

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۶-۵ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

مطالعه نظری جذب داروی ضدسرطان ایبروتینیب بر روی نانولوله های تک دیواره نیتريد بور

مهديه پورسرگل*، حکيمه مير^۲

۱- گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه زابل، زابل، ایران poorsargol.m@uoz.ac.ir

۲- گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه زابل، زابل، ایران hakime.mir0197@gmail.com

چکیده

دارورسانی نوین در درمان سرطان تدبیری برای کاسته شدن عوارض شیمی درمانی است. حامل هایی از جنس های مختلف برای دارورسانی کاربرد دارند. از جمله این حامل ها نانولوله های نیتريد بور هستند. در این تحقیق نانولوله های تک دیواره نیتريد بور به عنوان حامل داروی ضدسرطان ایبروتینیب مورد بررسی قرار گرفت. جذب این دارو در دو موقعیت درون و بیرون نانولوله های نیتريد بور با قطرهای مختلف بررسی شد. براساس مقادیر انرژی لنارد-جونز مابین دارو و نانولوله و منحنی های RDF جذب دارو در هر دو موقعیت از لحاظ ترمودینامیکی مطلوب است. نتایج شبیه سازی نشان داد که برهمکنش بین دارو و نانولوله در موقعیت درونی قوی تر از موقعیت بیرونی است. قطر نانولوله ها بر انرژی برهمکنش بین نانولوله ها و دارو تأثیر داشت. قوی ترین برهمکنش ایبروتینیب مربوط به موقعیت درونی نانولوله (۹، ۹) با قطر ۱۲/۲۰ آنگسترم بود. همچنین مشاهده شد که قدرت برهمکنش ها بین نانولوله ها و دارو در موقعیت درونی با افزایش قطر نانولوله ها کاهش می یابد، اما قدرت برهمکنش ها بین نانولوله ها و دارو در موقعیت بیرونی با افزایش قطر نانولوله ها تغییر چندانی نمی کند. برهمکنش قوی داروی جذب شده بر روی سطح بیرونی نانولوله ها با ملکول های آب سبب بهبود حلالیت نانولوله ها می شود.

واژه های کلیدی: داروی ضدسرطان، ایبروتینیب، جذب، نانولوله های تک دیواره نیتريد بور

۱- مقدمه

در حوزه تحقیقات علوم پزشکی و درمانی، پیشرفت‌های چشمگیر در کشف داروها و تغییرات چشمگیر در خصوصیات فیزیکی و شیمیایی آنها، نیاز به توسعه سیستم‌های دارورسانی هوشمند و پیشرفته را تشدید کرده است [1-7]. این سیستم‌های دارورسانی هوشمند داروها را روی ساختارهای نانومتری مخصوص به عنوان حامل دارویی قرار می‌دهند و به آنها امکان انتقال به صورت هدفمند به بافت‌های مخصوص در بدن را می‌دهند. استفاده از این روش نه تنها از توزیع دارو در سراسر بدن که عوارض جانبی بسیاری را به همراه دارد، جلوگیری می‌کند، بلکه همچنین امکان افزایش کارایی درمانی داروها را با ترکیب آنها با سیستم‌های دارورسانی هوشمند فراهم می‌کند. مسئله اصلی در مصرف داروها به عنوان محصولات شیمیایی تقلیدی این است که معمولاً باعث عوارض جانبی جدی می‌شوند. به عنوان مثال، در بیماری‌های سرطانی، بسیاری از داروها دارای سمیت‌های بالایی هستند و مصرف غیرهدفمند آنها می‌تواند به بدن آسیب وارد کرده و اثرات منفی جدی را به همراه داشته باشد. به عنوان مثال، درمان‌های سرطانی ایبروتینیب دارای اثرات جانبی مختلف و سمیت‌های قابل توجهی می‌باشند. به همین دلیل، تلاش برای توسعه سیستم‌های دارورسانی جدید باعث شده تا عوارض جانبی کاهش یابد و کارایی درمانی داروها بهبود یابد. در سیستم‌های دارورسانی جدید، مواد حامل دارو از اهمیت بسزایی برخوردارند. این مواد باید سازگاری زیستی با بدن داشته باشند تا بتوانند به آسانی به دارو متصل شوند، از بدن حذف شوند و فرآیند تولید محصول را به دقت کنترل کنند تا محصول حاوی دارو، فعالیت بیولوژیکی دارو را کاهش ندهد. در این راستا، محققان به دنبال مواد جدیدی برای استفاده در سیستم‌های دارورسانی با تمرکز بر روی نانوذرات، نانوساختارها و مولکول‌های کوچک برای بهبود کارایی درمانی داروها هستند [8-11].

در این تحقیق، ویژگی‌های منحصربه‌فرد نانولوله‌های بورنیتريد، به عنوان حامل داروی ضد سرطان ایبروتینیب مورد مطالعه و ارزیابی قرار می‌گیرند. این نانولوله‌ها بر اساس خواص مکانیکی و مهندسی شیمیایی خاص خود، پایداری شیمیایی فراوان، استحکام مکانیکی و مهمتر از همه، سازگاری بیولوژیکی بالا، به عنوان حاملی برای داروهایی که به عنوان سم شناخته می‌شوند و عوارض جانبی جدی دارند، مورد بررسی قرار گرفته اند [12-16]. در این بررسی، پیچیدگی‌های تشکیل کمپلکس بین داروی ایبروتینیب و نانولوله‌های بورنیتريد از طریق روش شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برای تبیین و بررسی تفصیلی این پدیده مورد تحلیل قرار می‌گیرد. این پژوهش قادر به ارائه اطلاعات مهمی در مورد تعاملات مولکولی و انتقال داروها به صورت هدفمند به ساختارهای سلولی سرطانی است و می‌تواند به طراحی دقیق‌تر و کارآمدتر درمان‌های سرطان کمک کند.

۲- روش شبیه سازی

در این پژوهش، تمامی مراحل شبیه‌سازی و آنالیزهای انجام گرفته از طریق استفاده از نرم‌افزار GROMACS-2022.3 صورت گرفته است و تصاویر ساختارها با استفاده از نرم‌افزار VMD تهیه شده‌اند [17, 18]. هدف اصلی این تحقیق مطالعه جذب داروی ضدسرطان ایبروتینیب، در دو موقعیت درون و بیرون نانولوله‌های نیتريد بور تک‌دیواره بوده و تأثیر قطر نانولوله بر این پدیده مورد بررسی قرار گرفته است. در تمامی مدل‌های شبیه‌سازی، نانولوله در وسط جعبه شبیه‌سازی قرار گرفته و با اعمال نیروی ثابت به آن، از حرکت در طول شبیه‌سازی جلوگیری شده است. سپس مولکول ایبروتینیب در دو موقعیت داخلی و خارجی نانولوله‌ها قرار داده شده و جعبه شبیه‌سازی با استفاده از مدل حلال SPC/E پوشش داده شده است. مشخصات سیستم‌های شبیه‌سازی مورد استفاده در این تحقیق در جدول ۱ ارائه شده است.

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

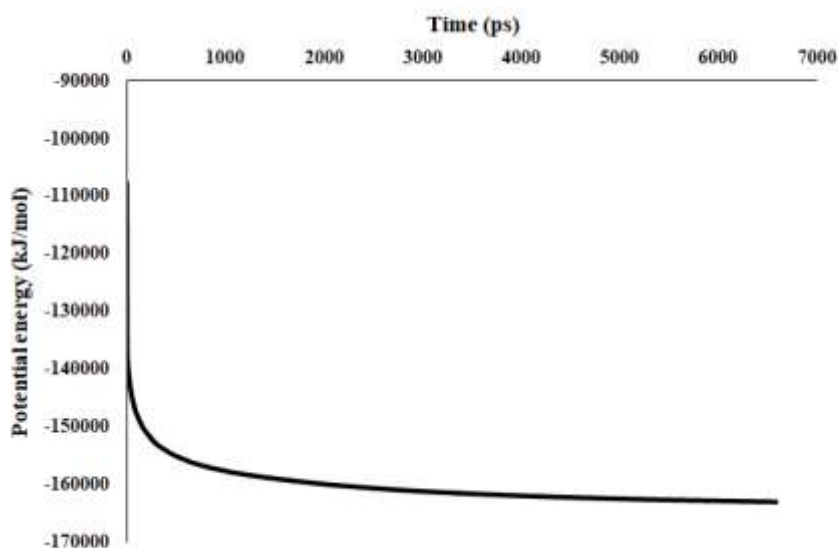
25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

جدول ۱. مشخصات سیستم‌های شبیه سازی شده.

سیستم	BN (n, m)	قطر BN	طول BN	نوع دارو	موقعیت دارو	تعداد آب	زمان شبیه سازی
BN(9,9)-ibru-in	(۹,۹)	۱۲/۲۰	۲۷/۰۵	ایبروتینیپ	درون	۱۹۶۲	۲۰
BN(10,10)-ibru-in	(۱۰,۱۰)	۱۳/۵۶	۲۷/۰۵	ایبروتینیپ	درون	۲۳۷۲	۲۰
BN(11,11)-ibru-in	(۱۱,۱۱)	۱۴/۹۲	۲۷/۰۵	ایبروتینیپ	درون	۳۵۷۸	۲۰
BN(9,9)-ibru-out	(۹,۹)	۱۲/۲۰	۲۷/۰۵	ایبروتینیپ	بیرون	۳۴۳۰	۲۰
BN(10,10)-ibru-out	(۱۰,۱۰)	۱۳/۵۶	۲۷/۰۵	ایبروتینیپ	بیرون	۳۹۳۲	۲۰
BN(11,11)-ibru-out	(۱۱,۱۱)	۱۴/۹۲	۲۷/۰۵	ایبروتینیپ	بیرون	۵۰۷۹	۲۰
BN(9,9)	(۹,۹)	۱۲/۲۰	۲۷/۰۵	-	-	۱۹۸۱	۲۰
BN(10,10)	(۱۰,۱۰)	۱۳/۵۶	۲۷/۰۵	-	-	۲۳۹۶	۲۰
BN(11,11)	(۱۱,۱۱)	۱۴/۹۲	۲۷/۰۵	-	-	۳۵۹۹	۲۰
ibru	-	-	-	ایبروتینیپ	-	۱۰۶۷	۲۰

در این تحقیق، برهمکنش‌های الکترواستاتیک دوربرد با استفاده از روش مش ذره اوالد محاسبه گردید. شعاع قطع برای برهمکنش‌های واندروالسی به مقدار ۱ نانومتر در نظر گرفته شد. قبل از شروع مراحل شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، یک فرآیند حداقل‌سازی انرژی با استفاده از الگوریتم تندترین کاهش اجرا شد. تغییرات انرژی پتانسیل سیستم در این مرحله در شکل ۱ نمایش داده شده است. ابتدا در این مرحله، به دلیل ناهمگنی هندسه سیستم، مقدار انرژی پتانسیل بالا است. با گذشت زمان، سیستم به موقعیت کمینه چاه پتانسیل نزدیک شده و انرژی پتانسیل به طور مرتب کاهش پیدا کرده و به کمترین مقدار ممکن خود می‌رسد.

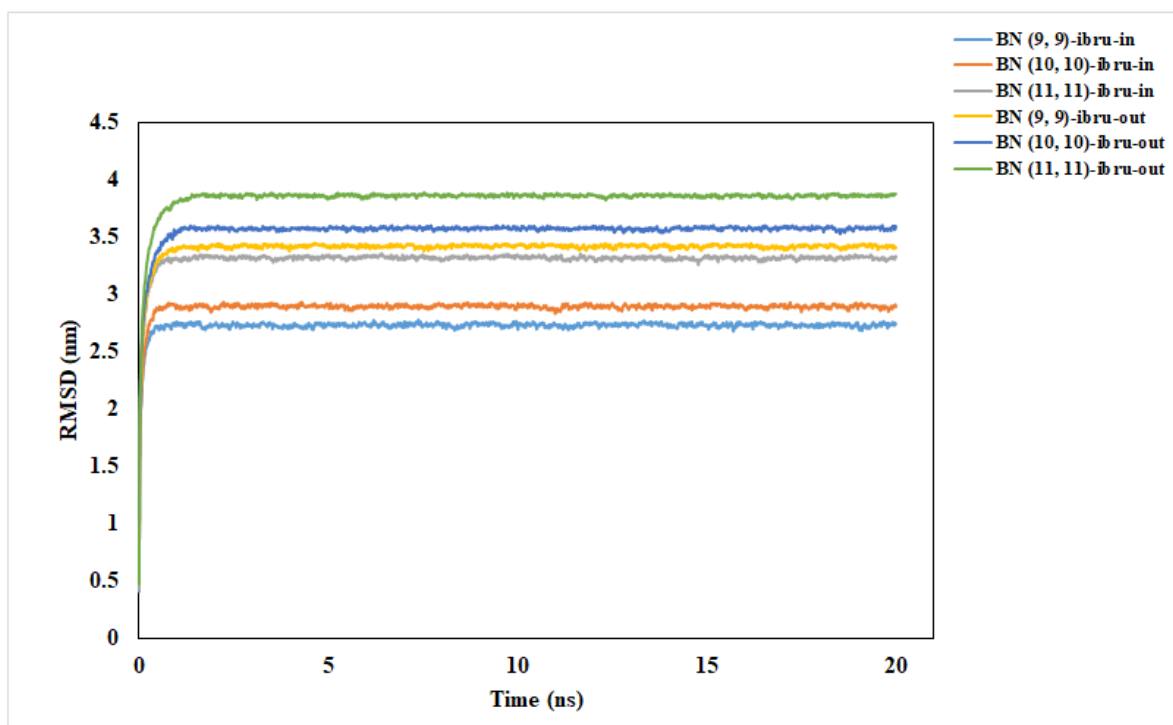


شکل ۱. انرژی پتانسیل سیستم BN (9, 9)-ibru-in بعد از مرحله حداقل سازی انرژی.

بعد از اجرای فرآیند بهینه سازی انرژی، سیستم در حجم و دمای ثابت، هنگرد (NVT) و با اعمال شرایط مرزی در سه بعد مورد بررسی قرار گرفت. پایداری دما در ۳۱۰ کلوین در طول شبیه سازی با استفاده از همدمای نوزهوور کنترل شده است [19]. سپس سیستم در فشار و دمای ثابت، هنگرد NPT و با اعمال شرایط مرزی در سه بعد بررسی شد. پایداری فشار ۱ بار در طول شبیه سازی با استفاده از هم فشار پارینلو رحمان کنترل شده است [20]. بعد از مراحل به تعادل رسانی، مرحله اصلی دینامیک مولکولی با مدت زمان ۲۰ نانوثانیه انجام شد. انتگرال گیری از معادلات حرکت با استفاده از الگوریتم ورله و با گام زمانی ۱ فمتوثانیه انجام گرفت. شرایط مرزی تناوبی در هر سه جهت استفاده شدند و مسیرها، سرعت ها و نیروهای که بر اتم های تشکیل دهنده سیستم اثر می گذاشتند، در فواصل زمانی ۱۰ پیکوثانیه ذخیره شدند.

۳- بحث و نتایج

یکی از معیارهای معمول برای ارزیابی شبیه سازی دینامیک مولکولی، تحلیل جذر اختلاف میانگین مربعات (Root Mean Squire Deviation) نسبت به ساختار اولیه در طول زمان شبیه سازی است. مقیاس عددی این پارامتر معیاری از تفاوت میان دو ساختار در زمان اولیه و در طول شبیه سازی می باشد. هرچه مقدار RMSD برای یک اتم یا گروه اتم ها در طول شبیه سازی بیشتر باشد، تغییرات ساختاری آن ها نیز بیشتر خواهد بود. نمودار در شکل ۲ نمایانگر مقدار RMSD برای سیستم های شبیه سازی در طول زمان شبیه سازی است. همانطور که در نمودار مشاهده می شود، تغییرات RMSD در ۳ نانوثانیه اول به تدریج افزایش می یابد و در ۱۷ نانوثانیه آخر تقریباً ثابت می شود. این نشان دهنده رسیدن سیستم به تعادل است و دلیل بر این که زمان شبیه سازی کافی بوده است.



شکل ۲. منحنی های RMSD سیستم های شبیه سازی در این مطالعه بر حسب زمان شبیه سازی.

۳-۱- بررسی برهمکنش های لنارد-جونز و الکتروستاتیک بین بورنیتريد و داروی ایبروتینیب

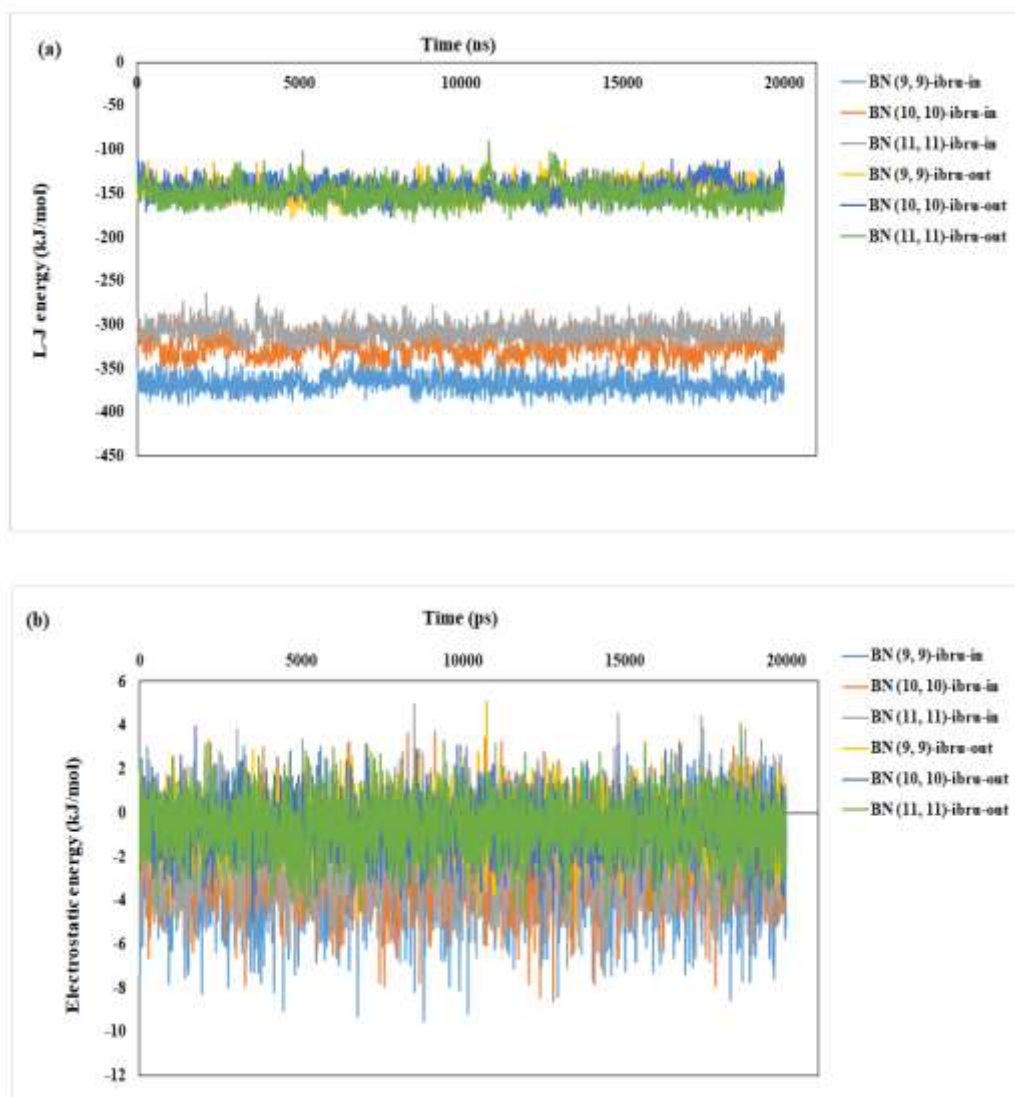
برهمکنش های لنارد-جونز و الکتروستاتیک بین بورنیتريد و داروی ایبروتینیب مورد بررسی قرار گرفت. انرژی های لنارد-جونز و الکتروستاتیک استخراج شده و در شکل ۳ نمایش داده شده است. همانطور که در این شکل مشاهده می شود، سهم انرژی الکتروستاتیک در برهمکنش بین نانوله ها و ایبروتینیب به طور معنی داری کمتر از برهمکنش های لنارد - جونز است. این نتایج نشان می دهند که برهمکنش های لنارد - جونز نقش مهمی در جذب داروی ایبروتینیب ایفا می کنند. همانطور که در شکل ۳ دیده می شود، در تمام موارد برهمکنش های لنارد - جونز بین بورنیتريد و ایبروتینیب در سطح درونی بورنیتريد قوی تر از برهمکنش با سطح بیرونی بورنیتريدهاست. علت می تواند این باشد که درون بورنیتريدها تعداد بیشتری از اتم های B و N اطراف دارو قرار می گیرد. برای بررسی بیشتر این مسئله، تعداد تماس ها بین بورنیتريد و ایبروتینیب در فواصل کمتر از ۴ آنگسترم براساس زمان شبیه سازی بدست آمده و در شکل ۴ نمایش داده شده است. با توجه به این شکل، تعداد تماس ها در حالتی که ایبروتینیب درون بورنیتريد قرار گرفته بیشتر از حالتی است که ایبروتینیب روی سطح بیرونی بورنیتريد قرار گرفته است. این گراف ها نیز تایید می کنند که برهمکنش بین ایبروتینیب و بورنیتريد در درون بورنیتريد قوی تر از سطح بیرونی بورنیتريد است. علاوه بر این، نمودارهای تابع توزیع شعاعی (Radial Distribution Function) ایبروتینیب اطراف بورنیتريد برای تمام سیستم های شبیه سازی شده در شکل ۵ رسم شده است. این نمودارها نشان می دهند که مقدار $g(r)$ برای حالتی که ایبروتینیب درون بورنیتريد قرار گرفته بیشتر از $g(r)$ برای حالتی است که ایبروتینیب روی سطح بیرونی بورنیتريد قرار گرفته است. این نتایج نیز تایید می کنند که برهمکنش بین ایبروتینیب و بورنیتريد در درون بورنیتريد قوی تر از سطح بیرونی بورنیتريد است.

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان



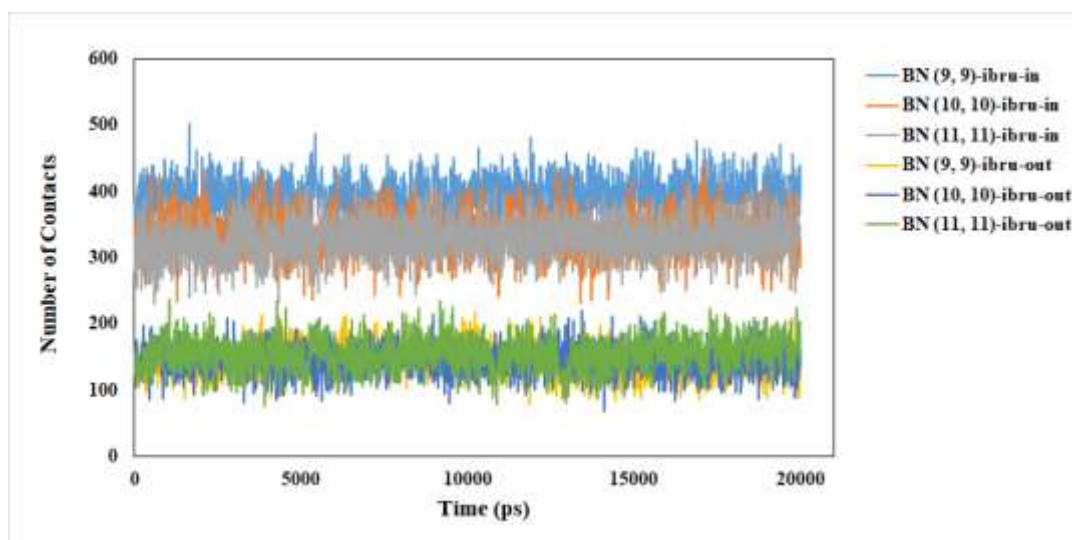
شکل ۳. انرژی‌های (a) لنارد-جونز و (b) الکتروستاتیک بین بورنیتريد و ایبروتینیپ بر حسب زمان شبیه‌سازی.

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

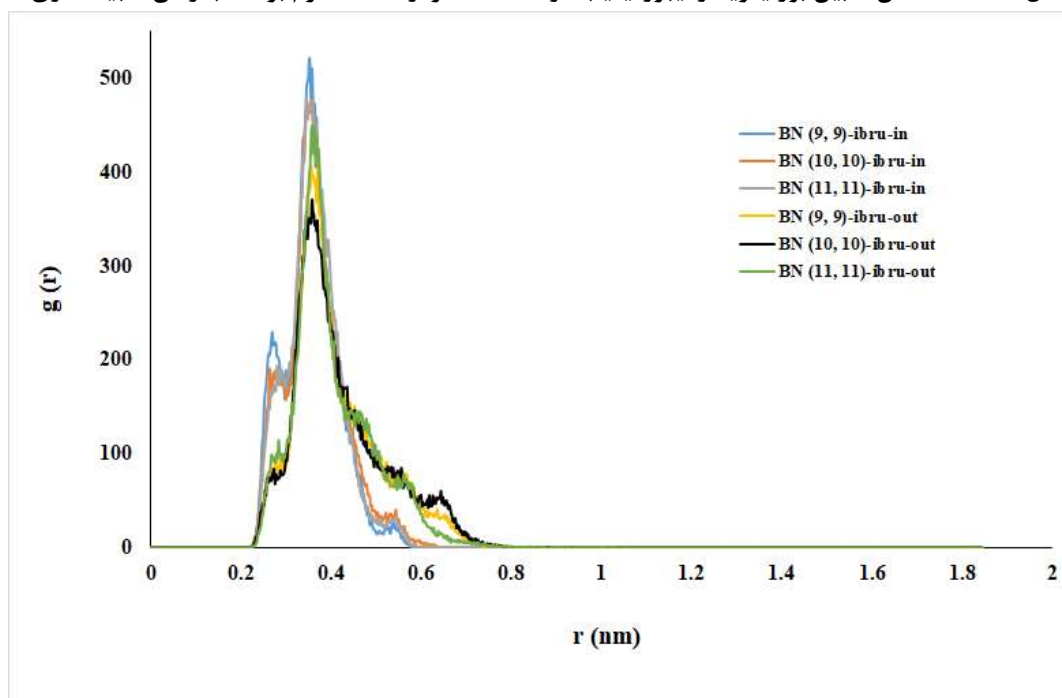
هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان



شکل ۴. تعداد تماس‌ها بین بورنیتريد و ايبروتينيب در فاصله کمتر از ۴ آنگسترم برحسب زمان شبیه سازی.



شکل ۵. نمودارهای تابع توزیع شعاعی (RDF) ايبروتينيب اطراف بورنیتريد بر حسب فاصله از بورنیتريد.

به منظور بررسی تأثیر تغییرات در قطر نانولوله بر برهمکنش‌های لنارد - جونز و الکترواستاتیکی، اثر افزایش قطر نانولوله بر برهمکنش‌های لنارد - جونز بین نانولوله بورنیتريد و داروی ايبروتينيب مورد ارزیابی قرار گرفته است. این تأثیرات در شکل ۳ نمایان است. همان‌طور که در شکل دیده می‌شود، با افزایش قطر نانولوله از (۹, ۹) به (۱۱, ۱۱)، برهمکنش‌های لنارد - جونز بین

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

نانولوله و دارو کاهش می‌یابد. این نتایج نشان می‌دهند که تغییر در قطر نانولوله تأثیر زیادی بر برهمکنش‌های سطح درونی دارو و نانولوله دارد. بیشترین انرژی برهمکنش مربوط به سطح درونی نانولوله (۹، ۹) است که دلیل آن می‌تواند انحنای مناسب این نانولوله برای جذب ایبروتینیب باشد. با کاهش قطر نانولوله، تعداد اتم‌های BN اطراف دارو افزایش می‌یابد و این باعث می‌شود که دارو از زوایا و جهت‌های مختلفی با نانولوله برهمکنش داشته باشد. با افزایش قطر نانولوله، تعداد اتم‌های BN اطراف دارو کاهش می‌یابد و برهمکنش‌های مطلوب بین دارو و نانولوله BN کمتر می‌شود. از طرفی، در موقعیت بیرون نانولوله، تغییرات در قطر تأثیر چندانی نداشته و برهمکنش‌ها اندکی قوی‌تر شده‌اند.

مساحت سطح تماس برای تمام سیستم‌های شبیه سازی شده طبق رابطه زیر محاسبه شده و در جدول ۲ ارائه شده است:

$$\text{contact surface} = \text{sasa}_{\text{BN}} + \text{sasa}_{\text{drug}} - \text{sasa}_{\text{comp}}$$

که sasa_{BN} ، $\text{sasa}_{\text{drug}}$ و $\text{sasa}_{\text{comp}}$ به ترتیب مساحت سطح در دسترس حلال برای BN، دارو و کمپلکس می‌باشد. این داده‌ها نشان می‌دهند که سطح تماس در موقعیت بیرون نانولوله کمتر از موقعیت درون نانولوله است. همچنین با افزایش قطر نانولوله، تفاوت بین سطح تماس موقعیت‌های درونی و بیرونی نانولوله کاهش می‌یابد.

جدول ۲. مساحت سطح تماس و میانگین پیوندهای هیدروژنی برای سیستم‌های حاوی داروی ایبروتینیب.

Position ibru	BN type	Contact surface	Average of hydrogen bonds
In	(۹، ۹)	۷/۹۳	۰/۰۵۹
	(۱۰، ۱۰)	۷/۱۵	۰/۰۲۸
	(۱۱، ۱۱)	۶/۵۲	۰/۰۱۴
Out	(۹، ۹)	۳/۸۸	۰/۰۹۶
	(۱۰، ۱۰)	۳/۸۶	۰/۱۲۸
	(۱۱، ۱۱)	۴/۰۱	۰/۱۳۸

۲-۳- بررسی برهمکنش بین قسمت‌های مختلف ایبروتینیب و بورنیتريد

در این بخش، به بررسی برهمکنش‌ها میان اجزای مختلف داروی ایبروتینیب و سطوح مختلف نانولوله‌های بورنیتريد پرداخته شد. پس از جذب ایبروتینیب بر روی سطوح درونی و بیرونی نانولوله‌ها، تغییرات ساختاری در پیکربندی‌ها مشاهده شد (شکل ۶). تصاویر نشان دادند که ایبروتینیب در داخل نانولوله (۹، ۹) به شکل خمیده قرار گرفته است. این تغییر در ساختار به دلیل محدودیت فضایی دارو درون نانولوله و تلاش برای بیشترین برهمکنش با نانولوله رخ داده است. در عوض، در تصاویر مربوط به نانولوله‌های (۱۰، ۱۰) و (۱۱، ۱۱) با قطر بزرگ‌تر، تغییر ساختاری مشابه مشاهده نشد. در تصاویر شبیه‌سازی، مشاهده شد که ایبروتینیب در داخل نانولوله‌ها می‌تواند از تمام جهات با نانولوله برهمکنش داشته باشد، در حالی که بر روی سطح بیرونی نانولوله‌ها، ایبروتینیب از یک سمت در تماس با آب قرار دارد و از سمت دیگر، حلقه‌های آروماتیک خود را کاملاً به BN نزدیک کرده است. این مشاهده نشان می‌دهد که امکان برقراری برهمکنش‌های π - π stacking بین حلقه‌های آروماتیک و سطح BN وجود دارد. برای بررسی جهت‌گیری اتم‌های ایبروتینیب نسبت به نانولوله‌ها، فاصله ایبروتینیب نسبت به نانولوله‌ها آنالیز شده

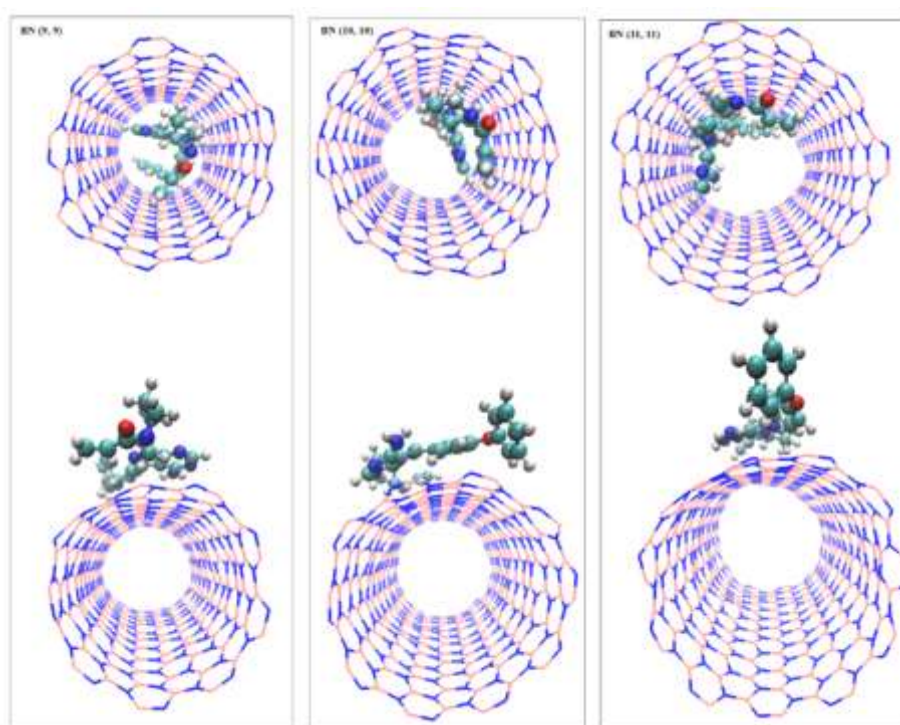
18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

(شکل ۷) و نتایج در جدول ۳ ارائه شده است. نتایج نشان می‌دهد که فاصله دارو در موقعیت درونی نسبت به نانولوله کمتر از موقعیت بیرونی است. علاوه بر این دارو از دو انتهای خود به نانولوله نزدیک شده است. آنالیز پیوند هیدروژنی مابین دارو و نانولوله انجام شده است که نشان می‌دهد پیوند هیدروژنی تشکیل شده است. برای مقایسه، میانگین تعداد پیوندهای هیدروژنی تشکیل شده مابین دارو و نانولوله در طول مسیر شبیه سازی بدست آمده و در جدول ۲ آمده است. همانطور که می‌توان دید میانگین تعداد پیوندهای هیدروژنی در موقعیت درونی بیشتر از موقعیت بیرونی است، در موقعیت درونی ملکول ایپروتینیپ کاملاً در تماس با اتم‌های نانولوله است در حالی که در موقعیت بیرونی ملکول ایپروتینیپ از یک سمت در تماس با حلال قرار دارد.



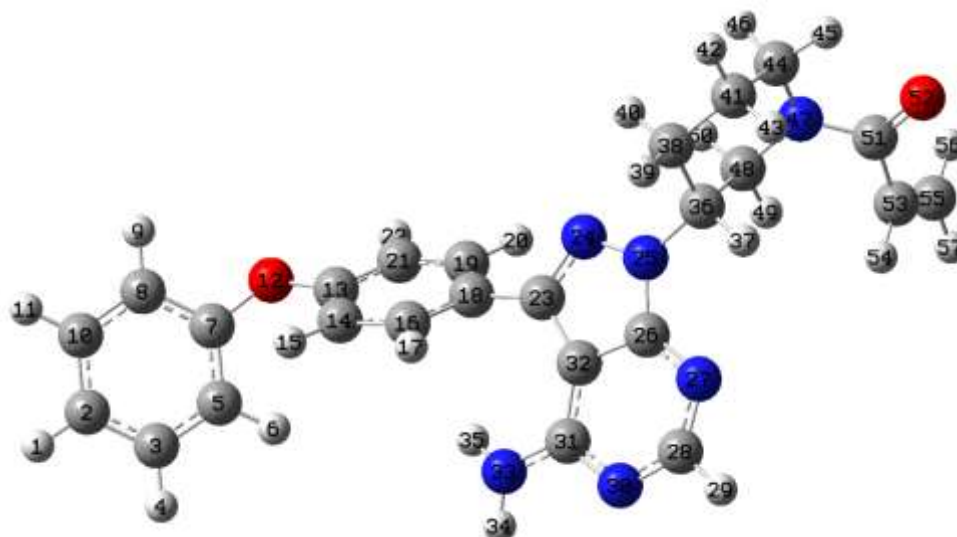
شکل ۶. تصاویر شبیه‌سازی از پیکربندی‌های نهایی بعد از جذب ایپروتینیپ بر روی سطوح بیرونی و درونی بورنیتریدها.

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان



شکل ۷. ساختار شیمیایی داروی ایبروتینیب.

جدول ۴. فاصله بین برخی از اتم‌های ایبروتینیب نسبت به نانولوله‌ها بر حسب نانومتر.

سیستم	C ₂	C ₇	O ₁₂	C ₁₈	N ₂₄	N ₂₇	N ₃₃	C ₅₁	C ₅₅
BN(9,9)-ibru-in	۰/۳۸	۰/۳۸	۰/۳۴	۰/۳۷	۰/۳۷	۰/۴۱	۰/۳۸	۰/۳۷	۰/۳۳
BN(9,9)-ibru-out	۰/۴۳	۰/۴۰	۰/۳۹	۰/۳۹	۰/۴۰	۰/۳۶	۰/۳۸	۰/۳۸	۰/۳۵
BN(10,10)-ibru-in	۰/۳۸	۰/۴۰	۰/۳۶	۰/۳۷	۰/۳۸	۰/۴۱	۰/۴۰	۰/۳۶	۰/۳۴
BN(10,10)-ibru-out	۰/۴۲	۰/۴۰	۰/۳۹	۰/۴۰	۰/۴۱	۰/۳۹	۰/۳۹	۰/۳۵	۰/۳۵
BN(11,11)-ibru-in	۰/۳۴	۰/۳۹	۰/۴۰	۰/۳۶	۰/۳۷	۰/۴۰	۰/۴۰	۰/۳۷	۰/۳۴
BN(11,11)-ibru-out	۰/۴۳	۰/۴۰	۰/۳۸	۰/۳۹	۰/۳۸	۰/۳۶	۰/۳۸	۰/۴۰	۰/۳۵

۳-۳- بررسی انرژی برهمکنش بین ایبروتینیب و اجزا سیستم در حضور و غیاب بورنیتريد

انرژی برهمکنش بین ایبروتینیب و اجزا سیستم در دو حالت (I) ایبروتینیب آزاد در حلال و (II) ایبروتینیب پیوند داده با بورنیتريد در حلال بدست آمده و در جدول ۴ ارائه شده است. انرژی برهمکنش عبارت است از مجموع دو انرژی لنارد - جونز و

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۶-۵ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

کولنی بین ایبروتینیپ و اجزا سیستم. (I) در حالت ایبروتینیپ آزاد در حلال: مقدار انرژی برهمکنش ایبروتینیپ با خودش (ibru-ibru), $-681/1 \text{ kJ/mol}$ بدست آمده است و مقدار انرژی برهمکنش ایبروتینیپ با حلال (ibru-sol), $-30/245 \text{ kJ/mol}$ بدست آمده است. تحلیل جدول ۴ نشان می‌دهد که در حضور بورنیتیرید، انرژی برهمکنش ایبروتینیپ با حلال کاهش یافته است. مقایسه انرژی برهمکنش ایبروتینیپ با حلال در دو حالت آزاد و پیوند داده نشان می‌دهد که در حضور بورنیتیریدها انرژی برهمکنش کمتر است. این مشاهده بیانگر این است که جذب ایبروتینیپ بر سطح بورنیتیریدها از لحاظ انرژی مطلوب است. جدول ۴ نشان می‌دهد که اختلاف انرژی بین دو حالت آزاد و پیوند داده بیشتر است برای سیستم‌هایی که ایبروتینیپ در سطح درونی نانولوله‌ها جذب شده است. بنابراین تایید می‌کند که جذب ایبروتینیپ در سطح درونی نانولوله‌ها بهتر از جذب بر سطح بیرونی نانولوله‌ها از لحاظ انرژی است. بیشترین تفاوت در این انرژیها مربوط به نانولوله با قطر بزرگتر و موقعیت درونی بورنیتیرید (۹،۹) است.

جدول ۴ انرژی برهمکنش بین ایبروتینیپ و اجزا سیستم در حالت پیوند داده با بورنیتیرید در حلال برحسب kJ/mol .

Position	BN type	Bonded			Difference
		ibru-sol	ibru-ibru	BN-ibru	
IN	(۹،۹)	-۷۹/۶۴	-۶/۹۵	-۳۶۹/۶۸	-۲۰۹/۳۰
	(۱۰،۱۰)	-۱۰۲/۳۶	-۲/۹۰	-۳۲۷/۸۶	-۱۸۶/۱۵
	(۱۱،۱۱)	-۱۲۰/۸۳	-۶/۸۲	-۳۰۹/۵۰	-۱۹۰/۱۸
Out	(۹،۹)	-۱۷۵/۷۱	-۵/۶۹	-۱۴۵/۳۴	-۷۹/۷۷
	(۱۰،۱۰)	-۱۷۶/۵۳	-۸/۳۶	-۱۴۵/۴۶	-۸۳/۳۸
	(۱۱،۱۱)	-۱۷۳/۵۵	-۲/۵۲	-۱۵۲/۱۷	-۸۱/۲۷

۳-۴ بررسی انرژی برهمکنش بورنیتیرید با حلال در حضور و غیاب ایبروتینیپ

انرژی برهمکنش بین بورنیتیرید و حلال در دو حالت شامل (I) بورنیتیرید آزاد در حلال و (II) بورنیتیرید پیوند داده با ایبروتینیپ (complexBN-ibru) در حلال بدست آمده و در جدول ۵ ارائه شده است. داده‌های جدول نشان می‌دهد انرژی برهمکنش بین کمپلکس‌های BN-ibru و حلال بیشتر از انرژی برهمکنش بین بورنیتیریدهای آزاد و حلال است. بنابراین تایید می‌شود که جذب ایبروتینیپ بر سطح بورنیتیریدها، برهمکنش بورنیتیریدها با آب را افزایش می‌دهد و این اثر هنگامی که ایبروتینیپ در موقعیت بیرونی قرار دارد بیشتر است. بنابراین جذب ایبروتینیپ بر سطح بورنیتیریدها حلالیت بورنیتیریدها در آب را افزایش می‌دهد.

جدول ۵. انرژی برهمکنش بین بورنیتیرید و حلال در حالت بورنیتیرید پیوند داده با ایبروتینیپ در حلال برحسب kJ/mol .

Position	BN type	Energy BN-sol	Energy complex-sol	Energy difference
----------	---------	---------------	--------------------	-------------------

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۶-۵ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

IN	(۹،۹)	-۱۱۵۳/۲۷	-۱۲۴۰/۰۰	-۸۶/۷۲
	(۱۰،۱۰)	-۱۳۳۹/۶۸	-۱۴۳۴/۹۳	-۹۵/۲۴
Out	(۱۱،۱۱)	-۱۵۱۷/۵۱	-۱۶۴۱/۷۲	-۱۲۴/۲۰
	(۹،۹)	-۱۲۹۹/۰۱	-۱۴۹۰/۴۸	-۱۹۱/۴۷
	(۱۰،۱۰)	-۱۴۵۵/۴۶	-۱۶۳۴/۸۸	-۱۷۹/۴۱
	(۱۱،۱۱)	-۱۶۰۵/۵۳	-۱۷۶۱/۳۲	-۱۵۵/۷۸

۴- نتیجه گیری

در این پژوهش، با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی، رفتار جذبی داروی ضدسرطان ایبروتینیب، در دو موقعیت مختلف بر روی نانولوله های نیتريد بور با قطرهای متفاوت (۹،۹)، (۱۰،۱۰) و (۱۱،۱۱) بررسی شد. نتایج شبیه سازی نشان داد که دارو در محیط آبی در دو موقعیت درون و بیرون نانولوله ها بدلیل برقراری برهمکنش های π - π stacking و تشکیل پیوند هیدروژنی جذب می شوند. این رفتار جذب بدلیل خواص پزشکی این دارو در دارورسانی بسیار مهم است. نتایج نشان داد که ایبروتینیب در موقعیت درون نانولوله ها بهتر از موقعیت بیرون جذب می شوند و این پدیده به فرآیند کپسولاسیون و رسانش دارو به بافت های هدف کمک می کند. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که BN(۹،۹) قویترین برهمکنش با داروها در موقعیت درون را دارد بنابراین زمانی که برهمکنش قوی بین دارو و نانولوله نیاز است می توان از BN(۹،۹) استفاده نمود. علاوه براین، BN(۹،۹) کمترین سطح تماس با دارو را دارد بنابراین زمانی که بارگذاری زیاد دارو لازم است می توان از BN(۹،۹) استفاده نمود.

مراجع

- [1] Singh A, Xu J, Mattheolabakis G, Amiji M, EGFR-targeted gelatin nanoparticles for systemic administration of gemcitabine in an orthotopic pancreatic cancer model, *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.*, 12(3):589–600, 2016.
- [2] Bhattacharya S, Anjum MM, Patel KK, Gemcitabine cationic polymeric nanoparticles against ovarian cancer: formulation, characterization, and targeted drug delivery, *Drug Deliv.*, 29(1):1060–1074, 2022.
- [3] Slapak EJ, El Mandili M, Bijlsma MF, Spek CA, Mesoporous silica nanoparticle-based drug delivery systems for the treatment of pancreatic cancer: a systematic literature overview, *Pharmaceutics.*, 14(2):390, 2022.
- [4] Al-Mutairi AA, Alkhatib MH, Antitumour effects of a solid lipid nanoparticle loaded with gemcitabine and oxaliplatin on the viability, apoptosis, autophagy, and Hsp90 of ovarian cancer cells, *J. Microencapsul.*, 39(5):467–480, 2022.

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

- [5] Eswaran A, Subramanian R, Sivasubramanian G, Gurusamy A, Chitosan Nanoparticle - Montmorillonite - Titanium dioxide Nanocomposites: Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activity, Iran. Chem. Chem. Eng. (IJCCE), 42(1):19-26, 2023.
- [6] Shafiei F, Hashemianzadeh SM, Bagheri Y, Insight into the encapsulation of gemcitabine into boron-nitride nanotubes and gold cluster triggered release: A molecular dynamics simulation, J. Mol. Liq., 278:201–212, 2019.
- [7] Weng Q, Wang B, Wang X, Hanagata N, Li X, Liu D, Wang X, Jiang X, Bando Y, Golberg D, Highly water-soluble, porous, and biocompatible boron nitrides for anticancer drug delivery, ACS Nano., 8(6):6123–6130, 2014.
- [8] Ciofani G, Potential applications of boron nitride nanotubes as drug delivery systems, Expert Opin. Drug Deliv., 7(8):889–893, 2010.
- [9] Brannon-Peppas L, Blanchette JO, Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy, Adv. Drug Deliv. Rev., 56(11):1649–1659, 2004.
- [10] Paroha S, Verma J, Dubey RD, Dewangan RP, Molugulu N, Bapat RA, Sahoo PK, Kesharwani P, Recent advances and prospects in gemcitabine drug delivery systems, Int. J. Pharm., 592:120043, 2021.
- [11] Weng Q, Wang B, Wang X, Hanagata N, Li X, Liu D, Wang X, Jiang X, Bando Y, Golberg D, Highly water-soluble, porous, and biocompatible boron nitrides for anticancer drug delivery, ACS Nano., 8(6):6123–6130, 2014.
- [12] Kim JH, Pham, Hwang JH, Kim CS, Kim MJ, Boron nitride nanotubes: synthesis and applications, Nano Converg., 5:1–13, 2018.
- [13] Kostoglou N, Tampaxis C, Charalambopoulou G, Constantinides G, Ryzhkov V, Doumanidis C, Matovic B., Mitterer C, Rebholz C, Boron nitride nanotubes versus carbon nanotubes: A thermal stability and oxidation behavior study, Nanomaterials., 10(12):2435, 2020.
- [14] Baildya N, Mazumdar S, Mridha NK, Chattopadhyay AP, Khan AA, Dutta T, Mandal M, Chowdhury SK, Reza R, Ghosh NN, Comparative study of the efficiency of silicon carbide, boron nitride and carbon nanotube to deliver cancerous drug, azacitidine: A DFT study, Comput. Biol. Med., 154:106593, 2023.
- [15] Nejad MA, Umstätter P, Urbassek HM, Boron nitride nanotubes as containers for targeted drug delivery of doxorubicin, J. Mol. Model., 26(3):54, 2020.
- [16] Roohi H, Rouhi M, Facehi A, Assessing the performance of Al- and Ga-doped BNNTs for sensing and delivering Cytarabine and Gemcitabine anticancer drugs: a M06-2X study, Molecular Physics, 121:1-14, 2023.

- [17] Hess B, Kutzner C, Van Der Spoel D, Lindahl E, GROMACS 4: algorithms for highly efficient, load-balanced, and scalable molecular simulation, J. Chem. Theory Comput., 4(3):435–447, 2008.
- [18] Humphrey W, Dalke A and Schulten K, VMD: visual molecular dynamics, J. Mol. Graph., 14(1):33-8, 1996.
- [19] Nosé S, A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble, Mol. Phys., 52:255–268, 1984.
- [20] Parrinello M, Rahman A, Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method, J. Appl. Phys., 52(12):7182–7190, 1981.

Theoretical study of the adsorption of anticancer drug ibrutinib on the boron nitride single-walled nanotubes

Mahdiye Poorsargol*, Hakimeh Mir

1. Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Zabol, Zabol, Iran, poorsargol.m@uoz.ac.ir
2. Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Zabol, Zabol, Iran, hakime.mir0197@gmail.com

Abstract

New drug delivery in cancer treatment is a strategy to reduce the side effects of chemotherapy. Different types of carriers are used for drug delivery. Among these carriers are boron nitride nanotubes. In this research, single-walled boron nitride nanotubes were investigated as carriers of anticancer drug, ibrutinib. The absorption of this drug was investigated in two positions inside and outside boron nitride nanotubes with different

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

diameters. Based on the Lennard-Jones energy values between drug and nanotube and RDF curves, drug absorption in both positions is thermodynamically favorable. The simulation results showed that the interaction between the drug and the nanotube in the inner position is stronger than the outer position. The diameter of nanotubes had an effect on the interaction energy between nanotubes and drug. The strongest interaction between ibrutinib was related to the internal position of the BN nanotube (9, 9) with a diameter of 12.20 Å. It was also observed that the strength of interactions between nanotubes and drug in the inner position decreases with the increase in diameter of nanotubes, but the strength of interactions between nanotubes and drug in the outer position does not change much with the increase in diameter of nanotubes. The strong interaction of drug absorbed on the outer surface of nanotubes with water molecules improves the solubility of nanotubes.

Key words: Anti-cancer drug, Ibrutinib, Adsorption, Boron-nitride nanotubes