**عنوان :بررسی برهمکنش رمدسیویر مونوفسفات با یوریدین در رشته الگو وپرایمر RNA با استفاده از تحلیل چگالی الکترونی تغییرشکل یافته(DED) ونظریه اتم در مولکول( AIM)**

**مقدمه** :

ویروس‌های RNA دار به‌واسطه نرخ بالای جهش، تنوع ژنتیکی، و توانایی تطابق سریع با میزبان، چالش‌های عمده‌ای در درمان بیماری‌های ویروسی ایجاد کرده‌اند. یکی از راهبردهای اصلی در مهار این ویروس‌ها، هدف‌گیری آنزیم RNA وابسته به RNA پلیمراز (RdRp ) است، که نقشی اساسی در رونویسی و همانندسازی ژنوم ویروسی ایفا می‌کند]1[ .ویروس SARS-CoV-2، عامل بیماری کووید-۱۹، نیز از همین مکانیسم برای تکثیر ژنوم RNA خود بهره می‌گیرد، و همین موضوع باعث تمرکز ویژه بر RdRp به‌عنوان هدف دارویی شده است.
رمدسیویر(RDV) یکی از داروهای نوکلئوتیدی آنالوگ، در پاسخ به پاندمی کووید-۱۹ به‌طور گسترده مورد بررسی و استفاده قرار گرفت. این دارو به‌صورت یک پیش‌دارو وارد سلول شده و در نهایت به فرم فعال خود یعنی رمدسیویر تری‌فسفات (RDV-TP) تبدیل می‌شود که آنالوگی از ATP به‌شمار می‌رود. این ترکیب می‌تواند در فرآیند سنتز RNA وارد شده و به‌طور رقابتی جایگزین آدنوزین طبیعی شود. ورود RDV-TP به زنجیره در حال رشد RNA باعث توقف تأخیری در رونویسی شده و فعالیت RdRp را مهار می‌کند]2[ .
با این حال، درک دقیق مکانیسم مولکولی مهار پلیمراز توسط رمدسیویر همچنان محل تحقیق است. به‌ویژه، شناخت برهم‌کنش‌های اختصاصی بین رمدسیویر مونوفسفات (RMP) فرم الحاق‌شده در RNA – و باز مکمل یوریدین (U) در رشته الگو یا پرایمر، می‌تواند به روشن شدن پایه‌های ساختاری و ترمودینامیکی عملکرد دارو کمک کند. در راستای درک عمیق‌تر از عملکرد ضدویروسی رمدسیویر، پژوهشی توسط ویشواکارما و همکاران (2023) انجام شد که در آن برهم‌کنش‌های بین رمدسیویرو یوریدین با استفاده از روش‌های شیمی محاسباتی پیشرفته مورد بررسی قرار گرفت .نتایج حاصل از محاسبات نشان داد که جفت RDV:U می‌تواند به طور مؤثر دو پیوند هیدروژنی مشابه با جفت A:U تشکیل دهد.

از آن‌جا که یوریدین باز مکمل آدنوزین (و نیز آنالوگ آن، رمدسیویر) است، نحوه‌ی جفت‌شدن و پایداری ساختار دو رشته‌ای RNA در حضور RMP، و همچنین تأثیر آن بر توقف زنجیره یا تغییر جهت عملکرد پلیمراز، اهمیت بالایی دارد ]3[

یوریدین، به‌عنوان یکی از نوکلئوزیدهای پیریمیدینی اصلی، نقشی اساسی در ساخت RNA و تنظیم تعادل نوکلئوتیدهای سلولی ایفا می‌کند. از دیدگاه شیمی کوانتومی، برهم‌کنش میان RMP و یوریدین می‌تواند با تغییر در توزیع چگالی الکترونی همراه باشد، که این تغییرات نقش مهمی در درک مکانیزم رقابت، گزینش‌پذیری و اثرات جانبی دارو دارد.
برای بررسی دقیق ویژگی‌های الکترونی و ماهیت پیوندهای غیرکوالانسی احتمالی در برهم‌کنش RMP ویوریدین، بهره‌گیری از روش‌های تحلیل چگالی کوانتومی ضروری است. در این مطالعه، از نظریه اتم در مولکول (AIM) به‌عنوان ابزاری دقیق برای تحلیل توپولوژیکی چگالی الکترونی استفاده می‌شود. این روش با تعیین نقاط بحرانی پیوند (BCP)، مسیرهای پیوندی و ویژگی‌های چگالی در این نقاط، اطلاعات کمی درباره ماهیت برهم‌کنش‌ها فراهم می‌سازد. همچنین، با بهره‌گیری از تحلیل چگالی الکترونی تغییرشکل‌یافته (Deformation electron Density)، امکان تجسم تصویری انتقال چگالی الکترونی ناشی از برهم‌کنش میان اجزای سیستم فراهم می‌گردد. این تحلیل، به‌ویژه در درک نقش قطبش، انتقال بار و تشکیل نواحی تجمع یا تهی‌سازی الکترونی، نقش مؤثری ایفا می‌کند.
این دو رویکرد مکمل، در کنار بهینه‌سازی ساختاری مبتنی بر نظریه تابعی چگالی (DFT)، تصویری جامع از ماهیت فیزیکی و الکترونیکی برهم‌کنش در کمپلکس RMP-2U ارائه می‌دهند. نتایج به‌دست‌آمده می‌توانند درک عمیق تری از پایداری دارویی و گزینش‌پذیری مولکولی در سیستم های زیستی ارایه دهند.

**روش شناسی محاسباتی** :

با توجه به نقش حیاتی داروی ضد ویروسی رمدسیویر در مهارآنزیم RNA وابسته به RNA پلیمراز (RdRp ) ویروس SARS-cov2 ، بررسی دقیق برهمکنش این دارو با نوکلوتیدهای RNAبرای درک بهتر مکانسیم عملکرد آن از اهمیت ویژه ای برخودار است .در این مطالعه برای مدل سازی واقع گرایانه تر علاوه بر مولکول فعال رمدسیویر، هردو نکلوتید یوریدین موجود در رشته پرایمر ورشته الگو در نظر گرفته شده اند تا بتوان برهمکنش های بین رمدسیویر وهرد و یوریدین را در محل فعال آنزیم شبیه سازی کرد .برای تحلیل دقیق تر برهم کنش های غیرکووالانسی(مانند پیوند هیدروژنی وواندروالسی) پیوند کووالانسی رمدسیویر ونکلئوتیدها حذف شده وهردو مولکول به صورت جداگانه در جایگاه فعال جای گذاری گردیدند.این رویکرد امکان بررسی دقیق نقش برهمکنش های غیر کووالانسی در تثبت دارو در محل فعال را فراهم می کند.

در گام نخست ابتدا هردو ساختار به طور جداگانه بهینه سازی هندسی شده وتحلیل فرکانسی نشان دادکه تمامی فرکانس ها مثبت هستند، این مسئله دال بر قرار گرفتن ساختارها در نقطه مینیمم انرژی پتانسیل است .ساختار RMPمورد استفاده در این پژوهش بر اساس داده‌های شیمیایی استاندارد از PubChem استخراج شده که شامل گروه فسفات کامل با چهار اتم اکسیژن است. در ساختارهای پایگاه داده پروتئین (PDB) به دلیل پیوند فسفودی‌استر بین فسفات و قند نوکلئوتید مجاور، یکی از اتم‌های اکسیژن به صورت کووالانسی با RNA متصل شده و به همین دلیل در مدل‌های PDB کمتر دیده می‌شود. این تفاوت در نمایش اتم‌ها ناشی از حالت پیوندی گروه فسفات در RNA است و تاثیری بر صحت مدل سازی و تحلیل ها ندارد.

ساختار اولیه کمپلکس آنزیمی از شناسه موجود در پایگاه داده پروتئین (ID:7BV2) استخراج گردید]1[ محاسبات شامل بهینه‌سازی هندسی و محاسبه چگالی الکترونی در سطح نظریه M062X/6-311++g\*\* با استفاده از نرم‌افزار Gaussian09W و در شرایط nosym انجام گردید. .به‌منظور تحلیل الکترواستاتیکی، نقشه‌ی پتانسیل الکتروستاتیکی (ESP) ساختارهای بهینه‌شده ترسیم شد. همچنین، تابع موج ساختار در همان سطح محاسباتی تولید و در نرم‌افزار AIM2000 مورد تحلیل قرار گرفت. در ادامه، با استفاده از برنامه محاسباتی دانسیته تغییر شکل‌یافته(ِDDA) ، پارامترهایی مانند فشار انرژی جنبشی (KEP)، آسایش اوربیتالی( RLX)، اوربیتال‌های طبیعی تغییرشکل‌یافته و میزان دانسیته الکترونی جابه‌جا شده در برهم‌کنش بین RDV وu تحلیل گردید.

**یافته ها**

ا-**بهینه سازی ساختارها**

در ابتدا ساختار RMP ,u به طور جداگانه با به کار گیری روش M06-2X ومجموعه پایه 6-311++g\*\* بهینه سازی شدند وتست فرکانس برای هریک با همین متد انجام شد .مقادیر پارامترهای ترمودینامیکی مانند برای RMP,U محاسبه شد(جدول 1) طیف مادون قرمز (IR ) محاسبه‌شده برای ساختار بهینه‌شده رمدسیویر مونوفسفات نیزتحلیل شد.این طیف بیانگر حضور گروه‌های عاملی اصلی موجود در مولکول است.یک باند مشخص و تیز در ناحیه حدود cm⁻¹ 2250 مشاهده می‌شود که مربوط به ارتعاش کششی گروه نیتریل (C≡N) بوده و حضور این گروه در ساختار مولکول را تأیید می‌کند.در ناحیه cm⁻¹ 3600-3200 ، باندهای کششی مربوط به گروه‌های O–H (هیدروکسیل) و N–H ((آمین ) قابل مشاهده است .باندهای قوی در ناحیه cm⁻¹ 1000–1250 به کشش‌های مربوط به پیوندهای P=O و P–O–C نسبت داده می‌شوند .همچنین در ناحیه cm⁻¹ 1450–1600 ، باندهایی دیده می‌شود که ناشی از ارتعاشات کششی پیوندهای C=N و C=C در ساختار حلقه‌های هتروسیکلیک مزدوج است. این حلقه‌ها آروماتیک نیستند، اما دارای ویژگی‌های الکترونی مشابه آروماتیک هستند. باندهای موجود در نواحی پایین‌تر از cm⁻¹ 1000 نیز مربوط به ارتعاشات خمشی و حرکات اسکلت مولکولی می‌باشند.

طیف IR محاسبه‌شده برای مولکول یوریدین (در حالت گازی و ساختار بهینه‌شده)، نشان‌دهنده حضور گروه‌های عاملی کلیدی این مولکول وتایید کننده ساختار آن است. در این طیف، پیک‌های مشخص زیر قا بل توجه هستند:
پیک شدید در حدود cm⁻¹ 1920 به ارتعاش کششی گروه‌های کربونیل (C=O) موجود در حلقه پیریمیدینی مربوط است. این پیک می‌تواند حاصل کوپل شدن دو ارتعاش کربونیل در موقعیت‌های ۲ و ۴ حلقه اوراسیل باشد. در محاسبات تئوری، این کوپل ممکن است باعث شیفت پیک به فرکانس بالاتر و شدت بیشتر نسبت به مقدار تجربی شود.
پیک‌هایی در ناحیهcm⁻¹ 3200–3700 مشاهده می‌شوند که به کشش پیوندهای –OH و –NH مربوط هستند. با توجه به اینکه مولکول به‌صورت منفرد مدل‌سازی شده است، این ارتعاشات بدون پیوند هیدروژنی بین‌مولکولی ظاهر شده‌اند و شکل نسبتاً تیز دارند. با این حال، احتمال وجود پیوند هیدروژنی درون‌مولکولی ضعیف میان گروه‌های هیدروکسیل و کربونیل در ساختار بهینه‌شده وجود دارد که می‌تواند باعث اندکی جابه‌جایی در موقعیت این پیک‌ها شود.
پیک‌های متوسط تا ضعیف در ناحیهcm⁻¹ 1400–1700 به ارتعاشات خمشی و کششی پیوندهای C=C و C=N در حلقه پیریمیدینی مربوط‌اند.پیک‌های پایین‌تر از cm⁻¹ 1200 اغلب ناشی از مودهای خمشی و پیچشی گروه‌های –CH، –OH، و پیوندهای C–O می باشد.

جدول 1-پارامترهای ترمودینامیکی برای یوریدین ورمدسیویر مونوفسفات در سطح M062X/6-311++g\*\* برحسب کیلو کالری برمول

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| uridine(U) | Remdesivir monophosphate(RMP) | parameters |
| -571536.57 | -1008470.02 | E+G/(kcal/mol) |
| -571500.80 | -1008420.47 | E+H/(kcal/mol) |
| -571501.39 | -1008421.06 | E+T/(kcal/mol) |
| -571510.58 | -1008435.88 | E+ZPE/(kcal/mol) |
| 119.984 | 166.20 | S/(Cal/mol .K) |

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| شکل 1-طیف نظری رمدسیویر مونوفسفات در سطح تئوریM062X/6-311++g\*\*  | شکل 2-طیف نظری یوریدین در سطح تئوریM062X/6-311++g\*\*  |

سپس به منظور بررسی برهمکنش های بین RMP , یوریدین هامختصات اولیه برای تشکیل کمپلکس RMP-2u از بانک داده های پروتئین بدست آمد. .بهینه سازی ساختار با استفاده از روش نظریه تابعی چگالی (DFT) وبه کار گیری روش M06-2X ومجموعه پایه 6-311++g\*\* انجام گرفت شکل (1). تابع تجربی تبادل-همبستگی M06-2X توانایی بالایی در توصیف دقیق ساختارهای بهینه، پیوندها و برهم‌کنش‌های غیرکووالانسی میان جفت ‌بازهای اسید نوکلئیک از خود نشان داده است.

|  |
| --- |
|  |
| شکل (3)-ساختار بهینه شده RMP-u |

در این سیستم ،انرژی پایداری به همراه تصحیح خطای هم پوشانی مجموعه پایه ها محاسبه شد .که انرژی پایداری برابر با 1788/54 کیلو کالری برمول است (جدول 1).که نشان دهنده پایداری کمپلکس وبرهمکنش های غیرکووالانسی میان مولکول ها است.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| $$∆H\_{int}$$(Kcal.mol-1) | $$E\_{RMP-U2}$$(Hartree)  | $$E\_{RMP}$$(Hartree)  | $$E\_{u10}$$(Hartree)  | $$E\_{u20}$$(Hartree)  |
| *7188/54-* | *3883/3429-*  | *3349/1607-* | 9845/910- | 9817/910- |

جدول 2-مقدار انرژی پایداری در کمپلکس RMP-u

2-نقشه پتانسیل الکتروستاتیکی (ESP Maps)

نقشه پتانسیل الکتروستاتیکی (ESP ) ابزاری مؤثر برای بررسی توزیع بار الکترونی در سطح مولکول‌هاست. در این نقشه، نواحی با رنگ قرمز بیانگر چگالی بالای بار منفی (پتانسیل منفی) و نواحی با رنگ آبی نمایانگر چگالی کمتر بار (پتانسیل مثبت) هستند. این توزیع فضایی پتانسیل الکتروستاتیکی نقش کلیدی در شناسایی نواحی فعال مولکول برای برهم‌کنش‌های غیرکوالانسی، به‌ویژه پیوندهای هیدروژنی دارد.در این مطالعه، نقشه ESP در حضور سایر گونه‌ها ترسیم شد تا نحوه برهم‌کنش بین بازهای نوکلئوتیدی و داروی رمدسیویر بررسی شود. با وجود شباهت ساختاری بین یوریدین‌ها، جهت‌گیری فضایی آن‌ها به‌گونه‌ای است که امکان برقراری تعامل مؤثر با گروه آمینی موجود در ساختار رمدسیویر را فراهم می‌سازد. این آرایش باعث ایجاد پیوندهای هیدروژنی مکمل و تشکیل جفت بازهایی مشابه الگوی مکمل‌سازی بین آدنوزین و یوریدین در ساختار RNA می‌شود.از آنجا که رمدسیویر آنالوگ آدنوزین است، جفت شدن آن با یوریدین از لحاظ شیمیایی قابل انتظار بوده و توسط نقشه پتانسیل الکتروستاتیکی به خوبی تأیید می‌گردد. این یافته می‌تواند در درک بهتر مکانیزم عمل این دارو در سطح RNA ویروسی مفید باشد.

جدول 3-نقشه پتانسیل الکتروستاتیکی

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
| RMP | U10 | U20 |

2-آنالیز نتایج چگالی الکترونی تغییرشکل یافته

 بررسی چگالی الکترونی تغییرشکل یافته ، روشی موثر برای تحلیل اثرات متقابل الکترونی در سامانه های مولکولی پیچیده است .در مطالعات دارویی این تحلیل می تواند اطلاعات مهمی در مورد رفتار الکترونی داروها هنگام برهم کنش با هدف زیستی خود فراهم کندداروی رمدسیویر ویوریدین دارای ساختار هتروسیکلی وگروه های عاملی فعالی هستند که می توانند در فرآیندهایی مانند تشکیل پیوند هیدروژنی ،انتقال بار وتغییرات فضایی الکترونی نقش بسزایی دارند.بنابراین تحلیل چگالی الکترونی تغییر شکل یافته نه تنها نواحی فعال الکترونی را مشخص می کند بلکه می تواند به شناخت برهمکنش های بین مولکولی کمک کند.

چگالی الکترونی تغییرشکل یافته براساس نوع برهمکنش ها به دو قسمت فشارانرژی جنبشی (KEP) وآسایش اوربیتالی (RLX) تقسیم می شود.مولفه KEP ناشی از توزیع وحرکت الکترون ها است که به دلیل برهمکنش های بین مولکولی ایجاد می شود ومعمولا زمانی که گروه های عاملی در فاصله نزدیک بهم قرار دارند اثر خودرا نشان می دهد.ناشی از اصل طرد پائولی است .مولفه RLX که مربوط به برهمکنش فیزیکی بین اجزا است که در طی آن اوربیتال های الکترونی به شکلی جدید باز آرایی می شوند تا انرژی سامانه به حداقل برسدکه تایید می کند اوربیتال ها به صورت پویا با تغییرشرایط سامانه خودرا تطبیق می دهند .

هر بخش چگالی تغییر شکل ­یافته را می­توان بر حسب فضای مربوط به بازآرایی الکترون­ها، $θ \_{i . j}$ و بار جابه­جا شده منسوب به آنها $\left( n \_{∆ . i} \right)$ تعریف کرد:

|  |  |
| --- | --- |
| (23-2) | $$∆ρ \_{KEP}=\sum\_{l}^{m}n\_{∆.i}^{KEP}\left|θ\_{∆.i}^{KEP}\right| ^{2}$$ |

|  |  |
| --- | --- |
| (24-2) | $$∆ρ \_{RLX}=\sum\_{l}^{m}n\_{∆.i}^{RLX}\left|θ\_{∆.i}^{RLX}\right| ^{2}$$ |

قطری کردن ماتریس چگالی تغییر شکل­ یافته، سبب به دست آوردن اوربیتال­های طبیعی تغییر شکل ­یافته ( DNOs )، $θ \_{∆}$ و مقدار ویژه $n \_{∆}$ می­شود.

مقایسه مقدار بار جابه جا برای اجزای $∆ρ\_{KEP} $ و$∆ρ\_{RLX}$ در جدول 2 آورده شده است.به وضوح برهمکنش بین رمدسیویر وهردو یوریدین مشهود است.در این تصاویر رنگ بنفش نشان دهنده افزایش چگالی الکترونی ورنگ صورتی نشان دهنده کاهش چگالی الکترونی است. مقدار بارجابه جا شده نشان می دهد که هر دو مولفه سهم تقریبا برابری در $∆ρ\_{TOT}$ دارند که مقدار بارجا­به­جاشده به دلیل برهمکنش KEP به اندازه 544/ بیشتر از مولفه RLX می باشد .نگاه اجمالی به $∆ρ\_{KEP}$

برهمکنش گروه عاملی آمینی RMPبا هردو Uراتایید می کند هم چنین گروه فسفات وگروه نیتریل دارو نیز با U در رشته P می توانند برهمکنش داشته باشند.وجود دو پیوند بین مولکولی قوی بین Uدر رشته Tوداروی R نیز قابل مشاهده است .این پیوندها بین H92…..O44 وN69….H58 می باشد که برهمکنشی غیر کووالانسی است. هم چنین امکان یک برهمکنش ضعیف بینH90…..O41 نیز وجود دارد.

جدول 3-نمایش سطوح برای چگالی الکترونی تغییرشکل یافته کل ومولفه های آن شامل KEP وRLX مقدار بارجابه جاشده مربوط به این مولفه ها در کمپلکس R-u

|  |
| --- |
| $$∆ρ\_{TOT}$$ |
| 4.4844 |
| $$∆ρ\_{RLX}$$ |
| **2.6261** |
| $$∆ρ\_{KEP}$$ |
| **3.1701** |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **TOT** |
|  | **KEP** |
|  | **RLX** |

3-تحلیل انرژی پایداری ناشی از مولفه های RLX وKEP دربرهمکنش RMP-U2

در مطالعات نظری برهم کنش های بین مولکولی ،تجزیه انرژی کل برهم کنش به مولفه های آن ابزاری کلیدی برای درک ماهیت برهمکنش ها است .مولفهKEP به تغییرات انرژی جنبشی الکترون ها اشاره دارد وافزایش آن محدودیت حرکت الکترون ها را مشخص می کند در مقابل مولفه RLX نماینگر توانایی چگالی الکترونی برای باز آرایی وتطابق بهینه با شرایط الکترونیکی وهندسی جدید پس از برهمکنش است .که این باز آرایی منجر به کاهش انرژی کل سامانه می شود.

در برهم­کنش های غیر کووالانسی وهیدروژنی در مواردی انرژی ناشی ازKEP از انرژی RLX فراتر می رود .بنابراین نسبت انرژی KEP به RLX می تواند معیاری برای تمایز برهمکنش ها باشد.در حالی که نسبت پایین برهمکنش های کووالانسی را تایید می کند .

در جدول (3) نسبت انرژی ناشی از مولفه KEP وRLX گزارش شده است که برهم­کنش های غیر کووالانسی وغالب بودن مولفه KEP را تایید می کند، بر طبق نتایج بدست آمده برهمکنش های قوی تر غیر کووالانسی بین رمدسیویر و U10وجود دارد.

جدول 4–نسبت انرژی پایداری مولفه KEP بهRLX -در کمپلکس RMP-2U

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| RMP | U10 | U20 | RMP-2U |  |
| 1.51 | 1.29 | 1.52 | 3.27 | $$^{∆EKEP}/\_{∆ERLX}$$ |

4-تحلیل اوربیتال های طبیعی مشتق شده از چگالی الکترونی (DNOs)

برای درک عمیق تر از ساختار الکترونی ورفتار باز توزیع بار در کمپلکس RMP-2U ،تحلیلی از اوربیتال های طبیعی تغییرشکل یافته انجام شد.این اوربیتال ها که از قطری سازی ماتریس چگالی تغییرشکل یافته بدست می آیند.

جدول 5-نمایش فضایی دو اوربیتال DNO با بیشترین اهمیت ،یعنی DNO1 وDNO2 می باشد که دارای بالاترین مقداربوده وبیشترین سهم را در چگالی الکترونی سیستم دارند.نگاشت ایزو سطحی این اوربیتال ها نشان می دهد که تراکم الکترونی بین RMP ویوریدین موجود در رشته الگو (u10) رخ داده است.این نتایج وجود برهمکنش های قوی بین مولکولی بین گروه آمین از دارووu10 راتایید می کند.

با توجه به تعداد زیاداوربیتال های DNO حاصل از تحلیل، بررسی ها محدود شد به اوربیتال هایی که دارای مقادیر تقریبا نزدیک به یکدیگر وسهم بالایی در باز توزیع الکترونی داشتند. که این رویکرد می تواند نقش هریک از مولفه ها را در چگالی الکترونی کل بهتر نمایش دهد.نتایج مربوط به این مقایسه در جدول 6 نمایش داده شده است .که نگاهی مختصر به نتایج نشان می دهد با وجود نزدیک بودن مقادیر مربوط به DNO اما مولفه KEP نقش موثرتری در برهمکنش بین RMP وU20 ایفا کرده است .

جدول 5-نمایش اوربیتال های طبیعی تغییرشکل یافته( DNO ) مربوط به چگالی الکترونی کل (total) همرا با مولفه های آنRLX وKEP با بیشترین مشارکت در بازتوزیع چگالی الکترونی همراه با مقادیر مربوط به آنها .

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| MO(2)-KEP | MO(2)-RLX | MO(2)-total |
|  |  |  |
| DNO1: -0.39252DNO2: 0.392070 | DNO1: -0.21341DNO2: 0.21341 | DNO1: 0.45582DNO2: -0.41926 |

جدول 6-نمایش اوربیتال های طبیعی تغییرشکل یافته( DNO ) مربوط به چگالی الکترونی کل (total) همرا با مولفه های آنRLX وKEP دارای مقادیر نزدیک بهم حدود (18/)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| MO(14)-KEP | MO(4)-RLX | MO(16)-total |
|  |  |  |
| DNO13: -0.183764DNO14: 0.183281 | DNO3: -0.181828DNO4: 0.181828 | DNO15: -0.185569DNO16: 0.186581 |

4-تحلیل نتایج AIM

نقاط بحرانی پیوندی (Critical Points: CPs) (و مسیرهای پیوندی (Bond Paths: BPs ) حاصل از برهم‌کنش بین داروی رمدسیویر و نوکلئوزید یوریدین، در سطح تئوری و با استفاده از نرم‌افزار AIM و روش محاسباتی M06-2X/6-311++G\*\* همراه با تنظیمات 6d 10f nosym، مورد شناسایی و تحلیل قرار گرفته‌اند. در ادامه، تابع موج کمپلکس تشکیل‌شده با بهره‌گیری از مفاهیم تئوری AIM مورد بررسی دقیق قرار گرفت.
علاوه بر این، مقادیر مربوط به چگالی الکترونی در نقطه بحرانی ρ(rc)، لاپلاسی چگالی الکترونی ، انرژی پتانسیل الکترونی V(rc)، انرژی جنبشی الکترونی G(rc)، و انرژی کل الکترونی H(rc)، برای کلیه نقاط بحرانی واقع بر مسیرهای پیوندی میان رمدسیویر و یوریدین‌ها در جدول 4 گزارش شده‌اند.
در شکل 3، ساختار کمپلکس RMP-2U به همراه نقاط بحرانی و مسیرهای پیوندی آن به‌صورت شماتیک ارائه شده است. تمرکز این مطالعه بر تحلیل ویژگی‌های توپولوژیکی نقاط بحرانی پیوندی در این کمپلکس می‌باشد، که اطلاعات ارزشمندی درباره ماهیت و شدت برهم‌کنش‌های میان اجزای کمپلکس فراهم می‌آورد.

|  |
| --- |
| شکل 3–نمایش گراف مولکولی ومسیرهای پیوندی برای کمپلکس -RMP-2Uدایره های سبز نشان دهنده مسیرهای پیوندی (BCPs) می باشند . |

*جدول 5-مقادیر دانستیه الکترونی* $ρ\left(rc\right)$*، لاپلاسین دانستیه الکترونی* $∇^{2}ρ\left(rc\right)$*، انرژی پتانسیل الکترونی* $V\left(rc\right)$*، انرژی جنبشی الکترونی* $G\left(rc\right)$ *و انرژی الکترونی کل* $H(rc)$ *برای نقاط بحرانی برروی مسیرهای پیوندی* کمپلکس *داروی رمدسیویر و اسید آمینه­های درون حفره فعال*

براساس نتایج بدست آمده می توان برهمکنش های غیرکووالانسی بین رمدسیویر ودو نوکلوتید یوریدین (رشته پرایمر والگو) را می توان به صورت زیر طبقه بندی کرد:

1-**برهمکنش های رمدسیویر با یوریدین رشته پرایمر (A تا N) :**

چگالی الکترونی $ρ\left(rc\right)$ در این قسمت در بازه 006/-462/ قرار دارد.حضور مقادیر مثبت برای لاپلاسین چگالی *الکترونی،* $∇^{2}ρ\left(rc\right)$ *اغلب مقادیر منفی برای* $H(rc)$ *نشان دهنده برهمکنش های غیر کووالانسی پایدار واغلب از نوع پیوند هیدروژنی است.*قوی ترین پیوند مربوط به H97.…..O6بوده (نقطه B) با $ρ=0.062وH\left(rc\right)=-0.00470 $ *است، نقش کلیدی در تثبیت دارو در محل فعال دارد.پیوندهایی مانند* N64….H23 ،O71….H29 وO79….O6 نیز پایداری نسبتا بالایی دارند.

2**- برهمکنش های رمدسیویر با یوریدن رشته الگو (O تا Q)**

برهمکنش های O,P,Q که مربوط به یوریدین رشته الگو هستند از نظر پارامترهای چگالی الکترونی وانرژی از قدرت بالایی برخوردار هستند. *پیوند بین* N69…..H58 (نقطه P) با(  0447/= 𝜌(𝑟𝑐) ) ماهیت جزیی کووالانسی داردکه نشان دهنده پیوند هیدروژنی قوی تر وپایدارتر می باشد.

این نتایج نشان دهنده نقش مهم یوریدین رشته الگو دراستقرار وتثبیت داروی رمدسیویر در جایگاه فعال آنریم است.

در مقابل اکثر برهمکنش های مربوط به یوریدین رشته پرایمرمربوط به پیوندهای هیدروژنی نسبتا ضعیف ترولی چند گانه می باشدوعاملی که می تواند به تثبیت موضعی رمدسیویر در مسیر پیشرفت زنجیر کمک کند.