

# پیش بینی سمیت و خواص دارویی ترکیبات شیمیایی از طریق داکینگ مولکولی

نشریه علمی - تخصصی Healthy Life - شماره پنجم - دی ماه ۱۴۰۱

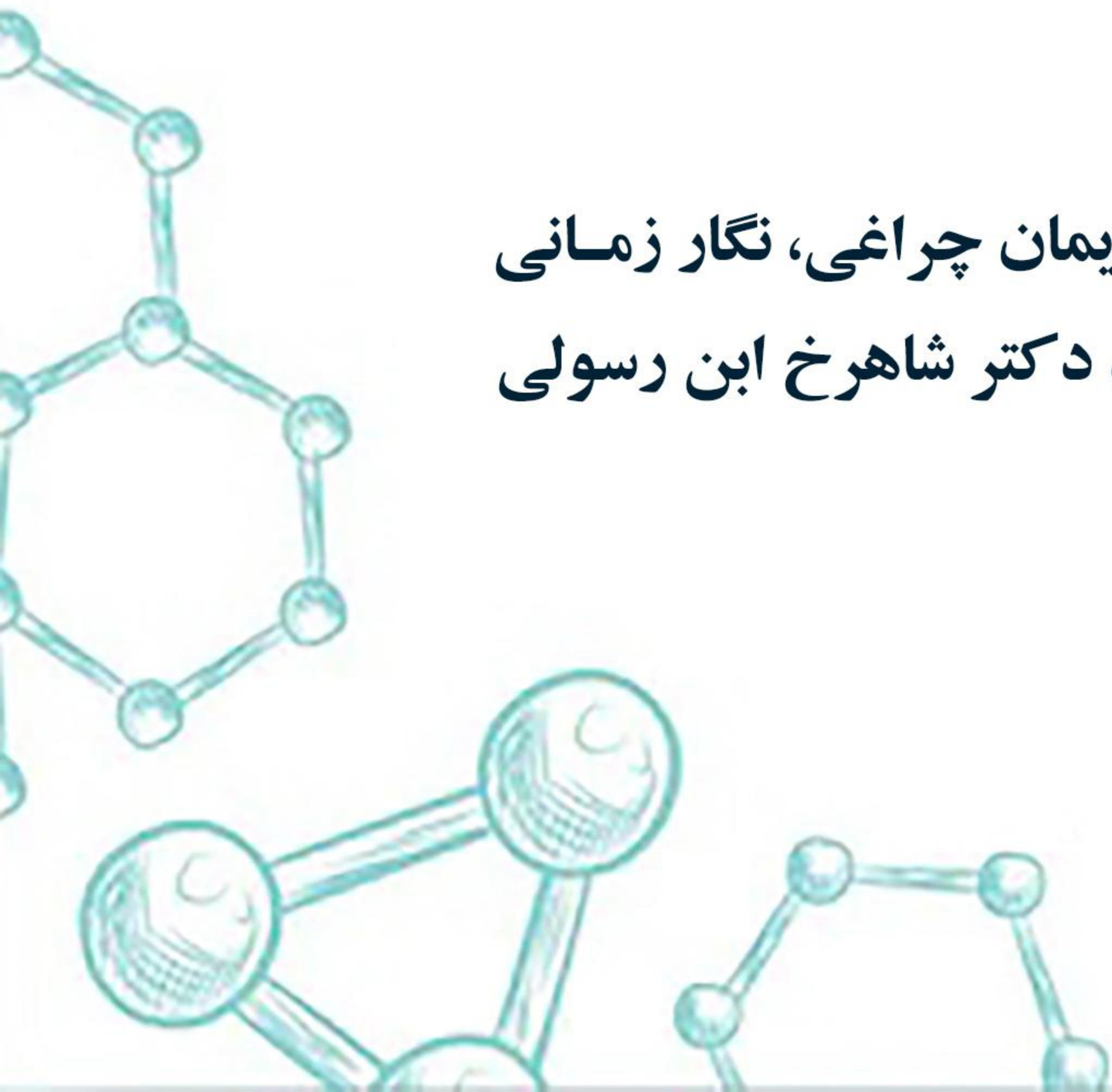




## نشریه علمی- تخصصی **Healthy Life**

شماره پنجم.....تاریخ چاپ : دی ماه 1401

- آدرس : دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کردستان
- دانشکده بهداشت
- صاحب امتیاز : حمزه صالح زاده
- مدیر مسئول : حمزه صالح زاده
- سردبیر: دکتر بهزاد شاهمرادی
- هیئت تحریریه : سروه فردی، دکتر ایمان چراغی، نگار زمانی
- دکتر شیر کو ناصری، دکتر هادی محمدی، دکتر شاهرخ ابن رسولی
- طراح و صفحه آرا : چاپ عماد



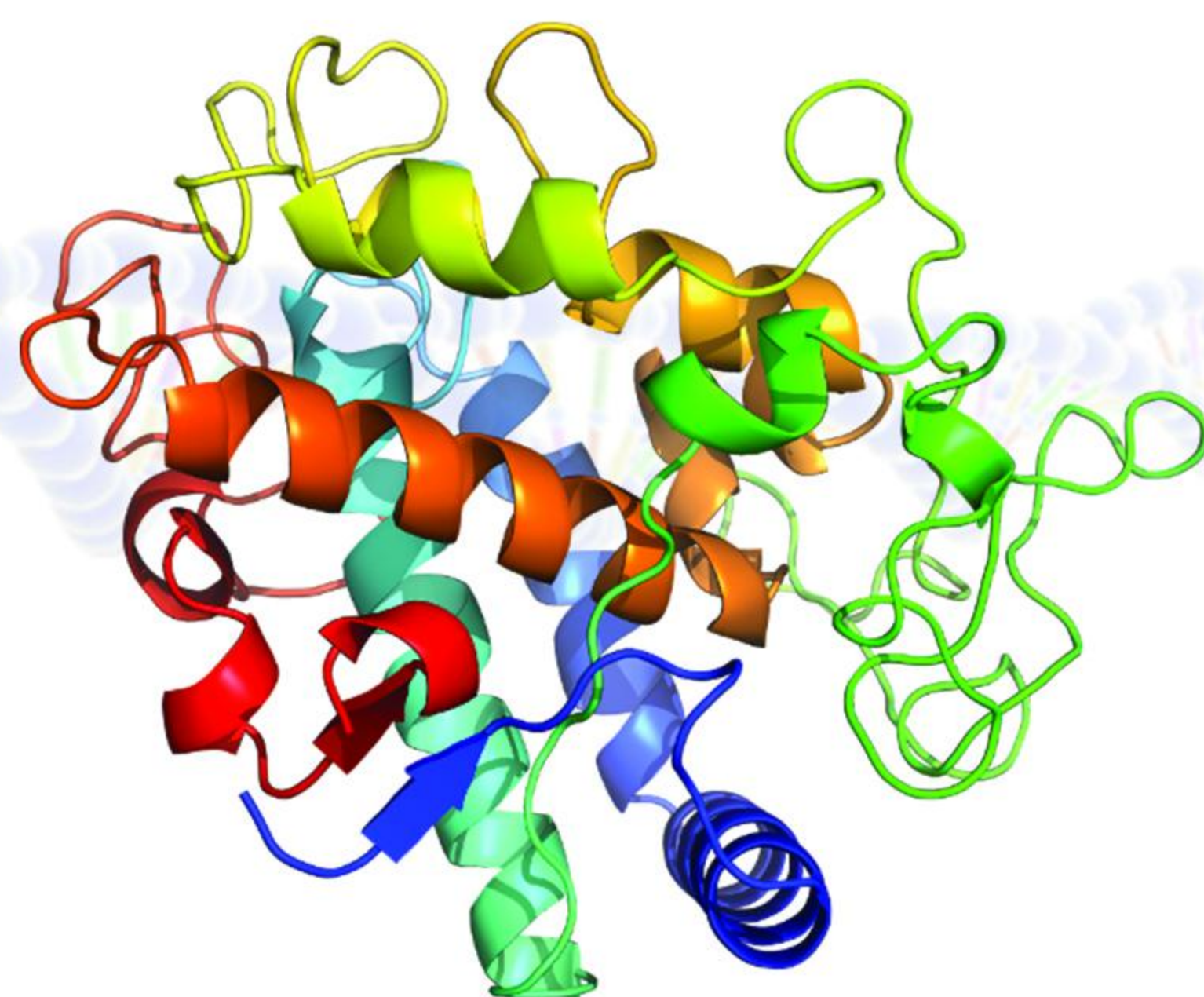
این شماره از نشریه، بخش مقدمه کتابی با همین عنوان با تالیف حمزه صالح زاده و همکاران است که تلاش شده است کلیه مفاهیم نظری و عملی مورد نیاز برای اجرای یک پروژه داکینگ مولکولی به زبانی ساده و به صورت گام به گام آموزش داده شود. در بخش عملی تمامی مراحل به شکل کاربردی و همراه با آموزش تصویری ارائه شده و برای سهولت کار شما خوانندگان گرامی کتاب، نحوه دریافت، نصب و راه اندازی همه نرم افزار های لازم از جمله Autodock و Molegro Virtual... قرار داده شده است. همچنین شما می توانید با استفاده از لینک قرار داده شده در انتهای کتاب در کوتاه ترین زمان به آخرین نسخه تمامی نرم افزارها دسترسی پیدا کنید. کتاب حاضر برای کلیه دانشجویان، اساتید و کلیه علاقه مندان به علوم جدید حوزه زیست فناوری قابل استفاده است.

مطالب ارائه شده در کتاب در دو بخش اصلی نظری و عملی ارائه شده است. در بخش مطالب نظری، تعاریف پایه و مفاهیم مقدماتی داکینگ که پیش نیاز درک صحیح این تکنیک است به طور مختصر توضیح داده شده است. همچنین در این بخش از کتاب اشاره ای به کاربردهای مختلف تکنیک داکینگ در علوم زیست پزشکی، داروسازی، نانوفناوری و صنعت شده است. در ادامه معرفی مفاهیم پایه و نظری، در دومین بخش کتاب آموزش گام به گام انجام داکینگ مولکولی از دریافت و نصب نرم افزار تا انجام یک پروژه کامل به زبانی ساده ارائه شده است.

### تعاریف اولیه و مفاهیم پایه :

این شماره از نشریه، بخش مقدمه کتابی با همین عنوان با تالیف حمزه صالح زاده و همکاران است که تلاش شده است کلیه مفاهیم نظری و عملی مورد نیاز برای اجرای یک پروژه داکینگ مولکولی به زبانی ساده و به صورت گام به گام آموزش داده شود. در بخش عملی تمامی مراحل به شکل کاربردی و همراه با آموزش تصویری ارائه شده و برای سهولت کار شما خوانندگان گرامی کتاب، نحوه دریافت، نصب و راه اندازی همه نرم افزار های لازم از جمله Autodock و Molegro Virtual... قرار داده شده است. همچنین شما می توانید با استفاده از لینک قرار داده شده در انتهای کتاب در کوتاه ترین زمان به آخرین نسخه تمامی نرم افزارها دسترسی پیدا کنید. کتاب حاضر برای کلیه دانشجویان، اساتید و کلیه علاقه مندان به علوم جدید حوزه زیست فناوری قابل استفاده است.

مطالب ارائه شده در کتاب در دو بخش اصلی نظری و عملی ارائه شده است. در بخش مطالب نظری، تعاریف پایه و مفاهیم مقدماتی داکینگ که پیش نیاز درک صحیح این تکنیک است به طور مختصر توضیح داده شده است. همچنین در این بخش از کتاب اشاره ای به کاربردهای مختلف تکنیک داکینگ در علوم زیست پزشکی، داروسازی، نانوفناوری و صنعت شده است. در ادامه معرفی مفاهیم پایه و نظری، در دومین بخش کتاب آموزش گام به گام انجام داکینگ مولکولی از دریافت و نصب نرم افزار تا انجام یک پروژه کامل به زبانی ساده ارائه شده است.



### مولکول های جهان هستی :

جهان هستی از انواع بی شماری مولکول تشکیل شده است. در جهان پیرامون ما و در محیط درونی بدن مولکول های زیادی وجود دارند. مولکول هایی از جنس های مختلف که دارای ساختارها و ویژگی های متنوع و گاهی متضاد هستند. ساختار بدن ما انسان ها تشکیل شده از مولکول های زیستی مختلفی است. علاوه بر این انسان روزانه با تعداد بسیار زیادی از مولکول های مختلف محیطی در تماس است. مولکول های موجود در آب، خاک، مواد غذایی، هوا... که به روش های مختلف مستقیم و یا غیر مستقیم وارد بدن ما می شوند. برخی از این مولکول ها برای ما موجودات زنده دارای خواص دارویی و برخی دیگر دارای خواص سمی اند. این مولکول های خارجی، پس از ورود به بدن ما و قرار گرفتن در مجاورت ماکرومولکول های زیستی، از جمله پروتئین ها، اسید نوکلئیک ها و... می توانند با این ماکرومولکول ها وارد برهم کنش شوند.

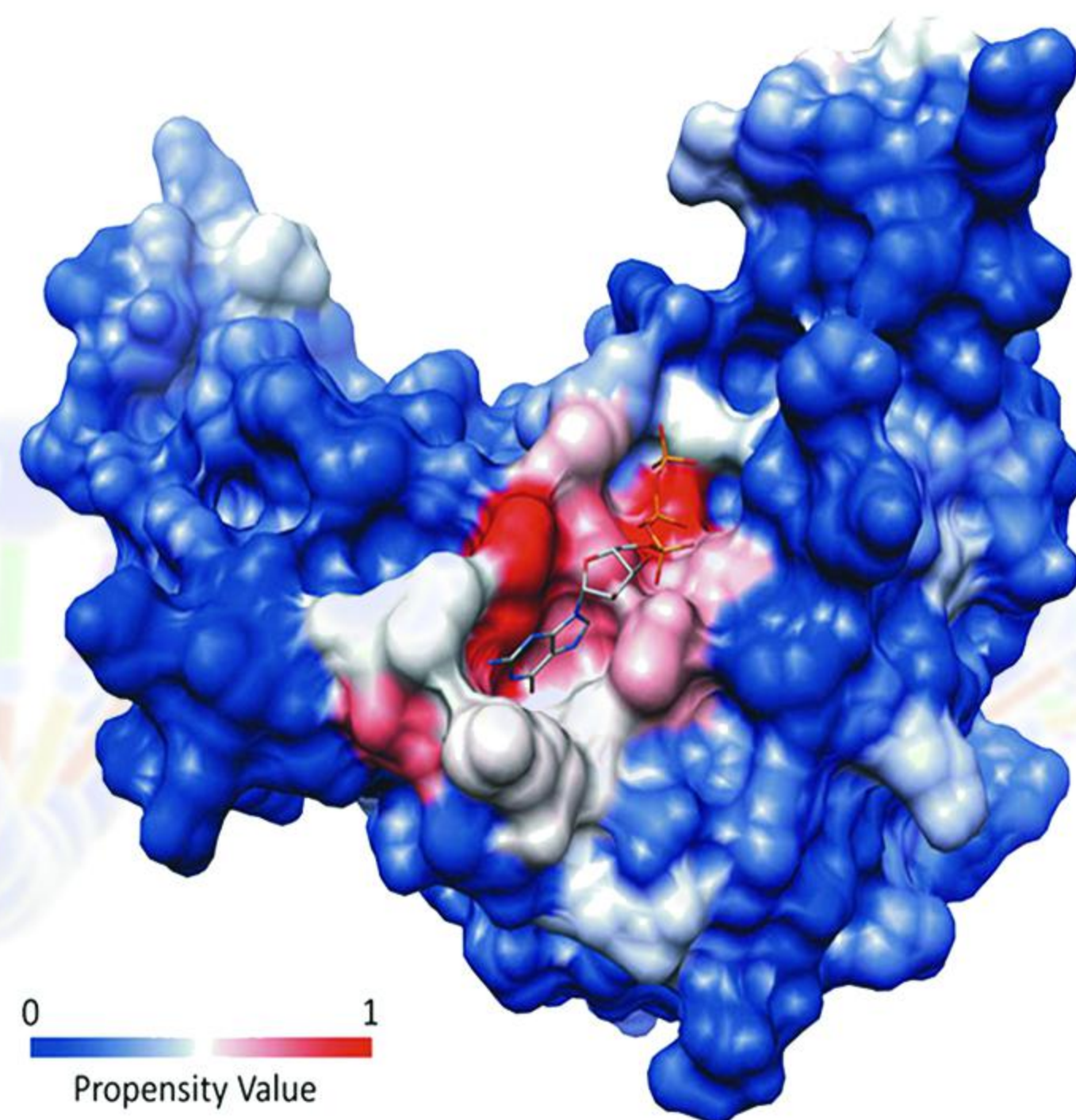
### ماکرومولکول های زیستی :

بدن انسان و سایر موجودات زنده از ماکرومولکول های مختلفی تشکیل شده است. این ماکرومولکول های زیستی وظایف و نقش های مختلفی را در بدن انسان بر عهده دارند. از مهمترین نقش های آنها می توان به وظایف ساختاری، آنزیمی، متابولیکی و... اشاره کرد.



## پروتئین‌ها و اهمیت آن‌ها :

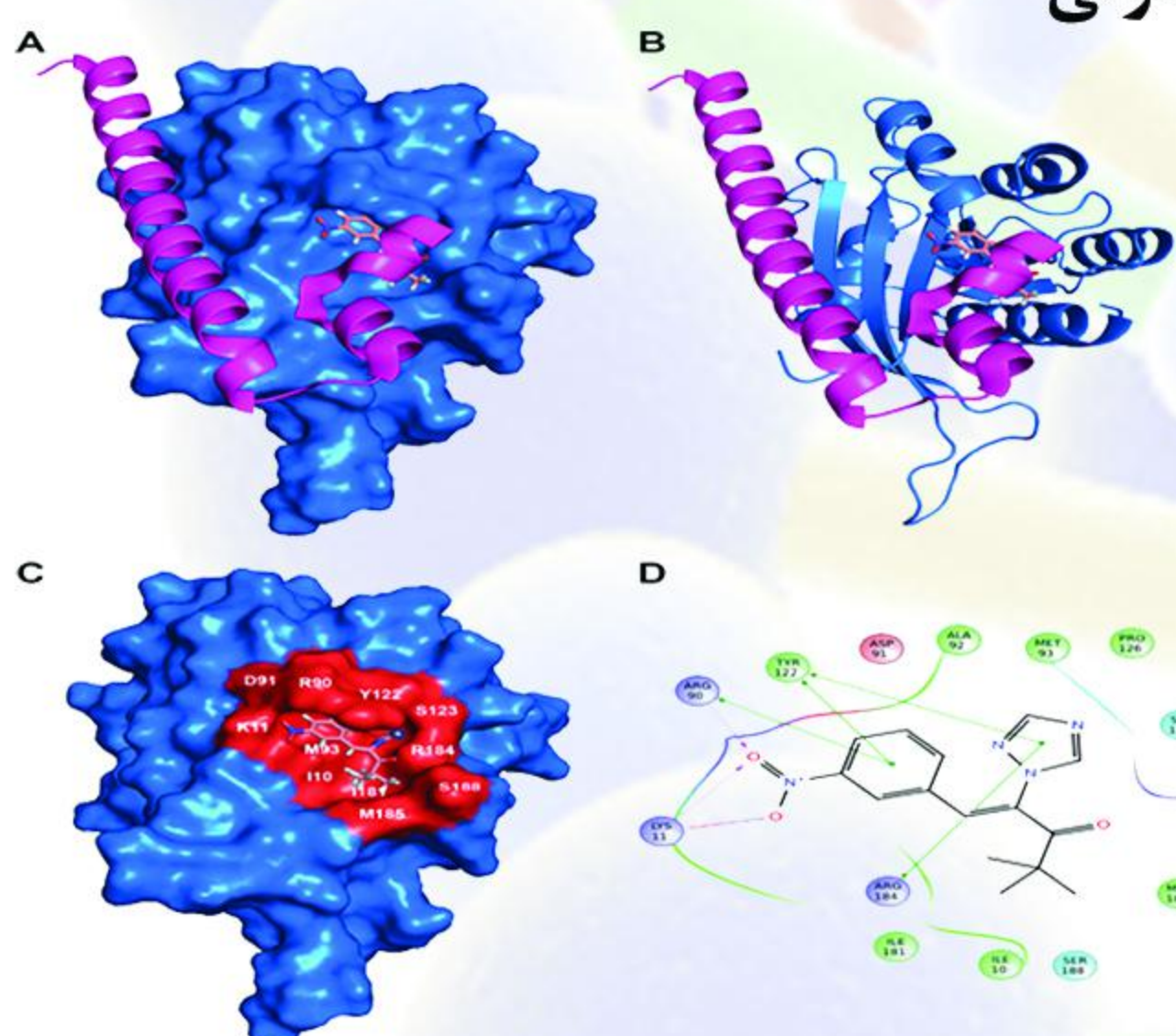
مهم‌ترین ماکرومولکول زیستی بدن ما، پروتئین‌ها هستند. پروتئین‌ها خود از واحدهایی کوچک‌تر به نام آمینواسید تشکیل شده‌اند. همه‌ی مولکول‌های پروتئینی موجود در بدن که نقش‌های مختلفی را بر عهده دارند، از ۲۰ نوع آمینواسید مشخص و استاندارد ساخته شده‌اند. ساخت این پروتئین‌های زیستی، با رهبری ژن‌ها و در کارخانه‌ی تولید پروتئین سلول صورت می‌گیرد. این آمینواسیدهای استاندارد بر اساس دستور ژن‌ها مطابق با الگو و ترتیب خاصی در کنار هم قرار می‌گیرند. تنوع این توالی آمینواسیدی، پروتئین ساخته‌شده را برای انجام هدفی خاص آماده می‌کند. حاصل تنوع در چینش این ۲۰ نوع آمینواسید، تولید بیش از صدها هزار نوع پروتئین مختلف در بدن انسان است. با وجود پیشرفت روش‌های علمی تا کنون تنها حدود ۱۰۰ هزار پروتئین شناخته و توالی‌یابی شده است. بسیاری از این پروتئین‌ها فعال‌کننده‌ی یک مسیر پیام‌رسانی زیستی یا Signaling مشخص هستند. با فعال شدن مسیر پیام‌رسانی، دسته‌ای از واکنش‌های زیستی-مولکولی رخ می‌دهد که منجر به حاصل شدن یک نتیجه مشخص می‌شود. عملکرد کارآمد بدن ما به فعالیت صحیح و مناسب این پروتئین‌ها وابسته است. هر نوع اختلال در فعالیت طبیعی این پروتئین‌ها، می‌تواند منجر به از دست رفتن عملکردهای طبیعی بدن ما شود و حتی در پاره‌ای از موارد تهدیدکننده‌ی حیات باشد.



در شرایطی که ما بتوانیم نحوه‌ی فعالیت پروتئین‌ها را مدیریت کنیم و عملکرد آن‌ها را به سمت دلخواه هدایت کنیم قادر خواهیم بود که به ارتقای سلامت بدن، مبارزه با بیماری‌ها و افزایش طول عمر انسان کمک کرد.

## بررسی واکنش‌های بین‌مولکولی :

از هزاران سال قبل انسان همواره در تکاپوی شناخت اطراف خود بوده است. در برهه‌های زمانی مختلفی از تاریخ افرادی جان و مال خود را در جست‌وجوی اکسیر جاودانگی سپری کرده‌اند. در طی تاریخ این جست‌وجوی دائمی تبدیل به تلاشی برای افزایش طول عمر و مقابله با عوامل مرگ و میر شده است. در راستای رسیدن به این هدف انسان همواره مشغول بررسی و مطالعه محیط اطراف خود، از جمله واکنش‌های بین‌مولکولی بوده است. سه روش اصلی برای انجام مطالعات علمی بر روی یک واکنش بین‌مولکولی وجود دارد. در حقیقت به سه شکل مختلف می‌توان واکنش‌های متقابل مولکول‌های محیطی و زیستی بدن را مورد بررسی قرار داد :



**۱- بررسی در محیط *in vitro*:** یکی از روش‌های بررسی واکنش‌ها، استفاده از محیط‌های درون‌تن یا *in vivo* است. در این روش واکنش بین مولکولی در محیط بدن موجودات زنده بررسی می‌شود. معمولاً برای این کار از موجودات زنده‌ی آزمایشگاهی نظیر موش‌های آزمایشگاهی، خرگوش، خوکچه هندی و ... استفاده می‌شود. محقق با استفاده از روش‌های مختلفی مثل تزریق، تغذیه، گاوآژ و... مولکول‌های مدنظر خود را به بدن جانداران آزمایشگاهی وارد می‌کند. سپس با تحت‌نظر گرفتن ارگان هدفی که واکنش بین مولکولی در آن انجام می‌شود، واکنش مدنظر تحت بررسی‌های مختلف قرار می‌گیرد. از این طریق می‌توان تاثیر برهم‌کنش مولکول‌ها را بر بافت‌های زنده جانوری سنجید. این روش هزینه و دشواری‌های اجرایی نسبتاً بالایی دارد.

**۲- بررسی در محیط *in vitro*:** محیط‌های آزمایشگاهی *in vitro* یا برون‌تن در حقیقت محیط‌های فیزیکی شبیه‌سازی شده‌ای هستند که می‌توان در آن‌ها شاهد برهم‌کنش مولکول‌های مختلف بود. این محیط‌ها در مقایسه با محیط‌های *in vivo* قابلیت اجرایی بالاتری دارند و آسیب کمتری به موجودات زنده می‌زنند. فضای داخلی بدن موجودات زنده، محیط‌های بسیار پیچیده‌ای هستند و در هر لحظه صدها و هزاران واکنش مختلف بین مولکولی در آن در حال انجام است. این واکنش‌های همزمان می‌توانند بر نتایج یکدیگر تاثیر بگذارند. به دلیل این محدودیت‌ها نتایج یک بررسی *in vitro* نمی‌تواند دقیقاً مشابه نتایج آن واکنش در محیط *in vivo* باشد، اما می‌توان تلاش کرد که تا حد امکان به شرایط آن محیط زنده نزدیک شد.



**۳-** ها بررسی در محیط‌های *in silico*: محیط دیگری که برای بررسی برهم‌کنش مولکول‌ها استفاده می‌شود محیط‌های *in silico* هستند. در واقع محیط‌های *in silico* محیط‌های کامپیوتری هستند که قدرت شبیه‌سازی محیط آزمایشگاهی را دارند. در حقیقت پژوهشگر در یک محیط *in silico* با کمک نرم‌افزارهای مختلف مولکول‌ها را شبیه‌سازی می‌کند و به بررسی برهم‌کنش میان دو مولکول می‌پردازد. محیط‌های *in silico* جایگزین مناسب و کم‌هزینه‌ای برای محیط‌های *in vitro* هستند.

به دلیل محدودیت‌هایی که بالاتر ذکر شد، محیط‌های *in silico* جایگزین دقیقی برای محیط‌های پیچیده‌ی زنده نیستند. در حال حاضر محققین قادر به شبیه‌سازی دقیق و جزبه‌جز محیط‌های پیچیده‌ی زنده نیستند، اما با این وجود محیط‌های *in silico* می‌توانند جایگزین مناسب و کم‌هزینه‌ای برای محیط‌های *in vitro* باشند.



### بررسی واکنش‌های بین‌مولکولی :

مواد سمی مختلفی که ما می‌شناسیم (مثلاً سم‌های کشاورزی و...) از تعداد بسیار زیادی مولکول کوچک سمی تشکیل شده است. با ورود سم به بدن، هر یک از این ریزمولکول‌های سمی باعث ایجاد یک برهم‌کنش آسیب‌زا با مولکول‌های زیستی بدن ما می‌شود. به تاثیری که این مولکول‌های سمی بر مولکول‌های زیستی و سلول‌های بدن می‌گذارند توکسیکودینامیک گفته می‌شود. همچنین با مصرف یک ماده دارویی مثل استامینوفن و ورود مولکول‌های آن به بدن، مولکول‌های دارویی تاثیراتی بر روی سلول‌ها و مولکول‌های زیستی بدن ما می‌گذارند که به این تاثیر فارماکودینامیک گفته می‌شود.

### توکسیکوکینتیک-فارماکوکینتیک

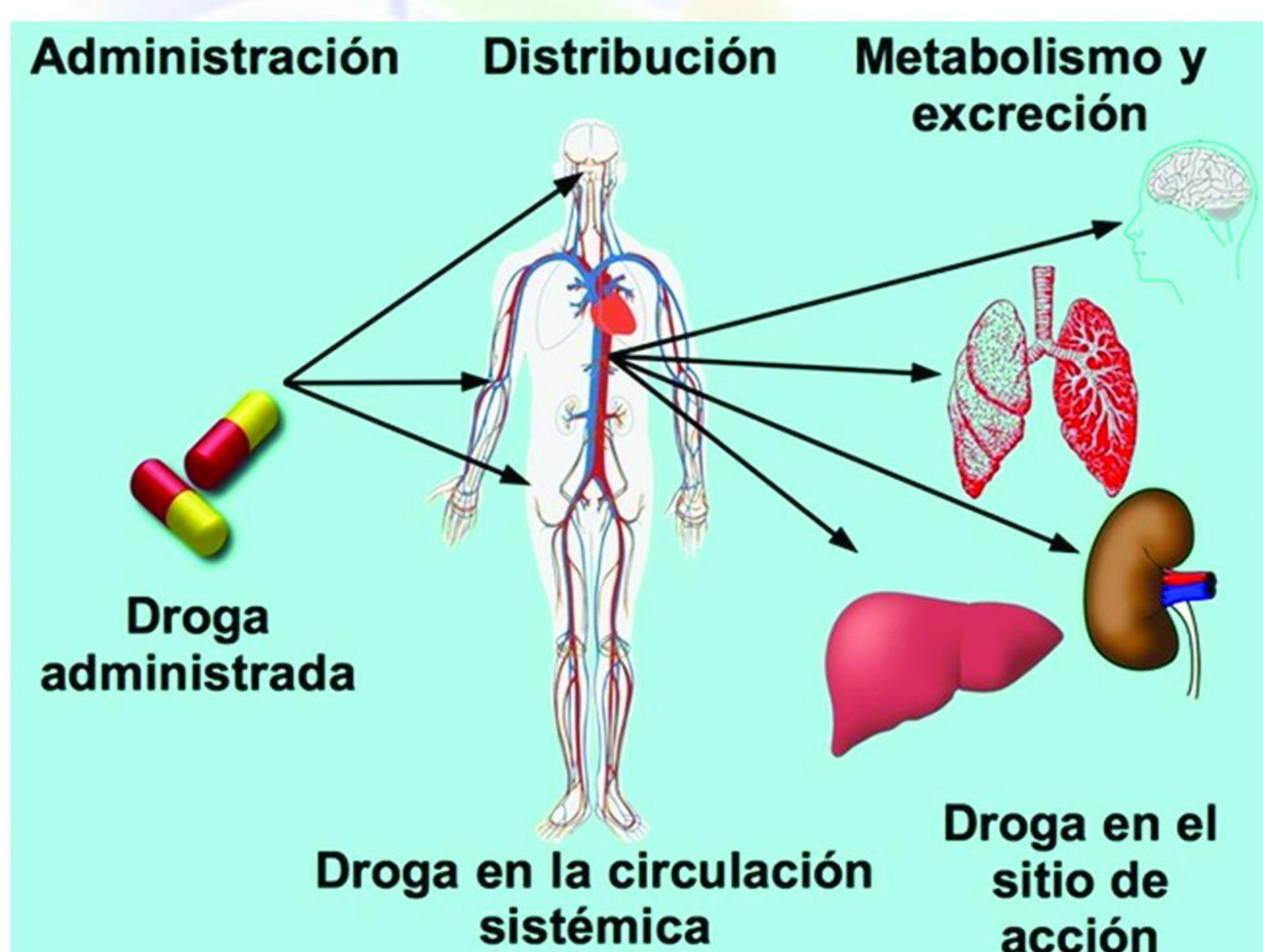
در سمت مقابل دو مفهوم بالا، مفاهیم توکسیکوکینتیک و فارماکوکینتیک به تاثیر بدن بر روی مولکول‌های سمی و یا دارویی وارد شده گفته می‌شود. همانگونه که مولکول‌های محیطی وارد شده به بدن، بر روی مولکول‌های زیستی تاثیر می‌گذارند، بدن نیز به شکل متقابل تاثیراتی (مثلاً متابولیزه کردن) را بر روی این مولکول‌ها می‌گذارد.

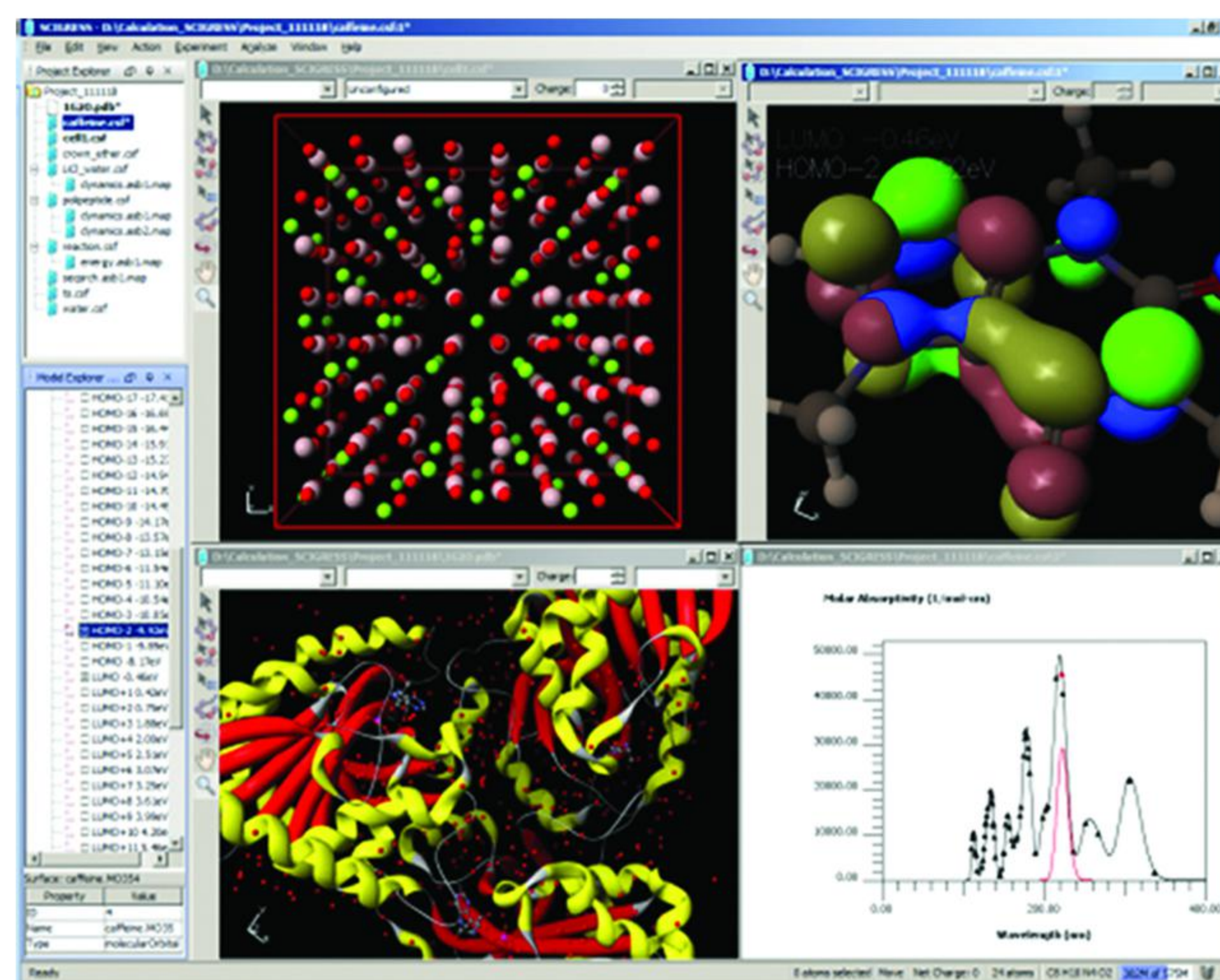
توکسیکوکینتیک: تاثیر بدن، بر روی مولکول‌های سمی وارد شده به بدن  
فارماکوکینتیک: تاثیر بدن، بر روی مولکول‌های دارویی وارد شده به بدن

### مدلسازی مولکولی

در سالیان اخیر استفاده از نرم‌افزارهای کامپیوتری در علوم زیستی و آزمایشگاهی در حال افزایش است. این محیط‌های کامپیوتری به ما این امکان را می‌دهند که با کمترین هزینه و بالاترین دقت ممکن به شبیه‌سازی محیط‌های آزمایشگاهی و بررسی برهم‌کنش‌های بین‌مولکولی بپردازیم.

استفاده از محاسبات ریاضی با هدف مدلسازی ساختار و ویژگی‌های مولکول‌ها در یک محیط نرم‌افزاری را مدلسازی مولکولی می‌گویند.



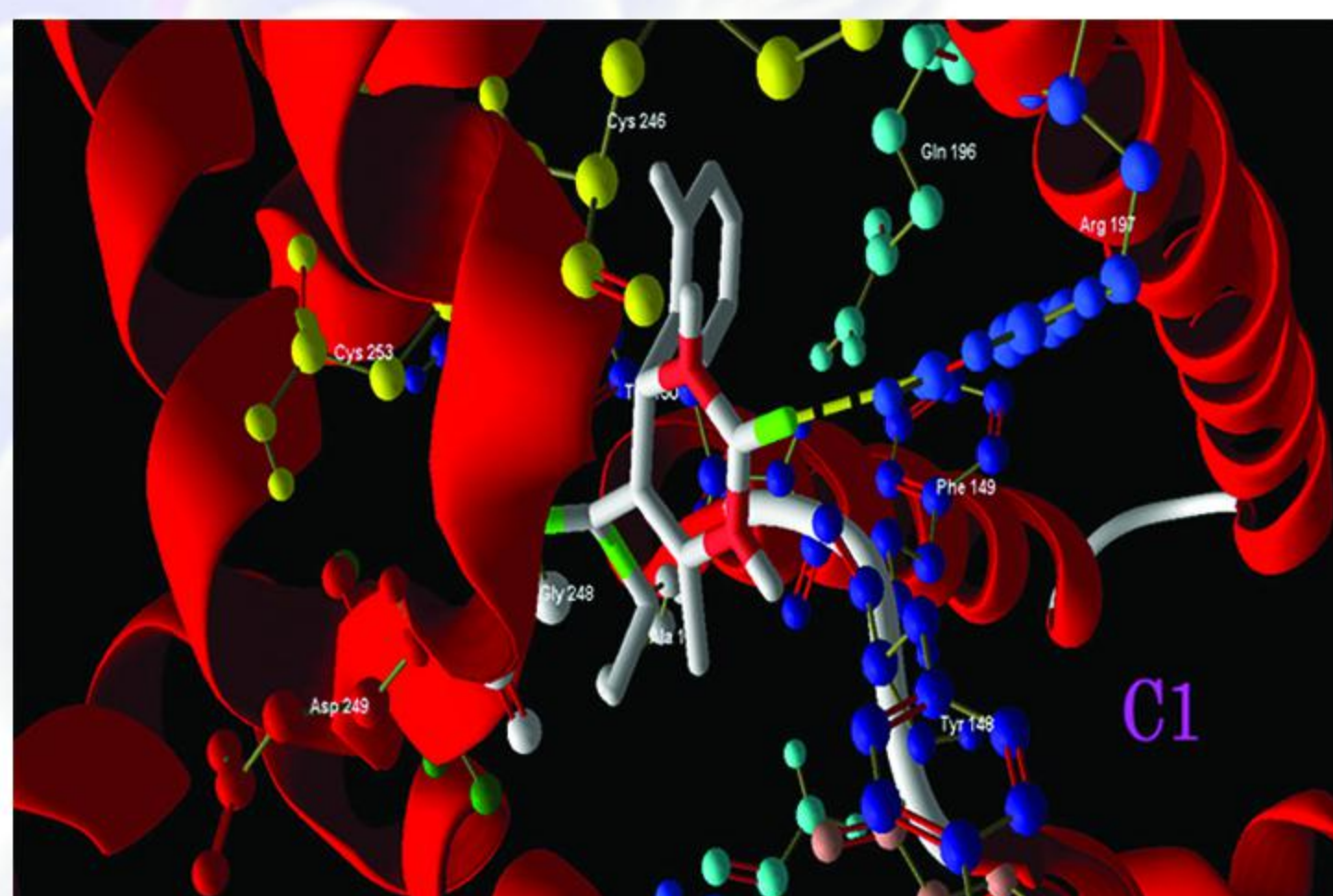


## داکینگ مولکولی

داکینگ مولکولی یک روش مبتنی بر نرم افزارهای کامپیوتری است که از آن برای بررسی و شبیه‌سازی مولکول‌های مختلف و تاثیر این مولکول‌ها بر یکدیگر استفاده میشود. با استفاده از تکنیک داکینگ مولکولی می‌توان محل اتصال دو مولکول بر یکدیگر، شکل فضایی این جایگاه، انرژی لازم برای برهمکنش دو مولکول و شرایط لازم برای بهترین برهمکنش بین مولکولی را بررسی کرد. برای استفاده از داکینگ مولکولی محقق ساختارهای مولکولی موردنظر خود را از بانک‌های اطلاعاتی مولکولی استخراج می‌کند و با استفاده از نرم‌افزارهای مختلف داکینگ مولکولی را انجام می‌دهد.

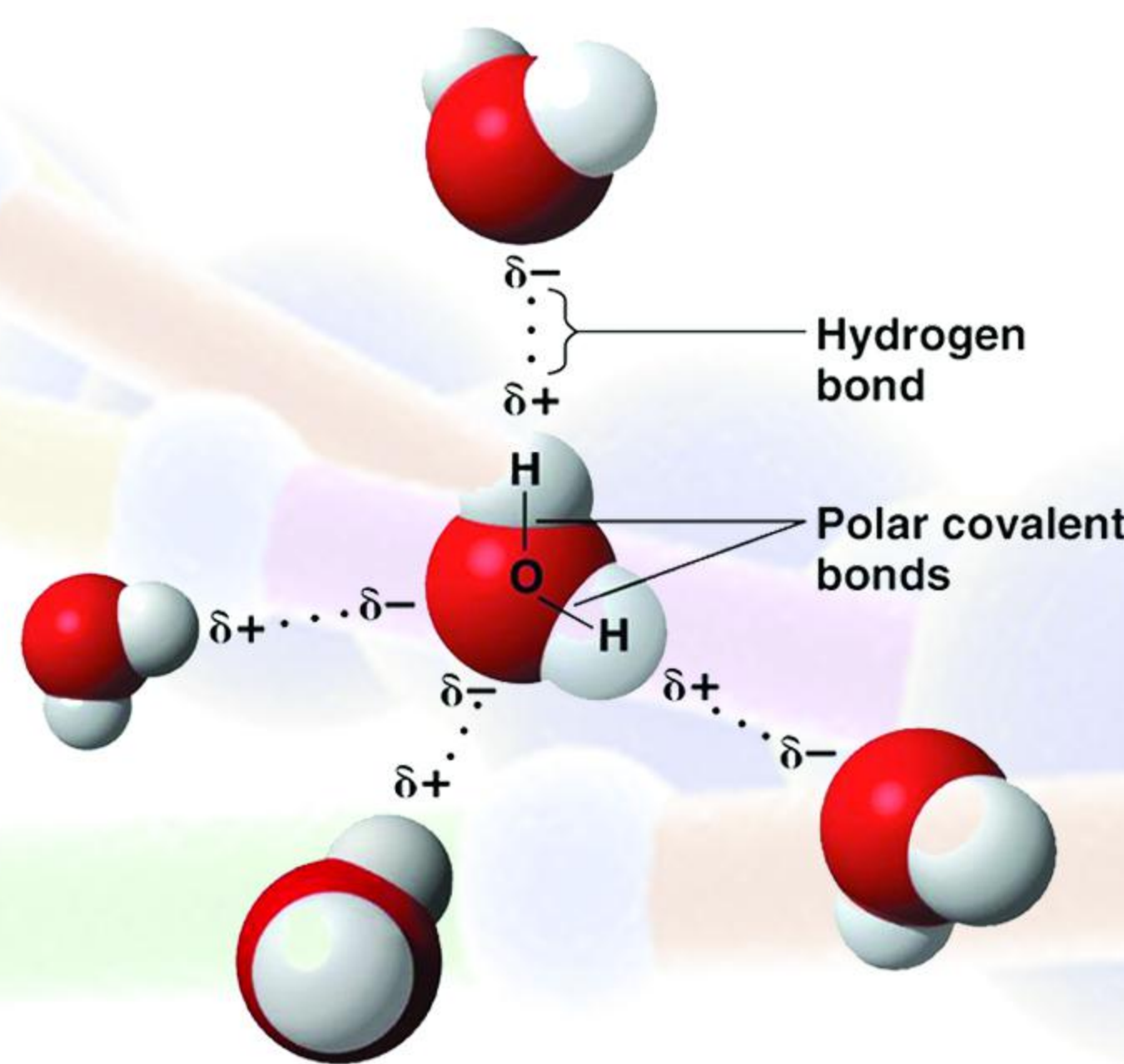
مهمترین سوالاتی که در یک پروژه داکینگ مولکولی مطرح می‌شود:

- ❖ آیا دو مولکول خاص می‌توانند با یکدیگر برهمکنش داشته باشند؟
- ❖ در چه شرایطی این دو مولکول بیشترین برهمکنش با کمترین سطح انرژی را با یکدیگر دارند؟
- ❖ آیا شکل فضایی دو مولکول مکمل یکدیگر است یا خیر؟ به عبارت دیگر آیا شکل فضایی دو مولکول، امکان برهمکنش با کمترین سطح انرژی را می‌دهد یا خیر؟
- ❖ آیا انرژی و بار الکترواستاتیک سطحی دو مولکول، با یکدیگر همخوانی دارد یا خیر؟



## پیوندهای مورد بررسی در داکینگ مولکولی

بین مولکول‌ها پیوندهای مختلفی شکل می‌گیرد که می‌توان آن‌ها را در داکینگ مولکولی مورد بررسی قرار داد. مهم‌ترین پیوند قابل بررسی در داکینگ، پیوند هیدروژنی است. سایر پیوندهای مورد بررسی شامل: پیوندهای واندروالسی، یونی و هیدروفوبیک و... است.



۱. سطح انرژی پایین‌تر برهمکنش، به معنای ثبات و پایداری بیشتر برهمکنش بین دو مولکول است



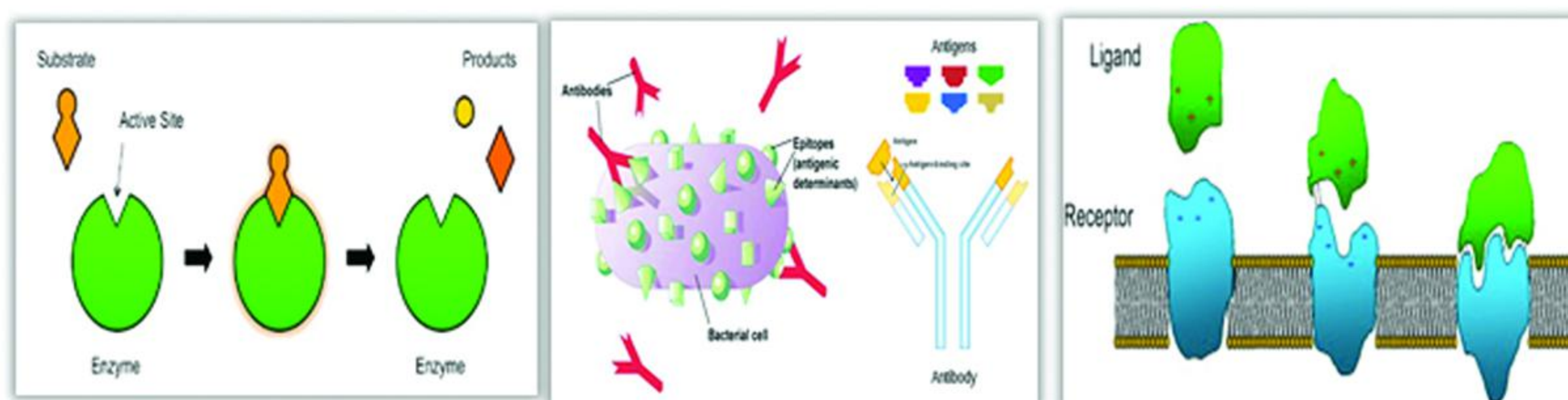
## مولکول‌های مورد بررسی در داکینگ مولکولی

داکینگ مولکولی به بررسی ساختار و ویژگی‌های ماکرومولکول‌های بسیار بزرگ یا ریزمولکول‌های کوچک می‌پردازد. این بررسی‌ها می‌تواند شامل مولکول‌های محیطی و یا ماکرومولکول‌های زیستی داخل بدن از جمله پروتئین‌ها، مولکول‌های DNA و... شود.

## شناسایی مولکولی

مولکول‌ها می‌توانند بر اساس شکل ظاهری یکدیگر را شناسایی کنند و بر یکدیگر تاثیر بگذارند. در حقیقت در صورت مکمل بودن شکل فضایی دو مولکول مختلف، آن‌ها می‌توانند همچون قطعات یک پازل به یکدیگر متصل شده و تاثیرات متقابل خودشان را اعمال کنند.

مثال‌های مختلف و آشنایی از این نحوه‌ی اتصال وجود دارد، مانند آنزیم-سوبسترا، آنتی‌ژن-آنتی‌بادی و یا اتصال لیگاند به رسپتور پروتئینی سطح سلول. به این فرآیند اتصال بر اساس شکل فضایی و ساختار مولکولی، شناسایی مولکولی گفته می‌شود.

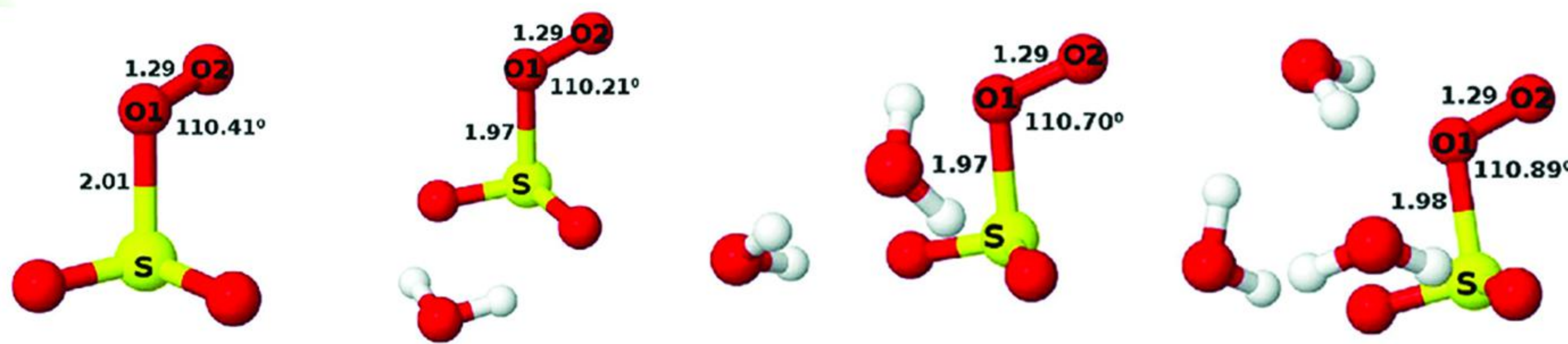


با شناسایی ساختار فضایی مولکول‌ها می‌توان مداخلات مختلفی در تشخیص بیماری‌ها و طراحی دارو انجام داد. به عبارت دیگر با شناخت شکل فضایی محل برهمکنش دو مولکول، می‌توان مولکول‌های جدیدی طراحی کرد که قابلیت اتصال و اعمال تاثیر دلخواه ما را داشته باشند. از مثال‌های عملی کاربرد این روش، می‌توان به اصلاحات دارویی و مقابله با مقاومت آنتی‌بیوتیکی اشاره کرد.

## عوامل موثر در داکینگ مولکولی

عوامل موثر بر داکینگ مولکولی به دو دسته کلی تقسیم می‌شوند:

۱. پارامترهای مولکولی: پارامترهای مولکولی موثر بر داکینگ که شامل طول پیوند و زاویه‌ی پیوندی می‌شود. پارامترهای بین مولکولی: این پارامترها شامل پیوندهای هیدروژنی، پیوندهای هیدروفوب، پیوندهای واندروالسی، پیوندهای دوقطبی و پیوندهای الکترواستاتیک می‌شود.



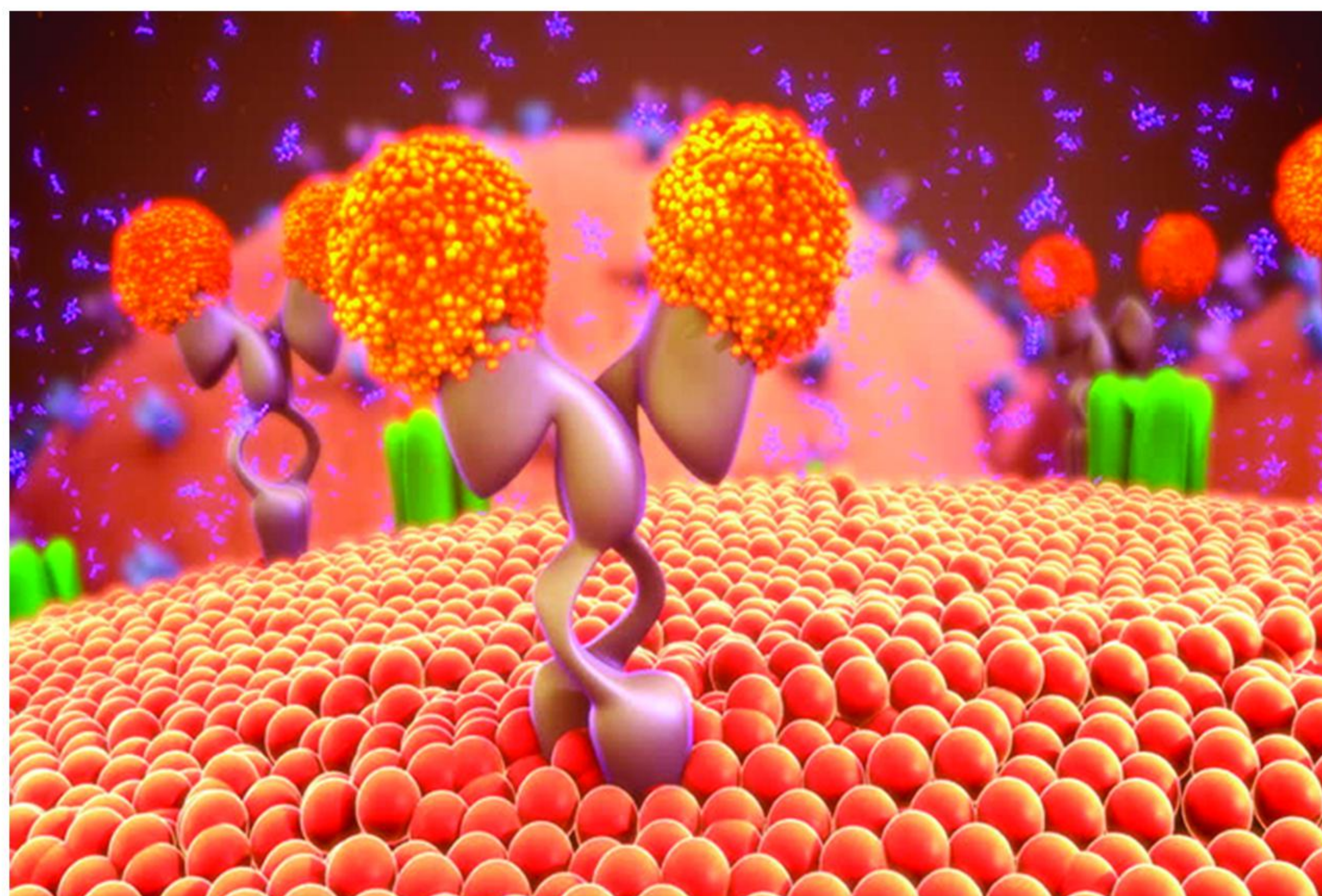
## نقش داکینگ مولکولی در علم داروسازی

علم داروسازی یکی از قدیمی‌ترین شاخه‌های علوم پزشکی است. هدف از طراحی دارو، ایجاد یک ترکیب شیمیایی در جهت حذف عامل بیماری‌زا یا توقف مسیر بیماری‌زایی است.

داکینگ مولکولی از پرکاربردترین روش‌های طراحی محاسباتی در داروسازی است. داکینگ با پیش بینی چگونگی انجام برهم‌کنش میان مولکول‌های دارویی و مولکول‌های زیستی به طراحی دارو کمک می‌کند.

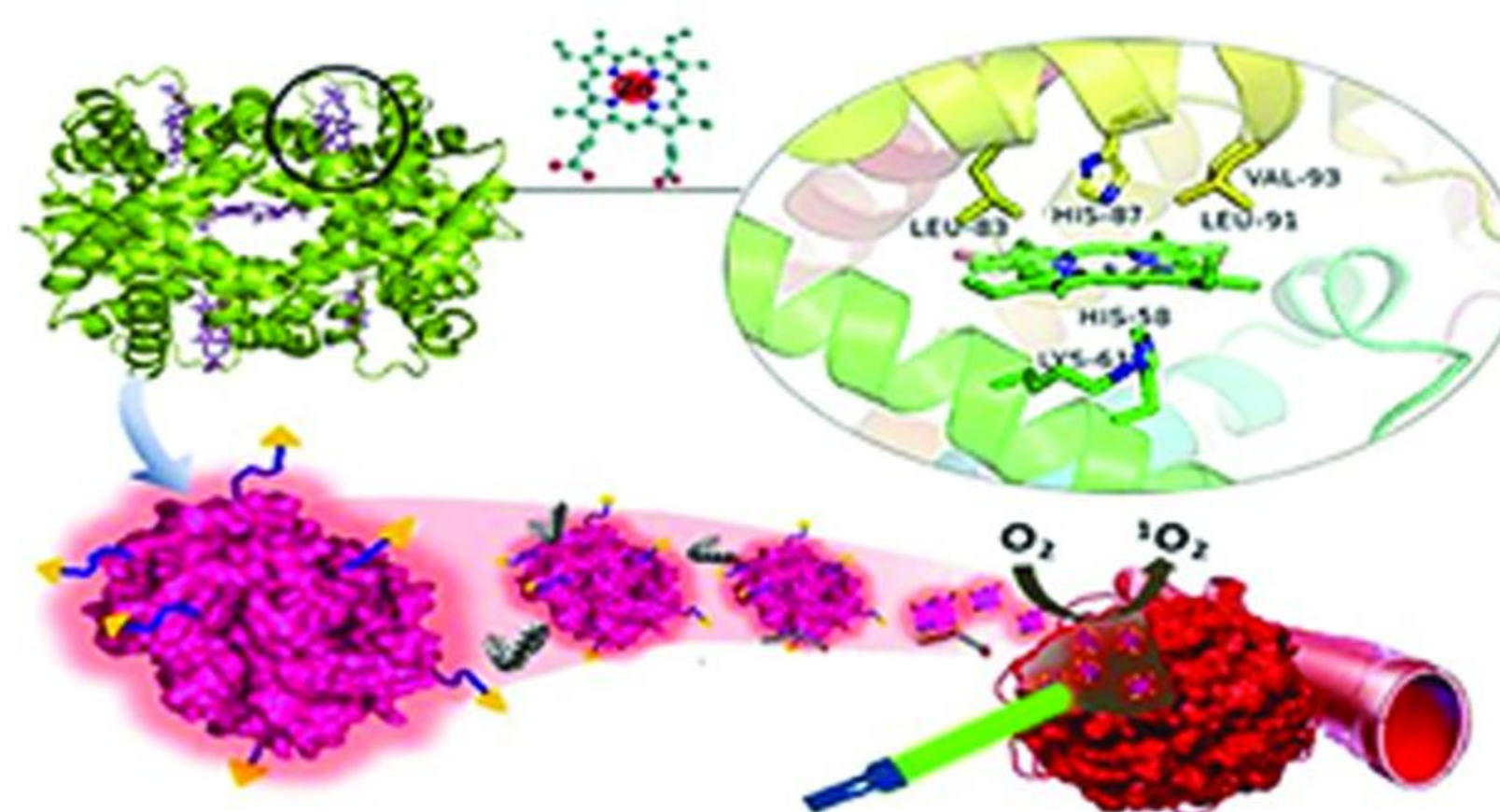
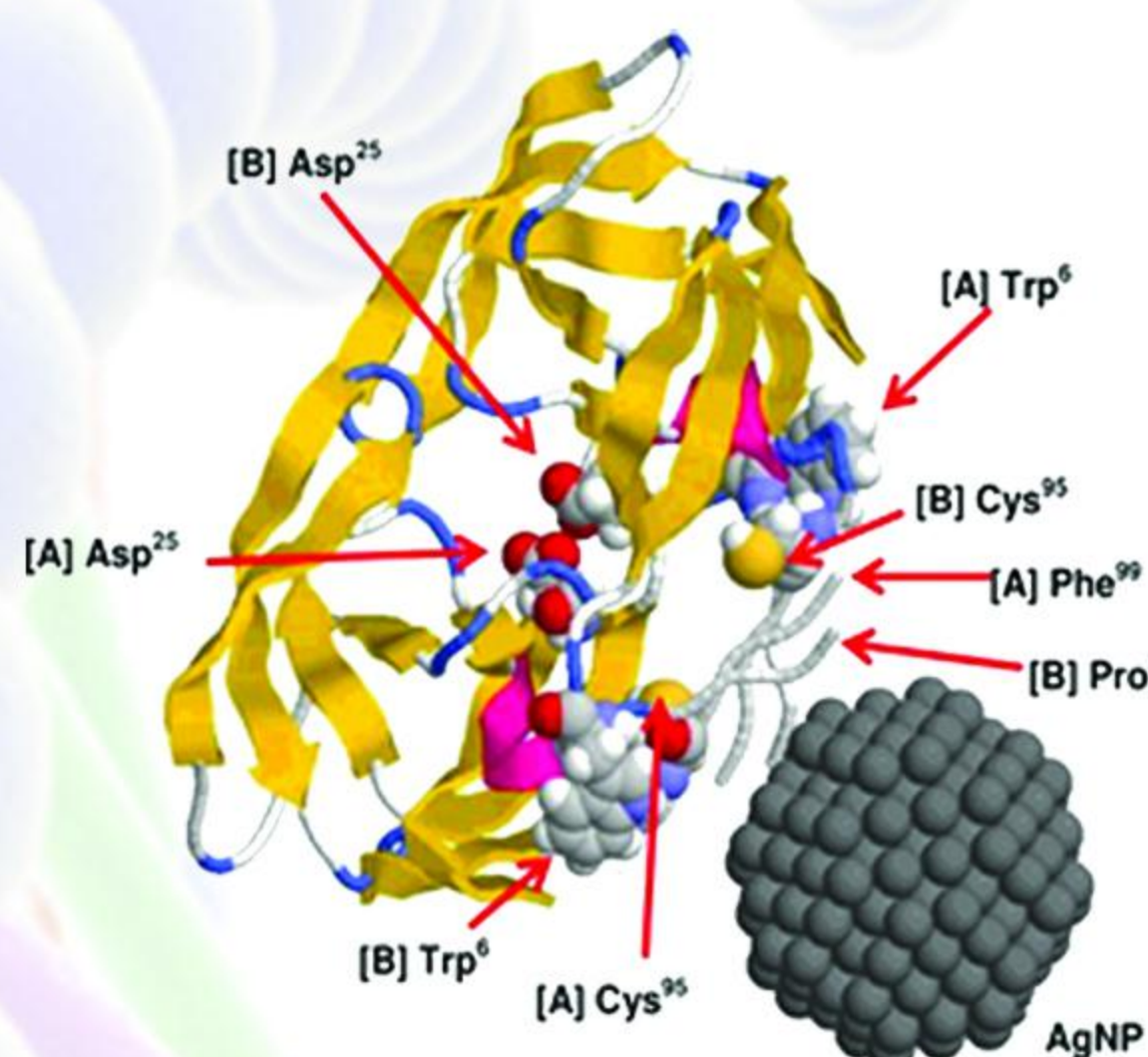
داکینگ همچنین از طریق غربالگری لیگاند یا کشف دارو به کمک کامپیوتر به محققین این امکان را می‌دهد که از میان بیش از ۱۰۰۰۰ مولکول دارویی موجود در بانک‌های اطلاعاتی مولکولی، بهترین مولکول دارویی جهت اتصال به یک مولکول بیماری‌زا را تشخیص دهند.

انجام این کار بدون کمک هوش مصنوعی کامپیوترها، ماه‌ها طول می‌کشد. فرآیند غربالگری به کمک داکینگ مولکولی، با حذف گزینه‌های نامناسب علاوه بر صرفه‌جویی در زمان، به صرفه‌جویی در هزینه‌ها در مرحله بعدی آزمایشات و کارآزمایی‌های بالینی هم کمک می‌کند.



## دایکینگ مولکولی و نانو مواد

امروزه فرآورده‌های حاصل از نانومواد کاربردهای وسیعی در صنایعی از جمله پوشاک، مواد شوینده و مواد ساختمانی دارند. کاربرد این نانومواد رو به افزایش است، به شکلی که در سالیان اخیر نانوداروها نیز به عرصه بهداشت و سلامت انسان وارد شده‌اند. این نانومواد می‌توانند به صورت دارو و یا به صورت سمی وارد بدن شوند و بر مولکول‌های زیستی تاثیر بگذارند. یکی از کاربردهای دایکینگ در بررسی برهم کنش مولکول‌های نانو بر مولکول‌های زیستی است.



## لیگاند- رسپتور

- لیگاند و رسپتور در دایکینگ به صورت قراردادی تعریف می‌شود:
- ❖ لیگاند: به مولکول محیطی دارویی، سمی و ... گفته می‌شود که بر یک مولکول گیرنده یا رسپتور تاثیر می‌گذارد. مثلاً سوبسترا
- ❖ رسپتور: به مولکول گیرنده‌ای گفته می‌شود که تحت تاثیر مولکول لیگاند قرار می‌گیرد. مثل گیرنده‌های سطحی سلول یا آنزیم
- ❖ با نزدیک شدن مولکول لیگاند به رسپتور (گیرنده)، مولکول لیگاند در محلی تحت عنوان **Binding Site** در مولکول رسپتور قرار می‌گیرد. مولکول لیگاند با زنجیره‌های اسید آمینه‌ای موجود در **Binding Site** برهم‌کنش برقرار می‌کند. به این برهم‌کنش، حالت قفل و کلید می‌گویند.
- ❖ توکسیکوفور: به بخشی از مولکول سمی که می‌تواند با ماکرومولکول زیستی وارد برهم‌کنش شود توکسیکوفور گفته می‌شود.
- ❖ فارماکوفور: به بخشی از مولکول دارویی که می‌تواند با ماکرومولکول‌های زیستی وارد برهم‌کنش شود فارماکوفور گفته می‌شود.
- ❖ جایگاه فعال<sup>۵</sup> یا جایگاه اتصال<sup>۶</sup>: به بخشی از ماکرومولکول زیستی گفته می‌شود که با فارماکوفور و یا توکسیکوفور<sup>۷</sup> وارد برهم‌کنش می‌شود.
- ❖ تمایل اتصال: به میزان تمایل یک جایگاه فعال به برهم‌کنش با یک مولکول دارویی یا سمی گفته می‌شود.

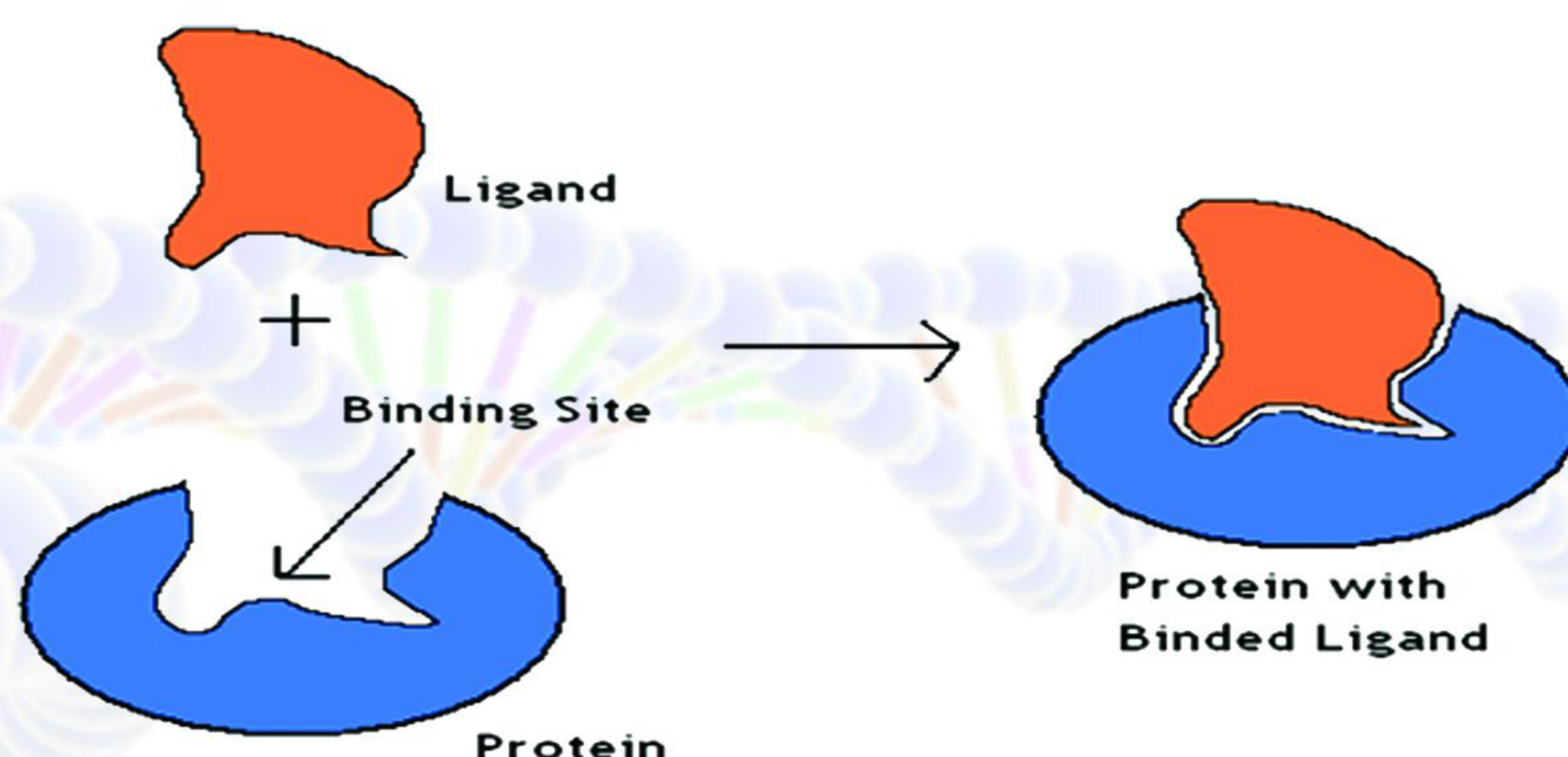




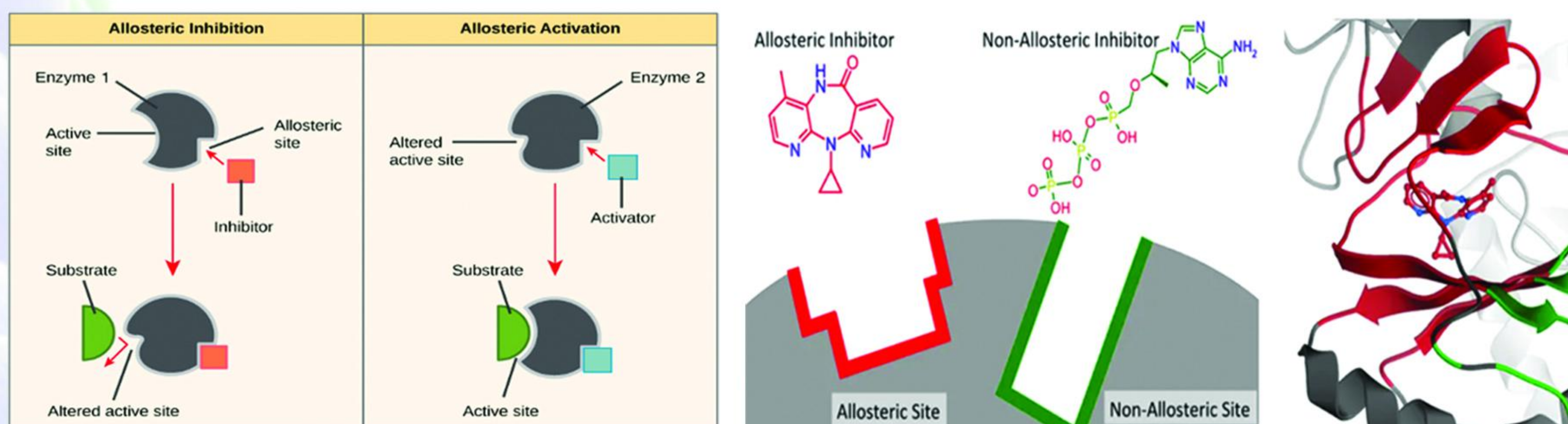
- ❖ حالت اتصال<sup>۱</sup>: به حالت‌های مختلف قرارگیری مولکول لیگاند در جایگاه فعال گفته می‌شود.
- ❖ همانطور که در بالا اشاره شد **Binding site** بخشی از مولکول گیرنده یا ماکرومولکول‌های زیستی است که با مولکول لیگاند یا محیطی وارد برهم کنش می‌شود.
- ❖ ساختار **Binding site** یا جایگاه فعال عمدتاً از آمینواسید تشکیل می‌شود و به دو بخش کلی تقسیم می‌شود:
  - بخش اول **Active Site Residues** که به آمینواسیدهای تشکیل دهنده ساختار جایگاه فعال گفته می‌شود. بخش دیگر، **Residue Chemical Activation Energy** یا **Catalytic Site** است که از آمینواسیدهایی تشکیل شده است که با مولکول لیگاند وارد برهم کنش و برقراری پیوند می‌شوند.
- ❖ در واقع آمینواسیدهای **Active site residue** ساختار فضایی لازم برای قرارگیری و شناسایی لیگاند بر مولکول گیرنده را فراهم می‌کنند و آمینواسیدهای **Catalytic site** انرژی و پیوند لازم جهت برهم کنش را فراهم می‌کنند.

## داکینگ مولکولی و نانو مواد

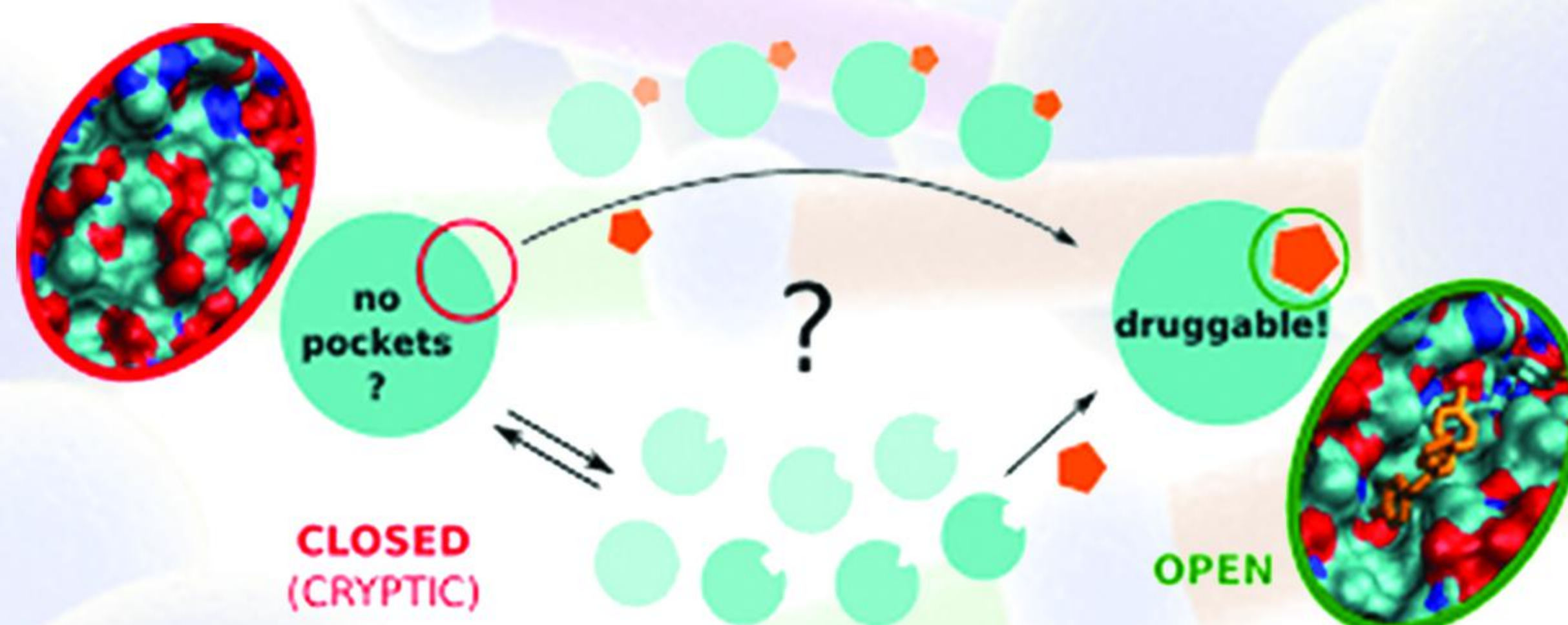
- ۱. **Classic binding site**: در این نوع اتصال مولکول لیگاند و جایگاه فعال گیرنده به صورت قفل و کلید و یا قطعات پازل شکل فضایی یکدیگر را کامل می‌کنند و از این طریق برهم کنش را صورت می‌دهند.



- ۲. **Allosteric binding site**: در این نوع جایگاه فعال، مولکول‌ها به اشکال فعال کننده یا مهار کننده به مولکول گیرنده متصل می‌شوند و از این طریق با تغییر جایگاه فعال اصلی، برهم کنش مولکولی اصلی را تسهیل و یا مهار می‌کنند.



- ۳. **Cryptic binding site**: در این نوع اتصال، جایگاه فعال در ابتدا وجود ندارد و پس از نزدیک شدن مولکول لیگاند به مولکول گیرنده، شکل فضایی و سه بعدی جایگاه فعال بر روی مولکول گیرنده ایجاد می‌شود.



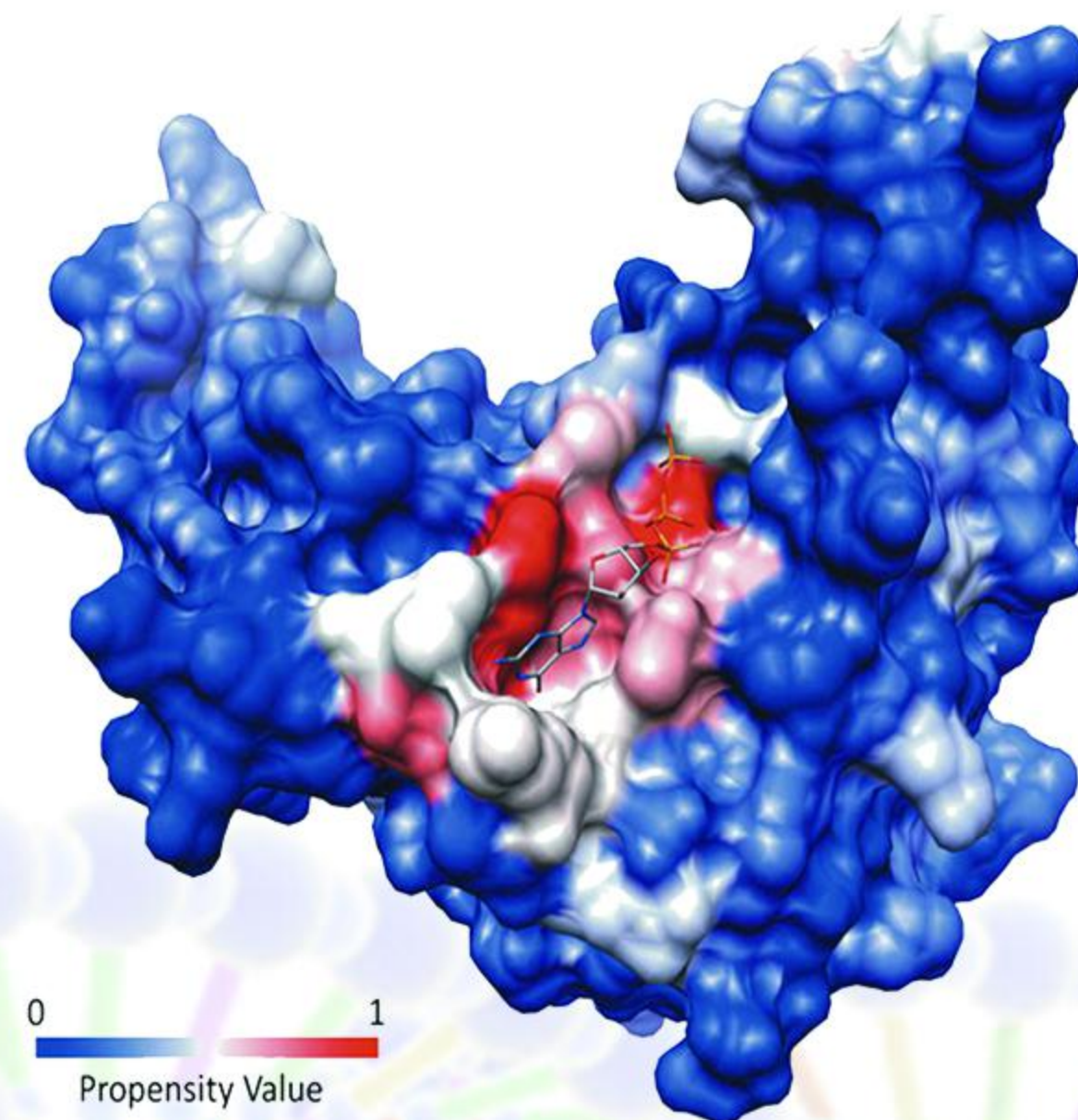


## خواص جایگاه فعال

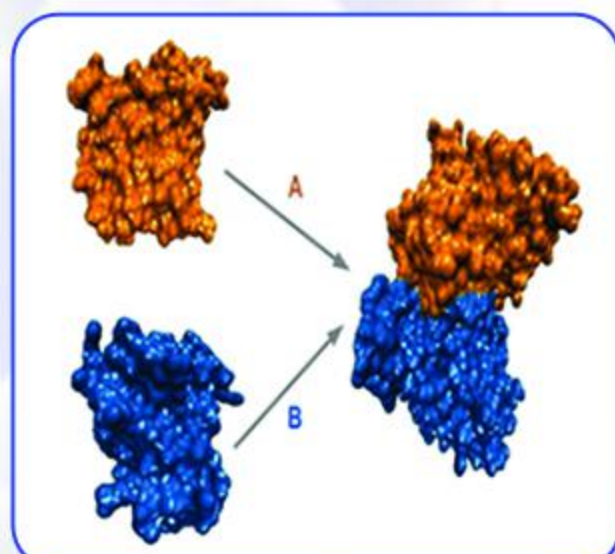
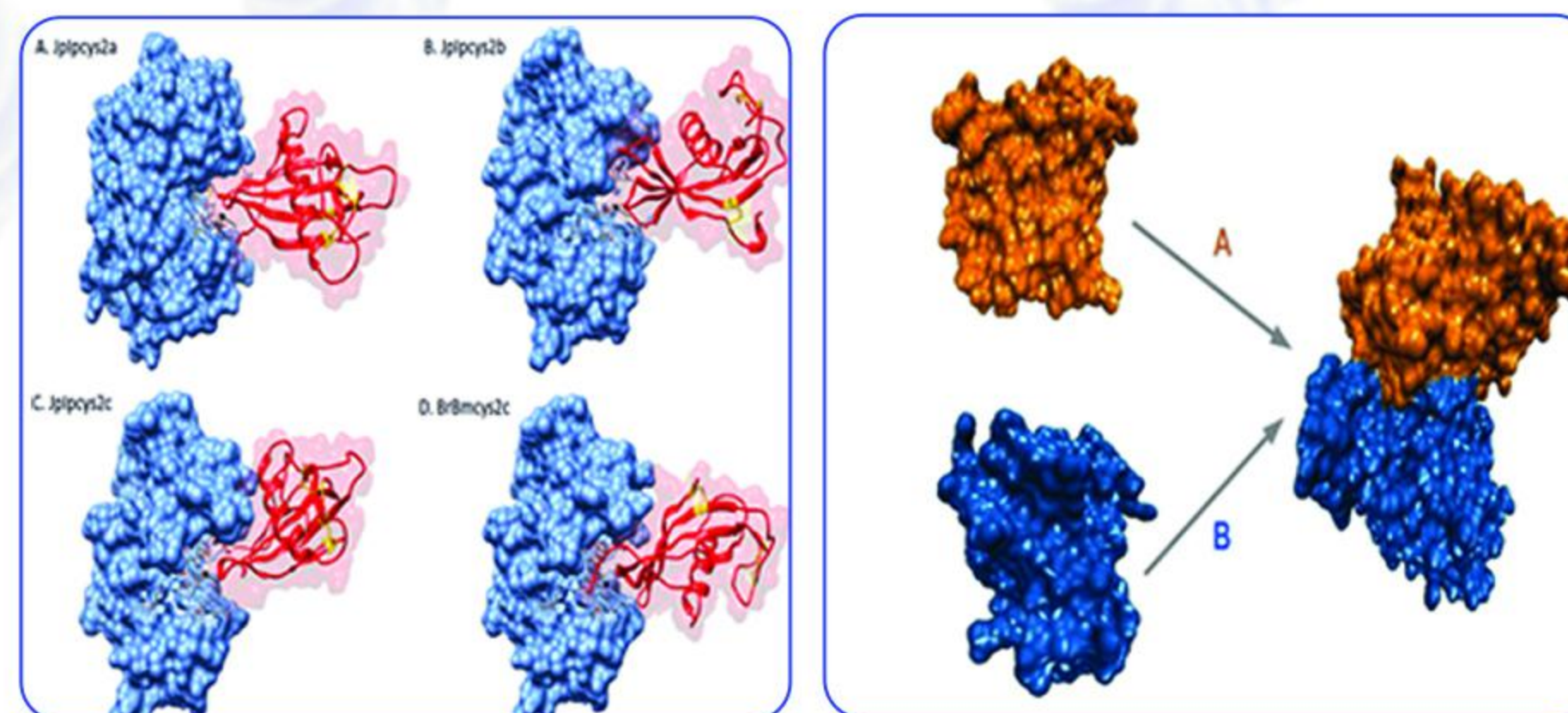
جایگاه اتصال معمولاً به شکل حفره‌هایی در سطح پروتئین و یا در اعماق پروتئین قرار دارد. شکل فضایی سه‌بعدی Binding site عمدتاً مکمل شکل فضایی مولکول لیگاند است. آمینواسیدهای موجود در جایگاه اتصال با مولکول لیگاند وارد پیوندهای مولکولی می‌شوند.

## دسته‌بندی داکینگ مولکولی بر اساس نوع مولکول‌ها

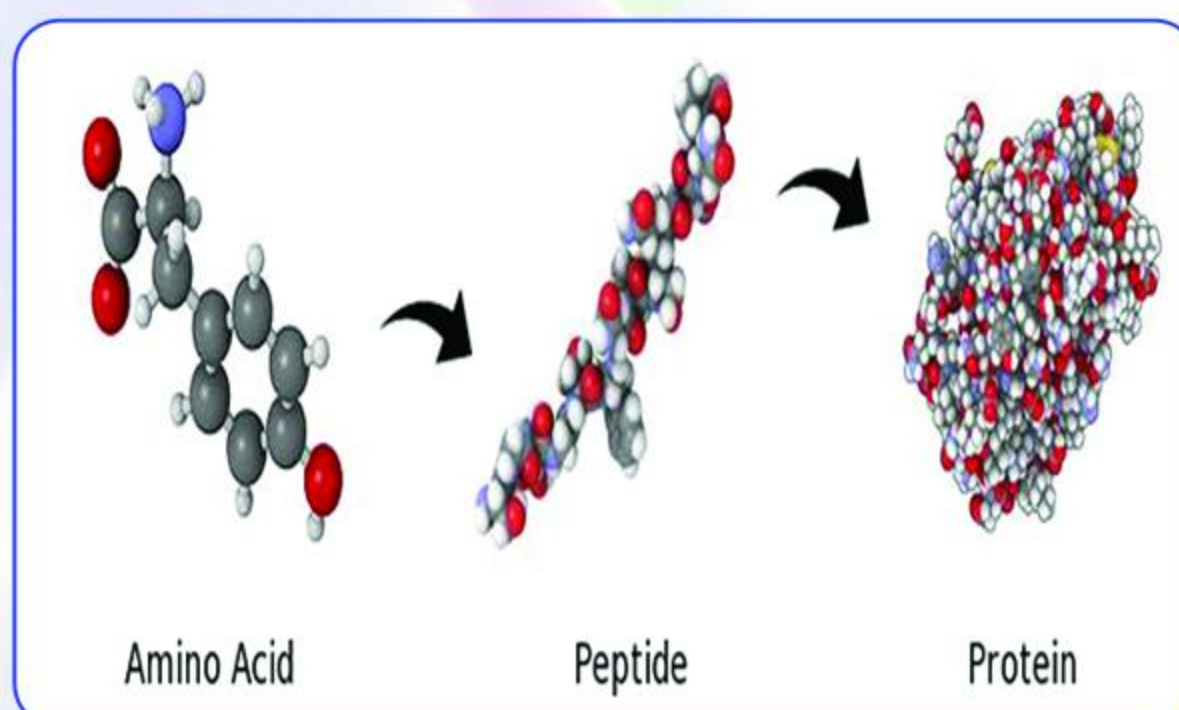
۱. **Protein-Ligand**: این نوع از داکینگ مولکولی برهم‌کنش میان مولکول‌های شیمیایی محیطی را با مولکول‌های پروتئینی بررسی می‌کند.



۲. **Protein-Protein**: این نوع از داکینگ به ارزیابی و بررسی برهم‌کنش میان دو مولکول پروتئینی می‌پردازد.

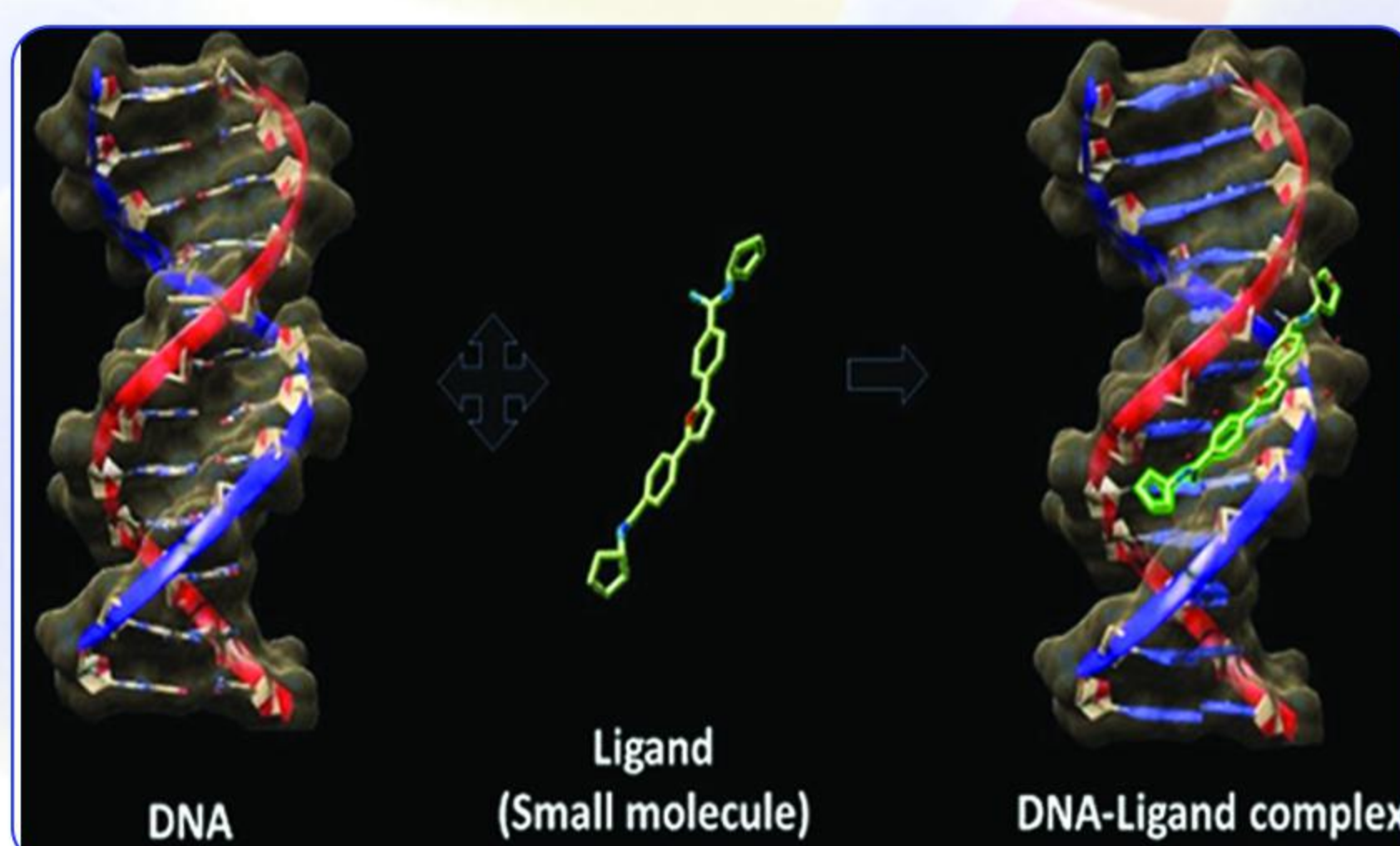


۳. **Protein-DNA**: به بررسی محل قرارگیری یک **Transcription factor** بر روی **DNA** می‌پردازد.



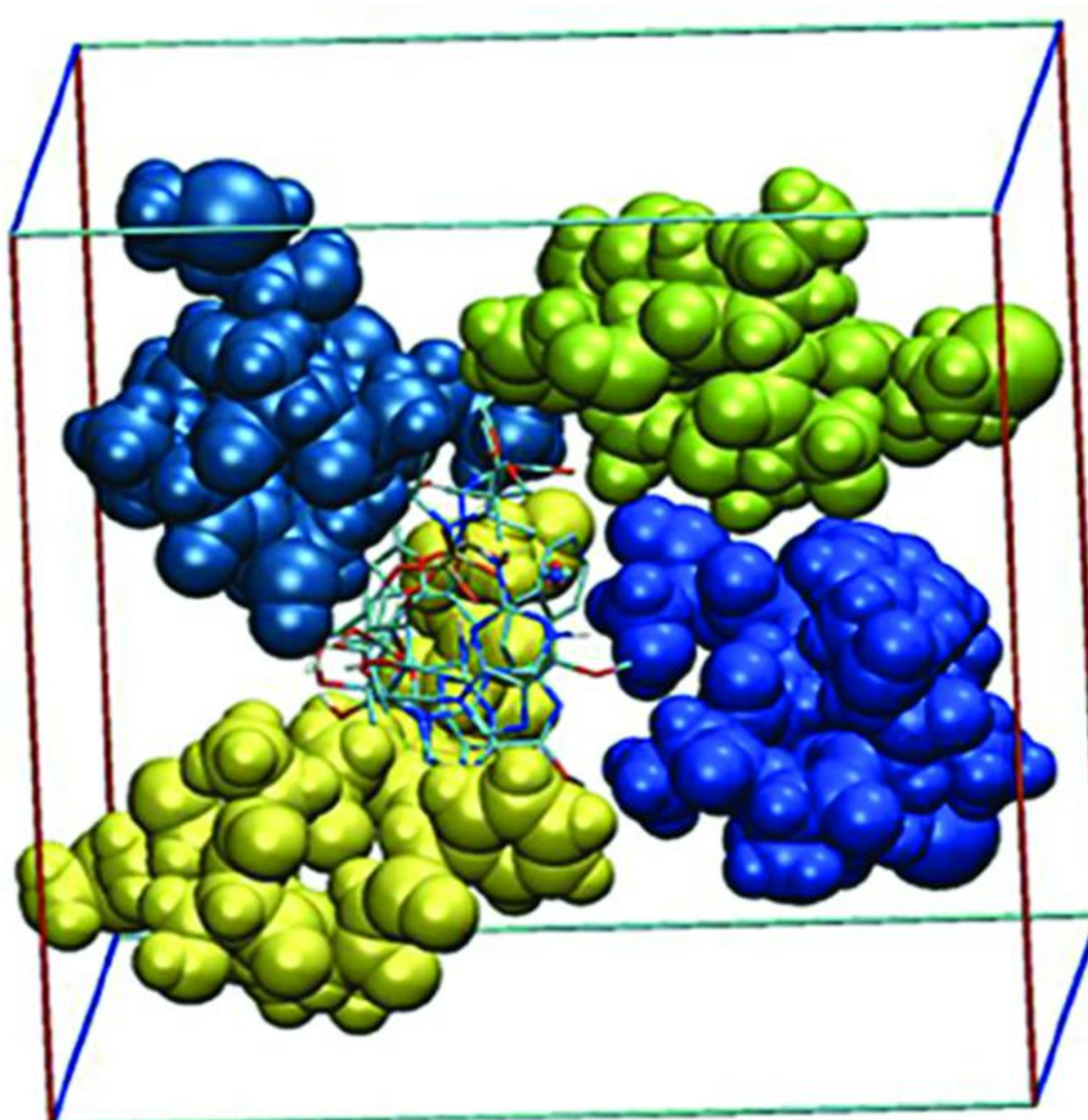
۴. **Protein-peptide**: از این روش برای طراحی و تولید داروهای ضدویروسی که عمدتاً از یک تا چند اسید آمینه تشکیل شده‌اند استفاده می‌شود.

۵. **DNA-Ligand**: از این روش برای طراحی و تولید دارو بر علیه انواع سرطان‌ها استفاده می‌شود. مثلاً تاثیر مولکول سیس‌پلاتین بر DNA سلول سرطانی و توقف تکثیر آن

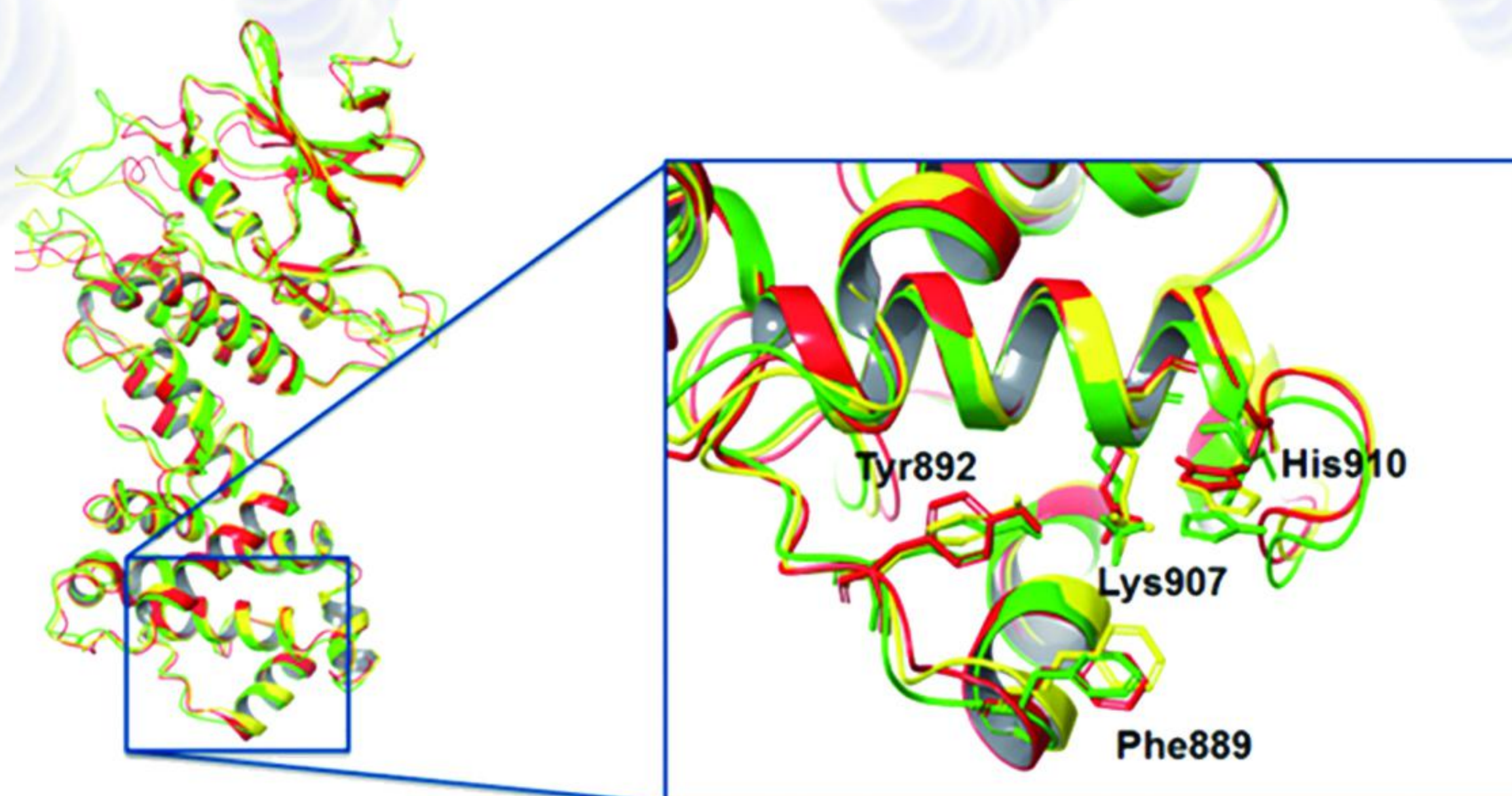


## دسته‌بندی داکینگ مولکولی بر اساس جایگاه اتصال

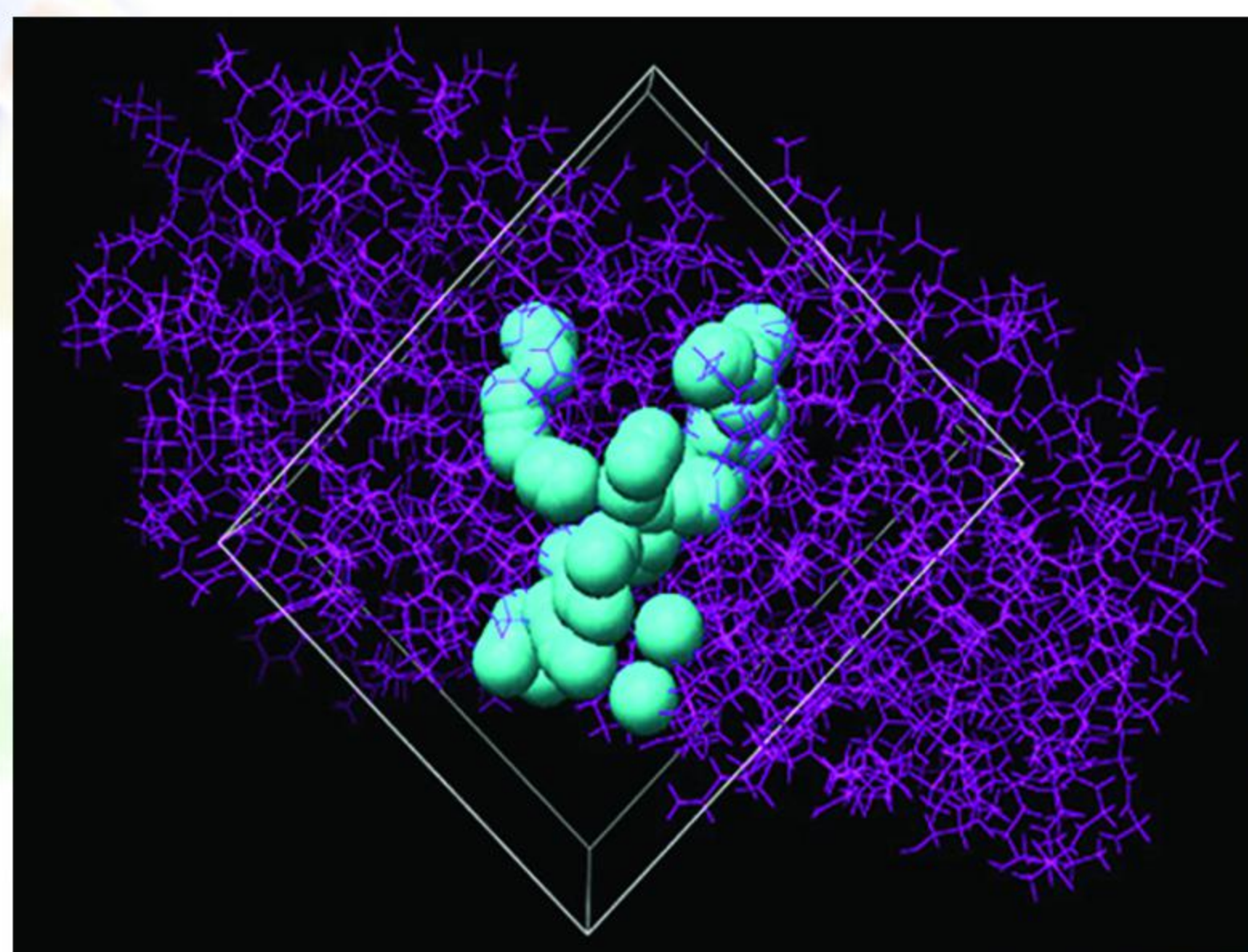
۱. **Blind Docking**: داکینگ کور یا **Blind Docking** به داکینگ گفته می‌شود که در آن جایگاه فعال مولکول گیرنده مشخص نباشد. بنابراین کل سطح مولکول پروتئین مورد جست‌وجو قرار می‌گیرد. قابل انتظار است که این روش وقتگیر بوده و از دقت کمتری برخوردار است.



۲. **Site Specific Docking**: در این روش جایگاه فعال مدنظر محقق مشخص است و در زمانی کوتاه‌تر و با دقتی به مراتب بالاتر داکینگ انجام می‌شود. در پژوهش‌ها عمدتاً از روش دوم استفاده می‌شود.



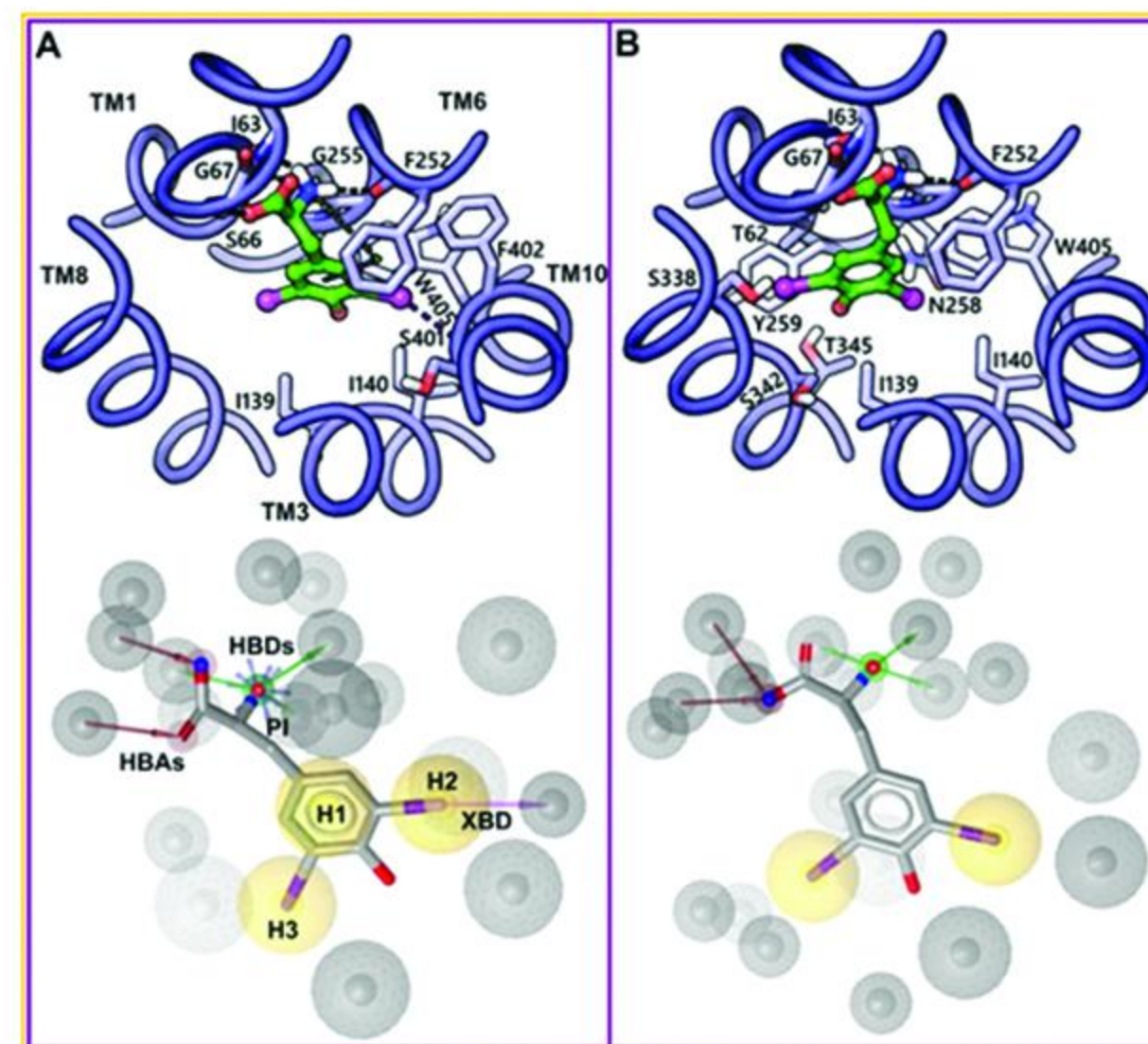
۳. **GRID Box**: یا جعبه درجه‌بندی شده ابزاری برای مشخص کردن ناحیه‌ای از مولکول گیرنده است که جایگاه فعال یا جایگاه اتصال در آن قرار گرفته‌است و محقق قصد دارد که داکینگ لیگاند و گیرنده در آن قسمت انجام دهد.



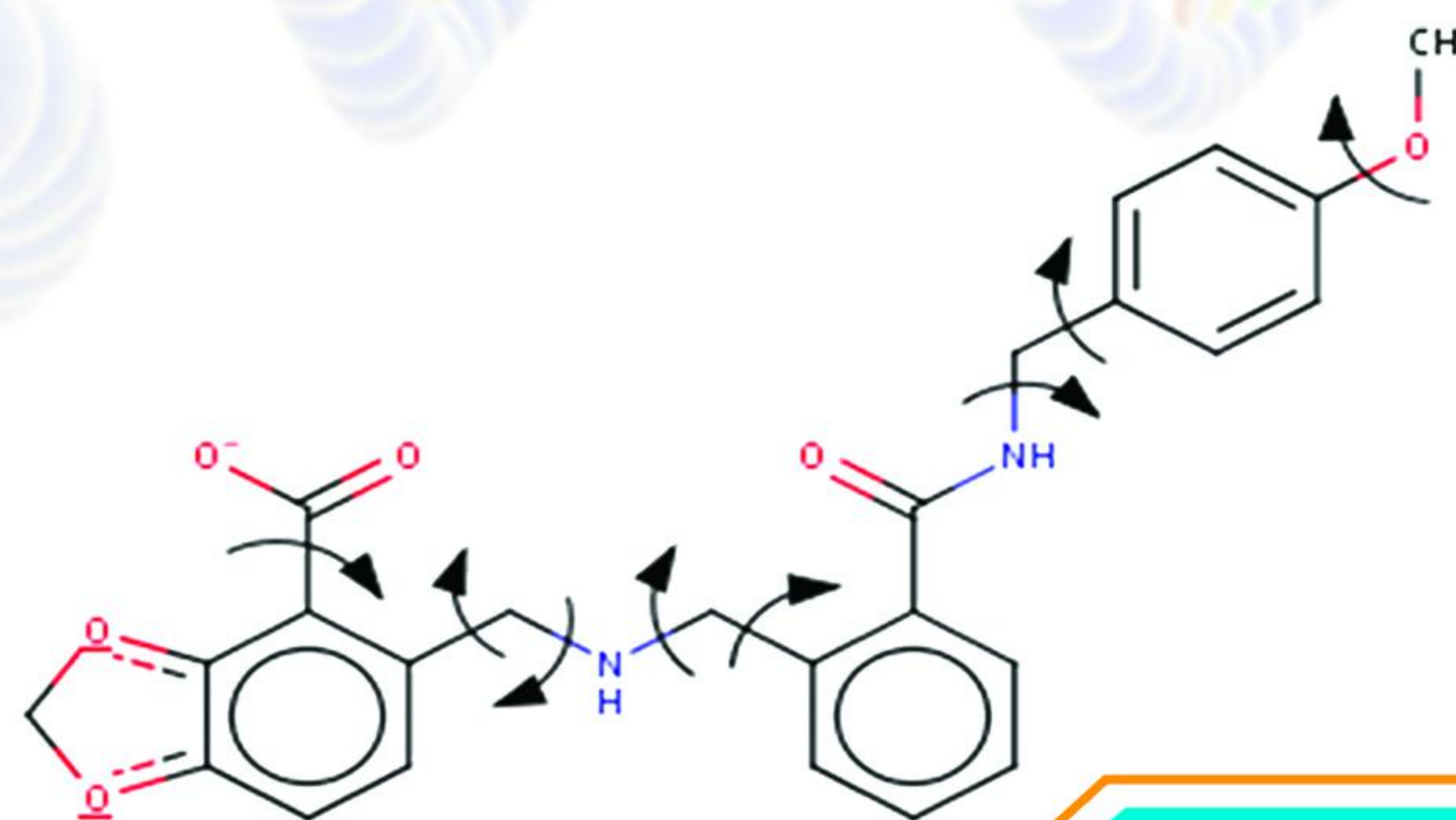


## اصطلاح POSE

همانطور که اشاره شد، به حالت‌های مختلف قرارگیری مولکول لیگاند در جایگاه اتصال مولکول رسپتور POSE گفته می‌شود. در داکینگ مولکولی هدف ما یافتن بهترین حالت فضایی قرارگیری مولکول لیگاند در جایگاه اتصال است. بهترین POSE یا حالت قرارگیری حالتی است که کمترین سطح انرژی و بیشترین پایداری را دارد.



مولکول‌های لیگاند و گیرنده دائماً در موقعیتی ثابت و پایدار نیستند. مولکول‌های لیگاند با چرخش حول Rotatable bonds و مولکول‌های رسپتور بر اساس تغییر شکل زنجیره‌های آمینواسیدی خود تغییر شکل می‌دهند. مولکول لیگاند می‌تواند با کمک Rotatable bond ها و تغییر جهت آن‌ها، حالت‌های قرارگیری مختلف را به خود گرفته و کمپلکس تشکیل شده در بهینه‌ترین حالت با کمترین سطح انرژی قرار می‌گیرد.



## دسته بندی داکینگ بر اساس حرکت مولکول ها

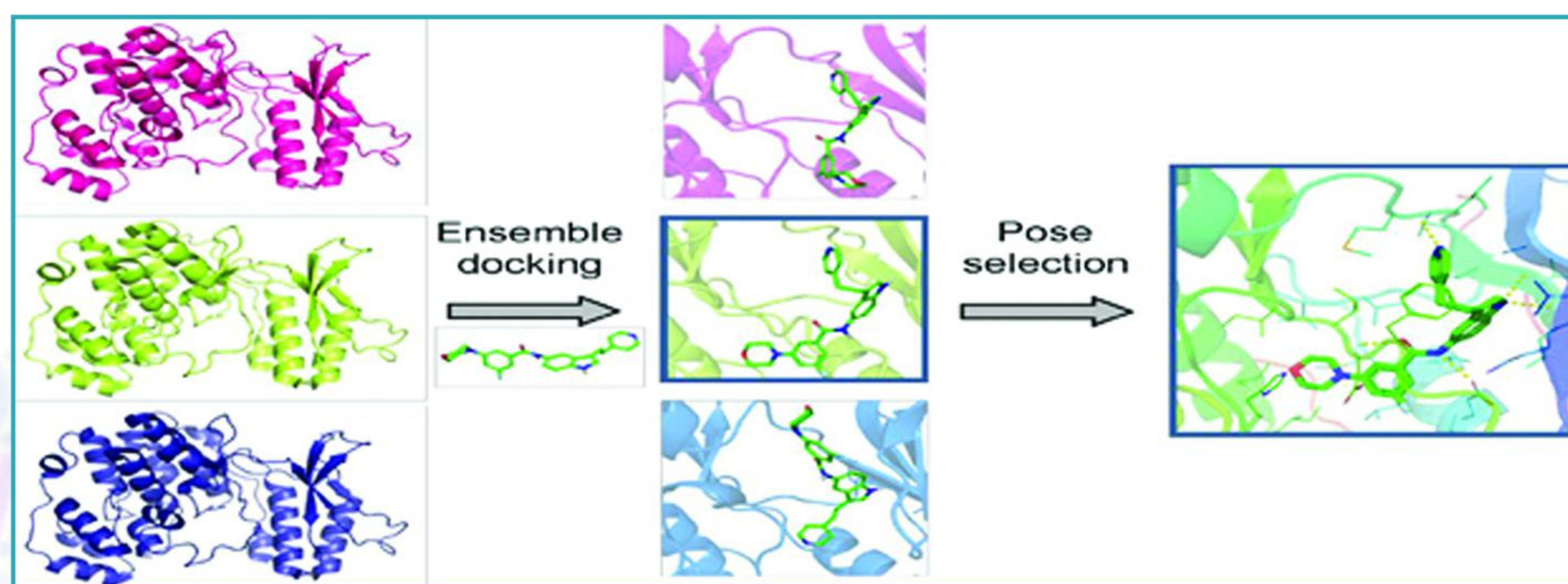
۱. **Rigid Receptor-Rigid Ligand**: یعنی حالتی که در آن مولکول لیگاند و رسپتور را ثابت و بدون تغییر در نظر گرفته می‌شوند. از این روش در مواقعی که زنجیره‌های آمینواسیدی و گروه‌های عاملی مشخص نباشد می‌توان استفاده کرد. این روش از سرعت بالا اما دقت کمی برخوردار است.
۲. **Rigid Receptor- Flexible Ligand**: این روش رایج‌ترین حالت مورد استفاده در داکینگ مولکولی است. در این روش مولکول رسپتور را ثابت و مولکول لیگاند را متغیر و در حال چرخش در نظر گرفته می‌شوند.
۳. **Flexible Receptor-Flexible Ligand**: دقیق‌ترین روش انجام داکینگ مولکولی است. در این روش هم مولکول لیگاند و هم رسپتور را متغیر در نظر می‌گیرند و چرخش‌های احتمالی باندها و زنجیره‌های آمینواسیدی را در نظر گرفته می‌شود. خود این روش به دو دسته تقسیم می‌شود:
  - آ) در نظر گرفتن انعطاف‌پذیری کل مولکول
  - ب) در نظر گرفتن انعطاف‌پذیری جایگاه فعال

## شرایط لازم برای برهم‌کنش رسپتور-لیگاند در داکینگ

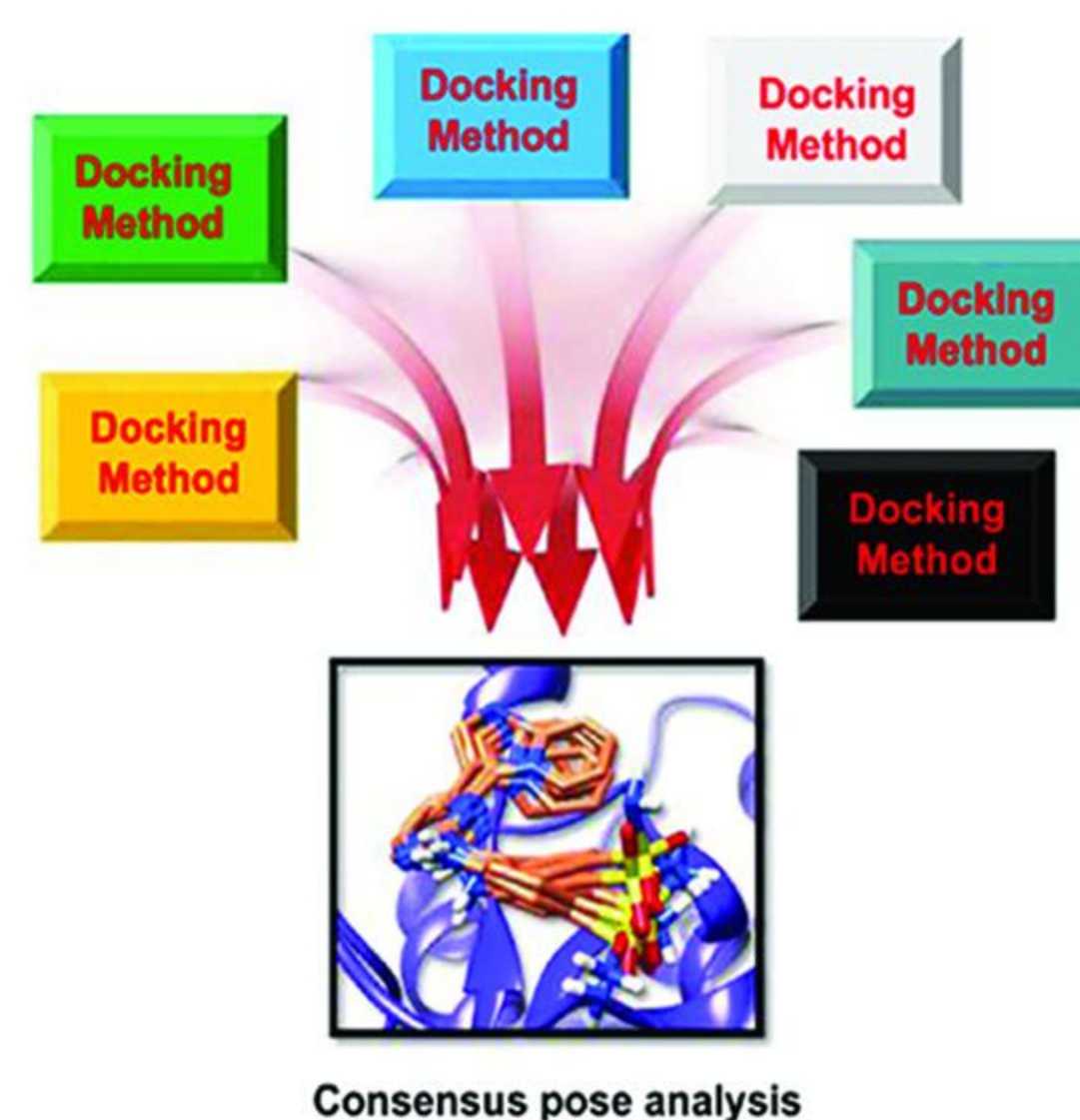
مولکول‌های رسپتور و لیگاند باید از نظر شکل فضایی مکمل یکدیگر باشند. بار الکتریکی این دو مولکول باید از نظر گیرندگی و دهنده‌گی الکترون مکمل باشد. لازم است که مولکول‌ها شرایط مناسب از نظر تشکیل پیوندهای هیدروژنی یا هیدروفوب با یکدیگر را دارا باشند. چیدمان اتم‌های دو مولکول نیز باید به صورتی باشد که به تشکیل پیوندهای هیدروژنی کمک کند.



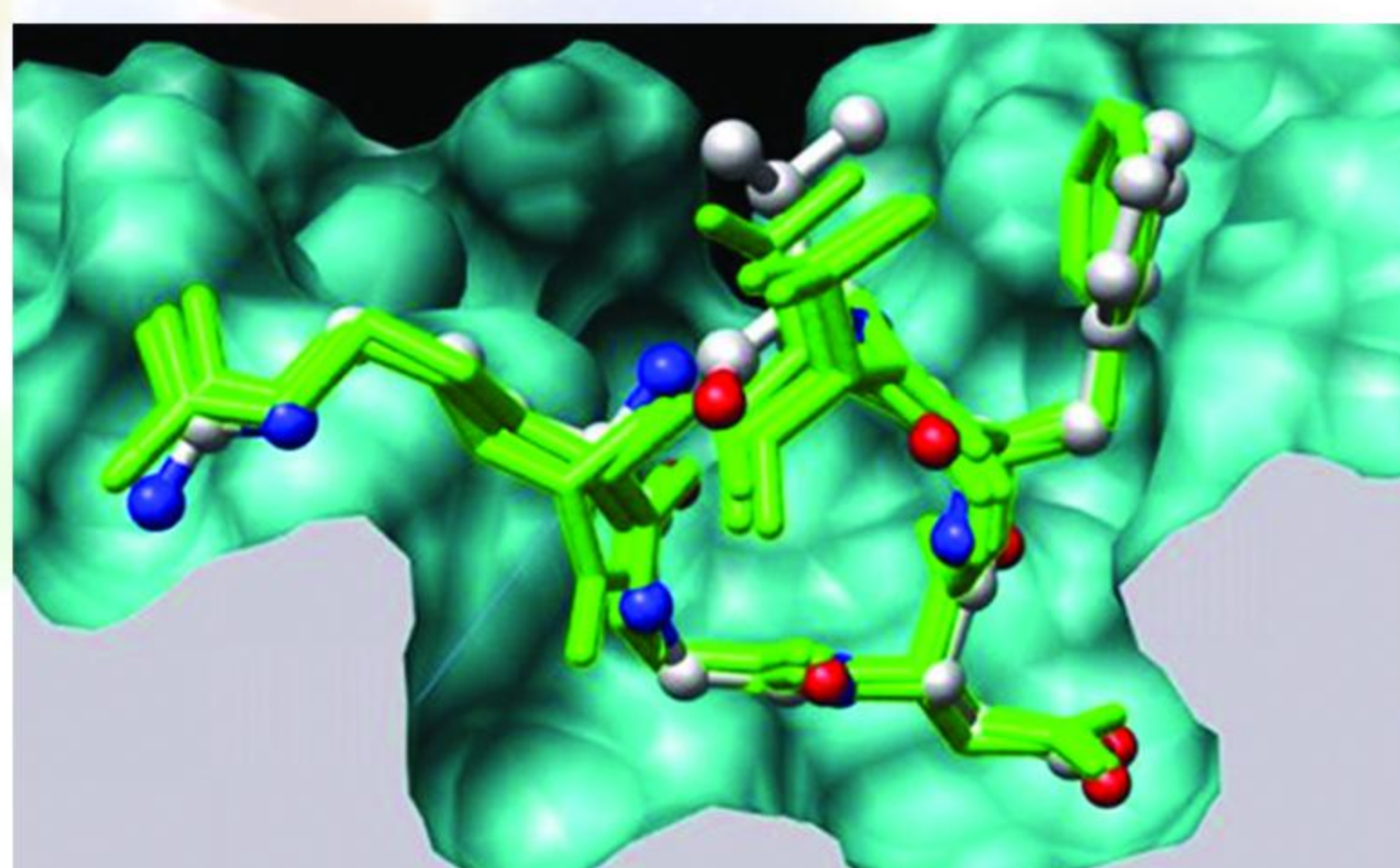
۱. **Ensemble Docking** یا داکینگ تجمعی: برای انجام داکینگ مولکولی، در ابتدا لازم است که ساختار مولکولی پروتئین رسپتور مورد نظر را از بانک‌های اطلاعاتی جهانی مثل دیتابیس PDB استخراج کرد. ساختارهای موجود در این بانک‌های اطلاعاتی در حقیقت ساختارهایی لحظه‌ای هستند. یعنی ساختاری که مولکول پروتئینی در لحظه انجام کریستالوگرافی داشته است. اما مولکول پروتئینی در لحظات مختلف ساختار متغیری را به خود می‌گیرد. این محدودیت منجر به کاهش دقت پروژه داکینگ مولکولی می‌شود. برای کاهش این محدودیت و افزایش اعتبار نتایج می‌توان از روش داکینگ تجمعی استفاده کرد. در حقیقت در این روش محقق با استفاده از شبیه‌سازهای دینامیک مولکولی **Conformation** های مولکولی یا شکل‌های مختلف مولکول در بازه‌های زمانی مختلف را در نظر می‌گیرد و بهترین **Conformation** را انتخاب می‌کند. اگرچه اجباری به استفاده از این روش نیست اما منجر به افزایش اعتبار و دقت پروژه داکینگ می‌شود.



۲. **Consensus Docking**: در این حالت پژوهشگر از روش‌های مختلف و نرم افزارهای مختلف برای انجام یک پروژه داکینگ استفاده می‌کند و در پایان نتایج را با هدف رسیدن به دقیق‌ترین و بهینه‌ترین روش مقایسه می‌کند.



۳. **Self-Docking** یا **Re-Docking**: داکینگ مجدد یکی از روش‌های بالابردن دقت و اعتبار پروژه داکینگ است. در این روش پس از دریافت ساختار متصل لیگاند به رسپتور از بانک‌های اطلاعاتی، پژوهشگر اقدام به جداسازی و بررسی مجزای هر کدام از آن دو مولکول می‌کند. پس از داکینگ جداگانه بر روی هر یک، با هدف رسیدن به پایدارترین حالت اتصال با ساختار متصل اولیه، نتایج مقایسه و ارزیابی می‌شود.





مهم‌ترین نرم‌افزارهای رایگان مورد استفاده برای  
داکینگ پروتئین-لیگاند و پروتئین-پپتید

اصلی‌ترین دیتابیس‌های مورد استفاده در داکینگ

AUTODOCK
AUTODOCK VINA
DOCK
ARGUS LAB
SWISS DOCK

PubChem
Zinc 15
Drug Bank
PDB
SwissADME
PAS Online
Uniport
SwissTargetPrediction
Kegg

پرکاربردترین نرم‌افزارهای مورد استفاده برای انجام داکینگ پروتئین-پروتئین

ClusPro
HEX
HADDOCK
ZDOCK

تعدادی از وب سرورهای با دقت برای انجام داکینگ مولکولی

SWISS DOCK
ZDOCK
HEX

■ در فصول آینده توضیحات کاربردی در رابطه با نرم‌افزارهای مورد استفاده و دیتابیس‌ها ارائه خواهد شد.

مراحل انجام داکینگ مولکولی به طور خلاصه

- ۱. آماده سازی رسپتور و لیگاند:
- در این مرحله با استفاده از دیتابیس‌های موجود، لیگاند و پروتئین رسپتور مورد نظر دریافت می‌شود.
- ۲. بررسی Conformation های مختلف لیگاند و رسپتور
- ۳. اختصاص امتیاز به Conformation های مختلف
- ۴. محاسبه ی انرژی Conformation های مختلف
- ۵. تعیین Conformation با کمترین انرژی (مطلوب‌ترین حالت)

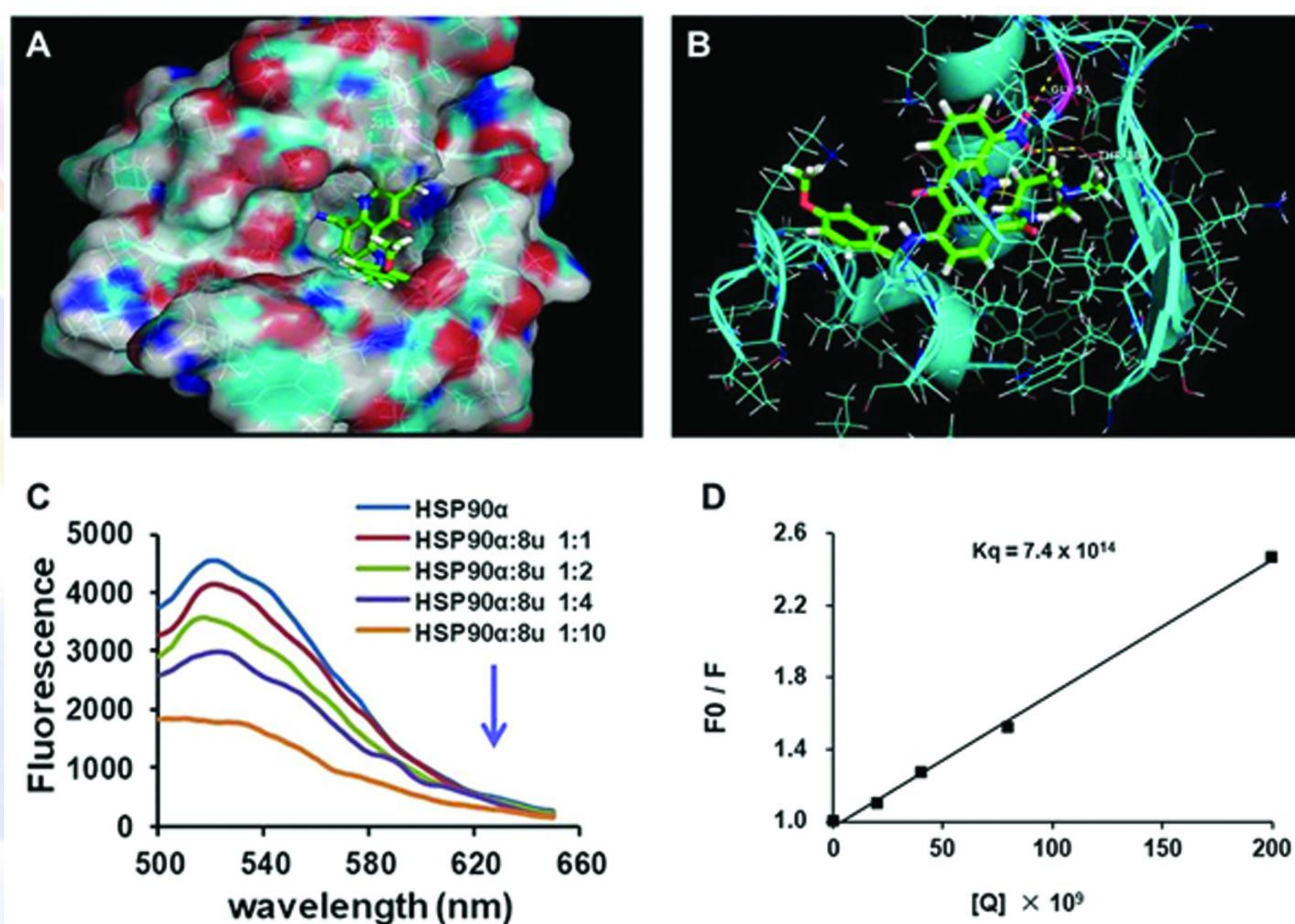
این الگوریتم ها به ارزش گذاری Conformation های مختلف بر اساس سطح انرژی کمک می کنند. طرز کار هر الگوریتم امتیازدهی بر مبنای نوع نرم افزار استفاده شده متفاوت با یکدیگر است. این ارزش گذاری ها بر اساس فاکتورهای از جمله انرژی برهم کنش، انرژی آزاد برهم کنش، ثابت اتصال، انرژی انحلال و موارد دیگری است.

الگوریتم های مختلف امتیازدهی:

۱. روش جست و جوی جامع
۲. روش آنلینگ
۳. روش مونت کارلو
۴. روش ژنتیک
۵. روش لانه مورچه
۶. روش لامارکین

## جمع بندی کاربرد داکینگ

۱. مقابله با مقاومت های دارویی  
بسیاری از باکتری ها از ایجاد لیگاندهای رقابتی جهت اتصال به آنتی بیوتیک ها و کاهش اثر آنها استفاده می کنند. داکینگ مولکولی می تواند با طراحی و تولید آنتی بیوتیک های بدون قابلیت اتصال به آنزیم رقابتی باکتری، اثر مقاومت آنتی بیوتیکی را خنثی کنند.
۲. انجام آزمایشات مختلف با کمترین هزینه  
محیط نرم افزاری استفاده شده در فرآیند داکینگ مولکولی این امکان را می دهد که با کمترین هزینه محیط های مختلف آزمایشگاهی را شبیه سازی کرده و انواع بسیار گسترده ای از مولکول ها را بررسی کرد.
۳. ویرایش مولکول یا سنتز مولکول جدید (آنالوگ)  
داکینگ مولکولی امکان ویرایش و یا ساخت مولکول های جدیدی را ایجاد می کند. مولکول هایی که کاربردهای بسیار مختلفی در صنایع و علوم پزشکی دارند.
۴. بررسی گرایش مولکول های دارویی به رسپتورهای مختلف  
یکی دیگر از کاربردهای داکینگ مولکولی بررسی میزان گرایش به برهم کنش مولکول های مختلف محیطی و یا ساخته شده (آنالوگ) در مجاورت مولکول های زیستی است.





# Journal of Healthy Life

Issue 5 \_ Date of publication: January 2023

- **Address: Kurdistan University of Medical Sciences**
- **Faculty of Health.**
- **Chairperson: Hamzeh Salehzadeh**
- **Editor in chief: Dr. Behzad Shahmoradi**
- **Editorial board: Serveh Fardi, Iman Cheraghi, Negar Zamani  
Shirko Nasser, Hady Mohammadi, Shahrokh Ebncrasoli**





## Introduction

This issue of the magazine is the introduction section of a book with the same title, written by Hamze Salehzadeh and colleagues that teach all the theoretical and practical concepts required for the implementation of a .molecular docking project in simple language and systematic

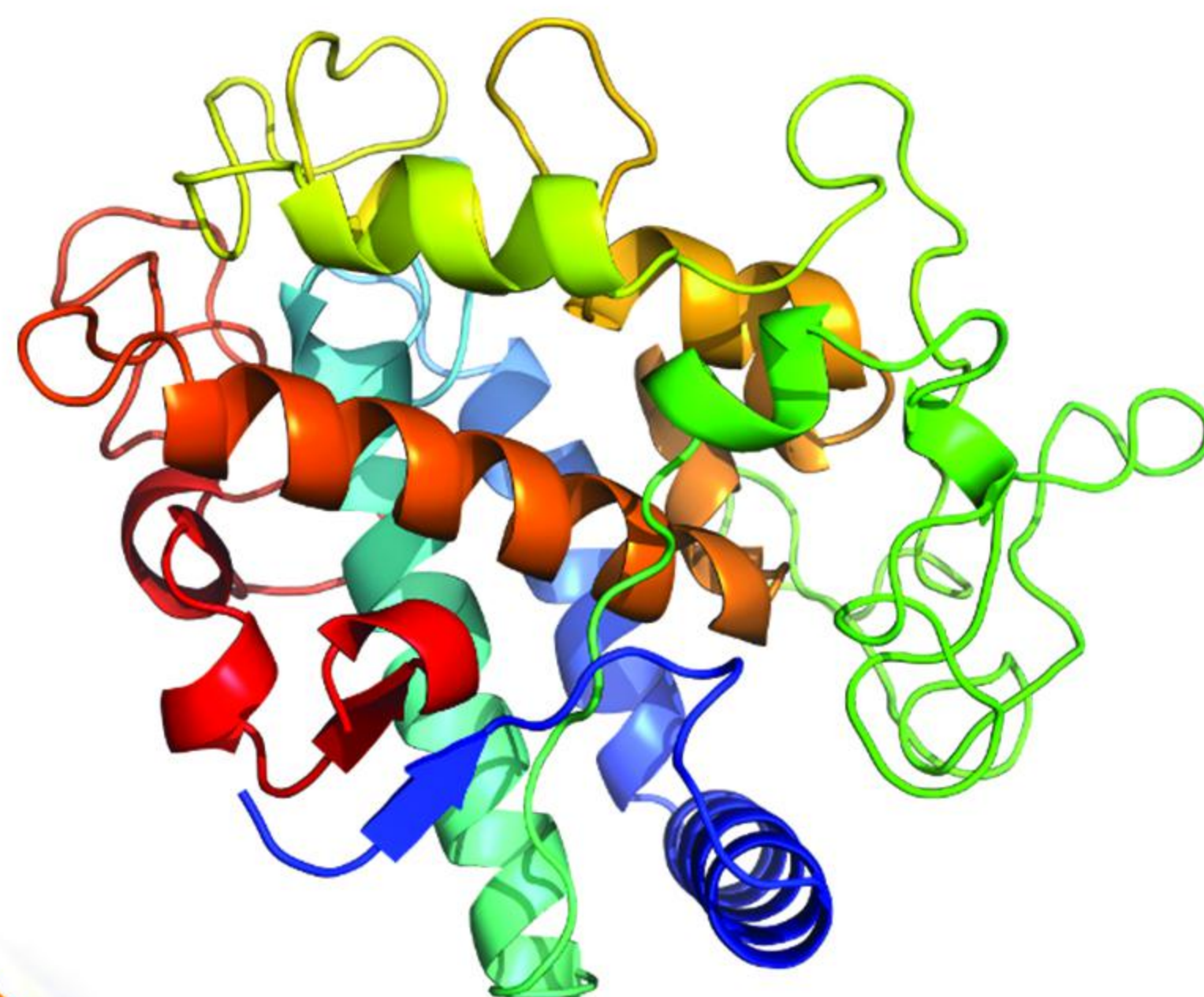
In the practical part, all the steps are presented in a practical way and along with a video tutorial and for the convenience of your work, dear readers of the book, how to download, install and set up all the necessary software, including Autodock, Molegro Virtual, etc., is included. You can also access the latest version of all software in the shortest time using the link at the end of the book. This book can be used by all students, professors and all those interested in new sciences in the field of biotechnology

The contents presented in this book are presented in two main theoretical and practical sections. In the theoretical content section, the basic definitions and introductory concepts of docking, which are a prerequisite for a proper understanding of this technique, are briefly explained. This section of the book also mentions the various applications of docking techniques in biomedical sciences, pharmacy, nanotechnology and industry

Following the introduction of basic and theoretical concepts, in the second part of the book, systematic instruction on performing molecular docking from receiving and installing software to completing a complete .project is presented in simple language

## The molecules in the world

The universe is made up of countless types of molecules. There are many molecules in the world around us and in the internal environment of the body. Molecules of different sexes that have different and sometimes opposite structures and properties. The structure of our human body is made up of different biological molecules. In addition, humans are in daily contact with a large number of different environmental molecules. Molecules in water, soil, food, air, etc. that enter our body directly or indirectly in various ways. Some of these molecules have medicinal properties for us living organisms and some have toxic properties. These foreign molecules, after entering our body and being in the vicinity of biological macromolecules, including .proteins, nucleic acids, etc., can interact with these macromolecules



## Biomacromolecules

The human body and other living organisms are made up of different macromolecules. These biological macromolecules have different functions and roles in the human body. One of their most important roles is structural, .enzymatic, metabolic and ... functions

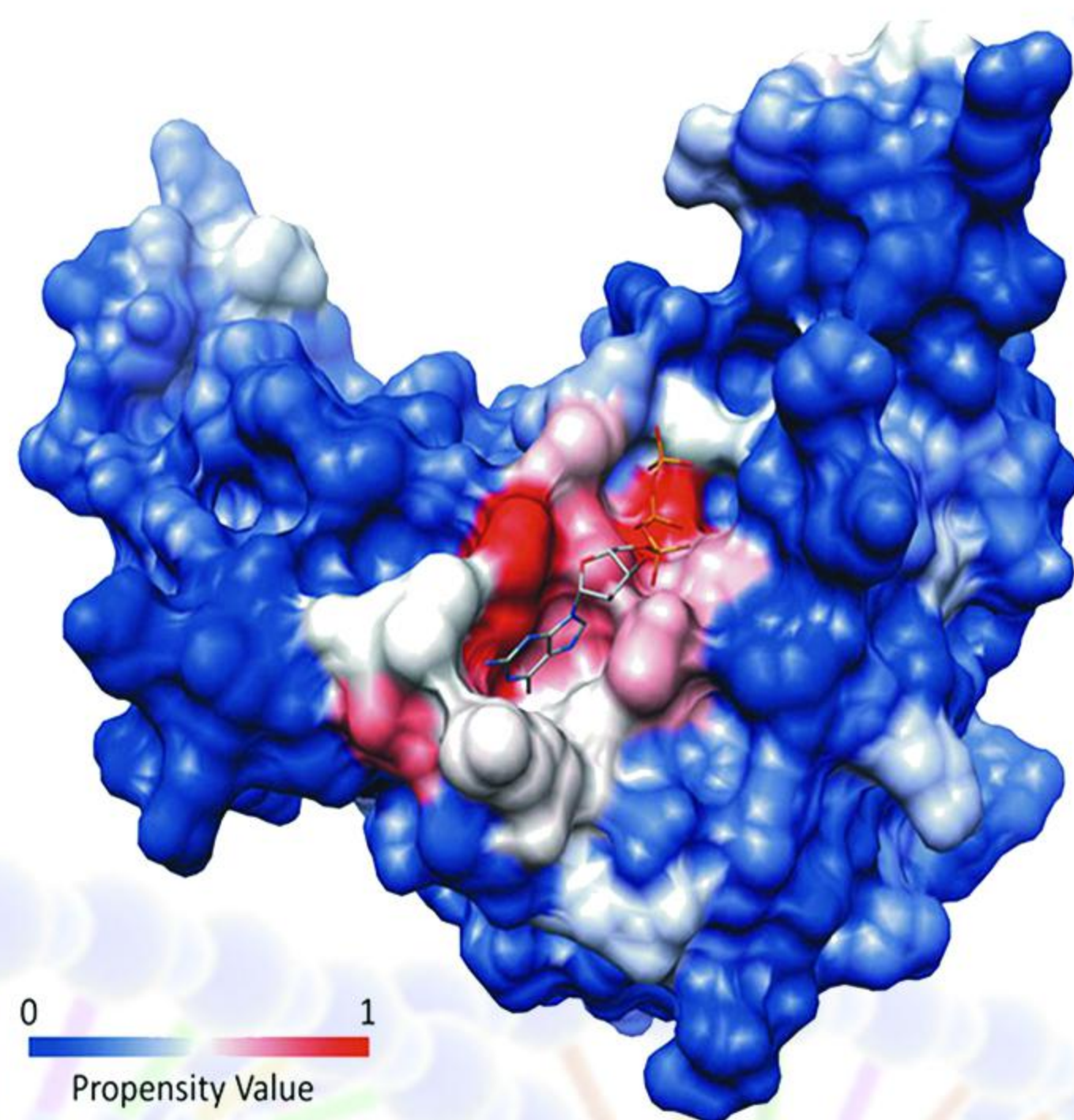
## Proteins and their importance

The most important biological macromolecules in our body are proteins. Proteins themselves are made up of smaller units called amino acids. All the protein molecules in the body that play different roles are made up of 20 distinct and standard types of amino acids



These biological proteins are made under the guidance of genes in a cell protein production plant. The result of the diversity in the arrangement of these 20 types of amino acids is the production of hundreds of thousands of different types of proteins in the human body. Despite the advancement of scientific methods, only about .100,000 proteins have been identified and sequenced so far

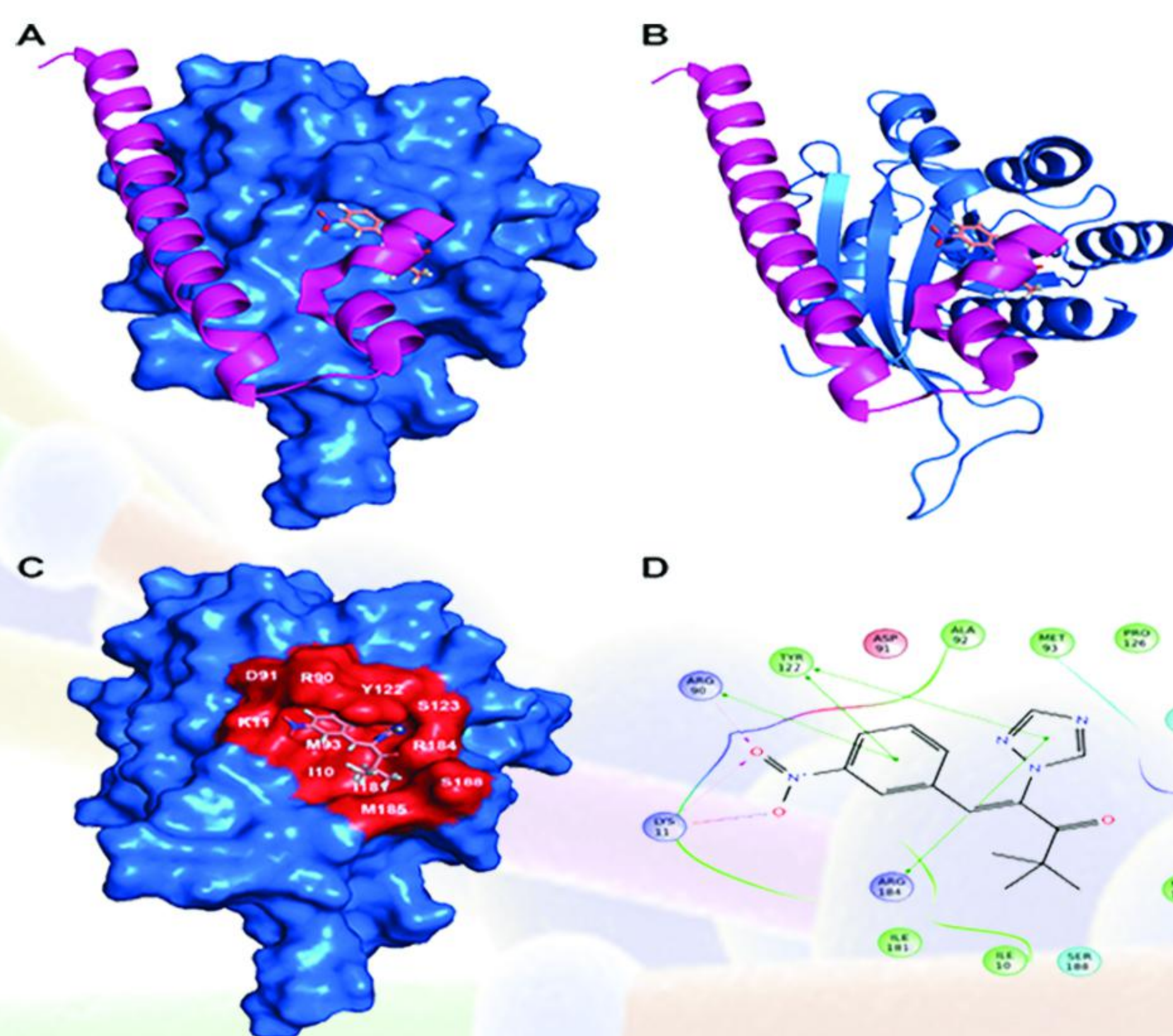
Many of these proteins activate a specific biomarker. By activating the messaging pathway, a series of biomolecular reactions occur that lead to a definite result. The efficient functioning of our body depends on the proper functioning of these proteins. Any disruption in the normal functioning of these proteins can lead to a .loss of our body's normal functions and even be life-threatening in some cases



**When we can manage how proteins work and direct their function to the desired position, we will be .able to help promote good health, fight disease, and increase human life expectancy**

### Investigation of intermolecular reactions

For thousands of years, man has always been striving to know his surroundings. At different times in history, people have spent their lives and property in search of the elixir of immortality. Throughout history, this constant search has become an attempt to increase life expectancy and combat mortality. In order to achieve this goal, humans have always been studying their surroundings, including reactions between molecules



**There are three main methods for conducting scientific studies on an intermolecular reaction. In fact, the interactions of the body's environmental and biological molecules can be studied in three different :ways**



1. **In vivo study:** One of the methods of examining reactions is the use of in vivo environments. In this method, the intermolecular reaction in the body environment of living organisms is examined. Laboratory organisms such as laboratory mice, rabbits, guinea pigs, etc. are usually used for this purpose. Using various methods such as injection, feeding, gavage, etc., the researcher inserts the desired molecules into the body of laboratory organisms. Then, by considering the target organ in which the intermolecular reaction takes place, the reaction in question is subjected to various studies. In this way, the effect of the interaction of molecules on living animal tissues can be measured. This method has relatively high costs and implementation difficulties.
2. **In vitro study:** In vitro or in vitro laboratory environments are in fact simulated physical environments in which the interaction of different molecules can be observed. These environments are more viable than in vivo environments and do less damage to living organisms. The internal space of living organisms is a very complex environment in which hundreds and thousands of different intermolecular reactions are taking place at any given moment. These simultaneous reactions can affect each other's results. Because of these limitations, the results of an in vitro study may not be exactly the same as the results of that reaction in vivo, but it is possible to try to get as close as possible to the conditions of that living environment.
3. **Study in in silico environments:** Another environment that is used to study the interaction of molecules are in silico environments. In fact, in silico environments are computer environments that have the power to simulate a laboratory environment. In fact, in silico environments are computer environments that have the power to simulate a laboratory environment. In fact, in an in silico environment, the researcher simulates molecules with the help of various software and examines the interaction between two molecules. In silico environments are a convenient and low-cost alternative to in vitro environments. Due to the limitations mentioned above, in silico environments are not a viable alternative to complex living environments. Researchers are currently unable to accurately simulate complex living environments, but in silico environments can still be a viable and low-cost alternative to in vitro environments.



## Toxicodynamics-Pharmacodynamics

The various toxins we know (for example, agricultural toxins, etc.) are made up of a large number of small toxic molecules. As toxins enter the body, each of these toxic micromolecules causes a harmful interaction with our body's biological molecules. The effect that these toxic molecules have on biological molecules and cells in the body is called toxicodynamics.

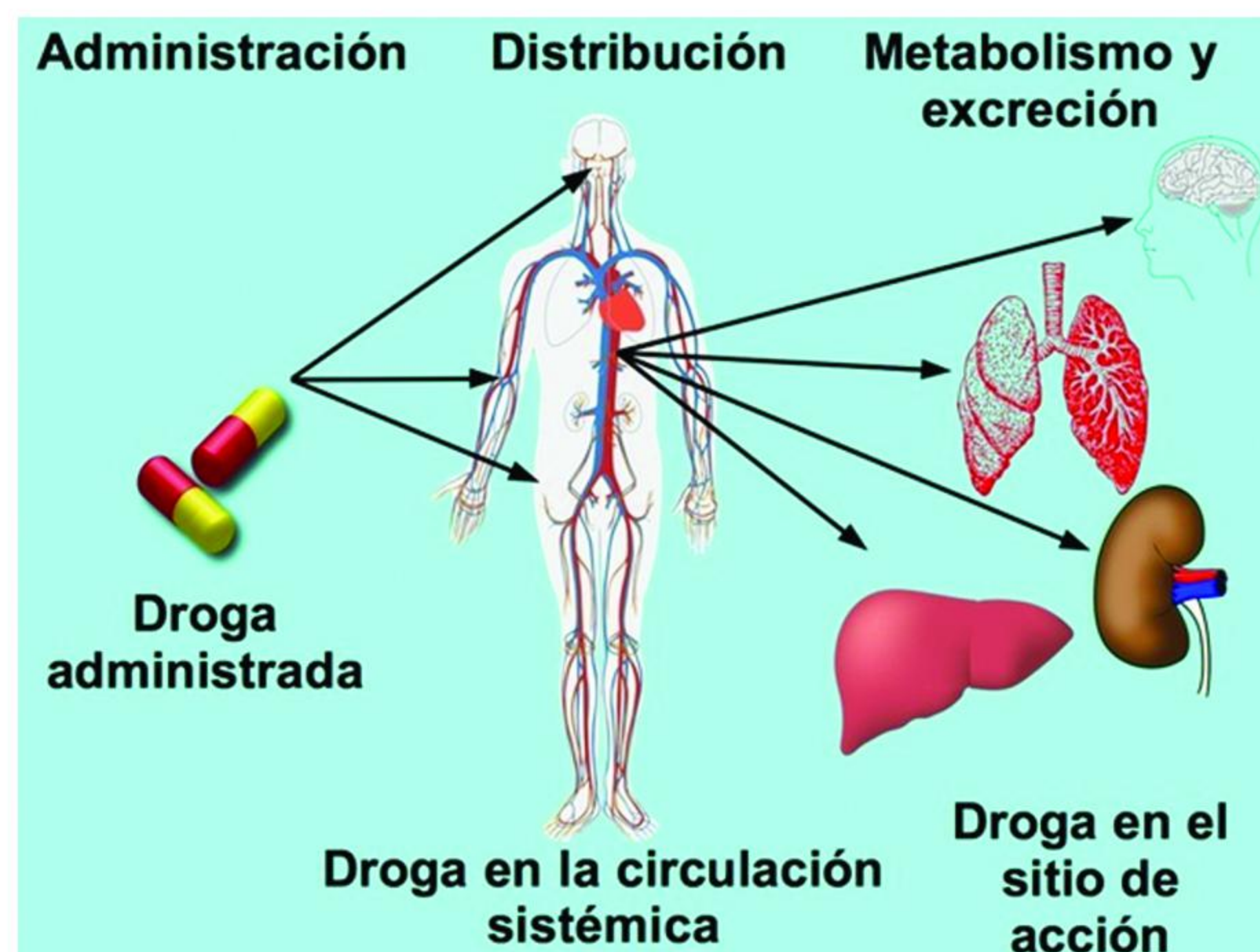
Also, by consuming a drug such as acetaminophen and the entry of its molecules into the body, drug molecules have effects on the cells and biological molecules of our body, which is called pharmacodynamic effect.

## Toxicokinetic-pharmacokinetic

In contrast to the above two concepts, the concepts of toxicokinetics and pharmacokinetics refer to the effect of the body on toxic or drug molecules. Just as environmental molecules enter the body, they affect biological molecules, so the body interacts (for example, metabolizing) on these molecules

**Toxicokinetics:** The effect of the body on toxic molecules entering the body

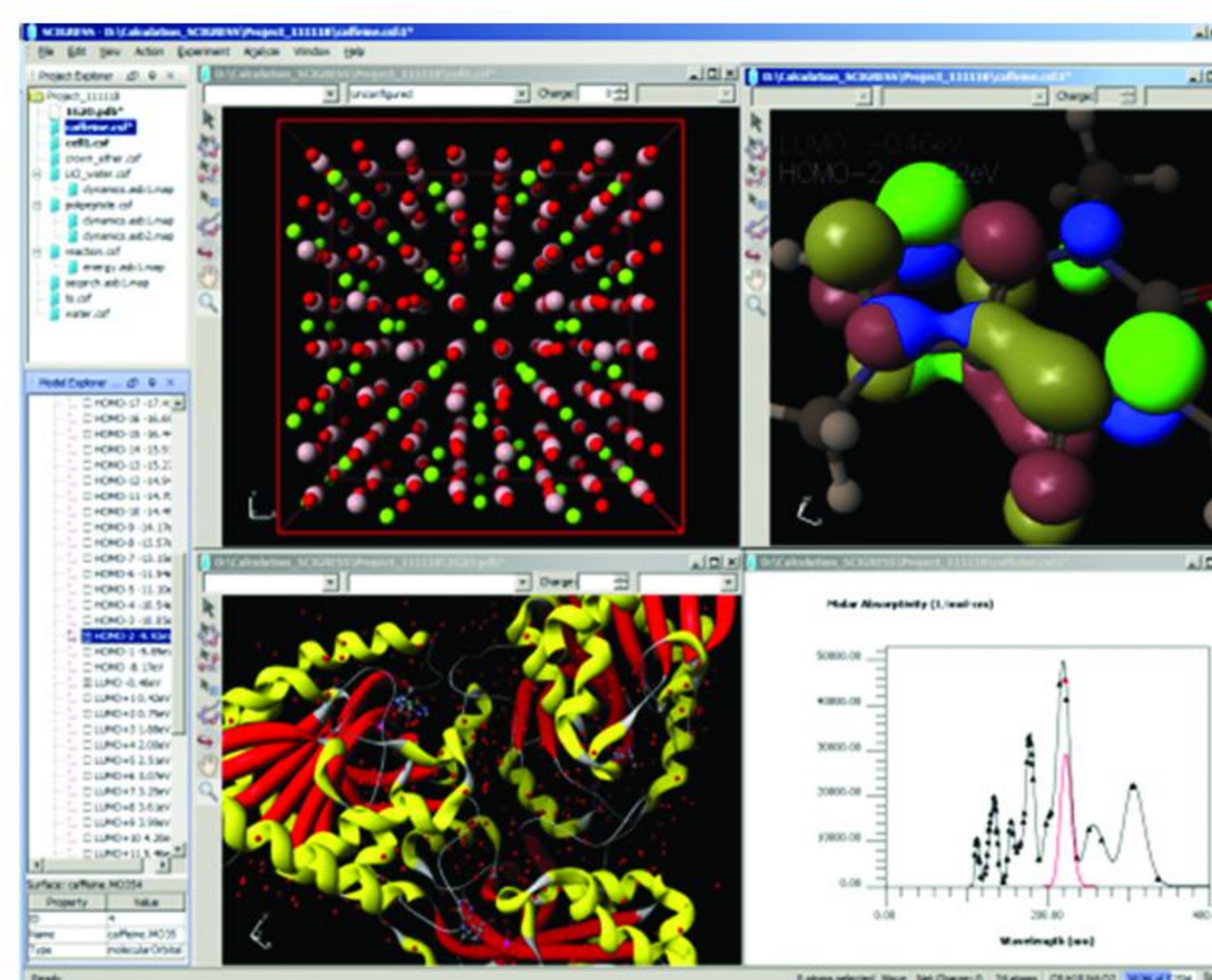
**Pharmacokinetics:** The effect of the body on drug molecules entering the body



## Molecular modeling

In recent years, the use of computer software in biological and laboratory sciences is increasing. These computer environments allow us to simulate laboratory environments and study intermolecular interactions with the lowest cost and highest accuracy possible

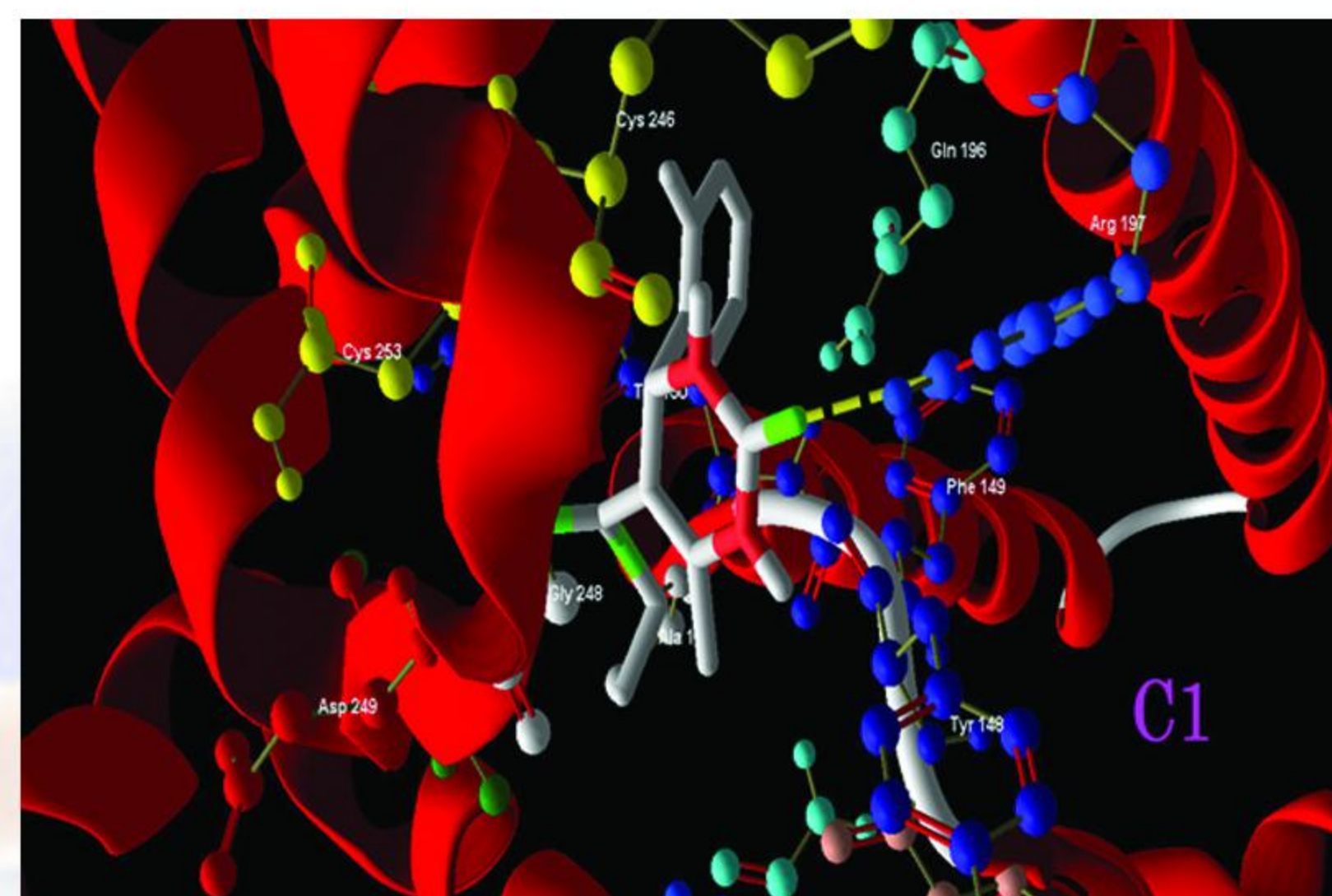
Using mathematical calculations to model the structure and properties of molecules in a software environment is called molecular modeling



## Molecular docking

Molecular docking is a method based on computer software that is used to study and simulate different molecules and the effect of these molecules on each other

Using the molecular docking technique, the junction of two molecules with each other, the spatial shape of this site, the energy required for the interaction of the two molecules and the conditions required for the best intermolecular interaction can be investigated. To use molecular docking, the researcher extracts the molecular structures of interest from molecular databases and performs molecular docking using various software



۱. سطح انرژی پایین تر برهمکنش، به معنای ثبات و پایداری بیشتر برهمکنش بین دو مولکول است

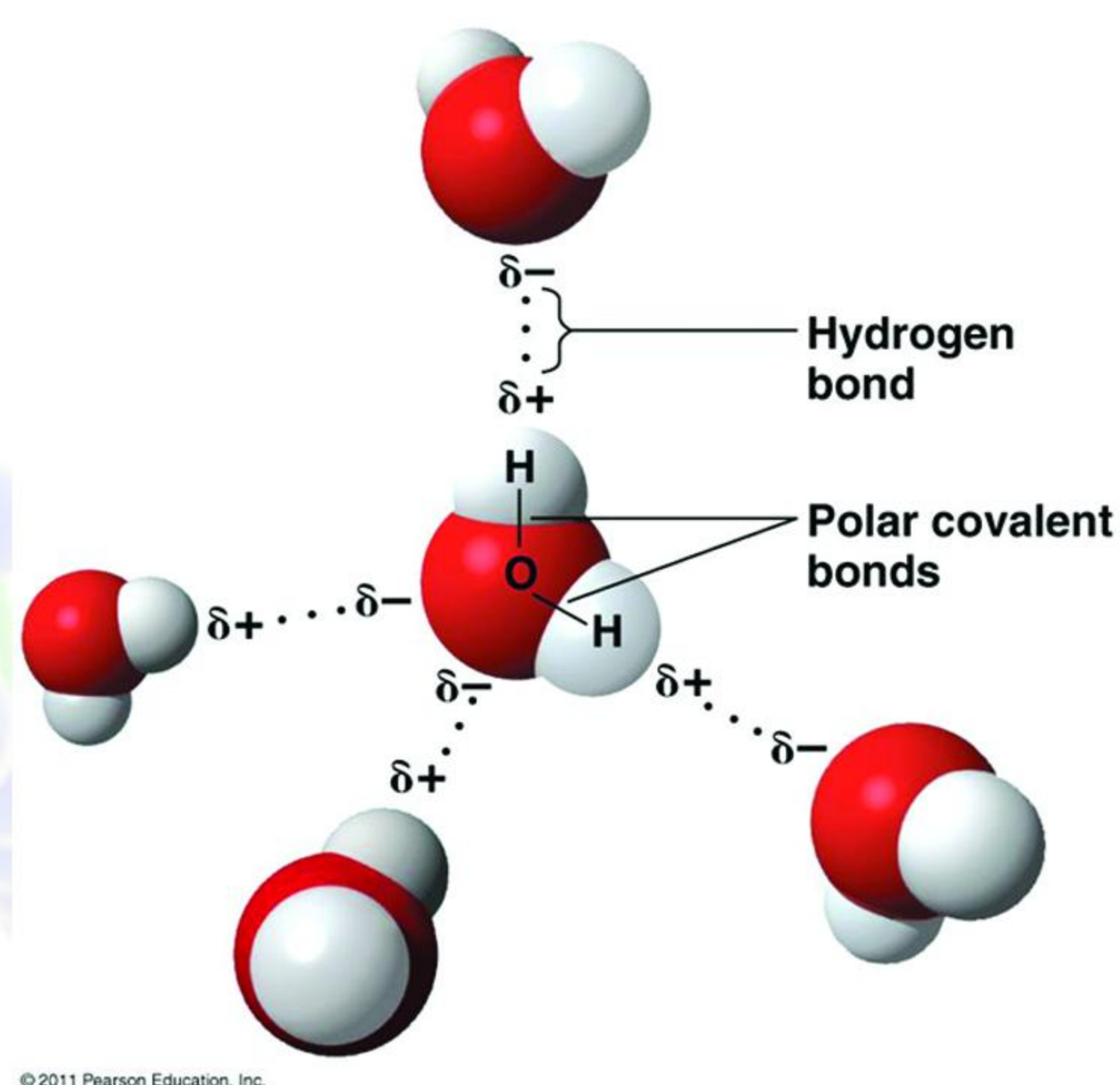


The most important questions to ask in a molecular docking project:

- Can two specific molecules interact with each other?
- Under what conditions do these two molecules have the most interaction with the lowest energy level?
- Are the spatial shapes of the two molecules complementary? In other words, does the spatial shape of two molecules allow interaction with the lowest energy level or not?
- Are the surface energy and electrostatic charge of the two molecules compatible?

### The bonds studied in molecular docking:

Various bonds are formed between molecules that can be examined in molecular docking. The most important bond to be examined in docking is the hydrogen bond. Other bonds studied include: van der Waals, ionic and hydrophobic bonds, etc.

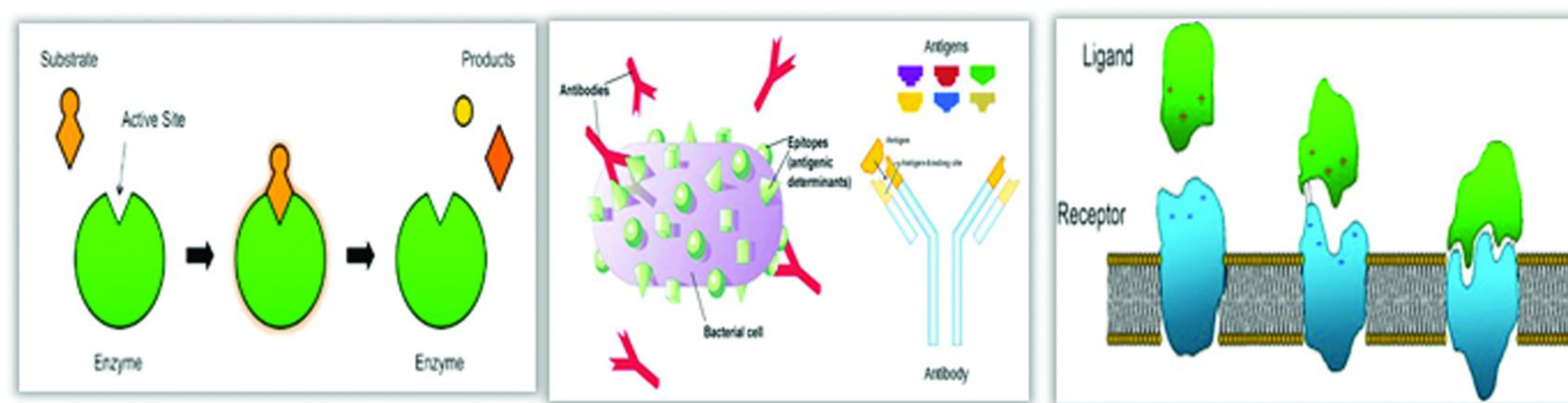


### Molecules studied in molecular docking

Molecular docking examines the structure and properties of very large macromolecules or small micromolecules. These tests can include environmental molecules or biological macromolecules in the body, including proteins, DNA molecules, and so on.

### Molecular identification

Molecules can recognize and influence each other based on their appearance. In fact, if the spatial shape of two different molecules are complementary, they can be joined together like pieces of a puzzle and interact with each other.





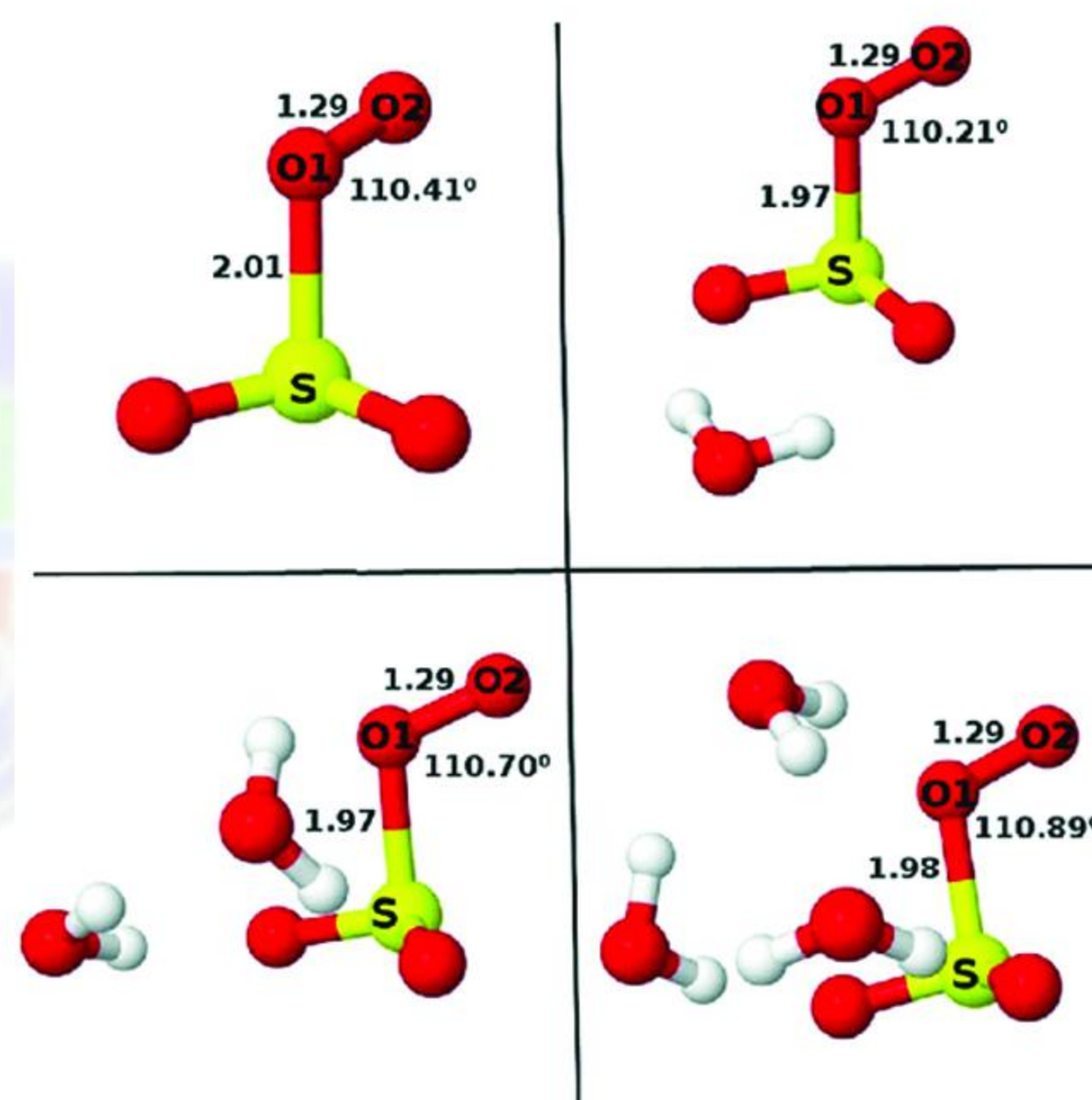
There are various familiar examples of this binding, such as enzyme-substrate, antigen-antibody, or ligand binding to the cell surface protein receptor. This bonding process is called molecular identification based on its spatial shape and molecular structure.

By identifying the spatial structure of molecules, various interventions can be performed in disease diagnosis and drug design. In other words, by recognizing the spatial shape of the place where two molecules interact, new molecules can be designed that can connect and exert our desired effect. Practical examples of this method include drug modification and antibiotic resistance.

### Factors affecting molecular docking:

Factors affecting molecular docking are divided into two general categories: Molecular parameters:

- ❖ 1. Molecular parameters affecting Docking, including bond length and bond angle.
- ❖ 2. Intermolecular parameters: These parameters include hydrogen bonds, hydrophobic bonds, van der Waals bonds, bipolar bonds and electrostatic bonds.

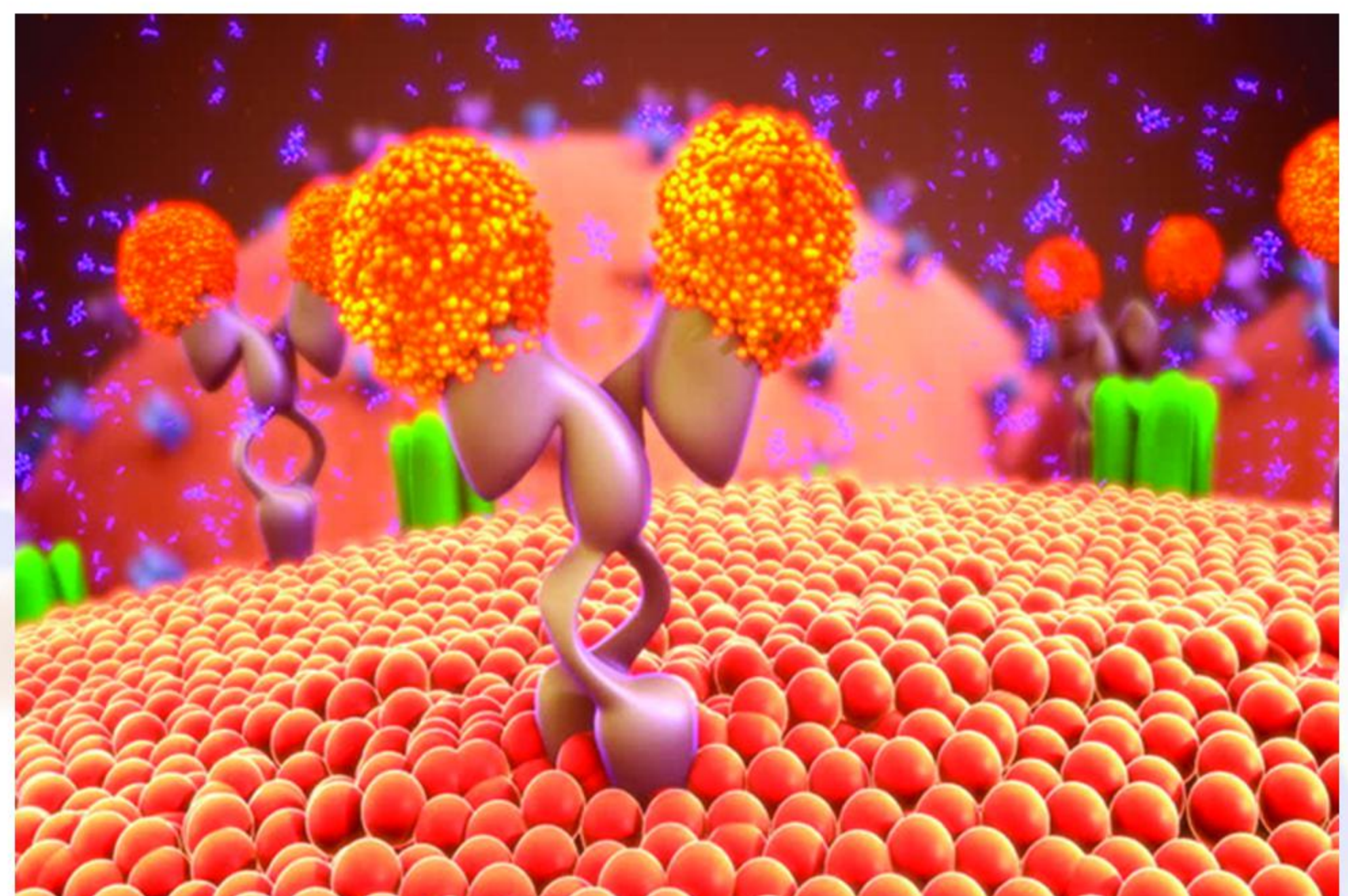


### The role of molecular docking in pharmacy

Pharmacy is one of the oldest branches of medical sciences. The purpose of drug design is to create a chemical compound to eliminate the pathogen or stop the pathogen.

Molecular docking is one of the most widely used computational design methods in pharmacy. Docking helps design a drug by predicting how it interacts between drug molecules and biomolecules. Docking also allows researchers to identify the best drug molecule to bind to a pathogenic molecule from more than 10,000 drug molecules in molecular databases by ligand screening or computer-aided drug discovery.

It can take months without the help of computer artificial intelligence. The molecular docking screening process helps save money in later trials and clinical trials by eliminating inappropriate options in addition to saving time.

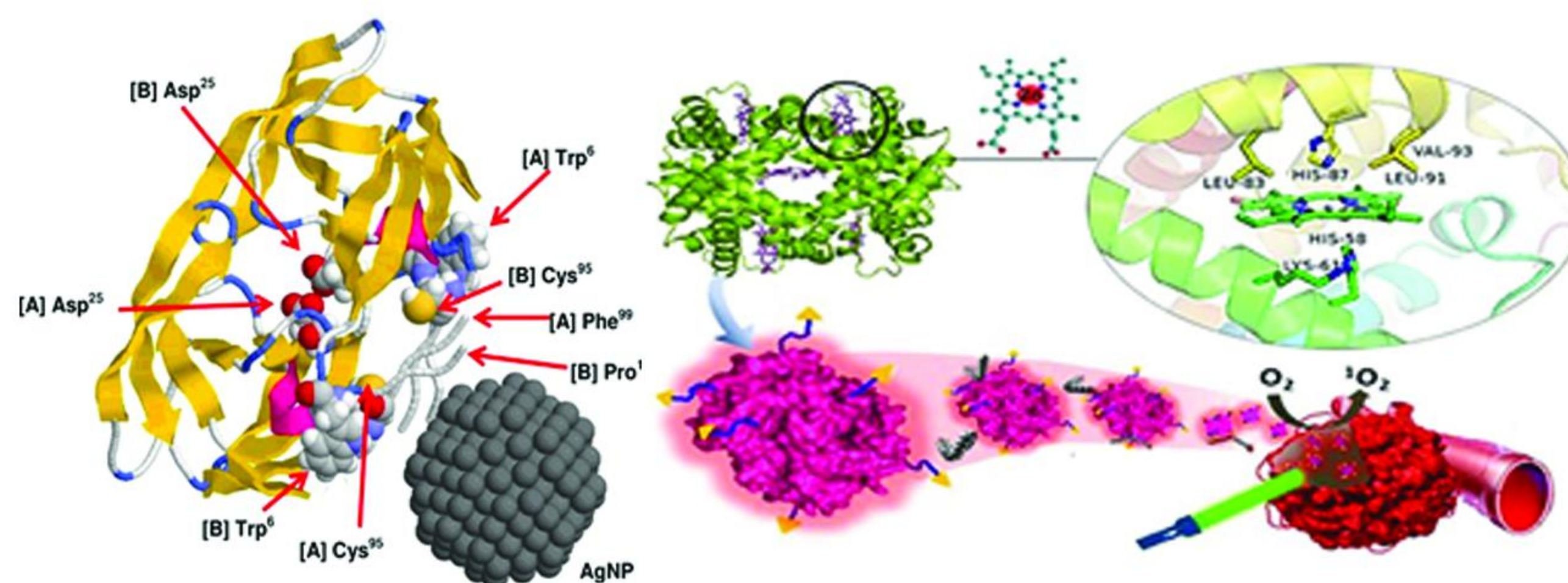




## Molecular docking and nanomaterials

Today, nanomaterial products have a wide range of applications in industries such as clothing, detergents and construction materials. The use of these nanomaterials is increasing, so that in recent years, nanomedicines have also entered the field of human health.

These nanomaterials can enter the body as drugs or toxins and affect biological molecules. One of the applications of docking is to study the interaction of nanomolecules with biomolecules.



## Ligand-receptor

The ligand and receptor in docking are contractually defined:

**Ligand:** A environmental molecule called a drug, toxic, etc. that affects a receptor molecule or receptor. For example, substrate

- **Receptor:** A receptor molecule that is affected by a ligand molecule. Such as cell surface receptors or enzymes

As the ligand molecule approaches the receptor, the ligand molecule is placed in a place called the binding site in the receptor molecule. The ligand molecule interacts with the amino acid chains in the binding site. This interaction is called lock and key mode.

- **Toxicophore:** The part of a toxic molecule that can interact with a biological macromolecule is called toxicophore.

- **Pharmacophore:** The part of a drug molecule that can interact with biological macromolecules is called pharmacophore.

**Active site or binding site:** A part of a biological macromolecule that interacts with a pharmacophore or a toxicophore.

- **Binding Affinity:** The degree to which an active site tends to interact with a drug or toxic molecule.

**Binding Pose:** Different states are called placing the ligand molecule in the active position.

As mentioned above, the binding site is part of a receptor molecule or biological macromolecule that interacts with a ligand or peripheral molecule.

The structure of the binding site or active site consists mainly of amino acids and is divided into two

- **general parts:**

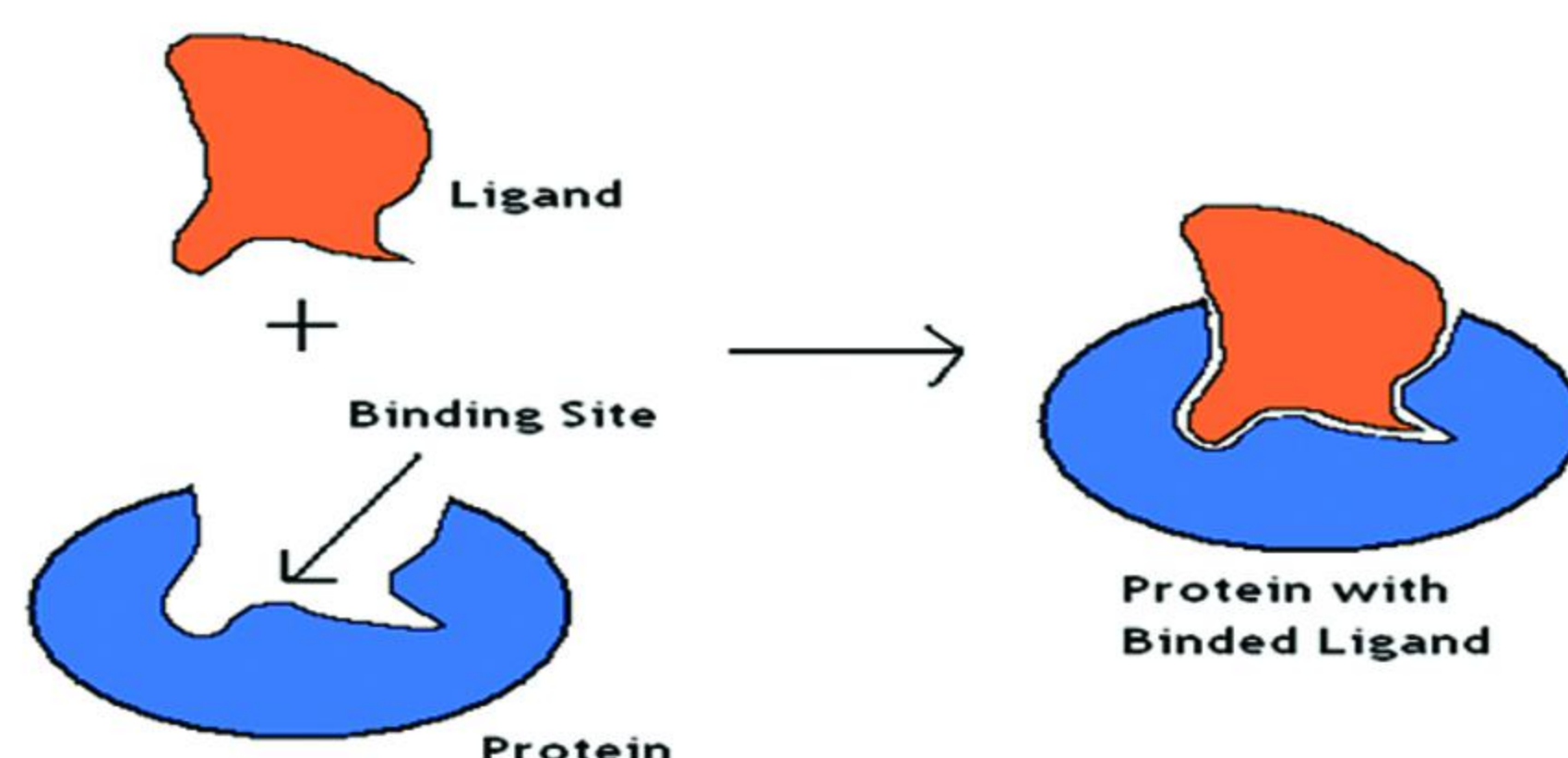
The first part is **Active Site Residues**, which are called the amino acids that make up the active site structure. The other part is the **Residue Chemical Activation Energy or Catalytic Site**, which is made up of amino acids that interact with the ligand molecule to form a bond.

In fact, Active site residue amino acids provide the spatial structure needed to place and identify the ligand on the receptor molecule, and Catalytic site amino acids provide the energy and bond needed for the interaction.

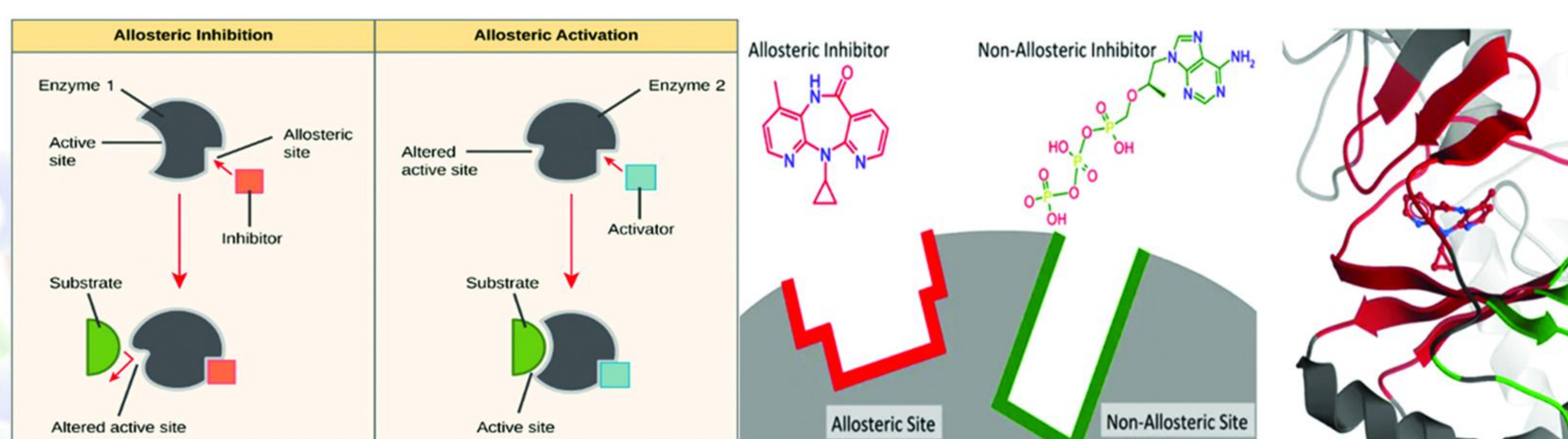


## Active or connection point types

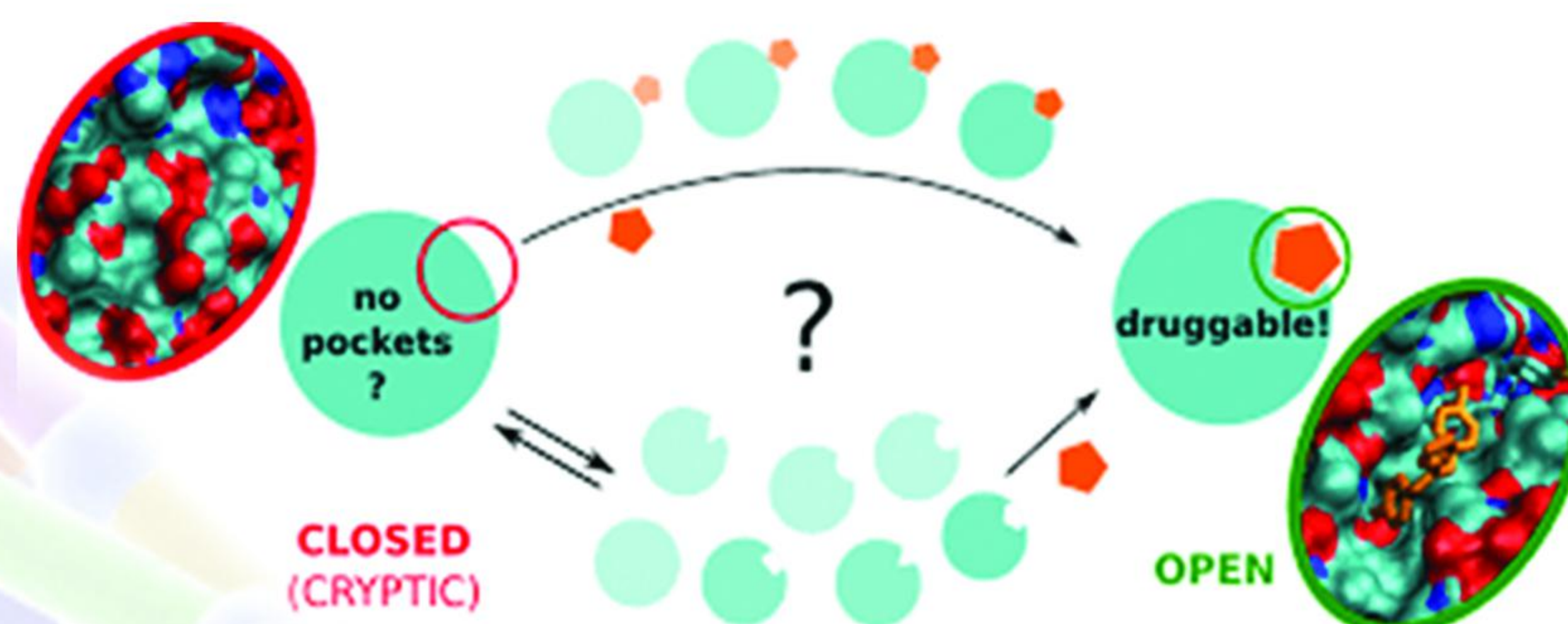
- ❖ **1. Classic binding site:** In this type of connection, the ligand molecule and the active site of the receptor complete the spatial shape of each other in the form of locks and keys or puzzle pieces, and through this, they interact.



- ❖ **2. Allosteric binding site:** In this type of active site, the molecules bind to the receptor molecule in the form of activator or inhibitor, thereby facilitating or inhibiting the interaction of the main molecule by changing the main active site.



- ❖ **3. Cryptic binding site:** In this type of connection, there is no active site at first, and after the ligand molecule approaches the receptor molecule, a spatial and three-dimensional shape of the active site is created on the receptor molecule.



## Active or connection position properties

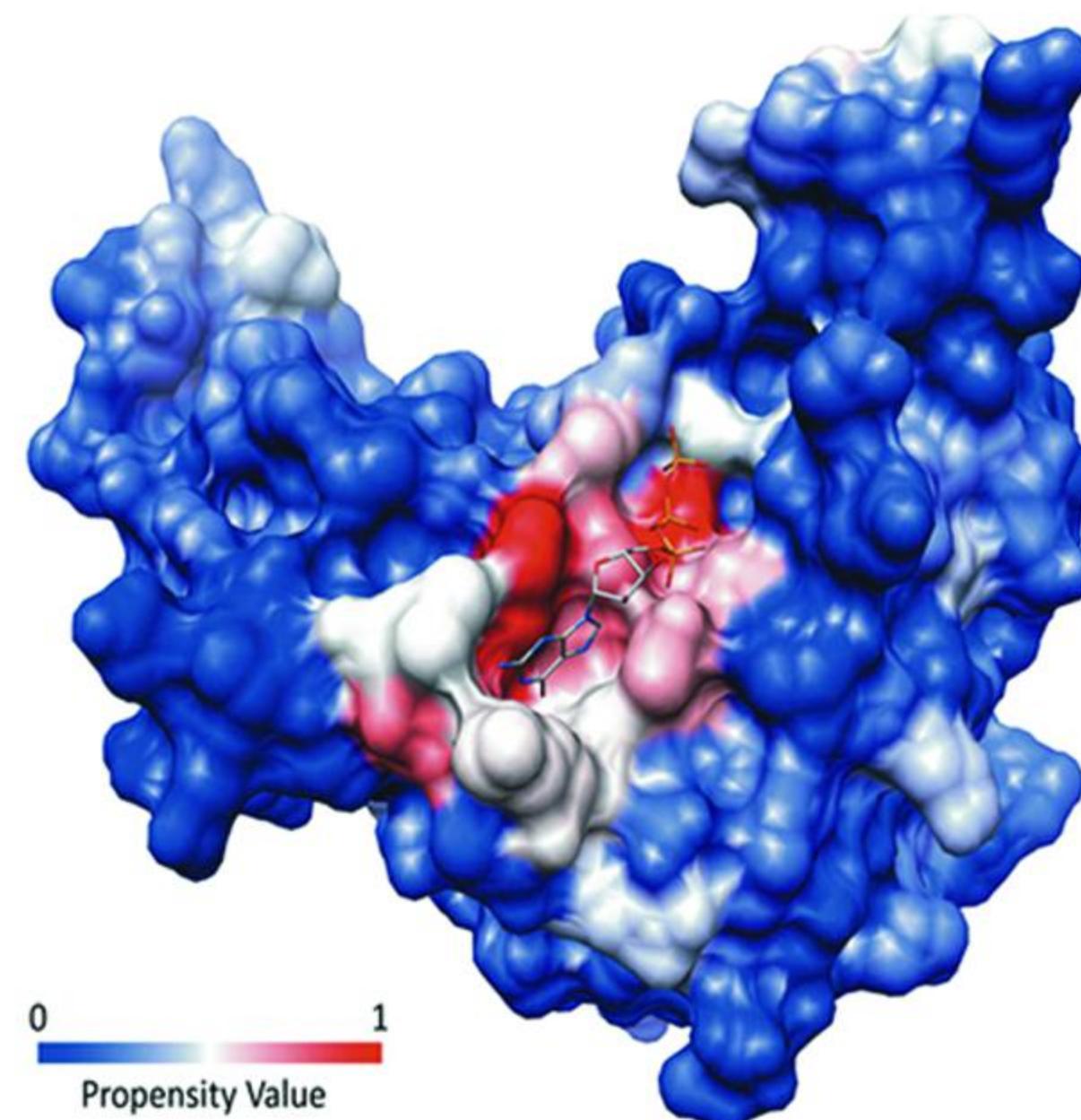
The binding site is usually in the form of holes on the surface of the protein or deep in the protein. The three-dimensional spatial shape of the binding site mainly complements the spatial shape of the ligand molecule. The amino acids present at the binding site with the ligand molecule enter the molecular bonds.



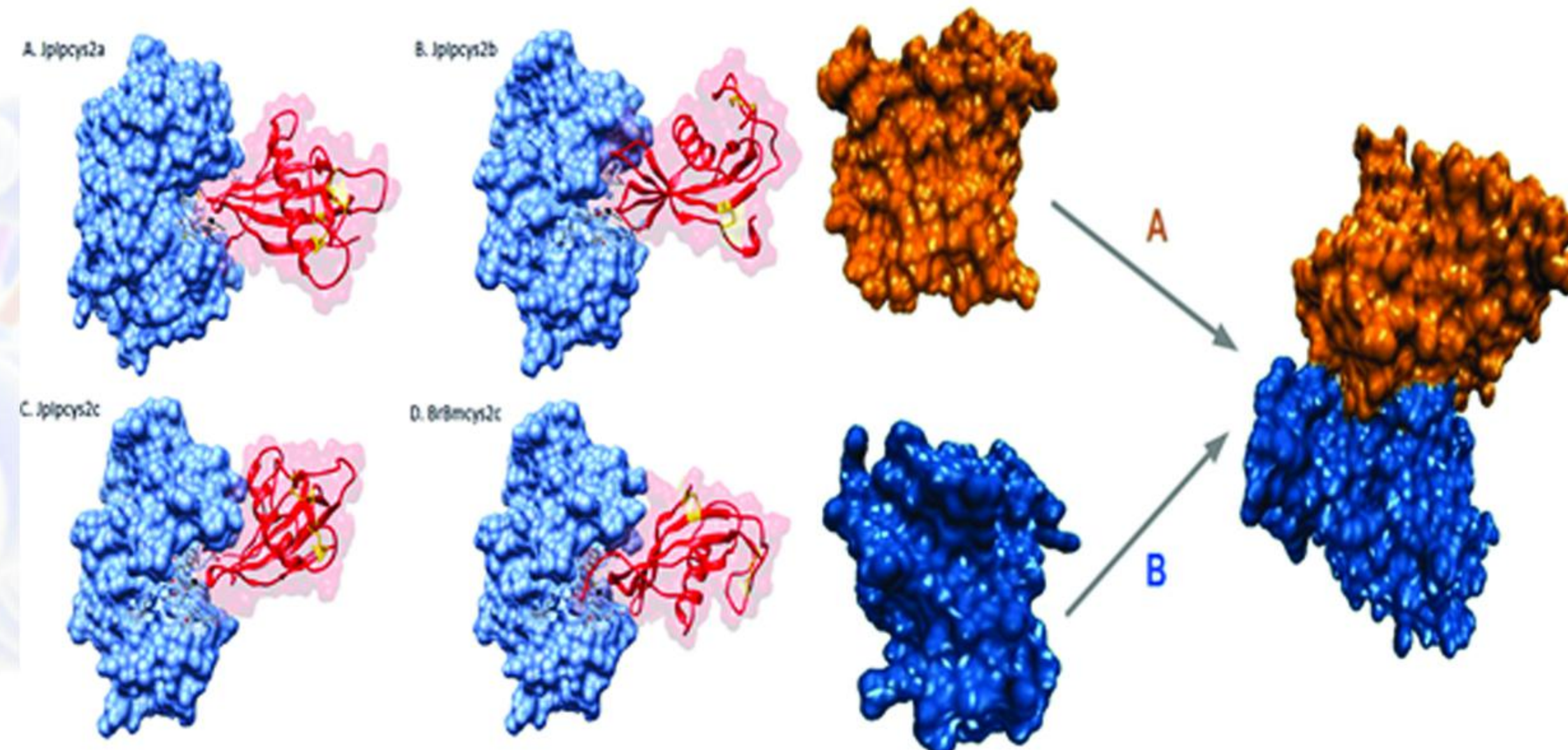


## Molecular docking classification based on the type of molecules

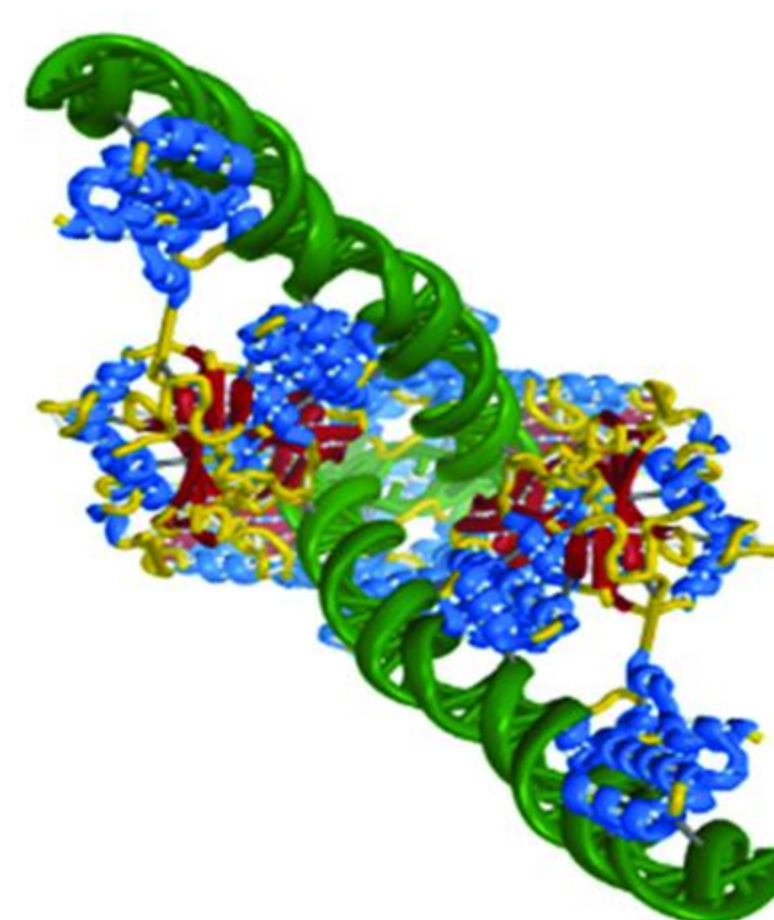
- 1. **Protein-Ligand:** This type of molecular docking examines the interaction between environmental chemical molecules and protein molecules.



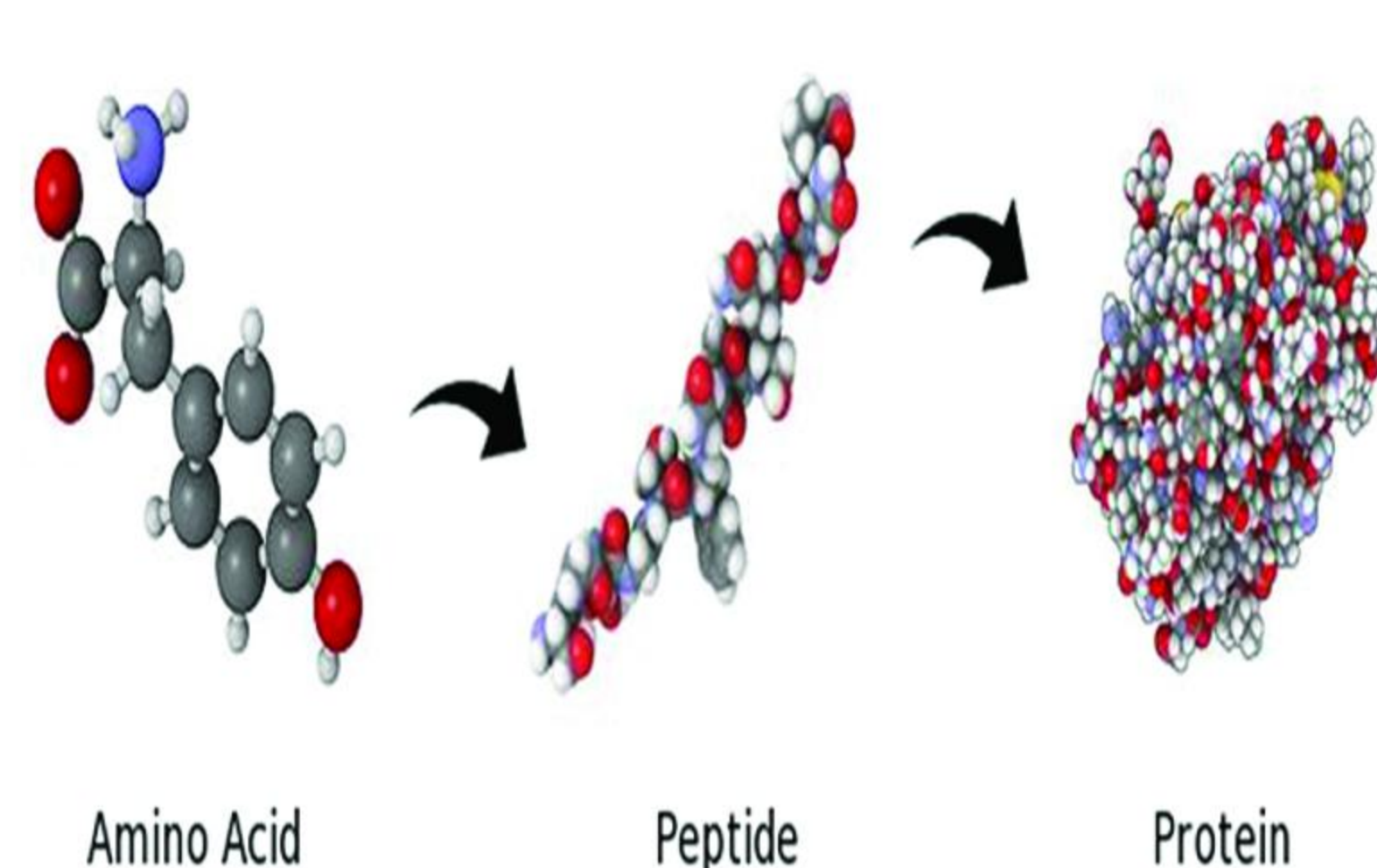
- 2. **Protein-Protein:** This type of docking evaluates and examines the interaction between two protein molecules.



- 3. **Protein-DNA:** examines the location of a transcription factor on DNA.

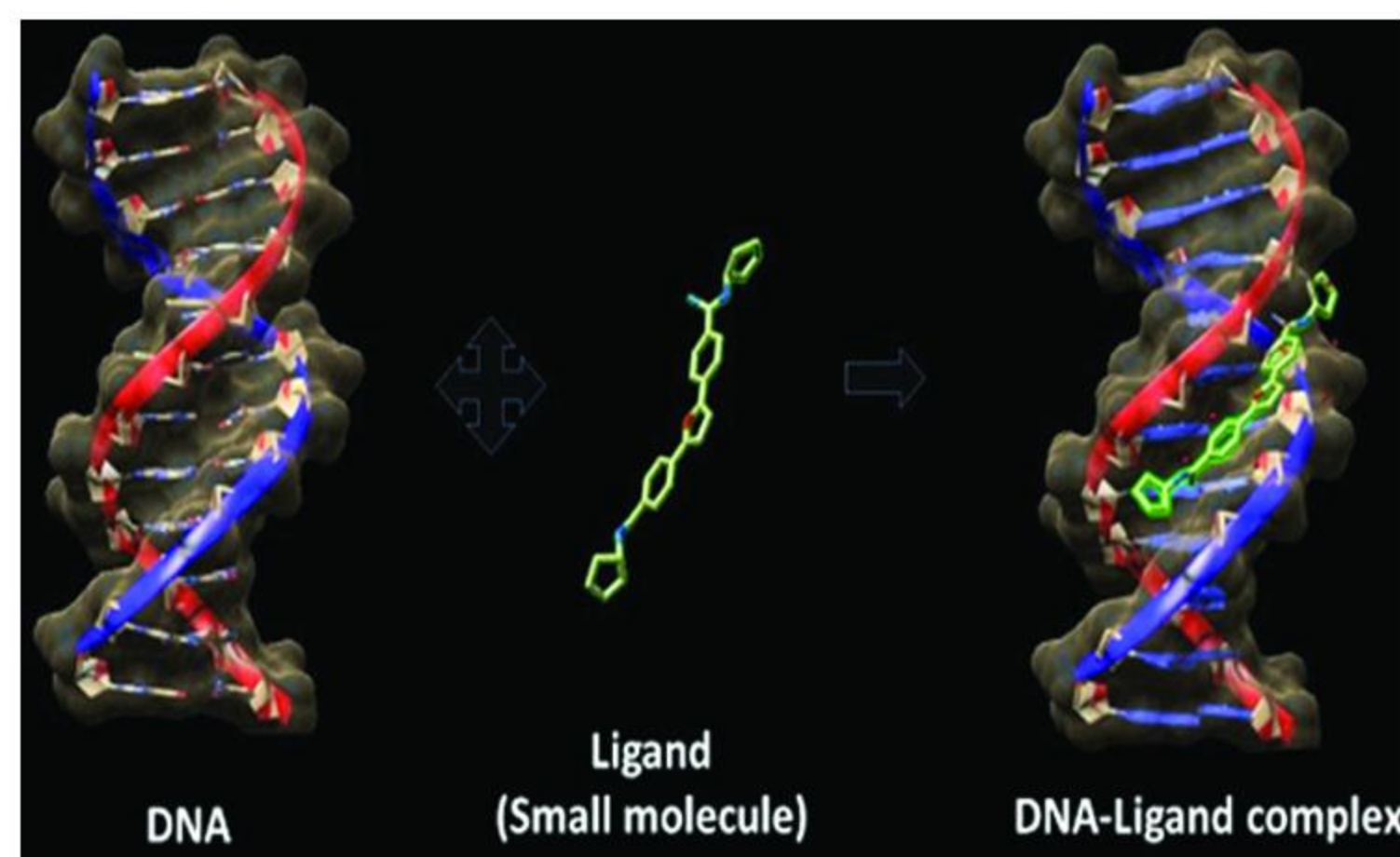


- 4. **Protein-peptide:** This method is used to design and produce antiviral drugs that are mainly composed of one to several amino acids.



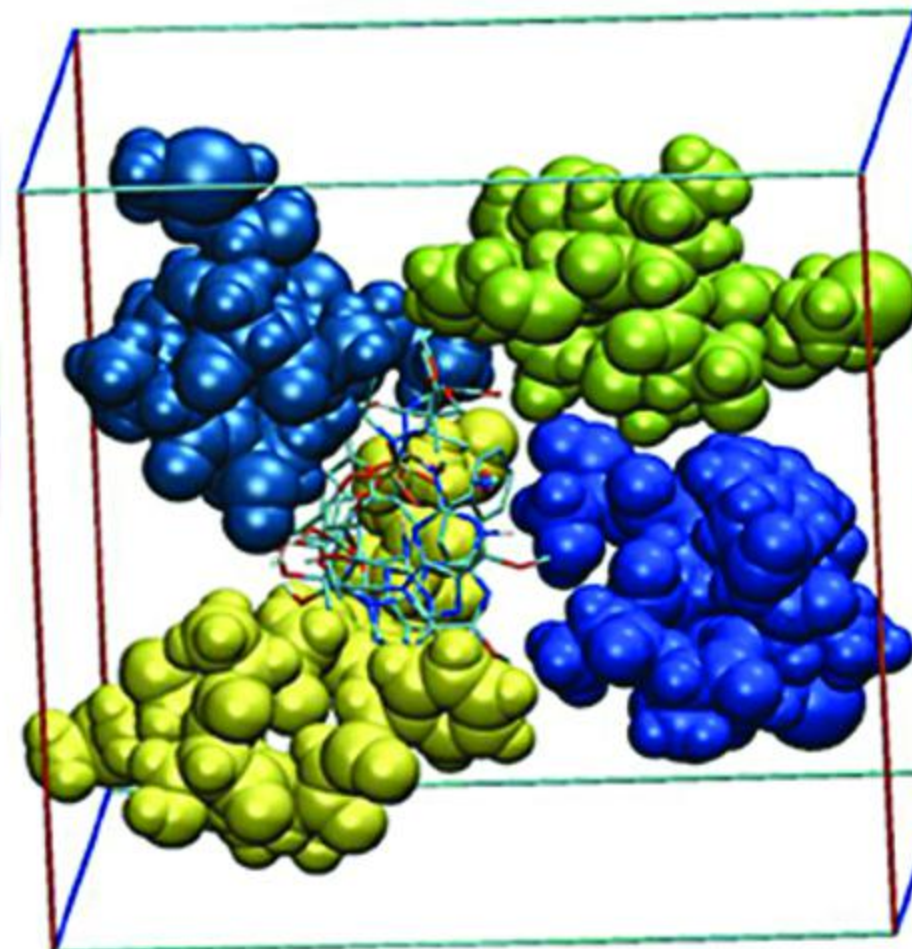


- ❖ **5. Ligand:** This method is used to design and produce drugs against a variety of cancers. For example, the effect of cisplatin molecule on cancer cell DNA and stopping its proliferation

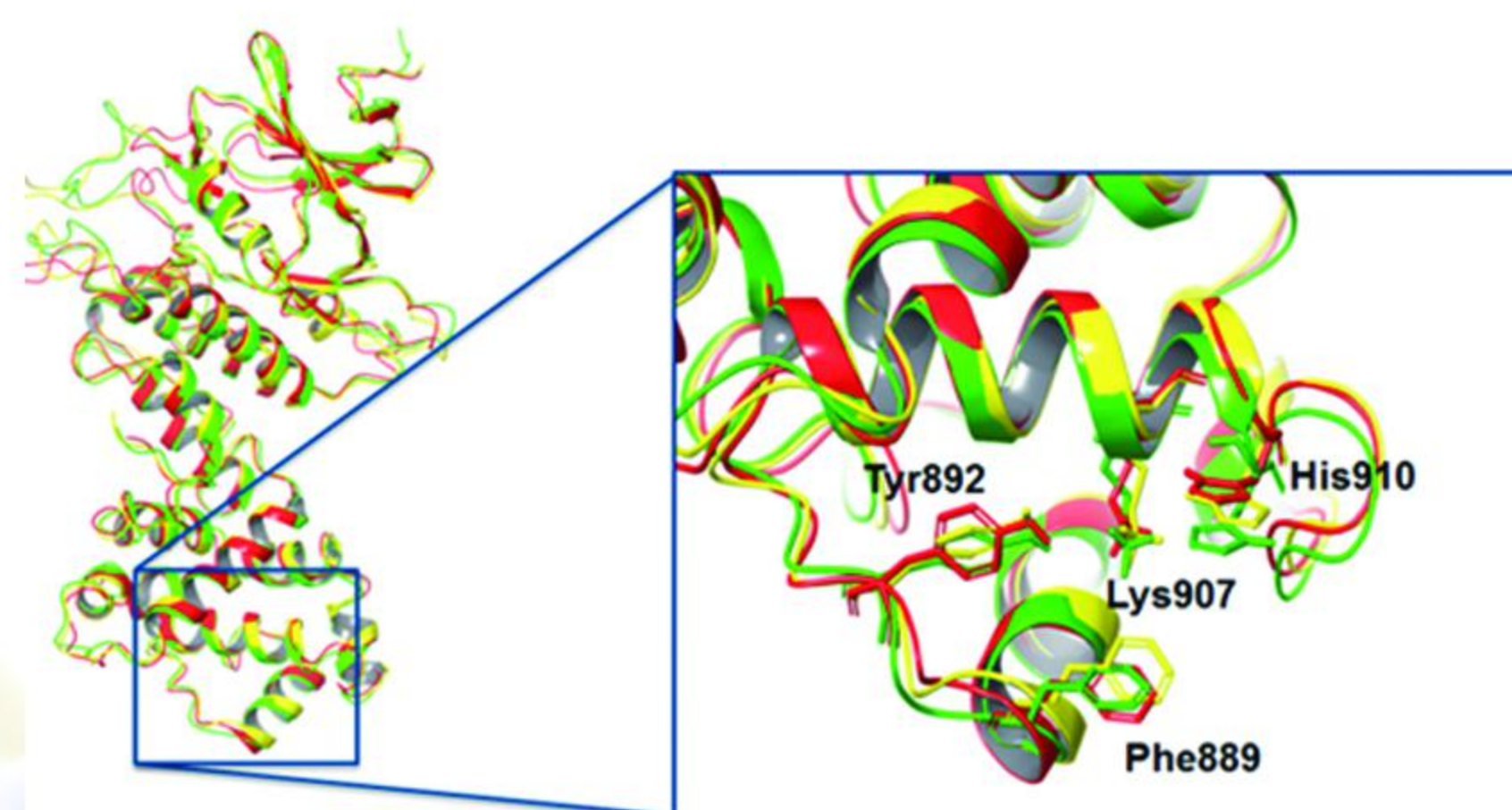


## Molecular docking classification based on binding site

- ❖ **1. Blind Docking:** Blind Docking is called docking in which the active site of the receptor molecule is not known. Therefore, the total level of the protein molecule is searched. It is to be expected that this method is time consuming and less accurate.

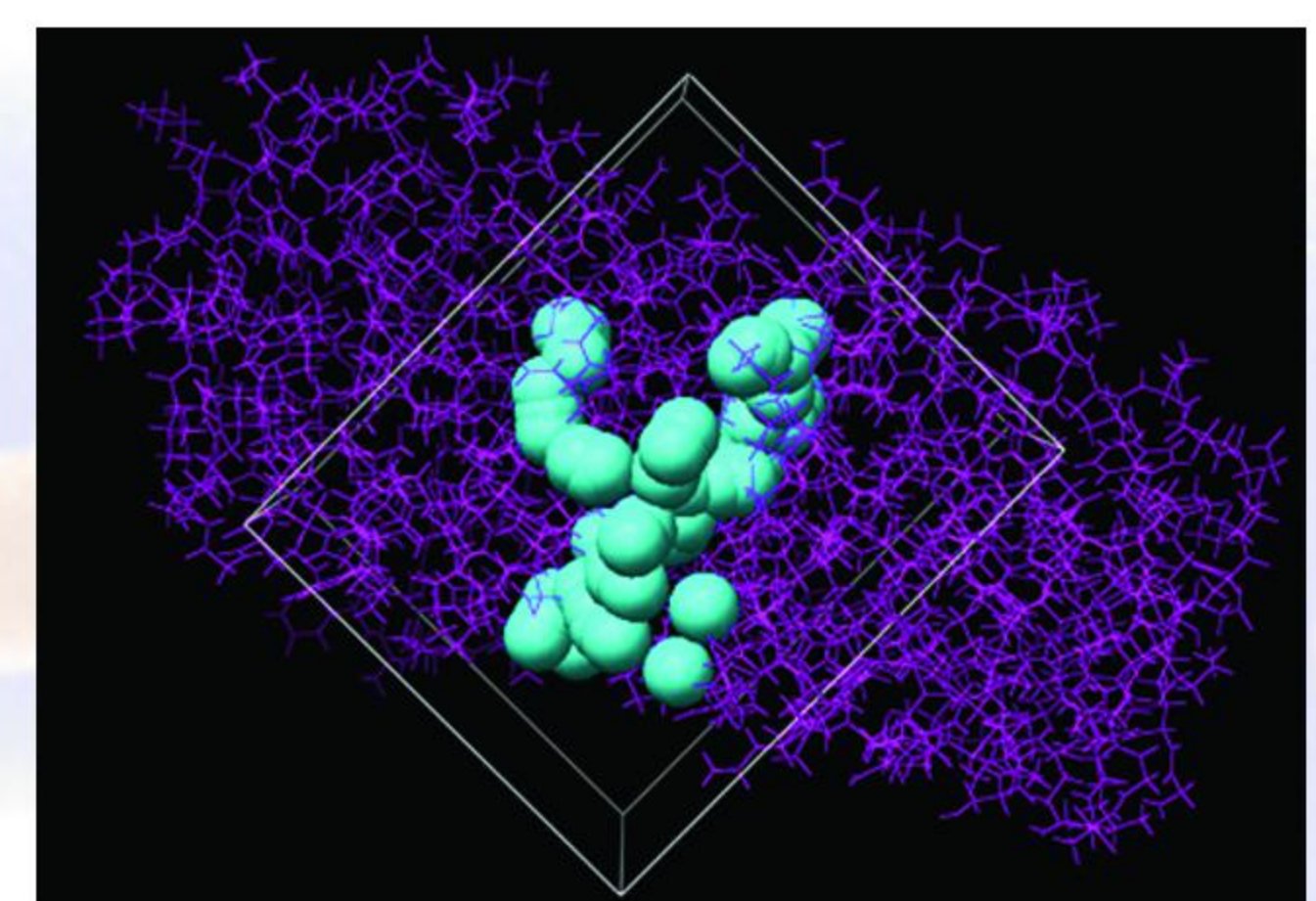


- ❖ **2. Site Specific Docking:** In this method, the active position of the researcher is determined and docking is done in a shorter time and with much higher accuracy. The second method is mainly used in research.



## GRID Box

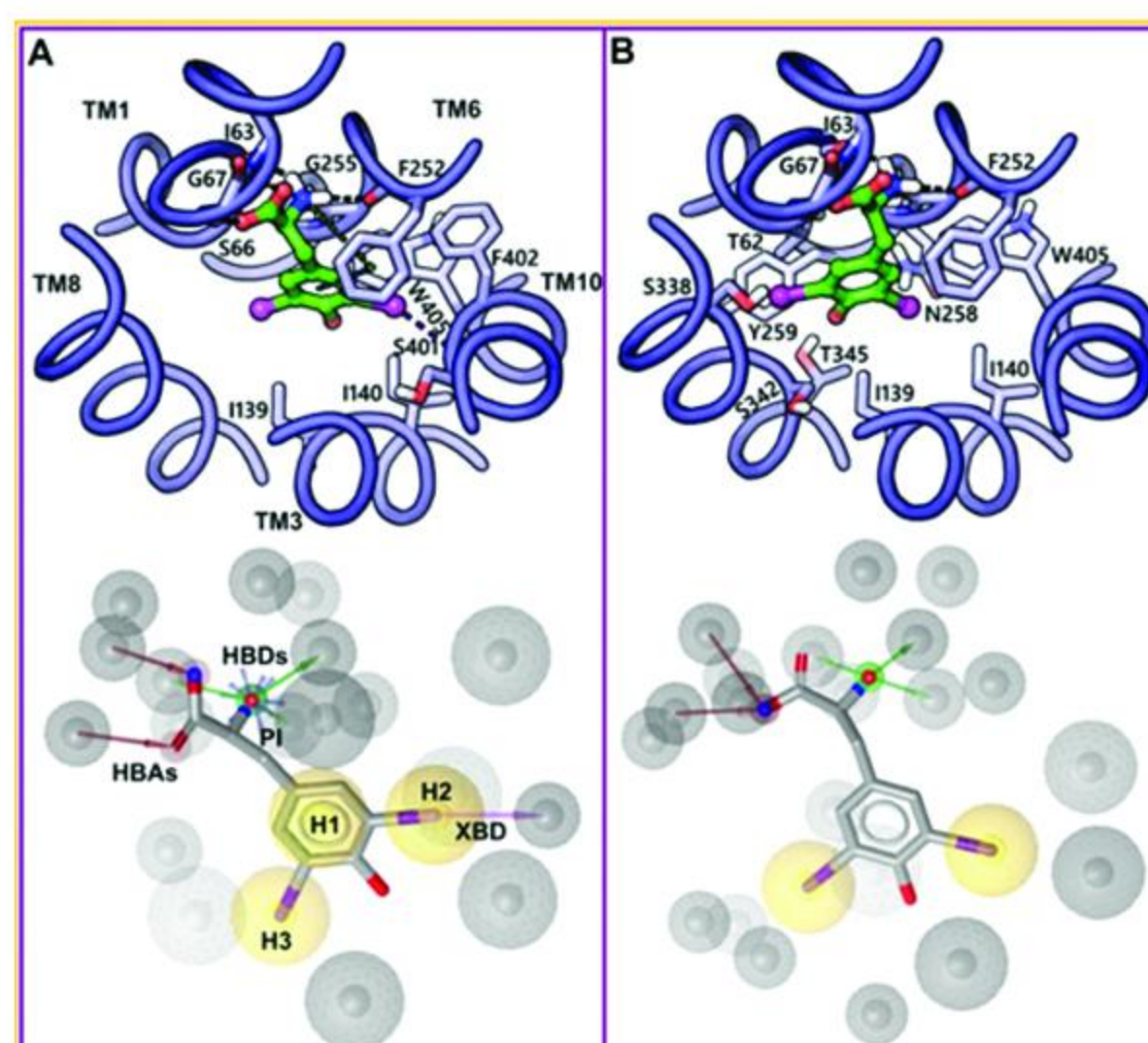
The calibrated box is a tool to identify the area of the receptor molecule where the active site or binding site is located, and the researcher intends to dock the ligand and receptor there.



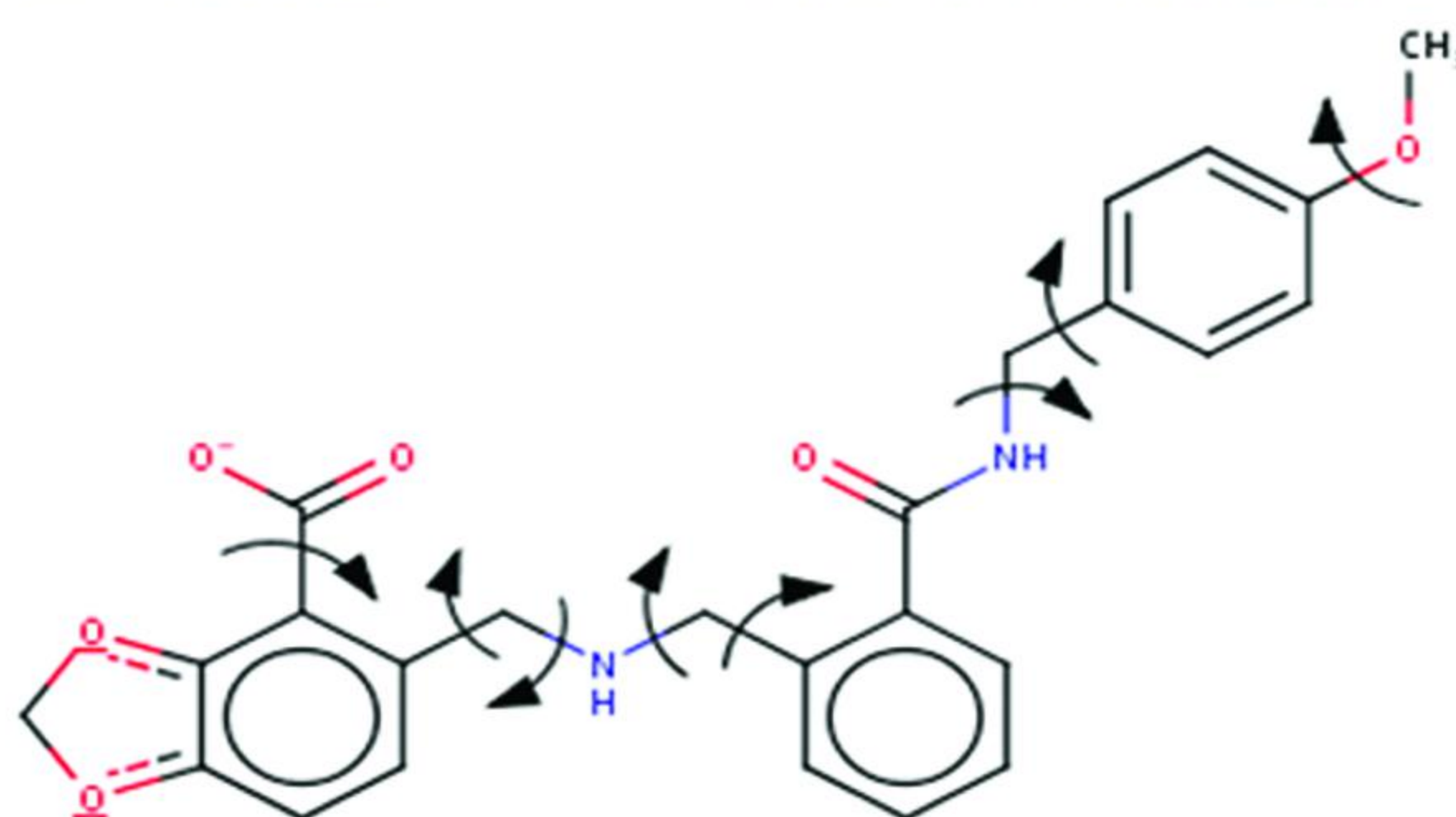


## POSE

- As mentioned, the different positions of the ligand molecule at the junction of the POSE receptor molecule are called In molecular docking, our goal is to find the best spatial position for the ligand molecule at the junction. The best POSE is the one with the lowest energy level and the most stability.



- Ligand and receptor molecules are not constantly in a stable position. Ligand molecules rotate around rotatable bonds and receptor molecules based on the deformation of their amino acid chains. With the help of rotatable bonds and changing their direction, the ligand molecule can take different positions and the formed complex is in the optimal state with the lowest energy level.



## POSE

- 1. Rigid Receptor-Rigid Ligand:** means a state in which the ligand and receptor molecules are considered fixed and unchanged. This method can be used in cases where amino acid chains and functional groups are not known. This method has high speed but little accuracy.
- 2. Rigid Receptor- Flexible Ligand:** This method is the most commonly used in molecular docking. In this method, the receptor molecule is fixed and the ligand molecule is considered to be variable and rotating.
- 3. Flexible Receptor-Flexible Ligand:** The most accurate method of performing molecular docking. In this method, both the ligand molecule and the receptor are considered as variables, and the possible rotations of amino acid bonds and chains are considered. This method itself is divided into two categories:
  - a) Consider the flexibility of the whole molecule
  - b) Consider active position flexibility

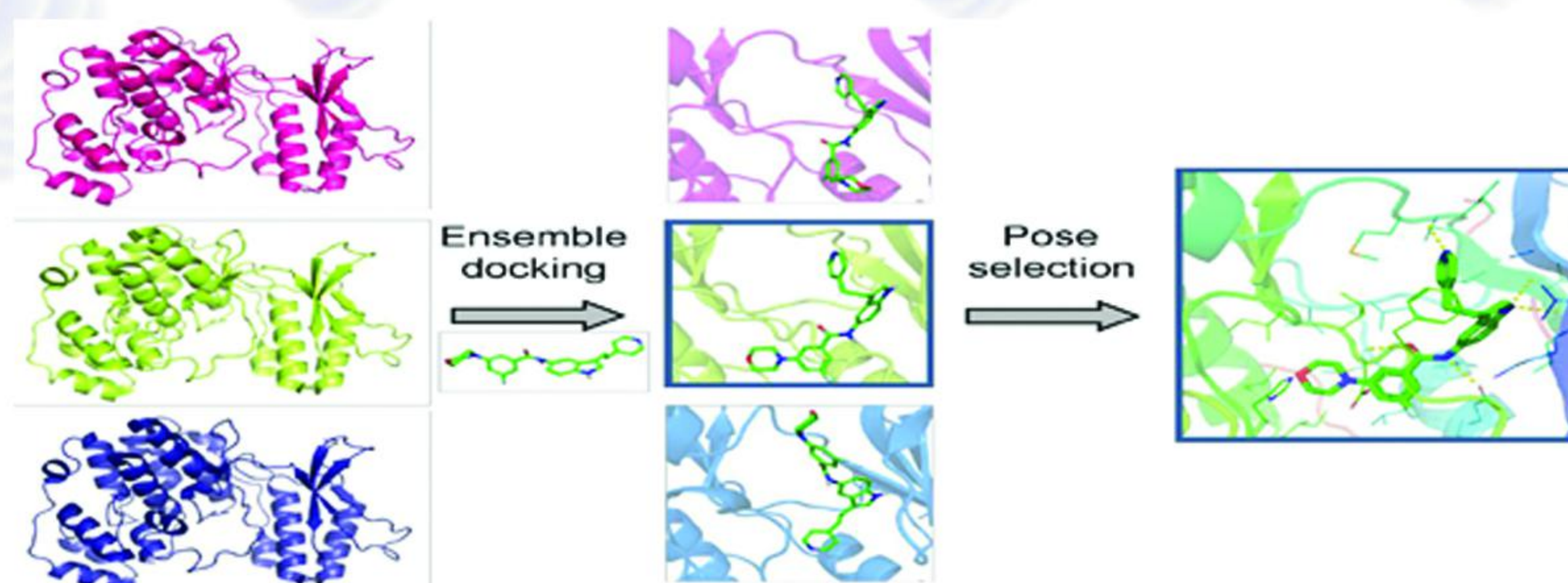
## Necessary conditions for receptor-ligand interaction in docking

- ❖ Receptor and ligand molecules must complement each other in spatial shape. The electric charge of these two molecules must be complementary in terms of electron acceptance and donor. Molecules The arrangement of the atoms of the two molecules must also be such that they help to form hydrogen bonds.need to have the right conditions to form hydrogen or hydrophobic bonds with each other.

## Ways to increase docking accuracy

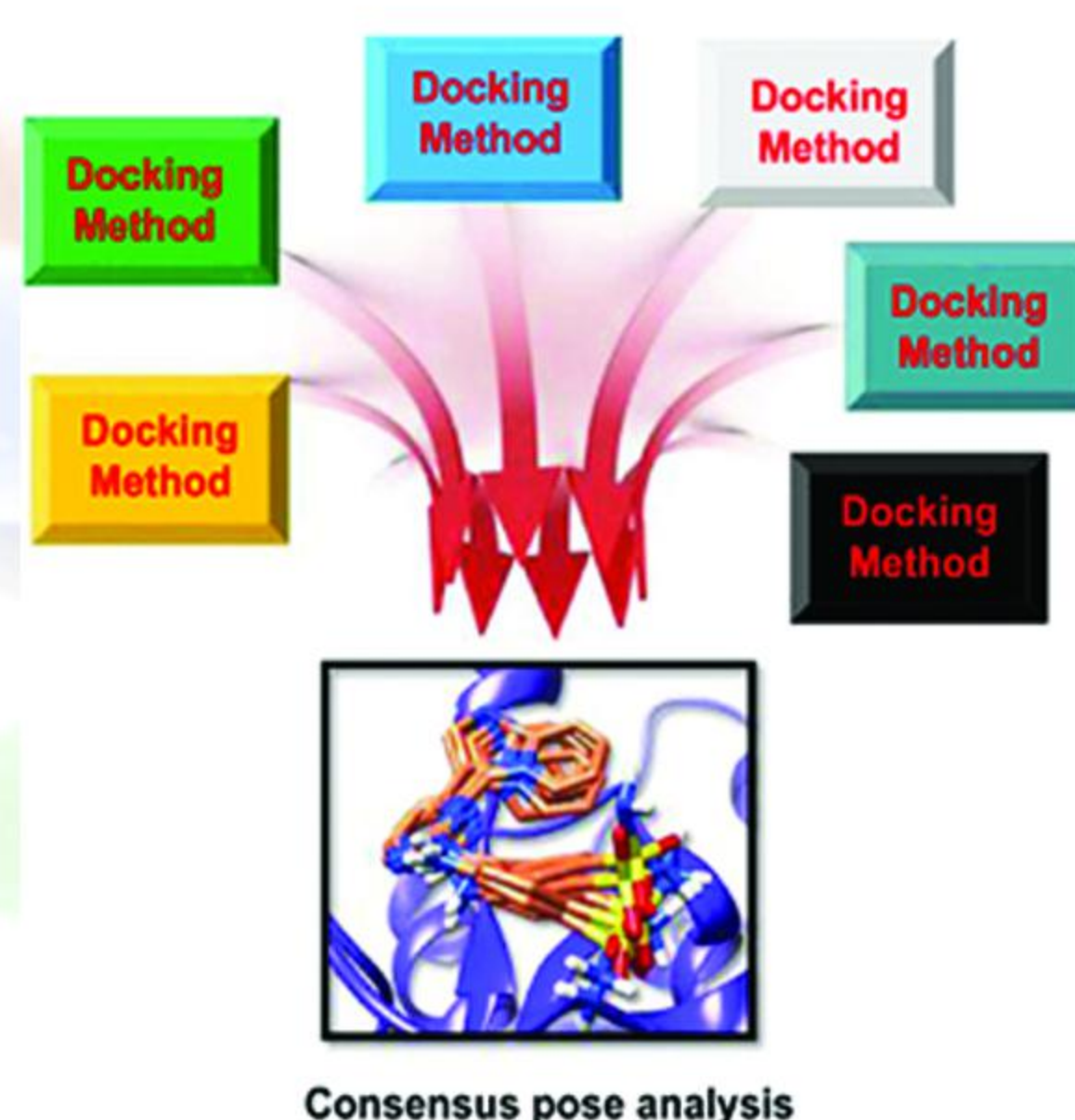
### ❖ 1. Ensemble Docking Or cumulative docking:

To perform molecular docking, it is first necessary to extract the molecular structure of the receptor protein from global databases such as the PDB database. The structures in these databases are in fact instantaneous structures. That is, the structure of a protein molecule at the time of crystallography. But the protein molecule takes on a variable structure at different times. This limitation reduces the accuracy of the molecular docking project. Cumulative docking method can be used to reduce this limitation and increase the validity of the results. In fact, in this method, the researcher uses molecular dynamic simulators to consider the conformations or different shapes of the molecule at different time intervals and select the best conformation. Although it is not mandatory to use this method, it will increase the credibility and accuracy of the docking project.



### ❖ 2. Consensus Docking:

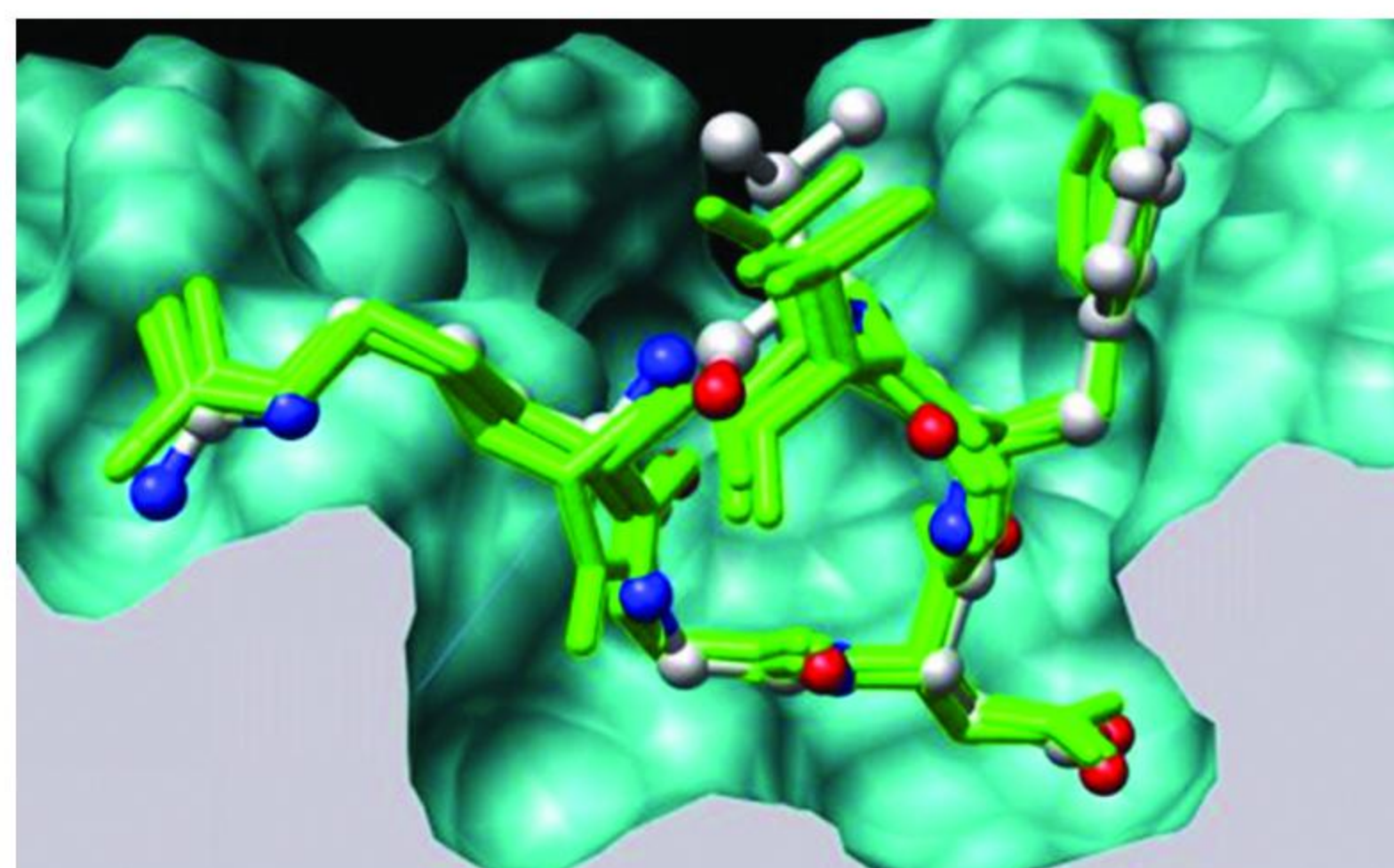
In this case, the researcher uses different methods and software to perform a docking project and in the end compares the results with the aim of achieving the most accurate and optimal method.





### 3. Re-Docking or Self-Docking:

Re-docking is one way to increase the accuracy and credibility of a docking project. In this method, after receiving the structure of the ligand attached to the receptor from the databases, the researcher separates and examines each of the two molecules separately. After docking separately on each, in order to achieve the most stable connection state with the original connected structure, the results are



The most widely used software used for protein-protein docking:

AUTODOCK
AUTODOCK VINA
DOCK
ARGUS LAB
SWISS DOCK

A number of carefully crafted web servers for molecular docking:

ClusPro
HEX
HADDOCK
ZDOCK

The main databases used in docking

PubChem
Zinc 15
Drug Bank
PDB
SwissADME
PAS Online
Uniport
SwissTargetPrediction
Kegg

A number of carefully crafted web servers for molecular docking:

SWISS DOCK
ZDOCK
HEX

In the coming chapters, practical explanations will be provided regarding the software used and the databases.

### Molecular docking steps in brief:

1. Receptor and ligand preparation: At this stage, using the available databases, the desired ligand and receptor protein are obtained.
2. Investigation of different ligand and receptor conformations
3. Assign points to different conformations
4. Calculation of energy of different conformations
5. Determination of Conformation with the least energy (most desirable state)

### Scoring algorithms:

These algorithms help to evaluate different conformations based on energy level. The way each scoring algorithm works varies based on the type of software used. These evaluations are based on factors such as interaction energy, free interaction energy, bond constant and dissolution energy, and so on.



## Different scoring algorithms:

- ❖ 1. Comprehensive search method
- ❖ 2. Anling method
- ❖ 3. The Monte Carlo Method
- ❖ 4. Genetic method
- ❖ 5. Ant nest method
- ❖ 6. Lamarckian method

## Summary of docking application:

### ❖ 1. Dealing with drug resistance

Many bacteria use competing ligands to bind to antibiotics and reduce their effectiveness. Molecular docking can counteract the effects of antibiotic resistance by designing and producing antibiotics that do not bind to the competitive bacterial enzyme.

### ❖ 2. Perform various tests at the lowest cost:

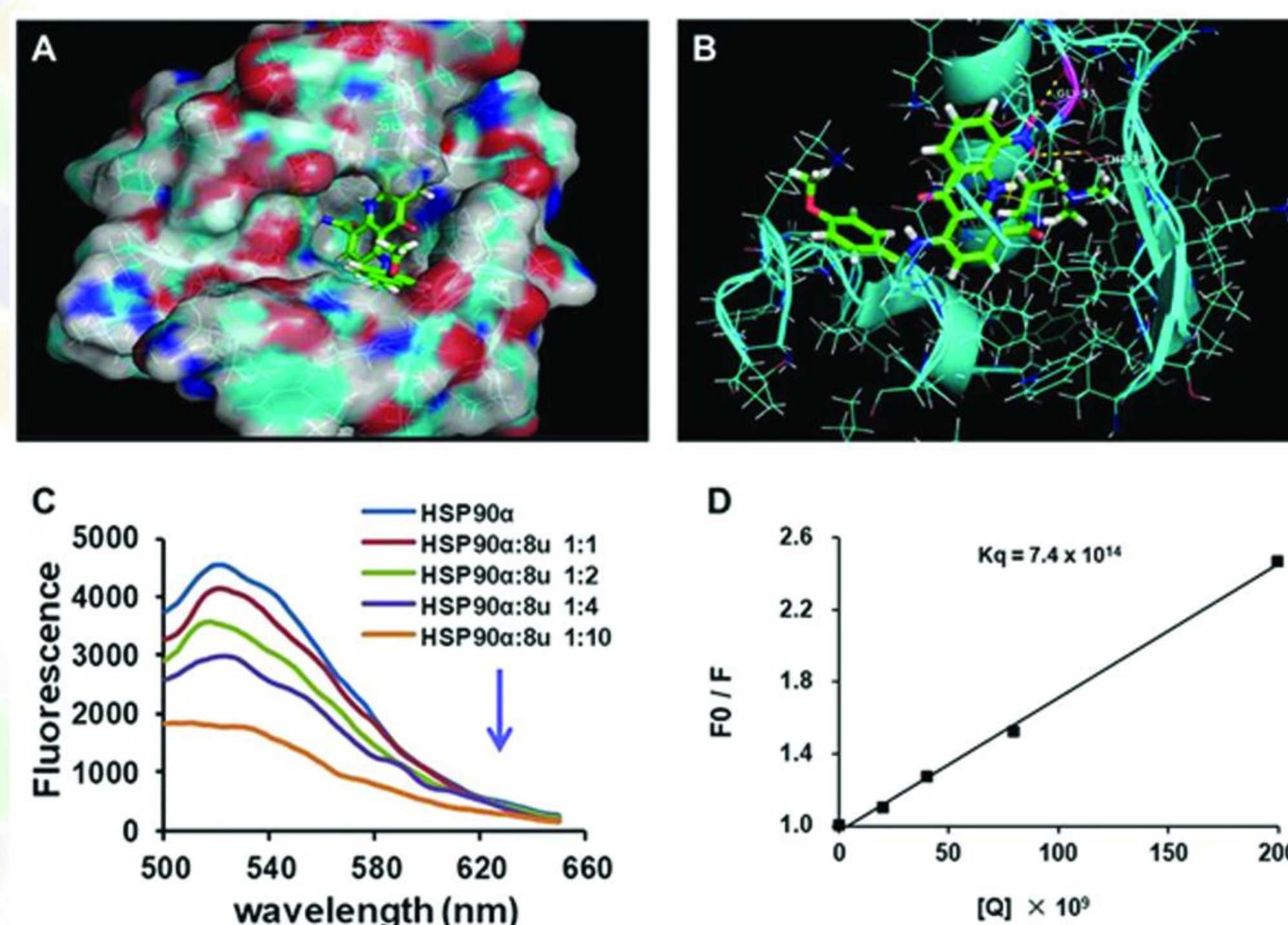
The software environment used in the molecular docking process makes it possible to simulate different laboratory environments at the lowest cost and to study very wide types of molecules.

### ❖ 3. Editing a molecule or synthesizing a new molecule (analog)

Molecular docking makes it possible to edit or build new molecules. Molecules that have many different applications in industry and medical sciences.

### ❖ 4. Investigation of the tendency of drug molecules to different receptors

Another application of molecular docking is to investigate the tendency of different molecules in the environment or made to interact (analog) near biological molecules.



# Prediction of toxicity and medicinal properties of chemical compounds through molecular docking

Issue 5 \_ Date of publication: January 2023

