/444$ eV و $-0/106$ است و هدایت الکتریکی ضعیفی را نشان می‌دهد. ولی نتیجه‌های جدول ۵ بیانگر این مطلب است که پس از فرایند جذب مقدار انرژی تراز HOMO اندکی افزایش می‌یابد و در حالی که مقدار انرژی تراز LUMO در این سامانه‌ها کاهش می‌یابد.

بنابراین روشن است که اختلاف انرژی بین دو تراز HOMO و LUMO یا E_g به تقریب کاهش می‌یابد. در نتیجه بر این اساس یک ترتیب ویژه برای کمپلکس‌ها و نانولوله بور نیتريد (۵،۵) می‌توان نوشت:

(۱) Chemical potential

(۳) Global softness

(۲) Global hardness

جدول ۵ - انرژی اوربیتال مولکولی های HOMO و LUMO، اختلاف انرژی بین اوربیتال مولکولی ها (Eg)، پتانسیل شیمیایی (μ)، سختی کل (η)، نرمی کل (S) و شاخص الکترون دوستی (ω) برای ساختارهای مورد مطالعه (واحد همه پارامترها بر حسب eV)

نام مولکول	E _{HOMO}	E _{LUMO}	E _g	μ	η	S	ω
Pen	-۸/۷۶۶	۰/۰۶۹	۸/۸۳۵	-۴/۳۴۸	۴/۴۱۷	۰/۱۱۳	۲/۱۴
BNNT(۵,۵)	-۶/۴۴۴	-۰/۱۰۶	۶/۳۳۸	-۳/۲۷۵	۳/۱۶۹	۰/۱۵۸	۱/۶۹۳
Drug@BNNT ۱	-۶/۷۷۹	-۰/۱۰۴	۶/۶۷۴	-۳/۴۴۱	۳/۳۳۷	۰/۱۵	۱/۷۷۴
Drug@BNNT ۲	-۶/۸۳۱	-۰/۱۱۰	۶/۷۲۱	-۳/۴۷۱	۳/۳۶۰	۰/۱۴۹	۱/۷۹۳
Drug@BNNT ۳	-۶/۷۸۰	-۰/۱۷۶	۶/۶۰۴	-۳/۴۷۸	۳/۳۰۲	۰/۱۵۱	۱/۸۳۱
Drug@BNNT ۴	-۶/۷۹۴	-۰/۰۷	۶/۷۲۴	-۳/۴۳۲	۳/۳۶۲	۰/۱۴۹	۱/۷۵۲
Drug@BNNT ۵	-۶/۷۳۳	-۰/۱۳۱	۶/۶۰۲	-۳/۴۳۲	۳/۳۰۱	۰/۱۵۱	۱/۷۸۴

نتیجه گیری

در این پژوهش، فرایند جذب داروی ضدسرطان پنی سیلامین بر روی دیواره خارجی نانولوله بور نیتريد شکل صندلی در سطح محاسباتی B3LYP/6-31G(d,p) مورد مطالعه قرار گرفت. طبق نتیجه های DFT-D3 و DFT-D3 فرایند جذب برای همه کمپلکس ها از نظر انرژی یک فرایند دلخواه و دارای انرژی جذب منفی می باشند؛ منفی ترین مقدار انرژی جذب (E_{ad}) (-۲۴/۸۸ kJ/mol) و آنتالپی جذب (H_{ad}) (-۱۸/۶۱ kJ/mol) متعلق به کمپلکس Drug@BNNT ۵ است که پایدارترین ساختار به شمار می رود. همچنین برخی از پارامترهای هندسی دارو و نانولوله در اثر فرایند جذب و ایجاد برهمکنش بین مولکولی دستخوش تغییر می شوند. به عنوان نمونه پس از فرایند جذب طول پیوند B-N نانولوله در قسمت اتصال دارو، بلندتر شده در حالی که مقادیر زاویه های پیوند B-N-B و N-B-N کم تر می شوند. این تغییرها نشان دهنده ی کاهش خصلت s آن است. از سویی طولیل شدن پیوند بین اتم های نیتروژن و بور نشان دهنده برهمکنش نانولوله با دارو است. از دیدگاه نظریه QTAIM چند نوع برهمکنش بین مولکولی بین دارو و نانولوله ایجاد شده است و مهم ترین آن ها پیوند هیدروژنی است زیرا مقدار چگالی الکترونی بیش تری نسبت به برهمکنش های تریل و واندروالسی دارد. شایان ذکر است که بزرگ ترین مقدار ρ_{BCP} و $\nabla^2\rho_{BCP}$ متعلق به پیوند هیدروژنی H۱۳۲...N۵۶ در کمپلکس Drug@BNNT ۵ است در نتیجه قدرت این پیوند بین مولکولی نسبت به سایر برهمکنش ها در همه ساختارها بیش تر است.

تجزیه و تحلیل NBO نیز پیش بینی می کند که انتقال بار از سوی داروی ضد سرطان به سوی نانولوله های بور نیتريد صورت می پذیرد و نتیجه ها نشان می دهد که چگالی الکترون HOMO بر روی دارو مستقر

الکتروفیلی^۱ (ω) است [۲۸ تا ۳۰]. معادله های مربوط به این شاخص ها در زیر به نمایش درآمده اند.

$$\eta = E_{LUMO} - E_{HOMO} / 2 \quad (۵)$$

$$\mu = E_{LUMO} + E_{HOMO} / 2 \quad (۶)$$

$$S = 1/2\eta \quad (۷)$$

$$\omega^2 = \mu^2/2\eta \quad (۸)$$

همه توصیفگرهای کوانتومی برای کمپلکس های Drug@BNNTs در جدول ۵ گردآوری شده است. از آنجا که پایداری مولکول به فاکتور سختی ارتباط دارد و سختی یک ابزار مفیدی برای درک و تفسیر واکنش پذیری شیمیایی مولکول مورد مطالعه به شمار می رود. توصیفگرهای کوانتومی با انجام فرایند جذب دستخوش تغییر و تحول می شوند. بدین صورت که پس از فرایند جذب، سختی و پتانسیل شیمیایی در کمپلکس ها کاهش خواهد یافت در حالی که الکتروفیلی و نرمی افزایش می یابد. به جز چند مورد استثنا، بر طبق نظریه پیرسون^۲ (MHP) ساختار دارای کم ترین انرژی دارای بیش ترین سختی شیمیایی است. بر اساس دستاوردهای بالا، می توان اظهار داشت که نظم فاکتور سختی شبیه به نظم E_g در کمپلکس های مورد مطالعه می باشد. جالب است بدانید، کمپلکس Drug@BNNT ۵ با وجود پایدار بودن کم ترین مقدار سختی را نسبت به دیگر سامانه های مورد مطالعه دارا است. بیش ترین مقدار شاخص الکترون دوستی و نرمی نیز متعلق به کمپلکس نام برده می باشد که تاییدی بر هماهنگی عالی بین نتیجه های سختی و پتانسیل شیمیایی خواهد بود. سرانجام، نتیجه های بالا همخوانی خوبی را با دستاوردهای پیشین در این پژوهش نشان می دهند.

(۱) Electrophilicity index Natural Bond Orbitals

(۲) Pearson's maximum hardness principle

Density Functional Theory	DFT	بوده در حالی که چگالی الکترون LUMO بر روی BNNT قرار گرفته
Dipole moment	M	است. نتیجه شایان توجه دیگر این است که پس از فرایند جذب، مقدار
Electron density	ρ	انرژی اوربیتال مولکولی HOMO به طور ملایم افزایش می‌یابد ولی
Electrophilicity index	ω	مقدار انرژی LUMO در همه سامانه‌های مورد مطالعه کاهش می‌یابد
π -Electron delocalization	π -ED	بنابراین مقدار اختلاف انرژی بین دو اوربیتال مولکولی (Eg) کاهش
Enthalpy adsorption	H _{ad}	پیدا می‌کند و این تغییرها منجر به افزایش هدایت الکتریکی کمپلکس‌های
Entropy adsorption	S _{ad}	نانویی پس از فرایند جذب می‌شود. افزون بر این، توصیفگرهای کوانتومی
Global hardness	H	در اثر فرایند جذب تغییر خواهند کرد بدین صورت که فاکتور سختی و
Global softness	S	پتانسیل شیمیایی کاهش خواهند یافت در حالی که شاخص الکترون
Highest occupied molecular orbital	HOMO	دوستی و نرمی افزایش مقدار خواهند داشت. سرانجام می‌توان گفت
Intramolecular Hydrogen Bond	IMHB	فرایند جذب Pen بر روی دیواره خارجی نانولوله بور نیتريد شکل صندلی
Laplacian	$\nabla^2\rho$	یک جذب فیزیکی است و از نظر انرژی دلخواه است.
Local Potential Energy Density Method	PED	
Lone pair-lone pair	lp-lp	
Lowest unoccupied molecular orbital	LUMO	
Natural Bond Orbital	NBO	
Pearson's maximum hardness principle	MHP	
Potential Energy Density	PED	
Single Wall Carbon Nano Tube	SWCNT	
Gibbs free energy adsorption	G _{ad}	

فهرست نمادها

Adsorption energy	E _{ad}
Angstrom	Å
Atom In Molecule	AIM
Bond Critical Point	BCP
Boron Nitride Nano Tubes	BNNTs
Carbon Nano Tubes	CNTs

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۷/۲۵؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۰/۰۲

مراجع

- [1] Bhushan B., "Handbook of Nanotechnology", Berlin, Springer Verlag (2004).
- [2] Khan D.R., *The Use of Nanocarriers for Drug Delivery in Cancer Therapy*. *Journal of Cancer Science & Therapy*, **2(3)**: 58-62 (2010).
- [3] Hughes G.A., *Nanostructure-Mediated Drug Delivery*, *Nanomedicine in Cancer*, **1**: 47-72 (2017).
- [4] De Villiers M. M., Pomanong A., Glen S. K., "Nanotechnology in Drug Delivery", USA: AAPS Press, (2009).
- [5] Arias J. L., "Nanotechnology and Drug Delivery, Volume One: Nanoplatfroms in Drug Delivery", USA: CRC Press (2014).
- [6] Iijima S., *Helical Microtubules of Graphitic Carbon*, *Nature*, **354**: 56-58 (1991).
- [7] Chang, C.W., Fennimore, A.M., Afanasiev, A., Okawa, D., Ikuno, T., Garcia, H., Li, Deyu., Majumdar, A., Zettl, A., *Isotope Effect on the Thermal Conductivity of Boron Nitride Nanotubes*, *Phy. Rev. Lett*, **97**: 085901 (2006).
- [8] Zhi C.Y., Bando Y., Tang C.C., Huang Q., Golberg D., *Boron Nitride Nanotubes: Functionalization and Composites*, *Journal of Materials Chemistry*, **18**: 3900-3908 (2008).
- [9] Garel J., Leven I., Zhi C., Nagapriya K.S., Popovitz-Biro R., Golberg D., Bando Y., Hod O., Joselevich E., *Ultrahigh Torsional Stiffness and Strength of Boron Nitride Nanotubes*, *Nano Letters*, **12**: 6347-6352 (2012).

- [10] Ciofani G., Raffa V., Menciasci A., Cuschieri A., Cytocompatibility, Interactions, and Uptake of Polyethyleneimine-Coated Boron Nitride Nanotubes by Living Cells: Confirmation of Their Potential for Biomedical Applications, *Biotechnol. Bioeng.*, 101: 850-858 (2008).
- [11] Khatti Z., Hashemianzadeh S.M., Boron Nitride Nanotube as A Delivery System for Platinum Drugs: Drug Encapsulation and Diffusion Coefficient Prediction, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **88**: 291-297 (2016).
- [12] Kaur J., Singla P., Goel N., Adsorption of Oxazole and Isoxazole on BNNT Surface: A DFT Study, *Applied Surface Science*, **328**: 632-640 (2015).
- [13] Wang R., Zhang D., Liu C., DFT Study of the Adsorption of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-P-Dioxin on Pristine and Ni-Doped Boron Nitride Nanotubes, *Chemosphere*, **168**: 18-24 (2017).
- [14] Samanta P.N., Das K.K., 5-Aminolevulinic Acid Functionalized Boron-Nitride and Carbon Nanotubes as Drug Delivery Vehicles for Skin Anticancer Drugs: A Theoretical Study, *RSC Adv.*, **6**: 92547-92559 (2016).
- [15] Soltani A., Sousaraei A., Javan M.B., Eskandari M., Balakheyli H., Electronic and Optical Properties of 5-AVA Functionalized BN Nanoclusters: A DFT Study, *New J. Chem.*, **40**: 7018-7026 (2016).
- [16] Shayan K., Nowroozi A., Boron Nitride Nanotubes for Delivery of 5-Fluorouracil as Anticancer Drug: A Theoretical Study, *Applied Surface Science*, **428**: 500-513 (2018).
- [17] Materials Studio References. DS BIOVIA. Dassault Systèmes BIOVIA. Retrieved 24 January (2017).
- [18] Frisch M.J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Zakrzewski V.G., Montgomery J.A., Stratmann R.E., Burant J.C., Dapprich S., Millam J.M., Daniels A.D., Kudin K.N., Strain M.C., Farkas O., Tomasi J., Barone V., Cossi M., Cammi R., Mennucci B., Pomelli C., Adamo C., Clifford S., Ochterski J., Peterson G.A., Ayala P.Y., Cui Q., Morokama K., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Cioslowski J., Ortiz J.V., Baboul A. G., Stefanove B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Gomperts R., Martin R.L., Fox D. J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Gonzalez C., Challacombe M., P.M. Gill W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Andres J.L., Head-Gordon M., Replogle E.S., Pople J.A., C 02 (or D 01), Gaussian Inc, Pittsburgh. 2003.
- [19] Biegler-Konig F., Schonbohm J., Bayles D., AIM2000-A Program to Analyze and Visualize Atoms in Molecules, *J. Comp. Chem.*, **22**: 545-559 (2001).
- [20] Glendening E.D., Reed A.E., Carpenter J.E., Weinhold F., NBO, Version 3.1 University of Wisconsin, Madison, (1992).
- [21] Pearson R.G., *Hard and Soft Acids and Bases*, Dowden (Hutchison & Ross), Stroudsburg, (2001).
- [22] Bader, R.F.W., A Bond Path: A Universal Indicator of Bonded Interactions, *J. Phys. Chem. A*, **102**: 7314-7323 (1998).
- [23] Rozas I., Alkorta I., Elguero J., Behavior of Ylides Containing N, O, and C Atoms as Hydrogen Bond Acceptors, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**: 11154-11161 (2000).

- [24] Ciofani G., Raffa V., Menciasci A., Cuschieri A., [Folate Functionalized Boron Nitride Nanotubes and their Selective Uptake by Glioblastoma Multiforme Cells: Implications for Their Use as Boron Carriers in Clinical Boron Neutron Capture Therapy](#), *Nanoscale Res. Lett.* **4**: 113-121 (2009).
- [25] Durig J.R., Little T.S., Gounev T.K., Gardner Jr J.K., Sullivan J.F., [Infrared and Raman Spectra, Conformational Stability, Vibrational Assignment, and Ab Initio Calculations of Chloromethyl Isocyanate](#), *J. Mol. Struct.* **375**: 83-94 (1996).
- [26] Ibrahim M., Mahmoud A.A., [Computational Notes on the Reactivity of Some Functional Groups](#), *J. Comput. Theor. Nanosci.* **6**: 1523-1526 (2009).
- [27] Saikia N., Deka R.C., [Theoretical Study on Pyrazinamide Adsorption onto Covalently Functionalized \(5, 5\) Metallic Single-Walled Carbon Nanotube](#), *Chem. Phys. Lett.* **500**: 65-70 (2010).
- [28] Parr R.G., Donnelly R.A., Levy M., Palke W.E., [Theoretical Study by Density Functional Theory Method \(DFT\) of Stability, Tautomerism, Reactivity and Prediction of Acidity of Quinolein-4-One Derivatives](#), *J. Chem. Phys.* **68**: 3801-3807 (1978).
- [29] Parr R.G., Pearson R.G., [Absolute Hardness: Companion Parameter to Absolute Electronegativity](#), *J. Am. Chem. Soc.* **105**: 7512-7516 (1983).
- [30] Niazi A., Jameh-Bozorgi S., Nori-Shargh D., [Prediction of Toxicity of Nitrobenzenes Using Ab Initio and Least Squares Support Vector Machines](#), *Mater.* **151**: 603-609 (2008).