# پیش‌بینی سمیت و خواص دارویی ترکیبات شیمیایی از طریق داکینگ مولکولی

## نویسندگان:


**دکتر حمزه صالح زاده،**
(دکترای تخصصی بهداشت محیط،مرکز تحقیقات بهداشت محیط، دانشگاه علوم پزشکی کردستان)

**دکتر ایمان چراغی،**
(دکترای حرفه‌ای پزشکی، مرکز تحقیقات بالینی بیمارستان کوثر، دانشگاه علوم پزشکی کردستان)

**هیوا عثمانی،**
(کارشناسی ارشد مهندسی بهداشت حرفه‌ای، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ایران)

**دکتر هادی محمدی،**
(عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، مرکز تحقیقات سرطان و ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان)

**دکتر شیرکو ناصری،**
(عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان)

**دکتر ابراهیم محمدی،**
(عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، استادیار گروه بهداشت حرفه‌ای دانشگاه علوم پزشکی کردستان)

**سیده نگار زمانی،**
(کارشناسی ارشد بیوسیستماتیک جانوری، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان)

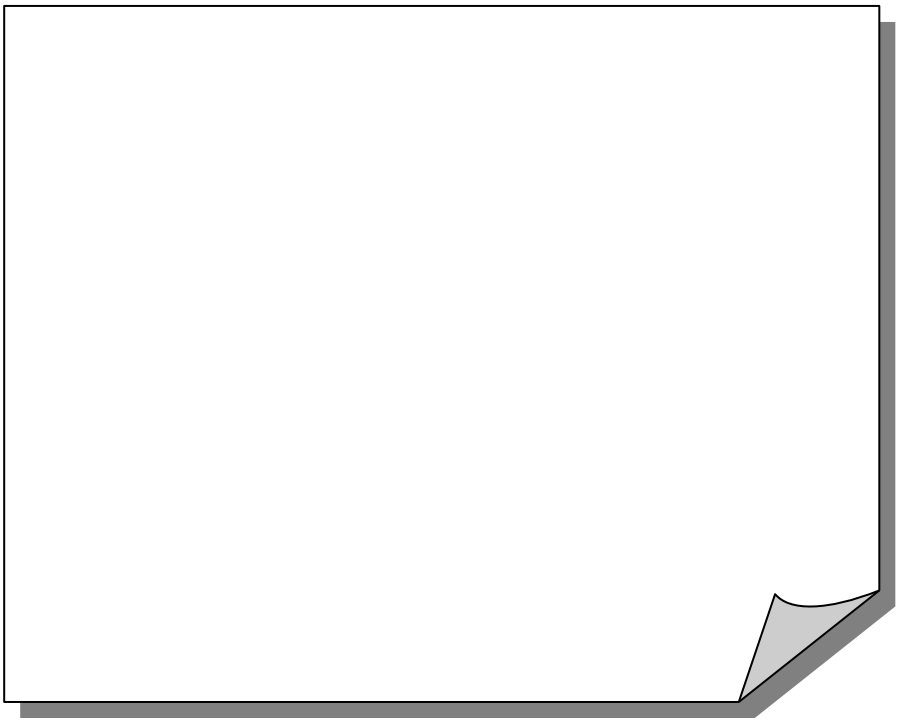
**دکتر بهزاد شاهمرادی،**
(عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، استاد گروه بهداشت محیط، دانشگاه علوم پزشکی کردستان)

**سروه فردی**
(کارشناسی ارشد مدیریت اطلاعات)



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی کردستان

خانیران
URL: www. khaniran.com



**نام کتاب:** پیش‌بینی سمیت و خواص دارویی ترکیبات شیمیایی از طریق داکینگ مولکولی

**نام لاتین کتاب:** prediction of toxicity and medicinal properties of chemical compounds by molecular docking


| | |
|---|---|
| **نویسندگان:** | **تاریخ نشر:** |
| **دکتر حمزه صالح زاده، دکتر هادی محمدی،** | **نوبت چاپ:** |
| **سیده نگار زمانی، دکتر ایمان چراغی،** | **شمارگان:** |
| **دکتر شیرکو ناصری، دکتر بهزاد شاهمرادی،** | **قیمت:** |
| **هیوا عثمانی، دکتر ابراهیم محمدی، سروه فردی** | |
| **ناشر:** | **شابک:** |
| **طراح جلد:** | ISBN: |

**دفتر تولید و پخش:** تهران، میدان انقلاب، خیابان کارگر شمالی، ابتدای خیابان نصرت، کوچـه باغ نو، کوچه داوود آبادی شرقی، پلاک ۴، زنگ اول همراه: ۰۹۱۲۱۹۹۹۱۲۰(مدیر فروش)

تلفکس: ۶۶۹۵۰۷۷۲ تلفن: ۶۶۹۶۵۳۹۶-۶۶۹۵۰۷۷۲-۶۶۹۶۵۴۰۵ (کد تهران ۰۲۱)

**فروشگاه اینترنتی:** www.khaniranshop.com



**هرگونه چاپ و تکثیر از محتویات این کتاب بدون اجازه کتبی ناشر ممنوع و شرعاً حرام است.**
**متخلفان به موجب قانون حمایت حقوق مؤلفان، مصنفان و هنرمندان تحت پیگرد قانونی قرار می‌گیرند.**

**فهرست مطالب**


مقدمه ناشر ..... ۷
مقدمه مؤلف ..... ۸

**فصل اول: تعاریف اولیه و مفاهیم پایه**

۱-۱-مولکول‌های جهان هستی ..... ۱۰
۱-۲-ماکرو مولکول‌های زیستی ..... ۱۰
۱-۳-پروتئین‌ها و اهمیت آن‌ها ..... ۱۰
۱-۴-بررسی واکنش‌های بین‌مولکولی ..... ۱۱
۱-۵-توکسیکودینامیک-فارمادینامیک ..... ۱۳
۱-۶-توکسیکوکینتیک-فارماکوکینتیک ..... ۱۴
۱-۷-مدل‌سازی مولکولی ..... ۱۴
۱-۸-داکینگ مولکولی ..... ۱۴
۱-۹-پیوندهای مورد بررسی در داکینگ مولکولی ..... ۱۵
۱-۱۰-مولکول‌های مورد بررسی در داکینگ مولکولی ..... ۱۵
۱-۱۱-شناسایی مولکولی ..... ۱۵
۱-۱۲-عوامل مؤثر در داکینگ مولکولی ..... ۱۶
۱-۱۳-نقش داکنیگ مولکولی در علم داروسازی ..... ۱۶
۱-۱۴-داکینگ مولکولی و نانو مواد ..... ۱۷
۱-۱۵-لیگاند- رسپتور ..... ۱۷
۱-۱۶-انواع جایگاه فعال یا جایگاه اتصال ..... ۱۸
۱-۱۷-خواص جایگاه فعال ..... ۱۹
۱-۱۸-دسته‌بندی داکینگ مولکولی بر اساس نوع مولکول‌ها ..... ۱۹
۱-۱۹-دسته‌بندی داکینگ مولکولی بر اساس جایگاه اتصال ..... ۱۹
۱-۲۰-اصطلاح POSE ..... ۲۰
۱-۲۱-دسته‌بندی داکینگ بر اساس حرکت مولکول‌ها ..... ۲۰
۱-۲۲-شرایط لازم برای برهم‌کنش رسپتور-لیگاند در داکینگ ..... ۲۰
۱-۲۳-روش‌هایی برای بالابردن دقت داکینگ ..... ۲۱
۱-۲۳-۱-اصلی‌ترین دیتابیس‌های مورد استفاده در داکینگ ..... ۲۲
۱-۲۳-۲-مهم‌ترین نرم‌افزارهای رایگان داکینگ پروتئین-لیگاند و پروتئین- پپتید ..... ۲۲
۱-۲۳-۳-پرکاربردترین نرم‌افزارهای داکینگ پروتئین-پروتئین ..... ۲۲

۱-۲۳-۴-تعدادی از وب سرورهای با دقت برای انجام داکینگ مولکولی ..... ۲۲
۱-۲۴-مراحل انجام داکینگ مولکولی به‌طور خلاصه ..... ۲۲
۱-۲۵- الگوریتم‌های مختلف امتیازدهی ..... ۲۳
۱-۲۶-الگوریتم‌های امتیازدهی ..... ۲۳
۱-۲۷-جمع‌بندی کاربرد داکینگ ..... ۲۳

## فصل دوم : نصب و راه‌اندازی نرم‌افزارهای لازم

۲-۱- Notepad++ (نسخه ۷٫۵٫۶) ..... ۲۶
۲-۲- Discovery Studio Visualization ..... ۲۷
۲-۳- Open Babel ..... ۲۸
۲-۴- Auto Dock ..... ۳۰
۲-۵- Ligplot+ ..... ۳۵
۲-۶- Gaussian ..... ۳۷
۲-۷- Chem BIO Office ..... ۳۷

## فصل سوم: نصب نرم‌افزارها به‌صورت گام‌به‌گام

۳-۱-Notepad++ ..... ۴۰
۳-۲- Discovery studio (NVIDIA) ..... ۴۱
۳-۳- OPEN BABEL ..... ۴۲
۳-۴- نصب مجموعه MGL Tools یا Dock Tools ..... ۴۳
۳-۵- Auto Dock ..... ۴۵
۳-۶- AUTODOCK VINA ..... ۴۷
۳-۷- ViewerLite ..... ۴۸
۳-۸- LigPlus ..... ۵۰
۳-۶- Gaussian و Gaussview ..... ۵۱
۳-۱۰- Hyperchem ..... ۵۲

## فصل چهارم : استخراج و آماده‌سازی ساختار لیگاند

۴-۱-معرفی پایگاه Pubchem ..... ۵۴
۴-۲-دریافت لیگاند ..... ۵۵
۴-۳-نصب مجموعه ChemBio Office ..... ۶۱
۴-۴-رسم لیگاند ..... ۶۳
۴-۵-ایجاد ساختار سه‌بعدی لیگاند ..... ۷۷
۴-۶-کاهش سطح انرژی لیگاند ..... ۸۰

۴-۷-اپتیمایزیشن لیگاند ..... ۸۱
۴-۸-ویرایش و آماده‌سازی لیگاند جهت استفاده در داکینگ ..... ۸۶
۴-۹-غربال‌گری لیگاندها ..... ۹۰
۴-۱۰-مشابهت‌یابی ساختارها (CADD) ..... ۱۱۲
۴-۱۱-سرورهای پرکاربرد برای CADD ..... ۱۱۳
۴-۱۲-دیتابیس Way۲drug ..... ۱۱۳
۴-۱۳-نرم‌افزار آنلاین Pass online ..... ۱۱۴
۴-۱۴-دیتابیس Reactome ..... ۱۱۸
۴-۱۵-دیتابیس SwissTargetPrediction ..... ۱۲۱
۴-۱۶-دیتابیس SwissADME ..... ۱۲۷
۴-۱۷-دیتابیس KEGG ..... ۱۲۸
۴-۱۸-دیتابیس TargetNet ..... ۱۲۹
۴-۱۹-دیتابیس DrugBank ..... ۱۳۰

**فصل پنجم : استخراج و آماده‌سازی رسپتور**

۵-۱-دستیابی به ساختار رسپتور با استفاده از پایگاه‌های داده ..... ۱۳۴
۵-۲-پایگاه داده RCSB-PDB ..... ۱۳۴
۵-۳-پایگاه NCBI ..... ۱۳۵
۵-۴-مشخص کردن تارگت‌های لیگاند موردنظر ..... ۱۳۹
۵-۵-آماده‌سازی ساختار لیگاند ..... ۱۴۱
۵-۶-آماده‌سازی ساختار رسپتور ..... ۱۴۱
۵-۷-استفاده از نرم‌افزار پایمول برای آماده‌سازی لیگاند و رسپتور ..... ۱۴۲
۵-۸-مشاهده پیوند لیگاند با مولکول‌های اطراف ..... ۱۴۶
۵-۹-مشخص کردن فاصله بین لیگاند و باقیمانده‌ها ..... ۱۴۶
۵-۱۰-حذف لیگاندها، مولکول‌های آب و قسمت‌های غیرضروری مولکول ..... ۱۴۷
۵-۱۱-بهینه‌سازی سطح انرژی پروتئین ..... ۱۴۷
۵-۱۱-۱-بهینه‌سازی سطح انرژی پروتئین با نرم‌افزار Chimera ..... ۱۴۷
۵-۱۱-۲-بهینه‌سازی سطح انرژی با سرور آنلاین yasara ..... ۱۴۹
۵-۱۲-مشخص‌کردن جایگاه فعال و اسیدهای آمینه درگیر در برهمکنش با لیگاند ..... ۱۵۱

**فصل ششم: انجام داکینگ مولکولی با استفاده از نرم‌افزارهای مختلف و تحلیل نتایج داکینگ**

۶-۱- داکینگ مولکولی با اتوداک ..... ۱۵۴
۶-۲-شروع فرایند داکینگ ..... ۱۶۲
۶-۲-۱- داکینگ مولکولی با استفاده از نرم‌افزار اتوداک وینا ..... ۱۶۲

۶-۳-داکینگ مولکولی با استفاده از نرم‌افزار Chimera ..... ۱۶۸
۶-۴-بررسی نتایج داکینگ..... ۱۷۴
۶-۵-تحلیل فایل خروجی داکینگ..... ۱۸۱
۶-۶-تحلیل فایل خروجی نرم‌افزار Auto Dock Vina با استفاده از نرم‌افزار Discovery Studio ..... ۱۸۱
۶-۷-تحلیل فایل خروجی نرم‌افزار Auto Dock Vina با استفاده از نرم‌افزار Lig Plus..... ۱۸۵
۶-۸-تحلیل فایل خروجی نرم‌افزار Auto Dock Vina با استفاده از Protein-Ligand interaction server..... ۱۸۸
۶-۹-تحلیل فایل خروجی نرم‌افزار Auto Dock Vina با استفاده از سرور آنلاین PDB-SUM..... ۱۹۱
۶-۱۰-انجام داکینگ مولکولی با استفاده نرم‌افزار Molegro Virtual docker..... ۱۹۲
۶-۱۱-مراحل نصب Molegro Virtual docker..... ۱۹۲
۶-۱۲-مراحل استفاده از نرم‌افزار Molegro Virtual docker ..... ۱۹۳
۶-۱۳-آماده‌سازی فایل ساختاری لیگاند و پروتئین گیرنده در نرم‌افزار..... ۱۹۴
۶-۱۴-شروع داکینگ با Molegro Virtual docker..... ۲۰۱
۶-۱۵- داکینگ مولکولی با استفاده از سرور اختصاصی داکینگ برای کووید ۱۹..... ۲۱۴
واژه‌نامه..... ۲۲۱
نمایه‌نامه ..... ۲۲۴
فهرست منابع..... ۲۲۸

**تقدیم به**

**انسان‌هایی که**

**به فردایی**

**بهتر می‌اندیشند.**

## مقدمه ناشر

سپاس بیکران پروردگار را که به انسان قدرت اندیشیدن بخشید، قدرتی که در مقایسه با سایر موجودات باعث شده است که انسان هرگز به امکانات محدود خود اکتفا نکند. مکاتب الهی، انسان را موجودی کمال‌طلب و پویا می‌دانند که جهت‌گیری او به سوی خالقش می‌باشد. از جمله راه‌های تقرب به خداوند، علم است، علمی که زیبایی عقل است. علمی که در دریای بیکران آن هر ذره نشانی از آفریدگار است و هر چه علم انسان افزون گردد، تقربش بیشتر می‌شود. از این‌رو است که به علم‌اندوزی و دانش‌آموزی توجهی بی‌نظیر مبذول گردیده است. اما علم‌آموزی به ابزاری نیاز دارد که مهمترین آن کتاب است و انتشار نتیجه مطالعات پژوهشگران و اندیشمندان، پاسخگوی این نیاز خواهد بود. جهت تحقق این امر و گام برداشتن در جهت ارتقای پایه‌های علم و دانش و رشد و شکوفایی استعدادها، انتشار کتاب را یکی از اهداف خود قرار داده و انتظار داریم با حمایت‌های معنوی هموطنان گرامی بتوانیم گام‌های مؤثر و ارزشمندی را برداریم. گرچه تلاش خواهد شد در حد دانش و تجربه اندکمان کارهایی بدون اشکال تقدیم حضورتان گردد، ولی اذعان داریم که راهنمایی‌های شما عزیزان می‌تواند ما را در ارتقای کیفی کتاب راهگشا باشد، لذا همیشه منتظر پیشنهادات و راهنمایی‌های شما خواهیم بود. در پایان از همه عزیزانی که در مراحل مختلف تهیه، تدوین و چاپ کتاب از همفکری و همکاری آن‌ها برخوردار بوده‌ام به خصوص **دکتر حمزه صالح زاده، دکتر هادی محمدی، سیده نگار زمانی، دکتر ایمان چراغی، دکتر شیرکو ناصری، دکتر بهزاد شاهمرادی، هیوا عثمانی، دکتر ابراهیم محمدی، سروه فردی** (نویسندگان)، **مهندس علی‌محمد خانی** (مدیر تولید و فروش)، **مهندس مهدی خانی و مهندس محمدحسین نوروزی،** سپاسگزاری نموده و موفقیت روزافزونشان را آرزومندم.

**محمدرضا خانی**

**مدیر مسئول انتشارات خانیران**

## مقدمه مؤلف:

این کتاب حاصل چند تلاش چند ساله جهت یادگیری روش‌های پیش‌بینی سمیت و خواص دارویی مواد و ترکیبات بوده که مولفان از طریق شرکت در دوره‌های آموزشی مختلف به صورت حضوری و غیر حضوری کسب کرده‌اند. سپس با کسب توانایی در آموزش این مطالب دوره‌هایی در مراکز مختلف آموزشی نظیر ستاد آموزش فناوری نانو، دانشکده مجازی بیوانفورماتیک دانشگاه شهید بهشتی، انجمن علمی کشوری نانوفناوری پزشکی ایران و انجمن علمی کشوری شیمی و زیست‌شناسی وزارت علوم برگزار کرده‌اند و کتاب حاصل را براساس دانش کسب شده از طریق شرکت و برگزاری دوره‌ها تألیف نموده‌اند.

کتاب حاضر یکی از جامع‌ترین کتاب‌های داکینگ مولکولی به زبان فارسی است. یکی از روش‌های افزایش دقت فرآیند داکینگ استفاده از چند نرم‌افزار مختلف و مقایسه نتایج و سطح انرژی‌های آن‌ها با هم است که در این کتاب، از چندین نرم‌افزار اصلی فقط برای انجام فرآیند داکینگ استفاده شده که امکان مقایسه نتایج آن‌ها با هم وجود دارد. حتی مراحل دانلود و نصب نرم افزارها و استفاده از سرور آنلاین داکینگ ترکیبات مختلف با ویروس کرونا در این کتاب گنجانده شده است.

کتاب حاضر می‌تواند به عنوان یک راهنمای پژوهشی برای تعداد زیادی از رشته‌های تحصیلی نظیر: سم‌شناسی، گرایشات مختلف شیمی و زیست‌شناسی، رشته‌های بهداشتی، داروسازی، پزشکی، پزشکی مولکولی، بیوانفورماتیک پزشکی، گرایشات مختلف نانو و دیگر رشته‌ها به کار گرفته شود.

در کتاب حاضر تلاش شده است که کلیه مفاهیم نظری و عملی مورد نیاز برای اجرای یک پروژه‌ی داکینگ مولکولی به زبانی ساده و به صورت گام به گام آموزش داده شود. مطالب ارائه‌شده در این کتاب در دو بخش اصلی نظری و عملی ارائه شده‌است. در بخش مطالب نظری، تعاریف پایه و مفاهیم مقدماتی داکینگ که پیش‌نیاز درک صحیح این تکنیک است به طور مختصر توضیح داده شده است. همچنین در این بخش از کتاب اشاره‌ای به کاربردهای مختلف تکنیک داکینگ در علوم زیست‌پزشکی، داروسازی، نانوفناوری و صنعت شده است.