

مطالعه Brexanolone بر اساس نظریه تابعی چگالی: خواص ساختاری و الکترونیکی

حسین شیرانی، امیرحسین تیموری

نویسنده اول (مسئول): حسین شیرانی

دکترای شیمی فیزیک، دانشگاه علم و صنعت ایران

hossein_shirani@iust.ac.ir

نویسنده دوم: امیرحسین تیموری

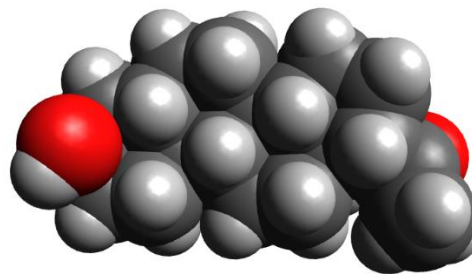
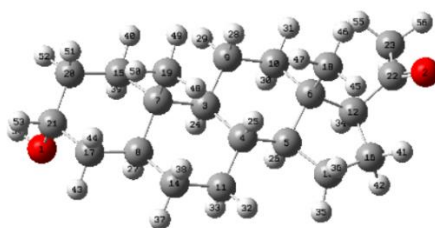
دانشجوی کارشناسی زیست فناوری، دانشگاه علم و فرهنگ، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین زیستی

Naserkhosro175@gmail.com

کلید واژه: نظریه تابعی چگالی، اوربیتال های مولکولی هومو و لومو ، Brexanolone ، گیرنده GABA

مقدمه

داروی Brexanolone یک نورواستروئید است که در درمان افسردگی پس از زایمان مورد استفاده قرار می‌گیرد و توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده تأیید شده است [1]. این دارو به عنوان نسخه مصنوعی آلوپیرگنانولون عمل می‌کند و از طریق اتصال به گیرنده‌های GABA-A، اثرات آرام‌بخش و ضد افسردگی ایجاد می‌کند. علی‌رغم اثربخشی مثبت، برخی عوارض جانبی از جمله سرگیجه، خواب‌آلودگی و ضعف گزارش شده است. نظریه تابعی چگالی به عنوان یکی از پرکاربردترین روش‌ها در شیمی محاسباتی، به پژوهشگران اجازه می‌دهد که به طور دقیق خواص ساختاری و الکترونیکی مولکول‌های پیچیده مانند Brexanolone را بررسی کنند. کاربرد این روش در پیش‌بینی خواص الکترونیکی و دینامیکی مولکول‌ها و کمک به توسعه داروهای جدید بی‌نظیر است.



شکل 1: تصویر مولکولی Brexanolone

روش

ساختار مولکولی Brexanolone با استفاده از نظریه تابعی چگالی و تابعی B3LYP به همراه مجموعه پایه 6-311+G بهینه‌سازی شد. محاسبات توسط نرم‌افزار Gaussian انجام شد و تجسم‌های مولکولی با استفاده از نرم‌افزار GaussView صورت گرفت [2]. (شکل 1). بهینه‌سازی ساختار مولکولی به منظور کمینه کردن انرژی انجام شد و پس از آن، انرژی بالاترین اوربیتال‌های مولکولی اشغال شده (HOMO) و پایین‌ترین اوربیتال‌های مولکولی اشغال نشده (LUMO) بدست آمدند.

نتایج و بحث

بهینه‌سازی ساختار مولکولی Brexanolone به انرژی الکترونیکی 609555.803 کیلوکالری بر مول منجر شد. نتایج گشتاور دوقطبی و سایر ویژگی‌های ساختاری در جداول همراه با این مقاله ارائه می‌شوند. انرژی‌های اوربیتال‌های HOMO و LUMO به ترتیب 0.24803- الکترون‌ولت و 0.02836- الکترون‌ولت محاسبه شدند و گپ HOMO-LUMO برابر با 0.21967 الکترون‌ولت بود. این فاصله نشان‌دهنده پایداری نسبی مولکول و توانایی آن در برقراری تعاملات بین‌مولکولی است.

بر اساس محاسبات انجام‌شده، طول‌های پیوند مهم و زوایای مولکول Brexanolone به طور دقیق اندازه‌گیری شدند و نتایج آنها در جدول 1 و جدول 2 ارائه شده است. این نتایج به درک بهتر هندسه مولکول کمک می‌کنند. علاوه بر این، محاسبات مربوط به زوایای دوجهی در جدول 3 ذکر شده است.

جدول 1: برخی از طول پیوندهای (بر حسب آنگستروم) مولکول Brexanolone بدست آمده در سطح نظری B3LYP/6-311+G		
O1-C21	C19-C17	C12-C22
1.42755	1.55048	1.49775

جدول 2: برخی از زاویه‌های پیوندی (بر حسب درجه) مولکول Brexanolone بدست آمده در سطح نظری B3LYP/6-311+G		
O1-C21-C20	O2-C22-C12	C18-C6-C12
109.44409	121.63793	110.86467

جدول 3: برخی از زاویه‌های دوجهی (بر حسب درجه) مولکول Brexanolone بدست آمده در سطح نظری B3LYP/6-311+G		
H57-O1-C21-C17	O2-C22-C12-C6	C23-C22-C12-C6
178.18377	87.85140	-92.27538

گشتاور دوقطبی مولکول محاسبه شده است (جدول 4) که نشان دهنده قطبیت متوسط این مولکول است. طیف ارتعاشی فروسرخ (IR) محاسبه‌شده برای Brexanolone نشان‌دهنده حالت‌های ارتعاشی مولکول و سازگاری آنها با طول پیوندها و زوایای محاسبه‌شده است. این اطلاعات می‌توانند برای تحلیل حالت‌های کششی و خمشی مولکول در شرایط مختلف مورد استفاده قرار گیرند.

جدول 4: ممان‌های دوقطبی (بر حسب دبا) مولکول Brexanolone بدست آمده در سطح نظری B3LYP/6-311+G			
X	Y	Z	Total
2.7986	-1.9768	-1.0293	3.5776

نتیجه‌گیری

مطالعات نظریه تابعی چگالی بر روی مولکول Brexanolone به منظور تحلیل خواص ساختاری و الکترونیکی در سطح نظری B3LYP/6-311+G صورت پذیرفت. گپ HOMO-LUMO، انرژی الکترونیکی و طیف ارتعاشی IR مولکول حاصل شد. بهینه‌سازی ساختار و محاسبات انجام‌شده به منظور استخراج پارامترهای ترمودینامیکی و انرژی اوربیتال‌های مولکولی گزارش شده در این مطالعه می‌توانند به درک بهتر Brexanolone به عنوان یک داروی نورواستروئیدی کمک کنند و راه را برای تحقیقات بیشتر در زمینه بهینه‌سازی مولکولی و طراحی داروهای جدید هموار سازند.

منابع

1. Zorumski, C. F., et al. (2019). **Neurosteroids and the GABA_A Receptor: Clinical Insights for Brexanolone**. *Journal of Neuropsychopharmacology*, 24(5), 470-482.
2. Becke, A. D. (1993). **Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange**. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648-5652.