

داکینگ ملکولی (Molecular Docking)

تهیه کننده: حمیدرضا امینی

Geneticz.blogfa.com

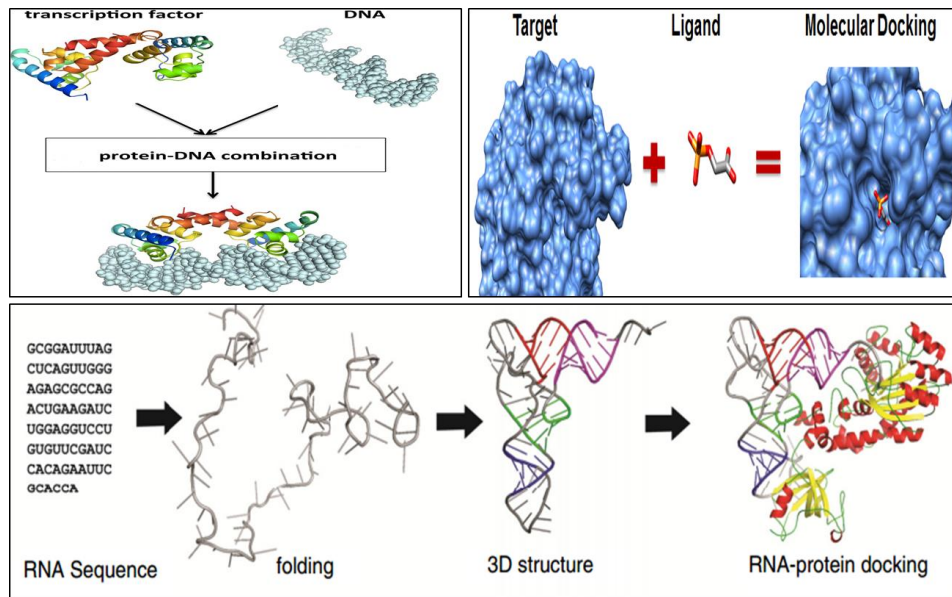
با توجه به لزوم مطالعه برهمکنش بین ماکروملکول‌ها نظیر DNA، پروتئین، RNA با یکدیگر و نقش آن‌ها در عملکرد سلول و نهایتاً فنوتیپ، و همچنین شبیه‌سازی محیط‌های محل برهمکنش این ماکروملکول‌ها و همچنین ترکیبات مختلف نظیر عناصر و ... با یکدیگر از یک طرف و همچنین اهمیت مطالعات بین رشته‌ای از طرف دیگر، لازم بر آن شد تا در این پست مطلبی در این راستا برای خوانندگان این وبلاگ آماده گردد.

امروزه بیوانفورماتیک در تعامل با سایر رشته‌ها نظیر علوم زیستی، کامپیوتر، شیمی و فیزیک (کاربرد مکانیک کوانتومی و مکانیک ملکولی، معادلات فیزیک نیوتن، معادلات شرودینگر و ...) به عنوان یک علم چندرشته‌ای در شاخه‌های مختلفی نظیر مطالعات امیک (ژنومیک، ترانسکریپتومیک، پروتئومیک، متابولومیک، اینترکتومیک، فلاکسومیک و غیره)، ایمونوفورماتیک یا ایمونولوژی محاسباتی، کیمونوفورماتیک یا شیمی محاسباتی، نقش چشمگیری را در علوم آنالیز توالی و ساختار، بررسی برهمکنش بین ملکول‌ها در سطح اتمی، مدل‌سازی و پی‌شگویی عملکرد سیستم ایمنی، طراحی دارو و واکسن‌های جدید، تحقیقات آلرژی‌زایی و اکتشافات دارویی داشته است و جواب خیلی از سوالات دانشجویان در دوران دبیرستان با شد که چرا دانشجویان علوم تجربی دروسی نظیر فیزیک، ریاضیات و ... در دوران دبیرستان اخذ می‌کنند.

این علم نه تنها سبب تسریع تحقیقات علمی شده بلکه به علت تعامل آن با پروژه‌های ژنوم منجر به دستیابی به اطلاعات بسیار زیادی در زمینه‌های مختلف علوم زیستی گردیده است. در این راستا شناسایی برهمکنش میان ملکول‌ها در علوم زیستی از اهمیت بالایی برخوردار است، چرا که بررسی ساختار و فعالیت ماکروملکول‌ها در شرایط مختلف و نیز برهمکنش بین آنها برای درک بهتر عملکرد سلولی لازم بوده و از طرفی این ماکروملکول‌ها در یک سلول و یا سلول‌های مختلف به صورت برهمکنش با یکدیگر دارای عملکرد هستند، که این برهمکنش‌ها نقش مهمی را در بسیاری از فرایندهای سلولی ایفا می‌کنند به طوری که در این زمینه سرورهایی که برهمکنش بین ملکول‌ها را در سطح ژنومی بررسی می‌کنند نظیر GWIDD (Genome Wide Docking Database) توسعه یافتند. بنابراین با توجه به نقش این برهمکنش‌ها در فرایندهای سلولی و در نتیجه عملکرد، مطالعه و شناسایی این برهمکنش‌ها بین ماکروملکول‌های مختلف در سطح اتمی حائز اهمیت است، که در این میان روش‌های بیوانفورماتیکی با تکیه بر ابزارهای ساختاری و پایگاه داده‌های موجود، می‌توانند اغلب پیش‌بینی کننده و تکمیل کننده نتایج آزمایشگاهی در رابطه با برهمکنش میان ماکروملکول‌های زیستی بوده و در واقع به

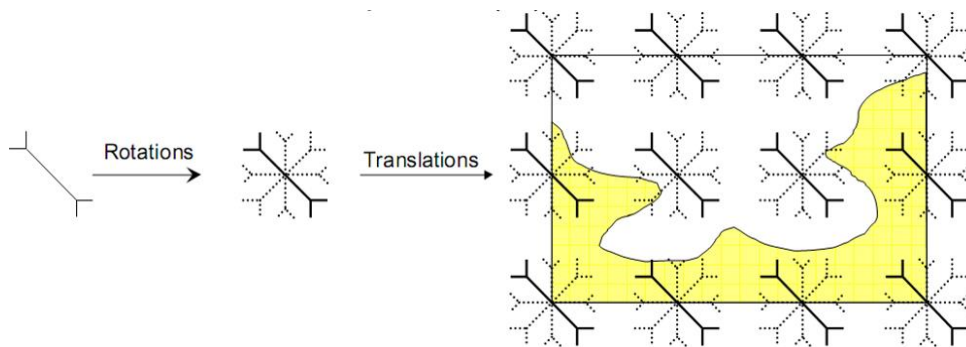
عنوان پلی میان آزمایشات تجربی و رهیافت‌های محاسباتی، سبب کاهش زمان و هزینه‌ها در فرآیند تحقیقات علمی شود (۱).

در این زمینه یکی از روش‌های بیوانفورماتیکی جهت مطالعه برهمکنش بین ملکول‌ها روش داکینگ ملکولی است، که یک روش کلیدی برای پیش‌بینی ساختار کمپلکس و برهمکنش ماکروملکول‌ها با یکدیگر (گیرنده-لیگاند) در سطح اتمی می‌باشد (شکل ۱). به طور کلی زمانی که صحبت از لیگاند می‌شود، منظور یک ملکول کوچک دارای فعالیت بیولوژیکی است که گاهی یک پروتئین هم می‌تواند باشد و گیرنده نیز می‌تواند یک ماکروملکول نظیر پروتئین، DNA و یا RNA باشد. اساساً هدف از داکینگ ملکولی، دستیابی به یک پیش‌بینی ساختار پیچیده‌ی لیگاند-گیرنده با استفاده از روش‌های محاسباتی است (۲، ۳). این روش برای اولین بار در سال ۱۹۸۲ مورد استفاده قرار گرفت (۴) و امروزه به طور گسترده به عنوان ابزار جستجوی مجازی در مراحل اولیه فرآیند توسعه دارو به کار برده می‌شود (۵).



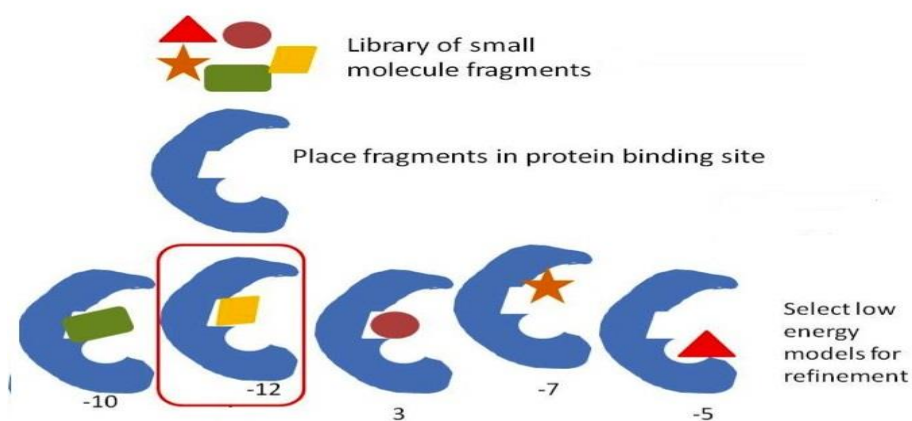
شکل ۱: شماتیکی از داکینگ ملکولی لیگاند-گیرنده

به طور کلی فرآیند داکینگ شامل دو مرحله اصلی می‌باشد. مرحله اول، مرحله نمونه‌گیری (Sampling)، شامل ایجاد کانفورماسیون‌های (تطابق‌های) مختلف یک لیگاند و بررسی جهت‌گیری آنها نسبت به جایگاه فعال گیرنده است. در این مرحله الگوریتم‌های جستجو جهت ایجاد صورت‌بندی‌های مختلف یک لیگاند و بررسی جهت‌گیری آنها نسبت به جایگاه فعال گیرنده استفاده می‌شود (شکل ۲).



شکل ۲: صورت‌بندی‌های مختلف یک لیگاند در اطراف ملکول گیرنده

این الگوریتم‌ها، شامل تطبیق پذیری سریع شکل، ساخت افزایشی، شبیه‌سازی مونت کارلو، ژنتیک، جستجوی تابو و شبیه‌سازی حرارتی می‌باشند، که این الگوریتم‌ها به سه دسته کلی جستجوی سیستماتیک، جستجو براساس تطابق شکل و جستجو به صورت تصادفی تقسیم می‌شوند. مرحله دوم داکینگ، مرحله امتیازدهی است که یک مولفه مهم در برنامه‌های داکینگ است، از این مرحله برای انتخاب بهترین ترکیب و یا بهترین صورت‌بندی یک لیگاند استفاده و به عنوان مرحله سنجش تمایل اتصال لیگاند به گیرنده تخمین زده می‌شود. این تابع الگوریتم داکینگ را قادر می‌سازد تا با سرعت، کمیت برهمکنش بین لیگاند و گیرنده را بیان کند. در طول مرحله نمونه‌برداری الگوریتم داکینگ کنفورماسیون‌های مختلفی از لیگاند را در جایگاه فعال گیرنده جای می‌دهد و براساس تابع امتیازدهی آنها را رتبه‌بندی می‌کند. در حالت ایده‌آل یک تابع امتیازدهی بهترین امتیاز (منفی‌ترین انرژی آزاد اتصال لیگاند-گیرنده) را به کنفورماسیونی از لیگاند متصل به گیرنده اختصاص می‌دهد که از لحاظ سطح انرژی در بهترین حالت خود (حداقل مقدار) باشد (شکل ۳).



شکل ۳: انتخاب بهترین کنفورماسیون لیگاند-گیرنده براساس سطح انرژی

از جمله کاربردهای داکینگ مولکولی استفاده از آن در طراحی دارو است. در حال حاضر طراحی دارو به کمک کامپیوتر به عنوان یکی از ابزارهای بسیار مفید برای توسعه منطقی داروها، مورد توجه قرار گرفته است و به یکی از شاخه های علمی مهم در شیمی دارویی تحت عنوان کیموانفورماتیک یا شیمی محاسباتی تبدیل شده است. که در واقع شامل طراحی دارو از روی ساختار بوده و توانسته زمان لازم برای شناسایی و طراحی ترکیبات دارویی، نوع آن ها و بهینه سازی ساختارشان را به حداقل زمان برساند.

با این وجود تاکنون کاربردی از روش داکینگ در علوم دامی گزارش نشده است و با توجه به طیف وسیعی از مطالعاتی که در بخش عملی و در هر سه گرایش این سه رشته انجام می شود به خوبی میتوان از این تکنیک در این رشته استفاده کرد. در گرایش ژنتیک و اصلاح دام می توان به مطالعه پیش بینی برهمکنش آنتی ژن-آنتی بادی و شناسایی اپی توپ آنتی ژن و پاراتوپ آنتی بادی به هنگام طراحی واکسن به کمک کامپیوتر که از آن به مطالعات ایمونانفورماتیک یاد می شود، اشاره کرد. ایمونانفورماتیک یا ایمونولوژی محاسباتی اخیرا به ویژه با استفاده از اطلاعات ژنومیک به عنوان زمینه ای مهم و نوین نقش چشمگیری را در علوم آنالیز، مدل سازی و پیشگویی عملکرد سیستم ایمنی، طراحی واکسن های جدید، تحقیقات آلرژی زایی و ... داشته است. همچنین به بررسی برهمکنش های پروتئین-پروتئین، پروتئین-DNA، پروتئین-RNA، و نقشی که این برهمکنش ها در فرایندهای سلولی و فنوتیپ صفات دارند، اشاره کرد. به عنوان مثال، ملکول های RNA، علاوه بر نقشی که در کد کردن پروتئین دارند، در بسیاری از فرایندهای سلولی از طریق برهمکنش با سایر ملکول ها نظیر یون های فلزی، پروتئین، DNA، و ... دخیل هستند و به ندرت می توان RNA ای یافت که به تنهایی فعالیت خاصی را انجام دهد. بسیاری از RNA ها تنها در حضور پروتئین های خاصی عملکرد خود را ایفا می کنند، همچنین بسیاری از RNA ها به واسطه ملکول های کوچکی تنظیم می شوند و به محض اتصال این ملکول ها به RNA، ساختار آن ها تغییر پیدا می کند و لذا می تواند عملکرد آن را تغییر دهد. از طرفی RNA می تواند به عنوان یک کاندیدای هدف برای یک دارو باشد که می توان نقش آنتی بیوتیک ها را در اتصال به RNA های ویروسی نام برد که استفاده از داکینگ می تواند در اختصاصی کردن آنتی بیوتیک ها در رابطه با بیماری ها در دام نقش مهمی را ایفا کند. همچنین با توجه به اینکه تعداد توالی های ژنی و پروتئینی به طور چشمگیری در عصر ژنومیک در حال افزایش است، لذا شرح نویسی این توالی ها در رابطه با بررسی عملکرد و مسیرهای بیوشیمیایی و برهمکنش های مختلف محصولات حاصل از این توالی ها با دیگر ملکول ها یکی از مهمترین نیازهای ضروری رشته بیوانفورماتیک می باشد، که بررسی برهمکنش این ملکول ها با استفاده روش های محاسباتی نقش مهمی را در این زمینه ایفا می کند (۶).

از دیگر کاربردهای داکینگ در بررسی برهمکنش پروتئین-هاست. به عنوان مثال، یک ژن X ، محصول پروتئینی آن با یک پروتئین دیگر حاصل از ژن Y و یا ترکیبات دیگر دارای برهمکنش بوده و در ایجاد یک فنوتیپ خاص در دام موثر باشد، و هدف یک محقق بررسی تاثیر چند شکلی های ژنتیکی موجود در ژن X و بررسی تاثیر آن ها

بر ساختار پروتئینی آن و متعاقب آن بررسی برهمکنش این دو پروتئین در حالت‌های مختلف ساختار پروتئینی ایجاد شده به دلیل چندشکلی‌های ژنتیکی باشد، در این نوع بررسی، پس از اعمال تاثیر چندشکلی‌های مختلف بر ساختار پروتئین، داکینگ ملکولی بین دو پروتئین در حالت‌های مختلف انجام شده و از بین ساختارهای مختلف بهترین حالت براساس انرژی اتصال انتخاب می‌شود و بدین صورت می‌توان به عنوان یک مارکر و با استفاده از مطالعاتی که در سطح اتمی انجام شده است، از آن بهره جست.

در گرایش فیزیولوژی در رابطه با ترکیبات مورد استفاده جهت منجمد کردن سلول‌های اسپرم و بررسی خصوصیات مرتبط با باروری سلول‌های اسپرم که به وفور در این گرایش استفاده می‌شود، می‌توان اشاره کرد. مقایسه ماده موثره این ترکیبات با دیگر ترکیبات قبل از انجام مراحل آزمایشگاهی و انتخاب هدفمند ترکیبات، با استفاده از تکنیک داکینگ ملکولی و در کنار آن تکنیک‌های غربالگری مجازی جهت جستجو و انتخاب این ترکیبات از پایگاه‌داده‌ها و براساس مسیرهای بیوشیمیایی دخیل در آن، با استفاده از نرم افزارهای مختلف و تحت شرایط *In Silico* قابل پیگیری و انجام است، که خلا این نوع مطالعات، قبل و یا در حین انجام آزمون و خطا در آزمایشگاه و سپس مقایسه ترکیبات مختلف با یکدیگر به صورت تجربی، حس می‌شود.

در مورد رشته تغذیه بحث استفاده از مواد مغذی شامل ویتامین‌ها و عناصر معدنی، اسیدهای آمینه و غیره و عبوری کردن آنها از شکمبه مطرح می‌شود که ساختار آنها در پایگاه داده‌ها موجود و مشخص است و می‌توان تاثیر و تعامل آنها را با دیگر ترکیبات شامل پروتئین‌ها، هورمون‌ها، کربوهیدرات‌ها و همچنین DNA و بیان ژن‌ها با استفاده از روش داکینگ ملکولی بررسی کرد. استفاده از داکینگ ملکولی می‌تواند جهت سنتز ترکیباتی که از طریق آن مواد مغذی قابلیت جذب و دسترسی بیشتری برای موجود داشته و یا اینکه سنتز ترکیباتی که سموم موجود در خوراک را جذب کند؛ استفاده شود. بنابراین پایه ریزی چنین مطالعاتی قبل از آزمون و خطا به صورت تجربی در مقایسه با شرایط *In Silico* می‌تواند، از یک طرف آگاهی محقق را در نوع ترکیبات مورد استفاده در جیره‌های آزمایشی در حال مطالعه ارتقاء داده و از طرف دیگر از جنبه‌های مختلف به خصوص از نقطه نظر اقتصادی و تجاری به عنوان مثال ساخت باندکننده‌های سموم خوراکی بسیار حائز اهمیت و درآمدزا باشد.

دوستان در صورت نیاز به اطلاعات بیشتر در این زمینه می‌توانند به منابع زیر مراجعه و یا در صورت داشتن سوالات در این زمینه، نظرات خود را در بخش نظرات مکتوب نمایند.

1. Xue LC, Dobbs D, Bonvin AM, Honavar V. Computational prediction of protein interfaces: A review of data driven methods. *FEBS letters*. 2015;589(23):3516-26.

2. Sharma A. Short notes on comparison of Molecular docking, Molecular Dynamics and QM/MM methods. *Journal of Science*. 2016;1(3):34-44.

3. Yuriev E, Holien J, Ramsland PA. Improvements, trends, and new ideas in molecular docking: 2012–2013 in review. *Journal of Molecular Recognition*. 2015;28(10):581-604.
4. Kuntz ID, Blaney JM, Oatley SJ, Langridge R, Ferrin TE. A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. *Journal of molecular biology*. 1982;161(2):269-88.
5. Irwin J, Lorber D, McGovern S, Wei B, Shoichet B. Docking and drug discovery. *une*. 2016;13:15.
6. Dawson WK, Bujnicki JM. Computational modeling of RNA 3D structures and interactions. *Current opinion in structural biology*. 2016;37:22-8.