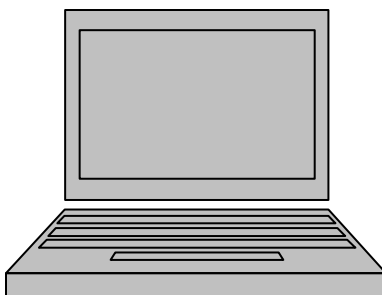


## Computer-aided drug design(CADD)

### روش های طراحی دارو به کمک کامپیوتر



تهیه کننده: فرحناز حدیدساز  
دانشجوی دکتری شیمی فیزیک  
زمستان ۱۳۹۳

## مقدمه

یک شرکت داروسازی که از طراحی محاسباتی دارو استفاده می‌نماید، مانند یک شیمیدان است که از NMR استفاده می‌کند. طراحی محاسباتی دارو اگر چه تمام مشکلات شما را حل نمیکند اما با وجود آن شما بسیار راحت تر هستید.

طراحی یک داروی جدید کاری بسیار سخت و طاقت فرسا است. اگر ما به دنبال کسب منافع بسیار زیاد از داروها نمی‌بودیم، هزینه‌های وسیع و تعداد زیاد آزمایشاتی که با شکست مواجه می‌شدند هر شخص منطقی را از انجام چنین کاری منصرف می‌کرد. برای طراحی یک فرآورده دارویی جدید، یک روش علمی خاص وجود ندارد. در عوض، یک فرآیند نیازمند همکاری است که در آن هر روش موجود، و چند روشی که در لحظه و بدون نقشه‌ی قبلی اختراع می‌گردند، در راستای رسیدن به نتایج مطلوب استفاده می‌شوند.

## روش‌های طراحی دارو به کمک کامپیوتر

در حال حاضر طراحی دارو به کمک کامپیوتر (CADD) به عنوان یکی از ابزارهای بسیار مفید برای توسعه منطقی داروها، مورد توجه قرار گرفته است که در واقع شامل طراحی دارو از روی ساختار بوده و توانسته زمان لازم برای شناسایی و طراحی ترکیبات دارویی، نوع آن‌ها و بهینه‌سازی ساختارشان را به حداقل زمان برساند. این روش در طی ۲۰ سال توسعه و تکامل پیدا کرده و به یکی از شاخه‌های علمی مهم در شیمی دارویی تبدیل شده است.

## طراحی دارو یا داروپردازی (Drug Design) :

داروپردازی یا طراحی دارو به فرایند طراحی یک دارو بر مبنای یک هدف زیستی مشخص است. دارو معمولاً یک مولکول آلی است که کارکرد یک زیست‌مولکول را دستخوش تغییر می‌کند.



طراحی دارو به دو صورت امکان پذیر است:

### **ساختار بنیان (Structure base - Design)**

روش ساختار بنیان یا **داروپردازی مستقیم**، روشی است که با در نظر گرفتن

ساختار سه بعدی هدف زیستی، که معمولاً با کمک طیف بینی رزونانس مغناطیسی

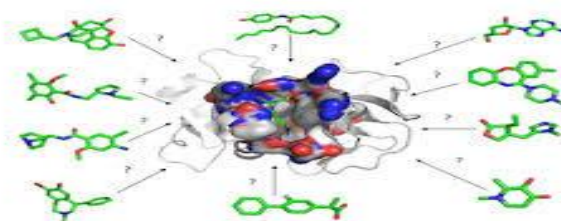
هسته ای یا یلورشناسی پرتو ایکس تعیین می گردد، به طراحی دارو پرداخته می شود.



### **لیگاند بنیان (Ligand base - Design)**

روش لیگاند بنیان یا **داروپردازی غیرمستقیم**، روشی است که با در نظر گرفتن مولکول هایی که

تمایل به برقراری پیوند با هدف زیستی دارند، به طراحی دارو پرداخته می گردد.



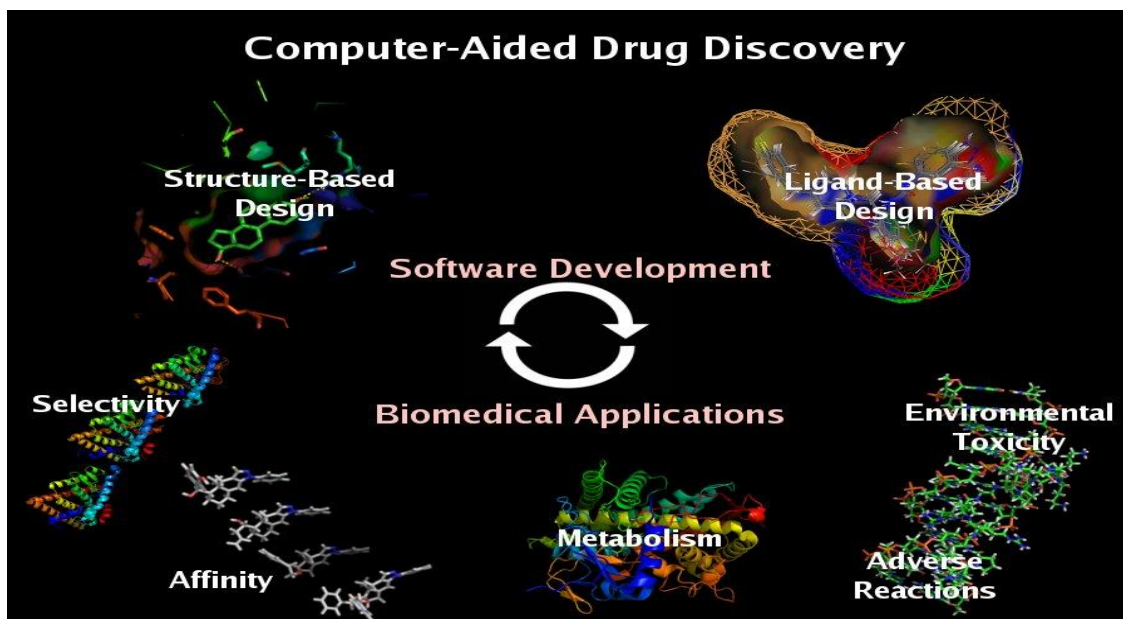
## طراحی داروهای جدید با محاسبات کامپیوتری

شیوه جدید طراحی داروهای جدید با استفاده از شبیه سازی کامپیوتری تاثیر آن بر عوامل بیماری زا، می تواند موجب تحولی در صنعت داروسازی و نیز مبارزه موثرتر با برخی بیماری ها شود. طراحی یک داروی جدید بسیار پرهزینه و البته زمان بر است. به صورت معمول برای طراحی یک دارو به حدود ۲ میلیارد دلار هزینه و نیز ۱۰ سال زمان برای طراحی، آزمایش و عرضه دارو به بازار نیاز است.

در این میان، ضرورت تهیه دارو برای برخی بیماری های نوظهور از یک سو و نیز طراحی داروهایی جدید برای برخی بیماری ها نظیر مالاریا و که در هر ۱۰ ثانیه جان یک انسان را می گیرد، ضرورتی انکار ناپذیر است که باید به آن پرداخته شود.

به صورت معمول، مولکول های داروها با پروتئین های عامل بیماری واکنش می دهند. یافتن مولکول هایی مناسب که بتوانند با کمترین اثرات جانبی با این پروتئین ها مبارزه کنند، نیازمند تولید تعداد بسیار زیادی ترکیبات شیمیایی مختلف در آزمایشگاه و آزمایش تک تک آنها است.

گروهی از دانشمندان در حال کار برای طراحی شیوه ای به منظور مدلسازی کامپیوتری از فرآیندهای مولکولی در طراحی دارو هست. و در پژوهش هایشان از مدلسازی کامپیوتری مولکول برای یافتن راه حل این مشکلات استفاده می کنند.



در این روش، به جای اینکه چندین روز و حتی هفته زمان برای واکنش میان مولکول های دارو و مولکول های هدف صرف شود، تمام مراحل این واکنش در مدت چند ثانیه در رایانه شبیه سازی می شود. در واقع به این ترتیب می توان مولکولهایی که دارای بیشترین تاثیر و نیز کمترین عوارض جانبی هستند را از میان انبوهی از ترکیبات مولکولی ممکن بازشناخت.

البته کار به همین جا ختم نمی شود و باید فرآیندی طولانی برای اطمینان از اثربخشی دارو طی شود. در مرحله بعد، واکنش مولکولهای منتخب در آزمایشگاه تکرار می شود تا به طور کامل از اثربخشی آن اطمینان حاصل شود. به هر حال، شبیه سازی رایانه ای موجب صرفه جویی قابل توجهی در زمان و نیز هزینه های مراحل نخست کار طراحی دارو خواهد شد.

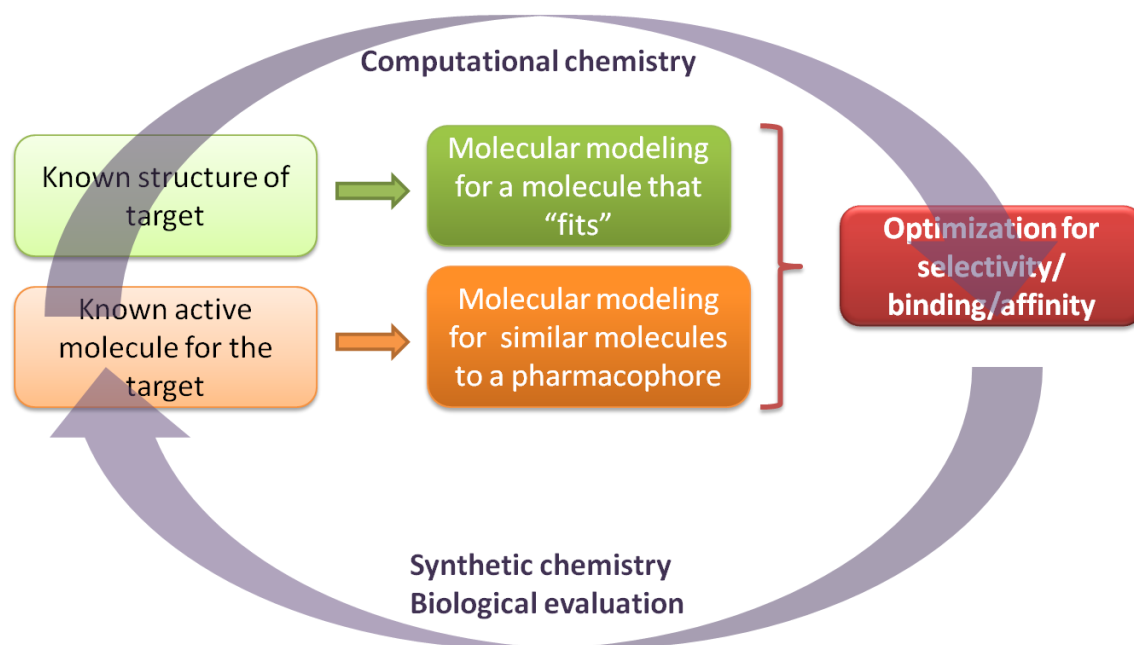


به طور کلی، استفاده از این مدلسازی کامپیوتری، نه تنها از زمان و انرژی لازم برای طراحی داروهای جدید می کاهد، بلکه هزینه فرآیند مذکور را نیز کاهش می دهد و در نهایت به ارائه دارویی ارزان قیمت تر می انجامد. همچنین این تسریع فرآیند می تواند مرگ و میر ناشی از برخی بیماری های رایج را کاهش دهد.

## شیمی محاسباتی و شبیه سازی مولکولی در طراحی دارو

### 1 - شیمی محاسباتی

گویای کاربرد محاسبات در شیمی است و در حقیقت شاخه‌ای از دانش شیمی است که سعی در حل مسائلی چون پیش بینی ساختار مولکولی، خواص مولکولی و واکنش‌های شیمیایی با استفاده از کامپیوتر دارد. در این رشته از نتایج شیمی نظری که در قالب برنامه‌های موثر کامپیوتری درآمده‌اند، برای محاسبه ساختار و خواص مولکولها استفاده می‌شود. نتایج آن معمولاً کامل‌کننده اطلاعات بدست‌آمده از آزمایش‌های شیمیایی هستند اما در برخی موارد می‌تواند منجر به پیش بینی پدیده های شیمیایی مشاهده نشده شود. از این رشته به‌گسترده‌گی برای طراحی مواد جدید و داروها استفاده می‌شود زیرا در این موارد پیشگویی دقیق ویژگی های فیزیکی حقیقی الزامی است.

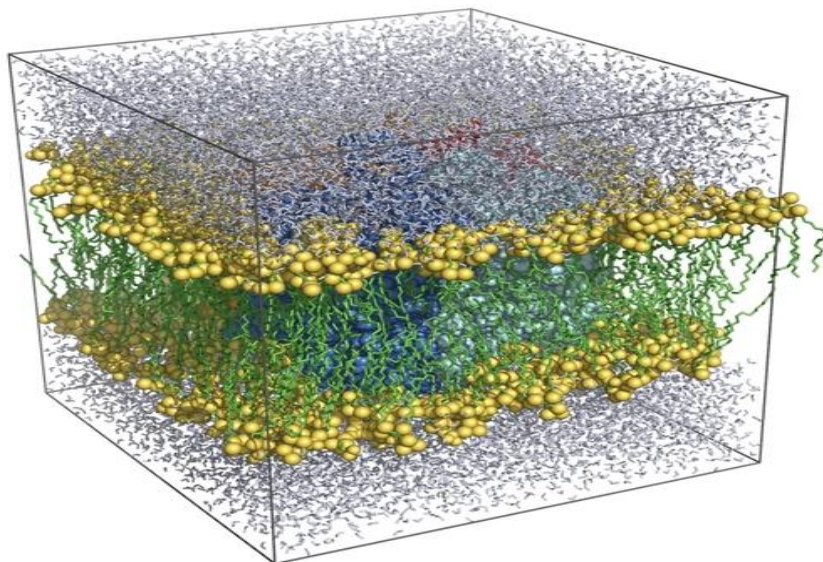


## 2 - شبیه سازی ملکولی

یکی از شاخه‌های فیزیک محاسباتی است. در این روش با حل دقیق مسائل مکانیک آماری برهمکنش میان اتم‌ها و ملکول‌ها در بازه‌هایی از زمان بر اساس قوانین فیزیک، به وسیله کامپیوتر شبیه‌سازی می‌شود و چشم اندازی از حرکت اتم‌ها می‌دهد. از آنجائیکه سیستم‌های مولکولی عموماً شامل تعداد زیادی از ذرات هستند امکان پذیر نیست که ویژگی‌های سیستم‌های پیچیده را بطور تحلیلی بدست آوریم. شبیه سازی دینامیک مولکولی این مساله را با بکار بردن روش محاسباتی حل می‌کند. بطور کلی این روش یک واسطه بین تجربیات آزمایشگاهی و نظریه ایجاد می‌کند و به عنوان یک آزمایش مجازی در نظر گرفته می‌شود.

دینامیک مولکولی یک روش منظم چندگانه‌است که روابط بین ساختار مولکول‌ها، حرکت مولکول‌ها و توابع مولکولی را بررسی می‌کند. قوانین و نظریه‌های آن از ریاضیات، فیزیک و شیمی بدست می‌آید و الگوریتم‌هایی را از علم کامپیوتر و نظریه اطلاعات بکار می‌برد. دینامیک مولکولی ابتدا در فیزیک نظری در دهه ۱۹۵۰ استفاده شد. شبیه سازی دینامیک مولکولی روشی مناسب برای مدلسازی میکروسکوپی در مقیاس اتمی و مولکولی فراهم می‌کند که امروزه بیشتر در علم مواد و مولکول‌های زیستی بکار می‌رود.

خواص سیستم‌های مورد مطالعه با ارزیابی نیروها و انرژی‌های بین مولکولی، که معمولاً توسط مدل‌های نظری تعریف میشوند، تعیین می‌گردند.

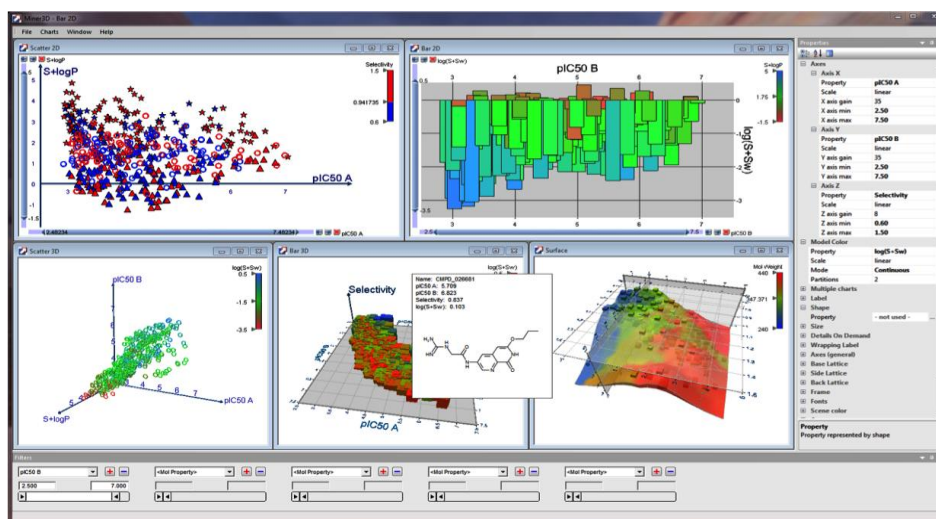


ویژگی های ماکروسکوپیک همیشه نتیجه میانگینی از مجموعه آماری از سیستم های مولکولی هستند. این مساله در شبیه سازی مولکولی دو نتیجه مهم دارد:

۱. شناخت یک تک ساختار کافی نیست حتی اگر ساختاری با حداقل انرژی گلوبال باشد. برای محاسبه ویژگی های ماکروسکوپیک می بایست مجموعه نماینده ای از ساختارها در دمای مورد نظر را داشته باشیم. اما این برای محاسبه ویژگی های تعادلی ترمودینامیکی که بر مبنای انرژی آزاد هستند، مثل تعادل فازی، ثابت های اتصال، انحلال پذیری، پایداری نسبی کنفورماسیونهای مولکولی و ... کافی نیست. محاسبه انرژی آزاد و پتانسیل های ترمودینامیکی نیازمند تکنیک های شبیه سازی مولکولی پیشرفته تری هستند. اغلب روش محاسباتی شیمی کوانتومی *ab-initio* یا نظریه تابعی چگالی برای ارائه پارامترهای بهینه سازی شده مورد استفاده قرار می گیرد.

۲. شبیه سازی های مولکولی در اصل از ساختارها و جنبش ها اطلاعاتی در مقیاس اتمی فراهم می کنند و خیلی از این اطلاعات به ویژگی های ماکروسکوپی مورد نظر ارتباطی ندارند. بنابراین به روشی برای ساده سازی و حذف اطلاعات غیر ضروری نیاز است. علم مکانیک آماری چهارچوبی تئوریک برای چنین ساده سازی هایی فراهم می کند.

انتخاب تکنیک به سوالی که در ذهن داریم و به امکان پذیر بودن روشی که به کمک آن می خواهیم به جواب برسیم بستگی دارد. معادله وابسته به زمان شرودینگر می تواند ویژگی های مولکولی را با دقت توضیح دهد اما با بزرگ شدن مولکول این توانایی کاهش می یابد، بنابراین به روشی برای تقریب نیاز داریم.

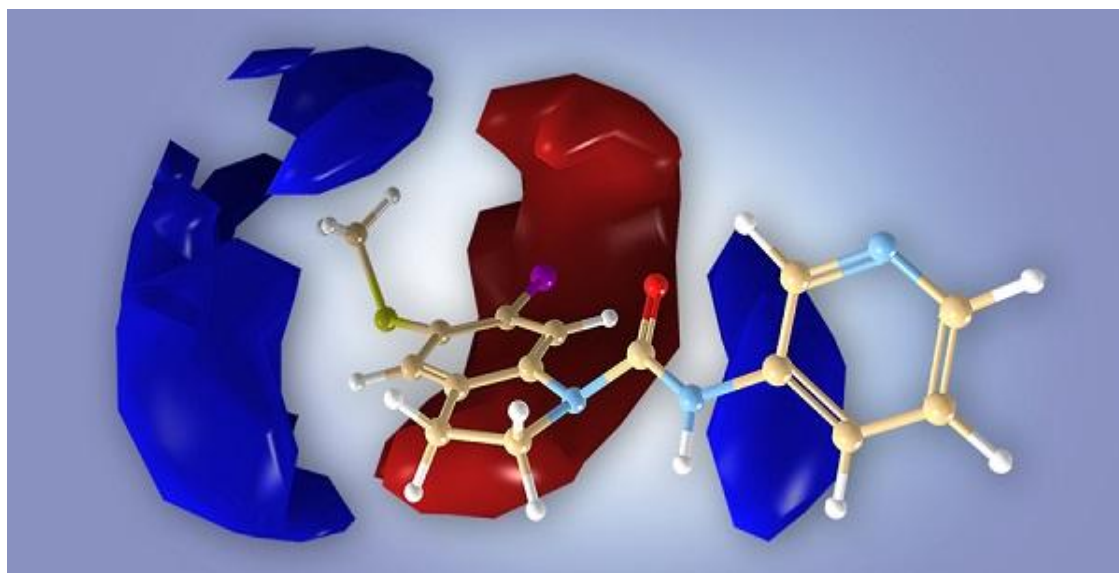




هرچه مولکول بزرگتر شود بازه زمانی لازم برای فرایند مورد نظر بیشتر شده و در نتیجه تقریب هم سخت تر می شود، تاجائیکه دیگر قادر به تقریب نیستیم و می بایست روش های تجربی را جایگزین آن کرد.

با افزایش پیچیدگی سیستم، روش های شبیه سازی که بر مبنای قوانین فیزیکی اینترکشن های اتمی اند، با شکست مواجه می شوند و روش های شبیه سازی مولکولی که کلا بر مبنای آنالیز شباهت داده های شیمیایی و ساختارهای ساخته شده اند جایگزین می شوند مثل متدهای ارتباط کمی ساختار فعالیت یا (QSAR) Quantitative Structure-Activity Relations .

### متد ارتباط کمی ساختار- فعالیت (QSAR)



در تولید یک دارو ترکیب پیش رو به عنوان مرجعی برای طراحی و سنتز مشتقات مختلفی از داروها به کار می رود. با تغییرات اندک روی گروه های عاملی مختلف که در ترکیب اصلی است می توان شاهد تغییرات شگرف در فعالیت فارماکولوژیکی آن ترکیب شد؛ برای مثال با جابجایی گروه های عاملی مثل متیل، هیدروکسیل، بنزیل و غیره در ساختار ترکیب پیش رو می توان سبب بهبود عملکرد آن شد.

یک داروی مؤثر بصورت سیستماتیک از بین هزاران داروی متفاوتی که با استفاده از ترکیب پیش رو طراحی و سپس سنتز شده و کارایی آن بصورت تجربی تحت روش های مختلف و در طی زمان آزموده شده است، مشخص و معلوم می گردد. این فرآیند، به رابطه ساختار با فعالیت (SAR) مرسوم است. SAR در واقع با سنتز و غربالگری ترکیبات مختلف بخش های مفید دارو (از نظر گروه عاملی) را شناسایی می کند.

QSAR یکی از روشهای متداول و پر کاربرد در طراحی دارو بر اساس لیگاند است. QSAR در واقع عبارت است از اصول SAR که کمی و عددی شده است. و به زبان ساده تر روشی است که مدل های ریاضی را ایجاد می کند تا بتواند رابطه معنی دار آماری بین ساختار و عملکرد را با استفاده از روش های کمومتری به دست بیاورد. در طراحی دارو منظور از ساختار، پارامترهای هر مولکول است و منظور از عملکرد عبارت است از فعالیت های تجربی زیستی و یا بیوشیمیایی مانند ثابت اتصال، ثابت سرعت، فعالیت و غیره.

QSAR علاوه بر این که در پیش بینی فعالیت زیستی ترکیبات روشی با ارزش در داروسازی محسوب می شود، در حوزه صنعت و محیط زیست نیز کاربرد فراوانی پیدا کرده است.

### **مدلسازی فارماکوفوری**

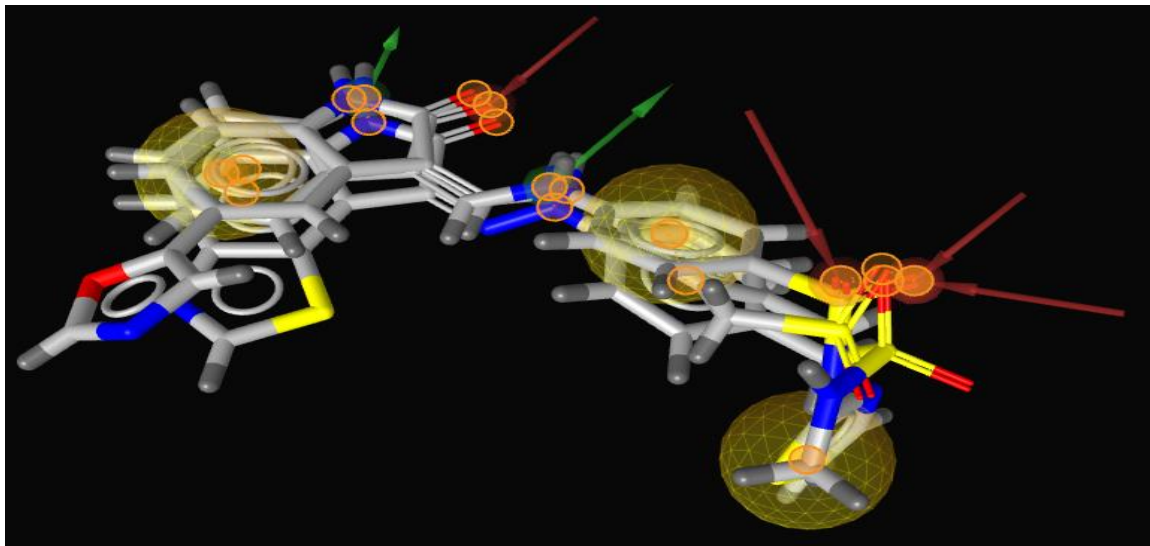


در ساختار شیمیایی دارو به حداقل نیاز ساختمانی که دارویی باید داشته باشد تا اثر خود را اعمال کند pharmacophore دارو گویند.

با دانستن فارماکوفور می توانیم روی potency و selectivity دارو تاثیر بگذاریم. مدلسازی فارماکوفوری کاربرد گسترده ای در کشف، طراحی و ارائه ترکیبات رهبر جدید در فرآیند ارائه یک ترکیب دارویی جدید دارند.

مفهوم فارماکوفور (Pharmacophore) اولین بار در سال ۱۹۰۹ توسط Ehrlich معرفی شد: فارماکوفور یک چهارچوب مولکولی است که ویژگی های ضروری مسئول ایجاد فعالیت های زیستی یک دارو را حمل میکند. پس از گذشت یک قرن، مفهوم فارماکوفور همچنان بدون تغییر باقی مانده است، اما محدوده کاربرد آن بطور قابل توجهی افزایش یافته است، مطابق با آخرین تعریفی که آیوپاک ارائه نموده است، یک مدل فارماکوفوری مجموعه های از ویژگی های استریک و الکترواستاتیکی است که برهمکنش های بهینه با یک هدف زیستی معین را ایجاد میکنند. میتوان از این تعریف نتایج ذیل را استنباط نمود:

یک فارماکوفور ارائه دهنده یک مولکول حقیقی یا مجموعه های واقعی از گروه های عاملی نیست، اما یک مفهوم انتزاعی است که ظرفیت برهمکنش مولکولی مشترک گروهی از ترکیبات را نسبت به سایت پیوندی یک ساختار هدف نشان میدهد تصویر ذیل یک مدل فارماکوفور را همراه با سه نوع از ویژگی های شیمیایی و موقعیت استقرار فضایی سه بعدی آنها نسبت به هم را نشان میدهد .



که این مدل فارماکوفر از یک پذیرنده پیوند هیدروژنی ( سبز رنگ)، سه مرکز آب گریز (آبی روشن)، و یک مرکز قابل یونیزه شدن منفی (آبی تیره) تشکیل شده است.

یک مدل فارماکوفری اطلاعات مفیدی را در اختیار یک شیمیدان دارویی قرار میدهد تا ارتباط ساختار را با فعالیت بررسی نماید. علت آن است که مدل فارماکوفری طبیعت گروههای شرکت کننده در برهمکنشهای لیگاند و هدف و نیز نوع فواصل بین بارها و پیوندهای غیر کووالانسی را توصیف مینماید.

این مدل سازی مستقیماً با ساختار سه بعدی یک هدف بزرگ مولکول یا یک کمپلکس لیگاند - بزرگ مولکول کار میکند. مدل سازی فارماکوفری ساختار محور ویژگیهای شیمیایی سایت فعال و ارتباطات فضایی آنها را آنالیز میکند.

### مثالی از CADD; کربنیک انهدراز

کربنیک انهدراز آنزیمی است حاوی روی با ۳۰ کیلو دالتون وزن مولکولی که واکنش زیر را کاتالیز می کند:



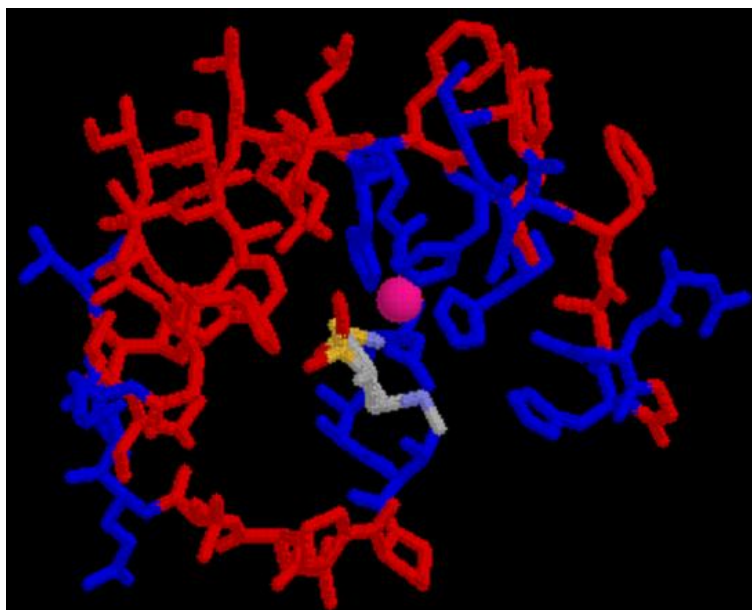
ساختار سه بعدی این آنزیم با روش X-Ray شناسایی شده است. از لحاظ فیزیولوژیکی در ترشحات مغزی نخاعی، معدی، پانکراتیک و کلیوی دخالت دارد. مهار کننده های کربنیک انهدراز شامل سولفونامیدهای آروماتیک و هتروسیکلیک است.

هر دو روش سنتی QSAR و CADD برای گسترش مهارکننده های این آنزیم به کار رفته است. به عنوان مثال Hansch بر مبنای ثابت اتصال ۲۹ نوع فنیل سولفونامید به این آنزیم QSAR زیر را تعریف کرد:

$$\log K = 1.55\sigma + 0.64 \log P - 2.07I_1 - 3.28I_2 + 6.94$$

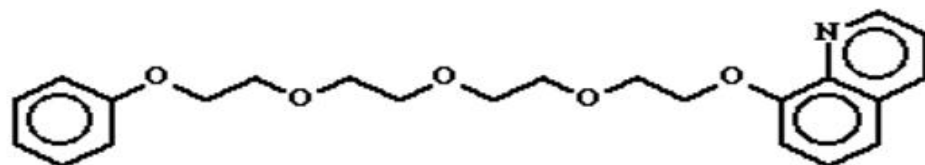
آنها نشان دادند که اگر X در موقعیت  $I=1$ ، در غیر اینصورت 0 است و اگر X در موقعیت ارتو باشد  $I=2$ ، در غیر اینصورت 0 است. ضرایب منفی  $I=1$  و  $I=2$  نشان می دهد که وجود استخلاف X در موقعیتهای متا یا ارتو اثرات استریک نا مطلوبی به همراه دارند. وجود استخلاف های الکترون کشنده در برای اتصال مناسب تر است.

برای درک بهتر اینترکشن مهارکننده های کربنیک انهیدراز با آنزیم مربوطه، روش های گرافیکی کامپیوتری نیز به کار گرفته شدند.

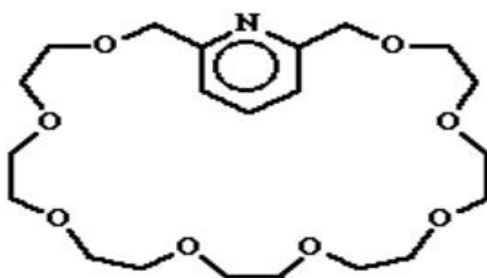


جایگاه فعال آنزیم کربنیک انهیدراز در حضور مهار کننده ای با نام MTS [1] حفره جایگاه فعال 12 آنگستروم عمق دارد که در نزدیکی انتهای آن اتم روی وجود دارد. حفره جایگاه فعال دارای دو نیمه هیدروفیل (آبی) و هیدروفوب (آبگریز) است. در حالت کمپلکس به نظر می رسد که مهارکننده طوری اتصال یافته است که گروه سولفونامیدی چهارمین کئوردینانت اتم روی را اشغال کرده است و سه جایگاه دیگر توسط باقی مانده های هیستیدینی اشغال شده اند. در این رابطه، روش های طراحی مبتنی بر رسپتور که شامل یک سری تکنیک های مدل سازی شبیه سازی مولکولی می باشد نیز به کار رفته است. گروه تحقیقاتی Kuntz با کمک روش های

داکینگ موفق به شناسایی مجموعه ای از ترکیبات شدند که می توانند کربنیک انهدراز را مهار کنند. ساختار دو تا از کاندیدها آورده شده است.



**1-phenoxy-11-(8-quinolyloxy)-3,6,9-trioxaundecane**



**2,6-pyridido-27-crown-9**

دهد. بنابراین می تواند به محقق در پیدا کردن داروهایی مناسب تر و متفاوت از داروهای موجود کمک کند. این ترکیبات در مقایسه با مهار کننده های سولفونامیدی که بطور سنتی برای مهار این آنزیم به کار می رفتند بسیار بزرگ هستند و شاید این سایز بزرگ آنها باعث شود که در مقایسه با سولفونامیدهای کوچکتر، بتوانند اینترکشن های مناسب بیشتری با آنزیم برقرار کنند. این نتایج پتانسیل روش داکینگ را برای پیدا کردن لیگندهای بهتر برای رسپتورها را نشان می دهند.

در خاتمه برای نشان دادن اهمیت طراحی دارو در دنیای مدرنیته امروزی با محاسبات کامپیوتری به این امر مهم باید اشاره کرد که:

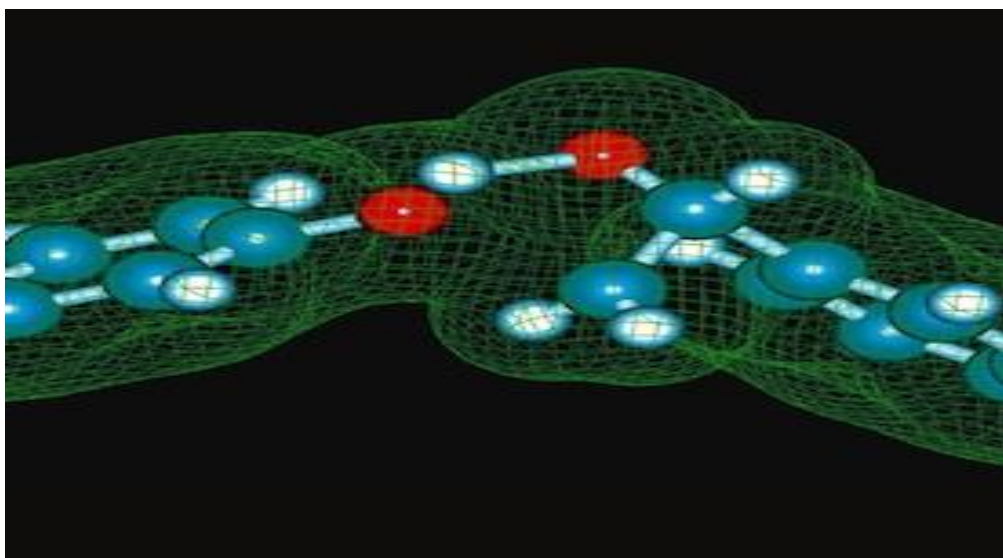
### **جایزه نوبل امسال به مدلسازی کامپیوتری از واکنش های شیمیایی تعلق گرفت**

سه محقق با ترکیب مکانیک کوانتومی و کلاسیک، مدلی در رابطه با چگونگی پرش الکترون ها در بین عناصر یک مولکول طراحی کردند که می تواند درک عمیق تری از واکنش ها شیمیایی، برای

طراحی داروهای جدید ایجاد کند.

سوال این است که واقعا در مقیاس اتمی چه اتفاقی می‌افتد، وقتی دو عنصر وارد واکنش می‌شوند؟ امسال جایزه نوبل شیمی به سه دانشمند شیمی نظری تعلق گرفت که راهی را برای محاسبه یک مدل و پیشگویی چگونه انجام واکنش‌ها، ابداع کردند.

این دانشمندان: مارتین کارپس از دانشگاه هاروارد و دانشگاه استراسبورگ در فرانسه، مایکل لویت از دانشگاه استنفورد و آریه وارشل از دانشگاه کالیفرنیا جنوبی بودند، که کمیته نوبل برای طراحی مدل‌های چند مقیاسی از سیستم‌های پیچیده شیمیایی، جایزه نوبل را به آنها اهدا کرد.



کلید این سوال در دستان علم فیزیک بود، آنها به طور خاص برای درک تک تک اتم‌ها در بحرانی‌ترین مناطق مولکول که نیاز به قدرت محاسباتی بالایی دارد، از مکانیک کوانتوم استفاده کردند و برای ارائه مدلی از بقیه سیستم از محاسبات ساده‌تر مکانیک کلاسیک بهره بردند.

این ترکیب از مکانیک کلاسیک و کوانتوم، کامپیوتر را قادر ساخت که در زمان تشکیل پیوندهای شیمیایی، فرایند جهش الکترون‌ها از یک مدار به مدار دیگر را، در جایگاه‌های خاصی مثل، جایگاه کاتالیزوری آنزیم، با جزئیات زیاد، محاسبه کند ولی برای بقیه بخش‌های کمپلکس مولکولی، امکان محاسبات ساده‌تر را فراهم کند.

وارشل در کنفرانس اهدای جوایز بیان کرد که این مطالعه مانند این است که یک ساعت مچی را می‌بینید و فکر می‌کنید که چگونه کار می‌کند!، آنچه که ما در این مسیر نیاز داشتیم، کامپیوتری بود که ساختار پروتئین را بگیرد و در نهایت بفهمد که چگونه این پروتئین به این صورت که هست، عمل می‌کند! درک از چگونگی این عملکرد می‌تواند یا به طور مثال در طراحی داروها استفاده شود و یا در موردی مثل من، حس کنجکاوی فرد را ارضا کند. به عبارت دیگر دانشمندان از این به بعد نه تنها می‌توانند در آزمایشگاه آزمایشات خود را انجام دهند، بلکه می‌توانند آن را در فضای مجازی هم تجربه کنند. چنین مدل‌سازی نظری در حال حاضر در استخدام گسترده صنعت داروسازی است، و به درک بهتر واکنش‌های شیمیایی و مولکول‌های درگیر در نقل و انتقال دارو، تامین انرژی و یا کشف رازهای فتوسنتز کمک می‌کند.

و در نهایت، یکی از محققان این طرح آرزوی خود را مطرح می‌کند که یک روز بتواند، کل ساختار یک موجود زنده را در سطح مولکول‌های شبيه سازی کند.





## References

## رفرنس ها

- 1- Drug design From Wikipedia
- 2- Computer-aided Drug Design, Dekker, Inc., 1999
- 3- W.C. Guida, Curr. Opin. Struct. Biol., 4, 777 (1994). "Software for structure-based drug design".
- 4 - Jorgensen WL (March 2004). "The many roles of computation in drug discovery". *Science* 303 (5665): 1813
- 5- [Bibcode:2004Sci...303.1813J](#). [doi:10.1126/science.1096361](#). [PMID 15031495](#).

- ۶- مدلسازی ملکولی و طراحی منطقی دارو  
سوانسیون ، کندراوریک - نویسندگان: آنتونی لکزکوستی، ادگار مایر، استانی  
و طراحی دارو (۳)  
نویسنده : شیوا اکبری دکتری بیوشیمی VQSAR-
- ۸- روش های طراحی دارو به کمک کامپیوتر  
آزمایشگاه بیوانفورماتیک پارس سیلیکو
- ۹- تکنیک های محاسباتی در طراحی و تولید دارو  
[www.medicalnewstoday.com/releases/253985.php](http://www.medicalnewstoday.com/releases/253985.php) منبع:
- ۱۰- طراحی محاسباتی دارو  
نویسنده : دیوید سی یانگ



با تشکر از توجه شما

