

Գլուխ 1

Մոլեկուլային դոքինգ

Մոլեկուլային դոքինգն իրենից ներկայացնում է մոլեկուլային մոդելավորման մեթոդներից մեկը: Այն հնարավորություն է ընձեռում օգտագործողին հայտնաբերել և ուսումնասիրել մոլեկուլային մոդելների հավանական փոխազդեցության առանձնահատկությունները: Որոշել մոլեկուլային մոդելների ատոմների միմյանց հանդեպ առաջացած լավագույն և ճշգրիտ եռաչափ տարածաչափական դիրքերը, հաշվարկել դրանց փոխազդեցության էներգետիկ ցուցանիշները, հաշվի առնելով ատոմների տարածաչափական տվյալների միջին քառակուսային շեղումները (RMSD): Տվյալների մաքսիմալ ճշտության ապահովման համար (իրական պայմաններին մոտ) սովորաբար կիրառվում է զուգակցված դոքինգ: Այն իրենից ներկայացնում է կենսաակտիվ միացության (լիգանդ) և թիրախի (կենսամակրոմոլեկուլի) փոխազդեցության կանխատեսման գործընթաց []: Ներկայումս առկա է դոքինգի երկու տիպ կոշտ և մեղմ []: Վերջիններս միմյանցից տարբերվում են թիրախի ատոմների դիրքերի սահմանափակ ազատության աստիճանով: Կոշտ դոքինգի ժամանակ լիգանդի ատոմների դիրքերը թիրախի նկատմամբ ունեն մաքսիմալ հնարավոր ազատության աստիճան այն դեպքում երբ թիրախը անշարժ է: Մեղմ դոքինգի ընթացքում լիգանդի ատոմների դիրքերի ազատության աստիճանի հետ մեկտեղ թիրախի որոշ հատվածի ատոմներն ունեն շարժունակության սահմանափակ ազատության աստիճան []: Արդյունքում ձևավորվում է մի համակարգ որտեղ լիգանդները դիրքավորվում են թիրախի մակերեսին՝ տարածական և էներգետիկ շահեկան տեղերում []: Կատարվող ուսումնասիրության ճշգրիտ վիճակագրությունն ապահովելու նպատակով փորձի ընթացքում գեներացվում են լիգանդի որոշակի քանակությամբ առաջնային տարածաչափական տվյալներ (դիրքեր), որի հիման վրա կատարվում է փոխազդեցության կանխատեսում[]: Տվյալ դիրքերը կոչվում են կոնֆորմերներ:

Կենսամոդելավորման մեջ ընդունված առաջնային կոնֆորմերների մինիմալ քանակը քսանն է:

Ներկայումս մոլեկուլային դոքինգի մեթոդը լայնորեն կիրառվում է կենսաբանության և դեղագործության մի շարք ուղղություններում ինչպիսին են նոր դեղամիջոցների ստեղծման գործընթացը, առկա դեղամիջոցների կոդմնակի երևույթների նվազեցմանը միտված մոդիֆիկացված միացությունների կենսաակտիվության նախնական գնահատումը: Կենսամակրոմոլեկուլների և կենսաակտիվ միացությունների փոխազդեցության առանձնահատկությունների ուսումնասիրությունը և այլն: Այն օգտագործվում է նաև վիրտուալ սքրինինգի մեթոդոլոգիայի շրջանակում, երբ համակարգչային տեխնիկայի և համապատասխան ծրագրային ապահովման միջոցով (*in silico*) մասնագիտացված տվյալների բազաներում առկա միլիոնավոր միացություններից կատարվում է միացությունների ընտրությունը ըստ առաջադրված խնդրի յուրահատկություններից:

Մոլեկուլային դոքինգի ելքային տվյալների նկարագիրը AutoDock ծրագրային փաթեթի օրինակով

Ներկայումս AutoDock ծրագրային փաթեթը կենսաինֆորմատիկայի և կենսամոդելավորման ոլորտում ունի լայն տարածում []: Ծրագրի հիմքում ընկած է Լամարկյան գենետիկական ալգորիթմը: Այս ծրագրային փաթեթի առանձնահատկություններից է «կույր դոքինգի» հնարավորությունը, որը թույլ է տալիս ուսումնասիրել լիգանդ-թիրախ փոխազդեցությունը անգամ այն դեպքում, երբ թիրախի ակտիվ կենտրոնը հայտնի չէ[]: Տվյալ ծրագրային փաթեթի գնահատման ֆունկցիայի արժեքը, այլ կերպ ասած *in silico* փորձի ճշտությունը, բավական բարձր է հասնելով $\approx 85\%$ -ի:

AutoDock-ի միջոցով ստացված ելքային տվյալները պահպանվում են երկու ֆայլերի օգնությամբ: Առաջինը Result.log-ն է որտեղ պահպանված են լիգանդ-թիրախ փոխազդեցության որակական տվյալները, մասնավորապես՝

- Կոնֆորմերների քանակը և դրանց ցուցակը,

- փոխազդեցության էներգետիկ ցուցանիշները արտահայտված կկալ/մոլ չափայնությամբ,
- յուրաքանչյուր կոնֆորմերի ատոմների դիրքերի թիրախի ատոմների դիրքի հանդեպ միջին քառակուսային շեղման արժեքը:

Հարկ է նշել, որ կոնֆորմերի ընտրության դրական չափանիշ է համարվում RMSD l.b. ≤ 2 Å շեղումներ ունեցող կոնֆորմերները՝ որոնց տվյալները օգտագործվում են փոխազդեցության վերլուծության մեջ: Այլ կոնֆորմերները որոնք չեն համապատասխանում վերոնշյալ չափանիշին չեն դիտարկվում:

Երկրորդ ֆայլը Out. *.pdbqt ֆորմատով (*.pdbqt ֆայլերի քանակը տրվում է cycles պարամետրի միջոցով), որոնք պարունակում են փոխազդեցության արդյունքում ստացված յուրաքանչյուր կոնֆորմերին վերաբերող ատոմների դիրքի տարածաչափական տվյալները թիրախի հանդեպ: Տարածաչափական տվյալները նկարագրված են 6,7,8 սյունակներում եռաչափ տարածական կոորդինատների միջոցով X,Y,Z համապատասխանաբար (նկար 1):

Result.log → Out.pdbqt →

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.4	0.000	0.000
2	-7.4	51.712	53.648
3	-7.3	3.504	8.060
4	-7.3	51.114	53.413
5	-7.3	1.744	2.924
6	-7.2	2.902	7.083
7	-7.2	1.997	3.176
8	-7.2	2.132	3.553
9	-7.1	3.828	5.710
10	-7.1	30.988	34.175
11	-7.1	51.893	53.156
12	-7.1	51.694	54.015
13	-7.1	2.310	4.092
14	-7.0	1.780	6.945
15	-7.0	19.159	22.293
16	-7.0	2.106	3.145
17	-6.9	12.928	14.292
18	-6.9	3.457	5.647
19	-6.9	3.611	5.615
20	-6.9	12.864	14.616

Writing output ... done.

MODEL 1												
REMARK VINA RESULT: -11.8 0.000 0.000												
REMARK 1 active torsions:												
REMARK status: ('A' for Active; 'I' for Inactive)												
REMARK 1 A between atoms: C_18 and C_23												
ROOT												
HETATM	ID	TYPE	CHARGE	X	Y	Z	OC	OC	OC	OC	OC	OC
HETATM	1	C	UNK	0	25.880	2.303	4.352	0.00	0.00	0.052	C	
HETATM	2	C	UNK	0	26.930	7.122	-0.622	0.00	0.00	0.019	A	
HETATM	3	C	UNK	0	27.007	7.975	-1.745	0.00	0.00	0.002	A	
HETATM	4	C	UNK	0	26.792	7.469	-3.046	0.00	0.00	0.002	A	
HETATM	5	C	UNK	0	26.498	6.104	-3.241	0.00	0.00	0.021	A	
HETATM	6	C	UNK	0	26.639	5.755	-0.818	0.00	0.00	0.084	A	
HETATM	7	C	UNK	0	26.423	5.271	-2.112	0.00	0.00	0.099	A	
HETATM	8	N	UNK	0	26.153	3.962	-2.056	0.00	0.00	-0.231	NA	
HETATM	9	N	UNK	0	26.501	4.704	0.026	0.00	0.00	-0.279	N	
HETATM	10	C	UNK	0	26.195	3.640	-0.750	0.00	0.00	0.126	A	
HETATM	11	C	UNK	0	25.974	2.283	-0.221	0.00	0.00	0.069	C	
HETATM	12	C	UNK	0	25.681	2.278	1.308	0.00	0.00	0.039	C	
HETATM	13	C	UNK	0	26.620	4.618	1.394	0.00	0.00	0.147	A	
HETATM	14	C	UNK	0	26.212	3.442	2.083	0.00	0.00	0.026	A	
HETATM	15	C	UNK	0	26.293	3.445	3.503	0.00	0.00	0.060	A	
HETATM	16	N	UNK	0	26.782	4.546	4.132	0.00	0.00	-0.231	NA	
HETATM	17	C	UNK	0	27.213	5.646	3.465	0.00	0.00	0.164	A	
HETATM	18	N	UNK	0	27.120	5.656	2.111	0.00	0.00	-0.210	NA	
ENDROOT												
BRANCH 17 19												
HETATM	19	C	UNK	0	27.743	6.758	4.154	0.00	0.00	0.036	A	
HETATM	20	C	UNK	0	27.954	7.982	3.476	0.00	0.00	0.003	A	
HETATM	21	C	UNK	0	28.451	9.104	4.164	0.00	0.00	0.000	A	
HETATM	22	C	UNK	0	28.735	9.018	5.539	0.00	0.00	0.000	A	
HETATM	23	C	UNK	0	28.546	7.801	6.221	0.00	0.00	0.000	A	
HETATM	24	C	UNK	0	28.061	6.673	5.531	0.00	0.00	0.003	A	
ENDBRANCH 17 19												
TORSDOF 1												
ENDMDL												
MODEL 2												
REMARK VINA RESULT: -11.8 2.335 6.012												

Նկար 1. *.log և *.pdbqt ֆայլերի տեսքերը