

نانوصفات گرافن اکسید به عنوان حامل‌های دارویی بورتزومیب در یک سیستم دارورسانی هدفمند: رویکردی جدید برای درمان سرطان

حوریه یحیایی⁺، امیررضا صائنی

گروه شیمی، دانشکده فنی، مهندسی و علوم پایه واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران

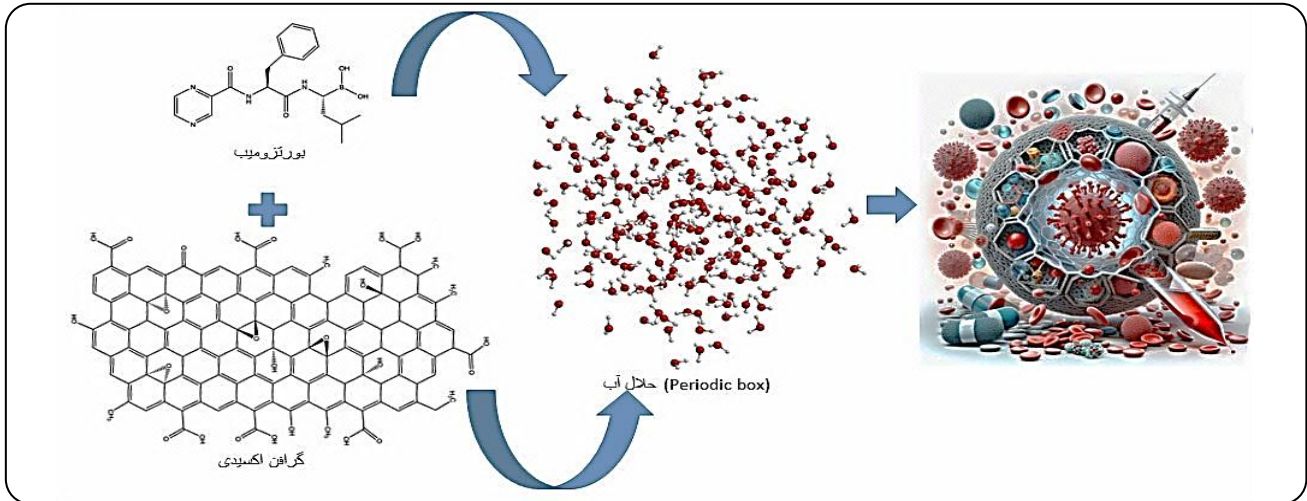
چکیده: این مطالعه برای اولین بار بر روی برهمکنش داروی ضد سرطان بورتزومیب و نانو گرافن اکسید توسط محاسبات مکانیک کوانتومی با استفاده از نظریه تابعیت چگالی و محاسبات NBO با سطح تئوری B3LYP/6-311+G** و مکانیک مولکولی با روش مونت کارلو در میدان‌های نیروی AMBER, OPLS, CHARMM (Bio), MM+ در گستره‌ای از دما (۳۱۶-۲۹۸ کلوین) و حلال آب انجام شده است. محاسبات نشان داده است که در نانو گرافن اکسیدی، گروه‌های هیدروکسیل و اپوکسی با گروه عاملی N-H مولکول بورتزومیب پیوند هیدروژنی تشکیل می‌دهند و این در حالی است که گروه کربوکسیل در لبه‌های صفحه نانو گرافن اکسیدی بار سطحی منفی ایجاد می‌کند. از این رو، نانو گرافن اکسیدی به خوبی در آب و سایر حلال‌های قطبی پراکنده می‌شود و همین ساختار دوگانه دوست در مواجهه با داروی بورتزومیب، آن را به عنوان یک حامل مناسب معرفی می‌نماید، این مهم طبق شبیه‌سازی‌های داکینگ مولکولی نیز با برقراری پیوندهای هیدروژنی دقیق و پیوندهای پای آب‌گریز این سیستم دارویی ملاحظه می‌گردد، که به سبب پیوندهای هیدروژنی، دارای یک پایداری درون مولکولی بورتزومیب با گرافن اکسید و به واسطه پیوندهای آب‌گریز، تثبیت و پایداری برون مولکولی این سیستم دارویی با محیط اطراف برقرار می‌باشد. مطابق با نتایج NBO که مبنی بر برهمکنش $\pi-\pi$ گرافن اکسید و بورتزومیب است، برهمکنش‌های واندروالسی، یونی و هیدروژنی به دلیل حضور تعداد زیادی گروه‌های اکسیژن دار اتفاق می‌افتد که این امر تاثیر شگرفی در تثبیت داروی ضد سرطان بورتزومیب خواهد داشت. همچنین ارزیابی‌های پتانسیل الکتروستاتیک مولکولی و بارهای مولیکنی با بررسی برهمکنش‌های الکتروستاتیک این سیستم دارویی از لحاظ اصل الکترونگاتیویته، مطلوبیت و پایداری BTZ-GO را نشان داده و تثبیتی بر نتایج NBO هستند. محاسبات مونت کارلو نیز نشان می‌دهد که نتایج مستخرج از میدان نیرو Amber بر نتایج مکانیک کوانتومی منطبق است.

واژه‌های کلیدی: بورتزومیب، نانو گرافن اکسید، اوربیتال پیوندی طبیعی، پتانسیل الکتروستاتیک مولکولی، بارهای مولیکنی، داکینگ مولکولی

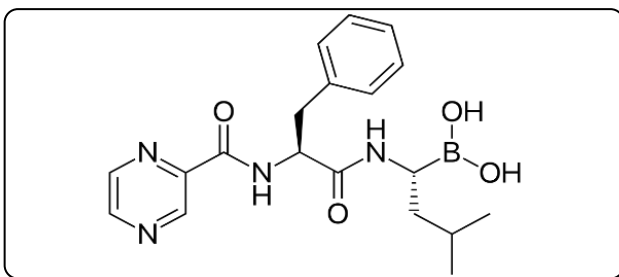
KEYWORDS: Bortezomib, Nano graphene oxide, Natural bond orbitals (NBO), Molecular electrostatic potential (MEP), Mulliken atomic charges, Molecular docking (MDs)

+E-mail: hooriye_yahyaei@yahoo.com

* عهده‌دار مکاتبات



شکل ۱- دید کلی بر مکانیزم عمل داروی بورترومیب با گرافن اکسیدی به عنوان سیستم دارویی هدفمند در درمان سرطان



شکل ۲- ساختار داروی ضد سرطان بورترومیب

مقدمه

در پیگیری بی‌وقفه درمان‌های مؤثر سرطان، بورترومیب به عنوان یک بازیگر محوری در حوزه سرطان‌شناسی ظاهر شده است. این دارو به عنوان یک مهارکننده ابتکاری و هدفمند پروتئازوم، چشم‌انداز عوامل ضد سرطان را متحول کرده است و امید و چشم‌اندازهای جدیدی را در درمان انواع بدخیمی ارائه می‌دهد. سفر بورترومیب از آغاز تا جایگاه فعلی آن در عمل بالینی، گواهی بر تلاقی پویا نبوغ علمی و پیشرفت پزشکی است [۱-۳].

بورترومیب یک داروی ضد سرطان قوی است که به دسته‌ای از داروها معروف به مهارکننده‌های پروتئازوم تعلق دارد که با مسدود کردن عملکرد پروتئازوم‌ها، به صورت مجتمع‌های سلولی مسئول تجزیه پروتئین‌ها، کار می‌کنند و در درمان مولتیپل میلوما، نوعی سرطان خون که بر سلول‌های پلازما در مغز استخوان تأثیر می‌گذارد، اثربخشی قابل‌توجهی نشان داده است [۴،۵]. در شکل ۲ ساختار داروی بورترومیب مشاهده می‌شود. علاوه بر این، برای درمان انواع خاصی از لنفوم‌ها و گروه دیگری از سرطان‌های خون، تأیید شده است [۶]. لازم به ذکر است که بورترومیب به عنوان یک مهارکننده پروتئازوم، نقش مهمی در درمان برخی از سرطان‌های هماتولوژیک و تومورهای جامد ایفا می‌کند.

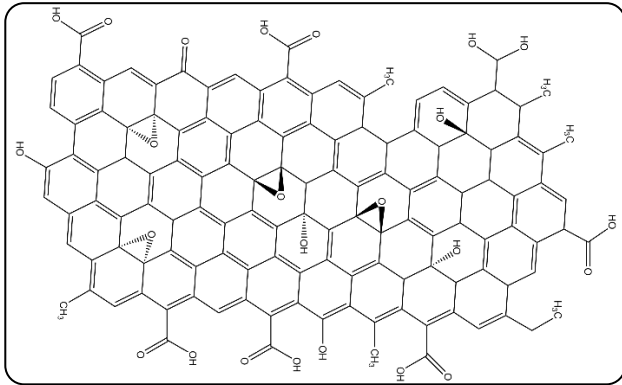
کاربردهای اصلی بورترومیب در سرطان

۱- مولتیپل میلوما: بورترومیب به عنوان درمان خط اول و خط دوم در مولتیپل میلوما به صورت گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو به تنهایی یا در ترکیب با سایر داروهای شیمی‌درمانی و ایمونوتراپی،

پاسخ درمانی قابل توجهی در بیماران مبتلا به این نوع سرطان ایجاد می‌کند. ۲- لنفوم منتل سل: بورترومیب در درمان لنفوم منتل سل نیز مؤثر نشان داده شده است و به ویژه در بیماران که به درمان‌های خط اول پاسخ نداده‌اند، کاربرد دارد. ۳- آمیلوئیدوز: بورترومیب در برخی انواع آمیلوئیدوز، که با تجمع پروتئین‌های غیرطبیعی در بافت‌ها همراه است، مورد استفاده قرار می‌گیرد. ۴- سایر سرطان‌ها: مطالعات بالینی در حال بررسی کاربرد بورترومیب در سایر سرطان‌ها مانند میلوما سلولی، لنفوم سلول‌های T پوستی و برخی تومورهای جامد هستند [۷،۸]. علی‌رغم موفقیت این دارو، محققان به بررسی راه‌هایی برای افزایش اثربخشی، کاهش عوارض جانبی و گسترش کاربرد آن، ادامه می‌دهند. در این مطالعه، با تمرکز بر ادغام مکانیک کوانتومی و محاسبات مکانیک مولکولی در طراحی یک نانودارو مبتنی بر اکسید گرافن، ابعادی نوآورانه به این زمینه می‌افزاید و هدف آن بهینه‌سازی بیشتر تحویل و پتانسیل درمانی بورترومیب است [۹،۱۰]. شکل ۱ بر مکانیزم عمل داروی بورترومیب با گرافن اکسیدی به عنوان سیستم دارویی هدفمند در درمان سرطان می‌پردازد.

(۱) Multiple myeloma
(۳) Amyloidosis

(۲) Mantle cell lymphoma



شکل ۳- گرافن اکسیدی

گرافن و مشتقات آن به دلیل سطح ویژه بزرگی که برای بارگذاری دارو مؤثر است و گروه‌های عاملی فراوان برای اصلاح آسان سطح، به عنوان حامل‌های بالقوه برای تحویل دارو و ژن یافت شده‌اند. کامپوزیت‌های مبتنی بر گرافن اغلب محلول در آب هستند و جذب سلولی بالایی را نشان می‌دهند. اهمیت بارگذاری داروها بر روی نانوحامل‌ها اجتناب از تجزیه آنزیمی یا هیدرولیزاسیون قبل از رسیدن به سلول‌های هدف است. در اوایل سال ۲۰۰۸، *دای و همکاران*، ابتدا نانومواد مبتنی بر گرافن را وارد حوزه علوم زیست‌پزشکی کردند [۱۴-۱۶].

علاوه بر این، تلاش‌های قابل توجهی بر روی مواد دو بعدی به دنبال جداسازی مؤفقت‌آمیز گرافن، به این نتیجه رسیده است که کاربردهای مختلف زیادی برای این مواد جدید قابل انتظار است. گرافن با مساحت سطح بالا می‌تواند بیومولکول‌ها و داروهای مختلف را روی سطح خود بی حرکت کند. مشخص شده است که حلالیت ذاتی پایین گرافن، اشکال اصلی این سیستم دارورسانی برای هر کاربرد زیستی است [۱۷]، در ادامه بر مشتقات گرافن می‌پردازیم:

گرافن اکسیدی^۲ یک شکل اکسید شده از گرافن است که با حضور گروه‌های عاملی حاوی اکسیژن، مانند گروه‌های هیدروکسیل ($\text{OH}-$)، اپوکسی ($\text{O}-$) و کربوکسیل ($\text{COOH}-$) روی سطح آن مشخص می‌شود. این نواحی در شکل ۳ به خوبی قابل رؤیت می‌باشد. این اصلاح خواص آب‌دوست را به GO می‌دهد [۱۸].

GO آب‌دوست، عایق الکتریکی است و به راحتی در آب پراکنده می‌شود. گروه‌های حاوی اکسیژن آن را برای عامل‌داروسازی شیمیایی و برهمکنش با مولکول‌های دیگر مناسب می‌کند. GO کاربردهایی در زمینه‌های مختلف از جمله حسگرها، کامپوزیت‌ها، دارورسانی و نانوپزشکی پیدا می‌کند. شیمی سطح ضمن ایجاد عملکرد آسان برای گرافن اکسیدی، آن را به یک ماده همه‌کاره برای کاربردهای مختلف تبدیل می‌کند [۱۹].

مکانیزم کلی اثر

۱- بارگذاری بورتزومیب روی نانوصفحه گرافن اکسید: در این روش، مولکول‌های داروی بورتزومیب به سطح نانوصفحه گرافن اکسید متصل می‌شوند. این اتصال می‌تواند به روش‌های مختلفی مانند نیروهای واندروالسی، پیوندهای هیدروژنی یا برهمکنش‌های الکترواستاتیکی صورت گیرد.

۲- هدف‌گیری سلول‌های سرطانی: نانوصفحه گرافن اکسید به دلیل خواص فیزیکی و شیمیایی منحصر به فرد خود، تمایل به تجمع در تومورها دارد. این تجمع می‌تواند به دلیل اثر انهپاتیک^۱ باشد که در تومورها به دلیل نشتی عروق خونی و سیستم لنفوی ضعیف، امکان تجمع ذرات نانویی را فراهم می‌کند.

۳- آزادسازی کنترل شده بورتزومیب: پس از رسیدن نانوحامل به تومور، بورتزومیب به تدریج از سطح نانوصفحه آزاد می‌شود. این آزادسازی می‌تواند تحت تأثیر عوامل مختلفی مانند pH محیط، آنزیم‌های موجود در تومور و یا تغییرات دمایی باشد.

۴- مکانیسم اثر بورتزومیب در سلول سرطانی: پس از آزاد شدن بورتزومیب، مکانیسم اثر آن همانند زمانی است که به صورت آزاد استفاده می‌شود. بورتزومیب به عنوان یک مهارکننده پروتئازوم عمل می‌کند و با مهار پروتئازوم ۲۶S، از تجزیه پروتئین‌های آسیب‌دیده و غیرضروری در سلول جلوگیری می‌کند. این امر منجر به تجمع پروتئین‌های سمی در سلول‌های سرطانی و در نهایت مرگ آن‌ها می‌شود.

نقش نانوصفحه گرافن اکسید در بهبود اثر درمانی

۱- افزایش تجمع دارو در تومور: نانوصفحه گرافن اکسید به عنوان یک حامل، باعث افزایش تجمع دارو در تومور و کاهش غلظت آن در بافت‌های سالم می‌شود. این امر می‌تواند به کاهش عوارض جانبی دارو و افزایش اثر درمانی آن کمک کند.

۲- افزایش نفوذپذیری دارو: نانوحامل‌ها می‌توانند به نفوذ بهتر دارو به داخل سلول‌های توموری کمک کنند.

۳- حفاظت از دارو در برابر تخریب: نانوحامل‌ها می‌توانند از دارو در برابر تخریب توسط عوامل محافظت کنند.

۴- امکان هدف‌گیری فعال: با اصلاح سطح نانوصفحه گرافن اکسید با لیگاندهای خاص، می‌توان آن را به سمت سلول‌های سرطانی خاص هدایت کرد [۱۱، ۱۲].

گرافن و مشتقات آن به دلیل ساختار اتمی منحصر به فرد، خواص فیزیکی و شیمیایی، پتانسیل افزایشی در زمینه‌های زیست‌پزشکی و زیست‌فناوری را نشان داده‌اند [۱۳]. برای کاربردهای زیست‌پزشکی،

(۲) Graphene Oxide (GO)

(۱) انهپاتی (انحراف) تومور به معنای اثر تومور بر روی اندام‌ها و بافت‌های اطراف است. این اثر می‌تواند به صورت مستقیم یا غیرمستقیم، به دلایل مختلفی رخ دهد.

مکانیک کوانتومی و محاسبات مکانیک مولکولی ابزارهای محاسباتی هستند که برای مطالعه خواص، رفتار و برهمکنش‌های مولکول‌ها در سطح اتمی استفاده می‌شوند. محاسبات QM بر ساختار الکترونیکی و انرژی مولکول‌ها تمرکز دارد، در حالی که محاسبات MM سیستم‌های مولکولی بزرگ‌تر را با استفاده از میدان‌های نیروی ساده شده تقریبی انجام می‌دهند. در این مطالعه، هر دو روش محاسباتی QM/MM را برای بررسی سیستم‌های مولکولی پیچیده، همچون تعامل داروهایی مانند بورتزومیب با پروتئین‌های هدفشان، ترکیب می‌کنیم [۲۸].

داکینگ مولکولی^۵ یکی از روش‌های شبیه‌سازی بیومولکولی است که بر پایه یک تحلیل جامع بیوانفورماتیکی قرار دارد. این روش‌ها برهمکنش بین بیومولکول‌ها مانند پروتئین‌ها و پپتیدها را بررسی کرده و حالت‌های اتصال و میل ترکیبی آن‌ها را در سطح مولکولی یا اتمی با استفاده از برنامه‌نویسی پیشرفته کامپیوتری پیش‌بینی می‌کنند [۲۹]. این روش‌ها به عنوان استراتژی‌های شبیه‌سازی نظری در حوزه تحقیقات کشف دارو و برای غربالگری مجازی به منظور شناسایی بیومولکول‌های فعال جدید، از جمله پپتیدهای فعال زیستی و نانو حامل‌ها کاربرد گسترده‌ای یافته‌اند [۳۰]. روش‌های بیوانفورماتیک و داکینگ مولکولی، استفاده از محاسبات با کارایی بالای دینامیک مولکولی^۶ را قادر ساخته است تا رابطه بین دینامیک مولکولی و ویژگی‌های عملکردی را بررسی کند. در واقع، دینامیک مولکولی ابزاری قدرتمند است که بینش‌های تکمیلی به داده‌های تجربی ارائه می‌دهد و در نتیجه امکان تفسیر دقیق‌تر تغییرات در ساختارهای مختلف یک پروتئین ناشی از جذب در یک اتصال را فراهم می‌کند. این ابزار نوآورانه به طور فزاینده‌ای مورد توجه دانشمندان علوم دارویی قرار گرفته است [۳۱، ۳۲].

روش‌های محاسباتی

روش مکانیک کوانتومی

ساختار مولکولی بورتزومیب، با نرم‌افزار [۲۹] GaussView ۰۶ طراحی شد. همچنین با نرم‌افزار Gaussian 16 بهینه‌سازی شد. محاسبات DFT^۷ بر طبق تابع هیبریدی B3LYP با صرف نظر کردن از تقارن، به وسیله مجموعه پایه قطبیده 6-311+G** انجام شده است تا محاسبات مکانیکی کوانتومی دقیق و جامع را ممکن کند، در نتیجه خواص و برهمکنش‌های مولکولی را روشن کند [۳۳].

اکسید گرافن به عنوان یک نانوحامل امیدوارکننده برای دارورسانی ظاهر شده است و کاربرد آن در انتقال عوامل ضد سرطان، از جمله بورتزومیب، توجه قابل توجهی را به خود جلب کرده است [۲۰]. اکسید گرافن دارای چندین ویژگی است، از جمله مساحت سطح بزرگ، ظرفیت بالای بارگیری دارو و قابلیت عملکرد با مولکول‌های زیستی مختلف که آن را برای کاربردهای دارورسانی مناسب می‌سازد. علاوه بر این، اکسید گرافن زیست سازگاری و پایداری شیمیایی مطلوبی را نشان می‌دهد و آن را به یک نامزد امیدوارکننده برای سیستم‌های دارورسانی تبدیل می‌کند [۲۱].

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۱ منتشر شد، محققان اکسید گرافن در مقیاس نانو^۱ را به عنوان یک نانوحامل دارویی برای بورتزومیب ساختند. هدف آنها بهبود فرآیند آزادسازی داروی هدفمند تومور، ترویج جذب سلولی و افزایش تجمع دارو در محل تومور بود. نتایج نشان داد که نانو گرافن اکسیدی بارگیری شده با بورتزومیب اثرات درمانی بهبود یافته‌ای از جمله مهار افزایش یافته رشد تومور را نشان می‌دهد. محققان پیشنهاد کردند که استفاده از اکسید گرافن به عنوان یک نانوحامل دارویی به طور بالقوه می‌تواند اثربخشی بورتزومیب را افزایش داده و انتقال هدفمند آن به سلول‌های سرطانی را بهبود بخشد [۲۲، ۲۳].

در مطالعه دیگری، شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی برای بررسی بارگیری و تخلیه بورتزومیب روی هر دو گرافن پرستین^۲ و گرافن اکسیدی انجام شد.

شبیه‌سازی‌ها نشان داد که ساختار اتمی و قطبیت بورتزومیب برای جذب در هر دو حالت PG و GO مناسب است. این نشان می‌دهد که نانوحامل‌های مبتنی بر گرافن، از جمله اکسید گرافن، می‌توانند به طور بالقوه به عنوان حامل‌های مؤثر برای بورتزومیب و سایر داروها عمل کنند [۲۴، ۲۵]. به طور کلی، اکسید گرافن به عنوان یک نانوحامل مناسب برای بورتزومیب به دلیل خواص سودمند آن برای تحویل دارو، از جمله ظرفیت بارگیری دارو، زیست سازگاری، و پتانسیل افزایش اثرات درمانی، نویدبخش است [۲۶].

محاسبات مکانیک کوانتومی^۳ و مکانیک مولکولی^۴ ابزارهای محاسباتی هستند که برای مطالعه رفتار و خواص مولکول‌ها در سطح اتمی استفاده می‌شوند [۲۷]. این محاسبات بینش‌هایی را در مورد پدیده‌های شیمیایی و فیزیکی حاکم بر سیستم‌های مولکولی، از جمله مولکول‌های دارویی مانند بورتزومیب، ارائه می‌دهد.

(۱) Nano graphene oxide(NGO)

(۳) Quantum mechanics(QMs)

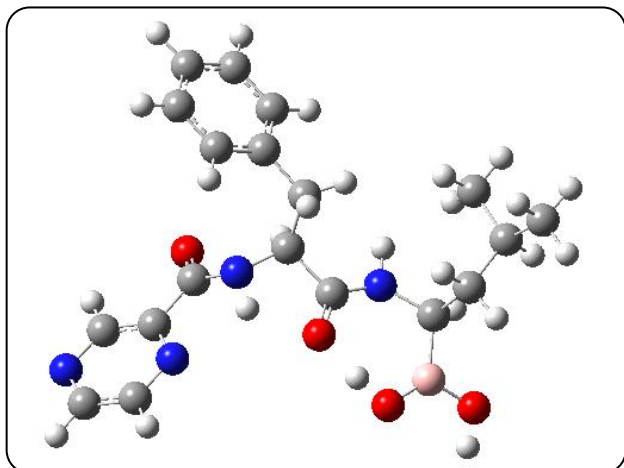
(۵) Molecular docking(MD)

(۷) Density functional theory(DFT)

(۲) Pristine graphene

(۴) Molecular mechanics(MMs)

(۶) Molecular dynamics(MDs)



شکل ۴- نمای طرحواره مولکولی داروی ضد سرطان بورتزومیب

با استفاده از HyperChem 8.0.10 در حلال آب مورد مطالعه قرار گرفت. مجموعه‌ای از محاسبات نظری در این حلال یعنی آب، به منظور درک جامع خواص طیفی بورتزومیب انجام شد [۳۸]. در شکل ۴ و ۵ نمای طرحواره مولکولی داروی بورتزومیب و برهمکنش آن با گرافن اکسیدی تحت شرایط بهینه نشان داده شده است.

نتایج و بحث

در یک مولکول، خواص ترمودینامیکی مختلف مانند آنروپی، آنتالپی و انرژی آزاد به درجه انعطاف‌پذیری مولکول بستگی دارد. برخی از خواص مانند انرژی‌های آزاد درشت مولکول‌ها در محلول‌ها معمولاً با استفاده از روش مونت کارلو قابل محاسبه نیستند، زیرا انتقال از یک ساختار^۵ به دیگری به ندرت انجام می‌شود. بنابراین در این بخش از روش‌های مکانیک کوانتومی استفاده شد [۳۹]. محاسبات کوانتومی روشی مفید برای به دست آوردن رفتارهای الکتروشیمیایی و اطلاعات در مورد خواصی است که قبلاً ذکر شد. آنالیز اوربیتال مولکولی مرزی با استفاده از سطح B3LYP/6-311+G** انجام شد [۴۰]. نتایج این محاسبات در جدول ۲ آورده شده است. در این مرحله ابتدا مولکول بورتزومیب به تنهایی و سپس با نانو گرافن اکسید بهینه شد. تراز HOMO می‌تواند به عنوان دهنده الکترون و LUMO می‌تواند به عنوان گیرنده الکترون عمل کند. با افزایش سطح انرژی E_{HOMO} ، توانایی اهدای الکترون به یک مولکول پذیرنده مناسب افزایش می‌یابد. شکاف انرژی بین HOMO و LUMO نشان‌دهنده واکنش شیمیایی مولکول است [۴۱].

علاوه بر تجزیه و تحلیل طیفی، خواص مختلف الکترونیکی به طور جامع در حلال مشخص شده مورد بررسی قرار گرفت. اوربیتال‌های مولکولی مرزی^۱، از جمله بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده^۲ و پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده^۳، برای به دست آوردن درک درستی از واکنش‌پذیری و پایداری مولکول، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل اوربیتال پیوند طبیعی^۴ با استفاده از نرم افزار Gaussian 16 انجام شد [۳۴]. تجزیه و تحلیل اوربیتال پیوند طبیعی اطلاعات ارزشمندی در مورد جابه‌جایی الکترون و انتقال بار درون مولکول ارائه کرد. محاسبات چگالی حالت که توسط Gauss Sum انجام شد، محققان را به مطالعه حالت‌های الکترونیکی و توزیع انرژی قادر ساخت. این تحقیقات در ایجاد خواص ساختاری و الکترونیکی بورتزومیب، که به اثرات زیستی بالقوه آن، به ویژه از نظر مهارکنندگی هدفمند سرطان مرتبط است، بسیار مهم بود [۳۵، ۳۶].

در نهایت، مطابق با محاسبات مکانیک کوانتومی نیز، سطح HOMO-LUMO مولکول مورد مطالعه به صورت گرافیکی با استفاده از GaussView نشان داده شد. این نمایش گرافیکی یک تصویر بصری از توزیع الکترون و شکاف‌های انرژی ارائه می‌دهد، بنابراین به درک کلی خواص الکترونیکی بورتزومیب و ارتباط زیستی بالقوه کمک می‌کند [۳۷]. محاسبات NBO نیز انتقالات الکترونی قابل توجهی را نشان می‌دهد.

روش داکینگ مولکولی

برای مطالعات داکینگ، شبیه‌سازی‌های داکینگ مولکولی با استفاده از نرم‌افزار AutoDock 4.2 انجام شد. در این مطالعه، بورتزومیب با دارا بودن نواحی چرخشی بیشتر و انعطاف‌پذیری بالا به عنوان لیگاند در نظر گرفته شد، همچنین گرافن اکسید نیز در جایگاه ماکرومولکول قرار گرفت. روش الگوریتم ژنتیک به عنوان الگوریتم جستجوگر و آنالیزهای خروجی به صورت Lamarkain GA 4.2 تنظیم شد. برنامه گرافیکی Discovery Studio Visualizer 2020 برای تهیه، انجام و آنالیز شبیه‌سازی‌های داکینگ مولکولی به کار رفت.

روش مکانیک مولکولی

خواص طیفی بورتزومیب از طریق محاسبات مکانیک مولکولی تحت روش محاسباتی مونت کارلو در بازه دمایی ۲۹۸-۳۱۶ کلوین و مطابق با میدان‌های نیروی Amber, BIO(Charmm), OPLS, MM+ نیروی

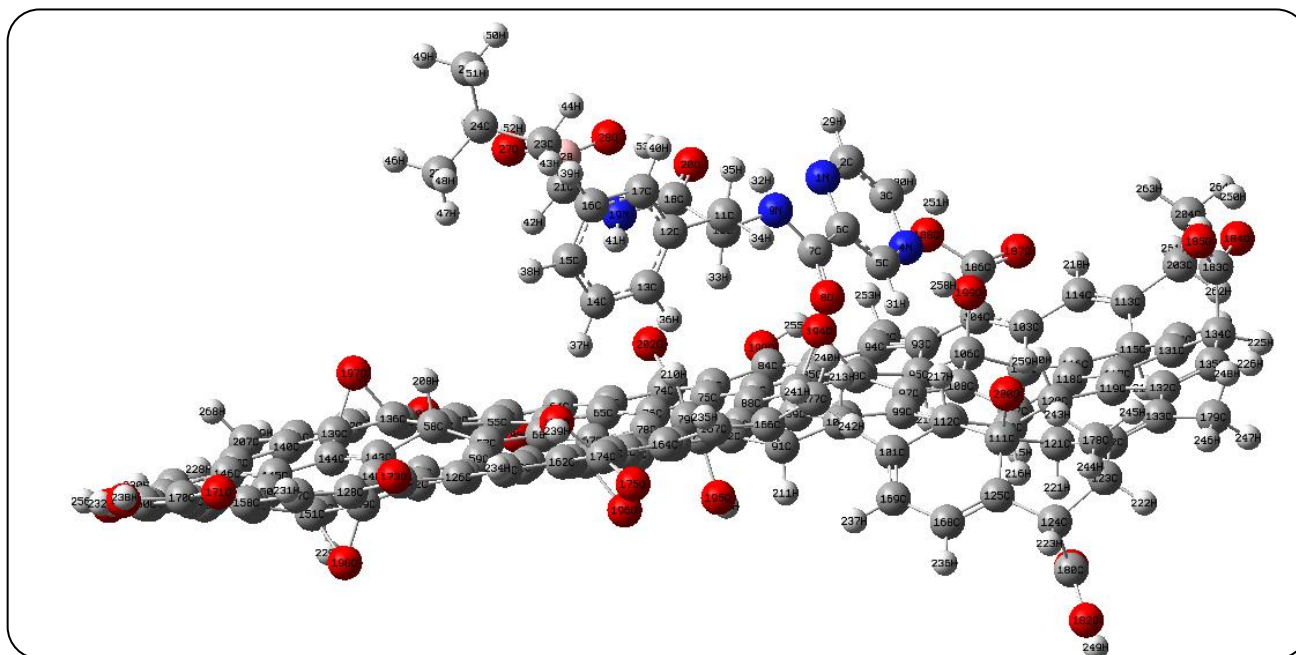
(۱) Frontier molecular orbital

(۳) Lowest unoccupied molecular orbital(LUMO)

(۵) Conformation

(۲) Highest occupied molecular orbital(HOMO)

(۴) Natural bond orbital(NBO)



شکل ۵- برهمکنش داروی ضد سرطان بورتزومیب و نانو گرافن اکسید در ارزیابی‌های کوانتومی

هرچه E_{gap} پایین‌تر باشد، قطبش‌پذیری بالاتر است که توانایی دریافت الکترون‌ها را افزایش می‌دهد. مقادیر شکاف انرژی HOMO-LUMO (ΔE) محاسبه شده برای ساختارهای بورتزومیب و بورتزومیب-گرافن اکسیدی به ترتیب 0.13317 و 0.15882 eV و بورتزومیب-گرافن اکسیدی به واسطه مقدار پایین شکاف انرژی، قطبیت بالاتری دارد که در این صورت خاصیت الکترون‌پذیری آن افزایش یافته که نشان از شارش الکترونی پیوسته در سطح آن می‌باشد و سبب پایداری این نانودارو است، این مهم مطابق با محاسبات بارهای مولیکنی و ارزیابی NBO نیز مشاهده می‌گردد. علاوه بر این، نمودار DOS، شکاف‌های انرژی (ΔE) محاسبه شده برای بورتزومیب-گرافن اکسیدی را نشان می‌دهد (شکل ۶) از برنامه GaussSum برای به دست آوردن نمودار DOS استفاده شده است. با استفاده از این نرم‌افزار، فایل خروجی گوسین برای بورتزومیب و بورتزومیب-گرافن اکسیدی باز کردیم و در بخش orbitals، مقادیر ابتدا و انتهای طیف جذبی نمودارهای DOS را به ترتیب بر روی -20 و 20 الکترون‌ولت تعیین نموده و در انتها خروجی نمودارها را که در شکل ۶ مشخص می‌باشد، تنظیم نمودیم. علت انتخاب مقادیر -20 و 20 ، مشاهده دقیق‌تر نقطه بیشینه جذب DOS که در بورتزومیب-گرافن اکسیدی برای شکاف هومو برابر 10 - الکترون‌ولت

پتانسیل یونیزاسیون^۱ و میل الکترونی^۲ وابسته هستند [۴۲]. پارامترهای سختی جهانی^۳، الکترونگاتیوی^۴، پتانسیل شیمیایی الکترونیکی^۵، الکتروفیلی^۶ و نرمی شیمیایی^۷ با معادلات زیر محاسبه می‌شوند [۴۳]:

$$\eta = \frac{I-A}{2} \quad (1)$$

$$\chi = \frac{I+A}{2} \quad (2)$$

$$\mu = -\left(\frac{I+A}{2}\right) \quad (3)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (4)$$

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (5)$$

پتانسیل یونیزاسیون با شکاف انرژی^۸ مرتبط است و به عنوان مقاومت انتقال بار یک اتم تعریف می‌شود. همانطور که در جدول ۲ نشان داده شده است، انرژی HOMO بورتزومیب کمترین مقدار را دارد (0.33105 - الکترون‌ولت).

(۱) $I = -E_{HOMO}$ (۲) η (۳) μ (۴) S (۲) $A = -E_{LUMO}$ (۴) χ (۶) ω (۸) $(E_g) E_{gap}$

و بزرگی ساختارهای سه‌بعدی آن‌ها را تعیین می‌کند. همانطور که در جدول ۲ نشان داده شده است، همه ساختارها مقدار نسبی گشتاور دو قطبی و گروه نقطه‌ای C_1 دارند که نشان دهنده عدم تقارن در ساختارها است. گشتاور دو قطبی بورتزومیب 5.175672×10^{-33} دبی، در مقایسه با بورتزومیب-گرافن اکسیدی 0.279472×10^{-33} دبی بالاتر است. بالاتر بودن گشتاور دو قطبی بورتزومیب به این دلیل است که در این مطالعه، نانوصفحه گرافن اکسیدی به عنوان نانوحاملی برای داروی بورتزومیب ارزیابی شد، که در این حالت بورتزومیب تنها از یکسو با نانوصفحه برهمکنش دارد و سایر جهات آن در برهمکنش با محیط هستند.

بر اساس نتایج جدول ۲، مقدار انرژی آزاد گیبس^۲ برای بورتزومیب و بورتزومیب-گرافن اکسیدی به ترتیب $10^{-23} \times 1.73$ و $10^{-23} \times 8.56$ کیلوژول است. انرژی کل یک مولکول شامل انرژی‌های انتقالی، چرخشی، ارتعاشی و الکترونی است. آنالیز ترموشیمیایی آماری ترکیبات عنوان شده با قرار دادن مولکول در دمای اتاق ۲۵ درجه سلسیوس و تحت فشار ۱ اتمسفر انجام می‌شود. پارامترهای ترمودینامیکی مانند انرژی گرمایی^۳، ظرفیت گرمایی^۴ و آنترپی^۵ ترکیبات عنوان شده با استفاده از سطح $B3LYP/6-311+G^{**}$ محاسبه شده و در جدول ۲ آورده شده است. بر طبق این نتایج، مقادیر محاسبه شده برای بورتزومیب در مقایسه با بورتزومیب-گرافن اکسیدی کوچکتر است. نتایج نشان داد که ترکیب بورتزومیب-گرافن اکسیدی پایدارتر است.

با توجه به ارزیابی‌های پارامترهای ترمودینامیکی فوق برای بورتزومیب و بورتزومیب-گرافن اکسیدی، این ارزیابی‌ها به صورت مقایسه با نتایج مطالعات جعفری و همکاران^(۱۴۰۲)، (که ارزیابی‌های فوق را برای ویتامین ب۶ و ویتامین ب۱۲ با نانولوله بورنیتريد انجام دادند) نیز در جدول ۳ تنظیم شده است. بررسی‌ها بر اساس مواردی که پیش‌تر انجام شد، صورت گرفت و نکته حائز اهمیت در رابطه با این جدول مربوط به پارامتر گشتاور دو قطبی می‌باشد در حالتی که مولکول مدنظر با نانولوله برهمکنش دارد، دورتادور دارو در برهمکنش نانولوله می‌باشد که در این حالت به طور کامل با نانولوله احاطه می‌شود و میزان گشتاور دو قطبی نانودارو بالاتر است. اما در حالتی که مولکول دارو با نانوصفحه برهمکنش دارد، تنها از یکسو این برهمکنش برقرار بوده و نواحی دیگر مولکول مورد نظر در ارتباط با محیط است که سبب پایین‌تر بودن میزان گشتاور دو قطبی نانودارو می‌گردد.

و برای شکاف لومو برابر ۱۰ می‌باشد. اما این وضعیت در نمودار DOS بورتزومیب به سمت جذب مثبت‌تر می‌باشد، و همچنین بررسی موقعیت شکاف انرژی در این شرایط بهتر است. همچنین تعداد پیک‌های ثبت شده در نمودار DOS بورتزومیب بیشتر از بورتزومیب-گرافن اکسیدی است که نشان از حضور موقعیت‌های فعال دهنده و پذیرنده الکترون در بورتزومیب بوده و این مهم بر حسب محاسبات بارهای مولیکنی نیز قابل رؤیت است. با توجه به نمودارهای DOS، ارتعاشات جذب شده برای بورتزومیب-گرافن اکسیدی کمتر بوده که بیانگر انتقال الکترونی پیوسته و پایدار در سطح مولکولی می‌باشد. مطابق با ساختارهای مولکولی شکل ۶ نیز، تجمع شکاف‌های انرژی سبز هومو و قرمز لومو در موقعیت‌های فعال الکتروستاتیکی واقع شده‌اند.

مقادیر سختی شیمیایی (جهانی) برای بورتزومیب و بورتزومیب-گرافن اکسیدی به ترتیب 0.23211 و 0.12605 الکترون ولت هستند. بورتزومیب دارای بالاترین سختی شیمیایی است. بنابراین، این یک مولکول سخت، پایدار و کم‌واکنش است. به عنوان شکلی از انرژی پتانسیل، پتانسیل شیمیایی الکترونیکی می‌تواند در طول واکنش‌های شیمیایی جذب یا آزاد شود و ممکن است در طول انتقال فاز تغییر کند. پتانسیل شیمیایی الکترونیکی بورتزومیب دارای منفی‌ترین مقدار -0.264465 (الکترون ولت) است، این را می‌توان از دو جهت توجیه نمود، اول اینکه بورتزومیب دارای موقعیت‌های فعال الکترونگاتیوی بیشتری است که در بخش بارهای مولیکنی توضیحات بیشتری ارائه شده است و در دومین توجیه، در این مطالعه برهمکنش بورتزومیب با نانوصفحه می‌باشد که در این حالت، این برهمکنش تنها از یک سو برقرار است.

الکتروفیلیسیته معیاری برای پایداری انرژی برای سیستمی است که بار الکترونیکی اضافی از محیط دریافت می‌کند. این شاخص اطلاعاتی در مورد انتقال الکترون (پتانسیل شیمیایی) و پایداری (سختی) را در خود جای داده است. علاوه بر این، واکنش‌پذیری شیمیایی کلی را دقیق‌تر توصیف می‌کند. مقدار بالاتر شاخص الکتروفیلیسیته باعث ظرفیت بالاتر مولکول برای پذیرش الکترون‌ها می‌شود. شاخص الکتروفیلیسیته برای بورتزومیب و بورتزومیب-گرافن اکسیدی به ترتیب 0.15066 و 0.82749 الکترون ولت است. بورتزومیب-گرافن اکسیدی دارای بالاترین شاخص الکتروفیلیسیته است. بنابراین، ظرفیت آن برای پذیرش الکترون بسیار زیاد است. گشتاور دو قطبی^۱ معیاری مناسب برای ماهیت نامتقارن مولکول‌ها است، ترکیب

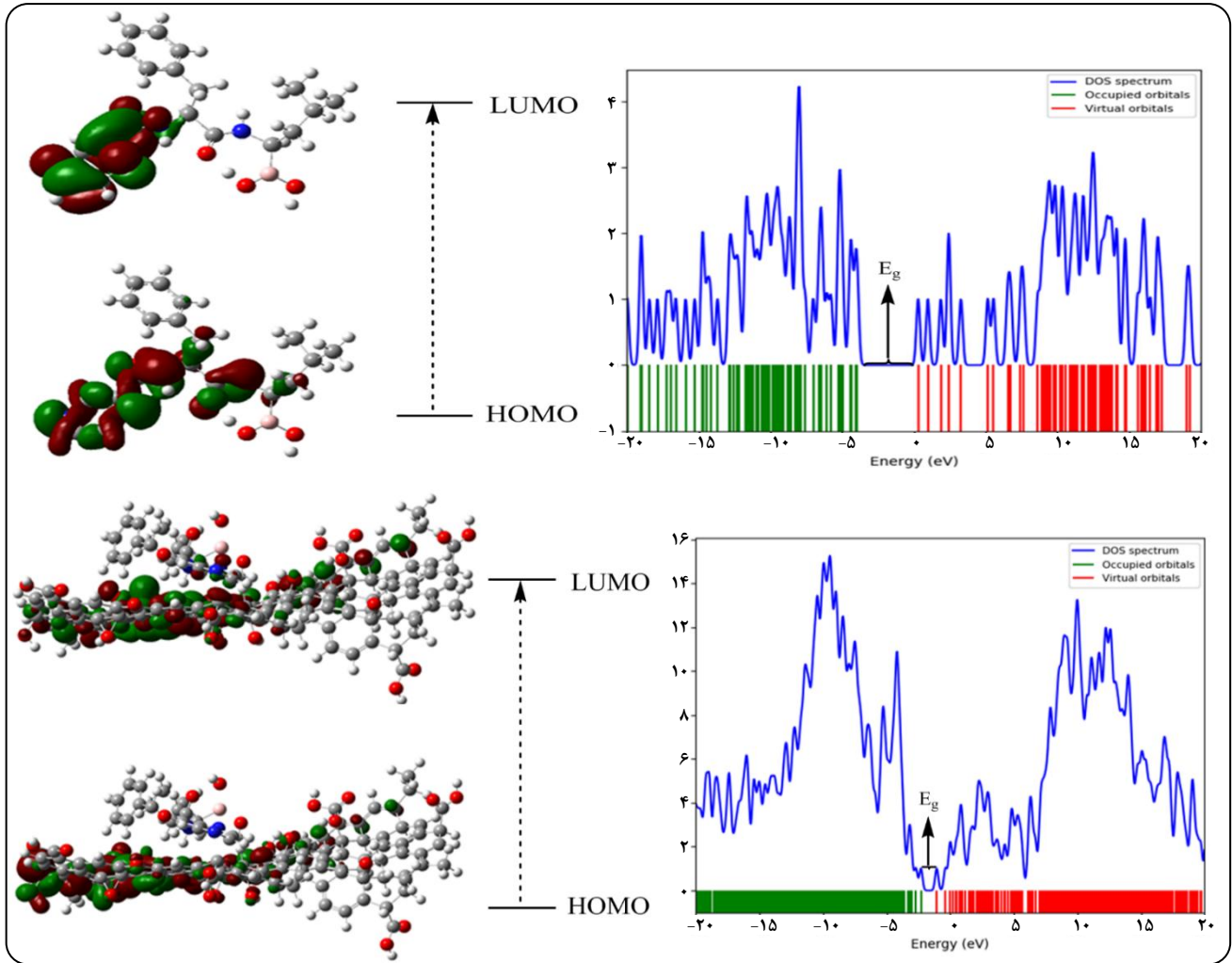
(۱) μD

(۳) E (Thermal) (KJ/Mol)

(۵) S (KJ/Mol-Kelvin)

(۲) Thermal correction to Gibbs Free Energy (KJ)

(۴) CV (KJ/Mol-Kelvin)



شکل ۶ - نمای طر حواره مولکولی شکاف هومو و لومو و نمودار DOS^۱ بور تزومیب و بور تزومیب-گرافن اکسیدی

و اتم‌های H شماره ۲۱۱، ۲۱۸، ۲۲۵، ۲۳۲، ۲۳۹، ۲۴۶، ۲۵۳، ۲۶۰، ۲۶۷ از سطح گرافن اکسید برقرار است.

محاسبات NBO

محاسبات NBO و انتقالات الکترونی در اکسید گرافن و داروی برتوزومیب نشان می‌دهد، از آن جایی که اکسید گرافن در ساختار شیمیایی خود دارای گروه‌های عاملی اکسیژن دار است، گروه‌های اپوکسی و هیدروکسیل بر روی صفحات و گروه‌های کربوکسیل، کربونیل، فنل که در لبه‌های صفحه قرار دارند، می‌توانند با اتم‌های O,N برهمکنش داشته باشند. بالأخص گروه‌های هیدروکسیل و اپوکسی می‌توانند پیوند هیدروژنی با داروی برتوزومیب داشته باشند، در حالی که گروه کربوکسیل بار سطحی منفی ایجاد می‌کند. بدین ترتیب، اکسید گرافن به خوبی در آب و حلال‌های قطبی پراکنده می‌شود. همچنین به‌خاطر خاصیت دوگانه‌دوستی از آن به عنوان

بار مولیکی

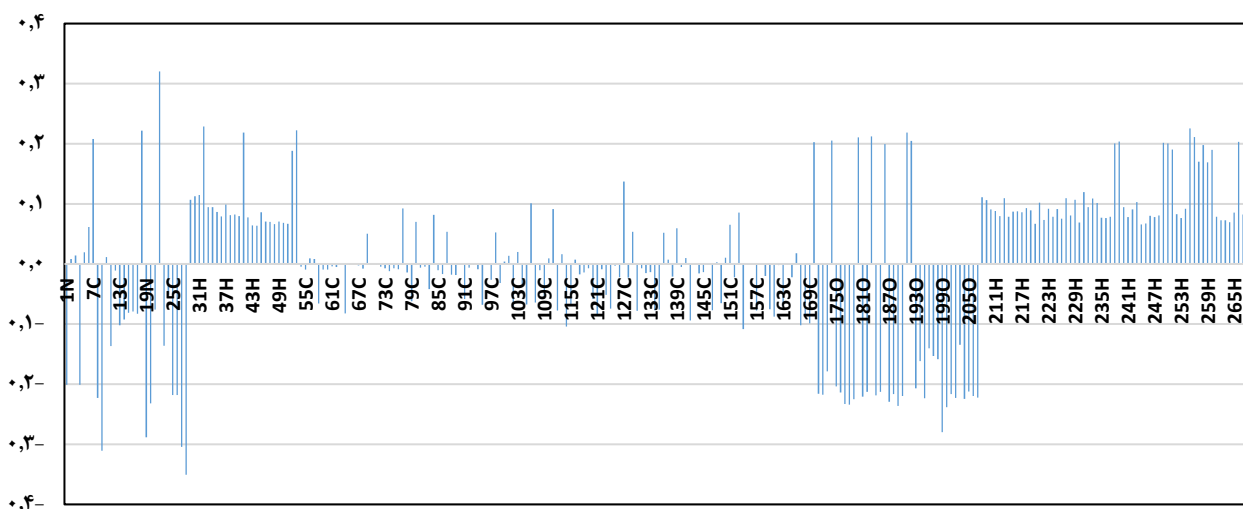
محاسبه بارهای مولیکی^۲ اتم‌های داروی ضد سرطان بورتوزومیب و نانو گرافن اکسید نشان می‌دهد که اتم‌های O و N بورتوزومیب و گروه‌های هیدروکسیل (OH-)، اپوکسی (O-) و کربوکسیل (COOH-) روی سطح نانو گرافن اکسید منفی بوده و نشان از الکترونگاتیوی بالای آن‌ها در این برهمکنش است. محاسبه بارهای مولیکی نیز پیوند هیدروژنی میان داروی ضد سرطان بورتوزومیب و نانو گرافن اکسید را نشان داده و تاییدی بر آن می‌باشد، مطابق شکل ۷ اتم‌هایی که دارای الکترونگاتیوی بالا می‌باشند، همان اتم‌هایی هستند که در برهمکنش با یکدیگر از بورتوزومیب و نانوگرافن اکسید می‌باشند. همچنین بر اساس نتایج گزارش شده شکل ۷، پیوندهای هیدروژنی قوی بین اتم‌های O شماره ۸ و اتم‌های H شماره ۲۹، ۳۶، ۴۳ و ۵۰ بورتوزومیب با اتم‌های O شماره ۱۷۶، ۱۹۰، ۱۹۷

(۱) Density of states(DOS)

(۲) Mulliken atomic charges

جدول ۱- محاسبات NBO برهمکنش $\pi-\pi$ بین ساختار گرافن اکسیدی و مولکول بورتزومیب

Donor NBO (i) → Acceptor NBO (j)	E(2) kj/mol	E(j)-E(i) kj/mol	F(i,j) kj/mol
BD (2) N 1 - C 2 → BD*(2) C 3 - N 4	۹۷/۱۱	۷۰۸/۸۸۵	۱۸۹/۰۳۶
BD (2) N 1 - C 2 → BD*(2) C 5 - C 6	۹۵/۳۵	۷۸۷/۶۵	۱۹۱/۶۶۱۵
BD (2) C 3 - N 4 → BD*(2) N 1 - C 2	۸۸/۴۱	۷۳۵/۱۴	۱۸۱/۱۵۹۵
BD (2) C 3 - N 4 → BD*(2) C 5 - C 6	۹۹/۷۰	۷۸۷/۶۵	۱۹۹/۵۳۸
BD (2) C 5 - C 6 → BD*(2) N 1 - C 2	۷۸/۳۷	۶۸۲/۶۳	۱۶۵/۴۰۶۵
BD (2) C 5 - C 6 → BD*(2) C 3 - N 4	۷۶/۹۹	۶۵۶/۳۷۵	۱۶۰/۱۵۵۵
BD (2) C 5 - C 6 → BD*(2) C 7 - O 8	۴۹/۸۷	۷۸۷/۶۵	۱۴۴/۴۰۲۵
BD (2) C 7 - O 8 → BD*(2) C 5 - C 6	۲۱/۸۰	۸۶۶/۴۱۵	۱۰۵/۰۲
BD (2) C 7 - O 8 → BD*(2) C 7 - O 8	۵/۱۵	۹۱۸/۹۲۵	۵۲/۵۱
BD (2) C 12 - C 17 → BD*(2) C 13 - C 14	۸۴/۳۵	۷۳۵/۱۴	۱۷۸/۵۳۴
BD (2) C 12 - C 17 → BD*(2) C 15 - C 16	۹۳/۳۵	۷۳۵/۱۴	۱۸۶/۹۰۹۵
BD (2) C 13 - C 14 → BD*(2) C 12 - C 17	۹۰/۹۶	۷۳۵/۱۴	۱۸۳/۷۸۵
BD (2) C 13 - C 14 → BD*(2) C 15 - C 16	۸۸/۷۰	۷۳۵/۱۴	۱۸۱/۱۵۹۵
BD (2) C 18 - O 20 → BD*(2) C 18 - O 20	۱۱/۴۲	۱۶۸۰/۳۲	۱۰۵/۰۲
LP (1) N 9 → BD*(2) C 7 - O 8	۱۴۶/۹۴	۸۴۰/۱۶	۲۴۹/۴۲۲۵
LP (1) N 9 → BD*(2) C 18 - O 20	۱۱۰/۷۹	۱۰۵۰/۲	۲۴۶/۷۹۷
LP (1) O 20 → BD*(2) C 18 - O 20	۳/۴۷	۲۲۵۷/۹۳	۶۵/۶۳۷۵



شکل ۷ - نمودار ستونی بار مولیکی اتم‌های داروی ضد سرطان بورتزومیب و نانو گرافن اکسید

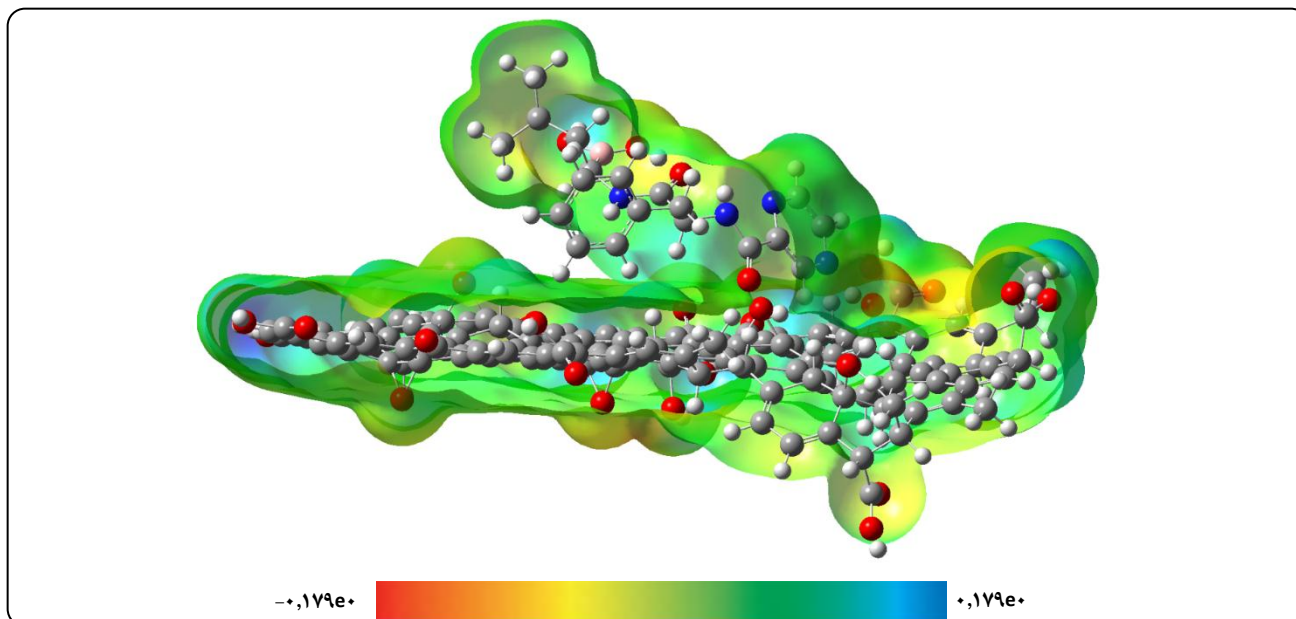
اکسیژن و نیتروژن نیز در بین انتقال‌های الکترونی قابل توجه می‌باشد.

پتانسیل الکترواستاتیک مولکولی

ارزیابی‌های پتانسیل الکترواستاتیک مولکولی^۱ برای درک عمیق‌تر و نتیجه‌گیری بهتر انجام شد [۳۶]. مناطق بحرانی طبق شکل ۸ قابل مشاهده هستند. بر اساس طیف رنگ تعریف شده، آبی و قرمز دو انتهای طیف را نشان می‌دهند. مناطقی با رنگ آبی نشان‌دهنده مناطقی با بالاترین پتانسیل مثبت و عدم وجود الکترون هستند، در حالی که مناطق قرمز نشان‌دهنده مناطقی غنی از الکترون هستند.

مواد فعال سطحی نیز استفاده می‌شود. اگرچه گروه‌های عاملی اکسیژن دار فعال، پایداری اکسیدگرافن در محلول‌ها را افزایش می‌دهند و به تبع آن، عاملی مهم در افزایش فعالیت شیمیایی آن به حساب می‌آیند، اما در مقابل باعث کاهش خواص مکانیکی، الکتریکی و حرارتی آن می‌شوند. محاسبات نشان می‌دهد که انرژی‌های رزونانسی گزارش شده در جدول ۱ انتقال الکترون از پیوند پای ۲ N 1 - C 3 - N 4 قابل توجه بوده و کلیه انتقال‌های $\pi-\pi$ در مولکول بورتزومیب و گرافن اکسیدی دارای انرژی رزونانسی بالایی می‌باشند. انتقال‌های مربوط به جفت الکترون‌های تنهای

(۱) (MEP)Molecular electrostatic potential



شکل ۸ - سطوح محاسبه شده پتانسیل الکتروستاتیکی مولکولی برهمکنش داروی بورتزومیب با گرافن اکسیدی. سطوح با چگالی 0.001 (electron Bohr³) تعریف شده‌اند، که نواحی آبی دارای بیشترین پتانسیل مثبت، نواحی زرد دارای پتانسیل منفی بیشتر و نواحی سبز به صورت نقاط متعادل هستند.

جدول ۲- اندیس‌های واکنش‌پذیری برای بورتزومیب و بورتزومیب+نانوصفحه گرافن اکسیدی برحسب واحد کیلوژول(1) و برحسب واحد الکترون ولت(2)

بورتزومیب+نانوصفحه گرافن اکسیدی	بورتزومیب	اندیس‌های واکنش‌پذیری
$9/32 \times 10^{-23}$	$2/0.1 \times 10^{-23}$	Zero-point correction(KJ) ¹
$9/91 \times 10^{-23}$	$2/13 \times 10^{-23}$	Thermal correction to Energy(KJ) ¹
$9/91 \times 10^{-23}$	$2/13 \times 10^{-23}$	Thermal correction to Enthalpy(KJ) ¹
$8/56 \times 10^{-23}$	$1/73 \times 10^{-23}$	Thermal correction to Gibbs Free Energy(KJ) ¹
$-3/48 \times 10^{-19}$	$-5/52 \times 10^{-19}$	Sum of electronic and zero-point Energies(KJ) ¹
$-3/48 \times 10^{-19}$	$-5/52 \times 10^{-19}$	Sum of electronic and thermal Energies(KJ) ¹
$-3/48 \times 10^{-19}$	$-5/52 \times 10^{-19}$	Sum of electronic and thermal Enthalpies(KJ) ¹
$-3/48 \times 10^{-19}$	$-5/52 \times 10^{-19}$	Sum of electronic and thermal Free Energies(KJ) ¹
5972/306	1283/622	E (Thermal) (KJ/Mol) ¹
2/28	0/416	CV (KJ/Mol-Kelvin) ¹
2/71	0/806	S (KJ/Mol-Kelvin) ¹
-0.279472	-0.5175672	Dipole moment(Debye)
C ₁	C ₁	Point group
-0.23628	-0.33105	E _{HOMO} (eV) ²
-0.22046	-0.19788	E _{LUMO} (eV) ²
-0.1582	0.13317	E _g (eV) ²
-0.23628	0.33105	I(eV) ²
-0.22046	0.19788	A(eV) ²
-0.34651	0.42999	χ (eV) ²
-0.12605	0.23211	η (eV) ²
-0.22837	-0.264465	μ (eV) ²
-0.82749	0.15066	ω (eV) ²
-0.63025	0.116055	S(eV) ²

جدول ۳- مقایسه اندیس‌های واکنش‌پذیری با نتایج حاصل از پژوهش جعفری و همکاران (۱۴۰۲)، برحسب واحد الکترون ولت

اندیس‌های واکنش‌پذیری	بورتزومیب	بورتزومیب+نانوصفحه گرافن اکسیدی	ویتامین ب۶	ویتامین ب۶- نانولوله بورتزومیب
Dipole moment(Debye)	۰/۵۱۷۵۶۷۲	۰/۰۲۷۹۴۷۲	۳/۳۷۱۳	۶/۳۳۲۹
E _{HOMO} (eV)	-۰/۳۳۱۰۵	-۰/۲۳۶۲۸	-۶/۷۲۳۳	-۶/۲۸۶۰
E _{LUMO} (eV)	-۰/۱۹۷۸۸	-۰/۲۲۰۴۶	-۲/۱۶۱۸	-۲/۷۶۸۸
E _g (eV)	۰/۱۳۳۱۷	۰/۰۱۵۸۲	۴/۵۶۱۴	۳/۵۱۷۱
I(eV)	۰/۳۳۱۰۵	۰/۲۳۶۲۸	۶/۷۲۳۳	۶/۲۸۶۰
A(eV)	۰/۱۹۷۸۸	۰/۲۲۰۴۶	۲/۱۶۱۸	۲/۷۶۸۸
χ(eV)	۰/۴۲۹۹۹	۰/۳۴۶۵۱	۴/۴۴۲۵	۴/۵۲۷۴
η(eV)	۰/۲۳۲۱۱	۰/۱۲۶۰۵	۲/۲۸۰۷	۱/۷۵۸۵
μ(eV)	-۰/۲۶۴۴۶۵	-۰/۲۲۸۳۷	-۴/۴۴۲۵	-۴/۵۲۷۴
ω(eV)	۰/۱۵۰۶۶	۰/۸۲۷۴۹	۴/۳۲۶۷	۵/۸۲۷۹
S(eV)	۰/۱۱۶۰۵۵	۰/۰۶۳۰۲۵	۱/۱۴۰۳	۰/۸۷۹۲

به ترتیب x,y,z برابر: ۲/۵۱، ۱۴/۹۶۲- و ۱۵/۴۰۴ شد. در این مرحله، بر طبق ۳ پارامتر اصلی که پیش‌تر گفته شد، حالت ساختاری بورتزومیب با انرژی اتصال ۱/۷ الکترون ولت، به عنوان بهترین حالت برای برهمکنش‌های دینامیک مولکولی مورد بررسی قرار گرفت. در بررسی این برهمکنش‌ها، پیوندهای هیدروژنی و پیوندهای پای بین بورتزومیب و گرافن اکسید رؤیت شد، این پیوندها به همراه طول پیوندشان در شکل ۹ مشاهده می‌گردد. در این برهمکنش‌ها بورتزومیب به عنوان دهنده و گرافن اکسید به عنوان گیرنده عمل نمود که درستی این مطلب، طبق ارزیابی‌های MEP، NBO، و بارهای مولیکنی نیز مشاهده گردید. مطابق با شکل شماره ۹، به دلیل برقراری پیوندهای هیدروژنی و پیوندهای پای آب‌گریز بین بورتزومیب و گرافن اکسید، خاصیت دوگانه دوستی این سیستم دارویی مشاهده می‌گردد که پیش‌تر هم به آن اشاره شده بود. در واقع پیوندهای هیدروژنی نشان از قطبیت بورتزومیب و پیوندهای آب‌گریز نشان از غیر قطبی بودن آن در این سیستم دارویی تلقی می‌گردد. مطابق با شکل ۹، مشاهده می‌گردد که طول پیوندهای هیدروژنی نسبت به پیوندهای آب‌گریز در فواصل کمتری هستند، که نشان از تثبیت و دوگانه دوستی این سیستم دارویی در مسیر عملکردی خود دارد و بورتزومیب در قسمت دیگر خود که در برهمکنش با محیط است، می‌تواند برهمکنش‌های آب دوست را نیز نمایش دهد که در این صورت، در مسیر رسیدن به هدف، از مختل شدن عملکرد آن جلوگیری می‌گردد.

در جدول ۵، نتایج شبیه‌سازی و محاسبات دینامیک مولکولی بورتزومیب-گرافن اکسیدی به صورت میانگین انرژی‌های جنبشی^۵، پتانسیلی^۶ و کل^۷ استخراج شده است (شکل ۹).

همانطور که مشاهده می‌شود، سطح BTZ-GO مناطق مثبت و منفی متعددی را نشان می‌دهد، بنابراین، می‌توان استنباط کرد که BTZ-GO دارای برهمکنش‌های الکترواستاتیکی قوی است.

شبیه‌سازی‌های داکینگ مولکولی

این آنالیزهای شبیه‌سازی در دو مرحله اصلی داکینگ کورکورانه^۱ و داکینگ دقیق^۲ صورت پذیرفت. ابتدا نقطه اصلی ساختاری^۳ در لیگاند(بورتزومیب) بر حسب نواحی چرخشی حول بورتزومیب تعیین شد که برابر بود با اتم C شماره ۹. در داکینگ کورکورانه، ابعاد جعبه شبکه^۴ در x,y,z به ترتیب: ۴۰، ۱۱۰ و ۱۱۰ آنگستروم تنظیم شد تا تمام دارو و گرافن اکسید را احاطه کرده و بهترین جایگاه‌های برهمکنش^۵، بر اساس نقطه اصلی ساختاری بورتزومیب را در اختیارمان قرار دهد. سپس در قسمت آنالیز AutoDock، با بررسی نتایج آنالیز شبیه‌سازی‌های داکینگ کور که در جدول ۴ گزارش شده است، بورتزومیب را بر اساس ۳ پارامتر: تعداد مراحل ارزیابی، فراوانی مراحل ارزیابی و میزان انرژی اتصال پایین‌تر که فراوانی دارای اولویت بالاتری در این ارزیابی است، بورتزومیب در بهترین حالت ساختاری برهمکنش قرار گرفت و به صورت فایل ورودی برای مرحله دوم، یعنی داکینگ دقیق ذخیره شد.

در مرحله داکینگ دقیق، ابعاد جعبه شبکه در x,y,z به ترتیب: ۶۰، ۶۰ و ۶۰ آنگستروم تنظیم شد. همچنین براساس مختصات کربن شماره ۹ بورتزومیب که به عنوان نقطه اصلی ساختاری این برهمکنش در مرحله قبل تعیین شد، فواصل جعبه شبکه از مرکز آن که بر روی مختصات کربن شماره ۹ بورتزومیب قرار گرفت،

(۱) Blind docking

(۳) Root point

(۵) Kinetic energy(E_{kin})(۷) Total energy(E_{tot})

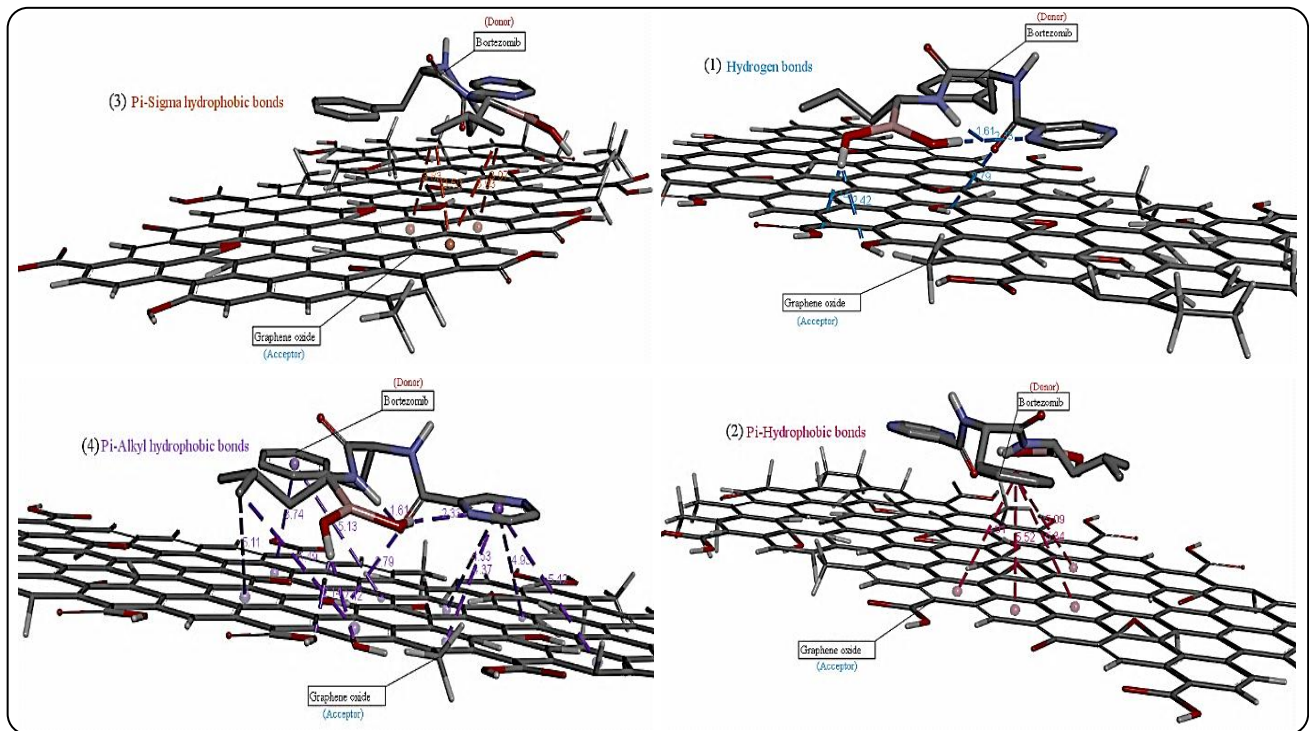
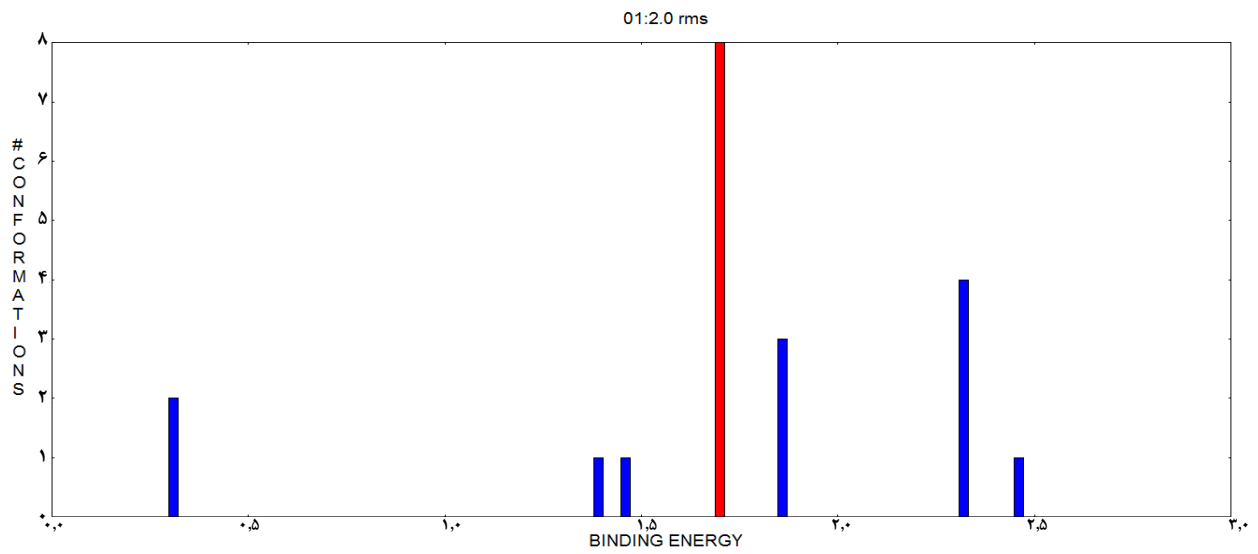
(۲) Accurate docking

(۴) Grid box

(۶) Potential energy(E_{pot})

جدول ۴ - مقادیر تعداد برهمکنش‌های ساختاری دینامیک مولکولی بورتزومیب و گرافن اکسید در مرحله داکینگ دقیق

شماره گروه ارزیابی	پایین‌ترین انرژی اتصال	تعداد مراحل ارزیابی	میانگین انرژی اتصال	فراوانی مراحل ارزیابی
۱	+۰/۳۱	۲۵۰	+۰/۵۵	۲
۲	+۱/۳۹	۱۶۰	+۱/۳۹	۱
۳	+۱/۴۶	۱۸۰	+۱/۴۶	۱
۴	+۱/۷۰	۶۰	+۱/۷۳	۸
۵	+۱/۸۶	۹۰	+۲/۰۲	۳
۶	+۲/۳۲	۱۰	+۲/۴۲	۴
۷	+۲/۴۶	۱۷۰	+۲/۴۶	۱



شکل ۹- برهمکنش‌های داروی بورتزومیب و نانوحامل گرافن اکسید، در شبیه‌سازی‌های داکینگ مولکولی

جدول ۵ - انرژی‌های کل (E_{Tot})، پتانسیل (E_{Pot}) و جنبشی (E_{Kin}) (کیلوکالری بر مول) محاسبه شده سیستم دارویی بورتزومیب و گرافن اکسیدی در حلال آب با شبیه سازی‌های مونت کارلو در میدان‌های نیرو (Amber, BIO, OPLS, MM+)

Water ($\epsilon_r=78.39$)											
T(K)		۲۹۸K	۳۰۰K	۳۰۲K	۳۰۴K	۳۰۶K	۳۰۸K	۳۱۰K	۳۱۲K	۳۱۴K	۳۱۶K
Amber	E_{Kin}	۳۹۸/۸۳۵۳	۴۰۱/۵۱۲۱	۴۰۴/۱۸۸۸	۴۰۶/۸۶۵۶	۴۰۹/۵۴۲۳	۴۱۲/۲۱۹۱	۴۱۴/۸۹۵۸	۴۱۷/۵۷۲۶	۴۲۰/۲۴۹۳	۴۲۲/۹۲۶۱
	E_{Pot}	۱۰۵۷/۵۴	۱۰۵۸/۷۰۸	۱۰۸۷/۷۵۶	۱۰۸۷/۷۵۶	۱۰۷۹/۰۸۲	۱۰۸۶/۹۶۱	۱۰۸۲/۹۸۵	۱۰۴۷/۲۴۹	۱۰۷۴/۰۸۲	۱۰۹۲/۷۶۳
	E_{Tot}	۱۴۵۶/۳۷۵	۱۴۶۰/۲۲	۱۴۹۴/۶۲۲	۱۴۹۴/۶۲۲	۱۴۸۸/۶۲۵	۱۴۹۹/۱۸	۱۴۹۷/۸۸۱	۱۴۶۴/۸۲۱	۱۴۹۴/۳۳۱	۱۵۱۵/۶۸۹
Bio (Charmm)	E_{Kin}	۳۹۸/۸۳۵۳	۴۰۱/۵۱۲۱	۴۰۶/۸۶۵۶	۴۰۶/۸۶۵۶	۴۰۹/۵۴۲۳	۴۱۲/۲۱۹۱	۴۱۴/۸۹۵۸	۴۱۷/۵۷۲۶	۴۲۰/۲۴۹۳	۴۲۲/۹۲۶۱
	E_{Pot}	۱۷۳۸/۵۱۹	۱۷۴۷/۷۶۳	۱۷۴۸/۰۶۶	۱۷۴۸/۰۶۶	۱۷۹۰/۴۹۷	۱۷۸۴/۸۷۳	۱۷۶۷/۲۶۶	۱۸۰۳/۱۸	۱۷۸۲/۱۰۴	۱۸۱۸/۰۲۹
	E_{Tot}	۲۱۳۷/۳۵۴	۲۱۴۹/۲۷۵	۲۱۵۴/۹۳۲	۲۱۵۴/۹۳۲	۲۲۰۰/۰۳۹	۲۱۹۷/۰۹۲	۲۱۸۲/۱۶۲	۲۲۲۰/۷۵۳	۲۲۰۲/۳۵۳	۲۲۴۰/۹۵۵
OPLS	E_{Kin}	۳۹۸/۸۳۵۳	۴۰۱/۵۱۲۱	۴۰۶/۸۶۵۶	۴۰۶/۸۶۵۶	۴۰۹/۵۴۲۳	۴۱۲/۲۱۹۱	۴۱۴/۸۹۵۸	۴۱۷/۵۷۲۶	۴۲۰/۲۴۹۳	۴۲۲/۹۲۶۱
	E_{Pot}	۱۲۲۷/۷۶۶	۱۲۱۹/۷۸۴	۱۲۲۸/۰۵۶	۱۲۲۸/۰۵۶	۱۲۵۶/۳۱۱	۱۲۲۱/۶۰۸	۱۲۶۴/۹۴۶	۱۲۱۸/۹۱۷	۱۲۳۶/۷۳	۱۲۲۸/۳۹۱
	E_{Tot}	۱۶۲۶/۶۰۲	۱۶۲۱/۲۹۶	۱۶۳۴/۹۲۱	۱۶۳۴/۹۲۱	۱۶۶۵/۸۵۴	۱۶۳۳/۸۲۷	۱۶۷۹/۸۴۲	۱۶۳۶/۴۸۹	۱۶۵۶/۹۷۹	۱۶۵۱/۳۱۷
MM+	E_{Kin}	۳۹۸/۸۳۵۳	۴۰۱/۵۱۲۱	۴۰۶/۸۶۵۶	۴۰۶/۸۶۵۶	۴۰۹/۵۴۲۳	۴۱۲/۲۱۹۱	۴۱۴/۸۹۵۸	۴۱۷/۵۷۲۶	۴۲۰/۲۴۹۳	۴۲۲/۹۲۶۱
	E_{Pot}	۲۰۶۲/۳۴	۲۰۴۱/۸۲۸	۲۰۷۱/۷۸۳	۲۰۷۱/۷۸۳	۲۰۹۰/۴۹۵	۲۰۵۲/۶۴۲	۲۰۹۵/۷۶۸	۲۱۱۳/۲۲۹	۲۱۱۵/۴۵۴	۲۰۸۵/۰۰۸
	E_{Tot}	۲۴۶۱/۱۷۵	۲۴۴۳/۳۴	۲۴۷۸/۶۴۸	۲۴۷۸/۶۴۸	۲۵۰۰/۰۳۸	۲۵۱۰/۶۶۳	۲۵۱۰/۶۶۳	۲۵۳۰/۸۰۱	۲۵۳۵/۷۰۴	۲۵۰۷/۹۳۴

با توجه به خطی بودن روند صعودی انرژی جنبشی، روند تغییرات انرژی کل تابعی از تغییرات انرژی پتانسیل است. تغییرات انرژی پتانسیل و کل نسبت به دما از حالت‌های غیرخطی هستند. پیوستگی و همگرایی بالاتر نشان‌دهنده میدان نیروی مناسب‌تر و مدل شبیه‌سازی واقع‌گرایانه‌تر است. بررسی نمودارهای انرژی کل در مقابل دما نشان می‌دهد که پیوستگی در میدان نیروی Amber بالاتر از سایرین بوده، بنابراین از این نظر، این میدان نیرو مناسب‌تر است، در حالی که واگرایی نتایج در میدان‌های نیروی دیگر آشکار است. همچنین پایین‌تر بودن مقادیر انرژی در میدان نیروی Amber بیانگر این است که این میدان در حلال آب دقت و حساسیت بیشتری ایفا می‌کند.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، داروی ضد سرطان بورتزومیب و ترکیب آن با نانوصفحه گرافن اکسیدی با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتومی و مکانیک مولکولی بررسی شد. نتایج نشان داد که فاصله انرژی بین HOMO-LUMO در ساختار BTZ-GO کمتر از BTZ است، که نشان‌دهنده پایداری بیشتر نانودارو است.

پارامترهای ترمودینامیکی مانند پتانسیل یونیزاسیون، میل الکترونی و سختی شیمیایی نشان‌دهنده پایداری و مطلوبیت ساختار BTZ-GO هستند. حضور گروه‌های عاملی و پیوندهای هیدروژنی قوی بین دارو و نانوغرافن اکسیدی به پایداری و برهمکنش مطلوب سیستم تحویل دارویی کمک می‌کند. بررسی پتانسیل الکترواستاتیک مولکولی

این محاسبات در چهار میدان نیرو (Amber, OPLS, Charmm, MM+)، فاز گازی و حلال آب، و محدوده دمایی ۲۹۸ تا ۳۱۶ کلونین (۳۱۶، ۳۱۴، ۳۱۲، ۳۱۰، ۳۰۸، ۳۰۶، ۳۰۴، ۳۰۲، ۳۰۰، ۲۹۸) انجام شده است. از آنجایی که محاسبات در میدان‌های نیروی مختلف انجام شده است، لازم به ذکر است که انرژی‌های به دست آمده از میدان‌های مختلف متفاوت هستند. نتایج هر میدان باید در همان میدان مقایسه شود و مقایسه نتایج محاسباتی میدان‌های مختلف منطقی نیست. بررسی نمودارهای انرژی جنبشی روشن می‌کند که افزایش دما به تدریج انرژی جنبشی را افزایش می‌دهد (شکل ۱۰-الف). تغییرات انرژی جنبشی نسبت به دما خطی با شیب مثبت است. به طوری که حداکثر انرژی جنبشی مربوط به دمای ۳۱۶ کلونین و حداقل آن مربوط به ۲۹۸ کلونین است. مقدار انرژی جنبشی در میدان‌های نیروی مختلف (در دمای یکسان) ثابت است.

روند کلی تغییرات انرژی پتانسیل و کل در همه میدان‌های نیرو و ترکیب‌ها یکسان است. در ابتدا سطح انرژی پتانسیل بالا است و سپس با شیب‌های مختلف بسته به نوع حلال کاهش می‌یابد. به عبارت دیگر، سطح انرژی پتانسیل با افزایش دما در همه میدان‌های نیرو و ترکیب‌ها کاهش می‌یابد. بررسی دقیق در جدول ۵ ارائه شده است.

جدول ۵ و نمودارهای شکل ۱۰ تغییرات انرژی کل نسبت به دما را در حلال آب و میدان‌های نیروی مختلف نشان می‌دهند. انرژی کل از معادله زیر به دست می‌آید:

$$E_{tot} = E_{kin} + E_{pot} \quad (۶)$$

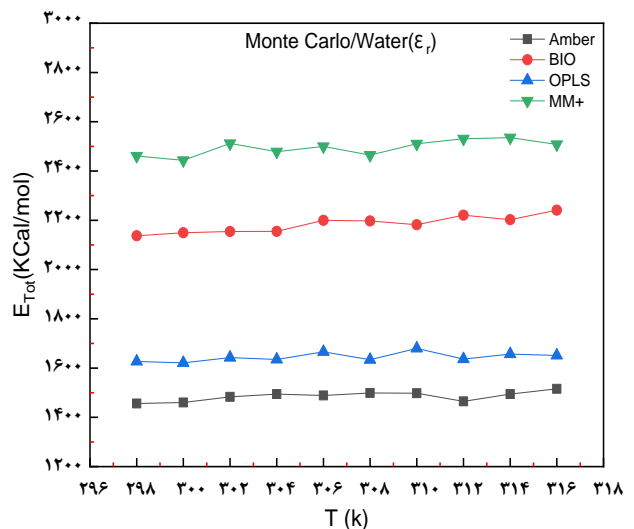
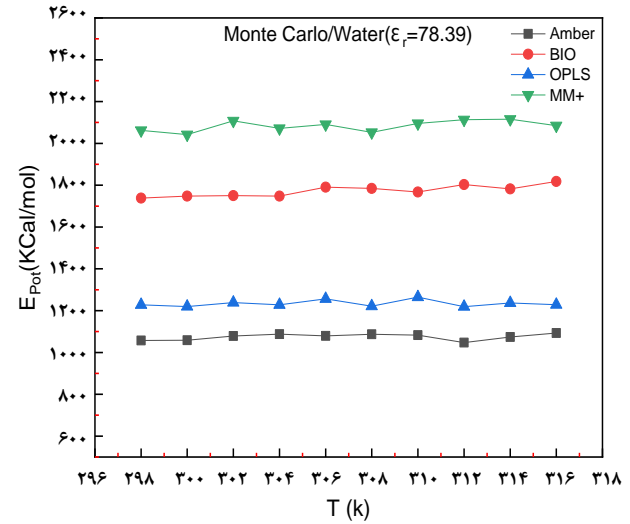
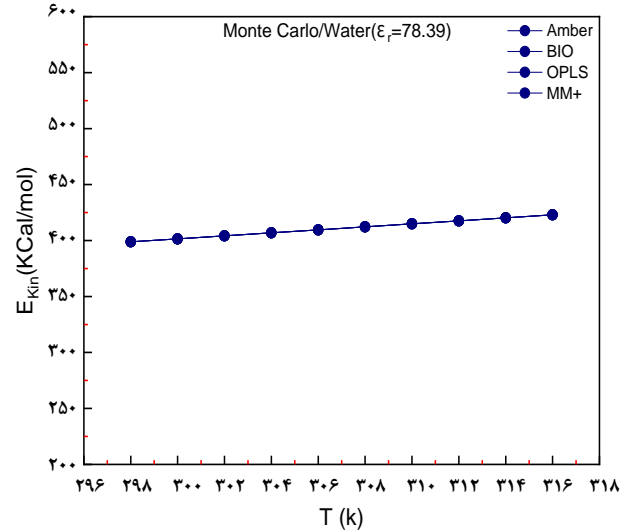
نشان دهنده توازن الکترون‌گاتیویته و برهمکنش قوی در سراسر نانودارو است، که تأثیر داروی بورتزومیب را بهبود می‌بخشد و به پراکندگی آن در حلال‌های قطبی مانند آب کمک می‌کند. نتایج تجزیه و تحلیل NBO نشان داد که انتقالات $\pi \rightarrow \pi^*$ دارای بالاترین انرژی رزونانسی هستند که منجر به پایداری سیستم دارویی می‌شود. این انتقالات الکترونی و انرژی رزونانسی بالا، الکترون‌گاتیویته در بورتزومیب و گرافن اکسیدی را بهبود می‌بخشد، که با پارامتر ترمودینامیکی χ (eV) نیز همخوانی دارد. بورتزومیب به دلیل برهمکنش‌های الکتروستاتیک و انتقالات الکترونی قوی، پایداری مناسبی با گرافن اکسیدی ایجاد می‌کند و یک سیستم دارویی هدفمند و پایدار را تشکیل می‌دهد.

الکترون‌گاتیوی بالایی O و N در بورتزومیب و پیوندهای هیدروژنی گرافن اکسیدی باعث ایجاد برهمکنش الکترواستاتیکی قوی بین دو ساختار می‌شوند. این برهمکنش به پایداری ساختار نانودارو کمک می‌کند و برای سیستم‌های انتقال هدفمند دارو ضروری است. بنابراین، BTZ-GO می‌تواند به عنوان یک نانوحامل دارویی مؤثر عمل کند.

پیوندهای هیدروژنی و پیوندهای پای در شبیه‌سازی‌های داکینگ مولکولی که برهمکنش‌های بورتزومیب و گرافن اکسید را نمایان می‌کند، به سبب برقراری نواحی قطبی و غیر قطبی در حالت ساختاری این سیستم دارویی، حالت دوگانه دوستی بسیار مطلوبی را برای این نانودارو تداعی نمود، که این قابلیت را فراهم می‌کند تا این سیستم در مسیر عملکردی خود، با پایداری و تثبیت ساختاری به بهترین نحو عمل نموده و از اختلال در عملکرد آن جلوگیری شود.

بر اساس شبیه‌سازی‌های مولکولی با استفاده از محاسبات مونت کارلو، کمپلکس رفتارهای متمایزی در حلال آب نشان داد. آب به عنوان حلال ترجیحی برای این نانودارو شناسایی شد و در دماهای مختلف تغییرات متعادلی داشت. BTZ-GO به عنوان یک حامل دارو، پایدارترین حالت را در آب نشان داد. میدان نیروی Amber بهترین شبیه‌سازی را برای کمپلکس BTZ-GO ارائه کرد، زیرا توانست رفتار این ترکیب را در دماهای مختلف و با پایین‌ترین مقادیر انرژی نشان دهد. همچنین، تغییرات انرژی فازها در دماهای مختلف در میدان Amber قابل قبول بود.

استفاده از نانوذرات برای انتقال دارو در درمان سرطان، ابتکاری مهم است. درمان‌های سنتی سرطان با عوارض جانبی همراهند، بنابراین سیستم‌های جدید انتقال دارو مبتنی بر نانوذرات، مانند نانوصفحات گرافن اکسیدی، اهمیت دارند. اگرچه این فناوری هنوز در حال توسعه است، بورتزومیب در ترکیب با گرافن اکسیدی پایداری و سازگاری بالایی نشان داده است.



شکل ۱۰- نمودار انرژی‌های جنبشی، پتانسیل و کل سیستم دارویی بورتزومیب گرافن اکسیدی در حلال آب، تحت دماها و میدان‌های نیرو.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مراتب قدردانی خود را از کلیه مراکز تحقیقاتی که در این پژوهش همکاری کردند، اعلام می‌دارد.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۱۱؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۰۹

منابع

- [1] Gazzaroli G., Angeli A., Giacomini A., Ronca R., [Proteasome Inhibitors as Anticancer Agents](#). *Expert opinion on therapeutic patents*, 1–22. Advance online publication (2023).
- [2] Gavriatopoulou M., Malandrakis P., Ntanas-Stathopoulos I., Dimopoulos M.A., [Nonselective Proteasome Inhibitors in Multiple Myeloma and Future Perspectives](#). *Expert opinion on pharmacotherapy*, **23(3)**: 335–347 (2022).
- [3] Hu Y., He L., Ma W., Chen L., [Reduced Graphene Oxide-Based Bortezomib Delivery System for Photothermal Chemotherapy with Enhanced Therapeutic Efficacy](#). *Polymer International*, **67(12)**: 1648-1654 (2018).
- [4] Chen X., Dou Q.P., Liu J., Tang D., [Targeting Ubiquitin-Proteasome System With Copper Complexes for Cancer Therapy](#). *Frontiers in molecular biosciences*, **8**: 649151 (2021).
- [5] Moriya S., Kazama H., Hino H., Takano N., Hiramoto M., Aizawa S., Miyazawa K., [Clarithromycin Overcomes Stromal Cell-Mediated Drug Resistance Against Proteasome Inhibitors in Myeloma Cells Via Autophagy Flux Blockage Leading to High NOXA Expression](#). *PloS one*, **18(12)**: e0295273 (2023).
- [6] Fricker L.D., [Proteasome Inhibitor Drugs](#). *Annual review of pharmacology and toxicology*, **60**: 457–476 (2020).
- [7] Robak P., Robak T., [Bortezomib for the Treatment of Hematologic Malignancies: 15 Years Later](#). *Drugs in R&D*, **19(2)**: 73–92 (2019).
- [8] Offidani M., Corvatta L., Morè S., Nappi D., Martinelli G., Olivieri A., Cerchione C., [Daratumumab for the Management of Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Current and Emerging Treatments](#). *Frontiers in oncology*, **10**: 624661 (2021).
- [9] Sharp P.S., Stylianou M., Arellano L.M., Neves J.C., Gravagnuolo A.M., Dodd A., ... Kostarelos K., [Graphene Oxide Nanoscale Platform Enhances the Anti-Cancer Properties of Bortezomib in Glioblastoma Models](#). *Advanced Healthcare Materials*, **12(3)**: 2201968 (2023).
- [10] Zeng S., Ji Y., Shen Y., Zhu R., Wang X., Chen L., Chen J., [Molecular Dynamics Simulations of Loading and Unloading of Drug Molecule Bortezomib on Graphene Nanosheets](#). *RSC advances*, **10(15)**: 8744-8750 (2020).
- [11] Korani M., Korani S., Zendejdel E., Nikpoor A.R., Jaafari M.R., Orafi H.M., Johnston T.P., Sahebkar A., [Enhancing the Therapeutic Efficacy of Bortezomib in Cancer Therapy Using Polymeric Nanostructures](#). *Current pharmaceutical design*, **25(46)**: 4883–4892 (2019).

- [12] Sharp P.S., Stylianou M., Arellano L.M., Neves J.C., Gravagnuolo A.M., Dodd A., Barr K., Lozano N., Kisby T., Kostarelos K., [Graphene Oxide Nanoscale Platform Enhances the Anti-Cancer Properties of Bortezomib in Glioblastoma Models](#). *Advanced healthcare materials*, **12(3)**: e2201968 (2023).
- [13] Kaur H., Garg R., Singh S., Jana A., Bathula C., Kim H.S., Kumbar S.G., Mittal M., [Progress and Challenges of Graphene and Its Congeners for Biomedical Applications](#). *Journal of molecular liquids*, **368(A)**: 120703 (2022).
- [14] Barati F., Avatefi M., Moghadam N.B., Asghari S., Ekrami E., Mahmoudifard M., [A Review of Graphene Quantum Dots and Their Potential Biomedical Applications](#). *Journal of biomaterials applications*, **37(7)**: 1137–1158 (2023).
- [15] Mousavi S.M., Hashemi S.A., Kalashgrani M.Y., Omidifar N., Bahrani S., Vijayakameswara Rao N., Babapoor A., Gholami A., Chiang W.H., [Bioactive Graphene Quantum Dots Based Polymer Composite for Biomedical Applications](#). *Polymers*, **14(3)**: 617 (2022).
- [16] Banerjee A.N., [Graphene and Its Derivatives as Biomedical Materials: Future Prospects and Challenges](#). *Interface focus*, **8(3)**: 20170056 (2018).
- [17] Chen S.H., Bell D.R., Luan B., [Understanding Interactions Between Biomolecules and Two-Dimensional Nanomaterials Using in Silico Microscopes](#). *Advanced drug delivery reviews*, **186**: 114336 (2022).
- [18] Han Y., Zhao J., Guo X., Jiao T., [Enhanced Methane Storage in Graphene Oxide Induced by an External Electric Field: A Study by MD Simulations and DFT Calculation](#). *Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids*, **39(22)**: 7648–7659 (2023).
- [19] Palma A.S., Casadei B.R., Lotierzo M.C., de Castro R.D., Barbosa L.R.S., [A Short Review on the Applicability and Use of Cubosomes as Nanocarriers](#). *Biophysical reviews*, **15(4)**: 553–567 (2023).
- [20] Matiyani M., Rana A., Pal M., Dokwal S., Sahoo N.G., [Polyamidoamine Dendrimer Decorated Graphene Oxide as a pH-Sensitive Nanocarrier for the Delivery of Hydrophobic Anticancer Drug Quercetin: A Remedy for Breast Cancer](#). *The Journal of pharmacy and pharmacology*, **75(6)**: 859–872 (2023).
- [21] Kim Y., Patel R., Kulkarni C.V., Patel M., [Graphene-Based Aerogels for Biomedical Application](#). *Gels (Basel, Switzerland)*, **9(12)**: 967 (2023).
- [22] Li R., Wang Y., Du J., Wang X., Duan A., Gao R., Liu J., Li B., [Graphene Oxide Loaded with Tumor-Targeted Peptide and Anti-Cancer Drugs for Cancer Target Therapy](#). *Scientific reports*, **11(1)**: 1725 (2021).
- [23] Matiyani M., Rana A., Pal M., Rana S., Melkani A.B., Sahoo N.G., [Polymer Grafted Magnetic Graphene Oxide as a Potential Nanocarrier for pH-Responsive Delivery of Sparingly Soluble Quercetin Against Breast Cancer Cells](#). *RSC advances*, **12(5)**: 2574–2588 (2022).

- [24] Zeng S., Ji Y., Shen Y., Zhu R., Wang X., Chen L., Chen J., [Molecular Dynamics Simulations of Loading and Unloading of Drug Molecule Bortezomib on Graphene Nanosheets](#). *RSC advances*, **10(15)**: 8744–8750 (2020).
- [25] Lado-Touriño I., Páez-Pavón A., [Interaction Between Graphene-Based Materials and Small Ag, Cu, and CuO Clusters: A Molecular Dynamics Study](#). *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, **11(6)**: 1378 (2021).
- [26] Mahdavi M., Fattahi A., Nouranian, S., [Doxorubicin Stability and Retention on PEGylated Graphene Oxide Nanocarriers Adjacent to Human Serum Albumin](#). *ACS applied bio materials*, **3(11)**: 7646–7653 (2020).
- [27] Kulkarni P.U., Shah H., Vyas V.K., [Hybrid Quantum Mechanics/Molecular Mechanics \(QM/MM\) Simulation: A Tool for Structure-Based Drug Design and Discovery](#). *Mini reviews in medicinal chemistry*, **22(8)**: 1096–1107 (2022).
- [28] Spivak M., Stone J.E., Ribeiro J., Saam J., Freddolino P.L., Bernardi R.C., Tajkhorshid E., [VMD as a Platform for Interactive Small Molecule Preparation and Visualization in Quantum and Classical Simulations](#). *Journal of chemical information and modeling*, **63(15)**: 4664–4678 (2023).
- [29] Vidal-Limon A., Aguilar-Toalá J.E., Liceaga A.M., [Integration of Molecular Docking Analysis and Molecular Dynamics Simulations for Studying Food Proteins and Bioactive Peptides](#). *Journal of agricultural and food chemistry*, **70(4)**: 934–943 (2022).
- [30] Shuli Z., Linlin L., Li G., Yinghu Z., Nan S., Haibin W., Hongyu X., [Bioinformatics and Computer Simulation Approaches to the Discovery and Analysis of Bioactive Peptides](#). *Current pharmaceutical biotechnology*, **23(13)**: 1541–1555 (2022).
- [31] Santos L.H.S., Ferreira R.S., Caffarena E.R., [Integrating Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations](#). *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, **2053**: 13–34 (2019).
- [32] Kordylewski S.K., Bugno R., Bojarski A.J., Podlowska S., [Uncovering the Unique Characteristics of Different Groups of 5-HT_{5A}R Ligands with Reference to Their Interaction with the Target Protein](#). *Pharmacological reports : PR*, **76(5)**: 1130–1146. (2024).
- [33] Karunarathna B., Wanniarachchi J.D., Prashantha M.A.B., Govender K.K., [Enhancing Styrene Monomer Recovery from Polystyrene Pyrolysis: Insights from Density Functional Theory](#). *Journal of molecular modeling*, **29(8)**: 255 (2023).
- [34] Cárdenas G., Lucia-Tamudo J., Mateo-delaFuente H., Palmisano V.F., Anguita-Ortiz N., Ruano L., Pérez-Barcia Á., Díaz-Tendero S., Mandado M., Nogueira J.J., [MoBioTools: A Toolkit to Setup Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Calculations](#). *Journal of computational chemistry*, **44(4)**: 516–533 (2023).
- [35] Morad R., Akbari M., Maaza M., [Theoretical Study of Chemical Reactivity Descriptors of Some Repurposed Drugs for COVID-19](#). *MRS advances*, 1–5. Advance online publication (2023).

- [36] S C.J., A M.F.B., K K., [Vibrational, Spectroscopic, Chemical Reactivity, Molecular Docking and in Vitro Anticancer Activity Studies Against A549 Lung Cancer Cell Lines of 5-Bromo-Indole-3-Carboxaldehyde](#). *Journal of molecular recognition : JMR*, **34(3)**: e2873 (2021).
- [37] Jiao Y., Weinhold F., [NBO/NRT Two-State Theory of Bond-Shift Spectral Excitation](#). *Molecules (Basel, Switzerland)*, **25(18)**, 4052 (2020).
- [38] Wu T., Fang Z., Wang Z., Liu L., Song J., Song J., [Stability, Electronic and Catalytic Properties of Co_nMoP\(n = 1 ~ 5\) Clusters: A DFT Study](#). *Journal of molecular modeling*, **29(8)**: 269 (2023).
- [39] Nandi A., Conte R., Qu C., Houston P.L., Yu Q., Bowman J.M., [Quantum Calculations on a New CCSD\(T\) Machine-Learned Potential Energy Surface Reveal the Leaky Nature of Gas-Phase *Trans* and *Gauche* Ethanol Conformers](#). *Journal of chemical theory and computation*, **18(9)**: 5527–5538 (2022).
- [40] Edet H.O., Louis H., Gber T.E., Idante P.S., Egemonye T.C., Ashishie P.B., Oyo-Ita E.E., Benjamin I., Adeyinka A.S., [Heteroatoms \(B, N, S\) Doped Quantum Dots as Potential Drug Delivery System for Isoniazid: Insight from DFT, NCI, and QTAIM](#). *Heliyon*, **9(1)**: e12599 (2022).
- [41] Chutia T., Kalita D.J., [Theoretical Investigation of Fused *N*-Methyl-Dithieno-Pyrrole Derivatives in the Context of Acceptor-Donor-Acceptor Approach](#). *RSC advances*, **12(23)**: 14422–14434 (2022).
- [42] Jiang Z., Yu Q., Zhao Z., Song X., Zhang Y., [Reason for the Increased Electroactivity of Extracellular Polymeric Substances with Electrical Stimulation: Structural Change of \$\alpha\$ -Helix Peptide of Protein](#). *Water research*, **238**: 119995 (2023).
- [43] Ejuh G.W., Ndjaka J.M.B., Tchangnwa Nya F., Ndikum P.L., Fonkem C., Tadjouteu Assatse Y., Yossa Kamsi R.A., [Determination of the Structural, Electronic, Optoelectronic and Thermodynamic Properties of the Methylxanthine Molecules Theophylline and Theobromine](#). *Optical and quantum electronics*, **52(11)**: 498 (2020).
- [۴۴] جعفری ف.، شهسواری ش.، سیف کردی ع.ا.، آذرخشی ف.، [انکپسوله کردن ویتامین ب۶ توسط نانولوله بور نیتريد با استفاده از محاسبات DFT](#). *نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران*، **۴۲(۳)**: ۱۵۱–۱۶۷ (۱۴۰۲).