

فرم طرح پیشنهادی پژوهش

درخواست تصویب عنوان پایان نامه کارشناسی ارشد

توجه: این فرم با مساعدت و هدایت استاد راهنما تکمیل شود. متن پروپوزال با قلم B Zar یا B Nazanin اندازه ۱۲ و عناوین بصورت Bold تایپ گردد.

عنوان پایان نامه (فارسی):
بررسی برهمکنش‌های انسولین عامل دار شده با پلی اتیلن گلیکول در حضور غشای بیولوژیکی: یک مطالعه شبیه سازی
دینامیک مولکولی
عنوان پایان نامه (انگلیسی):

Investigating Interactions of PEGylated Insulin with Biological Membranes: A Molecular Dynamics Simulation Study

کلمات کلیدی (فارسی): انسولین، پلی اتیلن گلیکول، غشای بیولوژیکی، دینامیک مولکولی
کلمات کلیدی (انگلیسی): Insulin, polyethylene glycol, biological membrane, molecular dynamics

نوع پژوهش: بنیادی ☒ کاربردی ☐ توسعه ای ☐
تعداد واحد پایان نامه: ۶

نام و نام خانوادگی استاد (اساتید) مشاور:

نام و نام خانوادگی استاد (اساتید) راهنما:

۱- اطلاعات مربوط به دانشجو

نام:	نام خانوادگی:	شماره دانشجویی:
مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد	رشته تحصیلی: مهندسی پلیمر	گرایش: فرآورش
گروه آموزشی/نام دانشکده:	تلفن ثابت:	تلفن همراه:
سال ورود:	نیمسال اخذ پایان نامه:	
نشانی پستی:		
پست الکترونیک (Email):		

مدارک پیوست: ۱- گزارش ایران داک ۲- فرم تسویه حساب مالی ۳- فایل پی دی اف پروپوزال

تذکرات:

- دانشجویان دوره کارشناسی ارشد می‌توانند حداکثر دو استاد راهنما و یک استاد مشاور انتخاب نمایند.
- در صورتی که اساتید راهنما و مشاور مدعو می‌باشند، لازم است سوابق تحصیلی، آموزشی و پژوهشی کامل ایشان (رزومه کامل) شامل فهرست پایان‌نامه‌های کارشناسی ارشد و رساله‌های دکتری دفاع شده و یا در حال انجام که اساتید مدعو، راهنمایی و یا مشاوره آنرا بر عهده داشته‌اند، به همراه مدارک مربوطه و همچنین آخرین حکم کارگزینی (حکم هیأت علمی) ضمیمه گردد.
- اساتید راهنما و مشاور موظف هستند قبل از پذیرش پروپوزال، به سقف ظرفیت پذیرش خود توجه نموده و در صورت تکمیل بودن ظرفیت پذیرش، از ارسال آن به گروه تخصصی و حوزه پژوهشی و یا در نوبت قراردادن و ایجاد وقفه در کار دانشجویان جداً پرهیز نمایند.

۲- اطلاعات مربوط به استاد (اساتید) راهنما

استاد راهنمای اول	
نام و نام خانوادگی:	آخرین مدرک تحصیلی (دانشگاهی/حوزوی):
تخصص اصلی:	عضو هیأت علمی:
رتبه و پایه دانشگاهی (مرتبه علمی):	تلفن همراه:
آدرس محل کار:	
تلفن محل کار:	پست الکترونیک (Email): Arde
نحوه همکاری با واحد دانشگاهی : تمام وقت ☒ نیمه وقت ☐ مدعو ☐	

۳- اطلاعات مربوط به استاد (اساتید) راهنما

استاد راهنمای دوم	
نام و نام خانوادگی:	آخرین مدرک تحصیلی (دانشگاهی/حوزوی):
تخصص اصلی:	عضو هیأت علمی:
رتبه و پایه دانشگاهی (مرتبه علمی):	تلفن همراه:
آدرس محل کار:	
تلفن محل کار: -	پست الکترونیک (Email): .
نحوه همکاری با واحد دانشگاهی : تمام وقت ☒ نیمه وقت ☐ مدعو ☐	

۴- اطلاعات مربوط به استاد مشاور

استاد مشاور	
نام و نام خانوادگی:	آخرین مدرک تحصیلی (دانشگاهی/حوزوی):
تخصص اصلی:	عضو هیأت علمی:
رتبه و پایه دانشگاهی (مرتبه علمی):	تلفن همراه:
آدرس محل کار:	
تلفن محل کار: -	پست الکترونیک (Email): .
نحوه همکاری با واحد دانشگاهی : تمام وقت ☒ نیمه وقت ☐ مدعو ☐	

تذکر: صرفاً دانشجویان رشته‌های زبان آلمانی، فرانسه و عربی مجازند عنوان پایان‌نامه خود را به زبان مربوطه در این بخش درج نمایند و برای بقیه دانشجویان، عنوان بایستی به زبان انگلیسی ذکر شود.

۱- بیان مسأله (شامل تشریح مسأله و معرفی آن، بیان جنبه‌های مجهول و مبهم، بیان متغیرهای مربوطه و سؤال کلی پژوهش)

انسولین، یک هورمون پپتیدی دارای ۵۱ اسید آمینه است که برای تنظیم هموستاز گلوکز ضروری بوده و درمان اصلی برای دیابت نوع ۱ و دیابت نوع ۲ پیشرفته محسوب می‌شود. با وجود اثربخشی آن از طریق تزریق زیر پوستی، نیمه عمر کوتاه انسولین (حدود ۴ تا ۶ دقیقه در پلاسما)، حساسیت به تجزیه پروتئولیزی (پروتئولیز) و قابلیت ایجاد پاسخ ایمنی (ایمونوژنیسیته) موانع قابل توجهی ایجاد می‌کنند. علاوه بر این، ماهیت تهاجمی تزریق‌ها منجر به پایداری ضعیف به درمان می‌شود، به طوری که بیش از ۵۰٪ از بیماران از ناراحتی یا عدم تبعیت از رژیم درمانی گزارش می‌دهند. جایگزین‌های غیرتهاجمی، به ویژه روش تجویز خوراکی، بسیار مطلوب هستند اما با موانعی از جمله تجزیه در محیط معده، حلالیت ضعیف و نفوذ محدود از طریق مخاط روده که یک لایه دوگانه لیپیدی غنی از فسفولیپیدها و کلسترول است روبرو می‌باشند [۱، ۲].

پلی اتیلن گلیکول (PEG) یک پلیمر آبدوست و زیست سازگار است که به صورت کووالانسی به انسولین متصل می‌شود که افزودن آن به انسولین حجم هیدرودینامیک را افزایش داده و معضلات کلیوی را کاهش می‌دهد، همچنین پروتئین را از آنزیم‌ها و شناسایی توسط سیستم ایمنی بدن محافظت می‌کند. غشاهای بیولوژیکی که از لیپیدهای آمفیپاتیک، به عنوان سد های انتخابی عمل می‌کنند؛ تعامل انسولین با این غشاهای شامل نفوذ هیدروفوبیک، نیروهای الکترواستاتیک و پیوندهای هیدروژنی است. افزودن پلی اتیلن گلیکول ممکن است این تعاملات را با ایجاد یک هال هیدراته که پروتئین‌ها را دفع می‌کند، تغییر دهد و همزمان انتشار انسولین از طریق لایه‌های مخاطی را تسهیل کند [۳، ۴].

شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی (Molecular Dynamics Simulation) ابزاری قدرتمند برای بررسی این برهم‌کنش‌ها محسوب می‌شوند و بینش‌هایی را فراهم می‌کنند که تنها از طریق آزمایش‌های تجربی قابل دستیابی نیستند. با شبیه‌سازی مسیر حرکت اتم‌ها در بازه‌های زمانی پیکوثانیه تا میکروثانیه، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی تغییرات ساختاری، تمایلات اتصال و اثرات اختلال بر یکپارچگی غشا را آشکار می‌سازد. این پروپوزال بر رفتار انسولین عامل دار شده با پلی اتیلن گلیکول در در عبور پذیری از غشای زیستی تمرکز دارد.

۲- اهمیت و ضرورت انجام پژوهش (شامل اختلاف نظر ها و خلاءهای پژوهش‌های موجود، میزان نیاز به موضوع، فواید احتمالی نظری و عملی آن و همچنین مواد، روش و یا فرآیند پژوهشی احتمالاً جدیدی که در پژوهش مورد استفاده قرار می‌گیرد و همچنین بیان ضرورت و اهمیت تحقیق در جامعه مورد مطالعه)

اگرچه پلی اتیلن گلیکول پایداری سیستمیک انسولین را افزایش می‌دهد، اما تأثیر آن بر نفوذپذیری غشایی اهمیت حیاتی دارد که این موضوع همچنان مبهم است. مطالعات تجربی نشان داده‌اند که پروتئین‌های پلی اتیلن گلیکول تمایل کمتری به جذب بر سطوح آب‌گریز

دارند، اما در مجاری گوارشی چسبندگی به مخاط بیشتری نشان می‌دهند. با این حال، مکانیسم‌های دینامیک مولکولی از جمله اینکه زنجیره‌های پلی اتیلن گلایکل چگونه بسته‌بندی لیبیدی یا جهت‌گیری انسولین در سطح غشا را تغییر می‌دهند هنوز به‌خوبی روشن نشده است. پژوهش‌های پیشین در زمینه دینامیک مولکولی (Molecular Dynamics) درباره انسولین عامل دار شده با پلی اتیلن گلایکل عمدتاً بر پایداری ساختاری آن در محیط‌های آبی تأکید داشته‌اند، اما زمینه‌های مرتبط با غشاها را نادیده گرفته‌اند. این شکاف دانشی مانع طراحی منطقی انسولین عامل دار شده با پلی اتیلن گلایکل برای انتقال عرض غشا می‌شود و در نهایت می‌تواند پیشرفت در درمان‌های مبتنی بر پلیمر را محدود کند [5, 6].

پلی اتیلن گلایکل را می‌توان به‌عنوان یک اصلاح‌گر بین‌سطحی قابل تنظیم در نظر گرفت؛ شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی (MD) این امکان را فراهم می‌آورند که معماری‌های مختلف پلی اتیلن گلایکل به‌صورت مجازی غربال‌گری شوند و بتوان پیش‌بینی کرد که طول زنجیره چه تأثیری بر میزان نفوذ به غشا یا تغییر در سیالیت آن دارد [7, 8].

این پژوهش با ارائه شواهد محاسباتی درخصوص نقش پلی اتیلن گلایکل در برهم‌کنش‌های غشایی، گامی در پیشبرد مهندسی پلیمر محسوب می‌شود و می‌تواند در توسعه فرمولاسیون‌های خوراکی انسولین مؤثر باشد. با توجه به اینکه پیش‌بینی می‌شود شیوع دیابت تا سال ۲۰۴۵ به حدود ۷۰۰ میلیون نفر برسد، بهبود سامانه‌های انتقال دارو می‌تواند به کاهش هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی و ارتقای کیفیت زندگی بیماران منجر شود. از منظر علمی، ادغام روش‌های شبیه‌سازی دینامیک مولکولی (MD) با علوم پلیمر، امکان تبیین دقیق دینامیک‌های میان‌پلیمر و غشا را فراهم می‌آورد که نه تنها برای انسولین، بلکه برای سایر داروهای زیستی عامل دار شده با پلی اتیلن گلایکل مانند آنتی‌بادی‌ها یا آنزیم‌ها نیز قابل تعمیم است. همچنین این مطالعه با اهداف مهندسی پایدار همسو است، زیرا با تکیه بر شبیه‌سازی می‌تواند نیاز به آزمون‌های بالینی را به حداقل برساند.

۳- مرور ادبیات و سوابق مربوط (بیان مختصر پیشینه پژوهش‌های انجام شده در داخل و خارج کشور پیرامون موضوع پژوهش و نتایج آن‌ها و مرور ادبیات و چارچوب نظری پژوهش)

انسولین شامل دو زنجیره است (A: ۲۱ اسید آمینه، B: ۳۰ اسید آمینه) که با پیوندهای دی‌سولفیدی به هم متصل شده‌اند و ساختاری فشرده با آلفا-هلیکس‌ها و بتا-شیت‌ها تشکیل می‌دهند که برای اتصال به گیرنده حیاتی هستند. انسولین طبیعی در شرایط فیزیولوژیک تمایل به تجمع در قالب دایمرها و هگزامرها دارد که انتقال آن را پیچیده می‌کند. عامل دار شدن با پلی اتیلن گلایکل شامل اتصال زنجیره‌های پلی اتیلن گلایکل به انسولین از طریق شیمی N-هیدروکسی سوکسینیمید (NHS) است که معمولاً روی رزیدوهای لیزین (مانند LysB29) یا گروه N-ترمینال انجام می‌شود و منجر به شکل‌های مونو یا مولتی پلی اتیلن گلایکل می‌گردد [9-11].

مطالعات اولیه مزایای عامل دار شدن با پلی اتیلن گلایکل را نشان داده‌اند، به‌عنوان مثال، یک زنجیره پلی اتیلن گلایکل با وزن مولکولی ۵ kDa در LysB29 نیمه‌عمر انسولین را از چند دقیقه به چند ساعت افزایش می‌دهد، چرا که وزن مولکولی افزایش می‌یابد و از عبور کلیوی (۴۰-۶۰ kDa) جلوگیری می‌شود و سایت‌های پروتئولیتیکی پوشانده می‌شوند [3]. Hinds و همکاران انسولین عامل دار شده با پلی اتیلن گلایکل را در ذرات میکروپلیمر پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید) (PLGA) کپسوله کردند و رهایش پایدار آن طی چند روز با حداقل اثر burst و حفظ بیواکتیویتی در مدل‌های حیوانی را نشان دادند. این مطالعات نقش پلی اتیلن گلایکل را در ماتریس‌های پلیمری را برجسته می‌سازد، اما رفتار انسولین عامل دار شده با پلی اتیلن گلایکل آزاد در غشاها همچنان نیازمند بررسی دقیق است [۱۲].

شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی (MD) نقش مهمی در بررسی دینامیک انسولین عامل دار شده با پلی اتیلن گلایکل ایفا کرده‌اند. یانگ و همکاران، شبیه‌سازی‌های تمام اتمی انسولین متصل به زنجیره‌های پلی اتیلن گلایکل (۱-۱۰ واحد) را با استفاده از پروتکل

آنیلینگ در آب مخصوص (مدل SPC) در دمای ۳۰۰ کلوین و طی ۵۰ نانوثانیه انجام دادند. آن‌ها مشاهده کردند که زنجیره‌های پلی اتیلن گلایکل حول هسته هیدروفوبیک انسولین درهم می‌پیچند و از طریق نیروهای واندروالس، انحراف جذر میانگین مربعات (RMSD) را ۲۰٪ تا ۳۰٪ کاهش می‌دهند و ساختار ثانویه را تا دمای ۴۵۰ کلوین حفظ می‌کنند. پیوندهای هیدروژنی بین اکسیژن‌های پلی اتیلن گلایکل و آب یک پوسته محافظ تشکیل می‌دهند که سطح در دسترس حلال (SASA) را تقریباً ۱۵٪ کاهش می‌دهد؛ این امر با کاهش ایمونوژنیسته و پروتئولیز انسولین همبستگی دارد [۳].

این پایداری باعث افزایش اثرگذاری انسولین می‌شود؛ شبیه‌سازی‌ها نشان دادند که انسولین عامل دار شده با پلی اتیلن گلایکل ساختارهای مرتبط با اتصال به گیرنده را برای مدت طولانی‌تری حفظ می‌کند، و زنجیره پلی اتیلن گلایکل با طول پنج واحد به‌طور بهینه حجم مولکول را افزایش می‌دهد بدون آنکه محدودیت فضایی بیش از حد ایجاد کند [۳]. گورا و وشیت [۱] این مطالعات را مرور کردند و اشاره نمودند که درهم‌تنیدگی زنجیره‌های پلی اتیلن گلایکل مسیرهای باز شدن پروتئین را به حداقل می‌رساند، همان‌طور که با کاهش نوسانات انرژی پتانسیل مشاهده می‌شود. تحقیقات اخیر جیا و همکاران این موضوع را به دنا تراسیون حرارتی گسترش دادند و با شبیه‌سازی انسولین عامل دار شده با پلی اتیلن گلایکل در دماهای بالا (تا ۵۰۰ کلوین) نشان دادند که پلی اتیلن گلایکل انتقال هلیکس به کویل را با تثبیت شبکه‌های پیوند هیدروژنی به تأخیر می‌اندازد [۱۳].

مطالعه‌ای که به بررسی تأثیر پلی اتیلن گلایکل را بر مدل‌های غشای فسفولیپیدی پرداخته است، نشان می‌دهد که توزیع و ساختار پلی اتیلن گلایکل در سطح غشا می‌تواند به طور قابل توجهی رفتار فازی و خواص بیوفیزیکی غشا را تغییر دهد. همچنین، برهمکنش‌های غیر اختصاصی انسولین با این غشاها می‌تواند به تغییر ساختار انسولین و نفوذ آن در غشا منجر شود [۱۴].

در زمینه کاربردهای دارویی، کانزلبرگر و همکاران [۱۵] به توسعه هیدروژل‌های حامل انسولین عامل دار شده با پلی اتیلن گلایکل برای تحویل خوراکی محافظت شده پرداخته‌اند که این سیستم‌ها می‌توانند انسولین را در برابر تخریب زودرس محافظت کرده و رهایش کنترل شده‌ای ارائه دهند. همچنین، تحقیقات نشان داده‌اند که انسولین عامل دار شده با دی پلی اتیلن گلایکل عملکرد بهتری در کنترل گلوکز و کاهش عوارض جانبی نسبت به انسولین طبیعی دارد [۱۶].

شبیه‌سازی‌های سیستم‌های حاوی پلی اتیلن گلایکل در مرزهای بین‌فازی اخیراً در حال ظهور هستند. برای لیپوزوم‌ها، هم بسیاری پلی اتیلن گلایکل جذب پروتئین را ۵۰٪ تا ۷۰٪ کاهش می‌دهد و مانعی فضایی ایجاد می‌کند که سیالیت غشا را حفظ می‌کند. در زمینه‌های مرتبط با انسولین، هنوز هیچ مطالعه مستقیم دینامیک مولکولی بر برهم‌کنش انسولین عامل دار شده با پلی اتیلن گلایکل در حضور غشا انجام نشده است، اما تحقیقات مشابه روی پپتیدهای عامل دار شده با پلی اتیلن گلایکل نشان می‌دهند که طول زنجیره تعیین‌کننده رفتار است یعنی پلی اتیلن گلایکل‌های کوتاه (۲ kDa) اجازه نفوذ جزئی را می‌دهند، در حالی که زنجیره‌های بلندتر (۱۰ kDa) موجب حرکت رولینگ سطحی بر روی غشا می‌شوند [۱۷, ۱۸].

۴- جنبه جدید بودن و نوآوری در پژوهش

بررسی برهم‌کنش‌های انسولین عامل دار شده با پلی اتیلن گلایکل در حضور غشای بیولوژیکی، که تاکنون کمتر به صورت جامع و در شرایط شبه‌زیستی مورد مطالعه قرار گرفته است. بیشتر مطالعات پیشین به بررسی اثر پلی اتیلن گلایکل بر انسولین در محیط محلول محدود بوده‌اند و نقش غشای بیولوژیکی به عنوان محیطی پیچیده و تأثیرگذار بر عبور و پایداری دارو کمتر مورد توجه قرار گرفته است، تمرکز بر غشای بیولوژیکی به عنوان محیط شبیه‌سازی شده، که شامل ترکیبات و ساختارهای پیچیده‌ای است و مطالعه برهم‌کنش‌های انسولین عامل دار شده با پلی اتیلن گلایکل در این محیط می‌تواند شکاف‌های دانشی موجود درباره نحوه عبور و تعامل داروهای پروتئینی با

غشاهای سلولی را پر کند. استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی در سطح اتمی برای شبیه سازی دقیق و پیش بینی رفتار انسولین عامل دار شده با پلی اتیلن گلیکول در تعامل با غشای زیستی، که امکان درک مکانیزم های مولکولی برهم کنش و تغییرات ساختاری انسولین را فراهم می کند. این روش نسبت به آزمایش های تجربی سنتی، اطلاعات دقیق تری در مقیاس مولکولی ارائه می دهد. انتخاب پلی اتیلن گلیکول با وزن مولکولی مناسب برای عامل دار کردن انسولین و بررسی تاثیر آن بر نفوذ پذیری و پایداری انسولین از غشای بیولوژیکی، که می تواند به طراحی بهینه تر داروهای زیستی با قابلیت عبور بهتر از غشاهای سلولی و افزایش اثربخشی درمانی منجر شود. این نوآوری ها می تواند به توسعه فرمولاسیون های جدید انسولین با پایداری و کارایی بالاتر در درمان دیابت کمک کند و همچنین چارچوبی برای مطالعات مشابه در سایر داروهای زیستی فراهم آورد.

۵- اهداف مشخص پژوهش

- بررسی ساختار و دینامیک انسولین عامل دار شده با پلی اتیلن گلیکول در حضور غشای بیولوژیکی با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی.
- ارزیابی پارامترهای پلی اتیلن گلیکول بر تعاملات غشایی، به منظور ارائه راهکارهای مهندسی برای بهبود اثرات دارویی انسولین.
- کمک به توسعه روش های نوین دارورسانی انسولین با بهبود ویژگی های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک از طریق پوشش دهی با پلی اتیلن گلیکول.

۶- در صورت داشتن هدف کاربردی نام بهره وران (اعم سازمان ها، صنایع و یا گروه بهره وران) ذکر شود.

شامل حال این پروژه نمی شود.

۷- سؤال ها یا فرضیه های پژوهش

۱. آیا شبیه سازی مولکولی می تواند به پیش بینی بهینه ترین شرایط برای افزایش ماندگاری انسولین کمک کند؟

۲. عامل دار شدن با پلی اتیلن گلیکول چگونه بر جذب، نفوذ و انتقال انسولین از غشاهای زیستی تأثیر می گذارد، به ویژه در زمینه

اختلال در غشا زیستی، تغییرات سیالیت و موانع نفوذپذیری؟

۳. آیا شبیه‌سازی دینامیک مولکولی می‌تواند موانع ترمودینامیکی عبور انسولین از غشا را به خوبی در نظر بگیرد؟

فرضیه ۱: فرض بر این است که از طریق تحلیل شبیه‌سازی‌های مولکولی می‌توان پارامترهای موثر بر پایداری و زیست‌فراهمی انسولین عامل دار شده را شناسایی و بهینه‌سازی کرد.

فرضیه ۲: عامل دار شدن انسولین با پلی‌اتیلن گلاایکول با افزایش آب‌دوستی و تغییر سیالیت غشا، نفوذ و انتقال آن از غشاهای زیستی را بهبود می‌دهد و از اختلال ساختاری غشا جلوگیری می‌کند.

فرضیه ۳: شبیه‌سازی دینامیک مولکولی با محاسبه انرژی‌های پتانسیل و آزاد سیستم می‌تواند موانع ترمودینامیکی عبور انسولین از غشا را به صورت کمی و دقیق بازنمایی کند.

۸- تعاریف نظری و عملیاتی متغیرها/ پدیده مورد مطالعه

۱. انسولین (Insulin):

تعریف مفهومی: انسولین یک هورمون پروتئینی آنابولیک است که نقش اصلی در تنظیم متابولیسم گلوکز در بدن انسان ایفا می‌کند. این هورمون از دو زنجیره آمینواسیدی (زنجیره A با ۲۱ آمینواسید و زنجیره B با ۳۰ آمینواسید) تشکیل شده که توسط پیوندهای دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل هستند. انسولین توسط سلول‌های بتا در جزایر لانگرهانس پانکراس ترشح می‌شود و به عنوان یک هورمون کلیدی در تنظیم سطح قند خون عمل می‌کند.

تعریف عملیاتی: در دینامیک مولکولی (MD)، انسولین به عنوان یک مولکول پروتئینی شبیه‌سازی می‌شود. عملیاتی، آن را می‌توان با استفاده از نرم‌افزارهایی مانند GROMACS یا CHARMM، با محاسبه انحراف جذر میانگین مربعات (RMSD) برای بررسی ثبات ساختاری در محیط‌های آبی یا غشایی، اندازه‌گیری کرد.

۲. عامل دار شده با پلی‌اتیلن گلاایکول (PEGylation):

تعریف مفهومی: عامل دار شده با پلی‌اتیلن گلاایکول کردن فرآیندی است که در آن رشته‌های پلیمری پلی‌اتیلن گلاایکول از طریق پیوند کووالانسی یا جذب به مولکول‌های بیولوژیکی مانند پروتئین‌ها، پپتیدها یا آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شود.

تعریف عملیاتی: در چارچوب مهندسی پلیمر، عامل دار شده با پلی اتیلن گلایکل برای اتصال پلی اتیلن گلایکل به قسمت های خاص ماده مانند LysB29 انسولین وصل میشود.

۳. غشاهای زیستی (Biological Membranes):

تعریف مفهومی: غشاهای زیستی، لایه های نازکی هستند که داخل سلول را از محیط خارجی جدا می کنند و از فسفولیپیدهای آمفیپاتیک تشکیل شده اند که دو لایه هیدروفوبیک/هیدروفیلیکی را ایجاد می کنند. این غشاها وظایفی مانند انتقال انتخابی یونها، سیگنالینگ سلولی و حفظ گرادیان های یونی را بر عهده دارند و در تمام سلول های یوکاریوتیک و پروکاریوتیک مشابه هستند. تعریف عملیاتی: در بیوفیزیک و شیمیاسیون ها، غشاها با خواصی مانند ضخامت غشا و پارامترهای نظم لیپیدی در شبیه سازی دینامیک مولکولی (MD) اندازه گیری می شوند.

۴. دو لایه لیپیدی (Lipid Bilayer):

تعریف مفهومی: دو لایه لیپیدی، ساختار دو لایه ای از مولکول های فسفولیپیدی است که سرهای هیدروفیلیک آن ها به سمت آب و دم های هیدروفوبیک به داخل قرار دارند. این ساختار اساس غشاهای سلولی را تشکیل می دهد و خواصی مانند سیالیت و نفوذپذیری انتخابی را فراهم می کند.

تعریف عملیاتی: در شبیه سازی دینامیک مولکولی (MD)، دو لایه لیپیدی با ۱۲۸ مولکول لیپید (مانند DPPC) در جعبه Å ۱۰۰*۱۰۰ تعریف می شود. عملیاتی، تغییرات آن با محاسبه ضریب پخش لیپیدی و ضخامت دو لایه (با ابزارهایی مانند VMD) اندازه گیری می شود، که برای تحلیل اختلالات ناشی از پروتئین ها در زمان های ns ۱۰۰ استفاده می گردد.

۵. شبیه سازی دینامیک مولکولی (Molecular Dynamics Simulation - MD):

تعریف مفهومی: شبیه سازی دینامیک مولکولی، روشی کامپیوتری است که حرکات فیزیکی اتم ها و مولکول ها را با حل معادلات نیوتنی برای یک دوره زمانی مشخص تحلیل می کند. این روش تکامل دینامیکی سیستم را بر اساس تعاملات اتمی نشان می دهد و برای مطالعه خواصی مانند ثبات و تعاملات مولکولی استفاده می شود. تعریف عملیاتی: در شبیه سازی دینامیک مولکولی، شبیه سازی با نرم افزار GROMACS و گام های زمانی ۲ fs تعریف می شوند.

۹- روش شناسی پژوهش: الف: شرح کامل روش پژوهش، نوع داده ها و نحوه اجراء (شامل روش اجرای آزمایش، مواد، تجهیزات و استانداردهای مورد استفاده در قالب مراحل اجرایی پژوهش به تفکیک)

روش تحقیق این پروژه بر مبنای شبیه سازی های دینامیک مولکولی با استفاده از نرم افزار گرومکس (GROMACS) صورت می گیرد. دینامیک مولکولی روشی محاسباتی است که رفتار ماده در سطح اتمی و مولکولی را بر اساس قوانین بنیادی فیزیک و مکانیک کلاسیک پیش بینی می کند. در این روش، ذرات تشکیل دهنده سیستم (اتم ها و مولکول ها) تحت تأثیر نیروهای بین ذره ای حرکت می کنند و مسیر حرکت آن ها به صورت تراژکتوری (رفتار دینامیکی نسبت به یک دیگر) در بازه های زمانی کوچک محاسبه می شود. این فرآیند امکان تحلیل رفتار دینامیکی سیستم ها و برهم کنش های بین مولکولی در زمان را فراهم می آورد. دینامیک مولکولی ابزار بسیار قدرتمندی برای مطالعه برهم کنش های پیچیده زیست مولکولی از جمله پروتئین ها، لیپیدها و غشاهای زیستی است و پیش بینی رفتار بنیادین مواد را با دقت بالا میسر می سازد.

در این تحقیق، داده های اصلی شامل ساختارهای مولکولی مختلف مانند انسولین عامل دار شده با پلی اتیلن گلایکل و یکی از انواع غشاهای زیستی است که ابتدا ساخته و سپس بهینه سازی هندسی می شوند. برای بهینه سازی ساختارهای مولکولی و مدل ها، از روش های مکانیک کوانتومی استفاده خواهد شد تا اطمینان حاصل شود که وضعیت انرژی مولکول ها به حداقل رسیده و آماده شبیه سازی دینامیکی هستند. سپس این ساختارها در یک جعبه شبیه سازی قرار می گیرند و برهم کنش های آن ها تحت شرایط مشخص فیزیکی بررسی می شود. در این فرآیند، پارامترهای دینامیکی و رفتار تراژکتوری (رفتار دینامیکی نسبت به یک دیگر) به صورت دقیق تحلیل خواهند شد تا

تأثیر پلی اتیلن گلابیکل بر تعامل انسولین با غشاهای زیستی مشخص شود. این رویکرد امکان درک جزئیات مولکولی و مکانیسم‌های عملکردی را فراهم می‌آورد.

اساس محاسباتی در این پژوهش، حل عددی معادلات حرکت نیوتن برای سیستم‌های چندذره‌ای است. نرم‌افزار GROMACS در هر گام زمانی (Time Step)، موقعیت ($\vec{r}$) و سرعت ($\vec{v}$) اتم‌ها را طبق قانون دوم نیوتن محاسبه میکند [۱۹، ۲۰]:

$$\vec{F}_i(t) = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i(t)}{dt^2} \quad (1)$$

که در آن (m_i) جرم اتم است و نیروی وارد بر هر اتم ($\vec{F}_i$) از منفی گرادیان تابع پتانسیل میدان نیرو ($\vec{F}_i = -\nabla v$) به دست می‌آید. در این پژوهش از میدان نیروی CHARMM36m استفاده می‌شود که انرژی پتانسیل کل سیستم را بر اساس رابطه زیر تعیین می‌کند [۲۱]:

$$V_{total} = \sum_{bonds} k_b (b - b_0)^2 + \sum_{angles} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{non-bonded} \left[\epsilon_{ij} \left(\left(\frac{R_{min}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{R_{min}}{r_{ij}} \right)^6 \right) + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right] \quad (2)$$

که در آن که در آن (k_b) ثابت نیروی پیوند (نشان‌دهنده استحکام پیوند)، (b) طول لحظه‌ای پیوند و (b_0) طول تعادلی آن؛ (k_θ) ثابت نیروی زاویه (نشان‌دهنده مقاومت در برابر خمش)، (θ) زاویه لحظه‌ای و (θ_0) زاویه تعادلی آن؛ (ϵ_{ij}) عمق چاه پتانسیل (نشان‌دهنده قدرت جاذبه واندروالسی)، (R_{min}) فاصله بهینه واندروالسی، (q_i و q_j) بارهای جزئی اتمی و (r_{ij}) فاصله بین دو اتم غیرپیوندی است.

در نهایت مراحل اجرایی این پژوهش به منظور شبیه‌سازی سیستم انسولین عامل دار شده با PEG (PEGylated) و غشای زیستی، در ۶ فاز اصلی به شرح زیر انجام می‌پذیرد:

فاز اول: مطالعات کتابخانه‌ای و انتخاب ساختارها: شامل بررسی منابع، استخراج داده‌های مربوط به غشاهای زیستی، پروتئین انسولین و پلی اتیلن گلابیکول از پایگاه‌های داده ساختاری معتبر.

فاز دوم: بهینه‌سازی هندسی و ساخت سیستم اولیه: شامل بهینه‌سازی هندسی ساختارها با استفاده از روش‌های مکانیک کوانتومی (جهت کاهش انرژی) و سپس تولید سیستم یکپارچه (غشا + پروتئین عامل دار شده + حلال و یونها) با استفاده از سرور CHARMM-GUI و میدان نیروی CHARMM36.

فاز سوم: آماده‌سازی و تعادل‌سازی سیستم در نرم افزار GROMACS: شامل انتقال فایل‌های توپولوژی به ابررایانه، انجام حداقل‌سازی انرژی (Energy Minimization)، و اجرای مراحل تعادل‌سازی ترمودینامیکی در دو هنگرد NVT و NPT (تنظیم دما در ۳۱۰ K).

با ترموستات Nosé-Hoover و فشار در ۱ bar با باروستات Parrinello-Rahman. **فاز چهارم:** اجرای شبیه‌سازی تولید (Production Run): حل عددی معادلات حرکت با الگوریتم Leap-Frog و گام زمانی ۲ fs، جهت اجرای شبیه‌سازی نهایی به مدت ۱۰۰ نانو ثانیه و استخراج فایل‌های Trajectory.

فاز پنجم: استخراج و تحلیل داده‌های ترمودینامیکی و ساختاری: استفاده از ابزارهای تحلیل GROMACS و VMD برای محاسبه متغیرهایی نظیر ریشه میانگین مربعات انحراف (RMSD)، تابع توزیع شعاعی (RDF)، ضریب نفوذ با استفاده از MSD، تحلیل پیوندهای هیدروژنی، نیروهای واندروالسی/الکترواستاتیک و بررسی سلامت ساختاری غشا.

ب) متغیرهای پژوهش / پدیده مورد مطالعه (متغیرهای مورد بررسی در قالب یک مدل مفهومی و شرح چگونگی بررسی و اندازه‌گیری متغیرها)

عنوان متغیر	نقش متغیر	نوع متغیر	نحوه اندازه گیری	مقیاس
ضریب نفوذ	وابسته	کمی / پیوسته	از تراژکتوری دینامیک مولکولی در GROMACS بر اساس مدل های ترمودینامیک آماری	سرعت
ویژگی های پلی اتیلن گلابیکول متصل به انسولین	مستقل	کمی / پیوسته	تعریف اولیه ساختار در GROMACS مانند اتصال به (LysB29)، بهینه سازی با مکانیک کوانتومی، تحلیل تراژکتوری در شبیه سازی دینامیک مولکولی	نسبت / نسبی
میزان برهم کنش انسولین عامل دار شده با پلی اتیلن گلابیکول با غشا	وابسته	کمی / پیوسته	محاسبه انرژی پتانسیل و تابع توزیع شعاعی (RDF) در GROMACS، شمارش پیوندهای هیدروژنی با ابزارهای VMD	فاصله، انرژی، تعداد پیوندها
تغییرات ساختار ثانویه انسولین در حضور غشا	وابسته	کمی / پیوسته	محاسبه انحراف جذر میانگین مربعات (RMSD) و سطح دسترسی حلال (SASA) در GROMACS/CHARMM	طول، درصد تغییر
پایداری و سلامت ساختار غشا	وابسته	کمی / پیوسته	محاسبه ضخامت bilayer، ضریب پخش لیپیدی و تغییرات ساختاری با VMD/GROMACS	طول، سرعت، درصد اختلال

پ (جامعه آماری حوزه پژوهش، روش نمونه گیری و روش برآورد حجم نمونه)

شامل حال این پروژه نمی شود.

ج) روش‌های گردآوری داده‌ها: (میدانی، کتابخانه‌ای و غیره) و ابزار گردآوری داده‌ها (پرسشنامه، مصاحبه، مشاهده، اسناد، تکالیف، تجهیزات آزمایشگاهی و بانک‌های اطلاعاتی و شبکه‌های کامپیوتری و ماهواره‌ای و غیره)

روش گردآوری داده‌ها در این تحقیق به صورت مطالعه کتابخانه‌ای خواهد بود که شامل مرور جامع مقالات و منابع علمی مرتبط با شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی است. در این مرحله، ساختارهای مولکولی مورد نظر از جمله انسولین عامل دار شده با پلی اتیلن گلیکول و مدل‌های غشاهای زیستی بر اساس داده‌های موجود در پایگاه‌های ساختار مولکولی و مطالعات پیشین جمع‌آوری و بررسی می‌شوند تا بهترین ساختارها و مدل‌ها برای شبیه‌سازی انتخاب گردد. این فرایند به درک بهتر زمینه پژوهش و اطمینان از اصالت موضوع کمک می‌کند.

ابزار اصلی گردآوری داده‌های شبیه‌سازی، ابر رایانه‌ها و نرم افزار گرومکس (GROMACS) است که انجام محاسبات سنگین دینامیک مولکولی به کار می‌رود. در این نرم‌افزار، با استفاده از قوانین فیزیکی و مکانیک کلاسیک، داده‌های شبیه‌سازی شامل داده‌های ساختار و پارامترهای دینامیکی حاصل می‌شود. نتایج شبیه‌سازی برای تحلیل‌های بعدی استفاده می‌شوند و امکان ارزیابی برهمکنش‌ها، پایداری ساختاری و رفتار ماده را در مقیاس اتمی و زمانی فراهم می‌سازند. این روش کاملاً محاسباتی و غیر تجربی است و برای درک عمیقی از فرآیندهای مولکولی است.

د) روش اجرا

ساختار اولیه سیستم شبیه‌سازی شامل غشای بیولوژیکی، پروتئین انسولین و پلی اتیلن گلیکول، توسط سرور تحت وب CHARMM-GUI تولید می‌شود [۲۲]. این ابزار قدرتمند فرآیندهای پیچیده و طاقت‌فرسای ساخت سیستم‌های بیومولکولی، مانند چینش صحیح لیپیدها، قرار دادن پروتئین در غشا، افزودن مولکول‌های آب و یون‌های خنثی‌کننده با غلظت فیزیولوژیک مناسب را به صورت خودکار و با دقت بالا انجام می‌دهد. فایل‌های خروجی این سرور (فایل‌های ساختار و توپولوژی) مستقیماً برای استفاده در نرم‌افزار GROMACS آماده‌سازی و بر روی سیستم‌های پردازش سریع (HPC) و طی الگوریتم تکرارشونده زیر انجام می‌شود می‌شوند [۱۹]:

۱. مقداردهی اولیه: فراخوانی ساختارهای PDB و فایل‌های توپولوژی (ITP) حاوی پارامترهای میدان نیرو.

۲. الگوریتم انتگرال‌گیر (Integrator): برای حل معادلات دیفرانسیل حرکت و به‌روزرسانی مختصات اتم‌ها در گام‌های زمانی ۲ فمتوثانیه ($\delta t = 2fs$)، از الگوریتم Leap-frog استفاده می‌شود. در این الگوریتم، سرعت‌ها در نیم گام‌های زمانی محاسبه می‌شوند تا پایداری عددی و پایداری انرژی تضمین شود [۲۰]:

$$v\left(t + \frac{1}{2}\delta t\right) = v\left(t - \frac{1}{2}\delta t\right) + \frac{F(t)}{m}\delta t \quad (3)$$

$$r(t + \delta t) = r(t) + v\left(t + \frac{1}{2}\delta t\right)\delta t \quad (4)$$

۳. اعمال شرایط مرزی و ترمودینامیکی: جهت شبیه‌سازی شرایط فیزیولوژیک بدن انسان، از الگوریتم‌های جفت‌شدگی (Coupling) استفاده می‌گردد:

- تثبیت دما در ۳۱۰ کلوین با ترموستات Nose-Hoover، این الگوریتم سیستم فیزیکی ما را به یک "حمام حرارتی" مجازی متصل می‌کند. این کار از طریق افزودن یک درجه آزادی اضافی (fictional degree of freedom) به معادلات حرکت انجام می‌شود. این درجه آزادی، انرژی جنبشی سیستم را به گونه‌ای تنظیم می‌کند که نوسانات دما حول مقدار مطلوب (۳۱۰)

کلون) باقی بماند و توزیع صحیح آماری را تولید کند. ثابت زمانی جفت‌شدگی (coupling time constant) برای این ترموستات $\tau_T = 1 \text{ Ps}$ تنظیم می‌گردد [۲۳].

- تثبیت فشار در ۱ بار با باروستات Parrinello-Rahman (به صورت Semi-isotropic برای غشا). این الگوریتم به جعبه شبیه‌سازی اجازه می‌دهد تا ابعاد خود را به صورت دینامیک تغییر دهد تا فشار داخلی سیستم با فشار مرجع خارجی (۱ بار) برابر شود. مزیت اصلی این روش نسبت به الگوریتم‌های ساده‌تر مانند (Berendsen) این است که نوسانات حجم جعبه به درستی با فیزیک واقعی سیستم تطابق دارد و آنسامبل NPT را به درستی تولید می‌کند. در این پژوهش، از جفت‌شدگی فشار به صورت ناهمسانگرد (Anisotropic) استفاده می‌شود. این تنظیم برای سیستم‌های غشایی حیاتی است، زیرا به جعبه اجازه می‌دهد تا در جهت عمود بر سطح غشا (محور Z) و در صفحه غشا (محورهای XY) به طور مستقل منبسط یا منقبض شود و از ایجاد تنش‌های غیرفیزیکی روی ساختار غشا جلوگیری می‌کند. ثابت زمانی جفت‌شدگی فشار $\tau_T = 5 \text{ Ps}$ در نظر گرفته شده است [۲۳].

و در نهایت این چرخه محاسباتی برای ۵۰۰ نانوثانیه (۲۵۰ میلیون گام) تکرار شده و مسیر حرکت (Trajectory) ذخیره می‌گردد.

۵) روش‌های تجزیه و تحلیل داده‌ها

پس از اجرای شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، داده‌های تولید شده شامل موقعیت‌ها و رفتار مولکول‌ها در طول زمان تحلیل می‌شوند. برای این کار از مدل‌های ترمودینامیک آماری استفاده می‌شود که امکان بررسی توزیع فضایی مولکول‌ها، چگالی، ضریب نفوذ و تابع توزیع شعاعی (RDF) را فراهم می‌آورد. این شاخص‌ها نشان‌دهنده نحوه قرارگیری مولکول‌ها نسبت به یکدیگر در فواصل مختلف و شدت برهم‌کنش‌های به ویژه شامل پیوندهای هیدروژنی هستند.

تحلیل دقیق این پارامترها، امکان درک رفتار دینامیکی و نفوذ مولکول‌ها در سیستم را فراهم می‌سازد و توانایی تشخیص تأثیرات نفوذ در غشا بدون آسیب ساختاری را به ما می‌دهد. به طور خلاصه، این روش‌ها پایه و اساس استخراج رفتارهای مولکولی از داده‌های شبیه‌سازی را تشکیل می‌دهند و کلید فهم بهتر مکانیزم‌های مولکولی پروژه هستند.

استخراج نتایج از فایل‌های Trajectory بر اساس روابط مکانیک آماری انجام می‌شود. مبانی نظری و معادلات کامل این تحلیل‌ها در مراجع استاندارد شبیه‌سازی مولکولی تشریح شده‌اند [۲۱]:

۱. ضریب نفوذ (Diffusion Coefficient): برای بررسی اثر پلی اتیلن گلیکول بر تحرک‌پذیری انسولین و سیالیت غشا، از رابطه انیشتین و میانگین جابجایی مربعی (MSD) استفاده می‌شود:

$$D = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{6t} \langle |r(t) - r(0)|^2 \rangle \quad (۵)$$

۲. تابع توزیع شعاعی (RDF): برای تعیین دقیق نحوه قرارگیری و برهم‌کنش مولکول‌های آب یا سرهای لیپیدی در اطراف پروتئین از رابطه زیر استفاده می‌شود که احتمال یافتن ذره در فاصله r را نشان می‌دهد:

$$g(r) = \frac{v}{N^2} \langle \sum_i \sum_{j \neq i} \delta(r - r_{ij}) \rangle \quad (6)$$

اعتبارسنجی نتایج شبیه‌سازی و تحلیل خطا

در پژوهش‌های مبتنی بر شبیه‌سازی دینامیک مولکولی (MD)، رویکرد اعتبارسنجی با پژوهش‌های تجربی متفاوت است. اگرچه مقایسه با داده‌های آزمایشگاهی (In vitro/In vivo) یکی از روش‌های تایید نتایج است، اما در بسیاری از سیستم‌های نانومقیاس (نظیر سیستم مورد مطالعه در این پژوهش)، محدودیت‌های دستگاهی مانع از ثبت دقیق رفتار اتمی در مقیاس زمانی پیکوثانیه و نانوثانیه می‌شود. در واقع، رسالت اصلی دینامیک مولکولی، پر کردن همین خلأ آزمایشگاهی و پیش‌بینی پدیده‌هایی است که مشاهده تجربی آن‌ها با وضوح اتمی امکان‌پذیر نیست و در مواردی که داده تجربی مستقیم برای سامانه مورد مطالعه در دسترس نباشد، اعتبار نتایج از طریق انطباق با اصول شناخته‌شده فیزیکی و بررسی سازگاری خروجی‌ها با رفتار مورد انتظار زیست‌مولکولی ارزیابی می‌شود. اعتبارسنجی این پژوهش بر پایه‌ی دو اصل اساسی «قوانین بنیادین فیزیک» و «تحلیل خطای آماری» بنا شده است:

۱. قطعیت بر پایه قوانین مکانیک کلاسیک:

برخلاف روش‌های آماری و تصادفی مانند مونت کارلو که بر اساس تولید داده‌های تصادفی عمل می‌کنند، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی بر پایه قوانین اثبات‌شده فیزیک و مکانیک نیوتنی استوار است. در این روش، مسیر حرکت ذرات (Trajectory) در هر گام زمانی از طریق انتگرال‌گیری از معادلات حرکت نیوتن و محاسبه دقیق میدان نیرو به دست می‌آید. از آنجا که این فرآیند بر مبنای اصول بنیادین ترمودینامیک و سینتیک است، در صورت استفاده از میدان نیروی (Force Field) استاندارد و تنظیمات صحیح، نتایج ذاتاً دارای اعتبار فیزیکی هستند.

۲. همگرایی سیستم و تحلیل خطای آماری (تکرارپذیری):

برای اطمینان کامل از صحت نتایج و جلوگیری از خطاهای تصادفی، از روش «تحلیل خطای آماری» استفاده خواهد شد. به این منظور، شبیه‌سازی‌ها به صورت تکرارهای مستقل با توزیع سرعت‌های اولیه متفاوت انجام می‌شوند. سپس، انحراف معیار و خطای استاندارد پارامترهای کلیدی (مانند انرژی کل، دما، فشار و تغییرات ساختاری نظیر RMSD) ارزیابی می‌گردد. شرط پذیرش و اعتبار نتایج در این پژوهش، رسیدن سیستم به همگرایی و قرار داشتن میزان خطا در محدوده مجاز علمی است. چنانچه واریانس نتایج بین تکرارهای مختلف از حد استاندارد فراتر رود، شبیه‌سازی فاقد اعتبار تلقی شده و پس از بازمینی پارامترها، مجدداً اجرا خواهد شد. این رویکرد، یک استاندارد کاملاً پذیرفته‌شده در مقالات معتبر بین‌المللی برای اعتبارسنجی سیستم‌های محاسباتی است.

۱۰- ضوابط اخلاقی:

شامل حال این پروژه نمی‌شود.

۱۱- استفاده از امکانات آزمایشگاهی و کارگاهی واحد

- آیا برای انجام پژوهش‌ها نیاز به استفاده از امکانات آزمایشگاهی و کارگاهی واحد دانشگاهی می‌باشد؟

بلی ☒ خیر ☐

- در صورت نیاز به امکانات آزمایشگاهی و کارگاهی لازم است نوع آزمایشگاه و کارگاه، تجهیزات، مواد و وسایل مورد نیاز در این قسمت مشخص گردد.

نوع آزمایشگاه و یا کارگاه	تجهیزات مورد نیاز	مواد و وسایل	مقدار مورد نیاز
سایت ابر کامپیوتر	ابر کامپیوتر	ابر کامپیوتر	۱ عدد

- آیا برای انجام تحقیقات نیاز به حمایت از سایر مراکز خارج از واحد علوم و تحقیقات می‌باشید؟

بلی ☒ خیر ☐

- در صورت نیاز نام مراکز و نحوه حمایت (مالی، امکانات و تجهیزات و ...) مشخص گردد.

نیاز به سیستم ابر رایانه از دانشگاه‌های نظیر امیرکبیر وجود دارد.

۱۲- فهرست منابع و مآخذ (فارسی و غیر فارسی) مورد استفاده در طرح پیشنهادی پژوهش: (منابع به روش A.P.A (آخرین نسخه) و با کمک نرم‌افزارهای مآخذنویسی تنظیم گردد).

- Gorai, B. and H. Vashisth, *Progress in simulation studies of insulin structure and function*. Frontiers in endocrinology, 2022. **13**: p. 908724.
- Webber, M.J., et al., *Supramolecular PEGylation of biopharmaceuticals*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2016. **113**(50): p. 14189-14194.
- Yang, C., D. Lu, and Z. Liu, *How PEGylation enhances the stability and potency of insulin: a molecular dynamics simulation*. Biochemistry, 2011. **50**(13): p. 2585-2593.
- Lawrence, P.B. and J.L. Price, *How PEGylation influences protein conformational stability*. Current opinion in chemical biology, 2016. **34**: p. 88-94.
- Mastrotto, F., et al., *Physical PEGylation to prevent insulin fibrillation*. Journal of pharmaceutical sciences, 2020. **109**(1): p. 900-910.
- Hinds, K.D. and S.W. Kim, *Effects of PEG conjugation on insulin properties*. Advanced drug delivery reviews, 2002. **54**(4): p. 505-530.
- Lee, H. and R.W. Pastor, *Coarse-grained model for PEGylated lipids: effect of PEGylation on the size and shape of self-assembled structures*. The Journal of Physical Chemistry B, 2011. **115**(24): p. 7830-7837.
- Pinholt, C., et al., *Influence of PEGylation with linear and branched PEG chains on the adsorption of glucagon to hydrophobic surfaces*. European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, 2011. **77**(1): p. 139-147.
- Johnson, S.N., et al., *Multimeric insulin desensitizes insulin-specific B cells*. ACS Applied Bio Materials, 2020. **3**(9): p. 6319-6330.
- Torosantucci, R., et al., *Plain and mono-pegylated recombinant human insulin exhibit similar stress-induced aggregation profiles*. Journal of pharmaceutical sciences, 2011. **100**(7): p. 2574-2585.
- Liu, M., et al., *Engineering of a biologically active insulin dimer*. Journal of medicinal chemistry, 2021. **64**(23): p. 17448-17454.
- Hinds, K.D., et al., *PEGylated insulin in PLGA microparticles. In vivo and in vitro analysis*. Journal of controlled release, 2005. **104**(3): p. 447-460.

13. Jia, Y., A. Fernandez, and J. Sampath, *PEGylation of insulin and lysozyme to stabilize against thermal denaturation: a molecular dynamics simulation study*. The Journal of Physical Chemistry B, 2023. **127**(31): p. 6856-6866.
14. Tanwir, K., *Examining the Effect of Poly (Ethylene Glycol) and Non-Specific Insulin Binding on the Phase Behaviour of PEGylated Phosphocholine Membrane Models*. 2016.
15. Coolich, M.K., et al., *PEGylated insulin loaded complexation hydrogels for protected oral delivery*. Journal of Controlled Release, 2023. **364**: p. 216-226.
16. Zeng, Z., et al., *Di-PEGylated insulin: A long-acting insulin conjugate with superior safety in reducing hypoglycemic events*. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2024. **14**(6): p. 2761-2772.
17. Bunker, A. and T. Róg, *Mechanistic understanding from molecular dynamics simulation in pharmaceutical research 1: drug delivery*. Frontiers in Molecular Biosciences, 2020. **7**: p. 604770.
18. Lee, H., *Molecular simulations of PEGylated biomolecules, liposomes, and nanoparticles for drug delivery applications*. Pharmaceutics, 2020, **12** (6), 533. Adv. Sci, 2022. **9**: p. 2105506.
19. Abraham, M.J., et al., GROMACS: High performance molecular simulations through multi level parallelism from laptops to supercomputers. SoftwareX, 2015. **1**: p. 19-25.
20. Allen, M.P. and D.J. Tildesley, *Computer simulation of liquids*. 1987, Clarendon Press Oxford.
21. Huang, J., et al., CHARMM36m: an improved force field for folded and intrinsically disordered proteins. Nature methods, 2017. **14**(1): p. 71-73.
22. Jo, S., et al., CHARMM-GUI: a web-based graphical user interface for CHARMM. Journal of computational chemistry, 2008. **29**(11): p. 1859-1865.
23. Bussi, G., D. Donadio, and M. Parrinello, Canonical sampling through velocity rescaling. The Journal of chemical physics, 2007. **126**(1).

۱۳- زمان بندی انجام پژوهش پس از زمان تصویب پروپوزال تا دفاع نهایی

تاریخ شروع پژوهش:	مدت زمان انجام تحقیق (ماه)	تاریخ اتمام و دفاع نهایی
۱۴۰۴ / ۰۷ / ۰۱	۱۰	۱۴۰۵ / ۰۵ / ۰۱

۱۴- پیش بینی زمان بندی فعالیت ها و مراحل اجرایی پژوهش از زمان تصویب تا دفاع نهایی

ردیف	شرح فعالیت	زمان کل (ماه)	زمان اجرا به ماه																							
			۲۴	۲۳	۲۲	۲۱	۲۰	۱۹	۱۸	۱۷	۱۶	۱۵	۱۴	۱۳	۱۲	۱۱	۱۰	۹	۸	۷	۶	۵	۴	۳	۲	۱
۱	مطالعه منابع، مقالات مروری و تخصصی	۱																								x
۲	بهینه سازی کوانتومی و ساخت سیستم	۱																							x	
۳	آماده سازی و تعادل سازی ترمودینامیکی	۱																						x		
۴	اجرای شبیه سازی اصلی	۲																				x	x			
۵	تحلیل داده ها (RMSD)، RDF، ضریب نفوذ و پایداری غشا)	۲																	x	x						
۶	جمع بندی، نگارش رساله و دفاع نهایی	۲																x	x							
	طول مدت پیش بینی اجرای پژوهش	۹																								

- توجه: ۱- زمان و نوع فعالیت‌های اجرایی رساله، حتی‌الامکان باید با مندرجات جدول منطبق باشد.
- ۲- حداقل زمان قابل قبول برای پیش‌بینی مراحل مطالعاتی و اجرایی پایان نامه ارشد ۶ ماه و حداکثر ۱۲ ماه می‌باشد.

بسمه تعالی
دانشگاه آزاد اسلامی

فرم سازمان مرکزی

تاریخ:
شماره:
پیوست:

فرم الف - فرم اطلاعات پایان نامه ارشد

نام واحد دانشگاهی: واحد علوم و تحقیقات	
عنوان پایان نامه: بررسی برهمکنش‌های انسولین عامل دار شده با پلی اتیلن گلیکول در حضور غشای بیولوژیکی: یک مطالعه شبیه سازی دینامیک مولکولی	
نام و نام خانوادگی دانشجو:	شماره دانشجویی:
رشته تحصیلی: کد رشته: پزشکی رشته فرعی: علوم انسانی رشته فرعی: فنی و مهندسی رشته فرعی: کشاورزی رشته فرعی: علوم پایه رشته فرعی: هنر رشته فرعی:	
نام و نام خانوادگی استاد راهنما ۱: مرتبه علمی:	
کد شناسایی استاد راهنما: رشته تحصیلی:	
نام و نام خانوادگی استاد راهنما ۲: مرتبه علمی:	
کد شناسایی استاد راهنما: رشته تحصیلی:	
نام استاد مشاور ۱: مرتبه علمی: کد شناسایی استاد مشاور ۱: رشته تحصیلی:	نام استاد مشاور ۲: مرتبه علمی: کد شناسایی استاد مشاور ۲: رشته تحصیلی:

تذکره: این فرم باید توسط دانشجو تکمیل شود.

با توجه به اینکه پژوهش‌های انجام شده در حیطه زیست پزشکی به منظور رعایت و بکارگیری اصول و موازین اخلاقی در پژوهش‌های انسانی و حیوانی، حفظ حقوق پژوهشگران و آزمودنی‌ها در بررسی‌های انجام شده و انتشار نتایج، چاپ مقالات در تعدادی از مجلات داخلی و خارجی و همچنین اخذ حمایت‌های تشویقی از برخی نهادها نیاز به اخذ کد اخلاق دارند. برخی از موضوعات نیازمند به اخذ کد اخلاق عبارتند از:

۱- موضوعات مشتمل بر آزمودنی انسان

- * موضوعات مرتبط با بررسی‌های مستقیم یا غیر مستقیم فیزیولوژیکی بر روی انسان‌ها (بررسی اثرات داروهای مختلف، کارآزمایی‌های بالینی)، مکمل‌های غذایی و فعالیت‌های ورزشی بر روی انسان
- * موضوعات مرتبط با بررسی اعضا و نمونه‌های جدا شده از انسان (پژوهش در مورد گامت و رویان، ژنتیک پزشکی، سلول‌های بنیادی و اخذ نمونه‌های خون، سلول، مایع مغزی نخاعی و اسپرم)
- * موضوعات مرتبط با بررسی‌های مستقیم یا غیر مستقیم روانی و ذهنی بر روی انسان‌ها (مداخلات آموزشی، مطالعات رفتاری، سبک زندگی، عملکردی و مدیریتی)
- * موضوعات مرتبط با در معرض خطر قرار گرفتن انسان‌ها و محیط زیست آن‌ها مانند کار بر روی بیماری‌های عفونی، مواد سرطان‌زا و ترکیبات زیان‌آور.
- * موضوعات مرتبط با مطالعه بر روی گروه‌های آسیب‌پذیر (مانند بررسی‌های انجام شده روی بیماران اسکیزوفرنی، سندرم داون و ...)

۲- موضوعات مشتمل بر آزمودنی حیوان

- * این موضوعات شامل استفاده از هر نوع و هر تعداد حیوان آزمایشگاهی برای تمامی بررسی‌های مستقیم و غیر مستقیم، اخذ نمونه‌های مختلف، استفاده از مواد زیان‌آور برای پژوهشگر و آسیب‌های محیط زیستی ناشی از پژوهش می‌باشد. لذا خواهشمند است با در نظر گرفتن مطالب فوق، مجریان محترم در روند اخذ کد اخلاق قرار گیرند. لطفاً در نظر داشته باشید:
- * در صورت نیاز به اخذ کد اخلاق، بلافاصله بعد از تصویب پروپوزال و قبل از شروع کار عملی مدارک مورد نیاز به یکی از کمیته‌های اخلاق تابعه وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ارجاع شود.
- * عطف به نامه شماره ۷۰۰/۵۰۱۴/د مورخ ۱۳۹۷/۱۱/۲۳ دبیرخانه کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی، کداخلاق برای پژوهش‌های در حال انجام، پایان یافته و یا مقالات آماده چاپ به هیچ عنوان صادر نمی‌شود.
- * کد اخلاق در واحدها، از طریق کمیته اخلاق پزشکی مستقر در واحد، صادر می‌گردد.

امضای اساتید راهنما

امضای مدیر گروه تخصصی



فرم تعهد استاد راهنما، مشاور و دانشجو در انتشار نتایج حاصل از پایان نامه دانشجو

اینجانب **استاد راهنما** پایان نامه آقای / خانم دانشجوی رشته مقطع کارشناسی ارشد **متعهد می شوم** جهت حفظ و رعایت حقوق دانشگاه و نیز تعلق گرفتن امتیاز پژوهشی، انتشار نتایج حاصل از پایان نامه را به نام دانشگاه انجام دهم و نام دانشگاه را دقیقاً بعنوان آدرس اصلی بصورت زیر ذکر نمایم:

گروه، واحد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهر، ایران
Department of □ □ .C., Islamic Azad University, City, Iran

به عنوان نمونه آدرس دهی واحد تهران شمال و واحد علوم و تحقیقات به شرح ذیل می باشد.

North Tehran Branch == □ □ = N T

Science and Research Branch == □ □ = S R

تاریخ و امضاء استاد راهنما

تاریخ و امضاء دانشجو

- استعلام موضوع از سایت ایران داک / اصالت سنج دانشگاه آزاد / سیکا، مورد بررسی قرار گرفت و موضوع طرح پیشنهادی پژوهش با پژوهش های قبلی مشابهت ندارد.

- رعایت کامل منشور اخلاق پژوهش از جمله اصالت طرح پیشنهادی پژوهش و پایان نامه، عدم انجام هرگونه سرقت علمی و کپی برداری.

تاریخ و امضاء

تأیید اساتید راهنما

نظر شورای بخش دانشی (گروه تخصصی)				
امضا	نظر	پایه	مرتبه	نام و نام خانوادگی
	☐ تأیید ☐ رد ☐ تأیید با اصلاح			
	☐ تأیید ☐ رد ☐ تأیید با اصلاح			
	☐ تأیید ☐ رد ☐ تأیید با اصلاح			
	☐ تأیید ☐ رد ☐ تأیید با اصلاح			
	☐ تأیید ☐ رد ☐ تأیید با اصلاح			

دلایل عدم تأیید:

رئیس بخش دانشی (مدیر گروه تخصصی):

تاریخ:

امضا: