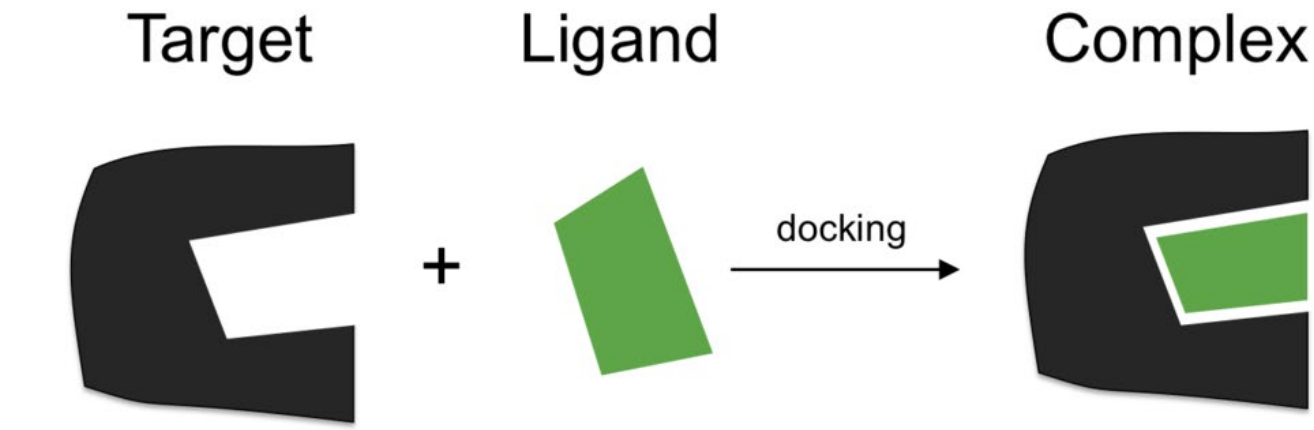
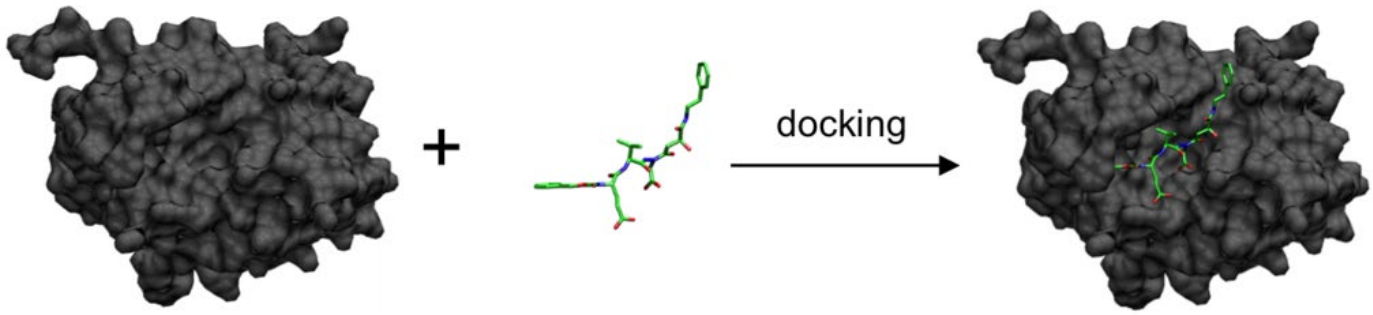
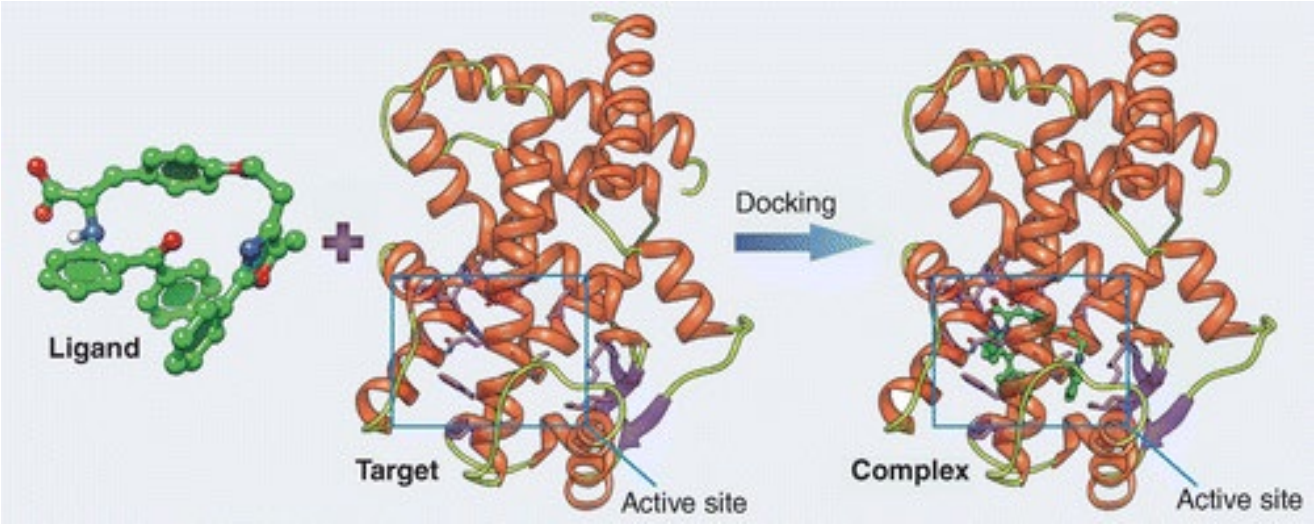
Docking الإرساء

- عملية الارساء تقوم بمعالجة البنى ثلاثية الأبعاد المتشكلة على الماسحة الحاسوبية، ويمكن تركيب بنية الدواء **Ligand** على الموقع الهدف لهذا الدواء **Target**
- عادة يكون الموقع الفعال ضمن تجويف.
- عندما تكون بنية المركب متكاملة ومتتامة مع الموقع الهدف فإن المركب أكثر احتمالاً ليكون فعالاً بيولوجياً.
- يتم تشغيل برامج Docking من خلال وضع الدواء في المنطقة الهدف ثم محاولة توجيه الربيطة بحيث المجموعات الرابطة تتوافق وتناسب مع المجموعات في الهدف حيث الأكثر احتمالاً أن يتم تشكيل روابط.
- مثال المجموعة المانحة للإلكترون في الربيطة تتوافق مع المجموعة المستقبلة للإلكترون في الموقع الهدف.
- هذا البرنامج لا يعمل فقط على التتام والتقابل لبنى المجموعات في الربيطة والموقع أنما أيضاً يحاول فصلهم من خلال مسافة رابطة مناسبة.
- يقدم هذا البرنامج البسيط أشكالاً خاصة لكل من الربيطة والهدف
- له إيجابيات عديدة

1. توفير الوقت
2. توفير الجهد
3. التكلفة قليلة
4. لها موثوقية عالية وتوفرت خوارزمية لإمكانية وصول الدواء باحتمال أكبر.


Target
Ligand
Complex
docking


docking


Ligand
Target
Active site
Docking
Complex
Active site

تصميم الدواء

- يعتمد تصميم الدواء على تحديد الهدف Target حيث يكون إما بروتين أو مستقبل أو أنزيم وتحديد المركب الفعال أو الدواء نسميه Ligand، ما يهمنا هو ارتباط الربيطة بالهدف Target وإعطاء الفعالية المطلوبة.

في الآونة الأخيرة تم الاعتماد بشكل كبير على البرامج الحاسوبية لدراسة وتسهيل اكتشاف وتصميم أدوية جديدة من خلال

- فهم كيفية الارتباط بين الهدف والربيطة.
- معرفة نوع الروابط بين الهدف والربيطة.
- إدخال تعديلات على البنية وملاحظة التأثيرات بعد ذلك هل زاد الارتباط؟ هل قلت قوة الارتباط؟ هل ازدادت مثلاً زاوية الدوران للمركب ....

استراتيجيات تصميم الدواء Drug Design

Structure Based Drug Design (SBDD)

تصميم الدواء المعتمد على البنية

أي يتم التركيز على بنية الهدف حيث تكون معروفة وذلك من خلال عزلها ودراستها عن طريق الأشعة السينية – X-Ray وNMR ذات قدرة التمييز العالية (يعني بهي الاستراتيجية بنية الهدف معروفة وركزنا عليها).

Ligand Based Drug Design (LBDD)

تصميم الدواء المعتمد على الربيطة

يعتمد على تجربة جزيئات متعددة على ال Target وتقييم الأفضل من حيث الارتباط.

هذه الاستراتيجية نلجأ لها عندما تكون بنية الدواء غير معروفة.

مراحل التحضير لتصميم الدواء بهذه الطريقة تكون من خلال

1. تحضير البروتين Target
2 تحضير الدواء Ligand
3. تحضير أو بناء الشبكة التي ستتم عملية الإرساء ضمنها.
4. إجراء عملية الإرساء Docking

لمحة بسيطة كيف يتم تحضير المركبات لجين– هدف

هناك برامج متخصصة تحضر الصيغة المطلوبة ببنية ثلاثية الأبعاد

حيث يتم التحكم بصيغة المركب مثلاً إذا كان بروتين ممكن أن يتم إدراج الأحماض الأمينية المشكلة للبنية ومن ثم اختيار البنية الثانوية helix– أو Sheets – وإجراء طي (folding) وصولاً إلى مركب جاهز بصيغة 3 D

- نرى أن هذه الاستراتيجيات SBDD وLBDD تعتمد على قاعدة القفل والمفتاح وهي النظرية القديمة للارتباط بين القفل Target والمفتاح Ligand وهي تقنية الإرساء الأقدم حيث تفترض هذه القاعدة أن البروتين صلب + اللجين صلب
- الصلب لا يتحرك ولا يغير من شكله أي تفترض ثبات شكل البروتين واللجين مع إمكانية تدوير ب 3 درجات حرية فقط.
- ولكن النظريات الأحدث والأقرب للواقع تقول إن البروتين Target ممكن أن يغير شكله من وقت لآخر وهي تحاكي ما يحصل بالجسم هنا البروتين والجزيء في حالة حركة أي البروتين مرن + اللجين مرن).

سلبيات تطبيق هذه النظرية

- تحتاج لوقت دراسة وتجربة طويل.
- صعبة المضي قدماً (ممكن لتصميم جزيء واحد أن يستغرق 4 أيام).
- بالإضافة للكلفة العالية.
  - ولذلك تم العمل على تقنية إرساء أسهل وقريبة من الواقع نوعاً ما وهي Flexible docking تعتمد على أن البروتين صلب + اللجين مرن حيث نرى من خلال التجربة أن تحريك وتغيير شكل البروتين يكون أصعب من تغيير شكل اللجين وبذلك تم اختصار الوقت وتم تقريب النتائج من الواقع وأغلب البرامج تعتمد على هذه التقنية.

ومن أشهرها:

- برنامج Autodock Vina مع الإشارة إلى أن الإصدارات الحديثة من هذا البرامج تتبع تحريك جزء من البروتين فمثلاً نرى الإصدار الرابع يسمح للسلاسل الجانبية للبروتين بالدوران أو التحرك.

بعض الإضافات والملاحظات

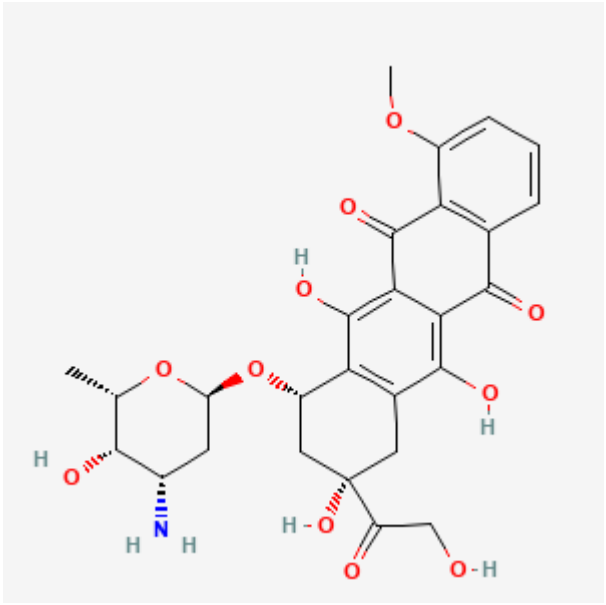
- ما هي شروط تشكل الرابطة الهيدروجينية؟

1. يجب أن يتمتع المتقبل الجيد للرابطة الهيدروجينية بصفات كهر سلبية ويملك زوج الكتروني حر.

قلنا إن **الآزوت والأكسجين** هما الأكثر شيوعاً بين الذرات المتقبلة.

- حيث يملك الأزوت زوجاً واحداً من اللإلكترونات الحرة هذا يعني أنه متقبل لرابطة هيدروجينية واحدة.
- بينما يملك الأكسجين زوجين من الإلكترونات الحرة وهذا ما يمكنه من تقبل رابطين هيدروجينيتين.
- لكن تعد ذرة الكبريت متقبل ضعيف للرابطة الهيدروجينية وذلك بسبب توضع أزواجها الإلكترونية الحرة ضمن مدارات الطبقة الثالثة التي تكون أكبر وأكثر انتشاراً هذا يعني أن تلك المدارات تتأثر بكفاءة أقل مع المدارات الصغيرة العائدة لذرات الهيدروجين.
- الفلور الذي يملك ثلاث مزدوجات إلكترونية ولكنه ضعيف في تشكيل الروابط الهيدروجينية كونه شديد الكهرسلبية وبالتالي يعمل على التمسك بشدة بإلكتروناته.

بعض الأمثلة: ومناقشة قاعدة ليبينسكي للاعطاء الفموي على هذه الادوية



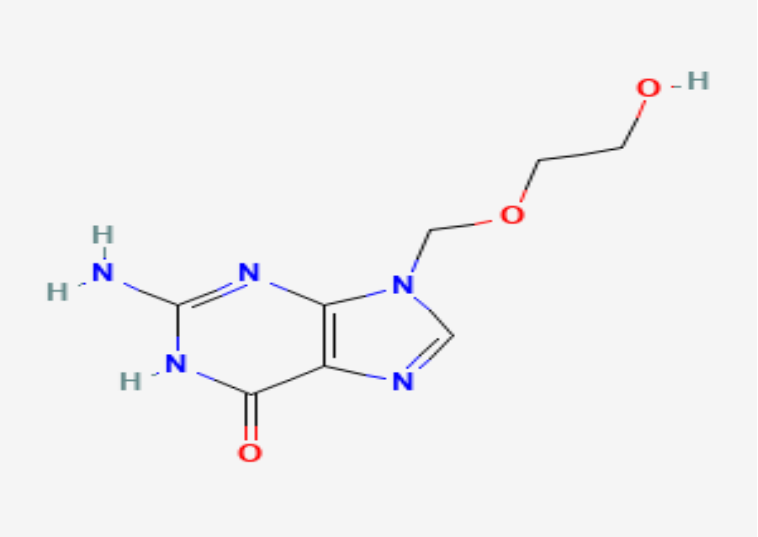
doxorubicin

HD=6

HA=12

MW= 544

Log p = 1.3 تقريباً



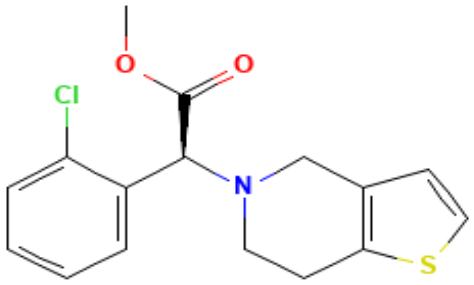
ACYCLOVIR

MW= 225

HD=3

HA=5 (ذرات الازوت المشاركة في الطنين تصبح غير مستقبلة للرابطة الهيدروجينية)

Log p = -1.9 تقريباً



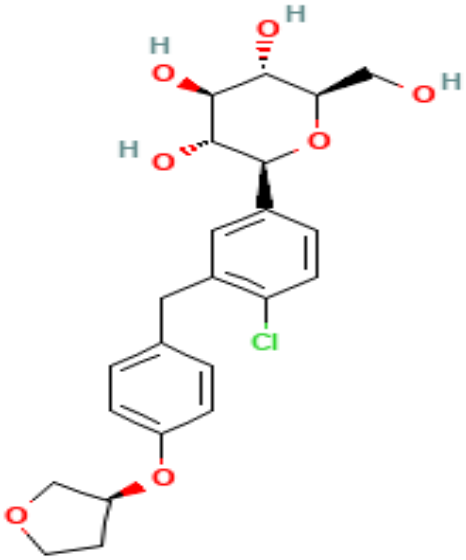
Clopidogrel

MW=321.8 g/mol

HD=0

HA=4 (ذرة الكلور بالاصل ضعيفة جدا في الرابطة الهيدروجينية ووجودها مع حلقة عطرية يجعلها غير متقبلة للرابطة الهيدروجينية)

Log p = 3.8 تقريباً



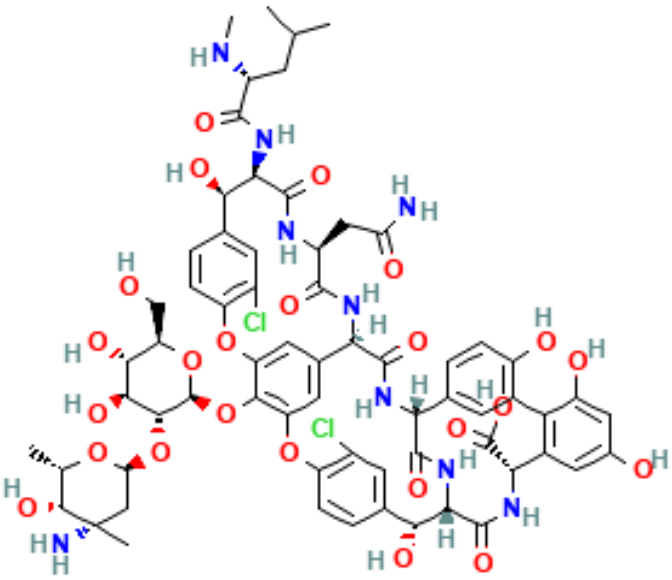
Empagliflozin

MW= 450.9 g/mol

HD=4

HA=7

Log p =2 تقريباً



Vancomycin

MW= 1449.2

HD=19

HA=26

Log p = -2.6 تقريباً