

## چکیده

طراحی دارو به کمک رایانه نقش غیر قابل انکاری در کشف مولکول های مهم از نظر درمانی دارد. طراحی موفق و منطقی دارو نیازمند رویکرد بین رشته ای است. درک ماهیت یک دارو و گیرنده هدفش مستلزم آگاهی از ویژگی های شیمیایی، فیزیکی، و بیولوژیکی آن است؛ بنابراین، برای تحقق این هدف باید از محدودیت های موجود عبور کرد. رخداد پدیده های زیستی مقیاس های زمانی متفاوت دارد و گاهی از پیکو ثانیه تا هفته ها طول می کشد، بنابراین مشاهده و مطالعه آن ها نیازمند دانش و تکنیک های خاص خود است. در این رساله تلاش شده است، تا از روش های محاسباتی متفاوت که از لحاظ زمانی از پیکوثانیه تا میلی ثانیه و از نظر اندازه از آنگستروم تا میکرومتر را در برمیگیرند برای مطالعه ساختارهای شیمیایی و پدیده های زیستی استفاده شود. از این رو، پژوهش های صورت گرفته به سه بخش کلی: طراحی منطقی مهار کننده های PIM کیناز، مطالعه برهمکنش کمپلکس های فلزی و ماکرومولکول های زیستی، و مطالعه ساختار و فعالیت پروتئین غشایی Ist2 تقسیم می شود. نتایج و شواهد در چهار فصل ارائه شده است. فصل اول دربرگیرنده اصول اولیه، تعاریف و تاریخچه مجموع پژوهش های انجام گرفته است. در فصل دوم با به کارگیری روش 3D-QSAR و داکینگ مولکولی به طراحی منطقی مهارکننده های جدید پروتئین PIM کیناز پرداخته شده است، که در انتها با استفاده از مدل های ساخته شده CoMFA و CoMSIA، مهارکننده های جدید طراحی و معرفی شده اند. در فصل سوم، برهمکنش کمپلکس های فلزی Ag(I) و Cu(II) با DNA و آنزیم DNA topoisomerase I با استفاده از روش های داکینگ مولکولی و ONIOM مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است، که نشان دهنده برهمکنش برگشت پذیر اینترکلیت شدن بین این کمپلکس ها و ساختار هدف آن ها است. در نهایت در فصل چهارم، ابتدا با کمک روش AlphaFold2 مدل سه بعدی ساختار پروتئین غشایی Ist2 ساخته شده و سپس با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی تمام اتم و دانه درشت به مطالعه ساختار و فعالیت این پروتئین پرداخته شده است، برای اولین بار در این پژوهش فعالیت دو گانه اسکرمبلازی و کانال یونی این پروتئین نشان داده شده است.

کلمات کلیدی: PIM کیناز - پروتئین غشایی - کمپلکس های فلزی - شبیه سازی دینامیک مولکولی - ONIOM -

3D-QSAR