

علاوه بر مکانیک کوانتوم محاسباتی و شبیه سازی، روشهای مدل‌سازی، که ارزشی معادل یا حتی اثری بزرگتر در کاربردهای صنعتی دارند، وجود دارد. بر خلاف مدل‌های مبتنی بر مکانیک کوانتوم محاسباتی و شبیه سازی که «انرژی»، را ارزیابی می‌کنند و بر اساس آن پروسه‌های استوارند، «ترمودینامیک را پیش بینی می‌کنند، این مدل‌های نوین که بر پایه غیر «انرژی عموماً طبیعتی کیفی نگر دارند و در مطالعه فلسفه طراحیها بکار گرفته می‌شوند.

گرافیک کامپیوتری

رشد گرافیک کامپیوتری محتملاً بزرگترین مولفه فناوری انفورماتیک در گستره وسیعی از شبیه سازیهای مولکولی است.

یا خانواده (قابلیت تصویر سازی اهداف داروها) زمانی که ساختار آنها شناخته شده است ترکیبی از آنالوگهای فعال و غیرفعال در حوزه مدل‌سازی، ضروری می‌نماید. (مثلاً در ساخت شیمیایی مواد) گرافیک کامپیوتری قدمتی از آغاز ترکیب صدا و رنگ به منظور شفاف سازی پیامها، تاکنون که با هدف توسعه دانش تصویرسازی کامپیوتری برای نمایش پروسه‌های شیمیایی و بیوفیزیکی، بکار گرفته می‌شود، دارد.

«هندسه بعد»:

زمینه مهم دیگری که توسعه علمی آن اثری مهم، حداقل در شبیه‌سازی و مدل‌سازی در زیست

– فیزیک و زیست – شیمی و صنعت داروسازی بر جای خواهد گذاشت، دانش «هندسه بعد»

. است

"انتقال این حوزه از ریاضیات محض بسوی علم شیمی و سیستم‌های مولکولی بوسیله

(در اواخر دهه ۷۰ میلادی "Havel", "Kuntz", "Grippen" صورت گرفت

QSAR و NMR در ۱۹۸۸ میلادی) این تکنیک را در اندازه‌گیریهای Havel و Crippen

این پروسه را تا تحقق این علم برای مدلسازی بر هم کنش Crippen بکار گرفتند

(Crippen 1999). ماکرومولکولهای پیوندی، ادامه داد

QSR/QSPR:

سومین زمینه مدلسازی شامل ارتباط میان داده‌های آزمایشگاهی با همان خواص فیزیکی یا

می‌باشند QSR/QSPR غیر آن، در قالب سیستم مدلسازی است. این روشها که موسوم به

دارای تاریخچه‌ای طولانی در مدلسازی سیستمهای بیولوژیک می‌باشند و اکنون نیز نقش

. مؤثری در تحلیل نتایج و استفاده از نتایج مدلسازی مولکولی در صنایع شیمی دارند

: یک مثال نمونه جهت استفاده از این تکنیک‌ها این است که

نمونه‌ای را با یک سری از خواص فیزیکی در نظر بگیرید که می‌خواهید آن را بهینه

کنید) سودمندی دارو، ارتباطات آنزیمی، مقاومت کششی یک پلیمر

:چگونه آن را حل خواهید کرد

می باشد (۱۹۷۱) مبتنی "Hansch" در زمره تازه ترین روشهای حل این مسأله که متعلق به

بر ارتباط فعالیت های بیولوژیک مولکول در قالب پارامتر «آب گریزی» آن که به عنوان ثابت

اکتاتل به آب، معرفی می شود.

این روش، در طول انرژی آزاد خطی در شیمی فیزیک زیستی قرار می گیرد. (یعنی: روابط

، که انرژی آزاد (لگاریتم ثابت تعادل)، به نوع دیگری از انرژی یا خواص (Hammett(1935)

ماده که بر اساس انرژی آزاد سنجیده می شود، وابسته است

همانطور که پیشنهاد شد، ساده ترین چنین روشهایی به عنوان مدل های خطی مطرحند و

رگریسون خطی برای آن استفاده می شود. به همین ترتیب که مدل پیچیده تر می شود، مدل به

(Andrea & Kowalski 1984) سمت رگریسون غیر خطی میل می کند

(Kalayeh 1991)

به منظور توالی چنین مدل هایی، تا حصول روابطی میان خواص فیزیکی ماده و میزان فعالیت های

آن می بایستی در مدلسازی به روش «شبکه عصبی» بکار گرفته شود

علاوه بر «آب گریزی»، سایر پارامترهای مؤثر و مرتبط به عنوان متغیرهای مستقل در چنین

مدلهائی، عبارتند از

نسبت آرایش اتمها به نیروهای واندروالس و خواص الکترواستاتیک

یک روش که در برگیرنده اطلاعات ۳ بعدی در قالب یک مدل باشد مانند «آنالیز میدانهای

خوانده می شود COMFA مولکولی تطبیقی که به اختصار

COMFA: Comparative Molecular Field Analysis

در سال ۱۹۸۸ پایه گذاری شد این "Bunce" و "Cramer،"Patterson" که توسط

علاوه بر پارامترها و متغیرهای وابسته به آن عمومی می باشند و در بهینه سازی مدل مؤثرند

آن ارتباطات میان مولکولی را در جهت توجیه ساختار ماکرومولکول در ابعاد ۳ بعدی توجیه

به این معنی که نیروهای الکترواستاتیک و پتانسیلهای واندروالس محیط شده را) می کند

(.لحاظ می کند)

خوانده می شود QSAR تکنیکهای فوق به نام

QSAR: Quantitative Structure- Activity Relationship

اشاره کرد QSPR واز مهمترین تکنیکهای فوق می توان به

QSPR: Quantitative Structure – Properties Relationship

که این تکنیک زمانی که بهینه‌سازی تعدادی از خواص مکانیکی بر اساس فعالیت‌شان مطلوب

. (1995 "Katrizky", "Lobanov" & "Karelson") باشد، مورد توجه قرار می‌گیرد.

یکبار دیگر، می‌توان این عمل را در زمینه مدل‌های خطی و غیرخطی انجام داد و می‌توان

خواص متعددی از مجموعه‌ای از مولکول‌ها را در چنین مدلی لحاظ کرد. بنابراین برای

نتیجه‌گیری خواص الکترواستاتیک یا خواص الکترونی ماده، به منظور آزمایش اینکه آیا آنها

واقعاً دارای چنین روابطی هستند، مکانیک کوانتوم محاسباتی استفاده می‌شود. از آنجائیکه

هدف نهائی دستیابی به ساختار دقیق الکترونی ماده نمی‌باشد و دقت کمتر و کارائی بیشتر

روش‌های شبه تجربی (روش‌های مکانیک کوانتوم برای چنین اهدافی مطلوب) مطلوب است،

است.

استفاده از «شبه سازی» در تعیین ساختار

و تعیین ساختار X-RAY استفاده از «دینامیک مولکولی» در شناسائی ساختار به کمک

یکی از مهمترین و موفق ترین هدفها در مدلسازی مولکولی است. این روش بصورت NMR

کاملاً قاطعانه‌ای در تعیین ساختار کریستالی پروتئین و ساختار زئولیت‌های جدید مؤثر است. از

در کریستالوگرافی ماکرومولکولی جهت تعیین ساختار اتمی با X-RAY آنجائیکه داده‌های

مولکول"، - دقت بالا کافی نمی باشد، در مقابله با چنین روشی در ساختار کریستالی "کوچک استفاده از ساخت مولکول و تکنیکهای شبیه سازی آن برای پر کردن این خلاء الزامی است. که در سال ۱۹۸۷، "Brunger", "Karplus", "Kuriyan" که توسط XPLOR برنامه گام بر X-Ray نوشته شد، در جهت توسعه و ترکیب دانش دینامیک مولکولی و تکنیکهای می داشت و یک نمونه مناسب در راستای تشریح روش ترکیب این دو شاخه بود. در این متدولوژی، ساختار اولیه با استفاده از یک تابع که نتیجه گرفته شده از تفاوت‌های میان محاسبات و بازخوردهای آزمایشگاهی برداشت شده، و تابع انرژی مولکولی مکانیکی است، تعیین می شود. با استفاده از دینامیک مولکولی و دمای بالا، و جابجائی ساختاری در طی یک کمینه موضعی با تغییر در وزن انرژی مولکولی مکانیکی و سوار کردن بازخوردهای آزمایشگاهی، می توان سیستم را بسوی سازه‌ای با استریوشیمی مطلوب و حداکثر دقت که مبتنی بر نتایج آزمایشگاهی است رهنمون شد.

بر اساس مشاهدات ما، یک گروه مدل ساز مولکولی، بصورت غیر همزمان، و یک گروه (کریستالوگراف شناسی تجربی، اعلام کردند که مدلسازی مولکولی در طراحی دارو، به اندازه (کریستالوگرافی به کمک دینامیک مولکولی مؤثر نمی باشد

اهمیت مدلسازی به کمک دینامیک مولکولی در تعیین ساختار سیستمهای ماکرومولکول به

، نمود بیشتری پیدا می کند، به ویژه آنجائیکه، تعداد داده های هندسی NMR کمک ،
" & "Wiley", "Case") آزمایشگاهی مشخصاً کمتر از تعداد داده های کریستالوگرافی است
بنابراین استفاده از فناوریهای متنوع در جهت ساخت مدل ۳ بعدی (1998 "Chechester"
سازه NMR دینامیک مولکولی»، نقش مهمی در «ماده، نظیر تکنولوژیهای « هندسه بعد » یا
در مقیاس ماکرو مولکولی بازی می کند

تکیه گاهی به درون اهداف بیولوژیک

اگر ساختار ماکرومولکولی هدف معلوم باشد، ولی ارتباطات و پیچیدگیهای آن معلوم نباشد،
لازم است تا روشهای محاسباتی که با دقت بالایی ساختار و پیچیدگیهای پروتئین را پیش
بینی کنند، مد نظر قرار گیرد نه فقط برای یک پیوند بلکه برای تمام مجموعه پیوندها

"Kramer" FLEXX و برنامه ("Zou", "Sun", "Kuntz" 1999) DOCK برنامه
، از مجموعه برنامه هایی است که توانایی لحاظ کردن مجموعه ای در حدود (1999 et al.
۱۰۰/۰۰۰ پیوند به منظور شبیه سازی کامل یک ماکرومولکول هدف، را دارد

، موسوم به ("Rao" & "Olsen" 1999) در سوی دیگر این طیف، برنامه هایی نظیر برنامه
می باشند که گستره وسیعی از پیوندهای بین مولکولی را در یاخته ها با AUTODOCK
استفاده از روش مونت کارلو شبیه سازی می کنند. نیز روشهایی جهت لحاظ کردن تمام ترکیبات

که این روشها تأثیر خاصی (Kicketal.1997) و حالات حاکم بر پیوندها، توسعه یافته است در شبیه سازی ساختارها دارند.

زیست انفوماتیک و شیمی انفوماتیک

توانائی در جهت آنالیز، ساخت و جستجو در تمام رشته های ژنتیکی ارگانیزمهای متعدد، هدف تعمیم همه انواع آنالیزها در قالب بانک اطلاعاتی های بزرگ. عالی زیست انفوماتیک است. گردآوری شده از مولکولهای زیستی، هدف عالی شیمی انفوماتیک است.

هدف زیست انفوماتیک این است که کشف ژن، تابع ژن، طراحی دارو، توسعه دارو، را در قالب الگویی مناسب ترکیب کند.

زیست انفوماتیک و شیمی انفوماتیک را باید بخشی از پروسه کلان تری در نظر گرفت که

مبتنی بر فهرست گیری، ذخیره سازی، دستکاری و آنالیز گستره وسیعی از اطلاعات ژنها،

توصیف ژنها و پروتئین های سازنده است و اثری که هر یک از ریز مولکولها ممکن است بر

داشته باشد را اندازه گیری می کند RNA یا DNA

شیمی محاسباتی و زیست انفوماتیک و شیمی انفوماتیک دارای نظامی کلان و مهم می باشند

مدلسازی بخشی از حوزه دانش انفوماتیک هستند.

علوم کامپیوتر

بسیاری از محاسبات در حوزه مولکولی نیازمند منابع کامپیوتری قدرتمند است و عملاً توسعه

این محاسبات نیازمند توسعه دانش کامپیوتر است به همین ترتیب حوزه آنالیز اطلاعات نیز

ریشه در این علوم دارد.

نرم افزارهای مبتنی بر محاسبات برداری و محاسبات موازی در ۱۵ سال آینده اثری مهم در

خوشه‌های کامپیوتری در جهت توسعه محاسبات موازی. حوزه فناوری بر جا خواهند گذاشت

روبه توسعه خواهند گذاشت و حوزه صنعت و تحقیقات را متحول خواهد کرد.

در مقاله آتی، با زیرساختهای الزامی برای تحقق این روند آشنا خواهیم شد.

منابع:

1) Andrea, T., and H. Kalayeh. 1991. J. Med. Chem. v. 34. p. 2824.

2) Brunger, A.T., J. Kuriyan, and M. Karplus. 1987. Science. 235,

458.

- 3) Case, D., J. Wiley, and Chichester. 1998. NMR refinement. Encyclopedia of Computational Chemistry. P.v.R. Schleyer(ed.). p. 1866.
- 4) Cramer, R.D., D.E. Patterson, and J.D. Bunce. 1988. J. Amer. Chem. Soc. v. 110. p. 5959.
- 5) Crippen, G.M., and T.F. Havel. 1988. Distance Geometry and Molecular Conformations. Research Studies Press. Wiley. New York.
- 6) Ferrin, T.E., and T.E. Klein. 1998. Computer graphics and molecular modeling. Encyclopedia of Computational
- 7) Hammett, L.P. 1935. Chem. Rev. v. 17. 125.
- 8) Hansch, C. 1971. Drug Design, E.J. Ariens (ed.). Academic Press. New York. vol. 1, chapter 2.
- 9) Katrizky, A., V. Lobanov, and M. Karelson. 1995. Chem. Soc.

Rev. v. 24. 279.

- 10) Kowalski, B. (ed.). 1984. Chemometrics. Mathematics and Statistics in Chemistry. D. Reidel Publishing Co. Dordrecht.
- 11) Joliffe, I.T. 1986. Principal Component Analysis. Springer-Verlag. New York.
- 12) Kramer, B., G. Metz, M. Rarey, and T. Lengauer. 1999. Med. Chem. Res. 9. 463.
- 13) Kick, E.M., E.M.D.C. Roe, A.G. Skillman, G.C. Liu, T.J.A. Ewing, Y.X. Sun, I.D. Kuntz, and J.A. Ellman. 1997.
- 14) Langridge, R., T.E. Ferrin, I.D. Kuntz, and M.L. Connolly. 1981. Science. 211. p. 611.
- 15) Rao, M.S., and A.J. Olson. 1999. Proteins. Structure, Function and Genetics .34. 173.

16) Zou, X.Q., Y.X. Sun, and I.D. Kuntz. 1999. J. Amer. Chem. Soc.
121. 8033.

17) Thayer, A.M. 2000. Bioinformatics for the masses. Chem. Eng.
News. 19.