

طراحی داروهای هدفمند مبتنی بر پروتئین - لیگاند در سطح سلولی Design of protein-ligand-based targeted drugs at the cellular level

معصومه بابائی¹

۱- دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی و مولکولی، گروه علوم پایه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، ارومیه

خلاصه:

طراحی داروهای هدفمند مبتنی بر تعامل پروتئین-لیگاند رویکردی محوری در توسعه درمان‌های دقیق است، زیرا با هدف‌گیری اختصاصی مسیرهای سلولی، اثربخشی درمان را افزایش و عوارض جانبی را کاهش می‌دهد. تحلیل ساختار و ویژگی‌های اتصال لیگاند به پروتئین، با روش‌هایی مانند کریستالوگرافی پرتو X، طیف‌سنجی NMR و مدل‌سازی مولکولی، امکان شناسایی اهداف دارویی قابل اعتماد را فراهم می‌سازد. فناوری‌هایی نظیر نانوحامل‌ها و کونژوگه‌های آنتی‌بادی-دارو نیز رسانش انتخابی دارو را بهبود داده‌اند. باوجود چالش‌هایی مانند مقاومت دارویی، ادغام داده‌های تجربی و محاسباتی می‌تواند مسیر توسعه داروهای هوشمند و شخصی‌سازی‌شده را تقویت کند.

کلمات کلیدی: دارو، پروتئین، لیگاند، نانو

مقدمه:

داروها به دو دلیل اصلی در مرحله بالینی شکست می‌خورند؛ اول اینکه کار نمی‌کنند و دوم اینکه ایمن نیستند. به همین دلیل، یکی از مهمترین مراحل در توسعه یک داروی جدید، شناسایی و اعتبارسنجی هدف درمانی است. منظور از هدف در طراحی دارو، مولکول یا ساختار زیستی است که دارو با آن بر هم کنش دارد تا اثر درمانی خود را اعمال کند. این هدف می‌تواند یک پروتئین‌ها، ژن‌ها یا RNA باشد، اما یک هدف خوب باید مؤثر، ایمن، مطابق با نیازهای بالینی و تجاری و مهمتر از همه، "قابلیت دارو شدن" را داشته باشد.[1]

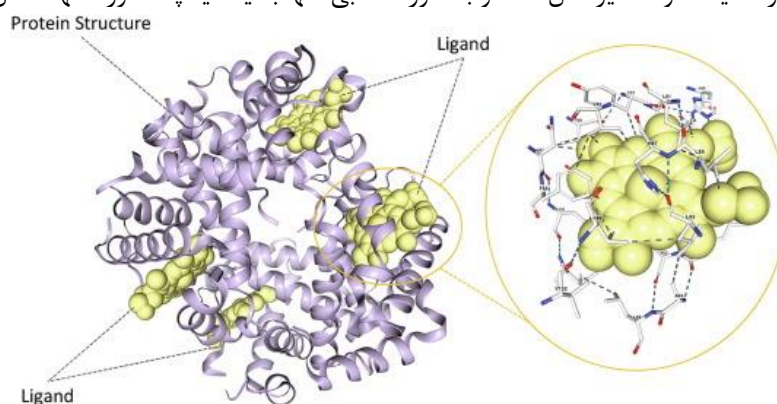
در این راستا، داروهای هدفمند نقشی کلیدی ایفا می‌کنند. داروهای هدفمند، مولکول‌هایی هستند که به طور اختصاصی یک پروتئین یا مسیر سلولی مرتبط با بیماری را هدف قرار می‌دهند، بدون اینکه به سلول‌ها یا بافت‌های سالم آسیب گسترده وارد کنند. این رویکرد مزایای قابل توجهی دارد، از جمله کاهش اثرات جانبی، افزایش کارایی درمان و امکان شخصی‌سازی درمان‌ها بر اساس ویژگی‌های مولکولی بیمار.[2]

با توجه به نقش حیاتی پروتئین‌ها در مسیرهای سلولی و مولکولی، طراحی داروهای مبتنی بر تعامل پروتئین-لیگاند یکی از مهم‌ترین استراتژی‌ها در توسعه درمان‌های جدید است. بررسی دقیق این تعاملات در سطح سلولی می‌تواند به پیش‌بینی پاسخ دارویی، بهینه‌سازی ایمنی و کارایی دارو و کاهش شکست‌های بالینی کمک کند. به همین دلیل، هدف این مقاله، مرور و تحلیل رویکردهای طراحی داروهای هدفمند مبتنی بر پروتئین-لیگاند و نقش آن‌ها در درمان بیماری‌ها است.

مفهوم هدف‌گیری دارویی که تقریباً یک قرن پیش توسط پاول ارلیش پیشنهاد شد، یک «گلوله جادویی» فرضی را به عنوان موجودیتی متشکل از دو جزء در نظر می‌گرفت - جزء اول باید هدف را شناسایی و به آن متصل کند، در حالی که جزء دوم باید یک عمل درمانی در این هدف ارائه دهد. در حال حاضر، مفهوم گلوله جادویی شامل یک رفتار هماهنگ از سه جزء است: (الف) دارو؛ (ب) بخش هدف‌گیری؛ و (ج) حامل دارویی که برای تکثیر تعداد مولکول‌های دارو در هر بخش هدف‌گیری واحد استفاده می‌شود. حامل‌های دارویی شامل پلیمرهای محلول، میکروکپسول‌ها، میکروذرات، سلول‌ها، اشباح سلولی، لیپوپروتئین‌ها، لیپوزوم‌ها و میسل‌ها هستند. همه آن‌ها را می‌توان به نحوی هدفمند کرد.[3]

مبانی علمی تعامل پروتئین - لیگاند

اعمال بسیاری از پروتئینها مستلزم اتصال قابل برگشت سایر ملکولها به پروتئین ها می باشد. ملکولی که به طور قابل برگشت به یک پروتئین اتصال می یابد را لیگاند نامند. یک لیگاند ممکن است هر ملکولی، نظیر یک پروتئین دیگر، باشد ماهیت زودگذر واکنش های متقابل پروتئین - لیگاند برای زندگی حیاتی بوده که به موجودات این امکان را می دهند تا بتوانند به طور سریع و قابل برگشت به تغییرات ایجاد شده در شرایط محیطی و متابولیکی پاسخ دهند. یک لیگاند به محلی بر روی پروتئین بنام جایگاه اتصال متصل میگردد که از نظر اندازه، شکل، بار و ویژگی آگریزی با آبدوستی، مکمل لیگاند می باشد. بعلاوه، این واکنش متقابل اختصاصی است: پروتئین می تواند بین هزاران ملکول موجود در محیط خود تمایز قائل شده و به طور انتخابی تنها به یک یا چند مورد آنها اتصال یابد.[4]



شکل ۱. تهیه لیگاند های اتصال سه بعدی ساختار پروتئین درک ماهیت نیروهایی که تعامل پروتئین-لیگاند را کنترل می کنند، برای طراحی داروهای جدید بسیار حیاتی است. این نیروها شامل پیوندهای هیدروژنی، تعاملات یونی، نیروهای واندروالس و اثرات هیدروفوبیک هستند که مجموعاً پایداری و ویژگی اتصال را تعیین می کنند در بسیاری از موارد، تغییرات جزئی در ساختار سه بعدی پروتئین یا لیگاند می تواند به طور قابل توجهی بر قدرت و اختصاصیت اتصال تأثیر بگذارد.[5]

تعامل پروتئین-لیگاند نه تنها در سطح مولکولی بلکه در تنظیم عملکرد سلولی و پاسخ های سیگنالینگ نیز نقشی کلیدی دارد. اتصال لیگاند به گیرنده های غشایی می تواند مسیرهای پیام رسانی داخل سلولی مانند MAPK، PI3K/Akt و NF- κ B را فعال یا مهار کند که در تعیین سرنوشت سلول از جمله تکثیر، تمایز و آپوپتوز نقش دارند.[6]

روش های شناسایی و مطالعه تعاملات پروتئین - لیگاند

درک دقیق از نحوه ی اتصال لیگاند به پروتئین، نیازمند به کارگیری روش های پیشرفته ی تجربی و محاسباتی است که هر یک دیدگاهی منحصر به فرد درباره ی ساختار، پویایی و انرژی اتصال ارائه می دهند. - کریستالوگرافی پرتو X-ray crystallography :

این روش یکی از دقیق ترین ابزارها برای تعیین ساختار سه بعدی پروتئین ها و کمپلکس های پروتئین-لیگاند است. در این تکنیک، بلور پروتئین هدف در حضور لیگاند مورد تابش پرتو X قرار می گیرد و بر اساس الگوی پراش، نقشه ی چگالی الکترونی و موقعیت دقیق اتم ها تعیین می شود. این اطلاعات امکان مشاهده ی مستقیم نحوه ی اتصال لیگاند به جایگاه فعال پروتئین را فراهم می کند.[7]

- طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته ای (NMR spectroscopy) :

برای مطالعه ی ساختار و دینامیک پروتئین ها در حالت محلول کاربرد دارد. با این روش می توان تغییرات شیمیایی حاصل از اتصال لیگاند را در محیط اطراف اسیدهای آمینه شناسایی کرد و در نتیجه، نواحی دخیل در اتصال را تعیین نمود.[8]

—رزنانس پلاسمون سطحی (Surface Plasmon Resonance - SPR)

روشی بی‌درنگ و بدون برچسب برای اندازه‌گیری سینتیک اتصال (association/dissociation) میان پروتئین و لیگاند است. این تکنیک به‌ویژه برای مقایسه‌ی قدرت و پایداری اتصال لیگاندهای مختلف به یک هدف دارویی مفید است. [9]
—مدل‌سازی مولکولی و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی:

در سال‌های اخیر، روش‌های محاسباتی مانند molecular docking و molecular dynamics simulation نقش کلیدی در طراحی داروهای هدفمند یافته‌اند. این ابزارها می‌توانند نحوه‌ی قرارگیری لیگاند در جایگاه فعال، انرژی اتصال، و پایداری کمپلکس را در مقیاس زمانی نانوثانیه پیش‌بینی کنند. ترکیب این روش‌ها با داده‌های تجربی، دقت طراحی دارو را به‌طور چشمگیری افزایش می‌دهد. [10]

استراتژی‌های هدفمندسازی دارو در سطح سلولی

هدفمندسازی دارویی به مجموعه‌ای از روش‌ها اطلاق می‌شود که با بهره‌گیری از ویژگی‌های مولکولی سلول‌های بیمار، دارو را مستقیماً به محل اثر هدایت می‌کنند. در این روش‌ها، طراحی دقیق لیگاندها و حامل‌های دارویی برای افزایش تمرکز دارو در بافت هدف و کاهش سمیت در بافت‌های سالم اهمیت ویژه‌ای دارد.

۱. هدفمندسازی مولکولی (Molecular Targeting)

در این رویکرد، دارو بر اساس تفاوت‌های مولکولی بین سلول‌های طبیعی و سلول‌های بیمار طراحی می‌شود. برای مثال، در سلول‌های سرطانی که گیرنده‌های خاصی مانند EGFR، HER2 یا VEGFR بیش‌ازحد بیان می‌شوند، لیگاندهایی طراحی می‌شوند که به‌طور اختصاصی به این گیرنده‌ها متصل شوند. داروهایی مانند Trastuzumab Herceptin و Gefitinib Iressa نمونه‌های بارز این گروه هستند که از طریق مهار مسیرهای سیگنالینگ سلولی رشد تومور را کنترل می‌کنند [11].

۲. هدفمندسازی با استفاده از نانوحامل‌ها (Nanocarrier-based Targeting)

نانوذرات، لیپوزوم‌ها، میسل‌ها و پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر به‌عنوان حامل‌های دارویی می‌توانند دارو را به‌صورت کنترل‌شده در سلول‌های خاص آزاد کنند. با اتصال لیگاندهایی مانند آنتی‌بادی‌ها، پپتیدها یا آپتامرها به سطح نانوذره، امکان شناسایی و اتصال اختصاصی به سلول هدف فراهم می‌شود. برای نمونه، Doxil® (لیپوزوم دوکسوروبیسین) اولین نانوداروی تأییدشده توسط FDA بود که با افزایش زمان ماندگاری دارو در خون و کاهش سمیت قلبی، تحول مهمی در شیمی‌درمانی ایجاد کرد. [12]

۳. کونژوگه‌های آنتی‌بادی-دارو (Antibody-Drug Conjugates; ADCs)

در این روش، یک آنتی‌بادی اختصاصی به پروتئین هدف متصل می‌شود و داروی سیتوتوکسیک از طریق یک پیوند شیمیایی کنترل‌شده به آن متصل است. پس از اتصال آنتی‌بادی به سلول هدف و اندوسیتوز، دارو درون سلول آزاد شده و باعث مرگ آن می‌شود. داروی Brentuximab vedotin (هدف CD30) و Trastuzumab emtansine (هدف HER2) نمونه‌های موفق این فناوری هستند [13].

۴. سیستم‌های هدف‌گیری لیگاند-گیرنده (Ligand-Receptor Targeting Systems)

در این روش، از لیگاندهای طبیعی یا سنتتیک برای هدایت دارو به گیرنده‌های خاص سلولی استفاده می‌شود. برای مثال، استفاده از فولات (Folic acid) برای هدف‌گیری سلول‌هایی که گیرنده‌ی فولات را بیش از حد بیان می‌کنند، یکی از رویکردهای موفق در درمان تومورها و بیماری‌های التهابی بوده است.

چالش‌ها و محدودیت‌های طراحی داروهای هدفمند مبتنی بر پروتئین-لیگاند

با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در طراحی داروهای هدفمند، چندین چالش کلیدی در مسیر توسعه و کاربرد بالینی آنها وجود دارد:

۱. مقاومت دارویی و تغییرات سلولی

یکی از بزرگ‌ترین مشکلات، ایجاد مقاومت دارویی توسط سلول‌هاست. سلول‌های توموری یا عفونی ممکن است با کاهش بیان پروتئین هدف، افزایش بیان پروتئین‌های انتقال‌دهنده یا تغییر در مسیرهای سیگنالینگ، اتصال لیگاند یا اثر دارو را کاهش دهند. [14]

۲. ناهمگنی بافت و نفوذپذیری محدود

ناهمگنی سلولی در بافت‌های سرطانی یا التهاب، موجب می‌شود که برخی سلول‌ها دارو را دریافت نکنند. علاوه بر این، نفوذ نانوذرات و مولکول‌های بزرگ به بافت‌های متراکم اغلب محدود است که می‌تواند اثربخشی دارو را کاهش دهد. [15]

۳. پایداری لیگاند و تخریب در محیط زیستی

بسیاری از لیگاندهای پپتیدی و پروتئینی در محیط زیستی و در حضور پروتئازها و آنزیم‌های متابولیک دچار تخریب می‌شوند. این موضوع نیازمند مهندسی شیمیایی لیگاند یا استفاده از حامل‌های محافظت‌کننده است. [16]

۴. ایمنی و سمیت غیرمستقیم

اگرچه داروهای هدفمند اثرات جانبی کمتری نسبت به داروهای غیرهدفمند دارند، اما بعضی حامل‌ها یا لیگاندها می‌توانند موجب پاسخ‌های ایمنی غیرقابل پیش‌بینی یا سمیت غیرهدفمند شوند. آزمایش‌های جامع *in vitro* و *in vivo* برای ارزیابی ایمنی ضروری است. [17]

۵. پیچیدگی تولید و هزینه

ساخت کونژوگه‌های آنتی‌بادی-دارو، نانوذرات هدفمند و سیستم‌های ترکیبی لیگاند-حامل نیازمند فرآیندهای پیچیده و هزینه‌بر است که می‌تواند مسیر توسعه بالینی را طولانی و پرهزینه کند. [18]

با شناخت این محدودیت‌ها، محققان در حال توسعه راهکارهایی مانند لیگاندهای مقاوم در برابر تخریب، نانوحامل‌های هوشمند، و طراحی مولکولی پیشرفته برای افزایش اختصاصیت و کاهش مقاومت هستند. مواد و روش‌ها:

این پژوهش به صورت یک مطالعه مروری انجام شد. داده‌ها از پایگاه‌های معتبر علمی شامل PubMed، Google Scholar، ScienceDirect و Nature جمع‌آوری گردید. برای تکمیل مبانی نظری، از منابع دانشگاهی معتبر نظیر بیولوژی سلولی لودیش، اصول بیوشیمی لنینجر، زیست‌شناسی سلولی آلبرتس و ایمونولوژی سلولی و مولکولی استفاده شد. مقالات بر اساس اعتبار علمی، ارتباط با موضوع و جدید بودن (انتشار از سال ۲۰۰۰ به بعد) انتخاب شدند. متن نهایی با ویرایش علمی و زبانی جهت یکپارچگی مفهومی و بهبود خوانایی تنظیم شده است.

نتیجه‌گیری

طراحی داروهای هدفمند مبتنی بر پروتئین-لیگاند یکی از مهم‌ترین استراتژی‌ها در توسعه درمان‌های نوین است. این رویکرد با بهره‌گیری از تعاملات اختصاصی میان پروتئین‌ها و لیگاندها، امکان مداخله دقیق در مسیرهای سلولی مرتبط با بیماری را فراهم می‌کند و در نتیجه، اثربخشی درمان افزایش و اثرات جانبی کاهش می‌یابد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که شناسایی دقیق اهداف مولکولی، طراحی لیگاندهای اختصاصی، و استفاده از سیستم‌های هدفمند مانند نانوحامل‌ها و کونژوگه‌های آنتی‌بادی-دارو، نقش بسیار مؤثری در موفقیت درمان‌های سلولی و بالینی دارند. با این حال، چالش‌هایی مانند مقاومت دارویی، ناهمگنی بافت، پایداری لیگاند و پیچیدگی تولید، هنوز توسعه این داروها را محدود می‌کند. با ترکیب رویکردهای تجربی و محاسباتی، از جمله کریستالوگرافی، NMR، شبیه‌سازی مولکولی و روش‌های پیشرفته هدفمندسازی سلولی، می‌توان این محدودیت‌ها را کاهش داد و داروهایی با اختصاصیت بالاتر، ایمنی بهتر و اثرات درمانی قابل پیش‌بینی‌تر طراحی کرد. در نهایت، طراحی داروهای هدفمند مبتنی بر پروتئین-لیگاند نه تنها افق تازه‌ای در درمان بیماری‌های سخت‌درمان و

مزمین باز می کند، بلکه زمینه ی توسعه داروهای شخصی سازی شده و درمان های دقیق مبتنی بر ویژگی های مولکولی بیماران را نیز فراهم می آورد. پیشرفت های آتی در مهندسی پروتئین، نانوحاملها و بیوانفورماتیک می تواند مسیر رسیدن به نسل جدید داروهای هدفمند را هموارتر کند.

منابع:

1. JP Hughe, S Rees, (22 November 201۰) Principles of early drug discovery . PubMed | British Journal of Pharmacology, Volume 162, Issue 6.
2. Nelson, D. L., Cox, M. M. (2017). Lehninger Principles of Biochemistry (7th Edition). W. H. Freeman and Company.
3. vladimir-p-torchilin. European Journal of Pharmaceutical Sciences .Volume 11, Supplement 2, October 2000, Pages S81-S91.
4. Lehninger, Albert L. Principles of Biochemistry. Translated by Reza Mohammadi, Tehran: Ayizh Publications, 2003.
5. Nelson & Cox, Lehninger Principles of Biochemistry, 8th edition, 2021.
6. Alberts ., Molecular Biology of the Cell, 7th edition, 2022.
7. Blundell et al., Nature Reviews Drug Discovery, 2020; PubMed

8. Wüthrich, Journal of Biomolecular NMR, 2018; PubMed
9. Rich & Myszka, Journal of Molecular Recognition, 2021; PubMed
10. Sliwoski et al., Pharmacological Reviews, 2016; PubMed
11. Slamon et al., New England Journal of Medicine, 2001; PubMed
12. Barenholz, Journal of Controlled Release, 2012; PubMed
13. Diamantis & Banerji, British Journal of Cancer, 2016; PubMed
14. Holohan et al., Nature Reviews Cancer, 2013; PubMed
15. Jain, Science Translational Medicine, 2014; PubMed
16. Wang et al., Advanced Drug Delivery Reviews, 2019; PubMed
17. Peer et al., Nature Nanotechnology, 2007; PubMed
18. Allen & Cullis, Science, 2004; PubMed.