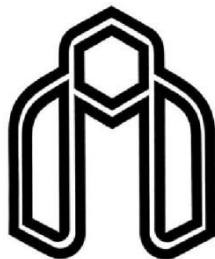


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

گروه شیمی فیزیک

عنوان:

آنالیز انرژی اتصال داروهای ایمنی (Imine) پیشنهاد شده برای درمان سرطان

سینه با استفاده از روش ONIOM

دانشجو:

محمد سلطانی

استاد راهنما:

دکتر محسن سرگلزایی

پایان نامه جهت اخذ درجه‌ی کارشناسی ارشد

بهمن ۹۶

شماره: ۱۷۲۴
تاریخ: ۱۶/۱۲/۹۵

باسمه تعالی



مدیریت تحصیلات تکمیلی

فرم شماره (۳) صورتجلسه نهایی دفاع از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد

با نام و یاد خداوند متعال، ارزیابی جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم / آقای محمد سلطانی با شماره دانشجویی ۹۴۰۹۴۸۴ رشته شیمی گرایش شیمی فیزیک تحت عنوان آنالیز انرژی اتصال داروهای ایمنی (Imine) پیشنهاد شده برای درمان سرطان سینه با استفاده از روش ONIOM که در تاریخ ۹۶/۱۱/۹ با حضور هیأت محترم داوران در دانشگاه صنعتی شاهرود برگزار گردید به شرح ذیل اعلام می گردد:

قبول (با درجه: ☒ مردود) ☐ مردود			
نوع تحقیق: ☒ نظری ☐ عملی			
عضو هیأت داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی	امضاء
۱- استاد راهنمای اول	دکتر محسن سرگلزایی	استادیار	
۲- استاد راهنمای دوم	-	-	-
۳- استاد مشاور	-	-	-
۴- نماینده تحصیلات تکمیلی	دکتر اسماعیل سلیمانی	دانشیار	
۵- استاد ممتحن اول	دکتر حسین نیکوفرد	دانشیار	
۶- استاد ممتحن دوم	دکتر زینب موسوی تکیه	استادیار	



نام و نام خانوادگی رئیس دانشکده: دکتر مهدی میرزایی

تاریخ و امضاء و مهر دانشکده:

تبصره: در صورتی که کسی مردود شود حداکثر یکبار دیگر (در مدت مجاز تحصیل) می تواند از پایان نامه خود دفاع نماید (دفاع

مجدد نباید زودتر از ۴ ماه برگزار شود).

با احترام تقدیم به:

پدرم، اول استادم، که همواره چتر محبتش بر سرم است بزرگواری که

الفبای زندگی را از او آموختم.

مادرم، بلند تکیه گاهم، که دامن پر مهرش یگانه پناهم است مهربانی که عشق

ورزیدن را از او آموختم.

و تقدیم به

همسر عزیزم، دلیل بودنم، که در تکمیل تحصیل مشوقم بود.

دلبنده عزیزم، امیر رضا، امیدبخش جانم که آسایش او آرامش من است.

سپاس‌گزاری

سپاس مخصوص خداوند مهربان که به انسان توانایی و دانایی بخشید تا به بندگانش

شفقت ورزد، مهربانی کند و در حل مشکلاتشان یاری‌شان نماید. از راحت خویش بگذرد

و آسایش هم نوعان را مقدم دارد، با او معامله کند و در این خلوص انباز نگیرد و خوش

باشد که پروردگار سمیع و بصیر است.

سپاس ایزد منان که به من این فرصت را داد تا به این مرحله از علم رسیده و از هیچ

محبتی دریغ نکرد و در تمام مراحل زندگی‌ام مرا قوت قلب بود.

اینک که به لطف خداوند منان تدوین این پایان‌نامه را به اتمام رسانده‌ام لازم می‌دانم

از استاد فاضل و اندیشمند جناب آقای دکتر محسن سرگلزایی به عنوان استاد راهنما که

همواره نگارنده را مورد لطف و محبت خود قرار داده‌اند، تشکر و قدردانی نمایم. در

پایان نیز از تمامی دوستان خوبم که در این مدت بامحبت‌ها و همدلی‌هایشان همراه من

بودند بی‌نهایت سپاسگزارم

تهدنامه

اینجانب **محمد سلطانعلی** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی فیزیک دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان‌نامه آنالیز انرژی اتصال داروهای ایمینی (Imine) پیشنهادشده برای درمان سرطان سینه با استفاده از روش **ONIOM** تحت راهنمایی جناب آقای دکتر محسن سرگلزایی متعهد می‌شوم.

- تحقیقات در این پایان‌نامه 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 پایان‌نامه 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 پایان‌نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان‌نامه رعایت می‌گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان‌نامه ، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است .
- در کلیه مراحل انجام این پایان‌نامه، 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 می‌باشد . این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود .

استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان‌نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی‌باشد.

چکیده

بعضی از داروهای ایمنی به ناحیه‌ی اتصال لیگاند (LBD) گیرنده‌ی استروژن آلفا متصل می‌شوند. از طرف دیگر بررسی قدرت اتصال دارو مهم می‌باشد چون باعث تغییر صورت‌بندی در گیرنده‌ی استروژن می‌شود. لذا ما از روش محاسباتی اونیوم (ONIOM) برای به دست آوردن انرژی اتصال دارو استفاده کردیم. در این مطالعه روش اونیوم سه لایه (PM6:Amber; M06-2X/6-31+G*) برای بررسی اتصال دارو مورد استفاده قرار گرفت. مدل‌های اولیه، توسط سایت‌های به‌دست آمده از سرور Hot spot wizard ساخته شد و قسمت ابتدا و انتهای اسیدآمین‌های این مدل‌ها توسط عامل‌های شیمیایی مناسب بسته شد. مقادیر انرژی اتصال نشان می‌دهد که قوی‌ترین اتصال مربوط به داروی 4,4'-((o-tolylimino)methylene)diphenol و ضعیف‌ترین اتصال مربوط به داروی 4,4'-(((2-chlorophenyl)imino)methylene)diphenol می‌باشد. همچنین در این تحقیق مشخص شد که انرژی اتصال وابسته به گروه‌های استخلافی داروهای مورد بررسی می‌باشد. علاوه بر این انرژی برهم‌کنش بین دارو و اسیدآمین‌های اطرافش توسط روش B3LYP/6-31G* محاسبه شد. گروه‌های الکترون دهنده باعث افزایش رزونانس در ساختار دارو شده و چرخش مولکول را جهت ایجاد پیوند هیدروژنی مناسب می‌کنند. داده‌های انرژی برهم‌کنش نشان داد که قدرت اتصال دارو، وابسته به پیوند هیدروژنی بین باقیمانده‌های Arg394, GLu353 و Thr347 و همچنین برهم‌کنش آبگریز با سایر باقیمانده‌های تشخیص داده شده توسط سرور Hotspot Wizard می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: سرطان سینه، ناحیه اتصال لیگاند (LBD)، گیرنده‌ی استروژن، روش

اونیوم (ONIOM)، انرژی برهم‌کنش، سرور Hotspot Wizard

نتایج حاصل از این پایان نامه در یک مقاله تحت عنوان

**ONIOM Study of Binding Affinity of Breast Cancer Imine Drugs to Estrogen
Receptor- α**

در بیستمین کنفرانس شیمی فیزیک ایران، دانشگاه اراک، در مردادماه ۱۳۹۶ ارائه گردید.

فهرست مطالب

فصل اول: مبانی نظری.....	۱
۱-۱- مقدمه.....	۲
۲-۱- سرطان سینه.....	۲
۱-۲-۱- انواع سرطان سینه.....	۴
۲-۲-۱- علائم سرطان سینه.....	۴
۳-۲-۱- مراحل و روش‌های درمان سرطان سینه.....	۵
۳-۱- گیرنده‌های هسته‌ای.....	۶
۳-۱-۱- ساختار گیرنده‌های هسته‌ای.....	۷
۳-۱-۲- عملکرد گیرنده‌های هسته‌ای.....	۸
۳-۱-۳-۱- مکانیسم عمل گیرنده‌های همودیمر.....	۹
۳-۱-۳-۲- مکانیسم عمل گیرنده‌های هترودیمر.....	۹
۴-۱- گیرنده‌های/استروئیدی و ریز RNAها.....	۱۰
۵-۱- گیرنده‌های پروژسترون و ریز RNAها.....	۱۱
۶-۱- مکانیسم عمل گیرنده/استروژن آلفا.....	۱۲
۷-۱- شیمی محاسباتی.....	۱۶
۷-۱-۱- روش‌های مبتنی بر مکانیک مولکولی.....	۱۷
۷-۱-۲- روش‌های مبتنی بر ساختار الکترونی.....	۱۸
۷-۱-۲-۱- روش‌های نیمه تجربی.....	۱۸
۷-۱-۲-۲- روش آغازین.....	۱۹
۷-۱-۲-۲-۱- الف: روش میدان خودسازگار هارتری فاک (HF- SCF).....	۲۰
۷-۱-۲-۲-۱- ب: همبستگی الکترونی.....	۲۱

۲۳	۱-۲-۷-۳- روش نظریه تابعی چگال.....
۲۵	۱-۲-۷-۳- الف: نظریه تابعی چگال وابسته به زمان.....
۲۵	۱-۸-۱- مجموعه‌های پایه.....
۲۶	۱-۸-۱- مجموعه پایه حداقل یا کمینه.....
۲۶	۱-۸-۲- مجموعه پایه دارای توابع نفوذی.....
۲۷	۱-۸-۳- مجموعه پایه قطبش پذیر.....
۲۷	۱-۹- تئوری محاسبات مکانیک کوانتومی.....
۳۳	۱-۱۰- میدان نیروی/مبر.....
۳۵	۱-۱۱- روش ترکیبی/ونیوم (ONIOM).....
۳۸	۱-۱۲- سرور Hotspot wizard.....
۳۹	۱-۱۳- نرم/فزارهای محاسباتی.....
۳۹	۱-۱۳-۱- نرم/فزار گوسین.....
۴۰	۱-۱۳-۲- نرم/فزار گوس ویوو.....
۴۳	فصل دوم: روش محاسباتی.....
۴۴	۲-۱- داروهای مورد مطالعه.....
۴۴	۲-۲- روش محاسباتی.....
۴۷	فصل سوم: بحث و نتیجه گیری.....
۴۸	۳-۱- اطلاعات استخراجی از فایل PDB.....
۶۸	۳-۲- نتیجه گیری.....
۶۹	۳-۳- آینده نگری.....
۷۰	منابع.....

فهرست جدول‌ها

جدول (۱-۳): پاکت‌های تشخیص داده شده برای پروتئین DVS 5.....	۴۹
جدول (۲-۳): باقیمانده‌های مربوط به پاکت با درصد ارتباط صد.....	۵۱
جدول (۳-۳): نامگذاری سه حرفی و یک حرفی اسیدهای آمینه.....	۵۴
جدول (۴-۳): ساختن پاکت‌ها به کمک سرور Hotspot Wizard برای پروتئین ۱ تا ۶.....	۵۴
جدول (۵-۳): انرژی اتصال (BE)، انرژی تغییر شکل (DEF)، انرژی برهم کنش (INT) برای مدل‌های مورد مطالعه.....	۵۸
جدول (۶-۳): انرژی برهم کنش بین دارو و پاکت محاسبه شده با روش B3LYP و تابع پایه G^{**} 31-6.....	۶۳

فهرست شکل ها

- شکل (۱-۱): ساختار گیرنده آلفا ۳
- شکل (۲-۱): ساختار کلی گیرنده ی استروئیدی ۳
- شکل (۳-۱): کنترل بیان ژن ها توسط پروژسترون گیرنده (PR) با استفاده از دو مکانیسم مختلف در ناحیه UTR ژن های هدف ۱۲
- شکل (۴-۱): چگونگی کنترل فعالیت گیرنده آلفا ۱۳
- شکل (۵-۱): مدل تکثیر سلولی (D) و مدل تکثیر سلولی شاخه ای (E) ۱۴
- شکل (۶-۱): طبقه بندی لیگندهای گیرنده آلفا ۱۵
- شکل (۷-۱): بهینه سازی توسط روش ریز تکرارهای مکانیک مولکولی ۳۷
- شکل (۸-۱): سرور محاسباتی hotspot wizard ۳۹
- شکل (۱-۲): ساختار داروهای مورد بررسی ۴۴
- شکل (۲-۲): مدل ساخته شده برای پروتئین ۵DVS جهت انجام محاسبات اونیوم ۴۴
- شکل (۱-۳): ساختار پروتئین همراه با سایت اتصال تشخیص داده شده به رنگ زرد ۵۰
- شکل (۲-۳): پروتئین 5 DVS همراه با ساختار دوم آن ۵۲
- شکل (۳-۳): ساختار کریستالی دومین اتصال لیگاند گیرنده استروژن همراه با سایت اصلی آن ۵۵
- شکل (۴-۳): گروه های استیل و متیل برای بستن اسید آمینه ها در پاکت اصلی ۵۵
- شکل (۵-۳): زاویه سای و فی در پیوند پپتیدی ۵۶
- شکل (۶-۳): نمودار رامچاندرا ن مربوط به پروتئین DVS ۵۶
- شکل (۷-۳): نمایش مدلهای استفاده شده برای محاسبات اونیوم ۶۲
- شکل (۸-۳): نمودار انرژی برهم کنش داروهای مورد بررسی با اسید آمینه های پاکت اصلی ۶۷

فصل اول

مبانی نظری

سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان و بیشترین علت مرگ ناشی از سرطان در بین زنان می‌باشد. روش‌های جدید مثل ماموگرافی و نمونه‌برداری سوزنی میزان تشخیص این بیماری را افزایش داده است، اما متأسفانه تغییر قابل ملاحظه‌ای در میزان مرگ‌ومیر این بیماران در طول ۶۰ سال گذشته رخ نداده است [۱]. از سالیان پیش این امر شناخته شده است که بعضی از سرطان‌های پستان به درمان‌های هورمونی پاسخ می‌دهند. امروزه ثابت شده است که در حدود نیمی از سلول‌های سرطان سینه دارای گیرنده‌های استروژن و پروژسترون می‌باشند که حضور این گیرنده‌ها باعث رشد تومور می‌شود [۲]. مطالعه‌های متعددی نشان می‌دهند که بیماران مبتلا به سرطان پستان که از نظر گیرنده استروژن مثبت می‌باشند، با درمان‌های ضد استروژن از طول عمر بیشتری نسبت به بیماران فاقد گیرنده فوق برخوردار می‌باشند. امروزه اندازه‌گیری میزان گیرنده‌های استروژن و پروژسترون به‌طور وسیعی برای اهداف درمانی و تعیین پیش‌آگهی در سرطان سینه انجام می‌گیرد [۳]. یک روش استاندارد برای اندازه‌گیری میزان این گیرنده‌ها، روش بیوشیمیایی با استفاده از بافت تازه تومور می‌باشد. روش دیگر، روش ایمونوهیستوشیمی^۱ با استفاده از پادتن‌های ضد گیرنده‌های هورمونی بر روی مقاطع بافتی، روش نسبتاً جدیدی برای بررسی وضعیت این گیرنده‌ها است. مطالعه‌ها نشان می‌دهند که هماهنگی‌های زیادی بین نتایج این دو روش وجود دارد و مزایایی نیز برای روش ایمونوهیستوشیمی نسبت به روش بیوشیمیایی بیان شده است [۴].

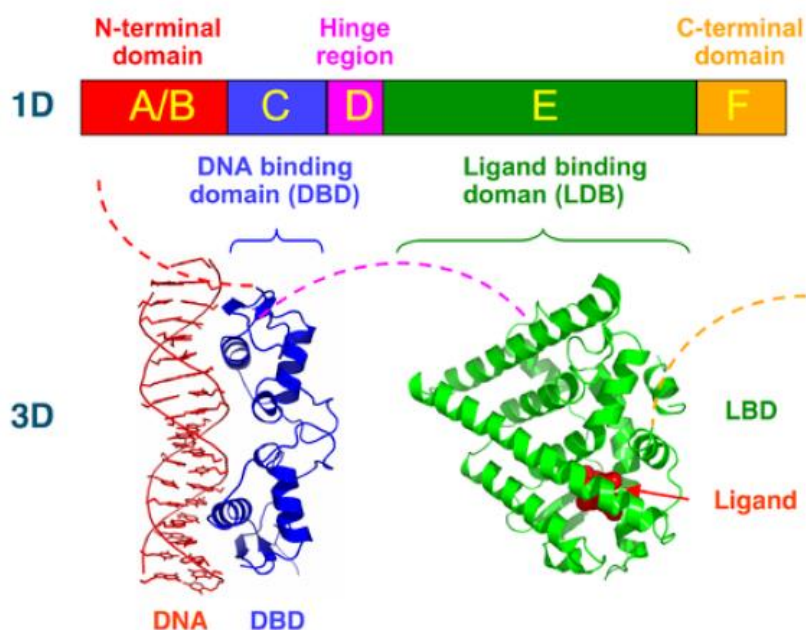
۱-۲ - سرطان سینه

سرطان سینه، رشد بدخیم سلول‌های سرطانی در بافت پستان است. در این بیماری سلول‌ها به‌صورت کنترل نشده‌ای رشد می‌کنند. سرطان سینه یکی از بیماری‌های مهم در میان زنان می‌باشد که یکی از هر ده زن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. یکی از فاکتورهای مهمی که باعث خطر سرطان سینه می‌شود مقدار زیادی

^۱ -Imino Histochemistry

هورمون استروژن در بدن است [۱۰-۱۵].

گیرنده استروژن در سلول‌های سینه یک پروتئین می‌باشد که در اثر اتصال لیگاند، سیگنال‌هایی را ایجاد می‌کند، این پروتئین چهار ناحیه مهم دارد که شامل قسمت انتهایی N (A تا B)، قسمت اتصال DNA (C)، قسمت لولایی (D) و قسمت اتصال لیگاند (E) می‌باشد که در شکل (۱-۱) نشان داده شده است.



شکل (۱-۱): ساختار گیرنده ی استروژن آلفا

منظور از (1D) یعنی تصویر یک بعدی و (3D) یعنی تصویر سه بعدی است. اتصال دارو به ال بی دی باعث تغییر صورت بندی در پروتئین گیرنده می‌شود در اثر تکرار این تغییرات نهایتاً یک ژن خاص تولید می‌گردد [۱۱-۱۴].

چندین دارو برای سرطان سینه سنتز شده‌اند که یکی از آن‌ها داروهای ایمنی می‌باشد، این داروها به ال بی دی گیرنده ی استروژن وصل می‌شوند [۱۵]. چون تغییر صورت بندی گیرنده استروژن وابسته به قدرت اتصال داروهای مورد استفاده است [۱۶]. در این تحقیق از روش محاسباتی اونیوم سه لایه [۱۷-۱۹] برای بدست آوردن قدرت اتصال شش داروی سرطان سینه استفاده شد ساختارهای بهینه شده به منظور به دست آوردن انرژی برهم کنش بین دارو و پاکت (مجموعه اسیدهای آمینه کلیدی) تشخیص داده شده توسط سرور

Hotspot Wizard با استفاده از روش محاسباتی سطح بالا مورد بررسی قرار گرفت.

۱-۲-۱- انواع سرطان سینه

▪ سرطان مجرای (DCIS)^۱

سرطان مجرایی ۸۵ تا ۹۰ درصد افراد مبتلا به سرطان سینه، دچار این نوع سرطان هستند. در این نوع، فقط در داخل مجرای سینه، سلول‌های سرطانی رشد می‌کنند [۲۰].

▪ سرطان لوبولی (LCIS)^۲

۸ درصد افراد مبتلا به سرطان سینه، دچار سرطان لوبولی هستند. شیر مادر درون این لوبول‌ها جمع می‌شود. همیشه پر شدن این لوبول‌ها، نشانه سرطان سینه نمی‌باشد. وجود توده‌ی سفت، تورم، تغییر ظاهر سینه و برگشتگی نوک سینه همگی جزو علائم این نوع سرطان می‌باشند. از طریق بیوپسی^۳ سینه و نمونه‌برداری از بافت سینه می‌توان این نوع سرطان را تشخیص داد [۲۱].

▪ سرطان التهابی سینه

این نوع سرطان در پوست رخ می‌دهد و موجب قرمزی و تورم سینه می‌شود و ظاهر سینه را ملتهب می‌کند. در این نوع سرطان، اندازه‌ی سینه به‌طور ناگهانی بزرگ می‌شود. پوست سینه شبیه پوست پرتقال شده و دائماً در حال خارش است. سینه گرم و سفت می‌شود و نوک سینه تورفته و سینه، درد می‌گیرد و تورم گره لنفاوی زیر بغل نیز مشاهده می‌شود.

▪ بیماری پازه نوک سینه

در این نوع بیماری که معمولاً در یک سینه وجود دارد، نوک سینه خارش‌دار و فلس مانند و قرمز رنگ می‌شود و به راحتی با جوش اشتباه گرفته می‌شود.

۱-۲-۲- علائم سرطان سینه

^۱- Ductal Carcinoma in situ

^۲- Lobular Carcinoma in situ

^۳- Biopsy

- وجود برآمدگی و یا ضخیم شدن سینه و یا زیر بغل
- تغییر اندازه و یا شکل سینه در فرد بالغ
- ترشح از نوک پستان به صورت خون واضح یا خونا به ای
- تغییر رنگ و یا بافت نوک سینه و یا هاله اطراف نوک پستان
- پوست سینه دارای فرورفتگی، چروکیدگی و یا جوش باشد
- فرورفتگی نوک پستان
- توده یا تومور پستان

۱-۲-۳- مراحل و روش های درمان سرطان سینه

▪ پرتودرمانی

دوز کنترل شده ای از پرتو به سمت تومور فرستاده می شود و سلول های سرطانی را هدف قرار داده و تخریب می کند. یک ماه پس از جراحی همراه با شیمی درمانی، سلول های سرطانی باقی مانده را از بین می برند.

▪ شیمی درمانی

داروهایی که به عنوان داروهای سینوتوکسی شناخته می شوند می توانند برای از بین بردن سلول های سرطانی مورد استفاده قرار بگیرند. اگر تومور بزرگ باشد، شیمی درمانی قبل از عمل جراحی انجام می شود تا تومور را کوچک کند. شیمی درمانی برای کاهش تولید استروژن مورد استفاده قرار می گیرد، زیرا استروژن می تواند رشد سلول های سرطانی را افزایش دهد [۲۰].

▪ نقش هورمون درمانی در درمان سرطان سینه

هورمون درمانی معمولاً پس از جراحی استفاده می شود. اما گاهی اوقات می توان از آن برای کاهش تومور استفاده کرد. هورمون درمانی تنها گزینه درمان برای بیمارانی است که نمی توانند تحت عمل جراحی، شیمی درمانی یا پرتودرمانی قرار بگیرند و تأثیر آن معمولاً تا ۵ سال بعد از عمل طول می کشد.

▪ داروهای سرطان سینه

داروهای هدفمند انواع خاصی از سرطان سینه را از بین می‌برد [۲۱]. نمونه‌هایی از این داروها عبارت‌اند

از:

۱- تاموکسیفن^۱

۲- مهارکننده آروما تاز^۲

۳- آواستین^۳

▪ پیشگیری از سرطان سینه

راه مطمئن برای جلوگیری از سرطان سینه وجود ندارد، اما برخی از تصمیم‌گیری‌ها و تغییرات در شیوه زندگی می‌تواند به‌طور قابل توجهی خطر ابتلا به سرطان سینه را کاهش دهد.

این راه‌ها عبارت‌اند از:

- اجتناب از مصرف بیش‌از حد الکل
- رژیم سالم با مقدار زیادی میوه و سبزی‌های تازه
- ورزش مناسب
- وزن مناسب و حفظ شاخص توده بدنی با تست لاغری [۲۰].

۱-۳- گیرنده‌های هسته‌ای

در علم بیولوژی مولکولی، گیرنده‌های هسته‌ای یک طبقه از پروتئین‌های درون سلولی می‌باشند که وظیفه آن‌ها دریافت استروئیدها و هورمون‌های تیروئید می‌باشد. این گیرنده‌ها با سایر پروتئین‌ها به‌منظور بیان ژن‌های خاصی در ارتباط هستند. یک ویژگی خاص گیرنده‌های هسته‌ای که آن‌ها را از سایر گیرنده‌ها متمایز می‌کند توانایی آن‌ها در بر هم کنش مستقیم با DNA و کنترل بیان ژن‌های خاصی از آن می‌باشد. از این رو این

¹- Tamoxifen

² - Aromatherapy inhibitor

³ - Avastin

گیرنده‌ها به‌عنوان فاکتورهای رونویسی یا نسخه‌برداری طبقه‌بندی می‌شوند. تنظیم بیان ژن به‌وسیله گیرنده‌های هسته‌ای عموماً زمانی اتفاق می‌افتد که یک لیگاند وجود داشته باشد منظور از لیگاند، مولکولی است که رفتار گیرنده را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در اثر اتصال لیگاند به گیرنده هسته‌ای یک تغییر صورت‌بندی در گیرنده اتفاق می‌افتد که در نتیجه باعث فعال شدن گیرنده شده، سپس تغییرات پی‌درپی باعث بیان ژن خاصی می‌گردد. در نتیجه گیرنده‌های هسته‌ای نقش کلیدی در تکامل جنینی دارند. البته گیرنده‌های هسته‌ای بر اساس مکانیسم‌شان طبقه‌بندی می‌شوند [۲۱].

لیگاندهایی که به گیرنده‌ی هسته‌ای متصل می‌شوند و آن‌را فعال می‌کنند شامل ترکیبات چربی‌دوست، مانند ویتامین A، D و هورمون‌ها و... می‌باشند. چون بیان تعداد زیادی از ژن‌ها به وسیله گیرنده‌ی هسته‌ای انجام می‌شود لیگاندهایی که این گیرنده‌ها را فعال می‌کنند می‌توانند تأثیر شگرفی بر روی اندام‌ها بگذارند. تعدادی از این ژن‌های تنظیم‌شده با انواع مختلفی از بیماری‌ها در ارتباط هستند. به همین دلیل تقریباً ۱۳ درصد از داروهایی که توسط سازمان دارو و غذایی آمریکا مورد تأیید قرار می‌گیرند داروهایی هستند که هدفشان گیرنده‌های هسته‌ای می‌باشد [۲۲].

۱-۳-۱- ساختار گیرنده‌های هسته‌ای

تمام گیرنده‌های هسته‌ای ساختار مشترکی دارند که شامل گیرنده‌های هورمون استروئیدی، گیرنده‌های هورمون تیروئیدی، گیرنده‌های رتینوئیک اسید و ... می‌باشد. شکل (۱-۲) ساختار کلی یک گیرنده استروئیدی را نشان می‌دهد. همان‌طور که در شکل مشاهده می‌شود ۵ ناحیه اصلی در این گیرنده وجود دارد که عبارت است از:

۱- یک انتهای آمینی متغیر (A/B)

۲- دمین (ناحیه) متصل شونده به DNA (DBD)^۱ حفاظت‌شده، که ناحیه C هم نامیده می‌شود.

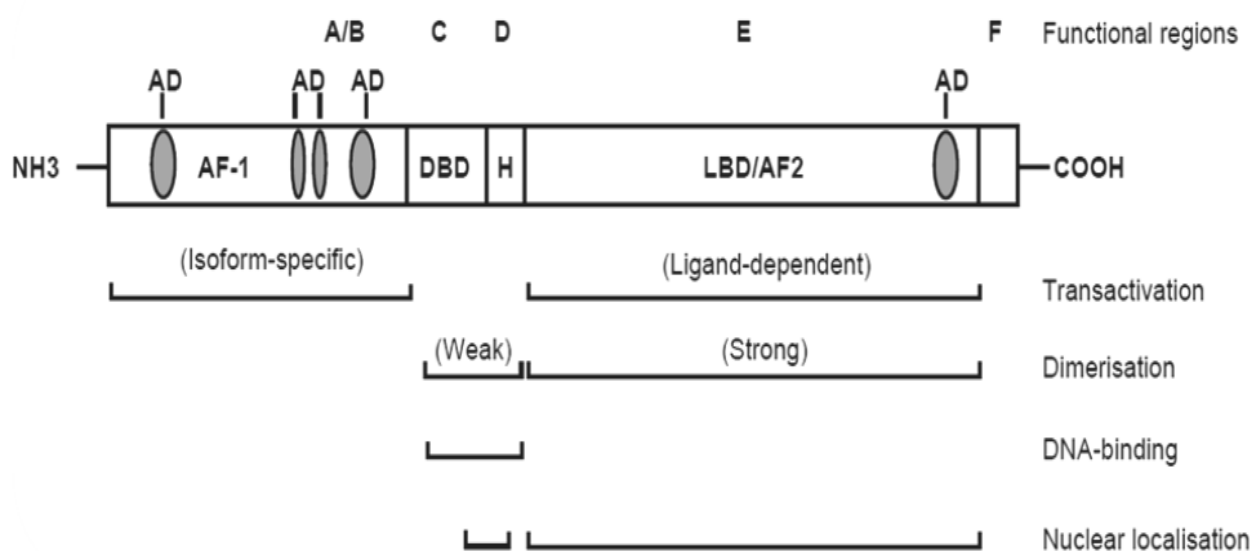
۳- یک ناحیه لولایی D

^۱ - DNA Binding Domain (DBD)

^۲ - Ligand -Binding Domain (LBD)

۴- ناحیه E محافظت شده که دارای دمین متصل شونده به لیگاند (LBD)^۲ است

۵- در انتهای کربوکسیلی برخی از گیرنده‌های هسته‌ای ناحیه F وجود دارد که عملکرد آن مشخص نمی‌باشد [۲۳ و ۲۴].



شکل (۱-۲): ساختار کلی گیرنده‌ی استروئیدی

۱-۳-۲- عملکرد گیرنده‌های هسته‌ای

بزرگترین خانواده‌ی گیرنده‌های استروئیدی، فاکتورهای رونویسی وابسته به لیگاند می‌باشند و مانند سایر فاکتورهای رونویسی برای تنظیم بیان ژن‌ها به دمین متصل شونده به DNA (DBD) نیاز دارند. این گیرنده‌ها با عناصر پاسخ دهنده به هورمون (HRE)^۱ که درواقع عناصر تشدید کننده‌ای^۲ در ناحیه تنظیمی ژن‌های القا شونده به وسیله‌ی استروئیدها می‌باشند، واکنش می‌دهند [۲۵ و ۲۶]. HRE‌ها به صورت تقارن دوتایی بوده و این گیرنده‌ها به صورت دایمر به HRE متصل می‌شوند. توالی HRE درگیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدها و استروژن به صورت توالی‌های تکرار شونده معکوس شش جفت بازی می‌باشد، که توسط

^۱ - Hormone Response Element (HRE)

^۲ - Enhancer Element

^۳ - Retinoid X Receptor (RXR)

سه جفت باز از هم جدا شده‌اند. این گیرنده‌ها به صورت متقارن به DNA متصل می‌شوند [۲۷]. برخی از عناصر پاسخ دهنده مانند HRE های گیرنده‌های ویتامین D، گیرنده‌های تیروئیدی و گیرنده‌های رتینوئیک اسید، به صورت توالی‌های تکرار شونده مستقیم می‌باشند و توسط ۳ تا ۵ جفت باز از یکدیگر جدا شده‌اند. این گروه از گیرنده‌های استروئیدی به صورت هترودایمر هستند و دارای یک مونومر مشترک به نام RXR^۱ می‌باشند. به عنوان مثال، می‌توان به RXR-RAR^۲، RXR-VDR^۳ اشاره نمود. به طور کلی این گیرنده‌ها بر اساس نوع دایمری که تشکیل می‌دهند به دو گروه همودایمر و هترودایمر تقسیم می‌گردند [۲۸ و ۲۹].

۱-۲-۳-۱- مکانیسم عمل گیرنده‌های همودایمر

گیرنده‌های هسته‌ای در نبود لیگاند، در سیتوپلاسم قرار دارند. اتصال هورمون به این گیرنده‌ها منجر به جابجایی آن‌ها به هسته می‌شود. ناحیه‌ی اتصال به هورمون^۴ این گیرنده‌ها به تنهایی در جابجایی از سیتوپلاسم به هسته نقش دارد. تغییرات پیکربندی ایجاد شده در گیرنده به وسیله اتصال هورمون، منجر به پدیدار شدن توالی جاگیری هسته‌ای^۵ NLS در این گیرنده‌ها شده و باعث انتقال گیرنده متصل به لیگاند به هسته می‌شود [۳۰]. در هسته، گیرنده-لیگاند با عناصر پاسخ دهنده برهم‌کنش می‌دهند و در پی این اتصال، گیرنده از طریق برهم‌کنش با عوامل تغییردهنده‌ی موقعیت کروماتین و کمپلکس‌های هیستون داستیلاز^۶ باعث فعال شدن رونویسی از ژن‌های مربوطه می‌شوند [۳۱].

۱-۲-۳-۲- مکانیسم عمل گیرنده‌های هترودایمر

گیرنده‌های هترودایمر (مثل گیرنده‌های ویتامین D، هورمون تیروکسین و رتینوئیک اسید) به طور انحصاری در هسته وجود دارند. در نبود لیگاند، این گیرنده‌ها با اتصال به جایگاه‌های ویژه‌ی خود در DNA، رونویسی را مهار می‌کنند. در حضور لیگاند، ناحیه‌ی LBD مونومر دچار تغییرات صورت‌بندی می‌شود. در حالت

^۱ - Retinoic X Receptor(RXR)

^۲ -Retinoic Acid Receptor(RAR)

^۳ -Vitamin D Recptor(VDR)

^۴ - Ligand Binding Domain (LBD)

^۵ - National Language support(NLS)

^۶ - Histone Dustylase

اتصال به لیگاند، گیرنده‌های هترودایمر با راهنمایی عوامل استیل‌کننده به نزدیک‌ترین نوکلئوزوم ها، اثرات بازدارنده ناحیه‌ی LBD را از بین برده و باعث تجمع کمپلکس آغاز رونویسی از ژن‌های مربوطه می‌شود [۱۶۱۹].

۱-۴- گیرنده‌های استروئیدی و ریز RNA ها (miRNA)

مطالعات مولکولی در چند سال اخیر شاهد وقوع یک تحول در سطح آگاهی انسان نسبت به اهمیت RNA بوده است. یکی از انواع RNA های غیر کد کننده دارای عملکرد miRNA ها (یا ریز RNA ها) می‌باشند. اگرچه miRNA ها در حدود ۲۵ سال پیش در کرم سی الگانس شناسایی شدند، اما اهمیت بیولوژیک آن‌ها اخیراً مشخص شده است. از زمان کشف تاکنون وجود بیش از ۹۰۰ نوع miRNA ها در پستانداران به‌صورت آزمایشگاهی اثبات شده و بیش از ۲۰۰۰ نوع miRNA در انسان تخمین زده می‌شود. شواهد نشان می‌دهد که بیش از نیمی از ژن‌های کد کننده پروتئین توسط miRNA ها کنترل می‌شوند.

در واقع یک miRNA می‌تواند چندین ژن را کنترل نموده و یک ژن به‌وسیله چندین ژن miRNA تنظیم می‌شود. بنابراین یک miRNA منفرد در کنترل فرآیند سلولی متنوعی مثل آپوپتوز^۱ (مرگ سلولی)، رشد و تکثیر سلولی، تمایز سلولی، سلول‌های بنیادی، متابولیسم چربی‌ها و ترشح انسولین و تکامل نقش دارد. اهمیت MIRNA ها در سلامت و بیماری‌های انسانی طی تحقیقات گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است. برای مثال، پروفایل‌های بیانی تعداد زیادی از نئوپلاسم‌های اولیه انسانی با بیان miRNA های خاصی همراه می‌باشد. این گونه miRNA ها که در تنظیم عملکرد سلول‌های سرطانی نقش دارند را آنکومیر^۲ می‌نامند. گیرنده‌های استروئیدی به عنوان فاکتورهای رونویسی، بیان ژن‌های مربوط به miRNA ها را کنترل می‌نمایند و در عوض miRNA ها هم می‌توانند بیان و عملکرد گیرنده‌های استروئیدی را تنظیم نمایند [۳۲]. در سال‌های اخیر توجه بسیاری از محققان ژنتیک مولکولی به سمت مشخص نمودن ارتباط دوطرفه میان گیرنده‌های استروئیدی و miRNA ها معطوف شده است.

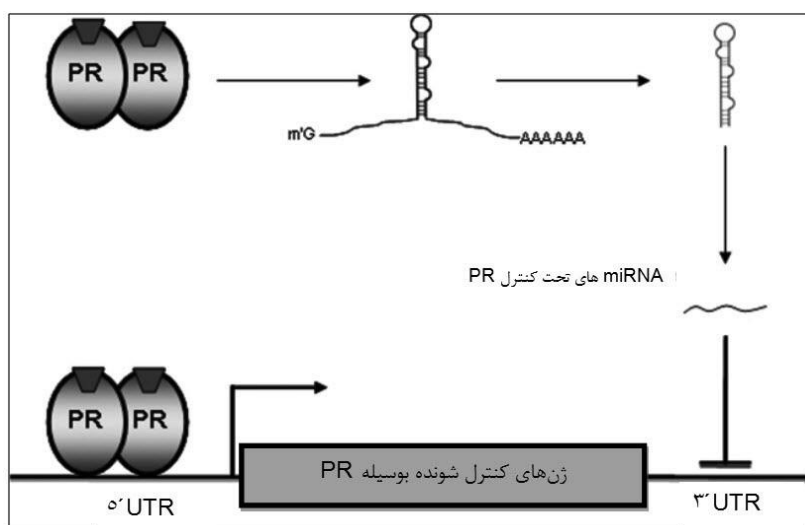
^۱ - Apoptosis

^۲ - Oncomir

۱-۵- گیرنده‌های پروژسترون و ریز RNAها

پروژسترون و گیرنده‌های پروژسترون (PR) در ارتباط با شرایط فیزیولوژیک نرمال و شرایط پاتولوژیک بافت‌های پاسخ دهنده به هورمون پروژسترون (رحم و سینه) نقش مهمی دارند. بررسی ارتباط miRNA ها و PR ها نسبت به نقش miRNA ها در ارتباط با گیرنده‌های استروژن کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است [۳۳]. در بافت سینه، پروژسترون و PR در طی تکامل غدد پستانی و همچنین در روند سرطان سینه از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشند. برخی از مطالعات نشان‌دهنده تغییر در میزان بیان miRNA ها در نتیجه افزایش و یا کاهش سطح پروژسترون و PR می‌باشند. PR به عنوان یک فاکتور رونویسی و همانند سایر گیرنده‌های استروئیدی به توالی‌های خاصی در پروموتور ژن‌های هدف متصل شده و بیان این ژن‌ها را کنترل می‌نماید. به علاوه PR می‌تواند بیان ژن‌های خاصی را از طریق miRNA های تحت کنترل خود تنظیم نماید، همچنین PR بیان ژن‌ها را در دو ناحیه بالا دست و پایین دست ژن کنترل می‌کند. به نظر می‌رسد، بیان تعداد زیادی از ژن‌های تحت کنترل این فاکتور رونویسی از طریق هر دو مکانیسم تنظیم شود یکی از مهمترین مباحث مربوط به میکرو RNA شناسایی مولکول‌های هدف می‌باشد. ایجاد تعداد کمی جفت باز مکمل برای برهم کنش عملکردی بین میکرو RNA و توالی مولکول هدف ضروری است. در اغلب موارد، ایجاد جفت باز مکمل در ۶ تا ۷ نوکلئوتید صورت می‌گیرد که معمولاً شامل نوکلئوتیدهای ۲ تا ۹ از انتهای 5'UTR میکرو RNA هستند و به این ناحیه «seed» می‌گویند. بقیه بازهای میکرو RNA ظرفیت جفت شدن محدودی با توالی‌های 3'UTR مجاور جایگاه seed نشان می‌دهند همین اتصالات گذرا به میکرو RNA اجازه اتصال به چندین جایگاه درونی در یک 3'UTR می‌دهد. miRNAهایی که به طور ترجیحی با ۸-۷ نوکلئوتید از توالی seed جفت می‌شوند، براساس معیارهایی مثل حفاظت تکاملی توالی هدف و پایداری ترمودینامیکی برهم‌کنش‌های صورت گرفته بین مابقی بازهای میکرو RNA و توالی‌های دو طرف آن در 3'UTR طبقه‌بندی می‌شوند. در نوع دیگری از جفت شدن میکرو RNA، جفت شدن ناقص در ناحیه 5'UTR صورت می‌گیرد، اما از طریق جفت شدن یک باز اضافی در انتهای 3' میکرو RNA، جبران می‌شود.

شکل (۱-۳).



شکل (۳-۱): کنترل بیان ژن‌ها توسط پروژسترون گیرنده (PR) با استفاده از دو مکانیسم مختلف در ناحیه UTR

ژن‌های هدف

۱-۶- مکانیسم عمل گیرنده استروژن آلفا

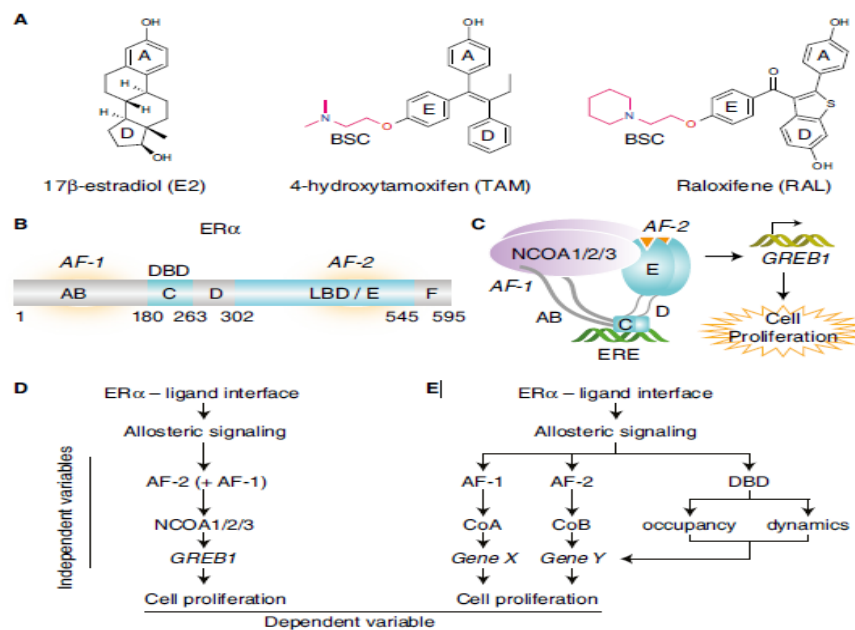
تعدادی از داروها، لیگاندهای بسیار کوچکی برای گیرنده‌های هسته‌ای مثل $ER\alpha$ ^۱ می‌باشند. این گیرنده‌ها مسئول تنظیم بعضی از خروجی‌ها مانند مشخصات قابل مشاهده سلول و بافت‌ها می‌باشند. این لیگاندهای کوچک فعالیت گیرنده را با تنظیم بعضی از آنزیم‌ها تغییر می‌دهند. بعضی از این لیگاندها برای یک مجموعه‌ای از بافت‌ها انتخابی هستند، یعنی اینکه تنظیم‌گر انتخابی محسوب می‌شوند. مکانیسم این انتخاب‌گری هنوز به‌طور کامل درک نشده است [۳۴]. به عنوان مثال تنظیم‌گرهای انتخابی گیرنده‌ی استروژن مثل تاموکسفن^۲ یا رالوکسفن^۳ باعث جلوگیری از اثرات تکثیر استروژن‌های طبیعی (E) یا سلول‌های سرطان سینه می‌شوند. اما از طرف دیگر اثرات استروژنی سودمندی روی چگالی استخوانی دارند [۳۵]. استروژن آلفا از لحاظ ساختار شامل مناطق ساختاری از قبیل منطقه اتصال DNA (DBD) می‌باشد که این منطقه به وسیله یک ناحیه‌ی انعطاف‌پذیر به قسمت اتصال لیگاند (LBD) و همچنین مناطق (AB) و F

^۱- Estrogen Receptor Alpha ($ER\alpha$)

^۲- Tamoxifen

^۳- Raloxifene

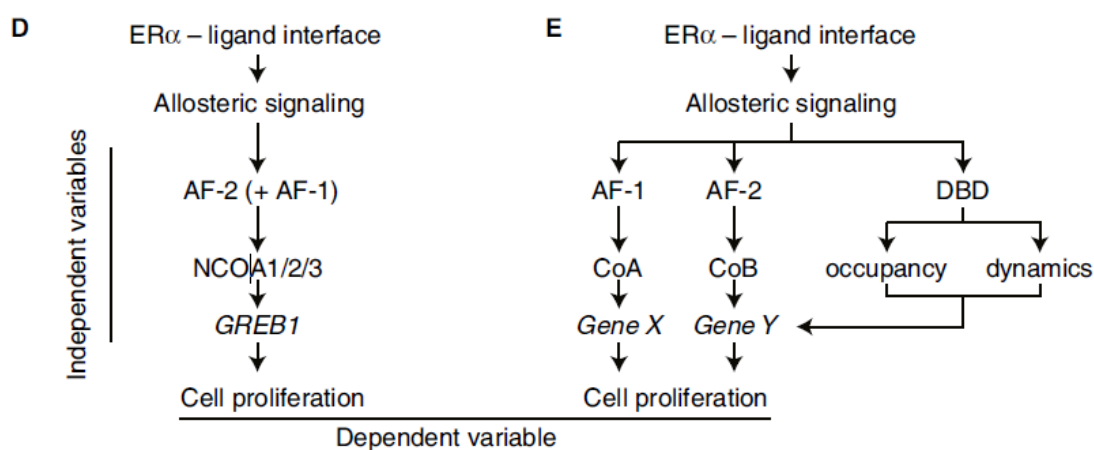
متصل می شود. LBD شامل یک مکان اتصال وابسته به لیگاند به نام AF-2 می باشد. از طرف دیگر فعالیت تنظیم کننده های انتخابی گیرنده آلفا از AF-1 به دست می آید شکل (۴-۱).



شکل (۴-۱): چگونگی کنترل فعالیت گیرنده آلفا

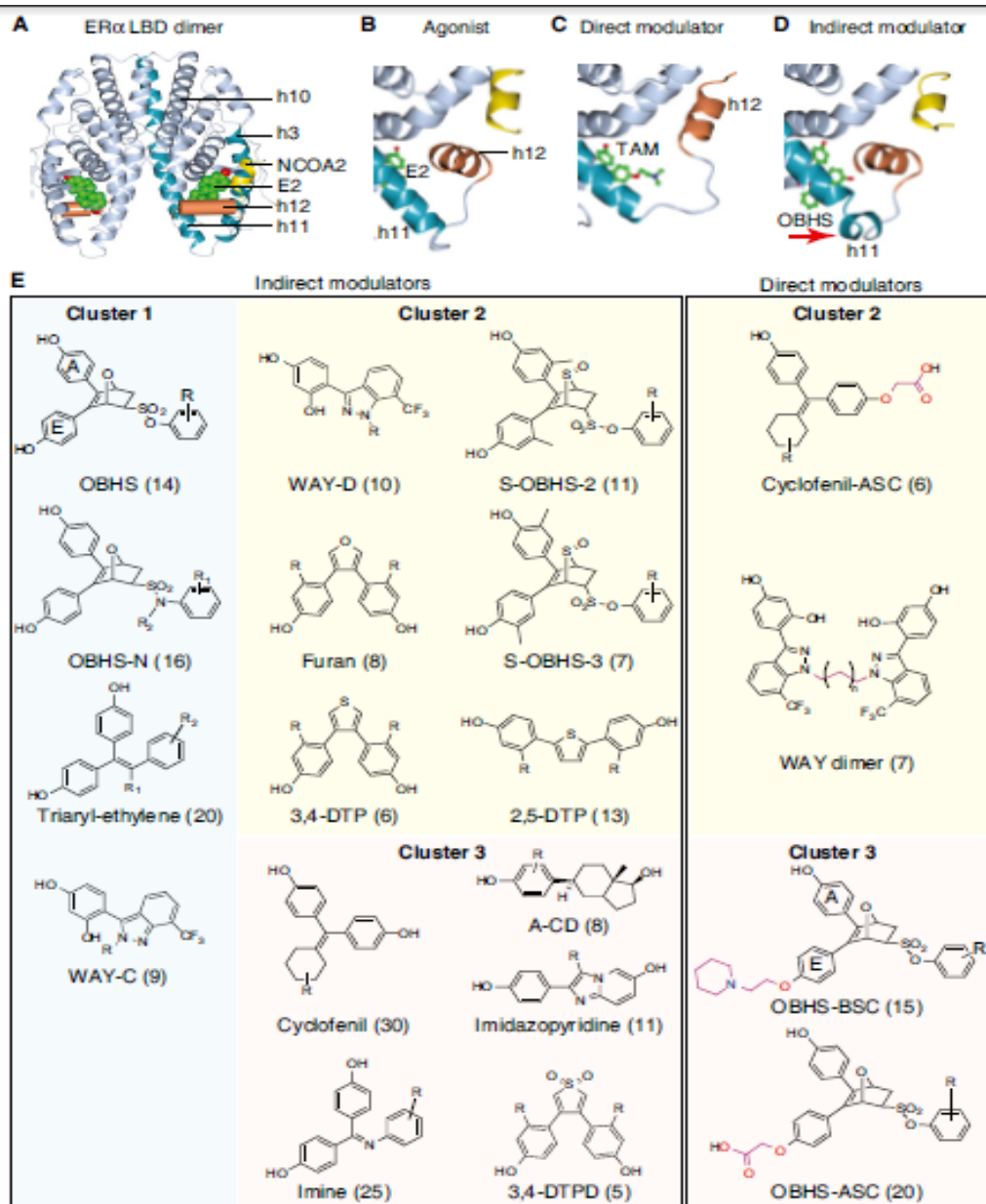
AF-2 و AF-1 با فاصله به هم متصل هستند. AF-2 به پپتیدهایی مثل NCOA1/2/3 متصل می شود و AF-1 به سطح جداگانه ای متصل است، در عین حال هنوز مشخص نشده که چگونه لیگاندهای ($ER\alpha$) AF-1 را از طریق LBD کنترل می کنند. و همچنین معلوم نیست که آیا این ارتباط بین ناحیه ای برای سیگنال های خاص سلولی و پاسخ های ضد تکثیری لازم می باشد یا نه. در مدلی که برای مسیر $ER\alpha$ وجود دارد، $ER\alpha$ هایی که به E1 متصل هستند تشکیل یک همودایمر می دهند که به DNA متصل می شوند [۳۶]. و ژنی را که برای تکثیر سلول های سرطان سینه لازم است فعال می کنند. به هر حال پاسخ های تکثیری $ER\alpha$ بسته به نوع لیگاند تغییر می کند [۳۷]. بنابراین معلوم نیست که این مدل پیشنهادی برای لیگاندهای مختلف $ER\alpha$ به طور گسترده ای کاربردی و قابل قبول باشد [۳۸]. ساده ترین مدل پاسخ برای اثرات تکثیری لیگاند، یک مدل خطی است که در آن پپتیدهای NCOA1/2/3 تعیین کننده بیان ژن GREB1 می باشند شکل (۱-۴).

(۵).



شکل (۵-۱): مدل تکثیر سلولی (D) و مدل تکثیر سلولی شاخه‌ای (E)

یک مدل پیچیده‌تر که پاسخ‌های تکثیری لیگاند‌ها را می‌تواند توضیح دهد. در شکل (۵-۱) قسمت E آورده شده است. در این مدل چندین پدیده‌ی اتصال و چندین ژن دخالت دارند [۳۹]. برای بررسی این مدل‌ها لیگاندهای مختلفی از ERα مورد بررسی قرار گرفتند [۴۰] شکل (۶-۱).



شکل (۱-۶): طبقه‌بندی لیگاندهای گیرنده آلفا.

شکل (۱-۶) مجموعه‌ی مختلفی از لیگاندهای مورد بررسی را نشان می‌دهد که بعضی از آن‌ها به‌طور

غیرمستقیم و بعضی از آن‌ها به‌طور مستقیم باعث تنظیم فعالیت ER α می‌شوند.

این لیگاندها به ناحیه LBD متصل هستند چون قدرت اتصال این لیگاندها به ناحیه LBD از اهمیت

خاصی برخوردار است و باعث تغییرات ساختاری پی‌درپی در پروتئین‌های هدف می‌شود. بررسی قدرت اتصال

آن‌ها از این جهت اهمیت زیادی دارد. از بین لیگاندهای مشخص شده در شکل (۱-۶)، ما لیگاندهای ایمینی را انتخاب کردیم چون ساختار بلوری آن‌ها در دسترس بوده است و می‌توانیم با استفاده از روش اونیوم قدرت اتصال آن‌ها را بررسی کنیم.

۷-۱ - شیمی محاسباتی

در علم شیمی استفاده از مدل مرسوم است، زیرا مدل‌ها درک و تجسم ما را از ساختارهای مولکولی افزایش می‌دهند. باید به این نکته توجه کرد که همه مدل‌ها، فیزیکی و مصور نیستند. نظریه‌ها، مدل‌ها و تقریب‌ها ابزارهای بسیار قوی در درک و دریافت مبانی شیمی محسوب می‌شوند، بنابراین دنیای شیمی محاسباتی ابزاری بسیار مهم و قدرتمند برای درک دنیای شیمی و رسیدن به نتایج ارزشمند است [۴۱]. شیمی محاسباتی^۱ ساختار تحولات شیمیایی را، با توجه به قوانین اساسی فیزیک شبیه‌سازی می‌کند، با استفاده از این روش بررسی پدیده‌های شیمیایی بدون انجام آزمایش‌های تجربی امکان‌پذیر می‌گردد [۴۲].

از زمانی که اولین رایانه‌ها در عرصه علم و فناوری استفاده شدند هیچ‌کس تصور نمی‌کرد که روزی علوم تجربی مانند فیزیک، شیمی و حتی زیست‌شناسی تا این اندازه وابسته به رایانه باشند. گسترش کاربرد رایانه در شیمی در دهه اخیر موجب پیدایش شاخه جدیدی در پژوهش‌های شیمی به نام شیمی محاسباتی شده است [۴۳]. از طریق شیمی محاسباتی می‌توان ساختارهای شیمیایی، واکنش‌پذیری و سایر خواص مولکول‌ها را بر اساس قوانین فیزیک کوانتومی پیش‌بینی کرد. نتایج به‌دست‌آمده از شیمی محاسباتی معمولاً کامل‌کننده اطلاعات به‌دست‌آمده از آزمایش‌های شیمیایی هستند؛ بنابراین شیمی محاسباتی می‌تواند به شیمی آزمایشگاهی کمک کند و دریافتن موضوعات شیمیایی با شیمی تجربی رقابت نماید. شیمی محاسباتی شامل مدل‌سازی، طراحی مولکولی و به‌دست‌آوردن داده‌های شیمیایی، طراحی و سنتز ترکیب‌های آلی به کمک روش‌های محاسباتی در برنامه‌های کامپیوتری است. در شیمی محاسباتی می‌توان در مورد ویژگی‌های ساختاری و ترمودینامیکی، واکنش‌پذیری، منحنی انرژی پتانسیل، انرژی و ساختارهای حالت گذار، مسیر و مکانیسم واکنش‌ها، انرژی پیوندی و انرژی‌های واکنش، قطبش‌پذیری و بار اتم‌ها، فرکانس‌های ارتعاشی، طیف

¹ - computational chemistry

زیرقرمز، رامان و رزونانس مغناطیسی هسته، اطلاعات ارزشمندی به دست آورد.

از آنجا که نتایج شیمی محاسباتی مکمل اطلاعات به دست آمده از آزمایش‌های شیمیایی هستند از این شاخه به گستردگی در طراحی مواد جدید و انواع داروها استفاده می‌شود [۴۴]. شیمی محاسباتی در مواردی که فهم یک فرآیند شیمیایی مشکل بوده یا اطلاعاتی راجع به فرآیندهایی که در آزمایشگاه به سختی قابل انجام هستند کاربرد زیادی دارد از جمله واکنش‌های آنزیمی به ویژه جایی که متالوپروتئین‌ها وجود دارند. واکنش‌های نانوتیوب، واکنش‌های بیولوژیکی موجودات زنده و اصولاً هر جا که تعداد اتم‌های زیادی (معمولاً بیش از ۱۰۰۰ اتم) در واکنش شرکت می‌کنند را می‌توان نام برد. به‌طور کلی روش‌های مکانیک کوانتومی به دودسته تقسیم می‌شوند:

۱- روش‌های مبتنی بر مکانیک مولکولی^۱ (MM)

۲- روش‌های مبتنی بر ساختار الکترونی^۲ (QM)

۱-۷-۱- روش‌های مبتنی بر مکانیک مولکولی

در روش‌های مکانیک مولکولی از قوانین فیزیک کلاسیک برای شبیه‌سازی ساختار و پیش‌بینی خواص مولکول‌ها استفاده می‌کنند. روش‌های مختلفی مبنی بر مکانیک مولکولی وجود دارد که همه‌ی آن‌ها را بر اساس نوع میدان نیروی به کاررفته طبقه‌بندی می‌کنند.

عمده‌ترین خصوصیات این روش‌ها عبارت‌اند از:

۱- به راحتی قابل درک و فهم هستند.

۲- زمان محاسبه در آن‌ها بسیار کوتاه است.

۳- در نوشتن برنامه محاسباتی برای آن‌ها پیچیدگی خاصی وجود ندارد [۴۵].

در روش مکانیک مولکولی ذره الکترون هویت مستقل ندارد و در بررسی و مطالعه این روش‌ها برهم‌کنش بین اتم‌ها به صورت نیروهای الکتروستاتیکی در نظر گرفته می‌شود و برای هر سیستم مجموعه این برهم‌کنش‌ها،

^۱ -Molecular Mechanics

^۲ - Electronic Structure Method(ESM)

ساختار هندسی، خواص فیزیکی و شیمیایی ذرات، حرکت و دیگر رفتارهای آن‌ها در قالب یک تابع معرفی می‌شود. با داشتن تابع می‌توان هرگونه اطلاعاتی راجع به سیستم مورد مطالعه به دست آورد [۴۶].

۱-۷-۲- روش‌های مبتنی بر ساختار الکترونی

اساس روش مکانیک کوانتومی، بر پایه ساختار الکترونی است. این واقعیت که الکترون‌ها و ذرات میکروسکوپی دیگر علاوه بر رفتار ذره‌ای، رفتار موجی از خود بروز می‌دهند، حاکی از آن است که الکترون‌ها از مکانیک کلاسیک پیروی نمی‌کنند، مکانیکی که سیستم‌های میکروسکوپی از آن پیروی می‌کنند، مکانیک کوانتومی نامیده می‌شود؛ زیرا یکی از جنبه‌های شاخص این مکانیک، کوانتیده شدن انرژی است. قوانین مکانیک کوانتومی توسط شرودینگر^۱ در سال ۱۹۲۶ میلادی کشف شد. در مکانیک کوانتومی، حالت یک سیستم توسط یک تابع ریاضی Ψ (سای) به نام «تابع موج» تعیین می‌شود [۴۷]. البته حل دقیق این معادله برای بسیاری از سیستم‌های مورد تحقیق حتی به صورت عددی (غیر از سیستم‌های بسیار کوچک و ساده) امکان‌پذیر نیست. لذا روش‌های مختلفی مبتنی بر ساختارهای الکترونی و با تقریب‌های متفاوت را به کار می‌گیرند تا این مشکل را حل کنند. از بین روش‌های مکانیک کوانتومی مورد استفاده می‌توان به روش مولاریس^۲ و روش‌های مبتنی بر محاسبات آغازین، تابع دانسیته و کار-پارینلو^۳ اشاره کرد.

روش‌های مکانیک کوانتومی خود شامل سه روش محاسباتی است که عبارت‌اند از:

۱. روش‌های نیمه تجربی^۴

۲. روش‌های آغازین^۵

۳. روش‌های تابعی چگال^۶

۱-۷-۲-۱- روش‌های نیمه تجربی

^۱ - Schrodinger

^۲ - Molaris

^۳ - Car-Parrinello

^۴ - Seim Empirical Method (SEM)

^۵ - ab initio

^۶ - Density Functional Theory (DFT)

در روش‌های نیمه تجربی برای ساده‌سازی محاسبات، از پارامترهای حاصل از داده‌های تجربی استفاده می‌کنند؛ که این روش‌ها بر اساس معادله شرودینگر هستند به همین دلیل این روش‌ها جزء روش‌های کوانتومی می‌باشند که در آن‌ها فقط از الکترون‌های لایه ظرفیت استفاده می‌شود و الکترون‌های لایه داخلی به‌صورت یک پتانسیل مرکزی در نظر گرفته می‌شوند.

زمان محاسبه در این روش‌ها کوتاه است اما صحت نتایج به‌دست‌آمده از آن‌ها محدود است. در این روش از اوربیتال نوع اسلیتری^۱ (STO) و مجموعه پایه‌ی حداقل یا کمینه برای توصیف اوربیتال‌های اتمی استفاده می‌شود [۴۸]. روش‌های نیمه تجربی برای دستیابی به نتایجی که اغلب شامل ساختار و انرژی (گرمای تشکیل) هستند، پارامتر بندی شده‌اند. اخیراً این روش‌ها به گونه‌ای توسعه یافته‌اند که توانایی محاسبه‌ی گشتاور دوقطبی، گرمای تشکیل و پتانسیل یونش را هم دارند تعداد کمی از این روش‌ها برای محاسبه طیف‌های الکترونی و جابه‌جایی شیمیایی NMR استفاده می‌شوند.

برخی از معایب این روش عبارت‌اند از:

۱. طول پیوند هیدروژنی محاسبه‌شده از مقدار واقعی بلندتر و انرژی آن از مقدار واقعی کمتر است.
 ۲. سد انرژی چرخشی محاسبه‌شده در این روش‌ها معمولاً بیشتر از مقدار واقعی است.
- دلیل استفاده از روش‌های نیمه تجربی این است که در حال حاضر در روش‌های آغازین زمان طولانی‌تری برای محاسبات نیاز است یعنی محاسبات نیمه تجربی سریع‌تر از محاسبات آغازین می‌باشد [۴۹].

۱-۷-۲- روش آغازین

عبارت (ab initio) از نظر لغوی به معنای آغازین است اما در اینجا به معنای حل دقیق و بدون تقریب معادله شرودینگر می‌باشد و برخلاف روش نیمه تجربی، در آن پارامترهای تجربی لحاظ نمی‌شود و محاسبات بر اساس قوانین مکانیک کوانتومی و برخی ثابت‌های فیزیکی نظیر سرعت نور، جرم و بار الکترون، بار هسته‌ها و ثابت پلانک استوار است.

^۱-Slater Type Orbitals

روش‌های آغازین صحت محاسباتی زیادی دارند و به دلیل استفاده از بهترین تقریب‌های ریاضی برای سامانه‌های واقعی، از مطمئن‌ترین و قابل اعتمادترین روش‌ها هستند که 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 محاسبه بسامد شیوه‌های ارتعاشی و محاسبه‌ی ثابت‌های چرخشی را فراهم می‌آورد [۵۱ و ۵۰].

طیف وسیعی از روش‌های آغازین وجود دارد که در اینجا به شرح تعدادی از آن‌ها می‌پردازیم.

۱-۷-۲-۲-الف: روش میدان خودسازگار هارتری فاک (HF-SCF)

در روش میدان خودسازگار هارتری فاک^۱ به‌عنوان اولین روش محاسباتی آغازین از معادله شرودینگر مستقل از زمان استفاده می‌شود که این محاسبات به دودسته کلی تقسیم می‌شوند:

۱. محاسبات هارتری – فاک محدودشده^۲ (RHF)

۲. محاسبات هارتری فاک محدود نشده^۳ (UHF)

در روش محدودشده با توجه به اینکه حالت الکترونی پایه اکثر مولکول‌ها، حالت یکتایی است، اسپین الکترونی کل آن‌ها برابر صفر است برای انجام محاسبات (HF-SCF) چون تعداد کل الکترون‌ها زوج است مدل پوسته^۴ به کار می‌رود، به‌طوری‌که الکترون‌های با اسپین مخالف به‌صورت جفت – جفت در داخل اوربیتال‌ها در نظر گرفته می‌شوند. در این مدل برای یک سامانه n الکترونی $\frac{n}{2}$ اوربیتال در نظر گرفته می‌شود و تابع موج هارتری – فاک به‌صورت یک دترمینان اسلیتر از این توابع اسپین – اوربیتال نوشته می‌شود. تابع موج در این روش به تابع موج هارتری – فاک محدودشده (HF) معروف است.

حل معادله‌ی شرودینگر در سیستم‌هایی که الکترون‌های آن‌ها به‌صورت جفت نشده‌اند با استفاده از مدل پوسته

^۱ - Self Consistent Field Method

^۲ - Restricted Hartree-Fock

^۳ - Unrestricted Hartree-Fock

^۴ - Nuclear Shell Model

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 می‌شود عبارت‌اند از:

- مولکول‌هایی با تعداد الکترون‌های فرد مانند یون‌ها و رادیکال‌ها
- مولکول‌هایی دارای حالت پایه سه‌تایی یا اسپین بالاتر و حالت‌های برانگیخته
- واکنش‌هایی که منجر به تفکیک الکترون‌های با اسپین جفت شده می‌شوند.
- بررسی اوربیتال‌های غیرمستقر در سیستم‌های دارای رزونانس [۴۹].

۱-۷-۲-۲-ب: همبستگی الکترونی

یکی از محدودیت‌های محاسبات هارتری - فاک آن است که همبستگی‌های الکترونی در نظر گرفته نمی‌شود، بدین معنا که هارتری - فاک اثر میانگین دافعه الکترونی را به حساب می‌آورد، اما برهم کنش‌های واضح الکترون - الکترون را در نظر نمی‌گیرد.

از نظر هارتری - فاک احتمال یافتن یک الکترون در موقعیتی حول یک اتم توسط فاصله آن از هسته تعیین می‌گردد نه فاصله آن از مراکز پتانسیلی دیگر که از لحاظ فیزیکی درست نیستند، توصیف این امر نتیجه‌ای از تقریب میدان مرکزی است که توسط هارتری - فاک مطرح شده است.

یک دترمینان اسلیتر یگانه، ϕ_{SD} به عنوان یک تابع موج تقریبی قسمت مهمی از فیزیک سیستم‌های چند الکترونی را به خود اختصاص داده است، به علت اصل تغییر، E_{HF} همیشه بزرگ‌تر از انرژی حالت پایه دقیق، (E_0) است. تفاوت بین این دو انرژی، همبستگی نامیده می‌شود.

$$E_C^{HF} = E_0 - E_{HF} \quad (1-1)$$

همبستگی الکترونی اساساً در نتیجه دافعه هم‌زمان الکترون - الکترون رخ می‌دهد که توسط پتانسیل مؤثر هارتری تحت پوشش قرار نمی‌گیرد. الکترون‌ها در طرح هارتری - فاک به شدت به یکدیگر نزدیک می‌شوند، بدین علت که برهم کنش الکتروستاتیک در الگوی متوسط مورد بررسی قرار می‌گیرد.

در نتیجه جمله دافعه الکترون - الکترون به قدری بزرگ می‌شود که E_{HF} بالای E قرار می‌گیرد. این قسمت

از انرژی همبستگی به طور مستقیم مربوط به جمله $1/r_{12}$ (دافعه الکترون - الکترون در هامیلتونین) است، و معمولاً همبستگی الکترونی دینامیکی نامیده می شود، چون مربوط به حرکت واقعی الکترون های منفرد است و به عنوان یک اثر کوتاه برد شناخته می شود. سهم اصلی در E_c^{HF} ، همبستگی استاتیک یا غیر دینامیکی نامیده می شود.

دترمینان اسلیتر حالت پایه، تقریب خوبی برای حالت پایه حقیقی نیست؛ زیرا دترمینان های اسلیتر با انرژی های برابر وجود دارد. به طور آشکار برخلاف همبستگی دینامیکی این سهم غیر دینامیکی یک اثر برد بلند است.

چندین روش برای بهبود روش هارتری - فاک وجود دارد. قبل از توضیح این روش ها باید توضیح داده شود چرا روش هارتری - فاک با وجود انتخاب مجموعه های پایه بزرگ و انعطاف پذیر قادر به حل قابل قبول معادله شرودینگر نیست.

در روش هارتری - فاک فرض می شود که برای هر دو الکترون موجود در یک اوربیتال، احتمال حضور در ناحیه مشخصی از فضای قابل دسترس، یکسان است. برای مثال در مولکول هیدروژن فرض می شود که هر الکترون با احتمال یکسانی در اطراف هر یک از دو هسته حضور داشته باشد، یکی نزدیک اتم اول و دیگری نزدیک اتم دوم که البته این تصویر به طور واضح اشتباه است. همچنین باید در نظر گرفت که در روش هارتری - فاک انرژی دافعه به طور میانگین روی همه اوربیتال های مولکولی در نظر گرفته می شود. همچنین دو الکترون در اوربیتال های مولکولی به گونه ای حرکت می کنند که جدا از یکدیگر نگه داشته شده و حداقل دافعه را ایجاد و ممانعتی برای حرکت یکدیگر ایجاد نکنند. این اثر را همبستگی الکترونی می گویند.

برای منظور نمودن اثرات همبستگی الکترونی از چندین روش مجزا استفاده می شود که دو مورد از آنها عبارتند از:

- روش تغییر^۱

^۱ -Variation Method

• روش اختلال^۱

مباحث مربوط به روش‌های تغییر و اختلال به‌طور مفصل و مبسوط در اکثر کتاب‌های شیمی کوانتومی آورده شده‌اند [۵۱-۵۵].

۱-۷-۲-۳- روش نظریه تابعی چگال

نظریه تابعی چگال از سال‌ها قبل در مباحث شیمی کوانتومی مطرح و اخیراً از سال ۱۹۹۰ برای انجام محاسبات کوانتومی کاربردی مولکول‌ها مورد توجه محققین قرار گرفته است. این روش علی‌رغم سادگی در بیشتر موارد نتایج قابل قبولی را ارائه می‌دهد.

در این روش برای محاسبه انرژی سیستم، به جای تابع موج از دانسیته الکترونی استفاده می‌شود. ذکر این نکته لازم است که نظریه تابعی چگال متفاوت از روش‌های هارتری - فاک بوده و اوربیتال‌های استفاده شده در آن، که اوربیتال‌های کوهن - شام^۲ نامیده می‌شوند، با روش‌های متفاوتی به دست می‌آیند. در این روش اسلوب مشخص و سیستماتیکی برای انتخاب تابع به کار برده شده در محاسبات وجود ندارد و غالباً آن را از مقایسه نتایج به دست آمده با نتایج تجربی به دست می‌آورند [۵۱-۵۵].

بنابراین می‌توان گفت که انتخاب تابع موج، یکی از معایب و محدودیت‌های این روش محسوب می‌شود. در روش تابعی چگالی الکترونی، انرژی کل سیستم به عنوان تابعی از ρ (دانسیته بار)^۳ تعریف می‌شود.

$$E = -\frac{1}{2} \sum_i^n (\Psi_4(1) | \nabla_1^2 | \Psi_4(1)) - \sum_{\alpha} \int \frac{Z_{\alpha} \rho(1)}{r_{1\alpha}} dv_1 + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(1)\rho(2)}{r_{12}} dv_1 dv_2 + E_{xc}[\rho] \quad (2-1)$$

رابطه (۲-۱) به صورت ساده‌تر قابل نوشتن است.

^۱ - Perturbation Method

^۲ - Kohn- Sham

^۳ - Density Charge

$$E_{\text{total}} = T(\rho) + V(\rho) + E_{xc}(\rho) \quad (3-1)$$

$T(\rho)$ انرژی جنبشی سیستم با ذراتی بدون برهم کنش، $V(\rho)$ انرژی کولمبی کلاسیک و $E_{xc}(\rho)$ در بردارنده جملات تعویض و همبستگی الکترون است. منظور نمودن سهم تعویض الکترونی، نتیجه مستقیم اصل طرد پاولی است که از اشغال شدن یک حالت کوانتومی یکسان توسط دو فرمیون جلوگیری می‌کند. در نتیجه احتمال اینکه دو الکترون با اسپین یکسان در محدوده خاصی از فضا قراردارند کاهش می‌یابد. همبستگی الکترونی به موجب کاهش احتمال قرار گرفتن یک الکترون در حوالی الکترون دیگر (به علت دافعه کولمبی الکترون - الکترون) می‌باشد [۵۰ و ۵۱]. از آنجاکه در رابطه (۳-۱) فرم قابل قبول $E_{xc}(\rho)$ با توجه به جواب به دست آمده برای E_{total} تعیین می‌شود و خطای ناشی از جمله اول و دوم به طریقی وارد $E_{xc}(\rho)$ می‌گردد.

تعیین فرم صحیح این جمله مقدور نیست؛ اما به هر حال معلوم شده که اگر تغییرات ρ بر حسب مختصات قابل ملاحظه نباشد، می‌توان تقریب دانسیته موضعی^۱ را به صورت زیر برای محاسبه $E_{xc}(\rho)$ بکار برد [۵۲].

$$E_{xc}(\rho) = \int p(r) 4_{xc} [p(r)] dr \quad (4-1)$$

جهت تصحیح و بهبود اثرات غیر موضعی (اثرات اسپینی) اصلاحاتی بر روی تقریب دانسیته موضعی انجام شده است که یکی از آنها به کارگیری یک ترکیب عمومی از تصحیحات همبستگی الکترونی لی^۲، یانگ^۳، پار^۴ به همراه تابع تعویض الکترونی بیک^۵ معروف به BLYP می‌باشد. گزینه بعدی اصلاح BLYP و استفاده از یک تابع سه پارامتری به نام B3LYP است. امروزه اکثر محاسبات DFT با مجموعه‌های پایه GTO بهینه شده HF انجام می‌شوند.

البته صحت و درستی نتایج در صورت استفاده از مجموعه‌های پایه کوچک به میزان زیادی کاهش می‌یابد. از این رو با توجه به دقت و صحت نتایج، کوچک‌ترین مجموعه پایه مورد استفاده 6-31 G می‌باشد. از مزایای

¹ - Local Density Approximation (LDA)

² - Lee

³ - Yang

⁴ - Parr

⁵ - Becke

بزرگ DFT، اعمال انتگرال های دافعه کولمبی روی یک تابع سه بعدی و منظور کردن اندکی از اثرات همبستگی الکترونی در حین محاسبه می باشد.

این روش از نظر محاسباتی و صحت نتایج، سریع تر و دقیق تر از روش HF می باشد در یک سری از روش های ترکیبی توابع به دست آمده از روش های دیگری با اجزایی از محاسبات هارتری – فاک که معمولاً انتگرال تعویضی هستند، تلفیق می شوند.

روش های ترکیبی و تصحیح گرادیانی عموماً از نقطه نظر صحت و درستی، بهترین نتایج را به دست می دهند.

۱-۷-۲-۳-الف: نظریه تابعی چگال وابسته به زمان

پیدایش DFT در اواسط دهه شصت نشان داده است که DFT یک ابزار پیشگویی قدرتمند برای خصوصیات حالت پایه است و این تکنیک در موضوعات فیزیک و جامعه شیمی کوانتومی رشد داده شد. موفقیت DFT به دلیل هزینه کامپیوتری پایین آن و صحت نسبتاً خوب نتایج آن است. دلیل دوم موفقیت DFT استفاده از تقریب های ساده ای چون تقریب چگالی موضعی (LDA) است با این حال ویژگی های مربوط به حالت برانگیخته نمی تواند به وسیله DFT نشان داده شود. یکی از کاربردهای رایج TD-DFT در محاسبات انرژی های حالات برانگیخته سیستم های ایزوله شده است و در مورد سیستم های جامد کارایی آن کمتر متداول است. توسعه دادن DFT با معادله شرودینگر وابسته به زمان انجام شد و خصوصیات حالات برانگیخته با نظریه تابعی چگال وابسته به زمان به دست آمد، اساس TD – DFT نظریه رانج – گروس^۱ است. در این روش معادله شرودینگر ساختارهای بزرگ به وسیله یک معادله ذرات تنها وابسته به زمان جایگزین شده است [۵۵].

۱-۸- مجموعه های پایه

بعد از انتخاب روش محاسباتی، باید مجموعه های پایه به منظور ساختن اوربیتال های مولکولی فراگیر تعیین گردند تا روند محاسبات به مسیر مناسبی هدایت شود. این نکته حائز اهمیت است به جهت اینکه یک

1 - Range – geros theory

روش و مجموعه پایه برای یک کاربرد، کاملاً بجا و منحصر به فرد باشد و در موارد دیگر غیر قابل استفاده باشد [۵۴ و ۶۰].

اوربیتال‌های مولکولی ترکیبی از اوربیتال‌های اتمی^۱ LCAD هستند که امروزه ترجیحاً مجموعه‌های پایه نامیده می‌شوند.

$$\Psi_i = \sum_{\mu}^n c_{\mu i} X_{\mu} \quad (5-1)$$

$c_{\mu i}$ ضرایب اختلال و X_{μ} توابع پایه هستند که به شکل توابع گوسی می‌باشند.

۱-۸-۱- مجموعه پایه حداقل یا کمینه

امروزه تعداد زیادی از مجموعه‌های پایه متشکل از اوربیتال‌های نوع گوسینی^۲ (GTO) وجود دارند که کوچک‌ترین آن‌ها مجموعه پایه حداقل یا کمینه^۳ است. مجموعه پایه کمینه دارای کمترین تعداد توابع مورد نیاز برای توصیف حالت پایه اتم موجود در مولکول است. مجموعه کمینه بر این اساس است که در آن هر اوربیتال اتمی در مولکول دارای یک نوع تابع پایه نوع اسلیتری (STO) است. مجموعه پایه STO - nG، متداول‌ترین مجموعه پایه حداقل یا کمینه می‌باشد که این مجموعه توسط پاپل^۴ مطرح شده است [۵۶].

مشکل مجموعه پایه 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 [۵۷].

۱-۸-۲- مجموعه پایه دارای توابع نفوذی^۳

در گونه‌هایی که چگالی الکترونی در آن‌ها به صورت خاص و معمولاً خارج از مولکول توزیع می‌شوند باید از بعضی توابع اصلی که خودشان بیشتر به سمت خارج توزیع می‌شوند استفاده کرد.

² - Linear Combination of Atomic Orbitals

²- Gaussian Type Orbitals

³ -Diffuse Functions

این گونه‌ها شامل آنیون‌ها، مولکول‌های دارای جفت الکترون غیر پیوندی، مولکول‌های دارای پیوند هیدروژنی درون مولکولی و حالت‌های برانگیخته هستند [۵۸]. این توابع اصلی افزودنی، توابع نفوذی نامیده می‌شوند که به‌طور طبیعی به‌صورت (GTOS) اولیه اضافه می‌شوند.

مجموعه‌های اساسی نفوذی معمولاً برای محاسبات الکترون‌خواهی، پروتون خواهی و سد انرژی‌های چرخش در آنیون‌ها استفاده می‌شوند. اضافه شدن توابع گوسین نفوذی از نوع s و p فقط برای اتم‌های سنگین‌تر از هیدروژن بایک علامت (+) نشان داده می‌شوند مانند: $6 - 31 + G$ افزودن توابع نفوذی بیشتر، هم به هیدروژن و هم به اتم‌های سنگین‌تر با (++) نشان داده می‌شود [۵۹].

۱-۸-۳- مجموعه پایه قطبش پذیر^۱

در ساختار مولکول‌ها، اوربیتال‌های روی یک اتم، به علت جاذبه‌ی هسته‌های دیگر تغییر شکل می‌دهند. به‌هرحال واضح است که هسته‌های دیگر باعث قطبی شدن چگالی الکترون‌های نزدیک به هسته می‌شوند؛ بنابراین به اوربیتال‌هایی نیاز هست که شکل انعطاف‌پذیری را در یک مولکول نسبت به شکل‌های s، p و d در اتم‌های آزاد داشته باشند. به‌عنوان مثال برای اتم کربن که در لایه ظرفیت خود دارای زیر لایه p است، توابع قطبیده نوع d اضافه می‌شود، در صورتی که به اتم‌های هیدروژن، توابع p و به فلزات و سطوح توابع f اضافه می‌شود. توابع قطبیده اضافه شده پس از نماد (G) با یک یا دو ستاره (*) و $6-31 G^*$ و $6-31 G^{**}$ نشان داده می‌شوند. ستاره اول به نشانه افزودن یک دسته اوربیتال قطبیده به اتم‌های غیر هیدروژنی و ستاره دوم (در صورت وجود) نماد افزودن اوربیتال قطبیده به اتم‌های هیدروژنی است. همچنین می‌توان این نمادها را به‌صورت نماد d و p در کنار مجموعه‌های پایه نیز نشان داد [۵۸].

۱-۹- تئوری محاسبات مکانیک کوانتومی

برهم‌کنش‌های الکترونی به روش مکانیک کوانتومی بررسی می‌گردد. بر اساس تقسیم‌بندی که برای سیستم در نظر گرفته می‌شود، هامیلتونی مؤثر سیستم به شکل زیر خواهد بود:

^۱ - Polarizable Basis Set

$$\hat{H}^{eff} = \hat{H}_{QM}^{(0)} + \hat{H}_{MM} + \hat{H}_{QM/MM} \quad (۶-۱)$$

و معادله شرودینگر متناظر با این عملگر:

$$\hat{H}^{eff} |\Psi\rangle = E_{tot} |\Psi\rangle \quad (۷-۱)$$

که در آن انرژی کل سیستم است.

جمله‌ی $\hat{H}_{QM}^{(0)}$ در رابطه‌ی (۶-۱) هامیلتونی مربوط به بخش جداگانه‌ی کوانتومی می‌باشد و می‌تواند بر اساس واحد اتمی بیان گردد [۶۳].

$$\left[\hat{H}_{QM}^{(0)} = -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_i \sum_a \frac{Z_a}{r_{ia}} + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \sum_j \frac{1}{r_{ij}} + \frac{1}{2} \sum_{\alpha \neq \beta} \sum_{\beta} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{R_{\alpha\beta}} \right] \quad (۸-۱)$$

در رابطه‌ی (۸-۱) i, j, α, β به ترتیب مشخص‌کننده‌ی الکترون‌ها و هسته‌ها هستند. r بیان‌کننده‌ی فاصله‌ی بین الکترون - الکترون یا هسته - الکترون می‌باشد.

$R_{\alpha\beta}$ فاصله‌ی بین دو هسته‌ی α و β بوده و Z_{α} بار مؤثر هسته α است.

جمله $\hat{H}_{MM}$ مربوط به هامیلتونی بخش مکانیک مولکولی می‌باشد که توسط میدان نیروی متعارفی برای این قسمت طراحی می‌گردد و نتیجه آن انرژی مکانیک مولکولی این قسمت است:

$$\hat{H}_{MM} = E_{MM} \quad (۹-۱)$$

آخرین جمله در رابطه (۶-۱)، $\hat{H}_{QM/MM}$ ، برهم‌کنش بین اتم‌های ناحیه مکانیک کوانتومی (هسته و الکترون‌ها) و اتم‌های بخش مکانیک کوانتومی می‌باشد. به نحو ساده‌تر جفت‌شدگی بین نواحی مکانیک کوانتومی و مکانیک مولکولی است.

از آنجا که هامیلتونی مربوط به جفت‌شدگی نیاز به مختصات الکترون‌های ناحیه کوانتومی دارد پس در محاسبات این قسمت وارد می‌گردد؛ بنابراین در روش تلفیق مکانیک کوانتومی - مکانیک مولکولی قسمت کوانتومی بر طبق معادله شرودینگر زیر حل خواهد شد.

$$\left(\hat{H}_{QM}^{(0)} + \hat{H}_{QM/MM} \right) |\Psi_{QM}\rangle = (E_{QM} + E_{QM/MM}) |\Psi_{QM}\rangle \quad (۱۰-۱)$$

که در آن $|\Psi_{QM}\rangle$ تابع حالت مربوط به الکترون‌های ناحیه کوانتومی می‌باشد؛ و بالاخره انرژی کل سیستم برابر خواهد بود با:

$$E_{tot} = E_{QM} + E_{QM/MM} + E_{MM} \quad (11-1)$$

در ناحیه مکانیک مولکولی که از میدان‌های نیرو برای آن استفاده می‌شود، برهم‌کنش‌های بین مولکولی غالباً توسط نیروهای الکتروستاتیک و واندروالس مطرح می‌شود.

اتم‌های ناحیه مکانیک مولکولی توسط بارهای نقطه‌ای و پارامترهای لنارد-جونز تعریف می‌گردد؛ بنابراین هامیلتونی جفت شده به شکل زیر خواهد بود:

$$\hat{H}_{QM/MM} = -\sum_i \sum_m \frac{Q_m}{r_{im}} + \sum_{\alpha} \sum_{\beta} \frac{Z_{\alpha} Q_m}{R_{\alpha m}} + \sum_{\alpha} \sum_m 4 \epsilon_{\alpha m} \left[\left(\frac{\sigma_{\alpha m}}{R_{\alpha m}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{\alpha m}}{R_{\alpha m}} \right)^6 \right] \quad (12-1)$$

در این رابطه i, α به ترتیب الکترون‌ها و هسته ناحیه کوانتومی را مشخص می‌نماید. Q_m بار نقطه‌ای مربوط به ناحیه مکانیک مولکولی بر روی اتم m می‌باشد. جملات اول و دوم معادله بالا برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک بین بارهای ناحیه مکانیک مولکولی الکترون‌ها و هسته ناحیه کوانتومی است.

آخرین جمله نیز بیان‌کننده برهم‌کنش‌های واندروالس بین اتم‌های کوانتوم مکانیکی و مولکولی می‌باشد. هامیلتونی مربوط به جفت‌شدگی، $\hat{H}_{QM/MM}$ ، بیان‌کننده قدرت برهم‌کنش بین نواحی کوانتومی و مکانیک مولکولی است.

در یک محیط محلول توسط پارامترهای لنارد-جونز می‌توان تأثیر حلال بر روی اتم‌های کوانتومی را بر اساس انرژی‌های آزاد انحلال مولکول‌های کوانتومی بهینه‌سازی نمود. این پارامترها توسط محاسبات آغازین قابل محاسبه خواهند بود.

در عمل محاسبات مکانیک کوانتومی-مکانیک مولکولی معمولاً از یک برنامه محاسباتی رابط برای برقراری ارتباط بین دو ناحیه استفاده می‌نماید.

معمولاً محاسبات مکانیک مولکولی بر پایه شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برنامه‌ریزی می‌شود. به‌عنوان مثال

مشاهده می‌شود زمانی که پارامترهای لنارد - جونز برای مولکول‌های آب در محیط کوانتومی دقیقاً با پارامترهای لنارد جونز در محیط مکانیک مولکولی برابر باشد ممان دوقطبی ناحیه کوانتومی از ۲/۴ Deby در فاز گاز به ۲/۷۹ Deby در فاز مایع می‌رسد یعنی ممان دوقطبی القایی برابر با ۰/۶۵ Deby است؛ بنابراین نتیجه گرفته می‌شود جفت‌شدگی بین مولکول‌های آب و بخش کوانتومی و ناحیه مکانیک مولکولی بسیار قوی است. با استفاده از شبیه‌سازی‌های انجام شده واضح است که روش تلفیقی مکانیک کوانتومی مکانیک مولکولی نسبت به پارامترهای لنارد-جونز مربوط به اتم‌های ناحیه کوانتومی بسیار حساس است. اگر تابع موج یک مولکول را با Ψ و توابع موج الکترون‌های آن‌ها با Ψ_A نمایش دهیم خواهیم داشت:

$$\Psi = \pi_{Asl} \Psi_A \quad (۱۳-۱)$$

Ψ_A باید نرمالیزه باشد.

$$\langle \Psi_A | \Psi_A \rangle = 1 \quad (۱۴-۱)$$

بر اساس تقریب بورن-اپنهاইمر:^۱

$$\hat{H} = \sum_{A=1} \hat{H}_A^{(0)} + \frac{1}{2} \sum_{A \neq B} \sum_B \hat{H}_{AB} \quad (۱۵-۱)$$

$\hat{H}_{AB}$ برهم‌کنش بین مولکول‌های A و B است.

$$\hat{H}_{AB} = \sum_{\alpha \in A} \sum_{\beta \in B} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{R_{\alpha\beta}} - \sum_{i \in A} \sum_{\beta \in B} \frac{Z_{\beta}}{r_{i\beta}} - \sum_{j \in B} \sum_{\alpha \in A} \frac{Z_{\alpha}}{r_{j\alpha}} + \sum_{i \in A} \sum_{j \in B} \frac{1}{r_{ij}} \quad (۱۶-۱)$$

i و j بیانگر الکترون‌ها و α و β بیانگر هسته‌ها هستند.

انرژی کل سیستم را می‌توان به روش زیر محاسبه نمود:

$$E = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle = \sum_{A=1} \langle \Psi_A | \hat{H}_A^{(0)} | \Psi_A \rangle + \frac{1}{2} \sum_{A \neq B} \sum_B \langle \Psi_A \Psi_B | \hat{H}_{AB} | \Psi_A \Psi_B \rangle \quad (۱۷-۱)$$

اگر توسط روش وردشی مقدار انرژی (E) را به حداقل برسانیم و در ضمن شرط نرمالیزه بودن را نیز مدنظر داشته باشیم می‌توان نوشت:

^۱ - Born -Oppenheimer

$$\left(\hat{H}_A^{(0)} + \sum_{B \neq A} \langle \Psi_B | \hat{H}_{AB} | \Psi_B \rangle \right) | \Psi_A \rangle = E_A | \Psi_A \rangle \quad (18-1)$$

و برای هر مولکول در سیستم رابطه مشابهی را می‌توان نوشت. با حل این رابطه از طریق روش خود سازگار می‌توان تابع موج مولکولی Ψ_A و در نتیجه خواص الکترونی مولکول A را به دست آورد.

اگر به جای $\hat{H}_{AB}$ در رابطه (18-1) رابطه (16-1) قرار داده شود رابطه زیر به دست خواهد آمد:

$$\begin{aligned} \langle \Psi_B | \hat{H}_{AB} | \Psi_B \rangle &= \sum_{\alpha \in A} \sum_{\beta \in B} \frac{Z_\alpha Z_\beta}{R_{\alpha\beta}} - \sum_{i \in A} \sum_{\beta \in B} \frac{Z_\beta}{r_{i\beta}} - \sum_{j \in B} \sum_{\alpha \in A} Z_\alpha \langle \Psi_B | \frac{1}{r_{j\alpha}} | \Psi_B \rangle + \sum_{i \in A} \sum_{j \in B} \langle \Psi_B | \frac{1}{r_{ij}} | \Psi_B \rangle \\ &= \sum_{\alpha \in A} Z_\alpha \left(\sum_{\beta \in B} \frac{Z_\beta}{R_{\alpha\beta}} + \langle \Psi_B | \sum_{j \in B} -\frac{1}{r_{j\alpha}} | \Psi_B \rangle \right) - \sum_{j \in B} \left(\sum_{\beta \in B} \frac{Z_\beta}{r_{i\beta}} + \langle \Psi_B | \sum_{\alpha \in A} -\frac{1}{r_{ij}} | \Psi_B \rangle \right) \end{aligned} \quad (19-1)$$

اگر تابع $\Phi_B(\vec{r}_i)$ به شکل زیر تعریف می‌شود.

$$\Phi_B(\vec{r}_i) = \sum_{\beta \in B} \frac{Z_\beta}{R_{i\beta}} + \langle \Psi_B | \sum_{j \in B} -\frac{1}{r_{ij}} | \Psi_B \rangle = \sum_{\beta \in B} \frac{Z_\beta}{R_{i\beta}} - \int \frac{\rho_B(\vec{r}_j)}{r_{ij}} d\tau_j \quad (20-1)$$

در رابطه (15-1) ρ_B دانسیته الکترونی مولکول B را بیان می‌کند و $\Phi_B(\vec{r}_i)$ پتانسیل الکتروستاتیکی ایجادشده توسط مولکول B در $\vec{r}_i$ می‌باشد بنابراین رابطه (14-1) را می‌توان به شکل زیر نوشت:

$$\langle \Psi_B | \hat{H}_{AB} | \Psi_B \rangle = \sum_{\alpha \in A} Z_\alpha \Phi_B(\vec{R}_\alpha) - \sum_{i \in A} \Phi_B(\vec{r}_i) \quad (21-1)$$

$$\hat{V}_{B-A} = \langle \Psi_B | \hat{H}_{AB} | \Psi_B \rangle = \sum_{\alpha \in A} Z_\alpha \Phi_B(\vec{R}_\alpha) - \sum_{i \in A} \Phi_B(\vec{r}_i) \quad (22-1)$$

رابطه (18-1) را می‌توان به شکل زیر بازآرایی نمود:

$$\left(\hat{H}_A^{(0)} + \sum_{B \neq A} \hat{V}_{B-A} \right) | \Psi_A \rangle = E_A | \Psi_A \rangle \quad (23-1)$$

در رابطه (23-1) $\hat{V}_{B-A}$ مشخص‌کننده برهم‌کنش کولنی بین مولکول A و پتانسیل الکتروستاتیکی ناشی از مولکول B می‌باشد.

رابطه (23-1) جهت محاسبه خواص مولکولی که توسط برهم‌کنش‌های کولنی ایجاد می‌گردد مناسب است.

برهم‌کنش کولنی برآیند را می‌توان توسط رابطه زیر به دست آورد:

$$\hat{V}_{B-A} = \sum_{\alpha \in A} \sum_{\beta \in B} \frac{Z_{\alpha} Q_{\beta}}{R_{\alpha\beta}} - \sum_{i \in B} \sum_{\beta \in B} \frac{Q_{\beta}}{r_{i\beta}} \quad (24-1)$$

به این ترتیب مطالعه خواص الکترونی نظیر ممان های دوقطبی، ممان های چهار قطبی، قطبش پذیری یک مولکول منحصر به فرد حلال در مجموعه سایر مولکول های حلال، امکان پذیر می شود.

همچنین می توان مدل بار نقطه ای اتمی مناسبی برای میدان های نیروی مکانیک مولکولی نیز به دست آورد. انرژی پتانسیل کلاسیکی محض که منحصرأً برای اتم های ناحیه مکانیک مولکولی بکار می رود طبق فرمول زیر محاسبه می گردد

$$V_{classical} = \sum_i k_b (b_i - b_0)^2 + \sum_i k_{\theta} (\theta_i - \theta_0)^2 + \sum_i k_{\Phi} \cos\{n(\Phi_i - \Phi_0)\} \\ + \sum_{i \neq j} \epsilon_{ij} \left\{ \left(\frac{r_{ij}^{\circ}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{r_{ij}^{\circ}}{r_{ij}} \right)^6 \right\} + \sum_{i \neq j} \frac{Q_i Q_j}{r_{ij}} \quad (25-1)$$

در این رابطه پارامترها به قرار زیرند:

b_i طول پیوندی

θ_i زوایای پیوندی

Φ_i زوایای دووجهی

r_{ij} فاصله مراکز اتم ها

پارامترهای $K_b, b_0, k_{\theta}, \theta_0, k_{\Phi}, n, \Phi_0$ از داده های طیف سنجی به دست می آیند. با استفاده از تابع پتانسیل فوق می توان منحنی سطح انرژی پتانسیل مولکول را با تقریب مناسبی محاسبه نمود. دوقطبی هایی که در اثر بارهای یونیزه شده در مناطقی از مولکول القا می گردند توسط بردار ممان دوقطبی، μ ، به شکل زیر تعریف می گردند:

$$\bar{\mu}_a = \alpha_a E_a \quad (26-1)$$

α_a : قطبش پذیری اتم a

E: میدان الکتریکی محلی روی اتم a (۲۷-۱)

به دست آورد.

برای افزایش بازده محاسباتی و سرعت بیشتر می توان میدان الکتریکی را از طریق زیر محاسبه نمود: (۱-)

$$E_j = \frac{\sum_i Q_i r_{ij}}{\{r_{ij}^3 \epsilon(r)\}} \quad (28)$$

$$\epsilon(r) = \frac{\left\{ \sum_j |E_j|^2 \right\}^{1/2}}{\left\{ \sum_j |Q_j / r_j^3|^2 \right\}^{1/2}} \quad (29-1)$$

اتم های j در فاصله r_j از بار مرکزی Q هستند.

انرژی القایی ناشی از ممان های دوقطبی الکتریکی از رابطه زیر محاسبه می شود:

$$V_{ind}^E = \sum_{i,j} Q_i (M_j r_{ij}) / r_{ij}^3 + \sum_{j,j'} \mu_j [\nabla(\mu_{j'} r_{jj'} / r_{jj}^3)] + \frac{1}{2} \sum_j \alpha_j |E_j|^2 \quad (30-1)$$

همچنین انرژی القایی ناشی از نیروهای کوتاه برد واندروالس به شکل زیر محاسبه می گردد:

$$V_{ind}^W = - \sum_{i,k} Q_i r_{ik} \mu_k / r_{ik}^3 + \sum_{k,k'} \mu_k \{ \nabla(M_k r_{k'k} / r_{k'k}^3) \} \quad (31-1)$$

۱-۱۰- میدان نیروی امبر^۱

در ابتدا این میدان نیرو برای تعداد محدودی از ترکیبات آلی به کار می رفت لیکن امروزه برای طیف وسیعی از پروتئین ها و اسیدهای نوکلئیک قابل استفاده است و به خوبی شناخته شده و صحت و دقت لازم را دارد. این میدان نیرو مانند سایر میدان های نیرویی است که در طراحی پروتئین ها و اسیدهای نوکلئیک به کار می رود، در این میدان نیرو نیز، به عنوان مثال کربن متصل به یک حلقه پنج یا شش عضوی یا کربنی که درون یک حلقه پنج عضوی جداگانه وجود دارد و همچنین اتم کربن در یک حلقه بنزنی چون دارای محیط های

^۱ - Amber

متفاوتی هستند، با یکدیگر یکسان نمی‌باشند. این میدان نیرو برای پلیمرها مولکول‌های کوچک‌تر نیز کارایی دارد.

در مطالعه و بررسی ساختار هندسی فاز گازی، انرژی آزاد انحلال، فرکانس‌های ارتعاشی و انرژی‌های پیکربندی از این میدان نیرو بهره گرفته می‌شود.

نحوه نمایش اتم‌ها در امبر به شکل یکنواخت بوده و اتم‌های هیدروژن را در داخل همان توزیعی که برای اتم‌های سنگین متصل به آن بکار می‌رود نمایش می‌دهد که به این ترتیب باعث افزایش سرعت محاسبات در این میدان نیرو می‌گردد. در این میدان نیرو یک جمله مربوط به پیوند هیدروژنی موجود است که مقدار انرژی پیوند هیدروژنی را که از برهم‌کنش‌های دوقطبی-دوقطبی گرفته می‌شود (مربوط به اتم دهنده و گیرنده) در برمی‌گیرد. از طریق معادله لنارد-جونز می‌توان پیوندهای هیدروژنی را محاسبه نمود. یک خصوصیت مهم امبر در بیان جملات مربوط به زوایای دوجوهری می‌باشد. میدان نیروی مخلوط OPLS/AMBER جهت خواص ترمودینامیکی مایعات آلی بکار می‌رود. در سایر میدان‌های نیرو برای در نظر گرفتن زاویه دوجوهری فقط پیوند مرکزی را در نظر می‌گیرند؛ و اتم‌های انتهایی در انرژی پتانسیل بی‌اثرند در حالی که در این میدان نیرو مکانی در بین این اتم‌ها نیز در نظر گرفته و تنها از یک جمله در بسط زاویه دوجوهری استفاده می‌کند. بارهای اتمی مورد نیاز جهت محاسبات الکتروستاتیک از طریق محاسبات کوانتومی به دست آمده‌اند.

عبارت میدان نیروی امبر به طور عمومی مربوط به شکل تابعی‌هایی می‌باشد که به وسیله خانواده‌ای از میدان‌های نیروی امبر مورد استفاده قرار می‌گیرد. این شکل‌ها در برگیرنده چندین پارامتر می‌باشند. هر عضو از خانواده میدان‌های نیروی امبر مقادیری را برای این پارامترها فراهم نموده و نام مربوط به خود را دارند، شکل تابعی نیروی امبر به صورت زیر است:

$$V(T^N) = \sum_{bonds} k_b (l - l_0)^2 + \sum_{angles} k_a (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{torsions} \sum_n \frac{1}{2} V_n [1 + \cos(n\omega - \gamma)]$$

$$+ \sum_{j=1}^{N-1} \sum_{i=j+1}^N f_{ij} \left\{ \varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\tau_{0ij}}{\tau_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{\tau_{0ij}}{\tau_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 \tau_{ij}} \right\} \quad (32-1)$$

علیرغم عبارت میدان نیرو این معادله انرژی پتانسیل سیستم را نیز تعریف می‌کند. نیرو، مشتق عبارت انرژی پتانسیل نسبت به مکان می‌باشد. اولین جمله در فرمول بالا نشلن دهنده انرژی بین اتم‌هایی است که به صورت کووالانسی با یکدیگر پیوند برقرار کرده‌اند. این نیروی هماهنگ تقریب خوبی نزدیک طول تعادلی پیوند می‌باشد اما همانطور که اتم‌ها از یکدیگر جدا می‌شوند این تقریب ضعیف می‌گردد. جمله‌ی دوم بیان کننده‌ی انرژی ناشی از باز و بسته شدن زاویه پیوندی می‌باشد. جمله سوم بیانگر انرژی پیچش یک پیوند می‌باشد و جمله چهارم نمایشگر انرژی غیر پیوندی بین همه‌ی جفت اتم‌ها می‌باشد که خود به دو جمله‌ی واندروالس و انرژی الکتروستاتیک تقسیم می‌شود [۶۲].

۱-۱-۱ روش ترکیبی اونیوم (ONIOM^۱)

این روش توسط موروکوما^۲ و همکارانش ابداع شده است که برای به دست آوردن انرژی، گرادیان انرژی، ساختار هندسی فرکانس‌های ارتعاشی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۶۴].

در ONIOM دو لایه‌ای، یک بخش از محاسبات در سطح پایین تئوری^۳ برای کل سیستم یا تمامی اتم‌های مولکول مورد نظر (حقیقی) و بخش دوم محاسبات برای منطقه مدل که هم در سطح پائین و هم در سطح بالای^۴ تئوری است انجام می‌شود.

در ONIOM سه لایه‌ای، یک بخش حد واسطه^۵ نیز به سیستم اضافه می‌شود که محاسبات آن در سطح محاسبات نیمه تجربی خواهد بود. روش محاسبه انرژی در یک ONIOM سه لایه‌ای به شرح زیر است:

$$E(\text{High}, \text{Real}) = E(\text{Low}, \text{Real}) + [E(\text{High}, \text{Model}) -$$

$$E(\text{Medium}, \text{model})] + [E(\text{Medium}, \text{Inter}) - E(\text{Low}, \text{Inter})] \quad (۳۳-۱)$$

سیستم مدل، شامل برهم‌کنش‌هایی است که انرژی محاسبه شده را محدود می‌کند و سطح بالای تئوری باید بتواند این برهم‌کنش‌ها را با دقت بالای مورد نیاز، توصیف نماید [۶۵]. همچنین برهم‌کنش بین بخش مدل و

^۱ - Our Own n-Layered Integrated Molecular Orbital

^۲ - Morokuma

^۳ - Low

^۴ - High

^۵ - Intermediate

بقیه سیستم حقیقی نیز باید قابلیت توصیف در سطح پائین تر تئوری را با دقت مورد نیاز داشته باشد. ساختار هندسی و بار کل سیستم حقیقی باید توسط مختصات ورودی به طور کامل مشخص شود. فاصله بین دو اتم که یکی در ناحیه حقیقی و دیگری در ناحیه مدل است توسط اتم‌های اتصال دهنده پر می شود. اتم اتصالی پیش فرض در روش مورد بحث هیدروژن است. اتم اتصال دهنده بر طبق رابطه زیر در امتداد بردار متصل کننده اولین و دومین اتم قرار می گیرد.

$$R_{link} = (1 - g) R_1 + g \times R_2 \quad (1-34)$$

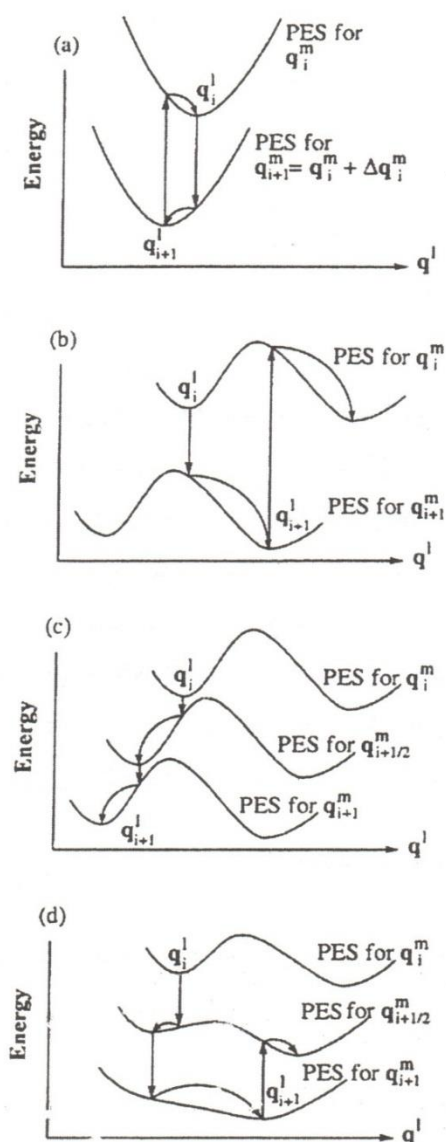
که در آن g فاکتور معیار است که اگر برابر ۱ باشد در آن صورت اتم اتصال دهنده در موقعیت اتم دوم قرار خواهد گرفت. این اتم که معمولاً هیدروژن است باید به گونه‌ای انتخاب گردد که مکان آن در نزدیک‌ترین فاصله پیوندی نسبت به طول پیوند در حالت تعادل باشد.

مثلاً اگر یک پیوند ساده خطی کربن-کربن شکسته شود که طول آن $1.25 \text{ \AA}$ باشد و از یک هیدروژن به عنوان یک اتم اتصالی استفاده گردد نیاز به یک پیوند کربن-هیدروژن به طول $1.084 \text{ \AA}$ می باشد.

در روش اونیوم (ONIOM) سطوح مختلفی از تئوری در یک محاسبه قرار گرفته و نتایج آن برای توضیح سیستم‌های شیمیایی بزرگ به کار می رود. در هر مرحله از محاسبات از دو روش مکانیک کوانتومی و مکانیک مولکولی استفاده می شود. در هر دوره بهینه سازی مکانیک کوانتومی چند ریز تکرار^۱ برای روش مکانیک مولکولی انجام می شود که نتایج نهایی آن در محاسبات مکانیک کوانتومی هر دوره مورد استفاده قرار می گیرد.

^۱ - Micro Iteration

در شکل (۷-۱) بهینه‌سازی توسط روش ریز تکرارهای مکانیک مولکولی q_i^l مینیمم‌های محلی در ناحیه مکانیک مولکولی که توسط ریز تکرارها در سطح انرژی پتانسیل برای q_i^m در ناحیه کوانتومی به‌دست‌آمده است) نمایش داده شده است.



شکل (۷-۱): بهینه‌سازی توسط روش ریز تکرارهای مکانیک مولکولی

در بهینه‌سازی مکانیک مولکولی از مختصات کارتزینی و در بهینه‌سازی مکانیک کوانتومی از مختصات داخلی مولکول استفاده می‌شود. روش ترکیبی اونیوم (ONIOM) تعدادی از روش‌های اوربیتال مولکولی را با مکانیک مولکولی ترکیب می‌نماید. از فرمول گرادیان زیر برای محاسبه فرکانس‌ها در روش اونیوم (ONIOM) استفاده

می‌گردد [۶۶].

$$\partial E^{ONIOM}/\partial q = \partial E_{model}^{high}/\partial q, \vec{j} + \partial E_{real}^{low}/\partial q - \partial E_{model}^{low}/\partial q, \vec{j} \quad (۳۵-۱)$$

$\vec{j}$: ژاکوبین^۱ موردنیاز برای تبدیل مختصات سیستم مدل به مختصات سیستم حقیقی است. یکی از انواع روش‌های ONIOM استفاده از اوربیتال مولکولی، مکانیک مولکولی^۲ (MO:MM) است که از روش‌های الکترونیک استفاده کرده و بارهای جزئی مربوط به ناحیه مکانیک مولکولی را وارد هامیلتونی مکانیک کوانتومی می‌کند و روش بهتری برای بیان و توصیف برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک بین قسمت‌های کوانتومی و مکانیک مولکولی ارائه می‌دهد که باعث قطبی شدن تابع موج مکانیک کوانتومی می‌شود [۶۷].

۱-۱۲- سرور Hotspot wizard

یک سرور تحت وب که جهت شناسایی اتوماتیک HOTSPOT برای آنزیم‌ها و پروتئین‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. این سرور احتیاج به فایل PDB موردنظر دارد که این فایل یا از PDB-RCSB به دست می‌آید. یا به‌طور دستی به وسیله کاربر فراهم می‌گردد. در این سایت یک سری از گزینه‌ها جهت کنترل محاسبات وجود دارد که کاربر می‌تواند زنجیره خاصی از پروتئین را مشخص کند. اطلاعات استخراجی از فایل PDB به دست می‌آید. خروجی این سرور محاسباتی به صورت جدول Hotspot wizard است که در آن لیستی از باقیمانده‌های شناسایی‌شده توسط این سرور می‌باشد. Hotspot ها بر اساس تغییر پذیریشان منظم می‌شوند. شکل (۸-۱).

^۱ - Jacobian

^۲ - Molecular Orbital: Molecular Mechanic

شکل (۸-۱): سرور محاسباتی Hotspot Wizard

۱۳-۱- نرم افزارهای محاسباتی

۱-۱۳-۱- نرم افزار گو سین

نرم افزار گو سین یک برنامه کامپیوتری است که اولین نسخه آن در سال ۱۹۷۰ تو سط جان پاپل^۴ و گروه تحقیقاتی وی در دانشگاه کارنگی ملون منتشر شد. این برنامه که ازجمله نرم افزارهای شیمی محاسباتی است قادر به پیشگویی انواع خواص مولکول ها و واکنش ها مانند رسم ساختار بهینه مولکول ها، انرژی های پیوندی و واکنش، مکانیسم واکنش، انرژی ساختارهای حالت گذار، طیف IR و NMR، اوربیتال های مولکولی،

⁴ - John Pople

بارهای اتمی و گشتاور چندقطبی، الکترون خواهی و پتانسیل یونیزاسیون، قابلیت قطبش پذیری، پتانسیل های الکتروستاتیک و دانستیه الکترون، فرکانس های ارتعاشی و خواص ترموشیمیایی می باشد. با استفاده از نرم افزار گوسین می توان وضعیت مولکول، واکنش ها و مکانیسم آن ها شبیه سازی کرد. این ویژگی ها برای شیمیدان ها، مهندسان شیمی، بیوشیمی دان ها، فیزیکدان ها و دیگر دانشمندی که در زمینه های در حال رشد و به روز پژوهش، در بخش های مورد علاقه در شیمی کار می کنند، کاربرد دارد. این نرم افزار امکان پژوهش های شیمی مجازی با هزینه ای منطقی و صرفه جویی زمانی آزمایش در آزمایشگاه را فراهم می کند [۶۱ و ۶۲].

۱-۱۳-۲- نرم افزار گوس و یوو

نرم افزار گوس و یوو یک رابط^۱ گرافیکی کمکی برای آماده سازی فایل های ورودی گوسین است که از آن برای بررسی گرافیکی فایل های خروجی که گوسین می سازد استفاده می شود. گوس و یوو سه فایده اساسی را برای کاربران گوسین به همراه دارد.

الف: گوس و یوو از طریق امکانات تصویری پیشرفته این امکان را فراهم می کند که به سرعت حتی ساختار مولکول های بسیار بزرگ را رسم کرد، سپس آن ها را با عملگرهای ساده ی موس چرخاند، حرکت داد یا آن ها را درشت نمایی کرد. همچنین با این نرم افزار می توان فایل های استاندارد مولکولی را باز کرد.

ب: آماده سازی و تنظیم بسیاری از انواع محاسبه های گوسین را آسان می کند. این نرم افزار آماده سازی فایل های ورودی پیچیده را هم برای محاسبه های معمول و هم برای شیوه های پیشرفته مانند بهینه سازی QST2/QST3, ONIOM, محاسبه های CASSCF, شرایط تناوبی مرزی (PBC) و بسیاری محاسبه های دیگر آسان می سازد. همچنین اگر گوسین بر روی همان سیستمی که گوس و یوو نصب است موجود باشد می توان محاسبه های گوسین را با آن آغاز کرد.

پ: گوس و یوو این امکان را می دهد که نتایج محاسبه های گوناگون گوسین را با استفاده از فن آوری های گرافیکی گوناگون بررسی کرد [۶۲]. نتایجی را که از گوسین می توان به صورت گرافیکی دید به شرح زیرند:

▪ ساختارهای مولکولی بهینه شده

¹ - Interface

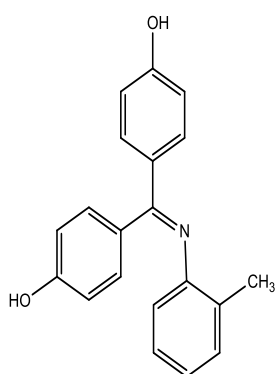
- اوربیتال‌های مولکولی
- رویه‌های چگالی الکترونی به دست آمده از هر چگالی محاسبه شده
- رویه‌های ویژگی‌های مغناطیسی
- بارهای اتمی
- پویانمایی شیوه‌های نرمال فرکانس‌های ارتعاشی
- ترسیم طیف‌های IR, RAMAN, VCD و دیگر طیف‌ها
- پویانمایی بهینه‌سازی ساختارها، پیگیری مسیر واکنش IRC، اسکن رویه‌های انرژی پتانسیل

فصل دوم

روش محاسباتی

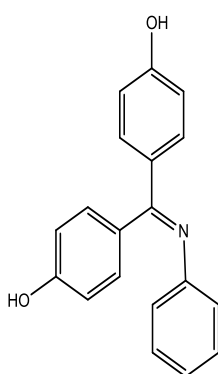
۲-۱- داروهای مورد مطالعه

داروهای مورد مطالعه در این پایان نامه در شکل (۲-۱) نشان داده شده است.



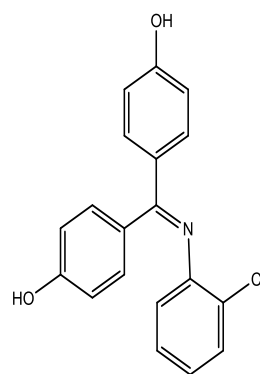
Drug1

4,4'-((*o*-tolylimino)methylene)diphenol



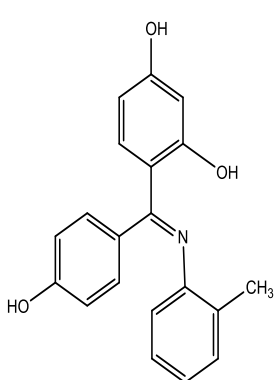
Drug2

4,4'-((phenylimino)methylene)diphenol



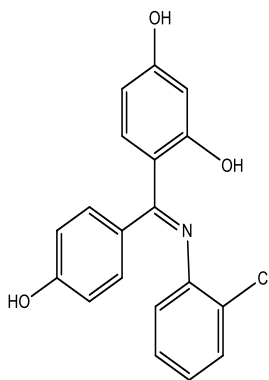
Drug3

4,4'-(((2-chlorophenyl)imino)methylene)diphenol



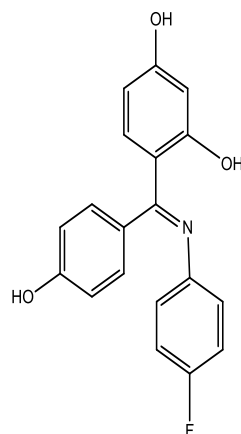
Drug4

(*E*)-4-(((4-hydroxyphenyl)(*o*-tolylimino)methyl)benzene-1,3-diol



Drug5

(*E*)-4-(((2-chlorophenyl)imino)(4-hydroxyphenyl)methyl)benzene-1,3-diol



Drug6

(*E*)-4-(((4-fluorophenyl)imino)(4-hydroxyphenyl)methyl)benzene-1,3-diol

شکل (۲-۱): ساختار داروهای مورد بررسی

۲-۲- روش محاسباتی

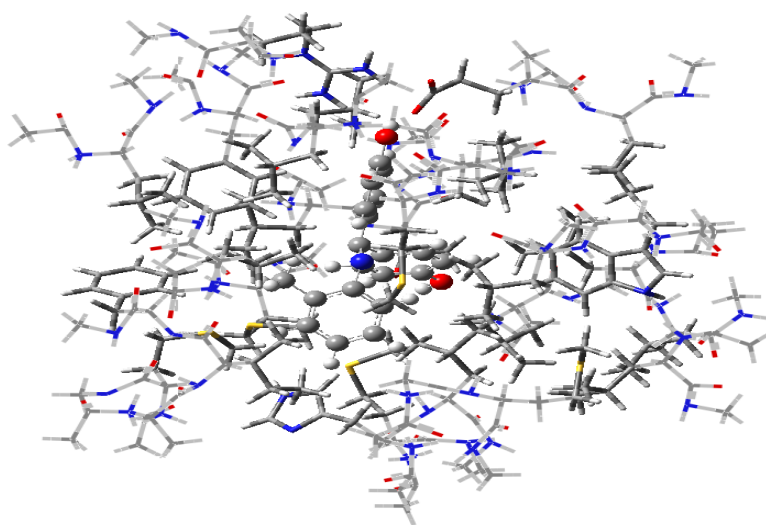
مدل‌های استفاده شده در این تحقیق بر اساس ساختارهای بلوری موجود برای داروهای ایمینی همراه

با پروتئین گیرنده استروژن از بانک اطلاعات پروتئین (RCSB) به دست آمد [۱۶].

کدهای PDB بکار رفته در این تحقیق عبارت‌اند از: 5DVS، 5DWJ، 5DWI، 5DWG، 5DWE و 5DVV.

علت استفاده از این ساختارها مقایسه قدرت اتصال داروهای ایمینی سرطان سینه با یکدیگر است [۳۵].

ساختارهای بلوری ذکر شده توسط سرور Hotspot Wizard برای به دست آوردن پاکت‌های اصلی، مورد آنالیز قرار گرفت، سپس پاکت اصلی که شامل ۲۹ اسیدآمین است، بدست آمد. پاکت اصلی همراه با دارو از ساختار بلوری استخراج گردید و باقیمانده‌های برش خورده به وسیله گروه‌های استیل و متیل بسته شد. مدل‌های ایجاد شده توسط روش ONIOM سه لایه PM6:Amber:(M06-2X/6-31+G*) با نرم‌افزار گوسین ۰۹ بهینه شدند شکل (۲-۲).



شکل (۲-۲) - مدل ساخته شده برای پروتئین 5DVS جهت انجام محاسبات اونیوم

در محاسبات اونیوم سه لایه، ما از روش DFT هیبریدی متا (M06-2X) با تابع پایه $6-31+G^{**}$ استفاده کردیم. روش هیبریدی متا به طور دقیق پیوندهای هیدروژنی و برهم کنش‌های پراکندگی را در نظر می‌گیرد. روش نیمه تجربی PM6 و میدان نیروی امبر به ترتیب برای سیستم میانی و سیستم حقیقی مورد استفاده قرار گرفت. در طول بهینه‌سازی همه اتم‌های سنگین اسیدآمین در پاکت اصلی در موقعیت بلوری شان ثابت شدند و بهینه‌سازی تنها روی مولکول‌های دارو و اتم‌های هیدروژن انجام گرفت. به منظور به دست آوردن انرژی اتصال، روابط زیر برای ساختارهای بهینه شده مورد استفاده قرار گرفت.

$$BE = INT + DEF^{pocket} + DEF^{drug} \quad (۱-۲)$$

$$BE = E_{opt}^{model} - E_{opt}^{pocket} - E_{opt}^{drug} \quad (۲-۲)$$

$$INT = E_{opt}^{model} - E[pocket]_{sp}^{model} - E[drug]_{sp}^{model} \quad (۳-۲)$$

$$DEF^{drug} = E[drug]_{sp}^{model} - E_{opt}^{drug} \quad (۴-۲)$$

$$DEF^{pocket} = E[pocket]_{sp}^{model} - E_{opt}^{pocket} \quad (۵-۲)$$

که در این روابط BE , INT , DEF^{pocket} و DEF^{drug} به ترتیب انرژی اتصال، انرژی برهم کنش دارو با پروتئین، انرژی تغییر شکل پاکت و انرژی تغییر شکل دارو می‌باشند. E_{opt}^{model} , E_{opt}^{pocket} , E_{opt}^{drug} به ترتیب انرژی بهینه‌شده دارو، انرژی بهینه‌شده پاکت و انرژی بهینه‌شده مدل می‌باشند. $E[drug]_{sp}^{model}$ به ترتیب انرژی تک نقطه‌ی پاکت و دارو در مدل‌های ساخته‌شده می‌باشند که از ساختارهای بهینه‌شده به دست آمدند. جهت رسم شکل‌ها و نمودارها از نرم افزار noc و $ligplot$ استفاده شد.

فصل سوم

بحث و نتیجه گیری

۳-۱- اطلاعات استخراجی از فایل PDB

اطلاعاتی که توسط سرور Hotspot Wizard بدست آمد به شرح ذیل قابل تفسیر می باشد.

جدول (۳-۱) پکت‌ها و سایت‌های اتصال تشخیص داده شده برای پروتئین *DVS* 5 را نشان می‌دهد. علامت *id* در این جدول، شماره پکت تشخیص داده شده و کلمه Chain، زنجیر مورد بررسی از پروتئین را نشان می‌دهد. چون زنجیره‌های مختلف با هم مشابه هستند ما فقط زنجیر *A* را در نظر گرفتیم. در بررسی صورت گرفته جهت تشخیص پکت، کوچکترین شعاع یک کره آلفا (یک کره که با چهار اتم در فضای سه بعدی در تماس است) به اندازه $2/8 \text{ \AA}$ در نظر گرفته شده، ستون سوم جدول درصد ارتباط^۱ بین پکت‌ها را نشان می‌دهد که توسط ابزار Fpocket بدست آمده است و به صورت امتیاز پکت به بالاترین امتیاز ضربدر صد بدست می‌آید. ستون آخر حجم پکت بدست آمده را بر حسب انگستروم نشان می‌دهد. پکت با بالاترین درصد ارتباط به عنوان پکت اصلی شناخته می‌شود. به همین دلیل ما برای پروتئین *DVS* 5 پکت اول را به عنوان پکت اصلی در نظر گرفتیم.

ساختار دوم پروتئین با کد *DVS* 5 از مارپیچ‌های α ، مارپیچ‌های 3_{10} ، مارپیچ β و پیچ‌ها تشکیل شده است. در این ساختار قسمت رنگی شده مربوط به سایت اتصال تشخیص داده شده توسط سرور Hotspot wizard می‌باشد.

^۱ - Relevance Percent

جدول (۳-۱): پاکت‌های تشخیص داده شده برای پروتئین 5 DVS

Id	Chain	Relevance (%)	Volume ($\text{\AA}^3$)
۱	A	۱۰۰	۵۹۰
۲	A	۹۶	۵۲۲
۳	A	۵۹	۴۹۶
۴	A	۵۴	۸۲۹
۵	A	۴۷	۴۸۰
۶	A	۳۸	۱۷۰
۷	A	۳۷	۱۱۲
۸	A	۳۳	۲۳۴
۹	A	۳۰	۶۴۷
۱۰	A	۲۷	۵۸۷
۱۱	A	۲۷	۴۱۰
۱۲	A	۲۲	۵۴۳
۱۳	A	۲۲	۳۲۵
۱۴	A	۱۹	۴۷۷
۱۵	A	۱۳	۱۳۴
۱۶	A	۱۳	۱۱۰
۱۷	A	۴	۷۴۰

شکل (۳-۱) ساختار پروتئین 5DVS را نشان می‌دهد. ناحیه رنگی شده مربوط به سایت اتصال تشخیص

داده شده این پروتئین می‌باشد که این سایت اتصال، در ناحیه اتصال دارو به پروتئین قرار دارد.



شکل (۱-۳): ساختار پروتئین 5DVS همراه با سایت اتصال اصلی تشخیص داده شده به رنگ زرد

جدول (۲-۳) باقیمانده‌های مربوط به پاکت اصلی را نشان می‌دهد. تعداد کل باقیمانده‌های تشخیص

داده شده برای این پاکت ۲۹ اسید آمینه می‌باشد که همه آن‌ها مربوط به زنجیر A می‌باشند. همچنین تمام باقیمانده‌های بدست آمده دارای شاخه جانبی هستند.

جدول (۲-۳): باقیمانده‌های مربوط به پاکت با درصد ارتباط صد.

زنجیر جانبی	باقیمانده	موقعیت	زنجیر
✓	Met	۳۴۳	A
✓	Leu	۳۴۶	A
✓	Thr	۳۴۷	A
✓	Leu	۳۴۹	A
✓	Ala	۳۵۰	A
✓	Glu	۳۵۳	A
✓	Leu	۳۵۴	A
✓	Trp	۳۸۳	A
✓	Leu	۳۸۴	A
✓	Leu	۳۸۷	A
✓	Met	۳۸۸	A
✓	Leu	۳۹۱	A
✓	Arg	۳۹۴	A
✓	Phe	۴۰۴	A
✓	Met	۴۲۱	A
✓	Lle	۴۲۴	A
✓	Phe	۴۲۵	A
✓	Leu	۴۲۸	A
✓	Gly	۵۲۱	A
✓	His	۵۲۴	A
✓	Leu	۵۲۵	A

شکل (۲-۳) آنالیز ساختار دوم برای این پروتئین را نشان می‌دهد. در این شکل مناطق قرمز رنگ مارپیچ α و مناطق سبز رنگ زنجیر β و مناطق آبی و زرد به ترتیب مارپیچ 3_{10} و پیچ‌ها را نشان می‌دهند.



شکل (۲-۳): ساختار دوم پروتئین 5DVS

نامگذاری سه حرفی و یک حرفی اسیدهای آمینه ها (باقیمانده ها) در جدول (۳-۳) آورده شده است.

جدول (۳-۳): نامگذاری سه حرفی و یک حرفی اسیدهای آمینه

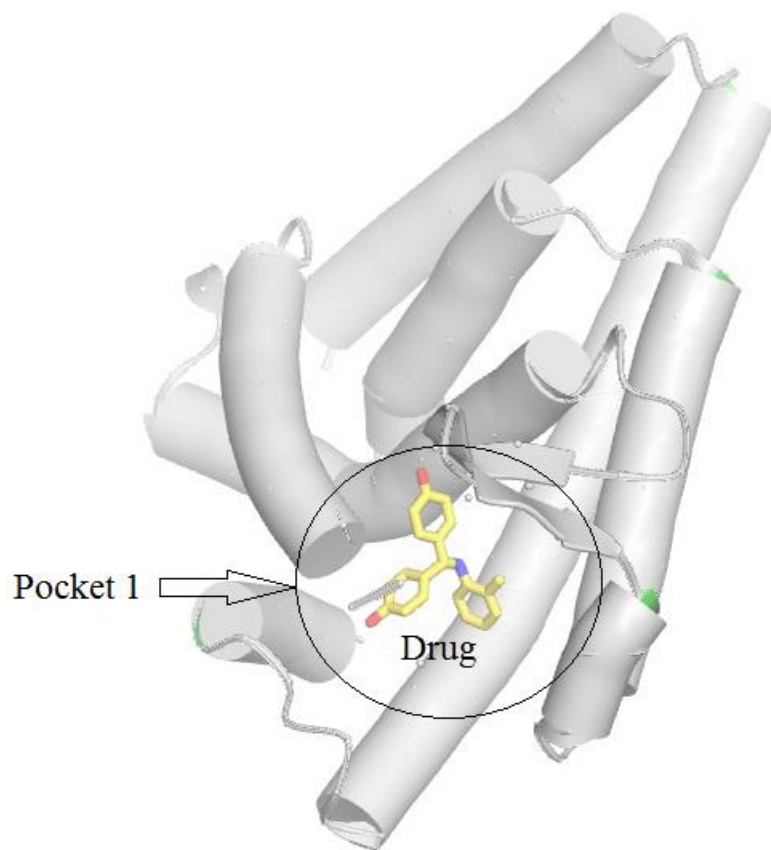
Full name	Three -letter abbreviation	One-letter abbreviation
Alanine	Ala	A
Cysteine	Cys	C
Aspartic acid	Asp	D
Glutamic acid	Glu	E
Phenylalanine	Phe	F
Glycine	Gly	G
Histidine	His	H
Isoleucine	Ile	I
Lysine	Lys	K
Leucine	Leu	L
Methionine	Met	M
Asparagine	Asp	N
Proline	Pro	P
Glutamine	Gln	Q
Arginine	Arg	R
Serine	Ser	S
Threonine	Thr	T
Valine	Val	V
Tryptophan	Trp	W
Tyrosine	Tyr	Y

سایر پروتئین‌ها نیز مانند پروتئین *5DVS* مورد آنالیز قرار گرفت که نتایج مربوط به پاکت‌های آن‌ها در جدول (۴-۳) نمایش داده شده است. پاکت‌های بدست آمده توسط سرور Hotspot Wizard برای پروتئین‌های مورد بررسی بر اساس درصد ارتباط یا وابستگی طبقه بندی می‌شوند.

جدول (۴-۳): ساختن پاکت‌ها به کمک سرور *Hotspot Wizard* برای پروتئین ۱ تا ۶

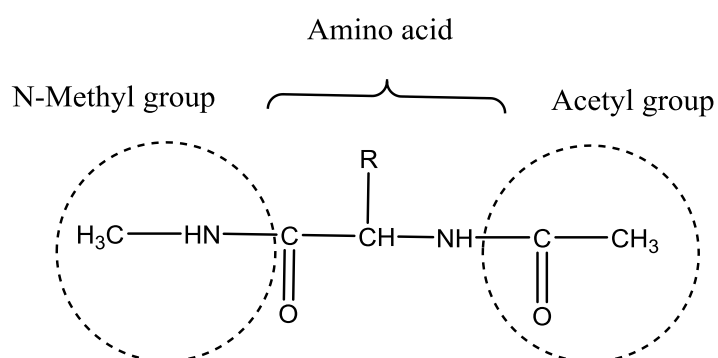
Pocket	Protein1	Protein 2	Protein 3	Protein 4	Protein 5	Protein 6
Pocket 1						
% relevance	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰
Volume($\text{\AA}^3$)	۶۳۲	۵۳۲	۶۴۵	۶۷۳	۱۵۲۰	۶۴۲
Pocket 2						
% relevance	۹۶	۷۵	۵۱	۹۷	۸۳	۷۹
Volume($\text{\AA}^3$)	۴۷۳	۵۳۲	۲۵۹	۴۵۷	۴۶۶	۶۰۰
Pocket 3						
% relevance	۵۹	۳۸	۴۳	۵۷	۶۹	۶۰
Volume($\text{\AA}^3$)	۴۹۳	۲۶۰	۷۶۵	۳۹۸	۵۰۵	۲۸۷
Pocket 4						
% relevance	۵۴	۲۷	۴۰	۵۴	۴۰	۵۷
Volume($\text{\AA}^3$)	۸۰۵	۶۴۷	۱۶۳	۸۴۱	۴۸۷	۷۸۲

پاکت ۱ با درصد ارتباط صد که در شکل (۳-۳) نشان داده شده است در قسمت سایت اتصال دارو قرار دارد. این پاکت شامل ۲۹ اسیدآمینه است که این اسیدآمینه‌ها روی ساختارهای دوم مارپیچ آلفا، زنجیر بتا و پیچ قرار دارند.



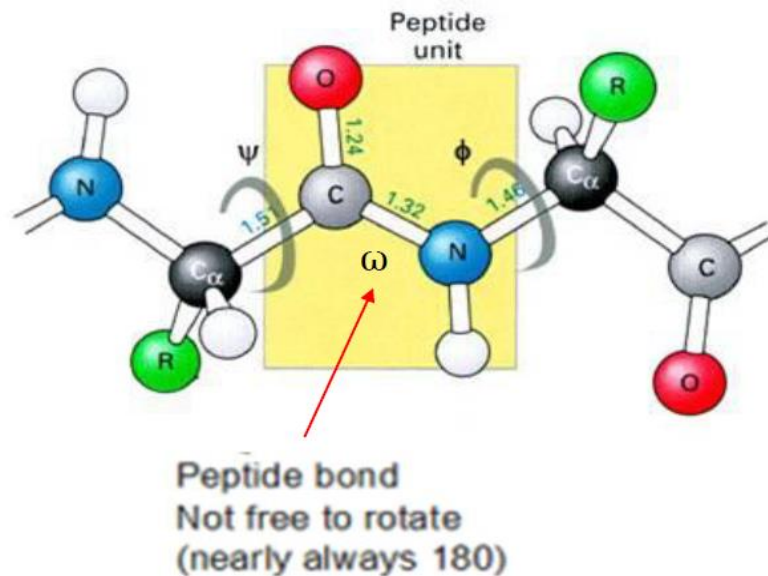
شکل (۳-۳): ساختار بلوری دومین اتصال لیگاند گیرنده استروژن همراه با سایت اصلی آن.

پاکت‌های ۲، ۳ و ۴ خیلی دورتر از سایت اتصال دارو واقع شده‌اند. در این مطالعه باقیمانده‌های پاکت ۱ را برای ساخت مدل مورد استفاده قرار گرفت. گروه استیل ($\text{CH}_3\text{-COO-}$) و گروه آمینو متیل (-NH-CH_3) برای بستن قسمت نیتروژن و کربن باقیمانده‌ها به ترتیب به کار برده شدند شکل (۳-۴).



شکل (۳-۴): گروه‌های استیل و متیل برای بستن اسیدآمینوها در پاکت اصلی

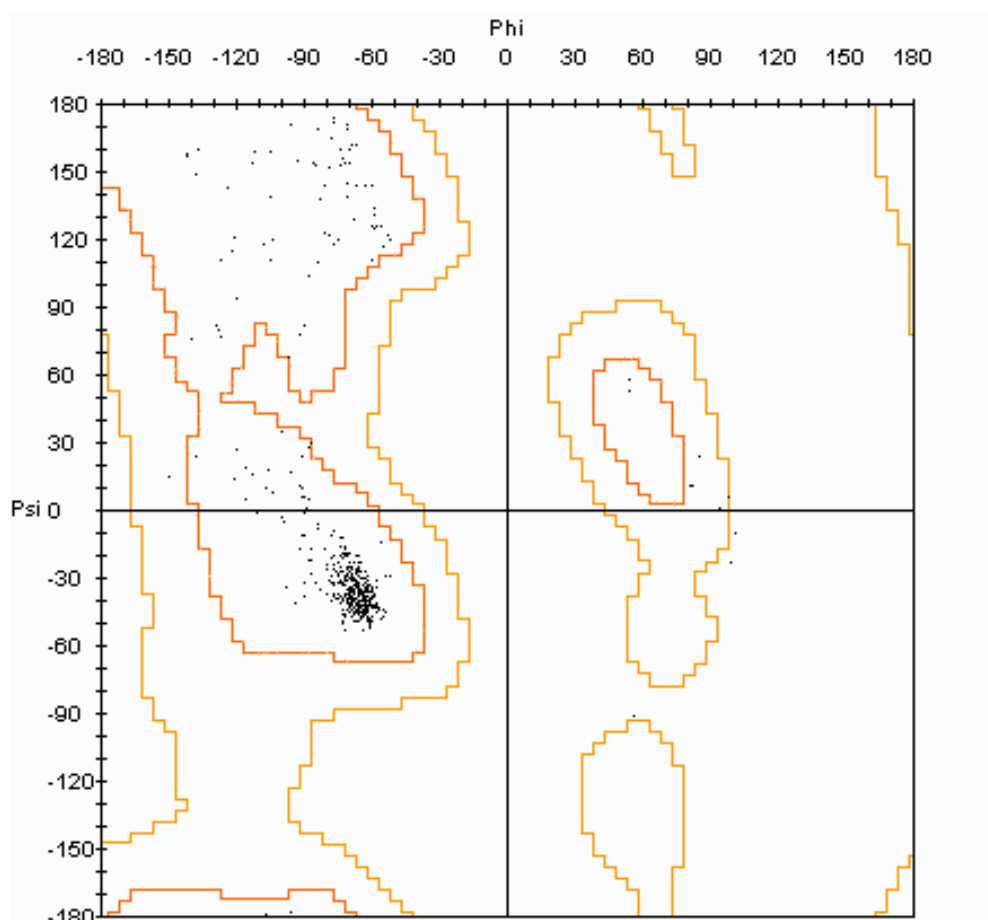
شکل (۵-۳) زوایای سای و فی را برای پیوند پپتیدی داخل پروتئین نشان می دهد. در اثر چرخش ساختار حول این دو زاویه ساختارهای متفاوت ایجاد می گردد.



شکل (۵-۳): زاویه سای و فی در پیوند پپتیدی

ساختارهای دوم پروتئین ها در اثر دوران زوایای سای و فی ایجاد می شوند. نمودار رامچاندراان وضعیت مجاز هر زاویه را برای ساختارهای پروتئین نشان می دهد. در این نمودار، اعداد افقی زاویه (فی) و نمودار عمودی زاویه (سای) را نشان می دهد. ساختار صفحه بتا دارای زاویه سای مثبت تا ۱۸۰ درجه و فی منفی هستند. درحالیکه مارپیچ آلفای راست گرد در اسیدهای آمینه خود محدوده منفی را برای هر دو زاویه دارد. مارپیچ چپ گرد نیز بر عکس محدوده مثبت را دارد. زاویه سای و فی می توانند به سمت راست و یا چپ گردش کنند. که مثبت یا منفی می گیرند.

شکل (۳-۶) نمودار رامچاندرا ن پروتئین 5DVS را نمایش می‌دهد. همانطور که از شکل مشخص است نواحی مجاز زاویه‌های فی و سای بیشتر مربوط به زوایای 60- و 30- درجه می‌باشد. همچنین براساس این شکل می‌توان نواحی مجاز از لحاظ انرژی را برای پروتئین مورد نظر مشخص نمود.



شکل (۳-۶): نمودار رامچاندرا ن مربوط به پروتئین 5 DVS

جدول (۳-۵) انرژی اتصال (BE)، انرژی تغییر شکل (DEF)، انرژی برهم کنش (INT) برای مدل‌های مورد مطالعه (واحد انرژی‌ها هارتری می باشد)

Model	INT	DEF ^{drug}	DEF ^{pocket}	BE
1	-۱۷/۹۶۱	۰/۰۰۷	۱۷/۴۶۷	-۰/۴۸۷
۲	-۰/۰۸۹	-۰/۰۰۶	-۰/۰۰۱	-۰/۰۸۲
۳	-۰/۰۴۲	-۰/۱۱۱	-۰/۰۰۴	۰/۰۶۵
۴	-۰/۰۱۹	-۰/۰۱۸	-۰/۰۰۷	-۰/۰۰۸
۵	-۳/۳۶۳	-۰/۰۱۱	۳/۲۷۵	-۰/۰۷۷
۶	-۰/۰۸۸	۰/۰۱۴	۰/۰۰۳	-۰/۰۷۱

جدول (۳-۵) اجزای انرژی اتصال شامل انرژی برهم کنش (INT) و انرژی تغییر شکل (DEF) را برای همه مدل‌ها نشان می‌دهد. این انرژی‌ها از معادلات ۱ تا ۵ که در بخش روش محاسبات ذکر شده، به دست آمده است. سهم عمده در انرژی اتصال متعلق به انرژی (INT) می‌باشد. علاوه بر این، جمله (INT) در فرآیند اتصال برای همه مدل‌ها یک انرژی مطلوب و مساعد است. این جدول نشان می‌دهد که مدل ۱ نسبت به سایر مدل‌ها دارای قوی‌ترین اتصال می‌باشد. عبارت‌های انرژی DEF^{drug} و DEF^{pocket} بیانگر تغییر پیکربندی دارو و پاکت به ترتیب می‌باشند. مقایسه DEF^{drug} برای همه مدل‌ها نشان می‌دهد که داروهای ۱ تا ۶ برای تنظیم صورت‌بندی خود در اثر اتصال به پاکت مربوط به خودشان احتیاج به انرژی دارند. از طرف دیگر متغیر DEF پاکت نشان می‌دهد که تغییر صورت‌بندی به جز برای پاکت‌های ۳ و ۴ یک تغییر نامطلوب می‌باشد. مقایسه انرژی‌های اتصال، نشان‌دهنده ترتیب پایداری برای مدل‌های ۱ تا ۶ است:

$$1 > 2 > 5 > 6 > 4 > 3$$

اگر به ساختارهای داروهای ۱ تا ۶ نگاه کنیم می‌توانیم علت ترتیب به دست آمده در بالا را ذکر کنیم. در ساختار داروی ۳ یک گروه کشنده الکترون (-Cl) وجود دارد. این گروه منجر به کشیدن الکترون و کاهش

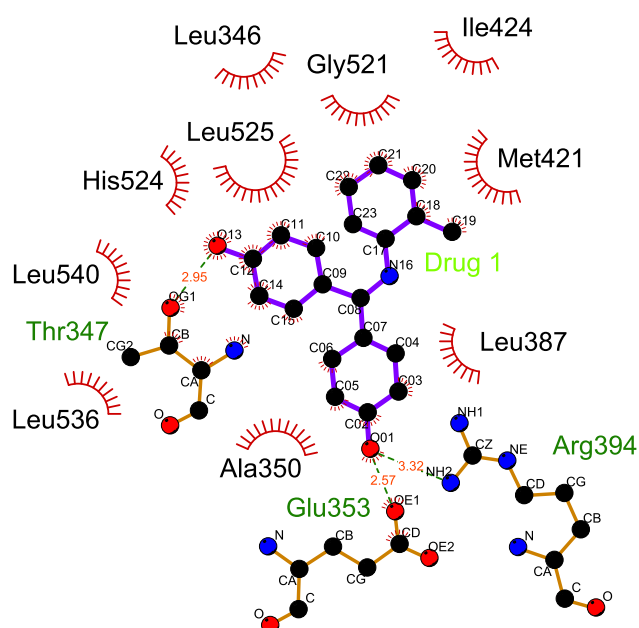
قدرت پیوند هیدروژنی بین دارو و پاکت آن می‌شود. بنابراین تغییر پیکربندی آن یا DEF^{drug} به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد. بنابراین دارو نمی‌تواند به‌طور قوی به پاکت مربوطه متصل گردد. دو گروه الکترون دهنده ($-CH_3$ و $-OH$) روی داروی ۴ منجر به افزایش الکترون در قسمت‌های مختلف مولکول می‌گردد. این افزایش الکترون باعث افزایش رزونانس و مرتبه پیوند دارو می‌گردد. بنابراین چرخش حلقه بنزن که شامل گروه $-OH$ برای تشکیل پیوند هیدروژنی با پاکت می‌باشد نمی‌تواند انجام گردد. از طرف دیگر حضور یک گروه دهنده الکترون و یک گروه گیرنده الکترون در داروهای ۵ و ۶ باعث ایجاد شرایط متوسط برای چرخش در این داروها می‌گردد. داروی شماره ۲ که شامل هیچ‌گونه گروه الکترون دهنده و گیرنده‌ای نمی‌باشد ساختار انعطاف‌پذیری برای تشکیل پیوند هیدروژنی دارد و نهایتاً گروه الکترون دهنده $-CH_3$ در داروی ۱ باعث اتصال قوی این دارو به پاکت می‌گردد. چون این گروه باعث افزایش الکترون در قسمت‌هایی از دارو شده که عامل ایجاد پیوند هیدروژنی می‌باشند.

شکل‌های الف تا ی (۳-۷) دیاگرام برهم کنش پروتئین با لیگاند برای مدل‌های ۱ تا ۶ را نشان می‌دهد. این شکل نشان می‌دهد که باقیمانده‌هایی نظیر Leu387، Met388، Gly521، Met343 و Leu346 و ... از طریق برهم کنش‌های آبگریز با داروهای ۱ تا ۶ در ارتباط می‌باشند و همچنین باقیمانده‌هایی که دارای پیوند هیدروژنی با داروهای مورد مطالعه هستند نیز ذکر شدند. این شکل‌ها آنالیز ساختارهای به دست آمده توسط محاسبات اونیوم می‌باشد که در آن‌ها اتم‌های اسید آمینه با حروف مناسب مشخص شده‌اند. به عنوان مثال (C_A) کربن آلفا و (C_B) کربن بتا مربوط به شاخه جانبی اسید آمینه می‌باشد.

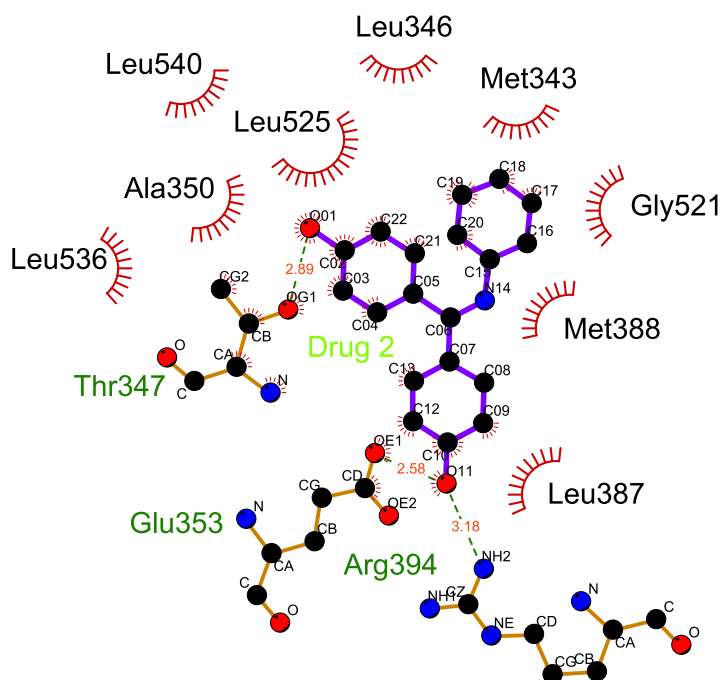
برای محاسبه انرژی برهم کنش بین داروهای مورد مطالعه و پاکت‌هایشان که در شکل (۳-۷) نشان داده شده است ما از مدل‌های بهینه شده که از محاسبات اونیوم به دست آمده است استفاده کرده‌ایم. انرژی برهم کنش هر دارو با اسید آمینه‌های موجود در پاکت به وسیله روش B3LYP و تابع $6-31G^{**}$ بر طبق معادله زیر محاسبه گردید.

$$E_{\text{اسید آمینه}} - E_{\text{drug}} - E_{\text{اسید آمینه + drug}} = BE \quad (3-1)$$

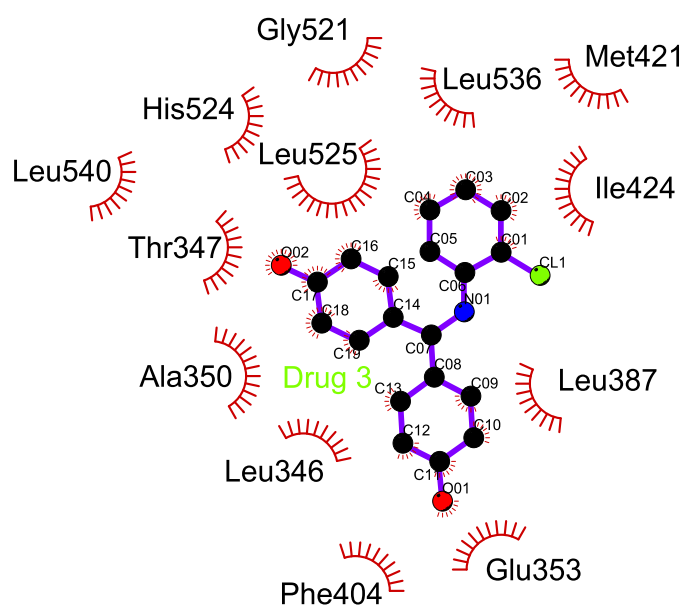
(BE) انرژی برهم کنش



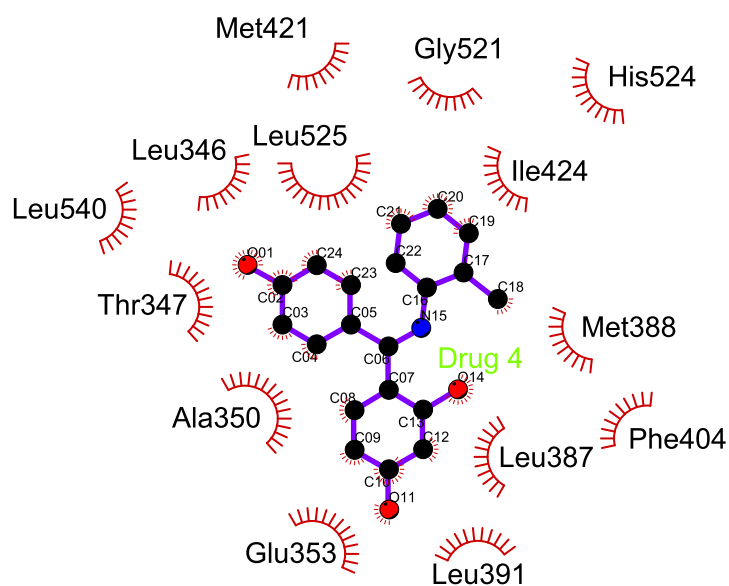
الف- پاکت اصلی و پروتئین 5 DVS + داروی ۱



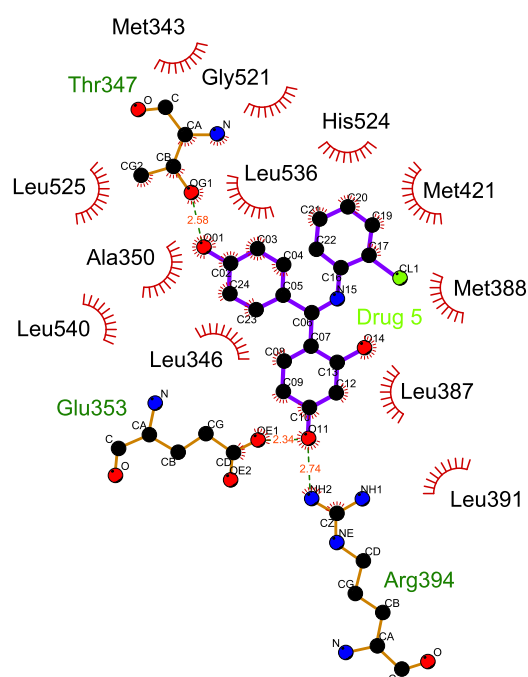
ب- پاکت اصلی و پروتئین 5 DVV + داروی ۲



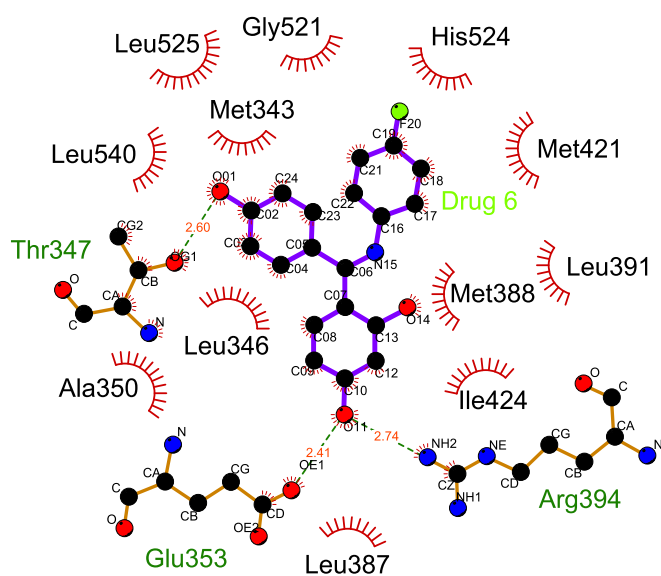
ج- پاکت اصلی و پروتئین 5 DWE + داروی ۳



د- پاکت اصلی و پروتئین 5 DWG + داروی ۴



هـ- پاکت اصلی و پروتئین 5 DWI + داروی ۵



ی- پاکت اصلی و پروتئین 5 DWJ + داروی ۶

شکل‌های الف - ی (۳-۷): نمایش مدل‌های استفاده‌شده برای محاسبات اونیوم

جدول (۳-۶): انرژی برهم کنش بین دارو و پاکت محاسبه شده با روش *B3LYP* و تابع پایه *6-31G***
(یکای انرژی ها بر حسب هارتری می باشد)

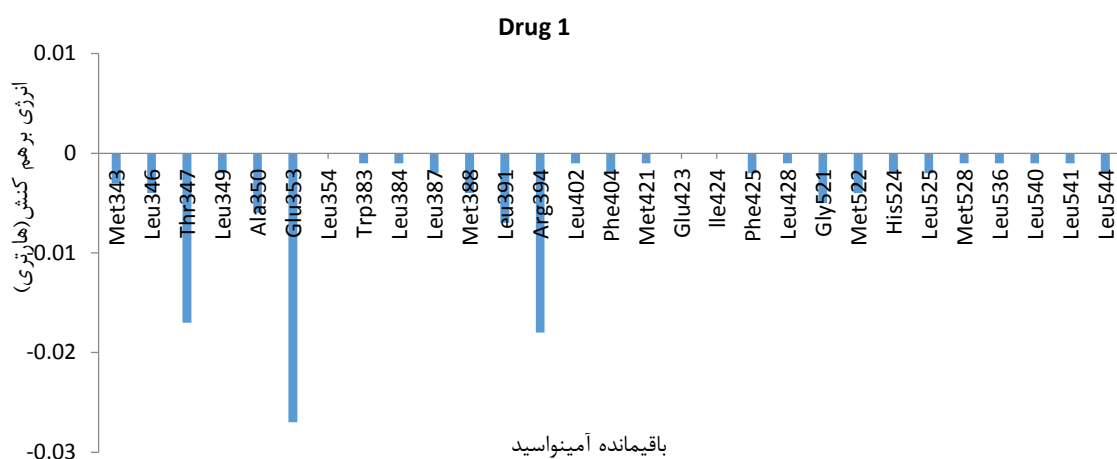
Amino acid	Drug 1 (Model 1)	Drug 2 (Model 2)	Drug 3 (Model 3)	Drug 4 (Model 4)	Drug 5 (Model 5)	Drug 6 (Model 6)
Met343	-۰/۰۰۳	-۰/۰۰۱	-۰/۰۰۱	.	۰/۰۰۲	۰/۰۰۴
Leu346	-۰/۰۰۴	-۰/۰۰۳	-۰/۰۰۷	-۰/۰۰۲	-۰/۰۰۲	-۰/۰۰۲
Thr347	-۰/۰۰۷	-۰/۰۰۹	-۰/۰۰۵	-۰/۰۰۵	-۰/۰۰۱	-۰/۰۰۲
Leu349	-۰/۰۰۲	-۰/۰۰۱	-۰/۰۰۳	۰/۰۰۱	-۰/۰۰۲	-۰/۰۰۲
Ala350	-۰/۰۰۶	-۰/۰۰۵	-۰/۰۰۵	-۰/۰۰۲	-۰/۰۰۴	-۰/۰۰۳
Glu353	-۰/۰۲۷	-۰/۰۲۵	-۰/۰۰۳	-۰/۰۰۳	-۰/۰۰۷	-۰/۰۰۱۵
Leu354	.	.	.	.	.	۰/۰۰۱
Trp383	-۰/۰۰۱	-۰/۰۰۱	.	.	.	.
Leu384	-۰/۰۰۱	۰/۰۰۲	۰/۰۰۵	.	۰/۰۰۳	۰/۰۰۵
Leu387	-۰/۰۰۲	-۰/۰۰۱	۰/۰۰۶	۰/۰۰۵	-۰/۰۰۲	-۰/۰۰۱
Met388	-۰/۰۰۴	-۰/۰۰۱	۰/۰۰۷	۰/۰۰۵	-۰/۰۰۲	-۰/۰۰۱
Leu391	-۰/۰۰۷	-۰/۰۰۵	۰/۰۰۵	.	۰/۰۰۲	۰/۰۰۳
Arg394	-۰/۰۰۱	-۰/۰۰۱۵	-۰/۰۰۳	-۰/۰۰۴	-۰/۰۰۶	-۰/۰۰۴
Leu402	-۰/۰۰۱	-۰/۰۰۱	-۰/۰۰۱	-۰/۰۰۱	.	.
Phe404	-۰/۰۰۲	-۰/۰۰۱	.	-۰/۰۰۱	-۰/۰۰۳	-۰/۰۰۳
Met421	-۰/۰۰۱	.	-۰/۰۰۶	-۰/۰۰۲	.	.
Glu423	.	.	.	۰/۰۰۱	.	.
Ile424	.	.	.	.	.	.
Phe425	-۰/۰۲۲	.	.	.	.	.
Leu428	-۰/۰۰۱	-۰/۰۰۱	-۰/۰۰۱	.	.	.
Gly521	-۰/۰۰۵	-۰/۰۰۲	-۰/۰۰۱	-۰/۰۰۲	-۰/۰۰۳	-۰/۰۰۳
Met522	-۰/۰۰۴	.	.	.	-۰/۰۰۳	-۰/۰۰۱
His524	-۰/۰۰۲	-۰/۰۰۲	-۰/۰۰۲	۰/۰۰۱	-۰/۰۰۱	-۰/۰۰۲
Leu525	-۰/۰۰۲	-۰/۰۰۱	-۰/۰۰۵	۰/۰۰۱	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳
Met528	-۰/۰۰۱	-۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	-۰/۰۰۱	-۰/۰۰۱
Leu536	-۰/۰۰۱	.	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	.	۰/۰۰۱
Leu540	-۰/۰۰۱	.	۰/۰۰۴	۰/۰۰۱	-۰/۰۰۲	-۰/۰۰۲
Leu541	-۰/۰۰۱	.	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	-۰/۰۰۱	.
Leu544	-۰/۰۰۲	.	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	-۰/۰۰۱	-۰/۰۰۱

جدول (۳-۶) انرژی برهم کنش محاسبه شده برای هر دارو با باقیمانده‌های پاکت اصلی را نشان می‌دهد برای نمایش بهتر تغییرات انرژی برهم کنش نسبت به هراسید آمینه، نمودار انرژی برحسب اسیدآمینه‌های مختلف در پاکت رسم گردید شکل های الف- ی (۳-۸).

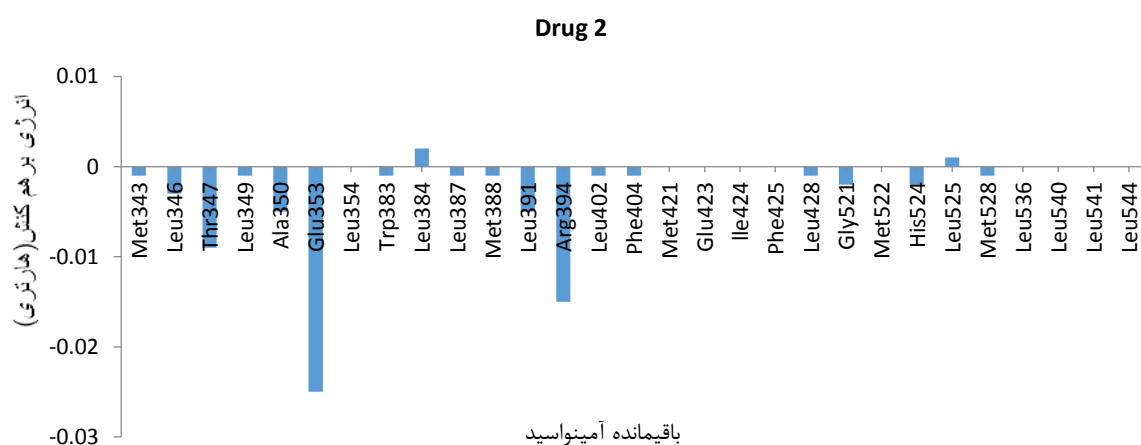
شکل های الف- ی (۳-۸) نشان می‌دهد که باقیمانده‌های Thr347، Glu353 و Arg394 بیش‌ترین انرژی برهم کنش مطلوب با داروی ۱ را دارند و این باقیمانده‌ها در پیوند هیدروژنی با داروی ۱ شرکت می‌کنند و سایر باقیمانده‌ها که انرژی برهم کنش کمتری دارند دربرهم کنش آبگریز^۱ مساعد شرکت می‌کنند. برهم کنش پیوند هیدروژنی مساعد برای داروی ۲ نیز دیده می‌شود. علاوه به این، سایر باقیمانده‌ها برهم کنش آبگریز کمتری نسبت به داروی ۱ دارند. از طرف دیگر داروی ۳ و ۴ هیچ پیوند هیدروژنی با پاکتشان ندارند و تقریباً برهم کنش‌های آبگریز برای این داروها در جهت اتصال مساعد نیستند، زمانی مساعد است که انرژی برهم کنش منفی یا پایدار باشد. در داروهای ۵ و ۶ نیز پیوند هیدروژنی با باقیمانده‌ها اسیدآمینه^۲ دیده می‌شود اما قدرت آن ضعیف‌تر از داروی ۱ و ۲ است همچنین به‌جز باقیمانده‌های Leu525، Leu391، Leu384، Met343 و Leu536 سایر آن‌ها برهم کنش آبگریز مناسبی با داروی ۵ و ۶ دارند.

^۱ - Hydrophobic interaction

^۲ - Amino Acid Residue

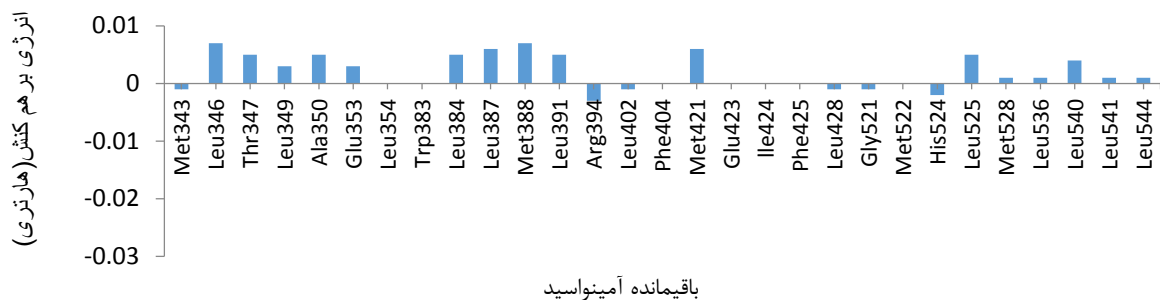


الف- داروی ۱



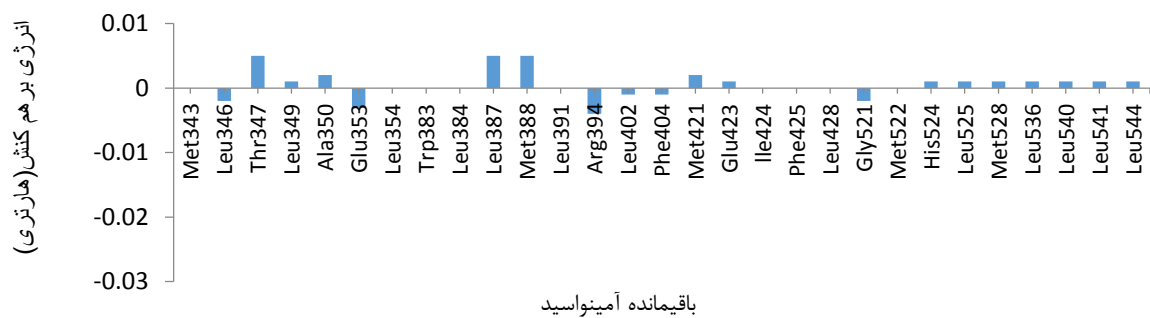
ب- داروی ۲

Drug 3

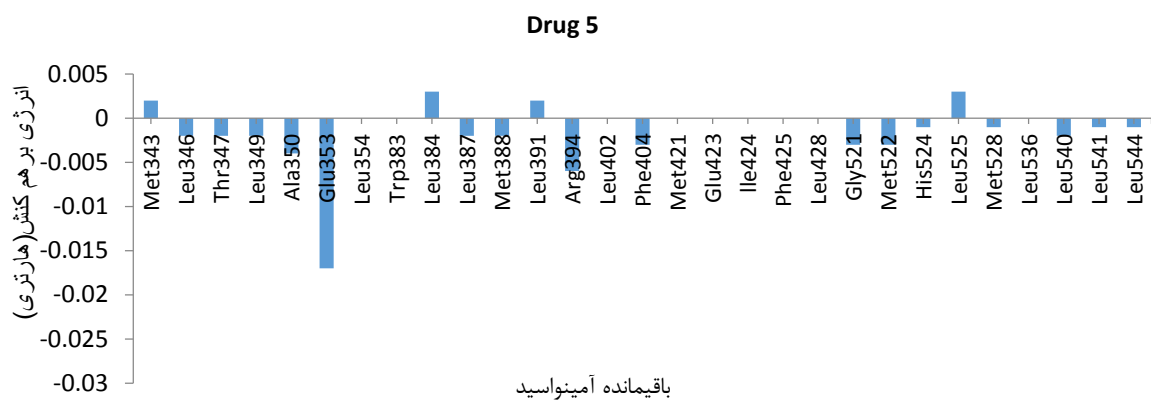


ج- داروی ۳

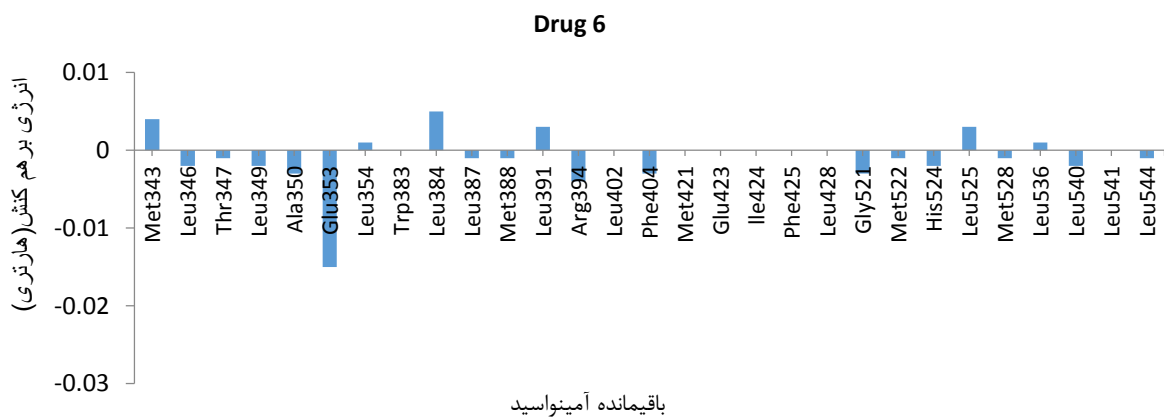
Drug 4



د- داروی ۴



ه- داروی ۵



و- داروی ۶

شکل (۳-۸): نمودار انرژی برهم کنش داروهای مورد بررسی با اسید آمینه‌های پاکت اصلی.

۳-۲- نتیجه گیری

در این تحقیق با استفاده از روش اونیوم سه لایه، انرژی اتصال برای تعدادی از داروهای ایمنی محاسبه گردید. مدل‌های استفاده شده در این مطالعه با استفاده از ساختارهای X-ray قابل دسترس برای داروهای ذکر شده ساخته شد. انرژی اتصال بعد از بهینه سازی مدل‌های ساخته شده به دست آمد. نتایج این تحقیق نشان داد که عمده انرژی اتصال مربوط به عبارت انرژی برهم کنش می‌باشد. داروی یک دارای قویترین انرژی اتصال از نظر انرژی برهم کنش می‌باشد. تغییر صورت بندی برای داروهای ۱ تا ۶ یک تغییر نامطلوب می‌باشد و تغییر پیکربندی پاکت برای مدل‌های 1,2,5 و 6 نامطلوب و برای مدل‌های 3 و 4 مطلوب است. از طرف دیگر اثر گروه استخلافی دارو یک فاکتور مهم در مقادیر انرژی اتصال شناخته شد. گروه‌های کشنده و دهنده الکترون می‌توانند با کاهش یا افزایش دانسیته الکترونی روی داروهای مورد مطالعه زمینه مناسب را برای برهم کنش دارو با سایت اتصال پروتئین فراهم نمایند. انرژی برهم کنش هر باقیمانده با دارو نشان داد که پیوند هیدروژنی و برهم کنش‌های آبگریز پارامترهای مهمی برای اتصال دارو به پروتئین می‌باشند. نتایج این تحقیق به طراحی داروهای جدید بر اساس ساختار آن‌ها جهت درمان بیماری سرطان سینه کمک می‌کند.

۳-۳- آینده‌نگری

- مطالعه سهم حلال در انرژی اتصال
- مطالعه اتصال دارو توسط شبیه سازی دینامیک مولکولی
- مطالعه اتصال سایر داروهای ضد سرطان

- [1] Rosai, J. and Ackerman S. (1996). "Surgical pathology." Eighth edition, Mosby.
- [2] Allred, D. C., Bustamante M. A, Daniel C. O, Gaskill H. V, Cruz A. B Jr. (1990). "Immunocytochemical analysis of estrogen receptors in human breast carcinomas: evaluation of 130 cases and review of the literature regarding concordance with biochemical assay and clinical relevance." *Archives of Surgery* 125(1): 107-113.
- [3] Pertschuk, L. P., Kim D.S, Nayer K, Feldman J.G, Eisenberg K.B. (1990). "Immunocytochemical estrogen and progesterin receptor assays in breast cancer with monoclonal antibodies. Histopathologic, demographic, and biochemical correlations and relationship to endocrine response and survival." *Cancer* 66(8): 1663-1670.
- [4] Shintaku, I. P. and Said J. W. (1987). "Detection of estrogen receptors with monoclonal antibodies in routinely processed formalin-fixed paraffin sections of breast carcinoma: use of DNase pretreatment to enhance sensitivity of the reaction." *American journal of clinical pathology* 87(2): 161-167.
- [5] Imyanitov, E. N. and Hanson K. P. (2004). "Mechanisms of breast cancer." *Drug discovery today: Disease mechanisms* 1(2): 235-245.
- [6] Clemons, M. and Goss P. (2001). "Estrogen and the risk of breast cancer." *New England Journal of Medicine* 344(4): 276-285.
- [7] McPherson, K., Steel C.M, Dixon J.M (2000). "ABC of breast diseases: breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics." *BMJ: British Medical Journal* 321(7261): 624.
- [8] Singletary, S. E. (2003). "Rating the risk factors for breast cancer." *Annals of surgery* 237(4): 474.
- [9] Dieterich, M., Stubert J, Reimer T, Erickson N, Berling A. (2014). "Influence of lifestyle factors on breast cancer risk." *Breast care* 9(6): 407-414.
- [10] Hutchinson, L. (2010). *Breast cancer: challenges, controversies, breakthroughs*, Nature Publishing Group.
- [11] Kumar, R. and Thompson E. B. (1999). "The structure of the nuclear hormone receptors."

Steroids 64(5): 310-319.

[12] Klinge, C. M. (2000). "Estrogen receptor interaction with co-activators and co-repressors☆." Steroids 65(5): 227-251.

[13] Wärnmark, A., Treuter E, Wright A.P, Gustafsson J.A. (2003). "Activation functions 1 and 2 of nuclear receptors: molecular strategies for transcriptional activation." Molecular endocrinology 17(10): 1901-1909.

[14] Chandra, V., Huang P, Potluri N, Wu D, Kim Y, Rastinejad F. (2013). "Multidomain integration in the structure of the HNF-4 [agr] nuclear receptor complex." Nature 495(7441): 394-398.

[15] Mangelsdorf, D. J., Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schütz G, Umesono K, Blumberg B, Kastner P, Mark M, Chambon P, Evans RM. (1995). "The nuclear receptor superfamily: the second decade." Cell 83(6): 835-839.

[16] Chung, L. W., Sameera W.M, Ramozzi R, Page A.J, Hatanaka M, Petrova G.P, Harris T.V, Li X(6), Ke Z, Liu F, Li H.B, Ding L, Morokuma K. (2015). "The ONIOM method and its applications." Chemical reviews 115(12): 5678-5796.

[17] Qiu, L., Lin, J., Bertaccini, E.J. (2015). "Insights into the Nature of Anesthetic–Protein Interactions: An ONIOM Study." The Journal of Physical Chemistry B 119(40): 12771-12782.

[18] Saenoon, S., Kuno M, Hannongbua S. (2005). "Binding energy analysis for wild-type and Y181C mutant HIV-1 RT/8-Cl TIBO complex structures: Quantum chemical calculations based on the ONIOM method." PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics 61(4): 859-869

[19] Bendl, J., Stourac J, Sebestova E, Vavra O, Musil M, Brezovsky J, Damborsky J. (2016). "HotSpot Wizard 2.0: automated design of site-specific mutations and smart libraries in protein engineering." Nucleic acids research 44(W1): W479-W487.

[۲۰] شیرازی فاطمه، حیدری شیوا، فرج اللهی معصومه، سنجری مهناز، محمدیان زهرا، (۱۳۸۹). سرطان پستان، انتشارات سازمان نظام پرستاری، تهران.

[21] Singletary, S. E. (2003). "Rating the risk factors for breast cancer." Annals of surgery

237(4): 474.

[22] Evans R.M (1988). "The steroid and thyroid hormone receptor superfamily". *Science*. 240 (4854): 889–95.

[23] Olefsky J.M (2001). "Nuclear receptor minireview series". *The Journal of Biological Chemistry*. 276 (40): 36863–4.

[24] McPherson, K., Steel C.M, Dixon J.M. (2000). "ABC of breast diseases: breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics." *BMJ: British Medical Journal* 321(7261): 624.

[25] Clemons, M. and. Goss P (2001). "Estrogen and the risk of breast cancer." *New England Journal of Medicine* 344(4): 276-285.

[26] Gerber, B., Müller H, Reimer T, Krause A, Friese K. (2003). "Nutrition and lifestyle factors on the risk of developing breast cancer." *Breast cancer research and treatment* 79(2): 265-276.

[27] Iau, P., Macmillan R.D, Blamey R.W.. (2001). "Germ line mutations associated with breast cancer susceptibility." *European Journal of Cancer* 37(3): 300-321.

[28] Collet-Durel, S., Guitton N, Nourgalieva K, Legue F, Lévêque J, Danic B, Chenal C (2004). "Alkaline single-cell gel electrophoresis (comet assay): a simple technique to show genomic instability in sporadic breast cancer." *European Journal of Cancer* 40(3): 445-451.

[29] Imyanitov, E. N. and Hanson K. P. (2003). "Molecular pathogenesis of bilateral breast cancer." *Cancer letters* 191(1): 1-7.

[30] Bertucci, F., Viens P, Hingamp P, Nasser V, Houlgatte R, Birnbaum D (2003). "Breast cancer revisited using DNA array-based gene expression profiling." *International journal of cancer* 103(5): 565-571.

[31] Miller, B. J., Wang D, Krahe R, Wright F.A. (2003). "Pooled analysis of loss of heterozygosity in breast cancer: a genome scan provides comparative evidence for multiple tumor suppressors and identifies novel candidate regions." *The American Journal of Human Genetics* 73(4): 748-767.

[32] Sieber, O. M., Heinemann K, Tomlinson I.P.. (2003). "Genomic instability—the engine of tumorigenesis?" *Nature reviews cancer* 3(9): 701-708

- [33] Gasco, M., Shami S, Crook T.. (2002). "The p53 pathway in breast cancer." *Breast Cancer Research* 4(2): 70.
- [34] Frolik, C., Bryant H.U, Black E.C, Magee D.E, Chandrasekhar S.. (1996). "Time-dependent changes in biochemical bone markers and serum cholesterol in ovariectomized rats: effects of raloxifene HCl, tamoxifen, estrogen, and alendronate." *Bone* 18(6): 621-627.
- [35] Nwachukwu, J. C., Srinivasan S, Zheng Y, Wang S, Min J. (2016). "Predictive features of ligand-specific signaling through the estrogen receptor." *Molecular systems biology* 12(4): 864.
- [36] Webb, P., Nguyen P, Shinsako J, Anderson C, Feng W, Nguyen M.P, Chen D. (1998). "Estrogen receptor activation function 1 works by binding p160 coactivator proteins." *Molecular endocrinology* 12(10): 1605-1618.
- [37] Yi, P., Wang Z, Feng Q, Pintilie G.D, Foulds C.E, Lanz R.B, Ludtke S.J. (2015). "Structure of a biologically active estrogen receptor-coactivator complex on DNA." *Molecular cell* 57(6): 1047-1058.
- [38] Srinivasan, S., Nwachukwu J.C, Parent A.A, Cavett V, Nowak J, Hughes T.S, Kojetin D.J. (2013). "Ligand-binding dynamics rewire cellular signaling via estrogen receptor- α ." *Nature chemical biology* 9(5): 326-332.
- [39] Won Jeong, K., Chodankar R, Purcell D.J, Bittencourt D, Stallcup M.R (2012). "Gene-specific patterns of coregulator requirements by estrogen receptor- α in breast cancer cells." *Molecular endocrinology* 26(6): 955-966.
- [40] Lickwar, C. R., Mueller, F., Hanlon, S.E (2012). "Genome-wide protein-DNA binding dynamics suggest a molecular clutch for transcription factor function." *Nature* 484(7393): 251-255.
- [41] Cramer, C. J. (2013). *Essentials of computational chemistry: theories and models*, John Wiley & Sons.
- [42] Foresman, J. B. and. Frisch A.E (1996). "Exploring chemistry with electronic structure methods: a guide to using Gaussian."
- [43] Herges, R. (1997). "Introduction to Theoretical Organic Chemistry and Molecular Modeling. Von WB Smith. VCH Verlagsgesellschaft, New York.

- [44] Schlick, T. (2010) Molecular modeling and simulation, IMA J APPL MATH.
- [45] Jensen, F. (2006) Introduction to Computational Chemistry, John Wiley & Sons.
- [46] Barth, P. Alber T, Harbury P.B. (2007) Accurate, conformation-dependent predictions of solvent effects on protein ionization constants. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 104 (12), 4898-4903.
- [47] Young, D.C. (2002) Frontmatter and Index. In Computational Chemistry, John Wiley & Sons, Inc.
- [48] Clark, T., Günther W. (1983). "Efficient diffuse function-augmented basis sets for anion calculations. III. The 3-21+ G basis set for first-row elements, Li-F." Journal of Computational Chemistry 4(3): 294-301.
- [49] Adant, C., Dupuis M., Bredas J. (1995). "Ab initio study of the nonlinear optical properties of urea: Electron correlation and dispersion effects." International Journal of Quantum Chemistry 56(S29): 497-507.
- [50] Zodape, S. P. and. Bhalekar A. A (2013). The magnehydrogen in hadronic chemistry. AIP Conference Proceedings, AIP.
- [51] Dykstra, C., Kwang S. K and Gustavo E (2011). Theory and Applications of Computational Chemistry: the first forty years, Elsevier.
- [52] Hohenberg, P. and Kohn W. (1964). Inhomogeneous electron gas. Physical Review 136." B864.
- [53] Runge, E and. Gross. E. K. U "Density-Functional Theory for Time-Dependent Systems." Physical Review Letters 52(12): 997-1000.
- [54] Kohn, W. and. Sham L. J (1965). "Self-consistent equations including exchange and correlation effects." Physical review 140(4A): A1133.
- [55] Del sole, R. Adragna G., Olevano V., and Reining L. (2003). Long-range behavior and frequency dependence of exchange-correlation kernels in solids. Physical review B 67(4): [56] Hehre, W. J., Stewart R. F., and Pople J. A. (1969). "self-consistent molecular-orbital methods. i. use of gaussian expansions of Slater-type atomic orbitals." The Journal of Chemical Physics 51(6): 2657-2664.

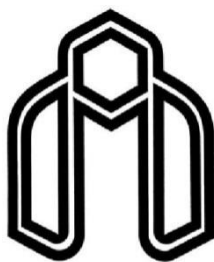
- [57] Szabo. A, Ostlund. N.S, Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory, McGraw-Hill, New York (1996).
- [58] Dubois, C. J. (2003). Donor-acceptor methods for band gap control in conjugated polymers, University of Florida.
- [59] Frisch, M. J., Pople. J A (1984). "Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets." The Journal of Chemical Physics 80(7): 3265-3269.
- [60] Hameka H.F..(2004). Quantum mechanics: a conceptual approach ,John Wiley & Sons.
- [61] Pykstora, S. Kim K, Scuseria G (2011). Theory and applications of computational chemistry: the first forty years, Elsevier.
- [62] www.gaussian.com .
- [63] Dykstra, C., Frenking G, Kwang. Kim S, Gustavo E. Scuseria (2011). Theory and Applications of Computational Chemistry: the first forty years, Elsevier.
- [64] Vreven, T. and Morokuma K. (2000). "On the application of the IMOMO (integrated molecular orbital+ molecular orbital) method." Journal of Computational Chemistry 21(16): 1419-1432.
- [65] Tschumper, G.S., Morokuma, K (2002), Gauging the applicability of ONIOM (MO/MO) methods to weak chemical interactions in large systems: hydrogen bonding in alcohol dimers, Journal of Molecular Structure. 592 137–147.
- [66] Dapprich, S., Komáromi I (1999). "A new ONIOM implementation in Gaussian98. Part I. The calculation of energies, gradients, vibrational frequencies and electric field derivatives." Journal of Molecular Structure: THEOCHEM 461: 1-21.

[۶۷] منجمی مجید، حشمت مژگان، نادری فرشته، ملازمین فاطمه، (۱۳۸۶)، روشهای محاسبات ترکیبی کوانتوم مکانیک-مولکولار مکانیک QM/MM& ONIOM. زبان امروز ، تهران.

Abstract

Some imine drugs bind to Ligand Binding Domain of estrogen receptor- α . On the other hand, drug binding strength is important, because binding causes a conformational change in the estrogen receptor. Therefore, we used computational method of ONIOM to obtain drug binding energy. Three-layer ONIOM (M06-2x/6-31+G*:PM6: AMBER) method was used for studying of drug binding. Initial models were constructed using binding sites derived from Hotspot Wizard Server and capping of their amino acids. Binding energy values demonstrated that strongest binding belong to drug of 4,4'-((o-tolylimino)methylene)diphenol and weakest binding happen with drug of 4,4'-(((2-chlorophenyl)imino)methylene)diphenol. Also, we have found that binding energy depend on substitute group on studied drugs. Moreover, interaction energy between drug and its surrounding residues were calculated by B3LYP/6-31G** method. Donor electron group's increases electron resonance in drug structure and electron resonance causes difficult molecule rotation for creating of proper hydrogen bond. Interaction energy data showed that drug binding strength depend on hydrogen bonding with residues of Glu353, Arg394 and Thr347 and also hydrophobic interaction with other residues detected by Hotspot Wizard server.

Keywords: Breast Cancer , Ligand Binding Domain (LBD), Estrogen receptor , ONIOM metod, Interaction energy, Hotspot Wizard server.



Shahrood University of Technology

Faculty of Chemistry

M.Sc Thesis in Physical Chemistry

**Binding Energy Analysis Of Imine Drugs Proposed To Treatment Of
Breast Cancer Using ONIOM**

Mohammad Soltanali

Supervisor:

Dr. M. Sargolzaei

January 2018