

تکنیک‌های بیوفیزیک در طراحی دارو

Biophysical Techniques in Drug Discovery

مترجمین:

محمد قربانی - محمد توحیدلو

مهوش ترسائی - جلیل برچکانی - رضا مهدویان

ییراستار:

رضا مهدویان

تحت نظارت:

دکتر پرویز عبدالملکی

(هیئت علمی بیوفیزیک دانشگاه تربیت مدرس)

بهار ۱۳۹۸

مؤسسه آموزشی تألیفی ارشدان

عنوان و نام پدیدآور	تکنیک‌های بیوفیزیکی در طراحی دارو/ نوشته انجمن بیوفیزیک [صحیح ویراستار انخلس کانالس]؛ مترجمین محمد قربانی قشه‌توت ... [او دیگران]؛ تحت نظارت پرویز عبدالمالکی.
مشخصات نشر	تهران: موسسه آموزشی تالیفی ارشدان، ۱۳۹۸.
مشخصات ظاهری	۳۹۴ ص: مصور (رنگی)، جدول.
شابک	۹۷۸-۶۲۲-۲۵۱-۲۰۷-۱
وضعیت فهرست نویسی	فیپا
یادداشت	عنوان اصلی: [۲۰۱۸]c. Biophysical techniques in drug discovery.
یادداشت	مترجمین محمد قربانی قشه‌توت، محمد توحیدلو، مهوش ترسائی جلیل پرچکانی جوزکی، رضا مهدویان.
یادداشت	واژه‌نامه.
یادداشت	کتابنامه: ص. ۳۳۵ - ۳۷۰.
یادداشت	نمایه.
موضوع	داروها — تحقیق و تولید
شناسه افزود	کانالس، آنخلس
شناسه افزوده	قربانی قشه‌توت، محمد، ۱۳۶۹-، مترجم
شناسه افزوده	عبدالمالکی، پرویز
رده بندی کنگره	۶۴۸۰
رده بندی دیویی	۶۰۵/۱۹
شماره کتابشناسی ملی	۰۰۱۴۱۲

ارشدان

مؤسسه آموزشی تالیفی ارشدان

نام کتاب:	تکنیک‌های بیوفیزیک در طراحی دارو
ترجمه:	محمد قربانی - محمد توحیدلو - مهوش ترسائی - جلیل پرچکانی - رضا مهدویان
ویراستار:	رضا مهدویان
تحت نظر:	دکتر پرویز عبدالمالکی
ناشر:	آموزشی تالیفی ارشدان
ویرایش:	اول
نوبت چاپ:	اول ۱۳۹۸
حروفچینی و صفحه آرایی:	www.irantypist.com
طراح و گرافیکست:	www.irantypist.com
شابک:	۹۷۸-۶۲۲-۲۵۱-۲۰۷-۱
شمارگان:	۱۰۰۰
مرکز خرید آنلاین:	www.arshadan.com www.arshadan.net
مرکز پخش و توزیع:	۰۲۱۴۷۶۲۵۵
قیمت:	۶۵۰۰۰ تومان

مقدمه‌ای بر کتاب

کتاب "تکنیک‌های بیوفیزیکی در طراحی دارو" که پیش روی شماست، حاصل تلاش جمعی از دانشجویان تحصیلات تکمیلی است که هم‌زمان عضو انجمن علمی دانشجویی گروه بیوفیزیک دانشگاه تربیت مدرس هستند. پیشرفت شگرف بشر و دخل و تصرف عظیم در محیط‌زیست باعث به وجود آمدن بحران‌های گسترده در زمینه غذا، جمعیت، دارو و انرژی شده است. نتیجه بلافصل این بحران‌های جهانی، همگرا شدن علوم مختلف جهت حل این مشکلات بوده است. در حوزه بهداشت و درمان یکی از این راه‌ها اتصال علوم مختلف علم پراسابقه و مهم داروسازی است. امروزه برای طراحی داروی جدید و دارورسانی هدفمند علاوه بر مطالعات دارویی و شیمیایی از سایر علوم همچون بیوفیزیک، بیوشیمی و کامپیوتر نیز استفاده می‌شود، به همین دلیل دامنه روش‌های طراحی مشخصه‌یابی و سنتز مواد دارویی گسترش یافته است و شامل پیپتیدها، پروتئین‌ها و آنتی‌بادی‌ها است. کشف مواد دارویی هدفمند نیاز به روش‌های خاص غربالگری، تعیین هدف یا مکانیسم عمل، تأیید فعالیت، بهینه‌سازی خواص فیزیکی و درک ترمودینامیک متابولیسم‌های پروتئینی دارد. به‌علاوه از بعد اقتصادی صنعت دارویی در سال ۲۰۱۷ به گردش مالی بی‌سابقه‌ای دست یافته است. پیش‌بینی‌ها بیانگر آن است که تا سال ۲۰۲۰ این گردش مالی افزایش نیز می‌یابد. با ازدیاد فشار تقاضا در بازار برای تولید داروهای خاص همانند انسولین، شرکت‌های داروسازی با همکاری متخصصین در رشته‌های مربوطه بی‌وقفه در تلاش هستند تا راه‌حل‌های جدیدی را معرفی نمایند. همچنین صنعت داروسازی، صنعتی تحقیقات-محور است و سالانه تقریباً ۱۵۰ میلیارد دلار صرف تحقیق و توسعه در پروژه‌های مختلف دارویی هزینه می‌کند. درحالی‌که از میان هزاران ترکیبی که تولید می‌شود، تنها درصد کمی توسط نهادهای قانونی، محرر و توزیع و مصرف می‌یابند. این کتاب دربرگیرنده بخش وسیعی از تکنیک‌های روزآمد و خلاقانه طراحی دارو در مجامع علمی است. امید است که عرضه این کتاب، گامی هرچند محدود در جهت رفع کمبود کتاب مناسب با این نیاز را بردارد. نویسندگان امیدوار هستند تا کتاب حاضر رضایت مخاطبین بالقوه شامل داروسازان، نانوبیوتکنولوژیست‌ها، بیوشیمیست‌ها و همچنین طیف وسیعی از محققین فعال در حوزه زیست‌شناسی را کسب نماید. مطالعه این کتاب باعث آشنایی آن‌ها با مباحث و تکنیک‌های مطرح در حوزه طراحی دارو می‌گردد.

دکتر پرویز عبدالمالکی

استاد دانشگاه تربیت مدرس

فهرست مطالب

۱۹

فصل اول: تأثیر و تکامل بیوفیزیک در شیمی دارویی

۱۹	۱-۱ مقدمه
۲۲	۲-۱ تکامل بیوفیزیک در شیمی دارویی
۲۲	۱-۲-۱ کشف داروی فنوتیپیک
۲۲	۲-۲-۱ کشف داروی هدفمند و مبتنی بر قطعات
۲۵	۳-۱-۱ کشف داروی فنوتیپیک ۲۰۰
۲۵	۴-۲-۱ نمونه موعده ترکیبی و شیمیایی
۲۷	۳-۱ رویکردهای تشخیصی بیوفیزیک
۲۷	۱-۳-۱ رزونانس مغناطیسی هسته (NMR) مبتنی بر پروتئین و لیگاند
۲۸	۲-۳-۱ تکنیک‌های دنا تراپی و یون تراپی
۳۱	۳-۳-۱ رزونانس پلاسما سنجی
۳۲	۴-۳-۱ انتخاب تمایل و کروماتوگراف با اندازه
۳۴	۴-۱ مکانیسم عمل و تعیین سینتیک و ترمودینامیک
۳۴	۱-۴-۱ مکانیسم عمل مکانیسم مانع
۳۶	۲-۴-۱ زمان ماندگاری، مشارکت هدف و سینتیک
۴۰	۳-۴-۱ ترمودینامیک در بهینه‌سازی
۴۱	۵-۱ زیست‌شناسی ساختاری اهداف پیچیده- غلبه بر چالش در بیوفیزیک
۴۱	۱-۵-۱ مقدمه
۴۲	۲-۵-۱ کمپلکس‌های پروتئینی
۴۳	۶-۱ نتیجه‌گیری

فصل دوم: روش رزونانس مغناطیسی هسته با لیگاند شناخته‌شده در کشف دارو

۴۵	۱-۲ مقدمه
۴۷	۲-۲ متدهای رزونانس مغناطیسی هسته (NMR)
۴۷	۱-۲-۲ آسایش

۴۹	۲-۲-۲ آزمایش‌های نوزی ۱ انتقال یافته
۵۰	۳-۲-۲ تفاوت انتقال اشباع اس تی دی
۵۱	۴-۲-۲ آزمایش لوگسی-آب
۵۲	۵-۲-۲ اندازه‌گیری جابجایی تماس کاذب
۵۳	۳-۲-۲ آزمایش ان‌ام‌آر رقابتی
۵۵	۴-۲-۲ مقدارسنجی اتصال
۵۶	۵-۲-۲ ان‌ام‌آر در کشف دارو
۵۶	۱-۵-۲ غربالگری
۵۸	۲-۲-۲ تأیید اعتبار هدف دارویی
۵۹	۲-۱-۲ بهبود هدف با راهنمایی ساختار
۶۲	۶-۲-۲ مثال کاردی در پروژه‌های شیمی دارویی
۶۵	۷-۲-۲ نتیجه‌گیری و دیدگاه‌های آینده
۶۷	فصل سوم: رزونانس مغناطیسی هسته‌ای مبتنی بر گیرنده (تکنیک‌هایی در کشف دارو)
۶۷	۱-۳-۱ مقدمه
۶۸	۲-۳-۱ درک اتصال پروتئین لیگاند به‌عنوان یک درآیند مبادله
۷۱	۳-۳-۱ اختلال جابجایی شیمیایی، گیرنده را نظارت می‌کند
۷۱	۱-۳-۳ بررسی کلی
۷۴	۲-۳-۳ توسعه وزن مولکولی موجود برای یک پروتئین
۷۶	۳-۳-۳ روش‌های متیل مبتنی بر تروزی
۷۸	۴-۳-۱ برچسب اسپینی پارامغناطیس برای کشف و بهینه‌سازی ترکیبات هدف
۷۸	۱-۴-۳ بررسی کلی
۷۹	۲-۴-۳ قابل دسترس کردن پروتئین با برچسب‌های اسپین
۸۰	۳-۴-۳ آزمایش اسلاستیک
۸۲	۵-۳-۱ جفت‌سازی دوقطبی باقی‌مانده
۸۴	۶-۳-۱ ارتباط ساختار - فعالیت به‌وسیله NMR
۸۷	۷-۳-۱ کشف داروی مبتنی بر NMR در پروتئین غشائی
۸۷	۱-۷-۳ محلول در مقایسه با حالت جامد

۲-۷-۳ برچسب‌گذاری-ایزوتوپ در پروتئین غشائی ۸۸

۸-۳ نکات نتیجه‌گیری شده ۹۰

فصل چهارم: مکانیسم‌های مولکولی فعالیت دارو: کریستالوگرافی اشعه ایکس بر پایه طراحی دارو مبتنی بر ساختار و لیگاند ۹۳

۱-۴ مقدمه ۹۳

۲-۴ برنامه‌های کاربردی ۹۵

۱-۴-۱ ساختار / پویایی / روابط وابستگی-طراحی منطقی دارو ۹۵

۲-۴-۱ ساختارهای بلوری به‌عنوان یک ورودی برای طراحی سیلیکو داروها: اتصال و

محاسبات انصار ۱۰۱

۳-۴-۱ طراحی نهایی دارو از دیدگاه مبتنی لیگاند ۱۰۴

۳-۴-۱ دیدگاه‌های آینده ۱۰۶

فصل پنجم: طیف‌سنجی جرمی در بیوفیزیک: از غربالگری با توان بالا به زیست‌شناسی ساختاری ۱۰۹

۱-۵ مقدمه ۱۰۹

۲-۵ برنامه‌های کاربردی ۱۱۲

۱-۲-۵ اسپکترومتری جرمی طبیعی مولکول‌ها ۱۱۳

۲-۲-۵ روش‌های کووالانسی برای بررسی پروتئین‌ها ۱۱۶

۱-۲-۲-۵ اتصال متقاطع شیمیایی ۱۱۷

۲-۲-۲-۵ انگشت‌نگاری بواسطه رادیکال هیدروکسیل ۱۱۹

۳-۲-۲-۵ برچسب‌گذاری تمایل نوری ۱۲۱

۳-۲-۲-۵ طیف نگاری جرمی تبادل هیدروژن دوتریوم ۱۲۲

۱-۳-۲-۵ اصول پایه‌ای ۱۲۲

۲-۲-۳-۵ HDX-MS در مطالعه ساختار و پویایی پروتئین ۱۲۵

۳-۲-۳-۵ استفاده تست HDX-MS در مطالعه برهم‌کنش‌های پروتئین‌ها ۱۲۵

۴-۲-۵ تکنیک‌های طیف‌سنجی جرمی برای سنجش داروها ۱۲۷

۵-۲-۴-۱ طیف‌سنجی جرمی یونیزاسیون الکترواسپری کمپلکس‌های پروتئین‌های

غیرکووالانسی ۱۲۸

۵-۲-۴-۲ طیف‌سنجی جرمی انتخابی کشتی ۱۳۰

۵-۲-۴-۳ سنجش داروها با هدف بی‌حرکت ۱۳۲

۵-۳ چشم‌انداز ۱۳۴

فصل ششم: مشخصه‌یابی جامدات دارویی با ترکیب آن ام آر، پرتو ایکس و مدل‌سازی

۱۳۷

کامپیوتری

۶-۱ مقایسه کلی ۱۳۷

۶-۲ مقایسه ۱۳۸

۶-۲-۱ طیف‌سنجی ام آر سطح جامد در مطالعات دارویی ۱۳۸

۶-۲-۱-۱ مایه ام آر سطح جامد و تکنیک‌های پایه ۱۳۹

۶-۲-۱-۲ دینامیک مولکول ۱۴۲

۶-۲-۳ رویکردهای شناسایی ۱۴۴

۶-۲-۲ پراش پرتو ایکس تک‌کریستال ۱۴۵

۶-۲-۱-۲ شناسایی ساختار: مشکل فاز و روش‌هایی برای حل ساختار ۱۴۶

۶-۲-۳ پراش پرتو ایکس پودر ۱۴۸

۶-۲-۱-۳ رویکرد براگ/ ریتولد به ساختار ۱۴۹

۶-۲-۲-۲ حل ساختار با استفاده از داده‌های حاصل از پراش پرتو ایکس جفت‌شده

با ام آر سطح جامد ۱۵۳

۶-۲-۳-۳ رویکرد کلی پراکندگی به پراش پودر ۱۵۴

۶-۳ مطالعات موردی کاربرد ۱۵۸

۶-۳-۱ پلی‌مورفیسم ۱۵۸

۶-۳-۲ رویکردهای ام آر و پراش پرتو ایکس برای مطالعه سیستم‌های آمورف ۱۶۴

۶-۳-۱-۲ ام آر سطح جامد ۱۶۴

۶-۳-۳-۲ پراش اشعه ایکس: رویکرد فضای واقعی ۱۶۷

۶-۳-۳-۳ پراکندگی اشعه ایکس: رویکرد فضای دوجانبه ۱۶۸

۶-۳-۳ سیستم‌های تحویل دارو ۱۶۹

۴-۳-۶ داروهای فرموله شده	۱۷۲
۵-۳-۶ از تعاملات بسته‌بندی کریستال تا تعیین ساختار مولکولی	۱۷۳
۱-۵-۳-۶ ردیابی هسته‌های ^{15}N برای مشخص کردن پیوندهای هیدروژنی و انتقال پروتون در سیستم‌های دارویی اسید-باز	۱۷۳
۲-۵-۳-۶ شناسایی برهم‌کنش‌های پیوند هیدروژنی ضعیف و $\text{CH}\cdots\pi$ در هیدرات‌ها	۱۷۵
۳-۵-۳-۶ ترکیب کردن ایکس آر دی، دی اف تی و ان‌ام‌آر برای تأیید ساختار	۱۷۸
۴-۵-۳-۶ رویکردهای کریستالوگرافی ان‌ام‌آر	۱۸۴
۱-۴-۸-۳-۶ تعیین ساختار با استفاده از طیف‌های ان‌ام‌آر دوبعدی اسپین-انتشار و تون	۱۸۴
۴-۵-۳-۶ تریب روش‌های پیش‌بینی ساختار کریستال و ان‌ام‌آر سطح جامد	۱۸۵
۳-۴-۵-۳-۶ تعیین ساختار کریستال تغییر مکان-تحریک شده شیمیایی	۱۸۶
۴-۶ چشم‌اندازهای آینده	۱۸۹

فصل هفتم: اصول رزونانس پلاسمون سطحی برای تشخیص و طبقه‌بندی لیگاندهای کوچک مولکول

۱-۷ مقدمه و چشم‌انداز	۱۹۱
۱-۱-۷ اصول رزونانس پلاسمون سطحی	۱۹۱
۲-۱-۷ غلبه بر چالش‌های رزونانس پلاسمون سطحی	۱۹۳
۲-۷ کاربرد رزونانس پلاسمون سطحی	۱۹۹
۱-۲-۷ بررسی رزونانس پلاسمون سطحی در مراحل مختلف کشف دارو	۱۹۹
۱-۱-۲-۷ روش‌های پیدا کردن ترکیب هدف با رزونانس پلاسمون سطحی	۱۹۹
۲-۱-۲-۷ رویکردهای تثبیت	۲۰۱
۳-۱-۲-۷ تأیید سطح و بازسازی	۲۰۵
۴-۱-۲-۷ ملاحظات برای پیونددهنده‌های با میل ترکیبی پایین	۲۰۶
۵-۱-۲-۷ ملاحظات برای مرحله‌ی اصابت به ترکیب هدف	۲۱۴
۶-۱-۲-۷ نکات بیشتر برای بهینه‌سازی ترکیب هدف	۲۱۸

۲۱۹	۲-۲-۷ کاربردهای اخیر رزونانس پلاسمون سطحی در کشف دارو
۲۲۲	۳-۲-۷ پیشرفت‌ها در قابلیت‌های پروتئین غشائی برای رزونانس پلاسمون سطحی
۲۲۴	۴-۲-۷ رزونانس پلاسمون سطحی در متابولیسم دارو و فارماکوکینتیک
۲۲۵	۵-۲-۷ شناسایی نشانگر زیستی به وسیله رزونانس پلاسمون سطحی
۲۲۶	۳-۷ چشم‌انداز آینده

فصل هشتم: تست‌های تغییر شکل حرارتی فلورسنت (FTSA) برای شناسایی لیگاندهای کوچک مولکول

۲۳۳	۱-۸ مقدمه
۲۳۴	۲-۸ قاعده کلی تغییر شکل حرارتی فلورسنت (FTSA)
۲۳۷	۳-۸ آماده‌سازی آزمایش بهینه
۲۳۷	۱-۳-۸ بافر
۲۳۸	۲-۳-۸ پروتئین
۲۳۹	۳-۳-۸ رنگینه‌ها
۲۴۰	۴-۳-۸ ترکیبات
۲۴۱	۵-۳-۸ کنترل‌ها
۲۴۱	۶-۳-۸ دما
۲۴۲	۷-۳-۸ ابزار دقیق
۲۴۲	۴-۸ تحلیل داده
۲۴۲	۱-۴-۸ اندازه‌گیری دمای ذوب (T_m)
۲۴۳	۲-۴-۸ اندازه‌گیری K_d
۲۴۶	۵-۸ مزایا
۲۴۸	۶-۸ محدودیت‌ها
۲۵۱	۷-۸ FTSA در کشف دارو
۲۵۲	۱-۷-۸ تست اتصال لیگاند
۲۵۴	۲-۷-۸ تست و نظارت اتصال قطعات
۲۵۵	۳-۷-۸ مکانیسم مهار کوچک مولکول‌ها
۲۵۸	۸-۸ کاربردهای موفقیت‌آمیز FTSA به منظور سنجش اتصال لیگاند

۲۶۰	۹-۸ استفاده‌های دیگر FTSA
۲۶۲	۱۰-۸ آزمایش‌های تغییر حرارتی رنگینه غیرفلورسنت
۲۶۳	۱۱-۸ آزمایش‌های تغییر شکل حرارتی سلولی (CETSA)
۲۶۳	۱-۱۱-۸ تست شیب حرارتی سلولی
۲۶۵	۱-۱-۱۱-۸ پروتئولیز سریع همسو
۲۶۵	۲-۱-۱۱-۸ پروفایل حرارتی پروتئوم (TPP)
۲۶۶	۲-۱۱-۸ دیدگاه‌های آینده

۲۶۹

فصل نهم: مانگ های فلورسنت در شیمی-پزشکی

۲۶۹	۱-۹ مقدمه
۲۷۰	۲-۹ انواع فلورفرها
۲۷۳	۳-۹ کاربرد نشانگرهای فلورسنت در مطالعه مارکومولکول‌ها
۲۷۳	۱-۳-۹ نشانگرهای فلورسنت در مطالعه پروتئین‌ها
۲۷۴	۱-۱-۳-۹ بیان پروتئین‌ها در بافت
۲۷۶	۲-۱-۳-۹ مطالعه پروتئین‌ها با استفاده از ولکول‌های کوچک فلورسنت
۲۷۶	۱-۲-۱-۳-۹ توسعه نشانگرهای زیستی برای مطالعه گیرنده‌ها
۲۷۸	۲-۲-۱-۳-۹ توسعه نشانگرهای فلورسنت برای مطالعه آنزیم‌ها
۲۸۲	۲-۳-۹ نشانگرهای فلورسنت برای مطالعه اسیدهای نمکی
۲۸۵	۴-۹ نشانگرهای فلورسنت برای مطالعه متابولیت‌ها
۲۸۵	۱-۴-۹ تشخیص متابولیت‌ها با استفاده از مولکول‌های کوچک فلورسنت
۲۸۷	۲-۴-۹ بیوسنسورهای مبتنی بر انتقال انرژی رزونانس فورستر (FRET) برای شناسایی مولکول‌های کوچک
۲۸۸	۳-۴-۹ توسعه نشانگرهای فلورسنت برای اندامک‌های سلولی
۲۹۰	۵-۹ چشم‌انداز آینده

۲۹۱

فصل دهم: میکروسکوپ انتقالی کرایو-الکترونی در کشف دارو

۲۹۱	۱-۱۰ مقدمه
۲۹۲	۲-۱۰ پیشرفت‌ها در حوزه میکروسکوپ کرایو-الکترونی

- ۳-۱۰ نمونه‌هایی از ساختارهای به‌دست آمده از میکروسکوپ کرایو-الکترونی با دقت بالا
 ۲۹۵ مناسب برای کشف دارو
 ۳۰۲ چشم‌انداز آینده

۳۰۵

فصل یازدهم: تصویربرداری مولکولی

- ۳۰۶ ۱-۱۱ تصویربرداری رزونانس مغناطیسی
 ۳۰۷ ۱-۱-۱۱ هاپر پولاریزسیون
 ۳۱۱ ۲-۱۱ مطالعه بر پایه ایزوتوپ‌های رادیواکتیو
 ۳۱۳ ۱-۱۱-۱-۱۱ توموگرافی نشر پوزیترون: اساس و کاربرد
 ۳۱۸ ۲-۱۱-۱-۱۱ توموگرافی نشر تک فوتونی: اساس و کاربردها
 ۳۲۰ ۳-۱۱ تصویربرداری مولکولی
 ۳۲۰ ۱-۳-۱۱ تصویربرداری مولومینسانس
 ۳۲۳ ۲-۳-۱۱ تصویربرداری فلورسانس
 ۳۲۶ ۴-۱۱ توموگرافی چند طیفی نوکلئیدی
 ۳۲۹ ۵-۱۱ بحث نهایی

۳۳۰

واژه‌نامه انگلیسی به فارسی

۳۳۳

منابع و مآخذ

۳۶۹

Index

۳۷۴

ضمیمه رنگی