

الله اعلم
الله اعلم
الله اعلم

دانشگاه پیام نور

دانشکده علوم پایه

گروه شیمی

استفاده از روشهای DFT در مدلسازی فعالیت دارویی مشتقات

بیس فسفونات

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

در رشته شیمی فیزیک

مؤلف

هاجر مستوفی پور

اساتید راهنما

دکتر محمد علی صفر پور

دکتر مجید هاشمیان زاده

استاد مشاور

دکتر رضا بهجت منش اردکانی

۹۸۹۶۶

اردیبهشت ۱۳۸۷

کتابخانه تخصصی گروه شیمی
دانشکده علوم پایه
دانشگاه پیام نور

۱۳۸۷ / ۵ / ۱۲



دانشگاه پیام نور

بسمه تعالی

تصویب نامه پایان نامه

پایان نامه تحت عنوان: استفاده از روشهای DFT در مدلسازی فعالیت دارویی مشتقات بیس فسفات که توسط خانم هاجر مستوفی پور دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی فیزیک مرکز اردکان تهیه و به هیئت داوران ارائه گردیده است مورد تأیید می باشد.

تاریخ دفاع: ۱۳۸۷/۲/۲۰
نمره: ۱۹/۸
درجه ارزشیابی: عالی

اعضای هیئت داوران:

امضاء مرتبه علمی

هیئت داوران

نام و نام خانوادگی

استادیار

استاد راهنما

دکتر محمدعلی صفرپور

استادیار

استاد راهنما

دکتر سید مجید هاشمیان زاده

استادیار

استاد مشاور

دکتر رضا بهجت منش اردکانی

استادیار

استاد ممتحن

دکتر بهشته سهرابی نظری

استادیار

نماینده گروه آموزشی

دکتر هادی کارگر شورکی

الهی

رایگان آفریدی و رایگان روزی دادی

رایگان بیامرز.

با تشکر از پدر و مادر عزیزم که ایمانشان همواره روشنگر راهم بود.

عنوان	صفحه
فصل اول: ضد سرطان‌ها	
۱-۱- مقدمه‌ای بر سرطان	۱
۲-۱- ضدسرطان‌ها	۳
۲-۱- الف- عوامل الکیل‌دارکننده	۴
۲-۱- ب- ضد متابولیت‌ها	۵
۲-۱- ج- آنتی‌بیوتیک‌های ضد تومور	۶
۲-۱- د- عوامل ضد متوتیک	۷
۳-۱- چند مثال از ضدسرطان‌ها	۷
۴-۱- مشتقات بیس فسفونات	۱۰
۵-۱- درمان	۱۵
۱-۵-۱- ایمن‌درمانی	۱۵
۲-۵-۱- شیمی‌درمانی	۱۶
فصل دوم: اصول کوانتومی	
۱-۲- محاسبات ساختار مولکولی	۱۸
۱-۱-۲- تقریب هارتری-فاک	۱۹
۱-۱-۲- الف- روش میدان-خود-سازگار-هارتری	۱۹
۱-۱-۲- ب- روش SCF هارتری-فاک	۲۰
۲-۱-۲- روش‌های بعد از هارتری-فاک	۲۱

عنوان	صفحه
۲-۱-۲-الف - برهمکنش پیکربندی.....	۲۱
۲-۱-۲-ب- روش خوشه های جفت شده	۲۲
۲-۱-۲-ج- اختلال مولر- پلست	۲۳
۳-۱-۲- نظریه تابعیت چگالی الکترونی (DFT)	۲۳
۱-۳-۱-۲-۱- تابعیت های مرسوم	۲۶
۱-۳-۱-۲-الف- تقریب دانسیته موضعی (LDA)	۲۶
۱-۳-۱-۲-ب - روش های تصحیح گرادیانی	۲۶
۱-۳-۱-۲-ج - تابعیت هیبریدی	۲۷
فصل سوم: اصول مدل سازی	
۱-۳-۱- روش شناسی QSAR	۲۹
۲-۳-۲- بدست آوردن معادلات QSAR	۲۹
۱-۲-۳- رگرسیون خطی چند گانه	۳۰
۳-۳-۱- ارزیابی معادلات	۳۱
۱-۳-۳- Leave-One-Out روش	۳۱
۲-۳-۳- Leave-Five-Out روش	۳۱
۳-۳-۳- بیان کیفیت معادلات	۳۲

عنوان	صفحه
۴-۳- ژنتیک الگوریتم	۳۳
۴-۳-۱- ساختار کلی	۳۳
۴-۳-۱- الف- ایجاد جمعیت اولیه	۳۴
۴-۳-۱- ب- عملگرهای ژنتیک	۳۴
۴-۳-۱- ج- کدینگ	۳۵
۴-۳-۵- شبکه عصبی مصنوعی	۳۶
۴-۳-۱-۵- ساختار شبکه	۳۶
۴-۳-۲-۵- مزایا	۳۸
۴-۳- برخی از متغیرهای مورد استفاده در مدل سازی	۳۹
فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری	
۴-۱- بهینه سازی هندسی	۴۷
۴-۲- بدست آوردن متغیرهای مولکولی	۴۷
۴-۳- مدل سازی و پردازش داده ها	۵۹
۴-۳-۱- استفاده از همه متغیرها	۵۹
۴-۳-۲- استفاده از یک مقدار غیرخطی	۶۲
۴-۴- پیشنهادات	۶۴

صفحه	عنوان
۴۵	جدول ۱-۴ : مقادیر IC_{50} داروها
۴۷	جدول ۲-۴ : متغیرهای محاسبه شده در HyperChem
۴۸	جدول ۳-۴ : متغیرهای مولکولی محاسبه شده در نرم افزار G98
۴۹	جدول ۴-۴ : متغیرهای بدست آمده در نرم افزار HyperChem
۵۰	جدول ۵-۴ : مقادیر متغیرهای کوانتومی
۵۱	جدول ۶-۴ : مقادیر متغیرهای χ و η و S و w
۵۳ و ۵۲	جدول ۷-۴ و ۸-۴ : مقادیر بار جزئی مولیکن
۵۵ و ۵۴	جدول ۹-۴ و ۱۰-۴ : مقادیر بار جزئی به روش NPA
۵۷ و ۵۶	جدول ۱۱-۴ و ۱۲-۴ : مقادیر پتانسیل الکتروستاتیک
۵۸	جدول ۱۳-۴ : مقادیر q_{zz} بر روی اتم N_6
۶۰	جدول ۱۴-۴ : معادلات بدست آمده از رگرسیون
۶۳	جدول ۱۵-۴ : معادلات (با استفاده از یک مقدار غیر خطی)
۶۹	جدول ۱۶-۴ : مقدار پیشبینی شده داروها
۷۰	جدول ۱۷-۴ : همبستگی بین متغیرها

صفحه	عنوان
۱	شکل ۱-۱: یک سلول سرطانی
۲	شکل ۲-۱: مراحل ایجاد آسیب در DNA
۵	شکل ۳-۱: سایت‌های روی DNA
۶	شکل ۴-۱: ۵-فلوئوراسیل
۸	شکل ۵-۱: لوکران
۸	شکل ۶-۱: بلئومایسین
۹	شکل ۷-۱: کارموستین
۱۰	شکل ۸-۱: گروه بیس فسفونات
۱۰	شکل ۹-۱: زولدرون، تیلودرون
۱۲	شکل ۱۰-۱: نمایی از عملکرد آنزیم FPP و FPPS
۱۳	شکل ۱۱-۱: واکنش تراکمی FPP
۱۳	شکل ۱۲-۱: یک بیس فسفونات در حال اتصال با GPP
۱۴	شکل ۱۳-۱: استری کردن گروه بیس فسفونات
۱۶	شکل ۱۴-۱: فسفوآنتی‌ژن‌ها
۳۸	شکل ۱-۳: توپولوژی شبکه عصبی
۴۴	شکل ۱-۴: ساختار مشترک
۴۶	شکل ۲-۴: ساختار داروها

صفحه	عنوان
۶۶	نمودار ۱-۴ : نمودار معادله (۱)
۶۷	نمودار ۲-۴ : نمودار معادله (۴)
۶۸	نمودار ۳-۴ : نمودار Cross Validation برای معادله (۱)
۶۸	نمودار ۴-۴ : نمودار Cross Validation برای معادله (۴)

چکیده

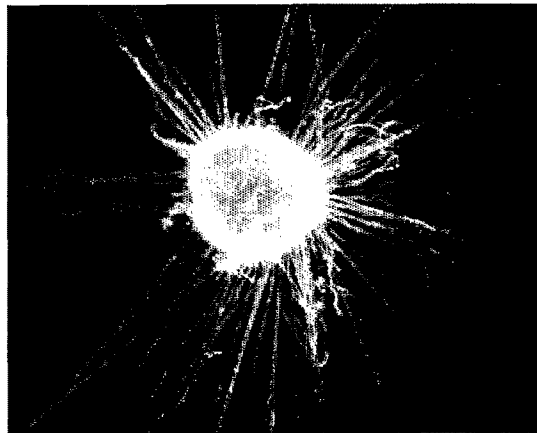
ارتباط کمی بین فعالیت و ساختار (QSAR)، معادلات ریاضی هستند که بین خصوصیات ساختاری مولکول‌ها و فعالیت بیولوژیک آنها ارتباط برقرار می‌کنند. در این تحقیق از یک مجموعه بیس فسفونات‌های پیریدینی شامل ۲۹ مشتق برای مطالعات QSAR استفاده شد. برای بهینه سازی مولکول‌ها و همچنین محاسبات کوانتومی، تئوری تابعیت دانسیته (DFT) در سطح B3LYP/6-31G* به کار گرفته شد. متغیرهای شیمیایی و شیمی کوانتوم برای برقراری ارتباط بین فعالیت ضدتوموری و خصوصیات ساختاری ترکیبات مورد استفاده قرار گرفتند. با استفاده از رگرسیون خطی چندگانه (MLR) و روش Stepwise، معادلات چند پارامتری با کیفیت آماری مناسب بدست آمدند. همچنین برای دقت بیشتر از ژنتیک الگوریتم (GA) نیز به عنوان یک ابزار انتخاب استفاده شد. نتایج بدست آمده از GA و MLR مشابه هم بودند. برای ارزیابی معادلات ضرایب Cross-Validation با استفاده از روش‌های leave-one-out (Q^2_{LOO}) و leave-five-out (Q^2_{LFO}) نیز بدست آمدند. در کل معادلات مشخص کردند که بار موضعی یک فاکتور مهم در کنترل فعالیت ضدتوموری مشتقات می‌باشد. همچنین این معادلات نشان دادند که بار موضعی اتم‌های کربن (LC_{C1} LC_{C4})، مکان‌های فعال روی حلقه پیریدین هستند.



فصل اول
ضد سرطانها

۱-۱- مقدمه‌ای بر سرطان

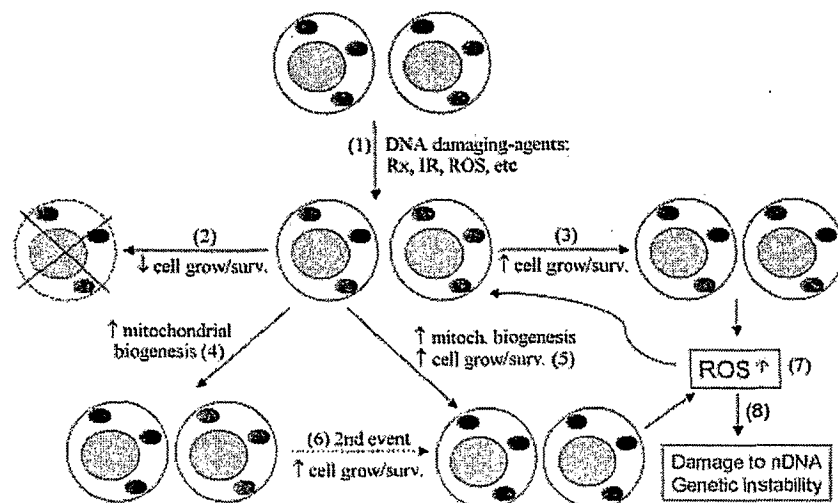
سرطان (به پارسی سره: چنگار)^۱ به رشد، تکثیر و گاهی انتشار غیر طبیعی سلول‌های طبیعی بدن می‌گویند، که در پاسخ به تحریکاتی که از داخل و خارج بدن به آنها وارد می‌شود رخ می‌دهد. سنتز DNA و تقسیم هسته سلول به دو قسمت، و همچنین تشخیص سلول برای تولید سلول‌های متخصص دو کلید اصلی در تکثیر بافت سلولی است [۱]. یک سلول نرمال با تولید فاکتور رشد تحریک می‌شود، و به طور همزمان سلول‌ها یک حلقه بازخور^۲ منفی دارند که اثر فاکتور رشد را خنثی می‌کند. در سلول‌های سرطانی این مراحل منظم تکثیر منحرف می‌شوند. برای مثال، سلول‌های سرطانی ممکن است تولید فاکتور رشد مانند EGF^۳ را بالا ببرند و بازدارنده‌های رشد مانند P53 را کاهش دهند، یا پذیرنده‌های فاکتور رشد را فعال‌تر کنند. صرف نظر از مکانیسم، انحراف فعالیت فاکتور رشد یا کاهش بازدارنده موجب انحراف در رشد نرمال می‌شود. در نتیجه موجب افزایش نابهنجار تکثیر سلولی و در نهایت انحراف در بافت سلول می‌گردد.



شکل ۱-۱: یک سلول سرطانی (سرطان سینه)

-
- 1- Cancer
 - 2- Feedback Loop
 - 3- Epidermal Growth Factor

جهش نیز ممکن است موجب انحراف در مکانیسم رشد سلول شود. بر اساس نظریه‌ی چند مرحله‌ای سرطان، تولید سرطان به دو مرحله جهش و پیشرفت آن احتیاج دارد. ابتدا یک جهش اولیه اتفاق می‌افتد و بعد تحت تاثیر پیش‌برنده‌ها هنگام تکثیر سلول، جهش پیشرفت می‌کند. آغازگرها تولید سرطان نمی‌کنند، اگرچه به طور معمول باعث تولید جهش می‌شوند. اما بدون یک محرک ثانویه، دگرگونی سلول‌ها اتفاق نمی‌افتد. اگر این‌گونه سلول‌ها در معرض یک پیش‌برنده قرار بگیرند به طور حتم بدخیمی روی می‌دهد. به عنوان مثال برخی از مولدهای سرطان از راه تولید ^1ROS عمل می‌کنند. ROS می‌تواند با DNA واکنش داده و محصول افزایشی آن را تولید کند.



شکل ۱-۲: مراحل ایجاد آسیب در DNA

بهرحال تغییر در سلول به هر طریقی که رخ دهد، سلول تغییر یافته با سلول‌های سالم کنار خود تفاوت داشته و دیگر از علایم و دستورات داخلی بدن پیروی نمی‌کند. این سلول خودسرانه تولیدمثل کرده و سلول‌های جهش یافته بعدی را می‌سازد. این فرایند آن قدر ادامه می‌یابد تا همان یک سلول به توده‌ای از سلول‌ها که تومور^۱ نامیده می‌شود تبدیل می‌گردد.

انتخاب یک روش مناسب برای درمان به دانش در خصوص نوع سرطان وابسته است. طبقه‌بندی کلی مشخصی برای سرطان وجود ندارد. اما به طور عمومی سرطان‌ها به سه دسته تقسیم می‌شوند.

- کارسینوما^۲: این دسته از سرطان‌ها از سلول‌هایی که سازنده پوست هستند (سرطان پوست)، یا لایه داخلی اعضا را می‌پوشانند (سرطان ریه)، و یا سازنده غدد هستند (سرطان سینه)، توسعه می‌یابند.

- سارکوما^۳: شامل سرطان‌هایی می‌شود که از بافت همبند مثل غضروف، استخوان و ماهیچه منشأ می‌گیرند.

- لوسمی و لنفوما^۴: منشأ این گروه از سرطان‌ها سلول‌های تشکیل دهنده خون و سلول‌های ایمنی می‌باشد.

۱-۲- ضدسرطان‌ها

اولین عواملی که به عنوان ضد سرطان شناخته شدند گروهی از خردل‌ها بودند. خردل‌های سولفوروی در جنگ جهانی اول مورد استفاده قرار گرفتند و به طور اتفاقی در یک کالبدشکافی در

1- Tumor

2- Carcinoma

3- Sarcoma

4- Leukemia -Lymphoma

فردی که مورد استنشاق گاز خردل قرار گرفته بود، یک بازداری از تشکیل تومور مغز استخوان مشاهده شد. با توجه به این مشاهده، از خردل‌ها در درمان سرطان خون استفاده شد. اما اولین تلاش کلینیکی با خردل‌های نیتروژنی در سال ۱۹۴۲ شروع شد. و این آغاز عصر درمان شیمیایی سرطان بود.

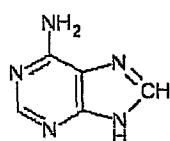
۱-۲- الف- عوامل الکیل‌دارکننده^۱

قدیمی‌ترین گروه این دسته همان خردل‌های نیتروژنی هستند. الکیل‌دارکننده‌ها با DNA، RNA و پروتئین واکنش می‌دهند. اما واکنش آنها با DNA مهم‌تر است. واکنش با یک مکانیسم ناجورکافتی^۲ همراه است. مهم‌ترین سایتی که الکیل‌دار می‌شود مکان N7 روی گوانین است. سایت‌های دیگر روی پایه DNA (شکل ۱-۳) مانند آدنین، تیمین یا اکسیژن‌های فسفات زنجیر اصلی DNA هم ممکن است الکیل شوند. الکیل‌دارکننده‌های دو عاملی مانند خردل‌ها ممکن است دو مکان را روی DNA الکیل کرده و باعث ایجاد پیوندهای درون رشته‌ای شوند که مانع جدا شدن دو رشته از هم می‌گردد.

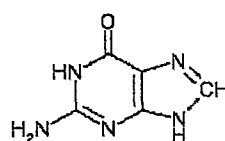
به ظاهر حضور الکیل‌دارکننده در فازهای G_1 و S^4 مؤثر است. این فازها بخشی از سیکل تقسیم سلول هستند. در فاز G_1 سلول جدیدی که قرار است تولید شود متولد می‌گردد. زمانی که سلول در این فاز می‌ماند مستقل از نوع بافت و همچنین نرمال یا توموری بودن آن است. اگر سلول در حالت تکثیر باشد به سرعت به فاز S می‌رود. در طول این فاز DNA همتای خود را می‌سازد و در پایان فاز S دو کپی از DNA در سلول حضور دارند.

1- Alkylating Agent
2- Heterolytic Mechanism
3- GAP1
4- Synthesis Phase

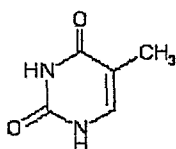
بعضی از سلول‌ها زمان قابل ملاحظه‌ای را در فاز G_0 (زمان سکون و خاموشی سلول) می‌گذرانند، که تأثیر مهمی روی تعمیر DNA دارد. به طور کلی گفته می‌شود که این داروها تقسیم و رشد سلول‌های بدخیم را کند می‌کنند.



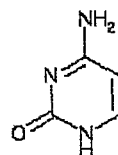
Adenine (A)



Guanine (G)



Thymine (T)



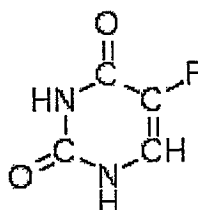
Cytosine (C)

شکل ۱-۳: سایت‌های روی DNA

۱-۲-ب- ضد متابولیت‌ها^۱

ضد متابولیت‌ها ترکیباتی هستند که از بیوسنتز حدواسط‌های ناشی از سوخت و ساز بافت‌های سلولی جلوگیری می‌کنند. شباهت نزدیکی بین حدواسط‌های طبیعی و ضد متابولیت‌ها وجود دارد. ضد متابولیت‌های پیریمیدینی گروه بزرگی از این دسته ترکیبات هستند که شامل حلقه پیریمیدین هستند. مکانیسم عمل این داروها ممکن است متفاوت باشد و شامل یکی از این موارد شود. بازداری آنزیمی که در بیوسنتز پیریمیدین حضور دارد، الحاق درون DNA و RNA و در نتیجه غلط خوانده

شدن آنها و یا بازداري پلی‌مراز^۱ DNA، یکی از اولین ضد متابولیت‌های ساخته شده ۵-فلوراوراسیل^۲ (شکل ۱-۴) است که در سال ۱۹۷۵ توسط هیدلبرگر طراحی شد. توسعه این ترکیب بر اساس این مشاهده بود که بعضی تومورها به طور شاخص از اوراسیل^۳ بیشتر از اوروتیک اسید برای بیوسنتز پیریمیدین استفاده می‌کنند.



شکل ۱-۴: ۵-فلوراوراسیل

۱-۲-ج - آنتی‌بیوتیک‌های ضد تومور

چندین ترکیب از آنتی‌بیوتیک‌ها مورد ارزیابی قرار گرفتند که مشخص شد به صورت ضدسرطان و ضدتومور مفید می‌باشند. بیشتر این ترکیبات مدت زمان طولانی شناخته شده بودند و به طور عمده به علت سمیت زیاد خود از گروه داروهای آنتی‌بیوتیک کنار گذاشته شدند. اما این خصوصیت برای عملکردشان به صورت ضدتومور بسیار با ارزش بود. منبع اکثر آنتی‌بیوتیک‌های ضد سرطانی تخمیرهای^۴ میکروبی است.

1- Polymerase
2-Fluorouracil
3- Uracil
4- Fermentation

۱-۲-۵- عوامل ضد میتوتیک^۱

این ترکیبات از تقسیم بافت سلولی جلوگیری کرده و بخصوص در تشکیل متوتیک دوکی شکل مداخله می‌کنند. در طول فرایند تقسیم، پروتئین استوانه‌ای شکل متحمل بسپارش می‌شود و در انتهای مکانیسم، متوتیک دوکی شکل را تشکیل می‌دهد. عوامل ضد متوتیک بوسیله دپلمره کردن میکرو استوانه‌ای‌ها در این فرایند دخالت می‌کنند و بعضی مواقع سبب تشکیل ساختارهای دیگری مانند شکل ستاره‌ای یا توپی شکل می‌شوند. در غیاب متوتیک دوکی شکل مناسب، کروموزوم‌ها نمی‌توانند به درستی تقسیم شوند که به مرگ سلول می‌انجامد.

۱-۳- چند مثال از ضدسرطان‌ها

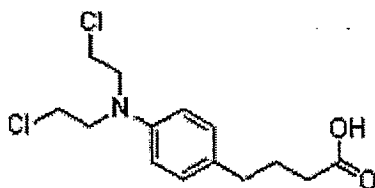
● کلرامبوسیل^۲

نام تجاری این دارو Leukeran (شکل ۱-۵) است، که یکی از ترکیبات گروه خردل‌های نیتروژنی می‌باشد. به نظر می‌رسد که واکنش‌پذیری الکیل با پیوستن یک گروه آروماتیک به اتم نیتروژن کاهش می‌یابد. این دارو در کبد متحمل سوخت و ساز شده و حدواسط فنیل استیک اسید خردلی که محصول اصلی سوخت و ساز است را تشکیل می‌دهد. محصول میانی نیمه نیتروژن‌دار خردل را حفظ می‌کند. این دارو برای بیماری لنفومای هوچکین و غیرهوکین^۳ استفاده می‌شود. (بیماری هوچکین سرطانی شدن قسمت مرکزی گره‌های لنفاوی است).

1- Antimitotic Agent

2- Chlorambucil

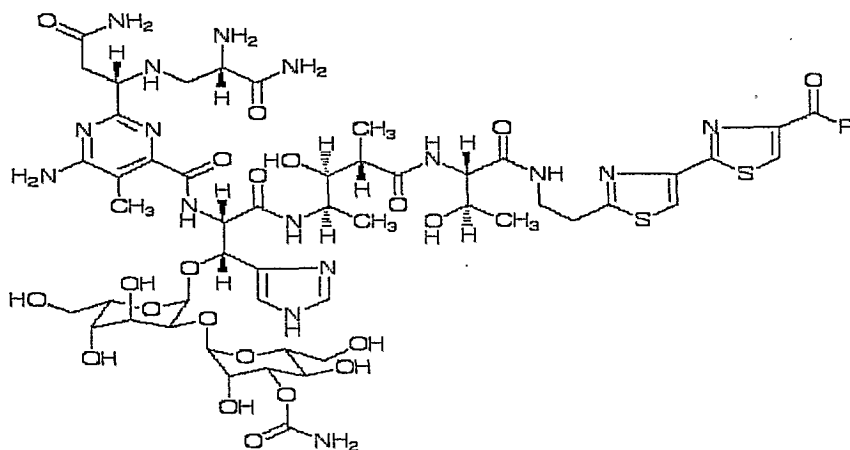
3- Hodgkin's & Non-Hodgkin's Lymphoma



شکل ۱-۵: لوکران

● بلئومایسین^۱

نام تجاری آن **Blenoxane** است. بلئومایسین از دسته آنتی‌بیوتیک‌ها است که اثر خود را هم بر روی سلول‌های در حال تقسیم و هم سلول‌هایی که در حال تکثیر نیستند می‌گذارد. مکانیسم احتمالی آن تداخل در فاز G_2 تقسیم سلولی و جلوگیری از رشد سلول سرطانی است. محل متابولیسم آن کاملاً مشخص نیست اما به نظر می‌رسد که در کبد صورت گیرد. بلئومایسین در درمان سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن، گلو، پوست، کلیه و بیضه بکار برده می‌شود.



شکل ۱-۶: بلئومایسین