

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی فیزیک

مطالعه‌ی انرژی برهم‌کنش و خواص ساختاری دندریمرهای پلی آمیدوآمین (PAMAM) با

کورکومین به عنوان داروی ضد سرطان: با استفاده از محاسبات نظری

نگارنده:

فاطمه داودی بالاجاده

اساتید راهنما:

دکتر زینب موسوی تکیه

دکتر سید فرامرز طیاری

دی ۱۳۹۵

تقدیم به پدر و مادر عزیزم که:

لمظات ناب باور بودن،

لذت و غرور دانستن،

مسارت فواستن،

عظمت رسیدن

و تمام تجربه‌های یکتا و زیبای زندگی،

مدیون مضور سبز آنهاست.

تقدیم به خواهر و برادرم که:

وجودشان شادی بفش و صفایشان مایه‌ی آرامش من است.

نفسستین سپاس به پیشگاه حضرت دوست که هرچه هست از اوست. ستایش پروردگار بی همتا را که راه تمصیل را بر من هموار نمود و فرصت گام نهادن بر عرصه میات و زیور ساختن علم را ارزانی ام داشت. مالا که این پژوهش پایان یافته است بر خود لازم می‌دانم از زحمات بی شائبه و راهنمایی‌های استاد راهنمای فرهیخته و بزرگوار سرکار خانم دکتر زینب موسوی تکیه که با کرامتی چون فورشید سرزمین دل را روشنی بخشیدند و گلشن سرای علم و دانش را با راهنمایی‌های کار ساز و سازنده بارور ساختند تقدیر و تشکر نمایم.

از استاد عالی قدر جناب آقای دکتر طیاری که زحمت راهنمایی این پروژه را بر عهده داشتند کمال تشکر را دارم. از تمام دوستانی که در طول انجام این کار محبت‌هایشان شامل حال من شده است نیز سپاسگزارم. نهایت سپاس و کمال قدردانی را به فرشتگان زندگی، پدر و مادر و خانواده‌ی عزیزم تقدیم می‌کنم که همواره دعای فیرشان بدرقه راهم بوده و برای همه این عزیزان آرزوی سلامتی و سعادت می‌نمایم.

تعهد نامه

اینجانب **فاطمه داودی بالاجاده** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی فیزیک دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه با عنوان " مطالعه‌ی انرژی بر هم‌کنش و خواص ساختاری دندیرم‌های پلی آمیدو آمین (PAMAM) با کورکومین به عنوان داروی ضد سرطان: با استفاده از محاسبات نظری " تحت راهنمایی سر کار خانم دکتر زینب موسوی تکیه و جناب آقای دکتر سید فرامرز طیار می‌شوم.

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهش‌های محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است.
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می‌باشد و مقالات مستخرج با نام « دانشگاه صنعتی شاهرود » و یا « Shahrood University of Technology » به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می‌گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است.

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه های رایانه ای، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

چکیده

دندریمرها با حلالیت در آب و فراهمی زیستی بالا به نانو حامل‌هایی موثر برای انتقال گستره‌ی وسیعی از مولکول‌های هدف (داروها) تبدیل شده‌اند. قسمت داخلی نسبتاً آبریز دندریمرها منجر به حبس فیزیکی داروهای سرطانی آبریز مانند ترکیبات کورکومینوئید در حفره‌های دندریمر می‌شود که باعث افزایش حلالیت در آب و فراهمی زیستی این داروها می‌شود.

در این تحقیق، برهم‌کنش دو دندریمر با ساختار متفاوت؛ پلی (آمیدوآمین) (PAMAM) و پلی (فنیلن وینیلن)-پلی آمیدوآمین (PPV-PAMAM) با کورکومین (CUR) و (bDMC) با استفاده از محاسبات نظری مورد مطالعه قرار گرفت. دندریمر PPV-PAMAM یا TGD یک دندریمر جدید است که ترکیبی از PPV در قسمت سخت هسته و PAMAM در قسمت انعطاف پذیر دندریمر است.

محاسبات در سطح نظری B3LYP با مجموعه‌ی پایه 6-31G** برای تجزیه و تحلیل ساختار مولکولی، خواص الکترونی و انرژی پیوندی کمپلکس‌های دو داروی CUR و bDMC با دندریمر PAMAM و TGD انجام شد. از آنجایی که محاسبات برخی از خواص نظیر توابع ترمودینامیک با افزایش سایز دندریمر پرهزینه و وقت گیر هستند در اجرای این تحقیق به بررسی نسل‌های پایین دندریمر، نسل دوم PAMAM/G2 و نسل اول TGD/G1 پرداخته شد. پس از بهینه سازی این دو کمپلکس، پارامترهای ساختاری، انرژی‌های اتصال، ممان‌های دوقطبی، شاخص‌های واکنش پذیری، توابع ترمودینامیک و انرژی های LUMO-HOMO (HLG) در سطح نظری 6-31G** محاسبه شد. نتایج حاصل از محاسبات نشان داد داروی (CUR) و (bDMC) عمدتاً از طریق اتصالات آبدوست یعنی دو پیوند هیدروژنی بین مولکولی ($O = C \cdots O - H - N$ و $O - H \cdots N - H$) در حفره‌های دندریمری قرار می‌گیرد. بررسی انرژی اتصال، توابع ترمودینامیک و شکاف انرژی HLG کمپلکس داروهای CUR و bDMC با دندریمرهای ذکر شده در بالا نشان داد که برهم‌کنش داروی CUR با دندریمر PAMAM بیشتر از TGD و داروی bDMC با دندریمر TGD بیشتر از PAMAM است. نتایج حاصل از ممان دوقطبی، بارهای جزئی و توزیع فضایی HOMO-LUMO نشان می‌دهد که انتقال بار از داروی (bDMC) به دندریمر است.

واژه های کلیدی: دندریمر پلی آمیدوآمین (PAMAM)، دندریمر پلی (فنیلن وینیلن)-پلی آمیدوآمین (TGD)، کورکومین، بیس د متوکسی کورکومین، نظریه تابعی چگالی (DFT)

مقالات مستخرج از این پایان نامه که در همایش ها ارائه شده است؛

Study of Structural Properties of the Hybrid Dendrimer (PPV-PAMAM) with
Curcumin: A Theoretical Calculation Approach

نوزدهمین کنفرانس شیمی فیزیک ایران، دانشگاه گیلان، شهریورماه ۱۳۹۵

Study of Structural propers of the PAMAM dendrimers with bisdemethoxy-curcumin: a
Quantum Calculation Approach

نوزدهمین کنفرانس شیمی فیزیک ایران، دانشگاه گیلان، شهریورماه ۱۳۹۵

فهرست مطالب

عنوان.....	صفحه.....
فصل اول.....	۱.....
۱-۱- دارو رسانی.....	۲.....
۲-۱- نانو فناوری و نقش آن در دارو رسانی.....	۲.....
۳-۱- حامل های دارو.....	۳.....
۴-۱- دندریمرها.....	۳.....
۱-۴-۱- تاریخچه.....	۳.....
۲-۴-۱- سنتز دندریمرها.....	۴.....
۳-۴-۱- ساختار دندریمرها.....	۴.....
۱-۳-۴-۱- هسته.....	۵.....
۲-۳-۴-۱- پوسته.....	۵.....
۳-۳-۴-۱- گروه پایانی.....	۶.....
۴-۴-۱- ویژگی های دندریمر.....	۷.....
۵-۴-۱- دندریمرهای پلی آمیدوآمین.....	۷.....
۶-۴-۱- مکانیسم های بار گیری دارو در حامل های دندریمری.....	۱۰.....
۵-۱- داروهای ضد سرطان.....	۱۱.....
۶-۱- تاریخچه گیاه دارویی زرد چوبه.....	۱۲.....
۶-۱- داروی کورکومین.....	۱۳.....

۱۴	۷-۱-مروری بر پژوهش‌های انجام شده
۱۶	۸-۱- پژوهش حاضر
۱۷	فصل دوم
۱۸	۱-۲- شیمی محاسباتی
۲۰	۱-۱-۲- روش مکانیک مولکولی
۲۰	۲-۱-۲- روش‌های نیمه تجربی
۲۱	۳-۱-۲- روش‌های آغازین
۲۲	۱-۳-۱-۲- روش میدان خودسازگار هارتری فاک (HF-SCF)
۲۳	۴-۱-۲- روش‌های نظری تابعیت چگالی DFT
۲۴	۲-۲- مجموعه‌های پایه
۲۵	۱-۲-۲- مجموعه پایه دارای توابع قطبیده
۲۵	۲-۲-۲- مجموعه پایه دارای توابع نفوذی
۲۷	فصل سوم
۲۸	۱-۳- نرم افزارهای محاسباتی
۲۹	۲-۳- مقدمه
۳۳	۳-۳- برهم‌کنش دارو با دندیرمر TGD
۳۳	۴-۳- بهینه‌سازی ساختار هندسی کمپلکس TGD-دارو
۳۷	۱-۴-۳- انرژی برهم‌کنش مولکول‌های دارو و دندیرمر TGD
۳۹	۲-۴-۳- گشتاور دوقطبی الکترونی

۳۹ بررسی بارهای اتمی NBO
۴۰ اوربیتال‌های مولکولی و شکاف انرژی ترکیب دارو-TGD
۴۳ و الکترون دوستی ترکیب دارو-TGD
۴۴ خواص ترمودینامیکی
۴۶ برهم‌کنش دارو با دندریمر PAMAM
۴۶ بهینه‌سازی ساختار هندسی کمپلکس PAMAM-دارو
۵۲ انرژی برهم‌کنش مولکول‌های دارو و دندریمر PAMAM
۵۳ گشتاور دوقطبی کمپلکس دارو-PAMAM
۵۴ بررسی بارهای اتمی NBO کمپلکس دارو-PAMAM
۵۵ اوربیتال‌های مولکولی و شکاف انرژی کمپلکس PAMAM-دارو
۵۷ الکترون دوستی کمپلکس دارو-PAMAM
۵۸ خواص ترمودینامیکی کمپلکس PAMAM-دارو
۵۹ نتیجه‌گیری
۶۲ کارهای آتی
۶۳ پیوست
۹۰ منابع

فهرست شکل‌ها

عنوان.....	صفحه.....
شکل (۱-۱): مشخصات کلی دندریمر شامل هسته، پوسته و گروه‌های اتصال پایانی	۵.....
شکل (۲-۱): دندریمر PAMAM/G1 با هسته اتیلن دی آمین	۶.....
شکل (۳-۱): دندریمر TGD/G1 با هسته پلی پارافنیلین وینیلن (PPV).....	۶.....
شکل (۴-۱): (الف): اتصال شیمیایی دارو به دندریمر، (ب): کپسوله شدن فیزیکی دارو در دندریمر	۱۱.....
شکل (۵-۱): ترکیبات کورکومینوئید (۱) کورکومین (۲) دی‌متوکسی کورکومین (۳) بیس‌دی متوکسی کورکومین	۱۳.....
شکل (۶-۱): توتومری کتوانول در کورکومین.....	۱۴.....
شکل (۱-۳): نمایش (الف) part 1 و (ب) part 2 دندریمر PAMAM/G2.....	۳۱.....
شکل (۲-۳): part TGD/G1 و حفره آن.....	۳۲.....
شکل (۳-۳): ساختار هندسی بهینه شده کمپلکس TGD/ G1-DMC در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p).....	۳۴.....
شکل (۴-۳): ساختار هندسی بهینه شده کمپلکس TGD/ G1-CUR در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p).....	۳۵.....
شکل (۵-۳): ساختار هندسی بهینه شده کمپلکس TGD/G1-bDMC در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p).....	۳۶.....
شکل (۶-۳): توزیع فضایی اوربیتال‌های HOMO و LUMO ترکیب TGD/G1-bDMC	۴۲.....

- شکل (۳-۷): توزیع فضایی اوربیتال‌های HOMO و LUMO ترکیب TGD/G1 part
 ۴۷.....
- شکل (۳-۸): ساختار هندسی بهینه شده کمپلکس PAMAM/G2- bDMC در سطح نظری
 B3LYP/6-31G(d,p)..... ۴۹
- شکل (۳-۹): ساختار هندسی بهینه شده کمپلکس PAMAM/G2-bDMC part2 در
 سطح. B3LYP/6-31G(d,p)..... ۵۰
- شکل (۳-۱۰): ساختار هندسی بهینه شده کمپلکس PAMAM/G2- bDMC part1 در سطح
 B3LYP/6-31G(d,p)..... ۵۱
- شکل (۳-۱۱): ساختار هندسی بهینه شده کمپلکس PAMAM/G2-CUR part1 در سطح
 نظری B3LYP/6-31G(d,p)..... ۵۶
- شکل (پ-۱): ساختار هندسی بهینه شده دندریمر TGD/G1 در سطح نظری
 B3LYP/6-
 31G(d,p)..... ۶۴
- شکل (پ-۲): ساختار هندسی بهینه شده دندریمر PAMAM/G2 در سطح نظری
 B3LYP/6-31G(d,p)..... ۶۴
- شکل (پ-۳): ساختار هندسی بهینه شده داروی CUR در سطح نظری
 B3LYP/6-31G(d,p)..... ۶۵
- شکل (پ-۴): ساختار هندسی بهینه شده داروی bDMC در سطح نظری
 B3LYP/6-31G(d,p)..... ۶۵
- شکل (پ-۵): ساختار هندسی بهینه شده ترکیب PAMAM/G2 part2 در سطح نظری
 B3LYP/6-31G(d,p)..... ۶۵

شکل (پ-۶): ساختار هندسی بهینه شده ترکیب PAMAM /G2 part1 در سطح نظری

۶۶.....B3LYP/6-31G(d,p)

شکل (پ-۷): ساختار هندسی بهینه شده ترکیب PAMAM /G2 part1 در سطح نظری

۶۶.....B3LYP/6-31G(d,p)

شکل (پ-۸): توزیع فضایی اوربیتال‌های HOMO و LUMO ترکیب PAMAM/G2-

۶۷.....bDMC

شکل (پ-۹): توزیع فضایی اوربیتال‌های HOMO و LUMO ترکیب PAMAM/G2-

۶۸.....bDMC

شکل (پ-۱۰): توزیع فضایی اوربیتال‌های HOMO و LUMO ترکیب PAMAM/G2-

۶۹.....bDMC

شکل (پ-۱۱): توزیع فضایی اوربیتال‌های HOMO و LUMO ترکیب CUR TGD/G1-

۷۰.....

فهرست جدول‌ها

عنوان.....	صفحه.....
جدول (۱-۱): انواع ساختار هسته دندریمر PAMAM.....	۸
جدول (۲-۱): خواص نظری دندریمر PAMAM.....	۹
جدول (۱-۳): انرژی مولکول‌های اولیه بر حسب هارتری (H).....	۳۷
جدول (۳-۳): مقادیر انرژی E_{abs} ، $E_{complex}$ ، E_{abs}^{cp} و BSSE برای ترکیبات کمپلکس TGD- دارو.....	۳۹
جدول (۴-۳): مقادیر گشتاور دوقطبی کمپلکس‌های دارو- TGD بر حسب دبای.....	۴۰
جدول (۵-۳): توزیع بارهای اتمی NBO بر حسب au در کمپلکس part TGD/G1.....	۴۱
جدول (۶-۳): مقادیر انرژی HOMO و LUMO و شکاف انرژی، HLG. (الکترون ولت) در سطح B3LYP/6-31G(d,p).....	۴۴
جدول (۶-۳): مقادیر پارامترهای الکترونی سختی شیمیایی (η)، پتانسیل شیمیایی (μ) و شاخص الکترون دوستی (ω) داروها، دندریمر و کمپلکس‌های دارو- TGD بر حسب الکترون ولت (ev).....	۴۴
جدول (۷-۳): مقادیر ترمودینامیکی ΔH ، ΔG و ΔS برای کمپلکس‌های TGD- دارو در دمای ۲۹۸/۱۵ کلوین و فشار ۱ اتمسفر.....	۴۵
جدول (۸-۳): مقادیر انرژی E_{abs} ، $E_{complex}$ ، E_{abs}^{cp} و BSSE بر حسب kJ/mol برای ترکیبات کمپلکس دارو- PAMAM در سطح نظری B3LYP/6-31G (d,p).....	۵۲
جدول (۹-۳): مقادیر گشتاور دوقطبی (μ) کمپلکس PAMAM-bDMC بر حسب	

- دبای.....۵۳
- جدول (۳-۱۰): توزیع بارهای اتمی NBO برحسب الکترون ولت در کمپلکس PAMAM-
- دارو.....۵۴
- جدول (۳-۱۱): مقادیر انرژی HOMO و LUMO و شکاف انرژی HLG (الکترون ولت) کمپلکس دارو-PAMAM در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p).....۵۵
- جدول (۳-۱۲): مقادیر پارامترهای الکترونی μ ، η و ω داروها و کمپلکس‌های دارو-دندریمر بر حسب الکترون ولت (eV).....۵۷
- جدول (۳-۱۳): مقادیر ترمودینامیکی ΔH ، ΔS و ΔG برای کمپلکس‌های دارو-دندریمر در دمای ۲۹۸/۱۵ کلوین و فشار ۱ اتمسفر.....۵۸
- جدول (۳-۱۴): مقایسه تغییرات داروی CUR و bDMC در Part1PAMAM/G2 به طور کلی.....۵۹
- جدول (۳-۱۵): مقایسه تغییرات داروی CUR و bDMC در Part1TGD/G1 به طور کلی.....۶۰
- جدول (پ-۱): مقادیر بارهای اتمی NBO برحسب الکترون ولت در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p) برای ترکیب PAMAM/G2-bDMC.....۷۱
- جدول (پ-۲): مقادیر بارهای اتمی NBO برحسب الکترون ولت در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p) برای ترکیب TGD/G1-CUR.....۷۵
- جدول (پ-۳): مقادیر بارهای اتمی NBO برحسب الکترون ولت در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p) برای ترکیب part TGD/G1-CUR.....۷۸
- جدول (پ-۴): مقادیر بارهای اتمی NBO بر حسب الکترون ولت در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p) برای ترکیب Part TGD/G1-bDMC.....۸۱

- جدول (پ-۵): مقادیر بارهای اتمی NBO بر حسب الکترون ولت در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p) برای ترکیب PAMAM/G2-bDMC part2 ۸۳
- جدول (پ-۶): مقادیر بارهای اتمی NBO بر حسب الکترون ولت در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p) برای ترکیب PAMAM/G2-bDMC part1 ۸۵
- جدول (پ-۷): مقادیر بارهای اتمی NBO بر حسب الکترون ولت در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p) برای ترکیب PAMAM/G2-CUR part1 ۸۷
- جدول (پ-۸): مقادیر گشتاور دوقطبی داروهای CUR , bDMC و دندریمهای TGD/G1 , PAMAM/G2 بر حسب دهای ۸۹
- جدول (پ-۹): مقادیر انرژی HOMO و LUMO و شکاف انرژی HLG (الکترون ولت) در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p) ۸۹

فصل اول

دارورسانی به وسیلهی دندریمرها

۱-۱- دارورسانی^۱

انتقال دارو توسط ذرات نانو روشی برای رساندن یک ماده فعال دارویی به مکان عمل خود، و به حداقل رساندن سمیت درون بدن موجود زنده است. اهداف طراحی سامانه‌های دارورسانی؛ بهبود سینتیک دارویی، میزان و درجه پراکندگی دارو در محیط به تنهایی و یا همراه با فراهم نمودن سینتیک^۲ رهایش کنترل شده است [۱]. یک دندریمر مطلوب برای حمل دارو با ویژگی‌های حلالیت بالا در آب، ظرفیت بالای حمل دارو، زیست تخریب پذیر بودن، سمیت کم، ماندگاری مناسب، پراکنش^۳ زیستی مناسب و اختصاصی بودن شناخته می‌شود.

۱-۲- نانو فناوری و نقش آن در دارورسانی

نانو فناوری با ساخت سیستم‌ها و دستگاه‌های عمل کننده در اندازه مولکولی، یک تکنولوژی علمی چند منظوره است که منجر به تحولاتی شگرف در زمینه‌های علمی شده و در آن از اصول مهندسی و دستکاری در سطح مولکولی استفاده می‌شود.

امروزه کاربرد نانو ذرات به عنوان حامل دارو، مورد توجه است. این ذرات می‌توانند سبب افزایش زیست ماندگاری دارو شوند مثلاً انحلال آبی داروهای آَبَگریز^۴ نظیر کورکومین را افزایش دهند. نانو ذرات به دلیل اندازه کوچک و قابلیت عبور از سدهای غشایی امکان هدفمندسازی این ذرات برای ورود به یک عضو خاص، را دارند [۲، ۳].

1-Drug delivery
2-Kinetics
3-dispersion
4-Hydrophobic

۱-۳- حامل‌های دارو^۱

امروزه سامانه‌های انتقال و هدف‌گیری دارویی متعددی وجود دارند که برای به حداقل رساندن تجزیه دارو و از دست رفتن آن، جلوگیری از ایجاد تاثیرات جانبی نامطلوب، افزایش دسترسی سیستم‌های بیولوژیکی به دارو، انباشته شدن دارو در ناحیه‌ی مبتلا و بافت مورد نظر، بررسی و مطالعه می‌شوند. هدف اصلی در طراحی و توسعه‌ی حامل‌های سیستم‌های دارورسانی، دستیابی به سیستمی با توانایی بارگذاری مناسب دارو و خواص آزادسازی مطلوب مورد نظر همراه با نیمه عمر بالا و سمیت پایین است. از جمله حامل‌های مورد استفاده در دارورسانی می‌توان به مایسل‌ها^۲، لیپوزوم‌ها^۳، نانوذرات، دندریمرها و... اشاره کرد. در سال‌های اخیر دارورسانی با استفاده از دندریمرها بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۴].

۱-۴- دندریمرها

۱-۴-۱- تاریخچه

فلوری^۴ اولین کسی است که در سال ۱۹۴۱ مفهوم و ایده‌ی سنتز دندریمرها را ارائه داد اما تا اواخر دهه‌ی ۷۰ میلادی سنتز دندریمرها موفقیت آمیز نبود. سنتز چنین ماده‌ای نیازمند تغییر قابل ملاحظه‌ای از روش‌های سنتزی سنتز پلیمرها بود که افق‌های جدیدی را ترسیم می‌کرد. در این روش‌های سنتزی جدید از فرآیندهایی استفاده می‌شود که بتواند منجر به ایجاد ماکرومول‌های سنتز شده منودی‌سپرس^۵ (کمترین توزیع گستردگی در اندازه، شکل و وزن مولکولی) گردد، و ماکرومولکول‌ها به شکلی دقیق ساخته شوند. به عنوان مثال روش سنتز پلی آمیدوآمین^۶ (PAMAM)

-
- 1- Drug carriers
 - 2- Micelles
 - 3- Liposome
 - 4- Flory
 - 5- Monodispersed
 - 6- Poly-amidoamines

در سال ۱۹۸۴ گزارش و در این مقاله برای اولین بار به این پلی مرها واژه‌ی دندریمر نسبت داده شد. [۵].

۱-۴-۲- سنتز دندریمر

به طور کلی دندریمرها با دو روش همگرایی و واگرایی سنتز می‌شوند که یک تفاوت بنیادی بین این دو وجود دارد.

در سنتز واگرا مراحل تکرار شونده‌ی اطراف یک هسته به صورت ریاضی در ساختار هسته-پوسته تعریف می‌شود. این مراحل برای تشکیل نسل‌های بعد نیز تکرار می‌شود تا دندریمرها به صورت لایه لایه ساخته شوند. روش واگرایی برای سنتز مقادیر زیاد دندریمرها بسیار موفق است. اشکال این روش واکنش‌های جانبی و ناتمام در گروه پایانی است.

در سنتز همگرا، دندریمرها به صورت مرحله‌ای سنتز شده و وقتی که بخش بازوهای پلیمری (دندرون) به اندازه‌ی کافی رشد کرد آنگاه به هسته‌ی مولکول اصلی متصل می‌شود [۶، ۷].

۱-۴-۳- ساختار دندریمرها

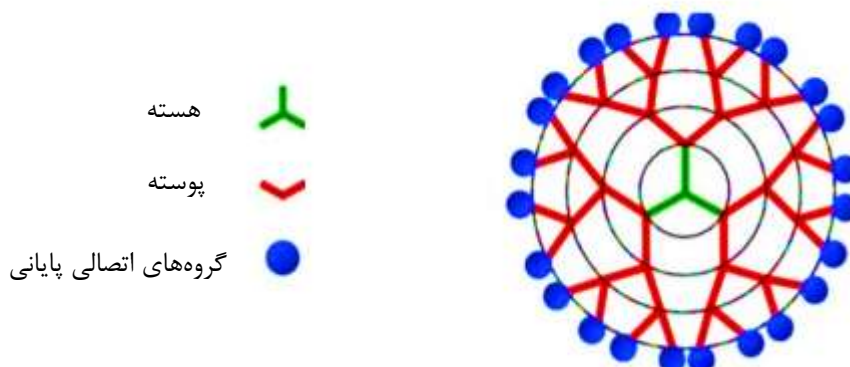
دندریمرها گروهی از پلیمرهای سه بعدی با ابعاد نانومتری هستند که در محلول، با ساختار کروی فشرده مشخص می‌شوند. ویژگی‌های خاص دندریمرها آنها را برای کاربردهای پزشکی مطلوب کرده است. ساختار دندریمر از سه بخش تشکیل شده است (۱-۲) که عبارتند از:

۱- هسته^۱

۲- پوسته (زایش‌گاه) شامل واحدهای تکراری سلول انشعابی^۲

1-Core
2-Crust

۳- گروه‌های اتصالی پایانی (بیرونی‌ترین پوسته) [۸، ۹]



شکل (۱-۱): مشخصات کلی دندریمر شامل هسته، پوسته و گروه‌های اتصالی پایانی

۱-۴-۳-۱- هسته

هسته، درونی‌ترین بخش از دندریمر است که با نسل^۲ صفر (G0) مشخص می‌شود. هیچ واحد تکرار شونده‌ای ندارد. واحدهای تکرار شونده^۳ (نقاط کانونی) از هسته تا سطح دندریمر تعداد نسل را مشخص می‌کنند. بنابراین دندریمری که دارای پنج واحد تکرار شونده است به صورت G5 نشان داده می‌شود.

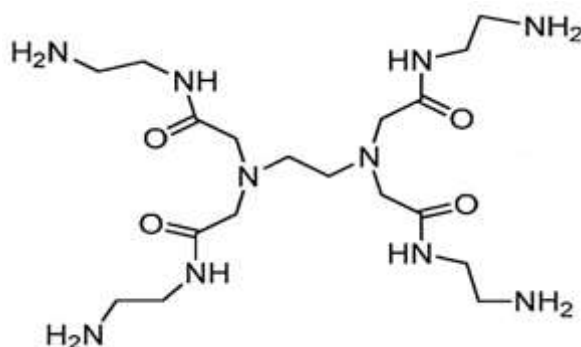
۱-۴-۳-۲- پوسته

پوسته‌ی دندریمر بخشی است که بین نقاط تکرار شونده قرار می‌گیرد. پوسته درونی معمولاً به درون دندریمر اشاره می‌کند و پوسته بیرونی بین آخرین نقطه‌ی کانونی و سطح دندریمر قرار داد.

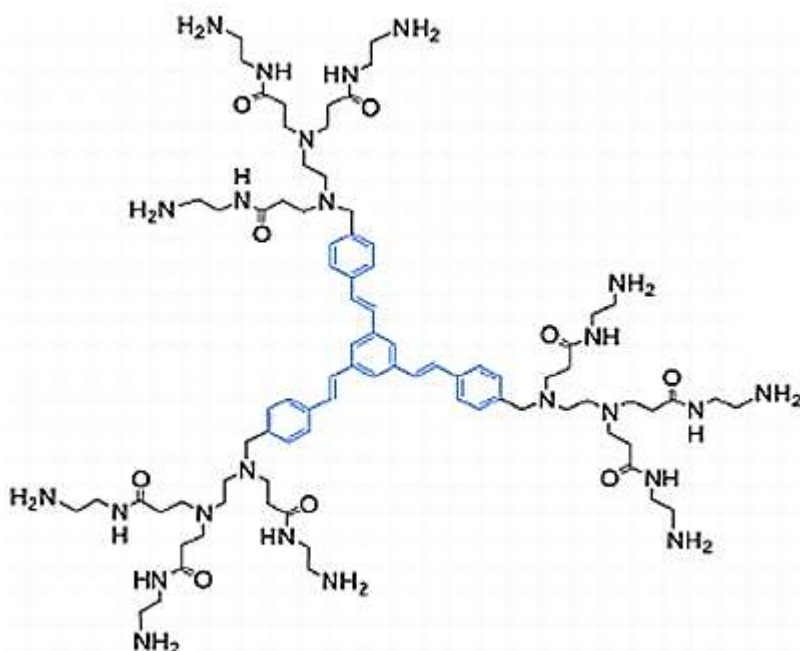
-
- 1-End the connection groups
 - 2- Generation
 - 3- Repeating units

۱-۴-۳-۳- گروه پایانی

بیرونی ترین گروه دندریمرها گروه پایانی یا گروه سطحی نامیده می‌شوند. یکی از پرکاربردترین دندریمرها، دندریمر پلی آمیدوآمین با گروه پایانی آمین است. در شکل (۲-۱) و (۳-۱) ساختمان نسل اول دو دندریمر پلی آمیدوآمین با گروه سطحی یکسان و با دو هسته‌ی متفاوت به ترتیب اتیلن‌دی‌آمین (EDA) و پلی‌پارا‌فنیلین‌وینیلن (PPV) نشان داده شده است.



شکل (۲-۱): دندریمر PAMAM/G1 با هسته اتیلن‌دی‌آمین (EDA)



شکل (۳-۱): دندریمر TGD/G1 با هسته پلی‌پارا‌فنیلین‌وینیلن (PPV)

۱-۴-۴-ویژگی های دندریمر

دندریمرها این توانایی را دارند که مولکول‌های مختلف را در بین شاخه‌های خود جای دهند و آن‌ها را به طور کامل در خود حبس و در مقابل عوامل خارجی محافظت کنند و یا در محیط مورد نظر به صورت کنترل شده رها سازند. این ویژگی یعنی حبس کردن داروها در دندریمرها باعث حلالیت دارو می‌شود. از طرفی دندریمرها به واسطه‌ی وجود گروه‌های عاملی متعدد در سطح خود، قادرند انواع مولکول‌ها را به سطح خود متصل و حمل کنند، از این ویژگی آن‌ها می‌توان در جهت هدفمند سازی فعال^۱ برای یک بافت استفاده کرد. به این صورت که با اتصال مولکول‌های هدف گیرنده به سامانه‌های دارورسانی این امکان را فراهم می‌کند که بتوان دارو را به صورت کاملاً اختصاصی به بافت توموری، درون سلول‌های سرطانی، اندامک‌های درون سلولی و یا مولکول‌های اختصاصی در سلول‌های سرطانی منتقل کرد [۱۰]. برخلاف بسپارهای خطی، دندریمرها ماکرومولکول‌هایی هستند که از یک هسته منشعب می‌شوند و یا اینکه همه انشعابات در نهایت به یک هسته‌ی مرکزی می‌رسد. در ساخت دندریمرها اندازه و جرم مولکولی آن‌ها به طور دقیق قابل کنترل است. انحلال پذیری دندریمرها به شدت تحت تأثیر طبیعت گروه‌های سطحی قرار دارد [۱۱].

به طور کلی ویژگی‌های بی نظیر دندریمرها شامل، بالاترین درجه‌ی ایجاد شاخه، حلالیت در آب و وجود حفره‌های درونی، آن‌ها را برای کاربردهای دارورسانی و بیولوژیکی جذاب کرده است.




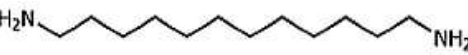
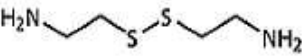
۱-۴-۵-دندریمرهای پلی آمیدوآمین

دندریمرهای PAMAM برای اولین بار در اواسط دهه‌ی ۸۰ توسط تومالیا^۲ و همکارانش معرفی شد.

1- Active Targeting
2-Tomalia

این دندریمر بیش از هر بسپار دیگری در راستای کاربردهای نوین پزشکی و دارویی مورد مطالعه قرار گرفته است [۱۲]. این دندریمرها دارای هسته‌های گوناگونی بوده که در جدول (۱-۱) آورده شده است.

جدول (۱-۱): انواع ساختار هسته‌ی دندریمر PAMAM

تعداد اتم کربن	ساختار شیمیایی	نام علمی هسته‌ها
هسته ۲ کربنی		Ethylenediamine (2-carbon core)
هسته ۴ کربنی		1,4-diaminobutane(4-carbon core)
هسته ۶ کربنی		1,6-diaminobutane(6-carbon core)
هسته ۱۲ کربنی		1,12-diaminobutane(12-carbon core)
هسته قابل تقسیم		Cystamin cor (cleavable core)

این دسته از دندریمرها در آب محلول بوده و حاوی آمین‌های انتهایی قابل تغییری هستند که می‌توانند به مولکول‌های مهمان یا هدف مختلف متصل شوند. به عنوان مثال نسل اول پلی آمیدوآمین (PAMAM) با گروه‌های عاملی انتهایی NH_2 در شکل (۱-۲) نشان داده شده است. حفره‌ی درونی

دندریمرهای پلی آمیدوآمین می‌تواند میزبان مولکول‌های فلزی یا مولکول‌های مهمان باشد. وجود گروه-های آمین نوع سوم در این نوع دندریمر سبب بر هم‌کنش‌های اسید-باز و تشکیل پیوندهای هیدروژنی و نیز بر هم‌کنش‌های غیر کووالانسی با مولکول‌های کپسوله شده میزبان می‌شود. همه‌ی این ویژگی‌ها باعث می‌شود که PAMAM عامل مناسبی برای انحلال‌پذیری ترکیبات آبریز باشد [۱۲].

دندریمرهای نسل‌های بالاتر دارای زنجیره‌های رشد مولکولی اصلی (در نسل ۴ و بالاتر) بلندتر و بیشتری هستند که باعث ایجاد ساختار کروی شکل در دندریمرها می‌شود زیرا با افزایش شاخه‌ها و در نتیجه افزایش نسل دندریمر چگالی آن بیشتر شده (متراکم‌تر می‌گردد) و به شکل غشاء بسته‌ای در می‌آید. اگر دندریمر به خاطر کمبود فضا قادر به رشد نباشد در این حالت اثر استار برست^۱ رخ می‌دهد [۱۳]. در مورد دندریمر (PAMAM) این اثر از نسل دهم آن مشاهده می‌شود و سرعت واکنش در آن زمان به طور ناگهانی افت می‌کند و واکنش‌های بعدی در گروه پایانی نمی‌تواند اتفاق بیفتد. در جدول (۲-۱) خواص دندریمرها شامل تعداد گروه پایانی و جرم مولکولی هسته EDA و آمونیاک از نسل صفر تا نسل دهم داده شده است.

جدول (۲-۱): خواص نظری دندریمر PAMAM

نسل	هسته آمونیاک		هسته EDA	
	جرم مولکولی	تعداد گروه پایانی	جرم مولکولی	تعداد گروه پایانی
۰	۳۵۹	۳	۵۱۶	۴
۱	۱۰۴۳	۶	۱۴۲۸	۸
۲	۲۴۱۱	۱۲	۳۲۵۲	۱۶
۳	۵۱۴۷	۲۴	۶۹۰۰	۳۲
۴	۱۰۶۱۹	۴۸	۱۴۱۹۶	۶۴
۵	۲۱۵۶۳	۹۶	۲۷۷۸۸	۱۲۸
۶	۴۳۴۵۱	۱۹۲	۵۷۹۷۲	۲۵۶
۷	۸۷۲۲۷	۳۸۴	۱۱۶۳۴۰	۵۱۲
۸	۱۷۴۷۷۹	۷۶۸	۲۳۳۰۷۶	۱۰۴۸
۹	۳۴۹۸۸۳	۱۵۳۶	۴۶۶۵۴۸	۲۰۴۸
۱۰	۷۰۰۰۹۱	۳۰۷۲	۹۳۳۴۹۲	۴۰۹۶

1-Starburst effect

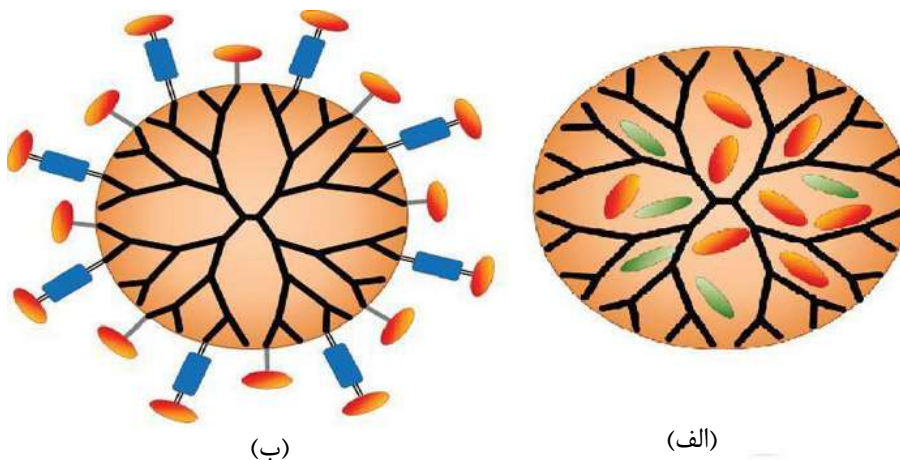
۱-۴-۶- مکانیسم‌های بارگیری دارو در حامل‌های دندریمری

همان‌طور که گفته شد، هسته‌ی مرکزی و واحدهای داخلی دندریمر می‌توانند به عنوان محیط داخل حفره برای قرارگیری دارو در دارورسانی هدفمند مورد استفاده قرار گیرند. با اتصال گروه‌های عاملی هدفمند به سطح این مولکول‌ها نیز می‌توان حلالیت و رفتار شیمیایی آن‌ها را کنترل کرد حامل‌های دندریمری می‌توانند از طریق اتصالات مختلف مولکولی، دارو را به یک بخش خاص از بدن مانند ریه، چشم، پوست و... برسانند. این کار به دو روش کلی کپسوله شدن فیزیکی و اتصال شیمیایی دارو به حامل دندریمری انجام می‌شود (شکل ۱-۴).

در روش کپسوله شدن فیزیکی؛ دارو در حفره‌ی درونی دندریمر با برهم‌کنش‌های غیر کووالانسی مانند نیروهای آب‌گریز به هسته‌ی آب‌گریز دندریمر متصل و پس از رسیدن دارو به محل مورد نظر از طریق برهم‌کنش‌های غیرکووالانسی به خصوص ممانعت فضایی رها می‌شود. در این روش، ساختار دندریمر خصوصاً ساختار حفره‌ی درونی از نظر تعداد نسل دندریمر، ترکیب درونی، بار الکتریکی سطحی و نوع عامل‌دار شدن سطحی از اهمیت خاصی برخوردار است. [۱۴].

در روش اتصال شیمیایی؛ دارو به گروه‌های سطحی دندریمرها از طریق پیوندهای شیمیایی متصل شده و این گروه‌ها برای حمل و آزادسازی کنترل شده‌ی دارو استفاده می‌شود. دندریمرها به دلیل گروه‌های سطحی زیاد و متنوع، توانایی اتصال شیمیایی به داروهای مختلف را دارند. در فرآیند اتصال به دندریمر برای برخی از مولکول‌های درمانی مثل بعضی از داروهای ضد سرطان، به طور عمده انحلال‌پذیری داروی بارگیری شده را افزایش می‌دهد اما محدودیت در آزادسازی دارو، فعالیت ضد سرطانی را در شرایط بالینی و آزمایشگاهی کاهش می‌دهد. با این حال بر اساس مطالعات، قرار گرفتن مولکول‌های داروی ضد سرطان بر سطح دندریمر، برای ممانعت از بروز سمیت آن‌ها پارامتری حیاتی

است.



شکل (۱-۴): (الف): کپسوله شدن فیزیکی دارو در دندریمر، (ب): اتصال شیمیایی دارو به دندریمر

۱-۵- داروهای ضد سرطان

داروهای هدفمند سرطان، داروهایی هستند که با تداخل در عملکرد مولکول‌های مؤثر در رشد و پیشرفت تومور، مانع گسترش و رشد آن می‌شوند. از آنجا که دانشمندان این مولکول‌های خاص را "هدف‌های مولکولی" می‌نامند، به داروهایی که فعالیت آن‌ها را مختل می‌کنند "داروهای با هدف‌های مولکولی" یا "درمان‌هایی با هدف‌های مولکولی" گفته می‌شود. با دقت روی سلول‌های سرطانی، درمان‌های هدفمند می‌توانند درمان‌های مؤثرتری از سایر انواع درمان از جمله شیمی درمانی و رادیوتراپی باشند و در عین حال آسیب کمتری به سلول‌های سالم وارد کنند. داروهای هدفمند می‌توانند به تنهایی یا همراه با سایر داروهای شیمی درمانی مورد استفاده قرار گیرند. این داروها مکانیسم‌های عملکردی متفاوتی دارند.

برخی از این داروها، آنزیم‌های خاص و گیرنده‌های عامل رشدی که در تکثیر سلولی نقش دارند را مسدود می‌کنند. ، که به آنها "مهار کننده‌های انتقال سیگنال"^۲ نیز گفته می‌شود. برخی دیگر از

1-Molecular Targets
2-Signal transduction inhibitors

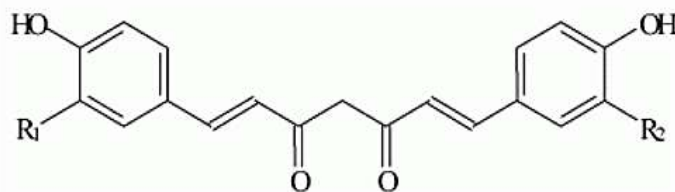
داروهای هدفمند می‌توانند عملکرد پروتئین‌هایی که بیان ژن و سایر عملکردهای سلول را تنظیم می‌کنند تحت کنترل در می‌آورند. برخی دیگر، سلول‌های سرطانی را وادار به آپوپتوز^۱ (خودکشی سلولی) می‌کنند. از آنجایی که تومورها برای رشد و افزایش اندازه باید به میزان کافی خون، اکسیژن و مواد غذایی دریافت کنند برخی از داروهای هدفمند مانع ایجاد و گسترش عروق خونی به تومور(آنژیوژنز)^۲ می‌شوند. داروهایی که آنژیوژنز را متوقف می‌کنند، می‌توانند مانع رشد تومور شوند. گروهی دیگر از این داروهای هدفمند به سیستم ایمنی کمک می‌کنند تا سلول‌های توموری^۳ را نابود کنند [۱۵].

۱-۶- تاریخچه گیاه دارویی زرد چوبه

زردچوبه^۴ با نام علمی *Curcuma longa* از قدیم‌الایام در آسیا مصرف می‌شده است. قدیمی‌ترین مدرک مربوط به آثار ودا^۵ (یکی از چهار ودای مقدس هندوئیسم در ۶۰۰۰ سال قبل از میلاد)، زردچوبه به عنوان دارویی برای درمان یرقان و جذام معرفی شده است در طب سنتی هندی، آیورودا^۶ رساله‌ای به زبان سانسکریت وجود دارد که ساختن مرهمی از زردچوبه را برای خنثی کردن غذاهای سمی پیشنهاد می‌دهد [۱۶]. پزشکان چینی و هندی از هزاران سال پیش آن را برای درمان چشم درد و زخم‌های جلدی به کار می‌بردند. زردچوبه گیاه علفی پایا به ارتفاع یک تا یک و نیم متر و دارای ریزوم متورمی است که از آن ساقه هوایی خارج می‌شود؛ این گیاه در نواحی شرق هندوستان و چین می‌روید، قسمت مورد استفاده این گیاه ریزوم آن است که ساقه ریشه ماندنی است که با رویش بر روی خاک یا زیر خاک نقش ساقه و ریشه را به طور توأم ایفا می‌نماید و زردچوبه خوراکی از آن گرفته می‌شود. امروزه

1-Apoptosis
2-Angiogenesis
3-Tumoral
4-Turmeric
5-Vedas
6-Ayurveda

مشخص شده است که اثرات دارویی این گیاه به دلیل وجود مواد کورکومینوئید^۱ است که شامل کورکومین، دمتوکسی کورکومین و بیس د متوکسی کورکومین است (شکل ۱-۵). تفاوت این سه ساختار در استخلاف متوکسی قرار گرفته بر حلقه‌های انتهایی آروماتیک است. از میان کورکومینوئیدهای زردچوبه بخش اعظم به کورکومین (۷۷٪) و پس از آن به ترتیب به دمتوکسی کورکومین (۱۸٪) و بیس-دمتوکسی کورکومین (۵٪) اختصاص دارد که در این تحقیق مطالعات بر روی ساختار کمپلکس کورکومین (CUR) و بیس دمتوکسی کورکومین (bDMC) به عنوان داروی ضدسرطان انجام شده است [۱۷].



- 1) $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$
- 2) $R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{H}$
- 3) $R_1 = R_2 = \text{H}$

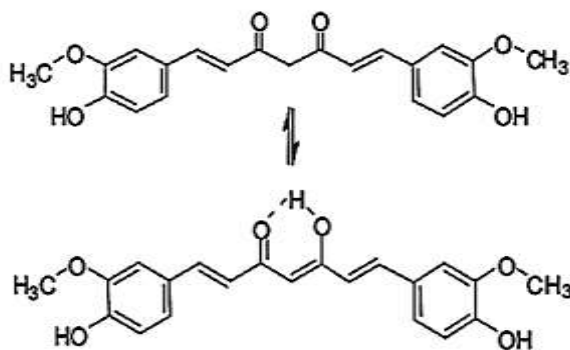
شکل (۱-۵): ترکیبات کورکومینوئید (۱) کورکومین (۲) دمتوکسی کورکومین (۳) بیس دمتوکسی کورکومین

۱-۶-۱- داروی کورکومین

کورکومین در سال‌های اخیر به علت دارا بودن طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی و دارویی از جمله آنتی‌اکسیدان، ضدالتهاب، ضدباکتریایی و ضدقارچ، ضدویروسی و فعالیت ضدانعقاد خون مورد توجه قرار گرفته است. بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد کورکومین مولکولی پلی‌تروپیک^۲ است بدین معنی که قادر است اهداف مختلفی را در سلول شامل فاکتورهای رونویسی سلول، گیرنده‌های سلولی، کینازهای سلولی، سیتوکین‌ها، آنزیم‌ها و فاکتورهای رشد سلولی شناسایی کند و به نظر می‌رسد به همین دلیل پتانسیل بالایی در درمان سرطان‌ها داشته باشد و می‌توان انتظار داشت که این مولکول

1- Curcuminoid
2-polytropic

پلی فنولیک بتواند به طور محکمی با ماکرومولکول‌های زیستی برهم‌کنش داشته باشد کورکومین از دسته دی‌آریل‌هپتانوئیدهای^۱ خطی است که در آن دو استخلاف اکسی‌آریل توسط یک زنجیره ۷ کربنه شامل دو گروه کتون به یکدیگر متصل است و به دلیل ساختار بتادی کتونی متحمل توتومریسم کتو-انول می‌شود (شکل ۶-۱) [۲۱-۱۸]



شکل (۶-۱) : توتومری کتو-انول در کورکومین

۱-۷- مروری بر پژوهش‌های انجام شده

در سال ۲۰۰۲ اینهان لی^۲ و همکارانش شبیه‌سازی گسترده از نسل دوم PAMAM را در چند pH انجام دادند. تغییرات ساختاری از دندریمرهای PAMAM به عنوان تابعی از pH و نسل دندریمرها با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مورد بررسی قرار گرفته است. بررسی آن‌ها نشان داد هرچه نسل دندریمرها بیشتر باشد به دلیل وجود حفره‌های بیشتر و در بر گرفتن دارو کارایی حامل دارو افزایش می‌یابد [۲۲].

در سال ۲۰۰۳، ویترونو پاتا^۳ و همکارانش از نانو دندریمر نسل سوم PAMAM/G3 جهت انتقال ۵-آمینو سالیسیلیک‌اسید (5-ASA) استفاده کردند. این اسید توسط پیوند آمینی و به واسطه‌ی پلی

1- Diarylheptanoid

2- Inhan Lee

3-Vittorino Pata

آمینو بنزوئیک (PABA) و با پلی آمینو هیپوریک اسید (PAH) به PAMAM متصل می‌شود. در این فرایند این مجموعه برای تجویز ۵-آمینوسالسیلیک‌اسد با استفاده از شیوه کلون^۱ به کار گرفته شد، و نتایج موفقیت آمیزی به دست آمد [۲۳].

درسال ۲۰۰۵ و اندومه^۲ و همکارانش تاثیر افزایش کنترل شده‌ی رشد اندازه‌ی ذرات، جرم مولکولی و تعداد گروه‌های آمین، کربوکسیلات و هیدروکسیل‌های سطحی روی انواع PAMAM را به منظور دارورسانی کنترل شده به چشم مطالعه کردند. نتایج نشان داد که زمان ماندگاری اثر دارو در چشم در دندریمرهای شامل گروه‌های سطحی هیدروکسیل و کربوکسیل بیشتر بوده و با افزایش غلظت دندریمرها هیچ افزایشی نشان نداده است، زمان باقی ماندن دندریمرها درون قرنیه وابسته به اندازه و جرم مولکولی دندریمرها است. دندریمرهای PAMAM به دلیل ویژگی‌های فیزیکی-شیمیایی مانند pH، ویسکوزیته، اسمولاریته^۳ و... یا فرمولاسیون‌های داروهای چشمی سازگاری دارند. همچنین این مطالعات نشان داد که علاوه بر اندازه و وزن مولکولی، فاکتورهای مانند بارالکتریکی و شکل فضایی دندریمرها در اتصال آن‌ها به بافت و افزایش زمان ماندگاری دارو در محیط تاثیر دارد [۲۴].

درسال ۲۰۱۰ یانگیانگ شی^۴ و همکارانش تاثیر بار سطحی دندریمر PAMAM/G5 در فعالیت زیستی کمپلکس 2-متوکسی ترادیول (2-ME) را بررسی کردند. آزمایش‌ها نشان داد که فعالیت زیستی کمپلکس 2-ME با دندریمرها به میزان بار سطحی G5 وابسته است. گروه‌های آمین در پلی آمیدوآمین قادر به حمل 2-ME هستند. اتصال دارو به دندریمر از نوع اتصال شیمیایی است در حالیکه کپسوله کردن 2-ME با دندریمر نسل G5 پلی آمیدوآمین امکان رها شدن دارو را به شدت کاهش می‌دهد [۲۵].

درسال ۲۰۱۲ بررسی تعامل چند ترکیب متفاوت از دندریمرهای MPG-PAMAM/G4، MPG-4^۵

1-clone
2-Van Damme
3-Osmolarity
4-Xiangyang shi
5- Monopropylene Glycol

PAMAM-G3 و PAMAM/G4 با داروهای آبدوست و آبگریز سیس پلاتین^۱، رسواترول^۲، جنستین^۳ و کورکومین در شرایط فیزیولوژیکی انجام شد. روش اسپکتروسکوپی FTIR، UV همچنین مدل سازی مولکولی نشان داد که اتصال کورکومین در حفره از طریق کپسوله کردن فیزیکی است [۲۶]. در سال ۲۰۱۶ مردیت، تی مورگان^۴ و همکارانش تاثیر کپسوله کردن ترکیبات آبگریز برای حمل داروهای ضد سرطان را بررسی کردند. مشاهدات حلالیت داروهای آبگریز و افزایش ۱۶ برابری دارو در داخل سلول، هنگام استفاده از دندریمرها به عنوان حامل دارو را نشان داد [۲۷].

۱-۸- پژوهش حاضر

مطالعه برهم کنش بین دارو و دندریمر (مانند انرژی برهم کنش، تعیین بهترین جایگاه قرار گرفتن دندریمر، تاثیر گروه های انتهایی دندریمر بر روند دارورسانی و ...) نقش مهمی را در به دست آوردن اطلاعات مفید در مورد ترکیب دارو-دندریمر، فهم مکانیسم واکنش بین دارو و دندریمر و نیز طراحی سیستم های جدید دارورسانی با خصوصیات بهبود یافته تر ایفا می کند، در این پایان نامه برهم کنش دو دندریمر پلی آمیدوآمین و دندریمر پلی پارا فنیلین وینیلین با دو داروی کورکومین و بیس دی متوکسی- کورکومین با استفاده از محاسبات کوانتومی مورد مطالعه قرار گرفت. و ساختار برهم کنشی این داروها با دندریمر با استفاده از نرم افزارهای رایج محاسباتی مورد ارزیابی قرار گرفت، سپس داده های به دست آمده از محاسبات کوانتومی تجزیه و تحلیل شد.

1-Cisplatin
2- Resveratrol
3- Genistein
4- Meredith T. Morgan

فصل دوم

شیمی محاسباتی و انواع آن

۲-۱- شیمی محاسباتی

از زمانی که اولین رایانه‌ها در عرصه‌ی علم و فناوری استفاده شدند هیچ کس تصور نمی‌کرد که روزی علوم تجربی مانند فیزیک، شیمی و حتی زیست‌شناسی تا این اندازه وابسته به رایانه باشد. گسترش کاربرد رایانه در شیمی در دهه اخیر موجب پیدایش شاخه جدیدی در پژوهش‌های شیمی به نام شیمی محاسباتی شده است [۲۸]. از طریق شیمی محاسباتی می‌توان ساختارهای شیمیایی، واکنش پذیری و سایر خواص مولکول‌ها را بر اساس قوانین فیزیک کوانتومی پیش‌بینی کرد. نتایج به دست آمده از شیمی محاسباتی معمولاً کامل‌کننده اطلاعات به دست آمده از آزمایش‌های شیمیایی هستند اما در برخی موارد نیز می‌تواند منجر به پیش‌بینی پدیده‌های مشاهده نشده شیمیایی شود. بنابراین شیمی محاسباتی می‌تواند به شیمی آزمایشگاهی کمک کرده و در یافتن موضوعات شیمیایی با شیمی تجربی رقابت نماید. شیمی محاسباتی شامل مدلسازی، طراحی مولکولی، و به دست آوردن داده‌های شیمیایی، طراحی و سنتزهای آلی به کمک روش‌های محاسباتی در برنامه‌های کامپیوتری است.

در حال حاضر، با توجه به قدرت و انعطاف پذیری بسیار زیاد رایانه‌ها، اصول اساسی مکانیک کلاسیک و مکانیک کوانتومی به صورتی به کار برده می‌شود که مسائل مربوط به سامانه‌های مولکولی پیچیده، ساختار و عملکرد آن‌ها قابل بررسی و تحلیل باشد.

در شیمی محاسباتی می‌توان در مورد ویژگی‌های ساختاری و ترمودینامیکی، واکنش پذیری، منحنی انرژی پتانسیل، انرژی و ساختارهای حالت گذار، مسیر و مکانیسم واکنش‌ها، انرژی پیوندی و انرژی‌های واکنش، قطبش پذیری و بار اتم‌ها، فرکانس‌های ارتعاشی، طیف زیر قرمز، رامان و رزونانس مغناطیسی هسته سامانه‌های مختلف اطلاعات ارزشمندی به دست آورد. همچنین با توجه به اینکه نتایج شیمی محاسباتی کامل‌کننده‌ی اطلاعات به دست آمده از آزمایش‌های شیمیایی هستند از این شاخه به گستردگی در طراحی مواد جدید و داروها استفاده می‌شود زیرا در این موارد پیش‌بینی دقیق ویژگی‌های فیزیکی الزامی است [۲۹].

به‌طور کلی روش‌های شیمی محاسباتی را می‌توان به دو دسته‌ی: مکانیک مولکولی و روش ساختار الکترونی طبقه بندی کرد که انتخاب روش مناسب برای انجام محاسبات به نوع و بزرگی ساختار مورد مطالعه و همچنین نوع اطلاعاتی که مورد نیاز است بستگی دارد.

از دلایل اصلی استفاده از شیمی محاسباتی در سال‌های اخیر توسط شیمیدانان می‌توان به فهم آسان‌تر مسائل مختلف و پیچیده در علم شیمی، آزمایش سریع‌تر فرضیه‌ها و نظرات جدید، کاهش تعداد آزمایش‌های لازم با صرفه جویی در زمان و هزینه‌های تحقیقاتی، دست یابی به صحت بهتر نتایج در مقایسه با کارهای تجربی برای سیستم‌های کوچک اشاره کرد.

انتخاب یک روش محاسباتی خاص در تامین هر یک از امتیازات ذکر شده فوق بسیار حائز اهمیت است. شیمی محاسباتی در برگیرنده عباراتی همچون بهینه سازی، حداقل سازی، شبیه سازی، بررسی‌های ساختاری و سایر روش‌هایی است که در درک و پیش بینی رفتار سیستم‌های مولکولی به کار می‌رود [۲۹، ۳۰]. از طریق هر یک از روش‌های نظری می‌توان محاسبات زیر را انجام داد:

۱- محاسبه انرژی یک ساختار

۲- انجام بهینه سازی ساختار که ساختار مولکولی با پایین‌ترین انرژی را در محدوده‌ی نزدیک به ساختار اولیه پیدا می‌کند.

۳- محاسبه‌ی فرکانس‌های ارتعاشی مولکول‌ها که نتیجه‌ی حرکات بین اتمی در مولکول است. همچنین از طریق محاسبات فرکانسی می‌توان خواص دیگر مولکول را پیش بینی کرد.

از جمله روش‌های محاسباتی کوانتومی می‌توان به، روش‌های نیمه تجربی^۱، روش‌های آغازین^۲ و روش نظری تابعی چگالی^۳ اشاره کرد.

1- Semi Emperical

2- *ab initio*

3- Density Functional Theory

۲-۱-۱- روش مکانیک مولکولی

روش‌های مکانیک مولکولی می‌تواند حالت پایه‌ی مولکول‌های آلی و بسیار بزرگ را بررسی کند. این روش یک روش تجربی بر کلاسیک کوانتومی است که از هامیلتونی و تابع موج استفاده نمی‌کند بلکه مولکول را به صورت اتم‌هایی که به وسیله‌ی پیوندها به هم متصل‌اند در نظر می‌گیرد و انرژی الکترونی مولکولی به صورت مجموع انرژی‌های کششی-پیوند، خمشی-پیوند و انواع دیگر انرژی بیان می‌شود بر اساس نوع میدان نیرویی که به کار می‌روند طبقه‌بندی می‌شوند. عمده‌ترین خصوصیات این روش‌ها عبارتند از: به راحتی قابل درک و فهم‌اند، زمان محاسبه در آن‌ها بسیار کوتاه است و در نوشتن برنامه‌ی محاسباتی برای آن‌ها پیچیدگی خاصی وجود ندارد.

در این روش‌ها ذره الکترون هویت مستقل ندارد و در آن‌ها فقط بر هم‌کنش بین اتم‌ها بررسی می‌شود. [۳۱]. از مهم‌ترین روش‌های مکانیک مولکولی می‌توان به روش‌های مونت کارلو^۱ و امبر^۲ اشاره کرد.

۲-۱-۲- روش‌های نیمه تجربی

در روش نیمه تجربی از یک هامیلتونی ساده‌تر از هامیلتونی واقعی استفاده می‌شود. در این روش از داده‌های تجربی برای جواب برخی از انتگرال‌ها که در محاسبه حاصل می‌شوند استفاده شده و از برخی انتگرال‌ها نیز صرف نظر می‌شود. به همین دلیل این روش‌ها جزء روش‌های کوانتومی‌اند که در آن‌ها فقط از الکترون‌های لایه ظرفیت استفاده می‌شود و الکترون‌های لایه داخلی به صورت یک پتانسل مرکزی در نظر گرفته می‌شود. زمان محاسبه در این روش‌ها کوتاه است اما صحت نتایج به دست آمده از آن‌ها محدود است. در این روش‌ها از اوربیتال نوع اسلیتر (STO^۳) و مجموعه‌ی پایه حداقل یا کمینه برای توصیف اوربیتال‌های اتمی استفاده می‌شود [۳۲]. روش‌های نیمه تجربی برای دستیابی به

1- Monte Carlo

2- Amber

3- Slater Type Orbitals

نتایجی که اغلب شامل ساختار و انرژی (گرمای تشکیل) هستند، استفاده می‌شوند. اخیراً این روش‌ها به گونه‌ای توسعه یافته‌اند که توانایی محاسبه‌ی گشتاور دو قطبی، گرمای تشکیل و پتانسیل یونش را هم دارند تعداد کمی از این روش‌ها برای محاسبه‌ی طیف‌های الکترونی و جابه‌جایی شیمیایی NMR استفاده می‌شوند. برخی از معایب این روش‌ها عبارتند از:

❖ طول پیوند هیدروژنی محاسبه شده از مقدار واقعی بلندتر و انرژی آن از مقدار واقعی کمتر است.

❖ سد انرژی چرخشی محاسبه شده در این روش‌ها معمولاً بیشتر از مقدار واقعی است.

دلیل استفاده از روش‌های نیمه تجربی این است که در حال حاضر محاسبات با روش‌های آغازین با دقت بالا روی مولکول‌های نسبتاً بزرگ امکان پذیر نیست یا زمان طولانی‌تری برای محاسبات نیاز است. روش‌های نیمه تجربی در ابتدا برای مولکول‌های مزدوج آلی و سپس برای تمام مولکول‌ها مورد استفاده قرار گرفت. [۳۳].

۲-۱-۳- روش‌های آغازین

اصطلاح از آغاز، از عبارت یونانی *ab initio* گرفته شده است. بر خلاف و برخلاف روش مکانیک مولکولی یا روش نیمه تجربی، از هامیلتونی واقعی استفاده می‌شود و پارامترهای تجربی به کار گرفته نمی‌شود [۳۳]. اصطلاحاً به این محاسبات، روش‌های کامل نیز گفته می‌شود زیرا تمام برهم‌کنش‌ها در آن‌ها در نظر گرفته می‌شود [۳۲]. روش‌های آغازین جزء روش‌های مکانیک کوانتومی هستند که صحت محاسباتی زیادی دارند و به دلیل استفاده از بهترین تقریب‌های ریاضی برای سامانه‌های واقعی، از مطمئن‌ترین و قابل اعتمادترین روش‌ها هستند. با این روش‌ها می‌توان بسیاری از خواص مهم فیزیکی و شیمیایی را تعیین کرد. برای مثال برای پیدا کردن سطح انرژی پتانسیل یک مولکول پایدار، امکان مشخص کردن ساختار تعادلی گونه‌ها از نظر طول و زوایای پیوندی وجود دارد که خود متعاقباً امکان محاسبه‌ی بسامد شیوه‌های ارتعاشی و محاسبه‌ی ثابت‌های چرخشی را فراهم می‌آورد. اما از

سوی دیگر با توجه به اینکه حل دقیق معادله پ شرودینگر، تنها برای اتم‌های هیدروژن مانند (اتم‌های دارای یک الکترون) امکان‌پذیر است و حل دقیق آن برای بسیاری از مولکول‌ها ممکن نیست، بنابراین از روش‌های عددی و یا تقریبی برای حل این معادله استفاده می‌شود.

۲-۱-۳-۱- روش میدان خودسازگار هارتری فاک^۱ (HF-SCF)

روش میدان خودسازگار هارتری فاک اولین روش محاسباتی آغازین است. در این روش از معادله شرودینگر مستقل از زمان استفاده می‌شود این محاسبات به دو دسته کلی محاسبات هارتری-فاک محدود شده (RHF)^۲ و محدود نشده (UHF)^۳ تقسیم می‌شوند. با توجه به اینکه حالت الکترونی پایه اکثر مولکول‌ها، حالت یکتایی است، یعنی اسپین الکترونی کل آن‌ها برابر صفر است از روش محدود شده برای محاسبات استفاده می‌شود. در این مدل برای یک سامانه n الکترونی $n/2$ اوربیتال در نظر گرفته می‌شود و تابع موج هارتری-فاک به صورت یک دترمینان اسلیتر از این توابع اسپین-اوربیتال نوشته می‌شود. تابع موج در این روش به تابع موج هارتری-فاک محدود شده (RHF) معروف است. حل معادله شرودینگر در سیستم‌هایی که از الکترون‌های آن‌ها به صورت جفت نشده‌اند با استفاده از مدل پوسته‌ی باز انجام می‌شود، و روش مورد استفاده برای این سامانه‌ها روش هارتری فاک محدود نشده است.

سیستم‌هایی که برای توصیف آن‌ها معمولاً از مدل پوسته باز استفاده می‌شوند عبارتند از:

❖ مولکول‌هایی با تعداد الکترون‌های فرد مانند یون‌ها و رادیکال‌ها

❖ مولکول‌های دارای حالت پایه سه تایی یا اسپین بالاتر و حالت‌های برانگیخته

1- Self consistent field method
2- Restricted Hartree-Fock
3- Unrestricted Hartree-Fock

❖ واکنش‌هایی که منجر به تفکیک الکترون‌های با اسپین جفت شده می‌شوند.

❖ بررسی اوربیتال‌های غیر مستقر در سیستم‌های دارای رزونانس

۲-۱-۴- روش نظریه‌ی تابعی چگالی (DFT) :

در سال‌های اخیر استفاده از روش‌های محاسباتی بر پایه نظریه تابعی چگالی گسترش یافته است. در انجام برخی از محاسبات این روش دقت بالاتری نسبت به روش هارتری-فاک دارد. به طور کلی روش‌های تابعی چگالی از روش‌های، آغازین سریع‌تر انجام می‌شوند. تابع موج به‌دست آمده از روش‌های تابعی چگالی الکترونی یک دترمینان اسلیتر تشکیل شده از اسپین اوربیتال‌ها نیست. به عبارت بهتر تابع موجی که مربوط به الکترون‌ها باشد در نظریه‌ی DFT وجود ندارد. در روش DFT کوششی برای حل معادله‌ی شرودینگر و به دست آوردن تابع موج الکترونی مولکول نمی‌شود، بلکه این روش مبتنی بر دو قضیه‌ای است که در دهه ۲۰ میلادی اثبات شد [۳۴].

اولین قضیه‌ی هوهنبرگ-کوهن اثبات وجود یک رابطه، بین چگالی الکترونی حالت پایه و تابع موج حالت پایه‌ی یک سیستم چند ذره‌ای است. دومین قضیه‌ی هوهنبرگ-کوهن نشان داد که برای یک پتانسیل داده شده $V(r)$ ، که مربوط به حالت پایه‌ی $\Psi_0[\rho]$ با انرژی حالت پایه‌ی $E_0[\rho]$ است، کمینه مقدار انرژی تابعی $E_v[\rho]$ به صورت زیر به دست می‌آید [۳۵]:

$$\langle \Psi[\rho] | \hat{H} | \Psi[\rho] \rangle = \int dr V(r) \rho(r) dr + T[\rho] + V_{ee}[\rho] = E_v[\rho] \geq E_0[\rho] \quad (1-2)$$

که $T[\rho]$ تابعی از انرژی سینتیک الکترونی و V_{ee} تابعی از انرژی برهم‌کنش الکترون-الکترون است. $\rho(r)$ نیز چگالی الکترونی است که مربع تابع موج بوده و با استفاده از توابع موج دقیق N الکترونی به صورت زیر نوشته می‌شود:

$$\rho(r) = N \int |\Psi|^2 dr_1 dr_2 dr_3 \cdots dr_N \quad (2-2)$$

نتایج خوب و پیش‌بینی‌های با دقت بالا و سرعت زیاد محاسبات در روش DFT منجر شده است که محبوبیت و کاربرد زیادی در شیمی محاسباتی پیدا کند در این پایان‌نامه از نظریه تابعی چگالی برای محاسبات استفاده شده است.

۲-۲- مجموعه‌های پایه

به دلیل عدم وجود راه حلی دقیق برای معادله‌ی شرودینگر سیستم‌های چند الکترونی، از تقریب‌هایی استفاده می‌شود. برای تامین این هدف، در تمام روش‌های آغازین تابع موج کل بر پایه مجموعه‌ای از توابع ریاضی نوشته می‌شود تا امکان بررسی ویژگی‌های بحرانی یک سیستم و حل معادلات دیفرانسیلی فراهم شود. بر اساس نظریه ترکیب خطی اوربیتال‌های اتمی LCAO^۱، اوربیتال‌های مولکولی^۲ ترکیب خطی از اوربیتال‌های اتمی هستند که به هر یک از این اوربیتال‌های اتمی، توابع پایه گفته می‌شود و مجموع آن‌ها را مجموعه پایه می‌نامند.

امروزه تعداد زیادی از مجموعه پایه متشکل از اوربیتال‌های نوع گوسی (GTO)^۳ وجود دارند که کوچک‌ترین آن‌ها مجموعه پایه حداقل یا کمینه^۴ است. مجموعه پایه کمینه دارای کم‌ترین تعداد توابع مورد نیاز برای توصیف حالت پایه‌ی اتم موجود در ملکول است. اساس مجموعه‌ی کمینه این است که در آن هر اوربیتال اتمی در ملکول دارای یک نوع تابع پایه نوع اسلیتری STO است به همین دلیل به این روش، روش یکتایی نیز گفته می‌شود. متداول‌ترین مجموعه پایه حداقل یا کمینه مجموعه پایه STO-NG که N عدد صحیح است این مجموعه توسط پاپل^۵ ثبت شد. و N نشان دهنده‌ی اوربیتال‌های

1-Linear Combination of Atomic Orbitals

2-Molecular orbitals

3-Gaussian Type Orbitals

4-Minimum Basis Set

5-Popel

اسلیتری که با N تابع از GTO نشان داده می‌شود [۳۶]. مشکل مجموعه پایه‌ی کمینه عدم تغییر پذیری در اوربیتال‌های پایه است. در نتیجه برای گونه‌هایی که در محیط‌های مختلف تغییر می‌کنند کاربرد ندارد برای مثال نمونه‌های کاتیونی و آنیونی در این مجموعه پایه قابل استفاده نیستند [۳۷].

۲-۲-۱- مجموعه پایه دارای توابع قطبیده^۱

در ساختار مولکول‌ها، اوربیتال‌های روی یک اتم، به علت جاذبه‌ی هسته‌های دیگر تغییر شکل می‌دهند. به هر حال واضح است که هسته‌های دیگر باعث قطبی شدن چگالی الکترون‌ها نزدیک هسته می‌شوند. در نتیجه به اوربیتال‌هایی نیاز است که شکل انعطاف‌پذیری را در یک مولکول نسبت به شکل‌های s، p و d در اتم‌های آزاد داشته باشند. این نظر با افزودن توابع اساسی با عدد کوانتومی دارای گشتاور زاویه‌ای بالاتر، (تکانه‌ی زاویه‌ای افزایش می‌یابد)، برای پوسته‌ی ظرفیت انجام می‌شود. به عنوان مثال برای اتم کربن که در لایه‌ی والانس دارای اوربیتال p است، توابع قطبیده‌ی نوع d اضافه می‌شود، در حالی که به اتم‌های هیدروژن، توابع p و به فلزات واسطه توابع f اضافه می‌شود. توابع قطبیده‌ی اضافه شده به صورت بالا نویس پس از نماد G و با دو ستاره (*) نشان داده می‌شوند. ستاره‌ی اول به نشانه افزودن یک دسته اوربیتال قطبیده به اتم‌های غیر هیدروژنی و ستاره‌ی دوم (در صورت وجود) نماد افزودن اوربیتال قطبیده به اتم‌های هیدروژنی است. هم‌چنین می‌توان این نمادها را به صورت نماد p، d در کنار مجموعه‌های پایه نیز نشان داد [۳۸].

۲-۲-۲- مجموعه پایه دارای توابع نفوذی^۲

در گونه‌هایی که چگالی الکترونی در آن‌ها به صورتی خاص و معمولاً خارج از مولکول توزیع

1- Polarized Functions
2- Diffuse Functions

می‌شوند، باید از بعضی توابع اصلی که خودشان بیشتر به سمت خارج توزیع شده‌اند استفاده شود. این گونه‌ها شامل (آنیون‌ها، مولکول‌های دارای جفت الکترون غیرپیوندی، مولکول‌های دارای پیوند هیدروژنی درون مولکولی و حالت‌های برانگیخته) هستند [۳۸]. این توابع اصلی افزودنی، توابع نفوذی نامیده می‌شوند که به طور طبیعی به صورت GTOs اولیه اضافه می‌شوند. مجموعه‌های اساسی نفوذی معمولاً برای محاسبات الکترون‌خواهی، پروتون‌خواهی و سد انرژی‌های چرخش در آنیون‌ها استفاده می‌شوند. اضافه شدن توابع گوسین نفوذی از نوع s و p فقط به اتم‌های سنگین‌تر از هیدروژن با یک علامت (+) نشان داده می‌شوند مثل 6-31+G. افزودن توابع نفوذی بیشتر، هم به هیدروژن و هم به اتم‌های سنگین‌تر با (++) نشان داده می‌شود [۳۹].

فصل سوم

محاسبات و نتیجه‌گیری

۳-۱- نرم افزارهای محاسباتی

بهینه کردن هر یک از مولکول‌های دندریمر، ساختار داروها، کمپلکس آن‌ها و شکل اوربیتال‌های HOMO و LUMO با استفاده از نرم افزار Gauss View 5.0 مدل‌سازی شدند. سپس محاسبات با استفاده از نرم افزار Gaussian 09 در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p) انجام شد [۴۰].

مقدار بار روی هراتم، با استفاده از نرم افزار NBO 5.0 [۴۱] مطالعه شد. نرم افزار گوسین 09 می‌تواند بسیاری از خواص مولکول‌ها و واکنش‌ها را پیش‌بینی کند که این خواص شامل انرژی‌های مولکولی و ساختارها، انرژی حالت گذار، فرکانس‌های ارتعاشی و شدت آن‌ها در طیف‌های IR و Raman، خواص ترمودینامیکی، اوربیتال‌های مولکولی، بارهای اتمی و هستند. برای توصیف سیستم مورد مطالعه و محاسبات گوسین، به یک فایل ورودی شامل تعریف حدسی از ساختار مولکولی، سطح نظری و سری پایه‌ی آن و بار مولکول نیاز است که برنامه پس از انجام محاسبات نتایج را در فایل خروجی ذخیره می‌نماید.

برای بررسی محاسباتی و مدل‌سازی برهم‌کنش‌های موثر لیگاند در جایگاه فعال^۲ گیرنده به طوری که حتی‌الامکان دارای تطابق فضایی-الکترونی بهتر و انرژی برهم‌کنش بیشتر با گیرنده هدف باشند، از نرم افزار اتو داک^۳ 1.5.4 استفاده شد. مهم‌ترین تکنیک به کار رفته در طراحی دارو بر اساس ساختار سه بعدی گیرنده‌ی مولکولی، داکینگ مولکولی نام دارد. اتوداک به منظور پیش‌بینی الگوی برهم‌کنش مولکول‌های کوچک با جایگاه فعال گیرنده‌های ماکرومولکولی طراحی شده است. این نرم افزار قادر است تا با استفاده از توابع میدان نیرو^۴ میزان برهم‌کنش‌های شیمیایی بین لیگاند و گیرنده ماکرومولکولی (انرژی آزاد اتصال) را محاسبه نماید.

1-Natural Bond Orbital

2-Active site

3-Auto dock tools

4-Force-Field

۳-۲- مقدمه

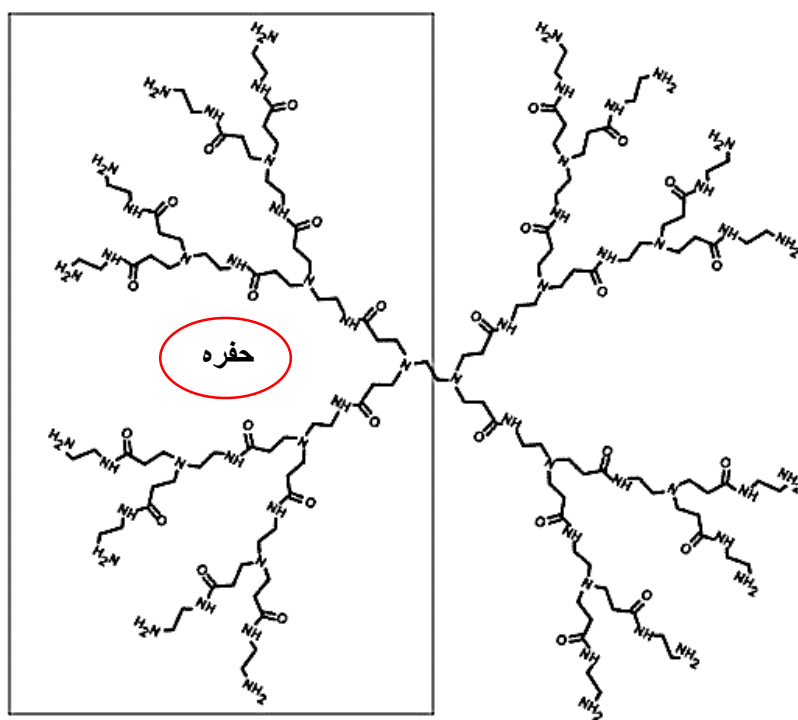
با توجه به اهمیت دندریمرها در طراحی داروهای موثر، نتایج محاسبات بر روی دندریمر و کمپلکس آن با دارو، می‌تواند در طراحی داروها و حامل‌ها و در نتیجه در آینده برای شیمی درمانی بیماران مورد استفاده قرار گیرند.

این تحقیق شامل دو بخش است در بخش اول، بر هم‌کنش نسل اول (G1) دندریمر پلی پارا-فنیلن وینیلن (TGD) که یکی از مشتقات غیر سمی و کارآمد PAMAM است با داروهای کورکومین (CUR) و بیس‌دی متوکسی کورکومین (bDMC) بررسی شد. در بخش دوم، بر هم‌کنش نسل دوم (G2) دندریمر پلی آمیدوآمین (PAMAM) با داروهای کورکومین (CUR)، بیس‌دی متوکسی کورکومین (bDMC) به طور نظری و با استفاده از محاسبات کوانتومی در سطح تابعی چگالی B3LYP با مجموعه پایه 6-31G (d,p) مورد بررسی قرار گرفته است. پس از آن خواص الکترونی و ساختاری کمپلکس‌های داروی CUR و bDMC با دندریمر ارزیابی شد. در این کار هندسه‌ی دندریمر و دارو مورد بررسی قرار گرفت و سپس جهت اطمینان از پایداری ساختارهای بهینه شده، محاسبات فرکانس برای هریک از ساختارها انجام شد. بررسی فرکانس‌های محاسبه شده کلیه ترکیبات بهینه شده هیچ گونه فرکانس منفی را نشان نداد این موضوع بیانگر بهینه شدن مولکول‌ها است. با استفاده از نرم افزار اتو داک راستای مناسب داروی CUR جهت بر هم‌کنش با دندریمر TGD مشخص شد.

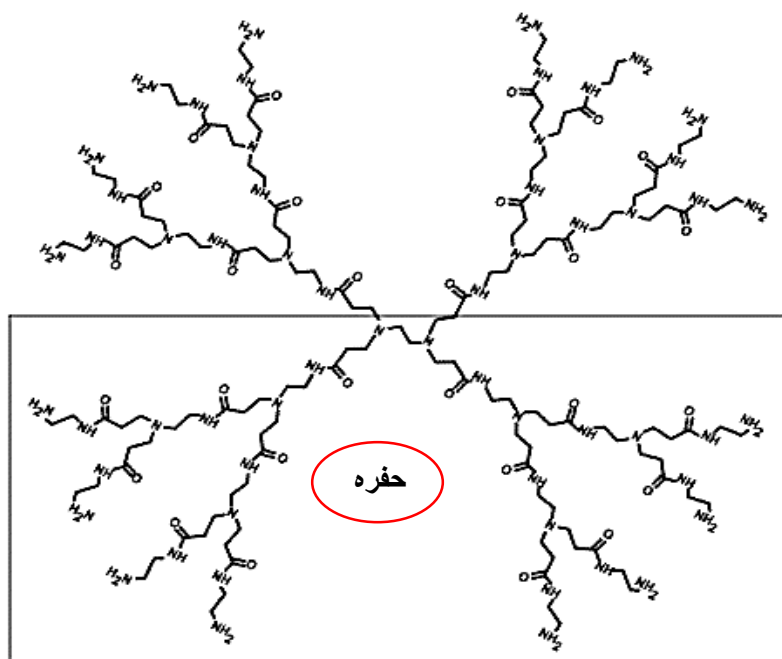
با توجه به اینکه انجام محاسبات کوانتومی جهت مطالعه و بررسی خواص مختلف ساختاری و الکترونی در مورد درشت مولکول‌هایی نظیر پروتئین‌ها، ترکیبات پلیمری و ترکیباتی مانند زئولیت‌ها، دندریمرها و... نیازمند صرف هزینه محاسباتی و زمانی زیادی است بنابراین در این تحقیق جهت مطالعه خواص مورد نظر با صرف هزینه کمتر به جای در نظر گرفتن کل ترکیب دندریمر، بخش‌هایی از دندریمر که با دارو ارتباط مستقیم داشت، بررسی شد. تاثیر عواملی مانند جایگاه کپسوله نمودن دارو در دندریمر،

راستای مناسب دارو جهت برهم‌کنش، نوع دارو و شاخه‌ی دندریمر بر روی خواص ساختاری و الکترونی نظیر گشتاور دوقطبی، بارهای اتمی، اوربیتال‌های مولکولی، انرژی جذب و خواص ترمودینامیکی نظیر آنتالپی جذب، آنتروپی و انرژی آزاد گیبس در برهم‌کنش بین دارو و دندریمر بررسی شده است.

با توجه به اینکه کپسوله کردن فیزیکی داروها در حفره‌های دندریمر انجام می‌شود، بنابراین در دندریمر PAMAM با توجه به ساختار شاخه‌ها و هسته، دو نوع حفره برای قرار گرفتن داروها ایجاد شد. حفره‌ی نوع اول که در انتهای آن یک آمین نوع سوم بسیار فعال قرار دارد و حفره نوع دوم که دارو مستقیماً با هسته‌ی EDA دندریمر PAMAM در ارتباط است. با توجه به این که داروها در هر حفره تنها با بخشی از دندریمر برهم‌کنش دارند و نیمه‌ی دیگر دندریمر نقشی در این ترکیبات ندارد می‌توان قسمتی از دندریمر که در برهم‌کنش با دارو هست را انتخاب کرد. به همین منظور نیز برای کاهش زمان در محاسبات دو نوع برش عمودی و افقی برای دندریمر در نظر گرفته و به ترتیب part1 و part2 نامگذاری شدند. در نتیجه برش عمودی از وسط هسته‌ی EDA و همراه با شاخه‌ی سمت راست و یا سمت چپ هسته و part2 در اثر برش افقی در راستای هسته و با حذف دو شاخه‌ی پایینی یا بالایی متصل به آن ایجاد شد (شکل ۳-۱).



(الف)

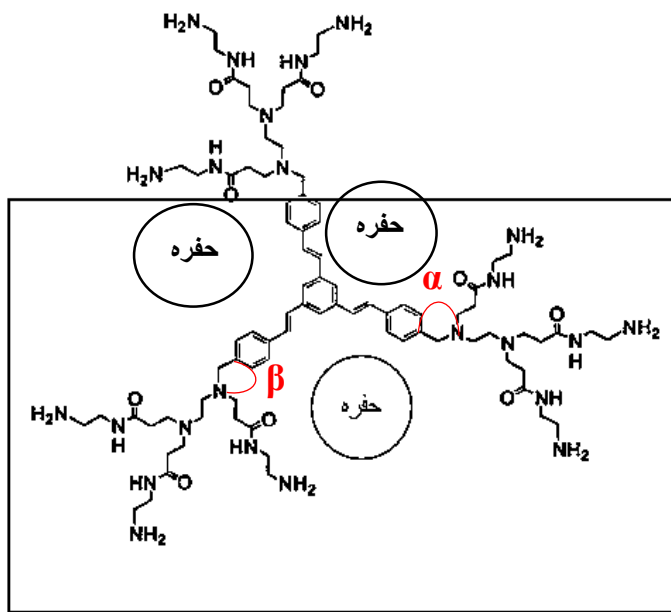


(ب)

شکل (۱-۳): نمایش (الف) part1 و (ب) part2 دندریمر PAMAM/G2

با توجه به جهت برش برای ساختن بخش‌های دندریمری، part1 تنها بررسی حفره نوع اول و

در part2 بررسی حفره نوع دوم امکان پذیر است. در دندریمر TGD به دلیل آروماتیک بودن هسته PPV تنها برشی که شامل هسته همراه با دو شاخه‌ی سمت راست و یا سمت چپ هسته در نظر گرفته شد (شکل ۳-۲)



شکل (۳-۲): part TGD/G1 و حفره آن

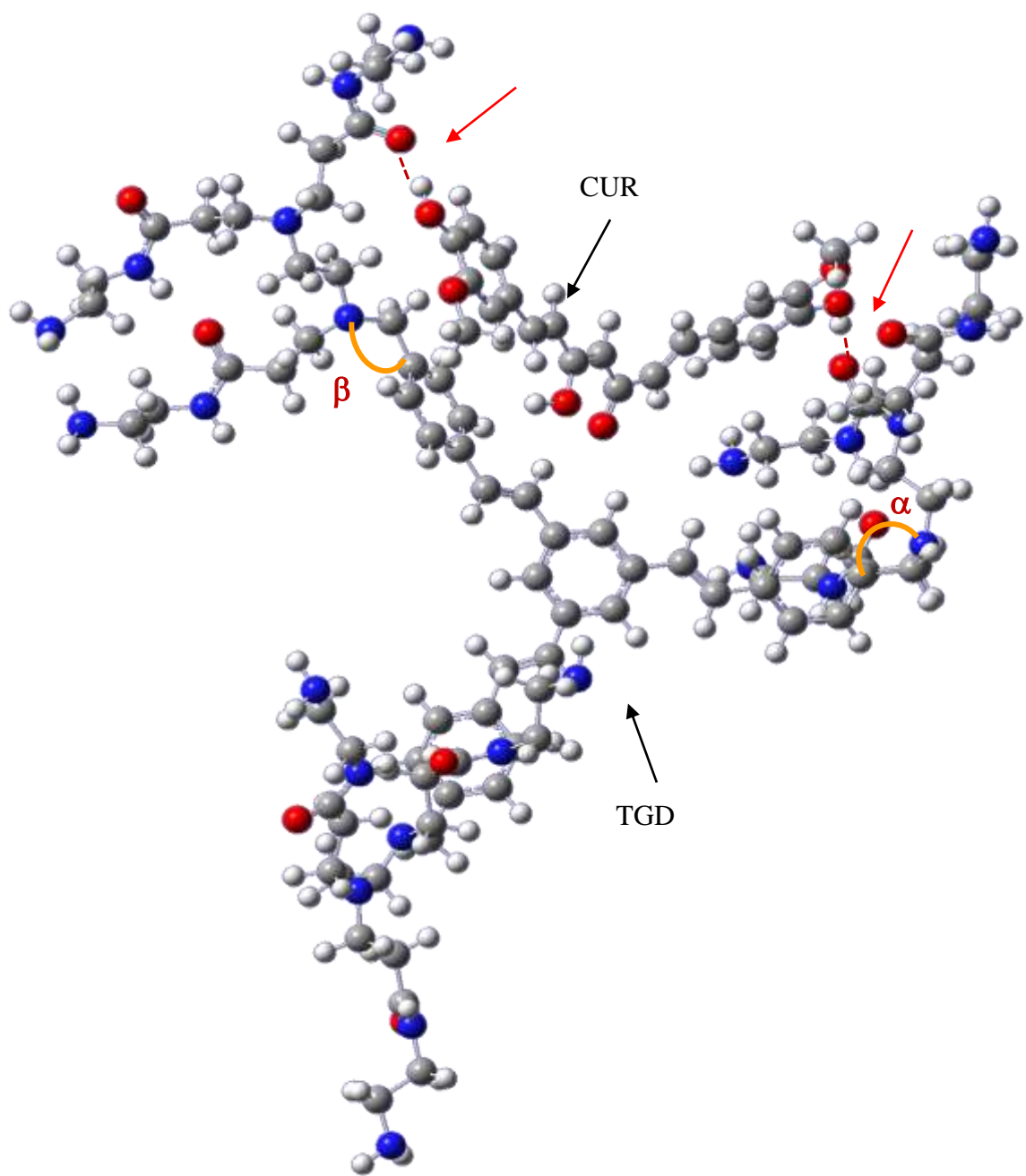
در انتخاب محل‌های مناسب جهت بر هم‌کنش دارو با دندریمر، باید به عواملی مانند ممانعت فضایی و یا داشتن قابلیت بر هم‌کنش توجه کرد. با توجه به این عوامل، اتم‌های کربن و هیدروژن‌های متصل به آن گزینه مناسبی جهت بررسی بر هم‌کنش با این ترکیبات نانو نیستند. ولی گروه OH متصل به کورکومین و بیس دی‌متوکسی کورکومین به دلیل دارا بودن عامل اختلاف الکترونگاتیوی به عنوان محل انتخابی جهت بر هم‌کنش با مولکول دندریمر مناسب است. اتصال OH با گروه‌های فعال دندریمری می‌تواند فقط از طریق OH انتهایی و یا از طریق OH انتهایی و OH انولیسورت گیرد. در این مطالعه هر دو حالت مورد بررسی قرار گرفت.

۳-۳ - برهم کنش دارو با دندریمر TGD

ابتدا برهم کنش نسل اول دندریمر TGD با داروی CUR و bDMC بررسی شد. از آنجایی که حفره‌های ۱، ۲ و ۳ این دندریمر از لحاظ ساختاری یکسان هستند دارو می‌تواند از راستای OH در یکی از این سه حفره دندریمر قرار گیرد. اما با توجه به این که داروی CUR و bDMC دارای ۳ جایگاه اتصال از طریق OH هستند قبل از انجام محاسبات با گوسین در ابتدا با نرم افزار اتو داک نحوه اتصال دارو با دندریمر به دست آمد. محاسبات اتو داک اتصال دارو از طریق OH انتهایی و انولی با گروه‌های فعال دندریمر را نشان داد. در مرحله بعد هر دو حالت اتصال OH با جایگاه اتصال فعال در دندریمر به روش B3LYP/6-31G(d,p) بهینه شدند. همین محاسبات برای دندریمر برش داده شده، TGD با داروی CUR و bDMC تکرار شد.

۳-۴ - بهینه سازی ساختار هندسی کمپلکس TGD-دارو

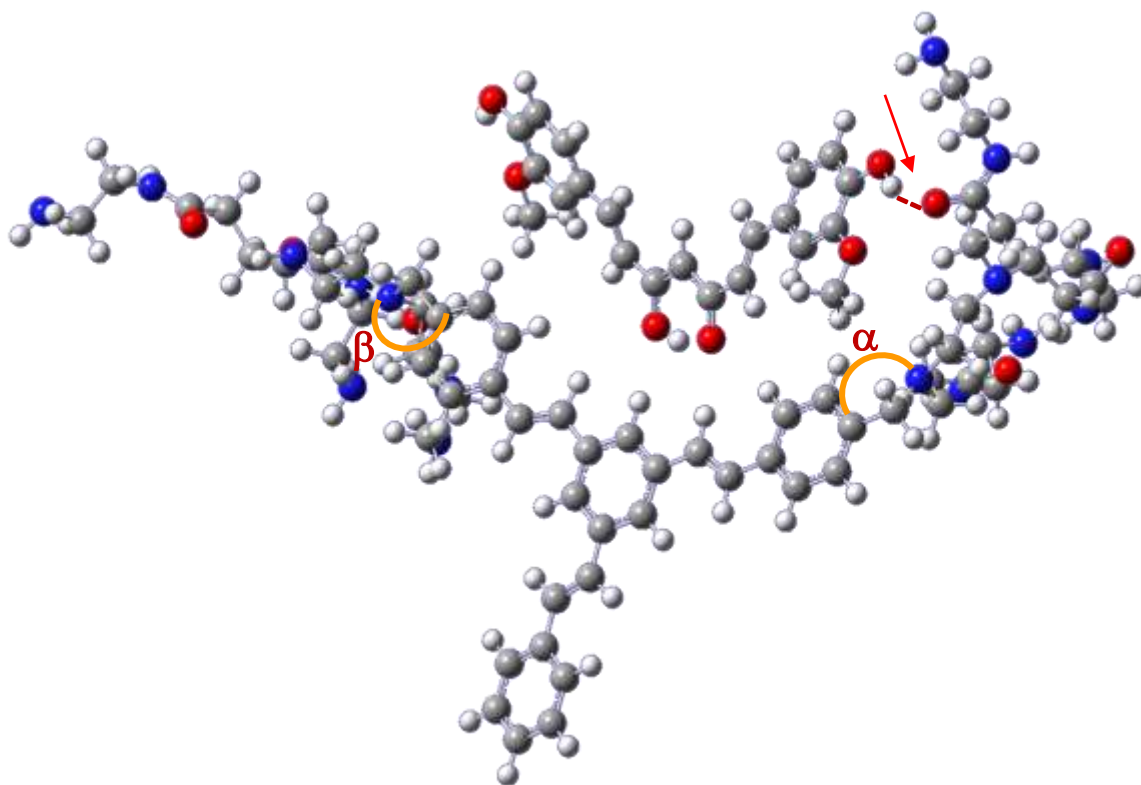
ساختار بهینه شده‌ی کمپلکس داروی CUR با دندریمر TGD به روش B3LYP/6-31G(d,p) در شکل (۳-۳) نمایش داده شده است.



شکل (۳-۳): ساختار هندسی بهینه شده کمپلکس part TGD/ G1-DMC در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p)

همان طور که در شکل مشاهده می شود بر هم کنش بین دو گروه OH انتهایی داروی کورکومین و C=O دندریمر انجام شده است. تغییرات طول و زوایای پیوندی در بخش های بر هم کنشی بررسی شد. طول پیوند C-O(H) در ترکیب خالص دارو CUR با مقدار متوسط $1/357 \text{ \AA}$ است و پس از کپسوله شدن دارو در حفره دندریمر به مقدار $1/349 \text{ \AA}$ کاهش یافت. بررسی فاصله پیوند O-H در CUR افزایش

طول پیوند از مقدار متوسط 0.970 \AA به مقدار 0.986 \AA را نشان داد. که این امر ناشی از کپسوله شدن دارو در دندریمر و برهم کنش با آن است. طول پیوند گروه‌های $C=O$ شرکت کننده در برهم کنش از مقدار متوسط 1.222 \AA به مقدار 1.242 \AA افزایش یافت. زوایای پیوندی مورد مطالعه با α , β مشخص شده است. بررسی زوایا، افزایش زاویه α را از مقدار $112/1$ به مقدار $117/9$ درجه و زاویه β را از $113/2$ به $114/6$ درجه نشان داد که بیانگر فاصله گرفتن شاخه‌ها از یکدیگر برای ورود راحت‌تر دارو است. ساختار بهینه شده کمپلکس part TGD/G1-CUR در شکل (۳-۴) نمایش داده شده است.

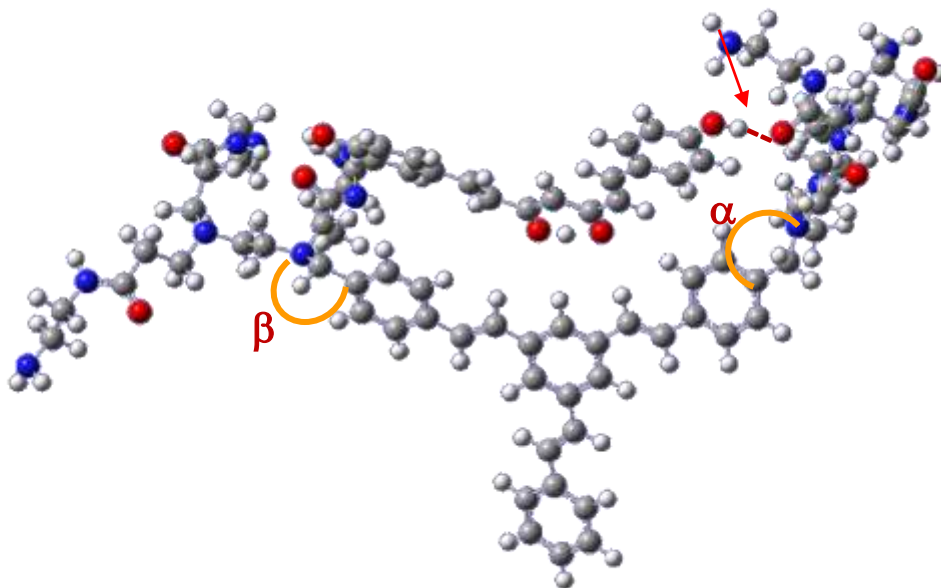


شکل (۳-۴): ساختار هندسی بهینه شده کمپلکس part TGD/G1-CUR در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p)

زاویه پیوند α از $112/6^\circ$ درجه در ترکیب خالص part TGD/G1، به $113/1^\circ$ درجه در کمپلکس part TGD/G1-CUR افزایش یافت. ولی زاویه β تغییری نداشت، همان‌طور که در شکل هم مشاهده می‌شود برهم کنشی در این سمت از دندریمر با دارو انجام نشده است. بررسی طول پیوند $C-O(H)$ برهم کنش

داده شده در ترکیب خالص داروی CUR و پس از کپسوله شدن دارو در حفره کمپلکس part TGD/G1- CUR از مقدار $1/357 \text{ \AA}$ به $1/335 \text{ \AA}$ کاهش یافت. طول پیوند O-H افزایش فاصله $0/970 \text{ \AA}$ به $0/977 \text{ \AA}$ را نشان داد.

ساختار بهینه شده کمپلکس part TGD/G1-bDMC در شکل (۳-۵) نمایش داده شده است



شکل (۳-۵): ساختار هندسی بهینه شده کمپلکس part TGD/G1-bDMC در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p)

بر هم کنش برش دندریمر TGD با داروی bDMC از طریق یک O-H انتهایی دارو با گروه C=O دندریمر انجام شد. در این بخش زاویه پیوند α از $112/8^\circ$ درجه در دندریمر part TGD/G1 به $113/1^\circ$ در حفره کمپلکس part TGD/G1-bDMC افزایش یافت در زاویه β تغییرات ناچیز است. طول پیوند O-H، C-O(H) در داروی bDMC قبل و بعد از کپسوله شدن در حفره دندریمر part TGD/G1 بررسی شد. طول C-O(H) از $1/368 \text{ \AA}$ به $1/351 \text{ \AA}$ کاهش و طول پیوند O-H از مقدار $0/966 \text{ \AA}$ به $0/998 \text{ \AA}$ افزایش یافت. محاسبه طول پیوند C=O در دندریمر قبل و بعد از قرار گرفتن دارو در حفره دندریمر کاهش طول پیوند را از $1/236 \text{ \AA}$ به $1/227 \text{ \AA}$ نشان داد.

۳-۴-۱- انرژی بر هم کنش مولکول‌های دارو و دندریمر TGD

با توجه به مزیت روش نظری تابعیت چگالی (DFT) در محاسبه مقدار انرژی مولکولی، انرژی مربوط به مولکول‌های داروی CUR و bDMC دندریمر TGD در جدول (۳-۱) داده شده است.

جدول (۳-۱): انرژی مولکول‌های اولیه بر حسب هارتری (H)	
ترکیب	انرژی ترکیب (H)
bDMC	-۱۰۳۴/۵۵۷
CUR	-۱۲۶۳/۶۱۶
TGC/G1	-۵۲۷۵/۳۵۲
part TGD /G1	-۳۹۰۲/۷۹۴۶

بعد از بهینه سازی کلیه پیکربندی‌های حاصل از قرار گرفتن داروهای bDMC و CUR در کنار حالت‌های مختلف دندریمر، انرژی جذب بین مولکول دندریمر و دارو برای تمامی پیکربندی‌های ممکن با استفاده از معادله زیر محاسبه شد

$$E_{abs} = E_{drug-dendrimer} - \sum (E_{drug} + E_{dendrimer}) \quad (۳-۱)$$

در این رابطه E_{abs}^1 انرژی جذب مولکول دارو و دندریمر در پیکربندی مورد نظر

$E_{drug-dendrimer}$ انرژی کمپلکس دارو-دندریمر، E_{drug} انرژی دارو و $E_{dendrimer}$ انرژی دندریمر است.

به علت وجود خطای انطباق مجموعه پایه^۲، (BSSE) در جذب فیزیکی، انرژی جذب با در نظر

گرفتن روش آویزش^۳ به منظور حذف خطای انطباق مجموعه پایه، مطابق معادله (۳-۲) قابل محاسبه است.

1-Energy Absorption Systems
2-Basis set super position error
3-Counterpoise

$$E_{abs}^{cp} = E_{drug-dendrimer} - \sum (E_{drug-ghost} + E_{dendrimer-ghost}) \quad (2-3)$$

$E_{dendrimer-ghost}$ انرژی دندریمر در حضور اوربیتال‌های فاقد الکترون دارو و $E_{drug-ghost}$ انرژی دارو در حضور اوربیتال‌های فاقد الکترون دندریمر است که محاسبات مربوط به این روش با استفاده از دستور Counterpoise در برنامه گوسین انجام شد.

مقادیر انرژی کمپلکس ($E_{complex}$)، انرژی جذب (E_{abs})، انرژی اصلاح شده توسط روش آویزش (E_{abs}^{cp}) و خطای انطباق مجموعه‌ی پایه (BSSE) برای ترکیبات کمپلکس TGD-دارو در جدول (۲-۳) گزارش شد.

جدول (۲-۳): مقادیر انرژی E_{abs} ، $E_{complex}$ ، E_{abs}^{cp} و BSSE برای ترکیبات کمپلکس TGD-دارو

ترکیب	$E_{complex}$ (H)	E_{abs} (kJ/mol)	E_{abs}^{cp} (kJ/mol)	BSSE
TGD/G1-CUR	-۶۵۱۱/۹۹۸	-۷۹/۰۶۵	-۸۰/۰۲۴	۰/۹۵۹
partTGD/G1-bDMC	-۴۹۳۷/۳۷۹	-۷۱/۱۵۹	-۷۳/۸۹۷	۲/۷۳۸
partTGD/G1-CUR	-۵۱۶۶/۴۳۶	-۶۵/۸۸۸	-۶۶/۷۰۲	۰/۸۱۴

با توجه به مقادیر انرژی جذب گزارش شده مقادیر انرژی جذب کمپلکس‌های مختلف دندریمر TGD در محدوده -۶۵/۸۸۸ تا -۷۹/۰۶۵ کیلوژول بر مول است. مقدار انرژی جذب برای کمپلکس‌های partTGD/G1-bDMC و partTGD/G1-CUR به ترتیب برابر (kJ/mol) -۷۱/۱۵۹ و (kJ/mol) -۶۵/۸۸۸ می‌باشد. بنابراین کمپلکس part TGD/G1-bDMC انرژی منفی‌تری نسبت به کمپلکس part TGD/G1-CUR دارد در نتیجه بر هم‌کنش آن با دندریمر TGD بیشتر است.

مقادیر انرژی اصلاح شده توسط روش آویزش و خطای انطباق مجموعه پایه برای کمپلکس‌های part TGD/G1-bDMC و part TGD/G1-CUR به ترتیب برابر -۷۳/۸۹۷، -۱/۱۸۶ و -۶۶/۷۰۲، -۰/۸۱۴ و کیلوژول بر مول محاسبه شده است.

۳-۴-۲- گشتاور دو قطبی الکترونی

گشتاور دو قطبی الکتریکی یکی از خواص مهم مولکول است که اطلاعات مهمی درباره ساختار هندسی و الکترونی می‌دهد [۴۲]. مقادیر گشتاور دو قطبی الکتریکی، μ ، بر حسب دبابی برای کمپلکس دارو-TGD محاسبه شده و به ترتیب در جدول (۳-۳) گزارش شده است.

جدول (۳-۳): مقادیر گشتاور دو قطبی کمپلکس‌های دارو-TGD بر حسب دبابی

ترکیب	μ
TGD/G1-CUR	۴/۹۳۳
part TGD/G1-CUR	۳/۵۱۴
part TGD/G1- bDMC	۵/۳۱۲

هرچه مقدار μ بزرگ‌تر باشد، قطبیت ترکیب بیشتر است. با توجه به اعداد جدول فوق قطبیت ترکیب TGD/G1-bDMC از دو ترکیب دیگر است.

۳-۴-۳- بررسی بارهای اتمی NBO

خواص الکتروستاتیکی یک مولکول ناشی از توزیع الکترون‌ها و هسته‌ها است. بنابراین با استفاده از مکانیک کوانتومی می‌توان بارهای اتمی جزئی را محاسبه کرد. بار الکتریکی در روش NBO معتبرتر از روش مولیکن^۱ است [۴۳].

پس از اتصال دارو به دندریمر توزیع بارهای اتمی روی اتم‌ها تغییر می‌کند، بدین منظور بارهای اتمی بعد از اتصال دارو به دندریمر محاسبه گردید و در جداول (پ-۲)، (پ-۳) و (پ-۴) گزارش شده است. همچنین به منظور تشخیص جهت انتقال بار در کمپلکس، مقدار بار جزئی NBO در کمپلکس part TGD/G1 به طور جداگانه برای دندریمر و داروها محاسبه و در جدول (۳-۴) آورده شده است.

1- Mulliken

جدول (۳-۴): توزیع بارهای اتمی NBO بر حسب eV در کمپلکس part TGD/G1

ترکیب	بار جزئی دندریمر	بار جزئی دارو
TGD/G1-CUR	-۰/۵۷۶	۰/۵۷۶
part TGD/G1-CUR	-۰/۵۶۵	۰/۵۶۵
part TGD/G1- Bdmc	-۰/۵۶۶	۰/۵۶۶

اعداد جدول نشان می‌دهد که جهت انتقال بار در کمپلکس‌ها مورد بررسی از دارو به دندریمر است. مقادیر توزیع بار اتمی NBO بر روی ترکیب part TGD/G1-CUR نشان می‌دهد مقادیر بار اتمی NBO در دندریمر ۰/۵۶۵ و در دارو ۰/۵۶۵- الکترون ولت است که نشان می‌دهد بار از دارو به دندریمر منتقل می‌شود برای ترکیب part TGD/G1-bDMC نیز مقادیر بار اتمی NBO مولکول دندریمر ۰/۵۶۶ و برای مولکول دارو ۰/۵۶۶- الکترون ولت است که جهت انتقال بار از دارو به دندریمر را تایید می‌کند. مقایسه‌ی بار جزئی دو کمپلکس part TGD/G1-CUR و part TGD/G1- bDMC مشاهده شد که انتقال بار از داروی bDMC به دندریمر کمی بیشتر از داروی CUR است.

۳-۴-۴- اوربیتال‌های مولکولی و شکاف انرژی ترکیب دارو-TGD:

مهم‌ترین برهم‌کنش میان یک جفت اوربیتال خاص یعنی بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده^۱ (HOMO)، و پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده^۲ (LUMO)، را شکاف انرژی می‌گویند. فاصله‌ی اوربیتال مولکولی (HOMO) و اوربیتال مولکولی (LUMO) که به اختصار HLG^۳ نامیده می‌شود (HLG=E_{LUMO}-E_{HOMO}) یک مشخصه‌ی عالی تعیین کننده‌ی خواص ناشی از انتقال الکترونی است،

1- The Highest Occupied Molecular Orbital
2- The Lowest Unoccupied Molecular Orbital
3- HOMO-LUMO gap

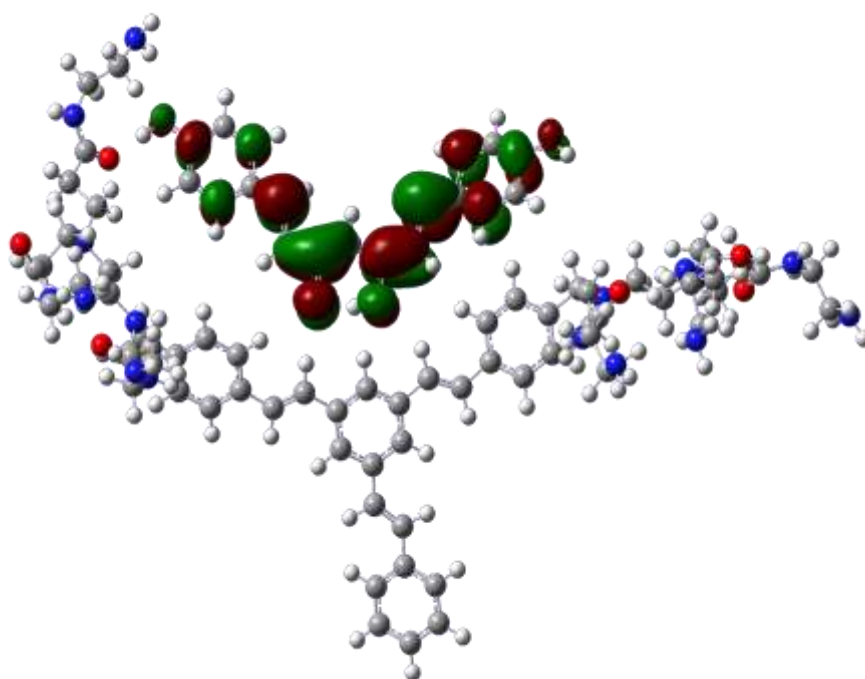
همچنین انرژی خارجی‌ترین اوربیتال‌های مولکولی شامل HOMO و LUMO و مقادیر HLG، پارامترهای اساسی در تعیین رسانایی مولکولی هستند. در مورد هر دسته از کمپلکس‌های مطالعه شده در این پایان نامه توزیع فضایی اوربیتال‌های (HOMO) و (LUMO) تنها برای پایدارترین کمپلکس‌ها نمایش داده شده است. که میزان HLG کمتری داشته و توزیع فضایی اوربیتالی ترکیب part TGD/G1-CUR، در (پ-۱۱) بخش پیوست اشاره شده است.

مقادیر انرژی HOMO و LUMO و شکاف انرژی HLG ترکیب دارو-TGD در جدول (۳-۵) گزارش شده است.

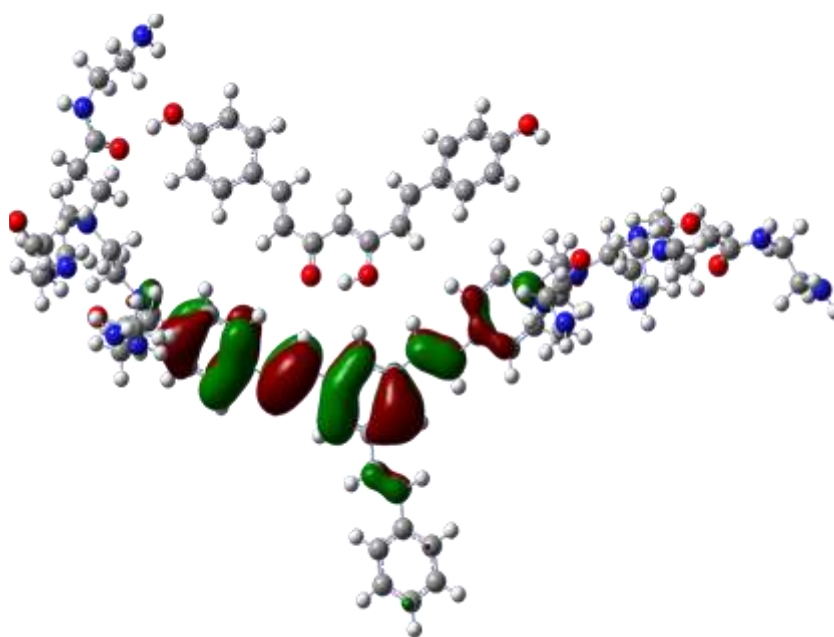
جدول (۳-۵): مقادیر انرژی HOMO و LUMO و شکاف انرژی، HLG کمپلکس TGD-دارو (الکترون ولت) در سطح B3LYP/6-31G(d,p)

ترکیب	E_{HOMO}	E_{LUMO}	E_{HLG}
TGD/G1-CUR	-۰/۲۱۲	-۰/۰۶۲	۰/۱۵۰
part TGD/G1-CUR	-۰/۲۱۵	-۰/۰۵۹	۰/۱۵۶
part TGD/G1-bDMC	-۰/۲۱۹	-۰/۰۷۳	۰/۱۴۶

همان‌طور که در جدول (۳-۵) مشاهده می‌شود کم‌ترین مقدار HLG مربوط به کمپلکس part TGD/G1-bDMC، ۰/۱۴۶ الکترون ولت است. شکل (۳-۶) توزیع فضایی این کمپلکس را نشان می‌دهد.



HOMO



LUMO

شکل (۶-۳): توزیع فضایی اوربیتال‌های HOMO و LUMO ترکیب part TGD/G1-bDMC

همان‌طور که در شکل (۶-۳) مشاهده می‌شود اوربیتال HOMO بر روی داروی bDMC و اوربیتال LUMO بر روی دندریمر متمرکز است. لذا می‌توان نتیجه گرفت جهت انتقال الکترون از دارو

به دندریمر است.

۳-۴-۵- بررسی خواص الکترونی: سختی شیمیایی، پتانسیل شیمیایی

الکترونی و الکترون دوستی ترکیب دارو-TGD

پیرسون^۱ با تکیه بر نظریه‌ی اسید و باز لوئیس واکنش‌های شیمیایی را توجیه نمود. به همین منظور اسید و باز به دو دسته‌ی اسید و باز سخت و نرم طبقه بندی شدند. سختی در واقع میزان مقاومت مولکول به انتقال بار را نشان می‌دهد و تقریباً برابر با نصف شکاف انرژی بیشتر اوربیتال‌های HOMO و LUMO است و به صورت معادله‌ی (۳-۴) معرفی می‌شود.

$$\eta = \frac{1}{2}(E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) \quad (۳-۴)$$

طبق اصل سختی بیشینه^۲ هرچه شکاف انرژی میان اوربیتال‌های HOMO و LUMO بیشتر باشد، سختی بیشتر می‌شود. [۴۴]. پتانسیل شیمیایی در واقع معیاری از میزان الکترون جابه جا شده از مولکولی با الکترون‌گاتیوی بیشتر به مولکولی با الکترون‌گاتیوی کمتر است که به صورت معادله‌ی (۳-۵) نشان داده می‌شود [۴۵].

$$\eta = \frac{1}{2}(E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}}) \quad (۳-۵)$$

رابطه پار^۳ یکی از روش‌های محاسبه‌ی شاخص الکترون دوستی را ابداع کرد که میزان پایداری مولکول هنگام دریافت الکترون از محیط را نشان می‌دهد و به صورت معادله‌ی (۳-۶) تعریف می‌شود [۴۶].

$$(\omega) = \frac{\mu}{2\eta} \quad (۳-۶)$$

پارامترهای الکترونی، سختی شیمیایی، پتانسیل شیمیایی الکترونی و شاخص الکترون دوستی مربوط

1- Pearson
2- maximum hardness
3- Robert Parr

به جذب داروهای CUR ، bDMC و دندریمر TGD بر حسب (ev) محاسبه و در جدول (۳-۶) گزارش شده است.

جدول (۳-۶): مقادیر پارامترهای الکترونی سختی شیمیایی (η) ، پتانسیل شیمیایی (μ) و شاخص الکترون دوستی (ω) کمپلکس‌های دارو-TGD بر حسب الکترون ولت (ev)

ترکیب	η	μ	ω
TGD/G1-CUR	۰/۰۷۵	-۰/۱۳۷	۰/۱۲۷
part TGD/G1-CUR	۰/۰۷۸ ۰/	-۰/۱۳۷	۰/۱۲۲
part TGD/G1-Bdmc	۰/۰۷۳	-۰/۱۴۶	۰/۱۴۴

با کاهش سختی شیمیایی ، افزایش پتانسیل شیمیایی (هرچه منفی تر انتقال بار بیشتر) و افزایش شاخص الکترون دوستی مقدار HLG کاهش یافته و واکنش پذیری بیشتر می شود. با مقایسه خواص الکترونی ترکیبات part TGD/G1-CUR و part TGD/G1-bDMC می توان کاهش سختی شیمیایی، افزایش پتانسیل شیمیایی و افزایش شاخص الکترون دوستی را در مورد کمپلکس part TGD/G1-bDMC مشاهده نمود. مقادیر سختی شیمیایی، پتانسیل شیمیایی و شاخص الکترون دوستی ترکیب part TGD/G1-bDMC برابر ۰/۰۷۳، -۰/۱۴۶ و ۰/۱۴۴ الکترون ولت اند در حالی که این مقادیر برای ترکیب part TGD/G1-CUR به ترتیب برابر ۰/۰۷۸، -۰/۱۳۷ و ۰/۱۲۲ الکترون ولت اند.

۳-۴-۶- خواص ترمودینامیکی

تبادل گرما و دیگر انواع انرژی را ترمودینامیک: نامند که بر اساس مشاهدات تجربی استوار است. سه قانون اساسی در ترمودینامیک وجود دارد که به قوانین اول و دوم و سوم ترمودینامیک معروفند.

علاوه بر آن قانون صفرم ترمودینامیک نیز ارائه شده است که قبل از قانون اول می‌آید که در آن پدیده‌های ماکروسکوپی مانند تغییر دما، فشار و حجم را در یک سیستم فیزیکی بررسی می‌کند.

گرمای واکنش با توجه به داده‌های ترمودینامیکی به صورت زیر به دست می‌آید:

$$\Delta H = \sum_{\text{Products}} (E_0 - H_{\text{corr}}) - \sum_{\text{reacts}} (E_0 - H_{\text{corr}}) \quad (7-3)$$

و انرژی آزاد گیبس نیز از رابطه زیر به دست می‌آید:

$$\Delta G = \sum_{\text{products}} (E_0 - G_{\text{corr}}) - \sum_{\text{reacts}} (E_0 - G_{\text{corr}}) \quad (8-3)$$

پس از محاسبه ΔH , ΔG از روابط (7-3) و (8-3) می‌توان به کمک رابطه‌ی (9-3) مقدار ΔS

رانیز محاسبه کرد

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (9-3)$$

هرگاه مقادیر آنتالپی و انرژی آزاد گیبس منفی باشند واکنش گرمازا و خود به خودی است و اگر

آنتروپی مثبت باشد واکنش بی‌نظم‌تر و محصول واکنش از پایداری ترمودینامیکی بالاتری برخوردار

خواهد بود [47]. مقادیر ΔH , ΔG و ΔS تشکیل برای کمپلکس‌های دندریمر-دارو با استفاده از روابط

بالا محاسبه شده و در جدول (7-3) گزارش شده است.

جدول (7-3): مقادیر ترمودینامیکی ΔH , ΔG و ΔS برای کمپلکس‌های TGD-دارو در دمای ۲۹۸/۱۵ کلوین و فشار ۱ اتمسفر

ترکیب	$\Delta H / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta G / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta S (\text{kJ mol}^{-1} \text{K}^{-1})$
part TGD/G1-CUR	-۶۹/۰۱۲	-۷۱/۳۶۸	۰/۰۰۸
part TGD/G1- bDMC	-۷۶/۸۳۲	-۷۸/۳۹۹	۰/۰۰۵

هر چه مقدار ΔH , ΔG منفی‌تر و مقدار ΔS مثبت‌تر باشد پایداری ترمودینامیکی بیشتر می‌شود. در

مقایسه دو داروی CUR و bDMC به بررسی خواص ترمودینامیکی دو کمپلکس

part TGD/G1-CUR و part TGD/G1-bDMC پرداخته شد. مقادیر ΔG و ΔH برای کمپلکس partT GD/G1-bDMC به ترتیب برابر ۷۶/۸۳۲- و ۷۸/۳۹۹- کیلوژول بر مول محاسبه شد در حالی که برای کمپلکس part TGD/G1-CUR به ترتیب مقادیر ۶۹/۰۱۲- و ۷۱/۳۶۸- کیلوژول بر مول به دست آمد نتایج به دست آمده نشان می‌دهد پایداری ترمودینامیکی کمپلکس partT GD/G1-bDMC بیشتر از part TGD/G1-CUR است.

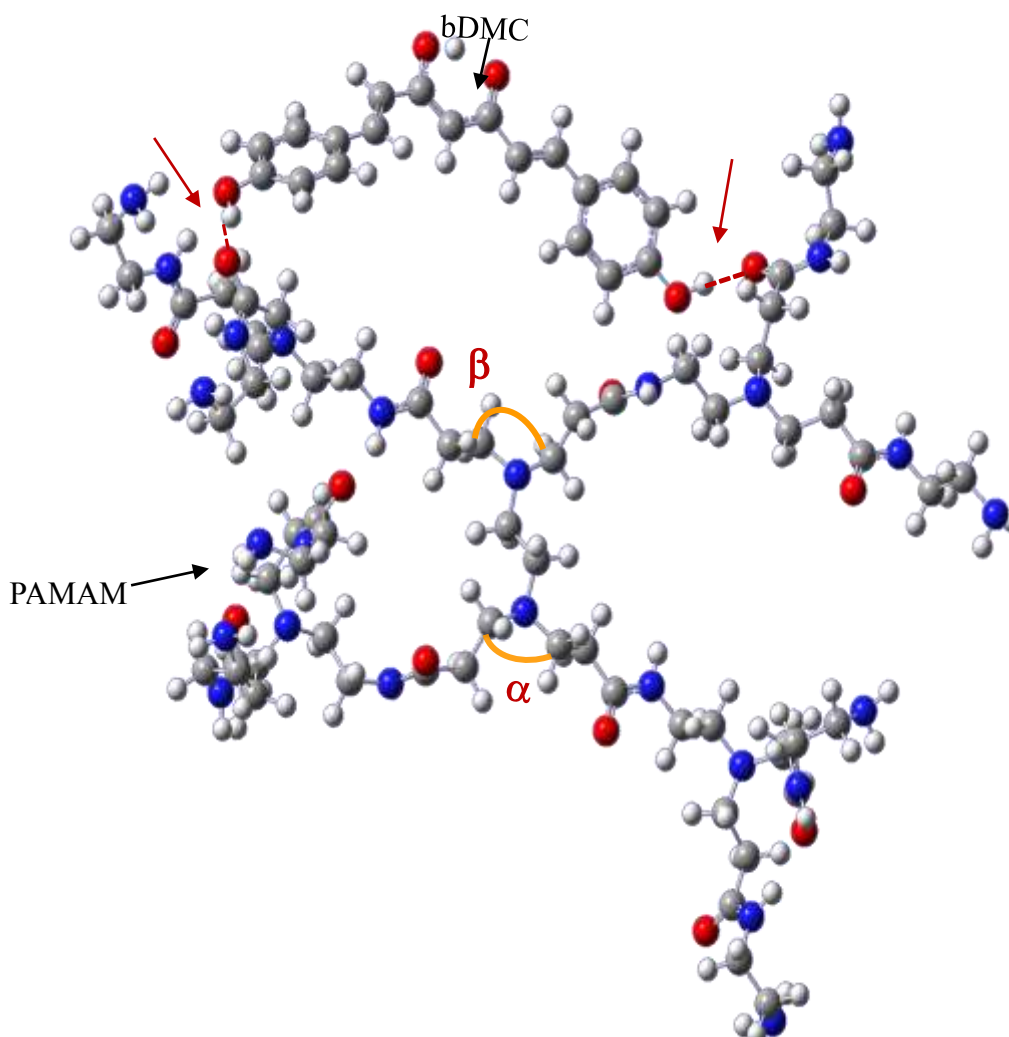
۳-۵- بر هم کنش دارو با دندریمر PAMAM

در این بخش بر هم کنش داروی bDMC با نسل دوم دندریمر PAMAM مطالعه شد. سپس بر هم کنش part1G2 و part2G2 با داروی bDMC مورد بررسی قرار گرفت. در ادامه داروها از حفره ۲ و ۱ وارد دندریمر شدند. بعد از بررسی نتایج و انتخاب بهترین جایگاه، محاسبات مربوط به داروی CUR در این حفره انجام شد. برای افزایش سرعت محاسبات تنها بخشی از PAMAM که با دارو بر هم کنش مستقیم داشت انتخاب شد.

۳-۵-۱- بهینه سازی ساختار هندسی کمپلکس-PAMAM-دارو

ساختار بهینه شده‌ی کمپلکس داروی bDMC با دندریمر PAMAM در شکل (۳-۷) نمایش

داده شد.

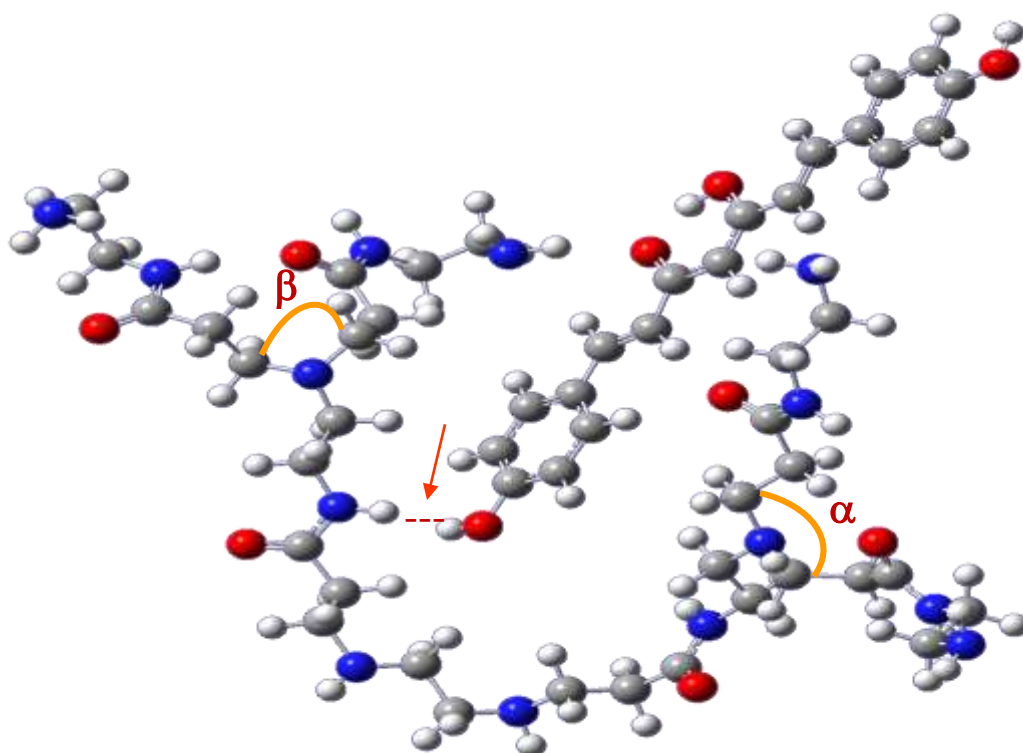


شکل (۷-۳): ساختار هندسی بهینه شده کمپلکس PAMAM/G2- bDMC در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p)

با توجه به شکل (۷-۳) در مورد ترکیب PAMAM/G2- bDMC مشاهده شد که برهم‌کنش داروی bDMC با دندریمر PAMAM/G2 از طریق پیوند هیدروژنی هر دو انتهای با گروه C=O در دندریمر است. طول پیوندی مربوط به مهم‌ترین جایگاه‌های برهم‌کنش دارو و دندریمر به صورت زیر تغییر می‌کند.

طول پیوند C=O در دندریمر خالص برابر است با مقدار متوسط $1/234 \text{ \AA}$ که پس از تشکیل کمپلکس

در ترکیب PAMAM/G2-bDMC به مقدار $1/244 \text{ \AA}$ افزایش می‌یابد. بررسی کلیه مقادیر طول‌های پیوندی داروی خالص و داروی کپسوله شده نشان داد که در اثر بر هم‌کنش داروی bDMC با دندریمر PAMAM، طول پیوند C-O(H) های شرکت کننده در بر هم‌کنش از مقدار متوسط $1/362 \text{ \AA}$ به $0/992 \text{ \AA}$ آنگستروم کاهش و طول پیوند O-H های انتهایی، $0/967 \text{ \AA}$ به مقدار متوسط $0/992 \text{ \AA}$ آنگستروم افزایش می‌یابد. سپس زوایای α و β که در بر گیرنده آمین نوع سوم هستند مورد بررسی قرار گرفتند. مقایسه‌ی زوایای پیوندی در ترکیبات مورد نظر نشان داد که زاویه پیوند α در PAMAM تنها، از مقدار $112/1^\circ$ به مقدار متوسط $111/9^\circ$ در PAMAM کمپلکس شده با دارو کاهش یافت. علاوه بر این زاویه پیوندی β نیز کاهش ناچیزی را نشان می‌دهد. از این امر می‌توان نتیجه گرفت، هر یک از شاخه‌ها بعد از کپسوله شدن دارو به سمت داخل حفره جمع می‌شوند تا دارو درون حفره حفظ شود. ساختار بهینه شده کمپلکس‌های PAMAM/G2-bDMC, part2 PAMAM/G2-bDMC, part1 در شکل (۳-۸) نمایش داده شده است.



شکل (۳-۸): ساختار هندسی بهینه شده کمپلکس part2 PAMAM/G2-bDMC در سطح B3LYP/6-31G(d,p)

پس از بهینه شدن دارو در حفره دوم مشخص شد که دارو از طریق پیوند هیدروژنی O-H انتهایی با N-H دندریمر PAMAM برهم کنش می دهد.

زاویه پیوندی α با $112/4^\circ$ در ترکیب خالص part2 PAMAM/G2 به مقدار $112/6^\circ$ درجه در کمپلکس part2 PAMAM/G2-bDMC افزایش یافت که نشان دهنده فاصله گرفتن شاخه ها از یکدیگر برای کاهش ازدحام فضایی است.

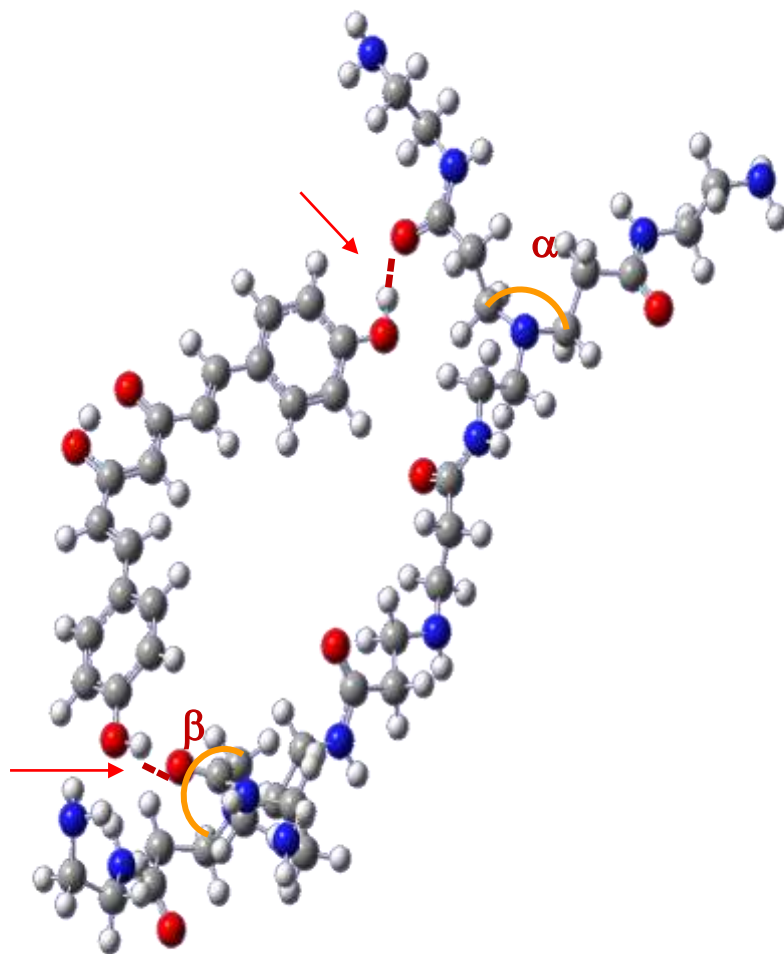
زاویه پیوندی β در ترکیب خالص part2 PAMAM/G2 از $115/1^\circ$ به $114/6^\circ$ در کمپلکس part2 PAMAM/G2-bDMC کاهش می یابد. طول پیوند C-O(H) و O-H در داروی خالص ، $1/362$ و $0/966$ آنگستروم پس از کپسوله شدن در کمپلکس part2 PAMAM/G2-bDMC ، $1/387$ و $0/967$ آنگستروم افزایش یافت. بررسی طول پیوند N-H در دندریمر خالص و کپسوله شده افزایش

فاصله از مقدار ۱/۰۰۸ به ۱/۰۱۰ آنگستروم را نشان می‌دهد.

در مرحله بعد داروی bDMC در حفره‌ی اول دندریمر part1 PAMAM/G2 قرار داده شد و

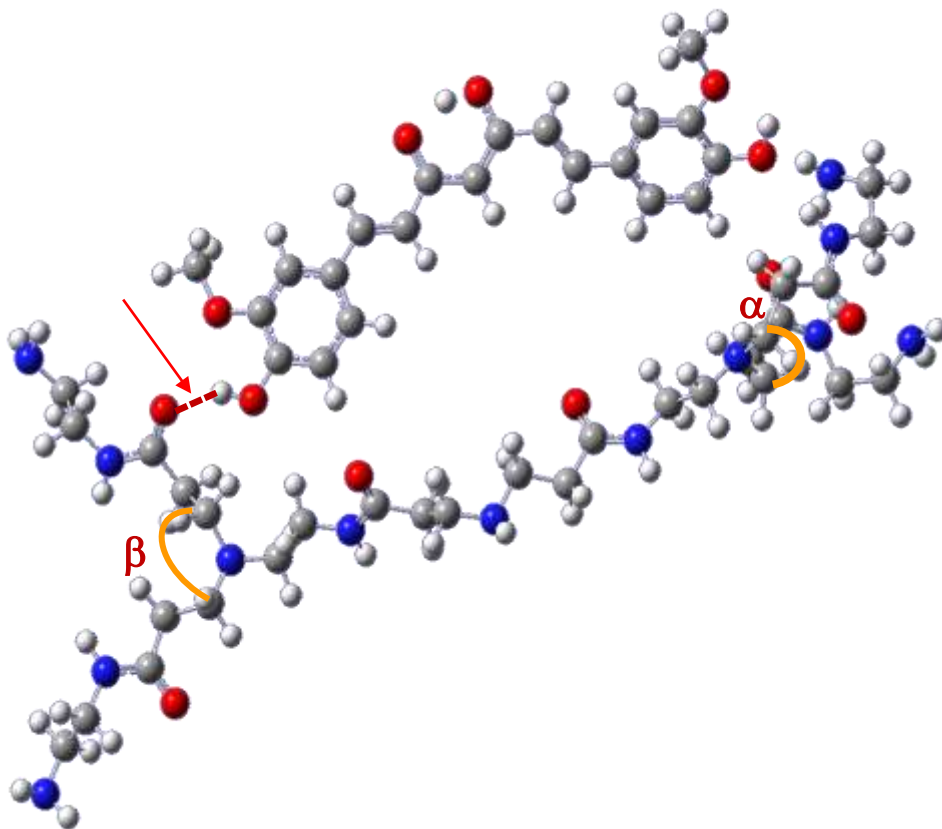
محاسبات برای آن تکرار گردید. ساختار بهینه‌ی part1 PAMAM/G2-bDMC در شکل (۹-۳) نمایش

داده شده است.



شکل (۹-۳): ساختار هندسی بهینه شده کمپلکس part1PAMAM/G2-bDMC در سطح B3LYP/6-31G(d,p)

با توجه به شکل (۳-۹) دارو از طریق هر دو O-H انتهایی با گروه‌های کتون دندریمر بر هم کنش پیوند هیدروژنی می‌دهد. طول پیوند C-O(H) در ترکیب خالص دارو با مقدار ۱/۳۶۲ آنگستروم به مقدار متوسط ۱/۳۵۶ آنگستروم در کمپلکس کاهش می‌یابد. همچنین طول پیوند O-H از مقدار ۰/۹۶۶ آنگستروم در ترکیب خالص دارو به مقدار متوسط ۰/۹۹۲ آنگستروم افزایش می‌یابد. زاویه‌ی پیوندی α از مقدار ۱۱۲/۳۵۹ درجه در حالت خالص به مقادیر ۱۱۳/۴۰۳ درجه در کمپلکس part1 PAMAM/G2-bDMC افزایش را نشان می‌دهد. زاویه‌ی پیوند β نیز در کمپلکس part1 PAMAM/G2-bDMC از ۱۱۴/۹° به اندازه ۱۱۴/۱ کاهش یافت محاسبات نشان می‌دهد که طول پیوند C=O در دندریمر خالص از مقدار متوسط ۱/۲۴۹ Å به مقدار ۱/۲۲۶Å در part1 PAMAM/G2-bDMC کاهش یافته است. ساختار بهینه کمپلکس part1 PAMAM/G2-CUR، در شکل (۳-۱۰) نشان داده شده است.



شکل (۳-۱۰): ساختار هندسی بهینه شده کمپلکس part1 PAMAM/G2-CUR در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p)

بر هم‌کنش داروی CUR با part1 PAMAM/G2 از طریق پیوند هیدروژنی O-H انتهایی با C=O دندریمر است. طول پیوند شاخه‌ی دندریمری C=O پس از قرار گرفتن در حفره‌ی دندریمر از ۱/۲۳۵ Å به ۱/۲۳۰ Å کاهش می‌یابد.

همچنین طول پیوند C-O(H) در داروی خالص CUR ۱/۳۵۷ Å و پس از قرار گرفتن در حفره دندریمر به ۱/۳۵۱ Å کاهش و. طول پیوند O-H افزایش طول پیوند از مقدار ۰/۹۷۰ Å به ۰/۹۸۶ Å را نشان داد.

پس از کپسوله شدن دارو CUR زاویه پیوند α در کمپلکس part1 PAMAM/G2-CUR از ۱۱۲/۳ درجه به ۱۱۳/۴° افزایش یافته و زاویه β برای حفظ دارو در حفره دندریمر از ۱۱۴/۳° به ۱۱۳/۷ درجه کاهش را نشان می‌دهد.

۳-۵-۲- انرژی بر هم‌کنش مولکول‌های دارو و دندریمر PAMAM

جدول (۳-۸) مقادیر انرژی E_{abs}^{CP} , $E_{complex}$ و BSSE برای ترکیبات کمپلکس PAMAM-دارو در جدول (۳-۸) گزارش شده است.

جدول (۳-۸): مقادیر انرژی E_{abs}^{CP} , $E_{complex}$ و BSSE بر حسب kJ/mol برای ترکیبات کمپلکس PAMAM-دارو در سطح نظری B3LYP/6-31G (d,p)

ترکیب	$E_{complex}$	E_{abs}	E_{abs}^{CP}	BSSE
PAMAM/G2-bDMC	-۵۸۰۰/۸۰۴	-۳۴/۳۹۱	-۳۳/۲۹۰	۱/۱۰۱
part2 PAMAM/G2-bDMC	-۳۵۱۲/۹۴۹	-۷۶/۲۵۶	-۷۴/۲۲۶	۲/۰۳
part1 PAMAM/G2-bDMC	-۳۳۷۸/۹۸۱	-۹۲/۵۸۹	-۹۰/۱۸۴	۲/۴۰۵
part1 PAMAM/G2-CUR	-۳۶۰۸/۰۱۸	-۹۹/۳۶۵	-۹۶/۱۶۶	۳/۱۹۹

مقادیر انرژی جذبی part2 PAMAM/G2-bDMC و part1 PAMAM/G2-bDMC به ترتیب

برابر ۷۶/۲۵۶- و ۹۲/۵۸۹- کیلوژول بر مول است که نشان می‌دهد داروی bDMC در حفره اول انرژی جذب کمتری دارد، بنابراین برهم‌کنش آن در این حفره قوی‌تر و پایداری آن نسبت به حفره دوم بیشتر خواهد بود. در حقیقت به دلیل فاصله‌ی شاخه‌ها از یکدیگر و ایجاد فضای کافی برای جاگیری مناسب دارو، در این حفره برهم‌کنش بیشتری نشان داد که این امر در انرژی منفی‌تر مشاهده شد.

مقادیر انرژی جذب (E_{abs}) و انرژی اصلاح شده توسط روش آویزش (E_{abs}^{cp}) و خطای انطباق مجموعه پایه، (BSSE)، برای کمپلکس part1 PAMAM/G2-bDMC و part1 PAMAM/G2-CUR به ترتیب برابر ۹۲/۵۸۹-، ۹۰/۱۸۴-، ۲/۴۰۵ و ۹۹/۳۶۵-، ۹۶/۱۶۶-، ۳/۱۹۹ کیلو ژول برمول است. مقایسه دو داروی CUR و bDMC در حفره اول دندریمر PAMAM نشان می‌دهد که برهم‌کنش داروی CUR بیشتر از داروی bDMC است.

۳-۵-۳- گشتاور دو قطبی کمپلکس دارو-PAMAM

مقادیر اندازه گشتاور دو قطبی الکتریکی μ برحسب دبابی برای کمپلکس‌های PAMAM-دارو محاسبه و در جدول (۳-۹) گزارش شده است.

جدول (۳-۹): مقادیر گشتاور دو قطبی (μ) کمپلکس PAMAM-bDMC برحسب دبابی

ترکیب	μ
PAMAM/G2-bDMC	۲۲/۳۸۴
part1 PAMAM/G2-bDMC	۱۶/۳۱۵
part2 PAMAM/G2-bDMC	۱۵/۸۴۷
part1 PAMAM/G2-CUR	۱۷/۷۴۵

مقایسه مقدار گشتاور دو قطبی در جدول (۳-۹) نشان می‌دهد که برهم‌کنش نسل دوم دندریمر

PAMAM با داروی bDMC در حفره اول قوی‌تر از حفره دوم است. نتایج حاصل از انرژی جذب بخش‌های دندریمری با دارو همخوانی دارد. همچنین مقایسه‌ی گشتاور دو قطبی دو داروی CUR و bDMC با مقدار ۱۷/۷۴۵ و ۱۶/۳۱۵ بر هم‌کنش بیشتر داروی CUR را نسبت به داروی bDMC در حفره اول دندریمر PAMAM تایید می‌کند.

۳-۵-۴- بررسی بارهای اتمی NBO کمپلکس دارو-PAMAM

بارهای اتمی NBO بعد از اتصال دارو به دندریمر محاسبه و در جدول (پ-۱)، (پ-۶) و (پ-۷) گزارش شده است. همچنین به منظور تشخیص جهت انتقال بار در کمپلکس، بار جزئی NBO به طور جداگانه در دندریمر و دارو محاسبه و در جدول (۳-۱۰) گزارش شده است.

جدول (۳-۱۰): توزیع بارهای اتمی NBO بر حسب الکترون ولت در کمپلکس PAMAM-دارو

ترکیب	بار جزئی دندریمر	بار جزئی دارو
PAMAM/G2-bDMC	-۰/۱۵۸	۰/۱۵۸
part1 PAMAM/G2-bDMC	-۰/۵۶۵	۰/۵۶۵
part2 PAMAM/G2-bDMC	-۰/۵۵۸	۰/۵۵۸
part1 PAMAM/G2-CUR	-۰/۵۷۳	۰/۵۷۳

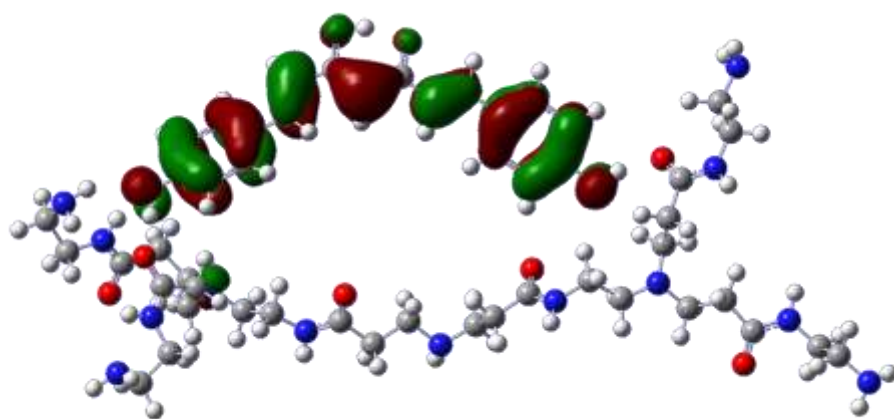
در تمام کمپلکس‌ها جهت انتقال بار از دارو به دندریمر است. مقایسه بار جزئی دو داروی CUR و bDMC در حفره اول انتقال بار بیشتری را از داروی CUR به دندریمر نشان داد. بررسی بار جزئی حفره اول و دوم در کمپلکس part1 PAMAM/G2-bDMC و part2 PAMAM/G2-bDMC مشخص می‌کند که انتقال بار از دارو به دندریمر در حفره اول بیشتر از حفره دوم است.

۳-۵-۵- اوربیتال‌های مولکولی و شکاف انرژی کمپلکس PAMAM-دارو

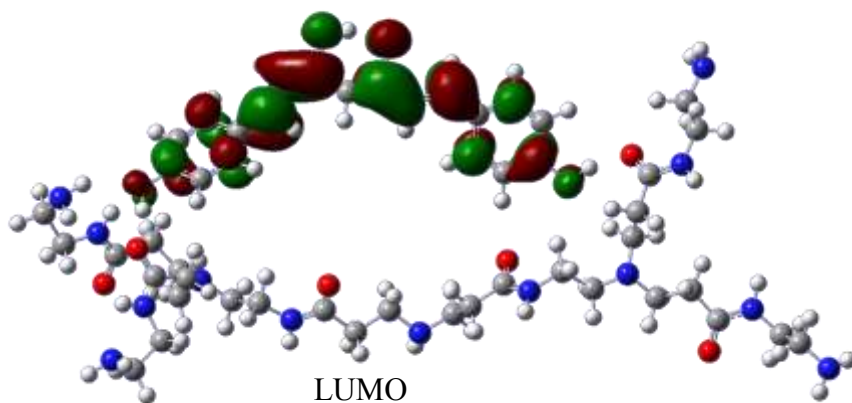
مقادیر انرژی الکترونی اوربیتال‌های مولکولی HOMO و LUMO و شکاف انرژی (HLG) برای گونه‌های PAMAM/G2، part2 PAMAM/G2، part1 PAMAM/G2 با داروی bDMC. همچنین بر هم‌کنش داروی CUR با part1 PAMAM/G2 به ترتیب در جدول (۳-۱۱) آورده شده‌اند. در مورد هر گروه از ترکیبات، توزیع فضایی اوربیتال‌های (HOMO) و (LUMO) تنها برای واکنش‌پذیرترین ترکیب گروه که میزان HLG کمتری داشته نمایش داده شده و به توزیع فضایی اوربیتالی سایر ترکیبات تنها در بخش پیوست اشاره شده است.

جدول (۳-۱۱): مقادیر انرژی HOMO و LUMO و شکاف انرژی HLG (الکترون ولت) کمپلکس دارو-PAMAM در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p)

ترکیب	E_{HOMO}	E_{LUMO}	HLG(ev)
PAMAMG2-bDMC	-۰/۲۱۹	-۰/۰۷۳	۰/۱۴۶
part2 PAMAM/G2-bDMC	-۰/۱۹۴	-۰/۰۴۷	۰/۱۴۷
part1 PAMAM/G2-bDMC	-۰/۲۱۴	-۰/۰۷۶	۰/۱۳۸
part1 PAMAM/G2-CUR	-۰/۲۱۳	-۰/۰۷۹	۰/۱۳۴



HOMO



LUMO

شکل (۱۱-۳): توزیع فضایی اوربیتال‌های HOMO و LUMO ترکیب part1 PAMAM/G2-CUR.

داروی bDMC از راستای OH وارد حفره ۱ دندریمر نسل دوم PAMAM/G2 می‌شود. شکل (۱۱-۳) نشان می‌دهد که توزیع فضایی اوربیتال‌های HOMO و LUMO روی داروی CUR متمرکز شده است. مقدار HLG دو داروی bDMC و CUR در part1 PAMAM/G2 به ترتیب با مقدار ۰/۱۳۸ و ۰/۱۳۴ الکترون ولت است. کاهش HLG باعث افزایش بیشتر واکنش‌پذیری می‌شود لذا واکنش‌پذیری داروی CUR در حفره ۱ دندریمر PAMAM/G2 نسبت به داروی bDMC بیشتر است.

۳-۵-۶- بررسی خواص الکترونی: سختی شیمیایی، پتانسیل شیمیایی

الکترونی و الکترون دوستی کمپلکس دارو-PAMAM

بررسی پارامترهای سختی شیمیایی، (η)، پتانسیل شیمیایی الکترونی، (μ)، و شاخص الکترون دوستی، (ω)، مربوط به جذب داروی bDMC در حفره‌های ۱ و ۲ دندریمر PAMAM و جذب داروی CUR در part1 PAMAM/G2 بر حسب (ev) محاسبه و در جدول (۳-۱۲) گزارش شده است.

جدول (۳-۱۲): مقادیر پارامترهای الکترونی μ ، η و ω کمپلکس‌های دارو-دندریمر بر حسب الکترون ولت (ev)

ترکیب	η	μ	ω
PAMAM/G2- Bdmc	۰/۰۷۲	-۰/۱۴۶	۰/۱۴۶
part2 PAMAM/G2- Bdmc	۰/۰۷۴	-۰/۱۲۱	۰/۱۰۰
part1 PAMAM/G2- Bdmc	۰/۰۶۹	-۰/۱۴۵	۰/۱۵۲
part1 PAMAM/G2-CUR	۰/۰۶۷	-۰/۱۴۶	۰/۱۵۹

اطلاعات پتانسیل شیمیایی و شاخص الکترون دوستی تایید می‌کند که کپسوله شدن دارو در حفره ۱ دندریمری مناسب‌تر از حفره ۲ است. مقدار پتانسیل شیمیایی در کمپلکس part2 PAMAM/G2-bDMC برابر ۰/۱۲۱- الکترون ولت و در کمپلکس part1 PAMAM/G2- bDMC برابر ۰/۱۴۵- الکترون ولت بوده که نشان دهنده‌ی انتقال بار بیشتر در حفره ۱ است. مقایسه عوامل سختی شیمیایی و شاخص الکترون دوستی ترکیبات part2 PAMAM/G2-bDMC و part1 PAMAM/G2-bDMC به ترتیب با مقادیر ۰/۰۷۴، ۰/۱۰۰ و ۰/۰۶۹، ۰/۱۵۲ الکترون ولت نشان می‌دهد که کاهش HLG در کمپلکس سبب کاهش سختی شیمیایی، افزایش انتقال بار و افزایش شاخص الکترون دوستی شده است.

مقایسه‌ی مقادیر سختی شیمیایی، پتانسیل شیمیایی و شاخص الکترون دوستی دو داروی bDMC و CUR در ترکیب part1 PAMAM/G2 با مقادیر به ترتیب ۰/۰۶۷، ۰/۱۴۶- و ۰/۱۵۹ برای کمپلکس part1 PAMAM/G2-CUR و مقادیر ۰/۰۶۹، ۰/۱۴۵- و ۰/۱۵۲ برای ترکیب

part1 PAMAM/G2-bDMC نشان دهنده کاهش سختی شیمیایی، افزایش پتانسیل شیمیایی و افزایش شاخص الکترون دوستی داروی CUR است.

۳-۵-۷- خواص ترمودینامیکی کمپلکس PAMAM-دارو

مقادیر ΔH ، ΔS و ΔG تشکیل برای کمپلکس داروی bDMC و CUR با دندریمر PAMAM/G2 با استفاده از روابط (۳-۷)، (۳-۸) و (۳-۹) محاسبه و در جدول (۳-۱۳) گزارش شده است.

جدول (۳-۱۳): مقادیر ترمودینامیکی ΔH ، ΔS و ΔG برای کمپلکس‌های PAMAM-دارو در دمای ۲۹۸/۱۵ کلوین و فشار ۱ اتمسفر

ترکیب	$\Delta H/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta G/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta S/\text{kJ mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$
part2 PAMAM/G2-bDMC	-۶۵/۸۸۷	-۶۶/۹۰۶	۰/۰۰۳
part1 PAMAM/G2-bDMC	-۸۵/۹۱۷	-۸۷/۵۴۲	۰/۰۰۵
part1 PAMAM/G2-CUR	-۸۸/۶۰۸	-۹۰/۲۵۱	۰/۰۰۶

برای مقایسه بر هم‌کنش دو داروی bDMC و CUR با دندریمر PAMAM، تغییرات آنتالپی و انرژی آزاد گیبس کمپلکس‌های آن، part1 PAMAM/G2-bDMC و part1 PAMAM/G2-CUR بررسی شد. مقادیر ΔH و ΔG برای کمپلکس part1 PAMAM/G2-bDMC به ترتیب برابر ۸۵/۹۱۷- و ۸۷/۵۴۲- کیلو ژول بر مول محاسبه شد در حالی که برای کمپلکس part1 PAMAM/G2-CUR ترتیب مقادیر ۸۸/۶۰۸- و ۹۰/۲۵۱- کیلو ژول بر مول به دست آمد. همچنین مقدار ΔS برای کمپلکس part1 PAMAM/G2-bDMC، ۰/۰۰۵ و برای کمپلکس part1 PAMAM/G2-CUR برابر ۰/۰۰۶ محاسبه شده است. نتایج موجود در جدول (۳-۱۳) نشان دهنده‌ی پایداری ترمودینامیکی بیشتر کمپلکس part1 PAMAM/G2-CUR نسبت به part1 PAMAM/G2-bDMC است. مقایسه‌ی مقادیر ΔH ، ΔS و ΔG حفره اول و دوم در کمپلکس‌های part2 PAMAM/G2-bDMC و part1

PAMAM/G2-bDMC با مقادیر به ترتیب ۶۵/۸۸۷، ۰/۰۰۳، ۰۶/۹۰۶، کیلو ژول بر مول و ۸۵/۹۱۷-، ۰/۰۰۵، ۸۷/۵۴۲- کیلو ژول بر مول بیانگر پایداری ترمودینامیکی بیشتر حفره‌ی اول نسبت به حفره‌ی دوم است.

۳-۶- نتیجه‌گیری

در جداول (۳-۱۴) و (۳-۱۵) خواص ساختاری، الکترونی و ترمودینامیکی برای برهم‌کنش هر دو داروی CUR و bDMC با دندریمر PAMAM/G2 Part و دندریمر TGD Part به طور خلاصه گزارش شده است.

جدول (۳-۱۴): مقایسه تغییرات داروی CUR و bDMC در PAMAM/G2 Part 1 به طور کلی

Parameters	CUR	bDMC
d O-H / Å	۰/۹۷۹	۰/۹۹۲
d C-OH / Å	۱/۳۵۱	۱/۳۵۶
d C=O / Å	۱/۲۳۵	۱/۲۴۹
$\langle \alpha \rangle / ^\circ$	۱۱۳/۴	۱۱۳/۴
β	۱۱۳/۷	۱۱۴/۱
E_{ads}	-۹۹/۳۶۵	-۹۲/۵۸۹
E_{ads}^{cp}	-۹۶/۱۶۶	-۹۰/۱۸۴
BEES	۳/۱۹۹	۲/۴۰۵
μ / Debye	۱۷/۷۴۵	۱۶/۳۱۵
HLG	۰/۱۳۴	۰/۱۳۸
H	۰/۰۶۷	۰/۰۶۹
μ	-۰/۱۴۶	-۰/۱۴۵
ω	۰/۱۵۹	۰/۱۵۲
$\Delta H/kJ mol^{-1}$	-۸۸/۶۰۸	-۸۵/۹۱۷
$\Delta G/kJ mol^{-1}$	-۹۰/۲۵۱	-۸۷/۵۴۲
$\Delta S/kJ mol^{-1} K^{-1}$	۰/۰۰۶	۰/۰۰۵

جدول (۳-۱۵): مقایسه تغییرات داروی CUR و bDMC در PartTGD/G1 به طور کلی

Parameters	CUR	bDMC
d O-H / Å	۰/۹۷۷	۰/۹۷۷
d C-OH / Å	۱/۳۵۷	۱/۳۳۵
d C=O / Å	۱/۲۳۶	۱/۲۲۷
$\langle \alpha / ^\circ$	۱۱۳/۸	۱۱۲/۷
β	۱۱۳/۱	۱۱۲/۸
E_{ads}	-۶۵/۸۸۸	-۷۱/۱۵۹
E_{ads}^{cp}	-۶۶/۷۰۲	-۷۳/۸۹۷
BEES	۱/۱۸۶	۱/۲۶۲
μ / Debye	۳/۵۱۴	۵/۳۱۲
HLG	۰/۱۵۶	۰/۱۴۶
H	۰/۰۷۸	۰/۰۷۳
μ	-۰/۱۳۷	-۰/۱۴۶
ω	۰/۱۲۲	۰/۱۴۴
$\Delta H / \text{kJ mol}^{-1}$	-۶۹/۰۱۲	-۷۶/۸۳۲
$\Delta G / \text{kJ mol}^{-1}$	-۷۱/۳۶۸	-۷۸/۳۹۹
$\Delta S / \text{kJ mol}^{-1} \text{K}^{-1}$	۰/۰۰۸	۰/۰۰۵

به طور کلی پس از کپسوله شدن دارو در دندریمر تغییرات طول پیوند و زوایای پیوند بیشتر در محل برهم کنش ترکیب دندریمر قابل توجه است. با توجه به سر نزدیک شونده دارو و حفره دندریمری، میزان تغییرات در ترکیب دندریمر متفاوت است اما روند کلی مشاهده شده در تغییرات طول پیوندی دارو بدین صورت است که با نزدیک کردن دارو از سر OH انتهایی در دندریمر به دلیل جهت انتقال الکترون از دارو به دندریمر طول پیوند C-O(H) کاهش می‌یابد. همچنین طول پیوند O-H داروهای CUR و bDMC بعد از قرار گرفتن در حفره‌ی دندریمرهای TGD و PAMAM افزایش می‌یابد. در کمپلکس دندریمر-دارو نیز مشاهده شده پس از نزدیک کردن دارو، زاویه‌ی بین دوشاخه به

دلیل ورود راحت تر دارو به درون حفره دندریمری، افزایش می‌یابد اما خود شاخه‌ها به سمت درون حفره خم می‌شوند تا دارو را درون حفره نگه دارند. افزایش زاویه بین دو شاخه منجر به افزایش طول پیوند C=O دارو در این ناحیه می‌شود در حالی که طول سایر پیوندها تغییر چندانی نداشت. میزان افزایش طول پیوند C=O برای داروی bDMC وقتی در حفره ۱ دندریمر PAMAM قرار گرفت بیشتر از بقیه کمپلکس‌ها است.

با مقایسه‌ی مقادیر توزیع بار اتمی NBO در کمپلکس‌های دندریمر PAMAM با هر دو دارو مشاهده می‌شود با نزدیک کردن دارو به حفره ۱ و ۲، بار از دارو به دندریمر انتقال می‌یابد اما میزان بار انتقال یافته در حفره‌ی ۱ بیشتر از حفره‌ی ۲ است. دلیل این امر فضای مناسب حفره‌ی اول برای قرار گرفتن دارو است.

برای بررسی تاثیر جایگاه کپسوله شدن دارو در دندریمر PAMAM بر مقدار HLG می‌توان نتیجه گرفت که حفره‌ی ۱ نسبت به حفره‌ی ۲ جایگاه بهتری برای برهم‌کنش با دارو است لذا با کاهش HLG واکنش‌پذیری افزایش می‌یابد. مقایسه مقادیر پتانسیل شیمیایی الکترونی، الکترون دوستی و سختی شیمیایی، نشان می‌دهد بیشترین واکنش‌پذیری در برهم‌کنش دندریمر PAMAM با داروی CUR زمانی است که دارو در حفره‌ی اول دندریمر قرار می‌گیرد.

برای مقایسه‌ی برهم‌کنش دو داروی CUR و bDMC با دندریمر PAMAM، خواص ترمودینامیکی دو کمپلکس part1 PAMAM/G2-CUR و part1 PAMAM/G2-bDMC پرداخته شد. مقادیر ΔH و ΔG برای کمپلکس part1 PAMAM/G2-bDMC به ترتیب برابر $-۸۵/۹۱۷$ و $-۸۷/۵۴۲$ کیلو ژول بر مول به دست آمد. در حالی که برای کمپلکس part1 PAMAM/G2-CUR، مقادیر $-۸۸/۶۰۸$ و $-۹۰/۲۵۱$ کیلو ژول بر مول به دست آمد که نشان می‌دهد پایداری ترمودینامیکی کمپلکس داروی CUR با دندریمر PAMAM/G2 بیشتر از داروی bDMC است. بررسی مقادیر ΔS افزایش بی‌نظمی در کمپلکس part1 PAMAM/G2-CUR را نشان داد که برهم‌کنش بیشتر داروی CUR نسبت به داروی bDMC را اثبات می‌کند.

مقادیر ΔH و ΔG برای داروهای CUR و bDMC با دندریمر TGD/G1 نیز بررسی شد. در کمپلکس part TGD/G1-bDMC به ترتیب برابر $-76/832$ و $-78/399$ کیلو ژول بر مول و برای کمپلکس part TGD/G1-CUR $-69/012$ و $-71/368$ کیلوژول بر مول به دست آمده که نشان دهنده پایداری ترمودینامیکی بیشتر کمپلکس part TGD/G1-bDMC نسبت به ترکیب part TGD/G1-CUR است.

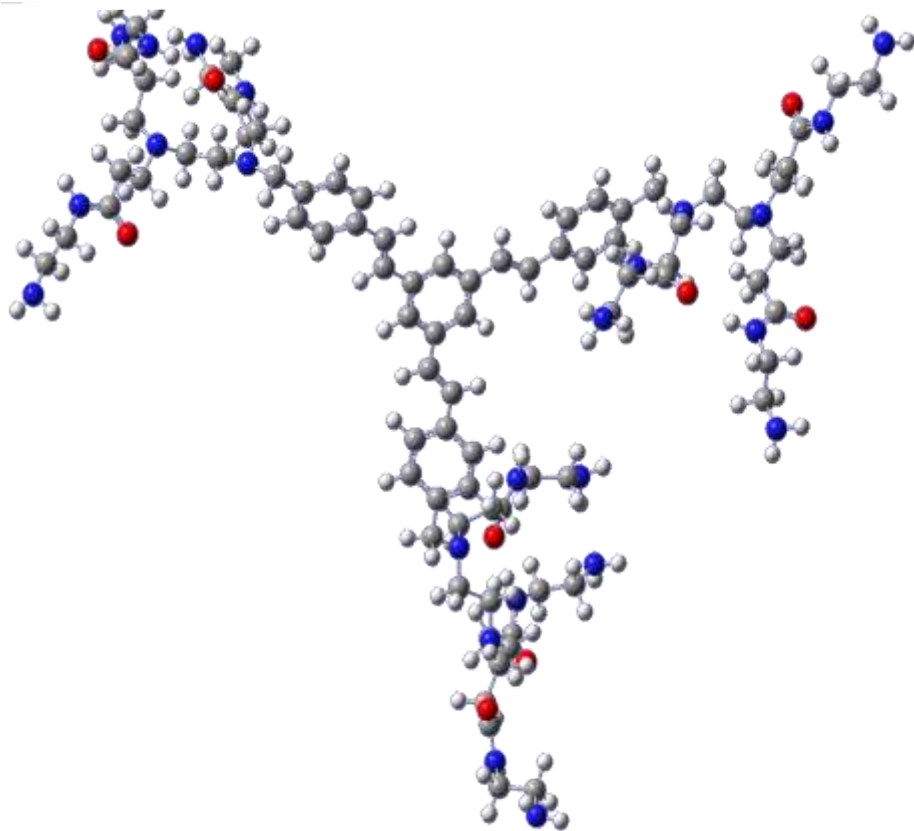
بررسی مقدار ΔS ترکیبات part TGD/G1-bDMC, و part TGD/G1-CUR با مقادیر $0/005$ و $0/008$ kJ/mol K نشان داد کمپلکس part TGD/G1-CUR با بی نظمی بیشتری همراه است.

۳-۷- کارهای آتی

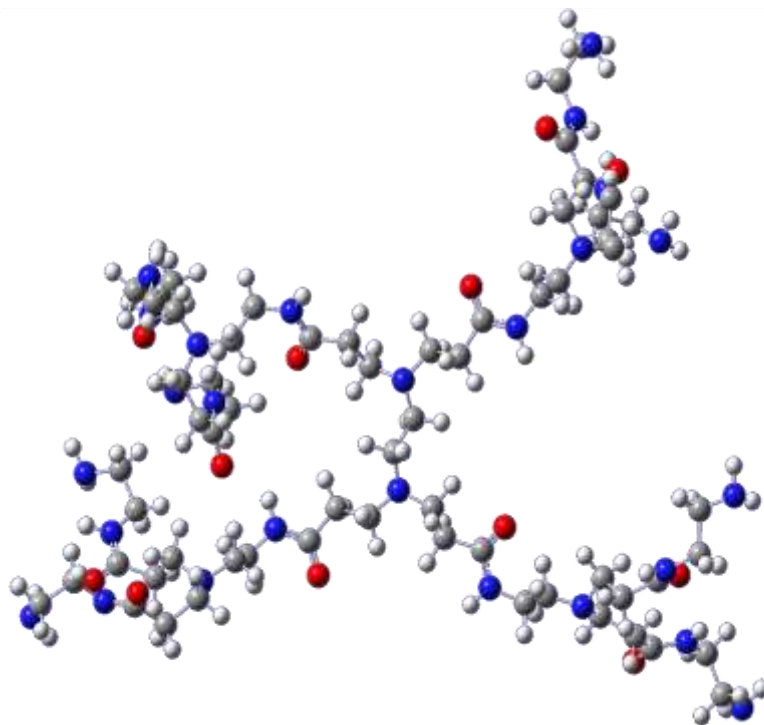
بر اساس نتایج به دست آمده در این تحقیق قابلیت دندریمر در دارورسانی داروی ضد سرطان CUR اثبات شد و سپس عوامل موثر در بهبود کپسوله نمودن دارو در دندریمر بررسی شد. کارهای متنوعی را در ادامه این پژوهش می توان انجام داد که چند مورد از کارهای پژوهشی قابل انجام در زیر پیشنهاد شده است:

- ۱- ارتقا سطح محاسبات و استفاده از مجموعه ی پایه بزرگ تر
- ۲- انجام محاسبات در محیط حلال
- ۳- انجام محاسباتی مشابه توسط انواع دیگر دندریمر با نسل های متفاوت
- ۴- انجام محاسبات و مطالعات مشابه روی انواع دیگر داروها و بررسی خواص ساختاری و الکترونی
- ۵- استفاده از نتایج این تحقیق در کارهای تجربی به صورت ترکیب دارو

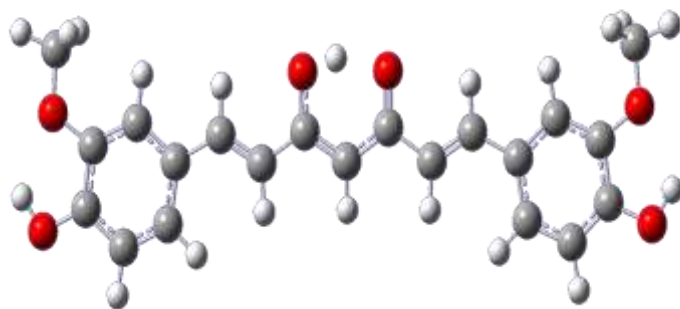
پیوست



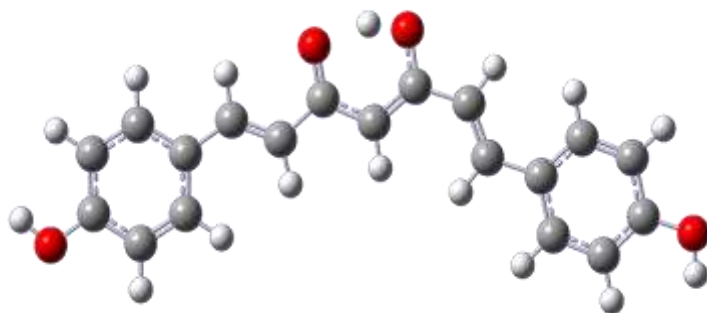
شکل (پ-۱): ساختار هندسی بهینه شده دندریمر TGD/G1 در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p)



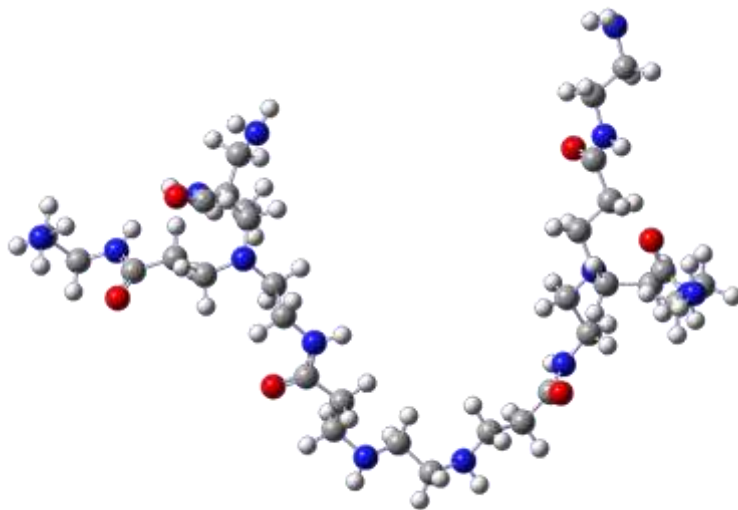
شکل (پ-۲): ساختار هندسی بهینه شده دندریمر PAMAM/G2 در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p)



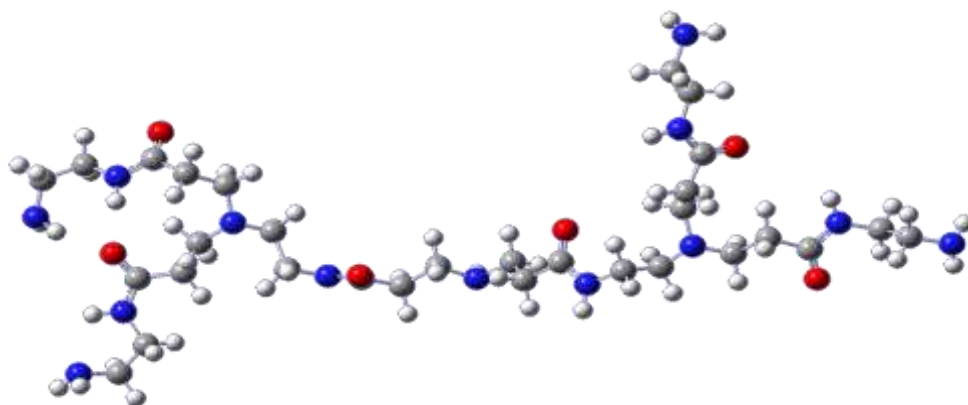
شکل (پ-۳): ساختار هندسی بهینه شده داروی CUR در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p)



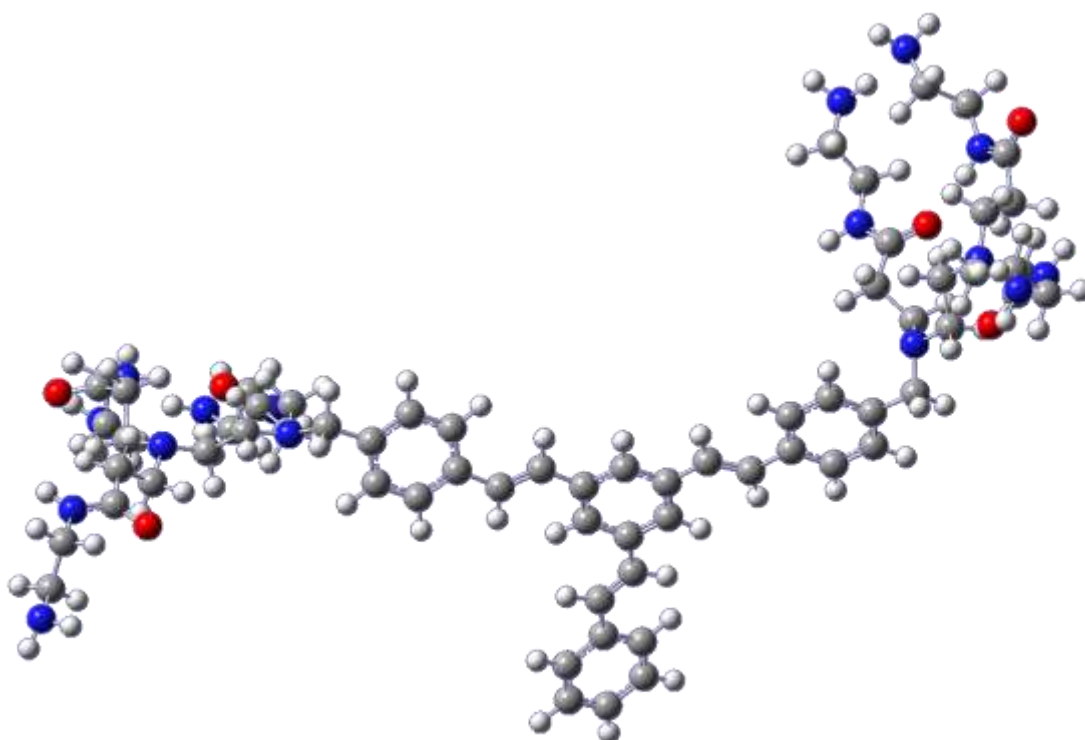
شکل (پ-۴): ساختار هندسی بهینه شده داروی bDMC در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p)



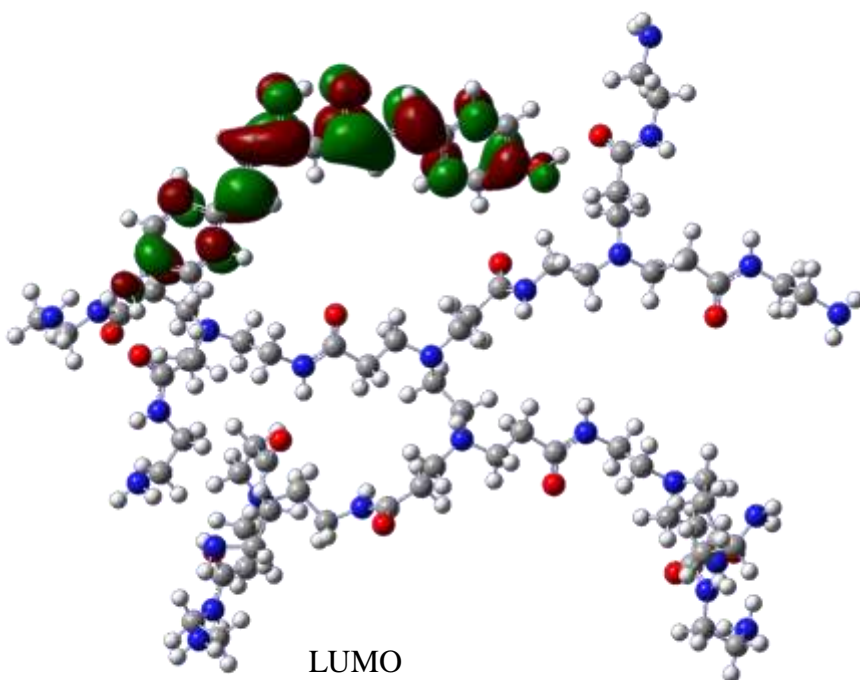
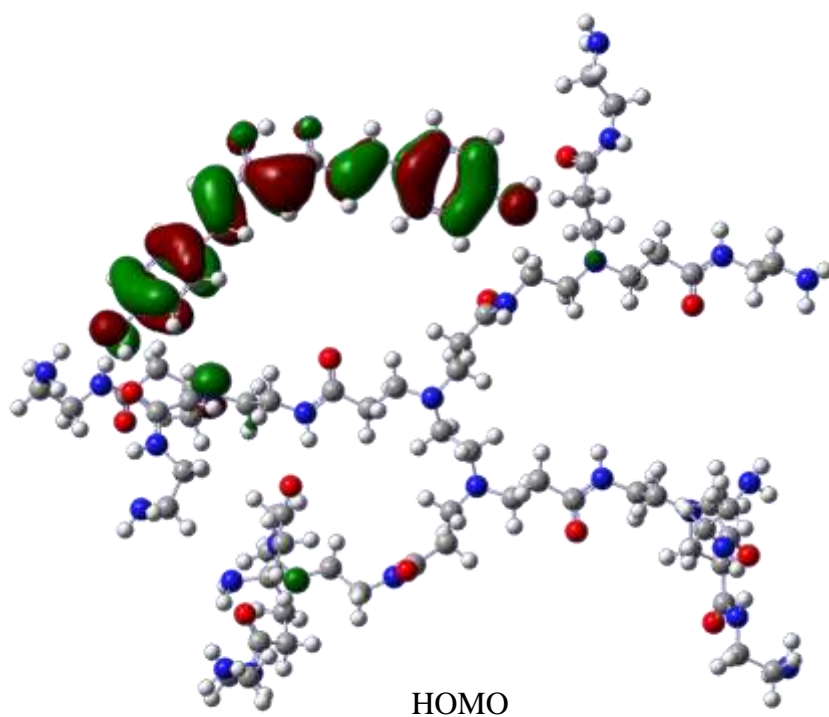
شکل (پ-۵): ساختار هندسی بهینه شده ترکیب دندریمر part2 PAMAM/G2 در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p)



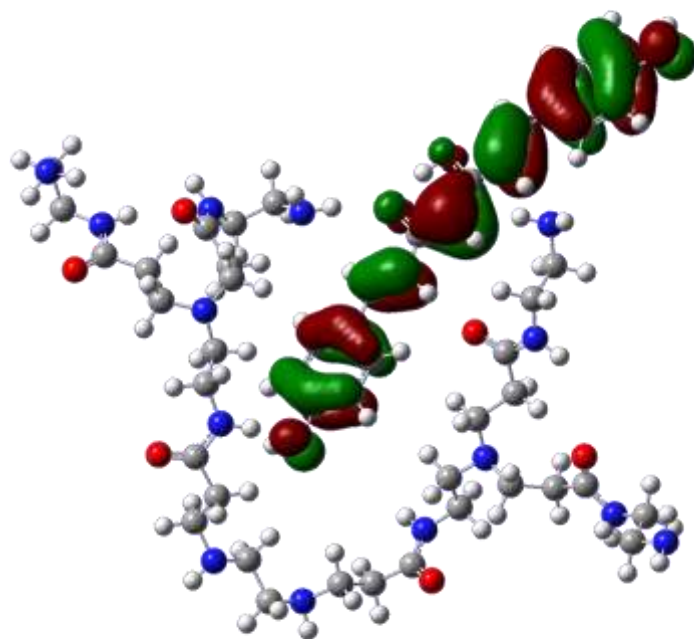
شکل (پ-۶): ساختار هندسی بهینه شده ترکیب دندریمر PAMAM /G2 در part1 در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p)



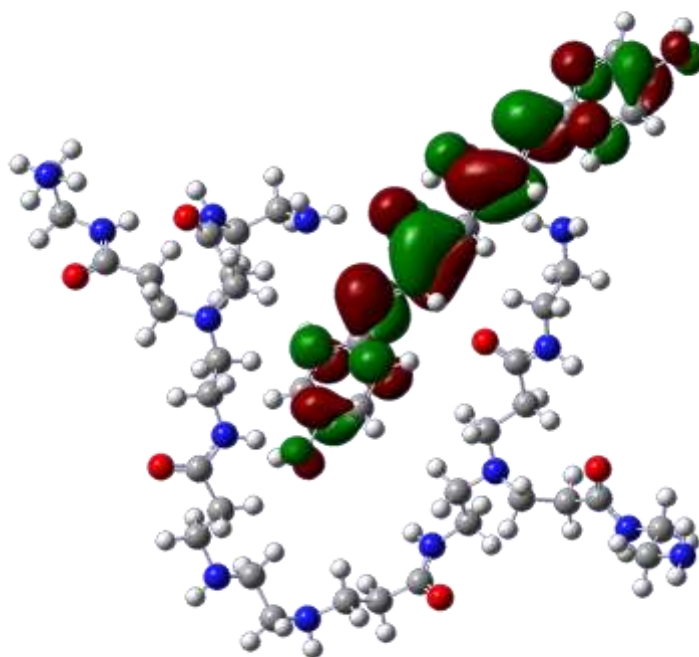
شکل (پ-۷): ساختار هندسی بهینه شده ترکیب دندریمر TGD / G1 در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p)



شکل (پ-۸): توزیع فضایی اوربیتال های HOMO و LUMO ترکیب PAMAM/G2- bDMC

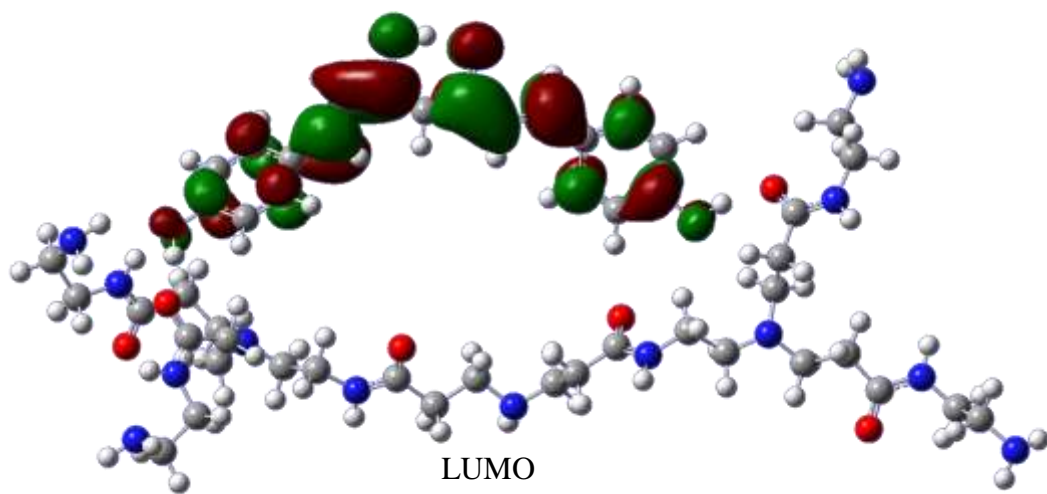
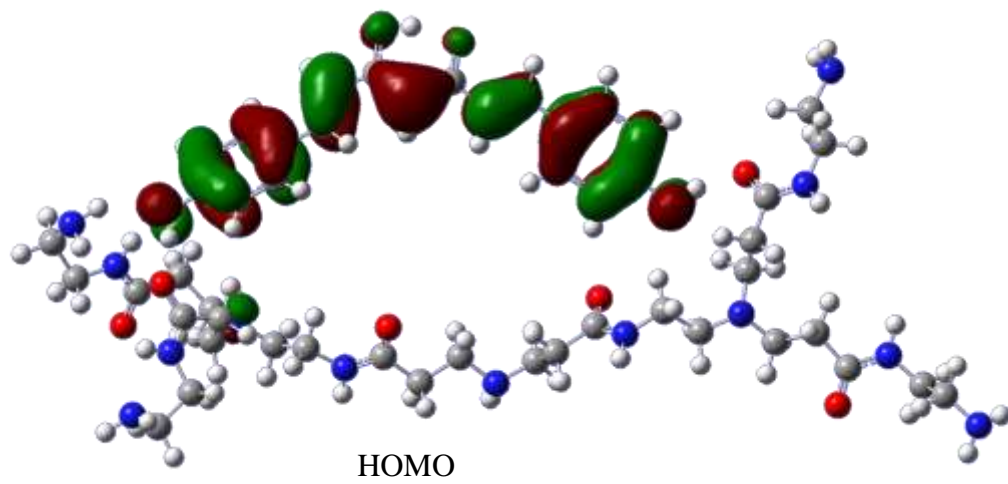


HOMO

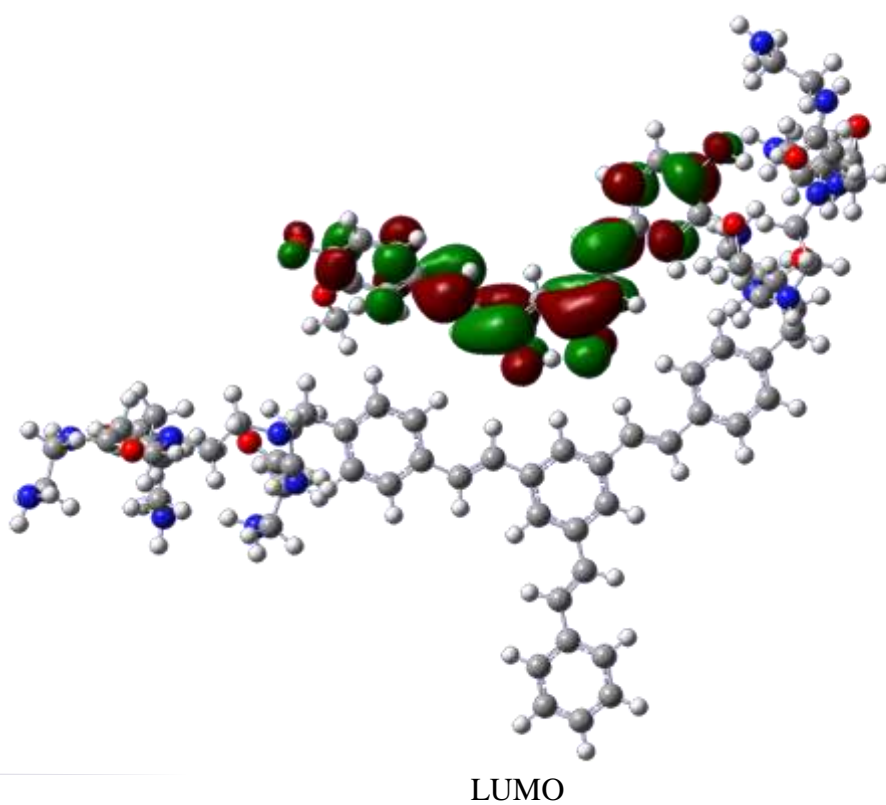
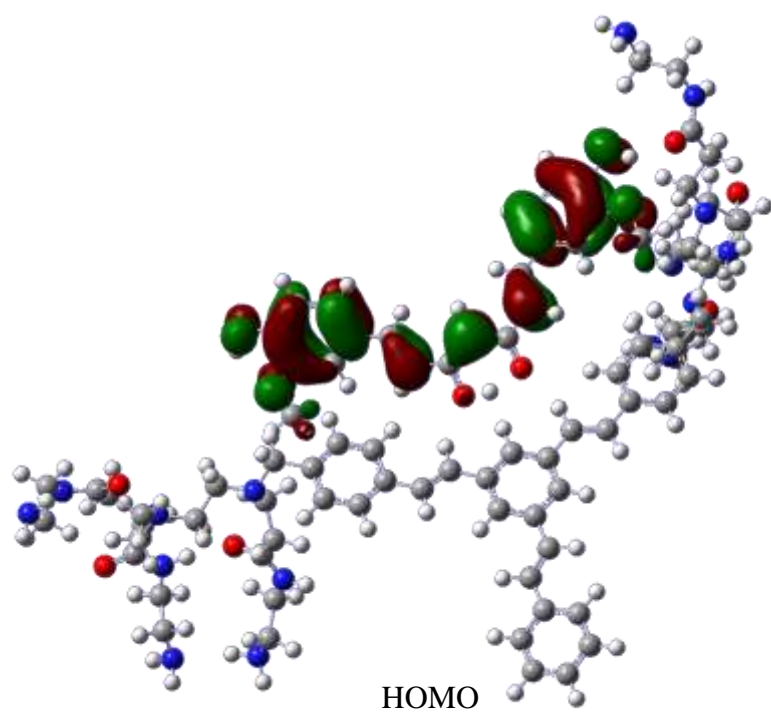


LUMO

شکل(پ-۹): توزیع فضایی اوربیتال های HOMO و LUMO ترکیب PAMAM/G2- bDMC part2



شکل (پ-۱۰): توزیع فضایی اوربیتال‌های HOMO و LUMO ترکیب PAMAM/G2-bDMC part1



شکل (پ-۱۱): توزیع فضایی اوربیتال‌های HOMO و LUMO ترکیب part TGD/G1-CUR

جدول (پ-۱): مقادیر بارهای اتمی NBO برحسب الکترون ولت در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p) برای

ترکیب PAMAM /G2-bDMC

atim	#	charge
N	1	0.449552
N	2	-0.42812
N	3	-0.43088
N	4	-0.55253
N	5	-0.53868
N	6	-0.53846
N	7	-0.54402
N	8	-0.44834
C	9	-0.02373
C	10	-0.0306
N	11	-0.44986
C	12	-0.03347
C	13	-0.26254
C	14	0.593534
C	15	-0.02241
C	16	-0.26973
C	17	0.58689
C	18	-0.03783
C	19	-0.26303
C	20	0.581626
C	21	-0.02589
C	22	-0.26247
C	23	0.591757
O	24	-0.52312
O	25	-0.5304
O	26	-0.52324
O	27	-0.53895
C	28	-0.05873
C	29	-0.02691
C	30	-0.04647
C	31	-0.03047
C	32	-0.07058
C	33	-0.02375
C	34	-0.05891
C	35	-0.01987
N	36	-0.43321
H	37	0.291287
H	38	0.256477

atom	#	Charge
H	39	0.257107
H	40	0.256548
H	41	0.08872
H	42	0.081108
H	43	0.08451
H	44	0.08902
H	45	0.078847
H	46	0.129294
H	47	0.141167
H	48	0.089149
H	49	0.107168
H	50	0.103415
H	51	0.101553
H	52	0.143279
H	53	0.131431
H	54	0.080224
H	55	0.093033
H	56	0.133566
H	57	0.088364
H	58	0.116899
H	59	0.145935
H	60	0.09368
H	61	-0.12208
H	62	0.093115
N	63	0.108906
N	64	-0.38696
N	65	-0.42867
C	66	-0.43329
C	67	-0.00822
C	68	-0.05476
C	69	-0.01598
C	70	-0.02827
C	71	-0.05521
C	72	-0.07562
C	73	-0.0591
C	74	-0.24641
O	75	0.577764
N	76	-0.53285

C	77	-0.02839
C	78	-0.05604
C	79	-0.05684
C	80	-0.03584
C	81	-0.03369
C	82	-0.05086
C	83	-0.02657
C	84	-0.05618
H	85	0.131225
H	86	0.13063
H	87	0.114562
H	88	0.125851
H	89	0.082781
H	90	0.152374
H	91	0.093524
H	92	0.131416
H	93	0.122588
H	94	0.097095
H	95	0.082507
H	96	0.091241
H	97	0.08649
H	98	0.097106
H	99	0.104896
H	100	0.088144
C	101	-0.25738
C	102	-0.02595
C	103	-0.26481
O	104	0.588304
C	105	-0.53182
O	106	0.574944
C	107	-0.54455
C	108	-0.03875
C	109	-0.25663
C	110	-0.0265
C	111	-0.27385
C	112	-0.02832
C	113	-0.25279
C	114	0.564648
C	115	-0.03562
C	116	-0.26812
O	117	0.598066

O	118	-0.54945
C	119	-0.54564
C	120	0.585955
O	121	0.59647
O	122	-0.53777
N	123	-0.56655
C	124	-0.5349
C	125	-0.04958
N	126	-0.03617
N	127	-0.60731
C	128	-0.5241
C	129	-0.05112
N	130	-0.03675
N	131	-0.605
N	132	-0.53274
C	133	-0.5185
C	134	-0.05527
N	135	-0.03742
C	136	-0.6028
C	137	-0.06091
N	138	-0.04818
H	139	-0.61707
H	140	0.24777
H	141	0.243755
H	142	0.101341
H	143	0.101664
H	144	0.098033
H	145	0.128808
H	146	0.24378
H	147	0.240687
H	148	0.087205
H	149	0.087669
H	150	0.108353
H	151	0.133179
H	152	0.25668
H	153	0.294915
H	154	0.112512
H	155	0.086719
H	156	0.108254
H	156	0.108254
H	157	0.070189

H	158	0.103708
H	159	0.084101
H	160	0.090771
H	161	0.083786
H	162	0.130714
H	163	0.088177
H	164	0.096345
H	165	0.076856
H	166	0.083567
H	167	0.093285
H	168	0.125548
H	169	0.089913
H	170	0.122036
H	171	0.091308
H	172	0.12494
H	173	0.104408
H	174	0.09991
H	175	0.155556
H	176	0.114571
H	177	0.126821
H	178	0.268313
H	179	0.10112
H	180	0.082679
H	181	0.116442
H	182	0.072219
H	183	0.097289
H	184	0.160555
H	186	0.129465
H	187	0.118667
H	188	0.085106
H	189	0.075064
H	190	0.249824
H	191	0.252283
H	192	0.264819
H	193	0.122759
H	194	0.117557
H	195	0.088784
H	196	0.076811
H	197	0.248937
H	198	0.250866
H	199	0.130922

H	200	0.113605
H	201	0.090631
H	202	0.084126
H	203	0.242712
H	204	0.242129
H	205	0.085997
H	206	0.111814
H	207	0.121092
H	208	0.127277
H	209	0.084189
H	210	0.124532
H	211	0.134028
H	212	0.105132
H	213	0.087705
H	214	0.116714
H	215	0.122385
H	216	0.13431
H	217	0.116541
H	218	0.096822
H	219	0.10940
H	220	0.145763
H	221	0.082498
H	222	0.107448
H	223	0.118516
H	224	0.128476
H	225	0.094688
H	226	0.116409
H	227	0.141572
H	228	0.119329
H	229	0.287002
H	230	0.127235
H	231	0.099145
H	232	0.089056
H	233	0.081549
H	234	0.239729
H	235	0.23894
H	236	0.254124
H	237	0.135755
H	238	0.107189
H	239	0.085478
H	240	0.085531

H	241	0.243643
H	242	0.241272
H	243	0.287662
H	244	0.264143
H	245	0.137872
H	246	0.116372
H	247	0.090299
H	248	0.08462
H	249	0.247472
H	250	0.243288
H	251	0.135647
H	252	0.092199
H	253	0.093836
H	254	0.097682
H	255	0.245124
O	256	0.24402
C	257	-0.57855
C	258	0.299004
C	259	0.330745
C	260	-0.14351
C	261	-0.1324
C	262	-0.18042
C	263	0.111996
C	264	-0.09942
C	265	-0.14445
O	266	0.393846
C	267	-0.51267
C	268	-0.21426
O	269	0.350302
C	270	-0.50959
C	271	-0.12625
C	272	-0.1223
C	273	0.126376
C	274	-0.1877
C	275	0.324901
C	276	0.296846

C	277	-0.15256
O	278	-0.12831
O	279	-0.57137
C	280	-0.51517
O	281	-0.07503
C	282	-0.52343
H	283	-0.09878
H	284	0.339935
H	285	0.115004
H	286	0.075995
H	287	0.089609
H	288	0.088491
H	289	0.095436
H	290	0.084737
H	291	0.318109
H	292	0.10444
H	293	0.085645
H	294	0.086987
H	295	0.12336
H	296	0.080784
H	297	0.341963
H	298	0.122518
H	299	0.104425
H	300	0.112954
H	301	0.110177
H	302	0.093146
C	280	-0.51517
O	281	-0.07503

جدول (پ-۲): مقادیر بارهای اتمی NBO برحسب الکترون ولت در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p) برای ترکیب TGD /G1-CUR

atom	#	charge
N	1	-0.61608
C	2	0.616079
C	3	-0.05312
N	4	-0.06131
C	5	-0.60436
C	6	-0.04348
N	7	-0.05188
N	8	-0.51995
C	9	-0.52714
C	10	0.112837
C	11	-0.15056
C	12	0.097334
C	13	-0.19913
C	14	0.097799
C	15	-0.16497
C	16	-0.14201
C	17	-0.14119
C	18	0.109719
C	19	-0.14008
C	20	-0.10792
C	21	0.104153
C	22	-0.12232
C	23	-0.12228
H	24	-0.12116
H	25	0.073245
C	26	0.168183
H	27	-0.13095
H	28	0.106324
H	29	0.085813
H	30	0.074216
C	31	0.086844
H	32	-0.08505
H	33	0.078464
C	34	0.09137
C	35	-0.12992
C	36	0.127736
C	37	-0.12794
C	38	-0.13493
C	39	-0.13869
C	40	-0.11981
H	41	0.091809
H	42	0.076481
H	43	0.085009
H	44	0.085536
H	45	0.08723
H	91	0.241716
H	92	0.242614

atom	#	Charge
H	46	0.086501
H	47	0.08717
C	48	0.097511
C	49	-0.08128
C	50	-0.13496
C	51	0.136673
C	52	-0.13884
C	53	-0.13752
C	54	0.133497
C	55	-0.13978
H	56	-0.12346
H	57	0.136067
H	58	0.07291
H	59	0.077079
C	60	0.075827
H	61	-0.12208
H	62	0.093115
N	63	0.108906
N	64	-0.38696
N	65	-0.42867
C	66	-0.43329
C	67	-0.00822
C	68	-0.05476
C	69	-0.01598
C	70	-0.02827
C	71	-0.05521
C	72	-0.07562
C	73	-0.0591
C	74	-0.24641
O	75	0.577764
N	76	-0.53285
C	77	-0.43834
C	78	-0.23767
O	79	0.56816
N	80	-0.5423
C	81	-0.50834
N	82	-0.05959
C	83	-0.43321
N	84	-0.06186
C	85	-0.43954
C	86	-0.25561
O	87	0.577411
N	88	-0.54112
H	89	0.243866
H	90	0.246291
	137	-0.06091
	138	-0.04818

۷۵

H	93	0.264921
H	94	0.308861
H	95	0.262684
H	96	0.231628
H	97	0.276589
H	98	0.264243
H	99	0.230843
H	100	0.276028
H	101	0.307765
H	102	0.257151
H	103	0.239537
H	104	0.241801
H	105	0.24421
H	106	0.24669
O	107	-0.5886
H	108	0.377985
C	109	0.313723
C	110	0.325542
C	111	-0.17299
C	112	0.114644
C	113	-0.1418
C	114	-0.11584
O	115	-0.54011
C	116	-0.08971
C	117	-0.10147
C	118	-0.13611
C	119	0.407867
O	120	-0.61361
C	121	-0.20942
C	122	0.35421
O	123	-0.56264
H	124	0.383563
C	125	-0.12249
C	126	-0.10126
C	127	0.117251
C	128	-0.17148
C	129	0.332919
C	130	0.303429
C	131	-0.10918
C	132	-0.14259
O	133	-0.56287
C	134	-0.08798
N	135	-0.03742
C	136	-0.6028

H	139	-0.61707
H	140	0.24777
H	141	0.243755
H	142	0.101341
H	143	0.101664
H	144	0.098033
H	145	0.128808
H	146	0.24378
H	147	0.240687
H	148	0.087205
H	149	0.087669
H	150	0.108353
H	151	0.133179
H	152	0.25668
H	153	0.294915
H	154	0.112512
H	155	0.086719
H	156	0.108254
H	157	0.070189
H	158	0.103708
H	159	0.084101
H	160	0.090771
H	161	0.083786
H	162	0.130714
H	163	0.088177
H	164	0.096345
H	165	0.076856
H	166	0.083567
H	167	0.093285
H	168	0.125548
H	169	0.089913
H	170	0.116846
H	171	0.107938
H	172	0.082909
H	173	0.131001
H	174	0.089956
H	175	0.143165
H	176	0.094625
H	177	0.117768
H	178	0.136296
H	179	0.094365
H	180	0.119188
H	181	0.116442
H	182	0.072219

H	183	0.097289
H	184	0.160555
H	185	0.262214
H	186	0.129465
H	187	0.118667
H	188	0.085106
H	189	0.075064
H	190	0.249824
H	191	0.252283
H	192	0.264819
H	193	0.122759
H	194	0.117557
H	195	0.088784
H	196	0.076811
H	197	0.248937
H	198	0.250866
H	199	0.130922
H	200	0.113605
H	201	0.090631
H	202	0.084126
H	203	0.242712
H	204	0.242129
H	205	0.085997
H	206	0.111814
H	207	0.121092
H	208	0.127277
H	209	0.084189
H	210	0.124532
H	211	0.134028
H	212	0.105132
H	213	0.087705
H	214	0.116714
H	215	0.122385
H	216	0.13431
H	217	0.116541
H	218	0.096822
H	219	0.10940
H	220	0.145763
H	221	0.082498
H	222	0.107448
H	223	0.118516
H	224	0.128476
H	225	0.094688
H	226	0.116409
H	227	0.141572

H	228	0.119329
H	229	0.287002
H	230	0.127235
H	231	0.099145
H	232	0.089056
H	233	0.081549
H	234	0.239729
H	235	0.23894

جدول (پ-۳): مقادیر بارهای اتمی NBO برحسب الکترون ولت در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p) برای ترکیب part

TGD /G1-CUR

atom	#	charge
N	1	0.616386
C	2	-0.06102
C	3	-0.05032
N	4	-0.6079
C	5	-0.06467
C	6	-0.04412
N	7	-0.52387
N	8	-0.54627
C	9	0.134541
C	10	-0.15812
C	11	0.130717
C	12	-0.20431
C	13	0.134328
C	14	-0.18114
C	15	-0.12991
C	16	-0.12655
C	17	0.136414
C	18	-0.14294
C	19	-0.11147
C	20	0.084559
C	21	-0.14638
C	22	-0.12733
C	23	-0.11669
C	24	-0.13374
C	25	-0.08072
C	26	-0.12266
C	27	0.134209
C	28	-0.11587
C	29	-0.09389
N	57	-0.52403
C	58	-0.04086
C	59	-0.05631
N	60	-0.6274
N	61	-0.52254
C	62	-0.04201
C	63	-0.05513
N	64	-0.62757
C	65	-0.03029
C	66	-0.25675
C	67	-0.0493
C	68	-0.25352
C	69	-0.0296
C	70	-0.25763
C	71	0.561324
C	72	-0.03306
C	73	-0.26247
C	74	0.593389

atom	#	Charge
O	75	-0.53308
O	76	-0.54216
C	77	0.559265
C	78	0.604403
O	79	-0.56566
O	80	-0.54224
N	81	-0.54869
N	82	-0.53715
C	83	-0.03907
C	84	-0.05077
N	85	-0.60721
C	86	-0.05014
C	87	-0.06065
N	88	-0.61685
H	89	0.243866
H	90	0.246291
H	91	0.241716
H	92	0.242614
H	93	0.264921
H	94	0.308861
H	95	0.262684
H	96	0.231628
H	97	0.276589
H	98	0.264243
H	99	0.230843
H	100	0.276028
H	101	0.307765
H	102	0.257151
H	103	0.239537
H	104	0.241801
H	105	0.24421
H	106	0.24669
O	107	-0.5886
H	108	0.377985
C	109	0.313723
C	109	0.313723
C	110	0.325542
C	111	-0.17299
C	112	0.114644
C	113	-0.1418
C	114	-0.11584
O	115	-0.54011
C	116	-0.08971
C	117	-0.10147
C	118	-0.13611
C	119	0.407867
O	120	-0.61361

C	121	-0.20942
C	122	0.35421
O	123	-0.56264
H	124	0.383563
C	125	-0.12249
C	126	-0.10126
C	127	0.117251
C	128	-0.17148
C	129	0.332919
C	130	0.303429
C	131	-0.10918
C	132	-0.14259
O	133	-0.56287
C	134	-0.08798
O	135	-0.55454
H	136	0.337798
H	137	0.083774
H	138	0.082347
H	139	0.078705
H	140	0.082889
H	141	0.07567
H	142	0.076484
H	143	0.076189
H	144	0.089639
H	145	0.076686
H	146	0.124898
H	147	0.071825
H	148	0.078523
H	149	0.075808
H	150	0.118401
H	151	0.10462
H	152	0.079659
H	153	0.09252
H	154	0.0838
H	155	0.118971
H	156	0.086406
H	157	0.070189
H	158	0.103708
H	159	0.084101
H	160	0.090771
H	161	0.083786
H	162	0.130714
H	163	0.088177
H	164	0.096345
H	165	0.076856
H	166	0.083567
H	167	0.093285
H	168	0.125548
H	169	0.089913
H	219	0.099105
H	220	0.09666

H	170	0.116846
H	171	0.107938
H	172	0.082909
H	173	0.131001
H	174	0.089956
H	175	0.143165
H	176	0.094625
H	177	0.117768
H	178	0.136296
H	179	0.094365
H	180	0.119188
H	181	0.100198
H	182	0.093376
H	183	0.133564
H	184	0.112759
H	185	0.140882
H	186	0.091808
H	187	0.130773
H	188	0.078347
H	189	0.111344
H	190	0.079139
H	191	0.120818
H	192	0.11493
H	193	0.127779
H	194	0.110119
H	195	0.102657
H	196	0.112717
H	197	0.101325
H	198	0.082256
H	199	0.080938
H	200	0.111669
H	201	0.104363
H	202	0.120541
H	203	0.104025
H	204	0.242129
H	205	0.085997
H	206	0.111814
H	207	0.121092
H	208	0.127277
H	209	0.084189
H	210	0.124532
H	211	0.134028
H	212	0.105132
H	213	0.087705
H	214	0.116714
H	215	0.122385
H	216	0.13431
H	217	0.116541
H	218	0.096822

H	221	0.089711
H	222	0.104805
H	223	0.100881
H	224	0.09402
H	225	0.082534
H	226	0.09844
H	227	0.088029
H	228	0.093344
H	229	0.132703
H	230	0.118508
H	231	0.126688
H	232	0.126
H	233	0.136936
H	234	0.12221
H	235	0.085851

جدول (پ-۴): مقادیر بارهای اتمی NBO برحسب الکترون ولت در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p) برای ترکیب

Part TGD /G1-bDMC

atom	#	charge
N	1	0.616118
C	2	-0.06083
C	3	-0.05048
N	4	-0.60723
C	5	-0.06515
C	6	-0.04545
N	7	-0.52272
N	8	-0.54656
C	9	0.13347
C	10	-0.15885
C	11	0.130632
C	12	-0.20392
C	13	0.134822
C	14	-0.18056
C	15	-0.12937
C	16	-0.1266
C	17	0.136777
C	18	-0.14316
C	19	-0.11073
C	20	0.086827
C	21	-0.14117
C	22	-0.12686
C	23	-0.11739
C	24	-0.13423
C	25	-0.07794
C	26	-0.12308
C	27	0.136331
C	28	-0.11743
C	29	-0.09043
C	30	-0.13552
C	31	-0.08677
C	32	-0.08542
C	33	-0.13245
C	34	0.133172
C	35	-0.13834
C	36	-0.13155
C	37	0.091228
C	38	-0.1294
C	39	-0.14263
C	40	-0.07936
N	41	-0.43999
N	42	-0.44032
C	43	-0.01475
C	44	-0.014
C	45	-0.05513
C	46	-0.06075
C	47	-0.0544
C	48	-0.25558
C	49	0.584374
O	50	-0.54158
N	51	-0.44317
C	52	-0.06947

atom	#	charge
N	53	-0.44277
C	54	-0.25556
C	55	0.582758
O	56	-0.54098
N	57	-0.52351
C	58	-0.04119
C	59	-0.05631
N	60	-0.6274
N	61	-0.52254
C	62	-0.04201
C	63	-0.05513
N	64	-0.62757
C	65	-0.03029
C	66	-0.25675
C	67	-0.0493
C	68	-0.25352
C	69	-0.0296
C	70	-0.25763
C	71	0.561324
C	72	-0.03306
C	73	-0.26247
C	74	0.593389
O	75	-0.53308
O	76	-0.54216
C	77	0.559265
C	78	0.604403
O	79	-0.56566
O	80	-0.54224
N	81	-0.54869
N	82	-0.53715
C	83	-0.03907
C	84	-0.05077
N	85	-0.60721
C	86	-0.05014
C	87	-0.06065
N	88	-0.61685
H	89	0.243866
H	90	0.246291
H	91	0.241716
H	92	0.242614
H	93	0.264921
H	94	0.308861
H	95	0.262684
H	96	0.231628
H	97	0.276589
H	98	0.264243
H	99	0.230843
H	100	0.276028
H	101	0.307765
H	102	0.257151
H	103	0.239537
H	104	0.241801

H	105	0.243952
H	106	0.24636
O	107	-0.57986
H	108	0.356779
C	109	0.348852
C	110	-0.14717
C	111	-0.11488
C	112	0.116166
C	113	-0.13363
C	114	-0.11247
C	115	-0.09903
C	116	-0.13565
C	117	0.408526
O	118	-0.61018
C	119	-0.20908
C	120	0.354226
O	121	-0.55998
H	122	0.383492
C	123	-0.12179
C	124	-0.09957
C	125	0.118944
C	126	-0.11252
C	127	-0.14818
C	128	0.34468
C	129	-0.10669
C	130	-0.13426
O	131	-0.54485
H	132	0.326042
H	133	0.085416
H	134	0.082684
H	135	0.079111
H	136	0.084259
H	137	0.075761
H	138	0.076831
H	139	0.075947
H	140	0.088047
H	141	0.076497

H	142	0.123352
H	143	0.071704
H	144	0.077571
H	145	0.075198
H	146	0.117377
H	147	0.111207
H	148	0.078492
H	149	0.090708
H	150	0.109381
H	151	0.119385
H	152	0.08695
H	153	0.122583
H	154	0.110152
H	155	0.149833
H	156	0.10669
H	157	0.139413
H	158	0.122741
H	159	0.081592
H	160	0.089303

جدول (پ-۵): مقادیر بارهای اتمی NBO برحسب الکترون ولت در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p) برای ترکیب

part2 PAMAM /G2-bDMC

atom	#	Charge
N	1	0.443328
N	2	-0.42594
N	3	-0.53521
N	4	-0.54236
N	5	-0.52165
C	6	-0.05275
C	7	-0.01444
N	8	-0.51753
C	9	-0.04536
C	10	-0.25387
C	11	0.597015
C	12	-0.01953
C	13	-0.27817
C	14	0.597103
O	15	-0.52442
O	16	-0.5335
C	17	-0.04851
C	18	-0.03306
C	19	-0.05172
C	20	-0.02954
H	21	0.257648
H	22	0.254802
H	23	0.088387
H	24	0.091691
H	25	0.077506
H	26	0.087816
H	27	0.081196
H	28	0.129282
H	29	0.146368
H	30	0.073455
H	31	0.097084
H	32	0.111077
H	33	0.126406
H	34	0.104403
H	35	0.147073
H	36	0.111661
H	37	0.080256
H	38	0.094492
H	39	0.133894
H	40	0.106873
H	41	0.090515
H	42	0.108348
C	43	-0.0337
C	44	-0.05812
C	45	-0.0282
C	46	-0.07277
H	47	0.124693
H	48	0.081046
H	49	0.127347
H	50	0.120608
H	51	0.124319
H	52	0.129034

atom	#	Charge
H	53	0.098864
H	54	0.082917
C	55	-0.24901
C	56	-0.29524
C	57	-0.24235
C	58	-0.30512
H	59	0.12048
H	60	0.118317
H	61	0.124532
H	62	0.164765
H	63	0.131899
H	64	0.128743
H	65	0.087784
H	66	0.143194
C	67	0.588427
C	68	0.578688
C	69	0.53759
C	70	0.581418
O	71	-0.53762
O	72	-0.5369
O	73	-0.53607
O	74	-0.53375
N	75	-0.5263
N	76	-0.51934
N	77	-0.52949
C	78	-0.03192
H	79	0.117898
H	80	0.125535
H	81	0.142426
H	82	0.092332
H	83	0.13799
H	84	0.119307
H	85	0.11331
H	86	0.091262
C	87	-0.08093
C	88	-0.08274
C	89	-0.05351
C	90	-0.05286
H	91	0.082474
H	92	0.130434
H	93	0.110985
C	94	-0.05566
C	95	-0.04919
C	96	-0.05418
C	97	-0.05172
H	98	0.110879
H	99	0.080643
H	100	0.094032
H	101	0.098087
H	102	0.123539
H	103	0.096891
N	104	-0.59119

N	105	-0.59547
H	106	0.255286
H	107	0.250178
H	108	0.232807
H	109	0.238508
H	110	0.099976
N	111	-0.60632
C	112	-0.12816
C	113	0.323947
C	112	-0.12816
C	113	0.323947
C	114	-0.14305
C	115	-0.13637
C	116	0.124701
H	117	0.133916
H	118	0.082008
H	119	0.264479
C	120	-0.09895
H	121	0.109656
C	122	-0.14177
H	123	0.07747
C	124	0.419556
C	125	-0.22529
H	126	0.084371
C	127	0.348425
C	128	-0.11573
H	129	0.102141
O	130	-0.60965
O	131	-0.55283
C	132	-0.10506
H	133	0.130776
C	134	-0.15672
H	135	0.091028
C	136	0.421963
C	137	-0.23763
H	138	0.085259
C	139	0.342609

C	140	-0.13257
H	141	0.104375
C	142	-0.11403
H	143	0.128582
C	144	0.114566
C	145	-0.10562
C	146	-0.12792
C	147	-0.10901
H	148	0.091663
C	149	-0.12648
H	150	0.099991
C	151	0.349006
H	152	0.108432
H	153	0.087157
O	154	-0.56415
O	155	-0.54852
H	156	0.344936
O	157	-0.59095

Part1 PAMAM /G2-bDMC

atom	#	Charge
N	1	0.450349
N	2	-0.53494
N	3	-0.53769
N	4	-0.56461
C	5	0.008766
C	6	-0.29251
C	7	0.596935
C	8	-0.03342
C	9	-0.24785
C	10	0.591997
O	11	-0.52468
O	12	-0.51958
C	13	-0.07078
C	14	-0.02402
C	15	-0.0651
C	16	-0.0098
N	17	-0.43237
H	18	0.256237
H	19	0.255129
H	20	0.131355
H	21	0.092829
H	22	0.092967
H	23	0.128637
H	24	0.093781
H	25	0.132492
H	26	0.138636
H	27	0.081696
H	28	0.168819
H	29	0.099093
H	30	0.091124
H	31	0.108693
H	32	0.085164
H	33	0.155959
H	34	0.123374
H	35	0.063704
C	36	-0.03303
C	37	-0.05526
C	38	-0.02728
C	39	-0.05557
H	40	0.138309
H	41	0.084389
H	42	0.151527
H	43	0.093988
H	44	0.133503
H	45	0.100587
H	46	0.112563
H	47	0.08025
C	48	-0.25974
C	49	-0.27992
C	50	-0.26459
C	51	-0.25344
H	52	0.079605

atom	#	Charge
H	53	0.13489
H	54	0.145829
H	55	0.092737
H	56	0.106861
H	57	0.147421
H	58	0.117812
H	59	0.136044
C	60	0.592364
C	61	0.602203
C	62	0.565215
C	63	0.573294
O	64	-0.5402
O	65	-0.57
O	66	-0.52588
O	67	-0.56132
N	68	-0.52332
N	69	-0.4957
N	70	-0.54792
N	71	-0.53092
H	72	0.277282
H	73	0.253515
C	74	-0.02368
C	75	-0.06236
C	76	-0.04545
H	77	0.291549
C	78	-0.03192
H	79	0.117898
H	80	0.125535
H	81	0.142426
H	82	0.092332
H	83	0.13799
H	84	0.119307
H	85	0.11331
H	86	0.091262
C	87	-0.08093
C	88	-0.08274
C	89	-0.05351
C	90	-0.05286
H	91	0.082474
H	92	0.130434
H	93	0.110985
C	94	-0.05566
C	95	-0.04919
C	96	-0.05418
C	97	-0.05172
H	98	0.110879
H	100	0.094032
H	101	0.098087
H	102	0.123539
H	103	0.096891
N	104	-0.59119
N	105	-0.59547

H	106	0.242415
H	107	0.103041
N	108	-0.606
H	109	0.245816
H	110	0.245665
C	111	-0.12789
C	112	-0.12816
C	113	0.323947
C	114	-0.14305
C	115	-0.13637
C	116	0.124701
H	117	0.133916
H	118	0.082008
H	119	0.264479
C	120	-0.09895
H	121	0.109656
C	122	-0.14177
H	123	0.07747
C	124	0.419556
C	125	-0.22529
H	126	0.084371
C	127	0.348425
C	128	-0.11573
H	129	0.102141
O	130	-0.60965
O	131	-0.55283
C	132	-0.10506
H	133	0.095619
C	134	0.12328
C	135	-0.13715
C	136	0.421963
C	137	-0.23763
H	138	0.085259
C	139	0.342609
C	140	-0.13257
H	141	0.104375
C	142	-0.11403
H	143	0.128582
H	144	0.08734
H	145	0.368557
H	146	0.087281
O	147	-0.59927
H	148	0.364173
O	149	-0.61903
H	150	0.376033
H	151	0.237856
H	152	0.108432

H	153	0.087157
O	154	-0.56415
O	155	-0.54852
H	156	0.344936

جدول (پ-۷): مقادیر بارهای اتمی NBO برحسب الکترون ولت در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p) برای ترکیب

Part1 PAMAM /G2-CUR

atom	#	charge
N	1	0.448852
N	2	-0.55166
N	3	-0.53737
N	4	-0.52509
C	5	-0.02745
C	6	-0.28068
C	7	0.592643
C	8	-0.04414
C	9	-0.2565
C	10	0.591299
O	11	-0.51888
O	12	-0.5229
C	13	-0.07096
C	14	-0.0237
C	15	-0.03211
C	16	-0.03093
N	17	-0.43231
H	18	0.252974
H	19	0.256817
H	20	0.133768
H	21	0.085612
H	22	0.087589
H	23	0.140485
H	24	0.095847
H	25	0.114514
H	26	0.138742
H	27	0.100169
H	28	0.170056
H	29	0.101359
H	30	0.090915
H	31	0.104793
H	32	0.101196
H	33	0.156226
H	34	0.108872
H	35	0.060548
C	36	-0.0303
C	37	-0.06496
C	38	-0.02748
C	39	-0.05581
H	40	0.143177
H	41	0.083887
H	42	0.150312
H	43	0.093784
H	44	0.133544
H	45	0.087511
H	46	0.11037
H	47	0.077709

atom	#	charge
C	48	-0.25111
C	49	-0.27575
C	50	-0.26592
C	51	-0.25264
H	52	0.081183
H	53	0.135297
H	54	0.144201
H	55	0.090288
H	56	0.099052
H	57	0.146834
H	58	0.123841
H	59	0.127922
C	60	0.591948
C	61	0.595935
C	62	0.58313
C	63	0.538057
O	64	-0.54845
O	65	-0.53525
O	66	-0.52543
O	67	-0.54164
N	68	-0.52661
N	69	-0.49779
N	70	-0.53728
N	71	-0.53061
H	72	0.272967
H	73	0.253497
C	74	-0.00959
C	75	-0.06271
C	76	-0.04287
H	77	0.278711
C	78	-0.02766
H	79	0.111995
H	80	0.118785
H	81	0.14309
H	82	0.09239
H	83	0.138301
H	84	0.116054
H	85	0.102706
H	86	0.107073
C	87	-0.0987
C	88	-0.07682
C	89	-0.05356
C	90	-0.05555
H	91	0.106947
H	92	0.108448
H	93	0.125065
H	94	0.088717

H	95	0.093817
H	96	0.125653
H	97	0.095319
N	98	-0.59593
N	99	-0.61162
N	100	-0.59039
H	101	0.258704
H	102	0.219176
H	103	0.25235
H	104	0.246411
H	105	0.234421
H	106	0.242567
H	107	0.107406
N	108	-0.60658
H	109	0.243883
H	110	0.243246
C	111	-0.13491
C	112	-0.12736
C	113	0.295652
C	114	0.307538
C	115	-0.20099
C	116	0.115992
H	117	0.142014
H	118	0.096595
H	119	0.260978
C	120	-0.0982
H	121	0.107126
C	122	-0.13848
H	123	0.078853
C	124	0.41933
C	125	-0.22317
H	126	0.085492
C	127	0.34851
C	128	-0.1135
H	129	0.099873
O	130	-0.6082

O	131	-0.55321
C	132	-0.10548
H	133	0.101494
C	134	0.120254
C	135	-0.14907
C	136	-0.18292
C	137	-0.10688
H	138	0.092321
C	139	0.333192
H	140	0.093408
C	141	0.280283
H	142	0.120299
H	143	0.082003
H	144	0.368314
O	145	-0.60631
H	146	0.3772
O	147	-0.54761
H	148	0.232054
H	149	0.320172
O	150	-0.5505
O	151	-0.54338
C	152	-0.06539

جدول (پ-۸): مقادیر گشتاور دوقطبی داروهای CUR , bDMC و دندیرمهای TGD/G1 , PAMAM/G2 برحسب دبای

ترکیب	μ
CUR	۲/۱۲۳۵
bDMC	۴/۵۱۳۶
PAMAM/G2	۶/۵۱۳۶
TGD/G1	۴/۴۸۶۹
part TGD/G1	۶/۲۴۴۲
part1 PAMAM/G2	۸/۷۴۳۲
part2 PAMAM/G2	۱۵/۱۳۷۳۱

جدول (پ-۹): مقادیر انرژی HOMO و LUMO و شکاف انرژی HLG (الکترون ولت) در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p)

ترکیب	E_{HOMO}	E_{LUMO}	E_{HLG}
CUR	-۰/۱۹۳	-۰/۰۷۵	۰/۱۱۸
bDMC	-۰/۲۰۱	-۰/۰۷۶	۰/۱۲۵
TGD/G1-	-۰/۲۰۵	-۰/۰۶۶	۰/۱۳۹
PAMAM/G2	-۰/۱۹۱	-۰/۰۰۲	۰/۱۸۹
part TGD/G1	-۰/۱۷۹	-۰/۰۶۲	۰/ ۱۱۷
part1 PAMAM/G2	-۰/۲۰۸	۰/۰۰۳	۰/۲۰۵
part2 PAMAM/G2	-۰/۲۰۴	-۰/۰۰۹	۰/۱۹۵

- [1]-Allen. T.M, Cullis, P.R, Drug delivery systems: entering the mainstream, SCIENCE, (2004) 303, 1818-1822.
- [2]- Anand. P, Thomas. S.G, Kunnumakkara. A.B, Sundaram. C, Harikumar. K.B, Sung. B, Tharakan. S.T, Misra. K, Priyadarsini. I.K, Rajasekharan. K.N, Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature, BIOCHEM PHARMACOLOGY, (2008) 76, 1590-1611.
- [3]- Anand. P, Kunnumakkara. A. B, Newman. R. A, Aggarwal. B. B, Bioavailability of curcumin: problems and promises, MOL PHARM, (2007) 4, 807-818.
- [4]-Devi. V. K, Jain. N, Valli. K.S, Importance of novel drug delivery systems in herbal medicines, PHARMACOGN MAG, (2010) 4, 7-27.
- [5]-Tomalia. D, Dewald. J, Hall. M, Martin. S, Smith. P, Reprints of the 1st SPSJ International Polymer Conference, J POLY SC, (1984) 65.
- [6]-Hawker. C.J, Frechet. J.M, Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules, J AM CHEM S, (1990) 112, 7638-7647.
- [7]-Hawker. C.J, Frechet, J.M, Unusual macromolecular architectures: the convergent growth approach to dendritic polyesters and novel block copolymers, J AM CHEM S, (1992) 114, 8405-8413.
- [8]- Hirao. A, Yoo. H.S, Dendrimer-like star-branched polymers: novel structurally well-defined hyperbranched polymers, POLYM J, (2011) 43, 2- 17.
- [9]- Nanjwade. B.K, Bechra. H.M, Derkar. GK, Manvi. F.V, Nanjwade. V.K, Dendrimers: emerging polymers for drug-delivery systems, CAN J PHARM SCI, (2009) 38, 185-196.

[10]- Escobedo. J, Mansoori. G.A, Surface-tension prediction for liquid mixtures, AICHE J, (1998) 44, 2324-2332.

[11]-Nanjwade. B.K, Bechra. H.M, Derkar. G.K, Manvi. FV, Nanjwade. V.K, Dendrimers: emerging polymers for drug-delivery systems, PAK J PHARM SCI, (2009) 38, 185-196.

[12]- Mishra. A.K, Nanomedicine for drug delivery and therapeutics, John Wiley & Sons, (2013).

[13]- Fischer. M, Vögtle. F, Dendrimers: from design to application—a progress report, JPN CIRC J, (1999) 38, 884-905.

[14]- Medina. S.H, El-Sayed. M.E, Dendrimers as carriers for delivery of chemotherapeutic agents, J CHEM REV, (2009) 109 3141-3157.

[۱۵]- صدق آمیزالف، (۱۳۹۱)، پایان نامه ارشد " بررسی تئوری داروهای ضد سرطان و جابه جایی آنها به وسیله ی نانولوله های بورنیتريد و کربن " دانشکده شیمی، دانشگاه شهید باهنر کرمان.

[۱۶] - عرفانی مقدم. و، (۱۳۹۳)، رساله دوره دکتری تخصصی: "طراحی و استفاده از برخی نانو حامل های شاخه دار در بهبود خواص ضد سرطانی کورکومین گیاه زردچوبه (*curcuma longa*)"، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس.

[17]- Anand. P, Thomas. S.G, Kunnumakkara. A.B, Sundaram. C, Harikumar. K.B, Sung. B, Aggarwal. B.B, Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature, J BIOCHEM BIOPH METH, (2008) 76, 1590-1611.

[18]-Nardo. L, Andreoni. A, Masson. M, Haukvik. T, Tønnesen. H.H, Studies on curcumin and curcuminoids. XXXIX. Photophysical properties of bisdemethoxycurcumin, J FLUORESC, (2011) 21, 627-635.

[19]- Dutta. A, Boruah. B, Saikia. PM, Dutta. RK, Stabilization of diketo tautomer of curcumin by premicellar cationic surfactants: a spectroscopic, tensiometric and TD-DFT study, J MOL LIQ, (2013) 187, 350-

[20]- Tønnesen. H.H, Måsson. M, Loftsson. T, Studies of curcumin and curcuminoids. XXVII. Cyclodextrin complexation: solubility, chemical and photochemical stability, INT J PHARM, (2002) 244, 127-135.

[21]-Shen. L, Ji. H.F, Theoretical study on physicochemical properties of curcumin. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, (2007) 67, 619-623.

[22]- Lee. H, Larson. R.G, Molecular dynamics simulations of PAMAM dendrimer-induced pore formation in DPPC bilayers with a coarse-grained model, J PHYS CHEM B, (2006) 110, 18204-18211.

[23]- Wiwattanapatapee. R, Lomlim. L, Saramunee, K. Dendrimers conjugates for colonic delivery of 5-aminosalicylic acid. J. CONTROLLED RELEASE, (2003) 88, 1-9.

Quintana. A, Raczka. E, Piehler. L, Lee. I, Myc. A, Majoros. I, Baker Jr. J. R, Design and function of a dendrimer-based therapeutic nanodevice targeted to tumor cells through the folate receptor, PHARM RES, (2002) 19, 1310-1316.

[24]- Vandamme. T.F, Brobeck. L., Poly (amidoamine) dendrimers as ophthalmic vehicles for ocular delivery of pilocarpine nitrate and tropicamide. J. Controlled Release .(2005) 102, 23-38

[25]- Shi. X, Lee. I, Chen. X, Shen. M, Xiao. S, Zhu. M, Wang. SH, Influence of dendrimer surface charge on the bioactivity of 2-methoxyestradiol complexed with dendrimers, LECT NOTES PHYS, (2010) 6, 2539-2545.

[26]- Abderrezak. A, Bourassa. P, Mandeville. J.S, Sedaghat-Herati. R, Tajmir-Riahi. H.A, Dendrimers bind antioxidant polyphenols and cisplatin drug. PLOS ONE, (2012) 7, 1-12

[27]- Morgan. M.T, Nakanishi. Y, Kroll. D.J, Griset. A.P, Carnahan. M.A, Wathier. M, Grinstaff. M.W, Dendrimer-encapsulated camptothecins: increased solubility, cellular uptake and cellular retention affords enhanced anticancer activity in vitro, JPN J

CANCER RES, (2006) 66, 11913-11921.

[28]- Herges. R, Introduction to Theoretical Organic Chemistry and Molecular Modeling. Von WB Smith VCH Verlagsgesellschaft, New York, (1997) 109, 2108-2109.

[29]- Schlick. T, Molecular modeling and simulation, IMA J APPL MATH, (2010) 21-24.

[30]- Jensen. F, Introduction to computational chemistry, Chichester, UK: John Wiley Sons, F:Introduction to computational chemistry, Wiley-Chichester, U.K , (1999).

[31]-Barth. P, Alber. T, Harbury. P.B, Accurate, conformation-dependent predictions of solvent effects on protein ionization constants, IGIPZ PAN C, (2007) 104, 4898-4903.

[32]- Clark. T, Chandrasekhar. J, Spitznagel. G.W, Schleyer. P.V.R, Efficient diffuse function-augmented basis sets for anion calculations. III. The 3-21+ G basis set for first-row elements, Li-F, J COMPUT CHEM, (1983) 4, 294-301.

[33]- Adant. C, Dupuis. M, Bredas. J.L, Ab initio study of the nonlinear optical properties of urea: Electron correlation and dispersion effects, INT J QUANTUM CHEM, (1995) 56(S29), 497-507.

[34]-Yang. W, Parr. R.G, Hardness, softness, and the Fukui function in the electronic theory of metals and catalysis. Proceedings of the National Academy of Sciences, (1985) 82, 6723-6726.

[35]- Segall. M.D, Lindan. P.J, Probert. M.A, Pickard. C.J, Hasnip. P.J, Clark. S.J, Payne. M.C, First-principles simulation: ideas, illustrations and the CASTEP code, LECT NOTES PHYS, (2002) 14, 2717-2744.

[36]- Hehre. W.J, Stewart. R.F, Pople. J.A, self-consistent molecular-orbital methods. i. use of gaussian expansions of Slater-type atomic orbitals, J CHEM PHYS, (1969) 51, 2657-2664.

[37]- Szabo. A, Ostlund. N.S, Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory, McGraw-Hill, New York (1996).

[38]- Charls. J.D, Dissertation of Doctorate, Donor-Acceptor Methodes For Band Gap Control In Conjugated Polymers, The Graduate School of University of Florida, University of Florida, (2003).

[39]- Frisch. M.J, Pople. J.A, Binkley. J.S, Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets, J CHEM PHYS, (1984) 80, 3265-3269.

[40]-Weinhold. F, Landis. C.R, Natural bond orbitals and extensions of localized bonding concepts, CHEM EDUC RES PRACT, (2001) 2, 91-104.

[41]- F. Biegler-Koning, D. BAyles, J AM CHEM.SOC, (2001) 22, 545-547.

[42]- Momeni. M. R, Rivard. E, Brown. A, Carbene-Bound Borane and Silane Adducts: A Comprehensive DFT Study on Their Stability and Propensity for Hydride-Mediated Ring Expansion, AIAS OC PUB, (2013) 32, 6201-6208.

[43]- Searles. S, Tamres. M, Lippincott. E.R, Hydrogen Bonding Ability and Structure of Ethylene Oxides, AIAS OC PUB, (1953) 75, 2775-2777.

[44]-Pearson. R.G, Hard and soft acids and bases—the evolution of a chemical concept, COORDIN CHEM REV, (1990) 100, 403-425.

[45]-Parr. R.G, Density functional theory of atoms and molecules In Horizons of Quantum Chemistry, (1980) 5-15.

[46]-Seminario. J.M, Recent developments and applications of modern density functional theory, (1996) 4, 18-23.

[47]- Ochterski. J.W, Thermochemistry in Gaussian, Gaussian Inc, (2000) 1-19.

Abstract

Dendrimers as nano drug delivery systems have become a promising approach to conjugate with a variety of interesting targeting molecules (drugs) with desired water solubility and biocompatibility. The relatively hydrophobic interior of the dendrimers allows for physical encapsulation of hydrophobic cancer drugs such as curcuminoid to improve the water solubility and bioavailability of these drugs.

In this research, the interaction of two dendrimers of different compositions poly(amidoamine) (PAMAM) and the poly(phenylenevinylene)-polyamidoamine (PPV-PAMAM) with hydrophobic drugs curcumin (CUR) and bisdemethoxy-curcumin (bDMC) were studied using the theoretical calculations. PPV-PAMAM or Transgeden dendrimer is a novel hybrid dendrimer that combines a conjugated rigid PPV with flexible PAMAM. Calculations at the B3LYP level of theory with 6-31G** basis set were performed to analyse the molecular structure, electronic properties and binding energy of two complexes of PAMAM and TGD with CUR and bDMC. Because of calculations of some properties such as thermodynamics functions require costly and time consuming computations as the size of the dendrimers increase, the low generations (G1 and G2, i.e PAMAM/G2 and TGD/G1) were used for this investigation.

After optimizations of these two complexes, the structure parameters, binding energies, dipole moments, the chemical reactivity indices, thermodynamics functions and HOMO-LUMO energies (HLG) were calculated at the B3LYP/6-31G (d,p) level of theory. The results of calculations showed that CUR, and bDMC located mainly in the binding cavities of dendrimers through hydrophilic contacts i.e. through of two intermolecular H-bond (O-H...O=C-den, and O-H...N-H-den).

The values of the binding energy, thermodynamics functions, and the gap energies of HLG for the capsulation of bDMC and CUR in the above mentioned dendrimers indicated that CUR has a stronger interaction with PAMAM compared to TGD, and bDMC is more stable in the complexation of TGD than PAMAM. The results of dipole moments, partial charges and HOMO-LUMO structures of these complexes provided the charge transfers from bDMC to dendrimers.

Keywords: Dendrimer, PAMAM, TGD, Curcumin, bisdemethoxy curcumin, Density functional theory



Shahrood University of Technology

Faculty of Chemistry

M.Sc. Thesis in Physical Chemistry

**Study of interaction energy and structural properties of the PAMAM
dendrimers with curcumin as Anti-cancer drug: a theoretical
calculation approach**

By: Fatemeh Davoodi–Bala–Jaddeh

Supervisors:

Dr. Z .Moosavi–Tekyeh

Prof. S.F Tayyari

January 2017