



دانشگاه الزهراء (س)

دانشکده علوم پایه

پایان نامه

جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

رشته شیمی گرایش شیمی فیزیک

عنوان

محاسبه توابع ترمودینامیکی در تبدیل بیلی وردین طبیعی به بیلی روبین و برهم کنش بیلی روبین و بیوسنسور PTTCA-Mn(II) با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتومی

استاد راهنما:

دکتر مینا غیائی

دانشجو:

معصومه مولایی

شهریور ماه ۹۲

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ



دانشگاه الزهرا (س)

دانشکده علوم پایه

پایان نامه

جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

رشته شیمی گرایش شیمی فیزیک

عنوان

محاسبه توابع ترمودینامیکی در تبدیل بیلی وردین طبیعی به بیلی روبین و برهم کنش بیلی روبین و بیوسنسور PTTCA-Mn(II) با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتومی

استاد راهنما:

دکتر مینا غیائی

استاد مشاور:

دکتر منصور زاهدی

دانشجو:

معصومه مولایی

شهریور ماه ۹۲

کلیه دستاوردهای این تحقیق متعلق به
دانشگاه الزهرا(س) است.

خداوند به ما توفیق تلاش در شکست، صبر در نومی، جهاد با سلاح علم، کار بی پاداش، فداکاری در سکوت، عظمت

بی نام، خدمت بی نان، ایمان بی ریا، خوبی بی نمود و مناعت بی غرور را عنایت فرما.

ماحصل آموخته هایم را تقدیم می کنم به آنان که مهر آسمانی شان آرام بخش آلام زمینی ام
است.

به استوارترین تکیه گاهم، دستان پر مهر پدرم

به سبزترین نگاه زندگیم، چشمان مهرورز مادرم

که هرچه آموختم در مکتب عشق شما آموختم و هرچه بکوشم قطره ای از دریای بی کران

مهربانیتان را سپاس نتوانم گفت.

به مصداق «من لم يشكر المخلوق لم يشكر الخالق» بسی شایسته است از استاد فرهیخته و فرزانه سرکار خانم دکتر مینا غیائی که با کرامتی چون خورشید، سرزمین دل را روشنی بخشیدند و در لحظات ناامیدی پرتو امید تاباندند و گلشن سرای علم و دانش را با گل های ادب، بارور ساختند؛ تقدیر و تشکر نمایم.

چکیده:

تعیین غلظت بیلی روبین در سرم خون، به عنوان یکی از رنگدانه های کبد، از اهمیت به سزایی برخوردار است. غلظت پایین تر و بالاتر از حد طبیعی این رنگدانه، نشان دهنده ی نوعی اختلال و بیماری می باشد که می تواند منجر به مرگ نیز شود. در این کار پژوهشی، توابع ترمودینامیکی مربوط به تولید سه ایزومر بیلی روبین از مولکول بیلی وردین طبیعی، از قبیل آنتالپی استاندارد تشکیل (ΔH_f^0)، آنتروپی استاندارد تشکیل (ΔS_f^0) و انرژی استاندارد آزاد گیبس تشکیل (ΔG_f^0)، به روش نظریه تابعی چگالی (DFT) و در سطح محاسباتی *B3LYP/6-31G محاسبه شد. نتایج محاسبات نشان دهنده ی پایدارتر بودن ایزومر γ -بیلی روبین نسبت به سایر ایزومرها می باشد که با اطلاعات حاصل از محاسبات نیمه تجربی پیشین نیز هم خوانی دارد.

کمپلکس پلی - ۵ و ۲' - ۵' و ۲''-ترشیوفن - ۳-کربوکسیلیک اسید و منگنز(II) یک بیوسنسور کارآمد برای ردیابی بیلی روبین در نمونه خون انسان است، اما از نحوه ی برهم کنش این بیوسنسور با مولکول بیلی روبین اطلاعاتی در دست نیست. برهم کنش بیلی روبین با این بیوسنسور، شبیه سازی گردیده و کمپلکس های حاصل، در سطح محاسباتی *B3LYP/6-31G به صورت کامل و بدون اعمال هیچ گونه شرایط تقارنی اولیه بهینه شد. نتایج محاسبات نشان دهنده ی پایدارتر بودن برهم کنش فرم γ با بیوسنسور می باشد. در این برهم کنش هریک از یون های منگنز (II)، در یک تقارن شبه چهاروجهی، با یک مولکول γ -بیلی روبین با استوکیومتری (۲:۲)، برهم کنش می دهد.

کلمات کلیدی: پلی ترشیوفن Mn(II)، بیلی روبین، بیلی وردین، محاسبات مکانیک کوانتومی

فهرست مطالب

فصل اول: بیلی روبین، مسیر تولید و بیوسنسور های آن

- ۱-۱- مقدمه ۲
- ۲-۱- پورفیرین ها و رنگدانه های صفراوی ۲
- ۳-۱- هموگلوبین ۳
 - ۱-۳-۱- ساختمان هم ۴
- ۴-۱- بیلی روبین از محصولات نهایی تخریب هموگلوبین ۵
 - ۱-۴-۱- بیلی روبین کنژوگه و بیلی روبین غیر کنژوگه ۵
 - ۲-۴-۱- ایزومر های بیلی وردین ۶
 - ۳-۴-۱- ایزومر های بیلی روبین ۷
 - ۱-۳-۴-۱- بررسی اثر پیوند های هیدروژنی بر پایداری ایزومر ۷- بیلی روبین ۱۱
 - ۴-۴-۱- بیماری یرقان یا بیلی روبین مازاد ۱۳
 - ۵-۴-۱- اثرات سمی بیلی روبین ۱۳
 - ۶-۴-۱- عملکرد نوردرمانی در کنترل بیلی روبین مازاد ۱۴
 - ۷-۴-۱- اندازه گیری غلظت بیلی روبین ۱۶
- ۵-۱- حس گرها ۱۸
 - ۱-۵-۱- تقسیم بندی حس گرها بر اساس نوع مبدل ۱۹
- ۶-۱- بیوسنسور ها ۲۰
 - ۱-۶-۱- مزایای استفاده از بیوسنسورها ۲۱
 - ۲-۶-۱- بیوسنسور های بیلی روبین ۲۲

۱-۶-۳- بیوسنسور کمپلکس پلی-۵ و ۲'-۵' و ۲"-ترشیوفن-۳-کربوکسیلیک اسید و منگنز (II) {PTTCA-Mn(II)} ۲۳

۱-۳-۶-۱- پاسخ بیوسنسور {PTTCA-Mn(II)} به بیلی روبین ۲۴

۱-۳-۶-۲- بهینه کردن پارامترهای تجربی برای ردیابی بیلی روبین ۲۵

فصل دوم: شیمی محاسباتی

۲-۱- مقدمه ۲۷

۲-۲- روش های مکانیک مولکولی ۲۷

۲-۳- نظریه ی ساختار الکترونی ۲۸

۲-۳-۱- روش های نیمه تجربی ۲۹

۲-۳-۱-۲- مزایا و محدودیت های روش های نیمه تجربی ۲۹

۲-۳-۲- روش های آغازین ۳۰

۲-۳-۱-۲- نظریه هارتری - فاک ۳۰

۲-۳-۲- همبستگی الکترونی و روش های ورای هارتری - فاک ۳۲

۲-۳-۲-۳- روش اختلال مولر - پلست ۳۳

۲-۳-۲-۴- برهم کنش پیکربندی ۳۴

۲-۳-۲-۵- روش کلاستر جفت شده ۳۴

۲-۳-۲-۶- نظریه تابعی چگالی ۳۵

۲-۴-۱- سری های پایه ۳۵

۲-۴-۱- اوربیتال های نوع اسلیتر و نوع گاوسی ۳۶

۲-۴-۱-۱- اوربیتال های نوع اسلیتر ۳۶

۲-۴-۱-۲- اوربیتال های نوع گاوسی ۳۶

۳۷ ۲ - ۴ - ۲ - سری های پایه کمینه
۳۷ ۳ - ۴ - ۲ - سری های پایه ظرفیت - شکافته
۳۸ ۴ - ۴ - ۲ - سری های پایه قطبیده
۳۸ ۵ - ۴ - ۲ - سری های پایه نفوذی
۳۹ ۶ - ۴ - ۲ - سری های پایه تکانه زاویه ای بالا
۳۹ ۵ - ۲ - اجرای محاسبات
۳۹ ۱ - ۵ - ۲ - برنامه های شیمی کوانتومی آغازین
۴۱ ۲ - ۵ - ۲ - ورودی محاسبات
۴۱ ۳ - ۵ - ۲ - بهینه سازی هندسی
۴۱ ۴ - ۵ - ۲ - محاسبات تک نقطه انرژی
۴۱ ۵ - ۵ - ۲ - محاسبات فرکانس
۴۳ ۱ - ۵ - ۵ - ۲ - گرمایشی
۴۴ ۶ - ۵ - ۲ - اثرات حلال
۴۵ ۵ - ۲ - ۶ - ۱ - مدل انزاگر
۴۵ ۵ - ۱ - ۶ - ۲ - مدل حلال پیوستار قطبش پذیر
۴۶ ۵ - ۲ - ۶ - ۳ - مدل پیوستار قطبش پذیر هم چگالی

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

بخش اول: فرآیند تبدیل بیلی وردین طبیعی به بیلی روبین طبیعی

۴۹ ۱ - ۳ - مقدمه
۵۱ ۲ - ۳ - روش های محاسباتی
۵۱ ۳ - ۳ - بحث و بررسی

- ۵۱-۳-۳-۱- بهینه سازی مولکول بیلی وردین و ایزومر های بیلی روبین.....
- ۵۵-۳-۳-۲- محاسبه ی توابع ترمودینامیکی مربوط به فرآیند احیای بیلی وردین.....
- ۵۷-۳-۳-۳- مقایسه پارامترهای هندسی محاسبه شده برای مولکول γ -بیلی روبین، با مقادیر تجربی.....
- ۵۹-۳-۳-۴- نتیجه گیری.....

بخش دوم: بررسی نحوه ی برهم کنش مولکول بیلی روبین با بیوسنسور [PTTCA-Mn(II)]

- ۶۰-۳-۵- مقدمه.....
- ۶۰-۳-۶- روش های محاسباتی.....
- ۶۱-۳-۷- بحث و بررسی.....
- ۶۱-۳-۷-۱- بهینه سازی واحد مونومری بیوسنسور PTTCA-Mn(II).....
- ۶۱-۳-۷-۲- برهم کنش بیوسنسور با ایزومر γ -بیلی روبین.....
- ۶۱-۳-۷-۲-۱- محاسبه ی آنالیز جمعیت NBO بر روی مولکول γ -بیلی روبین.....
- ۶۳-۳-۷-۲-۲- بهینه سازی کمپلکس های احتمالی γ -بیلی روبین با PTTCA-Mn(II).....
- ۳-۳-۷-۲-۳- مقایسه پایداری کمپلکس های $[PTTCA-Mn(II) / \gamma\text{-bilirubin}]^{4+}$ و $[PTTCA-Mn(II) / (\gamma\text{-bilirubin})_2]^{4+}$
- ۷۳-۳-۷-۲-۴- محاسبه ی بار بر روی کمپلکس $[PTTCA-Mn(II) / (\gamma\text{-bilirubin})_2]^{4+}$
- ۷۴-۳-۷-۳- برهم کنش بیوسنسور با ایزومرهای δ و β -بیلی روبین.....
- ۷۴-۳-۷-۳-۱- محاسبه ی آنالیز جمعیت NBO بر روی مولکول های δ و β -بیلی روبین.....
- ۷۶-۳-۷-۳-۲- بهینه سازی کمپلکس های δ و β -بیلی روبین با PTTCA-Mn(II).....
- ۴-۷-۳-۴- مقایسه پایداری کمپلکس های δ و β و γ -بیلی روبین با بیوسنسور.....
- ۸۱- PTTCA-Mn(II).....

۸۳۳-۷-۵- نتیجه گیری

۸۴ منابع و مأخذ

فهرست جدول ها

فصل اول

جدول ۱-۱- عملکرد مهم ترین پروتئین های هم دار موجود در طبیعت..... ۳

فصل دوم

جدول ۱-۲- فهرست مهم ترین سطوح محاسباتی برنامه ی گوسین..... ۴۰

فصل سوم

جدول ۱-۳- نمایش برخی خصوصیات ساختاری مربوط به ایزومر های بیلی روبین..... ۵۲

جدول ۲-۳- انرژی های الکترونی و انرژی های تشکیل مربوط به ایزومر های بیلی روبین..... ۵۳

جدول ۳-۳- انرژی های الکترونی مربوط به ایزومر های بیلی روبین در حضور حلال..... ۵۳

جدول ۴-۳- توابع ترمودینامیکی محاسبه شده برای فرآیند احیای بیلی وردین..... ۵۵

جدول ۵-۳- مقادیر آنتالپی های استاندارد تشکیل سه ایزومر بیلی روبین با استفاده از روش های

نیمه تجربی..... ۵۶

جدول ۶-۳- مقایسه برخی پارامترهای هندسی محاسبه شده ی ۷- بیلی روبین با مقادیر تجربی..... ۵۸

جدول ۷-۳- بار های جزئی اتمی به دست آمده از محاسبه آنالیز جمعیت برای مولکول

۷- بیلی روبین..... ۶۲

جدول ۸-۳- انرژی های تشکیل کمپلکس $[PTTCA-Mn(II) / \gamma -bilirubin]^{4+}$ در سطح

محاسباتی HF/3-21G در سه حالت اسپینی مختلف..... ۶۶

جدول ۹-۳- نمایش برخی خصوصیات ساختاری کمپلکس $[PTTCA-Mn(II) / \gamma -bilirubin]^{4+}$

در حالات اسپینی مختلف..... ۶۷

جدول ۳-۱۰- اثری های تشکیل کمپلکس $[PTTCA-Mn(II) / (\gamma -bilirubin)_2]^{4+}$ در سطح محاسباتی HF/3-21G در سه حالت اسپینی مختلف..... ۶۸

جدول ۳-۱۱- نمایش برخی خصوصیات ساختاری کمپلکس $[PTTCA-Mn(II) / (\gamma -bilirubin)_2]^{4+}$ در حالات اسپینی مختلف..... ۷۱

جدول ۳-۱۲- مقایسه پایداری کمپلکس های $[PTTCA-Mn(II) / (\gamma -bilirubin)_2]^{4+}$ و $[PTTCA-Mn(II) / \gamma -bilirubin]^{4+}$ در حالت اسپین بالا..... ۷۲

جدول ۳-۱۳- بار های اتمی جزئی به دست آمده برای مونومر PTTCA-Mn(II) و

کمپلکس $[PTTCA-Mn(II) / (\gamma -bilirubin)_2]^{4+}$ با استفاده از روش NBO

جدول ۳-۱۴- بار های جزئی اتمی به دست آمده از محاسبه آنالیز جمعیت برای مولکول های δ و β -بیلی روبین با استفاده از روش NBO..... ۷۴

جدول ۳-۱۵- اثری تشکیل کمپلکس ها برای ایزومر های δ -بیلی روبین و β -بیلی روبین در سه حالت اسپینی مختلف در سطح محاسباتی $B3LYP/6-31G^*$ ۷۷

جدول ۳-۱۶- نمایش برخی خصوصیات ساختاری کمپلکس های $[PTTCA-Mn(II) / (\beta -bilirubin)_2]^{4+}$ و $[PTTCA-Mn(II) / (\delta -bilirubin)_2]^{4+}$ در حالات اسپینی مختلف..... ۸۰

جدول ۳-۱۷- مقایسه پایداری کمپلکس فرم های مختلف بیلی روبین با بیوسنسور

PTTCA- Mn(II) در حالت اسپینی بالا در سطح محاسباتی $B3LYP/6-31G^*$ در فاز گازی

..... ۸۱

فهرست شکل ها

فصل اول

- شکل ۱-۱- ساختمان مولکول هموگلوبین..... ۳
- شکل ۲-۱- ساختمان مولکول هم..... ۴
- شکل ۳-۱- مراحل تولید بیلی روبین از هم..... ۵
- شکل ۴-۱- نمایش فرم های مختلف تاتومری مولکول بیلی وردین (A) فرم دی کتو (B) فرم انول (C) کتون فرم دی انول..... ۷
- شکل ۵-۱- شمای احیای بیلی وردین از سه موقعیت δ و β و γ ۸
- شکل ۵-۱- ساختار سه بعدی مولکول γ -بیلی روبین ۹
- شکل ۶-۱- سطوح انرژی پتانسیل در مسیر احیای بیلی وردین به بیلی روبین..... ۱۱
- شکل ۷-۱- شمای احیای مولکول اکتا اتیل بیلی وردین از سه موقعیت δ و β و γ ۱۲
- شکل ۸-۱- تغییر کانفیگوراسیون بیلی روبین در برابر نور از طریق سه واکنش فتوشیمیایی مختلف ۱۵
- شکل ۹-۱- کانفیگوراسیون های مختلف بیلی روبین..... ۱۶
- شکل ۱۰-۱- اجزای یک بیوسنسور..... ۲۰
- شکل ۱۱-۱- شمای کلی آماده سازی کمپلکس PolyTTCA بر روی الکتروود طلا..... ۲۴
- شکل ۱۲-۱- اثر pH (A) و دما (B) بر اکسیداسیون بیلی روبین..... ۲۵

فصل دوم

- شکل ۱-۲- ورودی محاسبات در گوسین برای بهینه سازی هندسی استالدهید..... ۴۱
- شکل ۲-۲- نمودار سطح انرژی پتانسیل..... ۴۲

- شکل ۲-۳- خروجی ترموشیمی برای فرمالدهید..... ۴۳
- شکل ۲-۴- حفره مولکولی در مدل انزاگر ۴۴
- شکل ۲-۵- حفره ی مولکولی در مدل PCM ۴۶
- شکل ۲-۶- شکل حفره در مدل IPCM ۴۶

فصل سوم

- شکل ۳-۱- ساختار مولکول های بیلی وردین (A)، δ -بیلی روبین (B)، β -بیلی روبین (C) و γ -بیلی روبین (D) ۴۹
- شکل ۳-۲- نمایش ساختارهای بهینه شده ی بیلی وردین (A)، δ -بیلی روبین (B)، γ -بیلی روبین (C) و β -بیلی روبین (D) در سطح محاسباتی B3LYP/6-31G* در فاز گازی..... ۵۱
- شکل ۳-۳- سیستم شماره گذاری شده مولکول بیلی وردین..... ۵۲
- شکل ۳-۴- پیوند های هیدروژنی در مولکول بهینه شده ی γ -بیلی روبین در سطح محاسباتی B3LYP/6-31G* (A) و سیستم شماره گذاری شده ی γ -بیلی روبین (B) ۵۷
- شکل ۳-۵- مونومر بیوسنسور PTTCA-Mn(II) ۶۰
- شکل ۳-۶- ساختار بهینه شده ی مونومر بیوسنسور PTTCA-Mn(II) در سطح محاسباتی B3LYP/6-31G* در فاز گازی. ۶۱
- شکل ۳-۷- موقعیت منفی ترین اتم ها در مولکول γ -بیلی روبین ۶۳
- شکل ۳-۸- ساختار بهینه شده ی کمپلکس $[PTTCA-Mn(II) / \gamma\text{-bilirubin}]^{4+}$ در سه حالت اسپینی (A) ۱۱ (B) ۷ و (C) ۳..... ۷۰
- شکل ۳-۹- سیستم شماره گذاری شده ی کمپلکس $[PTTCA-Mn(II) / \gamma\text{-bilirubin}]^{4+}$ در حالت اسپینی بالا که با روش DFT به صورت کامل بهینه شده است..... ۶۶
- شکل ۳-۱۰- ساختار بهینه شده ی کمپلکس $[PTTCA-Mn(II) / (\gamma\text{-bilirubin})_2]^{4+}$ در سه حالت (A) اسپین بالا (۱۱) ، (B) اسپین میانی (۷) و (C) اسپین پایین (۳)..... ۶۹

شکل ۳-۱۰- سیستم شماره گذاری شده ی کمپلکس $[PTTCA-Mn(II) / (\gamma\text{-bilirubin})_2]^{4+}$ در حالت اسپینی بالا که با روش DFT به صورت کامل بهینه شده است ۷۰

شکل ۳-۱۱- موقعیت منفی ترین اتم ها در ایزومرهای (A) β -بیلی روبین و (B) δ -بیلی روبین..... ۷۴

شکل ۳-۱۲- سیستم شماره گذاری شده ی کمپلکس $[PTTCA Mn / (\beta\text{-bilirubin})_2 (H_2O)_2]^{4+}$ که در سطح محاسباتی $B3LYP/6-31G^*$ به صورت کامل بهینه شده است..... ۷۸

شکل ۳-۱۳- سیستم شماره گذاری شده ی کمپلکس $[PTTCA Mn / (\delta\text{-bilirubin})_2 (H_2O)_2]^{4+}$ که در سطح محاسباتی $B3LYP/6-31G^*$ به صورت کامل بهینه شده است..... ۷۹

شکل ۳-۱۴- نمای کمپلکس $[PTTCA-Mn(II) / (\gamma\text{-bilirubin})_2]^{4+}$ از روبه رو (A) ، بالا (B) و پهلو (C) ۸۲

فصل اول:

بیلی روبین، مسیر تولید و بیوسنسورهای آن

۱-۱- مقدمه

بیلی روبین^۱ رنگدانه ای^۲ صفراوی است، که یکی از محصولات تخریب مولکول هم^۳ در بدن می باشد. تعیین غلظت بیلی روبین در نمونه خون انسان به عنوان ملاکی از عملکرد طبیعی کبد مورد توجه است. غلظت بالای بیلی روبین نشانه وجود بیماری هایی از قبیل سیروس^۴ کبدی، هپاتیت^۵ و یرقان^۶ می باشد، که می تواند منجر به مرگ نیز گردد. بنابراین تعیین غلظت دقیق بیلی روبین در نمونه خون افراد از اهمیت بسیاری برخوردار است به طوری که امروزه روش های متفاوتی برای اندازه گیری غلظت بیلی روبین در خون ابداع شده است [۱].

۱-۲- پورفیرین^۷ ها و رنگدانه های صفراوی

شناخت بیوشیمی پورفیرین ها و هم مبنای درک اعمال گوناگون هموپروتئین^۸ ها در بدن می باشد. گروه وسیعی از بیماری ها هستند که بر اثر اختلالات مسیر ساخت پورفیرین های مختلف ایجاد می شوند. این بیماری ها خیلی شایع نیستند، اما پزشکان باید آن ها را بشناسند، به ویژه متخصصان پوست و کبد و روان پزشکان که با این گونه بیماران مواجه می شوند. پورفیرین ها ترکیباتی هستند، که با اتصال چهار حلقه پیرولی^۹ از طریق پل های متیلن (=HC-) ساخته می شوند. یکی از خواص پورفیرین ها این است که با یون های متصل به اتم نیتروژن حلقه های پیرولی، کمپلکس می سازند. نمونه هایی از آن عبارت است: پورفیرین های آهن همانند هموگلوبین^{۱۰} و پورفیرین منیزیم دار کلروفیل^{۱۱} (رنگدانه فتوسنتز) در گیاهان. پروتئین های هم دار توزیع گسترده ای در طبیعت دارند، که مهم ترین آن ها در جدول ۱-۱ آمده است [۲].

-
1. Bilirubin
 2. Pigment
 3. Heme
 4. Cirrhosis
 5. Hepatitis
 6. Jaundice
 7. Porphyrine
 8. Hemoproteins
 9. Pyrrole
 10. Hemoglobin
 11. Chlorophyll