

مطالعه نظری اثر دارویی ضد ایدز برخی مشتق‌های 2-پیریدینون

مرجان رفیعی

گروه شیمی، دانشگاه پیام نور صندوق پستی 19395-3697 تهران، ایران

تاریخ دریافت: 1398/10/10 تاریخ پذیرش: 1399/11/15

ایدز یک بیماری همهگیر است که سالانه میلیون‌ها نفر در سراسر جهان به آن مبتلا می‌شوند. در این پژوهش با محاسبه ثابت‌های جفت شدن چهارقطبی هسته‌های مختلف در برخی مشتق‌های پیریدینون، اثر چگالی بار روی اتم‌های مختلف ناشی از استخلاف‌های مختلف بررسی شده است. محاسبه پارامترهای طیف‌سنجی رزونانس چهارقطبی هسته، روش موثری برای تعیین مهم‌ترین اتم برهمکنش‌دهنده داروها با ملکول هدف است. نتایج نشانگر آنست که اتم‌های اکسیژن کربنیل و نیتروژن حلقه، نقش مهمی در فعالیت دارویی ضد ایدز در این ترکیب‌ها دارند و مشتق‌های مختلف پیریدینون با استخلاف‌های مختلف، به علت تغییر چگالی بار روی این اتم‌ها، ویژگی‌های دارویی متفاوتی از خود نشان می‌دهند. در ملکول‌های 11 تا 15 که مقدار IC_{50} کم و به عبارتی فعالیت دارویی بالاتری از خود نشان داده‌اند، مقدار ثابت جفت‌شدن چهارقطبی هسته‌نیتروژن حدود 200 کیلوهرتز، نسبت به دیگر ملکول‌های بررسی‌شده، کمتر است. همچنین در این ترکیب‌ها، اتم اکسیژن دارای ثابت جفت شدن چهارقطبی بزرگتری (در حدود 500 کیلوهرتز) نسبت به دیگر مشتق‌های بررسی‌شده است. با توجه به این‌که میزان ثابت‌های جفت شدن چهارقطبی هسته‌های نیتروژن و اکسیژن با میزان چگالی بار روی این اتم‌ها نسبت عکس دارد و براساس یافته‌های این بررسی پیش‌بینی می‌شود در سازوکار عمل دارویی این ترکیب‌ها، نیتروژن یک مرکز الکترون‌دهنده و اکسیژن یک مرکز الکترون‌گیرنده باشد و استخلاف‌هایی که چگالی بار روی نیتروژن را بیشتر و چگالی بار روی اکسیژن را کمتر کنند، باعث افزایش فعالیت دارویی این ترکیب‌ها می‌شوند. تمام محاسبه‌ها در سطح محاسبه‌های *B3LYP/6-311G* و با استفاده از نرم‌افزار گوسین 09 انجام شد.

کلید واژه: داروی ضد ایدز، طیف‌سنجی رزونانس چهارقطبی هسته، پیریدینون، نظریه تابعی چگالی

مقدمه

دارویی آن را آسان‌تر می‌کند و راه را برای آزمایش‌های تجربی هدفمند روی داروها هموار می‌سازد. افزون بر این، قادر خواهیم بود ساختارهای ملکولی با قدرت دارویی بیشتر و کارآمدتر را پیشنهاد دهیم تا با آزمایش‌های تجربی بیشتر بررسی شود. یکی از سنج‌های بسیار حساس که به چگونگی توزیع بار در ملکول وابسته است و می‌تواند معیاری از میزان چگالی بار روی اتم‌ها باشد، سنج‌های ثابت‌های جفت شدن چهارقطبی اتم‌هاست [9-11]. اساس طیف‌سنجی رزونانس چهارقطبی هسته بر پایه برهمکنش گرادیان میدان الکتریکی اطراف هسته و گشتاور چهارقطبی الکتریکی هسته استوار است و اتم‌های با هسته‌های غیرکروی که دارای گشتاور چهارقطبی الکتریکی هستند، می‌توانند در طیف‌سنجی رزونانس چهارقطبی هسته مورد مطالعه قرار گیرند.

در این پژوهش، برخی مشتق‌های 2-پیریدینون که فعالیت دارویی ضد ایدز دارند، بررسی و با استفاده از اصول شیمی محاسباتی و نرم‌افزار گوسین 09 [12]، ارتباط بین چگالی بار این ترکیب‌ها و میزان بازدارندگی آنها تعیین می‌شود.

چگالی بار اطراف هسته‌ها به میزان قابل توجهی به ساختار مولکول بستگی دارد و تعیین چگالی بار اطراف هسته‌ها، اطلاعات ساختاری زیادی را در مورد مولکول‌ها به ما خواهد داد.

برهمکنش چهار قطبی الکتریکی

هنگامی که یک هسته غیرکروی با توزیع نامتقارن بار الکتریکی احاطه شده باشد، بین گشتاور چهارقطبی هسته و گرادیان میدان الکتریکی، برهمکنش الکترواستاتیکی ایجاد می‌شود و این برهمکنش اساس طیف‌سنجی رزونانس چهارقطبی هسته است [13]. هسته‌های غیرکروی که عدد کوانتومی اسپین بزرگتر از 1/2 دارند، به علت داشتن گشتاور چهارقطبی الکتریکی (Q) قادرند با گرادیان میدان الکتریکی برهمکنش داشته باشند. گرادیان میدان الکتریکی مشتق دوم پتانسیل الکتریکی است.

امروزه یافتن راهی موثر برای مقابله با ویروس HIV به عنوان عامل بیماری ایدز، زمینه‌پژوهش بسیاری از دانشمندان است. هرچند بازدارنده‌های مختلفی در مرحله‌های مختلف زندگی ویروس HIV وجود دارد اما بازدارنده‌های پروتئاز و آنزیم تکثیر معکوس، برای مقابله با این بیماری کاربردهای فراوان‌تری دارند [1-3].

تکثیر معکوس به معنی عبور از ژنوم RNA به ملکول DNA دو رشته‌ای است. این فرایند برخلاف فرایندهای شناخته شده تبدیل DNA به RNA است و عبارت معکوس به همین دلیل استفاده می‌شود. آنزیم تکثیر معکوس که مسئول این تبدیل است، هدف مهمی در داروهای ضد ویروس ایدز است. برخی نوکلئوتیدها با اخلاص در کار این آنزیم، مانع تبدیل RNA به DNA می‌شوند، و ویروس بی‌اثر می‌شود. هرچند به علت اثرهای جانبی و سمیت این نوکلئوتیدها، مشکل‌هایی در کاربرد گسترده آنها وجود دارد.

بازدارنده‌های غیر نوکلئوتیدی، گروهی از بازدارنده‌های ویروس HIV هستند که با اخلاص در عملکرد آنزیم تکثیر معکوس، جلوی فعالیت آن را می‌گیرند [4-6]. از جمله این ترکیب‌ها می‌توان به مشتق‌های پیریدینون اشاره کرد. اثرهای دارویی و ویژگی بازدارندگی برخی مشتق‌های پیریدینون روی آنزیم تکثیر معکوس بررسی و تایید شده است [7 و 8].

دانستن چگونگی توزیع بار در ملکول‌ها و نیز تعیین چگالی بار روی اتم‌ها در یک ملکول، روش مفیدی برای پی بردن به سازوکار عمل داروها و نیز اتم برهمکنش‌دهنده داروها با ملکول هدف است.

مبانی شیمی محاسباتی و استفاده از نرم‌افزارهای شیمی، بررسی ساختار ملکول‌های دارو و پیدا کردن ارتباط بین ساختار دارو و فعالیت

[21-23]. در روش‌های نظریه تابعی چگالی به جای تابع موج در روش هارتری فاک، از چگالی الکترونی استفاده می‌شود. این پژوهش بر اساس محاسبات مکانیک کوانتوم و با استفاده از نرم افزار گوسین 09 [12] در سطح محاسباتی B3LYP/6-311G* انجام شد.

ملکول‌های مطالعه‌شده در این پژوهش بر اساس ساختارهای کلی نشان داده شده در شکل 1 و استخلاف‌های موجود در جدول 1، با استفاده از نرم‌افزار گوسین 09 رسم و همه ساختارها بدون هیچ محدودیتی بهینه شدند. از ساختارهای بهینه به عنوان ورودی‌های محاسباتی پارامترهای چهارقطبی هسته‌ها استفاده شد. با استفاده از نرم‌افزار گوسین 09، اجزاء تنسور گرادیان میدان الکتریکی و سپس ثابت‌های جفت شدن چهارقطبی اتم‌های هیدروژن، اکسیژن و نیتروژن تعیین شد. برای این منظور، از گشتاور چهارقطبی الکتریکی هسته‌ها استفاده شد [24].

$$Q(2_H) = 2.86 mb, Q(17_O) = 25.58 mb, Q(14_N) = 20.44 mb$$

گفتنی است چون پیوند فقط وابسته به الکترون‌هاست، می‌توان به جای اتم‌های هیدروژن دوتریم فرض کرد و چگالی بار روی اتم‌های هیدروژن را تعیین نمود [25].

محاسبه ثابت جفت شدن چهارقطبی هسته

ثابت جفت شدن چهارقطبی هسته‌ها (χ)، طبق رابطه زیر با استفاده از گرادیان میدان الکتریکی (q_{zz}) محاسبه می‌شود:

$$\chi = \frac{e^2 Q q_{zz}}{h} \quad (3)$$

گشتاور چهارقطبی الکتریکی (Q)، معیاری از میزان انحراف هسته از تقارن کروی، e بار الکترون و h ثابت پلانک است. عناصر قطری تنسور گرادیان میدان الکتریکی از چگونگی توزیع بار در مولکول حاصل شده‌اند، بنابراین، مقدارهای χ که با استفاده از همین عناصر قطری به دست می‌آیند، حساسیت بسیار بالایی به چگالی بار الکتریکی دارد و به‌وسیله آنها، ترکیب اتم‌ها در پیوندهای شیمیایی و به طرز شگفت‌انگیزی چگونگی پیکربندی مولکول‌ها و ساختار گروه‌ها در ترکیب‌های شیمیایی مشخص می‌شود. به عبارت دیگر، با توجه به این که وضعیت قرار گرفتن و موقعیت اتم در مولکول، در مقدار ثابت جفت شدن چهارقطبی هسته‌ها نقش اساسی دارد، بنابراین محاسبه ثابت جفت شدن چهارقطبی هسته‌های چهارقطبی، یک ابزار قدرتمند و مفید جهت تعیین چگونگی توزیع بار در مولکول‌هاست و ثابت‌های جفت شدن چهارقطبی مربوط به یک هسته، در مولکول‌های مختلف به علت یکسان نبودن گرادیان میدان الکتریکی مقدارهای متفاوتی دارند.

نتایج و بحث روی نتایج

با توجه به شیوع ایدز در جهان، مهار آن با داروهای مختلف و در مرحله‌های مختلف چرخه زندگی ویروس HIV، مورد توجه پژوهشگران قرار دارد. از جمله این داروها می‌توان به بازدارنده‌های آنزیم تکثیر

$$V_i = \frac{\partial^2 V}{\partial i^2} \quad (i = x, y, z) \quad (1)$$

انرژی برهمکنش بین گشتاور چهارقطبی هسته و گرادیان میدان الکتریکی از رابطه زیر به دست می‌آید:

$$E_Q = \frac{1}{6} \sum_{i,j=x,y,z} V_{ij} Q_{ij} \quad (2)$$

V_{ij} تنسور گرادیان میدان الکتریکی Q_{ij} تنسور گشتاور چهارقطبی الکتریکی هسته است [14 و 15].

نکته مهم در طیف‌سنجی رزونانس چهارقطبی هسته این است که گشتاور چهارقطبی الکتریکی هسته غیرکروی تحت تاثیر میدان مغناطیسی خارجی قرار نمی‌گیرد. همین ویژگی باعث به وجود آمدن تفاوت‌هایی بین گشتاور دوقطبی مغناطیسی و گشتاور چهارقطبی الکتریکی می‌شود. گشتاور دوقطبی مغناطیسی با میدان مغناطیسی خارجی برهمکنش قوی دارد. اما گشتاور چهارقطبی الکتریکی با گرادیان میدان الکتریکی برهم‌کنش دارد [16 و 17]. با توجه به این که گرادیان میدان الکتریکی در محل هسته‌ها، به‌طور عمده در نتیجه یک میدان داخلی است و این میدان داخلی توسط الکترون‌ها به ویژه الکترون‌های نزدیک به هسته ایجاد می‌شود، مقدار گرادیان میدان الکتریکی اطراف هسته چهارقطبی به ساختار موضعی ترکیب بستگی زیادی دارد. برهمکنش میان گرادیان میدان الکتریکی در محل هسته‌های چهارقطبی و گشتاور چهارقطبی به جهت‌گیری اسپین هسته وابسته است. بیشتر ریزه‌کاری‌های کار در بررسی برهمکنش‌های چهارقطبی، مربوط به شناختن جمله‌هایی در هامیلتونی است که آن جمله‌ها سهم جهت‌گیری‌های اسپین هسته را بیان می‌کنند. ثابت جفت‌شدن چهارقطبی هسته برای هسته‌های چهارقطبی، جفت‌شدن میدان الکتریکی حاصل از بارهای الکتریکی به ویژه الکترون‌های داخلی و گشتاور چهارقطبی الکتریکی هسته را توصیف می‌کند.

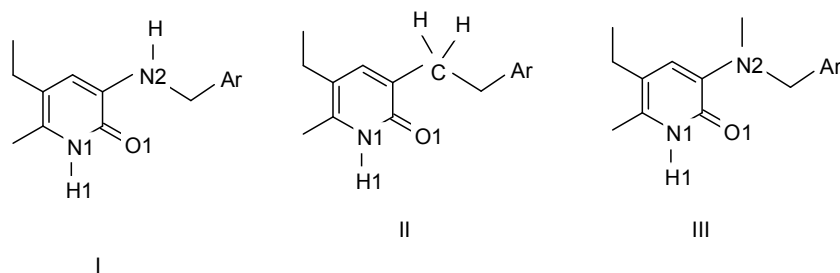
شیمی محاسباتی از حدود نیم قرن پیش با کارهای نظری که بر روی مولکول‌های کوچک انجام شد، شروع شد و سپس به سامانه‌های بزرگ و چندجزئی رسید. در حال حاضر، با توجه به قدرت و انعطاف‌پذیری بسیار زیاد رایانه‌ها، اصول اساسی مکانیک کلاسیک و مکانیک کوانتوم، به صورتی به‌کار برده می‌شود که مسائل مربوط به سامانه‌های مولکولی پیچیده، ساختار و عملکرد آنها قابل بررسی و تحلیل باشد.

پارامترهای محاسبه‌شده ثابت‌های جفت شدن چهارقطبی هسته‌های چهارقطبی در ملکول‌های مطالعه‌شده، معیار بسیار دقیق و حساسی برای تعیین اتم برهمکنش‌دهنده دارو با ملکول هدف است که از این راه می‌توان ترکیب‌هایی با اثرهای بازدارندگی بیشتر و کارایی بهتر پیشنهاد داد.

روش محاسباتی

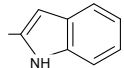

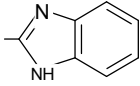

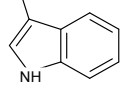

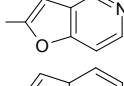
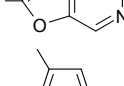


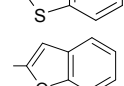
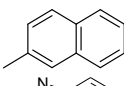
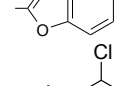
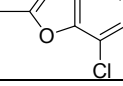

روش‌های اساسی از جمله روش‌های تمام کوانتومی هستند که درستی محاسبه‌ها در آنها بسیار بالاست. به این روش‌ها، روش‌های کامل نیز می‌گویند، زیرا تمام برهمکنش‌ها در آنها در نظر گرفته می‌شود. این روش‌ها بسیار وقت‌گیر هستند و به‌طور منظم و مشخص قابلیت بهبود دارند. در این روش‌ها، به هیچ وجه از داده‌های تجربی استفاده نمی‌شود [18-20].

روش استفاده‌شده در این پژوهش، روش نظریه تابعی چگالی است



شکل 1. ساختار کلی I و II و III ملکول های مطالعه شده.

جدول 1. مقدارهای IC₅₀ و ثابت های جفت شدن چهار قطبی محاسبه شده آنها در ملکول های مطالعه شده

ملکول	ساختار کلی	استخلاف/Ar	$\chi(O1)$ /MHz	$\chi(N1)$ /MHz	$\chi(H1)$ /KHz	$\chi(N2)$ /MHz	IC ₅₀ ^a
1	I		8/48	3/46	252/90	5/43	4/40
2	I		8/45	3/46	253/14	5/38	5/33
3	I		8/47	3/46	252/77	5/54	7/58
4	I		8/43	3/46	253/02	5/36	15/0
5	I		8/47	3/45	252/64	5/31	22/5
6	I		8/44	3/46	252/95	5/48	29/0
7	I		8/44	3/46	252/77	5/56	32/3
8	I		8/45	3/46	252/73	5/57	105
9	I		8/45	3/46	253/12	5/42	145
10	I		8/45	3/46	252/86	5/41	300
11	II		8/92	3/26	252/45	-	0/37
12	II		8/93	3/27	252/62	-	0/077
13	III		8/96	3/38	252/09	6/00	0/44
14	III		8/95	3/37	251/94	6/21	0/021
15	III		8/95	3/36	251/97	6/20	1/05

^a مقدارهای تجربی از مرجع [7] گرفته شده است.

را دارند و N1 به عنوان یک مرکز الکترون دهنده و O1 به عنوان یک مرکز الکترون گیرنده در سازوکار عمل این داروها موثر هستند.

بررسی نتیجه محاسبه‌های اوربیتال پیوندی طبیعی

در ادامه، برای بررسی بیشتر نحوه توزیع بار روی اتم‌ها در ملکول‌های مورد مطالعه، تجزیه و تحلیل اوربیتال پیوندی طبیعی (NBO) انجام شد. محاسبه‌های اوربیتال پیوندی طبیعی ابزاری مفید برای محاسبه ویژگی‌های مولکولی مانند هیبرید شدن و برهمکنش بین اتم‌ها و مولکول‌ها با دقت بالاست. در تجزیه و تحلیل اوربیتال پیوندی طبیعی، بیشتر بر روی انرژی پایداری یعنی $E^{(2)}$ محاسبه شده، تمرکز می‌شود. انرژی پایداری می‌تواند توسط نظریه اختلال مرتبه دوم، به عنوان نمونه، برای برهمکنش‌های دهنده-پذیرنده $\sigma_i^* - \sigma_j$ و ... تخمین زده شود. چنین تجزیه و تحلیلی با بررسی همه برهمکنش‌های ممکن بین اوربیتال‌های پیوندی طبیعی از نوع لوپیس پر (دهنده) و از نوع غیرلوپیس خالی (پذیرنده) انجام و انرژی‌های اختلال مرتبه دوم تخمین زده می‌شود. محاسبه‌های اوربیتال پیوندی طبیعی با نرم‌افزار گوسین 09 و در سطح محاسبه‌های *B3LYP/6-311G انجام شد. انرژی پایداری $E^{(2)}$ با عبارت زیر به دست می‌آید:

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F_{ij}^2}{\varepsilon_i - \varepsilon_j} \quad (4)$$

q_i جمعیت طبیعی NBO(i) دهنده، F_{ij} عنصر غیرقطری ماتریس فوک در مبنا NBO، ε_i و ε_j انرژی‌های اوربیتال‌های پیوندی طبیعی دهنده و پذیرنده هستند. مهم‌ترین برهمکنش بین اوربیتال‌های دهنده الکترون (i) و اوربیتال‌های پذیرنده الکترون (j) و انرژی پایداری (انرژی اختلال مرتبه دوم) بین آن‌ها برای ملکول‌های 11 تا 15، به عنوان ملکول‌های فعال با ملکول‌های 1 و 7 تا 10، در جدول 2 آورده شده‌است. لازم به یادآوری است، شمارگذاری اتم‌های موجود در جدول مذکور بر اساس شکل 1 است.

در جدول 2، مهم‌ترین برهمکنش‌های مربوط به ملکول‌های 11 تا 15 که فعالیت دارویی بالایی دارند، با ملکول‌های 1 و 7 تا 10 که فعالیت دارویی چندانی از خود نشان نمی‌دهند، مقایسه شده است. مشاهده می‌شود که برهمکنش $\sigma^*(C-O1) \rightarrow LP N1$ که منجر به انتقال بار از N1 به O1 می‌شود، در ترکیب‌های فعال (11 تا 15) حدود 10 کیلوکالری ضعیف‌تر از این برهمکنش، در ترکیب‌های غیرفعال بررسی شده، است.

همچنین انرژی برهمکنش $\sigma^*(C-N1) \rightarrow LP O1$ در ترکیب‌های فعال‌تر، حدود 2 تا 3 کیلوکالری از ترکیب‌های غیرفعال بیشتر است. این برهمکنش‌ها باعث بیشتر بودن چگالی بار روی N1 و نیز کاهش چگالی بار روی O1 در ترکیب‌های فعال می‌شود. بر اساس محاسبه‌های ثابت‌های جفت شدن چهارقطبی هسته‌ها در همین پژوهش، اتم‌های N1 و O1 به عنوان مهم‌ترین اتم‌های برهمکنش دهنده دارو با ملکول هدف تعیین شدند به نحوی که در سازوکار عمل دارویی، اتم N1 یک مرکز الکترون دهنده و اتم O1 به عنوان یک مرکز الکترون گیرنده عمل می‌کند. نتایج محاسبه‌های اوربیتال پیوندی طبیعی، نتایج قبلی را تایید می‌کند.

معکوس این ویروس اشاره کرد. برخی مشتق‌های پیریدینون به عنوان بازدارنده‌های این آنزیم، اثرهای دارویی قابل ملاحظه‌ای از خود نشان داده‌اند. در این پژوهش، با استفاده از اصول شیمی محاسباتی و محاسبه ثابت‌های جفت شدن چهارقطبی هسته‌ها، سعی در تعیین اتم برهمکنش دهنده دارو با ملکول هدف و سازوکار عمل آنها نموده‌ایم.

ساختار کلی ترکیب‌های مطالعه شده در شکل 1 نشان داده شده‌است. ملکول‌های مطالعه‌شده دارای ساختار کلی I، II یا III هستند که نوع استخلاف‌های متفاوت Ar در جدول 1 مشخص شده‌است.

بررسی نتایج جدول 1 نشان می‌دهد که میزان بازدارندگی ترکیب‌های مطالعه شده، با میزان بار روی اتم نیتروژن شماره 1 (N1) و نیز اتم اکسیژن شماره 1 (O1) ارتباط مستقیم دارد (شماره اتم‌ها در شکل 1 مشخص شده‌است). بر اساس اعداد گزارش شده در جدول 1، ترکیب‌هایی که مقدار عددی IC_{50} کوچکتری دارند، دارای مقدار ثابت جفت شدن چهارقطبی محاسبه‌شده N1 کوچکتری از بقیه ملکول‌ها هستند و ملکول‌های 11، 12، 13، 14 و 15 که مقدار IC_{50} کوچکتر از 2 از خود نشان داده‌اند، مقدار ثابت جفت-شدن چهارقطبی هسته N1 در آنها حدود 3/30 مگاهرتز است، در صورتی که میانگین مقدارهای ثابت جفت-شدن محاسبه‌شده برای هسته N1 در بقیه ترکیب‌های بررسی‌شده، حدود 3/50 مگاهرتز است. به عبارت دیگر، در ترکیب‌های فعال‌تر دارویی، ثابت جفت-شدن محاسبه‌شده برای هسته N1 حدود 200 کیلوهرتز، نسبت به دیگر ملکول‌های مطالعه‌شده، کمتر است و این نشان‌دهنده چگالی بار بالای N1 در این ترکیب‌هاست. همچنین، مقدارهای محاسبه شده ثابت جفت-شدن چهارقطبی اتم هیدروژن متصل به N1 که با H1 نشان داده شده‌است نیز تاییدی بر این ادعاست. همان‌گونه که نتایج جدول 1 نشان می‌دهد، ثابت‌های جفت-شدن چهارقطبی اتم H1 در ترکیب‌های فعال‌تر، کوچکتر است و این نشانه انتقال بار بیشتر از هیدروژن به نیتروژن و کاهش چگالی بار H1 و افزایش چگالی بار N1 در ترکیب‌های فعال‌تر است. علاوه بر موارد بالا، نتایج جدول نشان می‌دهد که اتم O1 نیز نقش کلیدی در میزان فعالیت دارویی این ترکیب‌ها دارد و در ملکول‌های 11، 12، 13، 14 و 15 که فعالیت دارویی بیشتری دارند (مقدار IC_{50} کمتر)، اتم اکسیژن شماره 1 (O1) دارای ثابت جفت شدن چهارقطبی بزرگتری (در حدود 9 مگاهرتز) هستند.

در صورتی که در دیگر ترکیب‌های بررسی‌شده که دارای ساختار کلی I و فعالیت دارویی کمی هستند، میانگین مقدارهای ثابت جفت شدن محاسبه شده برای O1، حدود 8/5 مگاهرتز است. بیشتر بودن 500 کیلوهرتزی میانگین مقدارهای ثابت جفت-شدن محاسبه‌شده برای O1 در ترکیب‌های فعال‌تر، نشانه چگالی بار کمتر O1 در این ترکیب‌هاست.

گفتنی است در اتم‌هایی که دارای زوج الکترون غیرپیوندی هستند (مانند اکسیژن و نیتروژن)، افزایش چگالی بار روی آنها باعث مقارن شدن توزیع بار روی آنها و در نتیجه کمتر شدن ثابت جفت شدن چهارقطبی در آنها می‌شود. به عبارت دیگر، میزان چگالی بار و میزان ثابت جفت شدن چهارقطبی آنها با یکدیگر نسبت معکوس دارد. بنابراین به نظر می‌رسد سازوکار عمل این داروها با آنزیم تکثیر معکوس به گونه‌ایست که هرچه اتم N1 چگالی بار بیشتری داشته باشد و چگالی بار اتم O1 کمتر باشد، توانایی آنها برای واکنش با این آنزیم بیشتر می‌شود. بنابراین، در سازوکار اثر این ترکیب‌ها، دو اتم N1 و O1 بیشترین نقش

جدول 2. بخشی از انرژی‌های پایداری محاسبه‌شده اوربیتال‌های طبیعی و مقایسه ترکیب‌های فعال و غیرفعال دارویی

ملکول	برهمکنش (donor→acceptor)	E ⁽²⁾ (kcal mol ⁻¹)	ملکول	برهمکنش (donor→acceptor)	E ⁽²⁾ (kcal mol ⁻¹)
	$\sigma(\text{C-C}) \rightarrow \sigma^*(\text{C-O1})$	24/6		$\sigma(\text{C-C}) \rightarrow \sigma^*(\text{C-O1})$	23/35
	LP O1→ $\sigma^*(\text{C-C})$	17/49		LP O1→ $\sigma^*(\text{C-C})$	17/06
1	LP O1→ $\sigma^*(\text{C-N1})$	24/99	11	LP O1→ $\sigma^*(\text{C-N1})$	27/29
	LP N1→ $\sigma^*(\text{C-O1})$	57/98		LP N1→ $\sigma^*(\text{C-O1})$	49/96
	LP N1→ $\sigma^*(\text{C-C})$	37/49		LP N1→ $\sigma^*(\text{C-C})$	43/09
	$\sigma(\text{C-C}) \rightarrow \sigma^*(\text{C-O1})$	24/25		$\sigma(\text{C-C}) \rightarrow \sigma^*(\text{C-O1})$	23/26
	LP O1→ $\sigma^*(\text{C-C})$	17/44		LP O1→ $\sigma^*(\text{C-C})$	17/07
7	LP O1→ $\sigma^*(\text{C-N1})$	24/97	12	LP O1→ $\sigma^*(\text{C-N1})$	27/32
	LP N1→ $\sigma^*(\text{C-O1})$	58/20		LP N1→ $\sigma^*(\text{C-O1})$	49/83
	LP N1→ $\sigma^*(\text{C-C})$	37/27		LP N1→ $\sigma^*(\text{C-C})$	43/11
	$\sigma(\text{C-C}) \rightarrow \sigma^*(\text{C-O1})$	24/22		$\sigma(\text{C-C}) \rightarrow \sigma^*(\text{C-O1})$	21/11
	LP O1→ $\sigma^*(\text{C-C})$	17/47		LP O1→ $\sigma^*(\text{C-C})$	17/83
8	LP O1→ $\sigma^*(\text{C-N1})$	25/0	13	LP O1→ $\sigma^*(\text{C-N1})$	26/05
	LP N1→ $\sigma^*(\text{C-O1})$	58/15		LP N1→ $\sigma^*(\text{C-O1})$	52/57
	LP N1→ $\sigma^*(\text{C-C})$	37/32		LP N1→ $\sigma^*(\text{C-C})$	40/26
	$\sigma(\text{C-C}) \rightarrow \sigma^*(\text{C-O1})$	24/34		$\sigma(\text{C-C}) \rightarrow \sigma^*(\text{C-O1})$	20/90
	LP O1→ $\sigma^*(\text{C-C})$	17/42		LP O1→ $\sigma^*(\text{C-C})$	17/89
9	LP O1→ $\sigma^*(\text{C-N1})$	24/89	14	LP O1→ $\sigma^*(\text{C-N1})$	26/02
	LP N1→ $\sigma^*(\text{C-O1})$	58/28		LP N1→ $\sigma^*(\text{C-O1})$	52/51
	LP N1→ $\sigma^*(\text{C-C})$	37/05		LP N1→ $\sigma^*(\text{C-C})$	40/28
	$\sigma(\text{C-C}) \rightarrow \sigma^*(\text{C-O1})$	24/46		$\sigma(\text{C-C}) \rightarrow \sigma^*(\text{C-O1})$	20/83
	LP O1→ $\sigma^*(\text{C-C})$	17/40		LP O1→ $\sigma^*(\text{C-C})$	17/90
10	LP O1→ $\sigma^*(\text{C-N1})$	24/92	15	LP O1→ $\sigma^*(\text{C-N1})$	26/05
	LP N1→ $\sigma^*(\text{C-O1})$	58/23		LP N1→ $\sigma^*(\text{C-O1})$	52/33
	LP N1→ $\sigma^*(\text{C-C})$	37/22		LP N1→ $\sigma^*(\text{C-C})$	40/44

نتیجه‌گیری

با انتخاب سطح محاسبه ای مناسب، می‌توان ثابت‌های جفت شدن چهارقطبی هسته‌ها را با دقت بالایی محاسبه کرد. ثابت‌های جفت شدن چهارقطبی هسته‌ها، پارامترهای بسیار حساسی نسبت به ساختار ملکول هستند و با تغییر چگالی بار روی اتم، تغییر می‌کنند. با محاسبه ثابت‌های جفت شدن چهارقطبی هسته‌ها، می‌توان ارتباط بین چگالی بار روی اتم‌ها و میزان فعالیت دارویی آنها را بررسی کرد.

مشق‌های پیریدینون مطالعه‌شده، داروهای ضدایدز هستند که میزان بازدارندگی آنها به چگالی بار روی اتم‌های N1 و O1 بستگی دارد و به عبارتی این اتم‌ها، مهم‌ترین اتم‌های برهم‌کنش دهنده دارو با ملکول هدف هستند. سازوکار عمل بازدارندگی مشق‌های پیریدینون، به گونه‌ایست که اتم N1 یک مرکز الکترون‌دهنده و O1 یک مرکز الکترون‌گیرنده است. بر اساس محاسبه‌های اوربیتال پیوندی طبیعی، برهم‌کنش $\sigma^*(C-O1) \rightarrow LP N1$ که منجر به انتقال بار از N1 به O1 می‌شود، در ترکیب‌های فعال (11 تا 15) حدود 10 کیلوکالری ضعیف‌تر از این برهم‌کنش در ترکیب‌های غیر فعال بررسی‌شده، است.

مراجع

- 12) M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, V.G. Zakrzewski, J.A. Montgomery, Jr, R.E. Stratmann, J.C. Burant, S. Dapprich, J.M. Millam, A.D. Daniels, K.N. Kudin, M.C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G.A. Petersson, P.Y. Ayala, P.Y. Cui, K. Morokuma, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J. Cioslowski, J.V. Ortiz, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P.M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, J.L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E.S. Replogle, J.A. Pople, Gaussian 09 Gaussian, inc., Pittsburgh, pa., 2009.
- 13) J.D. Graybeal, Molecular Spectroscopy, McGraw_Hill, Singapore, 1988.
- 14) C.P. Slichter, Principles of Magnetic Resonance, Springer, New York, 1992.
- 15) E.A.C. Lucken, Nuclear Quadrupole Coupling Constant, Academic Press, London, 1969.
- 16) M.H. Cohen, F. Reif, Solid State Phys. 5 (1957) 321.
- 17) A.R. Leach, Molecular Modeling Principles and Applications, Longman, Singapore, 1997.
- 18) F. Jensen, Introduction to Computational Chemistry, Wiley. Chichester, UK, 1999.
- 19) B. Nagy, F. Jensen, Reviews in Computational Chemistry, John Wiley & Sons, Inc., 2017.
- 20) Jr. S. Profeta, Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology. John Wiley & Sons, New York, 1998.
- 21) S.S. Yi, E.L. Reichert, M.C. Holthausen, W. Koch, J.C. Weisshaar, Chem. Eur. J. 6 (2000) 2232.
- 22) W. Koch, R.H. Hertwig, Encyclopedia of Computational Chemistry, Wiley, New York, 1998
- 23) O.N. Ventura, M. Kieninger, K. Irving, Adv. Quantum Chem. 28 (1997) 293.
- 24) P. Pyykko, Mol. Phys. 99 (2001) 1617.
- 25) M.A. Rafiee, J. Comput. Theor. Nanosci. 9 (2012) 2021.
- 1) A.S. Dimoglo, M.Y. Gorbachov, T.I. Lesnik, M. Saracoglu, Y. Güzel, Curr. Med. Chem. 4 (1997) 23.
- 2) M. Saracoglu, S.G. Kandemirli, A. Basaran, H. Sayiner, F. Kandemirli, Curr. HIV Res. 9 (2011) 300.
- 3) F. Kandemirli, V. Kovalishyn, S.G. Kandemirli, Curr. HIV Res. 5 (2007) 449.
- 4) A.S. Debnath, L. Radigan, S. Jiang, F. Lindsley, J. Med. Chem. 42 (1999) 3203.
- 5) H.M. Temin, S. Mizutani, Nature 226 (1970) 1211.
- 6) F. Kandemirli, M. Saracoglu, V. Kovalishyn, Mini-Rev. Med. Chem. 5 (2005) 479.
- 7) H.S. Sayiner, M. Lawar, A. Dimoglo, M. Saracoglu, M.A. Basaran, F. Kandemirli, Virol. Res. Rev. 1 (2017) 1.
- 8) K.L. Van, C. Cauvin, S. Phane de Walque, B. Georges, S. Boland, V. Martinelli, D. Demonte, F. Durant, L. Hevesi, C.V. Lint, J. Med. Chem. 52 (2009) 3636.
- 9) M.A. Rafiee, N.L. Hadipour, H. Naderi-manesh, J. Chem. Inf. Model. 45 (2005) 366.
- 10) M.A. Rafiee, Phys. Chem. Res. 5 (2017) 681.
- 11) M.A. Rafiee, T. Partoee, Bull. Korean Chem. Soc. 32 (2011) 208.