

Airaterone adsorption on boron-nitrite nano cage, a DFT study

Ashraf Sadat Ghasemi^{1*}, Zahra Babai Afrapol²

1. Assistant Professor, Department of Chemistry, Payame Noor University, P.O.Box, 19395-3697, Tehran, Iran

2. M. A., Department of Chemistry, Payame Noor University, P.O.Box, 19395-3697, Tehran, Iran

(Received: Dec. 26, 2019 - Accepted: Apr. 19, 2020)

جذب داروی ضد سرطان آبیراترون (Abiraterone) روی نانوقفس بورن نیتريد، يك محاسبه DFT

اشرف السادات قاسمی^{۱*}، زهرا بابایی افراپولی^۲

۱. استادیار، گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران، صندوق پستی ۱۹۳۹۵-۳۶۹۷

۲. کارشناس، گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران، صندوق پستی ۱۹۳۹۵-۳۶۹۷

(تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۰/۵ - تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱/۳۱)

Abstract

Abiraterone is known as the most important drug in reducing prostate cancer symptoms. Finding a way to transport the drug to targeted tissue by nanoparticles can be a crucial method in targeted therapy. At this survey adsorption of Abiraterone on structural and electronic properties of Boron-Nitrite at gas phase and in water solvent was studied using Density Functional Theory. It was aimed to investigate the applicability of BNNT as carrier for this drug. Different structural parameters, adsorption energy, dipole moment, density of state, molecular orbitals, thermodynamic and spectroscopy were considered to explore. The results indicate that adsorption energy of Abiraterone to the Nanocage in gas phase is $-25/7$ ev while for this complex in water it is $2/3$ ev. Furthermore, a dipole moment value for complex in gas phase was the highest value and was $8/3428$ deby. Chemical hardness and chemical potential showed the highest amount for nanocage while the electrophilicity highest values were for Abiraterone. Besides, spectroscopic results also confirmed the adsorption of Abiraterone on BNNT nanocage

Keywords: Abiraterone, BNNT, DFT, Drug carriers, targeted therapy.

چکیده

آبیراترون (Abiraterone) به‌عنوان یک داروی مهم در کاهش اثرات سرطان پروستات پیشرفته در دنیا شناخته می‌شود. یافتن روشی برای انتقال هدفمند آبیراترون به بافت هدف آن یعنی پروستات توسط نانوذره‌ها می‌تواند یک موضوع مهم در بحث درمان هدفمند به‌وسیله آبیراترون باشد. در این تحقیق، اثرات جذب آبیراترون بر خواص ساختاری و الکترونی نانوقفس بورن نیتريد (BNNT) خالص در محیط‌های گازی و حلال (آب) با استفاده از محاسبات نظریه تابعی چگالی (DFT) به‌منظور یافتن سنجش کارایی BNNT به‌عنوان حمل‌کننده آبیراترون استفاده شده است. برای تحقق این هدف، پارامترهای ساختاری، انرژی جذب، ممان دوقطبی، نمودار چگالی حالت، انرژی اوربیتال‌های مولکولی، ویژگی‌های ترمودینامیکی و اسپکتروسکوپی آن مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج به‌دست‌آمده نشان می‌دهند که انرژی جذب داروی آبیراترون بر روی نانو قفسه بور-نیتريد (Abiraterone-BNNT) در فاز گازی با مقدار قابل توجه $25/7$ - الکترون ولت بوده است ولی در حلال آب $2/3$ + الکترون ولت بوده است. همچنین داده‌های ممان دوقطبی نشان می‌دهند که برای کمپلکس در فاز گازی و برابر با $8/3428$ دبابی است و بیشترین مقدار است. همچنین شاخص سختی و پتانسیل شیمیایی برای نانوقفسه حداکثر و شاخص الکتروفیلیسیته برای دارو حداکثر بوده است. داده‌های اسپکتروسکوپی IR نیز اتصال دارو به نانوقفس را در فاز گازی تأیید می‌کند.

واژه‌های کلیدی: آبیراترون، تابع توزیع چگالی، حامل دارویی، درمان هدفمند، نانوقفس بورن نیتريد.

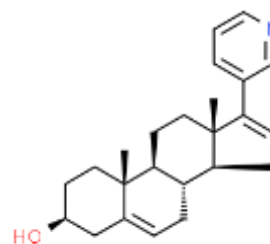
مقدمه

آبیراترون یک مشتق استروئیدی پروژسترون است که برای درمان بیماران مبتلا به سرطان پروستات مقاوم به اختگی استفاده می‌شود. این دارو با نام تجاری زیتیگا (Zytiga) یک مهارکننده سنتز آندروژن است که با کاهش سطح هورمون‌های تستسترون و دهیدروتستسترون تولیدشده توسط بیضه‌ها و پروستات فعالیت می‌کند (Rehman et al., 2012; Agarwal et al., 2010; Bono et al., 2011; Gartrell et al., 2015). آبیراترون از رشد تومورهای غدد پروستات که نیاز به این هورمون دارند جلوگیری می‌نماید و به‌عنوان مهارکننده آنزیم اصلی در مسیر سنتز آندروژن‌ها یعنی CYP17A1 است. مهار این آنزیم به‌وسیله آبیراترون به صورت برگشت‌ناپذیر است و در نتیجه موجب توقف همه فعالیت‌های مرتبط با این آنزیم می‌شود. عوارض جانبی ناشی از مصرف این دارو شامل سندروم‌های ثانویه همانند فشار بالا، افزایش مایعات، ادم و کمبود کلسیم می‌شود، بنابراین انتقال هدفمند دارو توسط نانوذره‌های انتقال‌دهنده به بافت هدف پروستات همانند نانو قفس می‌تواند یک گزینه مناسب باشد (Fernández-Cancio et al., 2016; David et al., 2013).

رسانی به بافت‌هایی که مورد نظر نیستند نیز می‌توان استفاده کرد (Cossi et al., 1996; Loerting et al., 1998). نانوقفس‌ها به‌طور گسترده‌ای در صنعت مورد استفاده قرار می‌گیرند. نانوقفس‌ها به‌دلیل دارابودن ویژگی‌های منحصربه‌فرد از جمله پایداری بالا، نسبت مساحت سطح به جرم و غیره، توجه زیادی را در زمینه معرفی سیستم‌های جدید به‌خود جلب کرده‌اند (Sharma et al., 2016). محاسبه‌های کوانتوم مکانیکی با روش‌های متفاوت روی آنها انجام می‌شود و پارامترهایی مانند زاویه‌های پیوندی، انرژی کل، ممان دوقطبی و بین قفس‌ها و دارو محاسبه می‌شود. با محاسبه پارامترهایی مثل انرژی شکافت در ترکیب قفس-دارو می‌توان میزان پایداری ترکیب را سنجید. با نزدیک کردن دارو به نانوذره و ایجاد کمپلکس نانوقفس-دارو می‌توان پایدارترین حالت‌های کمپلکس ایجاد شده را بدست آورد. در این پژوهش هدف بر این بوده است که امکان به‌کارگیری نانوقفس بورن نیتريد را به‌عنوان حامل داروی ضدسرطان آبیراترون در محیط گازی و آبی را بررسی کنیم. این نانوقفس بورن نیتريد اخیراً مورد توجه زیادی قرار گرفتند. این ترکیبات در سال ۱۹۹۵ از مدل پیش‌بینی شده سنتز شد (Rubio et al., 1994).

جزئیات محاسبات کامپیوتری

ساختارهای داروی آبیراترون، نانوقفس بورن نیتريد و کمپلکس آنها با محاسبه‌های کوانتوم مکانیکی با استفاده از نرم‌افزار گوسین ۰۹ بهینه‌سازی شدند (Frisch et al., 2016). مولکول‌ها با استفاده از روش‌های DFT در سطح B3PW91 به‌همراه مجموعه پایه 6-311G(d,p) بهینه‌سازی شدند (Band, 2013). نمودارهای تابع چگالی حالت (DOS) در همین سطح نظری برای شکاف‌های انرژی رسم شده‌اند (Javan et al., 2017; Momeni et al., 2017). انرژی پیوندی (E_{ads}) برای کمپلکس‌ها به‌منظور دستیابی به پایداری نسبی



شکل ۱. داروی ضد سرطان آبیراترون

به‌علت مزیت سامانه‌های دارو رسانی نانوذره‌ای از جمله نفوذ بهتر از طریق وریدی، عضلانی و زیر جلدی و تحریک کمتر در محل تزریق تحقیقات گسترده‌ای بر روی آنها در حال انجام است. همچنین از این نانوذرات جهت محافظت دارو و عدم دارو

نتایج

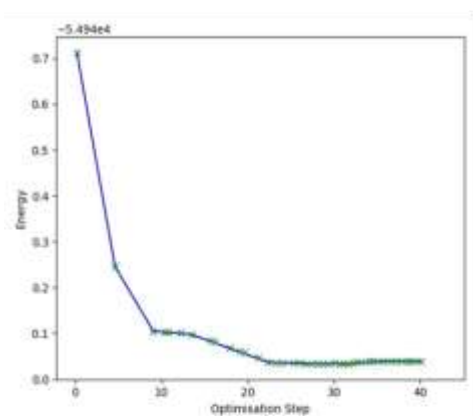
بهینه‌سازی

شکل ۲ نمودار انرژی بهینه‌سازی مربوط به هر مرحله از محاسبات مربوط به ساختار کمپلکس بین آبیراترون و نانوقفس بورن نیتريد در فاز گازی و حلال آب نشان می‌دهد. همان‌طور که نمودارها نشان می‌دهند، روند بهینه‌سازی مرحله به مرحله انجام شده و سیستم‌ها به پایداری انرژی رسیدند.

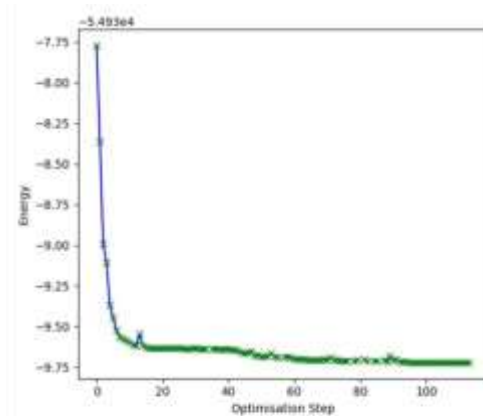
انرژی‌های HOMO و LUMO، انرژی‌های شکافت (E_g)، سطح فرمی (E_{FI})، انرژی برحسب هارتری فاک و کیلو الکترون ولت و انرژی جذب (E_{ads}) مربوط به بهینه‌سازی ساختارها در فاز گازی و حلال آب در جدول‌های ۱ و ۲ آورده شده است.

در برهمکنش نانوساختار - دارو محاسبه شد (Hazrati *et al.*, 2016; Ghasemi *et al.*, 2019).

در ادامه پارامترهای شیمی کوانتومی مختلفی همانند سختی شیمیایی (η) که به‌عنوان معیاری از مقاومت گونه‌ی شیمیایی در برابر تغییر آرایش الکترونی، پتانسیل شیمیایی (μ) معیاری از تمایل سیستم به از دست‌دادن ابر الکترونی، شاخص الکتروفیلیسیتی (ω) میزان پایداری انرژی سیستم طی انتقال بار با اطرافش، پارامتر ΔN که تعداد الکترون‌ها را از یک سیستم به سیستم دیگر منتقل می‌کند با استفاده از معادلات نظریه کوپمان محاسبه شدند (Soltani *et al.*, 2012; Calais *et al.*, 1993; Ghasemi *et al.*, 2018).



Abiraterone-BNNT



Abiraterone-BNNT (solvent=water)

شکل ۲. انرژی بهینه‌سازی مرحله به مرحله کمپلکس آبیراترون و نانوقفس بورن نیتريد در فاز گازی و حلال آب

جدول ۱. انرژی HOMO، LUMO، E_g ، E_{FI} ، انرژی (هارتری فاک و کیلو الکترون ولت) و E_{ads} مربوط به داروی آبیراترون، نانوقفس بورن نیتريد و کمپلکس آنها در فاز گازی

Compounds	BNNT	Abiraterone	Abiraterone-BNNT
E_{HOMO} (eV)	-10.7883	-8.6439	-8.9826
E_{LUMO} (eV)	-4.7404	-5.4520	-5.0635
E_g (eV)	6.0479	3.1919	3.9191
E_{FI} (eV)	-7.7643	-7.0479	-7.0230
Energy (HF)	-955.4775	-1062.5847	-2019.0066
Energy (KeV)	-25.9999	-28.9144	-54.9400
E_{ads} (eV)	-	-	-25.7

جدول ۲. انرژی HOMO، LUMO، E_g ، E_{FI} ، انرژی (هارتری فاک و کیلوالکترون ولت) و E_{ads} مربوط به داروی آبیرون، نانوقفس بورن نیتريد و کمپلکس آنها در حلال آب

Compounds	BNNT	Abiraterone	Abiraterone-BNNT
E_{HOMO} (eV)	-11.0321	-8.9392	-8.9705
E_{LUMO} (eV)	-4.5832	-5.0854	-5.0716
E_g (eV)	6.4489	3.8538	3.8989
E_{FI} (eV)	-7.8076	-7.0123	-7.0210
Energy (HF)	-956.3467	-1062.7356	-2018.9976
Energy (keV)	-26.0235	-28.9185	-54.9397
E_{ads} (eV)	-	-	2.3

آب مقدار انرژی جذب مثبت و جذب صورت نگرفته است.

انرژی‌های الکترونی و پایداری نسبی

ساختارهای بهینه‌شده نانوقفس بورن نیتريد، آبیرون، کمپلکس آبیرون- بورن نیتريد، نمودار حالت چگالی (DOS) و اوربیتال‌های مولکولی HOMO و LUMO، برای فاز گازی در شکل‌های ۳ تا ۵ نشان داده شد. پارامتر انرژی شکافت، انرژی برهمکنش انتقال بار که بر فعالیت زیستی مولکول تأثیر می‌گذارد را توضیح می‌دهد. در واقع این انرژی فاصله انرژی بین اوربیتال‌های HOMO و LUMO است که به شفاف‌سازی پایداری سینتیکی و واکنش‌پذیری شیمیایی مولکول‌ها و بررسی انتقال بار درون مولکول‌ها کمک می‌کند. همچنین واکنش جذب مواد شیمیایی و ویژگی الکترونی گونه‌ها را ارزیابی کند (Pearson, 1985). مقدار این پارامتر برای نانوقفس بورن نیتريد، داروی آبیرون و کمپلکس آبیرون- بورن نیتريد به ترتیب برابر ۶/۰۴۷۹، ۳/۱۹۱۹ و ۳/۹۱۹۱ الکترون ولت در فاز گازی بوده است. مقادیر بیشتر این پارامتر نشان‌دهنده پایداری بیشتر ساختار است که در این مورد پایداری بیشتر نانوقفس را نسبت به دیگر ساختارها نشان می‌دهد.

با بررسی توزیع HOMO و LUMO بر ساختارهای نانوقفس، دارو و کمپلکس آنها می‌توان دریافت که توزیع این اوربیتال‌ها در نانوقفس همگن است. درحالی‌که توزیع این اوربیتال‌ها بر داروی آبیرون بر روی حلقه پیریدینی آن (حلقه حاوی اتم نیتروژن در شکل ۱) است.

اوربیتال HOMO توانایی از دست‌دادن الکترون و اوربیتال LUMO توانایی گرفتن آن را نشان می‌دهد. مولکول‌های با مقدار بالای انرژی HOMO در مقایسه با مولکول‌های دارای مقدار کمتر این انرژی، الکترون‌های خود را راحت‌تر از دست می‌دهند و از این رو واکنش‌پذیرتر هستند. درحالی‌که در مولکول‌های با مقدار کمتر انرژی LUMO قابلیت پذیرش الکترون‌ها بیشتر از مولکول‌های دارای مقدار بالای انرژی است (Becker *et al.*, 1978). با بررسی انرژی‌های HOMO و LUMO مربوط به ساختارها در جدول‌های ۱ و ۲ می‌توان دریافت که نانوقفس بورن نیتريد دارای بیشترین مقدار انرژی HOMO و کمترین مقدار انرژی LUMO در فاز گازی و حلال آب است. مقادیر انرژی HOMO برای نانوقفس برابر $-10/7883$ و $-11/0321$ الکترون ولت و مقادیر LUMO برابر $-4/7404$ و $-4/5832$ به ترتیب در فاز گازی و حلال آب است. این نتایج نشان‌دهنده تمایل بیشتر این ترکیب برای برهمکنش است.

انرژی جذب داروی آبیرون بر روی نانوقفس بورن نیتريد در فاز گازی و حلال آب طبق رابطه زیر محاسبه شده است:

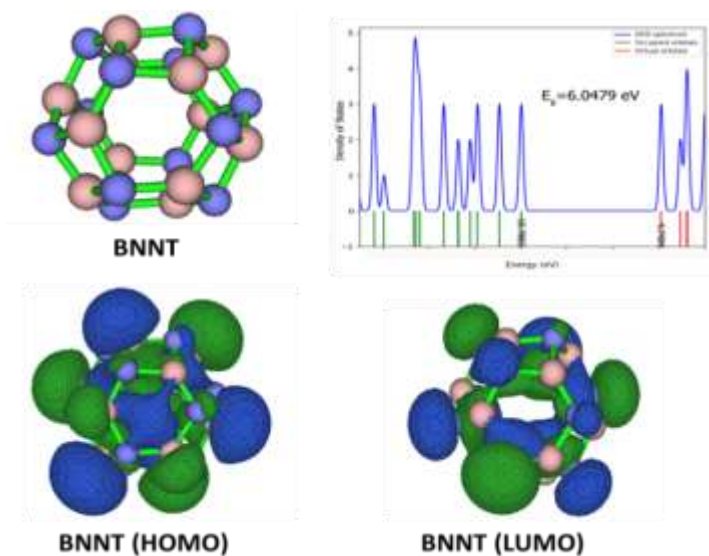
$$E_{ads} = E_{Abiraterone-BNNT} - (E_{Abiraterone} + E_{BNNT}).$$

این انرژی جذب برای داروی آبیرون بر نانوقفس بورن نیتريد در فاز گازی برابر $-25/7$ الکترون ولت و در حلال آب برابر $+2/3$ الکترون ولت است. با مقایسه انرژی‌های جذب مشخص می‌شود که داروی بر روی نانوقفس در فاز گازی جذب شده، درحالی‌که در حلال

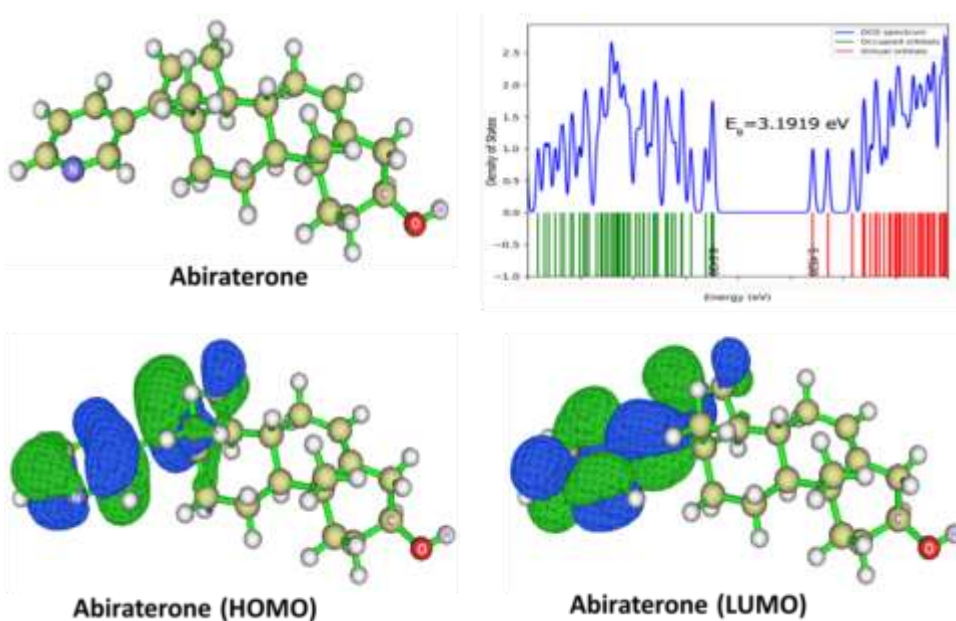
چگالی و اوربیتال‌های مولکولی HOMO و LUMO، در حلال آب در شکل‌های ۶ تا ۸ آورده شده است. مقدار انرژی شکافت برای نانوقفس بورن نیتريد، داروی آبیراترون و کمپلکس آبیراترون- بورن نیتريد به ترتیب برابر ۰.۴۷۹/۶، ۳/۱۹۱۹ و ۳/۹۱۹۱ الکترون ولت بوده است. در اینجا نیز می‌توان دید که نانوقفس دارای بیشترین مقدار انرژی شکافت و بیشترین پایداری را دارد.

همان‌طور که قبلاً اشاره شد، اتصال داروی آبیراترون به نانوقفس در فاز گازی صورت گرفته است. این اتصال از سر اتم اکسیژن (O) داروی آبیراترون بوده است که به نانوذره بورن نزدیک شد و باهم پیوند برقرار کردند (شکل ۵).

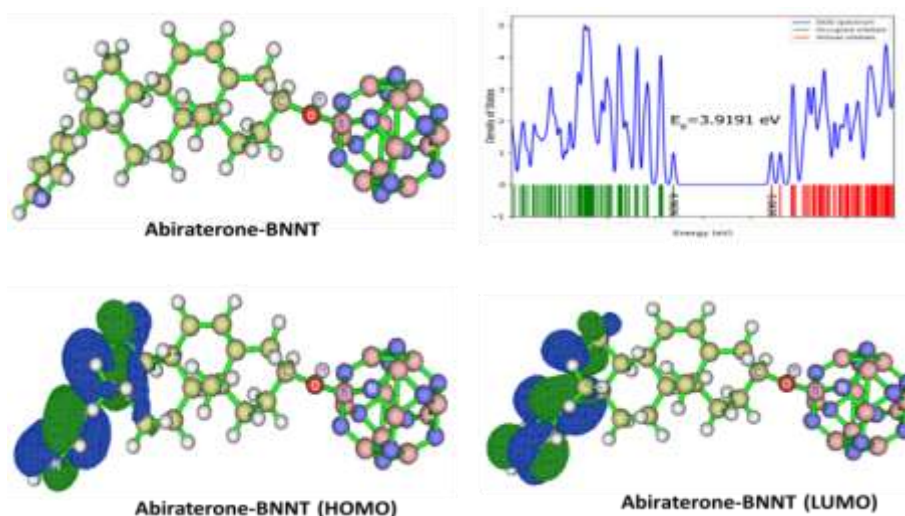
در ادامه ساختارهای بهینه‌شده نانوقفس بورن نیتريد، آبیراترون، کمپلکس آبیراترون- بورن نیتريد، نمودار حالت



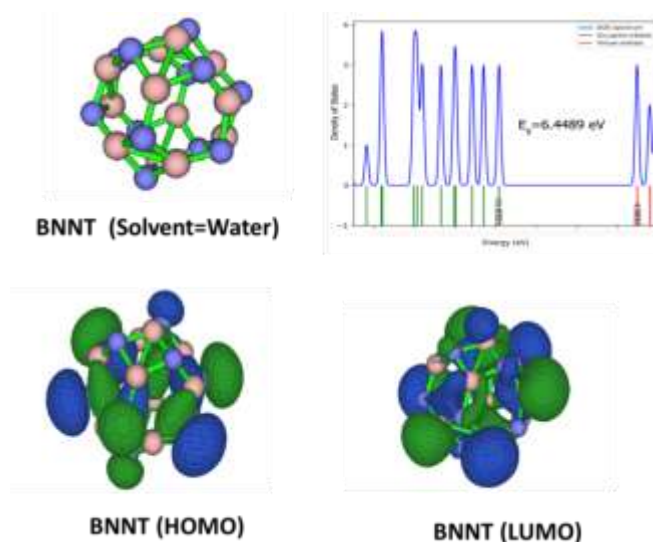
شکل ۳. ساختار بهینه‌شده، نمودار حالت چگالی، اوربیتال‌های HOMO و LUMO نانوذره بورن نیتريد در فاز گازی



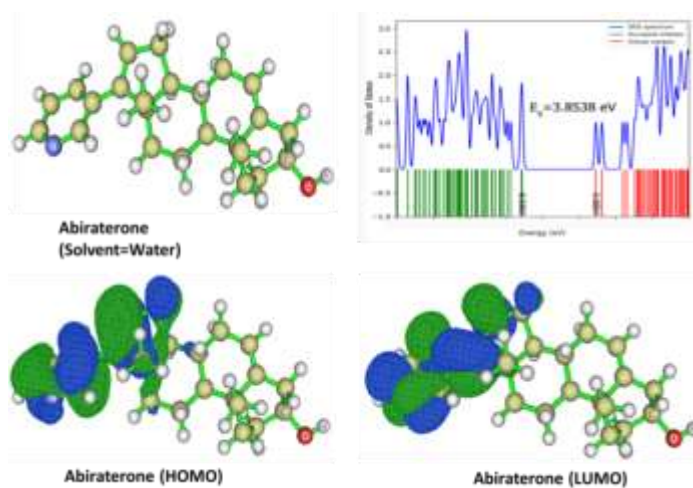
شکل ۴. ساختار بهینه‌شده، نمودار حالت چگالی، اوربیتال‌های HOMO و LUMO داروی آبیراترون در فاز گازی



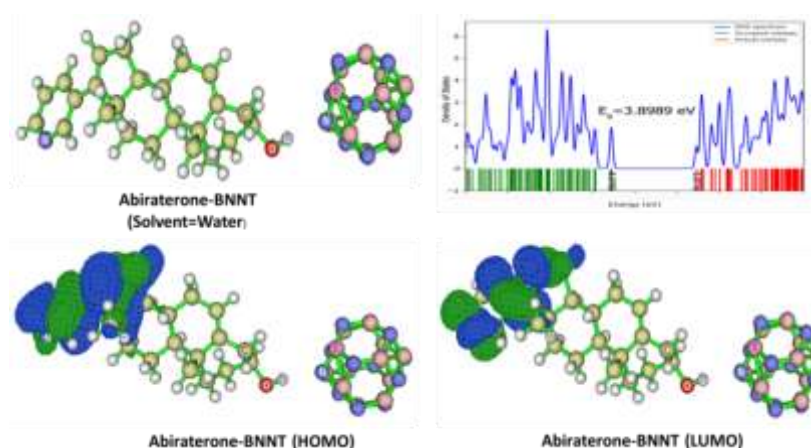
شکل ۵. ساختار بهینه‌شده، نمودار حالت چگالی، اوربیتال‌های HOMO و LUMO کمپلکس آبیرون- بورن نیتريد در فاز گازی



شکل ۶. ساختار بهینه‌شده، نمودار حالت چگالی، اوربیتال‌های HOMO و LUMO نانو ذره بورن نیتريد در حلال آب



شکل ۷. ساختار بهینه‌شده، نمودار حالت چگالی، اوربیتال‌های HOMO و LUMO داروی آبیرون در حلال آب



شکل ۸. ساختار بهینه شده، نمودار حالت چگالی، اوربیتال های HOMO و LUMO کمپلکس آبیرون- بورن نیتريد در حلال آب

می شوند. انرژی آزاد گیبس یک کمیت ترمودینامیکی است که میزان خودبه خودی بودن واکنش را نشان می دهد. هنگامی که میزان انرژی آزاد گیبس یک واکنش منفی باشد آن فرایند به طور خودبه خودی انجام پذیر است. انرژی آزاد گیبس برای اتصال آبیرون به نانوقفس بورن نیتريد در فاز گازی برابر $0/567744$ و در حلال آب برابر $0/5643346$ هارتری است. در نتیجه اتصال هر دو ترکیب گرماگیر است.

در ادامه پارامترهای شیمی کوانتومی مختلفی همانند سختی شیمیایی (η)، پتانسیل شیمیایی (μ)، (ω) و پارامتر ΔN با استفاده از معادلات نظریه کوپمان اشاره شده در جدول های ۷ و ۸ محاسبه شدند. براساس تقریب کوپناتز I پتانسیل یونیزاسیون و برابر $E_{(HOMO)}$ و انرژی الکترونخواهی و برابر $E_{(LUMO)}$ است.

سختی شیمیایی η برای اندازه گیری مقاومت یک ماده شیمیایی در برابر تغییرات پیکربندی الکترون مورد بررسی قرار می گیرد. کاهش انرژی شکافت باعث کاهش سختی شیمیایی می شود. با در نظر گرفتن مفهوم سختی شیمیایی، فاصله ی انرژی زیاد به معنی سخت بودن مولکول و فاصله ی انرژی کم به معنی نرم بودن (S) مولکول می باشد. نتایج برای سختی و نرمی شیمیایی در جدول های ۷ و ۸ برای به ترتیب فاز گازی و حلال آب نشان داده شده اند.

ممان دوقطبی (μ°) نانوقفس بورن نیتريد، داروی آبیرون و کمپلکس آبیرون- بورن نیتريد در فاز گازی و در حلال آب در جدول های ۳ و ۴ آورده شده است. هر قدر ممان دو قطبی بزرگ تر باشد قدر مطلق انرژی پیوند افزایش می یابد و ممان دو قطبی بزرگ تر گویای جابه جایی بیشتر در توزیع ابرهای الکترونی است. با مقایسه میزان این پارامتر برای ترکیبات آبیرون، نانوقفس بورن نیتريد و کمپلکس آنها در فاز گازی و حلال آب می توان دریافت که بیشترین مقدار آن برای کمپلکس در فاز گازی و برابر با $8/3428$ دبا ی است. این نتیجه منطبق بر نتیجه انرژی جذب است که انرژی جذب دارو بر نانوقفس در فاز گازی بالا بوده است. در نتیجه جذب آبیرون بر روی نانوقفس در فاز گازی جابجایی توزیع بار و مقدار ممان دوقطبی زیاد شده است.

نتایج محاسبات فرکانس ساختار ملکول

این محاسبات به منظور تعیین ویژگی های فیزیکی و ترمودینامیکی ترکیبات نانوقفس، داروی آبیرون و کمپلکس آنها صورت گرفته است. نتایج در فاز گازی و حلال آب به ترتیب در جدول های ۵ و ۶ آورده شده است. از آنجایی که ذرات به طور دائم در حال حرکت هستند و دارای انرژی جنبشی هستند مجموع انرژی های جنبشی ذرات انرژی گرمایی نامیده

جدول ۳. ممان دوقطبی نانوقفس بورن نیتريد، داروی آبيراترون و کمپلکس آبيراترون - بورن نيتريد در فاز گازی

Compounds	BNNT	Abiraterone	Abiraterone-BNNT
Dipole moment (Debye)	X = 0.0000	X = 1.0489	X = 7.0740
	Y = 0.0000	Y = 3.5768	Y = 4.1529
	Z = 0.0000	Z = -1.3185	Z = 1.5215
	Total = 0.0001	Total = 3.9537	Total = 8.3428

جدول ۴. ممان دوقطبی نانوقفس بورن نيتريد، داروی آبيراترون و کمپلکس آبيراترون - بورن نيتريد در حلال آب

Compounds	BNNT	Abiraterone	Abiraterone-BNNT
Dipole moment (Debye)	X = 0.0000	X = 1.1408	X = 2.4648
	Y = 0.0039	Y = 4.9609	Y = 4.5818
	Z = -0.0018	Z = -1.7333	Z = -0.0635
	Total = 0.0043	Total = 5.3774	Total = 5.2031

جدول ۵. ویژگی‌های ترمودینامیکی مربوط به کمپلکس آبيراترون - نانوقفس بورن نيتريد در فاز گازی مستخرج از محاسبات فرکانس

	Energy (hartree/particle)
Z _p (Zero-point correction)	0.633420
E ₀ (Total electron energy and zero point)	-2018.373193
ΔH (Z _p + Total electrical and thermal energy)	-2017.705533
Sum of electronic and thermal enthalpy	-2018.338008
Total electrically-free energy	-2018.438869
Gibbs free energy	0.567744

جدول ۶. ویژگی‌های ترمودینامیکی مربوط به اتصال آبيراترون به نانوقفس بورن نيتريد در حلال آب مستخرج از محاسبات فرکانس

	Energy(hartree/particle)
Z _p (Zero-point correction)	0.630338
E ₀ (Total electron energy and zero point)	-2018.366805
ΔH (Z _p + Total electrical and thermal energy)	-2017.702996
Sum of electronic and thermal enthalpy	-2018.332390
Total electrically-free energy	-2018.432797
Gibbs free energy	0.564346

۱۵/۵۶۲۲ و ۱۲/۵۸۵۲ الکترون ولت بوده است. درحالی‌که در حلال آب این شاخص برای هر کدام از ترکیبات به ترتیب برابر ۹/۴۵۲۶، ۱۲/۷۵۹۴ و ۱۲/۶۴۳۲ الکترون ولت بوده است. الکترون‌هایی که سطح انرژی بالاتری دارند دارای شاخص الکتروفیلیستی بیشتری است. در مورد دارو و کمپلکس در فاز گازی و حلال آب شاخص الکتروفیلیستی بیشتر است.

همچنین پارامتر ΔN_{max} که تعداد الکترون‌ها را از یک سیستم به سیستم دیگر منتقل می‌کند را نشان می‌دهد. مقدار این پارامتر برای نانوقفس، دارو و کمپلکس آنها به ترتیب برابر ۲/۵۶۷۶، ۴/۴۱۶۰ و ۳/۵۸۴۱ الکترون ولت در فاز گازی بوده است. این مقادیر نشان می‌دهند که تمایل داروی آبيراترون برای انتقال الکترون اندکی بیشتر از نانوقفس بورن نيتريد است.

این نتایج نشان می‌دهند که ما کاهش سختی شیمیایی برای نانوقفسه بور- نيتريد بعد از اتصال به دارو از ۳/۰۲۳۹ به ۱/۹۵۹۵ الکترون ولت در فاز گازی و ۳/۲۲۴۴ به ۱/۹۴۹۴ در حلال آب هستیم. پتانسیل شیمیایی μ مقدار گرایش سیستم به از دست‌دادن ابر الکترونی آن سیستم را نشان می‌دهد. مقدار این پتانسیل برای نانوقفس بورن نيتريد از ۷/۷۶۴۳ به ۷/۰۲۳۰- الکترون ولت در فاز گازی و ۷/۸۰۷۶ به ۷/۰۲۱۰- الکترون ولت در حلال آب کاهش یافته است. کاهش η و μ منجر به کاهش پایداری و افزایش واکنش‌پذیری می‌شود.

شاخص الکتروفیلیستی ω میزان پایداری انرژی سیستم طی انتقال بار با اطرافش را اندازه‌گیری می‌کند. مقدار بیشتر ω نشان‌دهنده قدرت ساختار است. این شاخص برای نانوقفس بورن نيتريد، دارو و کمپلکس آنها در فاز گازی به ترتیب برابر ۹/۹۶۷۸،

جدول ۷. سختی شیمیایی (η)، پتانسیل شیمیایی (μ)، نرمی شیمیایی (S) الکتروفیلیستی (ω)، و ΔN_{\max} (a. u.) محاسبه شده برای نانوقفس بورن نیتريد، داروی آبیتراترون، و کمپلکس آبیتراترون- بورن نیتريد در فاز گازی

Property	BNNT	Abiraterone	Abiraterone-BNNT
[I = -E _{HOMO}] (eV)	-10.7883	8.6439	8.9826
[A = -E _{LUMO}] (eV)	-4.7404	5.4520	5.0635
[$\eta = (I - A) / 2$] (eV)	3.0239	1.5960	1.9595
[$\mu = -(I + A) / 2$] (eV)	-7.7643	-7.0479	-7.0230
[S = 1 / 2 η] (eV)	0.1653	0.3133	0.2551
[$\omega = \mu^2 / 2\eta$] (eV)	9.9678	15.5622	12.5852
[$\Delta N_{\max} = -\mu / \eta$]	2.5676	4.4160	3.5841

جدول ۸. پتانسیل شیمیایی (μ)، سختی شیمیایی (η)، نرمی شیمیایی (S) الکتروفیلیستی (ω)، و ΔN_{\max} (a. u.) محاسبه شده برای نانوقفس بورن نیتريد، داروی آبیتراترون، و کمپلکس آبیتراترون- بورن نیتريد در حلال آب

Property	BNNT	Abiraterone	Abiraterone-BNNT
[I = -E _{HOMO}] (eV)	-11.0321	8.9392	8.9705
[A = -E _{LUMO}] (eV)	-4.5832	5.0854	5.0716
[$\eta = (I - A) / 2$] (eV)	3.2244	1.9269	1.9494
[$\mu = -(I + A) / 2$] (eV)	-7.8076	-7.0123	-7.0210
[S = 1 / 2 η] (eV)	0.1551	0.2595	0.2565
[$\omega = \mu^2 / 2\eta$] (eV)	9.4526	12.7594	12.6432
[$\Delta N_{\max} = -\mu / \eta$]	2.4214	3.6392	3.6016

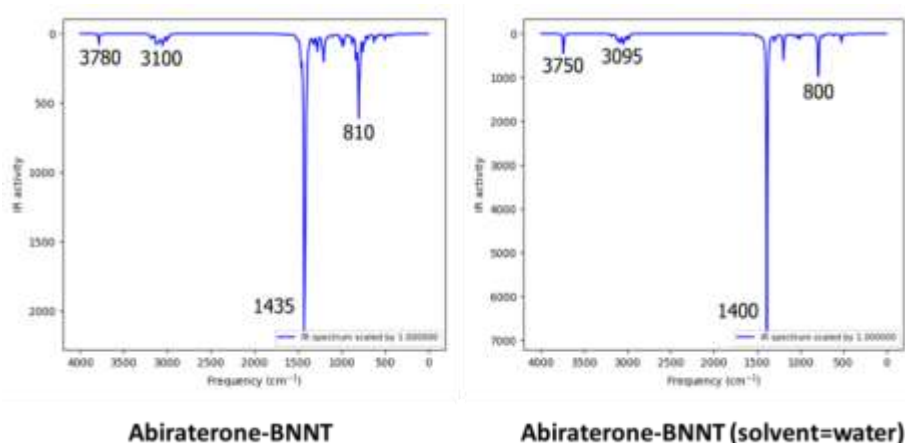
این باند قوی در مورد کمپلکس در فاز گازی مشاهده و برابر ۱۴۳۵ بر سانتی متر بوده است. در حالی که در مورد کمپلکس در حلال آب این باند به سمت ۱۴۰۰ شیفت داشته و پیوندهای درون وجهی قوی تر برای نانوقفس را توجیه می کند.

بحث و نتیجه گیری

در این تحقیق جذب داروی ضدسرطان آبیتراترون، و نانوقفس بورن نیتريد کمپلکس آنها در سطح محاسباتی با روش B3PW91 با مجموعه پایه 6-311G (d,p) و با استفاده از روش تابعی چگالی (DFT) بررسی شد. بهینه سازی با استفاده از نرم افزار گوسین ۰۹ انجام شد و انرژی جذب، ممان دوقطبی، شکافت انرژی و مقدار HOMO و LUMO پارامترهای ترمودینامیکی و اسپکتروسکوپی آنها بررسی شدند. انرژی جذب برهمکنش کمپلکس در فاز گازی منفی شده است، درحالی که حلال در آب انرژی جذب مثبت بوده است. همچنین انرژی HOMO در فازگازی و حلال آب نانوقفس دارای بیشترین مقدار منفی است که نشان می دهد بهترین پذیرش الکترون در این مرحله است.

همچنین با بررسی پارامتر ΔN_{\max} برای ترکیبات نانوقفس، دارو و کمپلکس آنها در حلال آب مقادیر آنها به ترتیب برابر ۲/۴۲۱۴، ۳/۶۳۹۲ و ۳/۶۰۱۶ بوده است. در اینجا نیز میزان تمایل به انتقال الکترون در دارو اندکی بیشتر از نانوقفس بود است.

داده های طیف سنجی IR برای کمپلکس آبیتراترون و نانوقفس بورن نیتريد در شکل ۹ نیز نشان داده شده است. دو پیک اصلی در این طیف وجود دارد که شامل ۱۴۳۵ و ۸۱۰ بر سانتی متر در فاز گازی و ۱۴۰۰ و ۸۰۰ بر سانتی متر در حلال آب هستند. پیک در محدوده ۸۰۳ تا ۸۰۰ بر سانتی متر معرف حرکات چرخشی هشت وجهی هستند. این پیک در مورد کمپلکس در حلال آب وجود دارد، درحالی که در فازگازی به سمت ۸۱۰ شیفت داشته است. همچنین پیکها در محدوده ۱۲۰۱ تا ۱۴۲۱ بر سانتی متر در محدوده پیوندهای درون وجهها را نشان می دهند (Bharti et al., 2017). و پیکهای محدوده ۱۴۲۰ تا ۱۴۸۰ به باند قوی چرخش کششی B-N در درون ساختار بور- نیتريد که با اتصال به دارو ایجاد می شود مرتبط است (Beheshtian et al., 2013; Komasa, 2018).



شکل ۹. طیف IR مربوط کمپلکس داروی آبیراترون و نانوقفس بورن نیتريد در فاز گازی و حلال آب

داروی آبیراترون در فاز گازی و حلال دارای بیشترین شاخص الکتروفیلیسیته است. این شاخص قدرت الکتروفیلی ساختار را اندازه‌گیری می‌کند و با افزایش شاخص الکتروفیلیسیته، الکترون دوستی افزایش می‌یابد. داده‌های اسپکتروسکوپی IR نیز نشان می‌دهند که در فاز گازی اتصال آبیراترون به نانوقفس صورت گرفته در نتیجه پیک کششی چرخشی پیوندهای B-N در اثر اتصال، مشاهده می‌شود. در عین حال در حلال آب اتصال دارو به نانوقفس صورت نگرفته است و پیک‌های مربوط به پیوندهای درون وجهی ساختار نانوقفس را نشان می‌دهند.

البته شکافت انرژی کمپلکس در فاز گازی و حلال آب بزرگ می‌باشد، در نتیجه پایداری این مولکول بیشتر، انتقال بار کمتر، واکنش‌پذیری کمتر است. داده‌های ممان دوقطبی نشان می‌دهد که ممان دوقطبی کمپلکس در فاز گازی بیشترین مقدار بوده و در نتیجه پایداری آن بیشتر است. کمیت ترمودینامیکی انرژی آزاد گیبس برای اتصال آبیراترون به نانوقفس بورن نیتريد در فاز گازی برابر 0.567744 و در حلال آب برابر 0.564346 هارتری است در نتیجه اتصال هر دو ترکیب گرماگیر است.

بیشترین میزان سختی شیمیایی و پتانسیل شیمیایی مربوط به نانوقفس بورن نیتريد بوده است.

REFERENCES

- Rehman, Y.; Rosenberg, J.E. (2012). Abiraterone acetate: oral androgen biosynthesis inhibitor for treatment of castration-resistant prostate cancer. *Drug design, development and therapy*; 6: 13-21.
- Agarwal, N.; Hutson, T.E.; Vogelzang, N.J.; Sonpavde, G. (2010). Abiraterone acetate: a promising drug for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Future Oncology*; 6(5): 665-679.
- de Bono, J.S.; Logothetis, C.J.; Molina, A.; Fizazi, K.; North, S.; Chu, L.; *et al.* (2011). Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*; 364(21): 1995-2005.
- Gartrell, BA.; Saad, F. (2015). Abiraterone in the management of castration-resistant prostate cancer prior to chemotherapy. *Ther Adv Urol*. 7(4):194-202.
- Fernández-Cancio, M.; Camats, N.; Flück, C.E.; Zalewski, A.; Dick, B.; Frey, B.M.; *et al.* (2018). Mechanism of the Dual Activities of Human CYP17A1 and Binding to Anti-Prostate Cancer Drug Abiraterone Revealed by a Novel V366M Mutation Causing 17,20 Lyase Deficiency. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 11(2): 37.

- David, P. (2013). CYP17A1: A Biochemistry, Chemistry, and Clinical Review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 13(12): 1364-1384.
- Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. (1996). Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model. *Chemical Physics Letters*; 255(4): 327-335.
- Loerting, T.; Liedl, K.R. (1998). Toward Elimination of Discrepancies between Theory and Experiment: Double Proton Transfer in Dimers of Carboxylic Acids. *Journal of the American Chemical Society*; 20(48):1595-1600.
- Sharma, D.; Jaggi, N. (2016). Vibrational spectra and phonon dispersion analysis of a single-walled zigzag carbon nanotube: A first principles study. *Canadian Journal of Physics*; 94(10): 1112-1118.
- Rubio, A.; Corkill, J.L.; Cohen, M.L. (1994). Theory of graphitic boron nitride nanotubes. *Physical Review B*; 49(7):5081-5084.
- Frisch, M.J.; GWT, H.B.; Schlegel, G. E.; Scuseria, M.A.; Robb, J.R.; Cheeseman, G.; Scalmani, V.; Barone, G.A.; Petersson, H.; Nakatsuji, X.; Li, M.; Caricato, A.; Marenich, J.; Bloino, B.G.; Janesko, R.; Gomperts, B.; Mennucci, H.P.; Hratchian, J.V.; Ortiz, A.F.; Izmaylov, J.L.; Sonnenberg, D.; Williams-Young, F.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, J.; Goings, B.; Peng, A.; Petrone, T.; Henderson, D.; Ranasinghe, V.G.; Zakrzewski, J.; Gao, N.; Rega, G.; Zheng, W.; Liang, M.; Hada, M.; Ehara, K.; Toyota, R.; Fukuda, J.; Hasegawa, M.; Ishida, T.; Nakajima, Y.; Honda, O.; Kitao, H.; Nakai, T.; Vreven, K.; Throssell, J.A.; Montgomery, J.r.; J.E.; Peralta, F.; Ogliaro, M.; Bearpark, J.J.; Heyd, E.; Brothers, K.N.; Kudin, V.N. ; Staroverov, T.; Keith, R.; Kobayashi, J.; Normand, K.; Raghavachari, A.; Rendell, J.C.; Burant, S.S.; Iyengar, J.; Tomasi, M.; Cossi, J.; M. Millam, M.; Klene, C.; Adamo, R.; Cammi, J.W.; Ochterski, R. L.; Martin, K.; Morokuma, O.; Farkas, J.B.; Foresman, and Fox, D.J. (2016). *Gaussian 09, Revision A.02*. Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- Band, Y.B. (2013). Avishai Y. 15 - Density Functional Theory. In: Band YB, Avishai Y, editors. *Quantum Mechanics with Applications to Nanotechnology and Information Science*. Amsterdam: Academic Press; 871-889.
- Javan, M.B.; Soltani, A.; Ghasemi, A.S.; Lemeski, E.T.; Gholami, N.; Balakheyli, H. (2017). Ga-doped and antisite double defects enhance the sensitivity of boron nitride nanotubes towards Soman and Chlorosoman. *Applied Surface Science*. 411:1-10.
- Momeni, M.J.; Chowdhury, C.; Mousavi-Khoshdel, M. (2017). Density functional theory study of defective silicenes as anode materials for lithium ion batteries. *J Mol Graph Model*; 78:206-212.
- Hazrati, M.; Hadipour, N. (2016). Adsorption behavior of 5-fluorouracil on pristine, B-, Si-, and Al-doped C60 fullerenes: A first-principles study. *Physics Letters A*; 380:937-941.
- Ghasemi, A.S.; Soltani, A.; Karimnia, M.; Ashrafi, F.; Heidari, F.; Majidian, M. (2019). A study on the effect of 1-butyl-4-methylpyridinium bromide adsorption on the structural and electronic properties of B12N12 nano-cage. *Journal of Molecular Liquids*; 277:115-122.
- Soltani, A.; Raz, S.G.; Rezaei, V.J. (2012). Dehno Khalaji A, Savar M. Ab initio investigation of Al- and Ga-doped single-walled boron nitride nanotubes as ammonia sensor. *Applied Surface Science*. 263:619-625.
- Calais, J.L. (1993). *Density-functional theory of atoms and molecules*. R.G. Parr and W. Yang, Oxford University Press, New York, Oxford, 1989. IX + 333 pp. Price £45.00. *International Journal of Quantum Chemistry*; 47(1):1-10.
- Ghasemi, A.S.; Ashrafi, F.; Pezeshki, H.;

- Molla, M.; Rokni, M. (2018). Theoretical insights into the mechanism of CO₂ physisorption on Al-N ring doped on the carbon nanotube: a DFT study. *Adsorption*; 24(4):393-402.
- Becker, H.G.O.; Fleming, J. (1978). *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*. 249 S., John Wiley u. Sons LTD., London/ New York/ Sydney/ Toronto 1976. clothed £ 8,95, paperb. £ 3,95. *Journal für Praktische Chemie*; 320(5):879-80.
- Pearson, R.G. (1985). Absolute electronegativity and absolute hardness of Lewis acids and bases. *Journal of the American Chemical Society*; 107(24):6801-6.
- Bharti, S.; Choudhary, M.; Mohan, B.; Rawat, S.P.; Sharma, S.R.; Ahmad, K. (2017). Syntheses, characterization, superoxide dismutase, antimicrobial, crystal structure and molecular studies of copper (II) and nickel (II) complexes with 2-((E)-(2, 4-dibromophenylimino) methyl)-4-bromophenol as Schiff base ligand. *Journal of Molecular Structure*; 1149:846-861.
- Beheshtian, J.; Peyghan, A.A.; Bagheri, Z. (2013). Arsenic interactions with a fullerene-like BN cage in the vacuum and aqueous phase. *Journal of Molecular Modeling*; 19(2):833-837.
- Komasa, A. (2018). Spectroscopic and DFT studies of bis-3-hydroxypyridinium and bis-3-hydroxymethylpyridinium dibromides with tetramethylene linker. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*; 188:456-468.