



# طراحی بهینه پروفایل میدان مغناطیسی جهت دارورسانی نانولولههای عاملدار شده به داخل غشای سلولی: آنالیز محاسباتی

نفیسه سهرابی'، افشار علیحسینی'،\*، وحید پیروزفر'، میثم زمانی پدرام'،\*

' دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه آزاد واحد تهران مرکز، afs.alihosseini@iauctb.ac.ir ۲ استادیار دانشکده مهندسی برق، گروه مهندسی مکاترونیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، mzpedram@kntu.ac.ir

دريافت: ۱۳۹۹/۰۲/۳۰ ويرايش: ۱۳۹۹/۱۰/۱۰ پذيرش: ۱۳۹۹/۱۱/۲۷

چکیده: امروزه در پزشکی استفاده از نانو کربن (CN) کاربرد چشمگیری دارد از جمله آن می توان به تشخیص بیماری های سرطان و درمان آن ها اشاره نمود. در بین انواع مختلف نانو کربن ها، نانو کربن های لولهای (CNTs) توجه بسیاری از گروه های تحقیقاتی را در راستای کاربردهای درمانی به خود جذب کرده است. به دلیل ساختار ذاتی نانولوله ها، می توان از آن ها به طور گسترده به عنوان حامل های دارویی استفاده کرد. عامل دار نمودن نانو کربن های لولهای و ترکیب آن ها با داروها و نانو ذرات مغناطیسی (MNPs)، امکان دارورسانی هو شمند را محقق کرده است. نانوذرات مغناطیسی در کنار نانولوله نقش عملگر را بازی می کنند که قابلیت تحریک توسط میدان مغناطیسی خارجی را دارد. دارو رسانی به یک محدوده خاص به ویژه به داخل سلول های سرطانی از اهمیت ویژه ای برخوردار است. برای این منظور در ک مناسب از میزان نیروی مورد نیاز جهت اعمال بر نانولوله ها و عبور غیر تهاجمی از لایه های غشای سلول های سرطانی در راستای دارورسانی هدفمند و هوشمند بسیار ضروری است.

در این تحقیق، چگونگی عبور کنترل شده ین نانولوله های عامل دار شده حاوی داروی ضد سرطان از غشا سلولی (سلول ریه) مورد مطالعه قرار گرفته می شود. مدل ریاضی ارائه شده در این تحقیق، رفتار غشا سلولی در حوزه فر کانس و ارتباط بین سرعت عبور از غشا و نیروی موثر را بیان می کند. داده های محاسبات مولکولی به همراه معادلات دینامیکی در فضای فر کانس به صورت مدل ریاضی ارائه می شود بر مبنای معادلات مستخرج، پروفایل بهینه میدان مغناطیسی خارجی بدست می آید. نتایج و شرایط بهینه ایجاد شده برای میدان مغناطیسی و گرادیان میدان مغناطیسی برای دارورسانی به داخل سلول در فاصله زمانی های ۳۰ ثانیه، ۱، ۲ و ۵ دقیقه ارائه شده است و نتیجه آن شد که هرچه حاصل ضرب گرادیان در میدان مغناطیسی بیشتر باشد، نیروی اعمالی بیشتر می شود و بلعکس. در واقع حاصل ضرب این دوفاکتور است که باعث اعمال نیرو و حرکت نانولوله های عامل دار شده حاوی داروی ضد سرطان می شود. و با اعمال محدوده مجاز میدان مغناطیسی برای سلامت انسان و همچنین با در نظر گرفتن توان دستگاه های موجود جهت اعمال میدان مغناطیسی، با رسم نمودار نتیجه شد که هرچه نار

**کلمات کلیدی:** نانولوله های کربنی، مدلسازی مولکولی، شبیه سازی دینامیک مولکولی، شناسایی سیستم، میدان مغناطیسی، طراحی بهینه

# Design of the optimal magnetic field in application of functionalized CNT-based drug delivery toward the cell membrane: Computational Analysis

Nafiseh Sohrabim, Afshar Alihosseini, Vahid Piroozfar, Meysam Zamani Pedram

Abstract: Recently, Carbon Nano (CN) structures are widely used in medical applications, especially the detection and treatment of cancer disease. Among various types of CNs, Carbone Nano Tubes (CNTs) attracted many researchers' attention to consider them toward clinical application. Regarding the intrinsic structure of CNTs, they can be used widely in drug delivery applications. Functionalized CNTs and conjugated with drug and magnetic nanoparticles (MNPs), represents an opportunity toward targeted drug delivery. In the mentioned system, MNPs play as a magnetic actuator, which can be externally excited. Delivery of the drug to a specific area, specifically inside the cellular membrane, is essential. To conduct a well-designed delivery system, the interaction force profile is needed to cross the CNTs through the membrane. The process is the primary point in a targeted drug delivery system. In this study, the computational analysis of crossing functionalized /CNTs containing anti-cancer drug through the cell membrane (lung cell) are investigated. The mathematical model shows the frequency behaviour of the cell membrane and provides a physical relation between crossing velocities and interaction forces. In this paper, the result is based on a complex Molecular scale simulation in which they entirely compute the producer of drug delivery. The dynamics equation of the system is presented in the time and frequency domain, which can lean to provide an optimal external magnetic field profile. This design helps nanotechnologist to precisely analyze drug delivery dynamics during the time and how to implement in clinical applications. The results provide an optimal profile to deliver the drug and crossing through the cell membrane in 30 seconds, 1, 2 and 5 minutes.

**Keywords:** Carbon Nano Tube (CNT), Molecular Scale Modeling, MD simulation, System Identification, Magnetic field, Optimized design

در آخرین تحقیقات به عمل آمده از نانولولههای عامل دار شده جهت دارورسانی هوشمند به نواحی درگیر ریوی در بیماریهای کوید ۱۹، سرطان و تورم ریوی استفاده شده است[۲۴].همچنین با توجه به اینکه سرطان ریه شایع ترین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در جهان می باشد و سالانه بیشتر از یک میلیون نفر به علت ابتلا به این بیماری جان خود را از دست می دهند. استفاده از نانولوله کربن ها به همراه نانوذرات مغناطیسی عامل دار شده با ایجاد ضربان میدان مغناطیسی می تواند روش مناسبی برای از میان بردن زود هنگام سلول های سرطان ریه باشد. سرطان ریه را بر اساس اندازه و بروز سلول های بدخیم در زیر میکروسکوپ به دو گروه اصلی ملبقه بندی می نمایند[۶]. سرطان ریه با سلول های غیر کوچک<sup>۶</sup> NSCLC سرطان ریه با سلول های کوچک فیبافت شناسی و تغییر نه تنها در شیوع و بروز بلکه در رفتار های بیولوژیکی،بافت شناسی و تغییر های ژنتیکی نیز متفاوتند [۳]. ایدا با بررسی ساختاری سلول سرطان

اخیراً، نانولولههای کربنی<sup>۱</sup> توجه بسیاری از محقیق حوزه نانو را به خود جلب نموده است. تاکنون نانولولههای کربنی کاربردهای بسیاری در زمینههای مختلف علمی را در بر گرفته است [۱–۵]. این کاربردها در حوزه پزشکی و صنعتی شامل انواع فر آیندهای حساس جداسازی [۱–۳] دارورسانی جهت درمان بیماریها از جمله سرطان [۲۰۶] هایپرترمیا<sup>۲</sup> با هدایت نانوذرات مغناطیسی [۸،۹] هستند. علاوه بر این موارد، نانولولههای کربنی می توانند به شیوه غیرمخرب<sup>۳</sup> به داخل سلولهای سرطانی منتقل شوند. این روش با استفاده از میدان مغناطیسی خارجی واعمال آن بر نانولولههای کربنی می توانند به عنوان حامل انتقال دارو، جهت رسانش نانولولههای کربنی می توانند به عنوان حامل انتقال دارو، جهت رسانش

<sup>4</sup> Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) <sup>5</sup> Small-Cell Lung Cancer (SCLC)	<ol> <li><sup>1</sup> Carbon NanoTube (CNT)</li> <li><sup>2</sup> Hyperthermia</li> <li><sup>3</sup> Non-invasive</li> </ol>	

Journal of Control, Vol. 15, No. 3, Fall 2021

۱- مقدمه

ريه پروتئين هاي موجود بر روي غشاي آن را شناسايي كرده، از جمله آن عبارت است از -NCI, H146,NCI-H128, NCI-H69 که از آنها در شبيه سازي غشاي سلول سرطان ريه استفاده كرديم [۱۵،۱۴و 23]. شايان ذکر است ابعاد نانولولههای کربنی تک دیواره' در محدوده ۸ • نانومتر تا ۲ نانومتر است، بنابراین در مقایسه با نانولوله های کربنی چند دیواره ۲۰ ۲۰-۵ نانومتري، تک ديوارهها راحت تر مي توانند وارد محيط سلولي هدف شوند تا بتوانند ماموریت مهمی انتقال دارو به ویژه به سلول سرطانی را به اتمام برسانند. و همچنین با ایجاد میدان مغناطیسی خارجی و اعمال نیرو بر روی نانولولههای کربنی عاملدار شده، و هدایت آنها به ناحیه مورد نظر، می-توان از آنها در جهت درمان سرطان استفاده نمود [۱۹]. اگرچه مدل پزشکی و بالینی داخلی بدن" (in-vivo) در مورد درمان سرطان و تحویل دارو مورد مطالعه قرار گرفته است [۲۰،۱۶،۲۱]، اما با این حال توجه کمتری به نانولولههای کربنی و استفاده از ویژگیهای منحصر به فرد هدایت به واسطه میدان مغناطیسی شده است. همچنین برای عبور دارو از غشای سلولی و تهیه یک مدل ریاضی جهت درک رفتار پویای غشای سلولی نیازمند مطالعه اتمی و بررسی رفتار فیزیکی در کنار ارائه مدل ریاضی مناسب است. در این تحقیق، هدف ارائه یک سامانه دارورسانی هدفمند به کمک نانولوله های کربنی عامل دار شده است. برای این منظور، ابتدا مدل اتمی از غشا سلول سرطانی (ریه ٔ) ایجاد می گردد. همچنین در كنار ساختار غشا سلولي، نانولولههاي كربني عامل دار شده با آلژينات سديم<sup>6</sup> (ALG) و کیتوزان<sup>9</sup> (CHI) ، اسید فولیک<sup>۷</sup> (FC) و هیدرو کلراید داکسوروبیسین<sup>\*</sup> (DOX) که عمدتا در هدف قرار دادن سلولهای سرطانی کاربرد دارند نیز مدلسازی میشود.

با استفاده از آنالیز محاسباتی در مقیاس نانو، نیروهای تعاملی مورد نیاز جهت دارورسانی به داخل سلول استخراج می شوند. با استفاده از جعبه ابزار متلب<sup>5</sup>، مدل ریاضی مناسب به سیستم دارورسانی طراحی می شود. در این مدل نیروهای تعاملی پاسخ سیستم و اندازه سرعت عبور دارو به داخل روش غشای سلول ریه و همچنین سامانه عبور به صورت مدلسازی تلفیقی مولکولی-فرکانسی ارائه می شوند. نتایج این تحقیق در راستای محققان حوزه نانو، به ویژه کاربردهای پزشکی که درحال تلاش برای یافتن راه حلهای دارروسانی هو شمند هستند اهمیت ویژهای دارد. به علاوه ارائه فرکانس و دادههای بر مبنای محاسبات مقیاس نانو و ارتباط بین فضای فرکانس و دادههای دینامیک مولکولی و همچنین ارائه رفتار بهینه عملگر مغناطیسی خارجی در دارورسانی غیرمخرب، از جمله مواردی هستند که به عنوان نو آوری ویژه در این حوزه می توان به آن اشاره نمود که در این

ساختار مقاله به این گونه است که در ادامه و در بخش دوم، مدلسازی مقیاس مولکولی غشای سلول و نانولوله کربنی ها شرح داده می شود سپس بر مبنای دادههای مستخرج از بخش دوم مدل ریاضی مناسب برای رفتار غشا سلولی ارائه داده می شود. در نهایت در بخش چهارم به طراحی بهینه میدان مغناطیسی خارجی در جهت عبور بهینه در زمانهای معین اختصاص داده می شود.

## ۲- مدل سازی دینامیک مولکولی

این بخش به طور جامع به مدلسازی ساختار دارورسانی جهت آنالیز محاسباتی در سایز مولکولی اختصاص داده شده است. در این بخش غشای سلولی و نانولوله کربنی در مدلهای اتمی در جهت بررسی چگونگی هدایت به داخل سلول ایجاد میشوند. طراحی مدل دینامیک مولکولی عناصر مختلف در هر بخش به طور جداگانه منحصراً توضیح داده میشوند و در نهایت، پاراگراف آخر این بخش، شبیهسازی دینامیک مولکولی در جهت استخراج نیروهای تعاملی به همراه نمودار مربوطه ارائه شده است.

### الف- مدل پیشنهادی نانولوله کربنی

همانطور که پیش تر در بخش مقدمه توضیحاتی داده شد، به طور کلی شکل های مختلفی از ساختار نانولولههای کربنی وجود دارند که از آنها به عنوان حامل های دارویی استفاده می شوند. نانولوله را می توان با دو عدد مستقل (m,n) تعریف کرد که همان گونه که رابطه (۱) نشان می دهد این رابطه در اصل ارتباط بین قطر نانولوله کربنی و پارامترهای (m,n) را نشان مي دهد و يک مفهوم اساسي و مهم در ساختار نانولوله هاي کربني ، جهت پیچش صفحه کربنی حول محور برای تبدیل به نانولوله کربنی است نانولوله های کربنی تک دیواره به سه نوع، زیگزاگ، آرمچر و کایرال تقسیم بندی میشوند. اگر چرخش بردار در امتداد محور heta=0 صورت گیرد، نانو لوله زیگزاگ تشکیل می شود. نانولوله آرمچر، از چرخش بردار در امتداد محور  $\Theta=\pi/^{9}$  ایجاد می شود و با چرخش بردار حول هر محوری که در آن زاویه بین صفر تا  $\Theta = \pi/\epsilon$  باشد نانولوله کایرال تشکیل می شود نانولوله زیگزاگ، آرمچر و کایرال به ترتیب به صورت (m,n)، (m,m)و (m,0) نمایش داده می شود ، با قرار گیری این دو عدد مستقل در این رابطه قطر نانولوله قابل محاسبه است که با عنایت به محاسبات مطرح شده با تعیین این دو مقدار قطر نانولوله عدد معقولی جهت عامل دار کردن آن است.

$$d = \frac{\alpha_0}{\pi} \sqrt{n^2 + m^2 + mn} \tag{1}$$

<sup>6</sup> Chitosan (CHI)	<sup>1</sup> Single Wall Carbon NanoTube (SWCNT)
<sup>7</sup> Folate/ Folic Acid (FC)	<sup>2</sup> Multi Wall Carbon NanoTube (MWCNT)
<sup>8</sup> Doxorubicin Hydrochloride (DOX)	3 In-vivo a medical test, is done in/on a living organism
<sup>9</sup> MATLAB	<sup>4</sup> Lung
	<sup>5</sup> Sodium Alginate (ALG)

Journal of Control, Vol. 15, No. 3, Fall 2021

مجله کنترل، جلد ۱۵، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۰

که 🚓 عدد ثابت شبکه و برابر با ۲۴۶. نانومتر است. بر اساس این مطالعه، (m,n) برایر ۱۵۰ انتخاب شده که مطابق با معادله شماره (۱) قطر برابر ۲۰.۳۴۴ [nm] و همچنین طول نانولوله در حدود ۷۰ [nm] خواهد بود. مدل اتمی نانولوله های کربنی این تحقیق، با آلژینات سدیم (ALG) و کیتوزان (CHI)، اسید فولیک (FC) و هیدروکلراید داکسوروبیسین (DOX) عامل دار شدهاند، که عمدتا در هدف قرار دادن سلولهای سرطاني کاربر د دارند.



شکل ۱: نانولوله کربنی تک جداره (SWCNT) با آلژینات سدیم (ALG) و کیتوزان (CHI) ، اسید فولیک (FC)، هیدروکلراید دو کسوروبیسین (DOX) عامل دار شده است. (**آ-پ**) ساختار نانولوله عامل دار شده در جهتهای مختلف

#### -- غشاى سلول: يك لايه فسفو ليبيد

فسفولپید یکی از کلاس های لیپید است که نقش بسیار مهمی در غشای سلولی ایفا می کند و یکی از اجزای مهم در سلول است. این ماده نقش ساختاری در غشای سلولی تمام موجودات زنده دارد. فسفولیپیدها معمولا از یک ساختار دولایه تشکیل میشوند که لایههای چربی از مولکولهای چربی دولایه ساخته شدهاند. درتحقیقات صورت گرفته در زمینه علوم زیستی و سلولی از دایمیریستول فاسفاکولین (DMPC) و پالمیتویل اولیویل فاسفاتیدیل کولین<sup>۳</sup> (POPC) به طور گسترده در شبیهسازیهای در مقیاس مولکولی و پیادهسازی غشای سلول بیولوژیکی استفاده شدهاند. در این تحقیق، مدل غشای POPC برای شبیه سازی و محاسبات مولکولی رفتار دارورسانی بر گزیده شده است. برای مدل کردن غشا از یک سه لایه (متشکل از یک لایه برای زنجیره های هیدروکربنی لیپید و دولایه دیگر برای نواحی گروه های فسفات بالا و پایین غشا) استفاده شده است مدل

کردن نواحی آب دوست گروه های فسفاتی و ناحیه ابگریز مرکزی غشا به عنوان لايه هاي مجزا با خواص مكانيكي متفاوت، امكان بررسي نقش ضخامت حین عبور نانولوله کربن را می دهد. شکل ۲، نانولولههای کربنی عامل دار شده و همچنین چگونگی قرارگیری در بالای غشای سلولی را نشان می دهد.



شکل ۲: نانو لوله عامل دار شده بالای غشا سلول سرطان ریه (آ-ب) CNT عامل دار شده در بالای غشای سلولی در دو زاویه دیداری متفاوت.

### ج- آنالیز محاسباتی عبور نانولوله از غشا

با استفاده از مدلهای اتمی ایجاد شده در بخشهای پیشین، حال بایستی توسط شبیه سازی در مقیاس مولکولی ، رفتار نیروهای اعمالی از طرف غشا به محموله حاوی دارو بررسی شود. این کار توسط نرمافزار نَمدی<sup>ه</sup> (NAMD)، که یک نرمافزار قدرتمند در این حوزه است صورت می-پذیرد. بنابراین شرایط در این نرمافزار به گونهای تنظیم می شوند تا فرآیند عبور از غشا به درستي صورت بپذيرد. يكي از مهم ترين بخش شبيهسازي، محاسبه برهم کنش های اتمی است.بر مبنای نوع اتم، فاصله پتانسیل های تعريف شدهاي وجود دارد كه مي تواند نيروي دافعه/جاذبه را محاسبه نمايد. یکی از محبوب ترین مجموعه این نیروها چارم۲۷<sup>°</sup> است که بر اساس زاویه بین پیوندی، فاصله، نوع اتم و پیوند، نیروی بینابین را توصیف مینماید. فعل و انفعالات غیر پیوندی با یک پتانسیل لنارد-جونز ۶–۱۲ و تعامل یونی (كولومب) مدل مي شوند. لذا، انتخاب نوع محاسبه نيروى بين اتمي، حال بایستی به روشی تعریف شود تا سامانه دارورسان، با سرعتهای ثابت از داخل غشا عبور نمایند و نیروی تعاملی<sup>۷</sup>وارده به نانولوله ثبت و ذخیره شود. در اصل نیروی ذخیره شده برای عبور همان نیرویی است که بایستی توسط میدان مغناطیسی به نانولوله وارد شود تا خوب بتواند از داخل غشا سلولی عبور نماید. شکل ۳ شبیهسازی دینامیک مولکولی را در هنگام عبور نانولوله به همرا دارو به داخل سلول را برای سرعت مختلف بین ۱ تا ۲ آنگستروم بر پیکوثانیه نشان می دهد. همانطور که قابل درک است با افزایش سرعت که به معنای عبور با کمترین زمان است، میزان نیروی لازم

مجله کنترل، جلد ۱۵، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۰

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> NAnoscale Molecular Dynamics (NAMD)

<sup>6</sup> CHARMM27

Interaction Force

Nanometer [nm] <sup>2</sup> DiMyristoyl PhosphoCholine (DMPC)

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Palmitoyl Oleoyl Phosphatidyl Choline (POPC)

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Molecular Dynamic Simulation (MD Simulation)

جهت عبور از غشا نیز افزایش مییابد. . که قاعدتا بعد از عبور از غشا در این محدود نیروی دراگ یا مقاومت دیگر وارد نمی شود و در نتیجه نیروی مورد نیاز برای عبور از غشا کاهش می یابد.در واقع با افزایش نیرو سرعت عبور از غشا افزایش می یابد و زمان کوتاه تری نیاز است تا نانولوله کربن از غشا بگذرد.



شکل ۳: نمودار نیروی متقابل ایجاد شده بر نانولوله جهت عبور از غشا برای سرعتهای مختلف بین ۱ تا ۲ آنگستروم بر پیکوثانیه. این نمودار گویای افزایش سرعت عبور در ازای افزایش نیرو است و هرچه سرعت عبور بالاتر میرود، میزان نیروی بیشتری برای عبور ساختار نانولوله از غشا لازم است. هر گام زمانی در این نمودار معادل ۱ پیکوثانیه است.

# ۳- مدلسازی ریاضی (حوزه فرکانس)

جعبه ابزار شناسایی سیستم مجموعهای از الگوریتمهای مختلف ریاضی برای نمایش مدلهای سیستم براساس ورودی و خروجی است. روشهای مختلفی برای جایگذاری مدل فرکانس بر اساس دادههای ذخیره شده (برون خطی<sup>()</sup>) و ورودی و خروجی وجود دارد. با عنایت به رفتارهای داده-های و تکنیکهای بکارگیری شده در این علم، می توان الگوریتم مناسب انتخاب شود. این روشها فقط به سیستمهای صنعتی محدود نمی شود. در این پژوهش ار تباط مدلسازی فضای فرکانس در سیستمهای مقیاس نانو و استخراج دادههای مقیاس مولکولی با روش محاسبات مولکولی مورد توجه قرار گرفته شده است، و به نوعی استفاده از کاربرد روشهای مدلسازی و بهینه سازی در سیستم بیولوژیکی را مورد مطالعه قرار داده است. این بخش به دو قسمت تقسیم می شود. در قسمت نخست ابتدا توضیحات مربوط به

روش شناسایی ارائه میشود و در قسمت دوم نتایج شبیه سازی و مدل تخمینی ارائه میشود.

الف - روش شناسی مجگونگی بیان مدل ریاضی

برای این منظور، به طور کلی دو رویکرد برای شناسایی سیستم وجود دارد، جعبه خاکستری<sup>۳</sup> و شناسایی سیستم جعبه سیاه<sup>3</sup>. تفاوت بین این دو دیدگاه در چگونگی میزان شناخت به دینامیک سیستم مفروض است. اگر توان در درک پویایی سیستم کم باشد، استراتژی جعبه سیاه استفاده می شود و با تغییر تعداد پارامترها و یا مرتبه سیستم سعی در افزایش دقت تخمینی مدل می شود [۲۲]. در این تحقیق، با عنایت به ذات ساختار سلولی که یک رفتار زیستی دارد، همانند یک جعبه سیاه دیده می شود که هیچ اطلاعاتی جز ورودی و خروجی ندارد. لذا ابتدا از مرتبه پایین شروع نموده و رفته رفته مرتبه سیستم را افزایش داده و ضرایب تخمین زده می شود. این افزایش مقدار تا جایی ادامه می بابد که از لحاظ رفتار سیستم تخمینی با داده های ورودی خروجی، رفتار مشابه و با خطای قابل قبولی را تحمل می نمایند.

در این مطالعه با استفاده از روش حداقل رساندن خطای پیش بینی<sup>ه</sup> (PEM) برای بر آورد ضرایب سیستم استفاده شده است. این ضرایب در ریاضیات مدل سیستم اصلی قرار دارند. برای این منظور، دو مرحله اصلی عبارتند از: ۱- جمع آوری دادههای شبیه سازی دینامیک مولکولی، که در اصل بایستی کلیهی نیروهای تعاملی<sup>9</sup> با سرعتهای مختلف ثبت می شوند. ۲- تنظیم اولیه پارامترها بر اساس PEM و به روز رسانی پارامترها به منظور دستیابی به بهترین تناسب. شکل ۴ طراحی مفهوم شناسایی سیستم برای سیستمهای مقیاس مولکولی را نشان می دهد.



شکل ۴: مفهوم اساسی مدل سازی فرکانسی سیستم در مقیاس مولکولی. (آ) شبیهسازی MD برای ورودیهای مختلف و نیروهای تعاملی به عنوان خروجی. (**ب**) بر اساس سیستم PEM، پارامترها و ضریب به روزرسانی و پارامترهای مورد نظر استخراج میشوند.

مجله کنترل، جلد ۱۵، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۰

۱۷

#### ب – استخراج مدل ریاضی و شبیه سازی مدل تخمینی

مطابق با آنچه در بخش پیشین ذکر گردید، جهت استخراج مدل مناسب در این تحقیق، ورودی سیستم در اصل ضربههایی ٔ است که دامنه ضربه میزان سرعت عبور نانولوله را از غشا نشان میدهد و خروجی سیستم نیروهای تعامل ناشی از عبور نانولوله کربنیهای عامل دار شده از میان غشای سلولی است. طراحی ساختار مدل به گونهای است نیروهای ذخیره شده در اصل پاسخ ضربه ٔ سیستم دارورسانی را نشان میدهد. با کمک روش توضيح داده شده در بخش پيشين و به كمك جعبه ابزار متلب، سعى در ارائه و تطبیق بهترین مدل ریاضی شده است. در این سیستم بهترین تناسب ٨٠٪ با MSE در حدود 10-18×4 بدست آمد. معادله (٢) عملكرد سیستم را بیان می کند که یک رابطه ریاضی بین ورودی (سرعت) و خروجی (نیروی تعامل) است. یارامترها و مقادیر مورد نیاز برای معادله (۲) در جدول ۱ جمع آوری شده است. شکل ۵ دادههای مقایسهای بین مدل تخمینی و دادههای واقعی در حوزه زمان را نشان میدهد که با عنایت به رفتار هر دو نمودار، گویای رفتار مشابه مدل ریاضی با سیستم واقعی است. همچنین شکل ۶ نمودار رفتار فرکانسی (دیاگرام بُدی") از سیستم مدل شده را نشان میدهد. در این شکل می توان رفتار فر کانسی سیستم مدل شده از لحاظ پهنای باند، فاز سیستم و فرکانس قطع را بررسی نمود. این شکل بیان گر رابطه رفتار سیستم تخمینی با ورودی سرعت وخروجی نیرو است. (٢)

$$\begin{split} F(z) &= H(z)v(z) \\ H &= H_1H_2 \\ H_1 &= \frac{b_0 z^{-1} (1 + b_1 z^{-1}) (1 + b_2 z^{-1}) (1 + b_3 z^{-1})}{(1 + a_0 z^{-1} + a_1 z^{-2}) (1 + a_2 z^{-1} + a_3 z^{-2})} \\ H_2 &= \frac{(1 + b_4 z^{-1} + b_5 z^{-2})}{(1 + a_4 z^{-1} + a_5 z^{-2})} \end{split}$$

که در این رابطه(۲): H(Z) مدل فرکانسی سیستم (تابع تبدیل)  $\mathcal{V}(Z)$  ورودی یا همان سرعت عبور کربن نانولوله از غشا است.

~	ی سیستم و فاتونو	معدار پارامترها.	جيلون ٢٠
نام متغير	مقدار متغير	نام متغير	مقدار متغير
$b_0$	9E-10	$a_0$	-1.998
$b_1$	-2.327	$a_1$	0.9975
$b_2$	-1.035	$a_2$	1.552
$b_3$	1.101	$a_3$	0.7987
$b_4$	-0.0396	$a_4$	-0.05995
$b_5$	1.035	$a_5$	0.9818
$\mu_0$	4πE-7	V	$\frac{4}{3}\mu r^3, r=10[nm]$
$\chi_{bead}$	0.17		





شکل ۵: بهترین تخمین مدل شناسایی شده. در این شکل، مدل ریاضی تخمین زده شده و دادههای ثبت شده واقعی در یک مختصات تطبیق داده شدهاند. رفتار عنوان شده از هر دو نمودار بیانگر پیروی رفتار فرکانسی هر دو سیستم پویا است. لذا سیستم دینامیکی تخمین زده شده عملکرد مشابه سیستم واقعی را دارد.



شکل ۶: نمودار از سیستم شناسایی شده. در نمودار bode ، اطلاعات مربوط به بزرگی و فاز در مقابل فرکانس و جود دارد ، که رفتار سیستم را بر اساس فرکانس ارائه می دهد.

### ٤- طراحي بهينه پروفايل مغناطيسي

در این بخش، با استفاده از مدل ریاضی در فضای فرکانس حاصل شده از بخشهای پیشین، روشی در جهت ایجاد پروفایل بهینه میدان مغناطیسی اتخاذ می گردد. در واقع هدف پیدا نمودن بهینه میدان و گرادیان

Journal of Control, Vol. 15, No. 3, Fall 2021

	<sup>3</sup> Bode	<sup>1</sup> Impulse <sup>2</sup> Impulse response
--	-------------------	---

مجله کنترل، جلد ۱۵، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۰

مغناطیسی است به شرطی که زمان عبور کمینه شود. همچنین در کنار این دو مورد، بیشینه و کمینه بزرگی میدان و گرادیان مغناطیسی نیز جای تامل دارد که مقادیر آن بر اساس محدودهی مجاز برای سلامتی موجودات تعیین شده است. با عنایت به آنکه در محاسبات مولکولی، میزان نیروی تعاملی اندازه گیری شده است، در این بخش بایستی معادل بهینه میدان مغناطیسی تحریک کننده<sup>۱</sup> محاسبه گردد. همان طور که پیش تر نیز عنوان گردید، نانولوله علاوه بر دارو، شامل نانوذرات مغناطیسی نیز هستند. نیروی مغناطیسی ناشی از میدان مغناطیسی خارجی، در اصل به نانوذرات متصل به گیرند. پروفایل بهینه در رفتار بهینه و تنظیم زمان عبور از غشا نقش مهمی را ایفا می کند. برای این منظور با استفاده از رابطه (۳)، چگونگی رفتار در بین میدان مغناطیسی و نیرو معین می گردد. این رابطه به طور کلی بیان گر نیروی مغناطیسی وارد شده بر یک دو قطبی مغناطیسی ( $\overline{m}$ ) در یک میدان مغناطیسی اعمال شده خارجی ( $\overline{B}$ ) را نشان می دهد.

$$\vec{F} = (\vec{m}.\nabla)\vec{B} \tag{(\Upsilon)}$$

هنگامی که قابلیت مغناطیسی ذرات را به داخل دوقطبی گری ماده نیز در محاسبات اضافه گردد، در حالت جامعتر رابطه (۴) عنوان می شود.

$$\vec{F} = \frac{V \,\chi_{bead}}{\mu_0} \left(\vec{B} \cdot \nabla\right) \vec{B} \tag{(f)}$$

که در رابطه (۴):  $(\vec{B}.\, \nabla)$  گرادیان میدان مغناطیسی،  $\vec{B}$  میدان مغناطیسی، Xbead قابلیت مغناطیسی موثر نانوذرات نسبت به محیط داخل سلولی است $\mu_0$  و V به ترتیب ترتیب نفوذپذیری مغناطیسی در خلاء و حجم موثر ذره است.

بخش مربوط به گرادیان و بزرگی میدان مغناطیسی در رابطه پیشین، به گونهی بسط داده شده، مطابق با رابطه (۵) بیان می شود.

$$\hat{e}_{x}\left(b_{x}\frac{\partial b_{x}}{\partial x}+b_{y}\frac{\partial b_{x}}{\partial y}+b_{z}\frac{\partial b_{x}}{\partial z}\right)$$
$$\left(\vec{B}.\nabla\right)\vec{B}=+\hat{e}_{y}\left(b_{x}\frac{\partial b_{y}}{\partial x}+b_{y}\frac{\partial b_{y}}{\partial y}+b_{z}\frac{\partial b_{y}}{\partial z}\right)$$
$$+\hat{e}_{z}\left(b_{x}\frac{\partial b_{z}}{\partial x}+b_{y}\frac{\partial b_{z}}{\partial y}+b_{z}\frac{\partial b_{z}}{\partial z}\right)$$

با عنایت به نحوهی قرارگیری نانولوله و زاویه عبور آن از داخل غشا، لذا میدان باید به گونهای اعمال شود تا در دو راستای غیر عمود صفر باشد به عبارت دیگر نیروی مورد نیاز برای انتقال و عبور، عمود بر سطح است و نیروی مولد باید به موازات بردار نرمال صفحه غشا اعمال شود. بنابراین، بر اساس رابطه (۵)، عنصر سوم باید غیر صفر باشد. با انتخاب 0 =  $_x$  و  $b_x = 0$  ساده می مغناطیسی به صورت رابطه (۶) ساده می شود.

$$\vec{F} = \frac{V \chi_{bead}}{\mu_0} \left( b_z \frac{\partial b_z}{\partial z} \right) \hat{e}_z$$
(9)

 $ec{F}=ec{F}_{z}\hat{e}_{z}$ فرض کنید که  $b_{z}=b_{z}^{-}$ و نیروی محاسبه شده  $F=ec{F}_{z}\hat{e}_{z}$ ، باشد، آنگاه:

$$F_{z}(t)\hat{e}_{z} = \frac{V \chi_{bead}}{\mu_{0}} \left( b_{z} \frac{\partial b_{z}}{\partial z} \right) \hat{e}_{z}$$

$$U(t) = \frac{F_{z}(t)\mu_{0}}{V \chi_{bead}}$$
(Y)

بنابر این، رابطه کلی نیرو و میدان مغناطیسی به صورت رابطه (۸) عنوان میشود.

$$b_{z} \frac{\partial b_{z}}{\partial z} = \frac{\mu_{0}}{V \chi_{bead}} F_{z}(t)$$
(A)

که در این رابطه، می میدان مغناطیسی در راستای محور z و <u>کل</u> میزان کرادیان مغناطیسی است. مقادیر و پارامترهای موجود در کلیه روابط این تحقیق در جدول ۱ گردآوری شدهاند.

با عنایت به مدل ریاضی بیان شده در حوزه فرکانس (رابطه (۲))، و تلفیق To با رابطه (۸)، رابطهی کاملکننده رفتار میدان و گرادیان مغناطیسی بر حسب سرعت نانولوله، به صورت رابطه (۹) بیان می شود.  $b_z \frac{\partial b_z}{\partial z} = \frac{\mu_0}{V \chi_{bead}} \mathbb{Z}^{-1}[H(z)v(z)]$   $= \frac{\mu_0}{V \chi_{bead}} \mathbb{Z}^{-1}[H(z)] \quad v(k)$ 

که در رابطه فوق، ( H(z ) مدل فرکانسی سیستم (تابع تبدیل) و ( v(k) ورودی سرعت ذره است.

با توجه به آنکه جابه جایی نانولوله از غشا همواره ثابت و به اندازه ضخامت غشا است و همچنین با در نظر گرفتن مدل خطی سیستم رابطه (۱۰) را می توان جهت تصویر نمودن در زمان<sup>۲</sup> مورد استفاده قرار داد.

$$\left. \begin{array}{c} x_{membrane} \\ x_{membrane} \end{array} \right\} \rightarrow v_s = v \; \frac{t}{t_s} \tag{(1.)}$$

همچنین برای یافتن کرانه بالا و پایین میزان نیرو از رابطه (۱۱) استفاده می-شود.

$$\begin{cases} b_{z} \frac{\partial b_{z}}{\partial z} = \overbrace{V \ \chi_{bead}}^{L_{b}} \mathbb{Z}^{-1}[H(z)] \quad v_{s_{\min}}(k) \\ b_{z} \frac{\partial b_{z}}{\partial z} = \overbrace{V \ \chi_{bead}}^{L_{u}} \mathbb{Z}^{-1}[H(z)] \quad v_{s_{\max}}(k) \end{cases}$$
(11)

و در نهایت میزان نیرو بایستی در رابطه (۱۲) صدق نماید.

$$L_b \le b_z \, \frac{\partial b_z}{\partial z} \le L_u \tag{11}$$

از طرف دیگر بر مبنای میزان استاندارد موجود در دستگاههای مولد میدان مغناطیسی از جمله ام آر آی<sup>۳</sup>، بازه میدان مغناطیسی و گرادیان آن به صورت رابطه (۱۳) عنوان می شود.

<sup>2</sup> Time scaling
---------------------------

مجله کنترل، جلد ۱۵، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۰

Journal of Control, Vol. 15, No. 3, Fall 2021

$$0 \le b_z \le 2.4[T]$$

$$0 \le \frac{\partial b_z}{\partial z} \le 180 \left\lceil \frac{mT}{m} \right\rceil$$
(17)

با توجه به محدوده تعریف شده و همچنین دینامیک رفتاری سیستم در حوزه فركانس و تلفيق آن با حوزه زمان، بررسي ميزان پروفايل بهينه جهت عبور از غشا را می توان محاسبه نمود. برای این منظور شکل ۷ الی شکل ۱۰ میزان ناحیه عملکردی جهت عبور نانولوله در مدت به ترتیب ۳۰ ثانیه و یک، دو و پنج دقیقه را نشان میدهد. همان طور که در این اشکال ملاحظه می شود، یک ناحیه به رنگ قرمز جهت انتخاب پارامترها برای دستگاه معین شدہ است.

 $0 \le b_{\tau} \le 2.4 [T]$ 



شکل ۷: نمایش بازه مجاز انتخابی میدان مغناطیسی و گرادیان میدان مغناطیسی با زمان عبور ۳۰ ثانیه



مغناطیسی با زمان عبور ۱ دقیقه



شکل ۹: نمایش بازه مجاز انتخابی میدان مغناطیسی و گرادیان میدان مغناطیسی با زمان عبور ۲ دقیقه



شکل ۱۰: نمایش بازه مجاز انتخابی میدان مغناطیسی و گرادیان میدان مغناطیسی با زمان عبور ۵ دقیقه

لذا با تطبیق میزان گرادیان و میدان مغناطیسی در بازهی تعیین شده (قرمز رنگ) در شکلهای ۷ الی ۱۰، زمان عبور تعیین می شود. هرچه میزان حاصل ضرب گرادیان در میدان مغناطیسی بیشتر باشد، نیروی اعمالی و بیشتر می شود و برعکس. این نمودارها بیان گر این موضوع هستند که نیروی ميدان مغناطيسي بالا با گراديان ضعيف، نيرويي را اعمال نمي كند بلكه تنها چگونگی پروفایل ناشی از حاصل ضرب این دو فاکتور است که باعث اعمال نیرو و حرکت نانولوله میشود. چگونگی ایجاد پروفایل میدان مغناطیسی و گرادیان میدان مغناطیسی به تنهایی مورد تحقیق مهندسین برق است و روش های مختلفی از لحاظ ساختار مکانیکی و قرار گیری سیم پیچ ها و همچنین نحوه مدیریت مدار الکترونیک وجود دارد که از حیطهی کاری این تحقیق خارج است.

### <sup>٥</sup>- نتيجه گيري

در این مقاله، به ساختار دارورسانی هدفمند جهت ارسال دارو به داخل سلول بررسی گردید. مدل ساختار اتمی و ارائه شده بر مبنای قرارگیری داروی ضد سرطان، پروتئین های مورد نیاز و همچنین نانوذرات مغناطیسی جهت هدایت آنها در نظر گرفته شده است. در این تحقیق سامانه دارورسانی بر اساس دادههای محاسباتی مقیاس نانو به صورت یک مدل

- [10] Zhang, W., Zhang, Z., & Zhang, Y. (2011). The application of carbon nanotubes in target drug delivery systems for cancer therapies. Nanoscale research letters, 6(1), 555.
- [11] Ortega-Guerrero, A., Espinosa-Duran, J. M., & Velasco-Medina, J. (2016). TRPV1 channel as a target for cancer therapy using CNT-based drug delivery systems. European Biophysics Journal, 45(5), 423-433.
- [12] Wang, J. T. W., & Al-Jamal, K. T. (2015). Functionalized carbon nanotubes: revolution in brain delivery. Nanomedicine, 10(17), 2639-2642.
- [13] Nikitin, M., Torno, M., Chen, H., Rosengart, A., & Nikitin, P. I. (2008). Quantitative real-time in vivo detection of magnetic nanoparticles by their nonlinear magnetization. Journal of applied Physics, 103(7), 07A304.
- [14] Hamdi, M., & Ferreira, A. (2012, October). Computational study of superparamagnetic nanocapsules crossing the blood-brain barrier: A robotics approach. In 2012 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (pp. 2313-2318). IEEE.
- [15] Kong, S. D., Lee, J., Ramachandran, S., Eliceiri, B. P., Shubayev, V. I., Lal, R., & Jin, S. (2012). Magnetic targeting of nanoparticles across the intact blood-brain barrier. Journal of controlled release, 164(1), 49-57.
- [16] Zhang, X., Meng, L., Lu, Q., Fei, Z., & Dyson, P. J. (2009). Targeted delivery and controlled release of doxorubicin to cancer cells using modified single wall carbon nanotubes. Biomaterials, 30(30), 6041-6047.
- [17] Hajipour, M. J., Santoso, M. R., Rezaee, F., Aghaverdi, H., Mahmoudi, M., & Perry, G. (2017). Advances in alzheimer's diagnosis and therapy: The implications of nanotechnology. Trends in biotechnology, 35(10), 937-953.
- [18] Pérez-Herrero, E., & Fernández-Medarde, A. (2015). Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, 93, 52-79.
- [19] Hajba, L., & Guttman, A. (2016). The use of magnetic nanoparticles in cancer theranostics: Toward handheld diagnostic devices. Biotechnology advances, 34(4), 354-361.
- [20] Liu, Z., Robinson, J. T., Tabakman, S. M., Yang, K., & Dai, H. (2011). Carbon materials for drug delivery & cancer therapy. Materials today, 14(7-8), 316-323.
- [21] Heister, E., Neves, V., Lamprecht, C., Silva, S. R. P., Coley, H. M., & McFadden, J. (2012). Drug loading, dispersion stability, and therapeutic efficacy in targeted drug delivery with carbon nanotubes. Carbon, 50(2), 622-632.
- [22] Nielsen, H. A., & Madsen, H. (2006). Modelling the heat consumption in district heating systems using a grey-box approach. Energy and Buildings, 38(1), 63-71.
- [23] Chen, H.; Medley, C.; Sefah, K.; Shangguan, D.; Tang, Z.; Meng, L.; Smith, J.; Tan, W. Molecular

ریاضی با قابلیت پیادهسازی بالینی ارائه شده است. این مدل برای تجزیه و تحلیل نیروی های تعاملی مورد نیاز برای عبور نانولوله کربنی عامل دارشده از میان غشای سلولی مورد بررسی قرار داده شده است. شبیه سازی مقیاس نانو توسط تکنیک شبیه سازی دینامیک مولکولی (MD) برای درک رفتار مولکولی سامانه دارورسانی مورد استفاده قرار گرفت. در این مطالعه نانولوله های کربنی در سرعت های مختلف از غشا عبور می کنند و رفتار فرکانسی غشا منطبق با یک سیستم پویا تخمین زده شد. سپس مدل ریاضی بدست آمده از سیستم جهت تنظیم میزان بهینه گرادیان و بزرگی میدان مغناطیسی برای عبور در مدت زمان ۳۰ ثانیه، ۲۰۱ و ۵ دقیقه استفاده گردید. تنایج این مقاله می تواند در آزمایش های بالینی مورد استفاده قرار گیرد و هدف این گروه در ادامه کار تعمیم این روش برای ارائه درمان دیگر بیماری ریوی از جمله سل، کوید ۱۹ و غیره است.

### مراجع

- Weigl, B. H., & Yager, P. (1999). Microfluidic diffusion-based separation and detection. Science, 283(5400), 346-347.
- [2] Zhang, Y., Kohler, N., & Zhang, M. (2002). Surface modification of superparamagnetic magnetite nanoparticles and their intracellular uptake. Biomaterials, 23(7), 1553-1561.
- [3] Cooper, R. P., Doyle, J. F., Dunn, D. S., Vellinger, J. C., & Todd, P. (2004). Multistage magnetic particle separator II. Classification of ferromagnetic particles. Separation science and technology, 39(12), 2809-2825.
- [4] Lau, C. K., Diem, M. D., Dreyfuss, G., & Van Duyne, G. D. (2003). Structure of the Y14-Magoh core of the exon junction complex. Current Biology, 13(11), 933-941.
- [5] Lübbe, A. S., Bergemann, C., Brock, J., & McClure, D. G. (1999). Physiological aspects in magnetic drug-targeting. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 194(1-3), 149-155.
- [6] Balimane, P. V., & Chong, S. (2005). Cell culturebased models for intestinal permeability: a critique. Drug discovery today, 10(5), 335-343.
- [7] Baghaei, B., Saeb, M. R., Jafari, S. H., Khonakdar, H. A., Rezaee, B., Goodarzi, V., & Mohammadi, Y. (2017). Modeling and closed-loop control of particle size and initial burst of PLGA biodegradable nanoparticles for targeted drug delivery. Journal of Applied Polymer Science, 134(33), 45145.
- [8] Jordan, A., Scholz, R., Wust, P., Fähling, H., & Felix, R. (1999). Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles. Journal of Magnetism and Magnetic materials, 201(1-3), 413-419.
- [9] Hilger, I., Frühauf, K., Andrä, W., Hiergeist, R., Hergt, R., & Kaiser, W. A. (2002). Heating potential of iron oxides for therapeutic purposes in interventional radiology. Academic radiology, 9(2), 198-202.

DOI: 10.52547/joc.15.3.13

نفیسه سهرابی، افشار علیحسینی، وحید پیروزفر، میثم زمانی پدرام

recognition of small-cell lung cancer cells using aptamers. Chemmedchem 2008, 3, 991–1001.

[24] Majumder, J., & Minko, T. (2020). Targeted Nanotherapeutics for respiratory diseases: cancer, fibrosis, and coronavirus. Advanced Therapeutics, 2000203.