

## The effect of type and concentration of functional groups on the molecular adsorption of paclitaxel onto graphene oxide in the aqueous environments using molecular dynamics simulations

Yarahmadi M,<sup>1</sup> Ebrahimi S<sup>2</sup>

1. Assistant Professor of Medical Physics, Department of Medical Physics, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-2177-0499

2. Assistant Professor of Physics, Department of Physics, Faculty Science, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran, (Corresponding Author), Tel:+989122498783, Email: sa.ebrahimi@gmail.com and s.ebrahimi@uok.ac.ir, ORCID ID: 0000-0002-7370-037X

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Paclitaxol (PTX) is one of the well-known drugs that has been widely used for chemotherapy of a wide spectrum of cancers. Recently, advanced drug delivery systems using nano-carriers with high selectivity have been used for cancer therapy. Graphene nanostructure and its derivatives, i.e., graphene oxide (GO), are promising candidates for biological applications, such as drug delivery, because of their high specific surface areas. Due to hydrophobicity of graphene, it is not easily dispersed in water. Therefore, functional groups are added to it. In this study, we investigated adsorption of paclitaxel (PTX) drug molecule onto graphene oxide (GO) in aqueous environment. Graphene sheets typically decorated with epoxy (GO-O), and hydroxyl (GO-OH) hydrophilic functional groups can reduce apparent hydrophobicity.

**Materials And Methods:** Using molecular dynamics (MD) simulations the influence of the functional groups on adsorption of PTX anticancer drug molecules, adsorption energy, and the average distance of drug molecules from surface were evaluated. Simulations were conducted using the LAMMPS software package.

**Result:** The results showed when the functional groups exceeded the critical value (18%), the number of atoms with the same partial charge in GO-OH system were more than that of GO-O surface. Therefore with an increase in the repulsion forces, the molecule distance became longer due to compressive surface stresses induced in GO-OH system. Furthermore, deformation of surface will result in an increase in the distance of PTX-GO.

**Conclusion:** Our findings suggested that type of functional groups affecting adsorption of paclitaxel on GO surface was important in drug delivery system. Moreover, the critical value of functional groups can have useful medical applications as in drug delivery systems.

**Keywords:** PTX molecule, Graphene oxide, Functional groups, Adsorption, Molecular dynamics.

Received: Jan 7, 2019

Accepted: July 22, 2019

**How to cite the article:** Yarahmadi M, Ebrahimi S. The effect of type and concentration of functional groups on the molecular adsorption of paclitaxel onto graphene oxide in the aqueous environments using molecular dynamics simulations. SJKU 2019;24(4):138-148.

## بررسی تاثیر نوع و غلظت گروه‌های عاملی بر میزان جذب مولکولی داروی پاکلی تاکسول بر روی سطح اکسید گرافن با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکول

مهران یار احمدی<sup>۱</sup>، سعدالله ابراهیمی<sup>۲</sup>

۱. استادیار فیزیک پزشکی، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. شناسه اراکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۲۱۷۷-۰۴۹۹

۲. استادیار فیزیک، گروه فیزیک، دانشکده علوم، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران (مولف مسوول)، تلفن همراه: ۰۹۱۲۲۴۹۸۷۸۳، ایمیل: sa.ebrahimi@gmail.com یا s.ebrahimi@uok.ac.ir، شناسه اراکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۷۳۷۰-۰۳۷X

### چکیده

**زمینه و هدف:** پاکلی تاکسول (Packlitaxol) یکی از داروهای شناخته شده است، که به طور گسترده در شیمی درمانی طیف وسیعی از سرطان‌ها مورد استفاده قرار گرفته است. اخیراً، سیستم‌های تحویل دارو که اغلب از مواد نانو با دقت بالا می‌باشند برای بهبود سرطان، مورد بررسی قرار گرفته‌اند. نانوساختار گرافن و مشتقات آن، (به عنوان مثال، گرافن اکسید (Graphene Oxide))، بدلیل سطح ویژه آنها، از نامزدهای بالقوه برای کاربردهای بیولوژیکی مانند تحویل دارو، به شمار می‌روند. از طرفی به علت آب‌گریزی گرافن، این نانوساختار در آب پخش نمی‌شود. با توجه به آب‌دوست بودن گروه‌های عاملی حاوی اکسیژن، لذا به منظور کاهش خاصیت آب‌گریزی گرافن، اضافه نمودن این نوع از گروه‌های عاملی، مانند گروه‌های عاملی اپوکسی (GO) و هیدروکسیلی (GO-OH) که می‌توانند موجب کاهش آب‌گریزی نانوساختارهای کربنی شوند، مورد توجه قرار گرفته است. بنابراین در این مطالعه، جذب مولکولی داروی پاکلی تاکسول بر روی اکسید گرافن حاوی گروه‌های عاملی اپوکسی و هیدروکسیلی در محیط آبی و اثر نوع و غلظت این نوع از گروه‌های عاملی بر جذب دارو مورد بررسی قرار می‌گیرد.

**روش بررسی:** از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی (MD) برای نشان دادن تأثیر نوع و تعداد یا غلظت گروه‌های عاملی بر جذب مولکول پاکلی تاکسول، انرژی جذب، و محاسبه میانگین فاصله مولکول دارو از سطح استفاده شد. شبیه‌سازی با استفاده از بسته نرم‌افزاری لمپس (Lammps) انجام شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان می‌دهد، هنگامی که تعداد گروه‌های عاملی پوشش دهنده سطح اکسید گرافن از یک مقدار بحرانی (۱۸٪) بیشتر شود، اتم‌های با بار جزئی یکسان در GO-OH بیشتر از GO-O بوده، لذا با افزایش نیروهای دافعه، فاصله مولکول به علت تنشهای سطحی ایجاد شده در GO-OH بیشتر می‌شود. علاوه بر این، تغییر شکل سطح منجر به افزایش فاصله PTX-GO خواهد شد.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های ما نشان می‌دهد که نوع گروه‌های عاملی موثر بر جذب مولکولی داروی پاکلی تاکسول بر روی سطح GO، در دارو رسانی باید در نظر گرفته شود. علاوه بر این، اثر غلظت (نسبت تعداد اتمهای کربن متصل به گروه عاملی بر تعداد کل اتم‌های کربن گرافن) بحرانی گروه‌های عاملی را می‌توان در کاربردهای پزشکی مانند تحویل دارو مورد توجه قرار داد.

**کلیدواژه‌ها:** مولکول پاکلی تاکسول، اکسید گرافن، گروه‌های عاملی، جذب، دینامیک مولکولی

وصول مقاله: ۹۷/۱۰/۱۷ اصلاحیه نهایی: ۹۸/۳/۱۹ پذیرش: ۹۸/۴/۳۱

پاکلی تاکسول (PTX) یکی از داروهای شناخته شده است که به طور گسترده در شیمی درمانی برای طیف وسیعی از سرطان ها، مانند سرطان های تخمدان و پستان مورد استفاده قرار گرفته است (۱، ۲). اگر چه شیمی درمانی نقش مهمی در نابود کردن سلول های سرطانی و از بین بردن ناهنجاری های میکروسکوپی تومورها دارد، ولی اثرات سمی برخی از داروها بر روی بافت های سالم، اثربخشی آنها را محدود کرده است. جهت رفع این مشکل، اخیراً، استفاده از سیستم های تحویل دارو با دقت و عملکرد بالا، که اغلب از مواد در مقیاس نانو ساخته می شوند، توجه مراکز علمی را به خود جلب کرده است (۳). نانوساختار گرافن و مشتقات آن، مانند اکسید گرافن (GO)، از کاندیداهای امیدبخش برای کاربرد بیولوژیکی مانند تحویل دارو هستند (۴). در سال های اخیر، علاقه به توسعه این نانوساختارها برای بارگذاری و تحویل دارو به دلیل نسبت سطح به حجم بالا و انعطاف پذیری زیاد افزایش یافته است (۵).

اکسید گرافن غیر سمی بوده و به لحاظ آزمایشگاهی اعتقاد بر این است که دارای گروه های اپوکسی و هیدروکسیل بر روی سطح، و کربوکسیل بر روی لبه ها است. علاوه بر این، مدل های بسیاری از GO بصورت شبیه سازی کامپیوتری بررسی شده اند (۶-۹). بیشتر این مطالعات نشان می دهند که گروه های هیدروکسیل در GO بسیار پایدار هستند (۷، ۹). و با توجه به ویژگی های سطح غنی شده، ورق های GO دارای حلالیت خوب در محلول های آبی و برخی از حلال های آلی قطبی هستند و می توانند به سهولت از طریق روش شیمیایی سنتز شوند (۸-۱۰). همچنین، با توجه به وجود گروه های حاوی اکسیژن فراوان بر روی اکسید گرافن، می توان با هدف گیری لیگاندها، از آن برای تسهیل تصویربرداری هدفمند و تحویل دارو استفاده نمود (۱۱-۱۵). Liu و همکارانش نانو ذرات PEGylated را به عنوان یک نانو حامل پیشنهاد کردند، تا بارگیری داروهای ضد سرطانی را از طریق جذب غیرقطبی مورد بررسی قرار دهند

(۱۰). در کار دیگری Yang و همکارانش، بارگیری و انتشار داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید (Doxorubicin hydrochloride)، که یک داروی ضد سرطان است، با استفاده از GO مورد بررسی قرار دادند (۱۶). آنها دریافتند که نسبت بارگذاری می تواند به ۲۰۰٪ برسد، در حالیکه نانوذرات دیگر معمولاً نسبت بارگیری کمتر از ۱۰۰٪ دارند.

با توجه به اطلاعات نویسندگان، تاکنون اثر تعداد، و نوع گروه های عاملی آب دوست اپوکسی و هیدروکسیلی بر روی جذب گرافن عامل دار شده به عنوان حامل داروی ضد سرطان PTX بررسی نشده است. لذا در این مقاله ابتدا جذب PTX بر روی گرافن عاملدار شده توسط اپوکسی (GO-O) و هیدروکسیل (GO-OH) در محیط های آبی با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی (Molecular Dynamics) بررسی شد. دینامیک مولکولی یک روش محاسباتی اتمی است که تاکنون برای مطالعه سامانه های مشابه، مانند مطالعه انرژی مولکول های زیستی جذب شده بر روی نانو لوله های کربنی تک جداره و گرافن مورد استفاده قرار گرفته است (۱۷-۲۳). انگیزه اصلی کار حاضر این است که تأثیر نوع گروه های عاملی و تعداد آنها که معیاری از غلظت می باشد، در جذب مولکول دارو که در بارگذاری و انتقال آن نقش مهمی را بازی می کند، بدست آوریم.

## روش بررسی

### روش آماده سازی

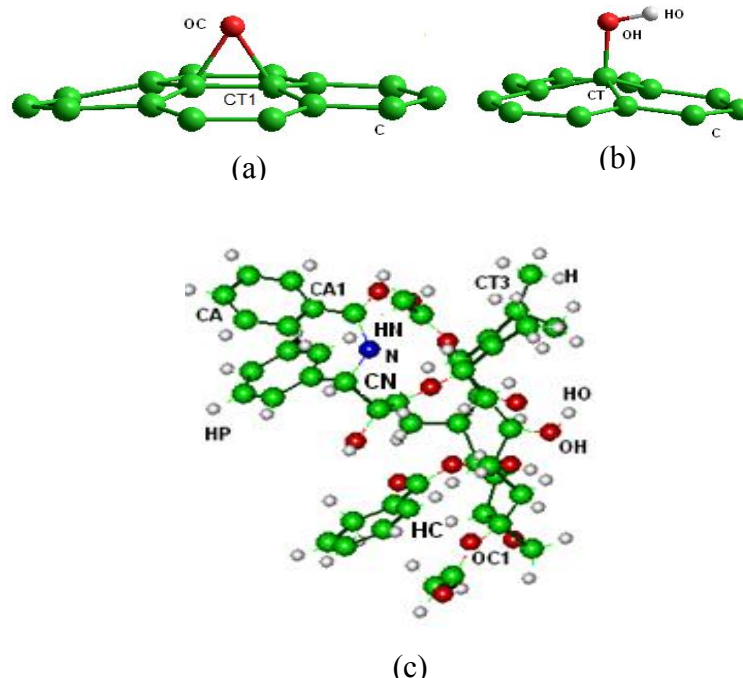
برای بررسی جذب مولکولی داروی PTX بر روی ورق اکسید گرافن، اختلاف انرژی سامانه، هنگامی که PTX در نزدیکی سطح قرار دارد و زمانی که بی نهایت دور است، محاسبه می شود. این روش قبلاً جهت بررسی جذب پروتئین با گرافن مورد بررسی قرار گرفته و نتایج آنها مورد قبول واقع شده اند (۱۷، ۱۸). روش کار بدین صورت است، ابتدا نمونه های شبیه سازی، شامل مولکول PTX با ۱۱۷ اتم (شکل ۱(c))، صفحه GO با ۳۴۰ اتم با طول ۲/۰

(R) که نسبت درصد تعداد اتمهای کربن با هیبریداسیون  $sp^3$  (پیوندهای اتم کربن گرافن با گروه‌های عاملی) بر کل اتمهای کربن است، توسط رابطه زیر محاسبه می‌شود (۱۹):

$$R = \frac{\text{number of } sp^3 \text{ C (bonded with } -O- \text{ or } -OH)}{\text{total number of C atoms}} \times 100\%$$

طرح نمونه اکسید گرافن و مولکول PTX که در این شبیه سازی مورد استفاده قرار گرفته اند در شکل ۱ نشان داده شده است.

نانومتر و عرض ۴/۰ نانومتر، و ۱۶۵۹ مولکول آب آماده، و برای نزدیک شدن نتایج با واقعیت، مولکول‌های آب در هر دو طرف از سطح قرار داده شدند. برای این منظور، ابتدا PTX را در بالای سطح در فاصله میانگین اختیاری حدود ۲/۰ Å، قرار داده و جعبه شبیه سازی از مولکول‌های آب پر می‌شود. برای جلوگیری از تغییر شکل لبه گرافن، شرایط مرزی دوره ای در نظر گرفته شد. غلظت پوشش‌های گروه‌های عاملی در محدوده ۰-۳۰ درصد از سطح، در ابتدا بر روی گرافن اضافه شدند. درصد غلظت گروه‌های عاملی

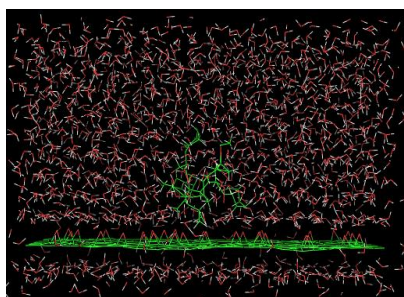


شکل ۱: ساختار اتمی، (a) گرافن عامل دار شده توسط اپوکسی، (b) گرافن عامل دار شده توسط گروه‌های هیدروکسیلی، و (c) مولکول PTX را نشان می‌دهد. اتمهای اکسیژن (قرمز)، هیدروژن (سفید)، کربن (سبز) و نیتروژن (آبی) نشان داده شده اند.

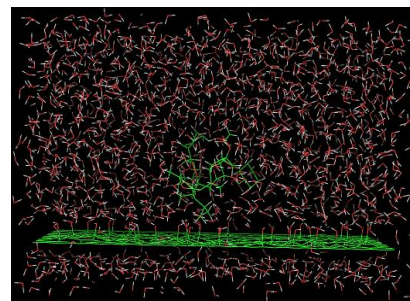
## روش شبیه‌سازی

با استفاده از شبیه‌سازی MD جذب مولکولی PTX با ورق گرافن عامل دار شده توسط اپوکسی و گروه‌های هیدروکسیل در محیط آبی مورد بررسی قرار گرفت. شبیه‌سازی با استفاده از بسته نرم افزاری Lammmps (۲۰) انجام شد. از میدان نیروی CHARMM برای اندرکنش بین اتمی و بین مولکولی، مولکول PTX، اکسید گرافن و اندرکنش آنها با مولکول‌های آب استفاده شد. میدان نیروی چارم شامل مجموع پتانسیل‌های پیوندی (کششی، خمشی و پیچشی)، غیرپیوندی لنارد جونز، و کولمبی است. علاوه بر این میدان نیرو، از مدل TIP4P/2005 برای اندرکنش مولکول‌های آب استفاده شد. برای درک بیشتر میدان‌های نیروی چارم و TIP4P/2005 می‌توان به ترتیب به منابع (۲۱) و (۲۲) مراجعه کرد. پارامترهای چارم و بارهای جزئی اتمی، برای ورق‌های GO و PTX از بسته نرم افزاری Tinker (۲۴) گرفته شده است. جهت انجام

شبیه‌سازی، ابتدا نمونه‌ها را در هنگرد دما-فشار-تعداد ثابت (NPT) به تعادل رسانده تا حجم و چگالی بهینه سلول‌های شبیه‌سازی بدست آید. این فاز تعادل به مدت ۵ نانو ثانیه و در دمای اتاق (۳۰۰K) برای هر شبیه‌سازی انجام شد. در ادامه شبیه‌سازی به مدت ۵ نانو ثانیه در هنگرد دما-حجم-تعداد ثابت (NVT) برای رسیدن به کمینه انرژی و ساختار پایدار ادامه یافت. در نهایت نتایج بدست آمده مورد بررسی قرار گرفت. شکل ۲ یک نمونه از سیستم‌های به تعادل رسیده را با غلظت ۱۸٪ گروه‌های عاملی نشان می‌دهد. برای بدست آوردن سرعت اولیه اتمها، از توزیع ماکسول-بولتزمن در دمای اتاق، برای کنترل دما در طول شبیه‌سازی، ترموستات نوزه-هوور (Nose-Hoover) (۲۵) و جهت حل معادلات حرکت از الگوریتم ورلت سرعتی (۲۶) استفاده شده، و همچنین برای همه نمونه‌ها گام زمانی  $\delta t = 1 \text{ fs}$  بکار برده شد.



(a)



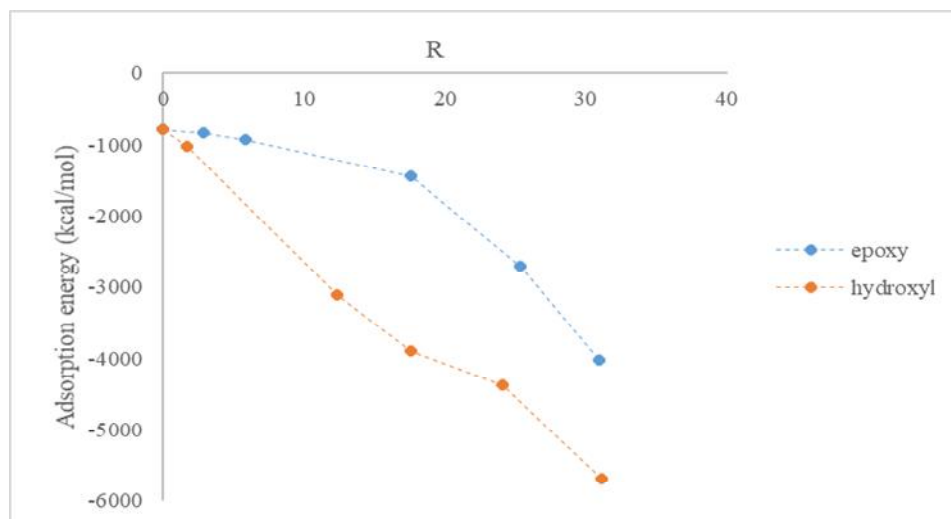
(b)

شکل ۲: نمونه‌های به تعادل رسیده با گرافن با غلظت ۱۸٪ گروه‌های عاملی، (a) اپوکسی، و (b) هیدروکسیلی

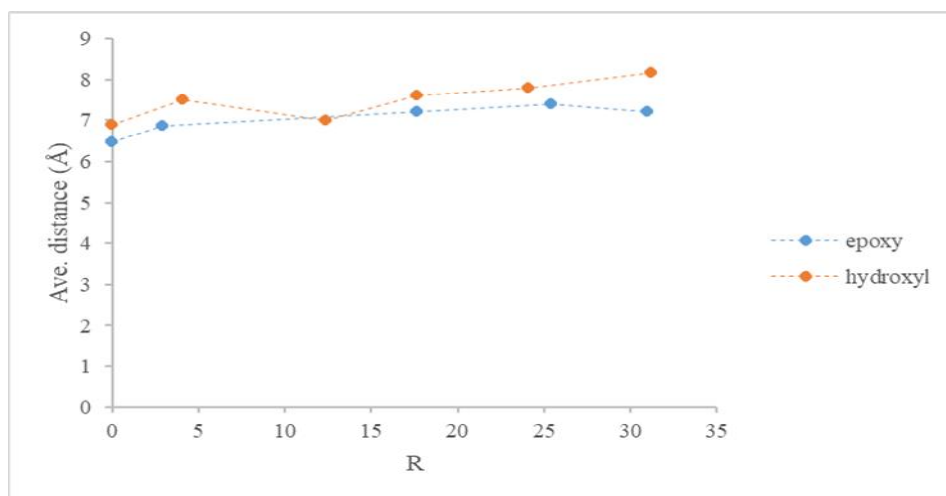
## یافته‌ها

همچنانکه قبلاً اشاره شد، با توجه به آب‌گریزی نانوساختارهای کربنی، گروه‌های عاملی حاوی اکسیژن، جهت افزایش آب‌دوستی این نانوساختارها، مورد استفاده قرار می‌گیرند. برای این منظور در این کار پژوهشی، جذب PTX روی سطوح GO-OH و GO-O در حضور آب بررسی شد. انرژی جذب به دست آمده برای همه سیستم‌ها در شکل ۳ نشان داده شده است. در حالی که انرژی جذب در برابر پوشش اپوکسی غیر خطی است، شکل ۳ یک رابطه تقریباً خطی بین انرژی جذب و پوشش هیدروکسیل را نشان می‌دهد. این شکل بیان می‌کند که در نمونه‌های با گروه‌های عاملی با درصد پایین، هیدروکسیل نسبت به اپوکسی پایدارتر است. همچنین، میانگین فاصله دارو از سطح گرافن جهت بررسی اندرکنش مولکول دارو با سطح گرافنی در شکل ۴ نشان داده شده است. این شکل نشان می‌دهد که مولکول دارو با تمام سطوح، اندرکنش ضعیفی دارد و گروه‌های عاملی تقریباً هیچ تاثیری بر میانگین فاصله در غلظت کم ندارند. با این حال، با افزایش غلظت گروه‌های عاملی، میانگین فاصله PTX از GO-O نسبت به

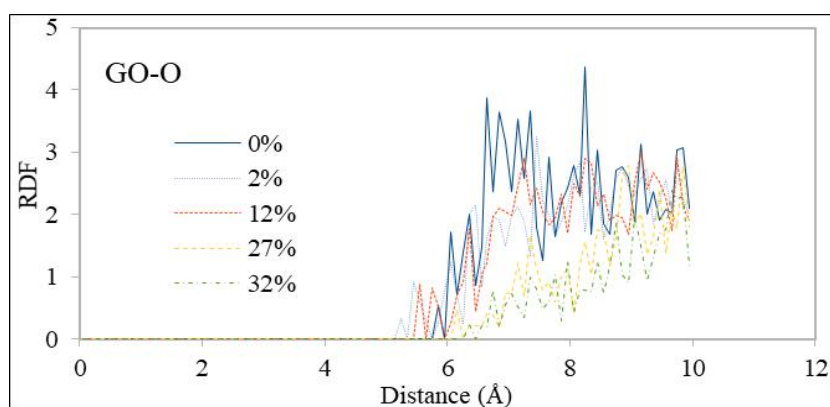
GO-OH بصورت جزئی کمتر می‌شود. برای درک بهتر، در توابع توزیع شعاعی (RDF)،  $g(r)$  که به عنوان احتمال یافتن نوع اتم ۱ در فاصله  $r$  از نوع دیگری از اتم ۲، بین اتم‌های کربن گرافن و اتم‌های اکسیژن PTX محاسبه شده و در شکل ۵ نشان داده شده است. این شکل نشان می‌دهد که در غلظت‌های پایین گروه‌های عاملی، فاصله بین اکسیژن و کربن کمتر از گرافن خالص است. علاوه بر این، احتمال پیدا کردن اکسیژن PTX در نزدیکی GO-O بیشتر از GO-OH است. به منظور اندازه‌گیری اثرات گروه‌های عاملی بر انحنا و تغییر شکل گرافن، بیرون رفتگی (Out-of-plane) میانگین مربع سطح اکسید گرافن،  $\langle h^2 \rangle$ ، بر حسب غلظت گروه‌های عاملی در شکل ۶ نشان داده شده است. شکل ۷، مولکول PTX را بر روی سطوح GO با پوشش ۳۰٪ گروه‌های اپوکسی و هیدروکسیل را نشان می‌دهد. شکل‌های ۶ و ۷ بیان می‌کنند که GO-O دارای تغییر شکل یا انحنا کمتری در مقایسه با GO-OH است. این نتایج نشان می‌دهد که تغییر شکل سطح منجر به افزایش فاصله سطح با PTX می‌شود.



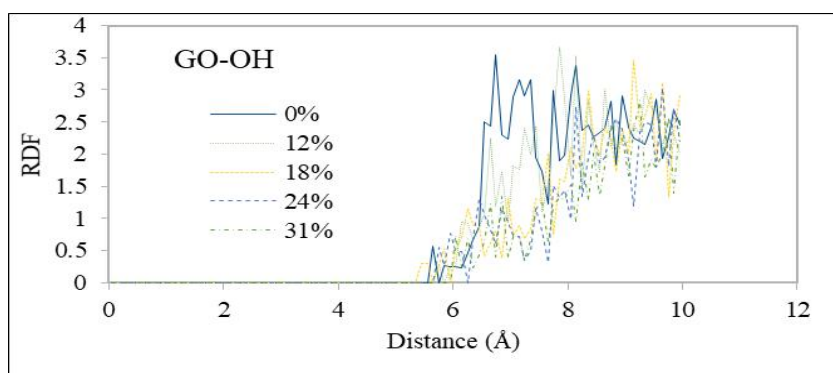
شکل ۳: تغییرات انرژی جذب بر حسب غلظت گروه‌های عاملی (R). با افزایش گروه‌های عاملی انرژی جذب مولکول پاکلی تا کسول بر روی اکسید گرافن کاهش پیدا می‌کند.



شکل ۴: تغییرات فاصله مرکز جرم مولکول پاکلی تا کسول نسبت به سطح اکسید گرافن بر حسب غلظت گروه‌های عاملی

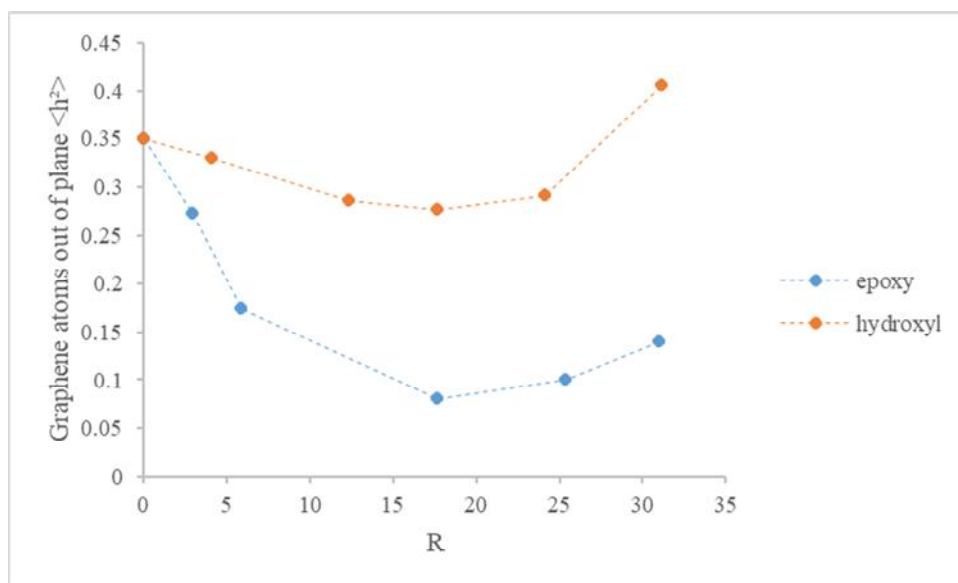


(a)

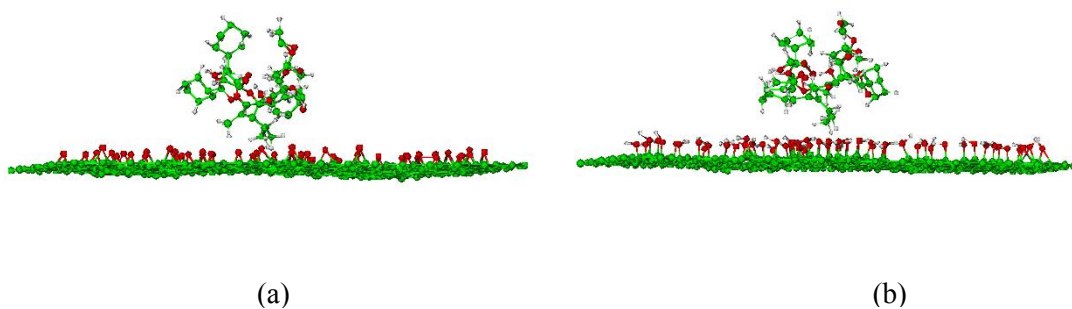


(b)

شکل ۵: تابع توزیع شعاعی C(GO)-O(PTX) برای نمونه با گرافن عامل دار شده توسط گروه‌های (a) اپوکسی، و (b) هیدروکسیلی



شکل ۶: میزان خروج اتمهای کربن از سطح ورق های اکسید گرافن بر حسب غلظت گروه های عام



شکل ۷: مولکول PTX بر روی گرافن با پوشش گروه های عاملی با غلظت ۳۰٪، (a) اپوکسی، (b) هیدروکسیلی را نشان می دهد



## بحث

با توجه به نتایج بدست آمده می توان به این واقعیت دست یافت که با افزایش گروه های عاملی اپکسی و هیدروکسیلی که شامل اتم اکسیژن بوده و دارای بار جزئی منفی می- باشند، بر روی سطح گرافن، منجر به افزایش بار منفی سطح می شوند، این افزایش برای غلظت برابر هر دو نوع از گروه های عاملی، در مورد GO-OH در مقایسه با GO-O بدلیل تعداد بیشتر این نوع از گروه عاملی مطابق رابطه ۱، بسیار قابل توجه است و بنابراین انحنا صفحات گرافن به دلیل افزایش چگالی سطحی، در نتیجه افزایش تنش ناشی از نیروهای دافعه و اندروالز افزایش یافته و در نهایت میانگین فاصله PTX از سطح GO-OH افزایش می یابد. به منظور اثبات این دلیل، بیرون رفتگی اکسید گرافن،  $\langle h^2 \rangle$ ، در شکل ۶ نشان می دهد که تا غلظت  $\sim ۱۸\%$  بیرون رفتگی و در نتیجه انحنا بر هر دو نوع از گروه های عاملی کاهش یافته و سپس شروع به افزایش می کند. هنگامی که تعداد گروه های عاملی کمتر از مقدار بحرانی ( $\sim ۱۸\%$ ) باشد، به دلیل فاصله زیاد اتم های گروه های عاملی از همدیگر تحت تاثیر جاذبه نیروهای واندروالسی قرار می گیرند. علاوه بر این، در غلظت یکسان، تعداد گروه های هیدروکسیلی بیشتر از گروه های اپوکسی می باشد، به عنوان مثال، در غلظت ۱۸ درصدی، تعداد گروه های اپوکسی و گروه های هیدروکسیل به ترتیب ۳۰ و ۶۰ است. در نتیجه، هنگامی که غلظت گروه های عاملی از مقدار بحرانی بیشتر شود، اتم های با بار جزئی یکسان در سیستم GO-OH بیشتر از GO-O بوده و از این روی فاصله مولکول از سطح به علت تنش های سطحی ناشی از این اتم های فشرده شده، بیشتر می- شود، که در مورد گروه هیدروکسیلی انحنا بیشتر است. لازم به توضیح است که حداکثر غلظت گروه های عاملی بر روی سطح گرافن که همه پیوندهای کربنی را پوشش دهد، تقریباً ۳۳ درصد است. این نتایج مطابق با کار قبلی است که در آن جذب فیزیکی مولکول هیدروژن روی سطح گرافن در محیط خلاء از طریق شبیه سازی MD مورد مطالعه قرار

گرفت و نشان داده شد که با افزایش پوشش (غلظت) مولکول هیدروژن بیش از ۳۰٪، به علت تنش های سطحی بسیار فشرده ناشی از مولکول های هیدروژن بیرون رفتگی سطح افزایش می یابد (۲۷). بنابراین با توجه به نتایج بدست آمده، انحنا سطح، نوع و تعداد گروه های عاملی نقش مهمی در جذب مولکول PTX دارند، بطوریکه گروه عاملی اپکسی با توجه به نتایج یافت شده می تواند عملکرد بهتری در جذب مولکول دارو نسبت به گروه هیدروکسیلی داشته باشد. از این رو، پیدا کردن نوع و غلظت بحرانی گروه های عاملی می تواند در صنایع داروسازی و کاربردهای پزشکی مانند تحویل دارو جهت بهینه سازی و افزایش عملکرد مفید واقع شود.

## نتیجه گیری

میزان جذب مولکولی داروی ضد سرطان PTX با گرافن عاملدار شده توسط اپوکسی (GO-O) و گروه های هیدروکسیل (GO-OH) در محیط های آبی با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج بدست آمده به وضوح نشان داد که در تعداد یا غلظت های مختلف گروه های عاملی، فاصله میانگین PTX با GO-O کمتر از فاصله میانگین PTX با GO-OH است. با توجه به اینکه در تعداد مساوی دو نوع از گروه های عاملی، بار جزئی ایجاد شده ناشی از گروه هیدروکسیلی بیشتر از گروه اپکسی بوده و همین منجر به افزایش نیروی دافعه کولمبی بین بارهای هم نوع، و بیرون رفتگی یا انحنا بیشتر سطح گرافن می شود، می توان نتیجه گرفت که انحنا و بار جزئی سطح، نقش عمده ای در جذب مولکول PTX دارند. همچنین نشان داده شد که با افزایش میزان غلظت گروه های عاملی فراتر از مقدار بحرانی، تغییر شکل سطح افزایش یافته و بنابراین جذب PTX روی سطح کاهش می یابد. یافته های ما نشان می دهد که اثر نوع و غلظت گروه های عاملی بر روی جذب مولکول های دارویی در نانو مواد دارویی ساخته شده توسط ورق های اکسید گرافن می تواند

### تشکر و قدردانی

این پژوهش در دانشگاه کردستان با کد طرح پژوهشی ۴/۴۹۰۴۰ انجام شد. لذا از معاونت پژوهشی، و مرکز محاسبات سریع دانشگاه جهت حمایت‌های مادی و خدماتی تشکر و قدردانی می‌کنیم.

نقش مهمی بازی کند، و با توجه به نتایج بدست آمده، در غلظت برابر، گروه اپکسی می‌تواند در جذب مولکول داروی پاکلی تاکسول نسبت به گروه هیدروکسیلی عملکرد بهتری داشته باشد.

### Reference

1. Rowinsky EK. Clinical pharmacology of Paclitaxel. J Natl Cancer Inst Monogr 1993;15:25-37.
2. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant anti-tumor agents. VI. The isolation and structure of Paclitaxel, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. J Am Chem Soc 1971;93:2325-7.
3. Nojini ZB, Yavari F, Bagherifar S. Preference Prediction for the Stable Inclusion Complex Formation between Cucurbit [n = 5?7]urils with Anticancer Drugs based on Platinum (II): computational Study. J Mol Liq 2012;166:53-61.
4. Sun X, Liu Z, Welsher K, Robinson JT, Goodwin A, Zaric S, et al. Nano-Graphene Oxide for Cellular Imaging and Drug Delivery. Nano Res 2008;1:203-12.
5. Rana VK, Choi MC, Kong JY, Kim GY, Kim MJ, Kim SH, et al. Synthesis and drug-delivery behavior of chitosan-functionalized graphene oxide hybrid nanosheets. Macromol Mater Eng 2011;296:131-40.
6. Lahaye RJWE, Jeong HK, Park CY, Lee YH. Density functional theory study of graphite oxide for different oxidation levels. Phys Rev B 2009;79:125435.
7. Yan JA, Xian L, Chou MY. Structural and electronic properties of oxidized graphene. Phys Rev Lett 2009;103:086802.
8. Wang L, Sun Y, Lee K, West D, Chen Z, Zhao J, et al. Stability of graphene oxide phases from first-principles calculations. Phys Rev B 2010;82:161406(R).
9. Yan JA, Chou MY. Oxidation functional groups on graphene: Structural and electronic properties. Phys Rev B 2010;82:125403.
10. Liu Z, Robinson JT, Sun X, Dai H. PEGylated Nanographene Oxide for Delivery of Water-Insoluble Cancer Drugs. J Am Chem Soc 2008;130:10876-7.
11. Cai D, Song M. Preparation of fully exfoliated graphite oxide nanoplatelets in organic solvents. J Mater Chem 2007;17:3678-80.
12. Dubin S, Gilje S, Wang K, Tung VC, Cha K, Hall AS, et al. A one-step, solvothermal reduction method for producing reduced graphene oxide dispersions in organic solvents. ACS NANO 2010;4:3845-52.
13. Kim J, Cote LJ, Kim F, Yuan W, Shull KR, Huang J. Graphene oxide sheets at interfaces. J Am Chem Soc 2010;132:8180-6.
14. Paredes JL, Villar-Rodil S, Inez-Alonso AM, Tascon JMD. Graphene oxide dispersions in organic solvents. Langmuir 2008;24:10560-4.
15. Shen H, Zhang L, Liu M, Zhang Z. Biomedical Applications of Graphene. Theranostics 2012;2:283-94.
16. Yang X, Zhang X, Liu Z, Ma Y, Huang Y, Chen Y. High-efficiency loading and controlled release of doxorubicin hydrochloride on graphene oxide. J Phys Chem C 2008;112:17554-8.

17. Camden AN, Barr SA, Berry RJ. Simulations of Peptide-Graphene Interactions in Explicit Water. *J Phys Chem B* 2013;117:10691-7.
18. Cheng Y, Liu G, Li Z, Lu C. Computational Analysis of Binding Free Energies between Peptides and Single-Walled Carbon Nanotubes. *Physica A* 2006;367:293-304.
19. Liu L, Zhang J, Zhao J, Liu F. Mechanical properties of graphene oxides. *Nanoscale* 2012;4:5910.
20. Pilmpton S. Fast Parallel Algorithms for Short-Range Molecular Dynamics. *J Comput Phys* 1995;117:1-19.
21. Brooks BR, III CLB, Jr ADM, Nilsson L, Petrella RJ, Roux B, et al. CHARMM: The biomolecular simulation program. *J Comput Chem* 2009;30:1545-614.
22. Abascal JLF, Vega C. A general purpose model for the condensed phases of water: TIP4P/2005. *J Chem Phys* 2005;123:234505.
23. Azizi A, Ebrahimi S. Molecular dynamics study of ptx adsorption onto n-doped graphene in vacuum and aqueous environments. *Nano* 2014;9:1450088.
24. Ponder JW, Richards FM. An efficient Newton-like method for molecular mechanics. *J Comput Chem* 1987;8:1016-24.
25. Hoover WG. Canonical dynamics: equilibrium phase-space distributions. *Phys Rev A* 1985;31:1695.
26. Allen MP, Tildesley DJ. *Computer Simulation of Liquids*. New York: Oxford University Press; 1986.
27. Ebrahimi S, Montazeri A, Rafii-Tabar H. Molecular dynamics study of a new mechanism for ripple formation on graphene nanoribbons at very low temperatures based on H<sub>2</sub> physisorption. *Solid State Commun* 2013;159:84-7