

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده مهندسی برق و رباتیک

پایان نامه کارشناسی ارشد گرایش مدار و افزاره‌های میکرو و نانو الکترونیک

تشخیص سلول سرطانی با روش‌های الکترونیک

مولکولی

نگارنده:

الهه محمدی رشت آبادی

استاد راهنما

دکتر احسان رحیمی

تیر ۱۳۹۷

شماره ۱۵۸۰، ۳۰
تاریخ: ۹۷، ۴، ۲۷

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 الهه محمدی رشت آبادی با

شماره دانشجویی ۹۴۱۶۱۲۴ رشته مهندسی برق- الکترونیک گرایش افزاره تحت عنوان: تشخیص سلول

سرطانی با روش های الکترونیک مولکولی که در تاریخ ۱۳۹۷/۰۴/۲۷ با حضور هیأت محترم داوران در

دانشگاه صنعتی شاهرود برگزار گردید به شرح ذیل اعلام می گردد:

قبول (با درجه: ...)	☒ علمی	☐ مردود
نوع تحقیق:	☒ نظری	☐ عملی

عضو هیأت داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی	امضاء
۱- استاد راهنمای اول	احسان صی	استاد	
۲- استاد راهنمای دوم	—	—	—
۳- استاد مشاور	—	—	—
۴- نماینده تحصیلات تکمیلی	محمد رضا رزق	استاد	
۵- استاد ممتحن اول	عمار ابراهیم	استاد	
۶- استاد ممتحن دوم	علی قاسم	استاد	

نام و نام خانوادگی رئیس دانشکده:
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).

تقدیم اثر

این اثر را به پدر، مادر و برادر عزیزم تقدیم می‌کنم، که در تمام مراحل زندگی به خصوص در طی مدت تحصیل با عشق و شکیبایی در کنار من بودند و در تمام لحظات مایه دلگرمی من بودند. امیدوارم که توانسته باشم کاری درخور همراهی و مهربانی این سه عزیز زندگی ام و سایر عزیزانی که پشتیبان من بودند، ارائه داده باشم.

تشکر و قدردانی

در اینجای خواهم از استاد راهنمای محترم جناب آقای دکتر احسان رحیمی تشکر و قدردانی کنم که به ثمر رسیدن کار را مدیون زحمات ایشان، هستم که در تمام مراحل انجام کار با آرامش، متانت و صبر و شکیبایی خاص خود من را همراهی کردند. برای ایشان از درگاه خداوند متعال سلامتی و موفقیت روز افزون طلب می‌کنم.

تعمدنامه

اینجانب الهه محمدی دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته مهندسی برق/طراحی مدار و افزاره‌های میکرو و نانو الکترونیک دانشکده مهندسی برق و رباتیک دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان‌نامه الهه محمدی تحت راهنمایی دکتر احسان رحیمی 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.

بیماری سرطان یک بیماری با منشاء ژنتیکی است. با بروز جهش ژنتیکی، توالی بازهای آلی در رمزهای ژنتیکی تغییر می‌کند. با توجه به اینکه هنوز درمان قطعی برای این بیماری یافت نشده است، انجام پژوهش و بررسی‌های بیشتر از دیدگاه علوم مختلف می‌تواند در روند تشخیص و درمان، اطلاعات جامع‌تری را فراهم کرده و منجر به تشخیص سریع‌تر و دقیق‌تری گردد.

در این پژوهش تاثیر جهش‌های ژنتیکی را با استفاده از چند شاخص الکترونیکی و مولکولی بررسی می‌کنیم. برای مدل‌سازی ساختار مولکولی DNA از نظریه هوکل استفاده کردیم. طبق این نظریه برای بخش‌های مختلفی از DNA ماتریس‌های هوکل را ایجاد کردیم. با استفاده از کتابخانه آیس‌پک^۱ مقادیر ویژه انرژی را برای هریک از ماتریس‌های هوکل به‌دست آوردیم. سپس با انجام کد نویسی در محیط برنامه نویسی نرم‌افزار فرتن و متلب، طرحواره پاشیدگی (E-K)، چگالی حالات، سرعت گروه و مشتق دوم E-K را ایجاد کردیم. در نهایت با استفاده از این شاخص‌ها، سطوح انرژی HOMO و LUMO، گاف انرژی و تغییرات این مشخصه‌ها را در برخی توالی‌های طبیعی و جهش‌یافته مورد ارزیابی قرار دادیم. از بررسی‌های انجام شده به این نتیجه رسیدیم که تغییر در یک توالی بازی و جابه‌جا شدن بازها می‌تواند منجر به بروز تغییرات قابل توجهی در سطوح انرژی و سایر شاخص‌ها گردد. در توالی بازها در رمز ژنتیکی مربوط به آمینو اسید گلوتامین CAG سطح انرژی HOMO را در این توالی برابر ۱/۳۶۲۷ الکترون ولت به‌دست آوردیم، در صورتی‌که در اثر یک جهش، این توالی به CCG تبدیل شود سطح انرژی HOMO به مقدار ۱/۳۹۳۵ الکترون ولت تغییر یافت.

کلید واژه: سرطان، جهش ژنتیکی، نظریه هوکل، ماتریس هوکل، گاف انرژی.

^۱Eispack

فهرست مطالب

فصل ۱: مقدمه ۱

- ۱-۱ تعریف مساله ۲
- ۲-۱ اهمیت موضوع ۲
- ۳-۱ پرسش‌های مطرح در پژوهش ۴
- ۴-۱ هدف پژوهش ۵
- ۵-۱ روش پژوهش ۵
- ۶-۱ مراحل پژوهش ۶
- ۷-۱ ساختار پایان‌نامه ۶

فصل ۲: مروری بر ادبیات موضوع ۹

- ۱-۲ مقدمه ۱۰
- ۲-۲ معرفی روش‌های موجود برای بررسی ساختار مولکولی ۱۰
- ۱-۲-۲ تقسیم‌بندی روش‌های شیمی محاسباتی ۱۱
- ۲-۲-۲ معرفی روش‌های شیمی محاسباتی ۱۳
- ۳-۲ مروری بر مقالات ۱۸
- ۴-۲ نتیجه‌گیری ۲۷

فصل ۳: روش تحقیق ۲۹

- ۱-۳ مقدمه ۳۰
- ۲-۳ معرفی روش هوکل ۳۰
- ۳-۳ علت انتخاب روش ۳۱

۳-۴ مبانی نظری مورد نیاز از روش هوکل.....	۳۲
۳-۴-۱ نحوه محاسبه مقادیر ویژه انرژی از روش هوکل.....	۳۲
۳-۴-۲ معرفی پارامترهای هوکل.....	۳۵
۳-۴-۳ نحوه محاسبه پارامترهای هوکل (α و β).....	۳۶
۳-۴-۴ تحلیل ساختار الکترونی بنزن با مدل هوکل.....	۴۰
۳-۵ تحلیل ساختار الکترونی DNA با مدل هوکل.....	۴۲
۳-۵-۱ تحلیل ساختار الکترونی تک بازهای A، G، C و T با مدل هوکل.....	۴۲
۳-۵-۲ تحلیل ساختار الکترونی تک گروه قند-فسفات با مدل هوکل.....	۴۸
۳-۵-۳ تحلیل ساختار الکترونی تک نوکلئوتید به همراه یک تک گروه قند-فسفات با مدل هوکل.....	۵۰
۳-۵-۴ تحلیل ساختار الکترونی یک DNA تک رشته‌ای با مدل هوکل.....	۵۸
۳-۶ ایجاد توالی‌های بازی با مدل هوکل.....	۶۱
۳-۷ نتیجه‌گیری.....	۶۳

فصل ۴: نتایج و تفسیر آنها

۴-۱ مقدمه.....	۶۵
۴-۲ بررسی سطوح انرژی HOMO و LUMO.....	۶۶
۴-۲-۱ بررسی تغییرات سطوح HOMO و LUMO در جهش بدمعنی.....	۶۶
۴-۲-۲ بررسی تغییرات سطوح HOMO و LUMO در جهش بی معنی.....	۶۷
۴-۲-۳ بررسی تغییرات سطوح HOMO و LUMO در جهش جایگیری.....	۶۹
۴-۲-۴ بررسی تغییرات سطوح HOMO و LUMO در جهش حذفی.....	۷۰
۴-۳ بررسی چگالی حالات (DOS).....	۷۱
۴-۳-۱ بررسی تغییرات چگالی حالات در اثر جهش بدمعنی.....	۷۱

- ۲-۳-۴ بررسی تغییرات چگالی حالات در اثر جهش بی معنی..... ۷۲
- ۳-۳-۴ بررسی تغییرات چگالی حالات در اثر جهش جایگیری..... ۷۴
- ۴-۳-۴ بررسی تغییرات چگالی حالات در اثر جهش حذفی..... ۷۵
- ۴-۴ بررسی نمودار پاشیدگی (E-K)..... ۷۶
- ۱-۴-۴ بررسی تغییرات نمودار E-K در جهش بدمعنی..... ۷۷
- ۲-۴-۴ بررسی تغییرات نمودار E-K در جهش بی معنی..... ۷۸
- ۳-۴-۴ بررسی تغییرات نمودار E-K در جهش جایگیری..... ۷۹
- ۴-۴-۴ بررسی تغییرات نمودار E-K در جهش حذفی..... ۸۰
- ۵-۴ بررسی نمودار سرعت گروه..... ۸۰
- ۱-۵-۴ بررسی تغییرات نمودار سرعت گروه در جهش بدمعنی..... ۸۱
- ۲-۵-۴ بررسی تغییرات نمودار سرعت گروه در جهش بی معنی..... ۸۲
- ۳-۵-۴ بررسی تغییرات نمودار سرعت گروه در جهش جایگیری..... ۸۳
- ۴-۵-۴ بررسی تغییرات نمودار سرعت گروه در جهش حذفی..... ۸۴
- ۶-۴ بررسی نمودار مشتق دوم E-K..... ۸۴
- ۱-۶-۴ بررسی تغییرات نمودار مشتق دوم E-K در جهش بدمعنی..... ۸۵
- ۲-۶-۴ بررسی تغییرات نمودار مشتق دوم E-K در جهش بی معنی..... ۸۶
- ۳-۶-۴ بررسی تغییرات نمودار مشتق دوم E-K در جهش جایگیری..... ۸۷
- ۴-۶-۴ بررسی تغییرات نمودار مشتق دوم E-K در جهش حذفی..... ۸۸
- ۷-۴ نتیجه گیری..... ۸۹

فصل ۵: جمع بندی و پیشنهادها ۹۱

- ۱-۵ جمع بندی..... ۹۲
- ۲-۵ نوآوری..... ۹۲

۳-۵ پیشنهادها..... ۹۲

مراجع ۹۴

فهرست جداول

جدول ۱-۲. مقایسه روش ELG و CONV برای یک توالی از DNA با ۳۰ باز آلی.....	۲۱
جدول ۲-۲. انرژی تقابل جفت‌های بازی با هندسه HF/6-31G**.....	۲۲
جدول ۳-۲. ثبات نسبی و انرژی انباشتگی برای جفت‌های بازی انباشته G-C.....	۲۳
جدول ۴-۲. مقایسه مقادیر گاف انرژی محاسبه شده از روش ISI و مقادیر موجود در منابع دیگر.....	۲۷
جدول ۱-۳. مقادیر ویژه انرژی، E_{jX} بیانگر مقادیر ویژه انرژی برای باز X در اوربیتال یا سطح انرژی j است.....	۴۵
جدول ۲-۳. مقادیر (EL) LUMO و (EH) HOMO و گاف انرژی ($\Delta E = EL - EH$) برای هریک از بازها.....	۴۶
جدول ۳-۳. مقادیر انرژی حالت پایه برای هریک از بازهای آلی.....	۴۷
جدول ۴-۳. مقادیر ویژه انرژی برای گروه قند و فسفات.....	۴۹
جدول ۵-۳. سطح (EH) HOMO و (EL) LUMO و انرژی حالت پایه (Etot).....	۵۰
جدول ۶-۳. مقادیر ویژه انرژی برای هریک از نوکلئوتیدهای باز آلی. E_{jnX} بیانگر مقادیر ویژه انرژی برای نوکلئوتید X در اوربیتال سطح انرژی زام است.....	۵۲
جدول ۷-۳. مقادیر (EL) LUMO و (EH) HOMO برای هریک از نوکلئوتیدهای باز آلی. نماد n_X بیانگر نوکلئوتید باز X است.....	۵۳
جدول ۱-۴. مقادیر سطوح انرژی در جهش بدمعنی.....	۶۷
جدول ۲-۴. مقادیر سطوح انرژی در جهش بی‌معنی.....	۶۸
جدول ۳-۴. مقادیر سطوح انرژی در اثر جهش جایگیری.....	۶۹
جدول ۴-۴. مقادیر سطوح انرژی در اثر جهش حذفی.....	۷۱
جدول ۵-۴. بررسی مقادیر نمودار DOS در جهش بدمعنی.....	۷۲
جدول ۶-۴. بررسی مقادیر نمودار DOS در جهش بی‌معنی.....	۷۴
جدول ۷-۴. بررسی مقادیر نمودار DOS در جهش جایگیری.....	۷۵
جدول ۸-۴. بررسی مقادیر نمودار DOS در جهش حذفی.....	۷۶
جدول ۹-۴. مقایسه گاف انرژی در نمودار E-K بین حالت طبیعی و جهش بدمعنی.....	۷۷
جدول ۱۰-۴. مقایسه گاف انرژی در نمودار E-K بین حالت طبیعی و جهش بی‌معنی.....	۷۸
جدول ۱۱-۴. مقایسه گاف انرژی در نمودار E-K بین حالت طبیعی و جهش جایگیری.....	۷۹
جدول ۱۲-۴. مقایسه گاف انرژی در نمودار E-K بین حالت طبیعی و جهش حذفی.....	۸۰
جدول ۱۳-۴. مقایسه نمودار سرعت گروه بین حالت طبیعی و جهش بدمعنی.....	۸۱
جدول ۱۴-۴. مقایسه نمودار سرعت گروه بین حالت طبیعی و جهش بی‌معنی.....	۸۲
جدول ۱۵-۴. مقایسه نمودار سرعت گروه بین حالت طبیعی و جهش جایگیر.....	۸۳

- جدول ۴-۱۶. مقایسه نمودار سرعت گروه بین حالت طبیعی و جهش حذفی ۸۴
- جدول ۴-۱۷. مقایسه مقادیر کمینه و بیشینه نمودار مشتق دوم E-K سطح برای حالت طبیعی و جهش بدمعنی HOMO ۸۶
- جدول ۴-۱۸. مقایسه مقادیر کمینه و بیشینه نمودار مشتق دوم E-K سطح برای حالت طبیعی و جهش بی معنی HOMO ۸۷
- جدول ۴-۱۹. مقایسه مقادیر کمینه و بیشینه نمودار مشتق دوم E-K سطح HOMO برای حالت طبیعی و جهش جایگیری ۸۸
- جدول ۴-۲۰. مقایسه مقادیر کمینه و بیشینه نمودار مشتق دوم E-K سطح HOMO برای حالت طبیعی و جهش حذفی ۸۹

فهرست اشکال

- شکل ۱-۱. ساختار مارپیچ DNA و توالی‌های باقاعده بین بازهای آلی در ساختار DNA است [۱۰]... ۳
- شکل ۲-۱. نمونه‌ای از جهش ژنتیکی که با حذف شدن یکی از بازها در توالی منجر به تولید آمینو اسید اشتباه و یک پروتئین ناکارآمد شده است [۱۰]..... ۴
- شکل ۱-۲. سمت چپ، نمودار هم‌پوشانی دو مونومر کربازول را نشان می‌دهد و سمت راست، تصویر دو مونومر کربازول است که در فاصله ۶/۳ آنگستروم نسبت به هم قرار گرفته‌اند [۱۹]..... ۲۰
- شکل ۲-۲. (a) چگالی حالات برای یک جفت GC. (b) چگالی حالات برای ۱۰ جفت نوکلئوتید C و G [۲۰]..... ۲۰
- شکل ۱-۳. ساختار الکترونیکی A، G، C و T در اینجا نقطه‌ها (۰)..... ۴۳
- شکل ۲-۳. اوربیتال‌های π در گروه قند-فسفات..... ۵۰
- شکل ۳-۳. اوربیتال‌های π نوکلئوتیدهای A، G، C و T..... ۵۴
- شکل ۴-۳. یک نمونه از تک رشته DNA. این تک رشته از نوکلئوتیدهای C، G، A و T ساخته شده است و P در این ساختار نمایانگر گروه فسفات و S نمایانگر گروه قند است..... ۵۴
- بین G و C در مرکز رشته دوگانه شکل می‌گیرد. P و S به ترتیب بیانگر گروه‌های فسفات [۵۳]..... ۵۵
- شکل ۵-۳. نمونه‌ای از DNA دو رشته‌ای است. هر یک از رشته‌ها متشکل از نوکلئوتیدهای C، G، A و T هستند. مدل دو رشته‌ای از پیوندهای هیدروژنی بین بازهای مکمل به صورت دو به دو بین A و T و بین G و C در مرکز رشته دوگانه شکل می‌گیرد. P و S به ترتیب بیانگر گروه‌های فسفات [۵۰]..... ۵۶
- شکل ۶-۳. مدل نردبانی طراحی شده برای DNA، که ساده‌ترین مدل برای یک DNA دو رشته‌ای می‌باشد. (آ) نمودار نمادی از DNA دو رشته‌ای. در این نمودار روی تکرار گروه‌های قندی (S) و فسفاتی (P) تاکید شده است. پیوندهای هیدروژنی بین نوکلئوتیدهای A و T یا بین نوکلئوتیدهای C [۵۱]..... ۵۶
- شکل ۷-۳. مدل نردبانی طراحی شده برای DNA، که ساده‌ترین مدل برای یک DNA تک رشته‌ای می‌باشد [۴۸]..... ۵۹
- شکل ۸-۳. نمودار نوارهای انرژی برای مدل نردبانی تک رشته DNA..... ۶۱
- شکل ۹-۳. نمودارهای نوارهای انرژی بر حسب تغییرات بردار موج برای هریک از نوکلئوتیدهای بازی ۶۲
- شکل ۱۰-۳. نمودارهای نوار انرژی برای توالی A-T و G-C..... ۶۱
- شکل ۱-۴. جهش بدمعنی..... ۶۶
- شکل ۲-۴. جهش بی‌معنی [۱۰]..... ۶۸
- شکل ۳-۴. جهش جایگیری [۱۰]..... ۶۹
- شکل ۴-۴. جهش حذفی [۱۰]..... ۷۰

- شکل ۴-۵. نمودار چگالی حالات حالت طبیعی و جهش بدمعنی. ۷۱
- شکل ۴-۶. نمودار چگالی حالات در حالت طبیعی و جهش بی‌معنی. ۷۳
- شکل ۴-۷. نمودار چگالی حالات حالت طبیعی و جهش جایگیری. ۷۴
- شکل ۴-۸. نمودار چگالی حالات در حالت طبیعی و جهش حذفی. ۷۵
- شکل ۴-۹. نمودار (E-K) برای توالی بازهای طبیعی و جهش از نوع بدمعنی. ۷۷
- شکل ۴-۱۰. نمودار (E-K) برای توالی بازهای طبیعی و جهش از نوع بی‌معنی. ۷۸
- شکل ۴-۱۱. نمودارهای (E-K) برای حالت طبیعی و حالت جهش جایگیر. ۷۹
- شکل ۴-۱۲. نمودارهای (E-K) برای حالت طبیعی و حالت جهش حذفی. ۸۰
- شکل ۴-۱۳. نمودار سرعت گروه برای سطح انرژی HOMO برای حالت طبیعی و جهش بدمعنی. ۸۱
- شکل ۴-۱۴. نمودار سرعت گروه برای سطح انرژی HOMO برای حالت طبیعی و جهش بی‌معنی. ۸۲
- شکل ۴-۱۵. نمودار سرعت گروه برای سطح انرژی HOMO برای حالت طبیعی و جهش جایگیری. ۸۳
- شکل ۴-۱۶. نمودار سرعت گروه برای سطح انرژی HOMO برای حالت طبیعی و جهش حذفی. ۸۴
- شکل ۴-۱۷. نمودار مشتق دوم E-K برای سطح HOMO در توالی طبیعی و توالی جهش بدمعنی. ۸۵
- شکل ۴-۱۸. نمودار مشتق دوم E-K برای سطح HOMO در توالی طبیعی و توالی جهش بی‌معنی. ۸۶
- شکل ۴-۱۹. نمودار مشتق دوم E-K برای سطح HOMO در توالی طبیعی و توالی جهش جایگیری. ۸۷
- شکل ۴-۲۰. نمودار مشتق دوم E-K برای سطح HOMO در توالی طبیعی و توالی جهش حذفی. ۸۸

فهرست علائم

DNA	Deoxyribonucleic acid
A	Adenine
G	Guanine
C	Cytosine
T	Thymine
ROS	Reactive Oxygen Species
QM	Quantum Mechanical
HF	Hartree-Fock
ELG	Elongation
CONV	Conventional
DFT	Density Functional Theory
DOS	Density of State
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
TIM	Topological Indices Method
LCAO	Linear Combination of Atomic Orbital
LCAO-MO	Linear Combination of Atomic Orbital-Molecular Orbital
N	Nitrogen
O	Oxygen
C	Carbon
P	Phosphate

فصل ۱ : مقدمه

۱-۱ تعریف مساله

مولکول DNA^۱ حاوی رمزهای ژنتیکی است. از ترجمه این رمزهای ژنتیکی در بدن، پروتئین‌ها تولید می‌شوند. پروتئین‌ها در عملکرد بخش‌های مختلف بدن نقش اساسی دارند. رمزهای ژنتیکی از توالی سه باز آلی از بین بازهای، گوانین (G^۲)، آدنین (A^۳)، تیمین (T^۴) و سیتوزین (C^۵) تشکیل می‌شوند. با بروز جهش ژنتیکی^۶ توالی بازها در رمزهای ژنتیکی تغییر می‌کند و منجر به تولید پروتئین‌های اشتباه یا معیوب می‌شود. ما در این پژوهش از دیدگاه الکترونیکی و مولکولی جهش‌های ژنتیکی را مورد بررسی قرار می‌دهیم. در روند مطالعه چند شاخص را انتخاب کرده‌ایم که در هر مطالعه دیگری از دیدگاه الکترونیکی و مولکولی می‌توان از این شاخص‌ها برای شناسایی رفتار مواد استفاده کرد. در اینجا شاخص‌های سطوح انرژی، گاف انرژی، چگالی حالات را در نظر گرفتیم تا ببینیم با بروز جهش ژنتیکی و تغییر در توالی بازها، چه تغییری در این شاخص‌ها رخ می‌دهد؛ که با مطالعه بیشتر روی این تغییرات و روند و چگونگی آن‌ها بتوان از این شاخص‌ها برای تشخیص بروز جهش ژنتیکی و در نهایت بیماری سرطان استفاده کرد.

۱-۲ اهمیت موضوع

در روند زندگی انسان‌ها توجه به امر سلامت یک اولویت محسوب می‌شود و این امر بسیاری از محققان را بر آن داشته است که به تحقیق و پژوهش در زمینه حفظ سلامت انسان در برابر عوامل تهدید کننده آن بپردازند.

یکی از بیماری‌های رو به رشدی که در حال حاضر سلامت بسیاری از انسان‌ها را در سراسر جهان

^۱Deoxyribo Nucleic Acid

^۲Guanine

^۳Adenine

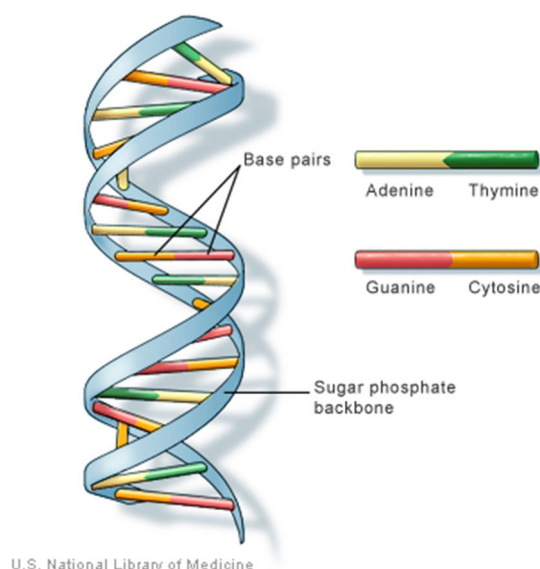
^۴Thymine

^۵Cytosine

^۶Genetic Mutation

تهدید می‌کند، بیماری سرطان^۱ است [۱] و [۲]. با توجه به این موضوع که از روش‌های درمانی کنونی هنوز درمان قطعی برای این بیماری حاصل نشده است، انجام بررسی‌های بیشتر با هدف شناخت و بررسی این بیماری از دیدگاه علوم مختلف می‌تواند در سیر درمانی سرطان روندی رو به جلو ایجاد کند [۶] و [۷].

بیماری سرطان یک بیماری ژنتیکی است [۵] و [۸] و [۹]. در این بیماری جهش‌های ژنتیکی با ایجاد اختلال در رشد و تقسیم سلولی باعث تکثیر بی‌رویه سلول‌ها در بدن می‌شوند [۴] و این تکثیر بی‌رویه از یک بافت به بافت دیگر سرایت می‌کند که به این عمل متاستاز^۲ گفته می‌شود [۵]. ژن‌ها، قطعه‌هایی از مولکول DNA هستند. DNA یک درشت مولکول (از نظر تعداد اتم‌ها تشکیل دهنده) به شکل دو رشته درهم تنیده^۳ است [۱۱].



شکل ۱-۱. ساختار مارپیچ DNA و توالی‌های باقاعده بین بازهای آلی در ساختار DNA است [۱۰].

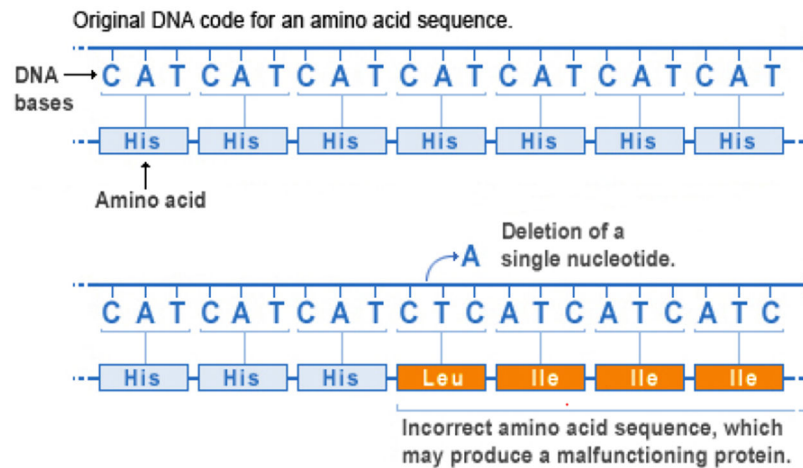
دو رشته DNA به واسطه پیوند بین چهار باز آلی، A، G، C و T به یکدیگر متصل هستند. ژن‌ها نیز از توالی‌های باقاعده همین چهار باز آلی تشکیل شده‌اند. طبق این قاعده باز A همیشه در مقابل

¹Cancer

²Metastasis

³Double Helix

باز T و C همیشه در مقابل باز G قرار می‌گیرد. در صورتی که توالی بازهای آلی در یک ژن دچار تغییر و جابه‌جایی شود، جهش ژنتیکی اتفاق می‌افتد [۹] و [۱۰].



شکل ۲-۱. نمونه‌ای از جهش ژنتیکی که با حذف شدن یکی از بازها در توالی منجر به تولید آمینو اسید اشتباه و یک پروتئین ناکارآمد شده است [۱۰].

در میزان احتمال بروز بیماری سرطان، عوامل محیطی حدود ۹۳ درصد و عوامل وراثتی تنها ۷ درصد در احتمال بروز سرطان نقش دارند [۱] و [۲]. حال هریک از این عوامل محیطی یا وراثتی با ایجاد یک جهش ژنتیکی و ایجاد اختلال در روند رشد و تقسیم سلول‌ها می‌توانند زمینه را برای پیدایش بیماری سرطان آماده سازند.

۱-۳ پرسش‌های مطرح در پژوهش

در این پژوهش از یک سری شاخص‌های الکترونیکی و مولکولی برای بررسی توالی‌های بازی DNA در حالت طبیعی و جهش‌یافته استفاده کردیم، تا بتوانیم در نتیجه این بررسی برای پرسش‌های زیر پاسخ‌های درست و منطقی پیدا کنیم.

- آیا با بروز تغییر در توالی بازی یک رمز ژنتیکی این شاخص‌ها هم تغییر می‌کنند یا خیر؟

- با بروز یک جهش ژنتیکی این شاخص‌ها تا چه حد تغییر خواهند کرد؟
- آیا این تغییرات به گونه‌ای هستند که بتوان از آن‌ها برای تشخیص یک توالی طبیعی و توالی جهش‌یافته بهره برد یا خیر؟
- آیا می‌توان تغییرات بروز یافته در شاخص‌ها را بر اساس گونه‌های مختلف جهش ژنتیکی دسته بندی کرد یا خیر؟

۴-۱ هدف پژوهش

در این پژوهش می‌خواهیم جهش‌های ژنتیکی را از دیدگاه الکترونیک مولکولی مورد بررسی قرار دهیم، بنابراین توالی‌های مختلفی از بازهای DNA را شبیه‌سازی کرده تا به ساختاری مانند رمزهای ژنتیکی دست یابیم و با ایجاد تغییراتی مشابه جهش‌های ژنتیکی که در سلول‌های سرطانی رخ می‌دهد، خواهیم توانست که تاثیر جهش‌های ژنتیکی را مورد بررسی قرار دهیم. برای بررسی تاثیرات جهش‌های ژنتیکی از برخی شاخص‌های الکترونیکی و مولکولی استفاده می‌کنیم. سپس شاخص‌ها را در حالت طبیعی و جهش‌یافته مورد مقایسه قرار می‌دهیم تا تغییرات این شاخص‌ها مشخص گردد و بتوانیم از طریق بروز این تغییرات در شاخص‌های مورد نظر به وجود جهش ژنتیکی در یک توالی بازی پی ببریم.

۵-۱ روش پژوهش

برای مطالعه روی ساختار پیچیده‌ای همچون DNA باید بتوانیم این ساختار را مدل‌سازی کنیم تا با انجام محاسبات و مقایسه روی ساختارهای مدل‌سازی شده به نتایج موردنظر دست یابیم. بنابراین ابتدا ساختارهایی از DNA را طبق نظریه هوکل^۱ مدل‌سازی کردیم. نظریه هوکل ساختار الکترونی

^۱Huckel Theory

یک سیستم را براساس پیوندهای Π - در نظر می‌گیرد. به این ترتیب مدل‌سازی ساختار پیچیده DNA طبق نظریه هوکل امکان‌پذیر خواهد بود. در این روش با توجه به مکان‌های اوربیتال‌های Π - در ساختار و ضرائب جنبش الکترونی بین مکان‌های اتمی یا همان پارامترهای هوکل، ماتریس‌های هوکل را ایجاد کردیم. این ماتریس‌ها حاوی اطلاعاتی همچون مقادیر ویژه انرژی هستند که می‌توانند ساختار نوار انرژی مربوط به توالی‌های مختلفی از DNA را برای ما به همراه داشته باشند. با داشتن چنین اطلاعاتی می‌توانیم از شاخص‌های الکترونیکی و مولکولی برای مقایسه ساختارهای طبیعی و جهش یافته استفاده کنیم.

۱-۶ مراحل پژوهش

در این پژوهش ابتدا از روش‌های شیمی محاسباتی برای مدل‌سازی ساختار DNA بهره گرفتیم و از نظریه هوکل استفاده کردیم تا توالی‌های بازی مورد نیاز برای مطالعه را مدل‌سازی کنیم. طبق نظریه هوکل برای توالی‌های مورد نیاز ماتریس‌های هوکل را ایجاد کردیم. با استفاده از این ماتریس‌ها و با کمک بخش نرم‌افزاری ساختارهای مورد نظر شبیه‌سازی شدند و در نتیجه این شبیه‌سازی و استفاده از داده‌های تولید شده ساختار نوار انرژی^۱ برای توالی‌های مختلفی از DNA به دست آمد. سپس شاخص‌های الکترونیکی و مولکولی را تعریف کردیم و توالی‌های مختلف را با این شاخص‌ها مورد بررسی قرار دادیم تا بتوانیم تغییرات شاخص‌ها در حالت‌های مختلف را آشکار کرده و از آن‌ها برای ایجاد تمایز بین توالی طبیعی و توالی جهش‌یافته استفاده کنیم.

۱-۷ ساختار پایان‌نامه

این پایان‌نامه از پنج فصل تشکیل شده است. در فصل اول به بررسی بیماری سرطان، ساختار DNA، رمزهای ژنتیکی و جهش‌های ژنتیکی پرداختیم و در ادامه اهمیت مطالعه روی این بیماری،

^۱Energy Band Structure

هدف پژوهش، روش انجام و مراحل انجام پژوهش را به طور کلی بیان کردیم. در فصل دوم در رابطه با روش‌های شیمی محاسباتی بحث کردیم و به بررسی برخی مقالاتی که این روش‌ها را مورد استفاده قرار داده بودند، پرداختیم. در فصل سوم مبانی نظری روش مورد استفاده در این پژوهش، نحوه به‌کارگیری این روش روی ساختار هدف و نحوه دستیابی به اطلاعات موردنیاز از ساختارهای مدل‌سازی شده را بیان کردیم. در فصل چهارم نیز نتایج حاصل از شبیه‌سازی را گزارش کردیم و به تحلیل و بررسی این نتایج پرداختیم. در نهایت در فصل پنجم به جمع‌بندی موضوع و دورنمای آن پرداختیم.

فصل ۲: مروری بر ادبیات موضوع

۲-۱ مقدمه

با توجه به اینکه در این پژوهش می‌خواهیم ساختار مولکول DNA را مورد بررسی قرار دهیم، در این فصل انواع روش‌های موجود برای بررسی و مطالعه یک ساختار مولکولی را بررسی می‌کنیم. برای بررسی یک ساختار مولکولی می‌توان از روش‌های شیمی محاسباتی استفاده کرد که در اینجا در رابطه با این روش‌ها، انواع و کاربرد آن‌ها بحث خواهیم کرد. همچنین در انتها چند مقاله که از این روش‌ها برای بررسی استفاده کرده را مرور خواهیم کرد.

۲-۲ معرفی روش‌های موجود برای بررسی ساختار مولکولی

شیمی محاسباتی شاخه‌ای از علم شیمی است. شیمی محاسباتی یا مدل‌سازی مولکولی یک روش ادغامی سریع برای مدل‌سازی و شبیه‌سازی سیستم‌های زیستی و شیمیایی است. که از این روش می‌توان برای شناسایی و پیش‌بینی رفتار مواد در سطح مولکولی استفاده کرد. شیمی محاسباتی به مدل‌سازی و شبیه‌سازی کامپیوتری برای سیستم‌هایی از قبیل مولکول‌های زیستی، پلیمرها، داروها، مواد آلی و غیرآلی می‌پردازد. با توجه به اینکه این روش محاسباتی از کامپیوتر و نرم‌افزارهای کامپیوتری برای محاسبه استفاده می‌کند، از زمان ظهورش تا سطحی از محبوبیت که امروزه به آن دست‌یافته است را مرهون پیشرفت‌های چشم‌گیر سخت‌افزاری و نرم‌افزاری کامپیوترها در دهه‌های اخیر بوده است.

با وجود الگوریتم‌های عددی سریع و کارآمد، شیمی محاسباتی می‌تواند برای حل مسائل پیچیده شیمی و زیستی مورد استفاده قرار بگیرد. بیشترین مواردی که برای محاسبه آن‌ها از شیمی محاسباتی استفاده می‌شود، عبارتند از [۱۲]:

- ساختارها و انرژی‌های مولکولی
- بهینه‌سازی هندسی برای یک ورودی تجربی

- انرژی‌ها و ساختارهای حالت برانگیخته
 - نوارهای انرژی
 - انرژی‌های برهمکنش و تمام مشخصه‌های ترمودینامیکی
 - اوربیتال‌های مولکولی
 - طیف‌های IR و Raman
- در ادامه، ابتدا به تقسیم بندی روش‌های شیمی محاسباتی می‌پردازیم و سپس انواع روش‌های شیمی محاسباتی را معرفی می‌کنیم.

۲-۱-۲ تقسیم‌بندی روش‌های شیمی محاسباتی

روش‌های محاسباتی در شیمی محاسباتی را می‌توان به طور کلی به دو دسته تقسیم کرد، که این دو دسته عبارتند از:

۱. روش‌های مبتنی بر مکانیک مولکولی
۲. روش‌های مبتنی بر مکانیک کوانتومی

۲-۱-۲-۲ روش‌های مبتنی بر مکانیک مولکولی

در صورتی که مولکول مورد بررسی به اندازه‌ای بزرگ باشد که برای مدل کردن رفتارهای آن نتوان از مکانیک کوانتوم استفاده کرد، می‌توان از مکانیک مولکولی برای این کار بهره برد؛ در مکانیک مولکولی از یک بیان جبری ساده برای انرژی کل ترکیب استفاده می‌شود که در آن نیازی به محاسبه تابع موج و چگالی الکترون نیست. در روش‌های مبتنی بر مکانیک مولکولی برای بیان انرژی از معادلات ساده کلاسیک برای توصیف انرژی کشش پیوند، خمش، چرخش و نیروهای بین مولکولی مانند برهمکنش واندروالس و پیوند هیدروژنی استفاده می‌شود. توانایی مکانیک مولکولی برای مدل‌سازی مولکول‌های بزرگ مانند: پروتئین و بخش‌هایی از DNA، این روش را به یک ابزار اولیه برای انجام محاسبات

شیمی تبدیل کرده است. مشکل این روش این است که در آن بسیاری از مشخصه‌های شیمیایی همچون حالت‌های برانگیخته هنوز تعریف نشده‌اند.

۲-۱-۲-۲ روش‌های مبتنی بر مکانیک کوانتوم

به دلیل اینکه الکترون‌ها و سایر ذرات میکروسکوپی علاوه بر رفتار ذره‌ای، رفتار موجی نیز از خود نشان می‌دهند این ذرات دیگر از قوانین فیزیک کلاسیک که مطابق با رفتار ذره‌ای مواد است پیروی نخواهند کرد. در روش‌های مبتنی بر ساختار الکترونی یا مکانیک کوانتوم، محاسبات طبق قوانین مکانیک کوانتوم انجام می‌گیرد؛ که مبتنی بر حل معادله شرودینگر است.

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (1-2)$$

در رابطه ۱-۲ عبارت $\hat{H}$ عملگر هامیلتونی انرژی سیستم است، ψ دامنه تابع است که در واقع یک تابع ویژه با مقادیر ویژه E است.

مشکلی که در رابطه با روش‌های مبتنی بر مکانیک کوانتوم وجود دارد این است که با وجود قدرت کافی برای توصیف تمام مشخصه‌های یک سیستم، پیچیدگی معادله شرودینگر و دشواری حل این معادله مانع از به‌کارگیری آن برای سیستم‌های بزرگ و پیچیده می‌شود. یک راه برای حل این مشکل استفاده از تقریب‌ها است. سه تقریب که به صورت عمده برای جداسازی معادله شرودینگر به معادله‌های کوچکتر استفاده می‌شود، عبارتند از [۱۳]:

۱. تقریب بورن-اپن‌هایمر^۱

۲. تقریب نقطه مستقل

۳. تقریب تفکیک الکترون- Π

در تقریب بورن-اپن‌هایمر با توجه به اینکه جرم هسته اتم بسیار بیشتر از جرم الکترون است، الکترون می‌تواند به هر گونه تغییر در موقعیت‌های هسته بلافاصله پاسخ دهد. طبق این تقریب

¹Born-Oppenheimer

می‌توان الکترون‌ها را به عنوان متحرک در یک هسته ثابت در نظر گرفت، که این فرض کمک می‌کند تا بتوان معادله شرودینگر را به دو بخش مجزا برای هسته و الکترون تقسیم کرد. در تقریب نقطه مستقل نیز از مدل ترکیب خطی اوربیتال‌های اتمی^۱ برای پیش‌بینی ساختار الکترونیکی استفاده می‌شود. در این تقریب رفتار اوربیتال مولکولی از ترکیب خطی اوربیتال‌های اتمی تقریب زده می‌شود. در رابطه با تقریب الکترون- Π نیز می‌توان گفت که، در مولکول‌های اشباع نشده که با سایر اتم‌ها پیوندهای چندگانه ایجاد می‌کنند، پیوندها بر اساس نوع هم‌پوشانی با اوربیتال‌های اتمی به دو دسته پیوندهای پی (Π) و پیوندهای سیگما (σ) تقسیم می‌شوند. بیشتر مشخصه‌های مولکولی به دلیل وجود پیوندهای- Π است. بنابراین می‌توان در بررسی مولکول‌ها پیوندهای- Π و سیگمایی که مشارکت دارند را تفکیک کرده و پیوندهای- Π مورد نیاز را مشخص کرد و از پیوندهای سیگما صرف‌نظر کرد. این نوع تقریب تحت عنوان تقریب الکترون- Π شناخته شده است. بنابراین برای سیستم‌های اشباع نشده بیان هامیلتونی سیستم می‌تواند از طریق این تقریب انجام بگیرد. این روش متعلق به تعمیم هوکل است.

۲-۲-۲ معرفی روش‌های شیمی محاسباتی

شیمی محاسباتی از یک بخش مدل‌سازی نظری یا ساختاری تشکیل شده است که این بخش تحت عنوان مدل‌سازی مولکولی شناخته می‌شود و همچنین شامل بخش فرآیند مدل‌سازی است که با عنوان شبیه‌سازی مولکولی شناخته می‌شود. برخی از روش‌های شناخته شده در شیمی محاسباتی در زیر توضیح داده شده است.

۲-۲-۲-۱ محاسبات آغازین^۲

نام این روش (Abinitio) یک عبارت لاتین است که به معنای “از آغاز” است. انتخاب این نام به

^۱Linear Combination of Atomic Orbitals (LCAO)

^۲Ab Initio Calculations

این دلیل است که محاسبات به طور مستقیم از اصول نظری، همچون معادله شرودینگر، گرفته می‌شوند و در این محاسبات هیچ داده تجربی دخالت ندارد. این روش در واقع می‌تواند به عنوان یک روش تقریبی مکانیک کوانتومی در نظر گرفته شود. جنبه مطلوب در محاسبات آغازین این است که این روش‌ها، با توجه به اینکه تقریب‌ها به طور موثر مقادیر کوچکی دارند، به راه حل‌های دقیق منجر می‌شوند. گاهی کوچک‌ترین محاسبات بهترین نتایج را برای یک مشخصه به‌دست می‌دهد. همچنین جنبه نامطلوب در روش‌های آغازین، گران بودن این روش‌ها است. این محاسبات بخش زیادی از حافظه کامپیوتر را اشغال می‌کنند و از این جهت به کامپیوترهای با قدرت بالا نیاز است.

به طور کلی روش‌های آغازین نتایج با کیفیت خوبی تولید می‌کنند و در صورتی که مولکول‌های مورد بررسی کوچک‌تر شوند می‌تواند نتایج با دقت بهتری را نیز تولید کند. محاسبات آغازین می‌توانند از طریق محاسبات هارتری-فاک و نظریه تابعی چگالی انجام بگیرند، که در ادامه در رابطه با این دو روش توضیح داده شده است.

(آ) رایج‌ترین نوع محاسبات آغازین، محاسبات هارتری-فاک^۱ هستند. یکی از چالش‌های اساسی که در شیمی محاسباتی پیشرفته وجود دارد یافتن تابع موج در سیستم‌های چند الکترونی است. روش هارتری-فاک روشی است که می‌تواند معادله شرودینگر الکترونیکی^۲ را به صورت تقریبی حل کند و در واقع روشی تقریبی برای یافتن تابع موج الکترون در سیستم‌های چند الکترونی است. به دلیل اینکه در نظر گرفتن حرکت الکترون‌ها و هسته‌های اتم به طور هم‌زمان حل معادله شرودینگر را بسیار سخت و پیچیده می‌کند، برای ساده شدن رابطه از تقریب بورن-اپن‌هایمر استفاده می‌شود و برای به‌دست آوردن توابع موج الکترون از معادله شرودینگر فقط حرکت الکترون‌ها در نظر گرفته می‌شود و از حرکت هسته‌ها چشم‌پوشی می‌گردد. در روش هارتری-فاک فرض بر این است که حرکات و رفتار هر الکترون از حرکات سایر الکترون‌ها مستقل است و از اثر دافعه‌ای بین الکترون‌ها چشم‌پوشی می‌شود یا به عبارت بهتری می‌توان گفت که در روش هارتری-

¹Hartree-Fock

² Electronic Schrodinger Equation

فاک الکترون ها هیچ تقابلی با یکدیگر ندارند. بنابر فرض موجود در این روش هر الکترون می تواند توسط تابع موج تک ذره ای توصیف گردد که به این ترتیب می توان تابع موج کلی سیستم را به شکل ساده و جدایی پذیر طبق رابطه ۲-۲ نوشت.

$$\psi(r_1 \dots r_N) = \psi_1(r_1)\psi_2(r_2) \dots \psi_N(r_N) \quad (2-2)$$

که طبق نامگذاری مولیکن^۱ این توابع تک الکترونی $\psi_i(r)$ ، اوربیتال نامیده می شوند.

(ب) یکی دیگر از روش های محاسباتی در روش آغازین عبارت است از نظریه تابعی چگالی^۲، که در این نظریه انرژی کل بر حسب چگالی الکترون بیان می شود. در این نوع محاسبه یک هامیلتونی تقریبی و یک بیان تقریبی برای چگالی الکترون وجود دارد. براساس این نظریه می توان خواص حالت پایه یک سیستم مثل انرژی سیستم را به عنوان تابعی از چگالی احتمال الکترون مطرح کرد. اما در این نظریه در رابطه با چگونگی محاسبه انرژی از روی چگالی الکترونی و حتی چگونگی محاسبه چگالی الکترونی بدون وجود تابع موج الکترونی توضیحی داده نشده است. کهن^۳ به همراه شم^۴ به معادله ای دست یافتند که این امکان را فراهم می ساخت که انرژی الکترونی سیستم بر حسب چگالی احتمال الکترون ρ ، تابعی از انرژی تبدالی همبستگی (Exc) و مجموعه ای از اوربیتال های کهن- شم، بیان شود. ρ یک ترکیب خطی از توابع پایه ای است که از لحاظ ریاضی این توابع پایه مشابه اوربیتال های هارتری-فاک هستند و دترمینان حاصل از این توابع را اوربیتال های کهن- شم می نامند. اوربیتال های کهن- شم از حل معادلات یک الکترونی رابطه ۲-۳ بدست می آیند.

$$F_{KS}\phi_{KS,i} = \epsilon_{KS,i}\phi_{KS,i} \quad (3-2)$$

که در آن F_{KS} عملگر کهن- شم است، یک عملگر الکترونی و متشکل از چند جمله که یکی از این جملات پتانسیل تبدالی- همبستگی V_{XC} است که از روی Exc بدست می آید و $\phi_{KS,i}$ اوربیتال کهن

¹Mulliken

²Density Functional Theory(DFT)

³Kohn

⁴Sham

- شم است. در به کار بردن معادلات کهن- شم یک مشکل اساسی وجود دارد و این است که نوع وابستگی تابعی انرژی تبادل-همبستگی با چگالی الکترونی مشخص نیست و به همین دلیل انرژی تبادل- همبستگی با استفاده از تقریب‌های مختلف به صورت تابعی از چگالی الکترونی محاسبه می‌شود.

روش DFT این مزیت را دارد که همبستگی بین الکترون‌ها را در نظر می‌گیرد در صورتی که در روش هارتری - فاک برهم‌کنش بین الکترون به صورت میانگین در نظر گرفته می‌شود. روش DFT در توصیف سیستم‌های واقعی دارای برخی نارسایی‌هایی است، یکی از این نارسایی‌ها این است که از این روش برای توصیف سیستم در حالت پایه استفاده می‌شود و برای توصیف سیستم در حالت برانگیخته مناسب نیست و دیگری اینکه برای انرژی تبادل- همبستگی از تقریب استفاده می‌شود و به صورت دقیق نیستند.

۲-۲-۲ روش‌های نیمه تجربی^۱

محاسبات در روش‌های نیمه‌تجربی با ساختار کلی محاسبات در روش هارتری- فاک مطابقت دارد. در این چهارچوب بخش مشخصی از اطلاعات مانند انتگرال دو الکترون تقریب زده می‌شود یا به طور کلی حذف می‌شود. برای رفع خطاهای ایجاد شده که به دلیل حذف بخشی از محاسبات ایجاد شده‌اند از طریق اتصال بین پارامترها و عددها روش پارامتری می‌شود تا بهترین تطابق ممکن را با داده‌های تجربی داشته باشد. مزیت محاسبات نیمه تجربی نسبت به محاسبات آغازین سریع‌تر بودن این محاسبات است. همچنین عیبی که در این روش‌ها وجود دارد این است که نتایج بدست‌آمده از این روش‌ها می‌توانند کمی دارای نقص باشند. در صورتی که مولکول مورد محاسبه در بین مولکول‌های موجود در پایگاه داده‌ای که برای پارامتری کردن استفاده شده است، موجود باشد نتایج بسیار خوب خواهند بود در غیر این صورت نتایج بسیار ضعیف خواهند بود. محاسبات نیمه‌تجربی در توصیف

¹Semiempirical Methods

شیمی‌آلی در شرایطی که تعداد عناصر استفاده شده کم باشد و مولکول‌ها از اندازه متوسطی برخوردار باشند، استفاده می‌شوند. اگرچه روش‌های نیمه‌تجربی برای توصیف‌های شیمی غیرآلی نیز تعبیه شده‌اند.

۲-۲-۲-۳ روش‌های مکانیک مولکولی

مکانیک مولکولی ساختار و انرژی مولکول‌ها را بر اساس حرکت‌های هسته اتم‌ها محاسبه می‌کند؛ در این روش به طور مشخص الکترون‌ها در نظر گرفته نمی‌شوند. در این روش فرض بر این است که الکترون‌ها توزیع مطلوبشان را از طریق موقعیت هسته پیدا می‌کنند؛ که این فرض بر اساس تقریب بورن-اپن‌هایمر است. در این تقریب از حرکت هسته‌ها به دلیل سنگین بودنشان در مقایسه با الکترون‌ها چشم‌پوشی می‌شود. مکانیک مولکولی به ابزارهای سه‌گانه میدان‌های نیرو، مجموعه پارامترها و الگوریتم‌های بهینه‌سازی وابسته است.

روش‌های مکانیک مولکولی معمولاً سه ویژگی دارند که مدل‌سازی مولکول‌ها با این روش طبق این ویژگی‌ها انجام می‌گیرد. این سه ویژگی عبارتند از: ۱- اتم به عنوان گره یا جرم نقطه‌ای (گوی یا گلوله) در نظر گرفته می‌شوند. ۲- تقابل‌های پیوندی بین دو اتم به وسیله المان‌های ساختاری یا فنرها با ضریب سختی مشخص مدل می‌شوند. ۳- تقابل‌های غیرپیوندی بین دو اتم از طریق المان‌های ساختاری یا فنرها با ضریب سختی مشخص مدل می‌شوند [۱۴].

در روش‌های مکانیک مولکولی از میدان‌های نیروی مختلفی استفاده می‌شود و تمایز روش‌های مکانیک مولکولی در همین میدان‌های نیرو است. در ادامه به بررسی میدان نیرو و انواع آن پرداخته می‌شود.

در روش‌های مکانیک مولکولی برای شبیه‌سازی ساختارهای مولکولی و همچنین محاسبه انرژی پتانسیل این ساختارها از مجموعه پارامترها و روابطی استفاده می‌شود که این مجموعه را میدان نیرو می‌نامند. این پارامترها و توابع انرژی که میدان‌های نیرو را تشکیل می‌دهند می‌توانند از آزمایش‌های

تجربی فیزیک و شیمی یا از محاسبات روش‌های مکانیک کوانتومی یا از هر دوی این روش‌ها بدست آیند. در روش‌های مکانیک مولکولی به طور کلی از رابطه ۲-۴ برای محاسبه انرژی پتانسیل یک ساختار مولکولی استفاده می‌شود که این رابطه به دو بخش پیوندی^۱ و غیر پیوندی^۲ تقسیم می‌شود:

$$E_{total} = E_{bonded} + E_{nonbonded} \quad (۴-۲)$$

مشارکت انرژی پیوندهای کووالانسی و غیر کووالانسی در رابطه ۲-۵ مشخص است:

$$E_{bonded} = E_{bond} + E_{angle} + E_{dihedral}$$

$$E_{nonbonded} = E_{electrostatic} + E_{van\ der\ waals} \quad (۵-۲)$$

میدان‌های نیرو مختلف برای اهداف مختلفی طراحی شده‌اند که هریک از آنها در نرم‌افزارهای کامپیوتری متفاوتی قابل اجرا هستند. برخی از این میدان نیروها عبارتند از [۱۲]: AMBER، CHARMM، OPLS، GROMO، QCFF/PI، ECEPP و MMFF.

۲-۳ مروری بر مقالات

در مرجع [۱۴] از روش مکانیک مولکولی برای بررسی چگونگی حرکت نانو داروها در جریان خون استفاده شده است. در این مقاله از ذرات نانو به نام نانو مخروط‌های کربنی به عنوان حامل دارو در سیستم دارورسانی برای درمان سرطان استفاده می‌شود و ثبات مکانیکی نانو مخروط‌های کربنی به عنوان ذرات حامل دارو در جریان خون بررسی می‌شود. برای بررسی ثبات مکانیکی نانو مخروط‌ها یک پوسته مخروطی شکل با همان ابعادی که در جریان خون قرار می‌گیرند باید مدل‌سازی شود. برای شبیه‌سازی این پوسته مخروطی شکل نیاز است که فرکانس‌های طبیعی و سایر ویژگی‌های این ساختار بدست آید. برای استخراج چنین مشخصه‌هایی برای نانو مخروط‌های کربنی از روش مکانیک مولکولی استفاده شده است. در روش مکانیک مولکولی اتم‌ها به عنوان یک جرم نقطه‌ای در نظر گرفته

¹Bonded

²Nonbonded

می‌شوند و تقابل‌های بین اتمی توسط المان‌های ساختاری یا فنرها مدل می‌شوند که در این مقاله برای تقابل بین اتم‌ها از المان‌های پرتو سه بعدی استفاده شده است. یعنی در این مقاله در ساختار نانو مخروط‌های کربنی برای تقابل بین اتم‌ها، المان پرتو سه بعدی در نظر گرفته شده است. حالا برای اینکه ثبات مکانیکی ساختار نانو مخروط کربنی مورد ارزیابی قرار بگیرد باید میزان استحکام یا به عبارتی میزان نیرویی که پیوندهای بین اتمی می‌توانند تحمل کنند مورد بررسی قرار بگیرد. بنابراین با روش مکانیک مولکولی پارامترهای تعیین کننده ثبات مکانیکی برای المان‌های پرتو سه بعدی طبق رابطه ۶-۲ استخراج می‌گردد.

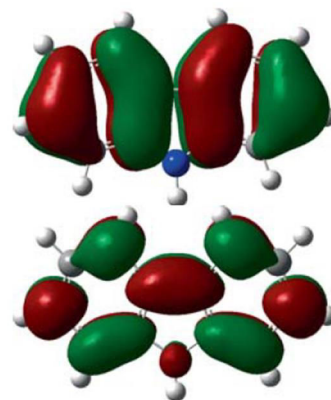
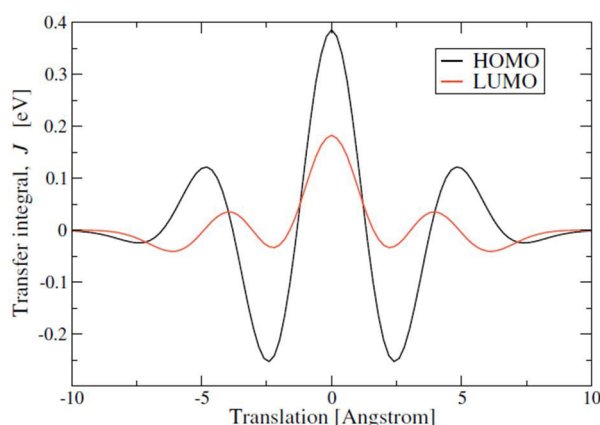
$$E_{StericEnergy} = E_{str} + E_{bend} + E_{out\ of\ plane} + E_{dihedral} + E_{vdW} \quad (6-2)$$

که در رابطه ۶-۲ E_{str} بیانگر انرژی مورد نیاز برای کشش و فشردگی یک پیوند، E_{bend} بیانگر انرژی مورد نیاز برای خمیدگی یک پیوند از حالت تعادل است، $E_{dihedral}$ بیانگر انرژی مورد نیاز برای پیچش حول پیوند است و E_{vdW} بیانگر انرژی واندروالس است. سپس با استفاده از محاسبه همین مقادیر انرژی ویژگی‌های مکانیکی مورد نظر برای بررسی ثبات نانو مخروط‌ها محاسبه خواهند شد. در اینجا به دلیل اینکه نتایج به دست آمده در این مقاله با موارد مورد بررسی پایان‌نامه ارتباط ندارد، تنها به بیان روش مورد استفاده که همان روش مکانیک مولکولی بوده است بسنده کردیم.

در مرجع [۱۵] از میدان نیرو OPLS برای بررسی توپولوژی ماکروسیکل‌های کربازول و تشخیص بهینه‌ترین ساختار از این طریق استفاده شده است که در نهایت از این اطلاعات برای بررسی انتقال بار در این ماکروسیکل‌ها استفاده شده است. یکی از نتایجی که می‌توان در این پژوهش به آن اشاره کرد این است که، انتگرال هم‌پوشانی برای سطوح HOMO و LUMO برای دو مونومر^۱ یکسان از کربازول محاسبه شد و با توجه به اینکه هم‌پوشانی در اوربیتال‌های HOMO به طور قابل توجهی قوی‌تر هستند، دریافتند که کربازول یک رسانای حفره‌ای^۲ است. تصویر دو مونومر کربازول و نمودار این ارزیابی در شکل ۱-۲ قابل مشاهده است.

^۱Monomer

^۲Hole



شکل ۱-۲. سمت چپ، نمودار هم‌پوشانی دو مونومر کربازول را نشان می‌دهد و سمت راست، تصویر دو مونومر کربازول است که در فاصله ۶/۳ آنگستروم نسبت به هم قرار گرفته‌اند [۱۵]

در مرجع [۱۶] برای بدست آوردن ساختار الکترونیکی مدل‌های مختلف DNA از روش ELG^۱ و محاسبات HF-SCF^۲ استفاده می‌شود. در این مقاله از دو روش کشیدگی مرتبه N آغازین^۳ و روش‌های متداول شیمی کوانتومی مثل روش شیمی کوانتومی آغازین متداول^۴ برای محاسبه ساختار الکترونیکی مدل‌ها و گونه‌های مختلف DNA استفاده می‌شود و میزان دقت محاسباتی و میزان خطاهای این دو روش مورد مقایسه قرار می‌گیرد. روش ELG طبق روند واکنش‌های پلیمریزاسیون پیش می‌رود. در واکنش‌های پلیمریزاسیون مولکول‌های کوچک و ساده و یا همان تکپارها با یکدیگر پیوند برقرار کرده و مولکول بزرگ با وزن چندین برابر مولکول اولیه به وجود می‌آورند. در روش ELG هم به همین ترتیب از پیوند بازهای تک به تعداد زیاد یک ساختار بزرگ بدست می‌آید. در این پژوهش به عنوان مثال، یک توالی از ۳۰ باز آلی در DNA در نظر گرفته شده است و انرژی کل سیستم محاسبه شده از روش ELG و این مقدار از روش‌های متداول شیمی کوانتومی^۵ در جدول ۱-۲ آورده شده است و مقادیر خطا در جدول از رابطه ۲-۷ محاسبه می‌شوند

^۱Elongation

^۲Self Consistent Field

^۳Ab Initio Order-N Elongation

^۴Conventional Ab Initio QC

^۵CONV

جدول ۱-۲. مقایسه روش ELG و CONV برای یک توالی از DNA با ۳۰ باز آلی [۱۶]

میزان خطا	میزان خطا	انرژی کل سیستم از	انرژی کل سیستم از	تعداد واحدهای
(هارتری / اتم)	(هارتری)	روش‌های متداول	روش ELG	باز در DNA
شیمی کوانتومی				
$2/85 \times 10^{-8}$	$5/6 \times 10^{-5}$	$-81204/8261844$	$-81204/8261284$	۳۰

$$Error = E_{total}^{ELG} - E_{total}^{CONV} = 5.6 * 10^{-5} (hartree) = 1.79 * 10^{-5} \left(\frac{Kcal}{mol} \right) \quad (7-2)$$

که این مقدار از خطا، که بسیار ناچیز و قابل چشم‌پوشی است، بیانگر دقت بالای روش ELG است. بنابراین مقدار خطا می‌توان گفت که، حتی برای سیستم‌های بزرگی با تعداد اتم 10^4 انتظار می‌رود که خطای انرژی برای کل سیستم کمتر از مقدار ۱ کیلو کالری بر مول باشد. این روش در طراحی داروها و مواد می‌تواند مورد استفاده قرار بگیرد اما در رابطه با ساختار نوار انرژی توصیف دقیقی را به دست نمی‌دهد.

در مرجع [۱۷] از روش DFT برای مطالعه DNA استفاده شده است. در این مقاله انرژی و ساختار هندسی بازهای DNA و سی جفت بازی مختلف در DNA به روش DFT مورد مطالعه قرار می‌گیرد. یک گزینه مناسب، که امکان محاسبه برای سازه‌های سیستم فراتر از محدودیت‌های مرسوم موجود در روش‌های شیمی کوانتومی آغازین را فراهم می‌کند، نظریه تابعی چگالی یا همان روش DFT است. در این مقاله روشی از DFT معرفی شده است که کد SIESTA در آن به کار برده می‌شود و این توانایی را دارد که محاسبات را برای تعداد بالای اتم‌ها در حد هزاران اتم از طریق کامپیوترهای محاسباتی اجرا کند. در تست‌های اولیه این روش نشان داده شده است که قابلیت مواجهه با سیستم‌های بزرگ در حد کل زنجیر یک DNA با بیش از ۶۵۰ اتم را دارا است، بنابراین این روش امکان مطالعه مولکول‌های بیولوژیکی بزرگ توسط اصول اولیه^۱ را امکان پذیر کرده است. در این پژوهش انرژی تقابل محاسبه شده از الگوریتم SIESTA را با مقادیر محاسبه شده از الگوریتم MP2 برای جفت‌های

^۱First Principles

بازی مختلف مورد مقایسه قرار گرفته‌اند که در جدول ۲-۲ قابل مشاهده است و می‌توان دید که در بین این مقادیر تطابق خوبی وجود دارد.

جدول ۲-۲. انرژی تقابل جفت‌های بازی با
هندسه HF/6-31G** [۱۷]

جفت-باز	MP2	SIESTA	انحراف (%)
GCWC	-۲۵/۸	-۲۶/۸	-۳/۹
G1	-۲۴/۷	-۲۵/۱	-۱/۶
GCNEW	-۲۲/۲	-۲۱/۷	۲/۲
CC	-۱۸/۸	-۱۷/۵	۶/۹
GG3	-۱۷/۸	-۱۶/۶	۶/۷
GA1	-۱۵/۲	-۱۵/۵	-۰/۲
GT1	-۱۵/۱	-۱۵/۰	۰/۷
GT2	-۱۴/۷	-۱۴/۵	۱/۴
AC1	-۱۴/۳	-۱۴/۰	۲/۱
GC1	-۱۴/۳	-۱۴/۷	-۲/۸

نتایج ارائه شده در این مقاله نشان می‌دهند که توصیف بدست‌آمده برای سیستم از طریق این روش بسیار دقیق است و مزیت دیگر آن سرعت قابل توجه است و همانطور که قبلاً هم ذکر شد قابل دست‌یابی برای سیستم‌های بسیار بزرگ است. این روش از DFT نسبت به روش‌های هارتر-فاک^۱ (HF) یک مزیتی دارد که در این روش برای محاسبه ساختار هندسی در حالت تعادل اثرات همبستگی در نظر گرفته می‌شود که این اثرات در روش‌های HF حضور ندارند.

در مجموع می‌توان گفت که، نتایج بدست‌آمده در این مقاله نشان می‌دهد که SIESTA یک ابزار ارزشمند برای مطالعه جفت‌های بازی دارای پیوندهای هیدروژنی در DNA به شمار می‌آیند. نتایج

^۱ Hartree-Fock

بدست آمده از این طریق بسیار مشابه نتایج قبلی حاصل از سایر تکنیک‌های DFT هستند. البته لازم است که در کارهای آینده، روی قطعات بزرگتری از DNA برای داشتن پایگاه‌های داده بزرگ‌تر، مطالعه و بررسی بیشتری صورت گیرد.

در مرجع [۱۸] به منظور بررسی اثر ستون فقرات^۱ متشکل از قند و فسفات بر ساختار پایدار و مشخصه‌های الکترونیکی پایدار در جفت‌های بازی انباشته شده^۲ DNA، محاسبات اوربیتال مولکولی^۳ آغازین مبتنی بر تئوری تابعی چگالی و پایگاه اسلیتر^۴ انجام می‌گیرد. در این مقاله ساختار در نظر گرفته شده به طور کامل بهینه شده و مشخصه‌های الکترونیکی آن مورد بررسی قرار گرفته است با وجود این احتمال که برهمکنش‌های انباشته در زنجیر پستی (ستون فقرات) DNA که متشکل از قند و فسفات است در ساختار و مشخصه‌های الکترونیکی DNA اثر زیادی دارند.

جدول ۲-۳. ثبات نسبی و انرژی انباشتگی برای جفت‌های بازی انباشته G-C [۱۸]

انرژی انباشتگی (آیدا) ^۵	انرژی انباشتگی (مقاله مورد بررسی)	ثبات نسبی (بدون زنجیر پستی)	ثبات نسبی (با زنجیر پستی)	جفت‌های بازی
۷/۰۶	۱۱/۰۶	۰	۰	GG/CC
۹/۶۲	۱۴/۷۴	-۳/۶۸	-۷/۶۶	GC/GC
۱۱/۶۴	۱۵/۷۸	-۴/۷۲	-۱۴/۵۶	CG/CG

طبق نتایج بدست آمده در این مقاله می‌توان گفت که با در نظر گرفتن واحدهای دیمری از جفت‌های بازی انباشته شده در DNA و اعمال روش توسعه یافته در این مقاله تحت عنوان روش اوربیتال مولکولی آغازین توسعه یافته مبتنی بر تئوری تابعی چگالی و پایگاه داده اسلیتر، تفاوت انرژی کل بین ایزومرها افزایش می‌یابد، گرچه که روند ثبات نسبی تغییری نکرده است. از این نتایج می‌توان دریافت که در مطالعه جفت‌های بازی DNA انباشته در نظر گرفتن قند و فسفات‌ها در ستون فقرات DNA

^۱ Backbone

^۲ Stacked DNA Base-Pairs

^۳ MO

^۴ Slater

^۵ Aida

ضروری است.

در مرجع [۱۹] از ترکیب تکنیک‌های تئوریکی مختلف استفاده می‌شود تا یک روش مبتنی بر ساختار الکترونیکی برای اجرای شبیه‌سازی دینامیک مولکولی سیستم‌های بیولوژیکی^۱ بزرگ بدست‌آید. در پرداختن به سیستم‌های بیولوژیکی، بررسی پرسش‌های ترمودینامیکی و ساختاری بسیار مطلوب است. به خصوص مشخصه‌های میکروسکوپی، از قبیل؛ انتقال الکترون^۲، چگالی‌های بار^۳، ساختار الکترونیکی و سایر مشخصه‌های الکترونیکی و نوری که طبیعتاً از طریق روشی مبتنی بر ساختار الکترونیکی توصیف می‌شوند.

به عنوان یک محک و تست اولیه برای این روش یک قسمت از مولکول DNA شامل ده جفت بازی از پلی (d⁺G) و پلی (dC) در نظر گرفته می‌شود. در یک سیستم بیولوژیکی همچون DNA که شامل برهمکنش‌های بین مولکولی متفاوتی می‌تواند باشد، برای توصیف برهمکنش‌های بین مولکولی قوی و ضعیف به طور هم‌زمان و با دقت کافی، هامیلتونی سیستم به صورت مجموعه‌ای از برهمکنش‌های قوی و ضعیف مشخص می‌شود. به این ترتیب این امکان فراهم می‌شود که از دو مدل مختلف برای محاسبه هریک از انواع برهمکنش‌های قوی و ضعیف استفاده شود. تکنیک جداسازی انرژی به برهمکنش‌های بین مولکولی قبلاً توسط هریس^۵، گوردن^۶ و کیم مورد استفاده قرار گرفته است. به‌طور کلی هامیلتونی برای یک سیستم طبق رابطه ۲-۸ نوشته می‌شود.

$$H = H^{strong} + H^{weak} = \begin{pmatrix} H_{11}^{strong} & 0 \\ 0 & H_{22}^{strong} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \delta H_{11}^{weak} & h_{12}^{weak} \\ h_{21}^{weak} & \delta H_{22}^{weak} \end{pmatrix} \quad (۸-۲)$$

که در این رابطه فوق ماتریس‌های H_{11}^{strong} و H_{22}^{strong} به ترتیب بیانگر برهمکنش‌های بین مولکولی بین دو قطعه ۱ و ۲ هستند و δH_{11}^{weak} و δH_{22}^{weak} بیانگر برهمکنش‌های بین مولکولی به واسطه الکترواستاتیک بین مولکولی، مبادله و برهمکنش‌های جنبشی هستند و h_{12}^{weak} و h_{21}^{weak}

¹ Biologic

² Electron Transport

³ Charge Densities

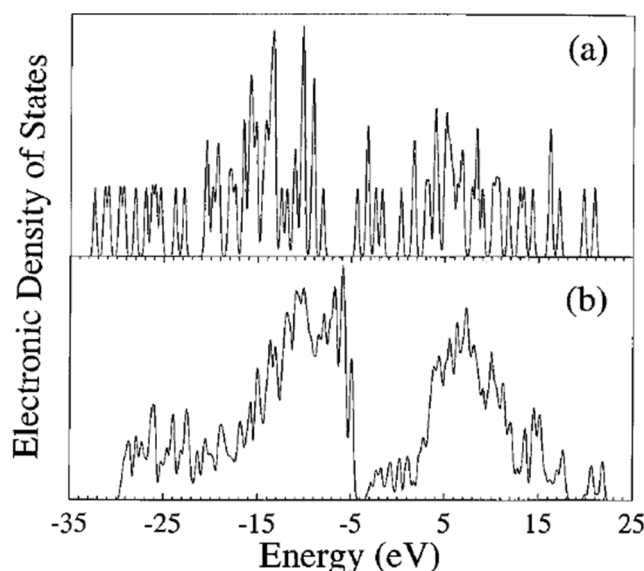
⁴ Dimer

⁵ Harris

⁶ Gordon

بیانگر المان‌های ماتریس جنبش بین دو قطعه هستند.

در شکل ۲-۳ نتیجه محاسبه چگالی حالات^۱ (DOS) برای یک جفت ایزوله گوانین و سیتوزین (GC) و چگالی حالات برای بخشی از DNA که در آن ۱۰ جفت نوکلئوتید گوانین و نوکلئوتید سیتوزین به هم متصل شده‌اند، قابل مشاهده است.



شکل ۲-۲. (a) چگالی حالات برای یک جفت GC. (b) چگالی حالات برای ۱۰ جفت نوکلئوتید GC [۱۹]

اشاره به این نکته جالب است که مقادیر ویژه الکترونیکی محاسبه شده برای ساختار ۱ تایی مشابه ساختار ایزوله است و گاف انرژی برای ساختار ۱۰ تایی برابر $1/40$ الکترون ولت و برای ساختار ایزوله برابر $3/37$ الکترون ولت است که این کاهش گاف انرژی در ساختار بزرگ به دلیل اضافه شدن زنجیر پشته‌ی DNA یا همان ستون فقرات است که از گروه‌های فسفاتی تشکیل شده‌اند و همچنین پهن‌شدگی سطوح انرژی HOMO و LUMO به دلیل تزیوچ بین جفت‌های بازی است.

در رابطه با نتایج بدست‌آمده از این مقاله به طور خلاصه می‌توان گفت که روش‌های ساختار الکترونیکی رشد کرده‌اند و منابع محاسباتی امکان انجام شبیه‌سازی برای سیستم‌های بیولوژیکی بزرگ را در یک مدت زمان قابل قبول فراهم کرده‌اند. نتایج بدست آمده در این مقاله برای گاف انرژی

¹Density of state

و حالت‌های ارتعاشی در بخش‌های مورد آزمایش DNA قابل قیاس با نتایج آزمایشگاهی و سایر نتایج تئوری نیز هستند. اما با در نظر گرفتن اثر هیدراتاسیون^۱، ساختار الکترونیکی و مدهای ارتعاشی بدست آمده دچار تغییر خواهد شد و دستیابی به یک مدل‌سازی دقیق‌تر برای کاتیون‌ها مستلزم ایجاد یک ساختار الکترونیکی با خاصیت است.

در مرجع [۲۰] از روش شاخص‌های توپولوژیکی (TIM)^۲ ریاضیات شیمی، شاخه‌ای است که در آن برای پیش‌برد علم شیمی از مفاهیم ریاضیاتی استفاده می‌شود. یکی از شاخه‌های علم ریاضیات شیمی که در آن از نظریه گراف برای مدل کردن ترکیب شیمیایی استفاده می‌شود، گراف شیمیایی نام دارد. در شاخه گراف شیمیایی با به کارگیری نظریه گراف در یک ترکیب شیمیایی هر اتم به عنوان یک راس و پیوندهای کووالانسی بین آنها توسط یال‌های بین رؤس نشان داده می‌شوند. به ساختاری که بر این اساس مدل‌سازی می‌شود گراف شیمیایی یا گراف مولکولی گفته می‌شود. یکی از مفاهیم پایه‌ای در گراف‌های شیمیایی شاخص‌های توپولوژیک است. شاخص‌های توپولوژیکی در علوم هم‌چون نانو تکنولوژی، شیمی، علم مواد و داروسازی مورد استفاده قرار می‌گیرند. خاصیت‌های یک گراف با ثابت‌های گرافی مشخص می‌شود و ثابت گرافی که با یک عدد حقیقی مشخص می‌شود را یک شاخص توپولوژیکی می‌گویند.

به عنوان یک نمونه در یک مورد مطالعاتی از یک شاخص توپولوژیکی به نام ISI برای محاسبه شکاف انرژی و انرژی جذب الکترون از یک شاخص توپولوژیکالی به نام ISI استفاده می‌شود. این شاخص براساس تعداد حلقه‌ها طبق رابطه ۹-۲ تعریف می‌شود:

$$ISI = \frac{61n + 53}{15} \quad (9-2)$$

که در این رابطه n بیانگر تعداد حلقه‌ها است. مقادیر گاف انرژی و انرژی جذب الکترون بر اساس این شاخص طبق روابط زیر محاسبه می‌شوند:

¹ hydration

²Topological Indices Method

$$E_g = -2.455 \ln(ESI) + 11.947 \quad (10-2)$$

$$E_g 1.5179 \ln(ESI) - 4.2513 \quad (11-2)$$

محاسبات در این روش در سطح بالایی از دقت انجام می‌شود. مقدار دقت در محاسبه گاف انرژی $R^2=0.9989$ و برای انرژی جذب الکترون $R^2=0.993$ است. همچنین با تحلیل نتایج بدست آمده از این مقاله در جدول ۴-۲ می‌توان گفت که، مقادیر محاسبه شده از این روش در مقایسه با مقادیری که در سایر منابع به روش‌های دیگر بدست آمده از صحت و اعتبار بیشتری برخوردار هستند. همچنین می‌توان از شاخص ISI برای محاسبه ویژگی‌های ساختارهای پیچیده‌تر با صرف وقت و هزینه کمتر بهره برد.

جدول ۴-۲. مقایسه مقادیر گاف انرژی محاسبه شده از روش ISI و مقادیر موجود در منابع دیگر [۲۱]

فرمول شیمیایی	شکاف انرژی (ev) (ISI)	شکاف انرژی (ev) (سایر منابع)
C ₂₄ H ₁₂	۳/۴۸۸۶	۳/۴۲
C ₃₂ H ₁₄	۲/۶۴۵۶	۲/۶۹
C ₄₀ H ₁₆	۲/۰۴۷۲	۲/۰۳
C ₄₈ H ₁₈	۱/۵۶۶۵	۱/۵۴
C ₅₆ H ₂₀	۱/۱۶۴۶	۱/۱۸

۴-۲ نتیجه‌گیری

با مطالعاتی که در روند این پژوهش انجام دادیم، اکنون می‌توانیم روش‌های محاسباتی برای یک ساختار مولکولی را در برخی موارد مورد مقایسه قرار دهیم. در این مطالعات از روش‌های محاسباتی آغازین، نیمه تجربی، مکانیک مولکولی و روش توپولوژیکی برای بررسی ساختارهای مولکولی استفاده

شد. در روش‌های آغازین تمام الکترون‌های موجود در یک ساختار مولکولی در نظر گرفته می‌شوند در حالیکه در روش‌های نیمه‌تجربی به منظور ساده‌سازی محاسبات، از برخی الکترون‌ها چشم‌پوشی می‌شود و در محاسبات روش‌های مکانیک مولکولی نیز تمام الکترون‌ها حذف می‌شوند و فقط هسته اتم و حرکت‌های هسته در نظر گرفته می‌شود. در رابطه با محدودیت تعداد اتم‌هایی که می‌توان در هر یک از این روش‌های محاسباتی در نظر گرفت، می‌توانیم بگوییم که در روش‌های آغازین تعداد اتم‌ها به ده‌ها اتم، در روش‌های نیمه‌تجربی به هزاران اتم محدود می‌شوند و در روش‌های مکانیک مولکولی برای هر مولکول می‌توان هزاران اتم را در نظر گرفت. همچنین می‌توان گفت که در روش‌های آغازین و نیمه‌تجربی حالت‌های پایه، گذار و برانگیخته می‌توانند برای یک سیستم در نظر گرفته شوند در حالیکه در روش‌های مکانیک مولکولی فقط حالت پایه برای سیستم در نظر گرفته می‌شود. در رابطه با روش توپولوژیکی نیز تنها می‌توانیم به این مورد اشاره کنیم که این روش محاسباتی برای ساختارهای حلقوی مناسب است. با توجه به اینکه در پژوهش فعلی به دنبال این هستیم که یک ساختار پیچیده با تراکم اتمی بالا به نام DNA را مورد بررسی قرار دهیم روش‌های آغازین به دلیل محدودیت اتمی و روش توپولوژیکی به دلیل نوع خاص ساختاری مناسب نخواهند بود. همچنین با توجه به اینکه هدف ما بررسی از دیدگاه الکترونیک مولکولی و ساختار الکترونی است نمی‌توانیم از روش مکانیک مولکولی استفاده کنیم.

فصل ۳ : روش تحقیق

۳-۱ مقدمه

در این پژوهش می‌خواهیم ساختار الکترونی DNA را مورد بررسی قرار دهیم و با توجه به اینکه DNA یک درشت مولکول است و در هر بخش کوچکی از این مولکول تراکم بالایی از اتم‌ها به چشم می‌خورد، مواجهه با این مولکول کمی دشوار است. برای بررسی چنین مولکولی نیاز است که از روش‌هایی استفاده کنیم که با وجود تقریب‌هایی که بتواند ساختار پیچیده را تا حدی تسهیل کند از دقت قابل قبولی نیز برخوردار باشد. برای این بررسی روش هوکل را که یک روش نیمه تجربی است انتخاب کردیم. در این روش با وجود تقریب‌هایی که در ساختار الکترونی در نظر گرفته می‌شود، از داده‌های تجربی استفاده می‌شود.

۳-۲ معرفی روش هوکل

یکی از روش‌های مورد استفاده برای بررسی سطوح انرژی در یک ساختار مولکولی و اوربیتال‌های مولکولی آن، روش هوکل است. روش هوکل در بین روش‌های شیمی کوانتومی یک روش نیمه تجربی محسوب می‌شود که در سال ۱۹۳۰ توسط اریک هوکل^۱ پیشنهاد شده است [۲۱]. در روش هوکل برای بررسی اوربیتال‌های مولکولی فقط پیوندهای π در ساختار الکترونی مورد بررسی، در نظر گرفته می‌شوند. علاوه بر روش هوکل، روش گسترش یافته^۲ در سال ۱۹۶۳ توسط روالد هافمن^۳ پیشنهاد شده است [۲۲]. در روش هوکل گسترش یافته برای بررسی اوربیتال‌های مولکولی نسبت به روش هوکل علاوه بر پیوندهای π ، پیوندهای سیگما نیز در نظر گرفته می‌شوند.

¹ Erich Huckel

² extended Huckel method

³ Roald Hoffman

۳-۳ علت انتخاب روش

در این پژوهش قصد داریم، تاثیر جهش‌های ژنتیکی که در DNA اتفاق می‌افتد را بر روی برخی از شاخص‌های الکترونیکی و مولکولی بررسی کنیم. در نتیجه این بررسی می‌خواهیم به این علم و آگاهی دست‌یابیم که جهش‌های ژنتیکی روی کدام یک از این شاخص‌ها تاثیر گذاشته و روی کدام تاثیری نگذاشته است، با دانستن چنین اطلاعاتی می‌توانیم متوجه شویم که تاثیر جهش ژنتیکی روی کدام یک از شاخص‌ها نمایان می‌شود تا در نهایت بتوان با بررسی چنین شاخص‌هایی و شاخص‌های مشابه به حضور جهش ژنتیکی در یک ساختار از DNA پی‌برد.

برای مدل‌سازی و محاسبه مشخصات الکترونیکی ساختار پیچیده‌ای همچون DNA باید روشی استفاده شود که الگوریتم محاسباتی ساده‌ای داشته باشد که با استفاده از تقریب هوکل، محاسبات ساده خواهد شد و بدون نیاز به کامپیوترهای با قدرت و هزینه بالا می‌توان تخمین مناسب و نسبتاً دقیق از مشخصه‌های الکترونیکی بدست آورد.

روش محاسباتی هوکل ساختار مولکولی را بر مبنای ساختار الکترونی و پیوندهای Π - مورد بررسی قرار می‌دهد. ما نیز با استفاده از ساختار الکترونی Π - برای هر قسمت از DNA، مدل هوکل را پیاده‌سازی کردیم تا بتوانیم با استفاده از روش محاسباتی موجود در این روش برخی مشخصه‌های موردنظر برای کار خودمان را تولید کرده و به بررسی شاخص‌های الکترونیکی و مولکولی بپردازیم. ما در ابتدا با بخش‌های کوچکی از DNA همچون، بازها و گروه قند - فسفات شروع کردیم و ساختار الکترونی Π - را برای این بخش‌ها در نظر گرفتیم و همینطور گام به گام ساختار رابزرگ‌تر کردیم تا به توالی‌های بزرگی از DNA دست‌یافتیم تا بتوانیم جهش‌های ژنتیکی را از دید الکترونیک مولکولی روی این توالی‌ها بررسی کنیم. در ادامه این فصل در رابطه با نحوه‌ی اعمال مدل هوکل روی ساختار DNA به طور کامل توضیح داده شده است.

۳-۴ مبانی نظری مورد نیاز از روش هوکل

۳-۴-۱ نحوه محاسبه مقادیر ویژه انرژی از روش هوکل

داده‌های اصلی که ما در این پژوهش به آن‌ها نیاز داریم تا بتوانیم شاخص‌های مختلفی همچون سطوح انرژی HOMO, LUMO، گاف انرژی را مورد بررسی قرار دهیم، مقادیر ویژه انرژی هستند. بنابراین در این بخش روند نظری محاسبه این مقادیر طبق روند محاسباتی هوکل توضیح داده شده است. با توجه به اینکه در نظریه هوکل فقط پیوندهای π در نظر گرفته می‌شوند، این نظریه در واقع همان مدل معروف تنگ بست^۱ است که در فیزیک حالت جامد که این مدل در مکان‌های اتمی، اوربیتال‌های محلی بسیاری را در نظر می‌گیرد [۲۳] و [۲۴]. این مدل با موفقیت روی بسیاری از سیستم‌های پلیمری مانند پلی استیلین^۲ اعمال شده است [۲۵] و [۲۶].

برای معرفی روش هوکل به تعریف هامیلتونی H سیستم می‌پردازیم. برای تعریف هامیلتونی سیستم، تعداد کل الکترون‌های سیستم با ne و مختصات (موقعیت مکانی) الکترون‌ها با $\{r_1, \dots, r_{ne}\}$ نشان داده می‌شوند. هامیلتونی سیستم از رابطه ۳-۱ بدست می‌آید [۲۷] و [۲۸]:

$$H(r_1, \dots, r_{ne}) = \sum_{j=1}^{ne} h(r_j) \quad (۱-۳)$$

در رابطه ۳-۱ عبارت $h(r_j)$ نشان دهنده هامیلتونی تک الکترون برای الکترون j ام است که از رابطه ۳-۲ بدست می‌آید:

$$h(r_j) = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_j^2 + U(r_j) \quad (۲-۳)$$

در رابطه ۳-۲ جمله اول عبارت، بیانگر انرژی جنبشی یک الکترون با جرم m_e است و جمله دوم عبارت، بیانگر میانگین انرژی پتانسیلی است که از سمت هسته و سایر الکترون‌ها وارد می‌شود.

^۱Tight-binding model

^۲Polyacetylene

^۳Hamiltonian

برای محاسبه اوربیتال‌های مولکولی در ساختارهای شیمیایی می‌توان از روش ترکیب خطی اوربیتال‌های اتمی^۱ استفاده کرد. در ساختار هر مولکول تعدادی اتم وجود دارد که هریک از این اتم‌ها قبل از برقراری پیوند و واکنش شیمیایی با سایر اتم‌ها به صورت مجزا دارای اوربیتال اتمی هستند و در مکانیک کوانتوم، آرایش الکترونی هر یک از این اوربیتال‌های اتمی و الکترون‌های موجود در آن‌ها با تابع موج توصیف می‌شوند. با ایجاد پیوند بین اتم‌ها، آرایش الکترونی در اتم‌ها دچار تغییر شده و برای الکترون‌های بعد از برقراری پیوند اوربیتال‌های مولکولی در نظر گرفته می‌شود. حال با توجه به روش ترکیب خطی اوربیتال‌ها، طبق رابطه ۳-۳ می‌توان از ترکیب خطی اوربیتال‌های اتمی، اوربیتال‌های مولکولی را ایجاد کرد. بنابراین با در نظر گرفتن روش ترکیب خطی اوربیتال اتمی - اوربیتال^۲ مولکولی رابطه بین یک اوربیتال مولکولی و اتمی طبق رابطه ۴-۳ تعیین می‌شود.

$$\varphi(r) = C_{1r}X_r + C_{2r}X_r + \dots + C_{nr}X_r \quad (3-3)$$

$$\varphi(r) = \sum_{r=1}^n C_r X_r(r) \quad (4-3)$$

که در این رابطه n تعداد کل مکان‌های اتمی است و φ و X_r به ترتیب نمایانگر اوربیتال مولکولی و اوربیتال اتمی در گوشه rام هستند و C_r ضریب ثابتی است که نمایانگر وزن هر اوربیتال اتمی در یک اوربیتال مولکولی است. در روش هوکل برای محاسبه کمینه انرژی سیستم برای این ضرائب اصل تغییر^۳ در نظر گرفته می‌شود.

در واقع اصل تغییر یک روش تقریبی برای محاسبه انرژی حالت پایه سیستم است یعنی حالتی که سیستم در بهینه‌ترین حالت یا کمینه انرژی قرار دارد. به عبارت دیگر می‌توان گفت که اصل تغییر این امکان را فراهم می‌آورد که کران پایین انرژی حالت پایه سیستم بدون حل معادله شرودینگر محاسبه گردد. انرژی یک سیستم به بیان مکانیک کوانتوم در رابطه ۵-۳ قابل مشاهده است [۲۹].

¹LCAO

² LCAO-MO

³Variational Principle

$$\langle H \rangle_\psi = \langle \psi | H | \psi \rangle = \int \psi^* H \psi d\tau \geq E_1 \quad (5-3)$$

این رابطه برای حالتی است که ψ یک تابع نرمال باشد، در صورتیکه ψ نرمال نباشد رابطه ۵-۳ باید نرمال سازی شود. برای نرمال سازی، ψ را در یک ثابت نرمال کنندگی N ضرب می‌شود.

$$\langle H \rangle_\psi \int N\psi^* N\psi d\tau = |N|^2 \int \psi^* \psi d\tau = 1 \rightarrow |N|^2 = \frac{1}{\int \psi^* \psi d\tau} \quad (6-3)$$

بنابراین در نهایت رابطه‌ای که برای بیان انرژی یک سیستم با اعمال نرمال سازی می‌توان نوشت در رابطه ۷-۳ قابل مشاهده است.

$$\langle H \rangle_\psi = |N|^2 \int \psi^* H \psi = \frac{1}{\int \psi^* \psi d\tau} \int \psi^* H \psi = \frac{\int \psi^* H \psi}{\int \psi^* \psi d\tau} \quad (7-3)$$

حال از رابطه بدست آمده برای تعیین انرژی حالت پایه سیستم در اصل وردش بهره گرفته می‌شود (طبق رابطه ۸-۳).

$$\frac{\int \psi^* H \psi d\tau}{\int \psi^* \psi d\tau} \geq E_1 \quad (8-3)$$

در رابطه ۸-۳ تابع ψ را تابع تغییر و کل رابطه را انتگرال تغییر می‌نامند، این نامگذاری به این علت است که برای رسیدن به یک تقریب ایده‌آل برای انرژی حالت پایه سیستم (E_1)، توابع تغییر بسیاری مورد آزمون و خطا قرار می‌گیرند تا زمانی که تابعی یافت شود که پایین‌ترین مقدار را برای انتگرال تغییر حاصل کند، هر چه مقدار انتگرال تغییر پایین‌تر باشد، تقریب بهتری برای E_1 حاصل خواهد شد. حال با داشتن کمینه انرژی با استفاده از اصل وردش، همانطور که در قبل گفته شد برای محاسبه C_T ، انرژی سیستم در حالت کمینه در نظر گرفته می‌شود [۳۰].

$$E = \frac{\int \psi^* H \psi d^3\tau}{\int \psi^* \psi d^3\tau} \quad (9-3)$$

رابطه ۹-۳ را می‌توان با بیان ماتریسی نیز نشان داد.

$$\int \psi^* H \psi d^3\tau = \sum_r \sum_s C_r C_s h_{rs} \quad (10-3)$$

$$\int \psi^* \psi d^3\tau = \sum_r \sum_s C_r C_s S_{rs} = 1 \quad (11-3)$$

در روابط ۱۰-۳ و ۱۱-۳ عبارات h_{rs} و S_{rs} به ترتیب بیانگر انتگرال تشدید^۱ و انتگرال همپوشانی^۲ هستند که طبق رابطه ۱۲-۳ تعریف می‌شوند.

$$h_{rs} = \int X_r h X_s d^3r, S_{rs} = \int X_r X_s d^3r \quad (12-3)$$

حال با جایگذاری عبارت‌های ماتریسی در رابطه انرژی ۹-۳ و در نظر گرفتن اصل وردش برای ضرائب C_r که شرایط $\frac{\partial E}{\partial C_r} = 0$ را ایجاد می‌کند معادله مقادیر ویژه به‌دست می‌آیند.

$$\sum_s (h_{rs} - ES_{rs}) C_{rs} = 0 \quad (13-3)$$

و به این ترتیب معادله سکولار به‌دست می‌آید.

$$\det |h_{rs} - ES_{rs}| = 0 \quad (14-3)$$

از حل معادله ۱۴-۳ می‌توانیم مقادیر ویژه انرژی را به‌دست آوریم. بنابراین تا اینجا متوجه شدیم که در صورتی که ساختاری مطابق پارامترهایی همچون انتگرال تشدید و همپوشانی تعریف شده باشد، می‌توان برای این ساختار با حل معادله سکولار مقادیر ویژه را به‌دست آورد. در نتیجه حال باید ببینیم که چطور می‌توانیم ساختار مورد نظرمان را با چنین پارامترهایی که در واقع همان پارامترهای هوکل هستند، تعریف کنیم.

۳-۴-۲ معرفی پارامترهای هوکل

در اینجا پارامترهای تشدید^۱ و انتگرال‌های همپوشانی در مدل هوکل در نظر گرفته می‌شوند [۳۲-۳۵] که برای سادگی آن‌ها را پارامترهای هوکل می‌نامند. معمولاً در حالتی که مکان‌های اتمی به

^۱ Resonance Integrals

^۲ Overlap Integrals

صورت ($r = s$) باشند انتگرال‌های تشدید را انتگرال‌های کولن^۲ می‌نامند و با علامت α_r نشان می‌دهند، در حالیکه اگر مکان‌های اتمی به صورت ($r \neq s$) باشند همان انتگرال‌های تشدید هستند که با علامت β_{rs} نشان داده می‌شوند. بنابراین می‌توان نوشت که

$$\alpha_r = h_{rr}, \beta_{rs} = h_{rs} \quad (r \neq s) \quad (۳-۱۵)$$

در اینجا می‌توان به این موضوع تاکید داشت که در نظریه هوکل پارامترها به صورت تجربی در نظر گرفته می‌شوند. این بدین معنی است که پارامترها می‌توانند با پارامترهای بدست آمده از نتایج عملی (آزمایشگاهی) یا نتایج حاصل از محاسبات آغازین^۳ سازگاری داشته باشند. بنابراین، مقادیر دقیق پارامترها نه تنها اهمیت ندارند بلکه در این چارچوب نباید خیلی جدی گرفته شوند.

با وجود تلاش‌های بسیاری که انجام گرفت تا از محاسبات آغازین برای سیستم DNA استفاده شود [۳۹-۴۱] اما متأسفانه این روش محاسبات برای برخی پارامترها در سیستم DNA ساده به نظر می‌رسد. با توجه به اینکه در این پژوهش برای محاسبه مشخصه‌های الکترونیکی^۴ DNA در چارچوب نظریه هوکل نیاز داریم تا مقادیری برای پارامترهای هوکل مشخص گردد، در ادامه به نحوه محاسبه پارامترهای هوکل اشاره می‌کنیم.

۳-۴-۳ نحوه محاسبه پارامترهای هوکل (β و α)

در نظریه هوکل استاندارد، برخی روابط ساده برای محاسبه پارامترهای هوکل استفاده می‌شود که در این روابط ساده X و Y دو اتم مختلف در نظر گرفته می‌شوند. انتگرال کولن در اتم X با α_X و انتگرال تشدید بین اتم‌های X و Y با β_{XY} نشان داده می‌شوند و این پارامترها طبق روابط ۳-۱۶ و ۳-۱۷ تعیین می‌شوند.

¹resonance parameters

²Coulomb integrals

³Ab initio

⁴Electronic Properties

$$\alpha_X = \alpha + \alpha_X \beta \quad (۱۶-۳)$$

$$\beta_{XY} = I_{XY} \beta \quad (۱۷-۳)$$

در اینجا α_X و I_{XY} پارامترهای تجربی هستند که از داده‌های عملی گرفته شده‌اند و پارامترهای α و β مهم هستند. این پارامترها می‌توانند به عنوان پارامترهای اساسی در مسئله پلیمرهای زیستی در نظر گرفته شوند. به طور معمول، پارامتر α به عنوان انتگرال کولن برای اوربیتال $2p_x$ در اتم کربن و پارامتر β به عنوان انتگرال تشدید بین اوربیتال‌های $2p_x$ اتم کربن در نظر گرفته می‌شود، بنابراین

$$\alpha = \alpha_C \equiv 0, \beta = \beta_{CC} \equiv 1 \quad (۱۸-۳)$$

تساوی‌های موجود در رابطه ۱۸-۳ بدین معنی است که سطح انرژی یک اتم کربن به عنوان سطح صفر در نظر گرفته می‌شود و انرژی در واحد انتگرال تشدید بین اتم‌های کربن محاسبه می‌شود. مقادیر تجربی که از آزمایش‌های عملی بدست می‌آیند [۴۱] معمولاً برابر هستند با

$$\alpha \approx -6.30 \sim -6.61 \text{ ev}, \beta \approx -2.93 \sim -2.95 \text{ ev} \quad (۱۹-۳)$$

۳-۴-۱ فرمول‌های مناسب برای محاسبه پارامترهای هوکل

مقادیر پارامترهای هوکلی که در بخش قبلی در رابطه با آن‌ها صحبت شد اساساً در شرایطی کاربرد دارند که در مکان اتمی الکترونی وجود نداشته باشد. اما در حالتی که الکترون‌های Π یک مکان اتمی را اشغال می‌کنند، یک سری روابط مناسب برای محاسبه عددی مقادیر α و β وجود دارند. همانطور که قبلاً هم گفته شد انتگرال کولن مکان اتمی X بدون هیچ الکترونی با نماد α_x نشان داده می‌شوند. در حالیکه انتگرال کولن مکان اتمی X با وجود یک الکترون اشغال شده با نماد $\alpha_{\dot{x}}$ نشان داده می‌شود. و انتگرال کولن برای همان اتمی X به همراه دو الکترون اشغال شده به صورت $\alpha_{\ddot{x}}$ نشان داده می‌شود.

یکی از روابط مناسب برای محاسبه پارامترهای هوکل در شرایطی که در مکان اتمی الکترون موجود باشد رابطه سندرفی^۱ است [۳۲]، که پارامترهای هوکل طبق رابطه ۲۰-۳ محاسبه می‌شوند.

$$\alpha_x = \frac{X_x}{X_c} \alpha = \alpha + \frac{X_x - X_c}{X_c} . 4.1\beta \quad (20-3)$$

در رابطه ۲۰-۳ عبارات X_x و X_c به ترتیب بیانگر الکترونگاتیوی پاولینگ^۲ برای اتم‌های X و کربن است [۴۰]. این روش توسط سندرفی پیشنهاد شد و به همین دلیل در شیمی کوانتومی به نام رابطه سندرفی شناخته شده است [۴۱] و [۴۲] که در ادامه برای استفاده از رابطه سندرفی برای محاسبه α_x ، استرایت ویزر^۳ رابطه ۲۱-۳ را معرفی نمود.

$$\alpha_x \cong \alpha_x + \beta \quad (21-3)$$

این رابطه در شیمی کوانتومی با نام رابطه استرایت ویزر^۴ شناخته شده است. از سوی دیگر، چند روش برای ارزیابی پارامتر I_{XY} موجود در رابطه ۱۷-۳ وجود دارد که یکی از این روش‌ها توسط مولیکن^۵ طبق رابطه ۲۲-۳ پیشنهاد شده است [۳۴] و [۳۵].

$$I_{CX} = \frac{S_{CX}}{S_{CC}} \quad (22-3)$$

در حالیکه در این رابطه S_{CX} نمایانگر انتگرال همپوشانی بین اتم‌های کربن و X است و S_{CC} انتگرال همپوشانی بین اتم‌های کربن است که این انتگرال همپوشانی برابر ۰/۲۵ فرض می‌شود. طبق روش دیگری این پارامتر از رابطه ۲۳-۳ قابل محاسبه است..

$$I_{CX} = \left(\frac{1.397}{R_{CX}} \right)^4 \quad (23-3)$$

که در این رابطه R_{CX} فاصله بین اتم‌ها C و X است. این فرمول‌ها فقط تجربی هستند، که نتایج حاصل از آنها می‌توانند از روش آغازین با استفاده از یک ابر کامپیوتر نیز به دست آیند. اما اگر کسی

¹ Sandorfy's Formula

² Pauling's Electronegativity

³ Streitwieser

⁴ Streitwieser's Formula

⁵ Mulliken

شرایط استفاده از یک ابر کامپیوتر را داشته باشد، می‌تواند مقادیر پارامترهای هوکل را توسط این سیستم‌های پردازش‌گر با قدرت پردازش بالا نیز محاسبه کند. مزیت روابطی که در این بخش معرفی شدند این است که قبل از اینکه ابزارهای با قیمت‌های بسیار بالا به کار بگیریم، می‌توان مقادیر احتمالی را از این روش‌های محاسباتی ساده تخمین زد.

۳-۴-۲ پارامترهای هوکل برای مولکول‌های زیستی

برای اینکه بتوانیم مدل هوکل را به مولکول‌های زیستی DNA اعمال کنیم، باید مقادیر عددی پارامترهای هوکل برای این مولکول محاسبه شود. با توجه به اینکه مولکول‌های زیستی از اتم‌های کربن (C)، نیتروژن (N)، اکسیژن (O) و فسفر (P) تشکیل شده‌اند، مقادیر احتمالی پارامترهای هوکل نیز برای این اتم‌ها محاسبه کردیم. مقادیر الکترونگاتیوی برای هریک از این اتم‌ها طبق رابطه ۳-۲۴ در نظر گرفته می‌شوند [۴۰].

$$X_C \approx 2.55, X_N \approx 3.0, X_O \approx 3.5, X_P \approx 2.1 \quad (۳-۲۴)$$

با توجه به تعریف پارامترهای هوکل برای کربن و با استفاده از رابطه سندرفی داریم، توانستیم ضرائب هوکل برای اتم‌های موردنظر را محاسبه کنیم.

$$\alpha_{\dot{c}} = \alpha_c = \alpha$$

$$(۳-۲۵)$$

$$\alpha_{\dot{N}} = \alpha + \frac{X_N - X_C}{X_C} \cdot 4.1\beta = \alpha + 0.723\beta$$

$$\alpha_{\dot{O}} = \alpha + \frac{X_O - X_C}{X_C} \cdot 4.1\beta = \alpha + 1.53\beta$$

$$\alpha_{\dot{P}} = \alpha + \frac{X_P - X_C}{X_C} \cdot 4.1\beta = \alpha - 0.724\beta$$

و در ادامه با استفاده از رابطه استرایت ویزر داریم

$$\alpha_{\dot{O}} = \alpha_{\dot{O}} + \beta = \alpha + 2.53\beta, \alpha_{\dot{N}} = \alpha_{\dot{N}} + \beta = \alpha + 1.72\beta \quad (۳-۲۶)$$

همچنین با استفاده از رابطه مولیکن مقادیر تقریبی برای موارد زیر تخمین زده می‌شوند و ما نیز در این پژوهش از همین مقادیر موجود در مرجع [۳۴] استفاده کردیم.

$$\beta_{\dot{C}-\dot{C}} = \beta, \beta_{\dot{C}=\dot{C}} = 1.1\beta, \beta_{\dot{C}-\dot{N}} = \beta_{\dot{C}=\dot{N}} = 0.8\beta, \beta_{\dot{C}=\dot{N}} = 1.1\beta, \beta_{\dot{C}=\dot{O}} = 1.7\beta \quad (۲۷-۳)$$

برای مثال، مقدار $\beta_{\dot{C}-\dot{C}}$ به این شکل محاسبه می‌شود که با جایگذاری فاصله بین دو اتم کربن در پیوند C-C که این فاصله برابر است با $R_{C-C}=1.379\text{\AA}$ در رابطه ۳-۲۵ مقدار $I_{C-C}=1$ محاسبه می‌شود. بنابراین $\beta_{\dot{C}-\dot{C}}=\beta$ نیز بدست می‌آید. و به صورت مشابه برای $\beta_{\dot{N}=\dot{C}}=1.1\beta$ مقدار $R_{C=N}=1.37\text{\AA}$ ، به صورت مشابه برای $\beta_{\dot{N}=\dot{C}}$ محاسبه می‌شود.

مقادیر بدست آمده در این بخش در قسمت‌های بعدی مورد استفاده قرار خواهند گرفت. در اینجا این مقادیر را به صورت قراردادی می‌پذیریم تا بتوانیم از این طریق ساختارهای DNA را شبیه‌سازی کرده و به هدف نهایی، اندازه‌گیری مشخصه الکترونیکی، برسیم.

۳-۴-۴ تحلیل ساختار الکترونی بنزن^۱ با مدل هوکل

قبل از ملاحظه حالت‌های الکترونیکی مولکول‌های زیستی، ساده‌ترین حالت بنزن [۲۸] در نظر گرفته شده است تا چگونگی روند کار مشخص گردد [۴۱-۴۳].

۳-۴-۴-۱ ماتریس هوکل برای مولکول بنزن C_6H_6

در این قسمت ماتریس هوکل برای مولکول بنزن تشکیل می‌شود. در ساده‌ترین حالت، پارامترهای تشدید بنزن برابر هستند با $\alpha_c = \alpha_c = \alpha = 0$ و $\beta_{\dot{C}=\dot{C}} = \beta_{\dot{C}-\dot{C}} = \beta = 1$ برای تشکیل ماتریس هوکل مکان‌های اوربیتال‌های پی در مولکول بنزن از ۱ تا ۶ شماره‌گذاری می‌شوند. ماتریس هوکل برحسب پارامترهای α و β در رابطه ۳-۲۸ قابل مشاهده است.

^۱ Benzene

$$H_{C_6H_6} = \begin{bmatrix} \alpha & \beta & 0 & 0 & 0 & \beta \\ \beta & \alpha & \beta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta & \alpha & \beta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta & \alpha & \beta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta & \alpha & \beta \\ \beta & 0 & 0 & 0 & \beta & \alpha \end{bmatrix} \quad (28-3)$$

۳-۴-۴-۲ معادله ویژه^۱ برای مولکول بنزن

طبق رابطه ۴-۳ تابع موج برای مولکول بنزن به طبق رابطه ۲۹-۳ تعریف می‌شود.

$$\varphi = \sum_{r=1}^6 C_r X_r \quad (29-3)$$

معادله مقادیر ویژه برای مولکول بنزن طبق رابطه ۳۰-۳ تشکیل می‌گردد.

$$(H_{C_6H_6} - EI_6)C = \begin{bmatrix} \alpha - E & \beta & 0 & 0 & 0 & \beta \\ \beta & \alpha - E & \beta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta & \alpha - E & \beta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta & \alpha - E & \beta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta & \alpha - E & \beta \\ \beta & 0 & 0 & 0 & \beta & \alpha - E \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_1 \\ C_2 \\ C_3 \\ C_4 \\ C_5 \\ C_6 \end{bmatrix} = 0 \quad (30-3)$$

در حالیکه در رابطه فوق هر یک از عبارت‌ها (C_r ($r=1, \dots, 6$) در بردار C یک تابع موج برای π امین

اوربیتال- π در π امین مکان کربن است، I_6 یک ماتریس همانی و E انرژی ۶ الکترون- π و است.

۳-۴-۴-۳ مقادیر ویژه^۲ ماتریس هوکل بنزن

برای پیدا کردن جواب‌های غیر صفر معادله ویژه رابطه ۳۰-۳، دترمینان معادله برابر صفر قرار داده

می‌شود.

$$\det|H_{C_6H_6} - EI_6| = \begin{vmatrix} \alpha - E & \beta & 0 & 0 & 0 & \beta \\ \beta & \alpha - E & \beta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta & \alpha - E & \beta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta & \alpha - E & \beta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta & \alpha - E & \beta \\ \beta & 0 & 0 & 0 & \beta & \alpha - E \end{vmatrix} = 0 \quad (31-3)$$

¹Eigenequation

²Eigenvalues

از رابطه فوق شش مقدار ویژه E_j و شش تابع ویژه مربوطه φ_j به دست می آیند.

در اینجا لازم است به این نکته اشاره کنیم که در این پژوهش ما با یک درشت مولکول به نام DNA مواجه هستیم که در هر قسمت از آن تراکم بالایی از اتم‌ها، اوربیتال‌ها و الکترون‌های Π وجود دارند، به همین دلیل برای محاسبه مقادیر ویژه انرژی در DNA از بسته‌های نرم افزاری نیز کمک گرفتیم. در اینجا برای محاسبه مقادیر ویژه انرژی ابتدا طبق روش بیان شده ماتریس‌های هوکل را ایجاد کردیم و سپس از کتابخانه آیس‌پک^۱ در نرم افزار محاسباتی فورترن^۲ برای محاسبه مقادیر ویژه انرژی بهره بردیم.

۳-۵ تحلیل ساختار الکترونی DNA با مدل هوکل

حال نوبت این رسیده است که با آگاهی نسبت به اصول روش و چگونگی ایجاد ماتریس هوکل این روند را برای مولکول‌های مورد بررسی خودمان اجرا کنیم. در ابتدا برای بازهای DNA و سپس برای نوکلئوتیدها روند را اجرا می‌کنیم.

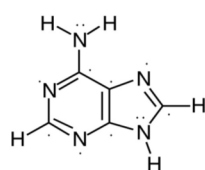
۳-۵-۱ تحلیل ساختار الکترونی تک بازهای A، G، C و T با مدل هوکل

۳-۵-۱-۱ ایجاد ماتریس هوکل برای A، G، C و T

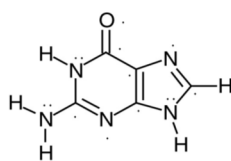
برای ایجاد ماتریس هوکل برای هریک از تک بازهای نیتروژن دار در ساختار این بازها مکان‌ها اتمی دارای اوربیتال‌های Π را طبق شکل ۳-۱ شماره گذاری کرده و با استفاده از پارامترهای هوکل که در قسمت‌های قبلی بدست آمد، ماتریس‌های هوکل تشکیل می‌شوند.

¹Eispack Library

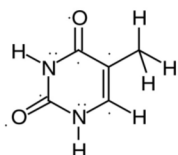
²Fortran



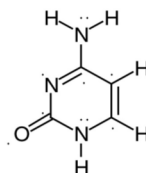
Adenine



Guanine



Thymine



Cytosine

شکل ۳-۱. ساختار الکترونیکی A، G، C و T. در اینجا نقطه‌ها (•) بیانگر الکترون‌ها- π هستند [۴۵].

ماتریس‌های هوکل برای هریک از بازها طبق روابط ۳-۳۲ تا ۳-۳۵ نوشته می‌شوند.

$$H_A = \begin{bmatrix} \alpha_{\tilde{N}} & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}=\tilde{N}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & \alpha_{\tilde{C}} & \beta_{\tilde{C}=\tilde{N}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta_{\tilde{C}=\tilde{N}} & \alpha_{\tilde{N}} & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & \alpha_{\tilde{C}} & \beta_{\tilde{C}=\tilde{C}} & 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}=\tilde{C}} & \alpha_{\tilde{C}} & \beta_{\tilde{C}-\tilde{C}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \beta_{\tilde{C}=\tilde{N}} & 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}-\tilde{C}} & \alpha_{\tilde{C}} & 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 & \alpha_{\tilde{N}} & \beta_{\tilde{C}=\tilde{N}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}=\tilde{N}} & \alpha_{\tilde{C}} & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & \alpha_{\tilde{N}} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 & 0 & 0 & \alpha_{\tilde{N}} \end{bmatrix} \quad (32-3)$$

$$H_G = \begin{bmatrix} \alpha_{\tilde{N}} & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & \alpha_{\tilde{C}} & \beta_{\tilde{C}=\tilde{N}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} \\ 0 & \beta_{\tilde{C}=\tilde{N}} & \alpha_{\tilde{N}} & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & \alpha_{\tilde{C}} & \beta_{\tilde{C}=\tilde{C}} & 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}=\tilde{C}} & \alpha_{\tilde{C}} & \beta_{\tilde{C}-\tilde{C}} & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}-\tilde{C}} & \alpha_{\tilde{C}} & 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}=\tilde{O}} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 & \alpha_{\tilde{N}} & \beta_{\tilde{C}=\tilde{N}} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}=\tilde{N}} & \alpha_{\tilde{C}} & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & \alpha_{\tilde{N}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}=\tilde{O}} & 0 & 0 & 0 & \alpha_{\tilde{O}} & 0 \\ 0 & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_{\tilde{N}} \end{bmatrix} \quad (33-3)$$

$$H_C = \begin{bmatrix} \alpha_{\bar{N}} & \beta_{\dot{C}-\bar{N}} & 0 & 0 & 0 & \beta_{\dot{C}-\bar{N}} & 0 & 0 \\ \beta_{\dot{C}-\bar{N}} & \alpha_{\dot{C}} & \beta_{\dot{C}-\bar{N}} & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{\dot{C}=\dot{O}} \\ 0 & \beta_{\dot{C}-\bar{N}} & \alpha_{\bar{N}} & \beta_{\dot{C}=\bar{N}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_{\dot{C}=\bar{N}} & \alpha_{\dot{C}} & \beta_{\dot{C}=\dot{C}} & 0 & \beta_{\dot{C}-\bar{N}} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_{\dot{C}-\dot{C}} & \alpha_{\dot{C}} & \beta_{\dot{C}=\dot{C}} & 0 & 0 \\ \beta_{\dot{C}-\bar{N}} & 0 & 0 & 0 & \beta_{\dot{C}=\dot{C}} & \alpha_{\dot{C}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_{\dot{C}-\bar{N}} & 0 & 0 & \alpha_{\bar{N}} & 0 \\ 0 & \beta_{\dot{C}=\dot{O}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_{\dot{O}} \end{bmatrix} \quad (34-3)$$

$$H_T = \begin{bmatrix} \alpha_{\bar{N}} & \beta_{\dot{C}-\bar{N}} & 0 & 0 & 0 & \beta_{\dot{C}-\bar{N}} & 0 & 0 \\ \beta_{\dot{C}-\bar{N}} & \alpha_{\dot{C}} & \beta_{\dot{C}-\bar{N}} & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{\dot{C}=\dot{O}}, \\ 0 & \beta_{\dot{C}-\bar{N}} & \alpha_{\bar{N}} & \beta_{\dot{C}-} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_{\dot{C}-\bar{N}} & \alpha_{\dot{C}} & \beta_{\dot{C}=\dot{C}} & 0 & \beta_{\dot{C}=\dot{O}} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_{\dot{C}-\dot{C}} & \alpha_{\dot{C}} & \beta_{\dot{C}=\dot{C}} & 0 & 0 \\ \beta_{\dot{C}-\bar{N}} & 0 & 0 & 0 & \beta_{\dot{C}=\dot{C}} & \alpha_{\dot{C}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_{\dot{C}=\dot{O}} & 0 & 0 & \alpha_{\dot{O}} & 0 \\ 0 & \beta_{\dot{C}=\dot{O}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_{\dot{O}} \end{bmatrix} \quad (35-3)$$

مقادیر پارامترهای هوکل که در قبل محاسبه شدند، در اینجا برای یادآوری نیز آورده‌ایم.

$$\alpha_{\dot{C}} = 0, \alpha_{\bar{N}} = 0.72, \alpha_{\dot{O}} = 1.53, \alpha_{\dot{O}} = 2.53, \alpha_{\bar{N}} = 1.72$$

$$\beta_{\dot{C}-\dot{C}} = 1, \beta_{\bar{N}-\dot{C}} = \beta_{\bar{N}-\dot{C}} = 0.8, \beta_{\bar{N}=\dot{C}} = 1.1, \beta_{\dot{C}=\dot{C}} = 1.1, \beta_{\dot{C}=\dot{O}} = 1.7 \quad (36-3)$$

۳-۵-۱-۲ محاسبه مقادیر ویژه

در این بخش ما با داشتن ماتریس‌های هوکل و دادن این ماتریس‌ها به عنوان ورودی با استفاده از کتابخانه آیس‌پک مقادیر ویژه انرژی را برای این ساختارها محاسبه کردیم. مقادیر محاسبه شده ما با مقادیر محاسبه شده از روش هوکل در مرجع [۴۵] مطابقت دارند.

جدول ۳-۱. مقادیر ویژه انرژی، E_{jX} بیانگر مقادیر ویژه انرژی برای باز X در اوربیتال یا سطح انرژی j است.

شماره اوربیتال های π	E_{jA}	E_{jG}	E_{jC}	E_{jT}
۱	-۲/۶۹۸۷	-۳/۰۶۲۱	-۳/۰۰۲۴	-۳/۱۶۷۴
۲	-۲/۲۸۹۰	-۲/۵۲۷۰	-۲/۲۹۱۹	-۲/۷۸۱۳
۳	-۱/۸۳۳۵	-۲/۳۶۳۶	-۲/۰۱۱۰	-۲/۰۴۴۹
۴	-۱/۵۱۰۷	-۱/۷۰۰۲	-۱/۳۴۲۶	-۱/۶۵۷۱
۵	-۱/۱۴۸۸	-۱/۴۷۶۶	-۰/۸۷۶۹	-۰/۹۱۹۰
۶	-۰/۸۸۷۸	-۱/۴۰۵۳	۰/۶۵۸۵	۰/۷۹۴۵
۷	۰/۷۸۹۲	-۰/۶۹۹۴	۱/۳۱۰۴	۱/۳۳۱۴
۸	۰/۸۸۴۳	۰/۸۵۵۳	۱/۸۶۶۰	۱/۹۲۳۸
۹	۱/۱۲۱۱	۰/۹۹۲۹	-	-
۱۰	۱/۹۷۳۹	۱/۲۰۹۷	-	-
۱۱	-	۲/۰۴۶۴	-	-

با استفاده از مقادیر جدول فوق می توان سطوح انرژی HOMO و LUMO را نیز به دست آورد که در قسمت بعدی در رابطه با همین موضوع توضیح داده شده است.

۳-۱-۵-۳ مقدار گاف انرژی بین سطوح انرژی HOMO و LUMO در مولکول های A،

G، C و T

طبق اصل طرد پائولی^۱ هر حالت انرژی با یک سطح انرژی مشخص با یک جفت الکترون با اسپین های مختلف (بالا و پایین) پر می شود. الکترون های π در دمای پایین در یک طیف از سطوح انرژی، از پایین به بالا سطوح انرژی را پر می کنند. زمانی که سطوح انرژی پایین تر توسط نصف تعداد کل الکترون های π اشغال می شوند، یک پارگی انرژی بین حالت های اشغال شده و حالت های اشغال نشده ایجاد می شود، که این پارگی را گاف انرژی می نامند. بالاترین سطح انرژی در بین سطوح انرژی منفی اشغال شده HOMO نامیده می شود و پایین ترین سطح انرژی در بین سطوح انرژی مثبت

¹ Pauli's Exclusion Principle

اشغال نشده LUMO نامیده می‌شود، که گاف انرژی نیز بین این دو سطح HOMO و LUMO قرار گرفته است. در صورتیکه در هریک از سیستم‌های A, G, C و T تعداد کل الکترون‌های Π و سطوح انرژی در نظر گرفته شوند، شرایط موجود در هریک از این سیستم‌ها عبارت است از:

- ۱۲ الکترون- Π و ۱۰ سطح انرژی در A
- ۱۴ الکترون- Π و ۱۱ سطح انرژی در G
- ۱۰ الکترون- Π و ۸ سطح انرژی در C
- ۱۰ الکترون- Π و ۸ سطح انرژی در T

بنابراین می‌توان گفت که، در A الکترون‌های- Π شش سطح از انرژی‌های پایین، در G هفت از سطح انرژی‌های پایین، در C پنج سطح از انرژی‌های پایین و در T نیز پنج سطح از انرژی‌های پایین را اشغال می‌کنند. از نتایج عددی بدست آمده در جدول ۱-۳ می‌توان به این نکته پی‌برد که تعداد انرژی‌های منفی در هریک از بازها منطبق بر نصف تعداد الکترون‌های- Π در آن باز است، پس کل الکترون‌های- Π در هریک از بازها می‌توانند سطوح انرژی منفی که زیر سطوح انرژی مثبت قرار دارند را اشغال کنند. طبق مقادیر جدول ۱-۳، مقادیر سطوح انرژی HOMO و LUMO و گاف انرژی برای هریک از بازهای A, G, C و T به‌دست می‌آید، این مقادیر در جدول ۲-۳ آمده است.

جدول ۲-۳. مقادیر LUMO (E_L) و HOMO (E_H)، گاف انرژی ($\Delta E = E_L - E_H$) برای هریک از بازها.

باز آلی	E_L	E_H	ΔE
آدنین	۰/۷۸۹۲	-۰/۸۸۷۸	۱/۶۷۷
گوانین	۰/۸۵۵۳	-۰/۶۹۹۴	۱/۵۵۴۷
سیتوزین	۰/۶۵۸۵	-۰/۸۷۶۹	۱/۵۳۵۴
تیمین	۰/۷۹۴۵	-۰/۹۱۹۰	۱/۷۱۳۵

که با توجه به مقادیر جدول ۳-۲ می‌توان به نتایج زیر رسید،

$$E_L(G) > E_L(T) > E_L(A) > E_L(C)$$

$$E_H(T) > E_H(A) > E_H(G) > E_H(C)$$

$$\Delta E_T > \Delta E_A > \Delta E_G > \Delta E_C \quad (38-3)$$

۳-۵-۱-۴ انرژی‌های حالت پایه در A، G، C و T

در اینجا قرار است که انرژی حالت پایه برای هریک از بازهای DNA محاسبه گردد، در واقع منظور از انرژی حالت پایه، پایدارترین حالت برای سیستم است، که این پایدارترین حالت زمانی رخ می‌دهد که تمام سطوح انرژی به طور کامل پر باشند. پس با توجه به این توضیحات انرژی حالت پایه سیستم برابر است با انرژی کل الکترون‌های Π که سطوح انرژی را اشغال کرده اند (رابطه ۳-۳۹).

$$E_{tot} = 2 \sum_{j=occ.states} E_j \quad (39-3)$$

طبق رابطه ۳-۳۹ مقادیر انرژی حالت پایه برای بازها در جدول ۳-۳ آمده است.

جدول ۳-۳. مقادیر انرژی حالت پایه
برای هریک از بازهای آلی

انرژی حالت پایه	باز آلی
-۲۰/۷۳۷	آدنین
-۲۶/۴۶۸۴	گوانین
-۱۹/۰۴۹۶	سیتوزین
-۲۱/۱۳۹۴	تیمین

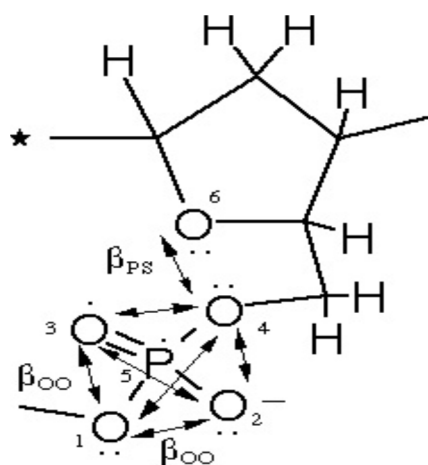
با توجه به مقادیر جدول ۳-۳ می‌توان نتایج زیر دست یافت.

$$E_{tot}(C) > E_{tot}(A) > E_{tot}(T) > E_{tot}(G) \quad (40-3)$$

نتیجه بدست آمده در رابطه ۳-۴۰ را می‌توان به این صورت تفسیر کرد که هرچه حالت انرژی پایه پایین‌تر باشد، سیستم پایدارتر بوده، پس می‌توان گفت که پایدارترین مولکول در بین بازها G و ناپایدارترین آنها نیز C است.

۳-۵-۲ تحلیل ساختار الکترونی تک گروه قند-فسفات با مدل هوکل

در این قسمت مشخصه الکترونیکی تک گروه قند-فسفات به صورت جداگانه مورد بررسی قرار می‌گیرد. برای اینکه بتوان مشخصه الکترونیکی این ساختار را از طریق نظریه هوکل مورد بررسی قرار داد، در ساختار گروه قند-فسفات شش مکان اوربیتال- Π فرض می‌شود که پنج مکان در اکسیژن و یک مکان در فسفر در نظر گرفته می‌شوند. شرایط توصیف شده برای گروه قند-فسفات در شکل ۳-۲ قابل مشاهده است.



شکل ۳-۲. اوربیتال‌های Π در گروه قند-فسفات [۴۵].

بنابراین با استفاده از مدل هوکل و با توجه هندسه گروه قند-فسفات، ماتریس هوکل برای این گروه به شکل زیر ایجاد می‌گردد.

$$H_{SP} = \begin{bmatrix} \alpha_{\dot{O}} & \beta_{\dot{O}-\ddot{O}} & \beta_{\dot{O}-\ddot{O}} & \beta_{\dot{O}-\ddot{O}} & \beta_{\dot{P}-\ddot{O}} & 0 \\ \beta_{\dot{O}-\ddot{O}} & \alpha_{\ddot{O}} & \beta_{\dot{O}-\ddot{O}} & \beta_{\dot{O}-\ddot{O}} & \beta_{\dot{P}-\ddot{O}} & 0 \\ \beta_{\dot{O}-\ddot{O}} & \beta_{\dot{O}-\ddot{O}} & \alpha_{\ddot{O}} & \beta_{\dot{O}-\ddot{O}} & \beta_{\dot{P}-\ddot{O}} & 0 \\ \beta_{\dot{O}-\ddot{O}} & \beta_{\dot{O}-\ddot{O}} & \beta_{\dot{O}-\ddot{O}} & \alpha_{\ddot{O}} & \beta_{\dot{P}-\ddot{O}} & \beta_{PS} \\ \beta_{\dot{P}-\ddot{O}} & \beta_{\dot{P}-\ddot{O}} & \beta_{\dot{P}-\ddot{O}} & \beta_{\dot{P}-\ddot{O}} & \alpha_{\dot{P}} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_{PS} & 0 & \alpha_{\ddot{O}} \end{bmatrix} \quad (41-3)$$

در حالیکه در رابطه فوق β_{PS} بیانگر جنبش الکترون^۱ بین اتم‌های اکسیژن فسفات و قند است. با استفاده از روندی که در بخش قبلی توضیح داده شد و با در نظر گرفتن این فرض که $\alpha = 0$ و $\beta = 1$ پارامترهای هوکل با مقادیر زیر مشخص می‌شوند.

$$\alpha_{\dot{O}} = 1.53, \alpha_{\ddot{O}} = \alpha_{\dot{O}} + \beta = 2.53, \alpha_{\dot{P}} = -0.72, \alpha_{\dot{N}} = 0.72, \alpha_{\ddot{N}} = \alpha_{\dot{N}} + \beta = 1.72 \quad (43-3)$$

$$\beta_{\dot{O}-\ddot{O}} = \beta_{\ddot{O}-\ddot{O}} = \beta_{PS} = 0.5\beta, \beta_{\dot{P}-\ddot{O}} = \beta_{\ddot{P}-\ddot{O}} = 0.8\beta, \beta_{\dot{P}=\ddot{O}} = 1.1\beta \quad (44-3)$$

با این فرض که در گروه قند- فسفات جنبش الکترونی بین مکان‌های اکسیژن برقرار است، مقادیر ویژ انرژی و انرژی حالت پایه برای گروه قند - فسفات طبق مقادیر زیر محاسبه می‌شود.

جدول ۳-۴. مقادیر ویژه انرژی برای گروه قند و فسفات

مقادیر ویژه انرژی گروه قند - فسفات
-۴/۴۴۸۶
-۲/۷۳۹۸
-۲/۰۳۰۰
-۱/۸۰۳۷
-۱/۲۸۵۸
۱/۳۷۸۰

با توجه به مقادیر موجود در جدول ۳-۴ مقادیر HOMO، LUMO و انرژی حالت پایه نیز به دست می‌آیند (جدول ۳-۵).

¹ Electron hopping

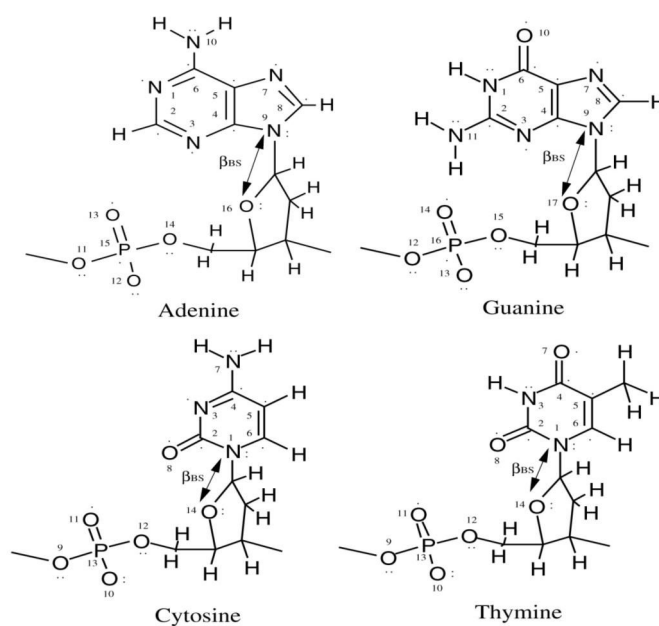
جدول ۳-۵. سطح HOMO (EH) و LUMO (EL) و انرژی حالت پایه (E_{tot})

ساختر	E _L	E _H	E _{tot}
گروه قند - فسفات	۱/۳۷۸۰	-۱/۲۸۵۸	-۲۴/۶۱۵۸

۳-۵-۳ تحلیل ساختار الکترونی تک نوکلئوتید به همراه یک تک گروه

قند-فسفات با مدل هوکل

در این قسمت قرار است که مشخصه الکترونیکی مولکولی مورد بررسی قرار بگیرد که در آن بین بازهای نیتروژن دار C, G, A و T و گروه قند-فسفات پیوند برقرار شده است. همانطور که در قبل گفته شد، این مجموعه از مولکول ها را نوکلئوتید می نامند. از ساختار هندسی مورد نظر برای هر واحد نوکلئوتید در DNA در شکل ۳-۳ قابل مشاهده است.



شکل ۳-۳. اوربیتال های π- نوکلئوتیدهای A, G, C و T [۴۵].

۳-۵-۳-۱ ماتریس هوکل برای مولکول‌های نوکلئوتید C،G،A و T

با توجه به اینکه ماتریس هوکل برای بازهای نیتروژن‌دار با نماد H_X نشان داده می‌شود و در این نماد به جای X می‌توان نماد هریک از بازها (C،G،A و T) را جایگزین کرد و ماتریس هوکل گروه قند-فسفات با نماد H_{SP} نشان داده می‌شود و ضمن دانستن این موضوع که در ماتریس هوکل مربوط به هریک از نوکلئوتیدها باید پیوند بین H_X و H_{SP} برقرار گردد، این ماتریس هوکل طبق رابطه ۳-۴۷ تشکیل می‌گردد.

$$H_{nX} = \begin{bmatrix} H_X & V_X \\ V_X^t & H_{SP} \end{bmatrix} \quad (۳-۴۷)$$

در حالیکه در رابطه ۳-۴۷ ماتریس‌های V_X و V_X^t بیانگر جنبش الکترونی بین گروه قند-فسفات و گروه بازی در یک مولکول نوکلئوتید است. این جنبش الکترونی فقط بین اوربیتال‌های π مربوط به نزدیک‌ترین اتم نیتروژن به اتم کربن در قند و نزدیک‌ترین اتم اکسیژن به اتم کربن در قند در نظر گرفته می‌شود. بنابراین، در ماتریس‌های V_X و V_X^t فقط یک درایه غیر صفر وجود دارد و سایر درایه‌ها صفر هستند. در شکل ۳-۵ در ساختار هریک از نوکلئوتیدها، فلش نمایانگر درایه‌ای از ماتریس است که صفر نیست. بنابراین، با استفاده از شماره‌گذاری مکان‌های اتمی در شکل ۳-۳ و رابطه ۳-۴۷ ماتریس‌های هوکل برای نوکلئوتیدها تشکیل می‌شوند.

۳-۵-۳-۲ مقدار β_{BS}

برای تعیین کردن یک مقدار مشخص برای β_{BS} ، نیاز است که برخی ملاحظات در نظر گرفته شوند. ضریب جنبش الکترون π ، β_{BS} ، بین مکان‌های اکسیژن در بازها و و در قند شدیداً به هندسه تک رشته DNA وابسته است. حال در صورتیکه بین مکان‌های اکسیژن در بین باز و قند فاصله زیاد باشد، می‌توان این‌گونه در نظر گرفت که جنبش به سختی اتفاق می‌افتد. بنابراین، در چنین شرایطی این ضریب می‌تواند صفر در نظر گرفته شود. به عبارت دیگر، احتمال رخ دادن جنبش در صورتی وجود

دارد که فاصله‌ها تا حد امکان نزدیک باشند. بنابراین می‌توان یک مقدار مشخصی برای β_{BS} در نظر گرفت. به دلیل اینکه نزدیک‌ترین جنبش مجاور بین اتم‌های کربن رخ می‌دهد بنابراین بیشترین مقدار ضریب جنبش برای این حالت برابر β در نظر گرفته می‌شود. بنابراین می‌توان برای مقدار ضریب جنبش یک بازه‌ای بین $0 \leq \beta \leq \beta_{BS}$ در نظر گرفت. که به صورت قراردادی مقدار میانه در این بازه در نظر گرفته می‌شود [۴۶].

$$\beta_{BS} = 0.5\beta \quad (۴۸-۳)$$

۳-۳-۵-۳ مقادیر ویژه انرژی برای هریک از نوکلئوتیدهای باز آلی

با داشتن ماتریس‌های هوکل مقادیر ویژه انرژی برای هریک از نوکلئوتیدها به دست می‌آید. مقادیر ویژه انرژی در جدول ۷-۳ آمده است. همچنین با استفاده از مقادیر جدول ۷-۳ می‌توان برای هریک از نوکلئوتیدها سطوح HOMO، LUMO، گاف انرژی و انرژی حالت پایه را به دست آورد.

جدول ۶-۳. مقادیر E_L (HOMO) و E_H (LUMO)

برای هریک از نوکلئوتیدهای باز آلی. نماد nX بیانگر نوکلئوتید باز X است.

نوکلئوتیدهای بازی	E_L	E_H
nA	۰/۷۸۹۵	-۰/۸۸۷۷
nG	۰/۸۵۹۷	-۰/۶۲۹۴
nC	۰/۶۶۳۸	-۰/۸۵۸۹
nT	۰/۷۹۷۶	-۰/۸۸۷۹

جدول ۳-۷. مقادیر ویژه انرژی برای هریک از نوکلئوتیدهای باز آلی. E_{jnX} بیانگر مقادیر

ویژه انرژی برای نوکلئوتید X در اوربیتال سطح انرژی λ ام است.

شماره اوربیتال‌های Π	E_{jnA}	E_{jnG}	E_{jnC}	E_{jnT}
۱	-۴/۴۵۰۶	-۴/۴۵۰۶	-۴/۴۵۰۶	-۴/۴۵۰۶
۲	-۳/۰۲۶۴	-۳/۰۹۸۰	-۳/۱۳۶۵	-۳/۲۲۶۲
۳	-۲/۵۷۰۸	-۲/۹۶۰۵	-۲/۷۵۷۹	-۲/۹۱۷۸
۴	-۲/۲۳۲۳	-۲/۳۹۸۰	-۲/۲۹۱۹	-۲/۷۰۳۱
۵	-۲/۰۳۰۰	-۲/۳۳۲۷	-۲/۰۳۰۰	-۲/۰۳۸۱
۶	-۱/۸۵۴۶	-۲/۰۳۰۰	-۲/۰۱۹۷	-۲/۰۳۰۰
۷	-۱/۷۸۷۸	-۱/۸۲۰۳	-۱/۶۸۸۳	-۱/۶۹۵۳
۸	-۱/۴۳۹۸	-۱/۶۹۹۸	-۱/۳۳۰۹	-۱/۶۵۱۰
۹	-۱/۲۸۱۶	-۱/۴۴۸۷	-۱/۲۷۶۱	-۱/۲۸۴۲
۱۰	-۱/۱۲۳۳	-۱/۳۵۰۵	-۰/۸۵۸۹	-۰/۸۸۷۹
۱۱	-۰/۸۸۷۷	-۱/۲۶۲۴	۰/۶۶۳۸	۰/۷۹۷۶
۱۲	۰/۷۸۹۵	-۰/۶۲۹۴	۱/۳۱۱۲	۱/۳۵۳۸
۱۳	۰/۸۸۸۷	۰/۸۵۹۷	۱/۳۷۸۰	۱/۳۷۸۱
۱۴	۱/۱۲۴۵	۰/۹۹۴۶	۱/۸۶۷۷	۱/۹۲۴۷
۱۵	۱/۳۷۸۰	۱/۲۱۱۹	-	-
۱۶	۱/۹۷۴۲	۱/۳۷۸۰	-	-
۱۷	-	۲/۰۴۶۷	-	-

طبق مقادیر جدول ۳-۶ می‌توان به نتایج زیر دست یافت.

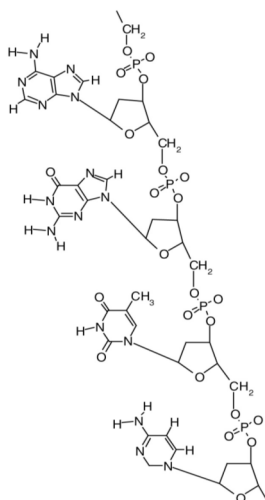
$$E_L(G) > E_L(T) > E_L(A) > E_L(C)$$

$$E_H(T) > E_H(A) > E_H(G) > E_H(C) \quad (۴۹-۳)$$

که این نتایج با با مقادیر سطوح HOMO و LUMO در بازها به تنهایی مطابقت دارد بنابراین می‌توان گفت که گروه قند - فسفات در سطوح انرژی HOMO و LUMO مربوط به نوکلئوتیدهای بازی تاثیر ضعیفی دارند.

۳-۵-۴ هندسه یک DNA تک رشته یا دو رشته

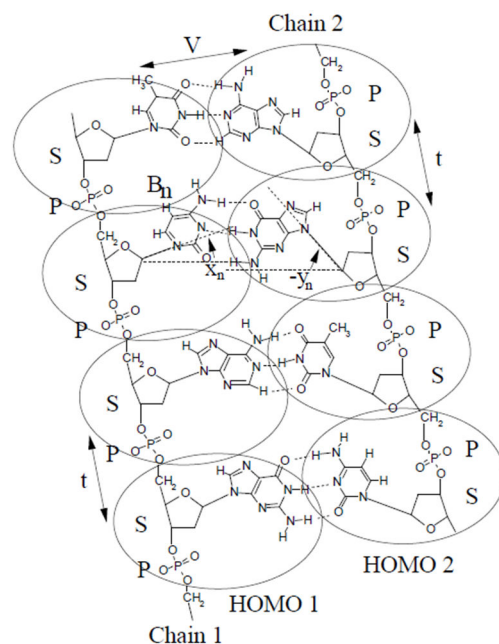
DNA به عنوان یک مارپیچ دوگانه^۱ از دو DNA تک رشته‌ای ساخته شده است. هریک از تک رشته‌های DNA از یک تکرار غیرمتناوب از بازهای C,G,A و T و یک تکرار متناوب از قند- فسفات تشکیل شده است. چنین ساختاری در شکل ۳-۶ قابل مشاهده است.



شکل ۳-۴. یک نمونه از تک رشته DNA. این تک رشته از نوکلئوتیدهای C,G,A و T ساخته شده است و P در این ساختار نمایانگر گروه فسفات و S نمایانگر گروه قند است [۴۵].

هریک از رشته‌ها در مارپیچ دوگانه، جهتی مخالف رشته دیگر دارند و بین جهت این دو رشته یک نوع رابطه مثبت- منفی برقرار است. دو رشته DNA در ناحیه مرکزی مارپیچ دوگانه توسط پیوندهای هیدروژنی بین نوکلئوتیدهای بازی C,G,A و T به یکدیگر متصل شده‌اند. این پیوندها در بین نوکلئوتیدهای بازی در حالت نرمال بین A-T و G-C ایجاد می‌شود. این شرایط در شکل ۳-۴ به وضوح مشخص است.

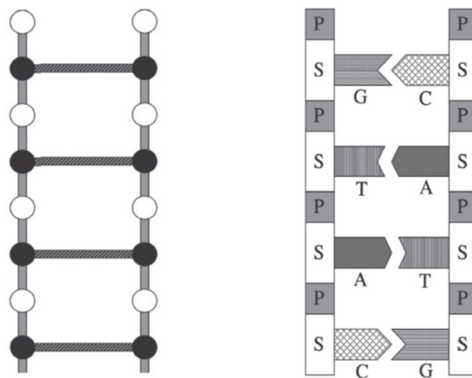
¹ Double Helix



شکل ۳-۵۰. نمونه‌ای از DNA دو رشته‌ای است. هر یک از رشته‌ها متشکل از نوکلئوتیدهای A، G، C و T هستند. مدل دو رشته‌ای از پیوندهای هیدروژنی بین بازهای مکمل به صورت دو به دو بین A و T و بین G و C در مرکز رشته دوگانه شکل می‌گیرد. P و S به ترتیب بیانگر گروه‌های فسفات [۴۹].

۳-۵-۳ مدل سازی ساده برای تک رشته و دو رشته DNA

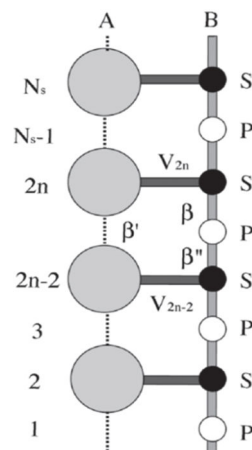
مدل سازی برای تک رشته و دو رشته DNA بسیار اهمیت دارد و در صورت عدم وجود یک مدل سازی مناسب محاسبه مشخصه الکترونیکی برای DNA اصلا امکان پذیر نیست. در اینجا از مدل نردبانی برای مدل سازی DNA تک رشته و دو رشته استفاده می‌شود [۴۹-۵۱]. به ترتیب یک DNA دورشته‌ای و یک DNA تک رشته‌ای که طبق این مدل، مدل سازی شده اند در شکل ۳-۶ و ۳-۷ قابل مشاهده است.



(ب)

(i)

شکل ۳-۶. مدل نردبانی طراحی شده برای DNA، که ساده‌ترین مدل برای یک DNA دو رشته‌ای می‌باشد. (آ) نمودار نمادی از DNA دو رشته‌ای. در این نمودار روی تکرار گروه‌های قندی (S) و فسفاتی (P) تاکید شده است. پیوندهای هیدروژنی بین نوکلئوتیدهای A و T یا بین نوکلئوتیدهای C [۵۰].



شکل ۳-۷. مدل نردبانی طراحی شده برای DNA، که ساده‌ترین مدل برای یک DNA تک رشته‌ای می‌باشد [۴۷].

۳-۵-۶ مدل تنگ بست^۱ برای سیستم‌های نردبانی^۲

همان‌طور که قبلاً اشاره شده، می‌توان مدل نردبانی را با اتخاذ پارامترهای مناسب به DNA تک رشته‌ای و دو رشته‌ای اعمال کرد. بنابراین، ابتدا بخش‌های ریاضیاتی مدل هوکل را برای اعمال کردن مدل‌های نردبانی طراحی شده بیان می‌شود.

^۱ Tight-Binding Model

^۲ Ladder

تعداد کل مکان‌ها در هر زنجیر با N_S نشان داده می‌شود. با توجه به اینکه در هر مکان یک اوربیتال Π وجود دارد، در صورتی که یک DNA تک رشته طبق این روش مدل شود در کل $2N_S$ اوربیتال Π در این مدل وجود خواهد داشت. در هر تک زنجیر $A(B)$ اوربیتال Π در مکان n با نماد $X_n(X'_n)$ نشان داده می‌شود. با برهم‌نهی اوربیتال‌های Π ، تابع موج φ طبق رابطه ۵۰-۳ بدست می‌آید [۴۵].

$$\varphi = \sum_{n=1}^{N_S} (a_n X_n + b_n X'_n) \quad (50-3)$$

در حالیکه در رابطه فوق به ترتیب a_n و b_n دامنه تابع موج در مکان n در هر یک از زنجیرهای A و B هستند. با توجه به اینکه انرژی کل یک سیستم مجموعه‌ای از انرژی‌های جنبشی و پتانسیل آن سیستم است طبق رابطه ۵۰-۳ و با در نظر گرفتن مکان‌های جنبش الکترون طبق شکل ۹-۳ و جایگذاری ضرائب و پارامترهای هوکل در رابطه ۵۱-۳، می‌توان مدل نردبانی را به ساختار هر یک از تک زنجیرهای DNA اعمال کرد. بنابراین روابط ۵۱-۳ برای هریک از تک زنجیرهای A و B بدست می‌آید.

$$E = K + V \quad (51-3)$$

$$h_{n+1,n} a_{n+1} + h_{n,n} a_{n-1} + h_{n,n} a_n + v_n b_n = E a_n$$

$$h'_{n+1,n} b_{n+1} + h'_{n,n-1} b_{n-1} + h'_{n,n} b_n + v'_n b_n = E b_n \quad (52-3)$$

که در روابط ۵۲-۳ h_{ij} و h'_{ij} در واقع همان پارامترهای هوکل α_{ij} و β_{ij} برای سیستم تحت بررسی هستند. V_n و V'_n نیز انتگرال‌های تشدید برای پیوندهای هیدروژنی بین نوکلئوتیدهای مجاور است. در صورتی که هامیلتونی سیستم از نوع هرمیتی در نظر گرفته شود.

$$h_{n+1,n} = h'_{n+1,n}, v_n = v'_n \quad (53-3)$$

۳-۵-۴ تحلیل ساختار الکترونی یک DNA تک رشته‌ای با مدل هوکل

۳-۵-۴-۱ طیف انرژی الکترونی - Π مدل نردبانی طراحی شده برای DNA تک رشته‌ای

قبل از در نظر گرفتن طیف الکترونیکی DNA تک رشته‌ای، ساختار نردبانی موجود در شکل ۳-۹ در نظر گرفته می‌شود. این شکل برای بسیاری از مدل‌های واقعی DNA به عنوان مدل الگو در نظر گرفته می‌شود.

در این مدل، دامنه‌های تابع موج بازهای نوکلئوتید b_n فقط در مکان‌های اتمی با شماره فرد تعریف می‌شوند، در حالیکه دامنه‌های تابع موج در گروه‌های قند-فسفات a_n در هر مکان اتمی تعریف می‌شوند. در اینجا نیز جنبش‌های الکترونی طبق شکل ۳-۹ در نظر گرفته می‌شوند. در این شکل ضرایب β و β'' به عنوان انتگرال‌های جنبش بین گروه‌های قند-فسفات هستند، β' انتگرال جنبش الکترون - Π بین گروه‌های بازی و V_n انتگرال جنبش الکترون - Π بین باز و گروه قند-فسفات است. طبق این تنظیمات می‌توان معادلات انرژی برای این ساختار (شکل ۳-۹) نوشت.

$$\begin{aligned} Eb_{2n} &= \alpha_{A,2n}b_{2n} + \beta'(b_{2n+2} + b_{2n-2}) + v_na_{2n}, \\ Ea_{2n} &= \alpha_{B,2n}a_{2n} + \beta''a_{2n+1} + \beta a_{2n-1} + v_nb_{2n}, \\ Ea_{2n+1} &= \alpha_{B,2n+1}a_{2n+1} + \beta a_{2n+2} + \beta''a_{2n} \end{aligned} \quad (۳-۵۴)$$

در ساده‌ترین حالت، وقتی که تمام پارامترهای هوکل در گروه‌های بازی برابر یکدیگر در نظر گرفته شوند، گروه بازی می‌تواند به عنوان سلول واحد در کل سیستم رشته DNA در نظر گرفته شود، با تناوب $2a$ ، در حالیکه a فاصله تکرار متناوب گروه‌های قند و فسفات است. بنابراین مقادیر زیر در نظر گرفته می‌شوند.

$$\alpha_{A,2n} = \alpha_A, \alpha_{B,2n} = \alpha_B, \alpha_{B,2n+1} = \alpha'_B, v_n = v \quad (۳-۵۵)$$

تحت چنین شرایطی، قضیه بلوخ^۱ برای ساختار اعمال می‌گردد. می‌توان گفت که،

$$a_{n+2} = e^{i2ka} a_n, b_{n+2} = e^{i2ka} b_n \quad \left(-\frac{\pi}{2a} \leq K \leq \frac{\pi}{2a}\right) \quad (56-3)$$

با جایگذاری مقادیر رابطه ۵۷-۳ در رابطه ۵۴-۳ می‌توان معادلات انرژی را به صورت زیر نوشت.

$$Eb_{2n} = (\alpha_A + 2\beta' \cos 2ka) b_{2n} + va_{2n},$$

$$Ea_{2n} = \alpha_B a_{2n} + (\beta'' + \beta e^{-i2ka}) a_{2n+1} + vb_{2n},$$

$$Ea_{2n+1} = \alpha'_B a_{2n+1} + (\beta e^{i2ka} + \beta'') a_{2n} \quad (57-3)$$

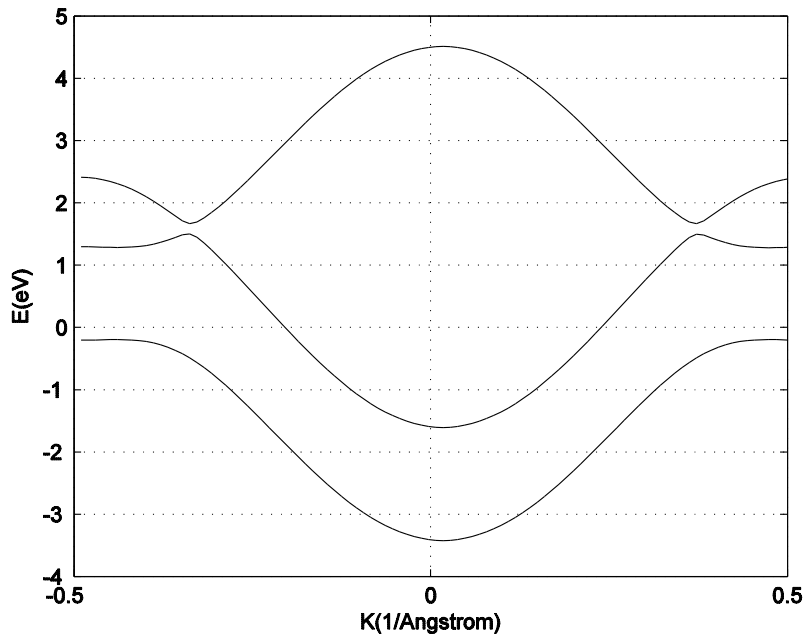
روابط ۵۷-۳ را می‌توان به شکل ماتریسی هم نوشت.

$$\begin{bmatrix} E - \alpha_A - 2\beta' \cos 2ka & -v & 0 \\ -v & E - \alpha_B & -(\beta'' + \beta e^{-i2ka}) \\ 0 & -(\beta e^{i2ka} + \beta'') & E - \alpha'_B \end{bmatrix} \begin{bmatrix} b_{2n} \\ a_{2n} \\ a_{2n+1} \end{bmatrix} = 0 \quad (57-3)$$

حال ما با داشتن ماتریس هوکل برای مدل در نظر گرفته شده، مقادیر ویژه انرژی را از طریق نرم افزار

محاسبه کردیم و با به دست آوردن این مقادیر انرژی نمودار سه سطح انرژی را بر حسب تغییر k رسم

کردیم.



شکل ۳-۸. نمودار نوارهای انرژی برای مدل نردبانی تک رشته DNA

¹ Bloch Theorem

۳-۴-۵-۲ ماتریس‌های هوکل برای تک رشته DNA به همراه یک تک نوکلئوتید بازی

در اینجا مدل هوکل برای یک DNA تک رشته‌ای با تکرار یکی از بازهای A، G، C و T اعمال می‌شود. در این حالت ساختار بازهای DNA طبق شکل ۳-۲ در نظر گرفته می‌شوند. برای داشتن یک رشته DNA از تکرار نوکلئوتیدها به عنوان سلول واحد، نظریه بلاخ اعمال را می‌کنیم.

$$C_{n+1} = e^{ika} C_n \quad (۵۸-۳)$$

در این شرایط ماتریس هوکل برای نوکلئوتیدها فقط در درایه‌های روی قطر اصلی تغییر می‌کند. در این حالت درایه‌های روی قطر اصلی در ماتریس‌های هوکل طبق رابطه نوشته می‌شوند [۴۵].

$$\alpha'_X = \alpha_X + 2\beta_{BB} \cos ka \quad (۵۹-۳)$$

در رابطه فوق، a فاصله بین بازهای DNA، β_{BB} ضریب جنبش الکترون Π - است بین بازهای نوکلئوتید و k عدد موج است که در بازه $-\frac{\pi}{a} \leq k \leq \frac{\pi}{a}$ تعریف می‌شود. بنابراین ماتریس‌های هوکل را برای هریک از بازهای آلی و گروه قند - فسفات با اعمال نظریه بلاخ تشکیل دادیم. در اینجا برای نمونه ماتریس هوکل برای باز تیمین را تشکیل می‌دهیم

$$H'_T = \begin{bmatrix} \alpha'_{\tilde{N}} & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 & 0 \\ \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & \alpha'_{\tilde{C}} & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}=\tilde{O}} \\ 0 & \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & \alpha'_{\tilde{N}} & \beta_{\tilde{C}-} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}-} & \alpha'_{\tilde{C}} & \beta_{\tilde{C}-\tilde{C}} & 0 & \beta_{\tilde{C}=\tilde{O}} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}-\tilde{C}} & \alpha'_{\tilde{C}} & \beta_{\tilde{C}=\tilde{C}} & 0 & 0 \\ \beta_{\tilde{C}-\tilde{N}} & 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}=\tilde{C}} & \alpha'_{\tilde{C}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_{\tilde{C}=\tilde{O}} & 0 & 0 & \alpha'_{\tilde{O}} & 0 \\ 0 & \beta_{\tilde{C}=\tilde{O}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha'_{\tilde{O}} \end{bmatrix} \quad (۶۰-۳)$$

همچنین با اعمال نظریه بلاخ ماتریس هوکل گروه قند - فسفات نیز دچار تغییر می‌شود؛ ماتریس

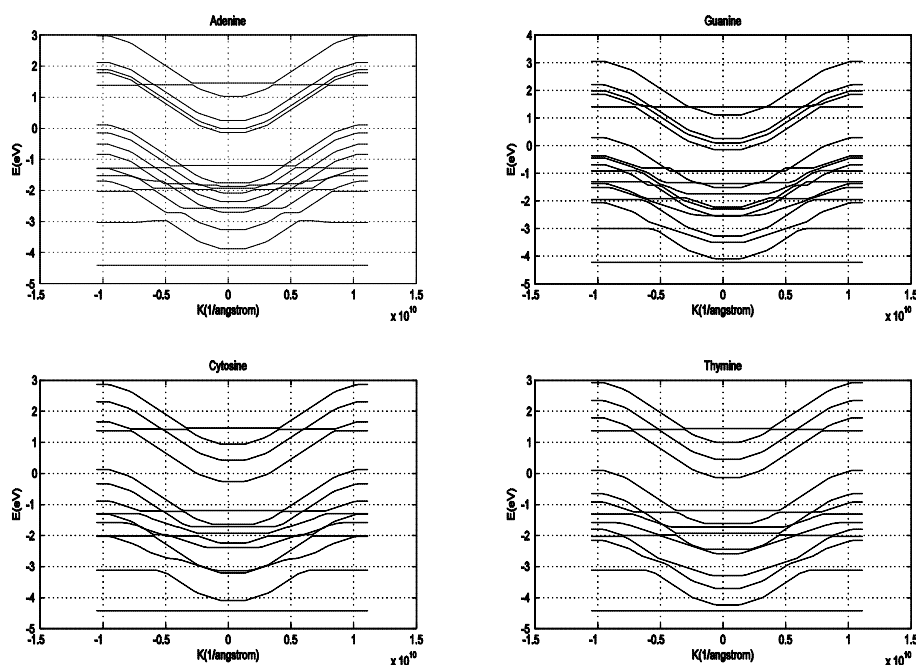
هوکل گروه قند - فسفات نیز طبق رابطه تعریف می‌شود.

$$H'_{SP} = \begin{bmatrix} \alpha_{\tilde{O}} & \beta_{\tilde{O}-\tilde{O}} & \beta_{\tilde{O}-\tilde{O}} & \beta_{\tilde{O}-\tilde{O}} & \beta_{\tilde{P}-\tilde{O}} & \beta_{SP} e^{ika} \\ \beta_{\tilde{O}-\tilde{O}} & \alpha_{\tilde{O}} & \beta_{\tilde{O}-\tilde{O}} & \beta_{\tilde{O}-\tilde{O}} & \beta_{\tilde{P}-\tilde{O}} & 0 \\ \beta_{\tilde{O}-\tilde{O}} & \beta_{\tilde{O}-\tilde{O}} & \alpha_{\tilde{O}} & \beta_{\tilde{O}-\tilde{O}} & \beta_{\tilde{P}=\tilde{O}} & 0 \\ \beta_{\tilde{O}-\tilde{O}} & \beta_{\tilde{O}-\tilde{O}} & \beta_{\tilde{O}-\tilde{O}} & \alpha_{\tilde{O}} & \beta_{\tilde{P}-\tilde{O}} & \beta_{PS} \\ \beta_{\tilde{P}-\tilde{O}} & \beta_{\tilde{P}-\tilde{O}} & \beta_{\tilde{P}=\tilde{O}} & \beta_{\tilde{P}-\tilde{O}} & \alpha_{\tilde{P}} & 0 \\ \beta_{SP} e^{-ika} & 0 & 0 & \beta_{PS} & 0 & \alpha_{\tilde{O}} \end{bmatrix} \quad (۶۱-۳)$$

حال با داشتن این ماتریس‌های هوکل طبق رابطه ۳-۴۷ می‌توانیم ماتریس‌های هوکل را برای هریک از نوکلئوتیدها تشکیل دهیم.

۳-۴-۵-۳ نوارهای انرژی برای یک تک رشته DNA از یکی از بازهای آلی

ما توانستیم طبق توضیحات قسمت قبل ماتریس‌های هوکل را برای هریک از نوکلئوتیدها با اعمال شرایط نظریه بلاخ به دست آوریم. در نتیجه مقادیر ویژه انرژی را با تغییرات k به دست آمد و توانستیم نمودارهای نوارهای انرژی بر حسب k را رسم کنیم.



شکل ۳-۹. نمودارهای نوارهای انرژی بر حسب تغییرات بردار موج برای هریک از نوکلئوتیدهای بازی

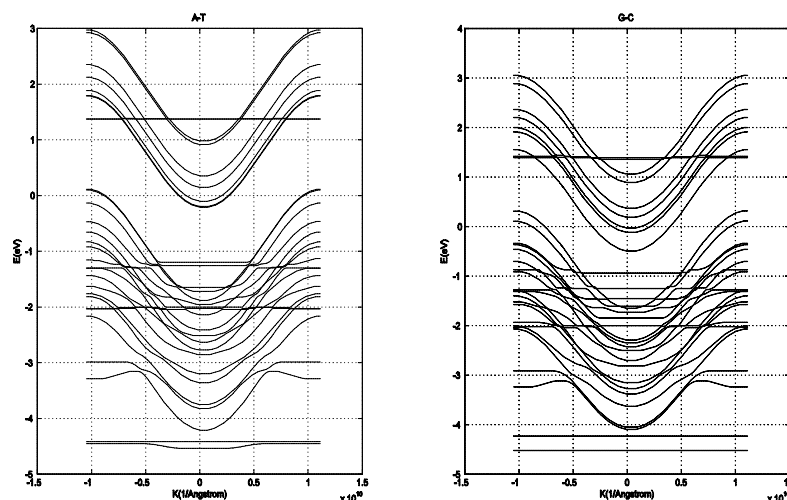
۳-۶ ایجاد توالی‌های بازی با مدل هوکل

همان‌طور که قبلاً هم گفتیم در این پژوهش برای ما مهم است که جهش‌های ژنتیکی را در توالی‌های بازی مختلف بررسی کنیم، بنابراین نیاز داریم که بتوانیم ماتریس هوکل را برای توالی‌های مختلف ایجاد کنیم. تا به اینجا کار توانستیم که ماتریس هوکل را برای بازها، گروه قند - فسفات،

نوکلئوتیدها ایجاد کنیم، حالا نوبت آن رسیده است که ماتریس هوکل را برای توالی‌هایی با تعداد و نوع بازهای دلخواه بتوانیم ایجاد کنیم. برای انجام این کار از رابطه ۳-۴۷ الگو گرفتیم، با این تفاوت که در این رابطه هدف اتصال یک باز آلی و گروه قند - فسفات است و در اینجا هدف اتصال دو یا سه و یا تعداد بیشتری از نوکلئوتیدها با یکدیگر است. در این بخش از کار ابتدا توانستیم برای دو توالی ساده A-T و G-C ماتریس هوکل را تشکیل دهیم و سپس به تولید توالی‌های بیشتری پرداختیم تا بتوانیم تاثیر انواع جهش‌های ژنتیکی را روی این توالی‌ها بررسی کنیم. در روابط و ماتریس هوکل برای هریک از توالی‌های A-T و G-C را آورده‌ایم.

$$H_{A-T} = \begin{bmatrix} H_A & v \\ v^t & H_T \end{bmatrix}, H_{G-C} = \begin{bmatrix} H_G & v \\ v^t & H_C \end{bmatrix} \quad (۳-۶۱)$$

با ایجاد این ماتریس و اعمال نظریه بلاخ توانستیم مقادیر ویژه انرژی را به دست آوریم و نمودارهای نوار انرژی بر حسب تغییرات بردار موج را نیز رسم کردیم.



شکل ۳-۱۰. نمودارهای نوار انرژی برای توالی A-T و G-C

در ادامه کار برای ایجاد شاخص‌هایی که قرار بود توسط آن‌ها جهش‌های ژنتیکی را مورد ارزیابی قرار دهیم از محیط کد نویسی نرم افزار فرترن و متلب استفاده کردیم و در بخش بعدی نتایج حاصل از این شبیه‌سازی‌ها و کد نویس‌ها را بیان خواهیم کرد.

۳-۷ نتیجه‌گیری

با توجه به ساختار پیچیده DNA که تعداد بالایی از اتم‌ها را شامل می‌شود از روش محاسباتی نیمه‌تجربی و مدل هوکل برای بررسی ساختار مولکولی DNA استفاده کردیم. با استفاده از ماتریس‌های هوکل و به‌دست آمدن مقادیر ویژه انرژی برای هر بخش از DNA ساختار الکترونی را مورد بررسی قرار دادیم. به این ترتیب توالی‌هایی از DNA ایجاد شد تا بتوانیم برای توالی‌های طبیعی و جهش‌یافته شاخص‌های الکترونیکی و مولکولی را مورد ارزیابی قرار دهیم.

فصل ۴ : نتایج و تفسیر آنها

۴-۱ مقدمه

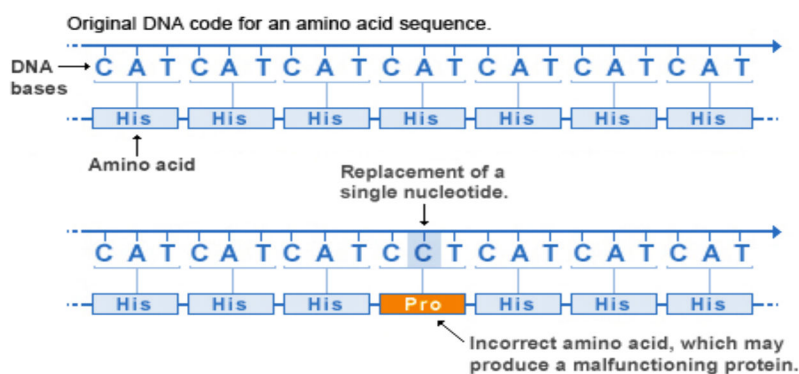
تا به اینجای کار توانستیم ساختارهای مورد نیاز برای مطالعه توالی‌های DNA را ایجاد کنیم و اطلاعاتی در رابطه با ساختار نوار انرژی این ساختارها به دست آوریم. حال در این فصل قصد داریم که اطلاعات به دست آمده را با چند شاخص الکترونیکی و مولکولی مورد ارزیابی و بررسی قرار دهیم. در این فصل طبق شکل تصاویر توالی‌های بازی، ماتریس هوکل را ایجاد کردیم و مقادیر ویژه انرژی را به دست آوردیم؛ و از روی این مقادیر به بررسی سطوح انرژی پرداختیم.

۴-۲ بررسی سطوح انرژی HOMO و LUMO

۴-۲-۱ بررسی تغییرات سطوح HOMO و LUMO در جهش بدمعنی^۱

در جهش بدمعنی در اثر جایگزینی یک باز آلی با باز آلی دیگر، آمینو اسید دیگری تولید شده و از ساختار پروتئین هدف دور می‌شود. یک نمونه از این نوع جهش در شکل ۴-۱ قابل مشاهده است.

Missense mutation



U.S. National Library of Medicine

شکل ۴-۱. جهش بدمعنی [۱۰].

^۱Missense Mutation

مقادیر سطوح انرژی در توالی طبیعی و توالی جهش یافته در جدول ۱-۴ ذکر شده‌اند.

جدول ۱-۴. مقادیر سطوح انرژی در جهش بدمعنی

ساختار مورد بررسی	سطح HOMO	سطح LUMO
	(ev)	(ev)
حالت طبیعی	-۰/۸۳۵۳	۰/۶۶۳۸
حالت جهش یافته	-۰/۸۲۴۲	۰/۶۶۳۸

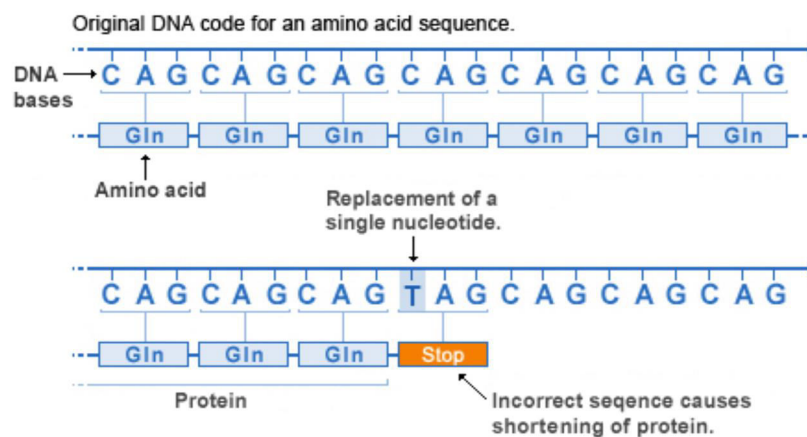
با توجه به مقادیر جدول ۱-۴ می‌توان گفت که با بروز جهش در توالی و جایگزین شدن یک باز سیتوزین به جای باز آدنین و تولید اسید آمینه پرولین به اشتباه، سطح انرژی LUMO تغییری نکرده ولی سطح انرژی HOMO در حد ۰/۱ تغییر کرده است. اما با توجه به اینکه تغییرات قابل توجه نبوده است می‌توانیم بگوییم که این شاخص نتواسته توالی طبیعی و جهش یافته را از یکدیگر تشخیص دهد.

۲-۲-۴ بررسی تغییرات سطوح HOMO و LUMO در جهش بی معنی^۱

در این نوع جهش نیز با تغییر در یکی از بازهای آلی و جایگزینی رمز پایان، به سلول‌ها پیام توقف تولید پروتئین داده می‌شود؛ که در اثر این جهش یک پروتئین کوتاه تولید می‌شود که عملکرد مناسبی ندارد یا به طور کلی عملکردش را از دست می‌دهد (شکل ۲-۴ را مشاهده کنید). نتایج حاصل در جدول ۲-۴ قابل مشاهده هستند.

^۱Nonsense Mutation

Nonsense mutation



U.S. National Library of Medicine

شکل ۲-۴. جهش بی‌معنی [۱۰].

جدول ۲-۴. مقادیر سطوح انرژی در جهش بی‌معنی

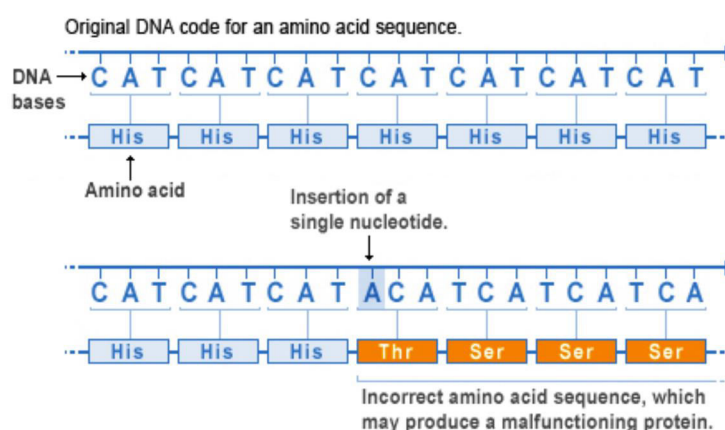
ساختار مورد بررسی	سطح LUMO (ev)	سطح HOMO (ev)
حالت طبیعی	۰/۶۶۳۸	-۰/۶۹۹۴
حالت جهش یافته	۰/۶۶۳۸	-۰/۶۹۹۴

با توجه به مقادیر جدول ۲-۴ می‌توان گفت که با جایگزینی باز تیمین به جای باز آدنین و ظاهر شدن رمز پایان در جای نامناسب تغییری در سطوح انرژی رخ نداده است. در اینجا می‌بینیم که با تغییر در توالی بازی تغییری در سطوح انرژی HOMO و LUMO رخ نداده است و است. می‌توان گفت که این شاخص نتوانسته این نوع جهش را شناسایی کند.

۳-۲-۴ بررسی تغییرات سطوح HOMO و LUMO در جهش جایگیری^۱

در این نوع جهش با اضافه شدن یک قسمت به DNA تعداد بازهای آن تغییر می‌کنند؛ در نتیجه پروتئین تولید شده عملکرد مناسبی نخواهد داشت. طبق شکل ۳-۴ و جهش رخ داده در این شکل این نوع جهش را نیز مورد بررسی قرار می‌دهیم. نتایج عددی نیز در جدول ۳-۴ قابل مشاهده هستند.

Insertion mutation



U.S. National Library of Medicine

شکل ۳-۴. جهش جایگیری [۱۰].

جدول ۳-۴. مقادیر سطوح انرژی در اثر جهش جایگیری

مقادیر ویژه انرژی گروه قند - فسفات
-۴/۴۴۸۶
-۲/۷۳۹۸
-۲/۰۳۰۰
-۱/۸۰۳۷
-۱/۲۸۵۸
۱/۳۷۸۰

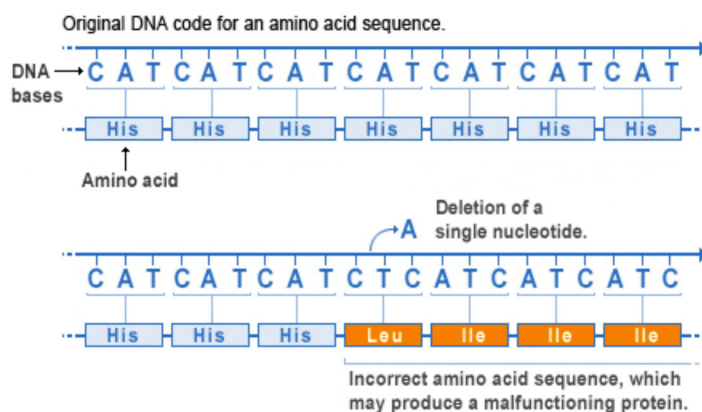
در اینجا با توجه به نتایج عددی می‌توان گفت که در حالت جهش یافته سطح HOMO دچار تغییر اندکی شده و سطح آن افزایش ناچیزی داشته است. اما در کل می‌توان گفت که تغییرات بروز یافته در این شاخص بر اثر جهش جایگیری قابل توجه نیست و جهش شناسایی نشده است.

^۱Insertion Mutation

۴-۲-۴ بررسی تغییرات سطوح HOMO و LUMO در جهش حذفی^۱

این نوع جهش با حذف بخشی از DNA، تعداد بازهای موجود در توالی DNA را تغییر می‌دهد. جهش حذفی کوچک ممکن است یک یا دو باز موجود در یک رمز ژنتیکی را حذف کند در صورتیکه جهش حذفی بزرگ می‌تواند منجر به حذف کل یک رمز ژنتیکی یا رمزهای ژنتیکی بیشتری در مجاورت شود. این نوع جهش را طبق توالی‌های موجود در شکل ۴-۴ شبیه‌سازی کردیم و تغییراتی را که بین حالت طبیعی و حالت جهش‌یافته را در جدول ۴-۴ مورد بررسی قرار دادیم.

Deletion mutation



U.S. National Library of Medicine

شکل ۴-۴. جهش حذفی [۱۰].

جدول ۴-۴. مقادیر سطوح انرژی در اثر جهش حذفی

ساختار مورد بررسی	LUMO سطح	HOMO سطح
	(ev)	(ev)
حالت طبیعی	۰/۶۶۳۸	-۰/۸۳۵۳
حالت جهش یافته	۰/۶۶۳۸	-۰/۸۳۵۷

طبق مقادیر موجود در جدول ۴-۴ می‌توان گفت که با بروز جهش حذفی در توالی مورد نظر

^۱Deletion Mutation

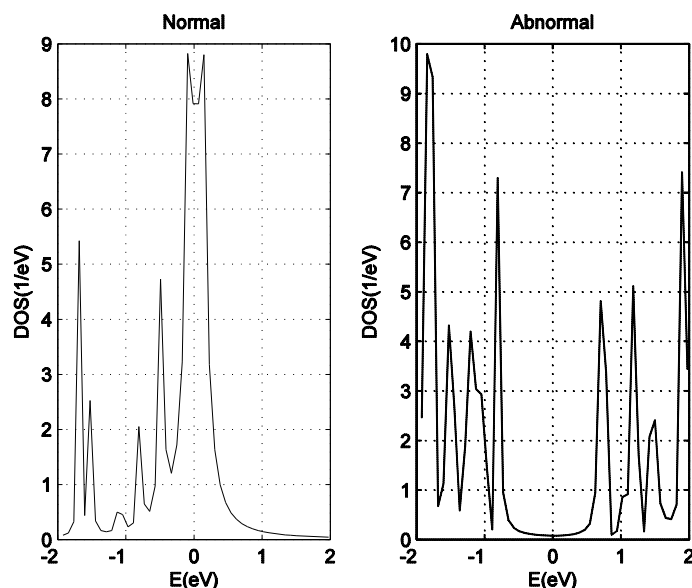
شاخص HOMO, LUMO تغییری نداشته و این شاخص نتوانسته که بروز این نوع جهش را شناسایی کند.

۳-۴ بررسی چگالی حالات (DOS)

چگالی حالات پارامتری است که توزیع سطوح انرژی را نشان می‌دهد. در این قسمت می‌خواهیم ببینیم که آیا بروز جهش ژنتیکی و تغییر در توالی بازها در نمودار چگالی حالات نیز تغییری ایجاد می‌کند یا نه و در صورت بروز تغییر این تغییرات را بررسی می‌کنیم.

۱-۳-۴ بررسی تغییرات چگالی حالات در اثر جهش بدمعنی

در این قسمت طبق شکل ۱-۴ تغییرات نمودار چگالی حالات را طی جهش مورد نظر بررسی می‌کنیم.



۵-۴. نمودار چگالی حالات حالت طبیعی و جهش بدمعنی.

طبق شکل ۵-۴ می‌توان گفت که نمودار چگالی حالات در حالت طبیعی در سمت انرژی‌های منفی دارای تعدادی قله است و یک قله در نزدیکی سطح انرژی صفر به صورت متقارن در دو سمت

انرژی‌های منفی و مثبت نمایان شده است و در حالت جهش‌یافته تعداد قله‌ها در سمت انرژی‌های مثبت بیشتر شده است؛ با این وجود می‌توان گفت که توالی بازها قبل از اینکه دچار جهش شود در سطوح انرژی پایین و بین انرژی‌های منفی توزیع انرژی داشته است در حالیکه بعد از بروز جهش ژنتیکی توزیع انرژی در سطوح بالاتر اتفاق افتاده است. مقادیر بیشینه در قله‌های نمودار توزیع انرژی در جدول ۴-۵ آمده است.

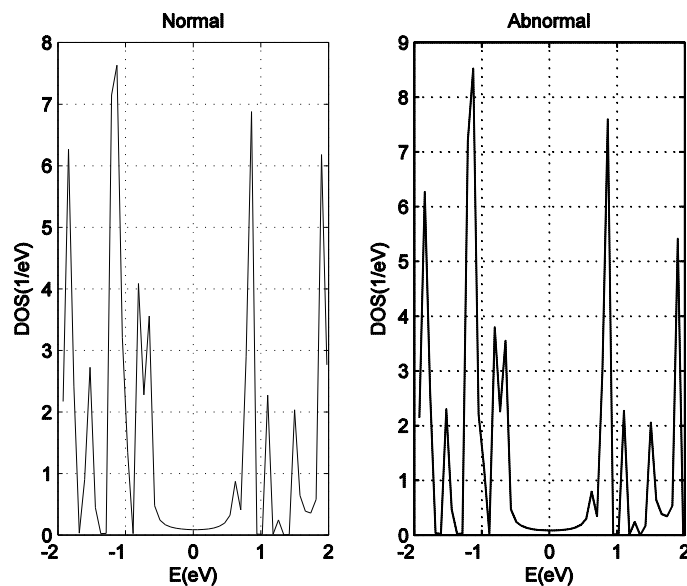
جدول ۴-۵. بررسی مقادیر نمودار DOS در جهش بدمعنی

سطح انرژی	پیک توزیع انرژی	ساختار مورد بررسی
(ev)	(ev)	
+۰/۱۱۷۶	۸/۷۹۴	حالت طبیعی
۱/۷۶۵	۸/۵۰۹	حالت جهش یافته

همان‌طور که گفته شد طبق مقادیر جدول ۴-۴ می‌بینیم که قله حالت جهش یافته در سطح بالاتری از انرژی رخ داده و قله حالت طبیعی ارتفاع بیشتری نسبت به حالت جهش یافته دارد و میزان توزیع انرژی بیشتری دارد. بنابراین می‌توانیم بگوییم که با بروز جهش ژنتیکی شاخص DOS تغییرات قابل توجهی داشته است و این شاخص توانسته است که بروز جهش بدمعنی را شناسایی کند.

۴-۳-۲ بررسی تغییرات چگالی حالات در اثر جهش بی معنی

در اینجا نیز برای بررسی تغییرات چگالی حالات در جهش بی‌معنی نمودار چگال حالات را برای این جهش رسم کرد. با بررسی این نمودار و تغییرات آن می‌خواهیم ببینیم که آیا شاخص DOS می‌تواند برای تشخیص توالی طبیعی بازها از توالی جهش‌یافته بازها شود یا خیر.



شکل ۴-۶. نمودار چگالی حالات در حالت طبیعی و جهش بی معنی.

در این نوع جهش نمودار چگالی حالات در حالت طبیعی و حالت جهش یافته در قله های توزیع انرژی تفاوتی نکرده است و تعداد قله ها یکسان هستند. برای بررسی مقادیر بیشینه در قله های نمودار توزیع انرژی را در جدول ۴-۵ بررسی می کنیم.

جدول ۴-۶. بررسی مقادیر نمودار DOS در جهش بی معنی

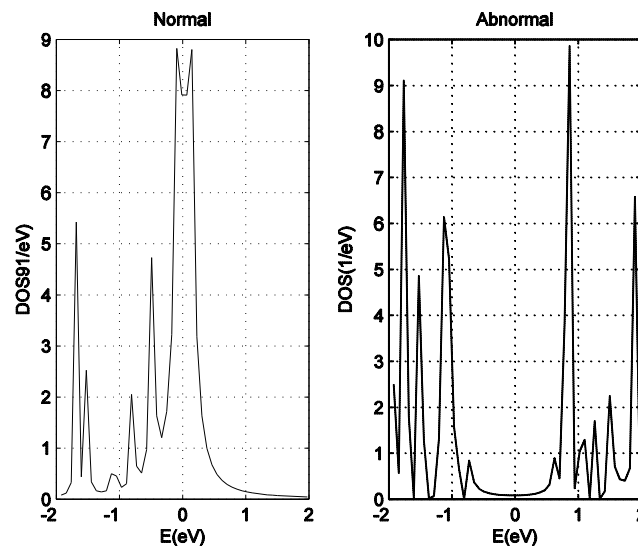
ساختار مورد بررسی	سطح انرژی	قله توزیع انرژی
	(eV)	(eV)
حالت طبیعی	-۱/۱۳۷	۷/۶۳
حالت جهش یافته	-۱/۱۳۷	۸/۵۲۲

با توجه به مقدار قله انرژی می بینیم که ارتفاع قله بین دو حالت مورد بررسی تغییر کرده و در سطح انرژی یکسان حالت جهش یافته نسبت به حالت طبیعی توزیع انرژی بیشتری داشته است. بنابراین می توانیم بگوییم که با بروز جهش بی معنی در شکل نمودار DOS تغییری ایجاد نشده ولی ارتفاع این نمودار و تغییرات آن می تواند بیانگر بروز جهش باشد و این نمودار در این نوع جهش

می‌تواند با بررسی در پارامترهای نمودار برای شناسایی جهش بی‌معنی موثر باشد.

۳-۳-۴ بررسی تغییرات چگالی حالات در اثر جهش جایگیری

تغییرات چگالی حالات در اثر بروز جهش جایگیری در شکل ۷-۴ قابل مشاهده است.



شکل ۷-۴. نمودار چگالی حالات حالت طبیعی و جهش جایگیری.

با توجه به شکل ۷-۴ می‌توان گفت که در نمودار چگالی حالاتی که دچار جهش نشده است، تمام قله‌های توزیع انرژی، به جز یک قله، در سمت انرژی‌های منفی اتفاق افتاده است و قله توزیع انرژی در نزدیکی سطح انرژی صفر قرار گرفته است در حالتی که در نمودار چگالی حالات مربوط به توالی جهش یافته در هر دو سمت انرژی‌های مثبت و منفی قله‌های توزیع انرژی وجود دارد؛ همچنین قله اتفاق افتاده در هر دو سمت از سطح انرژی صفر فاصله دارند همچنین نکته جالب دیگری که در نمودار می‌توان به آن اشاره کرده تغییر در شکل بین نمودار DOS برای حالت‌های جهش‌یافته بدمعنی و جایگیری است، نمودار DOS در این دو حالت شکل متفاوتی دارد بنابراین این شاخص می‌تواند برای شناسایی و تشخیص بین دو جهش بدمعنی و جایگیری نیز مورد استفاده قرار بگیرد.

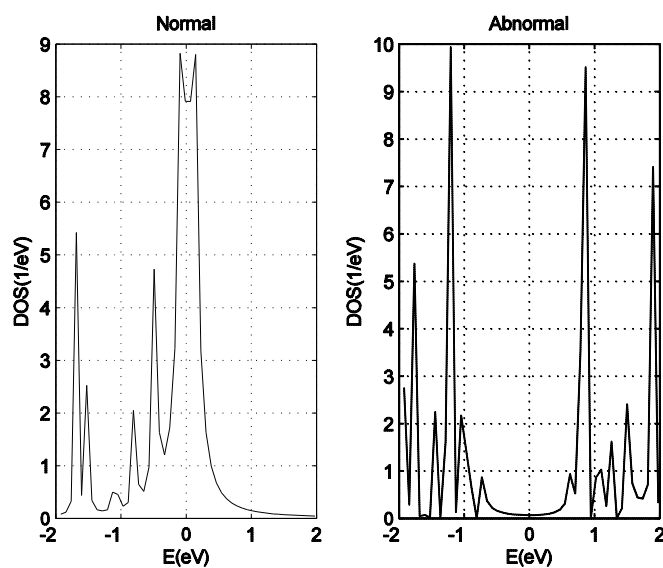
جدول ۷-۴. بررسی مقادیر نمودار DOS در جهش جایگیری

سطح انرژی	قله توزیع انرژی	ساختار مورد بررسی
(eV)	(eV)	
-۰/۱۱۷۶	۸/۸۱۵	حالت طبیعی
۰/۸۲۳۵	۹/۸۶۶	حالت جهش یافته

و طبق مقادیر جدول ۷-۴ می‌بینیم که قله توزیع انرژی در حالت جهش‌یافته از ارتفاع بیشتری برخوردار است و اینکه قله نمودار توزیع انرژی حالت طبیعی در سمت انرژی‌های منفی و برای حالت جهش‌یافته در سمت انرژی‌های مثبت رخ داده است. بنابراین با بررسی قله‌های نمودار DOS بین حالت طبیعی و جهش یافته نیز می‌توان این نوع جهش را شناسایی کرد.

۴-۳-۴ بررسی تغییرات چگالی حالات در اثر جهش حذفی

نمودار چگالی حالات برای توالی‌هایی که دچار جهش حذفی شده‌اند و توالی‌هایی که دچار جهش نشده‌اند در شکل ۸-۴ آمده است که می‌توان با توجه به این شکل تغییرات را بررسی کرد.



شکل ۸-۴. نمودار چگالی حالات در حالت طبیعی و جهش حذفی.

تفاوت نمودار چگالی حالات بین حالت طبیعی و جهش یافته مانند جهش جایگیری است، برای بررسی بیشتر برخی مقادیر را در نمودار مورد بررسی قرار دادیم.

جدول ۴-۸. بررسی مقادیر نمودار DOS در جهش حذفی

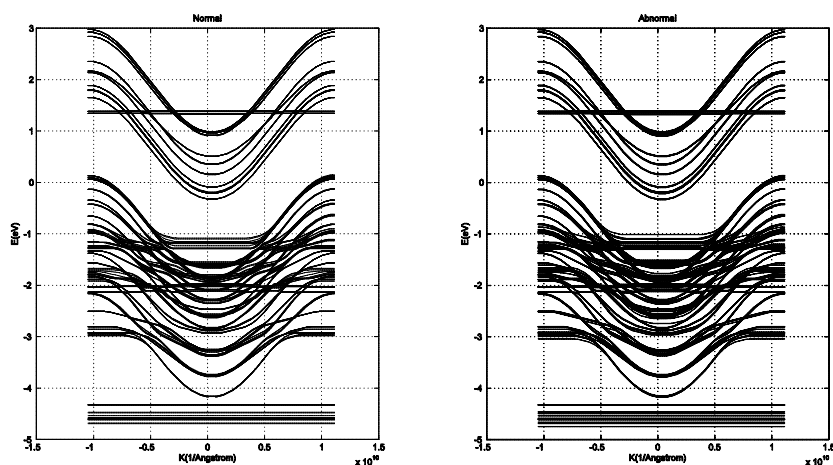
سطح انرژی	قله توزیع انرژی	ساختار مورد بررسی
(ev)	(ev)	
-۰/۱۱۷۶	۸/۷۹۴	حالت طبیعی
-۱/۲۱۶	۹/۹۳۷	حالت جهش یافته

با بررسی مقادیر جدول ۴-۸ می‌توانیم بگوییم که ارتفاع قله نمودار بین دو حالت مورد بررسی تغییر کرده و در حالت جهش یافته این ارتفاع این قله افزایش یافته است. بنابراین این شاخص توانسته است که جهش حذفی رانیز شناسایی کند و باز هم می‌توان از طریق این شاخص بین جهش حذفی و جهش بدمعنی نیز تمایز قائل شد.

۴-۴ بررسی نمودار پاشیدگی (E-K)

در این قسمت جهش‌های ژنتیکی و بروز تغییر در توالی‌ها بازی را با شاخص نمودار پاشیدگی مورد ارزیابی قرار می‌دهیم. همام‌طور که در فصل ۳ توضیح داده شد برای رسم نمودارهای پاشیدگی، با اعمال تئوری بلاخ روی تابع موج مقادیر ویژه انرژی را به‌دست آوردیم و با رسم تغییرات مقادیر ویژه انرژی نسبت به تغییرات موج نمودارهای پاشیدگی حاصل شدند.

۱-۴-۴ بررسی تغییرات نمودار E-K در جهش بدمعنی



شکل ۹-۴. نمودار (E-K) برای توالی‌بازهای طبیعی و جهش از نوع بدمعنی

با توجه به مقادیر گاف انرژی را در حالت طبیعی و جهش یافته محاسبه کردیم، جدول ۹-۴

جدول ۹-۴. مقایسه گاف انرژی در نمودار

E-K بین حالت طبیعی و جهش بدمعنی

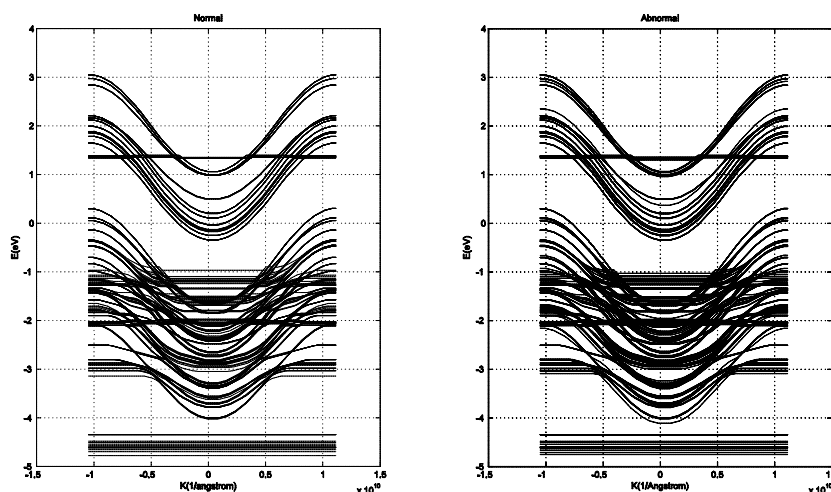
ساختار مورد بررسی	گاف انرژی
	(eV)
حالت طبیعی	۱/۴۱۱۳
حالت جهش یافته	۱/۳۵۱

با توجه به مقادیر جدول ۹-۴ می‌بینیم که مقدار گاف انرژی محاسبه شده از روی نمودار پاشیدگی در

حالت طبیعی و جهش یافته دچار تغییر شده است. در این نوع جهش گاف انرژی کاهش یافته است،

بنابراین نمودار پاشیدگی توانسته است توالی جهش یافته را از توالی طبیعی شناسایی کند.

۲-۴-۴ بررسی تغییرات نمودار E-K در جهش بی معنی



شکل ۱۰-۴. نمودار (E-K) برای توالی بازهای طبیعی و جهش از نوع بی معنی

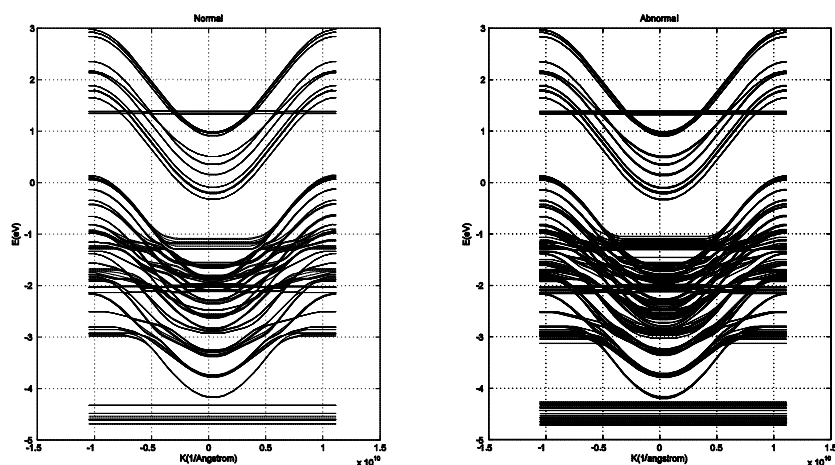
جدول ۱۰-۴. مقایسه گاف انرژی در نمودار

E-K بین حالت طبیعی و جهش بی معنی

ساختار مورد بررسی	گاف انرژی
	(eV)
حالت طبیعی	۱/۲۸۰۳
حالت جهش یافته	۱/۳۳۲۸

با توجه به مقادیر جدول ۱۰-۴ گاف انرژی بین حالت طبیعی و جهش یافته تغییر کرده است و در حالت جهش یافته این مقدار افزایش داشته، بنابراین این شاخص می تواند بین حالت طبیعی و جهش یافته تمایز ایجاد کرده و منجر به شناسایی این دو حالت از یکدیگر شود. علاوه بر این با توجه به نوع تغییر متفاوت این شاخص در دو جهش بدمعنی و بی معنی این شاخص می تواند منجر به تشخیص این دو جهش از یکدیگر نیز شود.

۳-۴-۴ بررسی تغییرات نمودار E-K در جهش جایگیری



شکل ۴-۱۱. نمودارهای (E-K) برای حالت طبیعی و حالت جهش جایگیر

جدول ۴-۱۱. مقایسه گاف انرژی در نمودار

E-K بین حالت طبیعی و جهش جایگیری

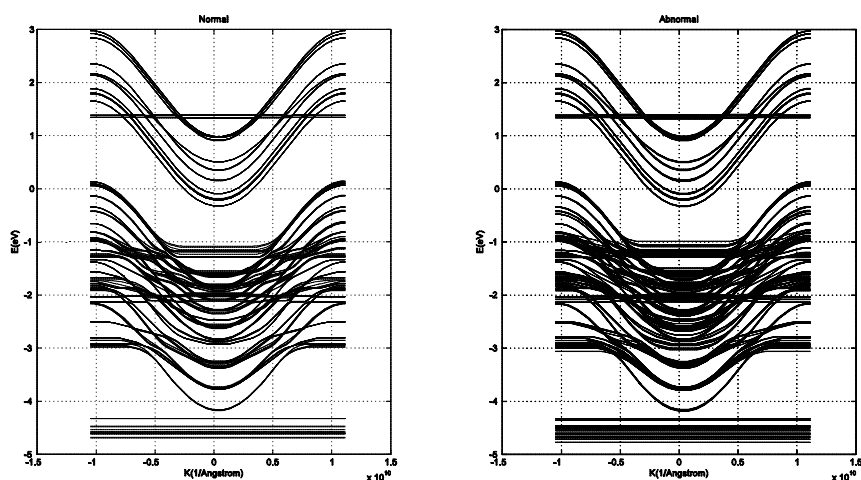
ساختار مورد بررسی	گاف انرژی
	(ev)
حالت طبیعی	۱/۴۱۱۳
حالت جهش یافته	۱/۳۶۴۷

با توجه به مقادیر جدول ۴-۱۱ می‌توانیم بگوییم که گاف انرژی بین حالت طبیعی و جهش یافته تغییر

کرده و در حالت جهش یافته این مقدار کاهش داشته است که این روند تغییر مشابه جهش بدمعنی

است. بنابراین این شاخص می‌تواند برای شناسایی جهش جایگیری به کار گرفته شود.

۴-۴-۴ بررسی تغییرات نمودار E-K در جهش حذفی



شکل ۴-۱۲. نمودارهای (E-K) برای حالت طبیعی و حالت جهش حذفی

جدول ۴-۱۲. مقایسه گاف انرژی در نمودار

E-K بین حالت طبیعی و جهش حذفی

گاف انرژی	(eV)	ساختار مورد بررسی
	۱/۴۱۰۸	حالت طبیعی
	۱/۳۰۸۲	حالت جهش یافته

با توجه به مقادیر جدول ۴-۱۲ می‌توانیم بگوییم که این در جهش حذفی نیز تغییر کرده و این شاخص می‌تواند به عنوان ابزاری برای شناسایی این نوع جهش به کار گرفته شود.

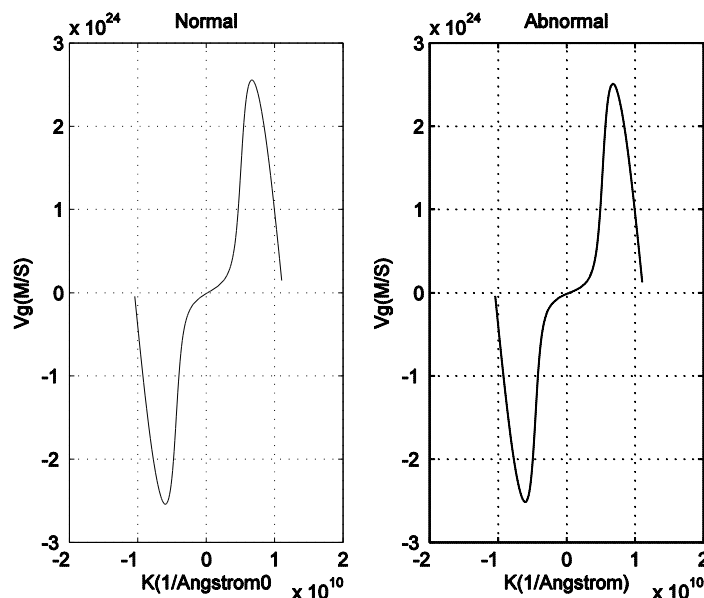
۴-۵ بررسی نمودار سرعت گروه^۱

سرعت میانگین یک بسته موج را با سرعت گروه بیان می‌کنند. در این قسمت قصد داریم که نمودارهای سرعت گروه را نسبت به تغییرات بردار موج را برای توالی‌های موجود در شکل‌های ۴-۱ تا ۴-۴ بررسی کنیم. برای این کار با توجه به ازدیاد سطوح انرژی تصمیم گرفتیم که یک سطح انرژی

¹ Group velocity

خاص را مورد بررسی قرار دهیم و که برای این بررسی سطح HOMO را انتخاب کردیم.

۴-۵-۱ بررسی تغییرات نمودار سرعت گروه در جهش بدمعنی



شکل ۴-۱۳. نمودار سرعت گروه برای سطح انرژی HOMO برای حالت طبیعی و جهش بدمعنی

طبق شکل ۴-۱۲ نمودارهای سرعت در حالت طبیعی و جهش یافته در ظاهر تفاوتی ندارند و مشابه یکدیگر هستند برای بررسی بیشتر، اندازه قله نمودار را در هر دو حالت محاسبه کردیم.

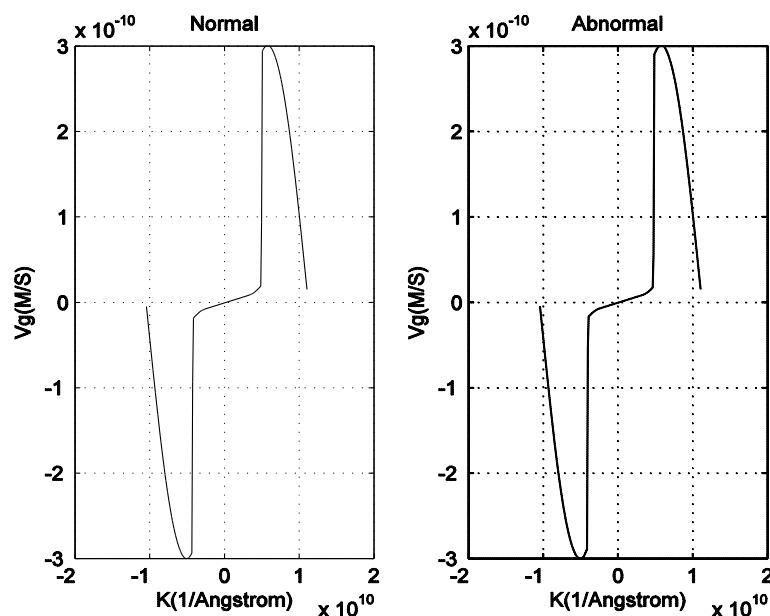
جدول ۴-۱۳. مقایسه نمودار سرعت گروه بین حالت طبیعی و جهش بدمعنی

ساختمان مورد بررسی	قله نمودار	نقطه عطف نمودار
	(ev)	(ev)
حالت طبیعی	2.663×10^{-10}	2.322×10^{-13}
حالت جهش یافته	2.624×10^{-10}	2.812×10^{-13}

ارتفاع قله در نمودار جهش یافته دچار تغییراتی شده است و مقدار آن نسبت به حالت طبیعی کاهش یافته بنابراین بر اثر جهش بدمعنی مقدار بیشینه سرعت کاهش یافته است. نقطه عطف نمودار نیز بین دو حالت تغییر کرده و در حالت جهش یافته افزایش یافته است. بنابراین شاخص سرعت گروه

نیز توانسته که تغییراتی را نشان دهد و جهش را از حالت طبیعی شناسایی کند.

۴-۵-۲ بررسی تغییرات نمودار سرعت گروه در جهش بی معنی



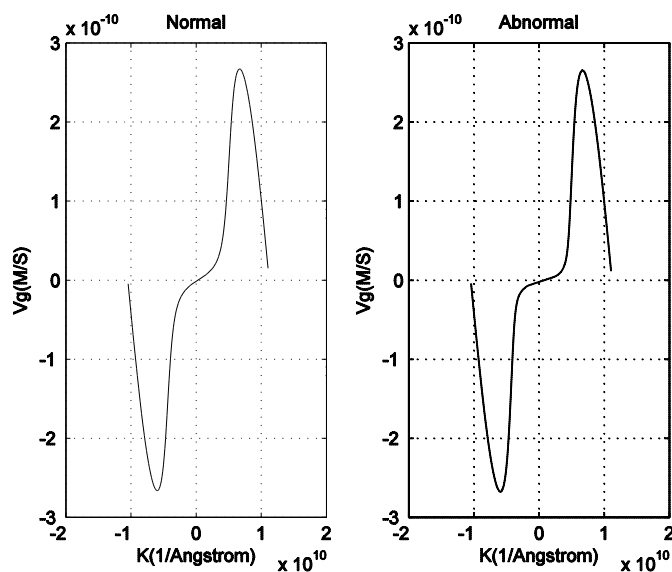
شکل ۴-۱۴. نمودار سرعت گروه برای سطح انرژی HOMO برای حالت طبیعی و جهش بی معنی

جدول ۴-۱۴. مقایسه نمودار سرعت گروه بین حالت طبیعی و جهش بی معنی

نقطه عطف نمودار	قله نمودار	ساختار مورد بررسی
(ev)	(ev)	
$1/377 \times 10^{-13}$	$2/97 \times 10^{-10}$	حالت طبیعی
$1/264 \times 10^{-13}$	$2/97 \times 10^{-10}$	حالت جهش یافته

با توجه به مقادیر جدول ۴-۱۴ می‌توانیم بگوییم که قله نمودار سرعت گروه در دو حالت طبیعی تغییری نکرده است ولی نقطه عطف نمودار در دو حالت مورد بررسی مقادیر متفاوتی را گرفته و باعث ایجاد تمایز نمودار سرعت گروه بین دو حالت طبیعی و جهش یافته شده است. بنابراین سرعت گروه توانسته این جهش را نیز شناسایی کند.

۳-۵-۴ بررسی تغییرات نمودار سرعت گروه در جهش جایگیری



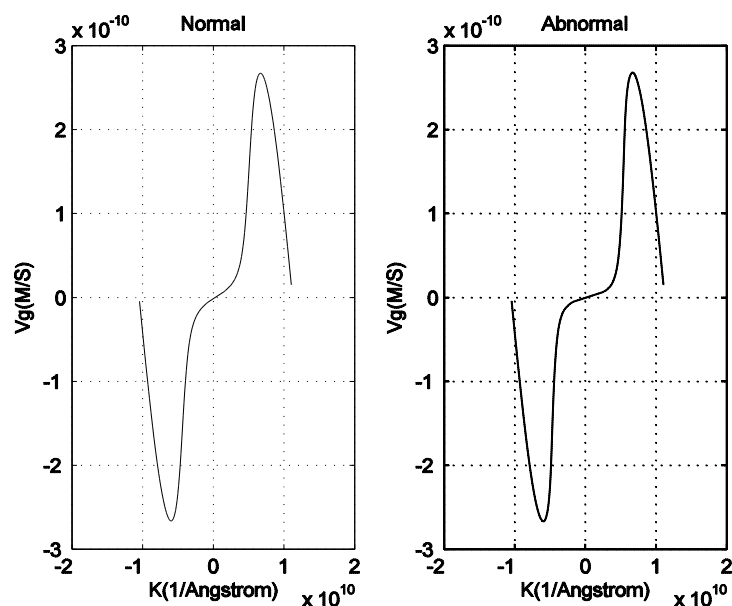
شکل ۴-۱۵. نمودار سرعت گروه برای سطح انرژی HOMO برای حالت طبیعی و جهش جایگیری

جدول ۴-۱۵. مقایسه نمودار سرعت گروه بین حالت طبیعی و جهش جایگیر

ساختار مورد بررسی	قله نمودار	نقطه عطف نمودار
	(ev)	(ev)
حالت طبیعی	$2/663 \times 10^{-10}$	$2/812 \times 10^{-13}$
حالت جهش یافته	$2/667 \times 10^{-10}$	$1/594 \times 10^{-13}$

با توجه به مقادیر جدول ۴-۱۵ می‌توانیم بگوییم که قله نمودار سرعت گروه در دو حالت طبیعی و جهش یافته یکسان است ولی نقطه عطف نمودار تغییر کرده و باعث تمایز نمودار سرعت گروه بین دو حالت طبیعی و جهش یافته شده است. در نتیجه، این شاخص می‌تواند برای تشخیص جهش جایگیر نیز مورد استفاده قرار بگیرد.

۴-۵-۴ بررسی تغییرات نمودار سرعت گروه در جهش حذفی



شکل ۴-۱۶. نمودار سرعت گروه برای سطح انرژی HOMO برای حالت طبیعی و جهش حذفی

جدول ۴-۱۶. مقایسه نمودار سرعت گروه بین حالت طبیعی و جهش حذفی

ساختار مورد بررسی	قله نمودار	نقطه عطف نمودار
	(eV)	(eV)
حالت طبیعی	$2/662 \times 10^{-10}$	$2/812 \times 10^{-13}$
حالت جهش یافته	$2/673 \times 10^{-10}$	$1/514 \times 10^{-13}$

در نمودار سرعت گروه این نوع جهش بازهم می‌بینیم که ارتفاع قله بین دو حالت طبیعی و جهش‌یافت تغییرات چشم‌گیری نداشته است و تغییر در نقطه عطف نمودار همچنان پابرجاست، بنابراین بازهم از این جهت می‌توان برای تشخیص جهش حذفی از نمودار سرعت گروه استفاده کرد.

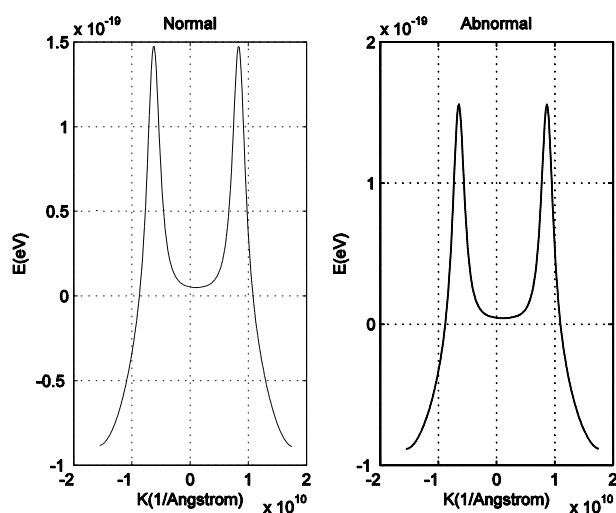
۴-۶ بررسی نمودار مشتق دوم E-K

با توجه به اینکه حرکت الکترون در محیط تحت تاثیر میدان‌ها و نیروهای اطراف قرار می‌گیرد،

جرم الکترون در این شرایط با جرم الکترون در شرایط خلاء متفاوت است و یک جرم موثر^۱ برای الکترون تعریف می‌شود. جرم موثر الکترون با مشتق دوم رابطه E-K رابطه عکس دارد (طبق رابطه ۴-۱)، بنابراین با بررسی مشتق دوم نمودار E-K به بررسی جرم موثر پرداختیم و نمودارهای مشتق دوم E-K را برای هریک از توالی‌های حالت طبیعی و جهش‌یافته بررسی کردیم.

$$M^* = \frac{\hbar^2}{d^2E/dk^2} \quad (۱-۴)$$

۴-۶-۱ بررسی تغییرات نمودار مشتق دوم E-K در جهش بدمعنی



شکل ۴-۱۷. نمودار مشتق دوم E-K برای سطح HOMO در توالی طبیعی و توالی جهش بدمعنی

در شکل ۴-۱۳ نمایان است که نمودار مشتق دوم E-K در حالت طبیعی نسبت به حالت جهش یافته دچار تغییراتی شده است و در حالت طبیعی قله‌های نمودار ارتفاع بیشتری نسبت به حالت جهش‌یافته دارند، بنابراین می‌توان گفت که بر اثر جهش مقدار بیشینه مشتق دوم E-K کاهش یافته است.

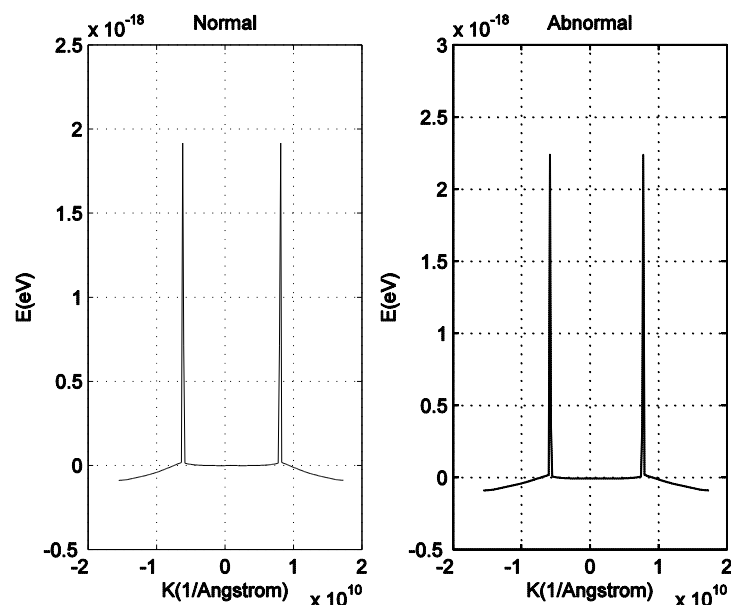
^۱ Effective Mass

جدول ۴-۱۷. مقایسه مقادیر کمینه و بیشینه نمودار مشتق دوم E-K سطح HOMO

برای حالت طبیعی و جهش بدمعنی		
مقدار بیشینه	مقدار کمینه	ساختار مورد بررسی
(ev)	(ev)	
$2/631 \times 10^{-19}$	$5/392 \times 10^{-21}$	حالت طبیعی
$1/56 \times 10^{-19}$	$4/424 \times 10^{-21}$	حالت جهش یافته

همچنین با توجه به مقادیر جدول ۴-۱۷ می‌بینیم که علاوه بر مقدار بیشینه، مقدار کمینه نمودار ها در قبل و بعد جهش تغییر کرده است و مقدار کمینه بعد از جهش کاهش یافته است و می‌توان گفت که با بروز جهش، مشتق دوم E-K مقادیر کمتری را می‌تواند به خود اختصاص دهد. بنابراین می‌توانیم بگوییم که نمودار مشتق دوم E-K می‌تواند برای شناسایی جهش بدمعنی مورد استفاده قرار بگیرد.

۴-۶-۲ بررسی تغییرات نمودار مشتق دوم E-K در جهش بی‌معنی



شکل ۴-۱۸. نمودار مشتق دوم E-K برای سطح HOMO در توالی طبیعی و توالی جهش بی‌معنی

با مشاهده شکل ۴-۱۸ می‌توانیم ببینیم که قله‌های نمودار در قبل از جهش ارتفاع کمتری داشته

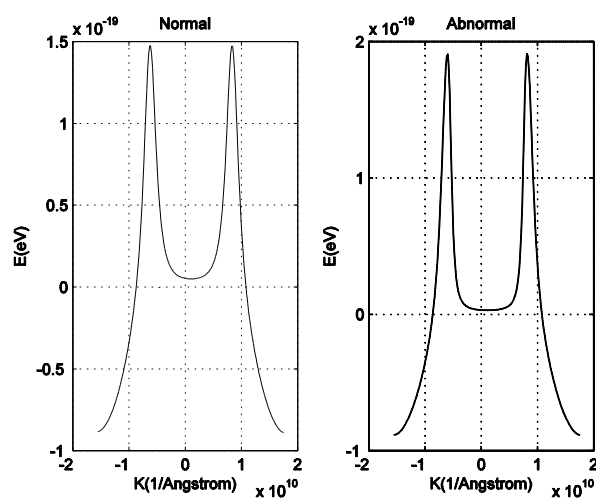
است و بعد از جهش این ارتفاع افزایش یافته. بنابراین می‌توان گفت که بعد از جهش، مشتق دوم E-K می‌تواند تا مقادیر بزرگ‌تری نسبت به قبل از جهش افزایش یابد.

جدول ۴-۱۸. مقایسه مقادیر کمینه و بیشینه نمودار مشتق دوم E-K سطح HOMO

برای حالت طبیعی و جهش بی‌معنی		
مقدار بیشینه	مقدار کمینه	ساختار مورد بررسی
(ev)	(ev)	
$1/916 \times 10^{-19}$	$2/631 \times 10^{-21}$	حالت طبیعی
$2/244 \times 10^{-19}$	$2/413 \times 10^{-21}$	حالت جهش یافته

و با توجه به مقادیر جدول ۴-۱۸ می‌توانیم بگوییم که کم‌ترین مقداری که مشتق دوم E-K می‌تواند داشته باشد در حالت بعد از جهش نسبت به قبل از جهش کاهش یافته است. در اینجا می‌توانیم بگوییم که نمودار مشتق دوم E-K نه تنها می‌تواند جهش بی‌معنی را شناسایی کند، بلکه با وجود تفاوت این نمودار با جهش بدمعنی می‌تواند این دو جهش را نیز از یکدیگر تفکیک کند.

۴-۶-۳ بررسی تغییرات نمودار مشتق دوم E-K در جهش جایگیری



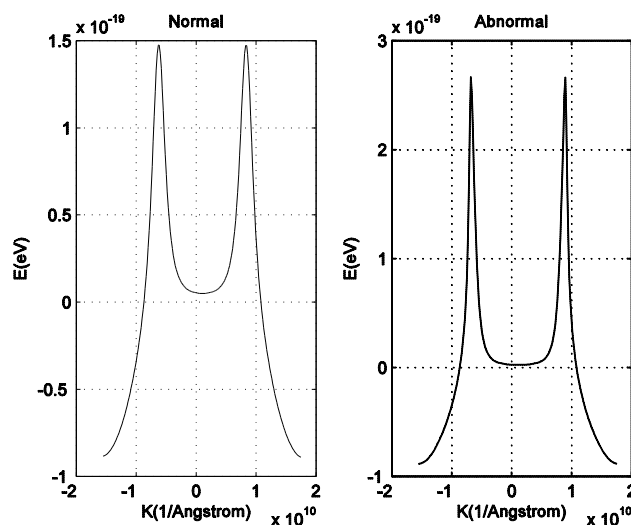
شکل ۴-۱۹. نمودار مشتق دوم E-K برای سطح HOMO در توالی طبیعی و توالی جهش جایگیری

در نمودارهای مشتق دوم E-K حالت طبیعی و حالت جهش یافته علاوه بر تفاوتی که بین قله‌های دو نمودار محسوس است می‌توان دید که مقدار کمینه نمودار در حالت جهش یافته بازه بزرگتری از تغییرات بردار موج را به خود اختصاص داده است.

جدول ۴-۱۹. مقایسه مقادیر کمینه و بیشینه نمودار مشتق دوم E-K سطح HOMO برای حالت طبیعی و جهش جایی

مقدار بیشینه	مقدار کمینه	ساختر مورد بررسی
(ev)	(ev)	
$1/476 \times 10^{-19}$	$5/392 \times 10^{-21}$	حالت طبیعی
$2/897 \times 10^{-19}$	$3/044 \times 10^{-21}$	حالت جهش یافته

۴-۶-۴ بررسی تغییرات نمودار مشتق دوم E-K در جهش حذفی



شکل ۴-۲۰. نمودار مشتق دوم E-K برای سطح HOMO در توالی طبیعی و توالی جهش حذفی

جدول ۴-۲۰. مقایسه مقادیر کمینه و بیشینه نمودار مشتق دوم E-K سطح HOMO

برای حالت طبیعی و جهش حذفی		
مقدار بیشینه	مقدار کمینه	ساختار مورد بررسی
(ev)	(ev)	
$1/475 \times 10^{-19}$	$5/392 \times 10^{-21}$	حالت طبیعی
$2/664 \times 10^{-19}$	$3/886 \times 10^{-21}$	حالت جهش یافته

تغییرات بیان شده در نمودار مشتق دوم E-K مربوط به جهش جایگیری عینا در نمودار جهش حذفی نیز تکرار شده پس این شاخص می تواند برای شناسایی جهش حذفی از حالت طبیعی نیز مورد استفاده قرار بگیرد.

۷-۴ نتیجه گیری

در این فصل توالی های طبیعی و جهش یافته ای از DNA را با شاخص های سطوح HOMO و LUMO، نمودار چگالی حالات، نمودار پاشیدگی انرژی، نمودار سرعت گروه و نمودار مشتق دوم E-K مورد ارزیابی و مقایسه قرار دادیم و توانستیم با مقایسه این شاخص ها تغییراتی را ببینیم. در این بخش مشاهدات انجام گرفته در بخش تحلیل نتایج را جمع بندی می کنیم.

در ابتدا سطوح انرژی HOMO و LUMO را که از روی مقادیر ویژه انرژی به دست آورده بودیم برای توالی های مختلف مورد قیاس قرار دادیم. از این مقایسه به این نتیجه رسیدیم که در حالت های طبیعی و جهش یافته بین این سطوح انرژی تغییرات چشم گیری حاصل نشد. بنابراین می توان گفت که این شاخص در شناسایی توالی های جهش یافته از توالی های طبیعی موفق نبوده است.

با بررسی نمودارهای چگالی حالات به عنوان شاخص دوم، برای حالت های مختلف متوجه شدیم که نمودار چگالی حالات در حالت طبیعی و جهش یافته متفاوت است، با توجه به این موضوع به این نتیجه رسیدیم که این شاخص می تواند برای شناسایی توالی طبیعی از توالی جهش یافته مورد استفاده

قرار بگیرد. همچنین دیدیم که نمودار DOS در حالت جهش یافته بی معنی با حالت های دیگر جهش یافته تفاوت قابل توجهی داشته بنابراین این شاخص می تواند برای شناسایی حالت های مختلف جهش از یکدیگر نیز مورد استفاده قرار بگیرد.

با بررسی نمودارهای پاشیدگی انرژی به عنوان شاخص سوم نیز تغییراتی را مشاهده کردیم. از روی این نمودار مقادیر گاف انرژی را برای حالت های طبیعی و جهش های مورد مقایسه قرار دادیم و از این مقایسه متوجه شدیم که این مقادیر با بروز جهش ژنتیکی در یک توالی تغییر می کنند بنابراین می توانیم از نمودار پاشیدگی انرژی برای شناسایی توالی های طبیعی و جهش یافته از یکدیگر استفاده کنیم. در ضمن مشاهده کردیم که روند تغییر مقدار گاف انرژی بین حالت طبیعی و جهش یافته در جهش بی معنی با سایر جهش ها متفاوت است بنابراین می توان از این شاخص برای شناسایی جهش های مختلف از یکدیگر استفاده کرد.

همچنین با بررسی هایی که روی نمودارهای سرعت گروه و مشتق دوم E-K به عنوان شاخص های چهارم و پنجم انجام دادیم، متوجه شدیم که این شاخص ها نیز با بروز جهش ژنتیکی و تغییر در توالی ها بازی دچار تغییر می شوند و از طریق این شاخص ها نیز می توان بین حالت طبیعی و جهش یافته تمایز قائل شد و آن ها برای شناسایی این توالی های از یکدیگر استفاده کرد.

فصل ۵ : جمع بندی و پیشنهادها

۵-۱ جمع بندی

در این پژوهش از روش محاسباتی هوکل استفاده کردیم تا بتوانیم در ساختار پیچیده‌ای همچون DNA ساختار نوار انرژی را به دست آوریم و با استفاده از شاخص‌های سطوح HOMO و LUMO، نمودار چگالی حالات، نمودار پاشیدگی، نمودار سرعت گروه و نمودار مشتق دوم E-K، ساختارهای نوار انرژی را برای توالی‌های مختلفی از DNA مورد بررسی و مقایسه قرار دادیم. از تفاوت‌های بروز یافته در هریک از این شاخص‌ها در توالی‌های مختلف برای شناسایی یک توالی طبیعی از جهش یافته بهره بردیم. دیدیم که شاخص سطوح HOMO و LUMO تغییرات قابل توجهی نداشتند که بتوان از آن‌ها برای شناسایی توالی‌های طبیعی و جهش یافته از یکدیگر استفاده کرد اما سایر شاخص‌ها توانستند تغییرات قابل توجهی را نمایان کنند و برای شناسایی مورد استفاده قرار بگیرند.

۵-۲ نوآوری

در این پژوهش با استفاده از روش هوکل توالی‌های مختلفی از DNA و رمزهای ژنتیکی آن مدل سازی شد. برای بررسی توالی‌های DNA طبیعی و جهش یافته، شاخص‌های سطوح انرژی، نمودار پاشیدگی، چگالی حالات، سرعت گروه و مشتق دوم E-K را در نظر گرفتیم. شاخص‌های نام برده را برای حالت‌های مختلفی بررسی کردیم تا تفاوت‌ها و تغییرات این شاخص‌ها را مشاهده کنیم. از تغییرات ایجاد شده در شاخص‌ها برای ایجاد تمایز بین حالت‌های طبیعی و جهش یافته استفاده کردیم. به این ترتیب توانستیم تاثیر جهش ژنتیکی را روی شاخص‌های الکترونیکی و مولکولی مورد بررسی قرار دهیم.

۵-۳ پیشنهادها

در جهت پیشرفت و پیش برد این پژوهش می‌توان در گام‌ها بعدی توالی‌های بزرگتری از DNA و حتی ساختار دو رشته‌ای از DNA را در نظر گرفت. همچنین می‌توان از شاخص‌های بیشتری همچون

سطح فرمی برای مقایسه حالت‌های مختلف در نظر گرفت تا بتوان نتایجی با درجه صحت و درستی بالاتری به دست آورد. با اجرای آزمایش‌های طیف سنجی مولکولی نیز می‌توان صحت نتایج یافت شده و تفاوت آن‌ها با نتایج تئوری را سنجید.

مراجع

- [۱] ن. پارسا، "اساس سلولی و مولکولی سرطان در انسان"، مجله سلول و بافت، جلد ۲، شماره ۴، صفحه ۳۶۵-۳۷۶، ۱۳۹۰.
- [۲] ن. پارسا، "عوامل محیطی ژن‌ها در بروز سرطان‌ها"، نشریه نشاء علم، سال ۲، شماره ۱، ۱۳۹۰.
- [۳] ف. زمانی، ی. ملائی کندلوسی، س. جلیوند م. نیشابوری "بررسی آسیب اکسیداتیو DNA بر اثر آلودگی هوا در ساکنین مرکز تهران در مقایسه با ساکنین شمال کشور"، ژنتیک در هزاره سوم، سال ۱۰، شماره ۴، ۱۳۹۱.
- [۲۹] غ. اسلامپور و س. جلیلی "شیمی کوانتومی"، ویرایش ششم، انتشارات علمی و فنی، ۱۳۸۹.
- [4] K. Collins, T. Jacks and N.P. Pavletich, "The Cell Cycle and Cancer, " *The National Academy of Sciences of The USA*, Vol. 94, pp. 2776-2778, April 1997.
- [5] J. Massague and A. C. Obenauf, "Metastatic colonization by circulating tumour cells," *NATURE*, Vol. 529, No. 17038, pp. 298-306, January 2016.
- [6] W. Hamilton, F. M. Walter, G. Rubin and R. D. Neal, "Improving early diagnosis of symptomatic cancer," *NATURE REVIEWS*, pp. 1-10, July 2016.
- [7] S. Akulapalli, "History of Cancer, ancient and modern treatment methods," *Cancer Science & Therapy*, Vol. 1, No. 2, pp. 1- 4, July 2010.
- [8] R. Shirkoohi and C. Azimi, "Neoplasia from Genetic Point of View, " *Tehran University of Medical Sciences*, Jult 2013.
- [9] M. Hollstein, L. B. Alexandrov, C. P. Wild, M. Ardin and J. Zavadi, "Base changes in tumour DNA the power to reveal the causes and evolution of cancer," *Oncogene*, pp. 1- 10, June 2016.
- [10] Mutations and Health, December 13, 2016, Genetic home reference, December 19, 2016, <https://ghr.nlm.nih.gov>.
- [11] J.D. Watson and F.H.C. Crick, "Molecular Structure of Nucleic Acids, " *Nature*, Vol. 737, No. 4356, April 1953.

- [12] K. I. Ramachandran, G. Deppa and K. Namboori, *Computational Chemistry Molecular Modeling principles and applications*, Amrita Vishwa Vidyapeetham University, Comibator, India, 2008.
- [13] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, 2rd Edition, Wiley, West Sussex, England, 2007.
- [14] “Fluid-Solid interaction analysis of conical nano-drugs conveying methotreate and folic acid using molecular mechanics approach,”
- [15] T. Vehoff, J. Kirkpatrick, K. Kremer and D. Andrienko, “Atomistic force field and electroni properties of carbazole: from monomer to macrocycle,” *phys.stat.sol*, pp. 1-5, February 2008.
- [16] Y. Orimoto, K. Liu and Y. Aoki, “Elongation method for electronic structure calculation of random DNA sequences,” *Jornal of Computational Chemistry*, pp. 2013-2113, 2015.
- [17] M. Machado et al, “Density Functional Calculation of Planar DNA Base-Pairs, ” *E-print cond-mat*, Physics, pp. 1-12, 1999.
- [18] N. Kurtia et al, “Density Functional MO Calculation fot Stacked DNA Base-Pairs with Backbones, ” *Comp. Chem*, No. 24, pp. 351-357, 2000.
- [19] J.P. Lewis et al, “Electronic-Structure Based Molecular-Dynamics Method for Large Biological Systems, ” *Phys. Rev. B*, No. 55, pp. 688
- [20] “A modeling for computing optoelectronic properties of carbon nanostructure, ”
- [21] E. Huckel, “Quantum Theoretical Contribution to The Problem of Aromatic and Non-Saturated Compounds,” *Z. Phys*, No. 76, pp. 628-648, 1932.
- [22] R. Hoffman, “An Extended Huckel Theory . I. Hydrocarbons, ” *J. Chem. Phys*, No. 39, pp. 1397-1412, 1963.
- [23] J. J. Ladik, “polymers as Solids: A Quantum Mechanical Treatment, ” *Phys. Rep*, No. 313, pp. 171-235, 1999.
- [24] N.W. Ashcroft and N. D. Mermi, “Solid State Physics, ” Holt-Saunders, New York, 1976.
- [25] C. K. Chiahng et al, “Electrical Conductivity in Doped Polyacetylene, ” *Phys. Rev. Lett*, No. 39, pp. 1098-1101, 1997.
- [26] A. J. Heeger et al, “Solitions in Conducting Polymers, ” *Rev, Mod, Phys*, No. 60, pp. 781-850, 1988.
- [27] K. Fukui, “Chemical Reaction and Electronic Orbitals, ” Maruzen, Tokyo, 1976.

- [28] J. K. Burdett, "From Bonds to Bands and Molecules to Solids, " *Prog. Solid St. Chem*, No. 15, pp. 173-255, 1984.
- [30] N. Zettili, *Quantum Mechanics*, Wiley , 2rd Edition, Jacksonville, USA, 2009.
- [31] R. S. Mulliken, "Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Function. II. Overlap Population, bond orders, and Covalent bond energies, " *J. Chem. Phys*, No. 23, pp. 1841-1846.
- [32] C. Sandorfy, "Etude Sur Le Role des Substituants et des Heteroatomes dans noyau Benzenique, " *Bull. Soci. Chim. de France*, No. 16. pp. 615-626, 1949.
- [33] Jr. Streiwieser, "Molecular Orbital Theory for Organic Chemists, " *Jhon Willey & Sons*, Inc., New York, Chapter 5, 1961.
- [34] R. S. Mulliken et al, "Formulas and Numerical Tables for Overlap Integrals, " *J. Chem. Phys*, No. 17, pp. 1248-1267, 1949.
- [35] C. J. Ballhausen et al, "Molecular Orbital Theory, " Benjamin, New York, P. 158, 1964.
- [36] A. Vela et al, "Extended Huckel Parameters from Density Functional Theory, " *J. Phys. Chem*, No. 92, pp. 5688-5693, 1988.
- [37] M. Hjort et al, "Band Resonant Tunneling in DNA Molecules, " *Phys. Rev. Lett*, No. 87, pp. 228101(1-4), 2001.
- [38] J. Hutter et al, "Nonempirical Calculation of a Hydrated RNA Duplex, " *J. Amer. Chem. Soc*, No. 118, pp. 8710-8712, 1996.
- [39] P. Carloni et al, "Platinum-Modified Nucleobase Pairs in the Solid State: a Theoretical study, " *J. Phys. Chem*, No. 100, pp. 17797-17800, 1996.
- [40] H. O. Prichard and H. a. Skinner, "The Concept of Electronegativity, " *Chem. Rev*, No. 55, pp. 745-786, 1955.
- [41] C. Nagata, "Electronic Structure of DNA, " in *Quantum Chemistry II*, Lecture Series in Biophysics, pp. 3-74, 1965. 1965, pp. 75-112.
- [42] C. Nagata, "Introduction to Quantum Biology, " 1975.
- [43] S. Yomosa, "Electronic Structures of Proteins, " in *Quantum Chemistry II*, Lecture Series in Biophysics, pp. 3-74, 1965.
- [44] H. C. C. A. Coulson et al, "The Electronic Structure of Conjugated Systems, " *VI, Proc. R. Soc*, London, 1950, pp. 196-209.

- [45] K. Iguchi, “ π Electrons in a Single strand of DNA: a Phenomenological Approach,” *Int. J. Mod. Phys. B* 18, No. 13, pp. 473-486, 2004.
- [46] K. Iguchi, “Tight-Binding Model for DNA Double Chains: Metal-Insulator Transition due to the Formation of a Double Strand of DNA,” *Int. J. Mod. Phys.*, No. 11, pp. 2405-2423, 1997.
- [47] K. Iguchi, “Semiconductor and Band Gap of a Double strand of DNA,” *J. Mod. Phys.*, No. 70, pp. 593-597, 2001.
- [48] K. Iguchi, “Extrinsic Semiconductor Character of a Double Strand of DNA: Holstein's Polarons as Donor and Acceptor,” *J. Mod. Phys.*, No. 17, pp. 2565-2578, 2003.
- [49] K. Iguchi, “Semiconductivity and Band Gap of a Double strand of DNA,” *J. Phys. Soc. Jpn.*, No. 70, pp. 593-597, 1997.
- [50] K. Iguchi, “Extrinsic Semiconductor Character of a Double Strand of DNA,” *J. Mod. Phys.*, No. 17, pp. 2565-2578, 2003.

Abstract

Cancer is a genetic-based disease. By occurring genetic mutation, the sequence of organic bases in genetic codes changed and. Considering that no definitive treatment for this disease has yet been found, further research and further studies from different perspectives can provide more comprehensive information in the diagnosis and treatment process, leading to faster and more accurate diagnosis.

In this study, we will investigate the effect of genetic mutations on several electronic and molecular features. We used Huckel theory to model the molecular structure of DNA. According to this theory, for different parts of the DNA we created the Huckel matrices. Using the Eispack library of the Fortran software, we obtained energy eigenvalues for each of the Huckel matrices. Then, by coding in Fortran and Matlab software, we created the features as dispersion sketch, density of state, group velocity and effective mass. eventually, using these features, we investigated HOMO and LUMO energy levels, energy gap and changes in these properties in some normal and mutated sequences. From these studies, we concluded that the change and displacement in a sequence of bases lead to significant changes in energy level and other features. the bases sequence of the genetic code in amino acid glutamine is CAG, we obtained HOMO energy level is equal to 1.3627 ev, whereas, if the sequence changes to CCG, the HOMO energy level is changed to 1.3935 ev. Therefore, such changes can be used to diagnose and differentiate between the structure of DNA that is mutated and the structure that is not mutated and is healthy.

Keywords: Cancer, Genetic mutation, Energy band Structure, Huckel matrix, Energy gap



Shahrood University of Technolog

Faculty of Electrical Engineering and Robatic

M.Sc Thesis in Micro and Nano Electronic Devices Engineering

Cancer Cell Detection via Molecular Electronics Methods

By:

Elahe Mohammadi Rasht Abadi

Supervisor:

Dr. Ehsan Rahimi

July, 2018