

روش‌های پیشرفته طراحی منطقی دارو و فراورده‌های بیولوژیک بر مبنای دانش نوین کموانفورماتیک

محمد مهدی رنجبر^{۱*}، سید محمدحسین بنی‌طبا^۲، شیما ملازاده^۲، محمدحسن متدین^۱، غلامرضا کریمی^۱، مژگان هلالی نسب^۱
^۱گروه ایمنی شناسی، موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران، ^۲گروه شیمی،
موسسه تحقیقات واکسن و سرم رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران، ^۳گروه تضمین کیفیت، موسسه تحقیقات
واکسن و سرم رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران، ^۴گروه میکروبیولوژی، موسسه تحقیقات واکسن و سرم
رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران، کرج، ایران

تاریخ وصول: ۱۴۰۰/۰۵/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۹/۱۳

چکیده

زمینه و هدف: به کارگیری کموانفورماتیک برای کشف و توسعه دارو نقش مهمی در معرفی داروهای جدید و کارآمدتر، بهینه‌سازی
خواص داروهای موجود و رشد صنایع وابسته به دارو و همچنین سلامت جوامع انسانی، دامی و گیاهی دارد. لذا هدف از این
مطالعه تعیین و بررسی روش‌های پیشرفته طراحی منطقی دارو و فرآورده‌های بیولوژیک بر مبنای دانش نوین کموانفورماتیک بود.

روش بررسی: این یک مطالعه مروری نظام‌مند و فراتحلیل می‌باشد که در سال ۱۳۹۹ انجام شد، کموانفورماتیک در برگیرنده طراحی
منطقی، خلق، سازماندهی، مدیریت، بازیابی، تحلیل، انتشار اطلاعات، تجسم تصویری و استفاده از اطلاعات شیمیایی است. این علم نه
تنها در زمینه کشف و توسعه داروهای شیمیایی موفق بوده، بلکه در توسعه فرآورده‌های بیولوژیک (واکسن، آنتی‌بادی) نیز مؤثر
است. چهار روش اصلی به‌خوبی توسعه یافته در طراحی کموانفورماتیک دارو شامل: غربالگری مجازی با برون‌ده بالا بر پایه
داکینگ مولکولی، ارتباط کمی ساختار فعالیت، جستجوی فارماکوفور و طراحی بر مبنای قطعه است. از این رو بررسی روش‌ها و
معرفی مزایا و معایب بر اساس ارزیابی نتایج پژوهش‌ها و مقالات مرتبط مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج و کیفیت بالای آنالیز مولکول‌های کوچک و بیومولکول‌ها و ارزیابی‌ها میانکنش‌ها و رفتار آنها می‌تواند در رسیدن به
داروهای ایده‌آل برای بیماری‌های مختلف در حداقل زمان، هزینه و نیروی انسانی کند. از این رو می‌تواند کمک شایانی نه تنها در
زمینه درمان و پیشگیری بلکه در تشخیص و ردیابی عوامل عفونی و غیر عفونی نماید.

نتیجه‌گیری: در مقاله پیش‌رو، تلاش بر این است که قسمت‌های نوین طراحی و مهندسی دارو با کمک علم بیوانفورماتیک جهت
استفاده کاربردی آن برای محققان ایرانی در حوزه پژوهش و تولید، هرچه بیشتر روشن شود. این امر می‌تواند راه حل‌هایی
نوآورانه‌ای را در دسترسی به داروهای با عملکرد بهتر فراهم آورد.

واژه‌های کلیدی: دارو، طراحی منطقی، کموانفورماتیک، غربالگری مجازی، داکینگ مولکولی، QSAR، فارماکوفور

***نویسنده مسئول:** محمد مهدی رنجبر، کرج، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، گروه
ایمنی شناسی

Email: mm.ranjbar.phd@gmail.com

مقدمه

داروها مواد شیمیایی یا بیولوژیکی هستند که بر فرآیندهای بدن، عملکرد و ذهن تأثیر گذاشته و جهت تشخیص، درمان و پیشگیری از بیماری‌ها استفاده می‌شوند. طراحی دارو که گاهی به شکل طراحی منطقی، طراحی رایانه‌ای دارو یا کموانفورماتیک نیز شناخته می‌شود، فرآیند مبتکرانه جدیدی است که جهت توسعه داروهای جدید بر مبنای دانشی از هدف زیستی و خصوصیات شیمیایی ترکیبات بالقوه دارویی استوار است (۱). روش‌های سنتی کشف دارو که مبتنی بر کار آزمایشگاهی و آزمون و خطا و بررسی اثر مواد با پژوهش‌های درون تنی بود، با این مفاهیم جدید متحول شده است.

هدف دارویی، مولکولی در مسیر متابولیسمی یا پیام‌دهی می‌باشد که در بروز بیماری یا حالت پاتولوژی و یا عفونت‌زایی و یا زنده ماندن پاتوژن میکروبی و غیر میکروبی مؤثر است (۲-۴). اکثر اهداف دارویی ساختار پروتئینی دارند. همچنین یک کاندید دارویی (معمولاً یک مولکول کوچک آلی یا اصطلاحاً لیگاند) ترکیبی است که به هدف متصل و با فعالیت خود یا سبب شروع فرآیند (فعالیت آگونیستی) یا توقف آن (فعالیت آنتاگونیستی) می‌شود. این ترکیب دارای وزن مولکولی پایین (۹۰۰ دالتون) است و فعالیت بیولوژیکی در مقیاس نانومتر را تنظیم می‌کند. امروزه بسیاری از طراحی‌های دارو مبتنی بر روش‌های مدل‌سازی رایانه‌ای است.

بیوانفورماتیک، کاربرد تکنیک‌های محاسباتی

برای درک و سازماندهی پژوهش‌های ماکرومولکول‌های بیولوژیکی مثل پروتئین و اسید نوکلئیک می‌باشد. توسعه بیوانفورماتیک، نتیجه پیشرفت زیست‌شناسی و علوم رایانه‌ای در طول سال‌های اخیر می‌باشد. این اشاره در طیف گسترده‌ای از علوم از جمله؛ زیست‌شناسی، شیمی، فیزیک، ریاضی، آمار، رایانه و فناوری اطلاعات کاربرد دارد. رایانه‌ها، قادر به جمع‌آوری، طبقه‌بندی، بازیابی و آنالیز بررسی‌های بیوشیمیایی و بیولوژیکی در مورد مولکول‌هایی نظیر پروتئین می‌باشند. توسعه و استفاده روزافزون از اینترنت در سال‌های اخیر موجب دسترسی سریع، تبادل و انتشار اطلاعات شده است. بیوانفورماتیک، دسترسی محققین به پژوهش‌ها را تسهیل می‌کند و با توسعه ابزارهای مختلف به تجزیه و تحلیل داده‌ها کمک می‌کند. کشف و طراحی دارو با استفاده از رایانه‌ها در توسعه دارویی مولکول‌های کوچک نقش مهمی ایفا می‌کنند و میزان ترکیبات دارویی جدید را افزایش می‌دهند. بسیاری از شرکت‌های طراحی دارو، روش‌های محاسباتی را برای تولید دارو اتخاذ می‌کنند، طراحی محاسباتی دارو یکی از مؤثرترین روش‌ها برای رسیدن به این اهداف است. طراحی محاسباتی دارو جنبه‌های بسیاری از توسعه و کشف دارو، از شناسایی و بررسی عملکردشان گرفته تا کشف و توسعه ترکیبات هدف با خواص دارویی مورد نظر را در برمی‌گیرد (۲).

استفاده از ابزارهای محاسباتی می‌تواند هزینه کشف و توسعه دارو را تا ۲۱ درصد کاهش دهد. مراحل بررسی‌ها و اساس روش‌های محاسباتی را می‌توان به دو بخش اصلی تقسیم کرد؛ شناسایی ترکیبات جدید با استفاده از تکنیک‌های، غربالگری مجازی، محاسباتی و بهینه‌سازی این ترکیبات، بهبود اثربخشی و خواص دارویی ترکیبات برگزیده. مدل‌سازی مولکولی، ارتباط کمی و فعالیت داکینگ مولکولی، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی از مهم‌ترین روش‌های محاسباتی در طراحی داروهای جدید می‌باشد. این روش‌ها به تنهایی در برآورده کردن نیازهای کاربردی طراحی دارو ناتوان هستند و استراتژی‌های ترکیبی که از روش‌های محاسباتی متعددی استفاده می‌کنند، موفقیت آمیز هستند (۳).

مراحل عمومی طراحی سنتی دارو در برگرفته ۳ مرحله اصلی است که عبارتند از؛ کشف، توسعه و آزمون‌های بالینی بر روی ترکیبات رهبر و عرضه به بازار است (۴). لذا هدف از این مطالعه تعیین و بررسی روش‌های پیشرفته طراحی منطقی دارو و فرآورده‌های بیولوژیک بر مبنای دانش نوین کموانفورماتیک بود.

روش بررسی

مطالعه فعلی مطالعه مروری نظام‌مند و فراتحلیل است که در سال ۱۳۹۹ انجام شده است، که در آن روش‌های محاسباتی مفید در شناسایی اهداف دارویی مدنظر قرا گرفته است، همچنین از آنها

می‌توان جهت آنالیز ساختارهای هدف برای نواحی اتصال فعال ممکن، ساخت مولکول‌های منتخب، بررسی شباهت دارویی آنها، داکینگ کردن این مولکول‌ها با هدف، امتیازدهی به آنها بر مبنای تمایل اتصال آنها و بهینه‌سازی بیشتر مولکول جهت بهبود خصوصیات اتصال استفاده کرد.

استفاده هم‌زمان از روش‌های تجربی و انفورماتیکی شانس موفقیت در مراحل مختلف شناسایی هدف‌های جدید و توضیح عملکرد و کشف ترکیبات هدف را افزایش می‌دهند. ابزارهای محاسبه‌ای سبب می‌شوند که طراحی برای هدف‌های جدید بسیار سریع‌تر و از نظر اقتصادی ارزان‌تر گردد.

علم کموانفورماتیک به کارگیری تکنولوژی اطلاعات (ساختارهای مولکولی (ترکیبات)، خصوصیات فیزیکی- شیمیایی- بیولوژیکی و برهم‌کنش‌ها) و مدیریت آنها با رایانه به عنوان بخشی حیاتی از اکتشافات دارویی و حل مسائل شیمیایی است. از این رو، کموانفورماتیک ترکیبی از منابع اطلاعاتی جهت تغییر شکل داده به اطلاعات و اطلاعات به دانش با هدف تصمیم‌گیری بهتر در حوزه تعیین هویت و بهینه کردن دارو است. از سوی دیگر، کموانفورماتیک می‌تواند از اطلاعات شیمیایی موجود جهت پیشگویی مجازی رفتار ترکیبات ناشناخته استفاده نماید. کموانفورماتیک یک واژه ژنریک است که در برگرفته طراحی، خلق، سازماندهی، مدیریت، بازیابی، تحلیل، انتشار اطلاعات، تجسم تصویری و استفاده از اطلاعات شیمیایی است (شکل ۱ و ۲). بنابراین، کموانفورماتیک به معنی کاربرد روش‌های

انفورماتیک جهت حل مسایل شیمی و داروسازی است (۶ و ۵).

در تعریفی دیگر، به طور کلی چهار روش In-silico اصلی که در طراحی دارو وجود دارد شامل موارد زیر هستند؛ الف) غربالگری مجازی و غربالگری مجازی با برون ده بالا (VHTS)^(۱) مبتنی بر داکینگ مولکولی، ب) ارتباط کمی ساختارفعالیت^(۲)، یک بعدی، دوبعدی و سه بعدی، ج) نقشه یابی فارماکوفور^(۳) و د) طراحی *De novo* یا طراحی بر مبنای قطعه (FBDD)^(۴).

گزینش روش انتخابی طراحی دارو بسته به وجود و یا عدم وجود گیرنده و لیگاند دارد. در طراحی بر مبنای لیگاند (آنالوگ)^(۵) رسپتور شناخته نشده است، مکانیسم بیماری ممکن است شناخته یا ناشناخته باشد، اما لیگاندها و فعالیت بیولوژیکی آنها شناخته شده است. در طراحی دارو بر مبنای ساختار هدف^(۶) ساختار رسپتور شناخته شده، مکانیسم بیماری مشخص و لیگاندها و فعالیت بیولوژیک آنها ممکن است شناخته یا شناخته نشده باشد (۸ و ۷). طراحی دارو بر مبنای ساختار، بیشترین امکان موفقیت را در طراحی دارو دارد و هرجا در کموانفورماتیک امکان آن باشد، از این شیوه استفاده می شود. نحوه انتخاب روش مناسب از میان روش های موجود آمده است (جدول ۱).

طراحی دارو بر مبنای لیگاند یا طراحی غیرمستقیم دارو زمانی استفاده می شود که ساختار

لیگاند مشخص است، اما ساختار پروتئین هدف مشخص نیست (۹).

غربالگری مجازی با برون ده بالا بر پایه داکینگ مولکولی، این روش زمانی به کار گرفته می شود که ساختار پروتئین هدف و لیگاند هر دو مشخص است. با استفاده از ساختار هدف بیولوژیکی، داروهایی گزینش می شوند که پیش بینی می شود که به هدف متصل بشوند. برای این نوع طراحی (پروتئین - لیگاند) داکینگ انجام می شود (۱۰). در ادامه روند معمول طراحی دارو بر مبنای هدف یا ساختار پروتئین آورده شده است (شکل ۳).

در واقع غربالگری مجازی جهت پیدا کردن ترکیب رهبر بالقوه از یک دسته داده بزرگ است. ساختار ترکیبات ارگانیک مشخص است و کتابخانه هایی از ترکیبات مجازی مهیا می شود. سپس برنامه های داکینگ میل اتصالی لیگاند برای پروتئین را محاسبه می کنند و تنها تعداد کمی از لیگاندها قادرند با تمایل مناسب به رسپتور متصل شوند (۱۲ و ۱۱).^۱

غربالگری مجازی حوزه های مختلفی را در بر می گیرد و در این مقاله بر روش های مبتنی بر ساختار با روش داکینگ پروتئین-لیگاند تمرکز شده است (۱۴ و ۱۳). در شکل ۴ مراحل غربالگری مجازی با

1-Virtual High Throughput Screening(VHTS)
2-Quantitative Structure-Activity Relationship(QSAR)
3-Pharmacophore Mapping
4-Fragment-based Drug Design(FBDD)
5-Ligand Based Drug Design(analog)
6-Structure Based Drug Design

پروتئین هدف و لیگاند مشخص (معلوم) آورده شده است.

داکینگ الگوریتمی رایانه‌ای است که اتصال ترکیب به جایگاه اتصال و یا فعال پروتئین را نشان می‌دهد. این روش شامل: تعیین جهت‌گیری، ساختار هندسی و کنفورماسیون لیگاند و رسپتور و رتبه‌بندی است. رتبه‌بندی می‌تواند بر مبنای اندازه‌گیری انرژی اتصال، انرژی آزاد یا معیار کیفی عددی باشد. الگوریتم‌های خودکار داکینگ تلاش دارند به‌نحوی ترکیب (شیمیایی یا پروتئینی) را در جهت‌گیری‌ها و صورت‌بندی‌های مختلف در جایگاه فعال قرار دهند و امتیازی را برای هر کدام محاسبه کنند.

داکینگ پرکاربردترین ابزار در طراحی رایانه‌ای داروهای نوین بوده و ازسوی دیگر صحیح‌ترین روش جهت پیشگویی و پاسخ به این سوال است که آیا یک ترکیب ویژه مهارکننده مناسبی برای یک پروتئین خاص هست یا نه. در صورت تشخیص طراح، ترکیبات با نتایج مناسب داکینگ سنتز شده و در آزمایشگاه به‌صورت تجربی ارزیابی می‌گردند. ترکیباتی که از طریق محاسبات داکینگ بررسی می‌شوند، ممکن است حاصل طراحی رایانه‌ای، آماده در بازار (برای بیماری یا بیماری‌های دیگر یا مصارف دیگر) و یا در کتابخانه ترکیبات شرکت‌ها از پیش وجود داشته باشند. نتیجه‌ای که از پژوهش‌های داکینگ به دست می‌آید این امکان را می‌دهد که سنتز و ارزیابی آزمایشگاهی ترکیبات کمتری را انجام دهد

و همچنین در میان ترکیبات فراوانی که بررسی می‌شود، درصد بیشتری از آنها فعال باشند.

پس در کل سه هدف عمده در داکینگ وجود دارد که عبارتند از؛ پیشگویی کنفورماسیون یا حالت صحیح لیگاند، مهیا کردن میل اتصالی بین یک لیگاند و یک پروتئین و استفاده از این امر به عنوان یک فیلتر کارآمد برای غربالگری مجازی و رسیدن به گزینه‌های محتمل‌تر.

چون محاسبات داکینگ بر هم کنش بین یک ترکیب و جایگاه فعال یک پروتئین را شبیه‌سازی می‌کند، نتایج آن با نتایج به دست آمده از ارزیابی‌های بیوشیمیایی بسیار نزدیک است.

زمانی است که ساختار پروتئین هدف مشخص است و لیگاندی برای آن مشخص نشده است. در این روش، هیچ مولکول الگوی اولیه وجود ندارد و با استفاده از روش‌های بهینه‌سازی رایانه‌ای از ابتدا یک ساختار مولکولی ایجاد می‌شود که حدس زده می‌شود بتواند بر آنزیم اثر داشته باشد. برای این منظور، در ابتدا می‌بایست محل و ساختار جایگاه فعال شناخته شود و سپس می‌بایست با روش‌های مختلفی ساختار شیمیایی طراحی شود تا بهترین برهم‌کنش را با آن داشته باشد (۱۵). تلاش برنامه‌های *De novo* بر خودکارکردن پروسه طراحی دارو مبتنی بر ساختار است. این نرم‌افزارها با داکینگ ترکیباتی را جهت جورشدن درون یک جایگاه فعال به‌خصوص پروتئینی یا تطابق با یک مدل فارماکوفور خاص طراحی می‌کنند. نرم‌افزارها ترکیباتی را ایجاد می‌کنند

می‌شوند و یک توصیف‌کننده می‌تواند پارامتری با هر ضریابی باشد تا مولکول را توصیف نماید. توصیف‌کننده‌ها می‌توانند از یک وزن مولکولی ساده تا شاخص‌های پیچیده توپولوژیکی باشند (۱۸).

استفاده از توصیف‌کننده‌ها موجب تسریع محاسبه ویژگی‌ها در QSAR می‌شوند. دسته‌بندی توصیف‌کننده‌ها را می‌توان به صورت توصیف‌کننده‌های ساختاری (نظیر؛ وزن مولکولی، تعداد هترواتم‌ها، تعداد حلقه‌های آروماتیک، تعداد پیوندهای دوگانه)، توپولوژیکی (شاخص‌های واینر، راندیک، شاخص‌های کایر و هال، شاخص اتصال و محتوای اطلاعات)، الکترواستاتیک (شاخص‌های قطبیت، چند قطبیت و قطبش‌پذیری)، توصیف‌کننده‌های ساختار هندسی (ژئومتری) (نظیر اینرسی و حجم مولکولی) و توصیف‌کننده‌های شیمی کوانتومی دسته‌بندی کرد (۱۹).

در مجموع، بیشترین کاربرد QSAR سنتی برای محاسبه ویژگی‌هایی که تابعی از تداخلات غیراختصاصی بین مولکول و اطراف آن است، می‌باشد. در این مورد تغییرات اندک در ساختار مولکولی سبب تغییرات کوچکی در ویژگی می‌گردد (شکل ۶).

مراحل QSAR مرسوم عبارتند از؛ ساخت دسته‌ای از ترکیبات آزمون به همراه فعالیت آنها، محاسبه توصیف‌کننده‌های ترکیبات مجموعه آزمون، انتخاب توصیف‌کننده‌هایی که می‌بایست در مدل QSAR

که به هدف متصل می‌شوند و هم‌چنین می‌توانند دسته‌ای از ترکیبات را پیشنهاد کنند که محقق آن‌ها را در نظر نداشته است (۱۶). با این حال ترکیبات ایجاد شده به ندرت همان ساختارهای بهینه‌ای را که وارد کارآزمایی بالینی می‌شوند دارا می‌باشند. الگوریتم برنامه‌های طراحی *De novo* جهت ساخت ترکیبات جدید، قطعات مولکولی (نظیر گروه‌های عاملی معلوم و اتم‌های کربن) متصل شونده به جایگاه اتصالی پروتئین را کنار هم قرار داده و در صورت نیاز با لینکر به هم متصل می‌کنند و بدین صورت به یک ترکیب دارویی احتمالی می‌رسند. همین امر را می‌توان برای آمینواسیدها انجام داد و تکه‌های چند آمینواسید را با هم لینک کرد. در شکل ۵ نحوه استفاده از این روش در طراحی دارو توضیح داده شده است.

از روش‌های رایج طراحی *De novo* می‌توان به روش؛ رشدی قطعه (Fragment growing)، یکپارچه‌سازی قطعه (Fragment merging) و اتصال قطعات (Fragment linking) اشاره کرد.

QSAR یا در نامی دیگر کیوسار (QSPR)^(۱) عبارت است از راهی برای پیدا کردن معادله‌های ساده که بتواند برای پیشگویی برخی ویژگی‌های ساختار مولکولی استفاده شود (۱۷). این عمل با به کارگیری نرم‌افزارهای ترسیم‌کننده نمودار که ضرایب معادله وابسته به ویژگی‌های مولکولی شناخته شده را می‌یابند، انجام می‌شود. ویژگی‌های مولکولی در معادله QSAR توصیف‌کننده (Descriptor) نامیده

1-Quantitative Structure-Property Relationship(QSPR)

وارد شوند، ایجاد ضرایب مناسب به وسیله روش ماتریس کمترین مربعات، پیشگویی فعالیت دسته‌ای از ترکیبات معتبر و مقایسه با فعالیت تجربی. در آخر پس از ساخت مدل QSAR، دقت آن از طریق معیارهای آماری مثل ضریب همبستگی بین مقادارهای حقیقی و پیشگویی شده بررسی می‌گردد (۲۱ و ۲۰).

کاربرد QSAR مرسوم می‌تواند برای محاسبه نقطه جوش طبیعی، جذب سطحی روده‌ای غیر فعال، نفوذپذیری سد خونی مغزی، خواص تجمع‌ی و غیره استفاده شود، اما QSAR سه‌بعدی جهت محاسبه تداخلات مولکولی بسیار اختصاصی نظیر اتصال به یک ترکیب به جایگاه فعال یک پروتئین خاص مفیدتر است. مزیت آن این است که برای استفاده از آن نیازی به داشتن اطلاعات دقیق از گیرنده و جایگاه فعال آن نیست از این رو می‌توان این تکنیک را در حالاتی که هدف ناشناخته است به کار برد (۲۳ و ۲۲). در مقایسه با فارماکوفور در مراحل اولیه طراحی دارو، QSAR سه‌بعدی برای ترکیبات محدود دقیق‌تر است، اما زمانی که به جستجو در بانک‌های بسیار بزرگ می‌پردازیم فارماکوفور مناسب‌تر است، هرچند QSAR سه‌بعدی پیشگویی دقیق‌تر و بهتری انجام می‌دهد. QSAR سه‌بعدی زمانی که روی مجموعه‌ای از مولکول‌های بسیار مشابه کار می‌کنیم، نسبت به فارماکوفور دقت بیشتری دارد، اما فارماکوفور می‌تواند برای یافتن دسته‌های دیگری از ترکیباتی که آنها نیز این پروتئین خاص را مهار می‌کنند، مفیدتر باشند.

جستجوی فارماکوفور فرآیند مشتق شدن یک فارماکوفور سه‌بعدی است. یک فارماکوفور دسته‌ای از ویژگی‌ها با موقعیت‌یابی نسبی آنها است که به‌نظر می‌رسد قادر به واکنش با هدف‌های بیولوژیکی خاصی نظیر؛ پیونددهندگان هیدروژنی و پذیرنده‌ها، گروه‌های دارای بار مثبت و منفی، مناطق هیدروفوبیک (آبدوست) و حلقه‌های آروماتیک است در واقع فارماکوفور یک چهارچوب مولکولی است که حامل ویژگی‌های ضروری مسئول ایجاد فعالیت‌های زیستی یک دارو است (۲۵ و ۲۴).

مدل‌سازی فارماکوفور به طور گسترده‌ای در جستجوی مجازی، طراحی *De novo* و سایر زمینه‌ها در شیمی دارویی همچون بهینه‌سازی ترکیب رهبر و طراحی چند هدفی به کار می‌رود. از این‌رو کاربرد گسترده‌ای در کشف، طراحی و ارزیابی ترکیبات رهبر جدید در فرآیند ارزیابی یک ترکیب دارویی جدید دارند. اگرچه داکینگ بهترین روش جهت فهم برهم‌کنش‌های پروتئین-لیگاند است و تعداد وسیعی از مولکول‌های کوچک بر مبنای امتیاز آنها غربالگری می‌گردد، اما هنوز استفاده از مفهوم فارماکوفور پیش از داکینگ و غربالگری منجر به دسترسی به ترکیبات بهتری می‌شود. بنابراین هر ترکیبی که مشخص شده که واجد فعالیت است، دارای برخی ویژگی‌های قابل محاسبه در رابطه با فعالیتش می‌باشد (۲۷ و ۲۶). از این رو دانش حاصل از این ویژگی‌ها می‌تواند به‌عنوان فیلتری جهت غربالگری دسته داده‌های ناشناخته مولکول‌ها استفاده شود.

غیره می‌باشد. فارماکوفور می‌تواند برای جستجو در بانک اطلاعاتی ترکیبات جهت تشخیص مواردی که می‌بایست مورد سنجش قرار گیرند، استفاده گردد. همچنین این امکان وجود دارد که یک فارماکوفور یا فارماکوفورهای دیگر پروتئین‌ها، به‌منظور یافتن اهداف دیگری که اتصال پروتئین‌ها به آن‌ها می‌تواند منجر به بروز عوارض جانبی شود، مقایسه گردد (۳۱). مدل‌سازی فارماکوفوری ساختار محور ویژگی‌های شیمیایی سایت فعال و ارتباطات فضایی آنها را آنالیز می‌کند. می‌توان از مدل فارماکوفوری که از طریق روش‌های لیگاند محور یا درشت مولکول محور تولید شده برای جستجوی مجموعه داده‌های شیمیایی سه‌بعدی استفاده کرد که از این طریق می‌توان لیگاند‌های فعال احتمالی را مورد شناسایی قرار داد. به این روش جستجوی مجازی بر مبنای فارماکوفور می‌گویند. در حال حاضر، این روش و روش جستجو بر مبنای داکینگ از ابزارهای اصلی جستجوی مجازی هستند. در مقایسه با روش داکینگ، روش جستجو بر مبنای فارماکوفور با مشکل عدم توجه کافی به انعطاف‌پذیری پروتئین یا عدم استفاده از توابع نمره‌دهی بهینه مواجه نیست. در روش جستجوی مجازی از طریق فارماکوفور، یک مدل فارماکوفوری به‌عنوان الگو تعیین می‌شود و هدف از جستجو، یافتن مولکول‌هایی است که ویژگی‌های شیمیایی آنها مشابه با الگوی ساخته شده باشد، اما ممکن است تعداد دیگری از آنها دارای اسکلت مولکولی کاملاً جدیدی باشند. جستجو برای یافتن

همچنین می‌تواند به‌صورت مبتنی بر کمپلکس باشد که کمپلکس پروتئین - لیگاند آنالیز می‌شود و در نهایت می‌تواند مبتنی بر هدف باشد که در آن تنها از داده‌های ساختاری رسپتور استفاده می‌شود (۲۸). مطابق با آخرین تعریفی که آیوپاک (IUPAC) ارایه نموده است، یک مدل فارماکوفوری مجموعه‌ای از ویژگی‌های فضایی (استریک) و الکترواستاتیکی است که برهم‌کنش‌های بهینه با یک هدف زیستی معین را ایجاد می‌کنند (۲۹).

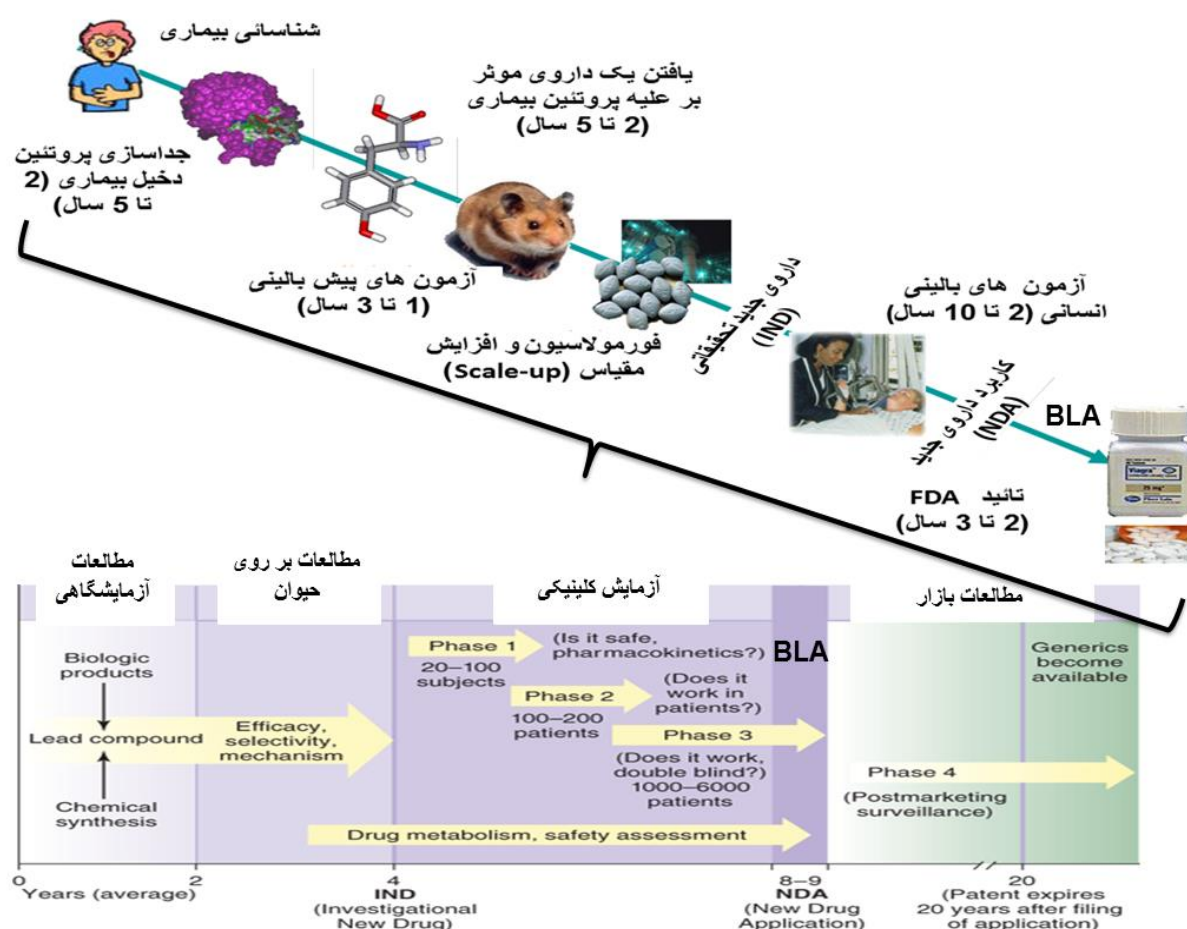
در شکل ۷ مروری بر ویژگی‌های رایج جهت جستجوی فارماکوفوری ارایه شده است، به‌دنبال افزایش دسترسی به ساختارهای تجربی هدف‌های درشت مولکول‌ها، روش‌های ساختار محور بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. اطلاعات مربوط به ساختار هدف را می‌توان از مدل‌سازی همولوژی نیز به دست آورد، که امروزه بزرگترین مجموعه داده ساختارهای X-ray و NMR پروتئین‌ها و کمپلکس‌های پروتئین - لیگاند، بانک اطلاعات پروتئین است (۳۰). این مدل‌سازی مستقیماً با ساختار سه‌بعدی یک هدف درشت مولکول یا یک کمپلکس لیگاند- درشت مولکول کار می‌کند.

فارماکوفور شکلی سه‌بعدی از ویژگی‌های تداخل با گیرنده است که یک مولکول برای اتصال به جایگاه فعال یک پروتئین باید داشته باشد و شامل ویژگی‌هایی نظیر؛ حضور گروه‌های دهنده و پذیرنده پیوند هیدروژنی، گروه‌های آروماتیک، گروه‌های بزرگ آب‌گریز، گروه‌های دارای بار مثبت و منفی و

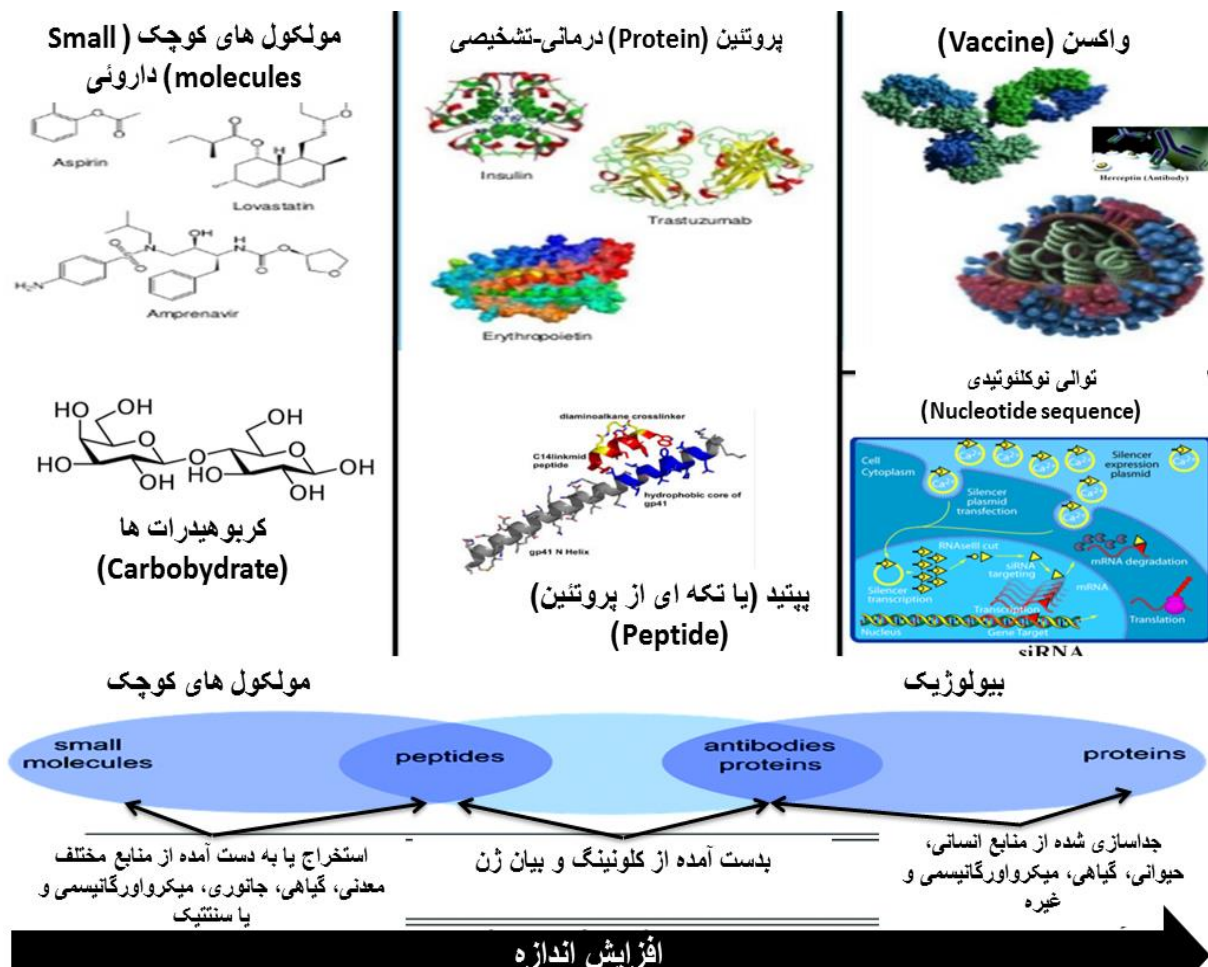
بررسی کامل تمامی ترکیبات هزینه‌بر است، به روندی منطقی برای انتخاب ترکیباتی که ممکن است مهارکننده مؤثری باشند نیاز است. ابزارهایی چون جستجوی زیرساختاری، معیارهای تشابه و جستجوی فارماکوفور این نیاز را تأمین می‌کند. از این میان جستجوی فارماکوفوری روش ارجح برای یافتن محدوده ساختارهای شیمیایی با ویژگی زیستی و نیز انتخاب ترکیبات اولیه است (۳۴).

ترکیباتی که با اسکلت متفاوت، فعالیت زیستی یکسانی دارند، داربست پرش (Scaffold hopping) نامیده می‌شود. به عبارت دیگر، توانایی مدل فارماکوفور را برای یافتن دسته‌های جدید مهارکننده‌ها را داربست پرش می‌گویند (۳۲ و ۳۳).

در ابتدای پروژه طراحی دارو می‌بایست ترکیبات در دسترس برای به دست آوردن ترکیبات فعال اولیه مورد ارزیابی قرار گیرند. به سبب این که



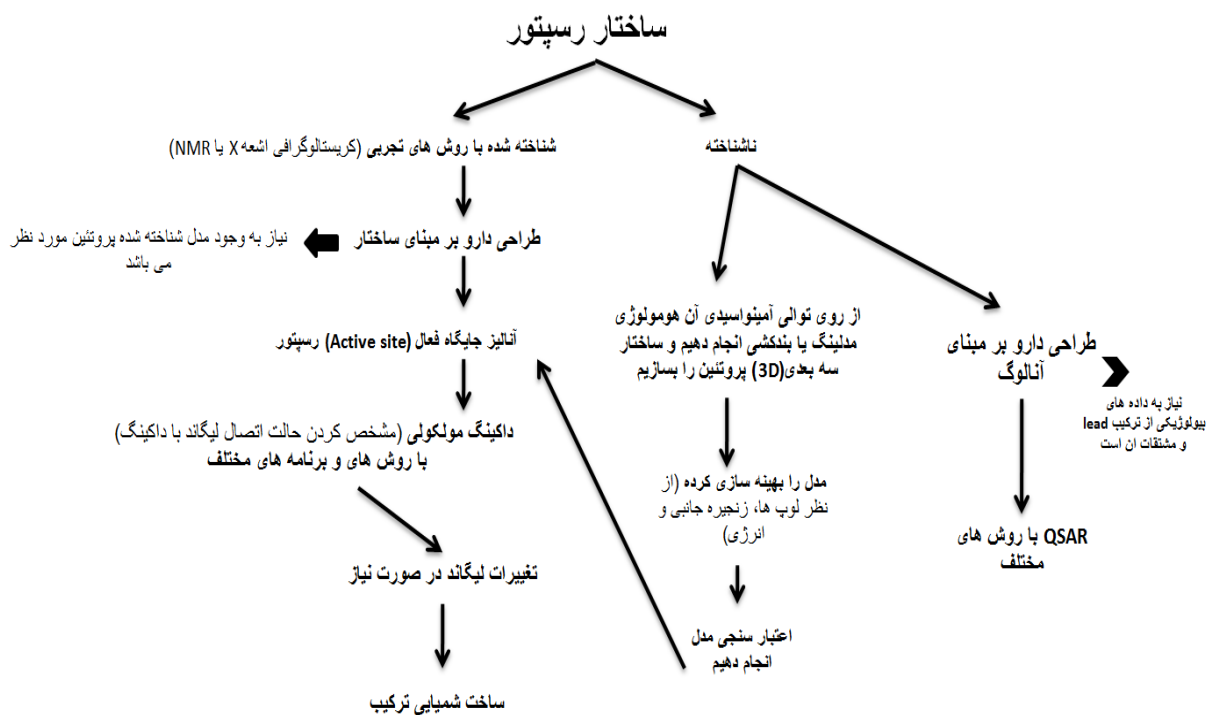
شکل ۱: مسیر سنتی کشف و توسعه دارو. معرفی داروهای تحقیقاتی جدید (Investigational New Drug) یا IND که در این مرحله ۳ فاز آزمون‌های بالینی و در واقع ایمنی بالینی و اثربخشی (clinical safety and effectiveness) بر روی آن انجام می‌شود. کاربرد داروی جدید (New Drug Application) یا NDA که در فاز چهارم آزمون بالینی و بازاریابی صورت می‌گیرد. درخواست مجوز بیولوژیکی یا BLA (Biologics License Application) به معنی درخواست یک مجوز برای معرفی یا ارایه یک محصول بیولوژیکی جهت تجارت و فروش در بازار است که به وسیله سازمان غذا و دارو صادر می‌شود. قبل از صدور مجوز می‌بایست برخی از امور نظیر: اطلاعات متقاضی، اطلاعات مربوط به تولید و ساخت، پژوهش‌های پیش‌بالینی، پژوهش‌های بالینی و برچسب‌گذاری محصول انجام شده باشد.



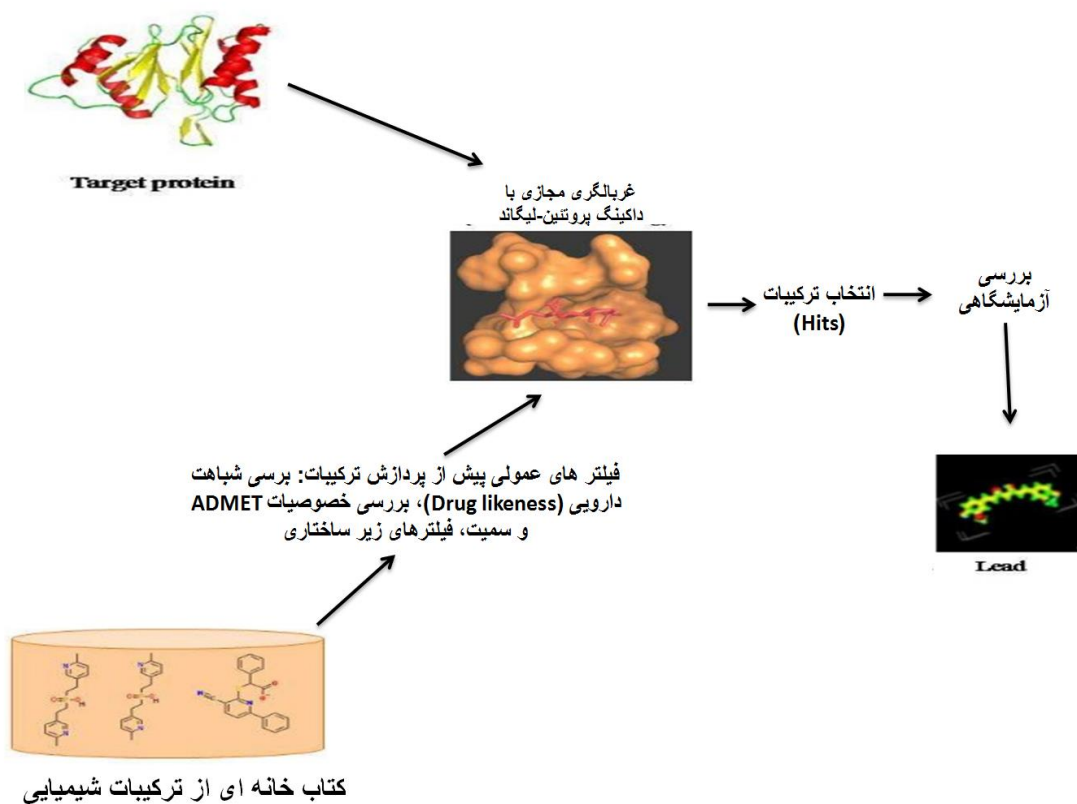
شکل ۲: تقسیم‌بندی اصلی کلاس‌های دارویی بر حسب اندازه و روش استحصال آنها

جدول ۱: نحوه انتخاب روش مناسب از میان روش‌های موجود برای طراحی دارو با کمک رایانه. منظور از آزمایش‌های تجربی (زمانی که لیگاند و هدف ناشناخته باشد) انجام غربالگری در مقیاس گسترده (HTS یا High Throughput Screening) است

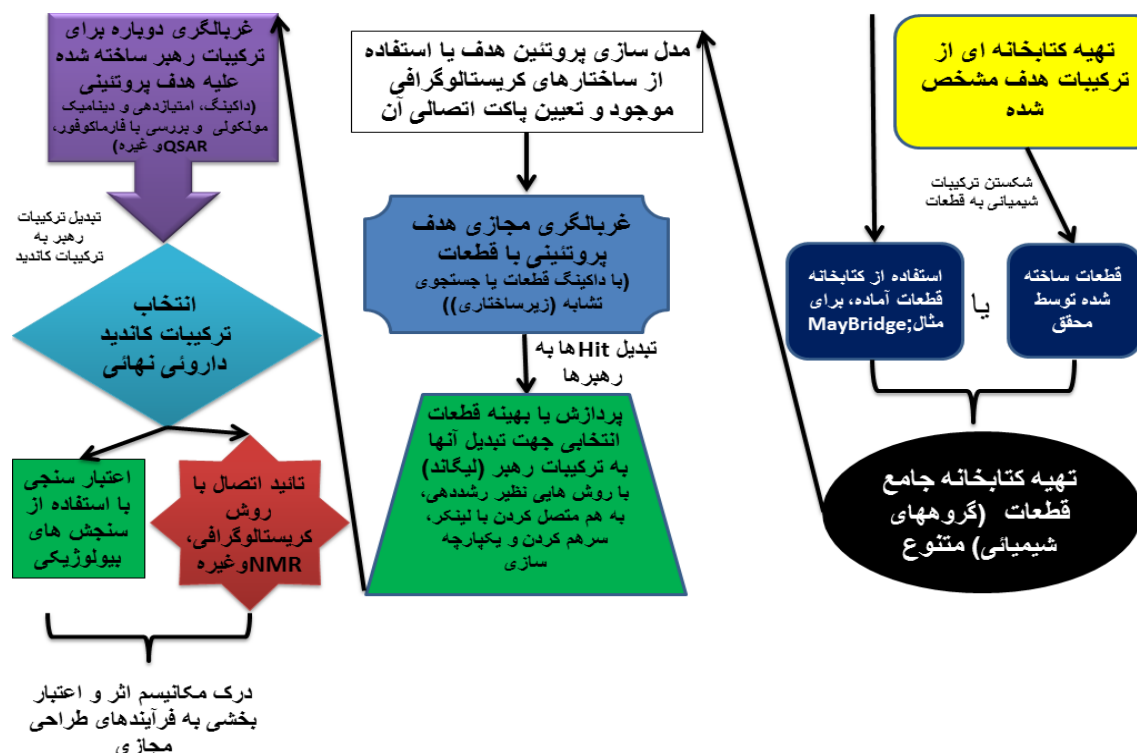
لیگاند ناشناخته (Unknown)	لیگاند یا لیگاندهای شناخته شده (Known)
طراحی De novo	طراحی دارو بر مبنای ساختار (SBDD)
ساختار پروتئینی شناخته شده (Known)	غربالگری مجازی (VS): داکینگ پروتئین - لیگاند
ساختار پروتئینی ناشناخته (Unknown)	طراحی دارو بر مبنای لیگاند (LBDD) اگر تعداد بیشتری لیگاند داشته باشیم:
	جستجوی تشابه (Similarity search) چندین لیگاند داشته باشیم:
	جستجوی فارماکوفور لیگاندهای نسبتاً زیادی داشته باشیم:
	ارتباط کمی ساختار-فعالیت (QSAR)



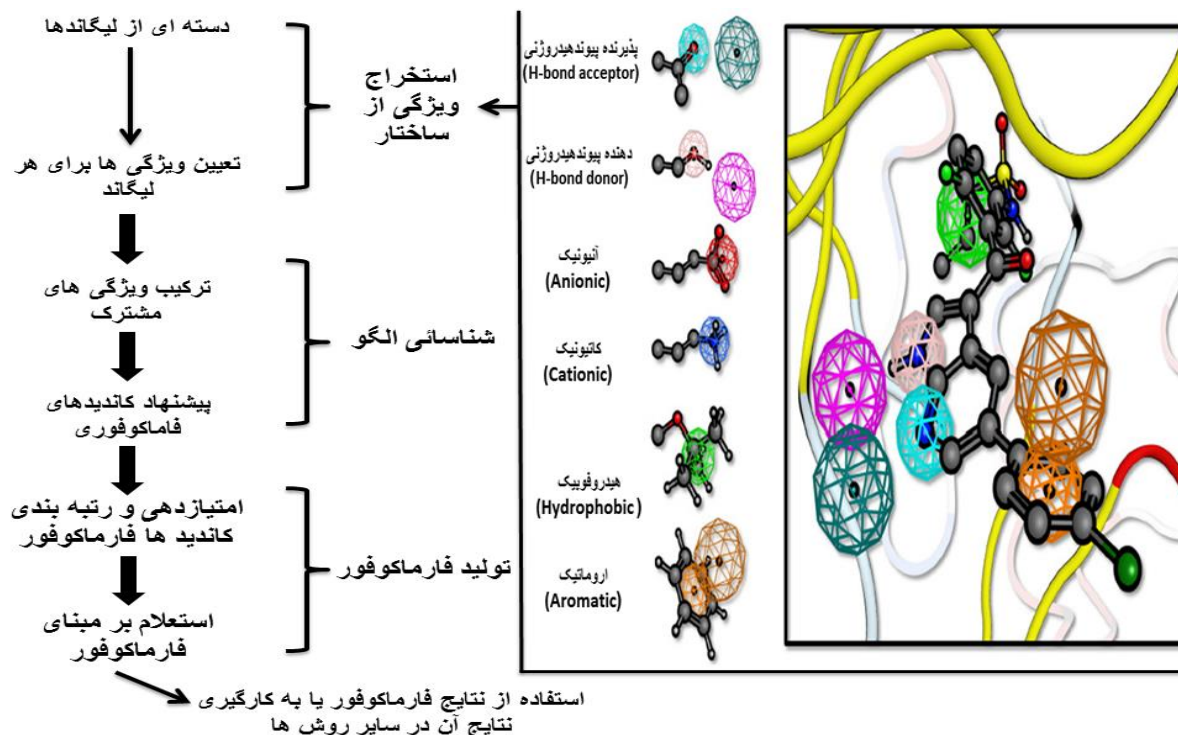
شکل ۳: روند معمول طراحی دارو بر مبنای هدف



شکل ۴: فرآیند غریالگری مجازی مبتنی بر داکینگ از کتابخانه ای از ترکیبات



شکل ۵: نمودار گردش طراحی دارو با روش طراحی بر مبنای قطعه یا *De novo*



شکل ۶: ویژگی های رایج جهت جستجوی فارماکوفوری در کتابخانه ها یا پایگاه داده ها (سمت راست) و پروسه یک مطالعه فارماکوفور سنتی (سمت چپ) آورده شده است

یافته‌ها

توسعه منطقی دارو نقش مهمی را در رشد انواع صنایع وابسته به دارو، سلامت عمومی جوامع انسانی و پرورش حیوانات(دامی، پرندگان و آبزیان) و گیاهان بازی می‌کند و از این رو سبب ارایه داروهای جدید با هزینه و اثرات جانبی کمتر و در مواردی درمان بیماری‌های لاعلاج می‌شود(۳۵).

ظهور تکنولوژی‌های قدرتمند در روش‌های محاسباتی نظیر شیمی ترکیبی و روش‌های غربالگری با برون‌ده بالا سبب تسریع طراحی دارو در مقایسه با فرآیند سنتی طراحی دارو شده است. روش‌های سنتی زمان‌بر، سخت و پرهزینه(همراه با آزمون و خطا) بوده و به سبب عدم اشراف محققین یا توانایی کنترل بخش‌هایی و آگاهی از ماهیت خطر شکست بیشتری به همراه دارد(۳۶).

این روش‌های محاسباتی امکان سنتز و یا آزمایش ترکیبات جدید به‌عنوان دارو را مهیا کرده است. به علاوه، فرآیند بهینه‌سازی ترکیبات رهبر به داروسازان و شیمی دان‌های دارویی امکان سنتز ترکیبات جدید با کاهش خطر سمیت را می‌دهد.

اگر چه، روش‌های مرسوم می‌تواند به‌طور موفقیت‌آمیز منجر به ترکیبات دارویی کاندید جهت سنتز شوند، اما وزن مولکولی بالا، چربی دوستی یا آب‌دوستی، سمیت، جذب پائین، پخش، متابولیسم، دفع و اتصال غیر اختصاصی می‌تواند به عواقب منفی در آزمون بالینی منجر گردد(۲۸ و ۳۷). از این رو، CADD بسیار مؤثر و کاربردی است چون قدرت پیشگویی

این امور را نیز دارد. بسیاری از ابزارهای CADD هنوز امکان کاربری ساده و عملیاتی جهت استفاده محققان را ندارند و در نظرگیری و تنظیم تعداد زیادی از پارامترها جهت اعمال و ارزیابی مولکول‌های کوچک و بیومولکول‌ها در آنها مشکل است. بنابراین، استفاده موفقیت‌آمیز از این ابزار نیاز به تخصص در علوم زیستی و پزشکی، کامپیوتر، شیمی - فیزیکی و داروسازی دارد. طراحی اخیر ابزارهای CADD، تأکید بیشتر بر ایجاد ابزار و الگوریتم‌هایی است که گستره وسیعی از جستجو و آنالیزها در دسترس قرار می‌دهد.

همچنین این روش‌ها می‌تواند کمک‌های شایانی به مقابله با بیماری‌های سرطان به ویژه انواع بدخیم آن(۴۰ و ۳۹) و همچنین درمان عفونت‌های ویروسی نظیر ویروس کووید-۱۹ بنماید(۴۲ و ۴۱).

بحث

همان‌طور که بیان شد علم کموانفورماتیک نقش بسیار مهمی در ظهور داروهای مؤثرتر با نقطه اثری دقیق‌تر می‌باشد که خود می‌تواند منجر به بهبود سلامت افراد در جامعه گردد(۴۰)، لذا مطالعه مروری انجام شده در این مقاله با تمرکز بر بررسی هرچه دقیق‌تر روش‌های پیشرفته طراحی منطقی دارو بر مبنای دانش کموانفورماتیک نظیر غربالگری مجازی با برون‌ده بالا بر پایه داکینگ مولکولی، ارتباط کمی ساختار فعالیت، جستجوی فارماکوفور و طراحی بر مبنای قطعه صورت گرفته است تا بر مبنای آن بتوان

تحلیل و جمع بندی دقیق‌تری از پژوهش‌های موجود در این زمینه داشت.

به‌طور ایده‌آل مقاله حاضر می‌تواند گام مهمی در جهت آشنایی و شناخت محققین و شاغلین بخش کشف، توسعه و ساخت دارو در ایران باشد و امید است توجه هر چه بیشتری را به سمت این حوزه علم بیوانفورماتیک را فراهم آورد که به طور وسیع مورد کاربرد و در حال شکوفا شدن است. روش‌های محاسباتی نظیر شیمی ترکیبی و روش‌های غربالگری با برون‌ده بالا سبب تسریع طراحی دارو در مقایسه با فرآیند سنتی طراحی دارو شده است. که با جزییات در این مقاله ذکر شده است که خود نمادی از نقاط قوت این مقاله می باشد، لیکن عدم اشراف محققین یا عدم توانایی کنترل بخش‌هایی و عدم آگاهی از ماهیت خطر شکست بیشتری به همراه دارد و خود از محدودیت‌های این مطالعه می‌باشد که نیاز به ارایه راهکارهایی در این خصوص دارد. لازم به ذکر است روش‌های محاسباتی بحث شده در اکثریت نتایج دستاوردهای سایر محققین با تمرکز بر پایه غربالگری و نیز مدل‌سازی پروتیینی صورت گرفته است که خود نمادی از عدم توسعه کامل آن در ابعاد دقیق‌تر و گسترده تر نظیر ورود به عرصه غربالگری مجازی با برون ده بالا و یا طراحی *De novo* یا طراحی بر مبنای قطعه (FBDD) و یا استفاده ابزاری از CADD بوده است. که خود نیاز هرچه بیشتر بر مسيردهی پژوهش‌ها در این سو را مشخص می‌کند، لذا تبیین عملی هرچه بیشتر روش‌های طراحی ساختار دارو می‌تواند گشاینده

دریچه‌ای جهت سنتز داروهای بی‌خطر با کارایی بالا باشد (۴۳-۴۱).

نتیجه‌گیری

فرآیند کشف و توسعه دارو به روش سنتی بسیار گران و پرهزینه است. پیشرفت‌های اخیر در روش‌های محاسباتی طراحی دارو باعث صرفه‌جویی در زمان و هزینه‌های طراحی داروهای جدید با پتانسیل بالا می‌شوند. استفاده از تکنیک‌های رایانه‌ای در کشف و توسعه دارو به سرعت در حال افزایش است. تعدادی از داروهای قوی برای درمان عفونت‌های بیماری‌زا با استفاده از تکنیک‌های محاسباتی با موفقیت تولید شده‌اند. مطمئناً، طراحی محاسباتی دارو کیفیت پژوهش‌ها را در آینده نزدیک بهبود می‌بخشد و توسعه داروهای متعدد را تسهیل می‌کند.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از "موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی" به جهت فراهم‌آوری شرایط تحقیق و پژوهش جهت نگارش این مقاله تشکر و تقدیر می‌گردد.

REFERENCES

- 1.Arkin MR, Wells JA. Small-molecule inhibitors of protein–protein interactions: progressing towards the dream. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3(4): 301–17.
- 2.Pugazhendhi D, Umamaheswari TS. Insilico methods in drug discovery - a review. *Int J Adv Res Comput Sci Softw Eng* 2013; 3(5): 109-116.
<https://pdfs.semanticscholar.org/66e5/2214f39708c07345f2fc145621f5bd231b0f.pdf>
- 3.Spatz I, McGee N. Health policy brief: specialty pharmaceuticals. *Health Affairs* 2013; 4(2): 34-9.
- 4.Zali H, Golchin A, Farahani M, Yazdani M, Ranjbar MM, Dabbagh A. FDA Approved drugs repurposing of toll-like receptor4 (tlr4) candidate for neuropathy. *Iran J Pharm Res* 2019; 18(3): 1639-47.
- 5.Shahzamani K, Mahmoudian F, Ahangarzadeh S, Ranjbar MM, Beikmohammadi L, Bahrami S, et al. Vaccine design and delivery approaches for COVID-19. *Int Immunopharmacol* 2021; 100: 108086.
- 6.Molavi Z, Razi S, Mirmotalebisohi SA, Adibi A, Sameni M, Karami F, et al. Identification of FDA approved drugs against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase(RdRp) and 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro), drug repurposing approach. *Biomed Pharmacother* 2021; 138: 111544.
- 7.Merz KM, Ringe D, Reynolds CH. Drug design: structure- and ligand-based approaches. 1st ed.Syngapor. Cambridge: University Press; 2010: 12-43.
- 8.Taylor D. The pharmaceutical industry and the future of drug development. In: Hester RE, Harrison RM(editors). *Pharmaceuticals in the environment*[Internet]. Cambridge: Royal Society of Chemistry 2015; 4(2): 1–33.
- 9.Ranjbar MM, Ahmadi NA, Ghorban K, Ghalyanchi Langeroudi A, Dadmanesh M, Amini HR, et al. Immoinformatics: novel view in understanding of immune system function, databases and prediction of immunogenic epitopes. *Koomesh* 2018; 17(1): 18–26.
- 10.Ranjbar MM, Kachooei SA, Ahmadi NA, Ghorban K, Motedayen MH, Motamed N. Novel Antibody informatics knowledge in therapeutic-drug discovery and diagnosis. *Vet Res Biol Prod* 2018; 31(1): 2–15.
- 11.Webborn PJ. The role of pharmacokinetic studies in drug discovery: where are we now, how did we get here and where are we going? *Future Med Chem* 2014; 6(11): 1233–5.
- 12.Bhalerao SA, Verma DR, D'souza RL, Teli NC, Didwana VS. Chemoinformatics: The application of informatics methods to solve chemical problems. *Res J Pharm Biol Chem Sci* 2013; 4(3): 475–99.
- 13.Lees P, Cunningham FM, Elliott J. Principles of pharmacodynamics and their applications in veterinary pharmacology. *J Vet Pharmacol Ther* 2004; 27(6): 397–414.
- 14.Agrafiotis DK, Holloway MK, Johnson SA, Reynolds CH, Stouch TR, Tropsha A, et al. Chemistry, information and Frank: a tribute to Frank Brown. *J Comput Aided Mol Des* 2018; 32(7): 723–9.
- 15.Gasteiger J, Funatsu K. Chemoinformatics – an important scientific discipline. *J Comput Chem Japan* 2006; 5(2): 53–8.
- 16.Tuntland T, Ethell B, Kosaka T, Blasco F, Zang RX, Jain M, et al. Implementation of pharmacokinetic and pharmacodynamic strategies in early research phases of drug discovery and development at novartis institute of biomedical research. *Front Pharmacol* 2014; 5(4): 623–42.
- 17.Alibakhshi A, Ahangarzadeh SH, Beikmohammadi L, Soltanmohammadi B, Alagheband Bahrami A, Ranjbar MM, Mohammadi E. Computational design of a potential therapeutic peptide against spike protein of SARS-CoV-2. *Journal of Computational Biophysics and Chemistry* 2021; 20(04): 337-46.
- 18.Leach AR, Gillet VJ. An introduction to chemoinformatics. Dordrecht: Springer Netherlands; 2007; 6291-9.
- 19.Mandal S, Moudgil M, Mandal SK. Rational drug design. *Eur J Pharmacol* 2009; 625(1–3): 90–100.
- 20.Nyola N, Jeyabalan G, Kumawat M, Sharma R, Singh G, Kalra N. Pharmacoinformatics: A Tool for Drug Discovery. *Am J PharmaTech Res* 2012; 2(3):102-21.
- 21.Stumpfe D, Bill A, Novak N, Loch G, Blockus H, Geppert H, et al. Targeting Multifunctional proteins by virtual screening: structurally diverse cytohesin inhibitors with differentiated biological functions. *ACS Chem Biol* 2010; 5(9): 839–49.
- 22.Becker OM, Dhanoa DS, Marantz Y, Chen D, Shacham S, Cheruku S, et al. An Integrated in silico 3d model-driven discovery of a novel, potent, and selective amidosulfonamide 5-ht 1a agonist

- (prx-00023) for the treatment of anxiety and depression. *J Med Chem* 2006; 49(11): 3116–35.
23. Rollinger JM, Stuppner H, Langer T. Virtual screening for the discovery of bioactive natural products. *Prog Drug Res* 2008; 65: 211, 213–49.
24. Ahmadi T, Mohammadi Ziarani G, Masoumian Hoseini S. Synthesis, characterization, and molecular docking of benzodiazepines in the presence of SrFe₁₂O₁₉ magnetic nanocatalyst. *J IRAN CHEM SOC* 2021; 18: 2047–56.
25. Yang SY. Pharmacophore modeling and applications in drug discovery: challenges and recent advances. *Drug Discov Today* 2010; 15(11–12): 444–50.
26. Muhammad U, Uzairu A, Ebuka Arthur D. Review on: quantitative structure activity relationship (QSAR) modeling. *J Anal Pharm Res* 2018; 7(2): 248–260.
27. Pathan S, Ali SM, Shrivastava M. Quantitative structure activity relationship and drug design: A Review. *Int J Res Biosci* 2016; 5(4): 1–5.
28. Horvath D. Pharmacophore-Based virtual screening. *Methods in Molecular Biology*. 1st ed. 2010; 261–98.
29. Afzali F, Minuchehr Z, Jahangiri S, Ranjbar MM. Immunopeptidome screening to design An immunogenic construct against PRAME positive breast cancer; An in silico study. *Comput Biol Chem* 2020; 85: 107231.
30. Baig MH, Ahmad K, Roy S, Ashraf JM, Adil M, Siddiqui MH, et al. Computer aided drug design: success and limitations. *Curr Pharm Des* 2016; 22(5): 572–81.
31. Afzali F, Ghahremanifard P, Ranjbar M M, Salimi M. Exploring PLAC1 structure and underlying mechanisms to design a derivative vaccine against breast cancer progression; in-silico study. *Current Proteomics* 2020; 17: 5379–91.
32. Shanmugam G, Jeon J. Computer-aided drug discovery in plant pathology. *Plant Pathol J* 2017; 33(6): 529–42.
33. Ramírez D. Computational methods applied to rational drug design. *Open Med Chem J* 2016; 10(1): 7–20.
34. Rashidieh B, Valizadeh M, Assadollahi V, Ranjbar MM. Molecular dynamics simulation on the low sensitivity of mutants of NEDD-8 activating enzyme for MLN4924 inhibitor as a cancer drug. *Am J Cancer Res* 2015; 5(11): 3400–6.
35. Ranjbar MM, Assadollahi V, Yazdani M, Nikaein D, Rashidieh B. Virtual Dual inhibition of COX-2 / 5-LOX enzymes based on binding properties of alpha-amyrins, the anti-inflammatory compound as a promising anti-cancer drug. *EXCLI J* 2016; 15: 238–45.
36. Ratti E, Trist D. The continuing evolution of the drug discovery process in the pharmaceutical industry. *Farm (Societa Chim Ital)* 1989; 56(1–2): 13–9.
37. Talele TT, Khedkar SA, Rigby AC. Successful applications of computer aided drug discovery: moving drugs from concept to the clinic. *Curr Top Med Chem* 2010; 10(1): 127–41.
38. Singh DB. Success, limitation and future of computer aided drug designing. *Transl Med* 2014; 04(04): 202–22.
39. Kaushik U, Sharma V, Kumar V. Computation of pharmacophore models for the prediction of mitogen-activated protein kinase activated protein kinase-2 inhibitory activity of pyrrolopyridines. *Med Chem Res* 2012; 21(11): 3777–84.
40. Bian Y, Xie XS. Computational fragment-based drug design: current trends, strategies, and applications. *The AAPS Journal*, 2018; 20(3): 59.
41. Sharma V, Kumar V. Efficient way of drug designing: a comprehensive review on computational techniques. *Bull Pharm Res* 2014; 4(3): 118–23.
42. Amiri-Dashatan N, Rezaei-Tavirani M, Ranjbar MM, Koushki M, Mousavi Nasab SD, Ahmadi N. Discovery of novel pyruvate kinase inhibitors in Leishmania major among FDA approved drugs through a system biology and molecular docking approach Running title: Docking study of leishmanial pyruvate kinase. *Turk J Pharm Sci* 2021; 18(6): 1–15.
43. Mohammadi E, Shafiee F, Shahzamani K, Ranjbar MM, Alibakhshi A, Ahangarzadeh S, Beikmohammadi L, Shariati L, Hooshmandi S, Ataei B, Javanmard SH. Novel and emerging mutations of SARS-CoV-2: Biomedical implications. *Biomed Pharmacother* 2021; 139: 111599.

Professional Rational Drug and Biological Product Design Methods Based on Chemoinformatics as a Novel Science

Ranjbar MM^{1*}, Banitaba SMH², Mollazadeh S³, Karimi GH⁴, Motedayen MH⁵, Helali Nasab M⁶

¹Department of Immunology, Razi Vaccine and Cold Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization, Karaj, Iran, ²Department of Chemistry, Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization, Karaj, Iran, ³Quality Assurance Group, Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization, Karaj, Iran, ⁴Department of Microbiology, Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization, Karaj, Iran, Karaj, Iran

Received: 09 Aug 2021 Accepted: 04 Des 2021

Abstract:

Background & aim: The use of Chemoinformatics for drug discovery and development plays an important role in introducing new and more effective drugs, optimizing the properties of existing drugs and the growth of drug-related industries, as well as the health of human, animal and plant communities. Therefore, the purpose of the present study was to determine and evaluate the advanced methods of rational design of drugs and biological products based on modern knowledge of Chemoinformatics.

Methods: The present systematic and meta-analytical review study was conducted in 2020. Chemoinformatics includes logical design, creation, organization, management, retrieval, analysis, dissemination of information, visualization and use of chemical information. This science is not only successful in the discovery and development of chemical drugs, but correspondingly in the development of biological products (vaccines, antibodies). The four main well-developed methods in drug informatics design include; High-yield virtual screening is based on molecular docking, quantitative correlation of activity structure, pharmacophore search, and fragment-based design. Therefore, the methods were reviewed and the advantages and disadvantages were introduced based on the evaluation of the results of studies and related articles.

Results: The results and high quality of analysis of small molecules and biomolecules and evaluations of their interactions and behavior can lead to the cost of time and manpower in achieving the ideal drugs for various diseases. Therefore, it can be of great help not only in the field of treatment and prevention but also in the diagnosis and tracking of infectious and non-infectious agents.

Conclusion: In the present study, effort has been made to clarify new parts of the drug design and engineering with the help of bioinformatics science for its use for Iranian researchers in the field of research and production. This can lead to innovative solutions in accessing better-performing drugs.

Keywords: Biological product, Chemo informatics, Pharmaceuticals, Rational design, Molecular docking, Quantitative structure-activity relationship, Pharmacophore

***Corresponding author:** Ranjbar MM, Department of Immunology, Razi Vaccine and Cold Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization, Karaj, Iran.

Email: mm.ranjbar.phd@gmail.com

Please cite this article as follows: Ranjbar MM, Banitaba SMH, Mollazadeh S, Karimi GH, Motedayen MH, Helali Nasab M. Professional Rational Drug and Biological Product Design methods Based on Chemoinformatics as a Novel Science. Armaghane-danesh 2022; 26(6): 952-968.