

صلى الله عليه وسلم



دانشگاه آزاد اسلامی

دانشگاه آزاد اسلامی

واحد مرودشت

گروه شیمی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد (M.Sc)

گرایش شیمی فیزیک

عنوان

بررسی برهم کنش داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین با صفحه بورن

نیتريد به روش مکانیک کوانتوم و دینامیک مولکولی

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر امین رضا ذوالقدر

استاد مشاور:

سرکار خانم دکتر زهرا شرفی

نگارش:

هاجر بابری

زمستان 1391



صورتجلسه دفاع پایان نامه کارشناسی ارشد (M.Sc)

نام و نام خانوادگی دانشجو: در تاریخ رشته:
از پایان نامه خود با عنوان: بررسی برهم کنش داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین با صفحه بورن نیتريد به
روش مکانیک کوانتوم و دینامیک مولکولی

با درجه	و نمره	دفاع نموده است.
نام و نام خانوادگی اعضاء هیئت داوری		سمت اعضاء اعضاء هیئت داوری
1- دکتر امین رضا ذوالقدر		استاد راهنما
2- دکتر زهرا شرفی		استاد مشاور
3- دکتر فاطمه نیرومند حسینی		استاد داور
4- دکتر نیما کراچی		استاد داور

مراتب فوق مورد تایید است .

مدیر / معاونت پژوهشی

مهر و امضاء

تقدیرم به:

آنان که ناتوان شدند تا ما به توانایی بریم.

مردمانشان سزید شد تا ما رو سزید شویم

و عاشقانه روختند تا اگر ما بزیش وجود ما و روشن کر را همان باشند و هر آنهایی که مرا یاری کرده اند.

چکیده:

اهمیت ترکیبات دارویی دوکسوروبیسین، در درمان سرطان، ما را بر آن داشت تا چگونگی اثر جذب این دارو را بر صفحه بورن نیترید مورد بررسی قرار دهیم. ساختار بهینه دارو با استفاده از روش تابعی چگال (DFT)، در سطح محاسباتی $B3LYP/6-31G^*$ ، به دست آمد. سپس با تکرار این ساختار بهینه در طرفین یک صفحه بورن-نیترید حاوی 600 اتم، چگونگی جذب دارو بر روی صفحه بورنیترید محاسبه گردید.

محاسبات کوانتوم مکانیکی به وسیله بسته نرم افزاری گوسین 2003 با روش تابعی چگال در فاز گازی و محاسبات کلاسیکی در فاز توده (Bulk) به کمک نرم افزار DL-POLY انجام شد. ساختار نهایی به دست آمده از شبیه سازی بیانگر آن است که دارو تمایل به جذب بر روی صفحه بورنیترید هم از طریق اتمهای مرکز و هم از طریق اتمهای موجود در لبه صفحه را دارد. تابع توزیع شعاعی (RDF) نشان می دهد که اتم O_{25} و O_{51} ، برهمکنش قوی تری با اتمهای لبه صفحه از خود نشان می دهند. اتم $H-38$ ، نیز یک پیک در فاصله $2/98$ آنگسترومی با اتمهای مرکز دارد. اتم O_{60} ، برهمکنش قوی تری با اتم های مرکز دارد.

کلمات کلیدی: داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین، صفحه بورن- نیترید، روش کوانتوم مکانیکی، روش دینامیک مولکولی

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
أ.....	چکیده:
1.....	فصل اول: پیشینه تحقیق
2.....	1-1- مقدمه
3.....	1-2- فناوری نانو
3.....	1-2-1- کاربرد فناوری نانودر پزشکی
4.....	1-3- معرفی نانو ساختارهای بورنیتریدی
4.....	1-3-1- معرفی نانو ساختارهای بورنیتریدی
5.....	1-3-2- ساختار خواص نانوصفحات بورنیتریدی
5.....	1-3-3- کاربرد نانوصفحات بورنیتریدی
7.....	1-4- درمورد داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین
7.....	1-5- مقدمه ای بر مکانیک کوانتوم
8.....	1-5-1- حوزه عمل مکانیک کوانتوم
8.....	1-6- تاریخچه شبیه سازی دینامیک مولکولی
9.....	1-7- شبیه سازی دینامیک مولکولی
9.....	1-8- روش مونت کارلو
10.....	1-9- مقایسه روش دینامیک مولکولی و مونت کارلو
10.....	1-10- مدل‌ها در شبیه سازی دینامیک مولکولی
11.....	1-10-1- مدل کره سخت
11.....	1-10-2- مدل کره نرم
12.....	1-11- انواع پتانسیل

- 12-1-11-1-پتانسیل ترسف
- 13-1-11-1- پتانسیل باکینگهام
- 13-1-11-1-پتانسیل لنارد-جونز
- 14-12-1-انواع انسامل در شبیه سازی دینامیک مولکولی**
- 14-1-1-12-1-انسامل میکروکانونیکال (NVE)
- 15-1-1-12-1-انسامل کانونیکال (NVT)
- 15-1-1-12-1-انسامل هم دما-هم فشار (NPT)
- 16-13-1-شروع و اجرای شبیه سازی های دینامیک مولکولی**
- 16-1-1-13-انتخاب پیکربندی اولیه
- 16-1-1-13-1-انتساب سرعت اولیه ی معین به ذرات:
- 17-1-1-13-1-پتانسیل برهمکنش
- 17-1-1-13-1-شرایط مرزی تناوبی:
- 18-1-1-13-1-شعاع قطع و فهرست همسایه ها
- 20-1-13-1-مرحله تعادل
- 20-1-13-1-مرحله پایان
- 21-14-1-خواص ساختاری استاتیکی**
- 22-1-14-1-گازهای درچگالی کم
- 22-15-1-مروری بر کارهای گذشته**
- 23-16-1-اهداف پژوهش**
- 25-فصل دوم: روش تحقیق شبیه سازی دینامیک مولکولی**
- 26-1-2-مبانی نظری محاسبات شیمی کوانتوم
- 26-2-2-روش کار
- 27-3-2-تئوری DFT

27 DL-POLY	4-2-شبيه سازى با استفاده از نرم افزار
28	5-2-معرفى نرم افزار
28 DL-Poly	1-5-2-سيستمهاى مولكولى در
28 DL-POLY	2-1-5-2-شرائط مرزى در
28 DL-POLY	3-1-5-2-كاربرگرافيكى در JAVA
29 DL-POLY	2-6-2-مجموعه ساختارى
29 SOURS	1-2-6-2-فایل
29 UTILITY	2-2-6-2-فایل
29 DATE	3-2-6-2-فایل
29 BENCH	4-2-6-2-فایل
30 EXECUTE	5-2-6-2-فایل
30 BUILD	6-2-6-2-فایل
30 PUPLIC	7-2-6-2-فایل
30 JAVA	8-2-6-2-فایل
30 FORC FIELD	7-2-ميدان نيرويا
31	8-2-الگوريتم هاى ديناميك مولكولى
31 BASIC VERLET	1-8-2
32 VELO CIT YVERLET	2-8-2
32	9-2-ترموسنات
33	10-2-باروسنات
33	11-2-حدواسط گرافيكى جاوا
33	12-2-فایل ورودى
33 CONTROL	1-12-2-فایل

34	CONFIG	فایل 2-12-2
34	FIELD	فایل 3-12-2
35	REVOLD	فایل 4-12-3
35	فایل 13-2 خروجی	
35	OUT PUT	فایل 1-13-2
35	REVIVE	فایل 2-13-2
36	STSTIC	فایل 3-13-2
36	REVCON	فایل 4-13-2
36	HISTORY	فایل 5-13-2
38	فصل 3: بحث و نتیجه گیری	
65	3-1- بحث و نتیجه گیری	
66	منابع	

فهرست جدول ها

صفحه

عنوان

جدول 3-1: بار اتمی دکسوروبیسین با استفاده از محاسبات DFT 40

فهرست نمودار

عنوان

صفحه

نمودار 3-1: RDF مربوط به برهمکنش اکسیژن شماره 23 با اتمهای بورن-نیتريد	49
نمودار 3-2: RDF مربوط به برهمکنش اکسیژن شماره 25 با اتمهای بورن-نیتريد	47
نمودار 3-3: RDF مربوط به برهمکنش اکسیژن شماره 35 با اتمهای بورن-نیتريد	48
نمودار 3-4: RDF مربوط به برهمکنش اکسیژن شماره 49 با اتمهای بورن-نیتريد	49
نمودار 3-5: RDF مربوط به برهمکنش اکسیژن شماره 52 با اتمهای بورن-نیتريد	50
نمودار 3-6: RDF مربوط به برهمکنش اکسیژن شماره 60 با اتمهای بورن-نیتريد	51
نمودار 3-7: RDF مربوط به برهمکنش کربن شماره 8 با اتمهای بورن-نیتريد	52
نمودار 3-8: RDF مربوط به برهمکنش کربن شماره 14 با اتمهای بورن-نیتريد	53
نمودار 3-9: RDF مربوط به برهمکنش کربن شماره 16 با اتمهای بورن-نیتريد	57
نمودار 3-10: RDF مربوط به برهمکنش کربن شماره 50 با اتمهای بورن-نیتريد	55
نمودار 3-11: RDF مربوط به برهمکنش هیدروژن شماره 38 با اتمهای بورن-نیتريد	56
نمودار 3-12: RDF مربوط به برهمکنش نیتروژن 51 با اتمهای بورن-نیتريد	57
نمودار 3-13: RDF مربوط به برهمکنش اتمهای کربن دارو	58
نمودار 3-14: RDF مربوط به برهمکنش اتمهای اکسیژن دارو	63
نمودار 3-15: RDF مربوط به برهمکنش (N_N) و (N_H38) و (O_35...H_38)	60

فهرست شکل ها

صفحه	عنوان
4.....	شکل 1-1: نانو صفحه بورنیتريد.....
11.....	شکل 2-1: نمايش پتانسيل کره سخت.....
12.....	شکل 3-1: پتانسيل لنارد-جونز برای ديماآرگون.....
18.....	شکل 4-1: شرايط مرزی متناوب در دو بعد.....
18.....	شکل 5-1: قرارداد نزديکترين تصوير در دو بعد.....
21.....	شکل 6-1: نمودار RDF بر حسب r برای یک بلور.....
39.....	شکل 3-1: تصويری از مولکول دوکسوروبيسين به همراه شماره اتمهای مورد استفاده در توابع توزيع شعاعی.....
44.....	شکل 3-2: تصويری از صفحه بورن- نيتريد به همراه شماره اتمهای مورد استفاده در توابع توزيع شعاعی.....
45.....	شکل 3-3: تصويری از ساختار اوليه مولکول دوکسوروبيسين در مجاورت صفحه بورن نيتريد.....
46.....	شکل 3-4: تصويری از ساختار نهایی مولکول دوکسوروبيسين جذب شده بر روی صفحه بورن- نيتريد.....
44.....	شکل 3-5: مشابه شکل 3-4 از نماي بالا.....

فصل اول

پیشینه تحقیق

1-1- مقدمه

مهندسی ذرات و داروسازی نوین از مهم ترین فصل های مشترک دارورسانی با فناوری نانو است. فناوری نانو، تکنیک های جدیدی در زمینه رسانش دارویی را مهیا کرده است.

برای اینکه درمان موثر باشد، باید از داروها در پی رسیدن به محل مورد نظر در بدن محافظت گردد، یعنی باید به گونه ای از دارو محافظت گردد تا خواص بیولوژیکی و شیمیایی آن تغییر نکند، از طرفی به دلیل سمیت، برخی از داروها می توانند باعث ایجاد اثرات ناگواری گردند، سیستم رهایش دارویی مطلوب، باید توانایی داشته باشد به طور موثر سرعت جذب، توزیع و متابولیسم فراهم آورده و اجازه دهد بعد از اتصال مانند سایر داروها عمل کرده و باعث بهبودی بیمار گردد.

بیش از ده سال از اثبات تئوری وجود نانو صفحات نیتريد بور می گذرد و بعد از آن گزارش های متعددی در مورد سنتز آنها ارائه شد.

در حال حاضر به نظر می رسد که در کلیه کامپوزیتها و مواد دیگر دانستن شیمی ترکیبات نیتريد بور بسیار مهم می باشد. این ترکیبات در جایی که ترکیبات نانو کربنی خیلی موثر عمل نمی کنند، می توانند مفید باشند.

نانو داروی دوکسوروبیسین، یک نوع آنتی بیوتیک است که در درمان سرطان، کاربرد دارد. عملکرد این دارو به گونه ای است که داکسیل به سرطان متصل شده و ساخت اسید نوکلئیک را مهار می کند. در واقع یک سم سلولی است که چون انتخابی عمل نمی کند، غلظت آن در بافت های سالم و تورمی تقریبا برابر است.

1-2-1- فناوری نانو¹

فناوری نانو واژه ای است کلی که به تمام فناوری های پیشرفته در عصر کار با مقیاس نانو اطلاق می شود. از آن جا که هدف فناوری نانو کنترل ذرات برای رسیدن به ساختارهای جدید با خصوصیات منحصر به فرد می باشد. این فناوری تحول عظیمی را در صنعت و علوم به دنبال خواهد داشت.

نخستین جرقه ی فناوری نانو توسط فایمن² در سال 1959 زده شد. ریچارد فایمن در یک سخنرانی با عنوان فضای زیادی سطوح پایین وجود دارد ایده فناوری نانو را مطرح ساخت.[1]

علم نانو و فناوری نانو، اطلاعاتی را پیرامون کنترل اندازه ی ساختارهای نانو، توزیع اندازه ی این مواد و ترکیبات و نحوه ی چیدمان آن ها ارائه می دهد.

تفاوت اصلی فناوری نانو با سایر فناوری ها، در مقیاس مواد و ساختارهای است که در این فناوری مورد استفاده قرار می گیرد. معمولاً منظور از مقیاس نانو ابعادی در حدود 1 نانو متر تا 100 نانومتر می باشد(1 نانومتر یک میلیارد متر است)[1].

1-2-1- کاربرد فناوری نانو در پزشکی

فناوری نانو یک فرایند مولکولی است و برای آن کاربردهای وسیعی در حوزه غذا، تسهیل استفاده بهینه از دارو، ساخت دارو، انتقال هدفمند دارو و دارورسانی به تک سلول های آسیب دیده ی بدن، تشخیص پزشکی (تشخیص بیماری ها، پیوند اعضا، جراحی در مقیاس نانو)، بیوتکنولوژی، الکترونیک، حمل و نقل ... را می توان نام برد.

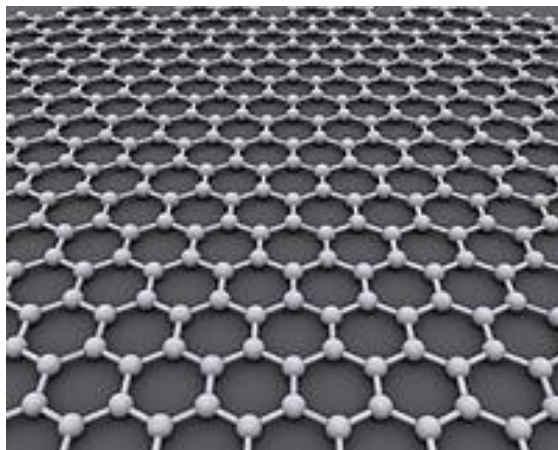
1 -Nano technology

2 -Richard feynman

1-3-3-معرفی نانو ساختارهای بورنیتریدی

1-3-1-معرفی نانو ساختارهای بورنیتریدی

نانوساختارهای کربنی اولین و رایج ترین ساختارها در حوزه فناوری نانو محسوب می شوند و بدون تردید بخش گسترده ای از این حوزه را به خود اختصاص داده اند، در کلیه کامپوزیتها و مواد دانستن شیمی ترکیبات بورنیترید بسیار مهم می باشد این ترکیبات کاربردهای مهم در نانو الکترونیک را دارند، ترکیبات نانوی بورنیترید در جایی که ترکیبات نانوکربن خیلی موثر عمل نمی کنند می تواند در تولید ابداعات استفاده شود.



شکل 1-1- نانو صفحه بورنیترید

نتایج برخی از مطالعات تئوری و تجربی انجام شده در چند دهه اخیر وجود نقص ها و کاستی هایی را در نانو مواد بر پایه کربن آشکار کرده است از جمله اینکه علی رغم خواص حرارتی، مکانیکی و الکترونیکی ویژه ی نانو ساختارهای کربن مشاهده شده است که هنگام استفاده از نانولوله های کربنی جایگزین شده با عناصر دیگر برای شناسایی و تعیین مولکول های نظیر CO و H_2O و فرمالدهید حساسیت بهتری به دست می آید.[2]

از آن جایی که جایگزین کردن برخی از عناصر در ساختار نانو مواد کربنی توانست بسیاری از نقص ها و کاستی ها را در این ساختار کم رنگ تر کند اندیشه ی پیش بینی و سنتز نانو ساختارهای غیر کربنی شکل

گرفت. به دنبال آن، نانوساختارهای بورنیتریدی به عنوان اولین و مهم ترین نانوساختارهای آنالوگ شده از نانو ساختارهای کربنی به عرصه ی نانوفناوری معرفی شدند.

برای اولین بار در سال 1994، Rubio وجود نانو لوله های بورنیتریدی را پیش بینی کرد [3 و 4] و در سال 1995، chorpa آن را سنتز کرد. [5]

بیش از ده سال از اثبات تئوری نانوساختارهای بورنیتریدی می گذرد، بعد از آن مقاله های زیادی در مورد نانوساختارهای بورنیتریدی ارائه شده است، امروزه نانوساختارهای بورنیتریدی زیادی تولید می شوند و از نظر تولید کامپوزیت ها دانستن شیمی نانوساختارهای بورنیتریدی قابل توجه می باشد. [6]

1-3-2- ساختار خواص نانو صفحات بورنیتریدی

یک نانو صفحه بور-نیتریدی حاوی حلقه های بور-نیترید شش ضلعی می باشد. حلقه بورنیترید شش ضلعی یک ساختار لایه ای دارد که در آن اتم های بورونیتروژن، متناوبا در راس زوایای یک شش ضلعی منظم قرار دارند. بورنیترید سفید رنگ که دارای خواص بالای هدایتی و عایقی می باشد به عنوان ساطع کننده نورماوراء بنفش و به عنوان پر کننده در عایق ها به کار برده می شود به علاوه یک نانو لوله- بورنیتریدی دارای ساختار میان تهی مشابه گرافیت می باشد.

1-3-3- کاربرد نانو صفحات بورنیتریدی

مشابه ساختار نانو کربن شش ضلعی، نانو ساختار بورنیترید شش ضلعی کاربردهای فراوانی دارد، به عنوان نمونه ساختارهای گوناگونی از قبیل نانوسیم ها¹، نانولوله ها²، نانو صفحات³ که از نانو ساختار بورنیتریدی شش ضلعی به دست می آیند، انتظار می رود که بتوانند خواص فیزیکی بی نظیر را به ارمغان بیاورند به عنوان مثال ترکیب برخی رزین ها از نانو لوله های بورنیتریدی تشکیل شده است. [7 و 8]

1 -Nano wires

2 -Nano tube

3 -Nano sheet

پوشش بورنیتريدی یک پوشش بسیار مطلوب برای نانوسیستم ها می باشد. و به علت اینکه کشنده الکترون می باشد، ضریب ساطع کردن و انتشار میدانی بالایی دارد، بورنیتريد شش ضلعی ساختاری شبیه گرافیت دارد. به علت خواص منحصر به فرد نانو صفحات بورنیتريدی از قبیل پایداری بالای شیمیایی، هدایت حرارتی بالا، خواص ممتاز مکانیکی، این ماده در بسیاری از زمینه ها از قبیل نانو ابزارهای نوری، انواع کامپوزیت ها، انباره های هیدروژون، عایق الکتریکی و کاربرد دارد. [9]

در زیر قسمت هایی از کاربرد نانو صفحات بورنیتريدی ذکر شده است.

1- نانو عایق الکتریکی: تجهیزاتی که از این ماده ساخته می شوند در وسایل الکتریکی کوچک و مدارهای پیچیده استفاده می شوند زیرا در این مدارها، هیچ کابلی نباید دچار نشست باشد،

2- جذب سطحی گاز: نشان داده شده است که این ماده می تواند هیدروژن را جذب کند.

3- شیشه، سرامیک: یک شیشه از جنس سیلیکات کلسیم-باریم¹ با افزودن 4% وزنی بورنیتريد حدود 90% تقویت می شود. همچنین یک سرامیک که 2/5% بورنیتريد به آن افزوده شده باشد 4/5 برابر از نظر استحکام قوی تر خواهد بود. [10]

4- ابزاری ارزشمند در حوزه های نانو داروها

5- ثابت گرمایی بالا و مشخصات جالب مغناطیسی. [11]

1 -Barium-calcium silicate

1-4- در مورد داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین

نام علمی دارو (ژنریک) DOXORUBICIN، گروه دارویی: ضد سرطان ها

موارد مصرف: دوکسوروبیسین در درمان لوسمی لنفوستیک حاد، لوسمی میلو پلاستیک حاد، کارسینوما سلول های تخمدان، تیروئید، ریه (با منشاء نایژه ای)، معده، سر، گردن رحم، پروستات، ساکورم بافت های نرم و ساکورم استخوان مصرف می شود. [12]

مکانیسم اثر:

دوکسوروبیسین به نظر می رسد با اتصال به DNA و مهار ساخت DNA و RNA از طریق ایجاد اختلال در ساختمان مولکولی و ایجاد ممانعت فضایی، عمل می کند.

فارماکوکینتیک:

دوکسوروبیسین از سد خونی-مغزی عبور نمی کند. این دارو توسط کبد متابولیزه شده و به متابولیت فعال تبدیل می گردد. دفع آن عمدتاً از طریق صفرا است.

دوکسوروبیسین نباید در بیمارانی که قبلاً مقادیر تجمعی کامل دوکسوروبیسین را دریافت کردند مصرف شود، با مصرف دوکسوروبیسین در فواصل یک هفته ای ممکن است خطر عوارض جانبی قلب و خونی کمتر شود، دوکسوروبیسین را باید به صورت تزریق وریدی آهسته تجویز کرد. به علت تحریک ورید در محل تزریق و احتمال خطر بروز نشت دارو به بافت های اطراف رگ می باشد.

اشکال دارویی:

تزریقی: ۱۰ میلی گرم

تزریقی: ۵۰ میلی گرم

1-5- مقدمه ای بر مکانیک کوانتوم

بررسی ساختار اتمی به این نتیجه منجر می شود که رفتار الکترون ها در اتم را نظیر رفتار فوتون ها، نمی توان با قوانین کلاسیک یعنی قوانینی که در آن آزمایش با اجسام ماکروسکوپی ثابت می شوند توضیح داد، وجود ترازهای انرژی گسسته در لایه های الکترونی اتم و قواعد حاکم بر انتقال بین ترازها، و پر شدن