

کاربرد نرم افزارهای تخصصی در شیمی محاسباتی و طراحی دارو

تاریخ دریافت مقاله: بهمن ۱۳۹۹

تاریخ پذیرش مقاله: اسفند ۱۳۹۹

سیده طاهره سادات احمدی

نام نویسنده مسئول:

سیده طاهره سادات احمدی

چکیده

امروزه اهمیت به کارگیری تکنولوژی در پیشبرد سریع تر، دقیق تر و با کیفیت تر امور در زمینه های مختلف بر کسی پوشیده نیست. از این رو ورود تکنولوژی و نرم افزارهای قدرتمند و کارآمد به حوزه ی شیمی محاسباتی باعث افزایش چشم گیر سرعت و دقت محاسبات گردیده است. در این تحقیق سعی بر آن شده تا پاره ای از نرم افزارهایی تخصصی شیمی و نرم افزارهای عمومی که غالباً به سادگی در اختیار کاربران قرار میگیرند و کارایی های بسیاری در زمینه های گوناگون علم شیمی و به خصوص شاخه طراحی دارو دارند را معرفی و مختصری از کارکردها توضیح داده شود. از مزایای استفاده از نرم افزار برای امر مهم و پرکاربرد طراحی دارو به روش CADD، کاهش تعداد مولکول های ساخته شده و بالا بردن سرعت آزمایشات با نتایج قابل اعتماد می باشد. در ادامه به معرفی ابزارهایی برای انجام داکینگ مولکولی، بررسی آزمون های معنی دار، رسم منحنی و استخراج اطلاعات از آن، رگرسیون، طراحی آزمایش و ترسیم مولکول ها پرداخته می شود.

واژگان کلیدی: شیمی محاسباتی، طراحی دارو، داکینگ مولکولی، آزمون های معنی دار، رگرسیون.

مقدمه

شیمی محاسباتی، دانشی است که به بررسی پارامترهای ساختاری و ترمودینامیکی مولکول ها، پیش بینی فرایندها و واکنش های شیمیایی می پردازد. اطلاعات به دست آمده از طریق محاسبات را که با استفاده از نرم افزارهای مختلف به دست می آید، می توان در واقعیت و در سطح آزمایشگاهی به کار برد و به درک جدید و عمیق تری از ماهیت مواد و واکنش ها رسید [1].

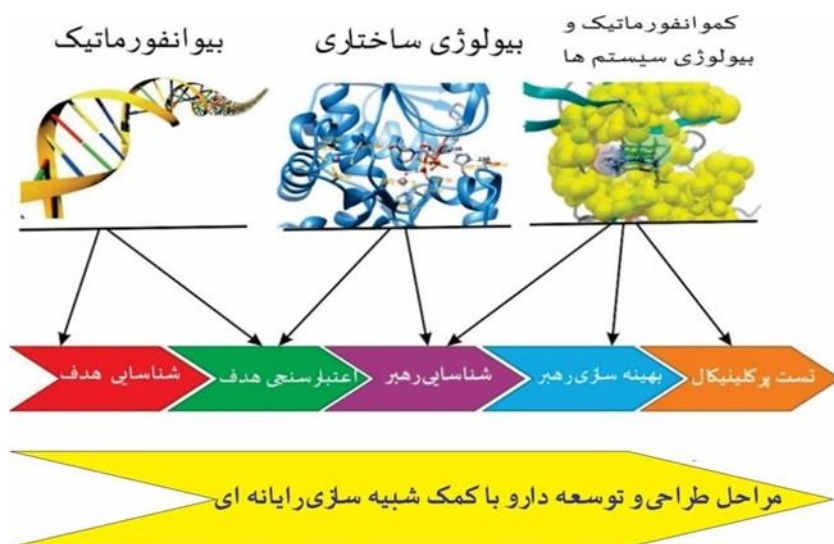
طراحی دارو (Drug design) طراحی نوعی مولکول است که به صورت هدفمند می تواند پروتئین یا هر نوع مسیر متابولیکی را فعال و یا غیر فعال کند. دارو هر نوع ترکیب خارجی است که وارد میشود که می تواند در مسیرهای متابولیکی تغییر ایجاد کند و همچنین می تواند باعث بهبود سلامت انسان و یا حتی باعث زیان شود. طراحی دارو مرحله اول در فرآیند طراحی و ساخت دارو است که توسط نرم افزار های دقیق تخصصی صورت گرفته و اثر گذاری دارو و میزان آن، عوارض جانبی، سمیت دارو طی این مرحله سنجیده میشود. همچنین امکان بهینه سازی دارو در این محیط وجود دارد [1].

در حال حاضر طراحی دارو به کمک کامپیوتر CADD به عنوان یکی از ابزارهای بسیار مفید برای توسعه منطقی داروها، مورد توجه قرار گرفته است که در واقع شامل طراحی دارو از روی ساختار بوده و توانسته زمان لازم برای شناسایی و طراحی ترکیبات دارویی، نوع آن ها و بهینه سازی ساختارشان را به حداقل زمان برساند. این روش در طی ۲۰ سال توسعه و تکامل پیدا کرده و به یکی از شاخه های علمی مهم در شیمی دارویی تبدیل شده است [2].

در روش های محاسباتی برای یافتن کاندیدهای جدید دارویی از روش هایی که شباهت ساختاری پروتئین، شباهت شیمیایی و یا حتی شباهت در عوارض جانبی را در نظر می گیرند استفاده می کنند. از مزایای این روش ها میتوان به کاهش تعداد مولکول های ساخته شده برای پیدا کردن ترکیب رهبر، بالا بردن سرعت آزمایشات با پیش بینی قابل اعتماد از طریق ویژگی های دارویی ساختار مولکول و در نهایت کاهش استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و واکنش گر ها می باشد [3].

هدف از این مقاله بیان کاربرد نرم افزارهای تخصصی در شیمی محاسباتی و طراحی دارو و معرفی، دسته بندی و آشنایی با کاربرد آنها است.

با افزایش قابل توجه اطلاعات در دسترس در زمینه ژنوم، مولکول های کوچک و ساختار پروتئینی، همانطور که در شکل ۱ مشخص می باشد، ابزارهای رایانه ای تقریباً در تمامی مراحل کشف دارو قابل استفاده اند.

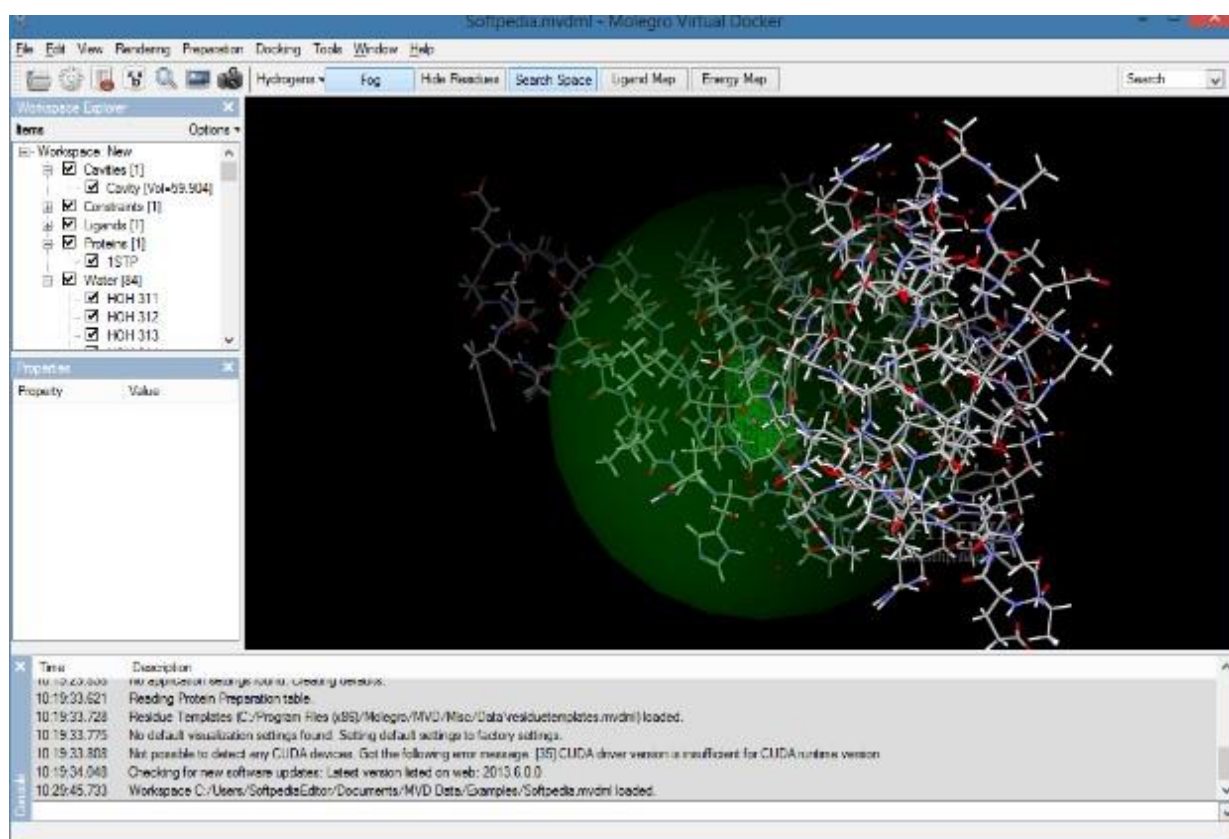


شکل ۱. نمای شماتیکی از مراحل طراحی دارو بوسیله تکنیکهای مختلف *in silico*

در طی چند دهه اخیر استفاده از رایانه در تمامی علوم بسیار مورد توجه و استفاده متخصصین قرار گرفته است. علم شیمی نیز از این قاعده مستثنی نیست. تجزیه و تحلیل حجم بزرگی از داده های تجربی و نظری با کمک نرم افزار های عمومی و تخصصی امری امکان پذیر و عادی است. در این میان در دوره کارشناسی در دروسی نظیر شیمی تجزیه، شیمی فیزیک و آزمایشگاه های مرتبط با این درس، نیاز به استفاده از ابزارهای کمکی برای تحلیل داده ها، رسم نمودار و ... احساس می شود [3].

۱- داکینگ مولکولی با نرم افزار Molegro Virtual Docker

داکینگ یک الگوریتم خودکار کامپیوتری است که نحوه اتصال یک ترکیب به جایگاه فعال پروتئین را مشخص می کند. داکینگ یکی از پرکاربردترین ابزارها، برای طراحی محاسباتی دارو می باشد. استفاده از این نرم افزار راحت و نتایج قابل قبول و با دقت و صحت بالایی را ارائه می دهد. همچنین صحیح ترین روش، برای پیشگویی این مهم که آیا یک ترکیب ویژه، مهارکننده مناسبی برای یک پروتئین ویژه است یا خیر می باشد. به همین علت شرکت های داروسازی، تعداد بسیار زیادی از ترکیبات را توسط داکینگ بررسی می کنند [4]. این برنامه در یک محیط گرافیکی و ساده امکان آماده سازی مولکول، پیش بینی و بررسی اتصالات بالقوه با لیگاندهای مختلف را میسر کرده است. اتصالات در یک محیط گرافیکی سه بعدی و با کیفیت بالا نمایش داده میشود. در این برنامه از آخرین تکنیکهای پردازش داده استفاده شده است. در مقایسه با سایر محصولات این برنامه تعاملات بین مولکول و لیگاندها با دقت بالاتری نمایش داده میشود. شکل ۲ محیط نرم افزار را نشان می دهد [5].



شکل ۲. محیط نرم افزار Molegro Virtual Docker

۲- آمار و ارزیابی داده ها

یکی از مهمترین ویژگی یک روش تجزیه ای، عاری بودن روش از خطای سیستماتیک است. آزمون آماری معروفی با نام آزمون معنی دار بودن وجود دارد که بررسی میکند آیا اختلاف بین دو نتیجه معنی دار است و یا می توان آن را ناشی از تغییرات تصادفی به حساب آورد. آزمون های معنی دار بودن به طور وسیعی در ارزیابی نتایج کار تجربی استفاده می شوند [6]. محاسبات آزمون های معنی دار بودن مانند آزمون t ، F ، و ANOVA با نرم افزارهای عمومی نظیر Excel, SPSS, SigmaPlot, Statistica و ... قابل اندازه گیری هستند و استفاده از نرم افزار برای انجام این محاسبات باعث صرفه جویی در وقت می شود [7].

۲-۱- آزمون t

آزمون t تنها برای مقایسه دو دسته از داده، قابل اجرا است و به دو حالت داده های جفت نشده و جفت شده تقسیم می گردد. در آزمون t جفت نشده نیز دو امکان وجود دارد که با انجام آزمون F قابل بررسی است [8]. در آزمون F ، معنی دار بودن تفاوت دقت دو روش با بررسی معنی دار بودن و یا نبودن تفاوت واریانس های دو دسته داده، ارزیابی می شود. در صورتی که تفاوت در واریانس دو دسته داده، از لحاظ آماری در سطح اطمینان مورد نظر، معنی دار نباشد، از آزمون t جفت نشده (یا همان t) با واریانس یکسان و اگر معنی دار باشد، از آزمون t جفت نشده با واریانس متفاوت استفاده می شود [9].

در کلیه ی آزمون های قابل اجرا با نرم افزار Excel، بعد از معرفی داده ها به نرم افزار، آزمون آماری مورد نظر از قسمت Data و سپس Data Analysis انتخاب شده و نتایج در صفحه گستر دیده خواهد شد. همان طور که در شکل 3 می بینید، نتیجه ی آزمون F که از

همین طریق انتخاب شده، بی معنی بودن واریانس دو دسته داده را نشان می دهد. از این رو از آزمون t جفت نشده با واریانس یکسان استفاده شده که نتایج آن نیز در شکل ۳ آورده شده است. با توجه به مقدار t محاسبه شده و t بحرانی که برای آزمون دو جهته داده شده است، مشخص است که در سطح اطمینان ۸۹٪، مدت زمان رفلاکس تاثیر معنی داری بر مقدار قلع استخراج شده ندارد و بنابراین به منظور صرفه جویی در زمان، می توان مدت رفلاکس کوتاه تر را برای ادامه ی کار انتخاب کرد [10].

The screenshot shows an Excel spreadsheet with a t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances. The data is as follows:

Variable 1	Variable 2
Mean	57
Variance	2.8
Observations	6
Pooled Variance	2.683333333
Hypothesized Mean Difference	0
df	10
t Stat	-0.881134221
P(T<=t) one-tail	0.199463981
t Critical one-tail	1.812461123
P(T<=t) two-tail	0.398927961
t Critical two-tail	2.228138852

Additional text in the image: مقدار t به دست آمده از نتایج تجربی: -0.881134221. مقدار t در سطح اطمینان ۹۵٪ و درجات آزادی ۱۰: 2.228138852.

شکل ۳. روند استفاده از نرم افزار Excel برای آزمون t جفت نشده با واریانس یکسان

The screenshot shows an Excel spreadsheet with a t-Test: Two-Sample Assuming Unequal Variances. The data is as follows:

Variable 1	Variable 2
Mean	1.92142857
Variance	0.00571429
Observations	7
Hypothesized Mean Difference	0
df	5
t Stat	-8.4772393
P(T<=t) one-tail	0.00018765
t Critical one-tail	2.01504837
P(T<=t) two-tail	0.00037529
t Critical two-tail	2.57058184

Additional text in the image: مقدار t به دست آمده از نتایج تجربی: -8.4772393. مقدار t در سطح اطمینان ۹۵٪ و درجات آزادی ۱۰: 2.57058184.

شکل ۴. استفاده از Excel برای آزمون t داده های جفت نشده با واریانس متفاوت

۲-۲- آزمون آنالیز واریانس

آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) برای مقایسه نتایج بیش از دو دسته از داده، و یا بیش از یک عامل متغیر قابل اجرا است و به سه صورت، یک فاکتوره (Single-Factor) تنها تاثیر یک عامل مورد بررسی قرار می گیرد، دو (Two-Factor) و یا چند فاکتوره (Multi-Factor) تاثیر دو یا چند عامل مورد بررسی قرار میگیرد با تکرار و بدون تکرار انجام می گیرد. از آن جایی که آزمون ANOVA دو طرفه با تکرار کامل ترین آزمون است، در زیر مثالی از انجام این آزمون با استفاده از نرم افزار Excel آورده شده است [11].

۳- رسم منحنی

یکی از رایج ترین کاربرد های نرم افزار های عمومی برای دانشمندان رسم منحنی است. نرم افزار های بسیاری نظیر SigmaPlot, Origin, Systat, MATLAB, Minitab, SPSS, Excel و ... میتوانند برای رسم منحنی مورد استفاده قرار گیرند. نرم افزار Excel، یکی از مناسبترین نرم افزار های آموزشی برای رسم داده ها در حالت های مختلف است [12]. به عنوان مثال می توان از این نرم افزار برای تهیه ی فایلی عمومی که کلیه محاسبات مربوط به هر یک از روش های تیتراسیون را در بر دارد استفاده نمود. بدیهی

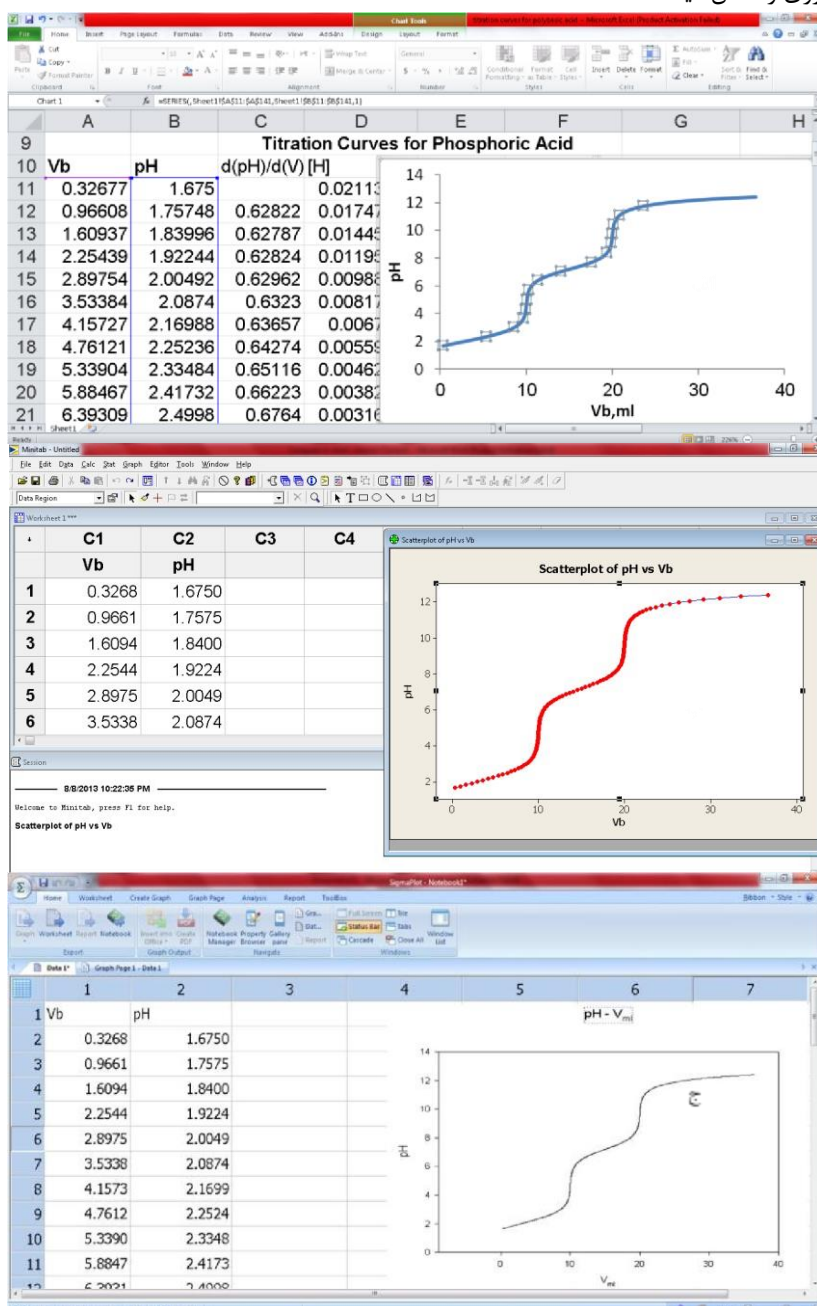
است تنها با تنظیم حجم نمونه، غلظت آنالیت و تیترا ن در این فایل بر مقدار مورد نظر، میتوان منحنی تیترا سون مربوطه را رسم نمود. به علاوه میتوان از این اطلاعات برای یافتن نقطه هم ارزی (جایی که میزان تیترا نت و تیترا شونده از لحاظ استوکیومتری با هم برابر هستند) استفاده کرد [13].

شکل ۵، کاربرد نرم افزار Excel (الف)، Minitab (ب) و SigmaPlot (ج) برای رسم منحنی تیتراسیون فسفریک اسید و سدیم هیدروکسید را نشان میدهد. همان طور که مشاهده میشود با معرفی داده ها به صفحه گستر هر نرم افزار، رسم منحنی به راحتی امکان پذیر خواهد بود [14].

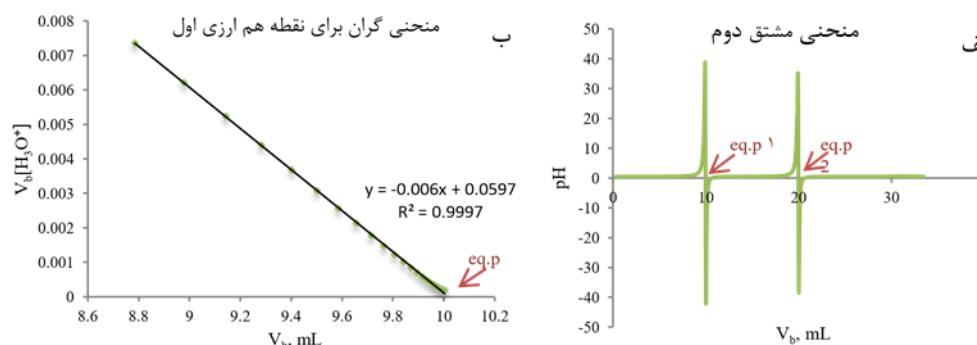
راه های متفاوتی از جمله افزودن شناساگر، رسم مشتق دوم منحنی تیترا سون، رسم منحنی گران برای به دست آوردن نقطه پایانی معرفی شده اند که در این میان برای رسم مشتق دوم منحنی تیتراسیون و یا استفاده از منحنی گران میتوان از نرم افزار های عمومی استفاده کرد (شکل ۵) [15]. منحنی گران بر مبنای معادله ی ۱ به دست می آید:

معادله 1

که در آن V_b حجم تیترا نت اضافه شده، K_a ثابت اسیدی و $V_{eq,p}$ حجم لازم برای تیترا ماده مورد نظر است. با رسم خط $V_b [H_3O^+]$ بر حسب V_b در حوالی نقطه پایانی، شیب خط رسم شده، $-K_a$ و عرض از مبدا خط به دست آمده حجم تیترا نت در نقطه هم ارزی را نشان میدهد.



شکل ۵. رسم منحنی تیتراسیون فسفریک اسید - سدیم هیدروکسید با نرم افزار های Excel (الف)، Minitab (ب) و SigmaPlot (ج)



شکل ۶. الف) رسم منحنی مشتق دوم و ب) رسم منحنی گران برای تیتراسیون فسفریک اسید و سدیم هیدروکسید برای به دست آوردن نقطه هم ارزی با استفاده از نرم افزار اکسل

۴- رگرسیون و برازش منحنی

رگرسیون روشی برای بررسی و مدل سازی ارتباط بین متغیرهای مستقل و وابسته است. ضریب همبستگی نشان دهنده ارتباط دو متغیر است. اما زمانی که بررسی اثر یک متغیر بر متغیر دیگر مورد نظر باشد، قابل استفاده نیست. از طرفی گاهی تخمین تغییر در یک متغیر با تغییر متغیر دیگر مهم است که باز هم ضریب همبستگی نمیتواند تخمینی از این تغییرات ارائه دهد. برای پاسخ به سئوالات فوق باید به سراغ رگرسیون رفت. از موارد متعدد کاربرد رگرسیون در علم شیمی میتوان به تعیین درجه و ثابت واکنش های شیمیایی، بررسی رگرسیون منحنی های کالبراسیون و به دست آوردن ثابت های دما-زمان در بررسی سینتیک واکنش های شیمیایی اشاره کرد [16]. در رگرسیون، یک یا چند متغیر که تاثیر پذیر از سایر متغیرها است، متغیر یا متغیرهای پاسخ، متغیر وابسته (Y) و متغیر یا متغیرهایی که بر متغیر پاسخ اثر میگذارند، متغیر مستقل (X) نامیده می شوند. از انواع روش های رگرسیون، می توان به رگرسیون خطی ساده، خطی چند گانه، غیر خطی، فازی و لجستیک اشاره کرد. این تنوع باعث شده که بتوان به راحتی هر نوع داده ای (اغلب از نوع داده های پیوسته) را تحلیل کرد و به راحتی نتیجه گیری نمود [17].

رگرسیون خطی، ساده ترین و پرکاربردترین نوع رگرسیون است. برای شروع باید حدسی درباره وجود یک رابطه خطی وجود داشته باشد. نمودار پراکنش داده ها، ایده ی اولیه ای درباره این موضوع می دهد. از آنجایی که روابط احتمالی همیشه دارای خطا میباشد (ε) بنابراین مدل رگرسیونی خطی ساده به صورت زیر است:

معادله ۲

نکته حائز اهمیت در برقراری رگرسیون و مدل سازی، ارزیابی مدل است. مهم این است که هرگاه مدلی ساخته می شود، باید آن را آزمود. اگر آزمونی که انجام می شود، معنی دار بودن رابطه ی بین متغیرهای مستقل و متغیر را از لحاظ آماری تایید کند، در این صورت آن مدل، از لحاظ آماری قابل استفاده است. نرم افزارهای بسیاری هستند که قابلیت محاسبه رگرسیون را دارند و مشهورترین آن ها عبارت هستند از SES، S+، SPSS، Excel. به طور مثال، با استفاده از رگرسیون و برازش منحنی های کالبراسیون می توان انواع توابع کالبراسیون را بررسی نمود [18].

معادله ی کالبراسیون در واقع رابطه ای است که بین علامت خروجی دستگاه و غلظت تجزیه ای ارتباط برقرار می کند. این تابع پاسخ میتواند خطی، لگاریتمی، توانی و یا به هر فرم ریاضی مناسب دیگری باشد. فرم مشخص این تابع پاسخ، بستگی به سیستمی که اندازه گیری روی آن انجام می گیرد و همچنین فرایند اندازه گیری دارد. زمانی که تابع کالبراسیون به صورت تئوری شناخته می شود، عوامل متغیر (مانند اثرات تداخل ناشی از دیگر اجزای ماتریس نمونه یا خطاهای تصادفی) ایجاب می کند که یک دستگاه تجزیه برای یک آنالیت خاص و در شرایط ویژه اندازه گیری، کالیبره شود تا در یک آزمایش خاص بتوان از آن استفاده کرد [19].

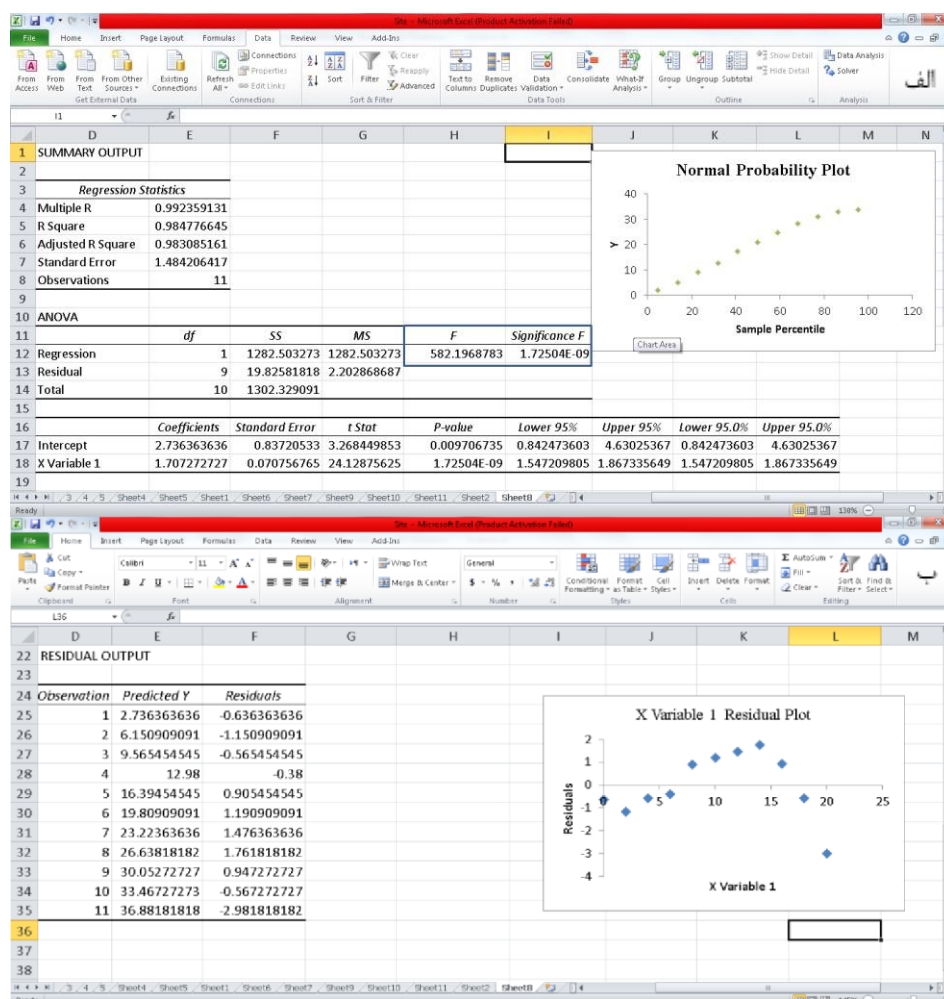
منحنی کالبراسیون می تواند بسته به دستگاه مورد استفاده، اشکال ریاضی متفاوتی داشته باشد. برخی از این اشکال در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱. انواع مدل های ریاضی جهت رسم منحنی کالیبراسیون

مثال	معادله	نوع نمودار
قانون بیر	$S = bC$	خطی با عرض از مبدا صفر
روش افزایش استاندارد	$S = bC + a$	خطی با عرض از مبدا غیر صفر
معادله نرنست	$S = a + b \ln C$	لگاریتمی
هیلی Immunoassay آزمایش	$S = aebC$	نمایی
قانون کلراش	$S = a + bC^n$	توانی
Immunoassay	$S = a + bC^2 + cC^3$	چند جمله ای

ابزار دیگر نرم افزار Excel که برای ساخت یک مدل و ارزیابی آن می تواند مورد استفاده قرار بگیرد، ابزار Regression، در قسمت Data و سپس Data Analysis است. این ابزار، اطلاعاتی کامل در مورد برازش از جمله ANOVA، جدول باقیمانده ها و منحنی باقیمانده و... را در اختیار کاربر قرار می دهد. پس از معرفی داده ها به صفحه گستر Excel، و انتخاب Regression نتایج مشاهده می شود [20].

انحراف به یکسو در اندازه و علائم باقیمانده ها، همان طور که در شکل 13- ب مشاهده می شود، نشانه ی مطمئنی از این است که یک خط مستقیم، برازش مناسبی برای داده ها ندارد.



شکل ۷. نتایج به دست آمده از ابزار Regression (الف) جدول ANOVA و (ب) جدول و منحنی باقیمانده ها

گاهی ارتباط بین متغیر مستقل و متغیر وابسته از نوع روابط ریاضی متداول نیست. در این صورت ابزار مورد نیاز Solver می باشد. گاهی روابط بین متغیرها به صورت تئوری موجود است و باید ضرایب ثابتی تعریف کرد تا رابطه تئوری مورد نظر برقرار شود [21].

۵- دراگ گرو

دراگ گرو (تولید دارو با استفاده از قوانین) یک برنامه نرم افزار کامپیوتری متکی بر وب جدیدی برای شیمیدان های پزشکی است که از مجموعه تبدیل ها، یعنی قوانین در ساختار ورودی استفاده می کند. تبدیل های انجام گرفته نظیر قوانین عمومی طراحی شیمی دارویی است که از میان برنامه های کشف داروی تاریخی انتخاب شده اند. خروجی یا به عبارتی بازده برنامه لیستی از آنالوگ های هدف می باشد که به منظور سنتز آتی می توان آن را مورد ارزیابی قرار داد [22].

شکل ۸. محیط نرم افزار دراگ گرو

۶- طراحی آزمایش

روش های طراحی آزمایش، نقش مهمی در آزمایش های علمی دارند و حاوی مسیر آماری مناسب و معقول برای طراحی آزمایش ها می باشد. با استفاده از این روش ها می توان بیشترین اطلاعات را از کمترین تعداد آزمایش انجام شده استخراج نمود [23]. از دیگر مزایای مهم روش های طراحی آزمایش، می توان به توان بررسی عوامل متعدد مؤثر بر آزمایش، شناسایی عوامل کلیدی برای بهبود فرایند و یا محصول، انجام بهینه سازی های عددی، انجام طراحی های سه بعدی برای تجسم سطوح پاسخ و ... اشاره کرد. اما در بیشتر این روش ها به خصوص زمانی که تعداد عوامل مورد بررسی زیاد باشند، انجام محاسبات بدون نرم افزار تقریباً غیر ممکن است [24]. نرم افزار های طراحی آزمایش به شدت محاسبات دستی مورد نیاز را کاهش می دهند به طوری که کاربرد آسان آن برای آزمونگران، روش آماری طراحی آزمایش را فراگیر نموده است. امروزه، نرم افزارهای طراحی آزمایش و بهینه سازی به عنوان یک ابزار مهم برای مهندسان، دانشمندان، متخصصان ژنتیک، زیست شناسان و تقریباً تمام آزمایشگران و سازندگان مطرح است [25]. به طور معمول در بیشتر نرم افزار های طراحی آزمایش، امکان به کار گیری روش های مختلف غربالگری، بهینه سازی و بررسی سطح پاسخ وجود دارد. به علاوه ارزیابی مدل های ساخته شده در مرحله ی بهینه سازی به روش های مختلف (ضریب همبستگی، رگرسیون، آنالیز باقیمانده ها و ...) توسط این نرم افزارها قابل اجرا است. از نکات حائز اهمیت و قابل تمیز در این نرم افزارها، گرافیک به کار برده شده برای نمایش داده های به دست آمده و ارزیابی شده (رسم منحنی های پارتو، کاغذ نرمال، سطح پاسخ های سه بعدی و کونتور)، تفسیر داده ها بر اساس نتایج گرفته شده از محاسبات، امکان استفاده از توابعی مانند تابع مطلوبیت برای بهینه سازی هم زمان چند پاسخ و ... است. برخی از این نرم افزار ها عبارت هستند از: Modde, DryLab, DOE++, Design Lab, Minita, Design-Opticut, Expert and Design-Ease, Strategy, Echip, Statistica و ... که در ادامه به تعدادی از آنها اشاره خواهد شد [26].

۶-۱- نرم افزار DOE Wisdom

این نرم افزار یکی از ساده ترین نرم افزار طراحی آزمایش می باشد که استفاده از آن بسیار راحت است، تا جایی که کاربر به جای تمرکز بر روی نحوه ی کار نرم افزار می تواند به تجزیه و تحلیل اطلاعات توجه کند. این نرم افزار میتواند برای مبتدیان مفید باشد [27].

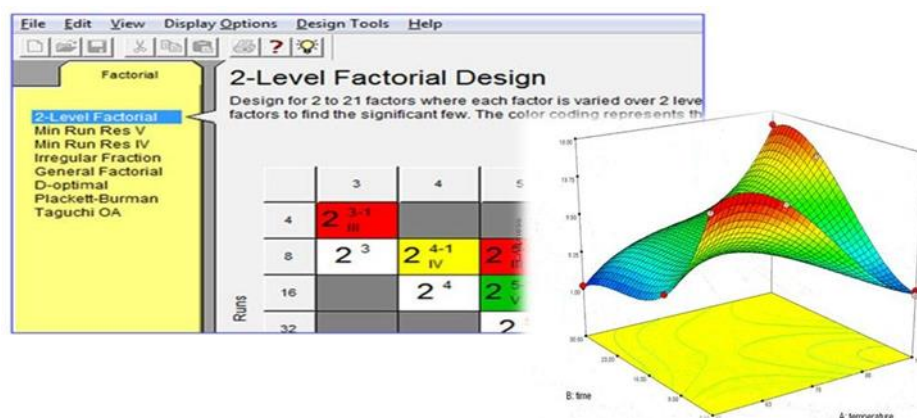
۶-۲- نرم افزار DOE++

این برنامه در مورد تجزیه و تحلیل و طراحی لازم برای همه ی جنبه های طراحی آزمایش (از نمایش فاکتورهای خاص تا تجزیه و تحلیل فاکتورهای هدف و برهم کنش میان فاکتورها) راهنمایی می کند. این نرم افزار انواع طراحی های آزمایش، از جمله Factorial Design, Taguchi robust design, Fractional factorial design و ... را پشتیبانی می کند [28].

۶-۳- نرم افزار Design Expert

این نرم افزار طراحی شده است تا به کاربر در طراحی و تفسیر یک آزمایش چند فاکتوری کمک کند. به عنوان مثال Design Expert, Di-optimal را برای زمانی ارائه می دهد که طراحی های استاندارد قابل اجرا نیستند. این نرم افزار نیز تعداد زیادی از انواع طراحی را که بر مبنای متغیر های فرایند و یا ترکیب آنها است را ارائه می کند. این نرم افزار همچنین طیف وسیعی از نمودار های سه بعدی و

کونتور را نشان می دهد که در آنها چگونگی تغییر پاسخ ها بر مبنای فاکتورهای استاندارد قابل مشاهده است. شکل ۹ نمایی از نرم افزار Design Expert به همراه نمایش منحنی سه بعدی سطح پاسخ را نشان میدهد [29].



شکل ۹. نمایی از نرم افزار Design Expert به همراه نمایش منحنی سه بعدی سطح پاسخ

۷- رسم مولکول

شیمی علم مطالعه ی ساختار، خواص، ترکیبات و تغییر شکل مواد است که به عناصر و ترکیبات شیمیایی که شامل اتم ها، مولکول ها، و برهم کنش میان آنها است مربوط می شود. از این رو به تصویر کشیدن آنها منجر به درک هر چه بهتر وقایع علمی می شود [30]. یکی از کاملترین و پرکاربردترین نرم افزار های موجود در این زمینه ChemOffice است. بسته نرم افزاری ChemOffice دارای سه نرم افزار Chem3D، ChemDraw و ChemFinder است. با استفاده از نرم افزار ChemDraw، رسم ترکیبات شیمیایی آلی و معدنی به روش های مختلف (از جمله مدل نیومن)، نام گذاری ایوپاک ترکیب رسم شده، رسم ساختار مولکول مورد نظر با استفاده از نام آن و برعکس، استفاده از بانک وسیع شکل های گروه های عاملی و یا بزرگ مولکول های موجود در آن، اصلاح ساختارها و ابعاد مطابق استانداردهای مجلات معتبر بین المللی مثل JACS، ارائه اطلاعاتی نظیر نقطه ی ذوب و جوش، جرم مولکولی، محاسبه ی شکست های جرمی و تخمینی از برخی از ثابت های ترمودینامیکی، عملی است [31].

با استفاده از نرم افزار Chem3D، می توان ساختار های شیمیایی را به صورت سه بعدی رسم کرد و یا ساختار دو بعدی رسم شده در نرم افزار ChemDraw را در آن به صورت سه بعدی نمایش داد. مولکول را حول محور های مختلف چرخاند و مشخصات زوایا، طول پیوند ها، هیبرید اتم ها و ... را روی هر مورد مشاهده کرد. همچنین میتوان زوایا و طول پیوند های موجود در ساختار رسم شده را تغییر داد و ایزومرهای ساختاری متفاوتی را رسم نمود. انجام محاسبات مکانیک مولکولی و محاسبه انرژی ساختارهای مختلف نیز با استفاده از این نرم افزار عملی است. به علاوه میتوان نمایش پیوست های از شکل مولکول در حین تغییرات آن نشان داد [32].

نتیجه گیری

کاربرد ابزارهای رایانه ای در زمینه تولید داروها با هدف صرفه جویی در هزینه و زمان محققین و کاهش هزینه های تحمیل شده به بیماران در استفاده مداوم از داروهایی که کارآمد نیستند، افقهای دستیابی به ترکیبات موثر فراروی محققین قرار گرفته است.

منابع و مراجع

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2017 ;144: 646-47.
2. Kanellopoulou C, Monticelli S . A role for microRNAs in the development of the immune system and in the pathogenesis of cancer. Semin Cancer Biol. 2018 ; 18:79-88.
3. Kim M, Kasinski AL, Slack FJ. MicroRNA therapeutics in preclinical cancer models. Lancet Oncol. 2017; 12: 319-12.
4. Lim , Li J , Ding X , He M , Chang SY . microRNA and cancer . AAPS J. 2016 ;12:309-71.
5. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000; 100:57-07.

6. Sonnenschein C, Soto AM. Theories of carcinogenesis: an emerging perspective. *Semi Cancer Biol.* 2018; 18: 372-7.
7. Ranjbar M.M1, Mousavi Nasab S.D, Ahmadi N, Basati G. Promising therapeutic approaches for cancer based on unique features of apoptin protein from chicken anemia virus. *Scientific J of Ilam Uni Med Sci.* 2012; 20:157-861.
8. Workman P. Genomics and the second golden era of cancer drug development. *Mol BioSyst* 2015; 1:17-26.
9. Kourou K, I. Fotiadis D. Computational modelling in cancer: methods and applications. *Biomedical data journal.* 2015; 1:15-25.
10. Workman P. Drugging the cancer kinome: progress and challenges in developing personalised molecular cancer therapeutics. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2015; 70: 499-515.
11. National Cancer Institute - Cancer Trends Progress Report -2009/2010.
12. Wadood A, Ahmed N, Shah L, Ahmad A, Hassan H, Shams S. In-silico drug design: an approach which revolutionarised the drug discovery process. *OA Drug Design & Delivery*, 2013; 1(1): 3.
13. Kinnings SL, Liu N, Buchmeier N, Tonge PJ, Xie L. Drug discovery using chemical systems biology: repositioning the safe medicine comtan to treat multi-drug and extensively drug resistant tuberculosis. *PLoS Comput Biol*, 2019; 5(7).
14. Campillos M, Kuhn M, Gavin AC, Jensen LJ, Bork P Drug target identification using side-effect similarity. *Science.* 2018.321: 263-266.
15. Begg AC, Stewart FA, Vens C. Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. *Nat Rev Cancer.* 2016; 11: 239-53.
16. Poulikakaos PI, Rosen N. Mutant BRAF melanomas-dependence and resistance. *Cancer Cell.* 2014; 19: 5-11.
17. Clemons PA. Complex phenotypic assays in high-throughput screening. *Curr Opin Chem Biol* 2014; 8: 334-8.
18. Macarron R, Banks MN, Bojanic D, Burns DJ, Cirovic DA, Garyantes T, et al. Impact of high-throughput screening in biomedical research. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 10: 188-95.
19. Van Montfort RL, Workman P. Structure-based design of molecular cancer therapeutics. *Trends Biotechnol*, 2019; 27: 315-28.
20. Halling-Brown MD, Bulusu KC, Patel M, Tym JE, Al-Lazikani B. canSAR: an integrated cancer public translational research and drug discovery resource. *Nucleic Acids Res* 2016; 40: 947-65.
21. Bolgar B, Arany A, Temesi G. et al., Drug repositioning for treatment of movement disorders: from serendipity to rational discovery strategies. *Curr Top Med Chem* 2018; 81,2337-36.
22. Hileman B. Accounting for R&D, Many doubt the \$800 million pharmaceutical price tag. *Chemical. Eng. News.* 2016, 84:50 .15.
23. Li J, Zheng S, Chen B, J. Butte A, Swamidass S, Lu Zh. A survey of current trends in computational drug repositioning. *Brief Bioinform*, 2015; 17: 2-12.
24. Chandran d, k. Pappachen l, prathap m, m.j j, jilsha g. Insilico drug design and molecular docking studies of some novel benzothiazole derivatives as anti-cancer and antiinflammatory agents. *Int J of pharmacy and pharmaceutical sciences*, 2014; 6: 203-208.

25. El-zahar1 M, s. Abd el-karim1S, Haiba1 M, Khedr M. Synthesis, antitumor activity and molecular docking study Of novel benzofuran-2-yl pyrazole pyrimidine derivatives. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*, 2017; 68 (3): 357-373.
26. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2017; 417: 949-54.
27. Riahi S, Eynollahi S, Ganjali MR. Computational studies on effects of MDMA as an anticancer drug on DNA. *Chem Biol Drug Des*, 2019; 76(5): 425-32.
28. KPS A, Babu P A, Kumar Palakeerthi S. In Silico lead identification by virtual screening and in vitro anti-cancer activities by MTT assay. *Int Journal of Computational Bioinformatics and In Silico Modeling*, 2017; 1(5): 55-75.
29. J. A. Greathouse and V. C. A. Hanratty, *Spreadsheet Applications in Chemistry Using Microsoft Excel* (Diamond, Dermot; Hanratty, Venita C. A), John Wiley & Sons, 2018.
30. E. Morgan, *Chemometrics: Experimental Design (Analytical Chemistry by Open Learning)*, John Wiley & Sons Inc, 2017.
31. Wu W, Zhang R, R. Salahub D. Nelfinavir: A magic bullet to annihilate cancer cells. *Cancer Biology & Therapy*, 2019; 8(3): 233-532.
32. Chandran d, k. Pappachen l, prathap m, jinsha m.j, jilsha.g. in silico drug design and molecular docking study of thalidomide derivatives as tubulin-polymerization inhibitors. *Int J of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2014; 6.