

Μοριακά Μοντέλα: Ένα Ανεκτίμητο Εργαλείο στον Ορθολογιστικό Σχεδιασμό Φαρμάκων

I. Κυρίκου^{1,2*}, A. Κάπου^{1,3}, Θ. Μανρομούστακος¹, K. Πούλος².

1. Ινστιτούτο Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Βασ. Κων/νου 48, Αθήνα 11635

2. Τμήμα Χημείας, Τομέας Οργανικής Χημείας & Βιοχημείας, Πανεπιστήμιο Πατρών

3. Τμήμα Φαρμακευτικής, Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Πανεπιστήμιο Πατρών

Περίληψη □ Στο άρθρο αυτό αναπτύσσονται οι αρχές της Μοριακής Μοντελοποίησης, τα συστήματα συντεταγμένων που χρησιμοποιεί για να εκφράσει τα αποτελέσματα της καθώς και τα είδη γραφικής απεικόνισης των μορίων. Αναπτύσσονται επίσης οι μέθοδοι υπολογισμού που χρησιμοποιεί και δίνεται έμφαση στη Μοριακή Μηχανική. Η μελέτη διαμόρφωσης των μορίων έχει ως πρώτο στάδιο την ελαχιστοποίηση της ενέργειας της πρωταρχικής των διαμόρφωσης όπως λαμβάνεται από ένα κατάλληλο πρόγραμμα κατασκευής δομής ή τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα ακτίνων-Χ. Συγκρίνονται οι αλγόριθμοι ελαχιστοποίησης της ενέργειας και παρέχεται ένα παράδειγμα χρήσης τους με ένα βιοδραστικό διπεπτίδιο το β - Ala - Tyr (παραλυσίνη).

1. Αρχές Μοριακής Μοντελοποίησης^{1,2,3}

Οι περισσότερες μελέτες μοριακής μοντελοποίησης συμπεριλαμβάνουν τρία στάδια μοριακών μοντέλων.

Πρώτο στάδιο: Γίνεται επιλογή μιας μεθόδου η οποία περιγράφει τη δομή και τις ιδιότητες του συστήματος. Οι δύο περισσότερο χρησιμοποιούμενες μέθοδοι είναι η Μοριακή Μηχανική και η Κβαντική Μηχανική. Οι μέθοδοι αυτές συμπεριλαμβάνουν μία συνάρτηση που περιγράφει πως μεταβάλλεται η ενέργεια του συστήματος καθώς μεταβάλλονται οι συντεταγμένες των πυρήνων των ατόμων που έχουμε ορίσει ως τις μικρότερες μονάδες που απαρτίζουν το σύστημά μας.

Δεύτερο στάδιο: Πραγματοποιούνται οι υπολογισμοί, όπως είναι η ελαχιστοποίηση της ενέργειας, η μοριακή δυναμική (Molecular Dynamics), η προσομοίωση Monte Carlo και η συστηματική ανάλυση (Grid Scan).

Τρίτο στάδιο: Αναλύονται οι δομές για να υπολογιστούν κάποιες υπό μελέτη ιδιότητες (π.χ. ηλεκτρονιακή

πυκνότητα, όγκος υπέρθεσης σε μία οδηγό φαρμακευτική ένωση κ.λπ.) οι οποίες συνεισφέρουν για να εξεταστεί η ορθότητα των υπολογισμών.

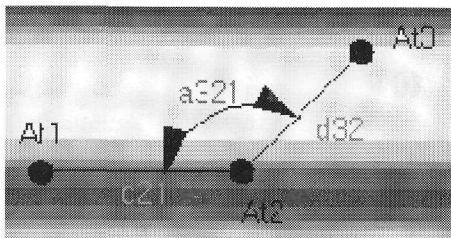
Η ποικιλία των συστημάτων που μπορούν να αναλυθούν με τα μοριακά μοντέλα είναι εξαιρετικά μεγάλη: από απομονωμένα μόρια μέσω απλών ατομικών και μοριακών υγρών μέχρι πολυμερή, βιολογικά μακρομόρια όπως πρωτεΐνες και μόρια DNA καθώς και συστήματα σε στερεή κατάσταση.

1.1 Συστήματα Συντεταγμένων¹

Το πρώτο στάδιο μελέτης της διαμόρφωσης μορίων είναι ο καθορισμός των συντεταγμένων των ατόμων. Αυτό μπορεί να γίνει με δύο βασικούς τρόπους. Η περισσότερη άμεση διαδικασία είναι ο καθορισμός του **καρτεσιανού συστήματος συντεταγμένων*** (x, y, z) για όλα τα άτομα του συστήματος που είναι παρόντα. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθούν οι **εσωτερικές συντεταγμένες**, στις οποίες η θέση του κάθε ατόμου περιγράφεται σε σχέση με τα υπόλοιπα άτομα του συστήματος. Οι εσωτερικές συντεταγμένες περιγράφουν τη θέση του ατόμου με τη μορφή αποστάσεων, γωνιών και διέδρων γωνιών, σε σχέση με το αρχικό άτομο. Καθώς οι όροι αυτοί συμπίπτουν με τις χημικές αρχές των μηκών των δεσμών, των γωνιών των δεσμών και των διέδρων γωνιών (γωνιών ροπής στρέψης), οι εσωτερικές συντεταγμένες χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν μοριακές δομές. Ένα πλήρες σύνολο εσω-

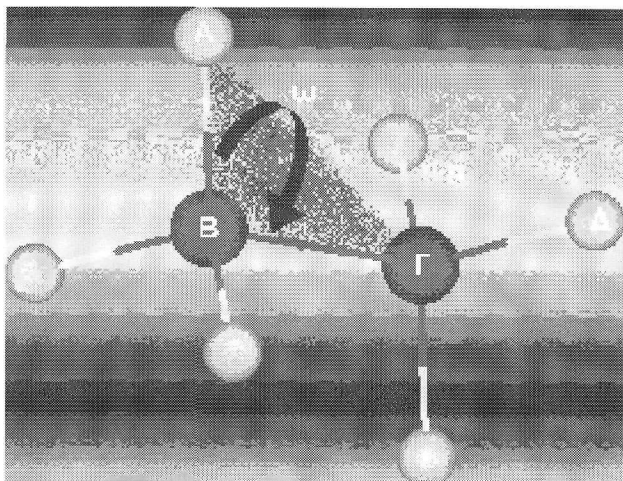
* Καρτεσιανό σύστημα συντεταγμένων ονομάζεται το σύστημα που αποτελείται από ένα ζεύγος ευθείες σε ένα επίπεδο, οι οποίες τέμνονται σε μία ορθή γωνία. Οι ευθείες αυτές καλούνται άξονες. Για τρεις διαστάσεις προστίθεται και ο ζ άξονας έτσι ώστε οι κάθε άξονες να είναι κατακόρυφοι μεταξύ τους.

τερικών συντεταγμένων καλείται πίνακας Z. Ο πίνακας Z περιέχει μία ευθεία για κάθε άτομο του συστήματος. Στον πίνακα Z το πρώτο άτομο θεωρείται ως αρχικό και το δεύτερο άτομο καθορίζεται από την απόσταση από το αρχικό άτομο 1, το τρίτο από την απόσταση του στα άτομα 1, 2 καθώς και την γωνία την οποία σχηματίζουν τα τρία άτομα (Σχήμα 1).

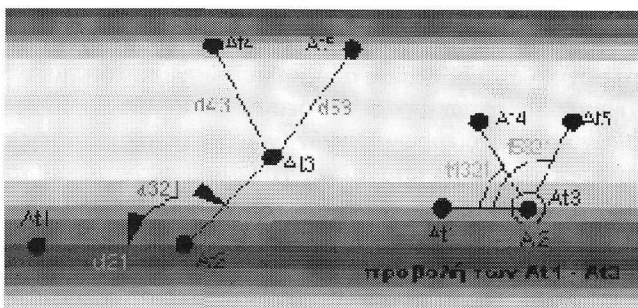


Σχήμα 1: Καθορισμός των εσωτερικών συντεταγμένων από τις αποστάσεις μεταξύ των ατόμων και τη γωνία που σχηματίζεται μεταξύ τους

Τέσσερα άτομα σχηματίζουν διεδρη γωνία¹. Μετά το τέταρτο άτομο όλα τα υπόλοιπα περιγράφονται με την απόσταση την γωνία και την διεδρη γωνία σε σχέση με τα υπόλοιπα άτομα (Σχήματα 2,3).

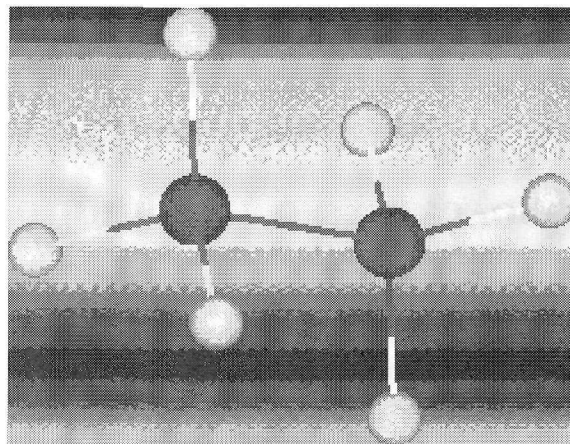


Σχήμα 2: Η διεδρη γωνία A - B - Γ - Δ, καθορίζεται ως η γωνία μεταξύ των επιπέδων A, B, Γ, και B, Γ, Δ



Σχήμα 3: Καθορισμός των εσωτερικών συντεταγμένων από τις αποστάσεις μεταξύ των ατόμων και τη γωνία που σχηματίζεται μεταξύ τους, καθώς και τη διεδρη γωνία που σχηματίζουν τα τέσσερα άτομα

Παράδειγμα ενός πίνακα Z για την διαβαθμισμένη διαμόρφωση του τμήματος CH₂ - CH₂ (Σχήμα 3) του διπεπτιδίου β - Ala - Tyr (Σχήμα 4) φαίνεται παρακάτω στον



Σχήμα 4: Διαβαθμισμένη διαμόρφωση τμήματος CH₂ - CH₂ του διπεπτιδίου β - Ala - Tyr

πίνακα 1. Στην πρώτη γραμμή καθορίζεται το πρώτο άτομο, το οποίο είναι άτομο C. Το δεύτερο άτομο είναι επίσης άτομο C σε απόσταση 1.54 Å από το πρώτο (στήλες 3, 4 από αριστερά). Το τρίτο είναι άτομο H το οποίο συνδέεται με δεσμό μήκους 1 Å με το πρώτο άτομο C και η γωνία που σχηματίζουν τα άτομα 2-1-3 είναι 109.5°. Οι πληροφορίες αυτές παρέχονται στις στήλες 5, 6 (από αριστερά). Το τέταρτο άτομο είναι H, έχει μία απόσταση 1.0 Å από το άτομο 2 και η γωνία που σχηματίζεται μεταξύ των ατόμων 4-2-1 είναι 109.5°. Η διεδρη γωνία η οποία σχηματίζεται μεταξύ των ατόμων 4-2-1-3 είναι 180° (Σχήμα 4).

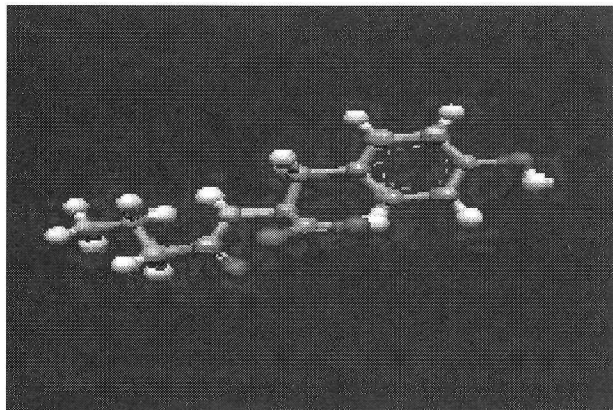
ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Z- ΠΙΝΑΚΑΣ ΤΗΣ ΔΙΑΒΑΘΜΙΣΜΕΝΗΣ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ CH₂ - CH₂ ΤΟΥ ΔΙΠΕΠΤΙΔΙΟΥ Β - ALA - TYR.

| | | | | | | | |
|---|---|------|---|-------|---|-------|---|
| 1 | C | | | | | | |
| 2 | C | 1.54 | 1 | | | | |
| 3 | H | 1.0 | 1 | 109.5 | 2 | | |
| 4 | H | 1.0 | 2 | 109.5 | 1 | 180.0 | 3 |
| 5 | H | 1.0 | 2 | 109.5 | 1 | -60.0 | 5 |
| 6 | H | 1.0 | 1 | 109.5 | 2 | 180.0 | 6 |

Οι καρτεσιανές συντεταγμένες μπορούν να μετατραπούν σε εσωτερικές και αντιστρόφως. Οι εσωτερικές συντεταγμένες χρησιμοποιούνται για την περιγραφή της σχέσης των ατόμων στο μόριο, ενώ οι καρτεσιανές χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν μια σειρά από διακριτά

¹ Η διεδρη γωνία (γωνία ροπής στρέψης) μεταξύ τεσσάρων ατόμων, A-B-Γ-Δ, καθορίζεται ως η γωνία μεταξύ δύο επιπέδων, εκ των οποίων το ένα περιέχει τα άτομα A, B και Γ και το άλλο τα άτομα B, Γ και Δ, όπως φαίνονται στο σχήμα 2.4. Μία γωνία ροπής στρέψης μπορεί να πάρει τιμές από 0°-360°, παρόλο που συνήθως χρησιμοποιείται η διαβάθμιση -180°-180°.

μόρια. Οι εσωτερικές συντεταγμένες χρησιμοποιούνται σε κβαντομηχανικές προσεγγίσεις, ενώ οι υπολογισμοί που χρησιμοποιούν τη μοριακή μηχανική γίνονται με χρήση των καρτεσιανών συντεταγμένων (Σχήμα 5).



Σχήμα 5: Διπεπτιδίο β - Ala - Tyr. Με γκρι αναπαρίστανται ο άνθρακας (C), με κόκκινο το οξυγόνο (O), με μπλε το άζωτο (N) και με άσπρο το υδρογόνο (H) (Βλ. έγχρωμο σελ. 122)

1.2 Επιφάνειες δυναμικής ενέργειας^{1, 2, 24}

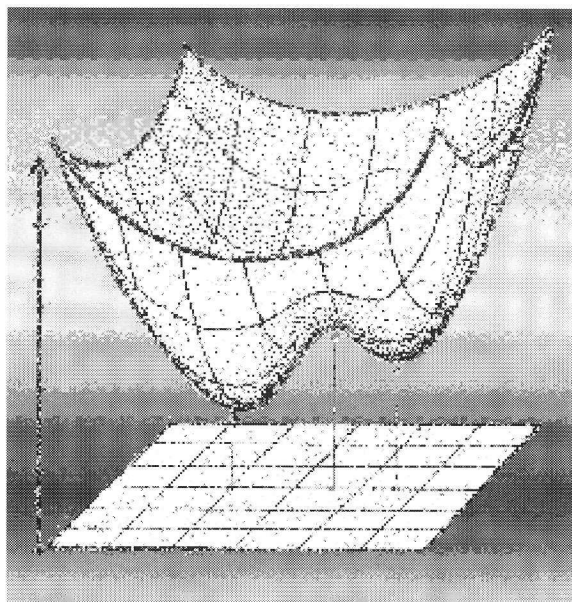
Η ενέργεια ενός μορίου στη βασική του ηλεκτρονιακή κατάσταση, μπορεί να θεωρηθεί ως μία συνάρτηση πυρηνικών συντεταγμένων. Εάν αυτές μεταβληθούν η ενεργειακή κατάσταση του μορίου θα μεταβληθεί. Οι νέες θέσεις των πυρήνων μπορεί να είναι αποτέλεσμα μιας απλής διεργασίας, όπως περιστροφή ενός απλού δεσμού ή μπορεί να οφείλεται στην συντονισμένη κίνηση μεγάλου αριθμού ατόμων. Η αύξηση ή η μείωση της ενέργειας εξαρτάται από το είδος των εμπλεκόμενων μεταβολών. Για μικρά και απομονωμένα μόρια, η περιστροφή γύρω από τον απλό δεσμό συνεπάγεται κατά κανόνα μικρές μεταβολές στην ενέργεια.

Οι αλλαγές στην ενέργεια ενός συστήματος μπορεί να θεωρηθούν ως κινήσεις σε μία πολυδιάστατη επιφάνεια, η οποία καλείται επιφάνεια ενέργειας. (Potential Surface).

Η επιφάνεια της δυναμικής ενέργειας ενός μορίου, χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο τοπικών ελαχίστων (=βασικές καταστάσεις) και μέγιστων (=μεταβατικές καταστάσεις). Στο σχήμα 2.6 αναπαρίστανται μια δυσδιάστατη επιφάνεια με δύο τοπικά ελάχιστα, και ένα μέγιστο. (Σχήμα 6).

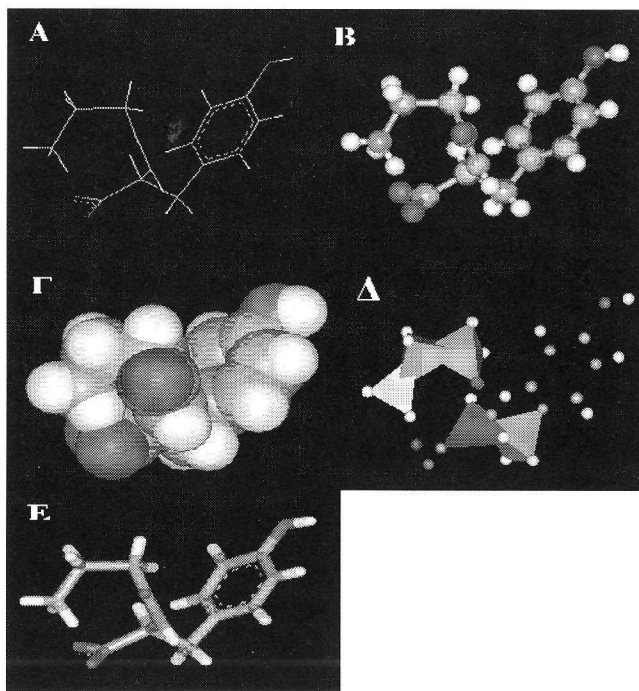
1.3 Μοριακά Γραφικά^{1, 2, 18, 21}

Η απεικόνιση των θεωρητικών αποτελεσμάτων είναι αναγκαία στην άμεση αντίληψη των προκυπτόντων ευνοϊκά ενεργειακά διαμορφώσεων. Τα άτομα αναπαρίστανται συνήθως υπό μορφή σφαιρών (balls) τα οποία προσδένονται μέσω δεσμών (sticks). Στα μοντέλα αυτά είναι εμφανή τα άτομα και οι δεσμοί. Σε κάποια άλλα μοντέλα όπου τα άτομα παρομοιάζονται επίσης με σφαίρες οι δεσμοί δεν είναι εμφανείς (space filling). Τα ανάλογα αυτά ομοιάζουν με τα μηχανικά μοντέλα των Dreiding και Corey -



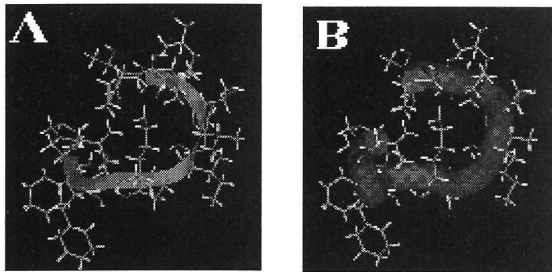
Σχήμα 6: Δισδιάστατη επιφάνεια δυναμικής ενέργειας με δύο τοπικά ελάχιστα και ένα μέγιστο

Pauling - Koltun (CPK). Επιπρόσθετα είδη μοντέλων αναπαρίστανται στο σχήμα 7. Στα μοντέλα αυτά δίνεται η δυνατότητα να χρωματισθούν τα μόρια ανάλογα με τον ατομικό αριθμό τους ή να προστεθεί σκίαση ή φωτισμός ώστε να προσομοιωθεί η πραγματική τους φύση. Υπάρχει επίσης και η δυνατότητα να περιστραφούν ή να μετακινηθούν τα μόρια (Σχήμα 7).



Σχήμα 7: Αναπαράσταση του διπεπτιδίου β - Ala - Tyr με την χρήση: A - μοντέλων σύρματος (wire), B - σφαιρών που προσδένονται μέσω δεσμών (balls and sticks), Γ - μοντέλων CPK, Δ - μοντέλων πολύεδρων, E - μοντέλων που αναπαριστούν μόνο τους δεσμούς (sticks) (Βλ. έγχρωμο σελ. 122)

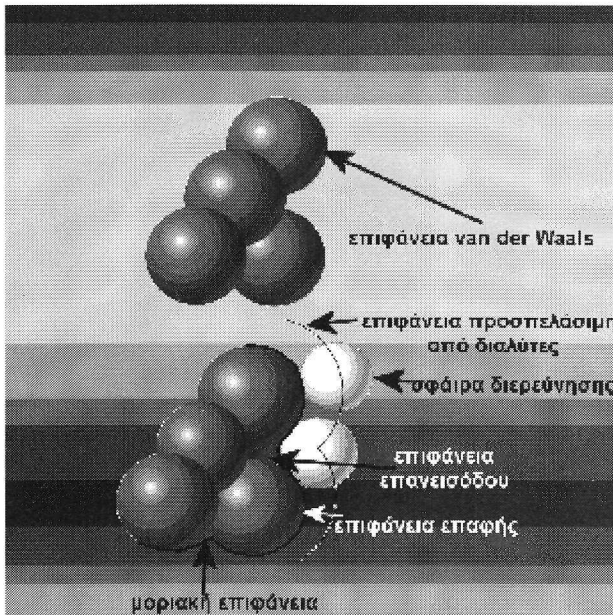
Πολύπλοκα συστήματα, όπως πρωτεΐνες μπορούν να αναπαρασταθούν με τη χρήση “κορδελών-ribbons” ή “κυλίνδρων-cylinders” (Σχήμα 8). Επίσης μπορούν να αναπαρασταθούν και οι μοριακές επιφάνειες van der Waals και να γίνει υπέρθεση των μορίων (Σχήμα 9).



Σχήμα 8: Αναπαράσταση του επιτόπου MBP87-99 της βασικής πρωτεΐνης της ανθρώπινης μυελίνης με τη χρήση “κορδελών-ribbons” (α) και “κυλίνδρων-cylinders” (β)
(Βλ. έγχρωμο σελ. 122)

1.4 Επιφάνειες^{1, 2, 4, 5, 12, 16}

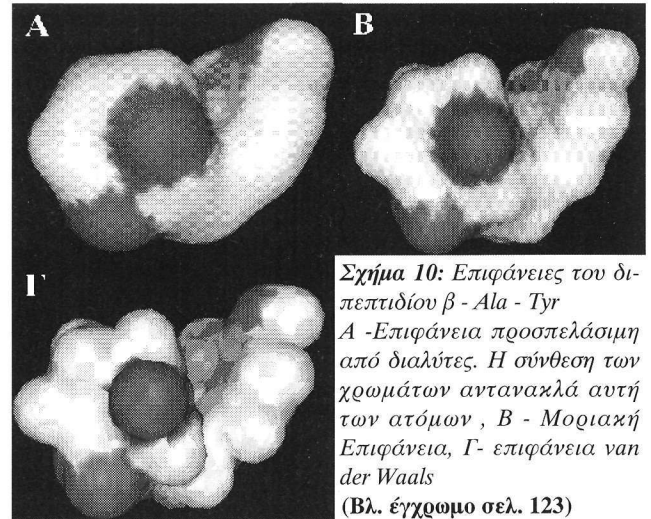
Πολλά προβλήματα που συναντώνται κατά την μελέτη με τη χρήση της μοριακής μοντελοποίησης αφορούν την μη ομοιοπολική αλληλεπίδραση των μορίων. Η μελέτη τέτοιων αλληλεπιδράσεων συχνά διευκολύνεται με την εξέταση των van der Waals των μοριακών ή και των προσεγγίσιμων επιφανειών του μορίου. Η επιφάνεια van der Waals σχεδιάζεται από τις υπερτιθέμενες σφαίρες των α-



Σχήμα 9: Η επιφάνεια van der Waals ενός μορίου τόμεων (Σχήμα 9).

Η επιφάνεια van der Waals ενός μορίου αντιστοιχεί στις εξωτερικές επιφάνειες των σφαιρών van der Waals των ατόμων. Η μοριακή επιφάνεια προκύπτει αν θεωρήσουμε ότι μία σφαίρα (συνήθως ακτίνας 1.4 Å) ώστε να αναπαριστά ένα μόριο νερού) κυλιέται στην επιφάνεια van

der Waals του μορίου. Τέλος η προσπελάσιμη επιφάνεια προσδιορίζεται από το περιγράμμα που σχηματίζεται από το κέντρο της σφαίρας που θεωρήσαμε προηγουμένως καθώς αυτή κυλιέται γύρω από το μόριο van der Waals.



Σχήμα 10: Επιφάνειες του διπεπτιδίου β - Ala - Tyr
Α - Επιφάνεια προσπελάσιμη από διαλύτες. Η σύνθεση των χρωμάτων αντανακλά αυτή των ατόμων, Β - Μοριακή Επιφάνεια, Γ- επιφάνεια van der Waals
(Βλ. έγχρωμο σελ. 123)

Στο σχήμα 10 φαίνεται η επιφάνεια van der Waals του διπεπτιδίου β - Ala - Tyr και οι επιφάνεια που είναι προσπελάσιμη από τους διαλύτες καθώς και η επιφάνεια επαφής ανάλογα με τον χρωματισμό του ατόμου (ισχύουν τα ίδια χρώματα που φαίνονται και στο σχήμα 2.5).

2. Μέθοδοι υπολογισμού^{1, 2, 6, 13, 14, 15, 19)}

Υπάρχουν δύο βασικοί τύποι μεθόδων για ενεργειακούς υπολογισμούς:

- A) Η Μοριακή Μηχανική και,
- B) η Κβαντομηχανική.

Οι κβαντομηχανικοί υπολογισμοί περιλαμβάνουν την abinitio κβαντομηχανική μέθοδο και τις ημί-εμπειρικές κβαντομηχανικές μεθόδους. Στην πρώτη επιχειρείται επίλυση της εξίσωσης Schrödinger χωρίς να γίνονται απλοποιήσεις στη διαφορική εξίσωση, ενώ στις ημί-εμπειρικές κβαντομηχανικές μεθόδους γίνονται απλοποιήσεις στην επίλυση της εξίσωσης. Γι' αυτό οι ημί-εμπειρικές μέθοδοι είναι ταχύτερες και προσπελάσιμες σε μεγαλύτερα μόρια συγκριτικά με την abinitio κβαντομηχανική μέθοδο. Παρ' όλες δε τις προσεγγίσεις τις οποίες χρησιμοποιούν οι ημί-εμπειρικές μέθοδοι παρέχουν αποτελέσματα τα οποία πλησιάζουν πολύ τα πειραματικά.

Η ακρίβεια των υπολογισμών της μοριακής μηχανικής ή των ημί-εμπειρικών μεθόδων εξαρτάται από τη βάση δεδομένων η οποία χρησιμοποιείται για να καθοριστούν οι παράμετροι των μεθόδων. Αυτό είναι μεγάλο μειονέκτημα γιατί σημαίνει ότι πρέπει να έχουν καθοριστεί οι παράμετροι αυτοί πριν από την έναρξη των υπολογισμών. Οι abinitio μέθοδοι μπορούν να υπερνικήσουν αυτό το πρόβλημα.

Οι ab initio υπολογισμοί ξεκίνησαν με το μόριο του H₂ το 1927 από τους Heitler - London και δεν επεκτάθηκαν

σε μεγαλύτερα μόρια παρά μόνο με την ανάπτυξη του ηλεκτρονικού ψηφιακού υπολογιστή, το 1950. Η μεγάλη παραγωγή υπολογισμών ab initio άρχισε στα τέλη του 1960, με την εκτεταμένη διαθεσιμότητα προγραμμάτων για υπολογισμούς του αυτοσυνεπούς πεδίου (Self Consistent Field) σε πολυατομικά μόρια.

Η μέθοδος του αυτοσυνεπούς πεδίου βασίζεται σε δύο προσεγγίσεις, που οδηγούν σε πολύ σημαντικές απλοποιήσεις των μαθηματικών και επιτρέπουν τον ορισμό των τροχιακών σε ένα σύστημα πολλών ηλεκτρονίων. Η πρώτη προσέγγιση είναι να ληφθεί ο μέσος όρος της ηλεκτρονικής άπωσης ως προς τις θέσεις όλων των ηλεκτρονίων και έτσι το δυναμικό γίνεται συνάρτηση της θέσης ενός μόνο ηλεκτρονίου.

Το δυναμικό αυτό γενικά δεν έχει σφαιρική συμμετρία γιατί τα ηλεκτρόνια δεν είναι απαραίτητα σφαιρικά κατανεμημένα γύρω από τον πυρήνα. Έτσι λαμβάνεται ένας δεύτερος μέσος όρος ως προς τις γωνίες, ο οποίος δίνει ένα συμμετρικά σφαιρικό δυναμικό. Λόγω του ότι η εξίσωση του δυναμικού είναι σφαιρικά συμμετρική, οι κυματοσυναρτήσεις ενός ηλεκτρονίου που κινείται σε αυτό το δυναμικό μπορούν να διαχωριστούν σε γινόμενα ακτινικών και σφαιρικών αρμονικών συναρτήσεων. Με αυτόν τον τρόπο έχει απλοποιηθεί -και επομένως προσεγγισθεί- το πρόβλημα, έτσι ώστε να λυθεί η εξίσωση Schrodinger. Ακόμη και με την απλοποίηση αυτή, η εξίσωση δεν επιδέχεται αναλυτική λύση. Όμως μπορούν να ληφθούν προσεγγιστικές λύσεις ανάλογα με την επιθυμητή ακρίβεια.

Τα τροχιακά SCF πολλών ατόμων υπολογίστηκαν κατά την περίοδο του 1930 - 1950, κυρίως σύμφωνα με διαδικασίες που αναπτύχθηκαν από τους Hartree και Fock. Ακριβείς λύσεις των εξισώσεων για πολυατομικά συστήματα είναι συνήθως γνωστές σαν τροχιακά Hartree - Fock. Από το 1950 και μετά, η υπολογιστική τεχνολογία βελτιώθηκε, σε σημείο που τα τροχιακά SCF μπορούσαν να υπολογιστούν και για μόρια - που είναι ένα πολύ δύσκολο πρόβλημα, επειδή δεν υπάρχει ολική συμμετρία παρουσία πολλών πυρήνων.

Ένας υπολογισμός ab initio αρχίζει με συναρτήσεις βάσης, οι οποίες ορίζονται σαφώς με αλγεβρικές συναρτήσεις και με μία Χαμιλτονιανή και οι οποίες ορίζονται από τους τελεστές της κινητικής και δυναμικής ενέργειας για τα ηλεκτρόνια. Τα ολοκληρώματα που απαιτούνται για την κατάστροψη των χαρακτηριστικών εξισώσεων, υπολογίζονται ακριβώς και μετά από μία διαδικασία SCF προκύπτουν τα μοριακά τροχιακά. Στους υπολογισμούς αυτούς ποτέ δεν χρησιμοποιούνται κάποια πειραματικά δεδομένα που να αφορούν τα άτομα ή το μόριο για να υπολογιστούν οι τιμές των ολοκληρωμάτων των ηλεκτρονίων (H και S^{*}). Στην περίπτωση που γίνουν κάποιες προσεγγίσεις στον υπολογισμό των ολοκληρωμάτων αυτών, ο υπολογισμός αναφέρεται ως προσεγγιστικός ab initio.

* S είναι το ολοκλήρωμα αλληλοεπικάλυψης των τροχιακών των ηλεκτρονίων και αναπαρίστανται με μορφή πίνακα.

Όταν οι ενέργειες των συναρτήσεων της βάσης εξαγωγήται από πειραματικά ενεργειακά επίπεδα των ατόμων, και χρησιμοποιούνται τα παρατηρούμενα δυναμικά ιονισμού του μορίου, ο υπολογισμός αναφέρεται ως εμπειρικός με την έννοια ότι βασίζεται στο πείραμα.

Η κύρια υπολογιστική δουλειά σε έναν υπολογισμό ab initio είναι η εύρεση των ηλεκτρονιακών απωστικών ολοκληρωμάτων. Πριν από την ανάπτυξη των σύγχρονων ψηφιακών ηλεκτρονικών υπολογιστών, τέτοιοι υπολογισμοί ήταν αδύνατον να εκτελεστούν, εκτός για πολύ μικρές βάσεις. Γι' αυτό αναπτύχθηκαν πολλές προσεγγιστικές θεωρίες για να χειριστούν το πρόβλημα αυτό. Μερικές από αυτές χρησιμοποιούν αριθμητικές προσεγγίσεις στα ηλεκτρονικά απωστικά ολοκληρώματα, τα οποία σε πολλές από τις προσεγγίσεις θεωρούνται μηδέν. Άλλες θεωρίες (που ονομάζονται ημί - εμπειρικές) συνδύασαν τις προσεγγίσεις αυτές με εμπειρικές τιμές των ολοκληρωμάτων, έτσι ώστε να βελτιώσουν την ικανότητα τους.

2.1 Μοριακή Μηχανική^{1, 20, 26, 27, 28}

Στην μέθοδο της Μοριακής Μηχανικής η ενέργεια υπολογίζεται μόνον σαν συνάρτηση των θέσεων των πυρήνων των ατόμων, ενώ δεν λαμβάνονται υπόψη οι κινήσεις των ηλεκτρονίων. Έτσι μειώνεται σημαντικά ο αριθμός των σωματιδίων για τα οποία πρέπει να γίνονται υπολογισμοί συγκριτικά με τις κβαντομηχανικές μεθόδους. Για τον λόγο αυτό η μοριακή μηχανική χρησιμοποιείται κατά κανόνα για την περιγραφή συστημάτων που αποτελούνται από μεγάλο αριθμό ατόμων.

Τα διάφορα πεδία δυνάμεων (force fields) της μοριακής μηχανικής χρησιμοποιούν τις εξισώσεις της κλασικής μηχανικής για να περιγράψουν τις επιφάνειες της δυναμικής ενέργειας και ορισμένες ιδιότητες των μορίων. Οι μέθοδοι αυτές συσχετίζουν την ενέργεια του συστήματος με ένδο- και διαμοριακές αλληλεπιδράσεις μέσα στο σύστημα οι οποίες καθορίζονται από τις μεταβολές μήκους δεσμών και μεγέθους γωνιών, περιστροφή δεσμών και μη δεσμικές αλληλεπιδράσεις ατόμων του συστήματος (ηλεκτροστατικές και Van der Waals αλληλεπιδράσεις).

Ένα συστατικό του πεδίου αυτού είναι η ενέργεια που προέρχεται από τη συσπείρωση και την επιμήκυνση των δεσμών. Το συστατικό αυτό συχνά θεωρείται ότι έχει την μορφή αρμονικού ταλαντωτή και έτσι μπορεί να υπολογιστεί από τον νόμο του Hooke (εξίσωση 1)

$$V_{\text{ελαστικός}} = 1/2 K_i (r - r_0)^2 \quad (1)$$

όπου r=απόσταση ατόμων στη θέση ισορροπίας και r₀=μέγιστη απόσταση ατόμων

Ο δεσμός μεταξύ δύο ατόμων είναι ανάλογος με ένα ελατήριο που ενώνει τις δύο μάζες. Χρησιμοποιώντας αυ-

* Ένα μόριο περιγράφεται ως μία συλλογή ατόμων που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με απλές αναλυτικές εξισώσεις. Η περιγραφή αυτή καλείται πεδίο δυνάμεων.

τή την αναλογία, η εξίσωση (1) δίνει τη δυναμική ενέργεια του συστήματος των μαζών Βελατηρίου και την σταθερά του ελατηρίου K . Η απόσταση των ατόμων στη θέση ισορροπίας και το πλάτος της ταλάντωσης (μέγιστη απόσταση ελατηρίου) είναι r και r_0 αντίστοιχα. Τα K και r_0 είναι σταθερά για συγκεκριμένο σύστημα ατόμων που συνδέονται με ένα συγκεκριμένο ελατήριο και αποτελούν τις παραμέτρους του πεδίου δυνάμεων.

Η δυναμική ενέργεια ενός μοριακού συστήματος είναι συνάρτηση:

- (α) του είδους των ατόμων που απαρτίζουν το μόριο
- (β) του είδους των δεσμών που το συγκροτούν, και
- (γ) των σχηματιζομένων διέδρων γωνιών

Ο υπολογισμός της απόλυτης ενέργειας ενός μορίου στην μοριακή μηχανική δεν έχει φυσική σημασία. Χρησιμοποιείται όμως για τη σύγκριση των ενεργειακών καταστάσεων των μορίων. Ενέργειες με χρήση υπολογισμών ενός σημείου (single point calculations) σχετίζονται με την ενθαλπία του μορίου. Στην πραγματικότητα όμως δεν αποτελούν ενθαλπίες γιατί η θερμοκή κίνηση και η θερμοκρασία δεν υπολογίζονται στο άθροισμα των ενεργειακών όρων.

Αντίθετα με την κβαντομηχανική, η μοριακή μηχανική δεν επεξεργάζεται τα ηλεκτρόνια ξεχωριστά. Οι υπολογισμοί της μοριακής μηχανικής δεν μπορούν να περιγράψουν τον σχηματισμό των δεσμών, τη σχάση τους σε συστήματα στα οποία ο μη εντοπισμός των ηλεκτρονίων και οι αλληλεπιδράσεις των μοριακών τροχιακών παίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία της γεωμετρικής διαμόρφωσης των μορίων.

2.1.1 Δεσμοί και Γωνίες^{1, 15, 20}

Για να υπολογιστούν τα δυναμικά των δεσμών και των γωνιών που σχηματίζουν τρία δεσμικά άτομα χρησιμοποιούνται οι αρμονικές συναρτήσεις:

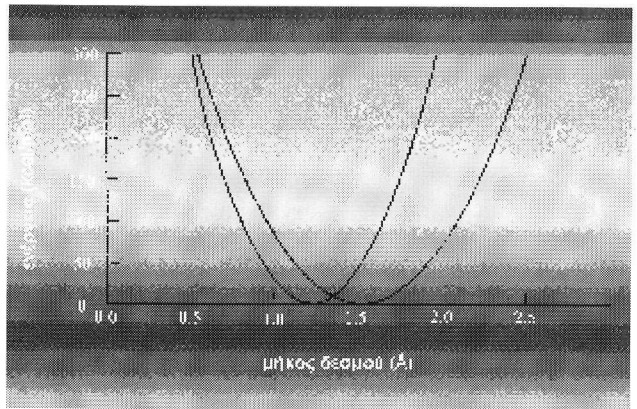
$$V_{\text{ταλάντωσης}} = \sum_{\text{δεσμού}} K_r (r - r_0)^2 \quad (2)$$

$$V_{\text{σμπέισης}} = \sum_{\text{γωνίας}} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (3)$$

όπου θ , η γωνία που σχηματίζουν τρία άτομα όταν ταλαντώνονται σε ισορροπία και θ_0 η γωνία που σχηματίζουν τρία άτομα όταν ταλαντώνονται με μέγιστο πλάτος.

Στο σχήμα 11 φαίνεται γραφική παράσταση της δυναμικής ενέργειας ως συνάρτησης του μήκους του δεσμού.

Ένα ιδιαίτερα σημαντικό χαρακτηριστικό που πρέπει να διαθέτει ένα πεδίο δυνάμεων είναι η δυνατότητα χρησιμοποίησης της συνάρτησης που το περιγράφει και των παραμέτρων που υπεισέρχονται σε αυτήν, για την ανάλυση μιας σειράς σχετικών μεταξύ τους μορίων (π.χ. για όλη τη σειρά των n-αλκανίων), δίχως να απαιτείται καθορισμός των παραμέτρων για καθένα από αυτά ξεχωριστά. Η ιδιότητα αυτή είναι προφανώς απαραίτητη για να μπο-



Σχήμα 11: Γραφική παράσταση της δυναμικής ενέργειας της καρβονυλικής ομάδας, έναντι του μήκους δεσμού

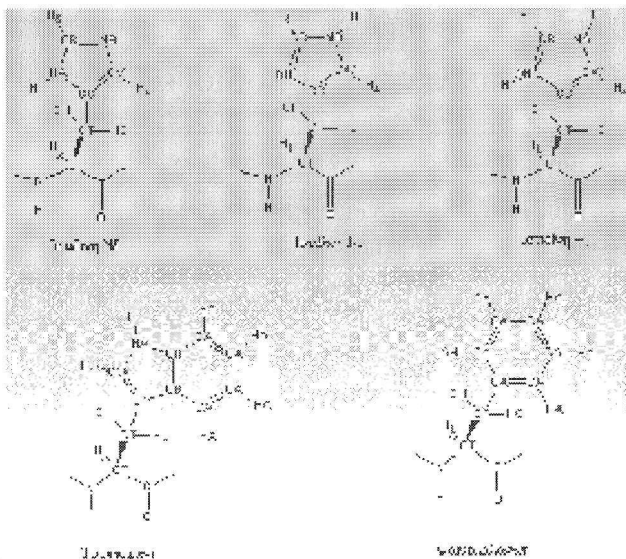
ρούμε να κάνουμε προβλέψεις.¹

Ο ατομικός τύπος (atom type) είναι ένας όρος που απαντάται στις περισσότερες εμπορικές εφαρμογές ενεργειακών πεδίων. Στην κβαντομηχανική μέθοδο απαιτείται ο καθορισμός των ατομικών αριθμών των πυρήνων, της γεωμετρίας του συστήματος και της συνολικής πολυπλοκότητας φορτίων και ιδιοπεριστροφών. Σ' ένα πεδίο δυνάμεων ο καθορισμός της πολυπλοκότητας φορτίων και spin δεν είναι απαραίτητος, απαιτείται όμως συνήθως κάθε άτομο του συστήματος να αντιστοιχισθεί μ' ένα ατομικό τύπο¹.

Ο ατομικός τύπος παρέχει πληροφορίες (πέρα από τον ατομικό αριθμό) για την κατάσταση υβριδισμού και σε ορισμένες περιπτώσεις για το τοπικό περιβάλλον. Για παράδειγμα, στα περισσότερα πεδία είναι απαραίτητη η διάκριση μεταξύ sp^3 (τετραεδρική γεωμετρία), sp^2 (τριγωνική γεωμετρία) και sp -ατόμων άνθρακα (γραμμική). Κάθε παράμετρος του πεδίου εκφράζεται σε όρους ατομικών τύπων. Η ατομικοί τύποι σε ορισμένα πεδία αναφέρονται στο γειτονικό περιβάλλον.

Για παράδειγμα, τα MM2/MM3 πεδία (Allinger et al.) διακρίνουν τους ακόλουθους ατομικούς τύπους άνθρακα: sp^3 , sp^2 , sp , καρβονυλίου, κυκλοπροπανίου, ρίζας, κυκλοπροπενίου και καρβονιόντος. Στο πεδίο AMBER (Weiner et al., Cornell et al.) το άτομο άνθρακα στο σημείο συνένωσης μεταξύ ενός εξαμελούς και ενός πενταμελούς δακτυλίου (π.χ. στο αμινοξύ τρυπτοφάνη) (σχ. 12) αντιστοιχεί σ' ένα ατομικό τύπο ο οποίος είναι διαφορετικός από ένα άτομο άνθρακα σε έναν απομονωμένο πενταμελή δακτύλιο όπως στην ιστιδίνη (σχ. 12), το οποίο με τη σειρά του είναι διαφορετικό από το άτομο άνθρακα του βενζολίου.

Επιπλέον, το AMBER πεδίο χρησιμοποιεί διαφορετικά ατομικά είδη για την ιστιδίνη ανάλογα με την θέση και την έκταση της πρωτονίωσης (σχ. 12). Συνήθως, τα πεδία που σχεδιάζονται για συγκεκριμένες τάξεις μορίων (όπως οι πρωτεΐνες και τα νουκλεϊκά οξέα, στην περίπτωση του AMBER) χρησιμοποιούν πιο συγκεκριμένα και αναλυτικότερα ατομικά είδη σε σχέση με τα πεδία που σχεδιάζονται για γενική χρήση.



Σχήμα 12: AMBER ατομικά τύπων για τα αμινοξέα ιστιδίνη (τρεις καταστάσεις πρωτονίωσης), τρυπτοφάνη και φαινυλαλανίνη

2.2 Κβαντομηχανική^{1, 6, 13, 14, 21, 25, 26, 27}

Οι ab initio τεχνικές της κβαντομηχανικής έχουν εξελιχθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Συγκεκριμένα η ταχύτητα και η ακρίβεια των ab initio υπολογισμών έχουν βελτιωθεί λόγω της ανάπτυξης των νέων αλγορίθμων και της εισαγωγής καλύτερων βασικών συναρτήσεων.

Οι ημί-εμπειρικές μέθοδοι της κβαντομηχανικής έχουν επίσης εξελιχθεί τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. Με τη χρήση των σημεινών μικροϋπολογιστών, μπορούν να παράγουν σημαντικά και συχνά ποσοτικά αποτελέσματα για μεγάλα μοριακά συστήματα. Η μεθοδολογία των ημί-εμπειρικών μεθόδων αρχικά βασίστηκε στη θεωρία των ηλεκτρονίων. Αργότερα η θεωρία αυτή αντικαταστάθηκε από τις θεωρίες σθένους ηλεκτρονίων.

Τα μόρια αποτελούνται από ηλεκτρόνια και πυρήνες. Οι περισσότερες εφαρμογές της κβαντικής χημείας διαχωρίζουν την κίνηση των πυρήνων από την κίνηση των ηλεκτρονίων (παραδοχή Born-Oppenheimer). Τα αποτελέσματα της παραδοχής αυτής είναι ένα μοντέλο με κινούμενους πυρήνες πάνω σε μία ενεργειακή επιφάνεια και με ηλεκτρόνια να προσαρμόζονται στιγμιαία στις μεταβολές των θέσεων των πυρήνων. Σε κάθε σταθερή θέση του πυρήνα, η δυναμική ενέργεια είναι το άθροισμα των απώσεων μεταξύ των θετικά φορτισμένων πυρήνων και των έλξεων τους με τα ηλεκτρόνια. Με τον τρόπο αυτό τα ηλεκτρόνια βοηθούν στην συγκράτηση των πυρήνων.

2.3 Επιλογή υπολογιστικής μεθόδου²⁰

Κάθε υπολογιστική μέθοδος (ab initio, ημί-εμπειρική, μοριακή μηχανική) παρουσιάζει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα ανάλογα με το σύστημα που επιθυμούμε να αναλύσουμε. Η επιλογή εξαρτάται από έναν αριθμό παρα-

γόντων στους οποίους περιλαμβάνονται: η φύση και οι ιδιότητες του υπό ανάλυση συστήματος, το είδος της πληροφορίας που επιθυμούμε να εξάγουμε από το συγκεκριμένο μοντέλο, την ύπαρξη πειραματικών καθορισμένων παραμέτρων και τις δυνατότητες του υπολογιστή που διαθέτουμε (μνήμη, ταχύτητα). Τα τρία βασικά κριτήρια είναι:

α. Το μέγεθος του υπό μελέτη συστήματος. Το μέγεθος του συστήματος συνήθως αποτελεί ένα σοβαρό περιοριστικό παράγοντα. Γενικά, ο περιοριστικός αριθμός ατόμων αυξάνει κατά μία τάξη μεγέθους από την ab initio κβαντομηχανική μέθοδο ως τις μεθόδους μοριακής μηχανικής.

Ο γενικός κανόνας είναι ότι η ab initio μέθοδος περιορίζεται σε αναλύσεις συστημάτων τα οποία περιλαμβάνουν μερικές δεκάδες άτομα, οι ημί-εμπειρικές σε συστήματα που περιλαμβάνουν μερικές εκατοντάδες άτομα (π.χ. ολιγονουκλεοτίδια, ολιγοπεπτίδια, ολιγοσακχαρίτες, ενώ οι μέθοδοι της Μοριακής Μηχανικής μπορούν να αναλύσουν συστήματα αποτελούμενα από χιλιάδες άτομα (π.χ. νουκλεϊνικά οξέα, πρωτεΐνες).

β. Πειραματικές παράμετροι. Ορισμένες μέθοδοι χρησιμοποιούν για τους υπολογισμούς παραμέτρους που έχουν βρεθεί πειραματικά. Εάν το υπό μελέτη σύστημα περιέχει άτομα για τα οποία δεν έχουν μετρηθεί οι παράμετροι που απαιτεί η συγκεκριμένη μέθοδος, τότε υπάρχει περίπτωση οι προβλέψεις της μεθόδου να είναι εσφαλμένες. Στην Μοριακή Μηχανική για παράδειγμα ο ορισμός κάθε πεδίου δυνάμεων γίνεται με τη χρησιμοποίηση συγκεκριμένων παραμέτρων που αφορούν το υπό μελέτη σύστημα. Για τον λόγο αυτό κάθε πεδίο δυνάμεων αφορά μόνο μία περιορισμένη ομάδα μορίων παρόμοιων με αυτό για το οποίο έχει γίνει η παραμετροποίηση.

γ. Υπολογιστικές απαιτήσεις. Γενικά, οι μέθοδοι μοριακής μηχανικής έχουν πολύ μικρότερες υπολογιστικές απαιτήσεις από τις κβαντομηχανικές μεθόδους, οι οποίες μπορεί να γίνουν ιδιαίτερα χρονοβόρες, σε σημείο που να απαιτείται διάστημα 1-2 μηνών για την εκτέλεση των υπολογισμών και μόνο.

Στην συνέχεια παρατίθεται μία επιγραμματική σύγκριση των υπολογιστικών μεθόδων σε μορφή πίνακα.²⁰

Η ελαχιστοποίηση της ενέργειας, μεταβάλλει τη γεωμετρία του μορίου ώστε να χαμηλώσει την ενέργεια του συστήματος και αποδίδει μία περισσότερο σταθερή διαμόρφωση. Όσο προχωρεί η ελαχιστοποίηση, το μόριο λαμβάνει διαμόρφωση στην οποία η ενέργεια δε μεταβάλλεται με απειροελάχιστες μεταβολές στη γεωμετρία. Αυτό σημαίνει ότι η παράγωγος της ενέργειας, η οποία καλείται βαθμωτό άνυσμα (gradient) τείνει στο μηδέν. Αυτό το σημείο είναι γνωστό ως *σταθερό σημείο* της επιφάνειας δυναμικής ενέργειας.

Εάν μικρές αλλαγές στις γεωμετρικές παραμέτρους αυξήσουν την ενέργεια του μορίου, η προηγούμενη διαμόρφωση θεωρείται σχετικά σταθερή και αναφέρεται ως ελάχιστο. Εάν η ενέργεια μειώνεται με μικρές αλλαγές σε

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΕΠΙΓΡΑΜΜΑΤΙΚΗ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ

| ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΕΘΟΔΟΥ | ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ | ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ | ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ |
|---|--|---|---|
| Μοριακή Μηχανική | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Χρησιμοποιεί αρχές της κλασικής μηχανικής. Βασίζεται σε πεδία δυνάμεων με καθορισμένες πειραματικά παραμέτρους. | <ul style="list-style-type: none"> Μικρές υπολογιστικές απαιτήσεις. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την ανάλυση μεγαλομοριακών συστημάτων. | <ul style="list-style-type: none"> Το κάθε ενεργειακό πεδίο έχει ισχύ για μία περιορισμένη ομάδα παρεμφερών μορίων. Δεν υπολογίζει ηλεκτρονικές ιδιότητες. Απαραίτητη η ύπαρξη πειραματικών δεδομένων (ή δεδομένων από ab initio υπολογισμούς) για τον καθορισμό των παραμέτρων. | <ul style="list-style-type: none"> Μεγάλα συστήματα (της τάξης των χιλίων ατόμων). Συστήματα και διαδικασίες που δεν περιλαμβάνουν διάσπαση ή δημιουργία δεσμών. |
| Ημί-εμπειρική Μέθοδος | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Χρησιμοποιεί τις αρχές της κβαντομηχανικής. Χρησιμοποιεί παραμέτρους που έχουν εξαχθεί πειραματικά. Βασίζεται σε μία σειρά προσεγγίσεων | <ul style="list-style-type: none"> Λιγότερες υπολογιστικές απαιτήσεις σε σχέση με την ab initio, αλλά, μεγαλύτερες σε σχέση με τη μοριακή μηχανική Δυνατότητα υπολογισμού μεταβατικών και διεγερμένων καταστάσεων. | <ul style="list-style-type: none"> Απαιτεί πειραματικά δεδομένα (ή δεδομένα από ab initio) για τον καθορισμό των παραμέτρων. Λιγότερο ακριβής σε σχέση με την ab initio. | <ul style="list-style-type: none"> Ενδιάμεσος μεγέθους συστήματα (της τάξης των εκατό ατόμων). Συστήματα που περιλαμβάνουν μετακινήσεις ηλεκτρονίων (electronic transitions). |
| Ab initio Μέθοδος | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Χρησιμοποιεί αρχές κβαντομηχανικής. Μαθηματικώς ακριβείς υπολογισμοί. Δεν απαιτεί εμπειρικές παραμέτρους. | <ul style="list-style-type: none"> Δεν εξαρτάται από πειραματικά δεδομένα. Δυνατότητα υπολογισμού μεταβατικών και διεγερμένων καταστάσεων. Δυνατότητα υπολογισμού ηλεκτρονιακών ιδιοτήτων | <ul style="list-style-type: none"> Μεγάλες υπολογιστικές απαιτήσεις. | <ul style="list-style-type: none"> Μικρά συστήματα (μερικές δεκάδες ατόμων). Συστήματα που περιλαμβάνουν μετακινήσεις ηλεκτρονίων (electronic transitions). Μόρια ή συστήματα για τα οποία δεν διατίθενται πειραματικά δεδομένα. |

3. Ελαχιστοποίηση της Ενέργειας^{1, 2, 3, 17, 24, 25, 28, 29, 30}

Η ενέργεια ενός μορίου δίνεται από την εξίσωση 4:

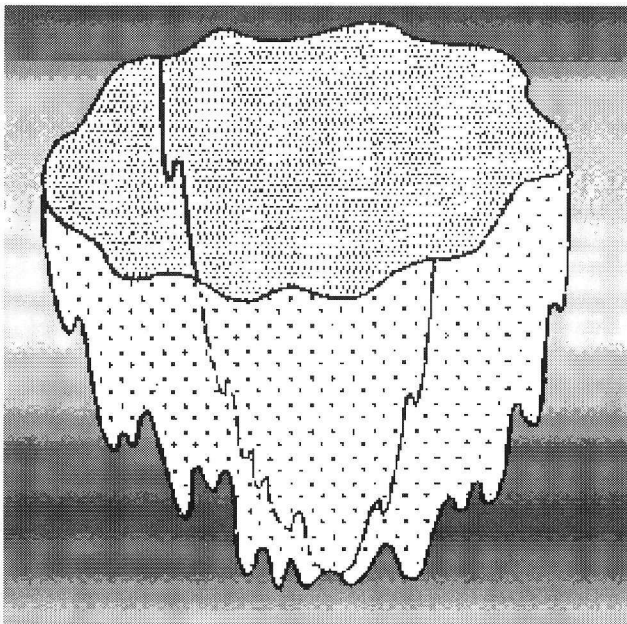
$$\text{Ενέργεια} = E_{\text{δεσμού}} + E_{\text{γωνιών}} + E_{\text{διέδρων γωνιών}} + E_{\text{ηλεκτροστ.}} + E_{\text{VDW}} + E_{\text{δεσμ.υδρογ.}} + E_{\text{περιοθ.}} \quad (4)$$

όπου,

$E_{\text{δεσμού}}$, η ενέργεια του μήκους δεσμού
 $E_{\text{γωνιών}}$, η ενέργεια της γωνίας δεσμού
 $E_{\text{διέδρων}}$, η ενέργεια των διέδρων γωνιών
 } Εσωτερική ενέργεια

$E_{\text{ηλεκτροστ.}}$, ηλεκτροστατικό δυναμικό
 E_{VDW} , ενέργεια των Van der Waals αλληλεπιδράσεων
 $E_{\text{δεσμ.υδρογ.}}$, ενέργεια των αλληλεπιδράσεων των δεσμών υδρογόνου
 } Εξωτερική ενέργεια

$E_{\text{περιοθ.}}$, ενέργεια λόγω των περιοριστικών αποστάσεων
 } Επιπλέον ενέργεια συστήματος



Σχήμα 13 Σχηματική αναπαράσταση των αδρών επιφανειών που χαρακτηρίζουν τις ενεργειακές επιφάνειες μακρομορίων

μία ή περισσότερες διαστάσεις, αλλά όχι σε όλες τις διαστάσεις τότε βρίσκεται σε μία κοιλάδα. Στα μοριακά συστήματα τα ελάχιστα προσδιορίζονται με τη χρήση κυρίως αριθμητικών μεθόδων. Οι μέθοδοι αυτές μεταβάλλουν βαθμιαία τις συντεταγμένες και δίνουν διαμορφώσεις με συνεχώς μειούμενη ενέργεια, μέχρις ότου βρεθεί το ελάχιστο. Οι μεταβολές αυτές γίνονται με την χρήση αλγορίθμων (σχήμα 13).

4. Αλγόριθμοι ελαχιστοποίησης ενέργειας^{1, 8, 9, 10, 11, 17, 18}

Όλοι οι αλγόριθμοι ελαχιστοποίησης θεωρούν ότι οποιαδήποτε συνάρτηση $F(X)$, με μεταβλητή X , μπορεί να αναλυθεί σε μία σειρά Taylor γύρω από το ελάχιστο X_0 , (εξίσωση 5)

$$F(X) = F(X_0) + (X-X_0)F'(X_0) + 1/2(X-X_0)^2F''(X_0) + \dots \quad (5)$$

όπου,

F' , η πρώτη παράγωγος της συνάρτησης και

F'' , η δεύτερη παράγωγος της συνάρτησης.

Οι αλγόριθμοι ελαχιστοποίησης κατατάσσονται ανάλογα με την τάξη τους, δηλαδή ανάλογα με τη μεγαλύτερη παράγωγο της συνάρτησης που χρησιμοποιεί ο αλγόριθμος. Οι αλγόριθμοι που χρησιμοποιούν μόνο την τιμή της συνάρτησης, ονομάζονται αλγόριθμοι μηδενικής τάξης. Αυτοί που χρησιμοποιούν την πρώτη παράγωγο ονομάζονται αλγόριθμοι πρώτης τάξης, τη δεύτερη παράγωγο δεύτερης τάξης κ.ο.κ. Δηλαδή οι αλγόριθμοι πρώτης τάξης χρησιμοποιούν μόνο τις πληροφορίες της εφαπτομένης γωνίας κλίσης της καμπύλης της επιφάνειας δυναμικής

ενέργειας, ενώ οι δεύτερης τάξης λαμβάνουν υπόψη τους επίσης και τις πληροφορίες της καμπύλωσης της επιφάνειας.

Κατά την εκλογή του καταλληλότερου αλγορίθμου (ή του συνδυασμού αυτών) λαμβάνονται υπόψη πολλοί παράγοντες. Ο ιδανικότερος αλγόριθμος είναι αυτός που υπολογίζει το “τοπικό ελάχιστο” της ενεργείας ενός μορίου του μοριακού συστήματος στον ελάχιστο δυνατό χρόνο, με τη χρήση της μικρότερης δυνατής μνήμης του υπολογιστή. Δεν υπάρχει κάποιος αλγόριθμος με αυτά τα χαρακτηριστικά, που να βρίσκει εφαρμογή σε όλες τις περιπτώσεις γι’ αυτό τα περισσότερα λογισμικά πακέτα δίνουν την δυνατότητα χρήσης περισσότερων αλγορίθμων. Οι αλγόριθμοι ελαχιστοποίησης συνήθως συνδυάζονται για ευνοϊκότερη ελαχιστοποίηση της ενέργειας.

4.1 Αλγόριθμοι μηδενικής τάξης²⁴

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούν αλγορίθμους μηδενικής τάξης δεν χρησιμοποιούν απευθείας πληροφορίες για την εφαπτομένη γωνίας κλίσης της καμπύλης της επιφάνειας δυναμικής ενέργειας και την καμπύλωση της επιφάνειας κατά την ελαχιστοποίηση. Σαν αποτέλεσμα οι μέθοδοι αυτές δίνουν πολλά μη αξιοποιήσιμα αποτελέσματα και έχουν εφαρμογή μόνο σε πολλές επιφάνειες, χωρίς πολλά τοπικά ελάχιστα και με γραμμικότητα. Οι μέθοδοι αυτές σπάνια χρησιμοποιούνται για μακρομοριακά συστήματα.

Η μέθοδος της **συστηματικής αναζήτησης** είναι ένα παράδειγμα μεθόδου που χρησιμοποιεί αλγόριθμο μηδενικής τάξης. Κατά τη μέθοδο αυτή ένα πλέγμα τοποθετείται πάνω από την επιφάνεια και υπολογίζεται η τιμή της συνάρτησης σε κάθε κομβικό σημείο. Το σημείο του πλέγματος με την χαμηλότερη ενέργεια επιλέγεται σαν το ελάχιστο. Η ποιότητα της μεθόδου της αναζήτησης αυτής εξαρτάται από την πυκνότητα του πλέγματος.

4.2 Αλγόριθμοι πρώτης τάξης²⁴

Οι αλγόριθμοι πρώτης τάξης χρησιμοποιούν την πρώτη παράγωγο της συνάρτησης (το βαθμωτό άνωσμα της πολυδιάστατης επιφάνειας της ενέργειας) για να καθοδηγήσουν την αναζήτηση προς το τοπικό ελάχιστο. Αυτό σημαίνει ότι χρησιμοποιούν τις πληροφορίες της κλίσης της καμπύλης της επιφάνειας δυναμικής ενέργειας αλλά όχι την καμπύλωση της επιφάνειας (η οποία δίνεται από την δεύτερη παράγωγο). Οι αλγόριθμοι αυτοί προσπαθούν να αντισταθμίσουν την έλλειψη αυτών της πληροφορίας που περιέχει η χρήση της δεύτερης παραγώγου με διάφορους τρόπους, δηλαδή χρησιμοποιούν μεταβλητό μέγεθος βημάτων και χρησιμοποιούν και τις πληροφορίες από τα προηγούμενα βήματα.

Η βασική εξίσωση των πρώτης τάξης αλγορίθμων ελαχιστοποίησης της ενέργειας είναι (εξίσωση 6):

$$\mathbf{R}_k = \mathbf{R}_{k-1} + \mathbf{I}_k \mathbf{S}_k \quad (6)$$

όπου,

R_k , είναι η νέα θέση (στην καμπύλη της επιφάνειας δυναμικής ενέργειας) στο βήμα k

R_{k-1} , είναι η θέση στο προηγούμενο βήμα $k-1$

l_k , είναι το μέγεθος του βήματος k

S_k , είναι η κατεύθυνση του βήματος.

Οι μέθοδοι διαφέρουν στον τρόπο που επιλέγουν το μέγεθος του βήματος και την κατεύθυνση αυτού. Δεδομένου ότι όλες οι μέθοδοι είναι επαναληπτικές, χρειάζονται πολλά βήματα για να συγκλίνουν στο ελάχιστο (εάν τελικά συγκλίνουν).

Οι κυρίως χρησιμοποιούμενοι αλγόριθμοι πρώτης τάξης είναι ο αλγόριθμος **Βαθιάς Κατάδυσης** (Steepest-Descent ή SD) και ο αλγόριθμος **Βαθμιδωτής Σύζευξης** (Conjugated Gradients ή CONJ).

4.2.1 Αλγόριθμος Βαθιάς Κατάδυσης^{18, 24}

Ο πιο απλός αλγόριθμος ελαχιστοποίησης είναι ο αλγόριθμος βαθιάς κατάδυσης. Ο αλγόριθμος αυτός, αφού υπολογίσει σε κάθε βήμα τη βάθμωση του δυναμικού g_k προσθέτει ένα εκτόπισμα σε όλες τις συντεταγμένες με κατεύθυνση αντίθετη του βαθμιδωτού άνυσματος (κατεύθυνση του πεδίου). Η βασική του εξίσωση είναι η :

$$S_k = -g_k \quad (7)$$

Σε κάθε επανάληψη, ρυθμίζεται το μέγεθος του βήματος, για να αντισταθμισθεί η έλλειψη των πληροφοριών της καμπυλότητας της επιφάνειας. Το μέγεθος του βήματος αυξάνεται εάν η νέα διαμόρφωση έχει μικρότερη ενέργεια η μειώνεται όταν έχει μεγαλύτερη ενέργεια αντίστοιχα.

Εξαιτίας του πεπερασμένου των μεγεθών των βημάτων η μέθοδος δεν ακολουθεί το βαθμιδωτό άνυσμα ομαλά αλλά κινείται γύρω από αυτό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να κάνει κύκλους γύρω από το ελάχιστο αλλά να μη συγκλίνει ποτέ σε αυτό. Όμως παρά τη μικρή σύγκλιση και ακρίβειά της, είναι μία πολύ χρήσιμη μέθοδος για μικρές αλλαγές καθώς απομακρύνει τις ενεργειακά ασύμφορες αλληλεπιδράσεις (non bounded interaction) και τις τεταμένες διέδρες γωνίες. Κατά κανόνα από τελεί τον πρώτο αλγόριθμο εισαγωγής σε μία σύνθετη διαδικασία ελαχιστοποίησης ενέργειας.

4.2.2 Αλγόριθμος Βαθμιδωτής Σύζευξης^{7, 18, 24}

Ο αλγόριθμος βαθμιδωτής σύζευξης αντίθετα με τον αλγόριθμο βαθιάς κατάδυσης, σε κάθε βήμα, δεν χρησιμοποιεί μόνο το ισχύον βαθμιδωτό άνυσμα, αλλά και πληροφορίες από τα προηγούμενα βήματα. Με τον υπολογισμό του βάρους των προηγούμενων βαθμιδωτών ανυσμάτων, η μέθοδος αυτή αντισταθμίζει την έλλειψη των πληροφοριών της καμπυλότητας της επιφάνειας. Για το πρώτο βήμα, όπως και ο αλγόριθμος βαθιάς κατάδυσης ισχύει η εξίσωση:

$$S = -g \quad (8)$$

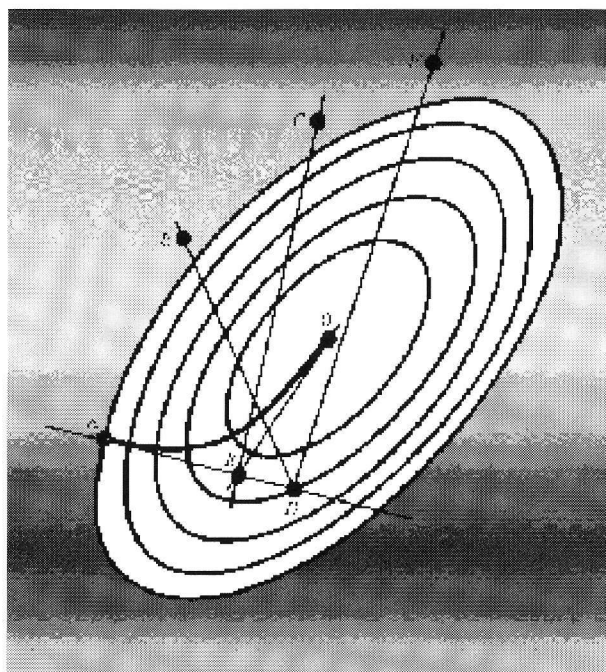
Για τα επόμενα όμως βήματα ($k > 1$) η κατεύθυνση του βήματος είναι ο μέσος όρος του ισχύοντος βήματος και της κατεύθυνσης του προηγούμενου και δίνεται από την εξίσωση:

$$S_k = -g_k + b_k S_{k-1} \quad (9)$$

όπου,

b_k , είναι ο συντελεστής βαρύτητας.

Στο σχήμα 2. 13 αναπαρίσταται η πορεία των αλγορίθμων βαθιάς κατάδυσης και βαθμιδωτού πεδίου. Ξεκινώντας από το σημείο A, ο αλγόριθμος βαθιάς κατάδυσης θα ακολουθήσει την πορεία A - B - C (ή εναλλακτικά την πορεία A - D - F. Ο αλγόριθμος βαθμιδωτού ανύσματος από την άλλη θα ακολουθήσει την πορεία A - B - O, γιατί θα λάβει υπόψη του και το προηγούμενο βαθμιδωτό άνυσμα A - B και το επόμενο B - C. (Σχήμα 14).



Σχήμα 14: Σχηματική αναπαράσταση συγκριτικής πορείας προς το ελάχιστο σημείου A με χρήση του αλγορίθμου βαθιάς κατάδυσης και του αλγορίθμου βαθμιδωτής σύζευξης (οι κύκλοι αναπαριστούν τις ισοδυναμικές καμπύλες της ενέργειας και αποτελούν εγκάρσια τομή των καμπυλών δυναμικής ενέργειας του σχήματος 6)

Ο αλγόριθμος αυτός είναι κατάλληλος για μοριακά συστήματα τα οποία ξεκινούν από λογικές διαμορφώσεις (π.χ. διαμορφώσεις οι οποίες προέρχονται από κρυσταλλογραφικά δεδομένα ακτίνων-X). Διαμορφώσεις οι οποίες προήλθαν από κάποιο λογισμικό κατασκευής δομών (builder) είναι πολύ πιθανό να δημιουργήσουν αριθμητική υπερχείλιση στοιχείων, αν χρησιμοποιηθεί ο αλγόριθμος βαθμιδωτού ανύσματος και όχι της βαθιάς κατάδυσης.

4.2.3 Αλγόριθμος Συζυγούς Βαθμωτού Πεδίου Powell Conjugate Gradient (Powell)^{18, 22, 23, 24}

Ο αλγόριθμος αυτός εφαρμόζει μια περισσότερο αποδοτική υλοποίηση της μεθόδου του βαθμωτού ανύσματος. Η μέθοδος αυτή όμως δεν παρέχει αυτόματα την ευκολία για εκσυγχρονισμό των αλληλεπιδράσεων των δεσμών υδρογόνου, γι' αυτό και προτείνεται η χρήση της μό-νο σε λίγες περιπτώσεις.

Ο αλγόριθμος βαθμωτής σύζευξης (CONJ), απαιτεί τον υπολογισμό του τελεστή της συνάρτησης της ενέργειας σε κάθε επαναληπτικό βήμα, και αυτός ο υπολογισμός δεν είναι πάντοτε εφικτός. Γι' αυτόν τον λόγο ο Powell ανέπτυξε μία μέθοδο για να δημιουργεί βαθμωτές κατευθύνσεις χρησιμοποιώντας μόνο την έρευνα σε μία διάσταση σε κάθε επαναληπτική πορεία.

Ο αλγόριθμος αυτός είναι μία "μέθοδος ενός συνόλου κατευθύνσεων". Δηλαδή καθορίζεται αρχικά σύνολο διευθύνσεων στην καμπύλη των επιφανειών της δυναμικής ενέργειας οι οποίες σε μία κατεύθυνση μέχρι το υπό μελέτη μόριο να φτάσει σ' ένα ελάχιστο. Από εκεί κινείται σε μία άλλη κατεύθυνση μέχρι να φτάσει σ' ένα άλλο ελάχιστο κ.ο.κ. και κινείται σε όλες τις κατευθύνσεις μέχρι να ληφθεί η ελάχιστη ενέργεια με στατιστικό τρόπο. Γι' αυτό και η μέθοδος δεν υπολογίζει το ολικό ελάχιστο, αλλά το ελάχιστο που βρίσκεται δίπλα στο σημείο εκκίνησης. Χρησιμοποιείται λοιπόν συνήθως μετά από κάποια άλλη τεχνική ελαχιστοποίησης η οποία έχει εντοπίσει το περίπου σωστό ελάχιστο.

Εάν η εκκίνηση γίνει από ένα σημείο P σε ένα N-διάστατων χώρο σε μία ανυσματική διεύθυνση n, τότε κάθε συνάρτηση N μεταβλητών της συνάρτησης f(P) μπορεί να ελαχιστοποιηθεί κατά μήκος της γραμμής N με την χρήση των μεθόδων μιας διάστασης. Οι διάφορες μέθοδοι διαφέρουν στον τρόπο που επιλέγουν την επόμενη κατεύθυνση, n.

Εάν θεωρήσουμε ένα σύνολο ανυσμάτων $\epsilon_1, \epsilon_2, \dots, \epsilon_N$ σαν ένα σύνολο διευθύνσεων, μπορούμε να κάνουμε κύκλους σε αυτές τις διευθύνσεις χρησιμοποιώντας τις μεθόδους ελαχιστοποίησης μιας διάστασης για μία κατεύθυνση σε κάθε γύρο. Στη περίπτωση όμως των επιμηκών, στενών κοιλάδων στο διάγραμμα της ενέργειας, οι οποίες δεν ευθυγραμμίζονται με τους άξονες που έχουν επιλεγεί (X, Y), η μέθοδος αυτή ακολουθεί τους βασικούς άξονες, γι' αυτό και πρέπει να κάνει μικρά βήματα, ώστε να συγκλίνει τελικά στο ελάχιστο αλλά και να αναπροσαρμόζει την κατεύθυνση του ανύσματος μετά από κάθε βήμα, ώστε να μην κάνει συνεχώς κύκλους προς όλες τις κατευθύνσεις. Δηλαδή η μέθοδος αυτή είναι πολύ απλή παρουσιάζει όμως αυτό το πρόβλημα, όπως φαίνεται στο σχήμα 14.

4.3. Αλγόριθμοι δευτέρας τάξης^{18, 24}

Οι αλγόριθμοι δευτέρας τάξης χρησιμοποιούν και την

πρώτη και την δεύτερη παράγωγο κατά τη διάρκεια της ελαχιστοποίησης.

Ο βασικότερος αλγόριθμος δευτέρας τάξης είναι ο αλγόριθμος Newton - Raphson.

4.3.1 Αλγόριθμος Newton-Raphson (NR)^{18, 24}

Ο αλγόριθμος Newton-Raphson, εφαρμόζει τις εξισώσεις ελαχιστοποίησης NR. Η βασική εξίσωση της μεθόδου είναι η:

$$\mathbf{X}_{k+1} = \mathbf{X}_k - \mathbf{F}'(\mathbf{X}_k)/\mathbf{F}''(\mathbf{X}_k) \quad (10)$$

όπου,

\mathbf{X}_{k+1} , είναι η θέση στο επόμενο βήμα

\mathbf{X}_k , είναι η ισχύουσα θέση.

Παρόλο που αυτή η διαδικασία ελαχιστοποίησης της ενέργειας είναι πολύ ακριβής και συγκλίνει πολύ καλά δεν είναι εύκολο να εφαρμοσθεί σε μεγάλα συστήματα, γιατί σε κάθε βήμα υπολογίζεται τόσο η πρώτη όσο και η δεύτερη παράγωγος.

Για τον λόγο αυτό ο αλγόριθμος περιορίζεται σε συστήματα 200 ατόμων ή λιγότερων.

4.3.2 Προσαρμοσμένος Αλγόριθμος κατά Newton-Raphson-Adopted Basis Newton - Raphson (ABNR)^{18, 24}

Ο προσαρμοσμένος αλγόριθμος κατά Newton Raphson είναι κυρίως χρήσιμος σαν μέθοδος που χρησιμοποιεί την δεύτερη παράγωγο για μεγάλα συστήματα, όπως οι πρωτεΐνες.

Δεν χρησιμοποιεί όλα τα ανύσματα, όπως η μέθοδος NR, αλλά μια μικρότερη βάση η οποία περιορίζεται σ' ένα υποδιάστημα στο οποίο το σύστημα έχει κάνει μεγάλη πρόοδο στα προηγούμενα βήματα.

Με αυτόν τον τρόπο το σύστημα κινείται στην ευνοϊκότερη κατεύθυνση σ' ένα περιορισμένο υποδιάστημα. Έτσι η μέθοδος συνδυάζει τα καλύτερα αποτελέσματα της πρώτης παραγωγού τα οποία στη συνέχεια χρησιμοποιεί η δεύτερη παράγωγος.

Ο αλγόριθμος αυτός δεν έχει περιορισμό ατόμων, όπως αυτού του NR.

4.4 Παραδείγματα

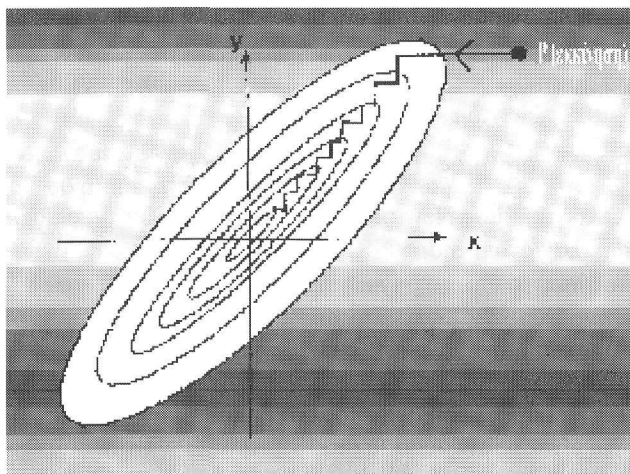
Στη συνέχεια παρέχεται ένα παράδειγμα χρήσης των αλγορίθμων ελαχιστοποίησης της ενέργειας μ' ένα βιοδραστικό διπεπτίδιο (παραλυσίνη).

Αρχικά το διπεπτίδιο β - Ala - Tyr έχει την δομή του σχήματος 15 και ενέργεια:

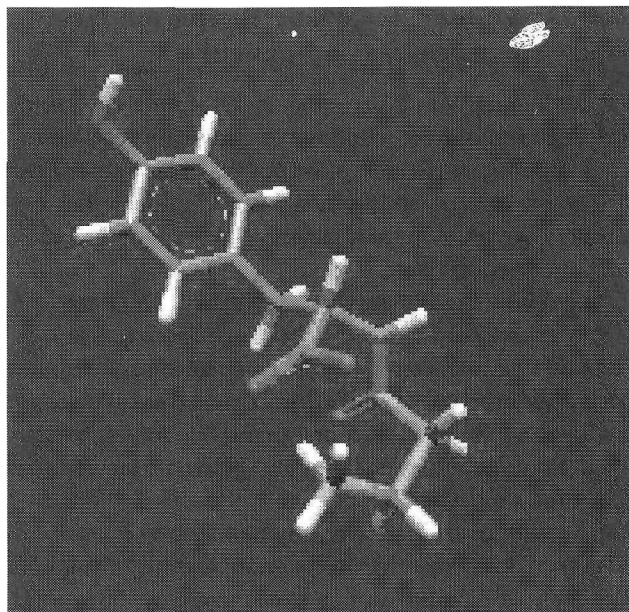
$$E1 = 508, 6199 \text{ kcal / mol}$$

Μετά από 9999 βήματα ελαχιστοποίησης με τον αλγόριθμο βαθιάς κατάδυσης (SD) η ενέργεια του μορίου μειωθεί σημαντικά και είναι:

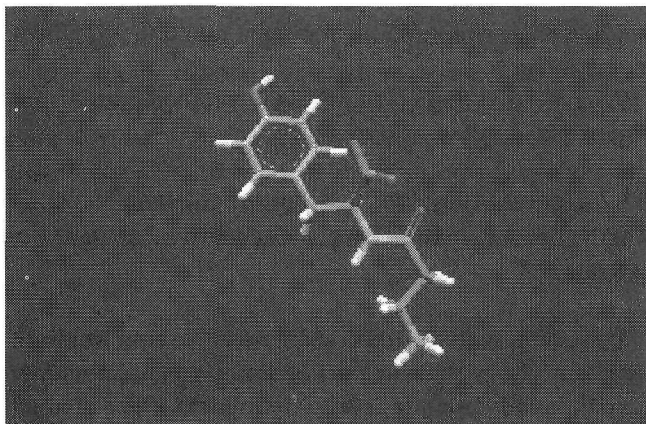
$$E2 = - 175, 4928 \text{ kcal / mol}$$



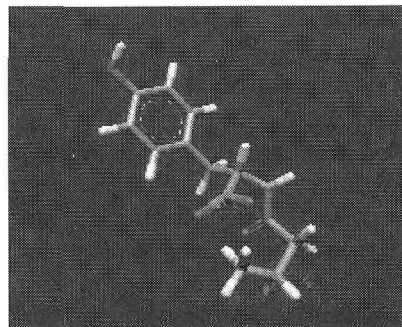
Σχήμα 15: Σχηματική πορεία του αλγορίθμου Powell



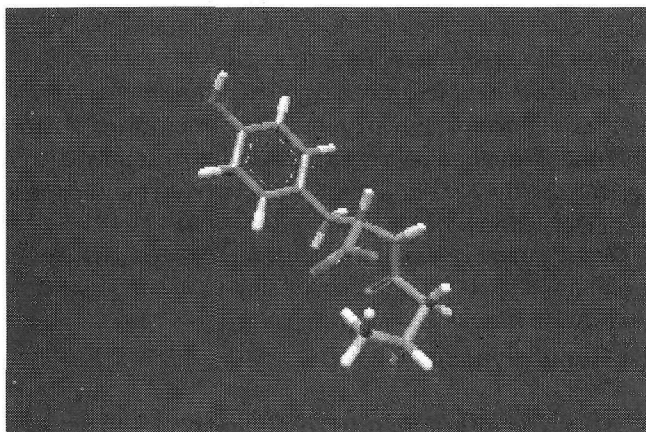
Σχήμα 18: Διαμόρφωση του διπεπτιδίου β - Ala - Tyr μετά την ελαχιστοποίηση με τον αλγόριθμο CONJ (Βλ. έγχρωμο σελ. 123)



Σχήμα 16: Αρχική διαμόρφωση του διπεπτιδίου β - Ala - Tyr (Βλ. έγχρωμο σελ. 123)



Σχήμα 19: Διαμόρφωση του διπεπτιδίου β - Ala - Tyr μετά την ελαχιστοποίηση με τον αλγόριθμο NR (Βλ. έγχρωμο σελ. 123)

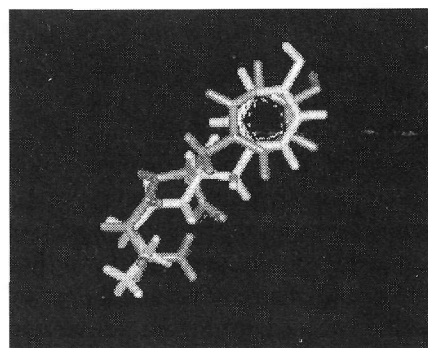


Σχήμα 17: Διαμόρφωση του διπεπτιδίου β - Ala - Tyr μετά την ελαχιστοποίηση με τον αλγόριθμο SD (Βλ. έγχρωμο σελ. 123)

ενώ η διαμόρφωση που εκλαμβάνει φαίνεται στο Σχήμα 16.

Στη συνέχεια ακολουθούν 70 βήματα ελαχιστοποίησης με τον αλγόριθμο βαθμιδωτής σύζευξης (CONJ) και προκύπτει η διαμόρφωση του Σχήματος 17 με ενέργεια:

$$E_3 = -175,5078 \text{ kcal/mol}$$



Σχήμα 20: Σύγκριση των διαμορφώσεων που προκύπτουν μετά την ελαχιστοποίηση από κάθε αλγόριθμο. Με πράσινο χρώμα φαίνεται η αρχική διαμόρφωση του διπεπτιδίου, με κόκκινο η διαμόρφωση που προκύπτει μετά την ελαχιστοποίηση με SD αλγόριθμο και με μπλε η διαμόρφωση που προκύπτει μετά την ελαχιστοποίηση με τον αλγόριθμο CONJ και η τελική διαμόρφωση. Όπως φαίνεται και από τον πίνακα 2, οι διαφορές στην ενέργεια των διαμορφώσεων μετά την ελαχιστοποίηση είναι πάρα πολύ μικρές και ουσιαστικά οι διαμορφώσεις συμπίπτουν (Βλ. έγχρωμο σελ. 123)

Η χρήση του αλγόριθμου Powell δεν ελαχιστοποιεί περαιτέρω την ενέργεια, ενώ ο αλγόριθμος Newton - Raphson (NR) δίνει την διαμόρφωση του σχήματος 18 με ενέργεια:

$$E_4 = -175,5079 \text{ kcal / mol}$$

η οποία είναι και η τελική ελάχιστη ενέργεια διότι η εφαρμογή στη συνέχεια του αλγορίθμου Adopted Basis - Newton Raphson (ABRN) δεν προσφέρει περαιτέρω μεί-

ωση της ενέργειας του διπεπτιδίου, αλλά συγκλίνει με λιγότερα βήματα στη ίδια ενέργεια. (Σχήμα 19).

Αναλυτικά η ενέργεια του μορίου φαίνεται στον πίνακα 2 (σύμφωνα με την εξίσωση 4). Οι υπολογισμοί έγιναν με το πρόγραμμα QUANTA, στο πεδίο CHARMM σε Silicon Graphics O2 Workstation.

Στο Σχήμα 20 φαίνονται όλες οι διαμορφώσεις σε παρόθεση.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΔΙΠΕΠΤΙΔΙΟΥ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΛΑΧΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ. ΟΙ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΟΛΕΣ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΑΙ ΣΕ Kcal / mol

| Αλγόριθμ. | Βήμα | Ε _{ολοκλή} | Ε _{δεσμώ} | Ε _{γυριστόν} | Ε _{διεδρών} | Ε _{ελαστική} | Ε _{ηλεκτρο.} | Ε _{δυναμικό.} | Ε _{πυκν.} |
|-----------|------|---------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|--------------------|
| Αρχικό | | | | | | | | | |
| Μόριο | - | 508,6199 | 0.0023 | 7.4316 | 1.8869 | 0.5584 | 553.2203 | -54.4797 | 0 |
| SD | 9999 | -175.4928 | 0.6577 | 4.8846 | 9.4139 | 4.5880 | 8.3688 | -203.4058 | 0 |
| CONJ | 70 | -175.5078 | 0.6537 | 4.8291 | 9.4448 | 4.5933 | 8.3209 | -203.3489 | 0 |
| NR | 453 | -175.5079 | 0.6527 | 4.8350 | 9.4377 | 4.5912 | 8.3189 | -203.3433 | 0 |
| ABNR | 50 | -175.5079 | 0.6525 | 4.8342 | 9.4382 | 4.5911 | 8.3182 | -203.3428 | |

* Ε_{ελαστική} είναι η ενέργεια που οφείλεται στο σφάλμα κατά την μετατροπή των δισδιάστατων ατόμων σε τρισδιάστατα και υπολογίζεται από το πρόγραμμα CHARMM.

Molecular Modeling: A Valuable Tool in the Development of Rational Drug Design

I. Kyrikou^{1,2*}, A. Kapou^{1,3}, T. Mavromoustakos¹, K. Poulos¹

1. Institute of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Vas. Constantinou 48, Athens 11635

2. University of Patras, Chemistry and Biochemistry Department, Rio 26500

3. University of Patras, Pharmaceutical Chemistry Department, Rio 26500

Summary □ In this article the principles of Molecular Modeling are discussed and the coordinate systems it is using to express the obtained results. In addition, the graphic presentations of the molecules and the computational methods are analyzed with emphasis in the Molecular Mechanics. The conformational analysis of bioactive molecules involves in the first stage the energy minimization of their initial structure derived either using a builder or crystallographic x-ray data. The algorithms used are compared through an example of a bioactive dipeptide beta - Ala - Tyr (paralysis).

Βιβλιογραφία

1. Leach A.R. (1998), *Molecular Modeling* (Addison Wesley Longman Ltd, London), pp. 1-6, 42-123, 134-143, 211-240

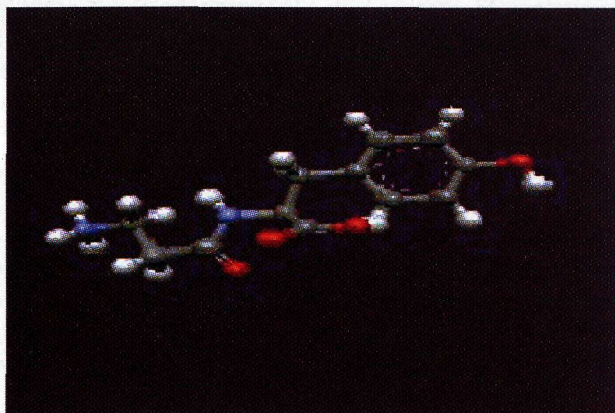
- Foye W. O., Lemke T. L., Williams D. A. (1995), *Principles of Medicinal Chemistry*, (Williams & Wilkins Rose Tree Corporate Center, USA), pp. 58 - 73
- Codding P.W.(1998), *Structure - Based Drug Design - Experimental and Computational Approach*, NATO ASI Series, pp.239 -247
- Gerstein, M., Richards, F., Chapman, M. S. & Connolly, M. (1999). Protein Geometry: Volumes, Areas and Distance. In International Tables for Crystallography (Rossmann, M. G. & Arnold, E., eds.), Vol. F., Chapter 22. *International Union of Crystallography, Chester, UK.*
- Chapman M.S., 1993 *Mapping the surface properties of macromolecules*, *Protein Sci Mar*;2(3): pp.459-469
- Chapman, M. S., Blanc, E., Johnson, J. E., McKenna, R., Munshi, S., Rossmann, M. G., and Tsao, J., (1998), Use of non-crystallographic symmetry for ab initio phasing of virus structures, in *Direct Methods for Solving Macromolecular Structures*, Fortier, S., Ed., Kluwer, Dordrecht, Netherlands, pp. 433.
- Tronrud D.E., Conjugate Direction minimization, an improved Method for the Refinement of Macromolecules, *Acta Cryst.*, A48, pp. 912-916 (1992)
- Hecht, Harry G, (1990), "Mathematics in Chemistry: an Introduction to Modern Methods", Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, pp 263-266
- Biosym: *Discover 2.9 Documentation, Theory and Methodology*, January 1993
- Tamar Schlick, (1992), "Optimization Methods in Computational Chemistry", in *Reviews in Computational Chemistry*, volume 3, Eds: K. B. Lipkowitz and D.B. Boyd, VCH Publishers, Inc., New York, pp. 52-53
- Wasserman Zeldia R., (2000), *Computational Chemistry*, Access Science, The McGraw - Hill Companies

12. Strimpel Oliver B.R., (2000), *Computer Graphics, Access Science, The McGraw - Hill Companies*
13. Periole X., Allouche D., Daudey J - P, Sanejouand Y - H, Simple two - Body Cation - Water Interaction Potentials Derived from ab initio Calculations. Comparison to Results Obtained with an Empirical Approach, *J. Phys. Chem. B*, 101, 5018 - 5025 (1997).
14. Szabo, Attila, (1982) *Modern Quantum Chemistry, Macmillan Publishing Co., Inc, New York, pp. 39- 107*
15. Murrell J.N., Kettle S.F.A., Tedder J.N., (1985), *The Chemical bond, 2nd edition, John Wiley & Sons Ltd, pp.306- 307, 369 - 377*
16. Κουρουνάκης Π. Ν, Ρέκκα Ε. Α., (1992), Σχεδιασμός Φαρμάκων, Γραφικές Τέχνες, Θεσσαλονίκη, σελ. 195 - 200
17. *Quanta - User's Guid, (1991), Volume 2, Polygen Corporation, Waltham, pp.119 - 133, 142 - 149.*
18. *Quanta 97, (1997), Generating and Displaying Molecules, MSI (molecular simulations inc.), San Diego, pp. 69 - 86*
19. *HyperChem(r), Computational Chemistry, Practical Guide - Theory and Methods, Hypercube Inc, October 1996, pp. 21-67*
20. *CS Chem3D(r) Version 4.0 Manual, (c) (1986-1997) CambridgeSoft Corporation*
21. Hocquet A. and Langgard M., *An Evaluation of the MM+ Force Field, J. Mol. Model. (1998), 4, pp. 94-112*
22. Bohne A., *PDB2MultiGIF: A Web Tool To Create Animated Images of Molecules, J. Mol. Model., 4, 344-*

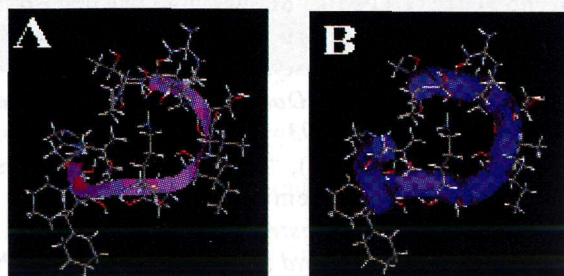
346 (1998)

Ηλεκτρονική Βιβλιογραφία:

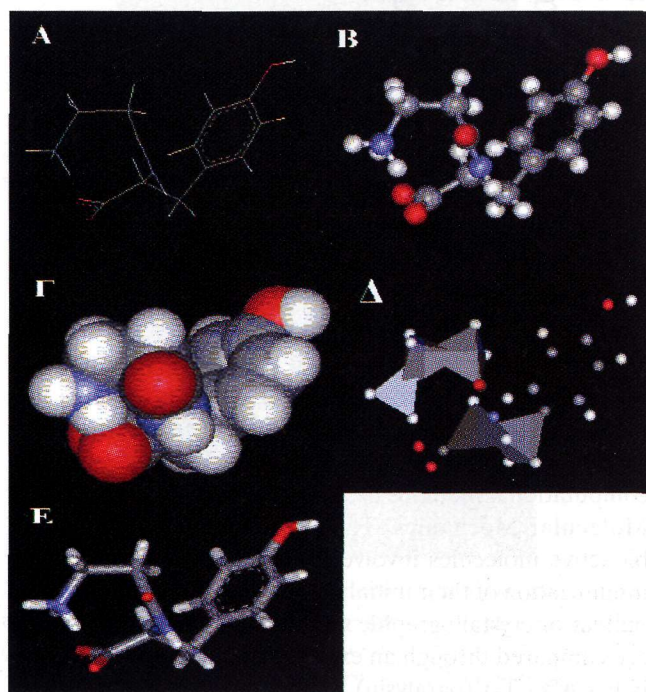
23. *Shepra optimization Methods - Powell Algorithm, <http://asc.harvard.edu/udocs/docs/swdocs/sherpa/html/ref-methods.html>*
24. *Vegatation Science 4 - Inversion, Direction Set (Powell' s) Method, <http://www2.geog.ucl.ac.uk/~plewis/invert/mat-stuff.html>*
25. *Becker, Potential Energy Minimization, <http://www.tac.ac.il/~becker/course/mini.html>*
26. *Becker, Conformation Space and Energy Function, <http://www.tac.ac.il/~becker/course/energy.html>*
27. *Steinbach Peter, Classical and Quantum Mechanics - in a Nutshell, <http://cmm.info.nih.gov/intro-simulation/node1.html>*
28. *Steinbach Peter, Statistical Mechanics - Calculating Equilibrium Averages, <http://cmm.info.nih.gov/intro-simulation/node2.html>*
29. *Steinbach Peter, Classical vs. Quantum Mechanics - The Harmonic Oscillator in one Dimension, <http://cmm.info.nih.gov/intro-simulation/node3.html>*
30. *Steinbach Peter, An empirical Energy Function: Free energy vs. Potential Energy, <http://cmm.info.nih.gov/intro-simulation/node14.html>*
31. *Steinbach Peter, The empirical Potential Energy Function, <http://cmm.info.nih.gov/intro-simulation/node15.html>*



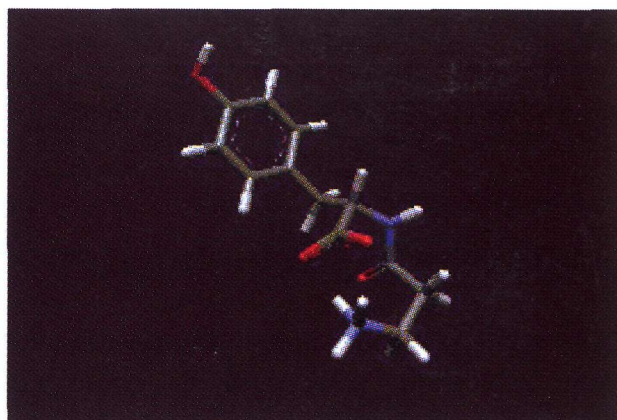
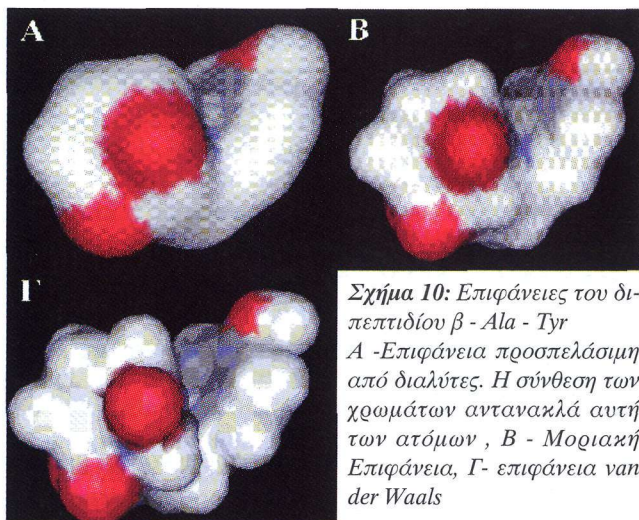
Σχήμα 5: Διπεπτιδίο β - Ala - Tyr. Με γκρι αναπαρίσταται ο άνθρακας (C), με κόκκινο το οξυγόνο (O), με μπλε το άζωτο (N) και με άσπρο το υδρογόνο (H)



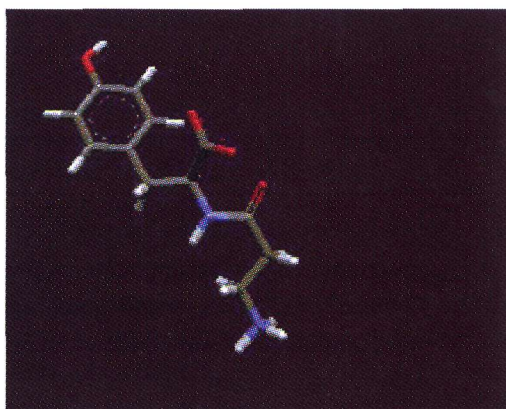
Σχήμα 8: Αναπαράσταση του επιτόπου MBP87-99 της βασικής πρωτεΐνης της ανθρώπινης μυελίνης με τη χρήση "κορδελών-ribbons" (α) και "κυλίνδρων-cylinders" (β)



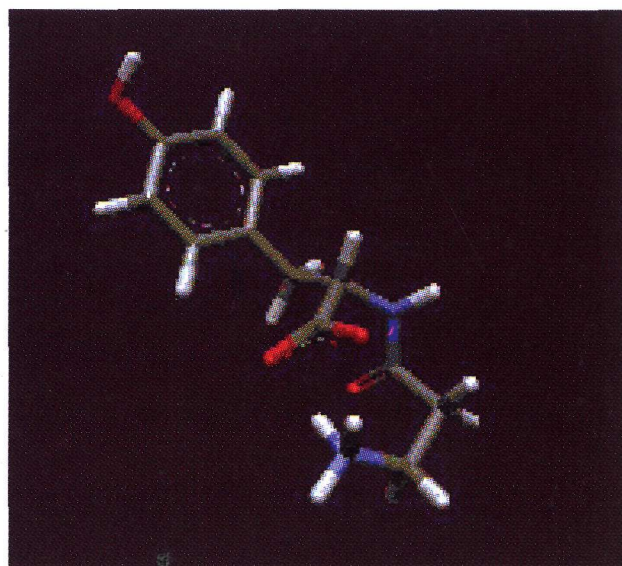
Σχήμα 7: Αναπαράσταση του διπεπτιδίου β - Ala - Tyr με την χρήση: A - μοντέλων σύρματος (wire), B - σφαιρών που προσδένονται μέσω δεσμών (balls and sticks), Γ - μοντέλων CPK, Δ - μοντέλων πολύεδρων, E - μοντέλων που αναπαριστούν μόνο τους δεσμούς (sticks)



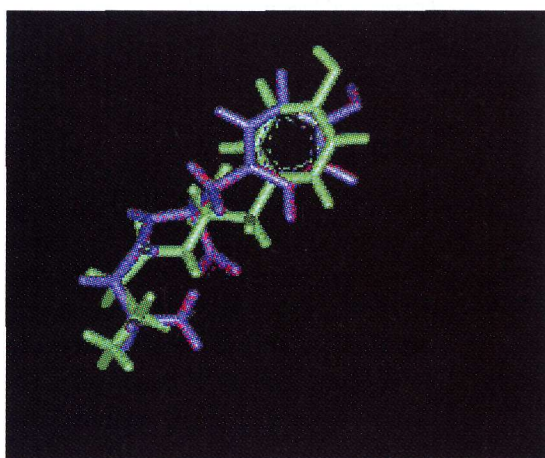
Σχήμα 17: Διαμόρφωση του διπεπτιδίου β - Ala - Tyr μετά την ελαχιστοποίηση με τον αλγόριθμο SD



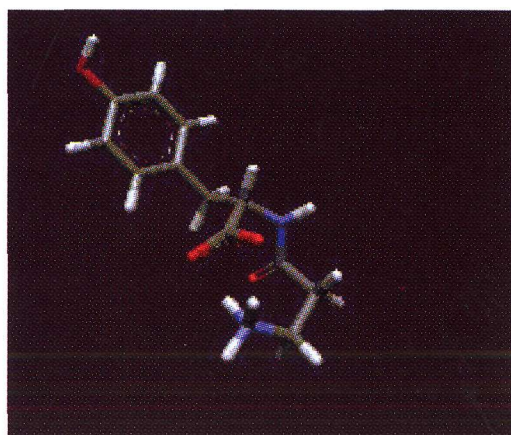
Σχήμα 16: Αρχική διαμόρφωση του διπεπτιδίου β - Ala - Tyr



Σχήμα 18: Διαμόρφωση του διπεπτιδίου β - Ala - Tyr μετά την ελαχιστοποίηση με τον αλγόριθμο CONJ



Σχήμα 20: Σύγκριση των διαμορφώσεων που προκύπτουν μετά την ελαχιστοποίηση από κάθε αλγόριθμο. Με πράσινο χρώμα φαίνεται η αρχική διαμόρφωση του διπεπτιδίου, με κόκκινο η διαμόρφωση που προκύπτει μετά την ελαχιστοποίηση με SD αλγόριθμο και με μπλε η διαμόρφωση που προκύπτει μετά την ελαχιστοποίηση με τον αλγόριθμο CONJ και η τελική διαμόρφωση. Όπως φαίνεται και από τον πίνακα 2, οι διαφορές στην ενέργεια των διαμορφώσεων μετά την ελαχιστοποίηση είναι πάρα πολύ μικρές και ουσιαστικά οι διαμορφώσεις συμπίπτουν



Σχήμα 19: Διαμόρφωση του διπεπτιδίου β - Ala - Tyr μετά την ελαχιστοποίηση με τον αλγόριθμο NR