

بررسی کپسوله شدن داروی ضد سرطان جمسیتابین در نانولوله‌های کربنی صندلی

(۱۰و۱۰) و زیگزاگ (۱۸و۰) با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

مریم شیرزاد، سید مجید هاشمیان زاده*، فاطمه شفیعی

تهران، دانشگاه علم و صنعت ایران، دانشکده شیمی

تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۲/۱۰

تاریخ تصحیح: ۹۴/۱۲/۰۶

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۰/۲۳

چکیده

پیشگیری، تشخیص و درمان سرطان به عنوان یک هدف و دغدغه در علم پزشکی بوده است. در تلاش برای بهبود درمان سرطان، سیستم‌های دارورسانی نوینی ارائه شده‌اند. در این سیستم‌ها مقدار مشخصی از دارو با استفاده از حامل مناسبی به داخل سلول فرستاده می‌شود. مطابق با فضای خالی درون نانولوله جهت کپسوله کردن دارو، می‌توان از نانولوله‌ها به عنوان حاملی برای دارورسانی استفاده کرد. با توجه به اهمیت موضوع حمل دارو در درمان سرطان، در این مقاله دو نوع نانولوله کربنی تک جداره صندلی (۱۰و۱۰) و زیگزاگ (۱۸و۰) و روند آنها در کپسوله کردن داروی ضد سرطان جمسیتابین بررسی شد. بر اساس انرژی جذب دارو در نانولوله‌ها، دارو در هر دو نانولوله پایدار است و طبق نمودارهای فاصله از مرکز جرم (COM) و ریشه میانگین مربع جابجایی (RMSD) بدست آمده، می‌توان نانولوله کربنی (۱۸و۰) را به عنوان حامل بهتری برای کپسوله کردن داروی ضد سرطانی جمسیتابین انتخاب کرد.

واژگان کلیدی: نانولوله کربنی، جمسیتابین، کپسوله شدن، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی.

۱- مقدمه

نانولوله‌های کربنی ساختارهایی استوانه‌ای و توخالی هستند که می‌توان آنها را به شکل صفحه‌های گرافنی لوله شده تصور کرد [۱]. نانولوله‌ها به دو نوع تک دیواره (SWNT) و چند دیواره (MWNT) تقسیم می‌شوند. نوع تک دیواره از یک صفحه‌ی گرافنی تشکیل می‌شود که به صورت آرایه‌ی مسطح از مولکول‌های بنزن با پیوندهای منفرد و دوگانه است [۲]. نانولوله‌ها از لحاظ ساختاری به سه دسته‌ی صندلی (n,n)، زیگزاگ (n,۰) و کایرال (n,m) تقسیم می‌شوند [۳-۴]. نانولوله‌های کربنی اولیه دست نخورده دارای سطح بسیار هیدروفوبیکی هستند؛ بنابراین آنها موادی نامحلول در محلول‌های آبی می‌باشند. برای افزایش پایداری نانولوله در محیط زیستی و حلالیت نانولوله به خصوص در محلول‌های آبی، خواص نانولوله باید به شدت بهبود یابد [۵]. نانولوله‌های کربنی^۱ (CNTs) توانایی فوق‌العاده‌ای برای تشخیص و از بین بردن سلول‌های سرطانی در داخل بدن دارند [۶]. اکثر پژوهشگران، روی پتانسیل نانولوله‌های کربنی به عنوان حامل برای عوامل ضد سرطان متمرکز شده اند که ممکن است به

hashemianzadeh@iust.ac.ir

* نویسنده مسئول: دانشیار دانشکده شیمی، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران

^۱ Carbon Nanotubes

ویژگی‌های منحصر به فرد فیزیکی و شیمیایی آن (مانند: اندازه، شکل هندسی، بار سطحی، شیمی سطح، آب‌گریزی^۱، زبری^۲، سفتی^۳ و درجه ترکیب^۴)، مخصوصاً توانایی عبور از موانع بیولوژیکی مختلف در داخل بدن، بدون تولید پاسخ ایمنی و اثرات سمی نسبت داده شود [۷].

کپسوله کردن^۵ دارو درون نانولوله، یکی از روش‌های مهم در حمل دارو و رساندن آن به بافت هدف است که می‌تواند توسط نانولوله‌ها انجام شود [۸]. نانولوله‌های کربنی به عنوان سیستم‌های دارورسانی مؤثر، پتانسیل خوبی را برای درمان سرطان نشان می‌دهند و همچنین توانایی تشکیل پیوند را با گیرنده‌های^۶ خاص سلول و مولکول‌های هدف درون سلولی، برای تحویل هدفمند عوامل درمانی دارند [۹]. تحقیقات نشان می‌دهد که نانولوله‌ها توسط فرایند اندوسیتوز به صورت عمودی وارد سلول می‌شوند [۱۰]. همچنین نانولوله‌ها به دلیل داشتن نوک تیز سوزن مانند، بدون آسیب رساندن به غشای سلول، قادر به سوراخ کردن غشا و عبور از آن می‌باشند. مطالعات انجام شده حاکی از آن است که نانولوله‌های تک دیواره کوچک‌تر در مقایسه با نانولوله‌های چند جداره، می‌توانند راحت‌تر وارد سیتوپلاسم سلول و هسته شوند و از غشای سلول عبور کنند [۱۱]. دارو می‌تواند درون نانولوله کپسوله و در طی عبور از بدن محافظت شود و بعد از رسیدن به محل مورد نظر، با رهایش دارو از نانولوله، مواد کپسوله کننده فرسایش یافته و از بین رود [۱۲]. داروی کپسوله شده درون نانولوله باید متناسب با قطر و سایز نانولوله باشد؛ بنابراین در این کار از داروی ضد سرطان جمسیتابین^۷ استفاده شده است. جمسیتابین یک شبه دئوکسی سیتیدین جدید است و معمولاً به عنوان جِمزار^۸ شناخته می‌شود و فرمول شیمیایی آن $C_9H_{11}F_2N_3O_4$ با وزن مولکولی $263/198 \text{ g/mol}$ می‌باشد. جمسیتابین به دلیل خواص ضد ویروسی اش مورد بررسی قرار گرفته و برای درمان سرطان‌هایی از قبیل سرطان تخمدان، پستان، ریه و پانکراس تایید شده است. جمسیتابین دارای $\text{pH} = 8/5$ ، دمای ذوب $168/64 \text{ C}^\circ$ می‌باشد [۱۳].

۲- تکنیک‌های شبیه‌ساز

در این کار، محاسبات شبیه‌سازی دینامیک مولکولی^۹ (MD) با استفاده از برنامه تجاری متریال استودیو^{۱۰} $7,0^{10}$ صورت گرفته است. شبیه‌سازی MD در مجموعه کانونی NVT (دما و حجم ثابت) با ترموستات نوز-هاور^{۱۱} برای کنترل دمای سیستم

^۱ hydrophobicity

^۲ roughness

^۴ rigidity

^۵ degree of composition

^۶ encapsulation

^۷ receptors

^۸ Gemcitabine

^۹ Gemzar

^۱ Molecular Dynamics Simulation

^۲ Materials Studio 7.0

^۳ Nose-Hoover

در محدوده دمای اتاق (۲۹۸ K) و با حفظ شرایط تناوب مرزی^۱ در سه راستای سل شبیه‌سازی با ابعاد سل $45 \times 45 \times 62 \text{ \AA}$ انجام شد. فاصله قطع^۲ برای برهمکنش‌های غیرپیوندی از قبیل واندروالس و نیروهای ثابت الکتروستاتیک، 12 \AA است. گام زمانی 1 fs استفاده شده است و داده‌ها در هر 5 ps ذخیره شده‌اند. تمام محاسبات شبیه‌سازی در زمان کافی 5000 ps صورت گرفته است. نانولوله‌های کربنی تک دیواره صندلی (10×10) و زیگزاگ (18×0) به ترتیب به قطرهای $14/09 \text{ \AA}$ و $13/56 \text{ \AA}$ و طول 35 \AA در نظر گرفته شده است و داروی ضد سرطان جمسیتابین درون نانولوله‌ها کپسوله شده است. به منظور بهینه‌سازی ساختارهای نانولوله، دارو و کمپلکس نانولوله به همراه دارو و یافتن پایدارترین ساختار با کمترین انرژی پتانسیل از روش مکانیک مولکولی، در میدان نیروی Dreiding در نرم‌افزار Forcite استفاده شده است.

۳- بحث و تشریح نتایج

۳-۱- کپسوله شدن داروی جمسیتابین در نانولوله کربنی (10×10) و (18×0)

برای بررسی پیکربندی و همچنین انعطاف‌پذیری^۳ داروی جمسیتابین در حالت آزاد در محلول آبی و هنگامیکه درون نانولوله کپسوله می‌باشد، جهت‌گیری نسبی حلقه ریبوز (حلقه پنج عضوی) و حلقه سیتوزین (حلقه شش عضوی) با زاویه پیچش^۴ (τ)، O2-C3-N1-C7 تعریف و محاسبه شده است. محتمل‌ترین زاویه‌ی پیچش دارو در حالت آزاد و کپسوله شده درون نانولوله، به ترتیب 210° و 215° می‌باشد. بنابراین تفاوت مهمی بین دو حالت جمسیتابین وجود ندارد و تغییری در پیکربندی آن ایجاد نخواهد شد و مولکول دارو در هر دو صورت آزاد درون محلول آبی و یا کپسوله شده درون نانولوله، نسبتاً انعطاف‌پذیر و غیرحساس^۵ به محیط زیست است. با توجه به این موضوع، استفاده از CNT به عنوان حامل جمسیتابین بر پیکربندی دارو تاثیر نمی‌گذارد و به همین ترتیب، بر ثبات و فعالیت زیستی آن نیز تاثیری نخواهد گذاشت [۱۴].

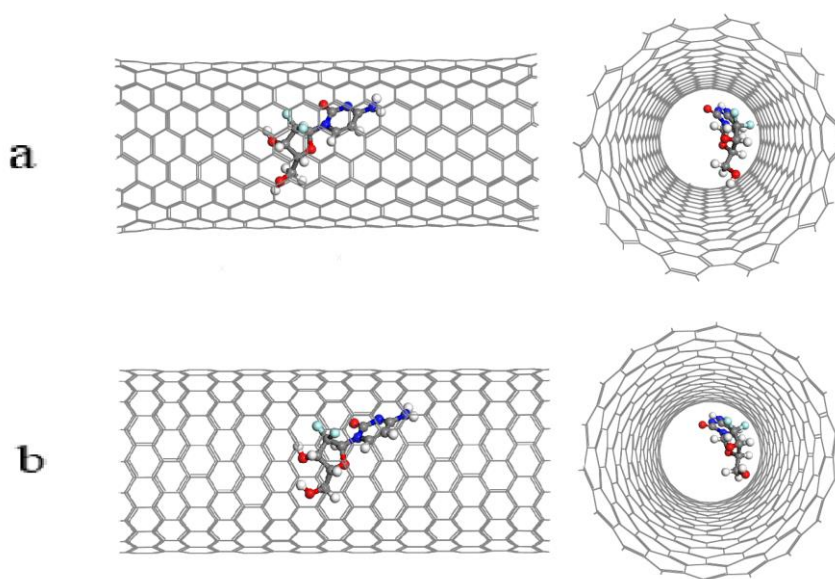
^۱ Periodic Boundary Condition (PBC)

^۲ cut-off

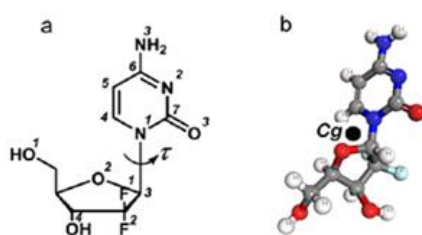
^۳ flexibility

^۴ torsion

^۵ insensitive



شکل ۱- ساختار کمپلکس نانولوله تک جداره و داروی جمسیتابین؛ a: نانولوله کربنی (۱۰ و ۱۰)، b: نانولوله کربنی (۱۸ و ۰)



شکل ۲- a: عناوین اتمی و زاویه چرخش داروی جمسیتابین؛ b: موقعیت مرکز ثقل (Cg) داروی جمسیتابین

مقدار میانگین انرژی بدست آمده در ۱ ns آخر شبیه‌سازی دینامیک مولکولی از ساختارهای دارو (EDrug)، نانولوله (ENT) و کمپلکس دارو با نانولوله (EDrug/NT) محاسبه شد. به منظور بررسی پایداری دارو درون نانولوله‌های کربنی (۱۰ و ۱۰) و (۱۸ و ۰)، انرژی جذب دارو با نانولوله (Eadsorption) طبق رابطه (۱) محاسبه شده و مقادیر آن در جدول ۱ ذکر گردیده است.

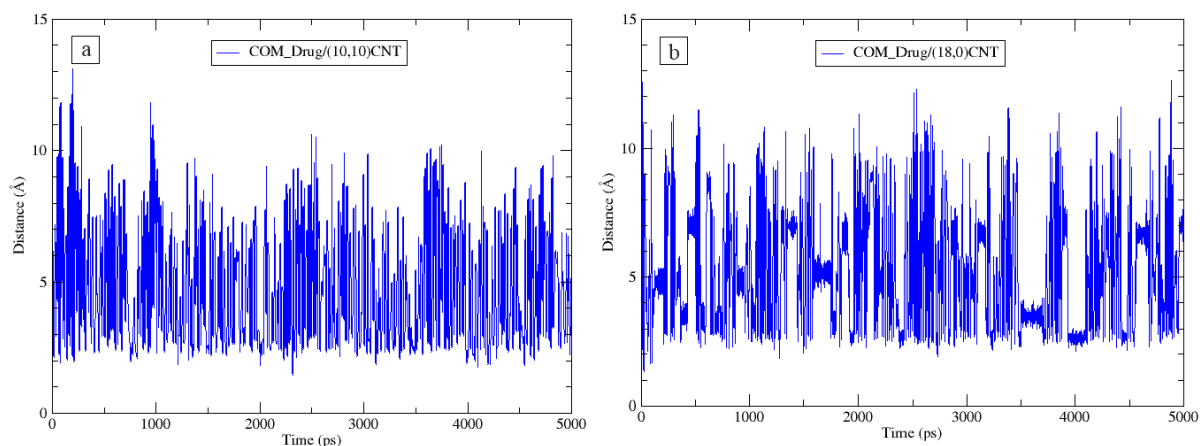
$$E_{\text{adsorption}} = E_{\text{Drug/NT}} - (E_{\text{Drug}} + E_{\text{NT}}) \quad (1)$$

جدول ۱- انرژی جذب دارو در نانولوله

کمپلکس دارو و نانولوله	انرژی برهمکنش (الکترون ولت)
CNT(۱۰ و ۱۰) / Drug	-۳۰/۸۵
CNT(۱۸ و ۰) / Drug	-۳۱/۸۶

منفی بودن انرژی‌های جذب (Eadsorption) در جدول ۱، نشانه پایداری ساختارهای کمپلکسی نانولوله‌های کربنی (۱۰ و ۱۰) و (۱۸ و ۰) با دارو است؛ بنابراین تا هنگامیکه که مولکولی با انرژی جذب بالاتر وارد نانولوله نشود، دارو در نانولوله باقی خواهد ماند.

در حالت اولیه‌ی تمام کمپلکس‌های دارو و نانولوله، مولکول جمسیتابین در وسط نانولوله با فاصله معینی از دو دهانه‌ی نانولوله قرار می‌گیرد. شکل ۳ تغییرات فاصله مرکز جرم^۱ جمسیتابین $d(Cg)$ را از مرکز نانولوله نسبت به زمان شبیه‌سازی نشان می‌دهد. میانگین فاصله دارو نسبت به مرکز نانولوله کربنی (۱۰ و ۱۰) $4/92 \text{ \AA}$ و نسبت به مرکز نانولوله کربنی (۱۸ و ۰) $5/35 \text{ \AA}$ می‌باشد. دلیل اصلی حرکت ترجیحی مولکول جمسیتابین در راستای محور Z نانولوله، برهمکنش موجود بین حلقه سیتوزین جمسیتابین و سطح داخلی نانولوله است.

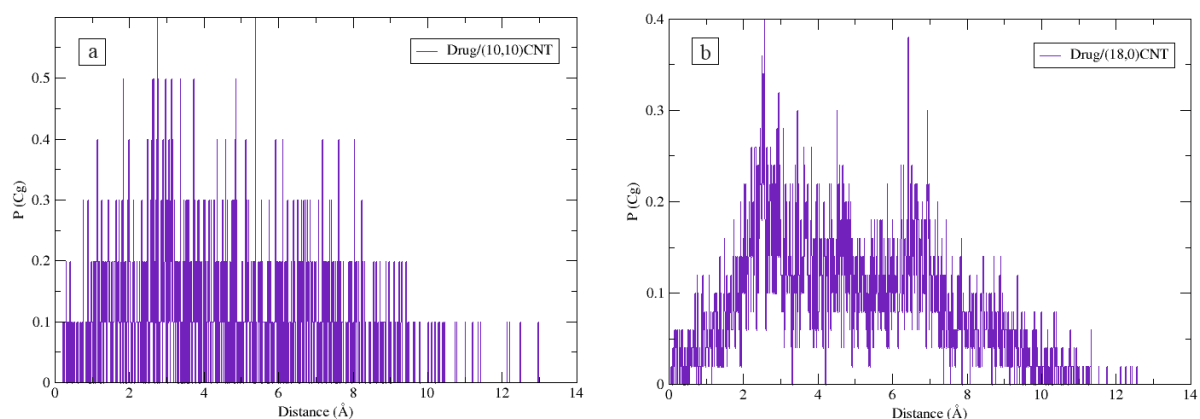


شکل ۳- تغییرات فاصله مرکز جرم داروی جمسیتابین از مرکز نانولوله کربنی نسبت به زمان شبیه‌سازی؛ a: نانولوله کربنی (۱۰ و ۱۰)؛ b: نانولوله کربنی (۱۸ و ۰)

جمسیتابین پس از کپسوله شدن قادر به حرکت آزادانه است و تنها درون نانولوله باقی می‌ماند که به احتمال زیاد به دلیل شکستن برهمکنش بین گروه سیتوزین دارو و دیواره نانولوله در دو انتها می‌باشد که منجر به حرکت رفت و برگشتی دارو در راستای نانولوله می‌شود [۱۴-۱۵].

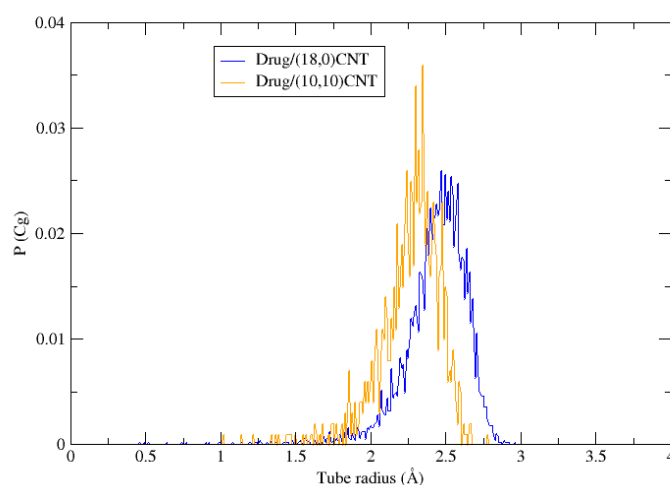
جابجایی منظم مولکول دارو در نانولوله کربنی (۱۰ و ۱۰) با طول 35 \AA از یک سر لوله $(d(Cg) = -13/5 \text{ \AA})$ تا سر دیگر آن $(d(Cg) = +13/5 \text{ \AA})$ و در نانولوله کربنی (۱۸ و ۰) از یک سر لوله $(d(Cg) = -12/5 \text{ \AA})$ تا سر دیگر آن $(d(Cg) = +12/5 \text{ \AA})$ صورت می‌گیرد و همانطور که در نمودارهای شکل ۴ مشاهده می‌شود، احتمال حضور دارو در انتهای نانولوله کاهش می‌یابد.

^۱ Center of mass



شکل ۴- احتمال یافتن مرکز ثقل جمسیتابین $P(Cg)$ در راستای محور Z در a : نانولوله کربنی $(10,10)$ و b : نانولوله کربنی $(18,0)$

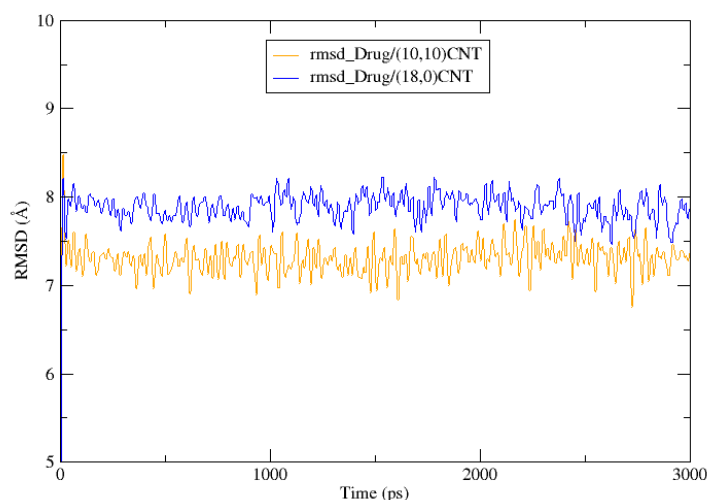
در شکل ۵ احتمال یافتن مرکز ثقل جمسیتابین $P(Cg)$ در راستای عمود بر محور نانولوله نسبت به زمان نشان داده شده است که طبق این نمودار، دارو با بیشترین احتمال در فاصله $2/35 \text{ \AA}$ در راستای عمود بر محور اصلی نانولوله کربنی $(10,10)$ و در فاصله $2/47 \text{ \AA}$ در راستای عمود بر محور اصلی نانولوله کربنی $(18,0)$ قرار می‌گیرد. به عبارت دیگر، دارو با فاصله $4/43$ از دیواره نانولوله کربنی $(10,10)$ و با فاصله $4/58 \text{ \AA}$ از دیواره نانولوله کربنی $(18,0)$ حرکت می‌کند.



شکل ۵- احتمال یافتن مرکز ثقل جمسیتابین $P(Cg)$ در جهت عمود بر سطح نانولوله کربنی $(10,10)$ و $(18,0)$ در راستای محور X یا Y

نمودار ریشه میانگین مربع جابجایی^۱ (RMSD) داروی جمسیتابین نسبت به زمان شبیه‌سازی، برای هر دو نانولوله کربنی $(10,10)$ و $(18,0)$ در شکل ۶ رسم شده است. داروی جمسیتابین در نانولوله کربنی $(10,10)$ نسبت به نانولوله کربنی $(18,0)$ تمایل بیشتری برای حرکت رفت و برگشتی در طول نانولوله دارد. همانطور که در منحنی ریشه میانگین مربع جابجایی هر دو نانولوله دیده می‌شود، دارو در هر دو نانولوله سریع به تعادل می‌رسد.

^۱ Root mean-square Deviation



شکل ۶- نمودار ریشه میانگین مربع جابجایی داروی جمسیتابین در نانولوله کربنی (۱۰و۱۰) و (۱۸و۰) نسبت به زمان شبیه‌سازی

۴- نتیجه گیری

کپسوله شدن داروی جمسیتابین در نانولوله کربنی صندلی (۱۰و۱۰) و زیگزاک (۱۸و۰) با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مورد بررسی قرار گرفت و انرژی جذب دارو با نانولوله‌ها محاسبه شد. نتایج نشان داد که داروی جمسیتابین در هر دو نانولوله پایدار است؛ ولی دارو در نانولوله (۱۸و۰) پایداری بیشتری نسبت به نانولوله (۱۰و۱۰) دارد. با توجه به تغییرات مرکز جرم دارو $d(Cg)$ نسبت به مرکز هر دو نانولوله با طول 3.5 \AA ، دارو تغییرات طول بیشتری را در نانولوله صندلی ($13.5 \text{ \AA} < d(Cg) < 12.5 \text{ \AA}$) نسبت به نانولوله زیگزاک ($12.5 \text{ \AA} < d(Cg) < 12.5 \text{ \AA}$) طی می‌کند. همچنین نمودار RMSD دارو در هر دو نانولوله گواه بر این قضیه است و این تأییدی بر برهمکنش بیشتر حلقه سیتوزین دارو با دیواره نانولوله (۱۸و۰) می‌باشد که باعث می‌شود دارو تغییرات طول کمتری را در نانولوله (۱۸و۰) طی کند. در نتیجه با توجه به نمودارهای فاصله از مرکز جرم (COM) و ریشه میانگین مربع جابجایی (RMSD) بدست آمده، می‌توان نانولوله کربنی (۱۸و۰) را به عنوان حامل بهتری برای کپسوله کردن داروی ضد سرطانی جمسیتابین انتخاب کرد.

۵- مراجع

- [1] M. Zhang, J. Li, "Carbon nanotube in different shapes", *Materials Today*, VOLUME 12, NUMBER 6, (2009).
- [2] M.Vila, M. Manzano, M. Vallet-Regí, "Carbon nanotubes: a solution for processing smart biomaterials", *Key Engineering Materials*, Vol. 441, pp. 3-29, (2010).
- [3] R. Rafiee, R. Maleki Moghadam, " On the modeling of carbon nanotubes: A critical review", *Composites: Part B* 56, 435–449,(2014).
- [4] D. Srivastava, M. Menon, K. Cho, "Computational Nanotechnology With carbon Nanotubes And Fullerenes", *Computing In Science & Engineering*, (2001).

- [5] M. Karimi, et al. "Carbon nanotubes part I: preparation of a novel and versatile drug-delivery vehicle." *Expert opinion on drug delivery*, 1-17, (2015).
- [6] L. Wu, X. Qu, "Cancer biomarker detection: recent achievements and challenges", *Chemical Society Reviews*, 44(10), 2963-2997, (2015).
- [7] M. Adeli, R. Soleyman, Z. Beiranvand, F. Madani, "Carbon nanotubes in cancer therapy: a more precise look at the role of carbon nanotube–polymer interactions", *Chemical Society reviews*, 42(12), 5231-5256, (2013).
- [8] T. a Hilder and J. M. Hill, "Modelling the encapsulation of the anticancer drug cisplatin into carbon nanotubes", *Nano technology*, vol. 18, no. 27, p. 275704, Jul. (2007).
- [9] R. G. Mendes, A. Bachmatiuk, B. Büchner, G. Cuniberti, M. H. Rummeli, "Carbon nanostructures as multi-functional drug delivery platforms", *Journal of Materials Chemistry B*, 1(4), 401-428, (2013).
- [10] V. Rastogi, P. Yadav, S. S. Bhattacharya, A. K. Mishra, N. Verma, A. Verma, & J. K. Pandit, "Carbon nanotubes: an emerging drug carrier for targeting cancer cells", *Journal of drug delivery*, (2014).
- [11] A. Elhissi, W. Ahmed, I. U. Hassan, V. R. Dhanak, A. D'Emanuele, "Carbon nanotubes in cancer therapy and drug delivery", *Journal of drug delivery*, (2011).
- [12] S. K. Vashist, D. Zheng, G. Pastorin, K. Al-Rubeaan, J. H. Luong, F. S. Sheu, "Delivery of drugs and biomolecules using carbon nanotubes", *Carbon*, 49(13), 4077-4097, (2011).
- [13] D. Golberg, Y. Bando, Y. Huang, et al, "Boron Nitride Nanotubes and Nanosheets", *ACSNANO*, VOL. 4, NO. 6, 2979–2993, (2010).
- [14] U. Arsawang, O. Saengsawang, T. Rungrotmongkol, P. Sornmee, K. Wittayanarakul, T. Remsungnen, S. Hannongbua, "How do carbon nanotubes serve as carriers for gemcitabine transport in a drug delivery system?", *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 29.5: 591-596, (2011).
- [15] C. Rungnim, U. Arsawang, T. Rungrotmongkol, S. Hannongbua, "Molecular dynamics properties of varying amounts of the anticancer drug gemcitabine inside an open-ended single-walled carbon nanotube", *Chemical Physics Letters*, 550, 99-103, (2012).