



دانشکده شیمی



دانشگاه صنعتی امیر کبیر
(پلی تکنیک تهران)



بررسی محاسباتی کاربرد فسفرین به عنوان حامل دارویی برای انتقال داروهای شیمی درمانی

اهمیت و ضرورت تحقیق

سرطان دومین عامل مرگ و میر جهانی است و مسئول مرگ و میر سالیانه ۹/۶ میلیون نفر در جهان است.

در روش شیمی درمانی برای درمان سرطان سلول های سالم بدن نیز تحت تاثیر قرار می گیرند.

یکی از دغدغه های اصلی دانشمندان در شیمی دارویی انتقال دقیق دارو به سلول های هدف می باشد.

مقدمه و بیان مسئله

شیمی درمانی رایج ترین شیوه درمان سرطان می باشد که در آن از مواد شیمیایی قوی برای از بین بردن رشد سریع سلول ها در بدن استفاده می شود. انتقال دقیق دارو به سلول های سرطانی با هدف کاهش آسیب به سلول های سالم از مهم ترین دغدغه های دانشمندان می باشد. اخیرا استفاده از نانو ساختار ها به عنوان انتقال دهنده های دارو در شیمی درمانی به علت انتقال دقیق و هدفمند دارو به سلول هدف مورد توجه قرار گرفته است.

نانو مواد دو بعدی مختلف و کاربردهای آنها در علوم پزشکی

Graphene

Silicate clays

Layered double hydroxide(LDHs)

Transition metal oxides(TMOs)

Transition metal dichalcogenides (TMDs)

نانو مواد مختلف و کاربردهای آنها در علوم پزشکی

داروی احیاکننده

۱

درمان نور گرمایی

۳

ضد میکروبی

۵

مهندسی سلول
های بنیادی

۲

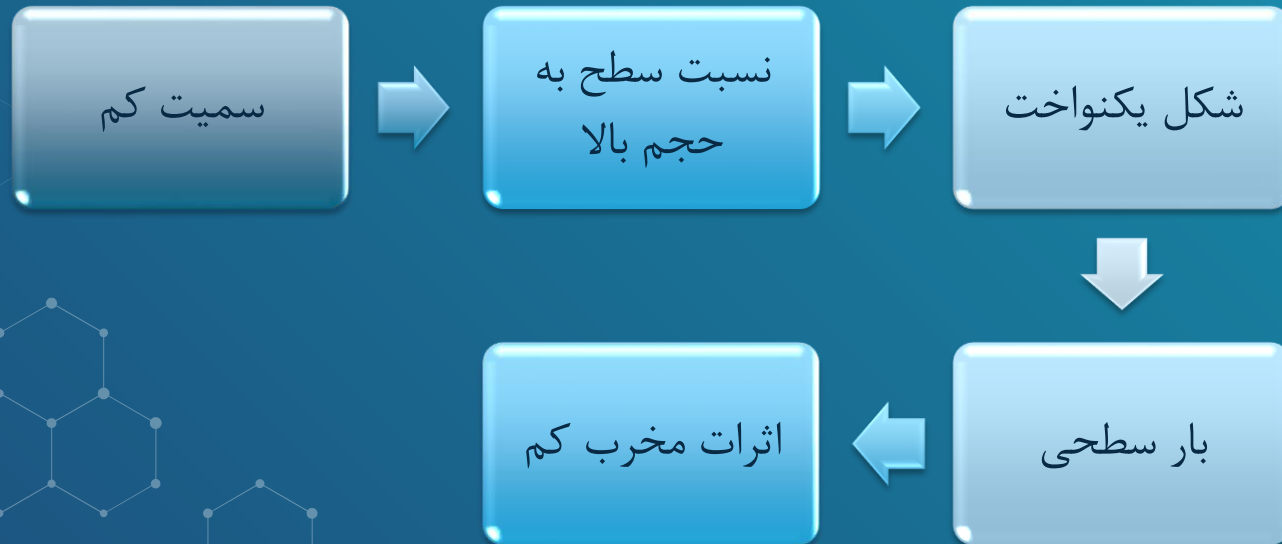
حسگرهای
زیستی

۴

انتقال دارو و ژن

۶

ویژگی های نانوساختارهای دو بعدی



فسفرن ← تک لایه فسفر سیاه ← ساختار راست لوزی و غیر مسطح ← ساختار ناهمسانگرد درون لایه ای

شکاف باند قابل تنظیم

سطح ویژه بسیار زیاد

توانایی هدف گیری تومور قوی

زیست سازگار و زیست تخریب پذیر

عوارض جانبی کمتر

اهداف پژوهش

محاسبه پایداری سطح
فسفرن و داروها و انرژی
جذب میان آن ها

بررسی خواص اپتیکی
سطح فسفرن و ترکیب
آن با داروها

بررسی اثر دوپ شدن
عناصر Ca و Fe بر
روی انرژی جذب

محاسبه اختلاف چگالی
بار سطح فسفرن و
داروها در حالت های
مختلف

بررسی خواص الکترونی
سطح فسفرن و ترکیب
ان با داروها

DFT

- معرفی توسط هوهنبرگ-کوهن در سال ۱۹۶۴
- در DFT به جای تابع موج پایه از چگالی الکترونی استفاده می شود
- انرژی سیستم تابعی از چگالی خواهد بود

توابع تقریبی

- تفاوت میان روش های متنوع DFT در انتخاب نوع توابع انرژی تبادل - همبستگی می باشد.
- توابع تقریبی LDA ، Hybrid functions و GGA مورد استفاده قرار می گیرند

توابع و تقاریب به کار رفته در این پژوهش

سیستم محاسباتی

- Ib-server
- Hawk
- Archer2

روش

- DFT-D3
- (introduced by grimme)

پکیج محاسباتی

- VASP
- (Vienna Ab initio Simulation Package)

توابع

- Plane-wave basis sets
- Projector-augmented wave
- GGA-PBE

پکیج محاسباتی VASP

فایل های ورودی

- KPOINTS
- INCAR
- POSCAR
- POTCAR

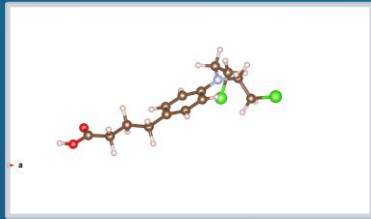
فایل های خروجی

- CONTCAR
- OUTCAR
- CHGCAR
- WAVECAR
-

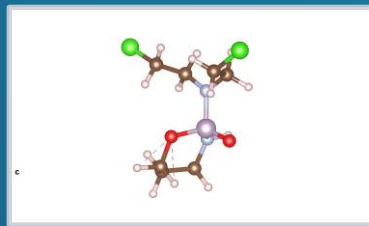
نتایج محاسبات بهینه سازی و پایداری سطوح

ساختار	انرژی (eV)
Chlorambucil ($C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$)	223.7
Chlormethine ($C_5H_{11}Cl_2N$)	98.63
Cyclophosphamide ($C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$)	160.99
Estramustine ($C_{23}H_{31}Cl_2NO_3$)	402.72
Ifosfamide ($C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$)	160.97
Melphalan ($C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$)	218.86
Nitrogen mustard ($C_5H_{11}Cl_2N$)	98.65

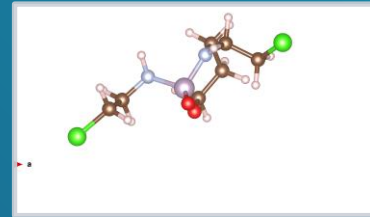
تصاویر داروها پس از بهینه سازی



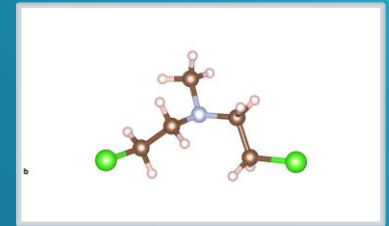
کلرامبوسیل



سیکلوفسفامید

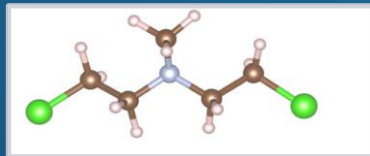


ایفوسفامید

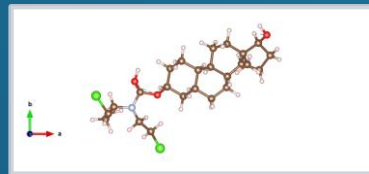


نیتروژن ماستارد

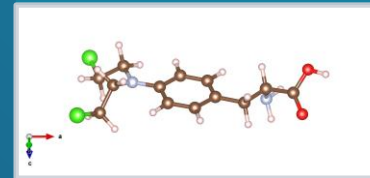
کلرمتین



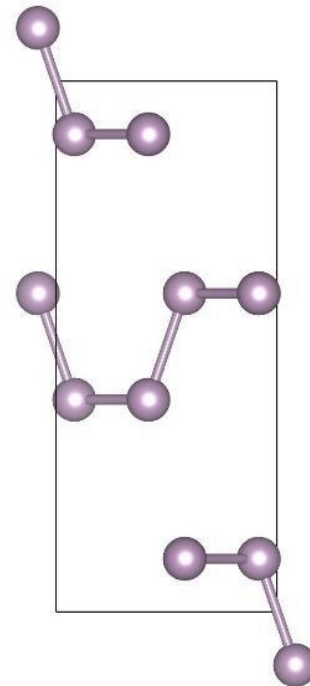
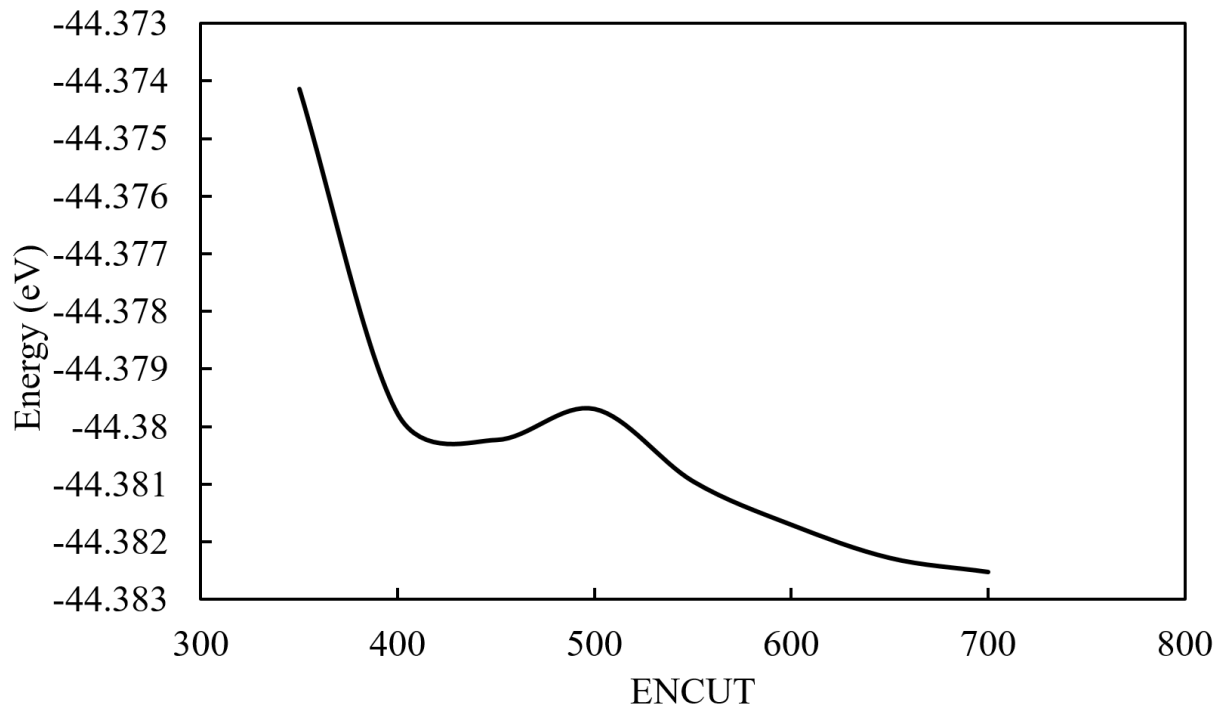
استراموستین



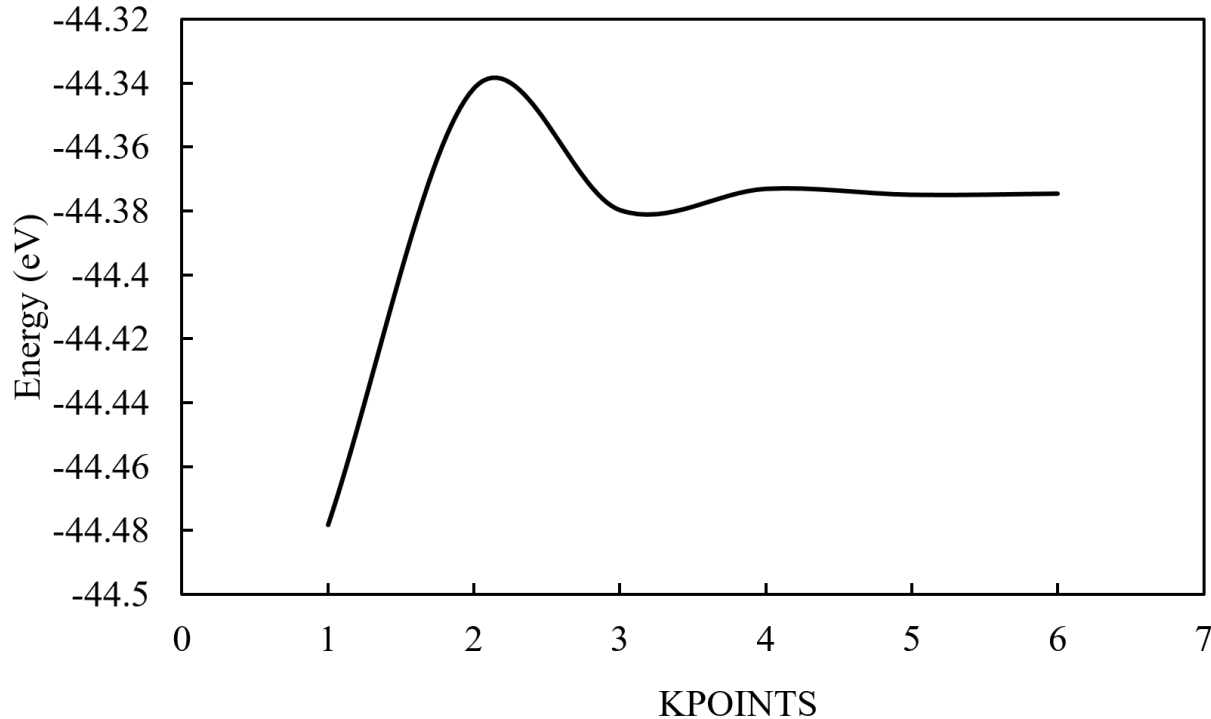
ملفالان



بالک فسفر و نتایج محاسبات انرژی کات آف



محاسبات همگرایی کی پوینت بالک

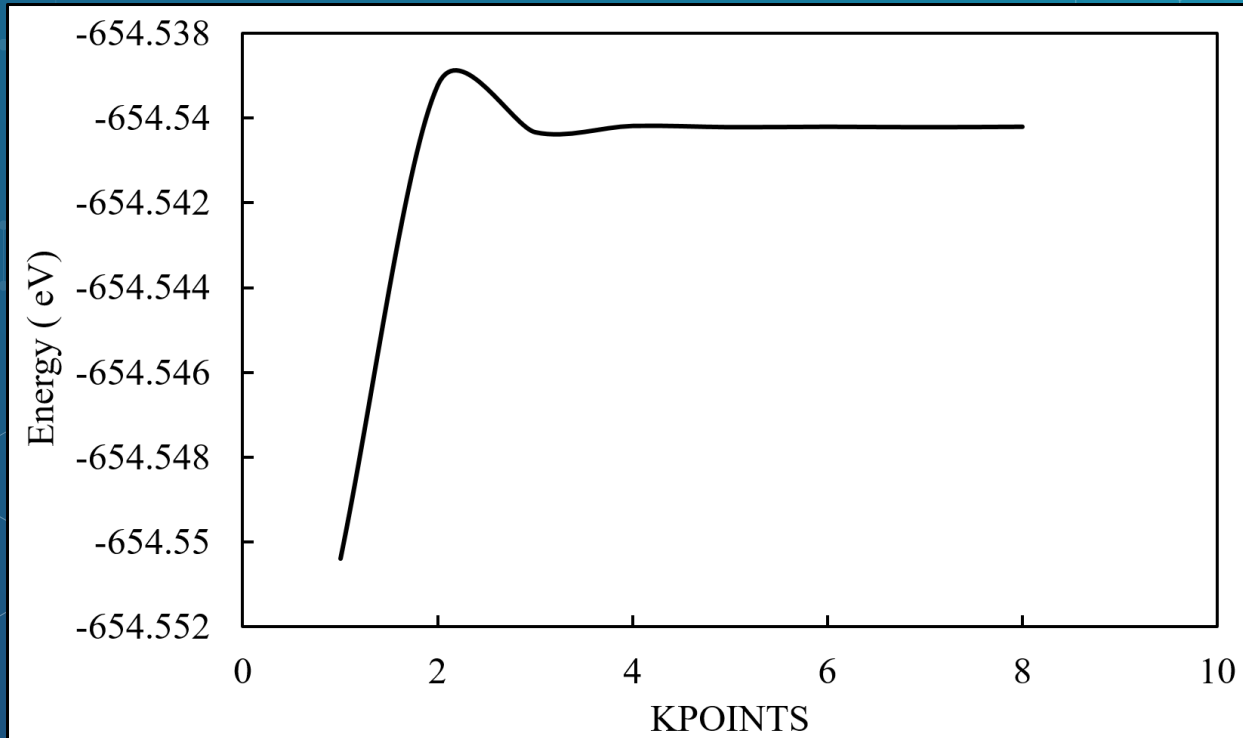


Number	KPOINTS	Energy (eV)
1	2 × 3 × 4	-44.47
2	3 × 4 × 5	-44.34
3	4 × 5 × 6	-44.38
4	5 × 6 × 7	-44.37
5	6 × 7 × 8	-44.37
6	7 × 8 × 9	-44.37

محاسبات کی پوینت بہینہ فسفرن

Number	KPOINTS	Energy (eV)
1	2x 2 x1	-654.5504
2	3x 3 x1	-654.53922
3	4 x4x 1	-654.54034
4	5x 5 x1	-654.54019
5	6x 6x 1	-654.54022
6	7x 7x 1	-654.54021
7	8 x8 x1	-654.54022
8	9 x9x 1	-654.54021

محاسبات کی پوینت بہینہ سفرن



فرمول محاسبه انرژی جذب

$$E_{ads} = E_{mol+sub} - E_{mol} - E_{sub}$$

- ◆ $E_{mol+sub}$ = انرژی کل سیستم های جذب پایدار (انرژی دارو و سطح باهم)
- ◆ E_{mol} = انرژی مولکول های بهینه شده (انرژی داروهای بهینه شده)
- ◆ E_{sub} = انرژی لایه (سطح فسفرن به تنها)

Unit = eV

حالت های بررسی شده برای انرژی جذب هر دارو

◆ انرژی جذب دارو روی سطح خالص فسفرن

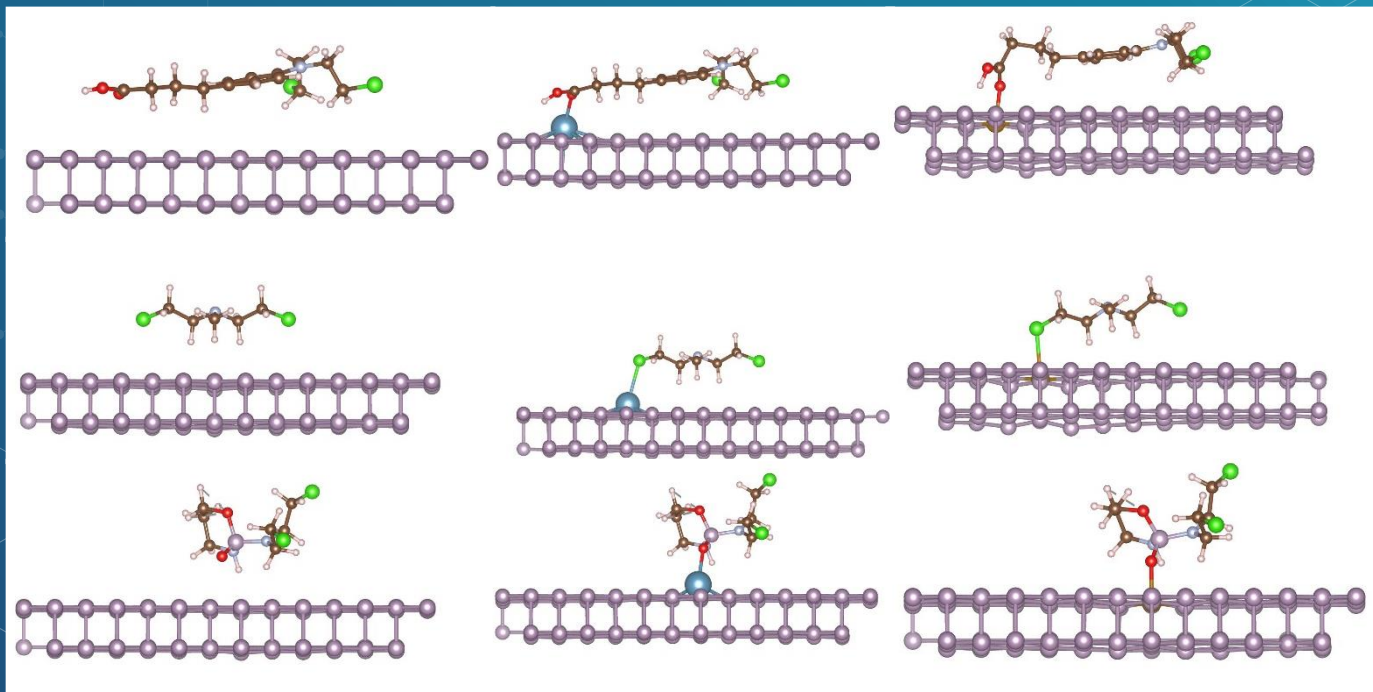
◆ انرژی جذب دارو روی سطح فسفرن دوپ شده با Ca

◆ انرژی جذب دارو روی سطح دوپ شده با Fe

مقایسه انرژی جذب داروهای بر روی سطح خالص فسفرن و سطوح دوپ شده با Ca و Fe

E_{ads} Drug name	دارو بر روی سطح خالص فسفرن	دارو بر روی سطح فسفرن دوپ شده با Ca	دارو بر روی سطح دوپ شده با Fe
Chlorambucil	-1.29	-2.28	-2.04
Chlormethine	-0.56	-1.02	-0.81
Cyclophosphamide	-0.86	-2.21	-1.68
Estramustine	-1.43	-2.44	-1.67
Ifosfamide	-0.90	-2.10	-1.62
Melphalan	-1.36	-2.34	-1.86
Nitrogen mustard	-0.64	-1.40	-1.09

تصاویر جذب داروها روی سطح خالص فسفرن و سطوح دوپ شده با Ca و Fe

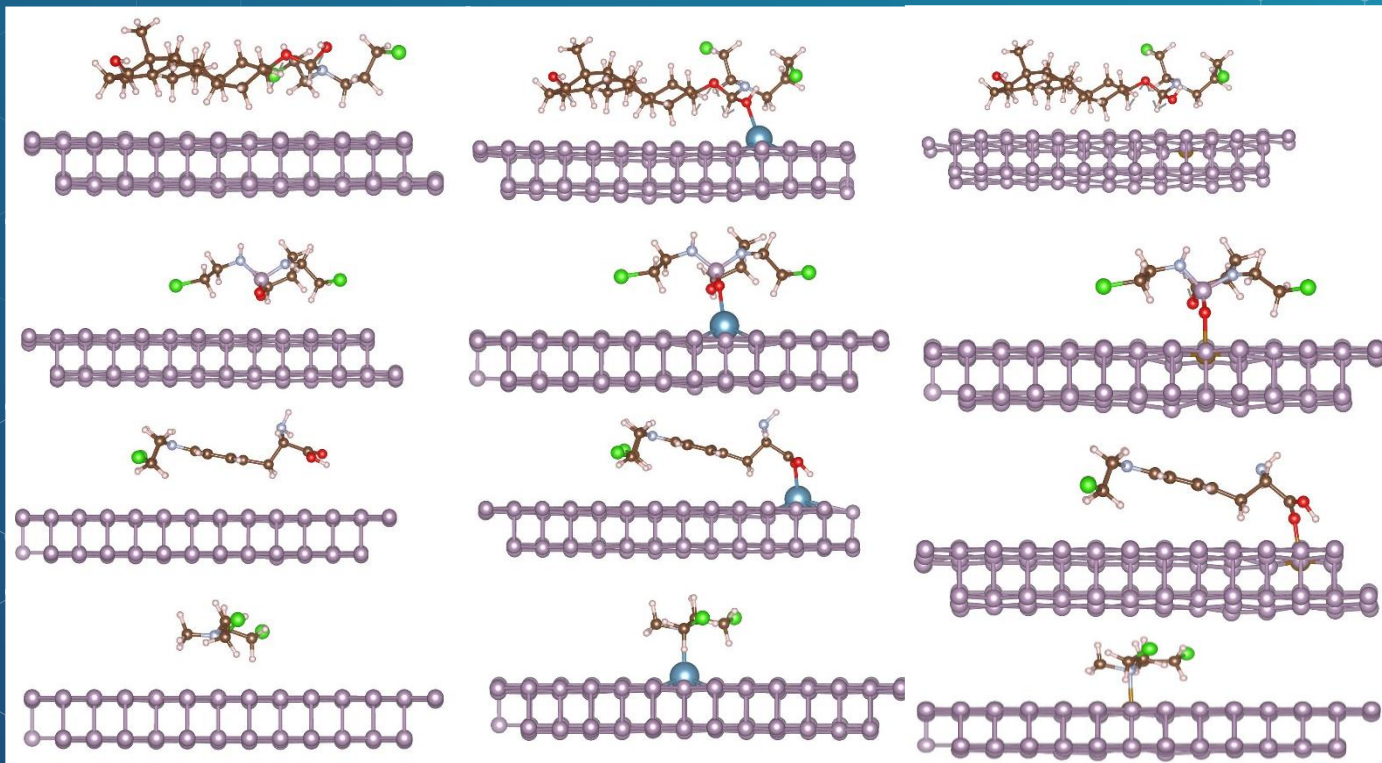


Chlorambucil

Chlormethine

Cyclophosphamide

تصاویر جذب داروها روی سطح خالص فسفرن و سطوح دوپ شده با Ca و Fe



Estarmustine

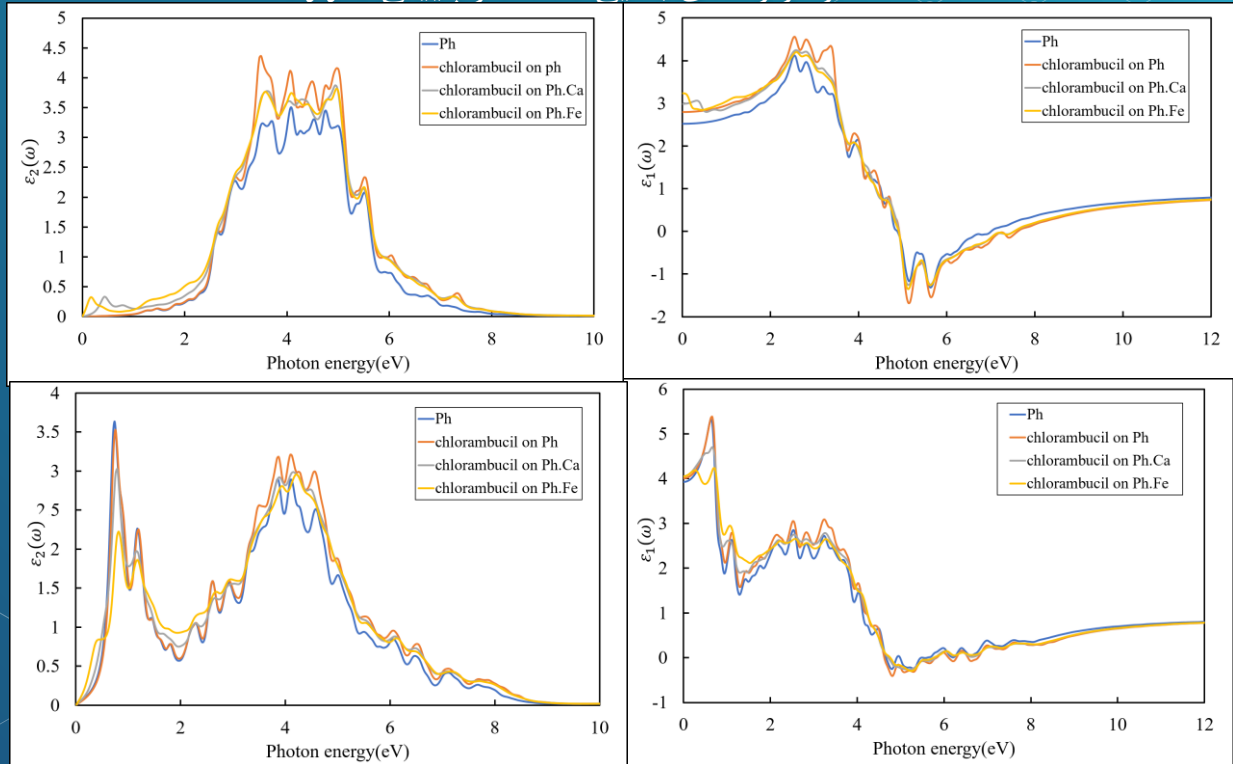
ifosfamide

melphalan

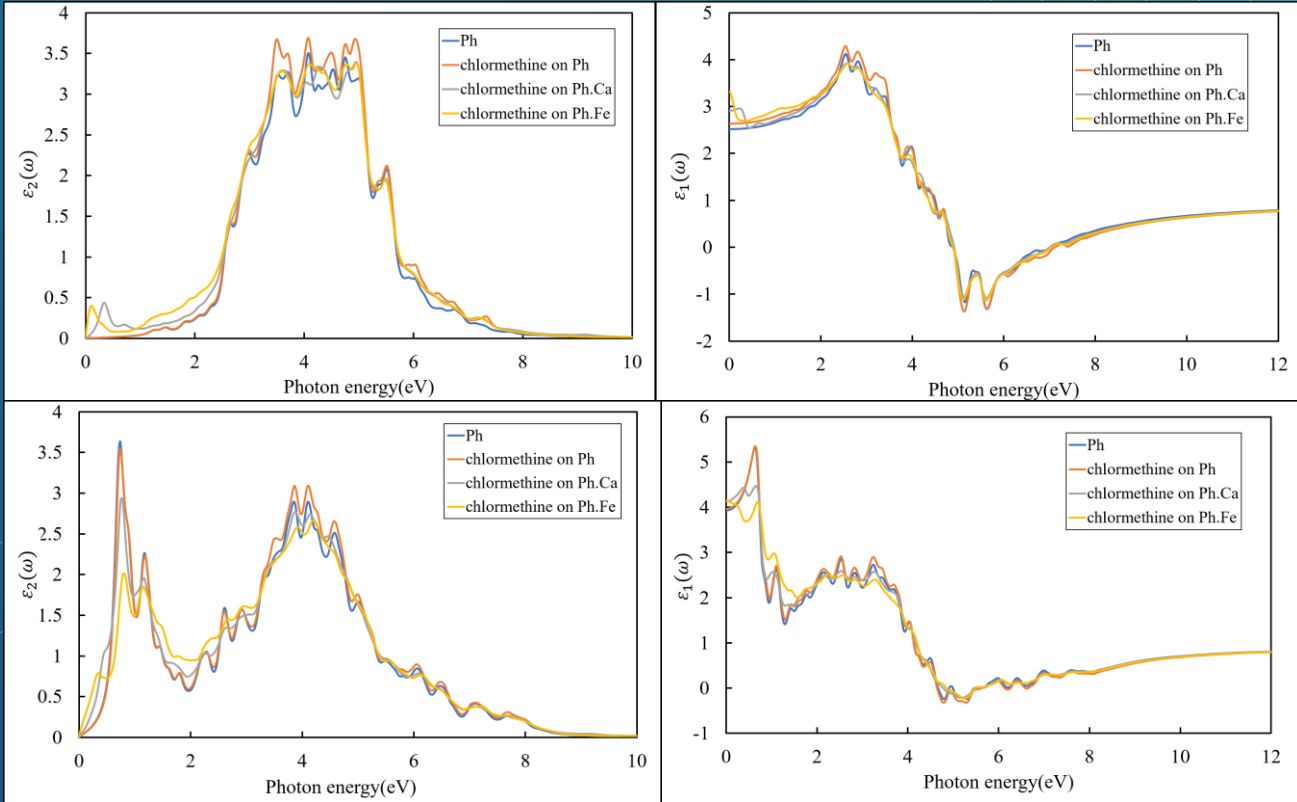
Nitrogen
mustard

نمودار بخش حقیقی (راست) و موهومی (چپ) داروی chlorambucil

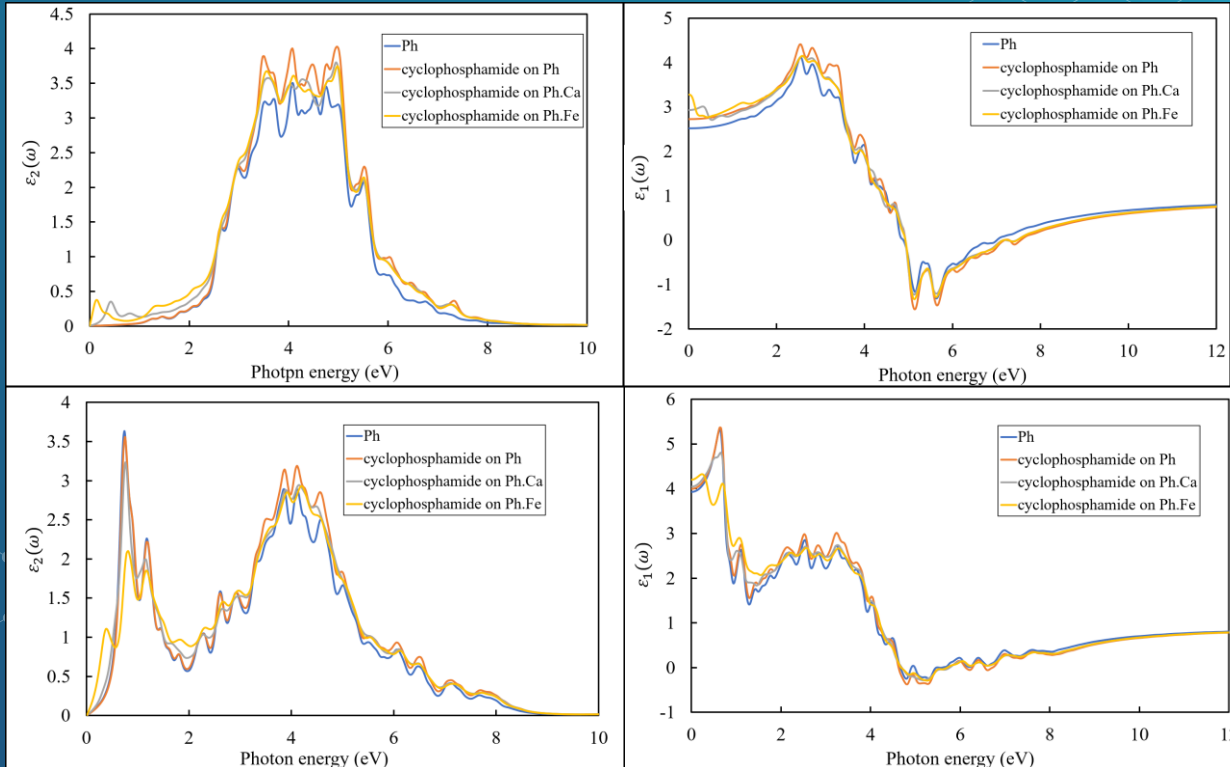
در دو راستای بالایی (XX) و پایینی (YY)



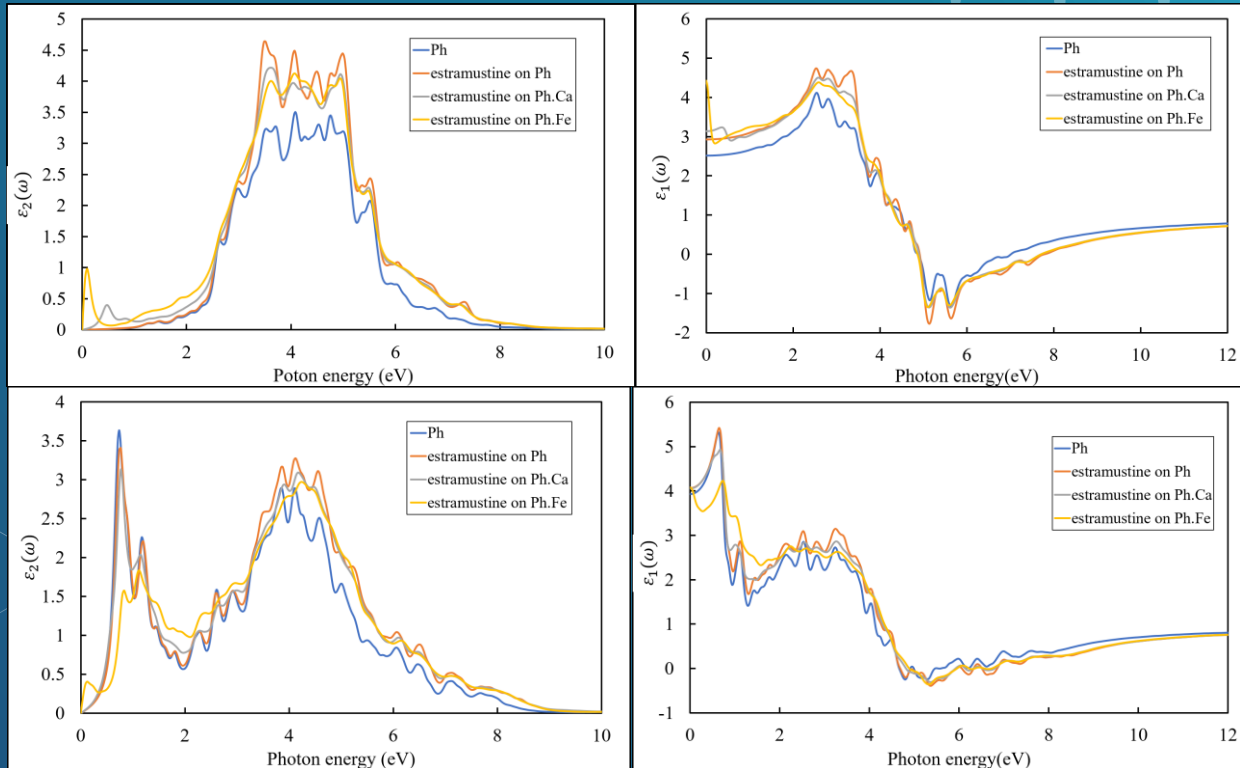
نمودار بخش حقیقی (راست) و موهومی (چپ) داروی chlormethine در دو راستای بالایی (XX) و پایینی (YY)



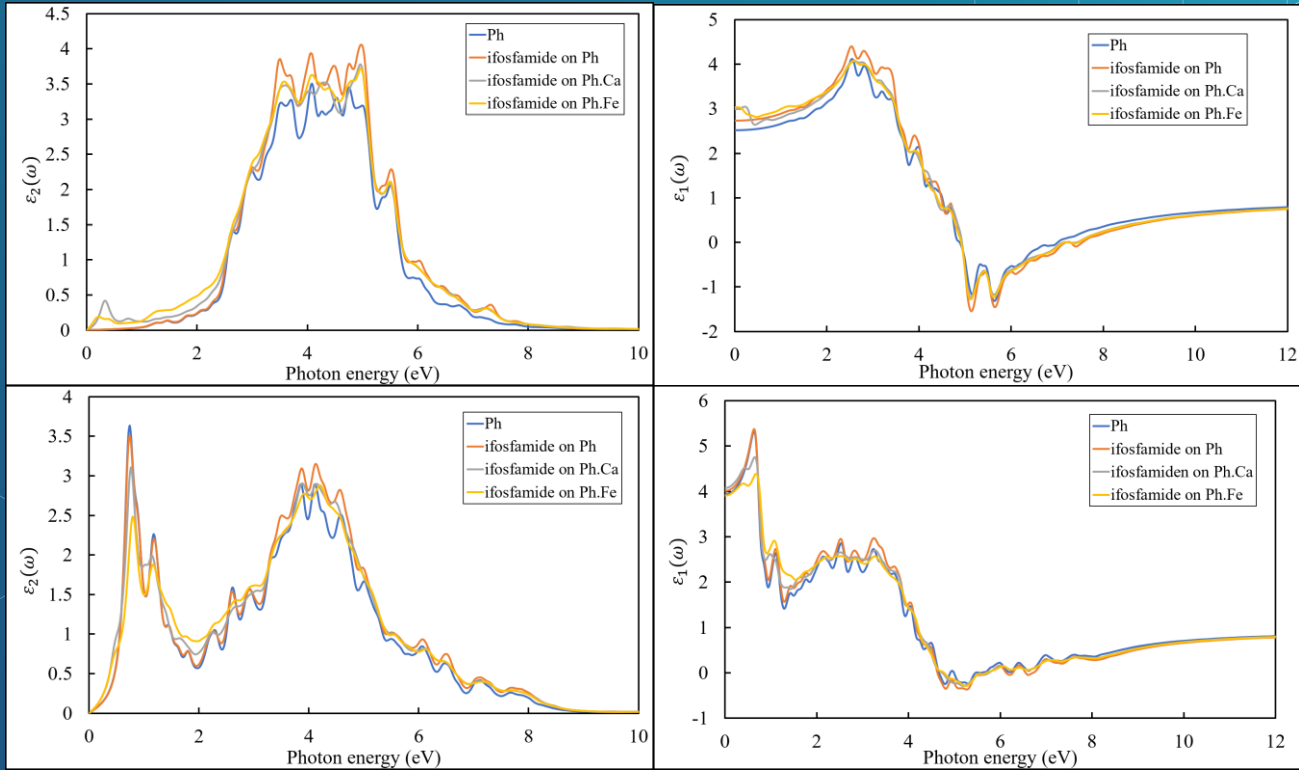
cyclophosphamide داروی (چپ) و موهومی (راست) در دو راستای بالایی (XX) و پایینی (YY)



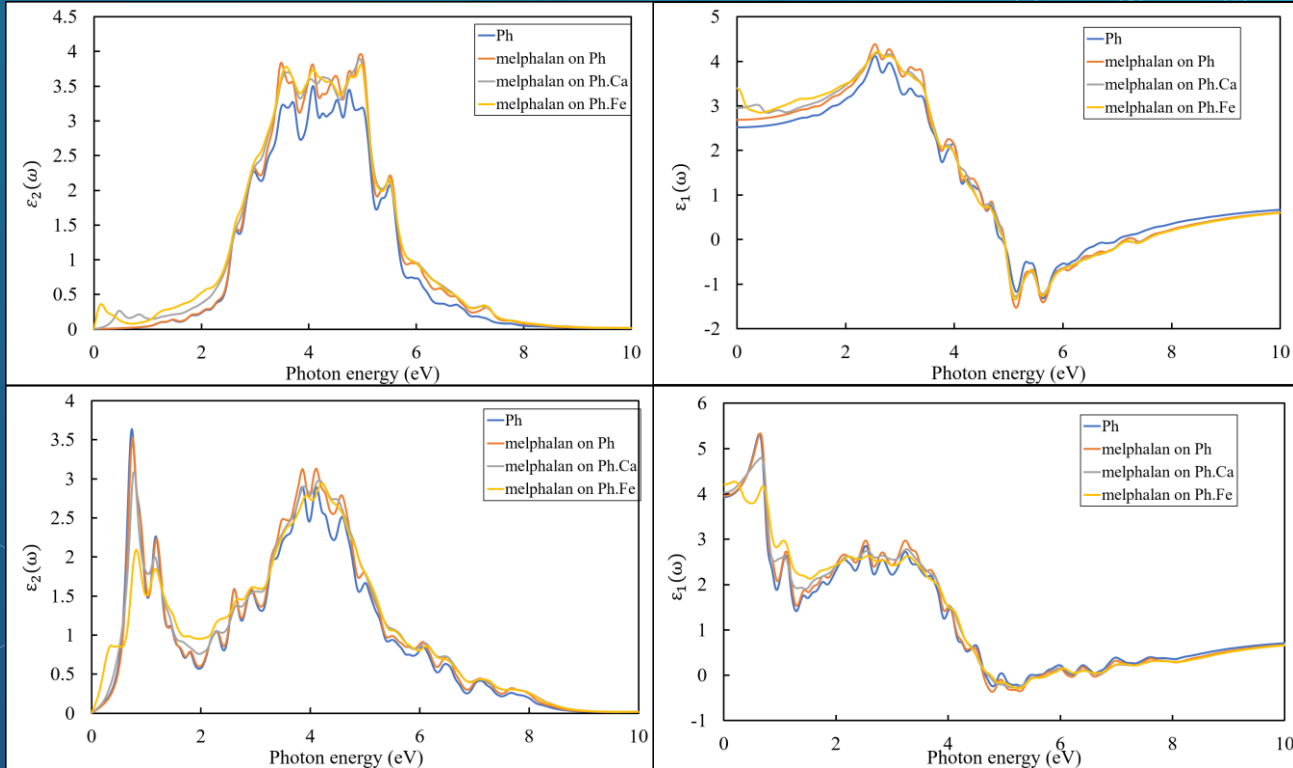
نمودار بخش حقیقی (راست) و موهومی (چپ) داروی estramustine در دو راستای بالایی (XX) و پایینی (YY)



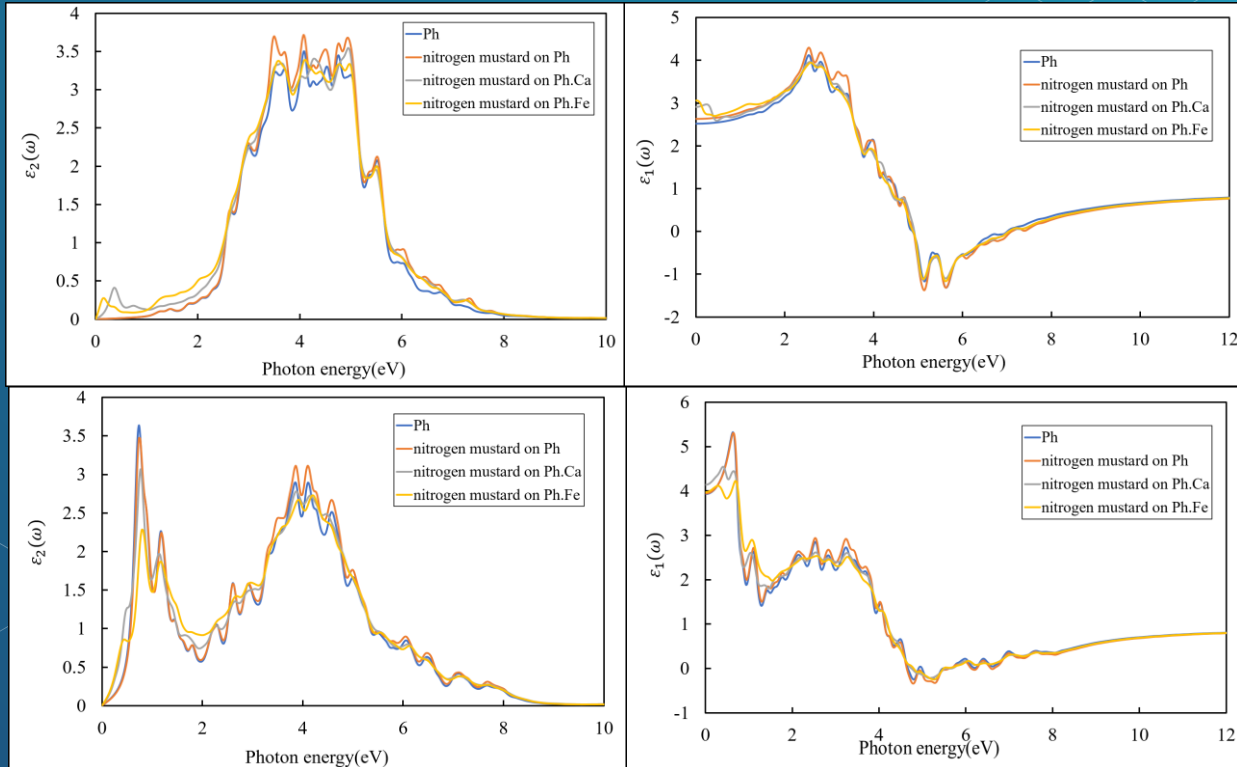
نمودار بخش حقیقی (راست) و موهومی (چپ) داروی ifosfamide در دو راستای بالایی (XX) و پایینی (YY)



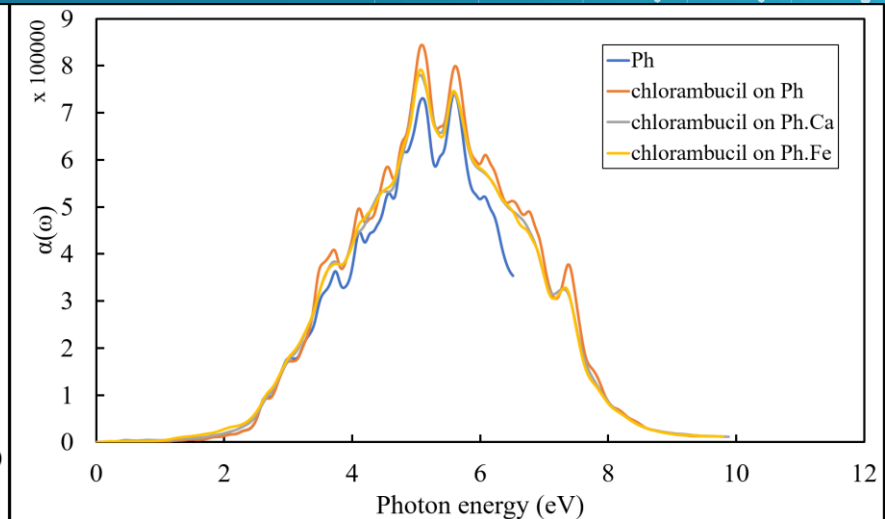
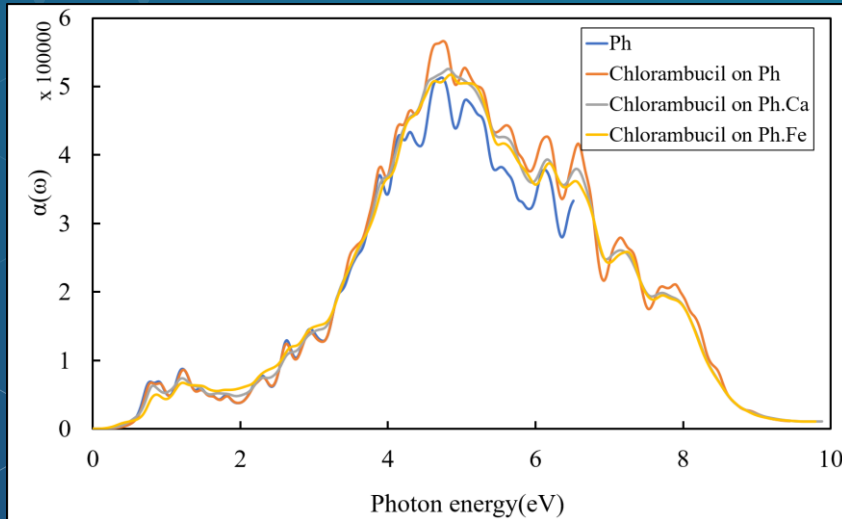
نمودار بخش حقیقی (راست) و موهومی (چپ) داروی melphalan در دو راستای بالایی (XX) و پایینی (YY)



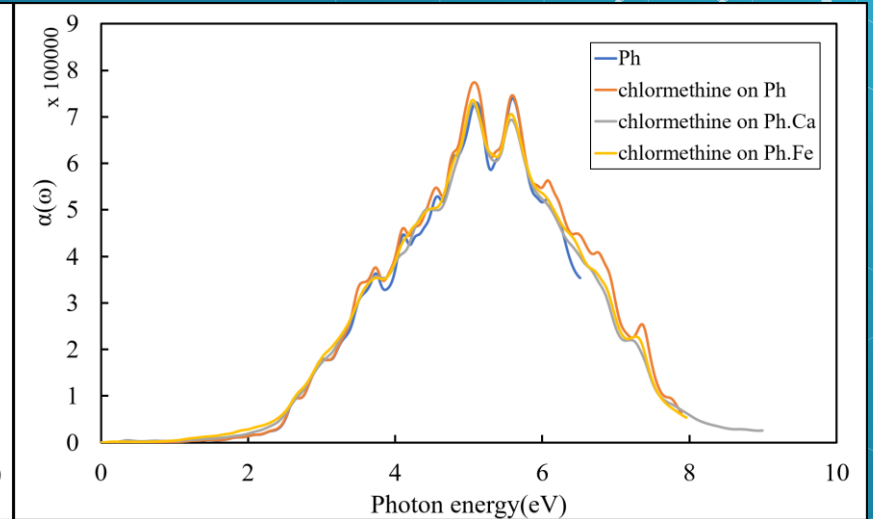
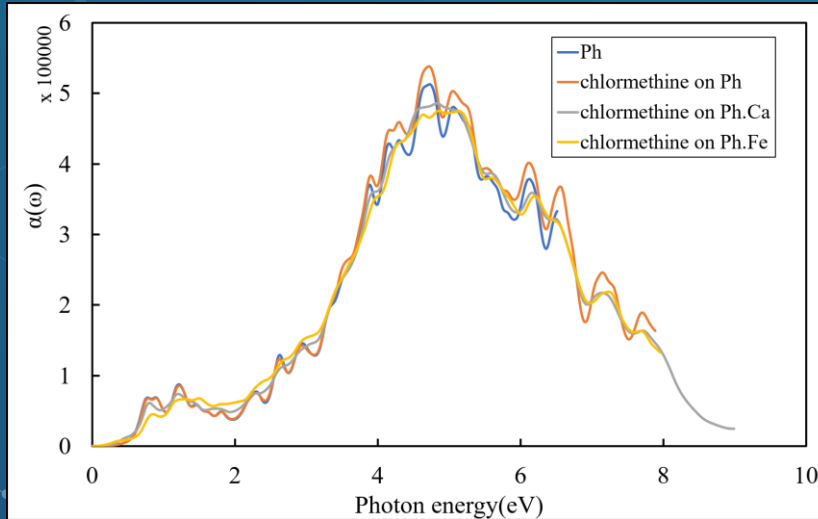
نمودار بخش حقیقی (راست) و موهومی (چپ) داروی nitrogen mustard در دو راستای بالایی (XX) و پایینی (YY)



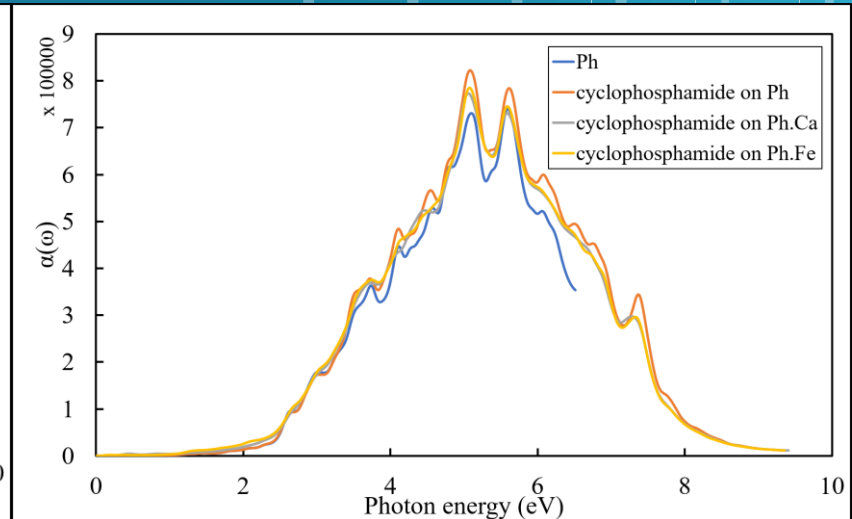
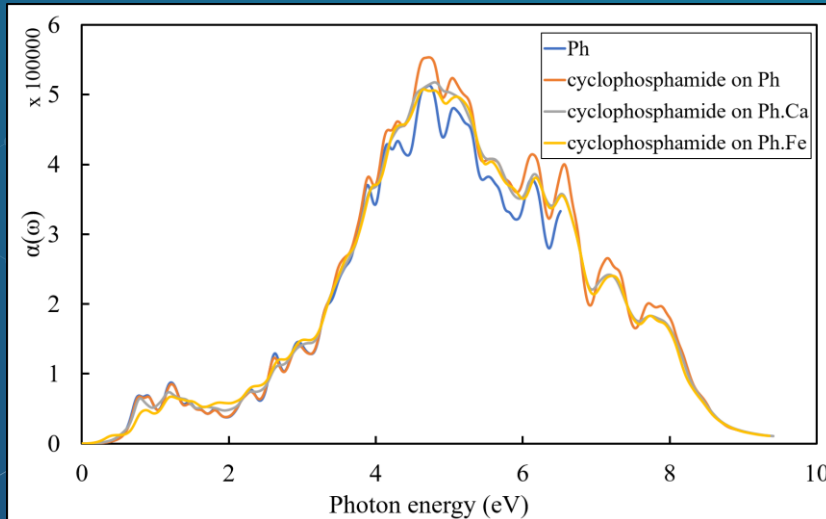
نمودار ضریب جذب (α) داروی chlorambucil در دو راستای راست (XX) و چپ (YY)



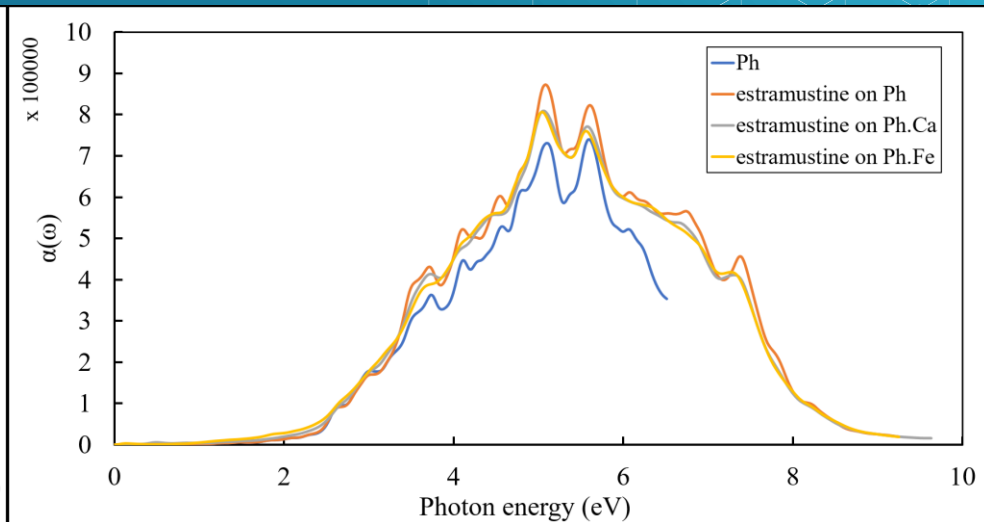
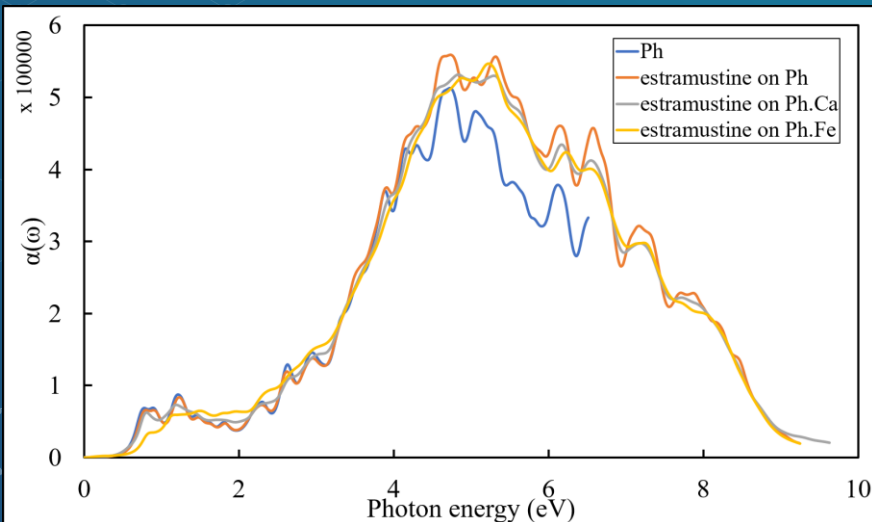
نمودار ضریب جذب (α) داروی chlormethine در دو راستای راست (XX) و چپ (YY)



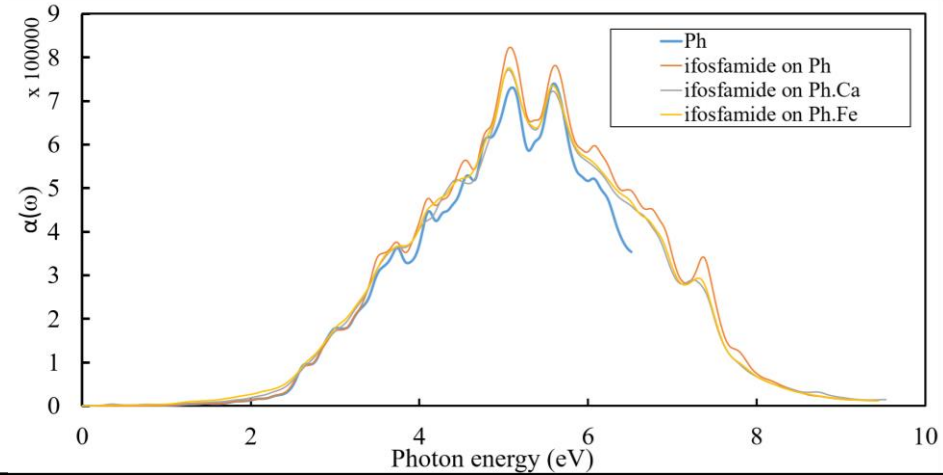
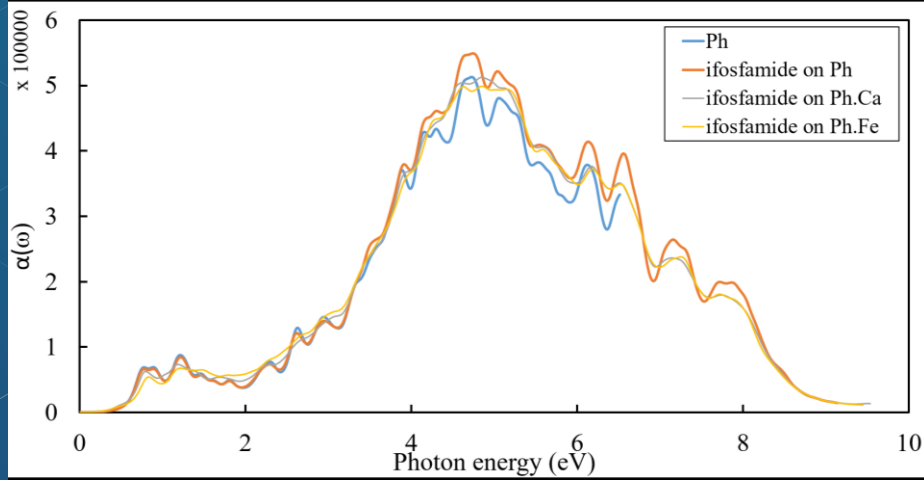
نمودار ضریب جذب (α) داروی cyclophosphamide در دو راستای راست (XX) و چپ (YY)



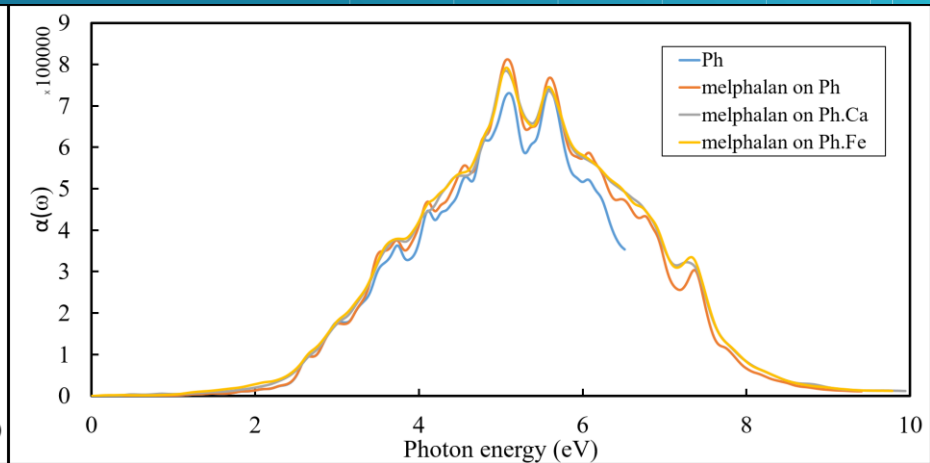
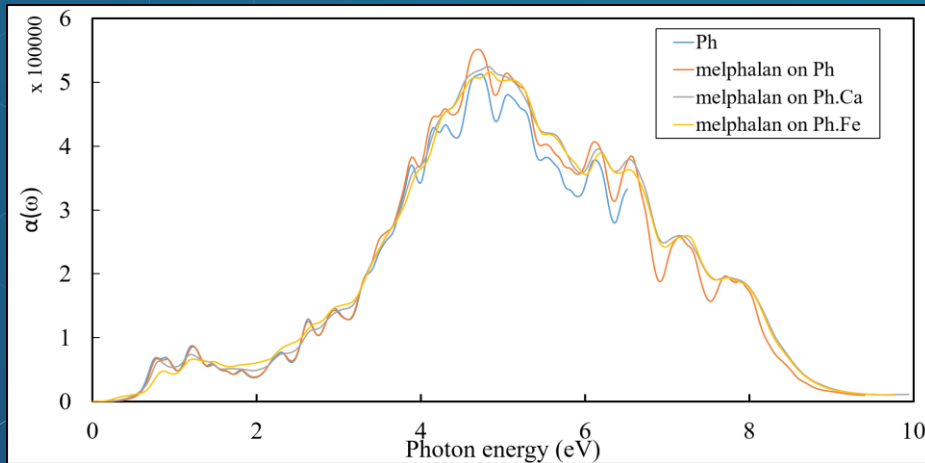
نمودار ضریب جذب (α) داروی estramustine در دو راستای راست (XX) و چپ (YY)



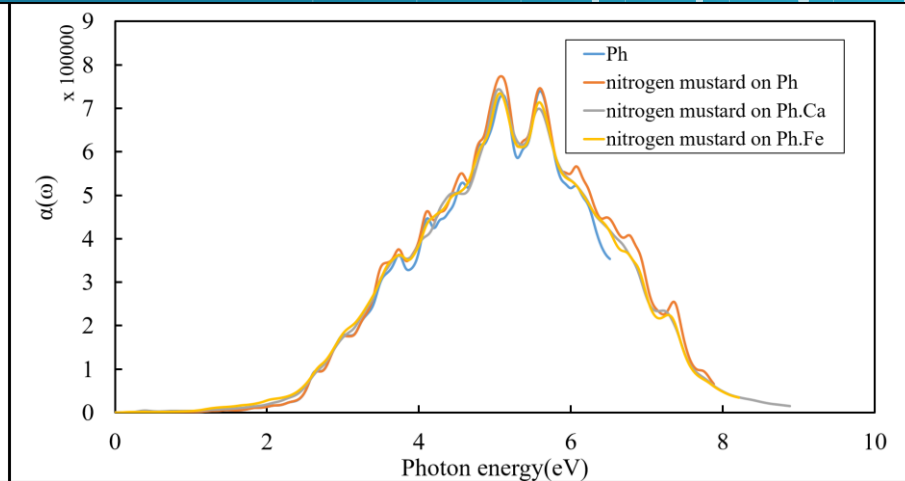
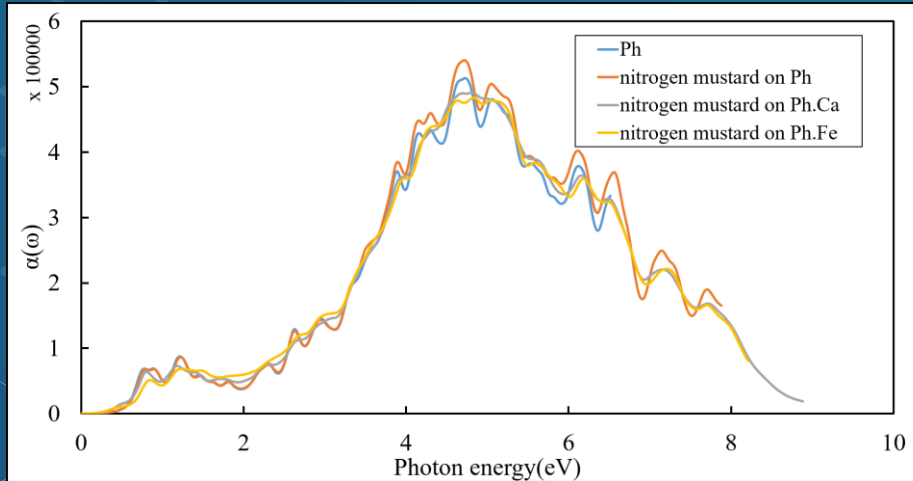
نمودار ضریب جذب (α) داروی ifosfamide در دو راستای راست (XX) و چپ (yy)



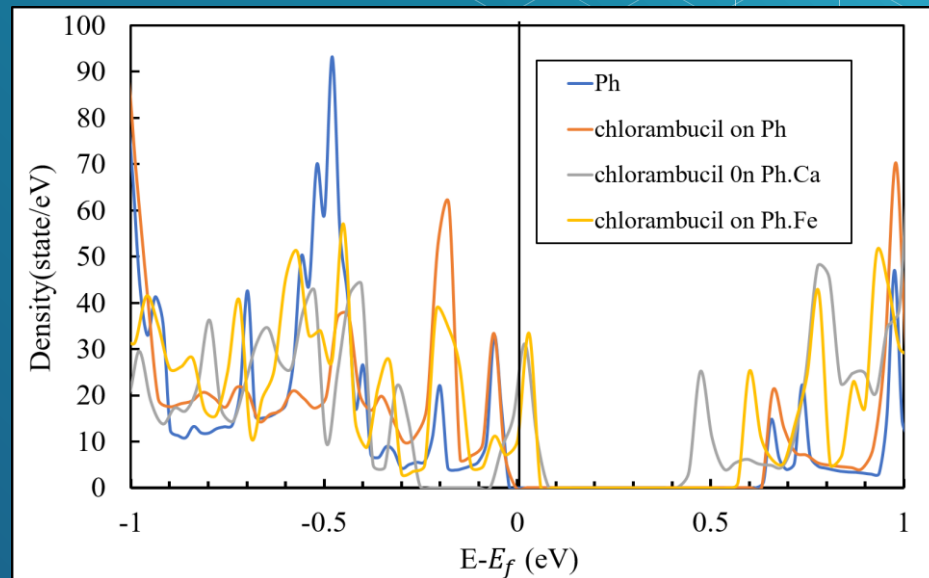
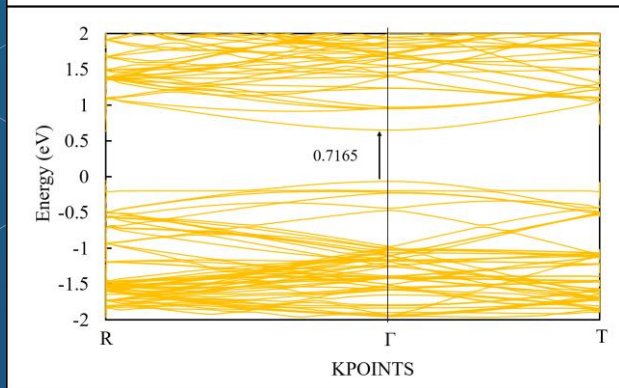
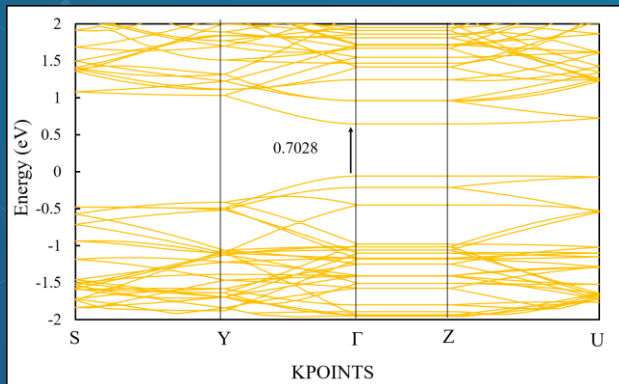
نمودار ضریب جذب (α) داروی melphalan در دو راستای راست (XX) و چپ (yy)



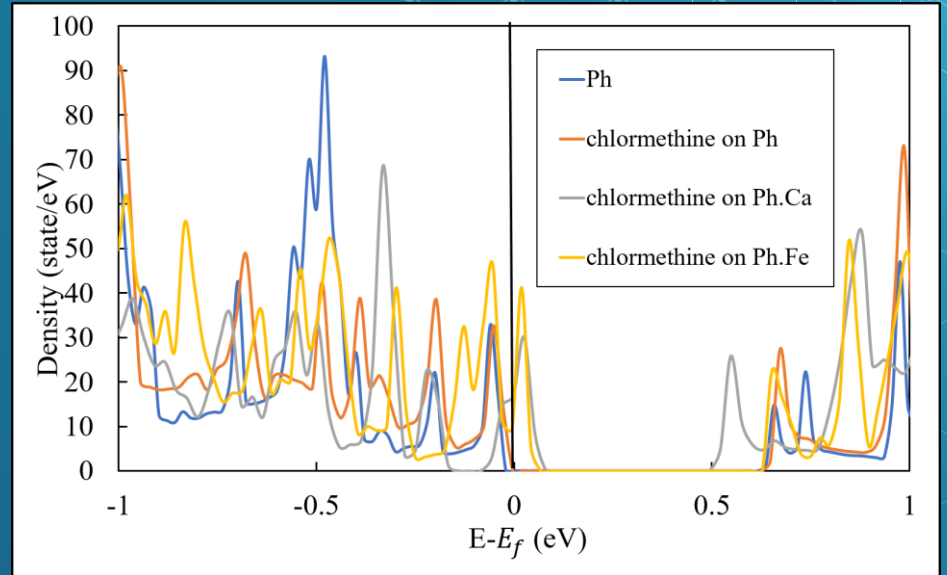
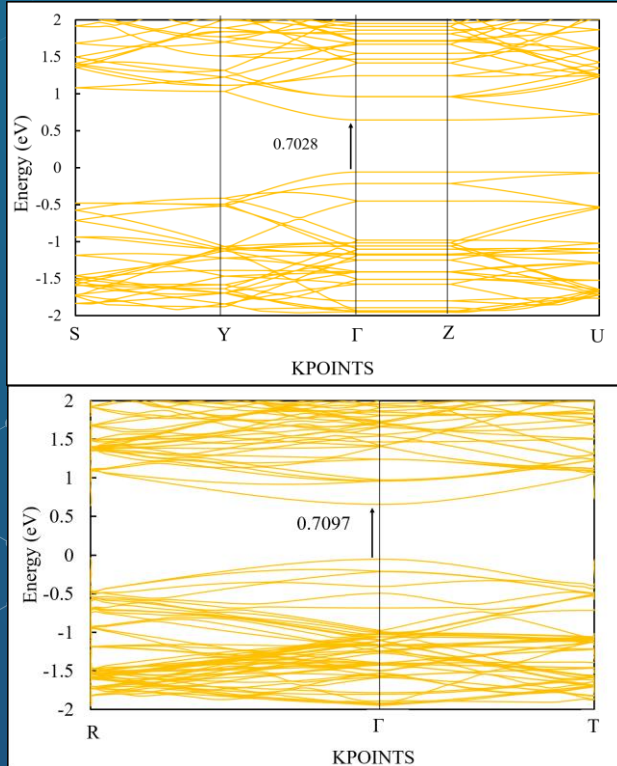
نمودار ضریب جذب (α) داروی nitrogen mustard در دو راستای راست (XX) و چپ (YY)



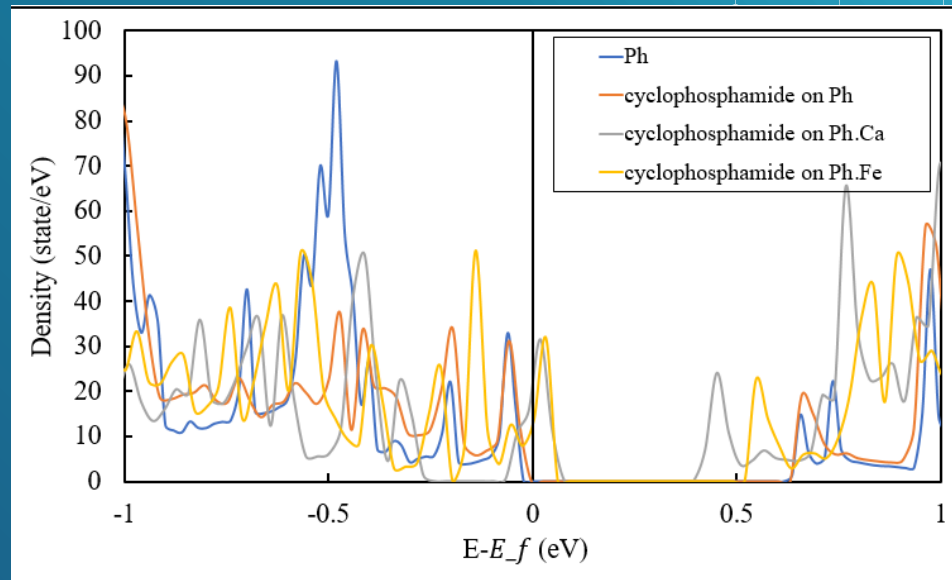
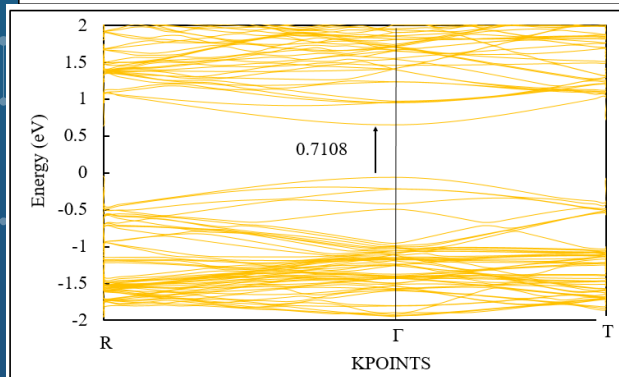
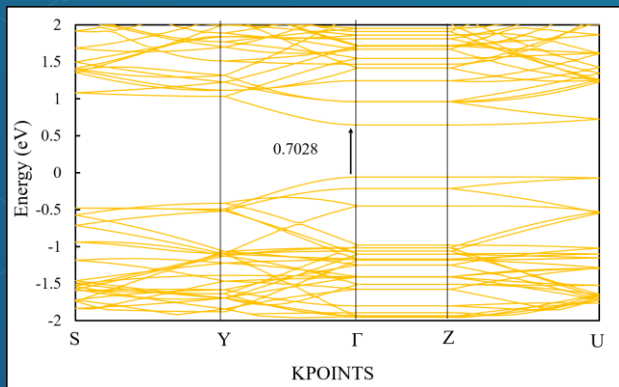
نمودار چگالی حالات و ساختار نواری سطح فسفرن و حالت های مختلف داروی chlorambucil



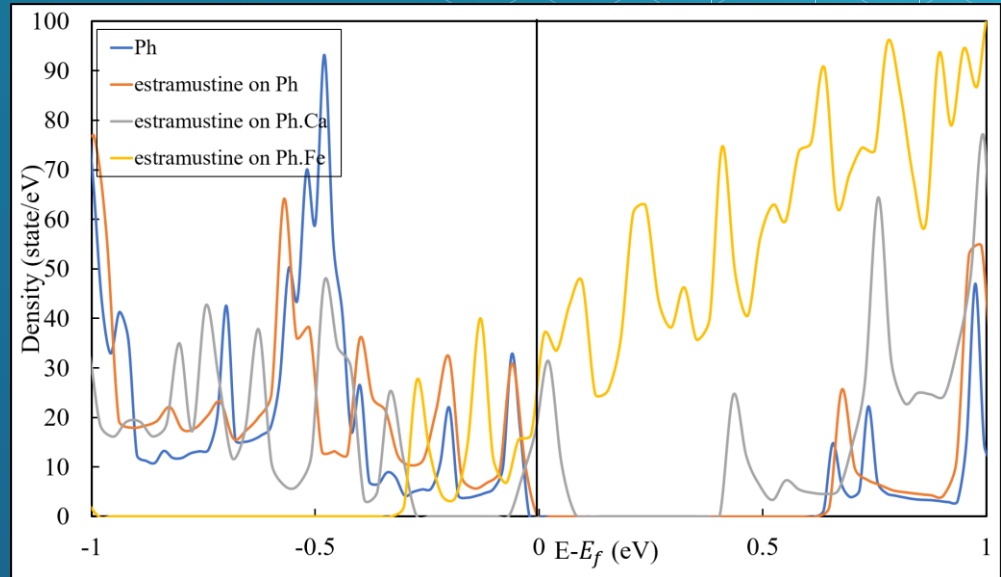
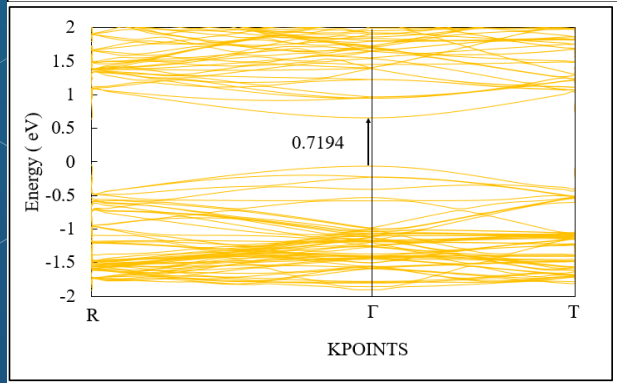
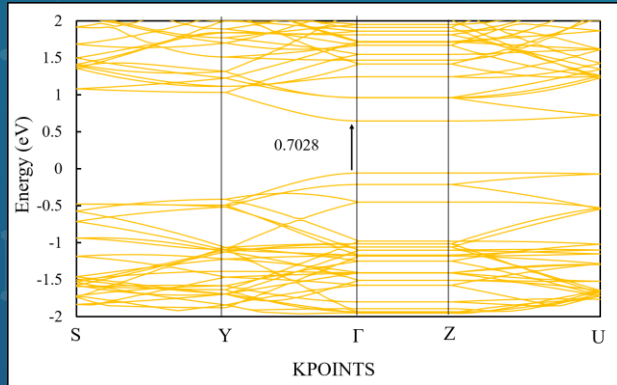
نمودار چگالی حالات و ساختار نواری سطح فسفرن و حالات مختلف داروی chlormethine



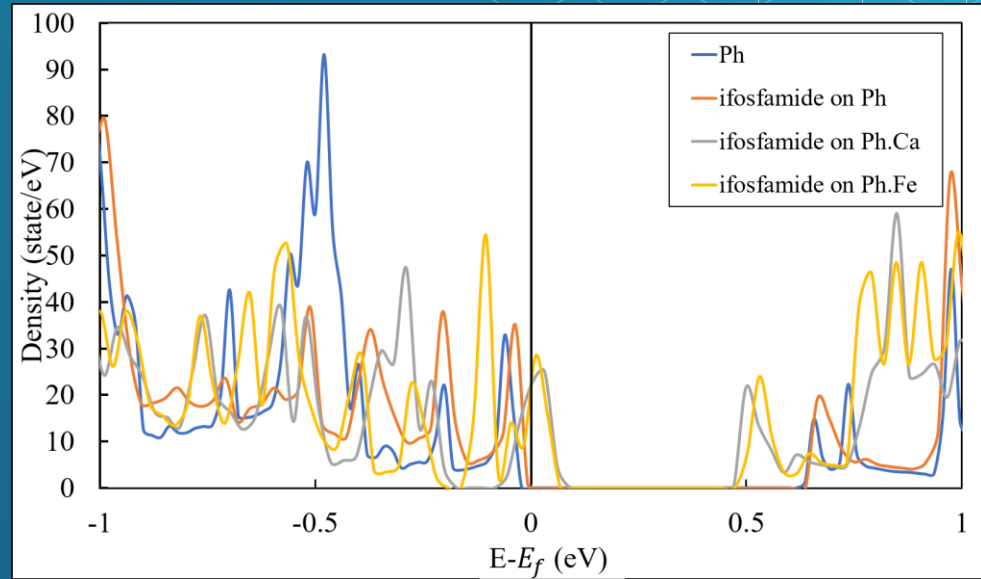
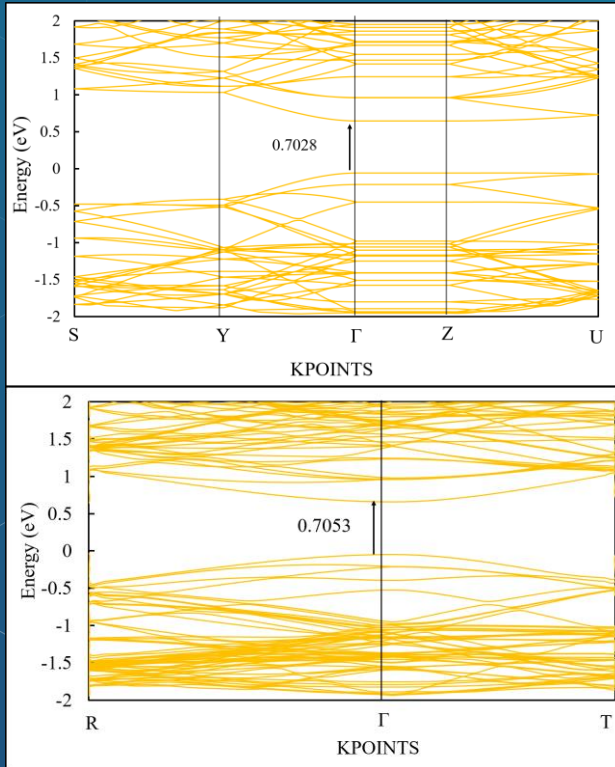
نمودار چگالی حالات و ساختار نواری سطح فسفرن و حالات مختلف داروی cyclophosphamide



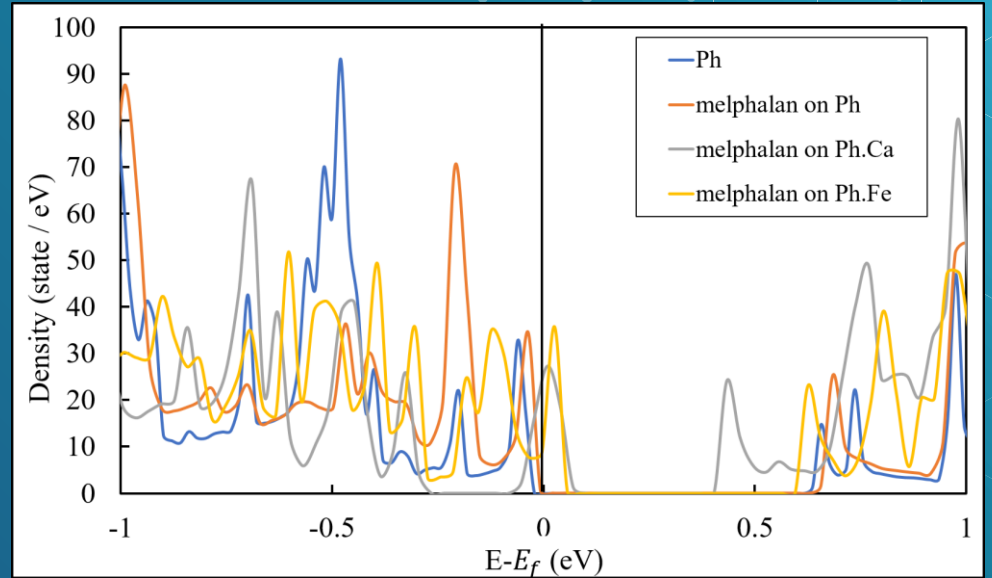
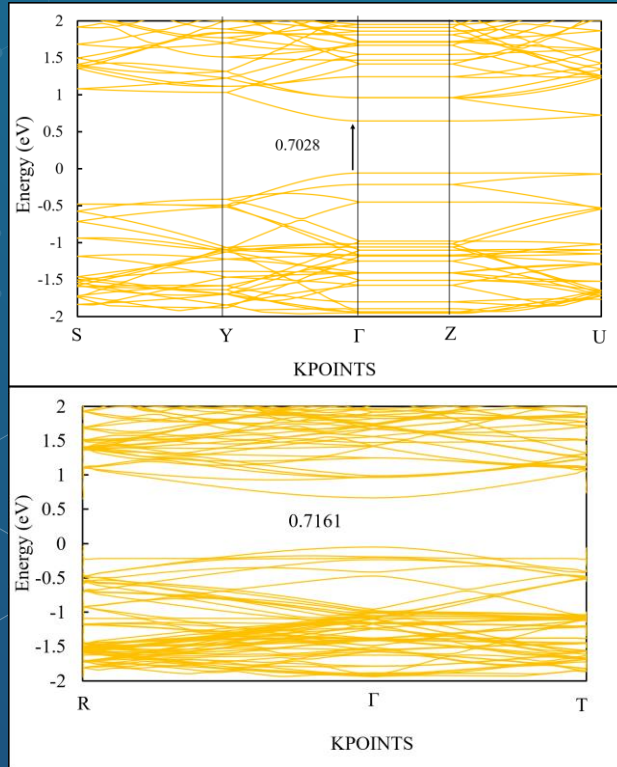
نمودار چگالی حالات و ساختار نواری سطح فسفرن و حالات مختلف داروی estramustine



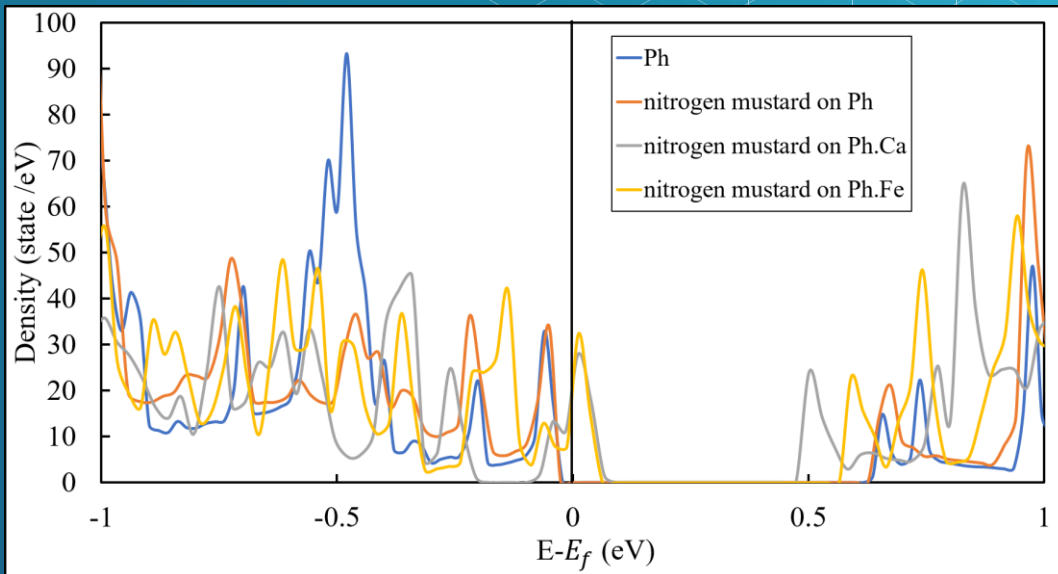
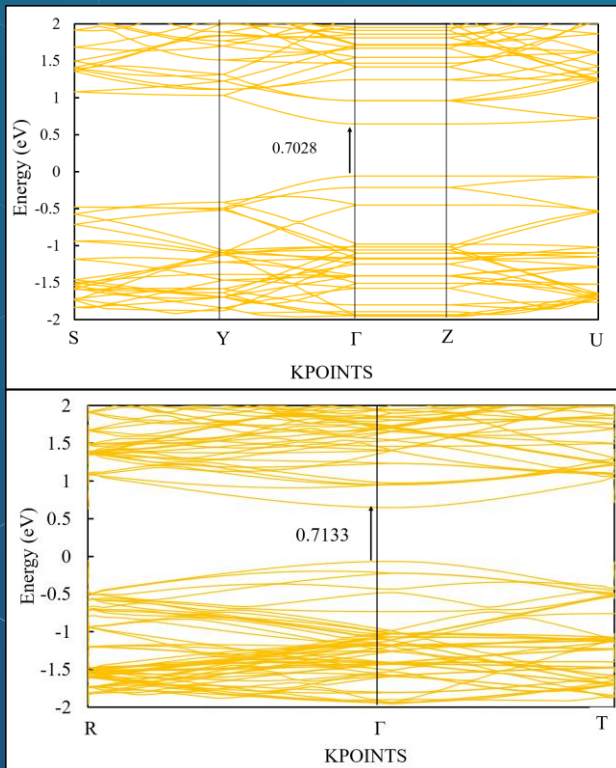
نمودار چگالی حالات و ساختار نواری سطح فسفرن و حالات مختلف داروی ifosfamide



نمودار چگالی حالات و ساختار نواری سطح فسفرن و حالت های مختلف داروی melphalan



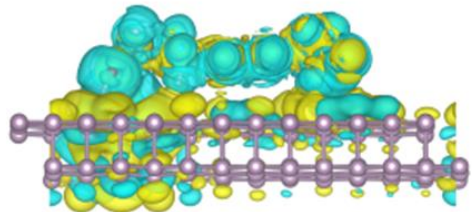
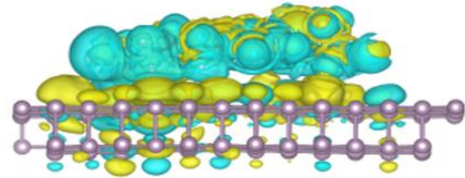
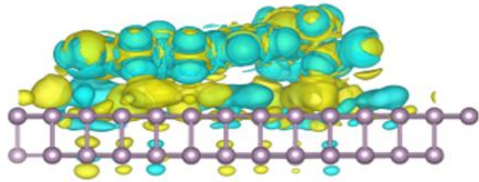
نمودار چگالی حالات و ساختار نواری سطح فسفرن و حالت های مختلف داروی nitrogen mustard



مقایسه بند گپ فسفرن و ترکیب داروهای مختلف با فسفرن

Name	Band gap (eV)
Phosphorene	0.702
Chlorambucil on phosphorene	0.716
Chlormethine on phosphorene	0.709
Cyclophosphamide on phosphorene	0.710
Estramustine on phosphorene	0.719
Ifosfamide on phosphorene	0.705
Melphalan on phosphorene	0.716
Nitrogen mustard on phosphorene	0.713

تصاویر مربوط به اختلاف چگالی بار حالات مختلف داروی chlorambucil

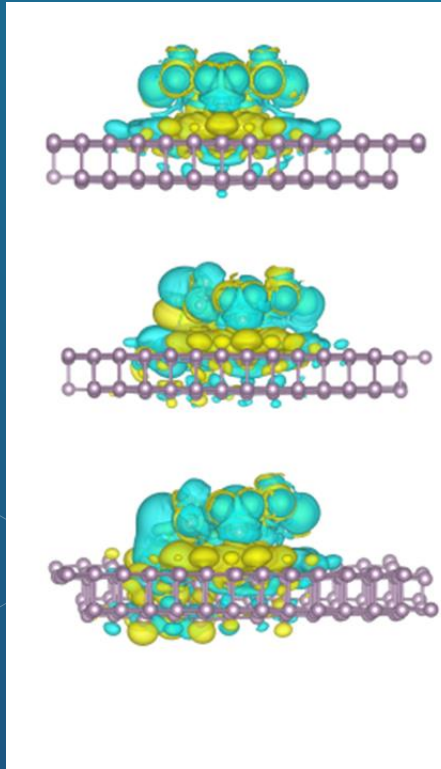


دارو روی سطح خالص فسفرن

دارو روی سطح فسرن دوپ
شده با Ca

دارو روی سطح فسفرن دوپ
شده با Fe

تصاویر مربوط به اختلاف چگالی بار حالات مختلف
داروی chlormethine

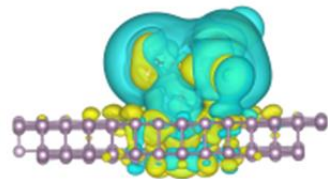
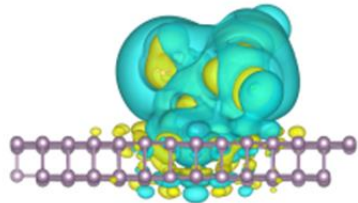
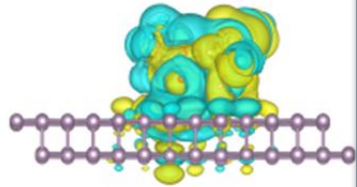


دارو روی سطح خالص فسفرن

دارو روی سطح فسفرن دوپ
شده با Ca

دارو روی سطح فسفرن دوپ
شده با Fe

تصاویر مربوط به اختلاف چگالی بار حالات مختلف
داروی cyclophosphamide

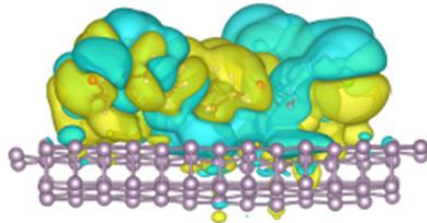
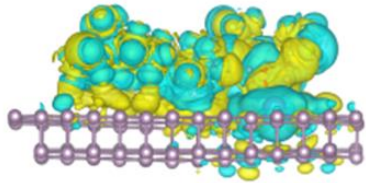
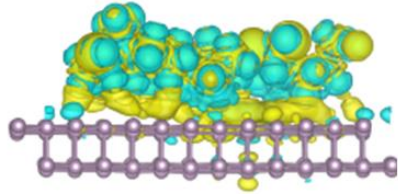


دارو روی سطح خالص فسفرن

دارو روی سطح فسفرن دوپ
شده با Ca

دارو روی سطح فسفرن دوپ
شده با Fe

تصاویر مربوط به اختلاف چگالی بار حالات مختلف
داروی estramustine

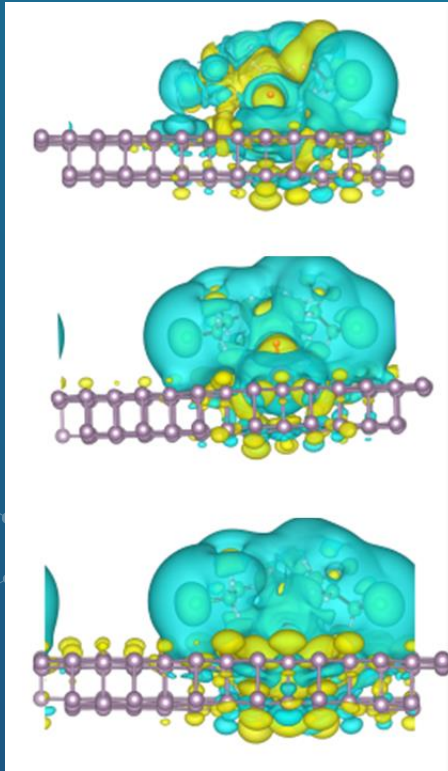


دارو روی سطح خالص فسفرن

دارو روی سطح فسفرن دوپ
شده با Ca

دارو روی سطح فسفرن دوپ
شده با Fe

تصاویر مربوط به اختلاف چگالی بار حالات مختلف داروی ifosfamide

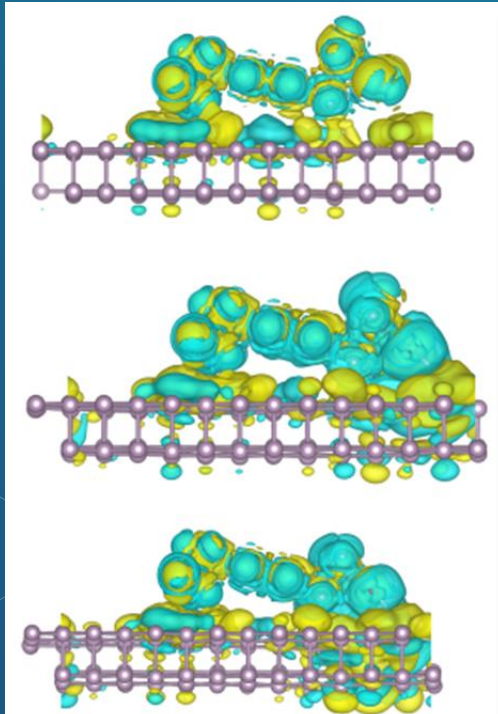


دارو روی سطح خالص فسفرن

دارو روی سطح فسفرن دوپ
شده با Ca

دارو روی سطح فسفرن دوپ
شده با Fe

تصاویر مربوط به اختلاف چگالی بار حالات مختلف
داروی melphalan

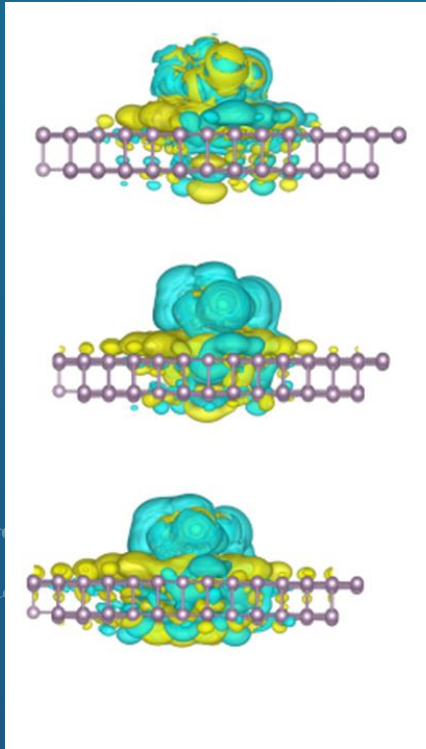


دارو روی سطح خالص فسفرن

دارو روی سطح فسفرن دوپ
شده با Ca

دارو روی سطح فسفرن دوپ
شده با Fe

تصاویر مربوط به اختلاف چگالی بار حالات مختلف
داروی nitrogen mustard



دارو روی سطح خالص فسفرن

دارو روی سطح فسفرن دوپ

شده با Ca

دارو روی سطح فسفرن دوپ

شده با Fe

نتیجه گیری

با توجه به جداول مربوط به انرژی جذب مقادیر انرژی جذب داروهای کلرمتین ، سیکلوفسفامید ، ایفوسفامید و نیتروزت ماستارد مقدار مثبت تری بود یعنی آزادسازی این داروها در اندام هدف آسان تر خواهد بود و می توان گفت سطح فسفرن برای انتقال این داروها مناسب تر است.

انرژی جذب همه داروها در حالت دوپ شدن عناصر کلسیم و آهن مقداری زیاد است که این مقدار نشانگر یک جذب شیمیایی قوی می باشد که آزاد سازی دارو را در اندام هدف با مشکل مواجه می کند.

نمودارهای توابع موهومی و حقیقی تابع دی الکترونیک برای سطح خالص فسفرن و ترکیب دارو با سطح خالص فسفرن و سطح دوپ شده با عناصر کلسیم و آن تفاوت چشم گیری نداشت. یعنی می توان استنباط کرد که از این ماده شاید در پرتودرمانی بتوان استفاده کرد.

نتیجه گیری

با توجه به نمودارهای ضریب جذب مشاهده شد که جذب تمامی حالات بررسی شده در ناحیه فرابنفش بود.

بررسی نمودارهای چگالی حالات و ساختار نواری بیانگر این بود که ترکیب دارو با سطح خالص فسفرن تغییر خاصی در شکاف باند ایجاد نمی کند. دوپ شدن کلسیم و آهن روی سطح هم موجب تقاطع منحنی آن ها با سطح فرمی می شود و شکاف باند نداریم.

نمودارهای اختلاف چگالی بار نشان می داد که در حالت ترکیب دارو با سطح خالص فسفرن اندکی انتقال بار بین سطح و دارو داریم که نشان از یک پیوند ضعیف واندروالسی می دهد اما ترکیب دارو با سطح فسفرن دوپ شده با عناصر تراکم بار زیادی را نشان می دهد که نمایانگر یک جذب شیمیایی قوی است که آزاد سازی دارو را با مشکل مواجه می کند.

پیشنهادات

- ◆ دوپ کردن فلزات بیشتر روی سطح برای بررسی اثر دوپ کردن روی خواص مختلف سطح و داروهای مختلف
- ◆ بررسی خواص مختلف یک داروی خاص روی سطوح مختلف
- ◆ انجام محاسبات MD روی نانو مواد مختلف
- ◆ انجام محاسبات سینتیکی جهت محاسبه سرعت رهاسازی دارو
- ◆ بررسی اثر دما و PH روی خواص مختلف

سپاس از توجه و
همراهی شما

