



مطالعه جذب داروی ضد سرطان کلرامبوسیل روی سطح گرافن به روش نظریه تابعی چگالی

ابوالقاسم شاملی^{۱*}، مهشاد غیور^۲، ابراهیم بلالی^۲

^۱ گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد امیدیه، امیدیه، ایران

^۲ گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی، تهران، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۶/۰۹/۱۳، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۶/۱۰/۲۴، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۶/۱۰/۱۹

چکیده

از آنجا که تزریق مستقیم داروهای هدفمند، عوارض جانبی بسیاری از جمله آسیب به سیستم عصبی را به دنبال دارد لذا بررسی محاسباتی امکان رهایش کنترل شده آن به وسیله نانو صفحات گرافن اهمیت به سزایی دارا می باشد. در این تحقیق (بر اساس پایدارترین روش محاسباتی)، جذب داروی ضد سرطان کلرامبوسیل بر روی نانو صفحه گرافن بدون ناخالصی و نیز نانو صفحات گرافن با ناخالصی نیتروژن (N) و آلومینیوم (Al) مورد مطالعه و بررسی شده است. بهترین روش، نظریه تابعی دانسته با مجموعه پایه B3LYP و مجموعه پایه * ۶-۳۱G می باشد. در ضمن به بررسی اثرات پارامترهای مختلف از قبیل دانسته حالت، انرژی جذب، خصوصیات ساختاری و اوربیتالهای پیوند طبیعی بر اساس روش پایدار بدست آمده است. بر اساس مطالعه انجام شده این نتیجه حاصل می شود که خصوصیات شیمیایی ساختارها، وابستگی زیادی به محیط الکترونی اطراف هسته ی اتم های سازنده دارد.

واژه های کلیدی: کلرامبوسیل، دانسته حالت، داروی هدفمند، نظریه تابعی دانسته، گرافن.

۱. مقدمه

استفاده از ترکیبات نانو به طور فزاینده در حال رشد است، به طوری که در تمامی جنبه های زندگی رسوخ کرده است. در این بین استفاده از ترکیبات نانو در فرآیندهای پزشکی نیز کاربرد روز افزونی پیدا کرده است. یکی از جنبه های کاربردی فناوری نانو که

*عهده دار مکاتبات: ابوالقاسم شاملی

نشانی: گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد امیدیه، امیدیه، ایران

پست الکترونیک: shameli678@gmail.com: E-mail:

تلفن: ۰۶۱۵۲۶۲۳۴۳۵

امروزه مورد توجه قرار گرفته است، استفاده از ترکیبات نانو به عنوان یک سیستم حامل دارو در درمان بیماری سرطان است در برخی موارد هم از خود این ترکیبات به عنوان اهداف درمانی بهره گرفته شده است. با توجه به پیشرفت سریع در کشف داروها و متفاوت بودن خواص فیزیکی و شیمیایی آنها، به سیستم های دارورسانی^۱ هوشمند نیاز می باشد [۱]. در روش دارورسانی هوشمند، دارو بر روی یک نانو ذره خاص به عنوان حامل دارو قرار داده می شود و به بافت بیمار در بدن می رسد. با روش های معمول مصرف دارو نظیر مصرف خوراکی و تزریقی، دارو در سراسر بدن توزیع می شود و تمام بدن تحت اثر آن دارو قرار می گیرد [۲]. برخی از داروها به شدت سمی اند و مصرف آنها بصورت معمول می تواند سبب ایجاد اثرات منفی شوند و یا اثر درمانی آنها کاهش یابد. برای مثال در بیماری های سرطانی، داروهای مصرفی سمی اند و افزایش مقدار آنها می تواند اثر معکوس بر سلامتی بیمار بگذارد و حتی منجر به مرگ بیمار شود [۳]. سیستم های دارورسانی جدید عوارض جانبی کمتر و کارایی بیشتری دارند [۴]. سیستم های دارورسانی از جهت بکارگیری مواد و فرآیند تولید، محدودیت های زیادی دارند [۵]. مواد این سیستم ها باید سازگاری زیستی با بدن داشته باشند، تا بتوانند به آسانی به دارو متصل شوند، از بدن قابل حذف باشند و فرآیند تولید نیز به دقت کنترل گردد تا محصول حاوی دارو، فعالیت بیولوژیکی دارو را کاهش ندهد [۶-۷].

در بین حامل های مختلف دارو، نانو ذرات توانایی خود را جهت انتقال دارو بصورت هدفمند اثبات کرده اند. این فناوری در تکوین طرح های جدید به منظور افزایش دسترس پذیری زیستی دارورسانی به اندام ها مؤثر است و با استفاده از آن می توان به دارورسانی هدفمند دست یافت و زمان، مکان و سرعت آزادسازی دارو را کنترل نمود [۸-۹]. بیشتر محصولات درمانی بر پایه فناوری نانو از یک سیستم دارورسانی هدفمند شامل نانو ذره و دارو تشکیل شده اند که بعنوان نسل دوم درمان های دارویی شناخته می شوند. از حامل های مورد استفاده در دارورسانی می توان به ماکرومولکولها، پلیمرها، میسل ها، نانوذرات، درخت سان ها، نانوذرات فلزی و ... اشاره کرد [۱۰-۱۲]. در مقایسه با سیستم های دارو رسانی معمول، سیستم های دارورسانی نانو می توانند فعالیت درمانی را با افزایش نیمه عمر دارو، بهبود حلالیت داروهای غیر محلول در آب و یا آزاد سازی کنترل شده دارو بهبود بخشند. کاهش اثرات سمی دارو و امکان تجمع نانو داروها در بافت های بیمار همانند تومورها بدلیل نفوذپذیری بهتر آنها، از دیگر ویژگی های نانو داروها است. با افزایش تجمع دارو در بافتهای بیمار و کاهش تجمع آن در بافت های سالم بدن، نه تنها بازده درمان بالا می رود بلکه سمیت شیمیایی آن نیز به حداقل می رسد [۱۳]. بیش از نیمی از داروها آبگریز هستند و به همین دلیل در جریان خون قابلیت حل شدن را دارند. نانو حامل های دارو قابلیت نفوذ در بافت های توموری را به دلیل تراوا بودن رگهای بافت سرطانی دارا هستند [۱۴]. به طور کل اندازه نانو ذرات حامل دارو به صورتی طراحی می شود که این ذرات بتوانند از غشای مویرگهای توده سرطانی عبور کنند و غلظت بالایی از نانو دارو در توده سرطانی ایجاد شود که به دلیل نبود سامانه لئفاوی در توده سرطانی، تراوایی و ماندگاری دارو افزایش می یابد [۱۵-۱۶]. برای رسانش مؤثر دارو توسط این نانو حامل ها به سلول های هدف و جلوگیری از شناسایی و حذف نانو ذرات توسط سامانه

¹. Drug delivery

ایمنی بدن، سطح آنها باید اصلاح شوند. با نامرئی کردن نانوذرات با ایجاد پوشش‌های پلیمری روی سطح نانو دارو و آب‌دوست ساختن نانوذرات می‌توان آنها را از حذف توسط سامانه ایمنی بدن حفظ کرد [۱۴].

فناوری نانو و استفاده از آن در سال‌های گذشته بیشتر به سمت رسانش داروهای شیمی درمانی حرکت کرده است. گسترش تحقیقات برای یافتن هدف‌های جدید در توده سرطانی، روش‌های هدف‌گیری و تثبیت نانو ذره در محل، رسانش دارو به سلول هدف و اثر درمانی آن بر روی توده سرطانی استوار است [۱۷]. تخریب زیستی نانو ذرات پس از رسانش دارو مسئله مهمی است؛ زیرا ذراتی که پس از دارورسانی تخریب نمی‌شوند، ممکن است اثرات سمی ایجاد کنند [۱۸]. مواد مختلفی مانند سرامیک‌ها، پلیمرهای طبیعی زیستی و سنتزی، چربی‌ها و فلزات در ساختن نانوذرات مورد استفاده قرار می‌گیرند. ساختار نانو ذرات ممکن است از ترکیبات آلی و یا عناصر غیر آلی مانند هسته فلزات تشکیل شده باشد [۱۹]. این ذرات دارای شکل‌های مختلف کره‌ای، انشعابی، پوسته‌ای، لوله‌ای، فلورستی، امولسیون و لیپوزومی هستند [۲۰]. داروها به دو روش جذب سطحی و به دام افتادن توسط نانو ذره، درون حامل بارگذاری می‌شوند. در روش جذب سطحی، دارو روی سطح ذرات می‌چسبد و در محیط هدف با قطع اتصال آن با سطح ذره، دارو در محیط آزاد می‌شود. در روش به دام افتادن توسط حامل، نانو ذره را درون محلول حاوی دارو قرار می‌دهند و در اثر فشار اسمزی موجود در محلول، دارو به درون حامل نفوذ می‌کند و در نهایت در محیط هدف، آزادسازی دارو انجام می‌شود [۲۱-۲۲]. هدف از این تحقیق، بررسی جذب داروی ضد سرطان کلرامبوسیل روی سطح گرافن از طریق نظریه تابعی دانسیته می‌باشد.

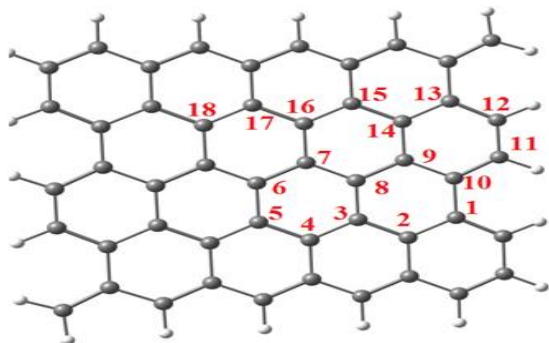
۲. روش‌های محاسباتی

ساختارها با استفاده از نرم افزار هایپرکم ۴ و گوس ویو ۳ رسم و در نرم افزار گوسین ۰۳ اجرا گردید [۲۳]. داروی ضد سرطان کلرامبوسیل، گرافن (۵،۵) و گرافن (۵،۵) با ناخالصی متفاوت آلومینیوم و نیتروژن بعنوان مدل‌های محاسباتی می‌باشند. که گرافن (۵،۵) دارای فرمول مولکولی $C_{49}H_{20}X$ که X اتم کربن، آلومینیوم و نیتروژن می‌تواند باشد. همچنین داروی کلرامبوسیل با فرمول مولکولی $C_{14}H_{19}Cl_2N_2O_2$ می‌باشد. که محاسبات از طریق نظریه تابعی دانسیته انجام شده است. در ابتدا بهترین روش را بر اساس انرژی پایدار و انرژی گپ کمتر انتخاب گردید و سپس تمام ساختارهای مدل بهینه شده اند. که روش پایدار B3LYP 6-31G* می‌باشد (شکل ۱ و ۲).

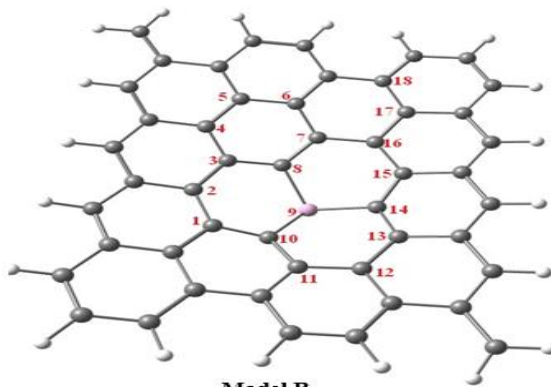
انرژی جذب بین داروی کلرامبوسیل و نانو لوله های بور نیتريد طبق رابطه ۱ بدست آمده است.

$$\Delta E_{ads} = E_{Gr-Chl} - (E_{Gr} + E_{Chl}) \quad (1)$$

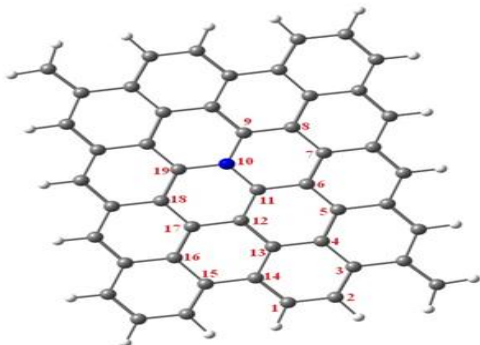
که E_{Gr} ، E_{Chl} و E_{Gr-Chl} به ترتیب انرژی مولکول گرافن، انرژی داروی کلرامبوسیل و گرافن-کلرامبوسیل می‌باشد و E_{ads} انرژی جذب مولکول داروی کلرامبوسیل روی سطح گرافن و گرافن دارای ناخالصی است. که مقدار آن بر اساس B3LYP 6-31G* بدست آمده است.



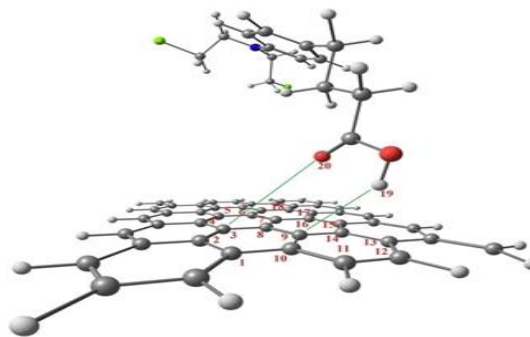
Mode A



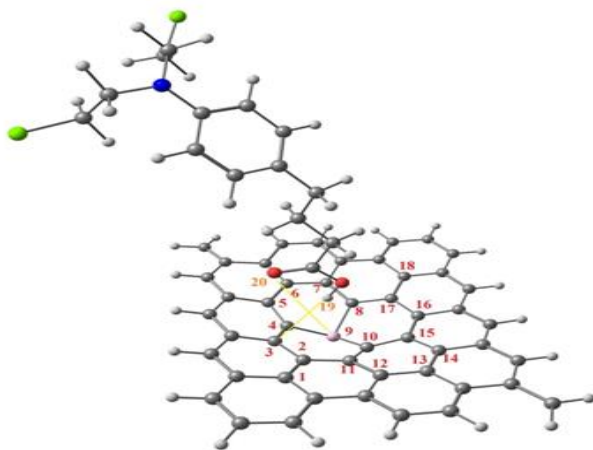
Model B



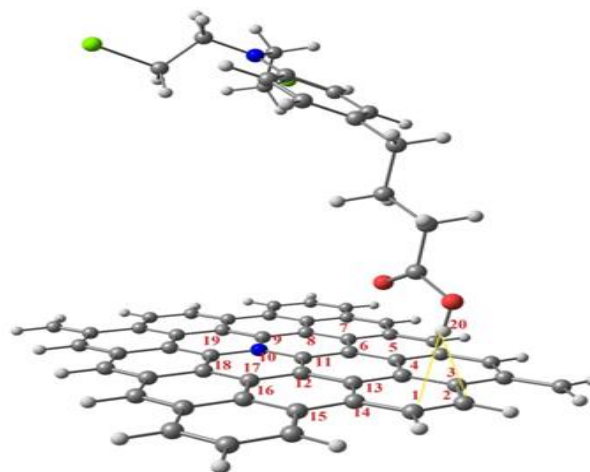
Model C



Model D



Model E



Model F



Model G

شکل ۱. بهینه سازی گرافن (مدل A)، گرافن با ناخالصی آلومینیوم (مدل B)، گرافن با ناخالصی نیتروژن (مدل C)، گرافن با ناخالصی آلومینیوم، گرافن - کلرامبوسیل (مدل D)، آلومینیوم - گرافن - کلرامبوسیل (مدل E)، نیتروژن - گرافن - کلرامبوسیل (مدل F) و کلرامبوسیل (مدل G)

۳. نتایج و بحث

۳-۱. بررسی خواص ساختاری گرافن و گرافن دارای ناخالصی N و AI

با توجه به جدول ۱ در گرافن پیوند بین کربن- کربن $1/39-1/44$ آنگستروم می‌باشد زاویه پیوندی بین کربن- کربن- کربن مقدار $121/9-118/1$ درجه تعیین شده است. وقتی کلرامبوسیل روی سطح گرافن قرار می‌گیرد بعد بهینه شدن اتم اکسیژن با شماره ۲۰ با اتم کربن ۳ و همچنین اتم هیدروژن ۲۰ با کربن ۹ به ترتیب $4/61$ و $3/46$ آنگسترم فاصله بدست می‌آید. در ناخالصی آلومینیوم- گرافن طول پیوند بین آلومینیوم- کربن و کربن- کربن به ترتیب $1/85$ و $1/4-1/47$ آنگستروم بدست آمده است همچنین زاویه پیوندی بین اتم‌های کربن- کربن- کربن و کربن- آلومینیوم- کربن به ترتیب $106/1-117/9$ و $117/9-124/8$ درجه می‌باشد که در اثر جذب کلرامبوسیل روی سطح آلومینیوم گرافن طول پیوند کربن- آلومینیوم $1/76$ آنگستروم و زاویه پیوندی کربن- آلومینیوم- کربن تقریباً 120 درجه است که زاویه پیوندی افزایش می‌یابد و طول پیوند بین آلومینیوم- کربن کاهش محسوسی را نسبت به آلومینیوم- گرافن بدون دارو کلرامبوسیل را تجربه می‌کند. در نیتروژن- گرافن طول پیوند بین نیتروژن- کربن تقریباً $1/4$ آنگستروم و زاویه پیوندی بین کربن- نیتروژن- کربن بطور میانگین 120 درجه است که در کلرامبوسیل- نیتروژن- گرافن طول پیوند نیتروژن- گرافن و زاویه پیوندی کربن- نیتروژن- کربن تغییر محسوسی ایجاد نشده است. ممان دوقطبی داروی کلرامبوسیل $2/35$ دبا می‌باشد در اثر قرار گرفتن کلرامبوسیل روی سطح گرافن، آلومینیوم- گرافن و نیتروژن- گرافن به ترتیب $1/4$ ، $1/8$ و $1/56$ دبا می‌باشد. ممان دوقطبی نانو دارو (کلرامبوسیل- گرافن و کلرامبوسیل- گرافن با ناخالصی آلومینیوم یا نیتروژن) نسبت به داروی کلرامبوسیل کاهش پیدا کرده است. انرژی جذب کمپلکس کلرامبوسیل- گرافن، کلرامبوسیل- آلومینیوم- گرافن، و کلرامبوسیل- نیتروژن- گرافن به ترتیب $0/1-$ ، $56/85-$ و $0/12-$ الکترون ولت است که بهترین جذب دارو روی سطح آلومینیوم گرافن انجام شده است. با توجه به اینکه انرژی جذب منفی است بر هم کنش کلرامبوسیل روی سطح گرافن بنحو مطلوبی انجام شده است. و بجز کلرامبوسیل- آلومینیوم- گرافن بقیه کمپلکسها جذب فیزیکی اتفاق افتاده است و کلرامبوسیل- آلومینیوم- گرافن جذب آن طبق انرژی جذب (اگر حداقل انرژی جذب شیمیایی را 10 کیلوژول برمول در نظر گرفته شود)، شیمیایی است.

۳-۲. بررسی انرژی HOMO و LUMO و دانسیته حالت^۱

دانسیته موضوعی سهم اوربیتال مولکولی هر عنصر نسبت به کل سیستم فراهم می‌کند با استفاده از نرم افزار گوس سام^۲ محاسبات آن انجام شده است که در شکل ۲ مشاهده می‌کنید. برای بررسی و اثبات اینکه گرافن و گرافن آغشته با آلومینیوم یا نیتروژن می‌تواند به عنوان حسگر برای کلرامبوسیل مورد استفاده قرار گیرد، از نمودارهای دانسیته حالت (DOS) استفاده شد (شکل ۲).

¹ Density of state

² gaussum

جدول ۱. پارامترهای خواص ساختاری گرافن (مدل A)، گرافن با ناخالصی آلومینیوم (مدل B)، گرافن با ناخالصی نیتروژن (مدل C)، گرافن با ناخالصی آلومینیوم، گرافن - کلرامبوسیل (مدل D)، آلومینیوم - گرافن - کلرامبوسیل (مدل E)، نیتروژن - گرافن - کلرامبوسیل (مدل F)

طول پیوند	مدل A	مدل B	مدل C	مدل D	مدل E	مدل F
C1-C2	۱/۴۳	۱/۴۷	۱/۴۳	۱/۴۳	۱/۴۱	۱/۳۹
C2-C3	۱/۴۳	۱/۴۷	۱/۴۳	۱/۴۳	۱/۴۶	۱/۳۹
C3-C4	۱/۴۳	۱/۴۱	۱/۴۲	۱/۴۱	۱/۴۰	۱/۴۳
C4-C5	۱/۴۳	۱/۴۴	۱/۴۲	۱/۴۳	۱/۳۷	۱/۴۲
C5-C6	۱/۴۳	۱/۴۴	۱/۴۴	۱/۴۳	۱/۵۰	۱/۴۱
C6-C7	۱/۴۳	۱/۴۴		۱/۴۳	۱/۴۹	۱/۴۳
C7-C8	۱/۴۱	۱/۴۰		۱/۴۱	۱/۳۹	۱/۴۱
C8-C3	۱/۴۴	۱/۴۳	۱/۴۱	۱/۴۴		
C8-X9	۱/۴۳	۱/۸۵	۱/۴۲	۱/۴۳	۱/۷۶	۱/۴۲
X9-Y10	۱/۴۳	۱/۸۵	۱/۴۰	۱/۴۳	۱/۷۵	۱/۴۱
Y10-C11	۱/۴۰	۱/۴۳	۱/۴۲	۱/۴۰	۱/۳۸	۱/۴۳
C11-C12	۱/۳۹	۱/۴۸		۱/۳۹	۱/۴۲	۱/۴۱
C12-C13	۱/۳۹	۱/۴۹	۱/۴۷	۱/۳۹	۱/۴۵	۱/۴۳
C13-C14	۱/۴۳	۱/۴۰	۱/۴۳	۱/۴۳	۱/۴۴	۱/۴۳
C14-X9	۱/۴۳	۱/۸۴	۱/۴۴	۱/۴۳		
C14-C15	۱/۴۲	۱/۴۳	۱/۴۲	۱/۴۳	۱/۴۰	۱/۴۷
C15-C16	۱/۴۱	۱/۴۵	۱/۴۱	۱/۴۱	۱/۴۸	۱/۴۳
C16-C17	۱/۴۳	۱/۴۳	۱/۴۳	۱/۴۳	۱/۴۸	۱/۴۳
C17-C18	۱/۴۱	۱/۴۴	۱/۴۲	۱/۴۱	۱/۴۱	۱/۴۱
O20-C3				۴/۶۱	۲/۵۶	
H19-X9				۳/۴۶	۴/۶۱	
H20-C1						۲/۴۹
H20-C2						۲/۴۷
زاویه پیوند (درجه)						
C1-C2-C3	۱۲۰/۹	۱۲۶/۳	۱۲۱/۵	۱۲۰/۸	۱۱۷/۴	۱۲۱/۹
C2-C3-C4	۱۲۰/۲	۱۲۰/۷	۱۱۸/۰	۱۲۰/۱	۱۲۳/۶	۱۱۸/۰
C3-C4-C5	۱۲۰/۸	۱۱۹/۸	۱۲۰/۷	۱۲۰/۷	۱۲۴/۲	۱۲۰/۵
C4-C5-C6	۱۱۹/۵	۱۲۰/۶	۱۲۱/۳	۱۱۹/۵	۱۲۳/۶	۱۲۱/۳
C5-C6-C7	۱۱۹/۵	۱۱۹/۰	۱۲۰/۲	۱۱۹/۵	۱۲۴/۵	۱۲۰/۲
C6-C7-C8	۱۲۰/۷		۱۱۹/۷	۱۲۰/۷	۱۲۲/۶	۱۱۹/۷
C7-C8-X9	۱۲۰/۴	۱۱۷/۹	۱۲۰/۲	۱۲۰/۴		۱۲۰/۲
C8-X9-Y10	۱۲۰/۴	۱۰۶/۱	۱۱۹/۹	۱۲۰/۲	۱۰۲/۲	۱۱۹/۹
X9-Y10-C11	۱۱۸/۱	۱۱۷/۹	۱۲۰/۸	۱۱۸/۱		۱۲۰/۹

ادامه جدول ۱.

Y10-C11-C12	۱۲۱/۹	۱۲۴/۳	۱۲۰/۰	۱۲۱/۹	۱۱۶/۷	۱۲۱/۱
C11-C12-C13	۱۲۱/۹	۱۲۴/۸	۱۲۰/۸	۱۲۱/۹	۱۱۹/۲	۱۲۰/۸
C13-C14-C15	۱۲۰/۶	۱۲۴/۷	۱۲۰/۴	۱۲۰/۵	۱۱۹/۹	۱۲۰/۵
C15-C16-C17	۱۲۰/۵	۱۱۷/۳	۱۲۰/۹	۱۲۰/۵	۱۲۵/۹	۱۲۰/۸
C16-C17-C18	۱۲۰/۸	۱۲۱/۸	۱۲۰/۶	۱۲۰/۹	۱۲۰/۴	۱۲۰/۶
DM(Debye)	۰۰/۰	۱/۰۹	۱/۰۸	۱/۴۰	۱/۸۰	۱/۵۶
E _{HOMO} (eV)	-۳/۷۶	-۴/۶۹	-۴/۲۸	-۳/۷۸	-۴/۶۶	-۴/۶۹
E _{LUMO} (eV)	-۳/۴۸	-۴/۳۱	-۳/۶۹	-۳/۴۹	-۴/۵۷	-۳/۷۱
E _{gap} (eV)	-۰/۲۹	-۰/۳۸	-۰/۵۹	-۰/۲۹	-۰/۰۹	-۰/۹۹
E(KeV)	-۵۲/۲	-۵۷/۲	-۵۲/۶	-۹۷/۶	-۱۰۲/۷	-۹۸/۱
E _{ads}				-۰/۱۰	-۵۶/۸۵	-۰/۱۲

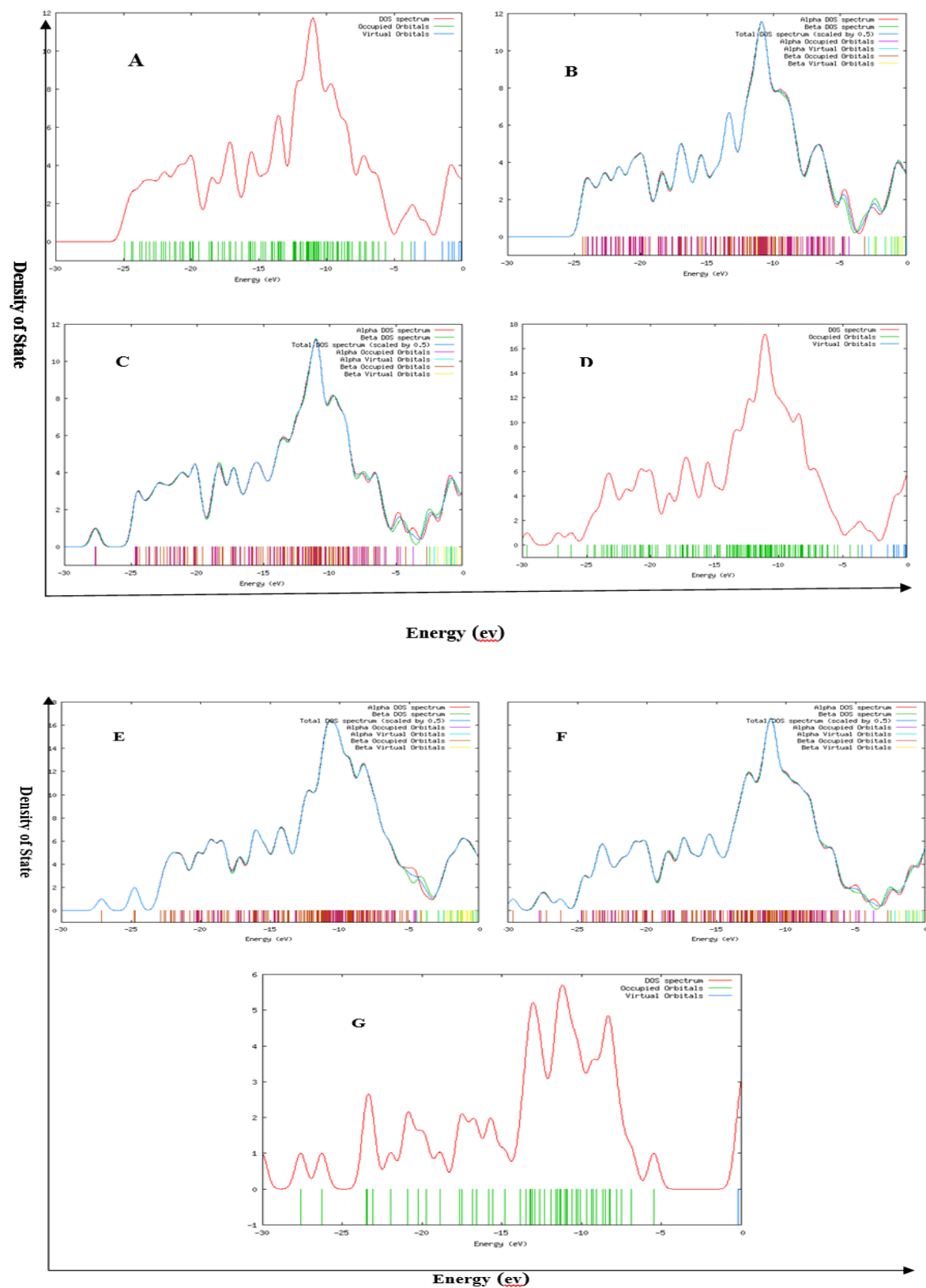
X=Al, C; Y= C, N

همان گونه که در شکل ۲ پیداست، می توان پی برد که در اثر جذب کلرامبوسیل روی گرافن یا گرافن آغشته به آلومینیوم یا نیتروژن نمودار دانسته حالت (DOS) تغییراتی می کند که این تغییرها و همچنین اختلاف شکاف نوار بین تراز HOMO و LUMO کلرامبوسیل مورد مطالعه متفاوت است.

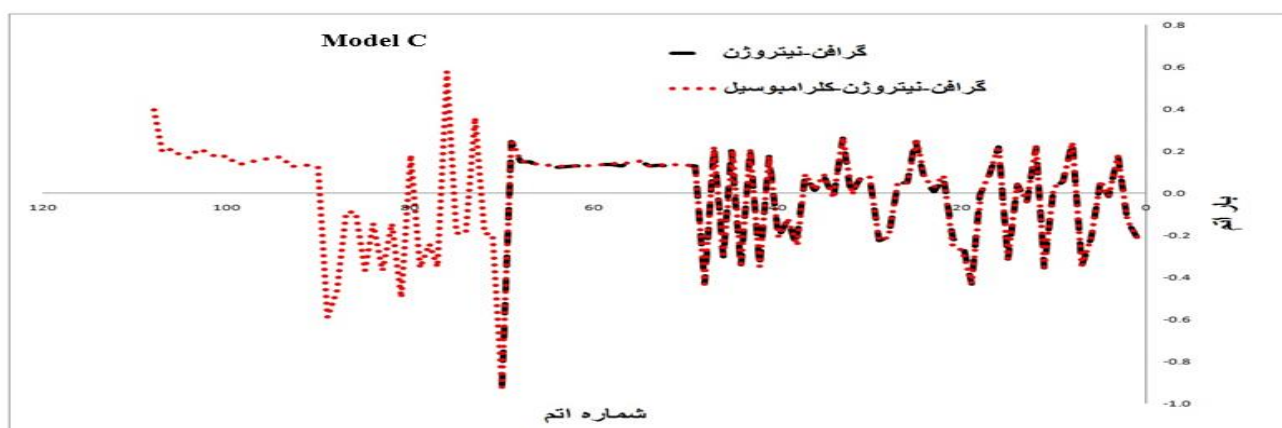
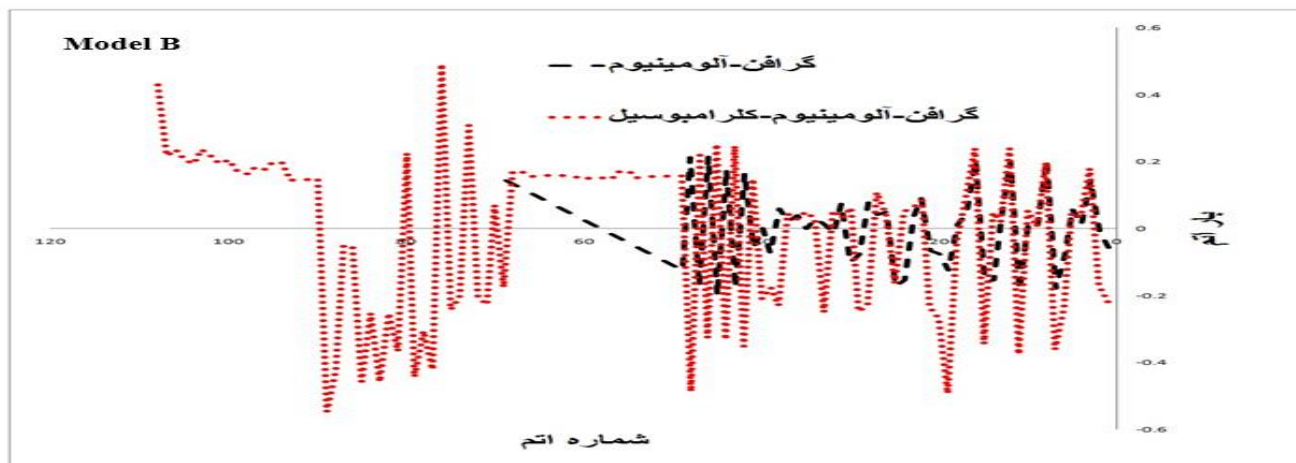
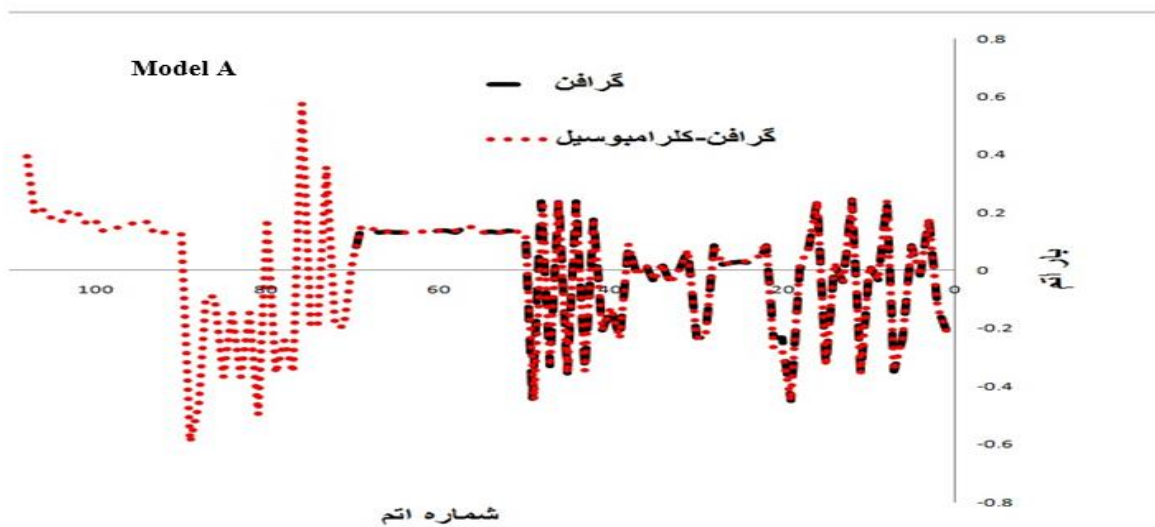
انرژی HOMO در مدل های A, B, C, D, E, F و G به ترتیب ۳/۷۶، ۴/۶۹، ۴/۲۸، ۳/۷۸، ۴/۶۶، ۴/۶۹ و ۵/۵- الکترون ولت است و انرژی LUMO در مدل های A, B, C, D, E, F و G به ترتیب ۳/۴۸، ۳/۴۹، ۴/۳۱، ۳/۶۹، ۴/۵۷، ۳/۷۱ و ۰/۲- الکترون ولت می باشد. اختلاف شکاف نوار بین تراز HOMO و LUMO در مدل های A, B, C, D, E, F و G به ترتیب ۰/۲۹، ۰/۳۸، ۰/۵۹، ۰/۲۹، ۰/۰۹، ۰/۲۹ و ۰/۳۸- الکترون ولت کمترین اختلاف شکاف نوار را دارد. در نتیجه آلومینیوم- گرافن می تواند به عنوان یک حسگر خوب برای کلرامبوسیل بکار رود.

۳-۳. بررسی برهم کنش های بین اوربیتال های طبیعی

در شکل ۳ نمودار بار اتم به نوع اتم در مدل های مختلف مشاهده می شود در مدل گرافن- کلرامبوسیل گرافن- نیتروژن- کلرامبوسیل در اثر برهم کنش کلرامبوسیل روی سطح گرافن یا گرافن با ناخالصی نیتروژن تغییر آنچنانی در بار اتمی گرافن و گرافن با ناخالصی نیتروژن انجام نمی شود و تایید کننده انرژی جذب می باشد. اما در مدل گرافن- آلومینیوم- کلرامبوسیل نسبت به گرافن- آلومینیوم تغییر محسوسی در بار اتمی گرافن و کلرامبوسیل ایجاد می شود و نشان دهنده برهم کنش قوی بین گرافن- آلومینیوم و کلرامبوسیل است.



شکل ۲. نمودار دانسیته موضوعی به انرژی برای گرافن (مدل A)، گرافن با ناخالصی آلومینیوم (مدل B)، گرافن با ناخالصی نیتروژن (مدل C)، گرافن با ناخالصی آلومینیوم، گرافن - کلرامبوسیل (مدل D)، آلومینیوم - گرافن - کلرامبوسیل (مدل E)، نیتروژن - گرافن - کلرامبوسیل (مدل F) و کلرامبوسیل (G).



شکل ۳. نمودار بار اتم به شماره اتم در مدل های گرافن و گرافن-کلرامبوسیل (مدل A)، گرافن-آلومینیوم و گرافن-آلومینیوم-کلرامبوسیل (مدل B) و گرافن-نیتروژن و گرافن-نیتروژن-کلرامبوسیل (مدل C)

جدول ۲. انرژی برهم کنش بین اوربیتال NBO در مدل های گرافن (مدل A)، گرافن با ناخالصی آلومینیوم (مدل B)، گرافن با ناخالصی نیتروژن (مدل C)، گرافن با ناخالصی آلومینیوم، گرافن - کلرامبوسیل (مدل D)، آلومینیوم - گرافن - کلرامبوسیل (مدل E)، نیتروژن - گرافن - کلرامبوسیل (مدل F)

Donor	Acceptor	D	A	Donor	Acceptor	E	B
π (C17-C18)	π^* (C15-C16)	۱۷/۷۹	۱۷/۸۷	π (C15-C16)	π^* (C7-C8)	۷/۱	۵/۳
π (C5-C6)	π^* (C3-C4)	۲۲/۱۴	۲۲/۱۸	π (C15-C16)	π^* (C13-C14)	۸/۳	۶/۰
π (C5-C6)	π (C7-C8)	۲۰/۹۹	۲۰/۹۷	π (C11-C12)	π^* (C7-C8)	۸/۳	۴/۸
π (C13-C14)	π^* (C9-C10)	۱۷/۷۷	۱۷/۷۱	π (C13-C14)	π^* (C11-C12)	۸/۵	۴/۴
π (C13-C14)	π^* (C15-C16)	۲۰/۹۹	۲۰/۹۶	π (C8-C7)	π^* (C15-C16)	۷/۹	۵/۴
π (C15-C16)	π^* (C17-C18)	۱۸/۱۳	۱۸/۰۳	LP(1)(C8)	LP(1)*(A19)	۱۰۷/۹	۹۴/۳
π (C17-C18)	LP(1)*(C16)	۴۴/۲۸	۴۳/۹۵	LP(1)(C8)	LP(2)*(A19)	۱۸/۹	۱۳/۴
π (C11-C12)	LP(1)*(C13)	۴۴/۱۴	۴۴/۰۲	LP(1)(C8)	LP(3)*(A19)	۲۸/۹	۱۶/۲
				LP(1)*(H19)	LP(1)*(A19)	۱۵/۲۶	
Donor	Acceptor	F	C	Donor	Acceptor	F	C
π (C13-C4)	π^* (C2-C3)	۱۷/۱	۱۳/۰۰	π (C5-C9)	π^* (C12-C17)	۱۴/۵	۱۲/۷
π (C2-C3)	π^* (C1-C14)	۱۸/۱۰	۱۵/۴۰	π (C3-C2)	LP*(C4)	۲۴/۹	۱۲/۵
π (C8-C9)	LP*(C14)	۲۲/۸۰	۱۴/۲۰	π (C1-C14)	π^* (C3-C2)	۱۲/۳	۱۱/۵
π (C4-C5)	π^* (C12-C13)	۱۹/۸۰	۱۵/۱۰	LP(N10)	π^* (C12-C11)	۱۸/۲	۱۳/۵
π (C5-C6)	LP*(C4)	۲۶/۵۰	۱۶/۶۰	LP(N10)	π^* (C18-C19)	۱۷/۱	۱۵/۳

با استفاده از NBO انرژی برهم کنش های بین اوربیتال ها از طریق برهم کنش دهنده-گیرنده به دست آمده است که بر حسب کیلوکالری بر مول در جدول ۲ خلاصه شده است. بیشتر برهم کنش ها در جدول ۲، انرژی برهم کنش اوربیتال پیوند پی (π) کربن-کربن با اوربیتال ضد پیوندی (π^*) کربن-کربن که مستقیماً به اثرات رزونانس در ترکیبات مربوط است. در مقایسه اطلاعات NBO ترکیب گرافن-کلرامبوسیل نشان می دهد تغییرات محسوسی ایجاد نمی شود و به نوعی تایید کننده انرژی جذب پایین داری کلرامبوسیل روی سطح گرافن است. در آنالیز NBO کمپلکس های گرافن-آلومینیوم-کلرامبوسیل یا گرافن-نیتروژن-کلرامبوسیل الکترون های جفت تنها آلومینیوم یا نیتروژن در پایین ترین تراز انرژی را اشغال می کند که انرژی تعادلی (E_2) الکترون های تنها گرافن-آلومینیوم، گرافن-آلومینیوم-کلرامبوسیل، گرافن نیتروژن و گرافن-نیتروژن-کلرامبوسیل به ترتیب ۹۴، ۱۰۷، ۱۴/۱۰ و ۱۷/۵۰ کیلوکالری برمول است که نشان دهنده انرژی رزونانس بالاتری نسبت به بقیه پیوندها دارد در اثر قرار گرفتن داری کلرامبوسیل روی سطح گرافن آلومینیوم سبب پایدار شدن الکترون های تنها آلومینیوم می شود. و به عبارتی برهم کنش های رزونانسی پوشیدگی شیمیایی قوی در این موقعیت ایجاد می کنند.

۴. نتیجه گیری

در این پژوهش، محاسبه های نظریه ی تابعی دانسیته به منظور بررسی برهمکنش بین کلرامبوسیل روی سطح گرافن یا گرافن دارای ناخالصی آلومینیوم، و نیتروژن (نانو دارو) مورد بررسی قرار گرفت بهینه سازی ساختاری در سطح نظری 6-31G* انجام شد که تغییرات فاحشی در ساختار مولکولی از نظر طول پیوند و زاویه پیوندی در ترکیبات گرافن دارای ناخالصی ایجاد شده است. کلرامبوسیل از جهت های گوناگون با گرافن برهمکنش داد. بر اساس نتیجه های به دست آمده مشخص شد که کلرامبوسیل شدیدترین برهمکنش را با گرافن-آلومینیوم داشت. زیرا مقدار انرژی جذب کمپلکس آنها منفی تر از سایر

کمپلکس‌ها است. همچنین نتیجه‌ها نشان می‌دهند که همه انرژی‌های جذب به دست آمده منفی هستند و این نشان می‌دهد که برهمکنش کلرامبوسیل با گرافن یا گرافن دارای ناخالصی آلومینیوم/نیتروژن فرایندی مطلوب است.

قدردانی

از دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی که در تمامی مراحل انجام تحقیق حمایت نموده است تشکر می‌شود.

۵. مراجع

- [1] Abergel, D.S.L., Apalkov, V., Berashevich, J., Ziegler, K. and Chakraborty, T., Properties of graphene: a theoretical perspective. *Advances in Physics*, 59(4) (2010) 261-482.
- [2] Schedin, F., Geim, A.K., Morozov, S.V., Hill, E.W., Blake, P., Katsnelson, M.I. and Novoselov, K.S., Detection of individual gas molecules adsorbed on graphene. *Nature materials*, 6(9) (2007) 652-655.
- [3] Chen, J.H., Ishigami, M., Jang, C., Hines, D.R., Fuhrer, M.S. and Williams, E.D., Printed graphene circuits. *Advanced Materials*, 19(21) (2007) 3623-3627.
- [4] Britnell, L., Gorbachev, R.V., Jalil, R., Belle, B.D., Schedin, F., Mishchenko, A., Georgiou, T., Katsnelson, M.I., Eaves, L., Morozov, S.V. and Peres, N.M.R., Field-effect tunneling transistor based on vertical graphene heterostructures. *Science*, 335(6071) (2012) 947-950.
- [5] Huang, W.S., Metcalf, C.A., Sundaramoorthi, R., Wang, Y., Zou, D., Thomas, R.M., Zhu, X., Cai, L., Wen, D., Liu, S. and Romero, J., Discovery of 3-[2-(imidazo [1, 2-b] pyridazin-3-yl) ethynyl]-4-methyl-N-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl) methyl]-3-(trifluoromethyl) phenyl} benzamide (AP24534), a potent, orally active pan-inhibitor of breakpoint cluster region-abelson (BCR-ABL) kinase including the T315I gatekeeper mutant. *Journal of medicinal chemistry*, 53(12) (2010) 4701-4719.
- [6] Poch Martell, M., Sibai, H., Deotare, U. and Lipton, J.H., Ponatinib in the therapy of chronic myeloid leukemia. *Expert review of hematology*, 9(10) (2016) 923-932.
- [7] Zhou, T., Commodore, L., Huang, W.S., Wang, Y., Thomas, M., Keats, J., Xu, Q., Rivera, V.M., Shakespeare, W.C., Clackson, T. and Dalgarno, D.C., Structural Mechanism of the Pan-BCR-ABL Inhibitor Ponatinib (AP24534): Lessons for Overcoming Kinase Inhibitor Resistance. *Chemical biology & drug design*, 77(1) (2011) 1-11.
- [8] Nishiyama, N. and Kataoka, K., Current state, achievements, and future prospects of polymeric micelles as nanocarriers for drug and gene delivery. *Pharmacology & therapeutics*, 112(3) (2006) 630-648.
- [9] Mizusako, H., Tagami, T., Hattori, K. and Ozeki, T., Active drug targeting of a folate-based cyclodextrin-doxorubicin conjugate and the cytotoxic effect on drug-resistant mammary tumor cells in vitro. *Journal of pharmaceutical sciences*, 104(9) (2015) 2934-2940.
- [10] He, Q. and Shi, J., Mesoporous silica nanoparticle based nano drug delivery systems: synthesis, controlled drug release and delivery, pharmacokinetics and biocompatibility. *Journal of Materials Chemistry*, 21(16) (2011) 5845-5855.
- [11] a) G. Kwon, S. Suwa, Y. Sakurai, K. Kataoka, Enhanced tumor accumulation and prolonged circulation times of micelle-forming poly (ethylene oxide-aspartate) block copolymer-adriamycin

- conjugates, *J. Con. Release*, 29(1-2) (1994) 17-23. b) Mahmud A., Xiong X.B., Aliabadi H.M., A. Lavasanifar, Polymeric micelles for drug targeting, *J Drug Target*. 15(9) (2007) 553-84.
- [12] a) Khatri S., Das N. G., Das S. K., Effect of methotrexate conjugated PAMAM dendrimers on the viability of MES-SA uterine cancer cells, *J Pharm Bioallied Sci*. 6(4) (2014) 297-302. b) Kim J. E., Shin J. Y., Cho M. H., Magnetic nanoparticles: an update of application for drug delivery and possible toxic effects. *Archives of Toxicology* 86 (2012) 685-700. c) Sun C., Lee J. S. H., Zhang M., Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 60 (11) (2008) 1252-1265.
- [۱۳] الف) بلبل امیری، محدثه؛ ارشدی، ستار؛ عزیزی، زهرا؛ بررسی برهمکنش گاز خردل بر روی نانولوله‌های آلومینیم - نیتريد زيگزاگ (۳، ۰)، (۵، ۰) و (۶، ۰)، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۳۳(۴): ۳۱ تا ۴۱ (۱۳۹۳). ب) عبدالشاهی نژاد، سارا؛ برقی، سید مهدی؛ سیدی، مجتبی؛ حذف کروم شش ظرفیتی توسط نانوذره‌های فریت، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۳۴(۱): ۲۹ تا ۳۷ (۱۳۹۴). ج) جورشعبانی، میالد؛ بدیعی، عیضا؛ لشگری، نگار؛ قدسی محمدی، زیارانی؛ تهیه و شناسایی نانومتخلخل 16-SBA-V و کاربرد آن به عنوان کاتالیست در فرایند اکسایش مستقیم بنزن به فنل، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۳۴(۳): ۱۳-۲۰ (۱۳۹۴). د) بشارتی سیدانی، عباس؛ غالمی، محمدرضا؛ تخریب فتوکاتالیستی یک نمونه رنگ آزو به کمک نانوکامپوزیت‌های بر پایه TiO₂ اصلاح شده با فلزهای Pt، Pd و Ni، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۳۴(۱): ۳۹-۴۹ (۱۳۹۴).
- [14] a) Potschka H., Targeting the brain—surmounting or bypassing the blood–brain barrier, *Drug Delivery*, 197: 411–431 (2010). b) Arruebo M., Fernández-Pacheco R., Ibarra M. R., Santamaría J., Magnetic nanoparticles for drug delivery, *Nano Today*, 2 (3) (2007) 22–32.
- [15] Bawa, R. and Johnson, S., The ethical dimensions of nanomedicine. *Medical Clinics*, 91(5) (2007) 881-887.
- [16] Blasi, P., Giovagnoli, S., Schoubben, A., Ricci, M. and Rossi, C., Solid lipid nanoparticles for targeted brain drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 59(6) (2007) 454-477.
- [17] Akala, E.O., Kopečková, P. and Kopeček, J., Novel pH-sensitive hydrogels with adjustable swelling kinetics. *Biomaterials*, 19(11-12) (1998) 1037-1047.
- [18] Okano, T.Y.H.B., Bae, Y.H., Jacobs, H. and Kim, S.W., Thermally on-off switching polymers for drug permeation and release. *Journal of Controlled Release*, 11(1-3) (1990) 255-265.
- [19] Dinarvand, R.D.A.E. and D'Emanuele, A., The use of thermoresponsive hydrogels for on-off release of molecules. *Journal of Controlled Release*, 36(3) (1995) 221-227.
- [20] a) Suzuki Y., Tanihara M., Nishimura Y., Suzuki K., Kakimaru Y., Shimizu Y., A new drug delivery system with controlled release of antibiotic only in the presence of infection, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, 42 (1): 112–116 (1998). b) Mirzaei M., Hadipour N. L., A computational NQR study on the hydrogen-bonded lattice of cytosine- 5- acetic acid, *J. Comput. Chem.* 29: 832-838 (2008). c) Shameli A., Balali E., Khadivei R., Shojaei S., Computational studies of formation silicon nanotubes-propylthiouracil hybrids to investigate its role in confining propylthiouracil drug, *Oriental Journal of chemistry*, 32(1): 291 (2016). d) Najafpour J., Zohari N., The Structure and Chemical Bond of FOX-7: The AIM Analysis and Vibrational Normal Modes, I. C. C. E., 30 (3): 113-120 (2011). e) Najafpour J., Salari A. A., Zonouzi F., PorghamDaryasar M., The Conformational Effect of 6-Mono-Substituted and 6,7-Di-Substituted Derivatives of 5,6,7,8-Tetrahydrodibenzo[a,c]cyclo-octene on 13C Chemical Shift, I. C. C. E., 34 (4) (2015) 1-11.

- [21] Peppas, N.A. and Klier, J., Controlled release by using poly (methacrylic acid-g-ethylene glycol) hydrogels. *Journal of Controlled Release*, 16(1-2) (1991) 203-214.
- [22] Brazel, C.S. and Peppas, N.A., Pulsatile local delivery of thrombolytic and antithrombotic agents using poly (N-isopropylacrylamide-co-methacrylic acid) hydrogels. *Journal of controlled release*, 39(1) (1996) 57-64.
- [23] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J. A., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J.M., Klene, M., Knox, J.E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O. Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, O., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J., and Fox, D.J., GAUSSIAN09, revision A.02, (2009). Gaussian, Inc.: Wallingford,CT.