



درسنامه دوره

کارآموزی طراحی دارو

(پیش نیاز دوره ی آموزشی)



دانشمندان فارماکولوژی در ۱۰۰ سال گذشته توانایی ایجاد روابط کیفی یا نیمه کمی بین ساختار مولکولی و فعالیت آنها بوده اند. برای آزمایش این فرضیه ها آنها به طور مداوم از ابزارهای سنتی فارماکولوژی مانند مدل های *in vivo* و *in vitro* استفاده کرده اند. با این حال، به طور فزاینده ای در دهه گذشته، شاهدیم که روش های محاسباتی یا *in silico* برای توسعه و آزمایش فرضیه های فارماکولوژی توسعه داده شده اند. این روش های *in silico* شامل پایگاه های داده، روابط کمی ساختار-فعالیت، فارماکوفورها، مدل های همسانی و سایر رویکردهای مدل سازی مولکولی، یادگیری ماشینی، داده کاوی، ابزارهای تحلیل شبکه و ابزارهای تجزیه و تحلیل داده هایی هستند که از رایانه استفاده می کنند. روش های *in silico* عمدتاً در کنار تولید داده های آزمایشگاهی هم برای ایجاد مدل و هم برای آزمایش آن استفاده می شوند. چنین مدل هایی در کشف و بهینه سازی مولکول های جدید با میل ترکیبی به هدف، شفاف سازی جذب، توزیع، متابولیسم، دفع و خواص سمیت و همچنین خصوصیات فیزیکوشیمیایی مورد استفاده مکرر قرار گرفته اند.

اصطلاح *in silico* یک کلمه مدرن است که معمولاً به معنای آزمایش انجام شده توسط رایانه استفاده می‌شود و با اصطلاحات بیولوژیکی رایج‌تر در داخل بدن و در شرایط آزمایشگاهی مرتبط است. تاریخچه اصطلاح *in silico* به خوبی تعریف نشده است و چندین محقق ادعا دارند که در پیدایش آن نقش دارند. فارماکولوژی *in silico* که همچنین به عنوان درمان محاسباتی، فارماکولوژی محاسباتی نیز شناخته می‌شود، حوزه‌ای است که به سرعت در حال رشد است که در سطح جهانی توسعه تکنیک‌هایی برای استفاده از نرم‌افزار برای جمع‌آوری، تجزیه و تحلیل و ادغام داده‌های بیولوژیکی و پزشکی از منابع مختلف را پوشش می‌دهد. به طور خاص، استفاده از این اطلاعات را در ایجاد مدل‌های محاسباتی یا شبیه‌سازی تعریف می‌کند که می‌توانند برای پیش‌بینی، پیشنهاد فرضیه‌ها و در نهایت اکتشافات یا پیشرفت‌های پزشکی و درمانی مورد استفاده قرار گیرند.

بارها و بارها بیان شده است که شرکت‌های صنعتی موفق آنهایی هستند که اطلاعات را به عنوان یک منبع کلیدی مدیریت می‌کنند. می‌توانیم این را برای کشف دارو که یک تمرین بسیار پیچیده مدیریت و تفسیر اطلاعات است، تکرار کنیم. با اطلاعات زیادی که باید پردازش کنیم، باید بتوانیم میانبرها یا قوانینی را کشف کنیم که ما را در سریع‌ترین زمان ممکن به سمت هدفمان سوق دهند. روش‌های محاسباتی *in silico* به ما کمک می‌کنند تا تصمیم‌گیری کنیم و تقریباً هر جنبه‌ای از کشف و توسعه دارو را شبیه‌سازی کنیم و صنعت داروسازی را به رشته‌های مبتنی بر مهندسی نزدیک‌تر کنیم. همچنین پیشنهاد شده است که اگر می‌خواهیم از پیشرفت‌های ژنوم انسان استفاده کنیم، باید داده‌های محاسباتی و تجربی را با هدف شروع فارماکولوژی *in silico* که همه انواع داده‌ها را به هم پیوند می‌دهند، ادغام کنیم. این می‌تواند روشی را که صنعت داروسازی داروها را با استفاده از داده‌ها برای فعال کردن شبیه‌سازی‌ها کشف می‌کند، تغییر دهد. با این حال، ممکن است هنوز شکاف‌های قابل توجهی در دانش ما فراتر از ژن‌ها و پروتئین‌ها وجود داشته باشد. روش‌های مبتنی بر ساختار به طور گسترده برای کشف دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما این‌ها فقط یک شروع هستند، به عنوان مثال در نوروفارماکولوژی، انتظار می‌رود که مدل‌های

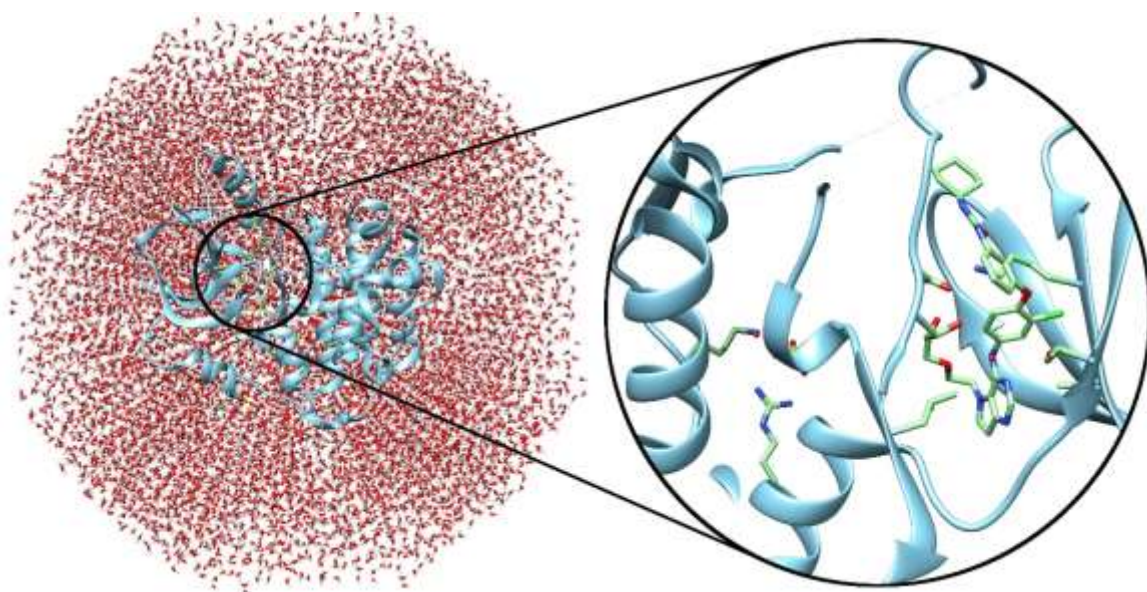
جنبشی تعامل لیگاند-گیرنده باید با رویکردهای شبکه یکپارچه شوند تا اختلالات عصبی کاملاً درک شوند، به طور کلی این می‌تواند به طور گسترده تری در فارماکولوژی اعمال شود.



اساساً، هنگامی که ترکیبات زیست فعال و سیستم‌های بیولوژیکی با هم تعامل دارند، دو نتیجه وجود دارد. توجه داشته باشید که سیستم بیولوژیکی در اینجا بسیار گسترده تعریف می‌شود و شامل پروتئین‌های عملکردی به عنوان مثال گیرنده‌ها، ارگانیسیم‌های تک سلولی و سلول‌های جدا شده از موجودات چند سلولی، بافت‌ها و اندام‌های جدا شده، ارگانیسیم‌های چند سلولی و حتی جمعیت افراد، خواه تک سلولی یا چند سلولی است. در مورد فعل و انفعالات بین یک دارو و یک سیستم بیولوژیکی، آنها ممکن است به «آنچه ترکیب با بیوسیستم انجام می‌دهد» و «آنچه که بیوسیستم با ترکیب انجام می‌دهد» ساده‌سازی شود. دارویی که بر روی یک سیستم بیولوژیکی اثر می‌کند می‌تواند

یک پاسخ دارویی و یا سمی، به عبارت دیگر یک رویداد فارماکودینامیک (PD) ایجاد کند. به طور متقارن، سیستم بیولوژیکی با جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو یا هر عامل بیگانه بر روی آن اثر می‌گذارد. اینها رویدادهای فارماکوکینتیک (PK) هستند. جذب، توزیع و حذف بدیهی است که تأثیر تعیین کننده ای بر شدت و مدت اثرات فارماکودینامیک یا PD خواهد داشت، در حالی که تبدیل زیستی متابولیت هایی تولید می کند که ممکن است اثرات متمایز فارماکوکینتیک یا PD خود را داشته باشند. تنها یک رویکرد سیستمی که در مدل سازی PK/PD و فارماکولوژی بالینی استفاده می‌شود، می‌تواند ماهیت جهانی این وابستگی متقابل را درک کند. برای روشن شدن این بحث، ممکن است مفید باشد که اجزای بیولوژیکی مختلفی را که پس از تداخل آنها با یک دارو باعث بروز یک رویداد PD می‌شوند، به عنوان اهداف تعیین کنیم. چنین اهدافی شامل گیرنده ها، کانال های یونی، اسیدهای نوکلئیک، آنزیم های آنابولیک و کاتابولیک و غیره است. به طور مشابه، می‌توان به عواملی برای اجزای بیولوژیکی (آنزیم های متابولیزه کننده بیگانه بیوتیک، انتقال دهنده ها، پروتئین های در گردش، غشاها و غیره) اشاره کرد که با متابولیسم، انتقال، توزیع یا دفع آنها روی داروها عمل می‌کنند.

تاریخچه و تکامل رویکردهای *in silico*



طراحی دارو و رشته های مرتبط در کشف دارو منتظر ظهور علم بیوانفورماتیک نبودند و به عنوان علم رشد کردند. همانطور که آلبرت در فاصله سال های ۱۹۷۱ تا ۱۹۸۵ به طور استادانه ای خلاصه کرد، اولین شهودها و بینش ها در روابط ساختار-فعالیت را می توان در قرن نوزدهم ردیابی کرد. یک رابطه بین فعالیت و یک خاصیت فیزیکوشیمیایی توسط مایر در سال ۱۸۹۹ و اورتون در سال ۱۹۰۱ به طور محکم ایجاد شد، که نظریه لیپوئیدی depression سلولی نام گرفت. این نظریه بیان می کند که هر چه ضریب تقسیم بین یک حلال لیپیدی و آب بیشتر باشد، کاهش دهنده بیشتر است.

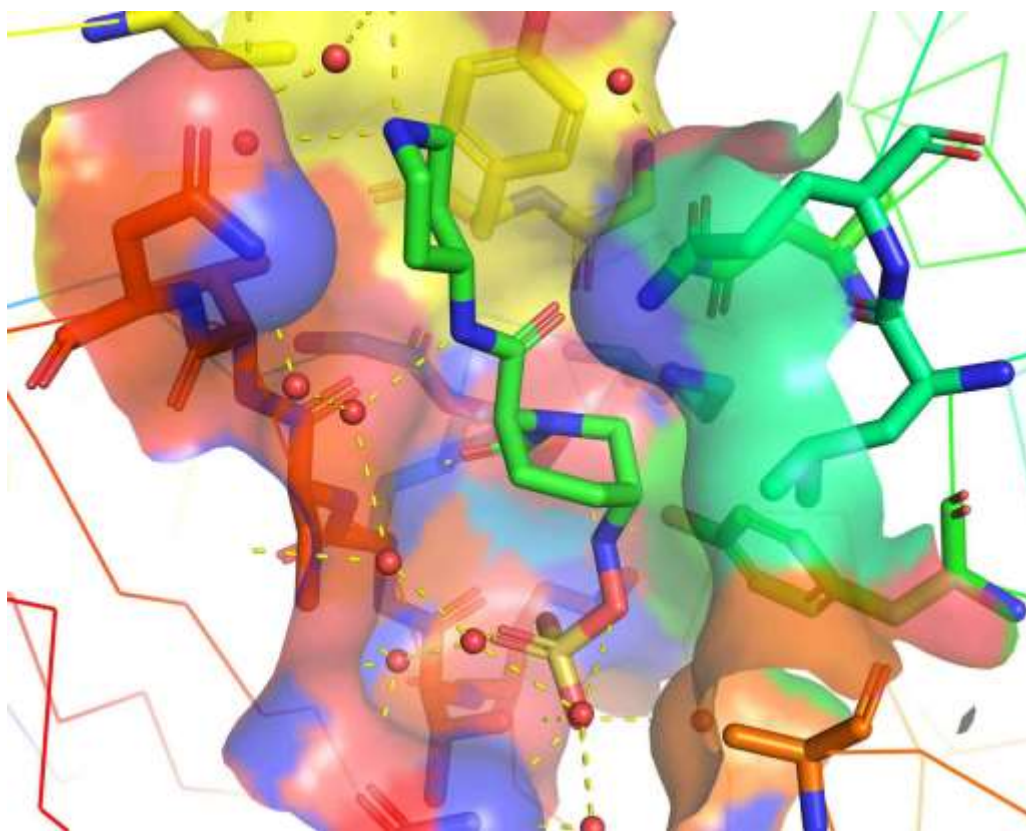
به موازات درک رو به رشد ما از مفهوم ساختار مولکولی، چند محقق در اواخر قرن نوزدهم و اوایل قرن بیستم، مفهوم گیرنده ها، یعنی اهداف عمل دارو، تشابه بین گیرنده ها و آنزیم ها توسط را توسعه دادند.

خطوط همگرایی پیشرفت در شیمی و زیست شناسی سیل اطلاعات و دانشی را به وجود آورد که فراتر از ظرفیت معمول مدیریت داده ها بود و نیروی محرکه ای در ظهور و توسعه علوم کامپیوتر بود. هانش از اولین کسانی بود که در دهه ۱۹۵۰ از ماشین حساب و آمار برای رسیدن به روابط کمی بین ساختار و فعالیت استفاده کرد. این تولد روابط کمی ساختار-فعالیت یا همان QSARS بود که در دهه های ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰ توسط گرافیک کامپیوتری و مدل سازی مولکولی دنبال شد. سه گانه شیمی-زیست شناسی-بیوانفورماتیک اکنون به جایگاه خاص خود تبدیل شده است و داروشناسی را به یافته های جدیدی می رساند.

روابط کمی ساختار-فعالیت

دوران ابتدایی در فارماکولوژی *in silico* را می توان در اوایل دهه ۱۹۶۰ مرتبط دانست، زمانی که روابط کمی بین ساختار شیمیایی و اثرات PD و PK در سیستم های بیولوژیکی با ابزارهای محاسباتی آشکار شد. از آن زمان، تجزیه و تحلیل و شناخت QSAR به یک جزء ضروری از شیمی دارویی و فارماکولوژی مدرن تبدیل شده است. تمرکز اولیه

در ارائه برآوردهای محاسباتی برای فعالیت زیستی مولکول ها بود. بر این اساس، هر تلاشی برای ایجاد ارتباط بین ساختار شیمیایی و یک اثر بیولوژیکی که شامل فعالیت، سمیت، جذب، توزیع، متابولیسم، دفع و سمیت یا خواص فیزیکی و شیمیایی است، انجام می شود. بنابراین، در گسترده ترین مفهوم، QSAR ها شامل ساخت یک مدل ریاضی هستند که یک ساختار مولکولی را با یک ویژگی شیمیایی یا اثر بیولوژیکی با استفاده از تکنیک های آماری مرتبط می کند. این کار آسانی نیست. در نهایت، اگر برای مجموعه ای از مولکول ها که داده های بیولوژیکی قوی برای آنها در دسترس است، همبستگی قابل توجهی به دست آید، می توان از این مدل برای پیش بینی اثر بیولوژیکی برای مولکول های دیگر استفاده کرد. در طول ۴۰ سال گذشته، این تلاش ها هزاران مدل QSAR را ایجاد کرده است که بسیاری از آنها در پایگاه داده C-QSAR جمع آوری و ذخیره شده اند.

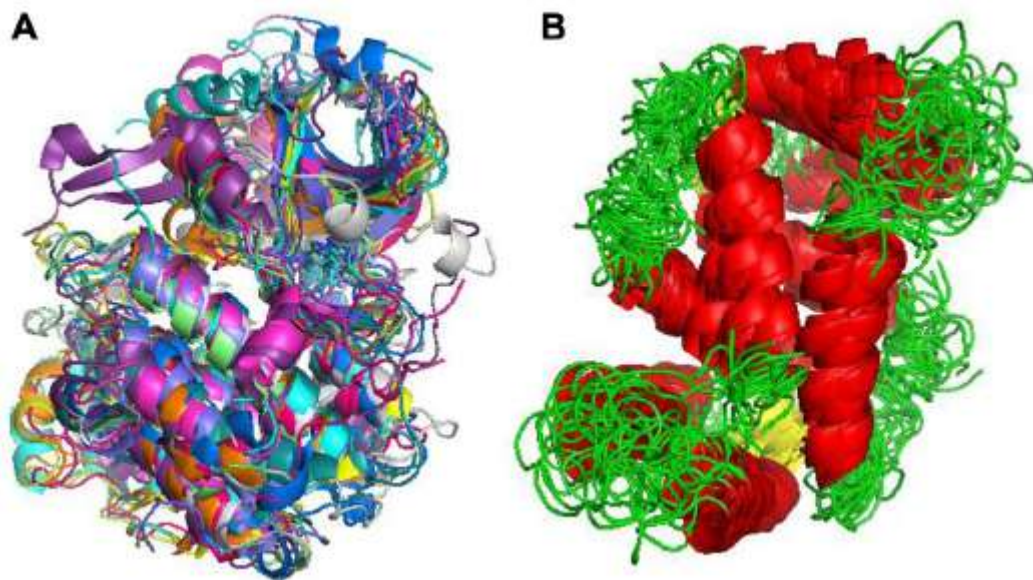


روش های مبتنی بر توصیفگر (Descriptor-based methods)

یک جنبه کلیدی در QSAR استفاده از توصیفگرهای مولکولی به عنوان نمایش عددی ساختارهای شیمیایی است. تعداد و نوع توصیفگرهای مولکولی زیاد و متنوع است و بنابراین روش‌هایی برای انتخاب آن‌هایی که بیشترین ارتباط را برای مدل‌سازی اثر بیولوژیکی مورد علاقه دارند، بسیار مهم است. توصیفگرهای مولکولی معمولاً بر اساس ابعاد نمایش شیمیایی که از آن محاسبه می‌شوند طبقه‌بندی می‌شوند. بر این اساس، توصیفگرهای یک بعدی، ویژگی‌های عددی عمومی مانند وزن مولکولی، ضریب شکست مولی و ضریب تقسیم اکتانول - آب را رمزگذاری می‌کنند و بازتابی مناسب از اندازه، شکل و چربی دوستی مولکول‌ها را ارائه می‌دهند. علیرغم ابعاد کم آنها، برخی از این توصیفگرها با خصوصیات دارو مرتبط هستند و بنابراین اغلب به عنوان توصیفگرهای مرتبط بیولوژیکی در معادلات QSAR یافت می‌شوند. از سوی دیگر، توصیفگرهای دوبعدی از نمایش‌های توپولوژیکی مولکول‌ها محاسبه می‌شوند و مدل‌های ساخته‌شده از این توصیفگرها معمولاً به عنوان ۲-D-QSAR نامیده می‌شوند، روشی که به طور گسترده هم در پیش‌بینی خواص فیزیکی-شیمیایی و هم در ارائه تخمین‌های کمی از اثرات بیولوژیکی مختلف ایجاد شده است.

در مقابل، توصیفگرهای سه بعدی مستقیماً از ساختار سه بعدی مولکول‌ها به دست می‌آیند و در نتیجه به روش‌های به اصطلاح 3-D-QSAR منجر می‌شوند. یکی از ویژگی‌های توصیفگرهای سه بعدی، وابستگی آنها به ترکیب مولکولی مورد استفاده است. به همین دلیل است که بسیاری از روش‌های 3-D-QSAR به مولکول‌هایی نیاز دارند که قبل از ساخت مدل در یک راستا قرار می‌گیرند. همه این پیشرفت‌ها با این امید انجام شد که در مقایسه با ۲-D-QSAR، روش‌های 3-D-QSAR به مدل‌های آماری بهتری منجر شود، زیرا نوع توصیفگرهای مورد استفاده در اصل بیشتر نمایانگر ویژگی‌های مولکولی هستند که هنگام تعامل با پروتئین‌ها در معرض دید قرار می‌گیرند. توسعه مدل

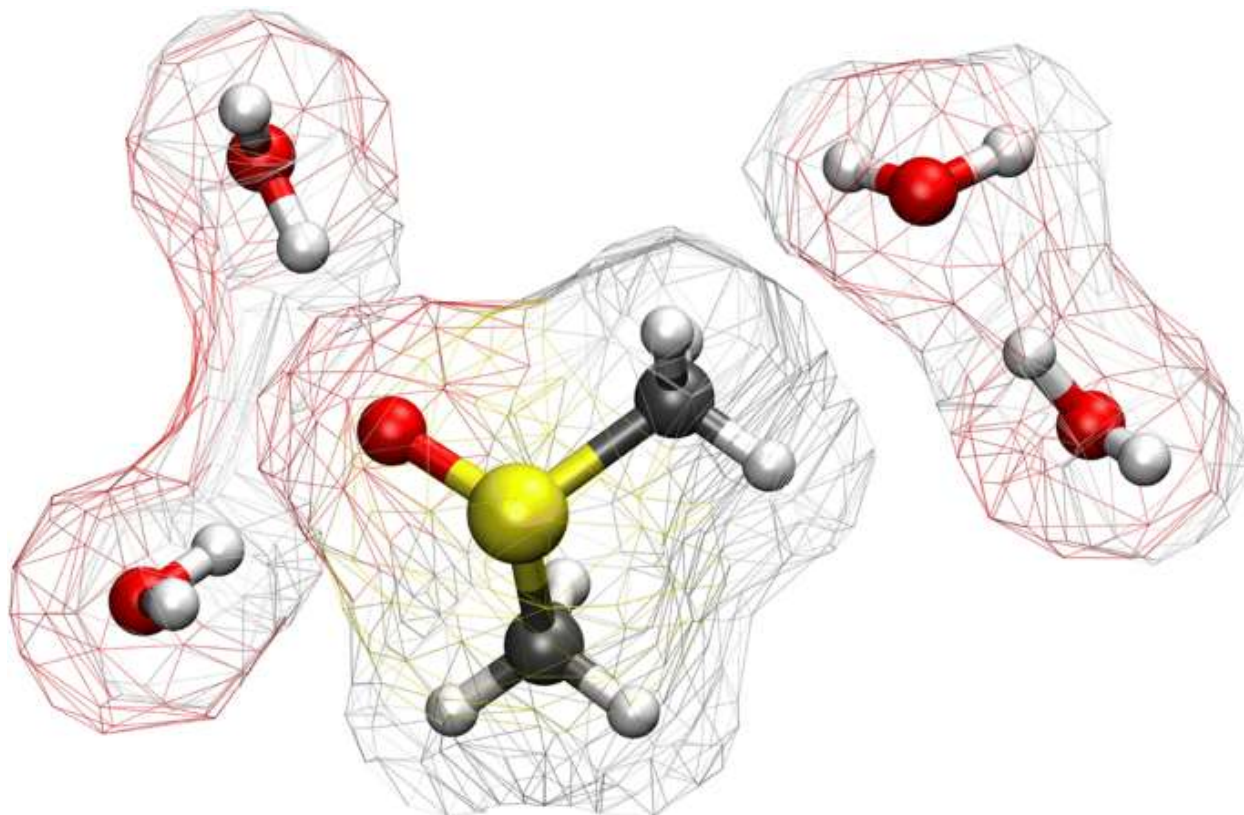
QSAR بهینه برای خواص شیمیایی یا اثر بیولوژیکی مورد علاقه، و همچنین تعریف دامنه کاربرد آن در فضای شیمیایی، همچنان یک حوزه تحقیقاتی بسیار فعال است.



روش‌های مبتنی بر قاعده (Rule-based methods)

این مدل‌های QSAR معمولاً ابتدا از مجموعه‌های متشکل از چند ده مولکول برای ارزیابی، سپس در مرحله دوم، بر روی مجموعه‌ای از مولکول‌های خارجی استخراج می‌شوند. در دسترس بودن داده‌های بیولوژیکی برای مقدار فزاینده لیگاندها و کمپلکس‌های پروتئین-لیگاند، امکان ظهور انواع مختلف رویکردها را فراهم کرده است. اینها بر اساس حداکثر بهره‌برداری از این اطلاعات برای استخراج دانش و استخراج قوانینی است که می‌تواند برای تخمین کمی اثرات بیولوژیکی بالقوه مولکول‌ها از ساختار اعمال شود. یک مثال خوب، روش‌های مبتنی بر قاعده است که از تخصص انسان در مورد تبدیل لیگاندها برای کاربرد آن در پیش‌بینی مکان‌های حساس به متابولیسم دارو به دست آمده است. در این روش‌ها، الگوریتم مبتنی بر قانون ابتدا سایت‌های هدف یعنی گروه‌های عاملی را در مولکول مورد بررسی شناسایی می‌کند، سپس تمام تغییرات متابولیکی بالقوه‌ای را که این سایت‌ها می‌توانند متحمل شوند فهرست

می‌کند و در نهایت متابولیت‌های حاصل را بر اساس قوانین به دست آمده از دانش قبلی اولویت‌بندی می‌کند. سیستم‌های موجود از این نوع عبارتند از MetabolExpert، META و METEOR.



رویکردهای مبتنی بر دانش (Knowledge-based approaches)

پایگاه‌های داده کمپلکس‌های لیگاند-پروتئین برای استخراج پتانسیل‌های مبتنی بر دانش به‌عنوان وسیله‌ای برای تخمین انرژی‌های آزاد فعل و انفعالات مولکولی هنگام اتصال لیگاندها به حفره‌های پروتئینی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این رویکرد مبتنی بر دانش اساساً شامل تبدیل مشارکت‌های فاصله بین اتمی موجود در کمپلکس‌های لیگاند-پروتئین به توابع جفت بالقوه برای جفت‌های مختلف انواع لیگاند-اتم پروتئین است. تخمینی از انرژی آزاد برهمکنش بین لیگاند و پروتئین با افزودن مشارکت‌های جفت اتم لیگاند-پروتئین در یک فاصله مشخص به دست می‌آید. یکی از ویژگی‌های جذاب این رویکرد این است که کمک‌های مهم اما ناشناخته در اتصال لیگاند-پروتئین

مانند اصطلاحات آنتروپیک و حل‌پذیری به طور ضمنی در نظر گرفته می‌شوند. پتانسیل‌های مختلف عمدتاً بر اساس انواع لیگاند و اتم پروتئین تعریف شده، ماهیت و وسعت مجموعه آزمایشی کمپلکس‌های مورد استفاده، محدوده فواصل بین اتمی اسکن شده متفاوت است. عملکرد نسبی چهار پتانسیل مبتنی بر دانش (DrugScore, DLEEP, PMF و SMOG2001) برای تخمین میل پیوند به لیگاند برای مجموعه‌ای از ۷۷ کمپلکس مورد بررسی قرار گرفته‌اند که نماینده‌ی همان تعداد پروتئین هستند. نتایج نشان داد که پتانسیل‌های مبتنی بر دانش کنونی هنوز از کاربرد جهانی فاصله دارند، عملکرد فعلی به شدت به نوع کمپلکس‌های لیگاند-پروتئینی که آنالیز می‌شوند وابسته است. در مورد اینکه چه اقداماتی می‌توان برای بهبود پتانسیل‌های پروتئین لیگاند برای متعادل کردن سرعت و دقت و در عین حال امکان استفاده کارآمد از داده‌ها و به حداکثر رساندن قابلیت انتقال، انجام داد، بحث‌هایی وجود دارد.

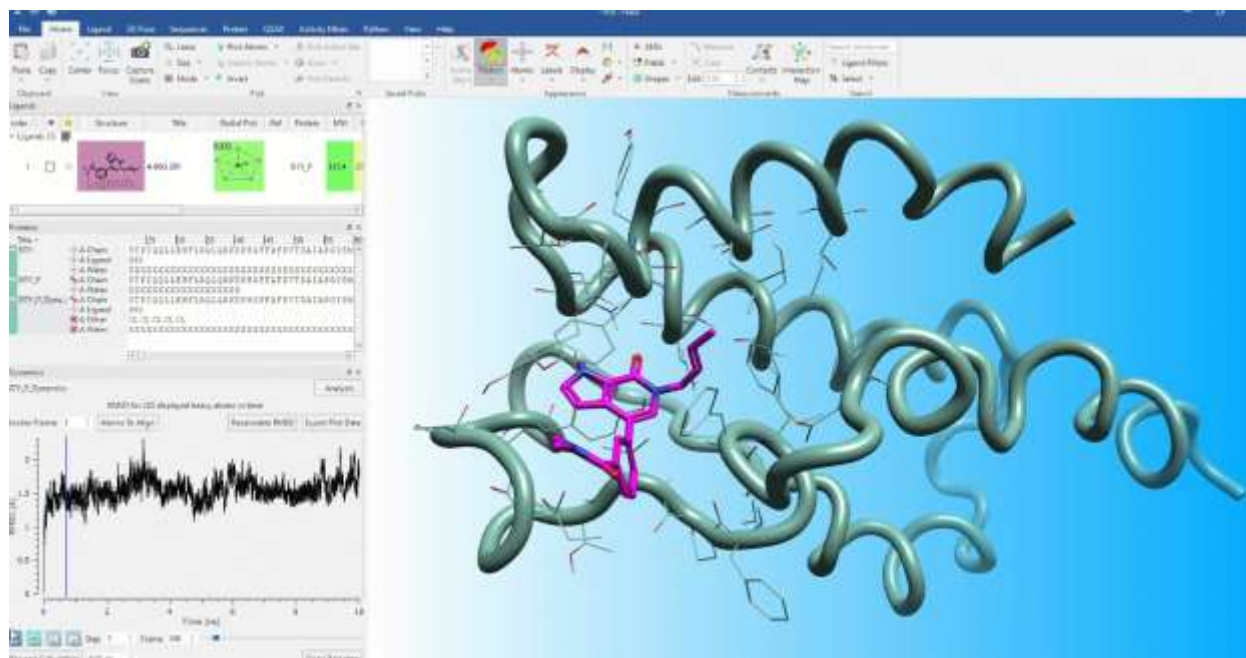
غربالگری مجازی لیگاند (Virtual ligand screening)

فرآیند امتیازدهی و رتبه‌بندی مولکول‌ها در کتابخانه‌های شیمیایی بزرگ با توجه به احتمال تمایل آنها به یک هدف خاص، عموماً به عنوان غربالگری مجازی شناخته می‌شود. از این نظر، غربالگری مجازی را می‌توان به عنوان تلاشی برای گسترش مفهوم QSAR در نظر گرفت. خود این اصطلاح در اواخر دهه ۱۹۹۰ ابداع شد، زمانی که روش‌های مبتنی بر رایانه به بلوغ کافی رسیدند تا جایگزینی برای تکنیک‌های آزمایشی غربالگری با توان بالا (HTS) ارائه دهند که عملکرد نامیدکننده، ضعیف‌تر و هزینه‌های بالاتر از آنچه در ابتدا پیش‌بینی می‌شد داشتند. در طول سال‌ها، صنعت داروسازی آموخته است که بپذیرد روش‌های غربالگری مجازی در واقع می‌توانند مکمل کارآمدی برای HTS باشند، تا جایی که بدون شک به بخشی جدایی‌ناپذیر از فرآیند تولید داروی امروزی تبدیل شده‌اند.

برخلاف HTS مبتنی بر فناوری، غربالگری مجازی یک رویکرد دانش‌محور است که به اطلاعات ساختاری یا در مورد لیگاندهای فعال زیستی برای هدف مورد نظر (غربالگری مجازی مبتنی بر لیگاند) یا در خود هدف (غربالگری مجازی مبتنی بر هدف) نیاز دارد. مطالعات مقایسه‌ای نشان داده‌اند که اطلاعات مربوط به یک هدف به دست آمده

از لیگاندهای فعال زیستی شناخته شده به اندازه دانش ساختارهای هدف برای شناسایی داربست های زیست فعال جدید از طریق غربالگری مجازی ارزشمند است. بنابراین، انتخاب نهایی برای یک روش برای استفاده در نهایت به نوع و مقدار اطلاعات موجود بستگی دارد بدون اینکه پیش از این تأثیر زیادی بر عملکرد داشته باشد.

روش‌های مبتنی بر لیگاند (Ligand-based methods)



طیف متنوعی از روش‌های غربالگری مجازی مبتنی بر لیگاند وجود دارد. درجه پیچیدگی آنها و در نتیجه هزینه محاسباتی نهایی آنها بسیار به نوع اطلاعات ساختاری مورد استفاده بستگی دارد. همه این روش‌ها بر اصل شباهت-ویژگی مرکزی تکیه می‌کنند که بیان می‌کند مولکول‌های مشابه باید خواص مشابهی از خود نشان دهند و بنابراین محاسبات شباهت شیمیایی در هسته غربالگری مجازی مبتنی بر لیگاند قرار دارند. بر این اساس، تمام مولکول‌های موجود در یک پایگاه داده خاص را می‌توان نسبت به شباهت به یک یا چند لیگاند فعال زیستی امتیاز داد و سپس برای منعکس‌کننده کاهش احتمال فعال بودن رتبه‌بندی کرد. این روش‌ها به طور کلی غنی‌سازی‌های قابل توجهی را نسبت به انتخاب تصادفی مولکول‌ها در پایگاه‌های داده فراهم می‌کنند. پس از این روش، مولکول‌های امتیازدهی

برتر را می‌توان برای انجام آزمایش‌ها در اولویت قرار داد و بنابراین نشان‌دهنده یک استراتژی مقرون‌به‌صرفه در برنامه‌های کشف دارو است. از بین نمایش‌های ساختاری متفاوتی که برای غربالگری مجازی مبتنی بر لیگاند استفاده می‌شود، اثر انگشت توپولوژیکی که حضور قطعات زیرساختاری در مولکول‌ها را رمزگذاری می‌کند، رایج‌ترین مورد استفاده بوده است. شاید پرکاربردترین روش‌هایی که به نمایش ساختار سه بعدی مولکول‌ها نیاز دارند، روش‌هایی باشند که از مفهوم شباهت فارماکوفور استفاده می‌کنند. طبق تعریف، یک فارماکوفور آرایش سه بعدی ویژگی‌های مولکولی لازم برای زیست‌فعالی است و روش‌های اساسی به طور گسترده توصیف شده‌اند. اگرچه در ابتدا برای به دست آوردن جایگاه صنعتی کند بود، اما متعاقباً رویکردهای فارماکوفور برای بسیاری از اهداف درمانی برای غربالگری مجازی پایگاه‌های داده ترکیبی اعمال شد. این تلاش‌ها نشان می‌دهد که رویکردهای مبتنی بر فارماکوفور ممکن است تطبیق‌پذیری و کاربرد قابل توجهی برای استفاده با اهداف بیولوژیکی دشوار داشته باشند. روش‌های جدیدتری برای استخراج فارماکوفورهای لیگاند از حفره‌های پروتئینی نیز اخیراً پدیدار شده‌اند که ممکن است تولید فارماکوفورها را برای اهداف متعدد و غربالگری انتخابی فارماکوفور به طور همزمان تسهیل کند.

روش‌های مبتنی بر هدف (Target-based methods)

روش‌های غربالگری مجازی مبتنی بر هدف به در دسترس بودن اطلاعات ساختاری هدف بستگی دارد، اطلاعاتی که به صورت تجربی یا محاسباتی با استفاده از تکنیک‌های مدل‌سازی همسانی به دست می‌آیند. هدف این روش‌ها از یک طرف ارائه تقریب خوب از ترکیب و جهت‌گیری لیگاند به داخل حفره پروتئینی (داکینگ) و از سوی دیگر، تخمین معقولی از میل اتصال آن (امتیاز) است. علیرغم مفهوم جذاب آن، داک کردن و امتیازدهی لیگاندها در سایت‌های هدف همچنان یک فرآیند چالش‌برانگیز پس از بیش از ۲۰ سال تحقیق در این زمینه است. مشخص شده است که عملکرد پیاده‌سازی‌های مختلف بسته به هدف داده شده به طور گسترده‌ای متفاوت است. برای کاهش این وضعیت، استفاده از چندین تصحیح سایت فعال برای اصلاح سوگیری‌های وابسته به لیگاند در توابع

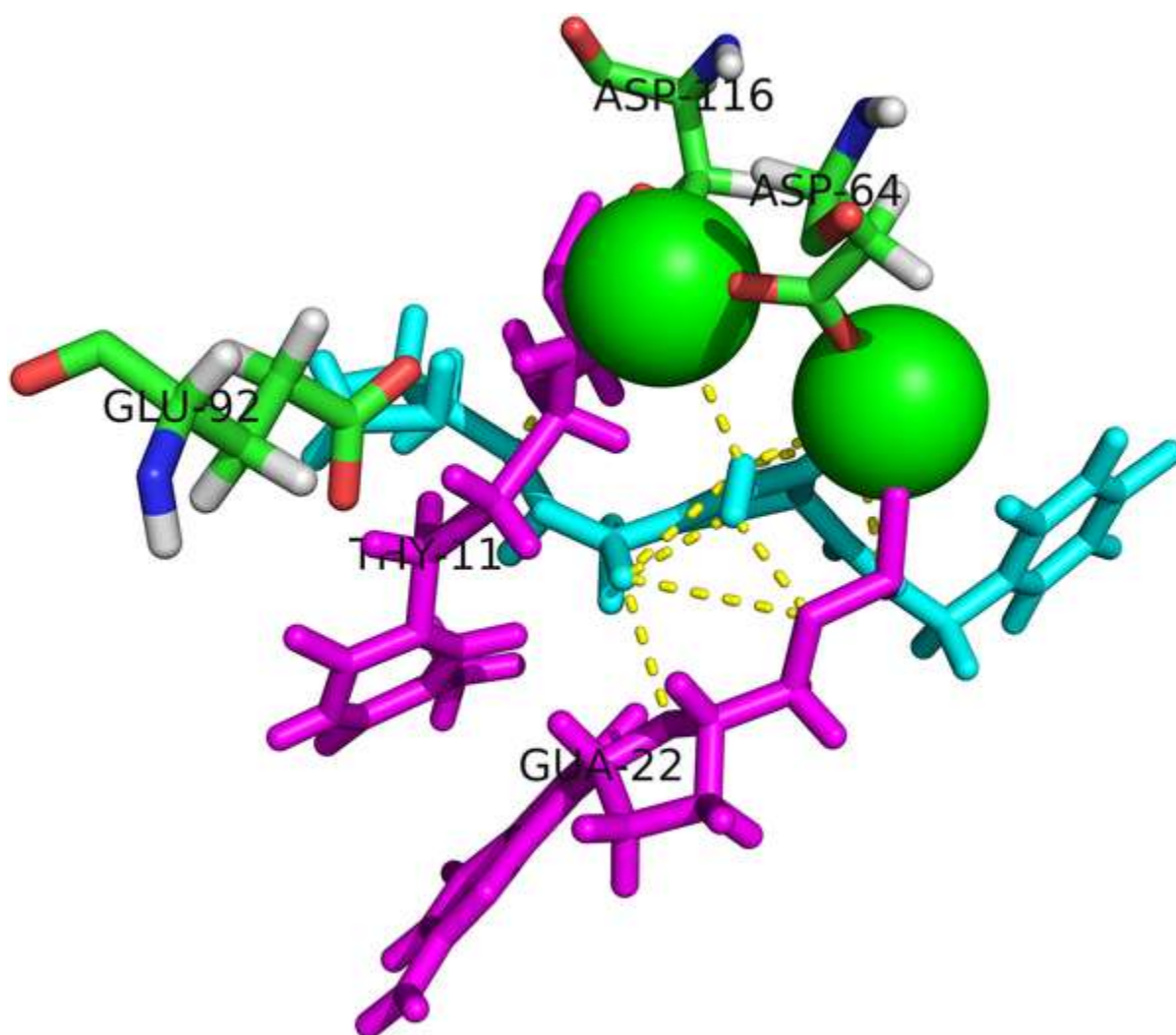
امتیاز دهی پیشنهاد شده است و استفاده از توابع امتیاز دهی چندگانه (امتیاز اجماع) نیز برای بهبود عملکرد توصیه شده است. همچنین، با ادامه رشد تعداد کمپلکس‌های پروتئین-لیگاند موجود، روش‌های داکینگ شروع به ترکیب تمام اطلاعات به دست آمده نمودند که ترکیبی که لیگاندهای متصل به پروتئین به‌عنوان یک استراتژی مبتنی بر دانش برای تصحیح برخی از محدودیت‌های توابع امتیازدهی فعلی می‌باشد و به طور فعال جهت گیری لیگاندها را به داخل حفره پروتئین هدایت می‌کند.

علی‌رغم تمام این محدودیت‌ها، غربالگری مجازی مبتنی بر هدف در شناسایی موفقیت‌آمیز و تولید ترکیبات زیست فعال جدید شهرت پیدا کرده است. به عنوان مثال، استفاده از یک پتانسیل مبتنی بر دانش به نام SMOG در اتصال پروتئین-لیگاند، منجر به شناسایی لیگاندهای پیکومولار جدید برای کربنیک انیدراز II انسانی شد. روش‌های اتصال همچنین منجر به کشف مهارکننده‌های جدید برای چندین هدف کیناز، از جمله کینازهای وابسته به سیکلین، کیناز گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی و گیرنده کیناز ۲ فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در میان سایرین شده است. در نهایت، کاربرد روش‌های اتصال به اهدافی که هنوز ساختارهای آزمایشی برای آنها در دسترس نیست، در سال‌های اخیر به ویژه برای بسیاری از اهداف مرتبط درمانی، توجه قابل توجهی را به خود جلب کرده است.

پروفایل قرابت مجازی (Virtual affinity profiling)

اگر غربالگری مجازی لیگاند، QSAR را در امتداد بعد شیمیایی گسترش داد، روندهای اخیر در پروفایل میل مجازی بعد بیولوژیکی بیشتری به آن اضافه می‌کند. موجی از روش‌های جدید که قادر به تخمین مشخصات دارویی مولکول‌ها در چندین هدف هستند اخیراً گزارش شده‌اند. اینها به عنوان ابزاری برای شناسایی در طول فرآیند بهینه سازی اثرات جانبی احتمالی ترکیبات به دلیل قرابت های خارج از هدف، تأثیر قوی در کشف دارو دارند. با وجود این، باید اذعان داشت که شکوفایی فعلی این روش‌ها عمدتاً نتیجه پیشرفت مهمی است که توسط برخی ابتکارات

هماهنگ اختصاص داده شده به جمع‌آوری، طبقه‌بندی و ذخیره‌سازی داده‌ها، هم در استخراج داده‌های دارویی برای لیگاندها و هم در جمع‌آوری اطلاعات ساختاری برای پروتئین‌ها انجام شده است.



روش‌های مبتنی بر لیگاند، از توسعه روش‌های پروفایل میل ترکیبی مبتنی بر لیگاند از ساخت کتابخانه‌های شیمیایی حاشیه‌نویسی که داده‌های دارویی را در مخازن شیمیایی سنتی ترکیب می‌کند، بسیار سود برده است. در این میان، پایگاه داده WOMBAT اطلاعات بیولوژیکی را برای ۱۲۰ تا ۴۰۰ مولکول گزارش شده در مجلات شیمی دارویی طی ۳۰ سال گذشته، ارائه می‌دهد. گزارش داده‌های دارویی MDL شامل اطلاعاتی درباره عملکرد درمانی و فعالیت بیولوژیکی بیش از ۱۳۲۰۰۰ ترکیب است که از موارد ثبت اختراع، مجلات و کنگره‌ها جمع‌آوری شده است. پایگاه‌های

اطلاعاتی AurSCOPE مجموعه‌ای از کتابخانه‌های شیمیایی حاوی بیش از ۳۲۰۰۰۰ مولکول را ارائه می‌کنند که در حدود ۱۳۰۰۰۰۰ فعالیت بیولوژیکی مربوط به اعضای خانواده‌های پروتئینی مرتبط با درمان در بیش از ۳۸۰۰۰۰ نشریه توضیح داده شده‌اند و سرانجام پایگاه‌های اطلاعاتی MedChem و Target Inhibitor حدود ۲۰۰۰۰۰۰ مولکول با فعالیت بیولوژیکی، سمیت و اطلاعات دارویی را برای خانواده‌های پروتئینی مرتبط از نظر درمانی که از بیش از ۲۰۰۰۰۰ نشریه استخراج شده است، گردآوری می‌کند. همه این ابتکارات حاشیه نویسی عظیم در نهایت به کاربر نهایی اجازه می‌دهد تا بر اساس داده‌های منتشر شده در نشریات علمی، مولکول‌های کوچک را به پروتئین‌های هدف متصل کند. سپس برای ایجاد مدل‌های پروتئینی مبتنی بر لیگاند مورد استفاده قرار دهد.

روش‌های مبتنی بر هدف از توسعه روش‌های پروفایل میل مبتنی بر هدف از پوشش عملکردی خانواده‌های پروتئینی که توسط رشد تقریباً تصاعدی تعداد ساختارهای پروتئینی تعیین‌شده تجربی به دست می‌آید، استفاده کرده است. متأسفانه، اساساً به دلیل مشکلات فنی (مثلاً پروتئین‌های متصل به غشاء)، در حال حاضر همه خانواده‌های پروتئینی مرتبط از نظر درمانی به یک اندازه تحت پوشش ساختارهای سه بعدی نیستند.

تجسم داده‌ها

روش‌های محاسباتی پتانسیل ایجاد پیش‌بینی برای انواع مختلفی از خواص دارویی و فیزیکی شیمیایی برای هر ساختار مولکولی را دارند، تجزیه و تحلیل چنین داده‌هایی نشان‌دهنده نیاز به روش‌های چند بعدی و شاید ابزارهای بصری پیچیده برای داده‌کاوی است. ابزارهای تجاری موجود مانند Diva و Spotfire، به طور گسترده‌ای برای تجزیه و تحلیل داده‌های ADME و خواص فیزیکی شیمیایی استفاده شده‌اند. روش‌های جدیدتر نیز در دسترس هستند. با نمودارهای سه بعدی و گزینه‌های فیلتراسیون، روش‌های دیگری مانند خوشه‌بندی سلسله مراتبی تجمعی بر اساس شباهت ساختاری دوبعدی، تقسیم‌بندی بازگشتی، نقشه‌های سامون، نقشه‌های خودسازماندهی و نقشه‌برداری توپوگرافی تولیدی را می‌توان با پیش‌بینی‌های محاسباتی استفاده کرد.

از آنجایی که مولکول‌ها ممکن است چندین اثر خارج از هدف را به طور همزمان داشته باشند، مهم است که بفهمیم چگونه پروتئوم را به تنهایی یا به صورت ترکیبی مختل می‌کنند یکی از راه‌های تجسم برهم‌کنش‌های هدف-مولکول، شبکه‌ای از پروتئین‌ها و مولکول‌های کوچک است که به صورت گره‌هایی که توسط لبه‌ها به هم متصل می‌شوند. چنین تجزیه و تحلیل شبکه‌ای به طور سنتی برای قرار دادن ژن‌ها با داده‌های بیان در زمینه مسیرهای شناخته شده فاکتورهای رونویسی استفاده می‌شود و به عنوان روشی برای درک برخی از تعاملات پیچیده عمل می‌کند. به عنوان مثال، ابزارهای تجاری موجود را می‌توان برای استخراج دانش بیولوژیکی برای ایجاد شبکه‌هایی برای مولکول‌ها به تنهایی استفاده کرد که ممکن است برای درک روابط بین مولکول‌های درون‌زا مفید باشد یا می‌توانند تجسم داده‌های بیان ژن را برای گیرنده‌های هسته‌ای که متابولیسم دارو را تنظیم می‌کنند، تسهیل کنند.



این نوع رویکرد شبکه همچنین ممکن است در طراحی داروهای با تمایل به اهداف متعدد کمک کند یا از ضد اهداف جلوگیری کند. به عنوان مثال، اخیراً یک شبکه تعامل بین ۲۵ گیرنده هسته‌ای بر اساس یک کتابخانه شیمیایی مشروح حاوی ۲۰۳۳ مولکول ساخته شده است. این شبکه فارماکولوژی‌های متقابل بالقوه را بین اعضای

این خانواده با پیامدهایی برای پیش بینی عوارض جانبی مولکول های کوچک نشان داد. ما قبلا برخی از چالش های پیش رو برای چنین رویکردهای شبکه ای از جمله مقایسه چندین شبکه را مورد بحث قرار داده ایم، اگر بخواهیم از این نوع رویکرد برای تجسم اثر یک مولکول بر روی پروتئوم متصل و مقایسه اثرات مولکولی مرتبط یا دوزهای مختلف استفاده کنیم، این می تواند مهم باشد. شبیه سازی های پیچیده تر زیست شناسی شبکه نیز ممکن است برای بهینه سازی هدف گیری، سطح دوز و فرکانس مهم باشند.

منبع:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1978274/>

