

# کاربرد روش‌های مکانیک کوانتومی نیمه تجربی در تخمین برهمکنش‌های مولکول‌های زیستی

محمدحسین کریمی جعفری<sup>+</sup>\*

مرکز پژوهشات بیوشیمی بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران

روح اله فیروزی<sup>+</sup>، صالح باقری

گروه شیمی فیزیک، پژوهشکده توسعه فرایندهای شیمیایی، پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران، تهران، ایران

**چکیده:** با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در ابزار آزمایشگاهی و روش‌های محاسباتی برای اندازه‌گیری برهمکنش‌های کوچک مولکول‌ها با پروتئین‌ها و درشت‌مولکول‌های زیستی، تخمین انرژی آزاد اتصال کمپلکس‌ها و آرایش هندسی آن‌ها، همچنان جزء مسئله‌های پرچالش باقی مانده است. به‌طور کلی برهمکنش‌های غیرکوالانسی نقش کلیدی در زیست‌شیمی دارند. توصیف نظری و محاسباتی برهمکنش‌های غیرکوالانسی به‌خاطر اثرهای کوانتومی دخیل در این برهمکنش‌ها کار آسانی نیست. توصیف درست این برهمکنش‌ها نیازمند در نظر گرفتن سهم‌های کوانتومی در انرژی‌های برهمکنش و به‌کارگیری یک مجموعه پایه ارییتال اتمی گسترده است. در دهه‌های ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰ روش‌های مکانیک کوانتومی نیمه تجربی، یکی از روش‌های مناسب و کارآمد در مطالعه خواص حالت پایه ترکیبات شیمیایی بوده است. از دهه ۱۹۹۰ میلادی به بعد، این روش‌ها به‌طور گسترده‌ای توسعه یافته و با تعریف توابع و پارامترهای جدید، دقت و صحت‌شان در مقایسه با روش‌های دقیق‌تر "از آغاز" و "نظریه تابعیت چگالی" که حداقل به اندازه سه مرتبه بزرگی هزینه برتر هستند، بهبود یافته است. امروزه استفاده از روش‌های سریع و کارآمد مکانیک کوانتومی نیمه تجربی برای محاسبه خواص الکترونی مولکول‌های بزرگ و سامانه‌های زیستی، بسیار متداول و ضرورتی انکارناپذیر شده است. در سال‌های اخیر، رسانسی در روش‌های مکانیک کوانتومی نیمه تجربی اتفاق افتاده است و آن‌را متحول کرده است. این مقاله مروری به سیر تکاملی روش‌های مکانیک کوانتومی نیمه تجربی، برخی از کاربردها و موفقیت‌های این روش در به‌کارگیری در سامانه‌های گوناگون، به‌ویژه در برهمکنش مولکول‌های زیستی و همچنین ارزیابی جایگاه این روش در بین انواع دیگر روش‌های محاسباتی مانند مکانیک مولکولی، نظریه تابع موج و رهیافت‌های نظریه تابعیت چگالی می‌پردازد.

**واژه‌های کلیدی:** روش‌های مکانیک کوانتومی نیمه تجربی، برهمکنش‌های غیرکوالانسی، طراحی دارو، مولکول‌های زیستی.

**KEYWORDS:** Semi-empirical quantum mechanical methods, Non-covalent interactions, Drug design, Biomolecules.

## مقدمه

به‌طوری‌که معمولاً زمان آن بیش از ده سال به طول می‌انجامد و هزینه آن بالغ بر میلیون‌ها دلار می‌شود [۱]. در دهه‌های اخیر رهیافت‌های

کشف دارو و توسعه‌ی آن فرایندی دشوار و پرهزینه است. ارایه یک داروی نوین به بازار فرایندی طولانی و پرهزینه است

+E-mail: mhkarimijafari@ut.ac.ir & rfirouzi@ccerci.ac.ir

\* عهده دار مکاتبات

بخش بزرگی از محل اتصال (هزاران اتم) با دقت عملکردی بالا همراه با هزینه محاسباتی منطقی روبرو شوند. این روش‌ها باید به‌طور معتبری انواع گوناگون برهمکنش‌های غیرکووالانسی مانند برهمکنش پراکندگی و پیوندهای هیدروژنی را توصیف کند [۱۴، ۱۵]. اهمیت پیوند هیدروژنی و برهمکنش پراکندگی در بیومولکول‌ها شناخته شده و مدت‌هاست که مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۱۶]. افزون بر برهمکنش‌های غیرکووالانسی بین مولکولی متداول اشاره شده در بالا، به‌تازگی برخی انواع برهمکنش‌های غیرکووالانسی نوین کشف شده و شواهد بسیاری مبنی بر حضور آن‌ها در کمپلکس P-L وجود دارد. از جمله‌ی این برهمکنش‌ها، اتصالات (پیوندهای) هالوژنی (XBs) [۱۷] و اتصالات دو هیدروژنی (DHBs) [۱۸] می‌باشند. طی دهه اخیر پیوندها یا اتصالات هالوژنی به‌عنوان یک برهمکنش غیرکووالانسی مهم معرفی شده است که می‌تواند میل به اتصال و یا عملکرد اختصاصی<sup>۷</sup> را بهبود دهد [۱۹]. پیوندهای هالوژنی منشأ کوانتومی دارند، بنابراین برای توصیف درست آن باید از یک روش مکانیک کوانتومی<sup>۸</sup> (QM) استفاده کرد. روش‌های مکانیک کوانتومی نیمه تجربی<sup>۹</sup> (SQM) در توصیف این برهمکنش‌ها دارای نقص و کمبود هستند (ناتوان هستند) و به‌طور همانند همین کمبودها در همه روش‌های مکانیک مولکولی<sup>۱۰</sup> (MM) نیز وجود دارد. از آنجا که پیوندهای هالوژنی نقش مهمی در اتصال P-L دارند، اصلاح روش‌های مکانیک مولکولی به‌کار گرفته شده در ابزارهای طراحی دارو (مانند داکینگ مولکولی) برای توصیف آن‌ها امری حیاتی می‌باشد. روش‌های مکانیک مولکولی بررسی و توصیف اتمی را برای ابرمولکول‌های پروتئین در چارچوب تقریب فیزیک کلاسیک امکان‌پذیر کرده است. یکی از مصداق‌های گسترش این روش‌ها، دینامیک مولکولی<sup>۱۱</sup> (MD) است که به‌صورت متداول مورد استفاده قرار می‌گیرد. پایه و اساس دینامیک مولکولی حل معادلات حرکت نیوتن برای شبیه‌سازی افت و خیزها، حرکات و جابجایی‌های اتمی می‌باشد. راجع به تخمین میل به اتصال P-L چندین روش در این حوزه توسعه پیدا کرده است - گستره‌ای از روش‌هایی بر مبنای مسیر<sup>۱۲</sup> دقیق تا روش‌هایی بر پایه تقریب پاسخ خطی<sup>۱۳</sup> (LRA) [۲۰].

منطقی گوناگونی برای کاهش این زمان و هزینه‌های آن، ارایه شده و توسعه پیدا کرده‌اند. هنگامی که ساختار پروتئین هدف معلوم باشد، یعنی طراحی دارو بر مبنای ساختار<sup>۱</sup> باشد، چنین رهیافت‌هایی به‌طور کامل کارآمد و قدرتمند خواهند بود. ابزارهای محاسباتی نیز می‌توانند در این فرایند به خدمت گرفته شوند، یعنی طراحی دارو به کمک رایانه<sup>۲</sup> (CADD) انجام گیرد. با این وجود CADD نیازمند آن است که از لحاظ دقت و سرعت مطابق انتظارات باشد. مهم‌ترین کار CADD انتخاب ترکیبی از بین ترکیب‌های مولکولی کوچک به‌عنوان لیگاند (L) که قرار است به هدف بیولوژیکی که به‌طور عمده پروتئین (P) می‌باشد اتصال یابد. افزون بر این، از CADD می‌توان برای اعمال تغییرها یا اصلاحاتی که باعث بهبود عملکرد و دیگر ویژگی‌های ترکیب پیشرو<sup>۳</sup> می‌شود سود برد و همچنین یبشی عمیق‌تر نسبت به مکانیسم عمل آن‌ها فراهم آورد [۲-۹].

در متداول‌ترین شکل، لیگاند طی برهمکنش‌های غیرکووالانسی به هدف زیستی اتصال می‌یابد، با این وجود لیگاند یا داروهایی نیز وجود دارند که اتصال آن‌ها با پیوند کووالانسی صورت می‌گیرد. لیگاندها اغلب بازدارنده‌های آنزیمی رقابتی برگشت‌پذیری هستند که به محل فعال پروتئین برای تشکیل کمپلکس اتصال می‌یابند. این اتصال را می‌توان به‌روش تجربی توسط مقدارهای ثابت تفکیک ( $k_i$ ) یا  $IC_{50}$  مشخص کرد [۱۰]. از روش‌های بیوشیمیایی آنزیم شناختی یا روش‌های مدرن بیوفیزیکی مانند گرماسنجی حجمی هم‌دم<sup>۴</sup> (ITC) [۱۱] برای به‌دست آوردن مقدارهای تجربی می‌توان بهره برد. مقدارهای  $k_i$  و  $IC_{50}$  به تغییر انرژی آزاد گیبس اتصال بازدارنده به پروتئین ( $\Delta G_{bind}$ ) مربوط می‌باشد که می‌توان آن‌را توسط ابزارهای محاسباتی تعیین کرد.

برهمکنش‌های غیرکووالانسی بین P و L در فرایند تشخیص یا شناسایی مولکولی<sup>۵</sup> به‌کار می‌رود و سرانجام میل به اتصال P-L را تعیین می‌کنند. اولین مدل پذیرفته شده در فرایند تشخیص مولکولی و اتصال، فرضیه قفل و کلید بود که در سال ۱۸۹۴ توسط امیل فیشر ارایه [۱۲an]. پس از آن مفاهیم کامل‌تری مانند برازش القاشده<sup>۶</sup> یا انتخاب کنفورماسیون از یک انسامل (هنگرد) جایگزین آن شد [۱۳]. روش‌های شیمی محاسباتی که برای توصیف دقیق برهمکنش‌های غیرکووالانسی استفاده می‌شوند، باید بتوانند برای

(۱) Structure-based drug design

(۳) Lead

(۵) Molecular Recognition

(۷) Specificity

(۹) Semi-empirical Quantum Mechanics

(۱۱) Molecular Dynamics

(۱۳) Linear Response Approximation (LRA)

(۲) Computer-Aided Drug Design (CADD)

(۴) Isothermal Titration Calorimetry (ITC)

(۶) Induced Fit

(۸) Quantum Mechanics

(۱۰) Molecular Mechanics

(۱۲) Pathway Methods

و سریع برای شبیه‌سازی سامانه‌های بزرگ شده است. در الگوریتم‌های مقیاس خطی، جمله‌های کولنی برای نواحی دوردست مولکول با بسط‌های چند قطبی جایگزین می‌شود. این کار هزینه محاسباتی برای مولکول‌های بزرگ را کاهش می‌دهد. رایج‌ترین آن‌ها روش چند قطبی سریع<sup>۳</sup> (FMM) و روش چند قطبی سریع پیوسته<sup>۴</sup> (CFMM) می‌باشد. یانگ در کتاب خود [۳۰] بیان می‌کند که اظهارات گمراه‌کننده‌ای در مورد این رهیافت در نوشته‌های گوناگون بیان شده است. به عنوان نمونه برخی اظهار داشتند که روش‌های مقیاس خطی زمان محاسبات را تا یک مرتبه از بزرگی نسبت به الگوریتم‌های مرسوم دیگر کاهش می‌دهد. ولی می‌بینیم که محاسبات روی همین نمونه‌ها با نرم افزارهای رسمی رایج به میزان اندکی سریع‌تر یا کندتر بوده است. می‌توان دلیل این تناقض‌ها را به طور خلاصه بدین صورت بیان کرد که: بیش‌تر بسته‌های نرم افزاری با به‌کارگیری دقت‌های متفاوتی برای حل انتگرال‌های موجود<sup>۵</sup> در روش‌های آغازین، برای عملکردی ثمربخش و پربازده طراحی شده‌اند. این بدان معنی است که با صرف نظر کردن از محاسبه انتگرال‌های مربوط به اتم‌های دور که سهم ناچیزی در انرژی نهایی دارند، هزینه محاسباتی کاهش چشمگیری خواهد داشت. به هر حال یانگ با انجام محاسبه روی صفحه گرافیتی دارای چهل اتم کربن، در دو بسته نرم افزاری و مقایسه آن‌ها نشان داد که روش‌های مقیاس خطی به ۶۰ تا ۸۰ درصد زمان محاسبه‌های مرسوم دیگر نیاز دارند [۳۰].

### رهیافت مکانیک کوانتومی نیمه تجربی

هزینه روش‌های هارتری-فاک<sup>۶</sup> (HF) به‌طور عمده به خاطر تعداد انتگرال‌های دو الکترونی در ماتریس فاک است. روش‌های نیمه تجربی در خلال ساختن ماتریس فاک، با چشم‌پوشی از همه انتگرال‌هایی که شامل بیش از دو هسته هستند از مدل HF منتج می‌شوند. روش‌های مکانیک کوانتومی نیمه تجربی با کاهش تعداد این انتگرال‌ها، هزینه محاسباتی را کاهش می‌دهد [۳۱]. موفقیت این روش‌ها به توانایی آن‌ها در تبدیل کردن انتگرال‌های باقی‌مانده به پارامتر می‌باشد، به‌طوری که سعی می‌شود این پارامترها برازش مناسبی برای انرژی‌های مولکولی و آرایش هندسی با داده‌های تجربی داشته باشند. تقریب همپوشانی دیفرانسیلی صفر<sup>۷</sup> (ZDO) فرض اصلی بیشتر روش‌های

رسیدن به مقدارهای معتبر انرژی آزاد اتصال با استفاده از این روش‌ها، نمونه‌برداری گسترده‌ای از فضای پیکربندی را نیاز دارد که این موضوع هزینه محاسباتی هنگفت خواهد داشت [۲۱]. این روش‌ها در تفسیر اثرهای مهم کوانتومی، مانند انتقال بار، دارای محدودیت‌هایی هستند که می‌توان با به‌کارگیری روش‌های مکانیک کوانتومی نیمه تجربی (SQM) این محدودیت‌ها را کاهش داد. از روش‌های متداول مبتنی بر مکانیک مولکولی برای محاسبه انرژی آزاد اتصال می‌توان به روش‌های MM/PBSA و MM/GBSA<sup>۱</sup> اشاره کرد [۲۲، ۲۳] که در آنها انرژی آزاد به‌صورت اختلاف انرژی بین کمپلکس P-L و هر کدام از اجزا به طور جداگانه محاسبه می‌شود. در مجموع این روش‌ها به کیفیت میدان نیرو و روش حلال به‌خدمت گرفته شده و توانایی آن‌ها در توصیف صحیح برهمکنش‌های P-L بستگی دارد. مشکل‌های این روش‌ها را می‌توان با استفاده از انواع رهیافت‌های مکانیک مولکولی بر مبنای مکانیک کوانتومی که در آن‌ها نمونه‌برداری دینامیک مولکولی با یک روش SQM یا SQM/MM جایگزین می‌شود، کم‌تر کرد [۲۴، ۲۵]. به‌طور کلی برای مولکول‌هایی با اندازه ای در حدود ۵۰۰۰ اتم، محاسبه‌های اربیتال مولکولی به راحتی با انواع روش‌های مکانیک کوانتومی نیمه تجربی انجام‌پذیر است. با این وجود برای مولکول‌های بسیار بزرگ‌تر تنها گزینه، استفاده از روش‌های مکانیک مولکولی است. البته به‌تازگی برخی روش‌ها مانند رهیافت‌های ترکیبی QM/MM [۲۶] و الگوریتم‌های مقیاس خطی<sup>۲</sup> برای مطالعه محاسباتی درشت مولکول‌ها توسعه داده شده‌اند [۲۷-۲۹].

در رهیافت‌های ترکیبی QM/MM، محیط واکنش به دو بخش گوناگون تقسیم‌بندی شده و مکانیک‌های متفاوتی برای مطالعه هر یک از این بخش‌ها استفاده می‌شود. برای اتم‌هایی که در ناحیه واکنش قرار دارند (این ناحیه را Core می‌نامند)، فرض می‌شود فرایندهای الکترونی در نواحی کوچکی مستقر هستند و آنها با روش‌های QM بررسی و تجزیه و تحلیل می‌شوند (یعنی با استفاده از نظریه تابعیت چگالی، روش‌های آغازین یا روش‌های مکانیک کوانتومی نیمه تجربی، بر اساس دقت مورد نیاز) و بقیه اتم‌ها که دورتر قرار دارند را می‌توان با روش‌های سطح پایین‌تر (بیش‌تر با میدان نیروی کلاسیکی) بررسی کرد. ایجاد یک ارتباط بین این دو رهیافت متفاوت، دشوار است. در هر صورت روش محاسباتی بالا منجر به خلق یک روش قدرتمند

(۱) Molecular mechanics with Generalised Born / Possion-Boltzmann and surface-area solvation  
(۲) Linear Scaling Algorithms  
(۳) Fast multipole method  
(۴) Continuous fast multipole method  
(۵) Integral Accuracy Cutoffs  
(۶) Hartree-Fock methods  
(۷) Zero Differential Overlap Approximation

(۲) Linear Scaling Algorithms  
(۳) Fast multipole method  
(۵) Integral Accuracy Cutoffs  
(۷) Zero Differential Overlap Approximation

قرار گرفت. پارامترها برای این روش‌ها توسط برازش داده‌ها به دست می‌آید و داده‌های مولکولی مورد استفاده برای این پارامترها عبارتند از: هندسه یا آرایش مولکول‌ها<sup>۵</sup>، گرمای تشکیل<sup>۶</sup>، ممان دوقطبی<sup>۷</sup> و انرژی‌های پتانسیل یونش<sup>۸</sup>. این مدل‌های اصلاح شده عبارتند از: MINDO<sup>۱۰</sup>، پرکاربردترین مدل‌های اصلاح شده NDDO که عبارتند از MINDO<sup>۱۰</sup>، برخی از روش‌های نیمه تجربی از مدل MINDO مشتق شده‌اند [۳۳]. برخی از روش‌های مبتنی بر تقریب MINDO عبارتند از AM۱ [۳۴]، RM۱ [۳۵] که دومی از پارامتری کردن دوباره روش AM۱ با مجموعه بزرگ‌تری از داده‌های مرجع ساخته شده است. روش دیگر، روش PM۳-MINDO<sup>۱۱</sup> (به طور خلاصه PM۳) [۳۶] است که با وارد کردن تابع تجربی دافعه هسته اصلاح شده، منجر به رهیافت‌های PDDG/MINDO<sup>۱۲</sup> و PDDG/PM۳ می‌شود [۳۷]. روش بعدی MINDO/d [۳۸] است. همان MINDO با به حساب آوردن اربیتال d است (یعنی با اربیتال‌های d به روز شده‌اند)، که منجر به ساخت و تولید روش‌های PM۶ [۳۹] و PM۷ [۴۰] شدند. برتری روش‌های PM۶ و PM۷ برخاسته از توانمندی آن‌ها در دربرگرفتن بیش‌تر عنصرهای جدول تناوبی است که باعث می‌شود این روش‌ها قادر به محاسبه ویژگی‌های مولکولی برای طیف گسترده‌ای از مولکول‌ها باشند. سرانجام آخرین روش، به کارگیری مدل‌های متعامد OMx<sup>۱۳</sup> هستند [۴۱]، از روش OM۱ تا OM۳ که شامل تصحیح‌های عمود بر هم در جمله‌های تک الکترونی ماتریس فاک NDDO و در نظر گرفتن صحیح دافعه پاولی است [۲۷]. افزون بر روش‌های نیمه تجربی بالا، که به بیان دیگر رهیافت‌های ساده شده‌ی روش‌های آغازین اربیتال مولکولی<sup>۱۴</sup> هستند، روش‌های پرفرمدار دیگری وجود دارند که در مطالعات بیوشیمیایی به کار گرفته می‌شوند. روش‌های تابعیت چگالی اتصال قوی<sup>۱۵</sup> (DFTB) از این دسته هستند [۴۲]. همان‌گونه که روش‌های نیمه تجربی از مدل HF منتج می‌شوند، روش‌های تابعیت چگالی اتصال قوی نیز از ساده‌سازی و اعمال تقریب‌هایی در نظریه DFT به دست می‌آیند.

### روش‌های مکانیک کوانتومی نیمه تجربی اصلاح شده

در برهمکنش‌های بیومولکولی، روش‌های مکانیک کوانتومی

نیمه تجربی است. با این تقریب از همه حاصل ضرب‌های توابع پایه‌ای که به مختصات الکترونی یکسانی وابسته هستند، زمانی که روی اتم‌های گوناگونی قرار دارد، صرف‌نظر می‌شود. فرض کنید دو اتم A و B داریم و اربیتال‌های اتمی  $\mu_A$  و  $\nu_B$  به ترتیب در مرکز A و B قرار دارند، آنگاه این تقریب بیان می‌دارد:  $\mu_A \nu_B = 0$ ، یعنی حاصل ضرب توابع روی اتم‌های گوناگون بجای داشتن یک نتیجه انتگرالی، برابر صفر می‌شود [۳۲]. به منظور جبران این تقریب، بقیه‌ی انتگرال‌ها به صورت پارامتر در نظر گرفته می‌شوند و به این پارامترها براساس داده‌های محاسباتی یا تجربی، مقدارهایی تخصیص می‌یابد. به همین خاطر انواع روش‌های نیمه تجربی براساس این پارامترها، بسیار متنوع هستند. با این که این تقریب‌ها و پارامترها دقت روش‌های نیمه تجربی را محدود می‌کنند، ولی از سوی دیگر باعث شکل‌گیری روش‌های کارآمد برای مدل کردن مولکول‌های بزرگ می‌شوند.

### انواع روش‌های مکانیک کوانتومی نیمه تجربی

همان‌گونه که اشاره شد، روش‌های نیمه تجربی معادله‌های اربیتال مولکولی میدان خودسازگار هارتری-فاک<sup>۱</sup> (HF-SCF) را با تقریب‌های انتگرالی ساده می‌کنند [۲۷]. سه تقریب برای بخش‌های تک و دو الکترونی وجود دارد که عبارتند از: NDDO<sup>۲</sup>، INDO<sup>۳</sup> و CNDO<sup>۴</sup>. از آنجایی که تقریب ZDO دقت را کاهش می‌داد، کاربرد مستقیم سه تقریب بالا نیز منجر به نتیجه‌های مناسبی نمی‌شود. به منظور بهبود این تقریب‌ها برخی روش‌ها ارایه شده‌اند. در کتاب "مقدمه‌ای بر شیمی محاسباتی" [۳۲] سه رهیافت بدین منظور ارایه شده است که عبارتند از: ۱. انتگرال‌های باقی‌مانده را می‌توان از فرم تابعیتی داده‌های اتمی محاسبه کرد. ۲. انتگرال‌های باقی‌مانده را می‌توان با استفاده از پارامترهایی که براساس داده‌های تجربی (به‌طور معمول اتمی) مقدارهایی به آن‌ها تخصیص یافته، ساخت. ۳. انتگرال‌های باقی‌مانده را می‌توان نسبت به پارامترهای که براساس برازش با داده‌های تجربی (به‌طور معمول مولکولی) مقدارهایی به آن‌ها تخصیص یافته، ساخت. به طور ویژه با ترکیب رهیافت‌های ۲ و ۳، یک دسته جدیدی از مدل‌های اصلاح شده به دست آمد، که پس از آن به طور معمول مورد استفاده

(۱) Hartree-Fock Self-Consistent Field Theory

(۳) Intermediate Neglect of Differential Overlap Approximation

(۵) Geometries

(۷) Dipole moments

(۹) Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap

(۱۱) Modified Neglect of Diatomic Overlap, Parametric

Method Number 3

(۱۴) Ab initio MO

(۲) Neglect of Diatomic Overlap Approximation

(۴) Complete Neglect of Differential Overlap Approximation

(۶) Heats of formation

(۸) Ionization potentials

(۱۰) Modified Neglect of Diatomic Overlap

(۱۲) Pairwise Distance Directed Gaussians (PDDG)

(۱۳) Orthogonalization Models

(۱۵) Density Functional Tight Binding (DFTB)

که در آن انرژی پیوند هیدروژنی ( $E_{\text{هیدروژنی}}$ )، تابعی به ازای آرایش‌های فضایی دو گونه نسبت به هم و موقعیت اتم هیدروژن در میان آنها است، و  $g_d$  و  $h_0$  به ترتیب تابعی بر مبنای فاصله و برای گیری می‌باشند. در رهیافت نسل صفرم جمله‌های بدون برای یا راستا افزوده می‌شوند. در رهیافت نسل اول جمله‌های دارای برای که تنها به فاصله پذیرنده - هیدروژن وابسته‌اند و زاویه اصلی (دهنده- هیدروژن- پذیرنده یا D-H-A) اضافه می‌شوند. طی رهیافت نسل دوم زاویه دیگری همراه با زاویه پیشی اضافه می‌گردد و سرانجام طی رهیافت نسل سوم پیوندهای هیدروژنی به صورت برهمکنش‌های بین دو اتم الکترونگاتیو ( $X$  و  $Y$ ) در نظر گرفته می‌شوند، به نحوی که اتم یا اتم‌های هیدروژن با ترتیب مناسبی بین آنها قرار گرفته‌اند.

عبارت‌های نسل اول توسط برخی روش‌های میدان نیرو استفاده شده و هنوز می‌شود، ولی برای سامانه‌های بزرگ تصحیحات این نسل مزیتی در بر ندارد. برتری اصلی عبارت‌های نسل دوم حذف سهم برهمکنش‌های غیر فیزیکی می‌باشد که برخاسته از عبارت‌های نسل اول است که منجر به مشکل‌های اساسی در بهینه‌سازی آرایش هندسی می‌شد [۵۰]. در مورد نسل سوم مهم‌ترین قسمت در نظر گرفتن فاصله دهنده - پذیرنده به جای فاصله هیدروژن پذیرنده است. این رهیافت بسیار توانمند است. سیر تاریخی انواع روش‌های اصلاح شده یا پیشرفته مکانیک کوانتومی نیمه تجربی (SQM-D/H) همراه با ویژگی (های) آنها در جدول ۱ آورده شده است.

### کاربردهای روش‌های مکانیک کوانتومی نیمه تجربی پیشرفته

در این بخش تلاش شده است کاربرد های روش‌های مکانیک کوانتومی نیمه تجربی اصلاح شده در قالب برخی پژوهش‌های پژوهشگران گوناگون در حوزه‌ی مطالعات معیار سنجی<sup>۴</sup> سامانه‌های مدل بیومولکولی کوچک و بزرگ، برهمکنش در محیط آب، و به ویژه کاربرد این روش‌ها در زمینه طراحی دارو به طور جداگانه معرفی گردد. همچنین سرانجام برخی کاربرد های تکمیلی مانند پیش بهینه سازی، بررسی های دینامیکی، پالایش ساختار و جستجوهای کانفورماسیونی و ... به طور خلاصه آورده شده است.

نیمه تجربی (SQM) نسبت به روش‌های میدان نیرو<sup>۱</sup> (FF)، به‌خاطر در نظر گرفتن اثرهای انتقال بار و قطبیت، برتری دارند با این وجود روش‌های SQM یادشده دارای مشکلات و کمبودهایی به‌ویژه در توصیف برهمکنش‌های پراکندگی و پیوند هیدروژنی هستند. این برهمکنش‌ها به کمک مطالعات بر روی روش‌های گوناگون توسعه‌ای، بهبود یافته و منجر به روش‌های "SQM اصلاح شده یا پیشرفته" موسوم به روش‌های "SQM-D/H" شدند که D نماد پراکندگی و H نماد پیوند هیدروژنی است. [۴۳-۴۵]. برای اعمال تصحیح پراکندگی<sup>۲</sup> در روش‌های SQM-D/H جمله‌ها میدان نیروی (FF) مربوط به برهمکنش‌های پراکندگی اصلاح و بهبود یافته‌اند، به طوری که به سطح روش‌های نظریه تابعیت چگالی مشتمل بر تصحیح تجربی<sup>۳</sup> (DFT-D) [۴۶-۴۹] نزدیک می‌شود. به طور کلی رابطه مربوط به این نوع تصحیح‌ها به صورت معادله (۱) می‌باشد:

$$E_{\text{پراکندگی}} = -S_F \sum_i^N \sum_j^N \frac{C_{ij}^{ij}}{R_{ij}^6} \cdot f_d \quad (1)$$

که در آن  $R_{ij}$  فاصله بین اتم‌های  $i$  و  $j$ ،  $C_{ij}^{ij}$  ضریب پراکندگی برای جفت اتم‌های  $i$  و  $j$ ،  $S_F$ : فاکتور مقیاس‌بندی و  $f_d$  تابع تعدیل کننده است که به صورت معادله (۲) تعریف می‌شود:

$$f_d(R_{ij}) = \frac{1}{1 + e^{-\alpha((R_{ij}/(R_0-1)))}} \quad (2)$$

که در آن  $R_0$  مجموع شعاع واندروالس اتمی و  $\alpha$  پارامتر تعیین کننده میزان شیب تابع تعدیل کننده است. هنگامی که یک بخش تصحیحی تعریف می‌شود، این جمله به انرژی اصلی افزوده می‌شود:  $E_{\text{SQM-D}} = E_{\text{SQM}} + E_D$ . برخلاف رهیافت‌های تصحیح پراکندگی، برهمکنش‌های پیوند هیدروژنی به‌خاطر طبیعت پیچیده‌شان محل بحث و پیشنهادهای گوناگونی بوده است. هبزا و همکاران [۵۱، ۵۰]، مشابه مسیری که برای حل مسئله پراکندگی بکار گرفته‌اند، با مسئله پیوند هیدروژنی برخورد کردند. آنها تصحیحی ارایه کردند که بتوان آن‌را به یک محاسبه نیمه تجربی اصلاح نشده افزوده کرد. پژوهشگران نسخه‌های متفاوتی در قالب نسل‌های صفرم تا سوم برای تصحیح جمله‌های پیوند هیدروژنی ارایه کردند [۵۲]. به‌طور کلی معادله مربوط به این نوع تصحیح به صورت رابطه (۳) بیان می‌شود:

$$E_{\text{هیدروژنی}} = g_d \cdot h_0 \quad (3)$$

(۱) Force Field Methods

(۳) Density Functional Theory including empirical corrections

(۲) Dispersion Correction

(۴) Benchmarking

جدول ۱. فهرستی از روش‌های اصلاح شده SQM.

نام روش	ارایه شده توسط	تاریخ	ویژگی
AM <sub>1</sub> -D	کالیگن و همکاران <sup>۱</sup> [۵۳]	۲۰۰۶	اولین نسخه روش SQM-D است که برای مطالعه برهمکنش بین هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای ارایه شد.
AM <sub>1</sub> -D و PM <sub>3</sub> -D	مک نامارا و هیلیر <sup>۲</sup> [۵۴]	۲۰۰۷	تصحیح پراکندگی برای محاسبه انرژی برهمکنش بین مولکولی ۱۵۶ مولکول زیستی استفاده an و نتایج آن با روش MP2 با مجموعه توابع پایه کامل مقایسه an. این تصحیح پراکندگی برای ۲۲ کمپلکس که برهمکنش‌های غیرکوالانسی در آنها اهمیت ویژه‌ای داشت پارامتریزه an. با اعمال تصحیح پراکندگی، نتایج بهبود چشمگیری پیدا کردند.
OM <sub>x</sub> (-D)	تاتل و تیل <sup>۳</sup> [۵۵]	۲۰۰۸	اصلاح و بسط روش‌های OM <sub>x</sub> (OM <sub>1</sub> , OM <sub>2</sub> , OM <sub>3</sub> ) با تصحیح D و بررسی و ارایه مزیت این روش.
PM <sub>6</sub> -DH	ریزاش و همکاران <sup>۴</sup> [۵۱]	۲۰۰۹	این روش اولین روش SQM تصحیح شده بر مبنای برهمکنش‌های پراکندگی و پیوند هیدروژنی است. این روش هرگز به خاطر مسائل تکنیکی دشوار در دسترس عموم قرار نگرفته است.
PM <sub>6</sub> -DH <sub>2</sub>	کورس، هیزا و همکاران <sup>۵</sup> [۵۰]	۲۰۰۹	اولین روش SQM-DH قدرتمند که در نرم افزار MOPAC از سال ۲۰۰۹ به آسانی در دسترس قرار گرفت و اکنون در گوشه کنار جهان توسط بسیاری از گروه‌های پژوهشاتی در زمینه‌های گوناگون [۵۶] مورد استفاده قرار می‌گیرد.
PM <sub>3</sub> -H	ونگ و بریس <sup>۶</sup> [۵۷]	۲۰۰۹	فرمول بندی جدیدی برای برهمکنش‌های بار با استفاده از روش نیمه تجربی ارایه شد. در این روش رهیافتی برای توصیف هرچه دقیقتر پیوند هیدروژنی ارایه an. جملات پیوند هیدروژنی اختصاصی روش MM به عنوان جمله رابط QM/MM در نظر گرفته شده (علاوه بر جملات عادی پراکندگی) و مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت.
AM <sub>1</sub> -FS <sub>1</sub>	فاستر و سولبرگ <sup>۷</sup> [۵۸]	۲۰۱۰	در این رهیافت هر دو جمله پراکندگی و پیوند هیدروژنی در نظر گرفته شد. عملکرد آن تقریباً معادل با PM <sub>6</sub> -DH <sub>2</sub> است.
PM <sub>6</sub> -DH+	کورس <sup>۸</sup> [۵۹]	۲۰۱۰	با این روش امکان بررسی واکنش‌های دارای انتقال پروتون وجود دارد و تنها از ۲ پارامتر برای برازش استفاده می‌کند و این در حالی است که دقت آن با روش PM <sub>6</sub> -DH <sub>2</sub> قابل مقایسه می‌باشد. در MOPAC نسخه ۲۰۰۹ در دسترس است و توسط گروه‌های گوناگون بکار گرفته شده است.
PM <sub>6</sub> -DH <sub>2</sub> X	ریزاش و هیزا [۶۰]	۲۰۱۱	این روش جملات مربوط به تصحیح پیوند هالوژنی (X) را دربر دارد. این جملات مشابه جملات هیدروژنی کار می‌کنند. در روش‌های استاندارد SQM تخمین ضعیف دافعه و ناچیز انگاشتن آن در پیوند هالوژنی، برآورد نادرستی از انرژی‌های برهمکنش به ارمغان می‌آورد [۶۱]. تصحیح همانندی از این مورد نیز بعداً به روش‌های MM نیز اعمال شد [۶۲، ۶۳].
رهیافت‌های مبتنی بر سطح بالای نظریه	لایکف <sup>۹</sup> [۶۴]	۲۰۱۱	در این روش پارامترهای SQM از داده‌های سطح بالای خوشه جفت شده استخراج an. این مدل روی ۵۵۸۱ مولکول مورد مطالعه قرار گرفت.
PM <sub>6</sub> -D <sub>3</sub> H <sub>4</sub>	ریزاش و هیزا [۶۵]	۲۰۱۲	این روش شامل هر دو جمله بهبود یافته تصحیح کننده برهمکنش پراکندگی از نوع D <sub>3</sub> و یک پیشنهاد در مورد تصحیح پیوند هیدروژنی است. ارایه دهندگان آن ادعا کردند این روش در بهینه‌سازی‌های هندسی و شبیه‌سازی‌های MD توانمندتر از روش‌های پیشین است.
اصلاح پسا SCF	فاستر و سولبرگ [۶۶]	۲۰۱۲	با افزودن یک تصحیح پسا SCF (Post-SCF)، جملات تصحیحی برای پیوند هیدروژنی ارایه کردند که به بارهای اتمی وابسته است.
PM <sub>3</sub> -D AM <sub>1</sub> -D	آنیکین و همکاران <sup>۱۰</sup> [۶۷]	۲۰۱۲	رهیافتی برای بهبود روش نیمه تجربی PM <sub>3</sub> و AM <sub>1</sub> ارایه شد. در این پژوهش تمرکز نویسندگان روی برهمکنش‌های پراکندگی آب‌گریزی است. آن‌ها بر در نظر گرفتن برهمکنش‌های ضعیف جفتی اتم-اتم تأکید کردند.

(۱) Collignon

(۳) Tuttle and Thiel

(۵) Korth

(۷) Foster and Sohlberg

(۹) Laikov

(۲) McNamara and Hillier

(۴) Řezáč

(۶) Wang and Bryce

(۸) Korth

(۱۰) Anikin

جدول ۱. فهرستی از روش‌های اصلاح شده SQM (ادامه).

نام روش	ارایه شده توسط	تاریخ	ویژگی
الگوریتم بر مبنای GPU	کاروالو و همکاران <sup>۱</sup> [۶۸]	۲۰۱۲	الگوریتمی در برای اصلاح کدهای نرم‌افزار MOPAC به برای افزایش سرعت محاسبات انرژی سامانه‌های مولکولی با اندازه متوسط ارایه شد. این الگوریتم تصویر روشن‌تری از توانمندی PM6-DH+ در تشخیص ساختارهای پروتئین اصلی در بین مجموعه بزرگی از کانفورماسیون شبه اصلی را به ما می‌دهد.
PMV	استوارت <sup>۲</sup> [۴۰]	۲۰۱۳	PM7 شامل جملات تصحیحی پیوند هیدروژنی و پراکندگی است که جملات آن بر اساس معادلات هر دو رهیافت PM6-DH2/PM6DH+ و وارد کردن مستقیم آنها در فرایند برازش SQM بدست آمده است. عملکرد این روش در برهمکنش‌های غیر کووالانسی تقریباً مانند PM6-DH2/DH+ است. در نرم افزار MOPAC در دسترس است.
اریتال مولکولی قطبیده شده <sup>۳</sup>	ترویلار، فیدلر و همکاران <sup>۴</sup> [۶۹-۷۱]	۲۰۱۱ - ۲۰۱۴	انرژی پراکندگی برای اتم‌های هیدروژن و اثرات قطبیتی پیوند های هیدروژنی در نظر گرفته شده است. برای اتم های O، N، C، H، S و پارامتریزه شده است. با روش های SQM-DH مقایسه نشد، چون تا آن زمان داده های معیاری در دسترس نبود.
مدل بهبود یافته مبتنی بر مدل های QM	شر و گریمی <sup>۵</sup> [۷۲]	۲۰۱۳	نسبت به روش های SQM-DH کندتر و از قرار معلوم قدرتمندتر است. عملکرد این روش در برهمکنش های غیر کووالانسی تقریباً مانند PM6-DH2/DH+ است.
PM6-D3H+	کرومن و همکاران <sup>۶</sup> [۷۳]	۲۰۱۴	نسخه به روز شده PM6-DH+ است که تصحیحات پراکندگی آن بهبود یافته است و عبارت H+ قدرتمندتر شده است. کد اجرایی آن در GITHUB به طور رایگان در دسترس می‌باشد.
MSINDO-D3H+	گریمی و همکاران <sup>۷</sup> [۷۴]	۲۰۱۴	این روش از جملات D3H+ ارایه شده در مدل قبل [۷۳] برای بالا بردن سطح رهیافت MSINDO استفاده می‌کند.
AM1/d-CB1	گاوندر و همکاران <sup>۸</sup> [۷۵، ۷۶]	۲۰۱۴	در این مدل عبارات دافعه‌ای و برخی اربیتال های d در نظر گرفته شده است. البته نتایج این رهیافت با داده‌های معیاری مقایسه نشده است.
OMx-Dn	تیل و همکاران <sup>۹</sup> [۷۷]	۲۰۱۶	نسخه تقویت شده روش های OMx با تصحیحات پراکندگی تجربی است که منجر به بررسی قوی برهمکنش های غیر کووالانسی با هزینه محاسباتی پایین شد. این مدل با مجموع داده‌های معیاری مشتمل بر ۱۳۰۳۵ داده مرجع ارزیابی شد. مقایسه‌ای بین این مدل با روش های AM1، PM3، PM6، PM7 و صورت گرفت و مشخص شد روش های OMx-Dn از بیشتر این روش ها در بیشتر مجموعه‌های معیار پیشی می‌گیرند.
RT- INDO/S	کرامر و همکاران <sup>۱۰</sup> [۷۸]	۲۰۱۷	این مدل برای تخمین داده‌های طیفی UV-Vis برای سامانه هایی با اندازه متوسط پارامتریزه شد. هزینه محاسباتی پایین و توافق خوب با داده‌های تجربی از مزیت‌های این مدل است.
NDDO-SEMO	ریبر و همکاران <sup>۱۱</sup> [۷۹]	۲۰۱۸	در این مدل خطاهای ناشی از انتگرال‌های دافعه الکترونی با وارد کردن عبارات پارامتری جبران شده است. طی این پژوهش نقاط قوت و ضعف برخی مدل‌ها مانند AM1، MNDO/d، PMx و OMx مورد بحث قرار گرفته است.
ODMx	تیل و همکاران [۸۰]	۲۰۱۹	برای ارایه این مدل از ساختار الکترونی مشابه با مدل های OMx استفاده شده است. همچنین تصحیح پراکندگی D3 گریمی در این مدل بکار رفته است. برای پایش عملکرد آن از داده‌های معیار مسطوی استفاده شده است. عملکرد آن از روش های MNDO و OMx بهتر بوده است.

(۱) Carvalho

(۳) Polarized molecular orbital (PMO)

(۵) Sure and Grimme

(۷) Grimme

(۹) Thiel

(۱۱) Reiher

(۲) Stewart

(۴) Truhlar

(۶) Kroman

(۸) Govender

(۱۰) Cramer

جدول ۲ فهرستی از مطالعات معیار سنجی روی سامانه‌های مدل مولکولی گوناگون با روش‌های اصلاح شده SQM.

تاریخ	مطالعه و بررسی شده توسط	محتوی
۲۰۱۱	پرنوسیل و همکاران <sup>۱</sup> [۸۱]	بررسی تاثیر پیوند هیدروژنی با روش PM6-DH2 در مقایسه با روش‌های MM ، DFT و WFT. برخلاف روش‌های MM، روش PM6-DH2 در مقایسه با داده‌های سطح بالای خوشه جفت شده، نتایج دقیقی بدست می‌دهند.
۲۰۱۲	ریزاش و همکاران [۶۱]	بررسی عملکرد روش‌های نوین PM6-DH2X و PM6-D3H4X در تعداد زیادی از سامانه‌های هالوژن دار شده که توسط خودشان ارایه an است.
۲۰۱۲	میکلزکیس و همکاران <sup>۲</sup> [۸۲]	بررسی عملکرد روش‌های MM و SQM شامل تصحیحات پیوند هیدروژنی و پراکندگی در برهمکنش‌های P-L. در این پژوهش اهمیت تصحیحات تجربی برای روش‌های SQM برجسته an و نسخه AM1-DH به عنوان روش جایگزین برای محاسبات MM پیشنهاد an.
۲۰۱۳	یلمازر و کورس <sup>۳</sup> [۸۳]	عملکرد روش PM6-DH+ با روش DFT برای تعداد زیادی سامانه مدل P-L گرفته شده از پایگاه PDBbind مقایسه شد. روش SQM-DH در مقایسه با DFT-D عملکرد بسیار خوبی داشت.
۲۰۱۳	هستاس و همکاران <sup>۴</sup> [۸۴]	بکارگیری روش‌های OMx-D و PM7 برای معیارسنجی عملکرد آنها در تخمین برهمکنش‌های غیر کووالانسی سامانه‌هایی که شامل تغییرات کانفورماسیونی هستند.
۲۰۱۳	سدلک و همکاران <sup>۵</sup> [۸۵]	مطالعه بر روی سامانه‌های بیومولکولی که بر همکنش غالب آنها از نوع پراکندگی است. طی این مطالعه یک نسبت هزینه به عملکرد منطقی و مناسبی برای روش‌های پیشرفته SQM بدست آمد.
۲۰۱۳	بولو و همکاران <sup>۶</sup> [۸۶]	با تمرکز بر روی پارامترهای یک روش QM/MM، یک بنچمارک از برهمکنش‌های آب-حل شونده با استفاده از روش‌های PM6-DH+ و DFTB منتشر کردند.
۲۰۱۳	وو و همکاران <sup>۷</sup> [۸۷]	مدل‌های ویژه‌ای برای توصیف انتقال پروتون بر مبنای مدل OMn ارایه شد. این مدل‌ها از روش‌های SQM "خالص" عملکرد بهتری داشتند.
۲۰۱۴	لی و همکاران <sup>۸</sup> [۸۸]	یک مطالعه معیار سنجی بین پایگاه داده ساخته شده BEGDB توسط پاول هینز و همکارانش و روش‌های SQM، SQM-DH و DFT ارایه شده است. روش‌های بر پایه SQM نسبت به DFT بطرز قابل ملاحظه‌ای سریعترند (بنابراین در سامانه‌های بزرگتر براحتی قابل استفاده‌اند) ولی دقت کمتری دارند. هیچ یک از روش‌های SQM-DH آزموده شده، برتری واضحی بر اساس دقتشان ندارند و نویسنده به مزیت‌ها و معایب هر کدام از روش‌ها اشاره ای نکرده است.
۲۰۱۴	باربرت و همکاران <sup>۹</sup> [۸۹]	مطالعه معیار سنجی با استفاده از رهیافت GA <sup>۱۰</sup> در نمونه برداری گسترده فضای کانفورماسیونی، به منظور بررسی عملکرد مدل PM6-DH+. نسبت هزینه به عملکرد مناسبی بدست آمد و چندین مینیمم جعلی نیز پیدا شد.
۲۰۱۴	ماریون و همکاران <sup>۱۱</sup> [۹۰]	عملکرد روش‌های OMx-D، PM6-DH2، PM6-DH+، PM6D3H4 و PM7 در توصیف برهمکنش آب با گروه‌های آبگریز با یکدیگر مقایسه شد. یک مدل جدید به نام PM3-PIF3 برای توصیف سامانه‌ها در محلول‌های آبی توسعه داده شد.
۲۰۱۴	ونگ و همکاران [۹۱]	مدل‌های متنوعی بر اساس روش AM1-W برای توصیف انتقال پروتون ارایه شد. این مدل‌ها بهتر از روش‌های SQM خالص عمل کردند.
۲۰۱۵	یلمازر و همکاران [۹۲]	روش‌های PM6-DH+ و DFT با داده‌های مرجع WFT برای کمپلکس‌های کوچکتر (از بیومولکول‌های پژوهش قبلی آنها [۸۳]) مقایسه شد. هر دو روش به خوبی روش WFT عمل می‌کنند.

(۱) Prenosil

(۳) Yilmazer and Korth

(۵) Sedlak

(۷) Wu

(۹) Barberot

(۱۱) Marion

(۲) Mikulskis

(۴) Hostas

(۶) Bulo

(۸) Li

(۱۰) Genetic algorithm



جدول ۲ فهرستی از مطالعات معیار سنجی روی سامانه‌های مدل مولکولی گوناگون با روش‌های اصلاح شده SQM ۲ (ادامه).

۲۰۱۶	کاماشی و یوشیزاوا <sup>۱</sup> [۹۳]	روش PM6-DH+ برای جستجوی کانفورماسیونی کاتالیست‌های آلی انانتیوگزین بکار گرفته شد. نویسندگان بیان کردند که برای یافتن کانفورماسیون‌های پایدار، این روش در مقایسه با روش DFT هزینه کمتر و دقت بالاتری دارد.
۲۰۱۶	درال و همکاران <sup>۲</sup> [۹۴]	ارزیابی عملکرد روش OMx و تصحیح شده OMx-D بر روی برخی ویژگی‌های حالت پایه با استفاده از مجموعه متنوعی از داده‌های معیار سنجی مستخرج از متون علمی. ارزیابی‌های آماری نشان می‌دهد که این روش‌ها در مقایسه با دیگر روش‌ها در بیشتر مجموعه‌های معیارسنجی بهتر عمل می‌کنند.
۲۰۱۸	ریزاش و میریالا <sup>۳</sup> [۹۵]	در این پژوهش برهمکنش‌های دافعه‌ای مولکول‌های آلی با استفاده از روش‌های نیمه تجربی مورد مطالعه قرار گرفت. این روش‌ها با مجموعه داده‌های معیارسنجی موسوم به R160 که شامل ۱۶۰ کمپلکس مدل می‌باشد، مورد بررسی قرار گرفت. بهترین نتایج با روش PM6-D3H4 بدست آمد.
۲۰۱۹	کریرز و ریزاش <sup>۴</sup> [۹۶]	پارامتریزه مجدد مدل حلال COSMO در محاسبات PM6 و PM7 و نامگذاری این مدل بنام COSMO2. دقت این مدل در سامانه‌های خنثی جز بهترین‌ها در این دسته است. مدل PM7/COSMO2 عملکرد بهتری برای محاسبه انرژی حلال‌پوشی دارد و نویسندگان آنرا بدین منظور پیشنهاد کرده‌اند. اما اگر هر دو برهمکنش‌های غیر کووالانسی و محاسبه انرژی حلال‌پوشی با هم مدنظر قرار گیرد مدل PM6-D3H4/COSMO2 احتمالاً عملکرد بهتری از خود نشان دهد.

به‌کارگیری مدل SQM-D/H به عنوان روش QM [۱۲۵]، پالایش ساختارهای x-ray<sup>۶</sup> بر مبنای SQM-D/H (ساختارهای  $\alpha$ -helical) [۱۲۶]، بهینه‌سازی غیرموضعی<sup>۷</sup> ساختارهای مولکولی با استفاده از روش‌های SQM-D/H برای غربالگری فضای کانفورماسیونی [۱۲۷]، کمک به تجزیه و تحلیل داده‌های تجربی [۱۲۸، ۱۲۹]، سامانه‌های نانو مشتمل بر گرافیت، گرافن، فولرن‌ها، نانو لوله‌ها [۱۳۰-۱۳۵] و سرانجام رایبه برخی روش‌های ابتکاری برای تخمین اثرات سینتیکی شبکه‌های واکنش‌های شیمیایی پیچیده [۱۳۶].

### نتیجه‌گیری

اکثر داروها از طریق برهمکنش‌های غیر کووالانسی به اهداف زیستی اتصال می‌یابند. انواع گوناگونی از برهمکنش‌های غیر کووالانسی مانند پیوندهای هیدروژنی، برهمکنش‌های واندروالسی، اتصال‌های (پیوندهای) هالوژنی و اتصال‌های دو هیدروژنی، در تشکیل کمپلکس‌های بیومولکول‌ها شناخته شده است. همه انواع برهم‌کنش‌های نام‌برده منشاء کوانتومی دارند، بنابراین برای توصیف درست آن‌ها باید از روش‌های مکانیک کوانتومی استفاده کرد. استفاده از روش‌های مکانیک کوانتومی دقیق برای درشت‌مولکول‌های زیستی هزینه محاسباتی هنگفت خواهد داشت. از این روی، با بهره‌گیری از برخی تقریب‌های ریاضی و پارامترهای تجربی، معادله‌های مربوطه را ساده‌تر و حل آن‌ها را برای درشت‌مولکول‌های زیستی کم هزینه‌تر کرده‌اند.

### مطالعه‌ها معیار سنجی انواع سامانه‌ها

در این حیطة چند پژوهش قابل توجه را طی جدول ۲ می‌توان ذکر کرد. برهمکنش در آب و اساساً اثرات حلال و پدیده انتقال پروتون از اهمیتی خاصی برخوردار است. توصیف و در نظر گرفتن انتقال پروتون تنها با روش‌های SQM امکان پذیر است (روش‌های MM نمی‌توانند چنین پدیده‌هایی را توصیف کنند).

### طراحی دارو

برتری‌های روش‌های SQM-DH باعث شد که آنها در زمینه طراحی دارو به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار بگیرند. این روش‌ها در حوزه طراحی دارو دارای کاربردهای گوناگونی می‌باشند. مطالعه‌های انجام شده در این حیطة در جدول ۳ آورده شده است.

### سایر کاربردها

بخاطر مزیت‌های محاسباتی روش‌های SQM-D/H از لحاظ دقت و سرعت، در بسیاری از حوزه‌های مطالعاتی، کاربردهای گوناگونی پیدا کرده است. برخی از این مطالعات عبارتند از: بهینه‌سازی سریع [۱۲۱] و پیش بهینه‌سازی<sup>۵</sup> سامانه‌های بیومولکولی با روش‌های SQM-D/H پیش از محاسبات سطح بالاتر [۱۲۲]، بررسی روش‌های SQM-D/H به عنوان مرحله میانی در سامانه‌های هیبریدی مانند ... DFT-D، SQM-D/H MM [۱۲۳، ۱۲۴] در محاسبات QM/MM.

(۱) Kamachi and Yoshizawa  
(۳) Miriyala and Rezáč  
(۵) Pre-Optimization  
(۷) Nonlocal optimization

(۲) Dral  
(۴) Kríž and Rezáč  
(۶) Structure refinement

جدول ۳. فهرستی از مطالعه‌های انجام شده در حوزه طراحی دارو با روش‌های اصلاح شده SQM.

تاریخ	مطالعه و بررسی شده توسط	محتوی
۲۰۰۹	مک نامارا و همکاران <sup>۱</sup> [۹۷]	تابع امتیازدهی بر مبنای رهیافت ترکیبی QM/MM همراه با یک روش SQM-D (PM3-D) برای تشخیص صحیح پوزهای اصلی شش بازدارنده HIV1 مورد بررسی قرار گرفت. نویسندگان از تاثیر زیاد حالت پروتونه شدن جایگاه اتصال، در توانمندی روش های امتیازبندی در تعیین پوز های اصلی اتصال خبر دادند.
۲۰۱۰	هیزا و همکاران [۹۸]	۲۲ لیگاند HIV-1 را با روش PM6-DH2/SMD، که عبارت آنتروپی آن بر مبنای روش MM بود، امتیازدهی شد. بهبود چشمگیری در نتایج مرسوم داکینگ به ارمغان آمد. نویسندگان تاکید داشتند که طرح آنها به پارامترهای سامانه وابسته نیست و بنابراین می توان آنها برای سامانه های دیگر پروتئین- لیگاند بکار برد.
۲۰۱۱	هیزا و همکاران [۹۹]	بازدارنده های CDK2 ی که از لحاظ ساختاری متفاوت بودند را با روش PM6-DH2/COSMO امتیازدهی کردند. نتایج به دست آمده در توافق بالایی با مقادارهای تجربی قرار دارد.
۲۰۱۱ و ۲۰۱۳	مارز و همکاران <sup>۲</sup> و هیزا و همکاران [۱۰۰، ۱۰۱]	بازدارنده های SmCB1 <sup>۳</sup> را مورد بررسی قرار دادند. نتایج بدست آمده در توافق نزدیکی با مقادارهای بدست آمده از روش DFT-D قرار دارد.
۲۰۱۱	ناگی و همکاران <sup>۴</sup> [۱۰۲]	برهمکنش های DNA/zinc-finger-protein را با روش PM6-DH2 مطالعه کردند. نویسندگان بر روی محاسبه دقیق بار زوج رشته های DNA تاکید داشتند.
۲۰۱۲-۲۰۱۱	کامل و کولینسکی <sup>۵</sup> [۱۰۳، ۱۰۴]	امتیازدهی با روش PM6-DH بر روی نتایج داکینگ انجام شد و مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت. نویسندگان بر اعتبار روش ارایه شده توسط هیزا و همکاران [۱۴۱] صحه گذاشتند.
۲۰۱۲	اویلا سالاس و همکاران <sup>۶</sup> [۱۰۵]	محاسبه انرژی برهمکنش ۴ مولکول دارویی با ۸ بخش dendrimer polyamidoamine با روش PM6-DH+ . همبستگی بسیار خوبی با مقادارهای تجربی (R <sup>۲</sup> = ۰/۹) گزارش شد، به ویژه در مقایسه با روش MM که همبستگی آن با مقادارهای تجربی حدود R <sup>۲</sup> = ۰/۷۵ بود.
۲۰۱۲	بنسن و همکاران <sup>۷</sup> [۱۰۶]	تخمین قسمت مربوط به آنتالپی یک برهمکنش توسط PM6-DH2 در ترکیب با مدل های گوناگون حلالپوشی. در این پژوهش بر اهمیت پوزهای گوناگون داکینگ و اثر مدل حلالپوشی تاکید شده است.
۲۰۱۲	کویلو و همکاران <sup>۸</sup> [۱۰۷]	برهمکنش مولکول های آلی در حالت جامد و حالت محلول مورد بررسی قرار گرفته است. در کنار روش های تجربی، روش PM6-DH+ تخمین مناسبی از برهمکنش های از نوع پیوند هیدروژنی بدست می دهد.
۲۰۱۲	استیلیانی و همکاران <sup>۹</sup> [۱۰۸]	ساختارهای بدست آمده از داکینگ توسط نرم افزار Autodock Vina، با روش PM6-DH2/COSMO تحت امتیازدهی و رتبه بندی مجدد قرار گرفتند. رتبه بندی جدید باعث بهبود ارتقا نتایج داکینگ شد و سازگاری بهتری با داده های تجربی داشت.
۲۰۱۳	پن و همکاران <sup>۱۰</sup> [۱۰۹]	امتیازدهی فرایند گلیکولیزه شدن بر مبنای رهیافت QM/MM که بخش QM آن با یک روش SQM-D مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت.
۲۰۱۳	احمد و همکاران <sup>۱۱</sup> [۱۱۰]	امتیازدهی برخی ترکیبات فعال زیستی هم بر مبنای MM و هم بر مبنای رهیافت ترکیبی QM/MM که بخش QM آن با روش AM1-D بررسی شده است.
۲۰۱۴	مرز و همکاران <sup>۱۲</sup> [۱۱۱]	تخمین انرژی اتصال پروتئین- لیگاند با استفاده از تخمین مونت کارلو انتگرال های پیکربندی و محاسبه انرژی میکرو حالت ها با دو میدان نیرو و مدل PM6-DH2 و سه مدل حلال مورد مطالعه قرار گرفت. انرژی های آزاد اتصال بدست آمده از مدل PM6-DH2 همبستگی خوبی با مقادارهای تجربی دارد (R <sup>۲</sup> = ۰/۷).

(۱) McNamara

(۳) Schistosoma mansoni cathepsin B1

(۵) Kamel and Kolinski

(۷) Benson

(۹) Stigliani

(۱۱) Ahmed

(۲) Mares

(۴) Nagy

(۶) Avila Salas

(۸) Quevedo

(۱۰) Pan

(۱۲) Merz

## جدول ۳. فهرستی از مطالعه‌های انجام شده در حوزه طراحی دارو با روش‌های اصلاح شده SQM (ادامه).

۲۰۱۴	تملسو و همکاران <sup>۱</sup> [۱۱۲]	در این پژوهش غربالگری پپتیدهایی با خواص ضد سرطان سینه در سطوح نظری گوناگون انجام شد. از روش‌های نیمه تجربی ساده و اصلاح شده‌ی PM3، PM6، PM6-D2، PM6-DH+، PM6-H2، PM6-DH2 پس از بهینه سازی با روش MM استفاده شده است.
۲۰۱۴	پاولیچک و همکاران <sup>۲</sup> [۱۱۳]	در این پژوهش ساختار بازدارنده‌های پروتئینی موسوم به GCPII <sup>۳</sup> که در تشخیص سرطان پروستات کاربرد دارد، با روش PM7 بهینه شد. تخمین انرژی برهمکنش کمپلکس آنها با روش PM7 در توافق خوبی با مقادیرهای تجربی بود.
۲۰۱۵	ورلوا و همکاران <sup>۴</sup> [۱۱۴]	بازدارنده‌های Malonate را مورد مطالعه قرار دادند و یک تصحیح دافعه‌ای نوین به رهیافت PM6-D3H4X/COSMO افزودند. نویسندگان نشان دادند که امتیازدهی با روش‌های نیمه تجربی به خوبی اتصال‌های قوی از ضعیف را تمیز می‌دهد.
۲۰۱۶	پسینا و همکاران <sup>۵</sup> [۱۱۵]	ارایه یک تابع امتیازدهی با عنوان SQM/COSMO filter بر مبنای روش PM6-D3H4X مکانیک کوانتومی نیمه تجربی در ترکیب با مدل حلال ضمنی COSMO برای شناسایی و تشخیص پوزهای اصلی در برهم کنش‌های پروتئین-لیگاند.
۲۰۱۷ و ۲۰۱۸	پسینا و همکاران [۱۱۶ و ۱۱۷]	بهبود تابع امتیازدهی پیشین [۱۱۵] در سطح روش‌های نیمه تجربی و مدل حلال ضمنی COSMO برای باز تولید مناسب ویژگی‌های نشان دادن قدرت رتبه بندی تابع امتیازدهی یادشده در کمپلکس‌های بازدارنده - کربنیک انیدراز ۲. در این پژوهش همبستگی خوبی با مقادیرهای تجربی بدست آمد.
۲۰۱۹	پنگ و همکاران [۱۱۸]	استفاده از روش PM7 و AM1 همراه با روش‌های مکانیک مولکولی برای تخمین معتبر انرژی آزاد اتصال روی ۵۰ کمپلکس پروتئین-لیگاند. نویسندگان نتیجه گرفتند که این روش‌ها می‌توانند جایگزین مناسبی در غربالگری با عملکرد بالا برای روش‌های داکینگ در طراحی دارو باشند.
۲۰۲۰	ریزاش و همکاران [۱۱۹]	طی این پژوهش دو مجموعه داده معیار برای برهمکنش‌های دارو - پروتئین، بر مبنای سطح بالای محاسبات CCSD(T) و MP2 با نام‌های PLA15 و PLF547 تهیه شده است. سپس میزان تخمین برهمکنش‌های غیرکوالانسی انواع روش‌های AM1، PM6، PM6-D3H4، PM7 و ... را با داده‌های معیار مذکور آزموده شده است و نتایج آنها در محیط‌های برهمکنشی گوناگون گزارش شده است.
۲۰۲۰	باقری و همکاران [۱۲۰]	در این پژوهش نخست عملکرد دو نرم افزار مشهور و پرکاربرد اتوداک و اتوداک وینا در بازتولید پوزهای اتصال لیگاندها در جایگاه اتصال CDK2 در ۸۷ کمپلکس مورد ارزیابی کامل و جامعی قرار گرفت. پس از آن روی پوزهای خروجی از داکینگ نوعی تحلیل خوشه‌ای <sup>۶</sup> برای انتخاب نماینده‌هایی برای بهینه سازی با روش‌های SQM انجام گرفت. بهینه سازی مذکور توسط هامیلتونی‌های PM6، PM6-D3H4X، PM7 و PM6 انجام شد. در بیش تر موارد، بهینه سازی لیگاندها در سطح SQM باعث بهبود نتیجه‌های داکینگ an شد. همچنین این بهینه سازی تعداد تماس‌های نزدیک <sup>۷</sup> (نامناسب) را کاهش داد و به طور چشمگیری تماس‌های بد <sup>۸</sup> بین مولکولی که در نتیجه‌های داکینگ دیده می‌شد را حذف کرد.

هزینه محاسباتی روش‌های SQM با دیگر روش‌های محاسباتی مانند MM و DFT مقایسه شده و نشان داده شده است که روش‌های SQM ساده‌ترین روش‌های نظریه ساختار الکترونی هستند که نسبت به روش‌های DFT توانمندی کم‌تر و به‌طور معمول دقت کم‌تری هم دارند، ولی به‌تقریب ۱۰۰۰ برابر در انجام محاسبات سریع‌تر عمل می‌کنند. از سوی دیگر، روش‌های SQM در مقایسه با روش‌های MM حدود ۱۰۰۰ برابر کندتر عمل می‌کنند، ولی بر خلاف آنها می‌توانند اثرهای الکترونی گوناگونی مانند اثرات قطبیت، واکنش‌های شیمیایی (شکست و تشکیل پیوند) و برانگیختگی‌های الکترونی را

روش‌های مکانیک کوانتومی نیمه تجربی (SQM) یکی از روش‌های مکانیک کوانتومی ساده‌شده‌ای می‌باشد که اثرهای مهم الکترونی در توصیف انواع برهمکنش‌های غیرکوالانسی، مانند انتقال بار و اثرات پراکندگی را شامل شده و موفقیت قابل پذیرشی در محاسبه انواع خواص مولکولی برای طیف وسیعی از درشت‌مولکول‌ها آرایه کرده است. در این مقاله، مروری بر نسل‌ها و روش‌های اصلاح شده SQM شده و ویژگی‌های هریک از آنها به اختصار توصیف شده است. همچنین کاربردهای متنوع این روش‌ها، به ویژه در زمینه طراحی دارو مرور شده است.

(۱) Temelso

(۳) Glutamate carboxypeptidase II

(۵) Pecina

(۷) Close Contacts

(۲) Pavlicek

(۴) Vorlová

(۶) Cluster analysis

(۸) Bad Contacts

برای مطالعه بسیاری از سامانه‌ها اجتناب شود. بنابراین مجبوریم که روش‌های متداول دیگری را بدین منظور به خدمت بگیریم. با توجه به آنچه که در این مطالعه اشاره کردیم، روش‌های مکانیک کوانتومی نیمه تجربی پیشرفته (SQM-D/H) در حال حاضر رایج‌ترین رهیافت در توصیف بسیاری از سامانه‌ها می‌باشند و می‌توانند کاندیدای بسیار خوبی در مطالعات محاسباتی باشند؛ به ویژه در مواردی که توصیف برهم‌کنش‌های غیرکووالانسی و هزینه‌های محاسباتی دغدغه اصلی باشد. این روش‌ها طیف گسترده‌ای از انواع سهم‌های مهم در برهم‌کنش‌های غیرکووالانسی را شامل شده و نتیجه‌های قابل قبول را در تخمین انرژی آزاد اتصال کمپلکس‌های لیگاند-پروتئین و آرایش هندسی آنها ارائه می‌کند.

مورد بررسی قرار دهند. روش‌های SQM از رهیافت‌های مقیاس خطی - مانند MOZYME در نرم افزار MOPAC - بهره می‌برند؛ با این وجود مزیت عمده‌ی این روش‌ها، سرعت آن‌ها در مقایسه با DFT و دقت آن‌ها در مقایسه با MM است. بنابراین می‌توان گفت که روش‌های SQM با محاسبه ساختار الکترونی واقع‌گرایانه‌ای، همراه با دقتی قابل پذیرش و توانمندی مناسبی در بررسی سامانه‌های بزرگ مانند بیومولکول‌ها، جایگاهی بین روش‌های DFT و MM دارد. با وجود آنکه پیشرفت‌های اخیر در توسعه روش‌های نوین DFT که با استفاده از رهیافت‌های مقیاس خطی توانمندی به کارگیری برای سامانه‌های بیومولکولی را دارند، می‌توان همواره از روش‌های SQM به عنوان گام آغازین که شامل پیش بهینه‌سازی سریع آرایش هندسی یا غربالگری با عملکرد بالا می‌باشد بهره برد، سپس می‌توان محاسبات دقیق‌تر و بررسی‌ها بیشتر را با روش‌های نوین DFT ادامه داد. براساس مطالعه‌های اخیر، روش‌های OMx احتمال بهترین انتخاب برای توصیف برهم‌کنش‌های غیرکووالانسی هستند. ولی نقص و عیب آن‌ها در این است که در حال حاضر تنها به ردیف اول عناصر جدول تناوبی محدود می‌شوند. متأسفانه این محدودیت باعث شده تا از به کارگیری این مدل قدرتمند نیمه تجربی

تاریخ دریافت: ۲۷/۰۸/۱۳۹۹؛ تاریخ پذیرش: ۲۷/۱۱/۱۳۹۹

## مراجع:

- [1] Adams C.P., Brantner V.V., [Spending on New Drug Development](#), *Health Economics*, **19**: 130-141(2010).
- [2] Mehta C.H., Narayan R., Nayak, U. Y., [Computational Modeling for Formulation Design](#), *Drug Discovery Today*, **24**: 781-788 (2019).
- [3] Cavasotto C.N., Natalia S. Adler N.S., Aucar M.G., [Quantum Chemical Approaches in Structure-Based Virtual Screening and Lead Optimization](#), *Frontiers in Chemistry*, **6**: 188 (2018).
- [4] Iglesias J., Saen-oon S., Soliva R., Guallar V., [Computational Structure-Based Drug Design: Predicting Target Flexibility](#), *WIREs Computational Molecular Science*, **8**: e1367 (2018).
- [5] Cavasotto C. N., Aucar M. G., Adler N. S., [Computational Chemistry in Drug Lead Discovery and Design](#), *Int. Journal of Quantum Chememstry*, **119**: e25678 (2019).
- [6] Khammari A., Saboury A. A., Karimi-Jafari M. H., et.al., [Insights into the Molecular Interaction Between Two Polyoxygenated Cinnamoylcoumarin Derivatives and Human Serum Albumin](#), *Physical Chemistry Chemical Physics*, **19**: 10099-10115 (2017).
- [7] Nourisfat M., Salehi N., Yousefinejad S., Panahi F., Bagherzadeh K., Amanlou M., Khalafi-Nezhad A., Karimi-Jafari M. H., Sheibani N., Moosavi-Movahedi A. A., [Biological Evaluation of 9-\(1H-Indol-3-yl\) Xanthen-4-\(9H\)-Ones Derivatives as Noncompetitive  \$\alpha\$ -Glucosidase Inhibitors: Kinetics and Molecular Mechanisms](#), *Structural Chemistry*, **30**: 703-714 (2019)

- [8] Ashouri M., Maghari A., Karimi-Jafari M.H., [Hydrogen Bonding Motifs in a Hydroxy-Bisphosphonate Moiety: Revisiting the Problem of Hydrogen Bond Identification](#), *Physical Chemistry Chemical Physics*, **17**: 13290-13300 (2015).
- [9] Poursoleiman A., Karimi-Jafari M. H., Zolmajd-Haghighi Z., Bagheri M., Haertlé T., Rezaei Behbahanid G., Ghasemi A., Stroylova Y. Y., Muronetz V. I., Saboury A. A., [Polymyxins Interaction to the Human Serum Albumin: A Thermodynamic and Computational Study](#), *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **217**: 155-163 (2019).
- [10] Burlingham B.T., Widlanski T. S., [An Intuitive Look at the Relationship of  \$K\_i\$  and  \$IC\_{50}\$ : a More General Use for the Dixon Plot](#), *Journal of Chemical Education*, **80**: 214-218 (2003).
- [11] Lewis E. A., Murphy K. P., [Isothermal Titration Calorimetry](#), *Protein-Ligand Interactions*, **305**: 1-15 (2005).
- [12] Koshland, D. E. Jr., [The Key-Lock Theory and the Induced Fit Theory](#), *Angewandte Chemie International Edition*, **33**: 2375-2378 (1994).
- [13] Eisenmesser E. Z., Bosco D. A., Akke. M., Kern. D., [Enzyme Dynamics During Catalysis](#), *Science*, **295**: 1520–1523 (2002).
- [14] Bissantz C., Kuhn B., Stahl M., [A Medicinal Chemist's Guide to Molecular Interactions](#), *Journal of Medicinal Chemistry*, **53**: 5061–5084 (2010).
- [15] Fonseca Guerra C., Bickelhaupt F. M., Snijders J. G., Baerends E. J., [The Nature of the Hydrogen Bond in DNA Base Pairs: the Role of Charge Transfer and Resonance Assistance](#), *Chemistry European Journal*, **5**: 3581–3594 (1999).
- [16] Hobza P., Dethlefs K. M., [Non-Covalent Interactions: Theory and Experiment](#), *Royal Society of Chemistry*, London, (2010).
- [17] Wolters L. P., Bickelhaupt F. M., [Halogen Bonding Versus Hydrogen Bonding: A Molecular Orbital Perspective](#), *Chemistry Open*, **1**: 96–105 (2012).
- [18] Hugas. D, Simon. S, Duran. M, Guerra. C. F, Bickelhaupt. F. M., [Dihydrogen Bonding: Donor–Acceptor Bonding \(AH...HX\) Versus the H<sub>2</sub> Molecule](#), *Chemistry European Journal*, **15**: 5814–5822 (2009).
- [19] Gussregen. S, Matter. H, Hessler. G, Muller. M, Schmidt. F, Clark. T., [3D-QSAR Based on Quantum-Chemical Molecular Fields: Toward an Improved Description of Halogen Interactions](#), *Journal of Chemical Information and Modeling*, **52**: 2441–2453 (2012).
- [20] Singh N., Warshel A., [Absolute Binding Free Energy Calculations: On the Accuracy of Computational Scoring of Protein-ligand Interactions](#), *Proteins Structure Function Bioinformatics*. **78**: 1705– 1723 (2010).
- [21] M. R. Shirts, J. W. Pitner, W. C. Swope, V. S. Pande, [Extremely Precise Free Energy Calculations of Amino Acid Side Chain Analogs: Comparison of Common Molecular Mechanics Force Fields for Proteins](#), *Journal of Chemical Physics*, **119**: 5740–5761 (2003).

- [22] Kollman P. A., Massova I., Reyes C., Kuhn B., Huo S., Chong L., Lee M., Lee T., Duan Y., Wang W., Donini O., Cieplak P., Srinivasan J., Case D. A., Cheatham T. E., [Calculating Structures and Free Energies of Complex Molecules: Combining Molecular Mechanics and Continuum Models](#), *Accounts of Chemical Research*, **33**: 889–897 (2000).
- [23] Ryde U., Sønderhjelm P., [Ligand-Binding Affinity Estimates Supported by Quantum-Mechanical Methods](#), *Chem. Rev.* **116**: 5520-5566 (2016).
- [24] Anisimov V. M., Cavasotto C. N., [Quantum Mechanical Binding Free Energy Calculation for Phosphopeptide Inhibitors of the Lck SH2 Domain](#), *Journal of Computational Chemistry*. **32**: 2254–2263 (2011).
- [25] Mikulskis P., Genheden S., Wichmann K., Ryde U., [A Semiempirical Approach to Ligand-Binding Affinities: Dependence on the Hamiltonian and Corrections](#), *Journal of Computational Chemistry*, **33**: 1179–1189 (2012).
- [26] Field M. J., Bash P. A., Karplus M., [A Combined Quantum Mechanical and Molecular Mechanical Potential for Molecular Dynamics Simulations](#), *Journal of Computational Chemistry*, **11**: 700–733(1990).
- [27] Thiel, W., [Semiempirical Quantum-Chemical Methods](#), *WIREs Computational Molecular Science*, **4**: 145–157 (2014).
- [28] Zaleśny R., Papadopoulos M. G., Mezey P. G., Leszczynski J. (Eds.), [“Linear-Scaling Techniques in Computational Chemistry and Physics: Methods and Applications”](#), Springer, New York, (2011)
- [29] Ochsenfeld C., Kussmann J., Lambrecht D. S., [“Reviews in Computational Chemistry: Linear-Scaling Methods in Quantum Chemistry”](#), John Wiley & Sons, Inc., **23**: (2007).
- [30] Young, David C., [Computational Chemistry: “A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems”](#). John Wiley & Sons, Inc., 2001.
- [31] Christensen A. S., Kubař T., Cui Q., Elstner M., [Semiempirical Quantum Mechanical Methods for Noncovalent Interactions for Chemical and Biochemical Applications](#), *Chem. Rev.* **116**: 5301-5337 (2016).
- [32] Jensen, F., [“Introduction to Computational Chemistry”](#), 2nd Ed., John Wiley & Sons Ltd., West Sussex, England, (2007).
- [33] Dewar, M. J. S., Thiel, W. J., [Ground States of Molecules. The MNDO Method. Approximations and Parameters](#), *Journal of American Chemical Society*, **99**: 4899– 4907 (1977).
- [34] Dewar, M. J. S., Zoebisch, E. G., Healy E. F., Stewart J. J. P., [Development and Use of Quantum Mechanical Molecular Models. AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model](#), *Journal of American Chemical Society*, **107**: 3902–3909 (1985).
- [35] Rocha, G. B.; Freire, R. O.; Simas, A. M.; Stewart, J. J. P. [RM1: A Reparameterization of am1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I](#), *Journal of Computational Chemistry*, **27**: 1101–1111 (2006).
- [36] Stewart, J. J. P., [Optimization of Parameters for Semiempirical Methods III. Applications](#), *Journal of Computational Chemistry*, **10**: 221–264 (1989).

- [37] Tubert-Brohman, I.; Guimarães, C. R. W.; Repasky, M. P.; Jorgensen, W. L., [Extension of the PDDG/PM3 and PDDG/MNDO Semiempirical Molecular Orbital Methods to the Halogens](#), *Journal of Computational Chemistry*, **25**: 138–150 (2004).
- [38] Thiel, W.; Voityuk, A. A., [Extension of the MNDO Formalism to Orbitals: Integral Approximations and Preliminary Numerical Results](#), *Theoretica Chimica Acta*, **81**: 391–404 (1992).
- [39] Stewart J. J. P., [Optimization of Parameters for Semiempirical Methods V: Modification of NDDO Approximations and Application to 70 Elements](#), *Journal of Molecular Modeling*, **13**: 1173–1213 (2007).
- [40] Stewart, J. J. P., [Optimization of Parameters for Semiempirical Methods VI: More Modifications to the NDDO Approximations and Re-Optimization of Parameters](#), *Journal of Molecular Modeling*, **19**: 1–32 (2013).
- [41] Kolb, M. Thiel, W., [Beyond the MNDO Model: Methodical Considerations and Numerical Results](#), *Journal of Computational Chemistry*, **14**: 775–789 (1993).
- [42] Elstner, M., Gaus, M. Cui, Q., [Density Functional Tight Binding: Application to Organic and Biological Molecules](#), *WIREs Computational Molecular Science*, **4**: 49–61 (2014).
- [43] Clark, T., [Quo Vadis Semiempirical MO-Theory?](#), *Journal of Molecular Structure: Theochem*, **530**: 1–10 (2000).
- [44] Csonka, G. I. Ángyán, J. G., [The Origin of the Problems with the PM3 Core Repulsion Function](#), *Journal of Molecular Structure: Theochem*, **393**: 31–38 (1997).
- [45] Winget, P., Selcuki, C., Horn, A. H. C., Martin, B., Clark, T., [Towards a “Next Generation” Neglect of Diatomic Differential Overlap Based Semiempirical Molecular Orbital Technique](#), *Theoretical Chemistry Accounts*, **110**: 254–66 (2003).
- [46] Grimme S., [Semiempirical GGA-type Density Functional Constructed with a Long - Range Dispersion Correction](#), *Journal of Computational Chemistry*, **27**: 1787–1799 (2006).
- [47] Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. [A Consistent and Accurate ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction \(DFT-D\) for the 94 Elements H-Pu](#), *The Journal of Chemical Physics*, **132**: 154104 (1-19) (2010).
- [48] Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. [Effect of the Damping Function in Dispersion Corrected Density Functional Theory](#), *Journal of Computational Chemistry*, **32**: 1456–1465 (2011).
- [49] Grimme S., [Accurate Description of Van Der Waals Complexes by Density Functional Theory Including Empirical Corrections](#), *Journal of Computational Chemistry*, **25**: 1463–1473, (2004).
- [50] Korth, M., Pitoňák, M., Řezáč, J., Hobza, P., [A Transferable H-Bonding Correction for Semiempirical Quantum-Chemical Methods](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **6**: 344-352 (2010).
- [51] Řezáč, J., Fanfrlík, J., Salahub, D. Hobza, P., [Semiempirical Quantum Chemical PM6 Method Augmented by Dispersion and H-Bonding Correction Terms Reliably Describes Various Types of Noncovalent Complexes](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **5**: 1749–1760 (2009).

- [52] Korth, M., [Empirical Hydrogen-Bond Potential Functions- An Old Hat Reconditioned](#), *Chemphyschem*, **12**: 3131-3142 (2011).
- [53] Collignon, B., Hoang, P. N. M., Picaud, S., Liotard, D., Rayez, M. T., [A Semi-Empirical Potential Model for Calculating Interactions Between Large Aromatic Molecules and Graphite Surfaces](#), *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, **772**: 1-12 (2006).
- [54] McNamara, J. P., Hillier, I. H., [Semi-Empirical Molecular Orbital Methods Including Dispersion Corrections for the Accurate Prediction of the Full Range of Intermolecular Interactions in Biomolecules](#), *Physical Chemistry Chemical Physics*, **9**: 2362-2370 (2007).
- [55] Tuttle, T., Thiel, W., [OMx-D: Semiempirical Methods with Orthogonalization and Dispersion Corrections. Implementation and Biochemical Application](#), *Physical Chemistry Chemical Physics*, **10**: 2159-2166 (2008).
- [56] Durán-Lara, E. F., López-Cortés, X. A., Castro, R. I., Avila-Salas, F., González-Nilo, F. D., Laurie V. F., Santos, L. S., [Experimental and Theoretical Binding Affinity Between Polyvinylpyrrolidone and Selected Phenolic Compounds From Food Matrices](#), *Food Chemistry*, **168**: 464-470 (2015).
- [57] Wang, Q., Bryce, R. A., [Improved Hydrogen Bonding at the NDDO-Type Semiempirical Quantum Mechanical/Molecular Mechanical Interface](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **5**: 2206-2211 (2009).
- [58] Foster, M. E., Sohlberg, K., [A New Empirical Correction to the AM1 Method for Macromolecular Complexes](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **6**: 2153-66 (2010).
- [59] Korth, M., [Third-Generation Hydrogen-Bonding Corrections for Semiempirical QM Methods and Force Fields](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **6**: 3808-3816 (2010).
- [60] Řezáč, J., Hobza, P., [A Halogen-Bonding Correction for the Semiempirical PM6 Method](#), *Chemical Physics Letters*, **506**: 286-289 (2011).
- [61] Řezáč, J., Riley K.E., Hobza, P., [Benchmark Calculations of Noncovalent Interactions of Halogenated Molecules](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **8**: 4285-4292 (2012).
- [62] Ibrahim, M. A.A., [Performance Assessment of Semiempirical Molecular Orbital Methods in Describing Halogen Bonding: Quantum Mechanical and Quantum Mechanical/Molecular Mechanical-Molecular Dynamics Study](#), *Journal of Chemical Information and Modeling*, **51**: 2549-2559 (2011).
- [63] Ibrahim, M. A.A., [AMBER Empirical Potential Describes the Geometry and Energy of Noncovalent Halogen Interactions Better than Advanced Semiempirical Quantum Mechanical Method PM6-DH2X](#), *Journal of Physical Chemistry B*, **116**: 3659-3669 (2012).
- [64] Laikov, D. N., [A New Parametrizable Model of Molecular Electronic Structure](#), *The Journal of Chemical Physics*, **135**: 134120 (2011).
- [65] Řezáč, J., Hobza, P., [Advanced Corrections of Hydrogen Bonding and Dispersion for Semiempirical Quantum Mechanical Methods](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **8**: 141-151 (2012).



- [66] Foster, M. E. Sohlberg, K., [Self-Consistent Addition of an Atomic Charge Dependent Hydrogen-Bonding Correction Function](#), *Computational and Theoretical Chemistry*, **984**: 9–12 (2012).
- [67] Anikin, N. A., Bugaenko, V.L., Kuzminskii, M. B. Mendkovich, A. S., [Method for the Improved Semiempirical Description of Intermolecular Interactions of Biomolecules and Their Fragments](#), *Russian Chemical Bulletin*, **61**: 12–16 (2012).
- [68] Maia, J.D.C., Carvalho, G.A.U., Manguiera, C.P., Jr., Santana, S. R., Cabral, L. A. F. Rocha, G. B., [GPU Linear Algebra Libraries and GPGPU Programming for Accelerating MOPAC Semiempirical Quantum Chemistry Calculations](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **8**: 3072–3081 (2012).
- [69] Zhang, P., Fiedler, L., Leverentz, H. R., Truhlar, D. G. Gao, J., [Polarized Molecular Orbital Model Chemistry. 2. The PMO Method](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **7**: 857–867 (2011).
- [70] Isegawa, M., Fiedler, L., Leverentz, H.R., Wang, Y. Nachimuthu, S., [Polarized Molecular Orbital Model Chemistry 3. The PMO Method Extended to Organic Chemistry](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **9**: 33–45 (2013).
- [71] Fiedler, L., Leverentz, H.R., Nachimuthu, S., Friedrich, J. Truhlar, D.G., Nitrogen and Sulfur Compounds in Atmospheric Aerosols: [A New Parametrization of Polarized Molecular Orbital Model Chemistry and Its Validation Against Converged CCSD\(T\) Calculations for Large Clusters](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **10**: 3129–3139 (2014).
- [72] Sure, R. Grimme, S., [Corrected Small Basis Set Hartree-Fock Method for Large Systems](#), *Journal of Computational Chemistry*, **34**: 1672–1685 (2013).
- [73] Kromann, J.C., Christensen, A.S., Steinmann, C., Korth, M. Jensen, J.H., [A Third-Generation Dispersion and Third-Generation Hydrogen Bonding Corrected PM6 Method: PM6-D3H+](#), *Peer J*, **2**: e449 (2014).
- [74] Brandenburg, J.G., Hochheim, M., Bredow, T. Grimme, S., [Low-cost Quantum Chemical Methods for Noncovalent Interactions](#), *Journal of Physical Chemistry Letters*, **5**: 4275–4284 (2014).
- [75] Govender, K., Gao, J. Naidoo, K.J., [AM1/D-CB1: A Semiempirical Model For QM/MM Simulations Of Chemical Glycobiology Systems](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **10**: 4694–4707 (2014).
- [76] Govender, K.K. Naidoo, K.J., [Evaluating AM1/D-CB1 For Chemical Glycobiology QM/MM Simulations](#) *Journal of Chemical Theory and Computation*, **10**: 4708–4717 (2014).
- [77] Dral, P.O., Wu, X., Sporkel, L., Koslowski, A. Thiel, W. [Semiempirical Quantum-Chemical Orthogonalization-Corrected Methods: Benchmarks for Ground-State Properties](#). *Journal of Chemical Theory and Computation*. **12**: 1097–1120 (2016).
- [78] Ghosh, S., Andersen, A., Gagliardi, L., Cramer, C.J. Govind, N. [Modeling Optical Spectra of Large Organic Systems Using Real-Time Propagation of Semiempirical Effective Hamiltonians](#). *Journal of Chemical Theory and Computation*, **13**: 4410–4420 (2017).

- [79] Husch, T., Vaucher, A.C., Reiher, M. [Semiempirical Molecular Orbital Models Based on the Neglect of Diatomic Differential Overlap Approximation](#). *International Journal of Quantum Chemistry*, **118**: e25799 (2018).
- [80] Dral, P.O., Wu, X., Thiel, W. [Semiempirical Quantum-Chemical Methods with Orthogonalization and Dispersion Corrections](#). *Journal of Chemical Theory and Computation*, **15**: 1743–1760 (2019).
- [81] Prenosil, O., Pitonak, M., Sedlak, R., Kabelac, M., Hobza P., [H-Bonding Cooperativity Effects in Amyloids: Quantum Mechanical and Molecular Mechanics Study](#), *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, **225**: 553–574 (2011).
- [82] Mikulskis, P., Genheden, S., Wichmann, K., Ryde, U., [A Semiempirical Approach to Ligand-Binding Affinities: Dependence on the Hamiltonian and Corrections](#), *Journal of Computational Chemistry*, **33**: 1179–1189 (2012).
- [83] Yilmazer, N.D., Korth, M., [Comparison of Molecular Mechanics, Semi-Empirical Quantum Mechanical, and Density Functional Theory Methods for Scoring Protein–Ligand Interactions](#), *The Journal of Physical Chemistry B*, **117**: 8075–8084 (2013).
- [84] Hostaš, J., Řezáč, J., Hobza P., [On the Performance of the Semiempirical Quantum Mechanical PM6 and PM7 Methods for Noncovalent Interactions](#), *Chemical Physics Letters*, **568**: 161–166 (2013).
- [85] Sedlak, R., Janowski, T., Pitoňák, M., Řezáč, J., Pulay, P., [Accuracy of Quantum Chemical Methods for Large Noncovalent Complexes](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **9**: 3364–3374 (2013).
- [86] Buló, R.E., Michel, C., Fleurat-Lessard, P., Sautet, P., [Multiscale Modeling of Chemistry in Water: Are We There Yet?](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **9**: 5567–5577 (2013).
- [87] Wu, X., Thiel, W., Pezeshki, S., Lin, H., [Specific Reaction Path Hamiltonian for Proton Transfer in Water: Reparameterized Semiempirical Models](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **9**: 2672–2686 (2013).
- [88] Li, A., Muddana, H. S., Gilson, M. K., [Quantum Mechanical Calculation of Noncovalent Interactions: A Large-Scale Evaluation of PMx, DFT, and SAPT Approaches](#) *Journal of Chemical Theory and Computation*, **10**: 1563–1575 (2014).
- [89] Barberot, C., Boisson, J.C., Gerard, S., Khartabil, H., Thiriote, E., [AlgoGen: A Tool Coupling a Linear-Scaling Quantum Method with a Genetic Algorithm for Exploring Non-Covalent Interactions](#), *Computational and Theoretical Chemistry*, **1028**: 7–18 (2014).
- [90] Marion, A., Monard, G., Ruiz-Lopez, M. F., Ingrosso, F., [Water Interactions with Hydrophobic Groups: Assessment and Recalibration of Semiempirical Molecular Orbital Methods](#), *Journal of Chemical Physics*, **141**: 034106 (2014).
- [91] Wang, S., MacKay, L., Lamoureux, G., [Development of Semiempirical Models for Proton Transfer Reactions in Water](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **10**: 2881–2890 (2014).

- [92] Yilmazer, N.D., Heitel, P., Schwabe, T. Korth, M., [Benchmark of Electronic Structure Methods for Protein–Ligand Interactions Based on High-Level Reference Data](#), *Journal of Theoretical and Computational Chemistry*, **14**: 1540001 (2015).
- [93] Kamachi, T., Yoshizawa, K., [Low-Mode Conformational Search Method with Semiempirical Quantum Mechanical Calculations: Application to Enantioselective Organocatalysis](#), *Journal of chemical information and Modeling*, **56**: 347-353 (2016).
- [94] Dral, P.O., Wu, X., Sporkel, L., Koslowski, A., Thiel, W., [Semiempirical Quantum-Chemical Orthogonalization-Corrected Methods: Benchmarks for Ground-State Properties](#), *Journal of chemical Theory and Computation*, **12**: 1097-1120 (2016).
- [95] Miriyala, V.M., Rezáč, J., [Testing Semiempirical Quantum Mechanical Methods on a Data Set of Interaction Energies Mapping Repulsive Contacts in Organic Molecules](#), *The Journal of Physical Chemistry A*, **122**: 2801-2808 (2018).
- [96] Kříž, K. Rezáč, J. [Reparametrization of the COSMO Solvent Model for Semiempirical Methods PM6 and PM7](#). *Journal of Chemical Information and Modeling*. **59**: 229–235 (2019).
- [97] Fong, P., McNamara, J. P., Hillier, I. H. Bryce, R. A., [Assessment of QM/MM Scoring Functions for Molecular Docking to HIV-1 Protease](#), *Journal of Chemical Information and Modeling*, **49**: 913– 924 (2009).
- [98] Fanfrlík J., Bronowska, A.K., Rezáč, J., Prenosil, O., Konvalinka, J. Hobza, P., [A Reliable Docking/Scoring Scheme Based on the Semiempirical Quantum Mechanical PM6-DH2 Method Accurately Covering Dispersion and H-Bonding: HIV-1 Protease with 22 Ligands](#), *The Journal of Physical Chemistry B*, **114**: 12666–12678 (2010).
- [99] Dobeš, P., Fanfrlík, J., Rezáč, J., Otyepka M. Hobza, P., [Transferable Scoring Function Based on Semiempirical Quantum Mechanical PM6-DH2 Method: CDK2 with 15 Structurally Diverse Inhibitors](#), *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, **25**: 223–235 (2011).
- [100] Jilkova A., Rezacova, P., Lepsik, M., Horn, M., Vachova, J., Fanfrlík, J., Brynda, J., McKerrow, J. H., Caffrey, C. R. Mares, M., [Structural Basis for Inhibition of Cathepsin B Drug Target from the Human Blood Fluke, Schistosoma mansoni](#), *Journal of Biological Chemistry*, **286**: 35770–35781 (2011).
- [101] Fanfrlík J., Brahmshatriya P.S., Rezáč J., Jilkova A., Horn M., Mares M., Hobza P., Lepsik M., [Quantum Mechanics-Based Scoring Rationalizes the Irreversible Inactivation of Parasitic Schistosoma mansoni Cysteine Peptidase by Vinyl Sulfone Inhibitors](#), *The Journal of Physical Chemistry B*, **117**: 14973–14982 (2013).
- [102] Nagy, G., Gyurcsik, B., Hoffmann, E.A. Körtvélyesi, T., [Theoretical Design of a Specific DNA–Zinc-Finger Protein Interaction with Semi-Empirical Quantum Chemical Methods](#), *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, **29**: 928–934 (2011).
- [103] Kamel, K. Kolinski, A., [Computational Study of Binding of Epothilone A to  \$\beta\$ -Tubulin](#), *Acta Biochimica Polonica*, **58**: 255–260 (2011).

- [104] Kamel, K. Kolinski, A., [Assessment of the Free Binding Energy of 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 and Its Analogs with the Human VDR Receptor Model](#). *Acta Biochimica Polonica*, **59**: 653–660 (2012).
- [105] Avila-Salas, F., Sandoval, C., Caballero, J., Guíñez-Molinos, S., Santos, L.S., Cachau, R.E. González-Nilo, F.D., [Study of Interaction Energies between the PAMAM Dendrimer and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Using a Distributed Computational Strategy and Experimental Analysis by ESI-MS/MS](#), *The Journal of Physical Chemistry B*, **116**: 2031–2039 (2012).
- [106] Benson, M.L., Faver, J.C., Ucisik, M.N., Dashti, D.S., Zheng, Z. and Kenneth, M.M., Jr., [Prediction of Trypsin/Molecular Fragment Binding Affinities by Free Energy Decomposition and Empirical Scores](#), *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, **26**: 647–659 (2012).
- [107] Quevedo, R., Nunez-Dallos, N., Wurst, K. and Duarte-Ruiz, A., [A Structural Study of the Intermolecular Interactions of Tyramine in the Solid State and in Solution](#), *Journal of Molecular Structure*, **1029**: 175–179 (2012).
- [108] Stigliani, J. -L., Bernardes-Genisson, V., Bernadou, J. and Pratviel, G., [Cross-Docking Study on Inha Inhibitors: A Combination of Autodock Vina and PM6-DH2 Simulations to Retrieve Bio-Active Conformations](#), *Organic and Biomolecular Chemistry*, **10**: 6341–6349 (2012).
- [109] Pan, X. -L., Liu, W. Liu, J. -Y., [Mechanism of the Glycosylation Step Catalyzed by Human  \$\alpha\$ -Galactosidase: A QM/MM Metadynamics Study](#), *The Journal of Physical Chemistry B*, **117**: 484–489 (2013).
- [110] Ahmed, M., Sadek, M.M., Abouzid, K.A. Wang, F., [In Silico Design: Extended Molecular Dynamic Simulations of A New Series of Dually Acting Inhibitors Against EGFR and HER2](#), *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, **44**: 220–231 (2013).
- [111] Ucisik, M.N., Zheng, Z., Faver, J.C. Merz, K.M., [Bringing Clarity to the Prediction of Protein–Ligand Binding Free Energies via “Blurring”](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **10**: 1314–1325 (2014).
- [112] Temelso, B., Alser, K.A., Gauthier, A., Palmer, A.K. Shields, G.C., [Structural Analysis of  \$\alpha\$ -Fetoprotein \(Afp\)-Like Peptides with Anti-Breast-Cancer Properties](#), *The Journal of Physical Chemistry B*, **118**: 4514–4526 (2014).
- [113] Pavlicek, J., Ptacek, J., Cerny, J., Byun, Y., Skultetyova, L., Pomper, M.G., Lubkowski, J. Barinka, C., [Structural Characterization of P1'-Diversified Urea-Based Inhibitors of Glutamate Carboxypeptidase II](#), *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **24**: 2340–2345 (2014).
- [114] Vorlová, B., Nachtigallová, D., Jirásková-Vaničková, J., Ajani, H., Jansa, P., Rezáč, J., Fanfrlík, J., Otyepka, M., Hobza, P., Konvalinka, J. Lepšík, M., [Malonate-Based Inhibitors of Mammalian Serine Racemase: Kinetic Characterization and Structure-Based Computational Study](#), *European Journal of Medicinal Chemistry*, **89**: 189–197 (2015).

- [115] Pecina, A., Meier, R., Fanfrlík, J., et.al., [The SQM/COSMO Filter: Reliable Native Pose Identification Based on the Quantum-Mechanical Description of Protein–Ligand Interactions and Implicit COSMO Solvation](#), *Chemical Communications*, **52**: 3312–3315 (2016).
- [116] Pecina, A., Haldar, S., R., Fanfrlík, J., et.al., [SQM/COSMO Scoring Function at the DFTB3-D3H4 Level: Unique Identification of Native Protein–Ligand Poses](#), *Journal of Chemical Information and Modeling*, **57**: 127–132 (2017).
- [117] Pecina, A., Brynda, J., Vrzal, L., et. al., [Ranking Power of the SQM/COSMO Scoring Function on Carbonic Anhydrase II–Inhibitor Complexes](#), *ChemPhysChem*, **19**: 873–879 (2018).
- [118] Peng, C., Wang, J., Yu, Y., Wang, G., et.al., [Improving the Accuracy of Predicting Protein–Ligand Binding-Free Energy with Semiempirical Quantum Chemistry Charge](#), *Future Medicinal Chemistry*, **11**: 303–332 (2019).
- [119] Krížand, K. Rezać, J. [Benchmarking of Semiempirical Quantum-Mechanical Methods on Systems Relevant to Computer, Aided Drug Design](#). *Journal of Chemical Information and Modeling*, **60**: 1453–1460 (2020).
- [120] Bagheri, S., Behnejad, H., Firouzi, R. Karimi-Jafari, M. H. [Using the Semiempirical Quantum Mechanics in Improving the Molecular Docking: A Case Study with CDK2](#). *Molecular Informatic*, **39**: 2000036 (2020).
- [121] Todoroki, K., Nakano, T., Watanabe, H., Min, J. Z. Inoue, K., [Computational Prediction of Diastereomeric Separation Behavior of Fluorescent o-Phthalaldehyde Derivatives of Amino Acids](#), *Analytical Sciences*, **30**: 865– 870 (2014).
- [122] Dresselhaus, T., Weikart, N. D., Mootz, H. D. Waller, M. P., [Naturally and Synthetically Linked lys48 Diubiquitin: a QM/MM Study](#), *RSC Advances*, **3**: 16122– 16129 (2013).
- [123] Fanfrlík, J., Kolář, M., Kamlar, M., Hurny, D. Ruiz, F.X., Cousido-Siah, A., Mitschler, A., Řezáč, J., Munusamy, E., Lepsik, M., Matejicek, P., Vesely, J., Podjarny, A. Hobza, P., [Modulation of Aldose Reductase Inhibition by Halogen Bond Tuning](#), *ACS Chemical Biology*, **8**: 2484–2492 (2013).
- [124] Cousido-Siah A., X. Ruiz F., Fanfrlík J., Giménez-Dejoz J., Mitschler A., Kamlar M., Veselý J., Ajani H., Parés X., Farrés J., Hobza P., Podjarny A., [IDD388 Polyhalogenated Derivatives as Probes for an Improved Structure-Based Selectivity of AKR1B10 Inhibitors](#), *ACS Chemical Biology*, **11**: 2693–2705 (2016).
- [125] Waller, M.P., Kumbhar, S. Yang, J., [A Density-Based Adaptive Quantum Mechanical/Molecular Mechanical Method](#), *Chemphyschem*, **15**: 3218–3225 (2014).
- [126] Borbulevych, O. Y., Plumley, J. A., Martin, R. I., Merz, K. M., Jr. Westerhoff, L. M., [Accurate Macromolecular Crystallographic Refinement: Incorporation of the Linear Scaling, Semiempirical Quantum-Mechanics Program DivCon into the PHENIX Refinement Package](#), *Acta Crystallographica Section D: STRUCTURAL BIOLOGY*, **70**: 1233–1247 (2014).

- [127] Dresselhaus, T., Yang, J., Kumbhar, S. Waller, M. P., [Hybrid Metaheuristic Approach for Nonlocal Optimization of Molecular Systems](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **9**: 2137–2149 (2013).
- [128] Morales-Toyo, M., Alvarado, Y. J., Restrepo, J., Seijas, L., Atencio, R. BrunoColmenarez, J., [Synthesis, Crystal Structure Analysis, Small Cluster Geometries and Energy Study of \(E\)-Ethyl-4-\(2-\(thiophen-2-ylmethylene\)hydrazinyl\)benzoate](#), *Journal of Chemical Crystallography*, **43**: 544–549 (2013).
- [129] Nunez-Dallos, N., Reyes, A. Quevedo, R., [Hydrogen Bond Assisted Synthesis of Azacyclophanes from l-Tyrosine Derivatives](#), *Tetrahedron Letters*, **53**: 530–534 (2012).
- [130] Lukas, M., Meded, V., Vijayaraghavan A., Song L., Ajayan, P. M., Fink, K., Wenzel, W., Krupke, R., [Catalytic Subsurface Etching of Nanoscale Channels in Graphite](#), *Nature Communications*, **4**: 1379 (2013).
- [131] Cousins, B. G., Das, A. K., Sharma, R., Li, Y., McNamara, J. P., Hillier, I. H., Kinloch, I. A., Ulijn, R. V., [Enzyme-Activated Surfactants for Dispersion of Carbon Nanotubes](#), *Small*, **5**: 587–590 (2009).
- [132] McNamara, J.P., Sharma, R., Vincent, M.A., Hillier, I. H. Morgado, C.A., [The Non-Covalent Functionalisation of Carbon Nanotubes Studied by Density Functional and Semi-Empirical Molecular Orbital Methods Including Dispersion Corrections](#), *Physical Chemistry Chemical Physics*, **10**: 128–135 (2008).
- [133] Robert, P.T., Danneau, R., [Charge Distribution of Metallic Single Walled Carbon Nanotube–Graphene Junctions](#), *New Journal of Physics*, **16**: 013019 (2014).
- [134] Ramraj, A., Hillier, I.H., Vincent, M.A. Burton, N.A., [Assessment of Approximate Quantum Chemical Methods for Calculating the Interaction Energy of Nucleic Acid Bases with Graphene and Carbon Nanotubes](#), *Chemical Physics Letters*, **484**: 295–298 (2010).
- [135] Araujo, R.F., Silva, C.J.R., Paiva, M. C., Franco, M.M. Proenca, M.F., [Efficient Dispersion of Multi-Walled Carbon Nanotubes in Aqueous Solution by Non-Covalent Interaction with Perylene Bisimides](#), *RSC Advances*, **3**: 24535–24542 (2013).
- [136] Rappoport, D., Galvin, C.J., Zubarev, D. Y. Aspuru-Guzik, A., [Complex Chemical Reaction Networks from Heuristics-Aided Quantum Chemistry](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **10**: 897–907 (2014).