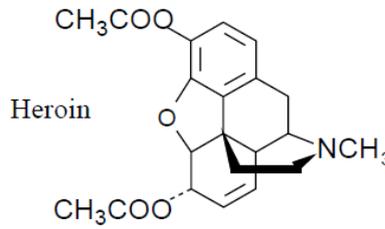


مقدمة إلى الأدوية واكتشافها

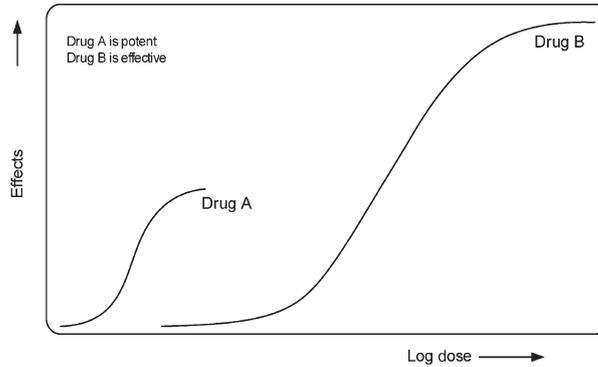
تهدف الكيمياء الدوائية إلى تصميم و اكتشاف أدوية جديدة أو تطوير أدوية موجودة بهدف التخفيف من الآثار الجانبية غير المرغوبة أو تحسين التأثير الدوائي. و هذا المنحى يحتاج لفرق عمل من مختلف المجالات الكيميائية و الاصطناع الدوائي و الكيمياء الحيوية و الامراضيات و الاحصاء و قبل ذلك دراية بالمرض على المستوى الجزيئي و الكيميائي. أضف لذلك، أنه بعد تصميم الدواء و اصطناعه فلا بد من إيجاد شكل صيدلاني ملائم لتقديمه للمريض و إيجاد طرق مناسبة و فحوص لنتمكن من تقدير حرائكه الدوائية و تقييم أمانه.

تعريف ومصطلحات:

الدواء Drug: كل مادة كيميائية تستخدم لعلاج المرض أو الوقاية منه أو تشخيصه عند الإنسان و الحيوان و النبات, مع العلم أن مصطلح drug يستخدم لدى العامة ووسائل الإعلام لوصف المواد ذات تأثيرها النفسي psychotic أكثر من تأثيرها العلاجي ولكن هذا لا يعني عدم إمكانية استخدامها كأدوية كالهيرويين مثلاً المسكن الشديد للألم effective painkiller في بعض المراحل الأخيرة للسرطانات.



فعالية الدواء drug activity: هو التأثير الدوائي المرغوب pharmaceutical effect على العضوية مثل تسكين الألم أو حجب مستقبلات بيتا في حين أن مصطلح potency يعبر عن الطبيعة الكمية لذلك الأثر.



an **Potency**: This is the dose required to generate an effect. A potent drug elicits effect at a low dose.

of the **Effectiveness**: This is the intensity of the effect or response. It is a measure achieve affinity of the drug for the receptor. An effective drug is one that can effects in the vicinity of E_{max} .

التأثيرات الجانبية side effect و التأثيرات غير المرغوبة undesirable: هو التأثير غير المفيد non-beneficial effects و غير المرغوب للدواء. فالأسبرين مثلاً مسكن جيد للصداع إلا أنه مخرش للمعدة و يحدث نزوف occult bleeding لدى البعض .

في بعض الأحيان نستفيد من هذا التأثير الجانبي كما في حالة البروميتازين و هو مضاد هيستامين حيث نستفيد من تأثيره المرن كمساعد على النوم.

تحمل الدواء tolerance & tachyphylaxis: يحدث ذلك عندما يفقد الدواء لتأثيره العلاجي في السيطرة على الحالة المرضية و ذلك لأحد الأسباب التالية:

- تتناقص فعالية الباربيتورات مع الاستخدام المتكرر لأن الجسم يطور مجموعة من خمائر الأوكسيداز التي تستقلب الدواء في الكبد.
- إن التنبيه المتكرر لبعض المستقبلات يقلل من انتظامها downregulation of receptors حيث تتخرب هذه المستقبلات و يقلل عدد السليمة منها و القابلة للتجاوب مع الدواء. قد يكون ذلك مفيداً في بعض الحالات حيث تستخدم مشابهات الـ gonadotrophin كمانعات حمل لأنها تؤدي لنقص انتظام مستقبلات gonadotrophin المسؤولة عن تنظيم الدورة الشهرية.
- ظهور سلالات جرثومية أو طفيليات مقاومة للصادات الحيوية حيث تنمو و تصبح هي السلالات المسيطرة كما في حالة الأدوية المضادة للملاريا.

و من هنا فإن من مهام الكيمائيين الدوائيين تطوير أدوية محسنة للعلاجات الموجودة و إزالة الآثار غير المرغوبة للدواء و جعله أكثر أماناً.

لمحة تاريخية عن اكتشاف و تصميم الأدوية

قبل القرن العشرين , كانت الأدوية المستخدمة عبارة عن نباتات بشكل رئيسي و على شكل جرعات و منذ منتصف القرن التاسع عشر بدأت الجهود الأولى الجدية لعزل وتنقية المواد الفعالة لهذه الأدوية (أي المركبات الكيميائية المسؤولة عن تأثيرها الفارما كولوجي). و منذ ذلك الوقت فقد استطعنا استخلاص و تحديد بنية عدد كبير من المواد الدوائية من أصل طبيعي. و على الرغم من أن معظم المواد المعزولة تتمتع

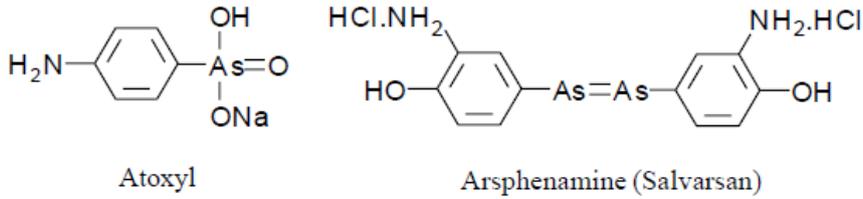
مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

بسمية شديدة فإن الكثير منها كان يوصف بكثرة من قبل الأطباء. من الأمثلة المشهورة: المورفين المشتق من opium الخشخاش, الكوكائين المستخلص من أوراق الكوكا و الكينين اعتباراً من لحاء قشرة الكينا. - لقد أدى اكتشاف هذه المركبات الطبيعية إلى جهود كبيرة في الاصطناع بهدف البحث عن مركبات أقل سمية حيث قام الكيميائيون بخلق آلاف المركبات المشابهة من أجل تحسين الخواص التي قدمتها الطبيعة و التي تدعى **lead أو المركب رأس السلسلة** و أما المركبات ذات البنية المشابهة للمركب رأس السلسلة فتدعى **المضاهنات أو المشابهات البنيوية analogues**.

لقد اعتمد جزء كبير من هذه الأعمال على استراتيجية خاطئة و أما النتائج التي توصلوا إليها فقد سمحت باستنتاج مبادئ عامة لتصميم الأدوية. سنتناول العديد من الأمثلة الموضحة:

يقول المثل الانكليزي: (examples work more forcibly on the mind than percepts)

مثال الأرسفينامين Arsphenamine



تم إنتاج هذا المركب من قبل Ehrlich & Hata عام 1910 لعلاج مرض السفلس. هنا ترافق التصنيع مع عملية مسح حيوية و إجراءات تقييمية لتقدير مدى الأثر العلاجي و السمي حيث يلعب كل من الأثرين المذكورين دوراً كبيراً في ذلك التقييم. لقد أدرك الباحثان أن الدواء الأكثر فعالية يظهر انتقائية أكبر للمتعضية الهدف (جرثومة السيفلس) من تلك التي يظهرها تجاه المضيف (جسم الإنسان). لقد كان الهدف من ذلك البحث إيجاد مضاد طفيليات أكثر أماناً من المركب المستخدم في ذلك الوقت atoxyl حيث قام الباحثان بمسح ما يزيد عن 600 مركب من مركبات الزرنيخ العضوية المتشابهة في البنية و من ثم تم تحديد مايسمى قرينة العلاج الكيميائية و التي أظهرت أن السالفارسان (الأرسفينامين) هو الدواء الأفضل وفقاً لهذه القرينة حيث استخدم هذا المركب حتى الأربعينيات من القرن الماضي قبل أن يستبدل بالبندسلين:

$$\text{Chemotherapeutic index} = \frac{\text{Minimum curative dose}}{\text{Maximum tolerated dose}}$$

إن العلاقة السابقة لم تأخذ بالحسبان لتنوع الأفراد و لذلك تم تحديثها إلى ما يعرف بالقرينة العلاجية:

$$\text{Therapeutic index} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

حيث: ED_{50} الجرعة التي تحدث أثر علاجي عند 50% من حيوانات التجربة.

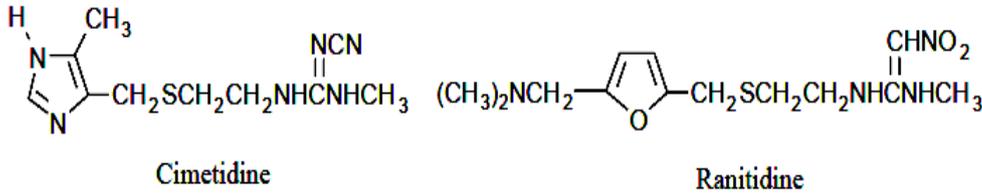
LD_{50} الجرعة التي تقتل 50% من حيوانات التجربة.

حسب العلاقة الأخيرة فإن هامش الأمان يزداد بازدياد هذه القرينة.

The larger a drug's therapeutic index, the greater is its margin of safety

علاقة البنية بالتأثير SAR: منحى من الكيمياء الدوائية يعتمد على اكتشاف الأدوية عن طريق اصطناع و فحص مركبات مرتبطة ببعضها بنويياً وهذا المبحث سيدرس بالتفصيل لاحقاً.

علاقة البنية بالتأثير الكمية QSAR: ربط البنية الكيميائية للمركب بالتأثير البيولوجي عن طريق أرقام و علاقات رياضية بهدف توقع المركب الأفضل و التقليل من عامل الصدفة. و قد تم تطوير مركبي السيميتيدين و الرانيتيدين في السبعينيات من القرن الماضي بناءً على هذين المفهومين. سيتم تناول هذا المبحث بشيء من التفصيل لاحقاً.

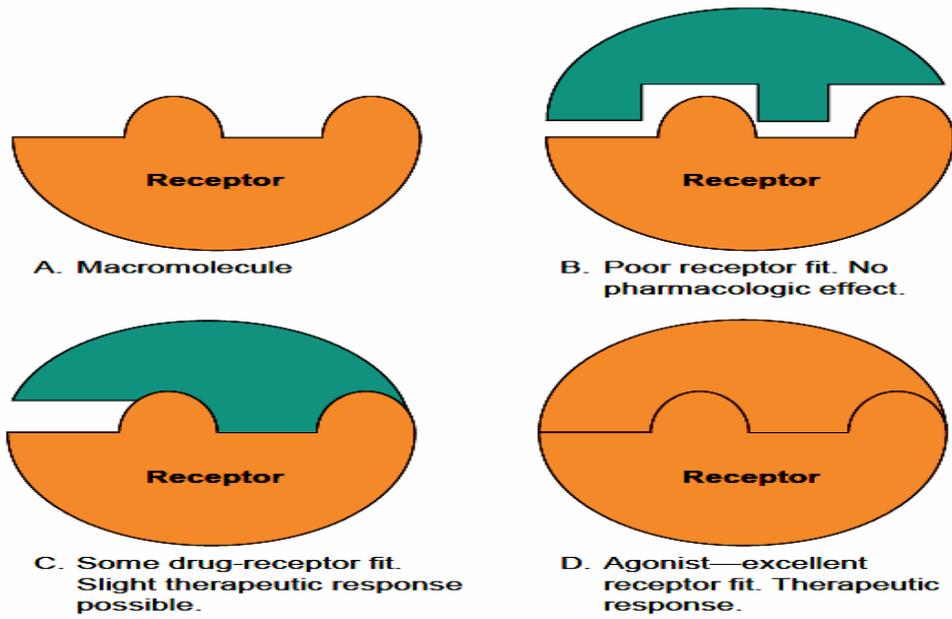


المستقبلات receptors: بروتينات او بروتينات سكرية موجودة على سطح الخلايا. تتميز هذه المستقبلات بوجود مواقع على سطحها بشكل جيوب أو أجواف أو عرى تدعى receptor sites.

إن ارتباط مركب كيميائي بالمستقبل يؤدي لسلسلة من العمليات الحيوية التي تؤدي للأثر الفيزيولوجي. و من هنا فإن الدواء يكون أكثر فعالية عندما يكون جزء مهم من بنيته والذي يدعى حامل

الدواء pharmacophore مكملاً في بنيته و توزعه الالكتروني stereoelectronic structure للبنية الالكترونية الفراغية للمستقبل المسؤول عن الأثر العلاجي.

التموضع الفراغي الفعال active conformation: هو التموضع الفراغي (R ; S, Cis,... Trans,...) الذي يرتبط عنده المركب مع المستقبل.



Agonists: drugs that bind with a receptor to produce a therapeutic response.

Antagonists: drug join with a receptor to prevent the action of an agonist.

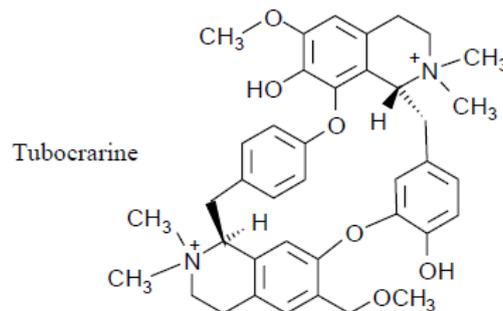
Narcan, a narcotic antagonist that completely blocks the effects of morphine, including the respiratory depression. This drug is useful in reversing the effects of an overdose of narcotics.

إن مفهوم المستقبلات قد سمح بتفسير حدوث الآثار الجانبية التي تنتج عن ارتباط الدواء مع المستقبل المنشود أو مع مستقبل آخر.

حامل الدواء pharmacophore: هو الجزء من البنية الكيميائية للدواء التي ترتبط بالمستقبل.

مثال عن حامل الدواء pharmacophore

التوبوكرارين Tubocarine:

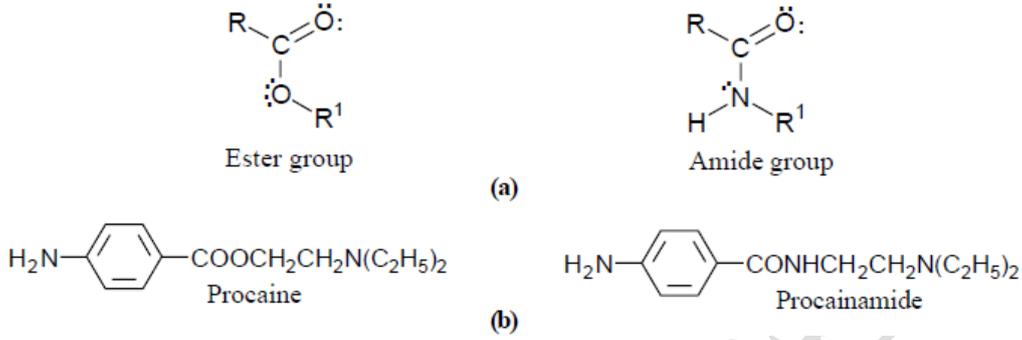


مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

يشكل الأزوت الرباعي حامل الدواء في بنية التوبوكرارين الحاصر للوصل العصبي العضلي ويستعمل أثناء التخدير لإجراء الارتخاء العضلي الجيد أثناء التداخل الجراحي على الصدر والبطن.

مثال عن تعديل بنية دواء بهدف جعله أكثر ثباتاً

بروكائين أميد Procainamide:



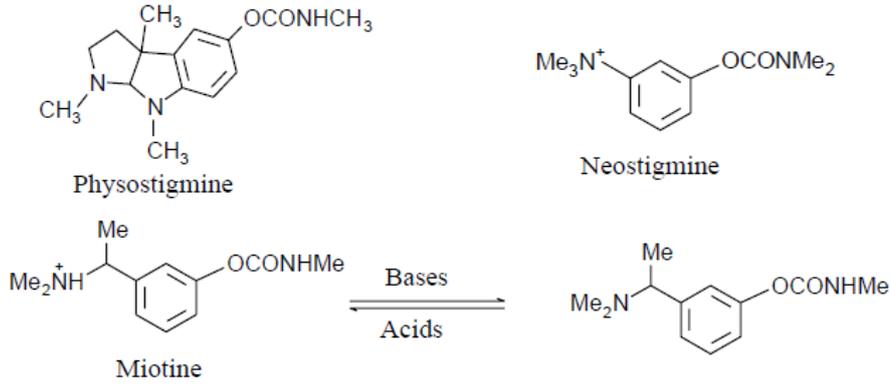
إن المعرفة بامتصاص الدواء و توزيعه و استقلابه قد مكنت الكيميائيين الدوائيين من وضع زمر ذات تأثير على الحرائك الدوائية و ثباتية الدواء ضمن العضوية. فعلى سبيل المثال: يملك كل من الاستر و الأميد الحاوي على مبادل N نفس التوزع الالكتروني إلا أن الأميد أكثر ثباتاً تجاه الحمهة و من هنا تزداد ثباتية المركب ضمن العضوية عند إبدال الاستر بالأميد الحاوي على مبادل N. و لذلك من الممكن إطالة زمن التأثير أو الفعالية بازدياد احتمالية الوصول إلى موقع التأثير. إلا أن ذلك التبديل قد يغير من خواص المركب الدوائية. يستخدم البروكائين كمخدر موضعي و أما البروكائين أميد كمضاد لاضطرابات نظم القلب.

مثال عن قطبية المركب و تجاوزه للحاجز الدماغي الوعائي

فيزوستغمين و نيوستغمين Physostigmine & Neostigmine:

غالباً ما يكون على الدواء تجاوز أغشية ليبيدية غير قطبية حتى يصل لموقع التأثير و هذا يعني أن الطبيعة القطبية للدواء تزيد من صعوبة امتصاصه و لذلك يمكن الاستفادة من هذا المفهوم في منع توزع دواء ما. و هنا يمكن مثلاً استخدام أملاح الأمونيوم الرباعي الحاملة لشحنة دائمة بدلاً عن الأمين الموافق لمنع الدواء من تجاوز الغشاء كما في بنية النيوستغمين المضاد للكوليستيراز و المطور اعتباراً من الفيزوستغمين. لايتجاوز النيوستغمين الحاجز الدماغي الوعائي BBB مما يمنع من التأثيرات غير المرغوبة على الجملة العصبية المركزية.

على خلاف ما سبق فإنه يمكن للميوتين تجاوز BBB و ذلك لتواجده في حالة توازن بين الشكل الحر غير المتشرد و الملح.



اكتشاف الأدوية بالصدفة

الصدفة التي لا تفضل إلا العقول المحضرة (serendipity and prepared mind):

إن اكتشاف الكثير من مركبات رأس السلسلة و من ثم تطويرها إلى أدوية جاء بالصدفة المحضة (في البلاد الانكلوساكسون نتحدث عن serendipity). هذه الكلمة ظهرت لأول مرة عام 1754 في رسالة وجهها Horace Walpole إلى H. Mann و التي اعتمد فيها على عنوان اسطورة من رواية فارسية (The three princes of Serendip) و وفقاً لهذه الأسطورة الخيالية كان هناك ثلاث أمراء من (الاسم القديم كان Ceylon وحالياً تسمى سيريلانكا) و هؤلاء الأمراء لا يتوقفون عن الاكتشافات السعيدة بالصدفة (أي بدون البحث عنها). وهنا من المهم للشخص الذي يكتشف أن يثمن الأهمية و الفائدة من هذا الاكتشاف و هذا يتطلب أن يكون الشخص فضولياً ويملك العقل و الذهن المحضر لذلك.

قال باستور الصدفة لا تفضل إلا الذين يملكون العقل المحضر لذلك. و يعتبر اكتشاف cisplatin و penicillin مثالان تقليديان لما يسمى serendipity.

أمثلة عن اكتشاف بعض الأدوية بالصدفة:

مثال (I): مشابهات غازات الخردل:

خلال الحرب العالمية الثانية: انفجرت سفينة أمريكية تنقل غاز الخردل moutarde gaz. و قد لوحظ بين الناجين الذين استنشقوا هذا الغاز أنهم فقدوا دفاعهم الطبيعي تجاه الميكروبات. أظهرت دراسات لاحقة , بأن كرياتهم البيض قد تخربت . إن من الصعب التصور كيف أن مادة تدمر الكريات البيض وتضعف النظام المناعي يمكن أن تصبح دواء. ومع ذلك فإنه يوجد مرض يمكن أن يستفيد من هذا المركب: (leukemia) leucemie هو شكل من أشكال السرطان الذي يتظاهر بتكاثر مفرط للكريات البيض في الدم حيث يستطيع الهواء قتل هذه الخلايا ومن هنا طورت سلسلة من الأدوية المشابهة لغاز الخردل المفيدة في معالجة مثل هذا المرض.

مثال (II): نتروغليسرين:

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

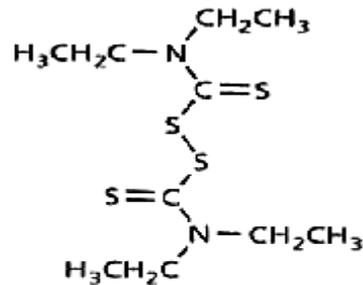
عمال صناعة المتفجرات كانوا يشكون بشكل متكرر من آلام في الرأس شديدة . هذه الآلام تعود إلى توسيع الأوعية الدماغية الناتجة عن TNT . أيضا من الصعب تخيل كيف يمكن الاستفادة من مادة تؤدي إلى آلام في الرأس كدواء مفيد. و هنا فإن النقطة المهمة الواجب ملاحظتها هي أن هذه المادة هي موسع وعائي. -في الواقع, الفعل الناتج عن توسيع الأوعية الدموية ليس مهما في المستوى الدماغي و لكنه مهم في مستوى الشرايين القلبية و الذي يمكن أن تخفف من آلام المصابين بالذبحة الصدرية و من هنا صممت أدوية لتوسيع الأوعية الإكليلية, وتعطى في حالة نوبات الذبحة.

مثال(III): ديسولفيرام:

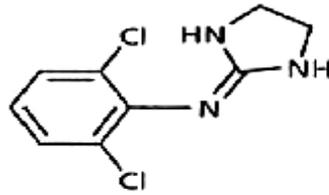
العمال في صناعة الكاوتشوك caoutchouc لاحظوا إصابتهم بالقرح من الكحول الذي يعود لوجود مضاد أكسدة antioxidant مستخدم أثناء صناعة الكاوتشوك. و هذه المادة تدخل إلى الجسم وتمنع الكحول من أن يتأكسد (هذا الفعل يتم بشكل طبيعي في الكبد). - بسبب هذا يتشكل acetaldehyde الذي يترامم و هو ذو طعم كريه لدرجة أن العمال فضلوا عدم الشرب. -مضاد الأكسدة هذا أصبح الموديل لتحضير وتطوير disulfiram الذي استخدم لمعالجة الإدمان الكحولي المزمن.

مثال (IV): كلونيدين:

-صمم في البداية كمقبض وعائي في القطرات الأنفية ورغوات الحلاقة. و من ثم أظهرت التجارب السريرية هبوط في الضغط الدموي لدرجة أصبح معها هذا المركب يوصف كخافض للضغط.



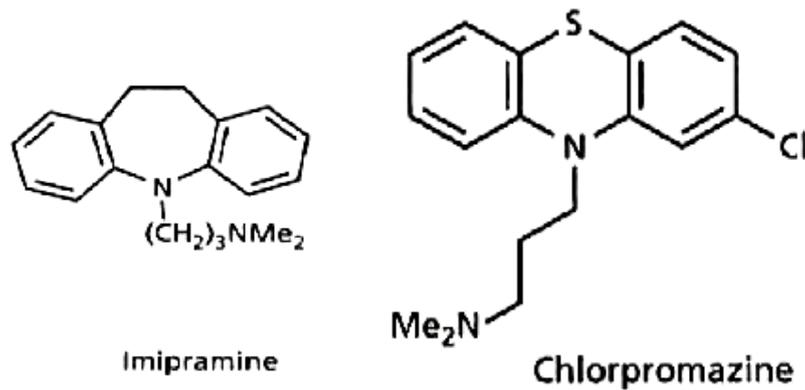
Disulfiram (Antabuse)



Clonidine

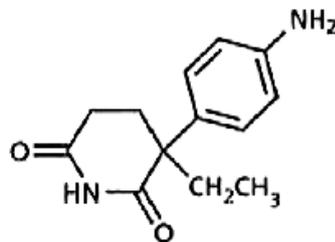
مثال (V): إيميبرامين:

مشابه ل- chlorpromazine صمم كمضاد نفسي ثم استعمل كمضاد اكتئاب وأصبح رأس السلسلة لمجموعة من المركبات المسماة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.



مثال (VI): Aminoglutethimide:

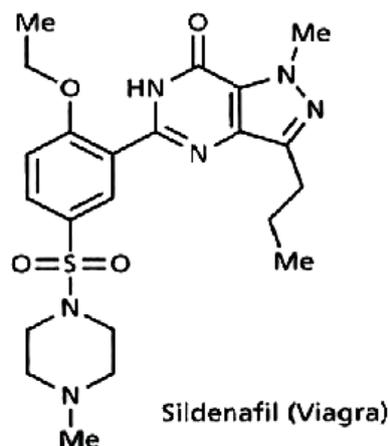
صمم كمضاد صرع , وحالياً يستعمل لمعالجة بعض السرطانات المعتمدة على الاستروجين حيث يثبط إنتاج الاستروجين بتنشيط أنزيم (aromatase).



Aminoglutethimide

مثال (VII): (Viagra) sildenafil:

وهو دواء يسمح بمعالجة عدم القدرة على الانتصاب عند الرجل و قد تم اكتشاف هذا المركب بالصدفة في سياق برنامج لاكتشاف دواء خافض للضغط.



مثال (VIII): الايرونيازيد:

صمم في البداية كمضاد للسل , ولكنه ظهر فيما بعد أنه مثبط لأنزيم - (IMAO) monoamine oxydases و قد أصبح رأس السلسلة لمركبات مضادة للاكتئاب.
مثال (IX): الكلوربرومازين:

صمم كمضاد هيستامين لتجنب الصدمات أثناء العمليات الجراحية. استعمل فيها بعد كمضاد اكتئاب ذهني
maniac- depressifs ثم أصبح رأس السلسلة لأدوية مهدئة استخدمت لمعالجة الشيزوفرينيا
schizophrenias

مثال (X): قلويدات Vinblastine , Vincristine :

قلويدات اكتشفت بالصدفة أثناء البحث عن مركبات قادرة على خفض سكر الدم و الآن يستخدم
vincristine في معالجة مرض Hodgkin.

مثال (XI): Tolbutamide وهو مضاد سكري بعد ملاحظة أن بعض السلفاميدات المضادة للبكتيريا
كانت قادرة على خفض سكر الدم.

مثال (XII): Propranolol ومثابهاته من حاصرات بيتا beta blockers.

لسوء الحظ , فهذه المركبات محبة للدهن lipophiles والذي يعني أن هذه المركبات تستطيع اختراق
CNS مؤدية إلى تأثيرات جانبية. و من أجل منع هذا الدخول إلى CNS فقد تقرر إضافة مجموعة
(hydrophile) amide إلى الجزيء بهدف منع اختراقه للحاجز الدموي الدماغي .

-من المركبات التي صنعت لهذا الغرض practolol , وكما هو متوقع فإن هذا المركب له تأثيرات أقل
على CNS وقد ظهر بأن هذه المادة هي antagonist انتقائي لمستقبلات β القلبية نسبة إلى المستقبلات β
الموجودة في الأعضاء الأخرى. في الحقيقة هذه النتيجة هامة جداً ولكنها لم تكن النتيجة التي يريدها
الباحثون في ذلك الوقت.

-غالباً ما تنشأ المركبات رؤساء السلسلة من مشاريع بحث في مجالات مختلفة تماماً و هذا يبين أهمية
المحافظة على نظرة واسعة ومنفتحة وخاصة عند إنجاز اختبارات الفعالية البيولوجية.

إن التقنيات الحديثة قد قللت من عامل الحظ و الصدفة و لا سيما خلق جزيئات بالجوء إلى الكيمياء
التركيبية combinatorial chemistry والنمذجة الجزيئية molecular modelling .

تعتمد الكيمياء التركيبية على الحصول على أكبر عدد من البنى الجزيئية المختلفة بأقصر وقت ممكن وذلك
بوجود طور صلب و بشكل أوتوماتيكي فالمصادر التقليدية للمركبات لم تعد تكفي المتطلبات. هذا يتطلب
الحاجة الملحة لمركبات جديدة لتكون موديلات جيدة لتفاعل مع هذه الأهداف حيث أن التفاعلات تتم
بكميات قليلة جداً وهي مبرمجة للحصول على مزائج من المركبات. كان الهدف من هذا المبحث تقليد ما
تفعله النباتات أي إنتاج مجموعة من المركبات الكيميائية على أمل أن أحدها تستخدم كمركب دلي .

أما النمذجة الجزيئية بمساعدة الكمبيوتر فإنها تقلل الحاجة لاصطناع كل مشابه بنيوي من مبدأ أن التأثير
الدوائي يتطلب أن يتناسب شكل الدواء مع شكل الهدف و أن يرتبط به و بالتالي يمكن تنبؤ البنية ثلاثية

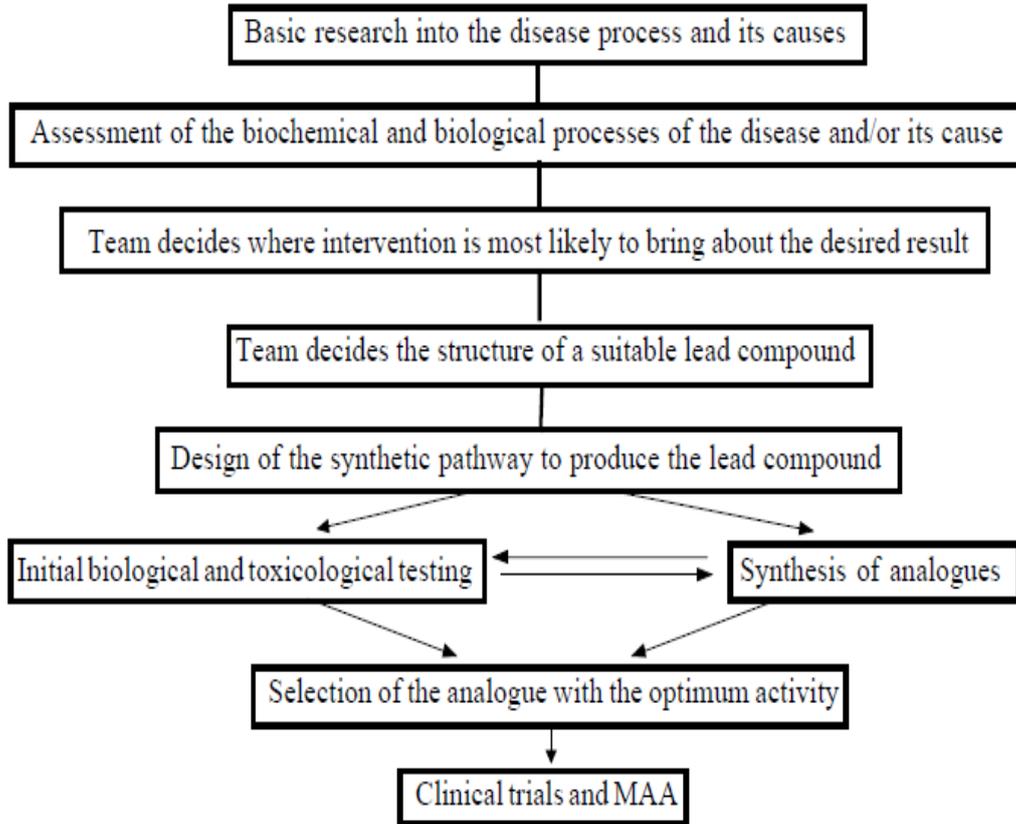
مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

الأبعاد للمستقبل (الهدف) و الجزيء (الدواء) أي أنه سيكون من السهل تصميم مركبات جديدة قابلة للارتباط بهدف target عندما نعرف بشكل كامل التوضع الهندسي Topology لموقع التثبيت المطلوب على المستقبل. تمكن النمذجة الجزيئية أيضاً من حساب طاقة الارتباط المتحررة ΔG عند ارتباط الجزيء بالهدف.

في حالة الأنزيمات أو المستقبلات التي يمكن الحصول عليها بحالة أحادية البلورة monocristal سيمكن عندها تحديد بنية البروتين وموقع تثبته عن طريق انكسار أشعة X و من ثم و بفضل برامج النمذجة الجزيئية سيصبح من الممكن دراسة شكل وطبيعة موقع التثبيت مما يسمح بتصميم جزيئات مثالية لترتبط بهذا الموقع و تندمج به.

في حالات أخرى لا يمكن الحصول على أحاديات الكريستال للأنزيم أو للمستقبل و لذلك فإن انكسار أشعة X غير قابل للتطبيق هنا . بينما إذا كانت هناك بنية بروتين مشابه وأمكن دراسته , فهذا يمكن أن يفيد كنقطة بداية لدراسة البروتين المطلوب عن طريق النمذجة المؤتمتة والفصل.

مراحل تطوير و اكتشاف دواء جديد حالياً:



مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

لقد تطورت الكيمياء الدوائية (و الصيدلانية) في السنوات الأخيرة بشكل ثوري, حيث سمحت التطورات الحاسمة في مجال العلوم البيولوجية بفهم كيفية عمل العضوية على المستوى الخلوي و الجزيئي.

تعتمد مشاريع شركات الأدوية كنقطة بدء في تطوير دواء جديد على تحديد ذاتية الهدف المتعلق مباشرة بالمرض المراد معالجته و بعد ذلك سنحاول معرفة الدواء القادر على التفاعل مع هذا الهدف و لذلك فإن تحديد البنية و آلية عمل هذه الأهداف هو عامل أساسي وحتمي .

حسب أهداف المشروع فيما إذا أردنا البحث عن دواء جديد لمرض ما أو تحسين حرائك دواء موجود يمكن تمييز بشكل عام عدة مراحل أهمها :

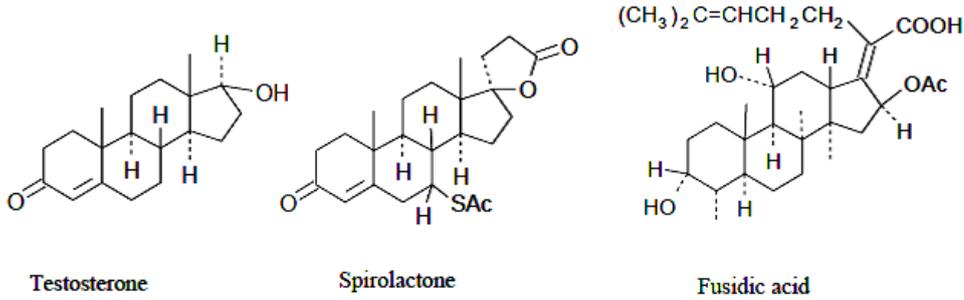
- 1- اختيار المرض.
- 2- اختيار الهدف من أجل الدواء (أنزيم مثلاً أو بروتين أو ...).
- 3- إيضاح التأثير البيولوجي و إجراء مقاييسات حيوية.
- 4- إيجاد الجزيء رأس السلسلة.
- 5- عزل وتنقية الجزيء رأس السلسلة إذا كان ذلك ضروري.
- 6- تحديد بنية الجزيء structure رأس السلسلة.
- 7- تحديد علاقة البنية بالتأثير SAR
- 8- تحديد pharmacophore
- 9- تحسين التفاعلات مع الهدف
- 10- حماية الدواء بتسجيل براءة اختراعه
- 11- دراسة استقلال الدواء
- 12- تجارب السمية
- 13- وضع طريقة للتصنيع
- 14- إجراء اختبارات سريرية
- 15- تسويق الدواء
- 16- حساب الربح المادي

تصنيف الأدوية

أولاً حسب البنية الكيميائية:

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

تصنف هنا حسب الهيكل الكربوني مثل ستيروئيدات و بنسلينات و ببتيدات. و لكن وجد ان مركبات من نفس المجموعة تملك تاثيرات دوائية مختلفة مثل الستيروئيدات مثلاً. فالتستوستيرون هرمون جنسي ذكري و السيبرونولاكتون مدر بولي كما ان حمض الفوسيديك مضاد جرثومي. هذا التصنيف يفيد الكيميائيين المهتمين باصناع ادوية بالاعتماد على SAR.



ثانياً حسب التأثير الفارماكولوجي:

مثل المدرات و الموسعات الوعائية و المنبهات التنفسية و هذا التصنيف يفيد الأطباء الذين يبحثون عن دواء بديل لعلاج مريض.

ثالثاً التصنيف الفيزيولوجي:

قامت WHO بالتصنيف بناءً على نظام الجسم وفقاً لـ 70 موقع تأثير و لكن نعتمد في الكيمياء الدوائية على طريقة اكثر عملية و اقل تفصيلاً.

- ✓ الأدوية المؤثرة على CNS : و تتضمن الأدوية المؤثرة على الدماغ والنخاع الشوكي وهي psychotropic drug أو الأدوية النفسية التي تؤثر على المزاج والأدوية العصبية neurological التي تعالج الاضطرابات العصبية الفيزيولوجية كالصرع والألم.
- ✓ الأدوية الفارماكودياميكية: و تتداخل مع وظائف الجسم الطبيعية كالموسعات الوعائية ومنبهات التنفس و أدوية الحساسية.
- ✓ الأدوية الكيميائية العلاجية: في الأصل يقصد بها الصادات الحيوية و مضادات الفطور التي تحطم العضويات الدقيقة المسببة لأمراض مختلفة و الأن يستخدم هذا الاسم للأدوية التي تعالج السرطانات.
- ✓ أدوية متفرقة: لا تدخل في التصنيفات السابقة مثل الهرمونات و الأدوية المؤثرة على وظائف الغدد الصم.

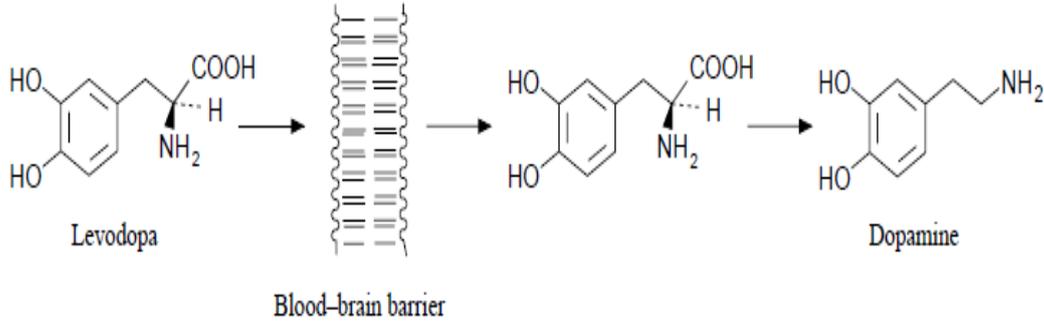
رابعاً طلائع الدواء prodrug:

و هي مركبات خاملة دوائياً ولكنها تتحول بفعل أنزيمي أو كيميائي للشكل الفعال بالقرب من موقع التأثير.

مثال Ievo Dopa المستخدم لعلاج مرض باركنسون و هو طليعة دواء للنقل العصبي الدوبامين.

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

إن دوبامين قطبي جداً ولا يتجاوز BBB و لكن هناك نظام نقل للحموض الأمينية كـ levo Dopa الذي يتحول للدوبامين بعد نزع الكربوكسيل حالما يتجاوز BBB.



الخواص المطلوب توفرها في المركب رأس السلسلة

A- التوافر الحيوي Bioavailability: ترتبط فعالية الدواء بتوافره الحيوي و الذي يعرف على أنه الجزء من الجرعة الذي يوجد في الدوران العام.
قاعدة Lipinski أو قاعدة الخمسات rule of fives و التي تستخدم لتنبؤ التوافر الحيوي لدواء معطى عن طريق الفم.

يمكن تلخيصها بالقواعد التالية:

- a molecular mass less than 500;
- a calculated value of log P less than 5;
- less than ten hydrogen bond acceptor groups (e.g. -O- and -N-, etc.);
- less than five hydrogen bond donor groups (e.g. NH and OH, etc.).

حيث أن P هو معامل التوزع بين الماء و الاوكتانول.

B-الانحلالية solubility:

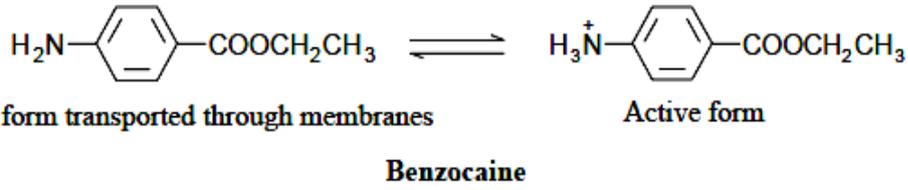
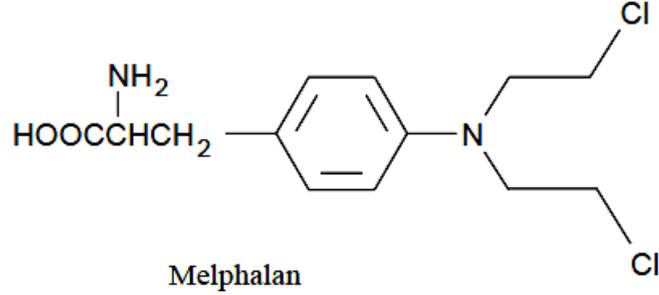
سنتناول هذا المبحث بشيء من التفصيل لاحقاً و يمكن القول أنه يتطلب في المركب المرشح ليكون دواءً أن يكون قابلاً للانحلال في الماء و الدسم إلى حدٍ ما. فالانحلالية في الدسم تساعد على الامتصاص و عبور الأغشية في حين ان الانحلالية في الماء تساعد على التوزع. كما ان ازدياد الخاصة المحبة للدسم تسبب احتباس المركب ضمن الأغشية و فقده للتأثير المطلوب.

C-البنية structure:

مثال البنزوكائين و الميلفالان Benzocaine & Melphalan

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

يرتبط تأثير الدواء بشكل كبير بقابليته للارتباط مع المستقبل أو الهدف عن طريق روابط كيميائية. قد تكون الروابط مؤقتة كروابط فاندر فالس أو الروابط الهيدروجينية أو روابط كهربائية ساكنة كما في المخدرات الموضعية لكالبنزوكائين (و هذا ما يفسر قصر مدة التأثير) أو بشكل دائم كما في ميلفالان المضاد للسرطان الذي يشكل روابط تكافؤية قوية مع الـ DNA مما يزيد من مدة الفعل.



مثال المركبات الحاوية مركز عدم تناظر enantiomers:

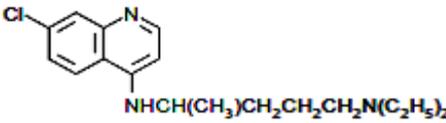
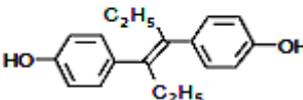
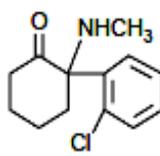
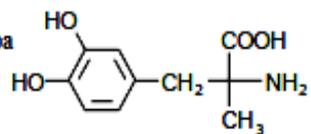
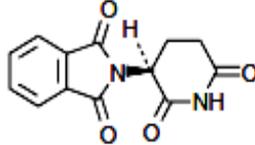
عند اختيار الدواء سيتوجب أخذ الاعتبار لبنية المشابه البنيوي الفراغية إذ أن البنية الفراغية لمترازم أو مصاوغ قد تختلف بشكل جذري عن نظيره. ومن هنا يفضل الكيميائيون الدوائيون اصطناع المترازم أو المصاوغ البصري الفعال.

أمثلة: الـايروميران R&S للكوروكين يملكان نفس الفعالية.

المتصاوغ S - ألفا ميتيل دوبا خافض ضغط أما الشكل R فهو غير فعال.

المتصاوغ S للتاليدوميد مهدئ و يملك تأثيرات مشوهة teratogenic في حين أن الشكل R مهدئ و لا يملك هذه التأثيرات الضارة.

Table 1.1 Variations in the biological activities of stereoisomers

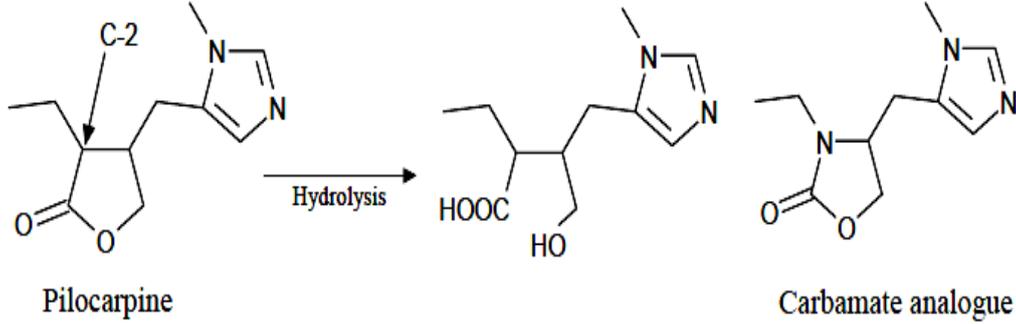
First stereoisomer	Second stereoisomer	Example
Active	Activity of same type and potency	The <i>R</i> and <i>S</i> isomers of the antimalarial chloroquine have equal potencies 
Active	Activity of same type	The <i>E</i> isomer of diethylstilbestrol, an oestrogen but weaker, is only 7% as active as the <i>Z</i> isomer 
Active	Activity of a different type	<i>S</i> -Ketamine is an anaesthetic whereas <i>R</i> -Ketamine has little anaesthetic action but is a psychotic agent 
Active	No activity	<i>S</i> - α -Methyldopa is a hypertensive drug but the <i>R</i> isomer is inactive 
Active	Active but different side effects	Thalidomide: the <i>S</i> isomer is a sedative and has teratogenic side effects; the <i>R</i> isomer is also a sedative but has no teratogenic activity 

D-الثباتية stability:

الثباتية بعد الإيتاء administration: من الضروري أن يكون الدواء ثابتاً كفاية حتى يتمكن من الوصول إلى موقع التأثير بكمية كافية, أي لا يجب أن يستقلب بسرعة كبيرة قبل الوصول لموقع التأثير. ومن أجل التغلب على مشكلة الثباتية in situ فهناك عدة استراتيجيات توضحها الأمثلة التالية:

مثال بيلوكاربين Pilocarpine:

يستخدم البيلوكاربين لعلاج الزرق glucoma ولكنه يستقلب بسرعة بسبب انفتاح حلقة اللاكتون تحت الشروط الفيزيولوجية و لذلك يدوم انخفاض ضغط العين لثلاثة ساعات فقط و هذا يعني أنه يجب إعطاء 3-6 جرعات يومية. فإذا ما تم إبدال الكربون 2 بالنيتروجين فإن الكربامات تمتلك نفس الفعالية و أكثر ثباتاً.



مثال السيكلوديسترينات:

يمكن تشكيل معقد مع السيكلوديسترين CD الذي يحسن من الثباتية و الانحلالية كما في حالة المعقد المتشكل مع التاليدوميد و الذي يستخدم الآن لتثبيط رفض زراعات نقي العظم عند علاج ابيضاض الدم. فمع هذا المعقد ازداد نصف العمر الحيوي بمقدار الضعف و الانحلالية بحوالي 35 مرة.

الجزء الداخلي لـ CD كاره للماء أما الجزء الخارجي فهو محب للماء وقد وجد ان الثباتية تتحسن عندما يتواجد الجزء الفعال للدواء داخل الاسطوانة. كما أن نوع المعقد يختلف حسب حجم الاسطوانة فهناك ثلاثة انماط لـ CD ألفا وبيتا و غاما (6 و 7 و 8 جزيئات غلوكوز على التوالي).

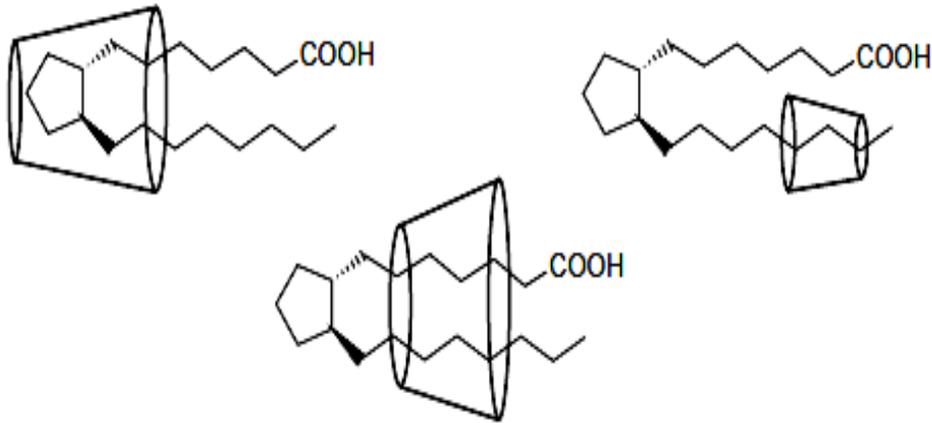
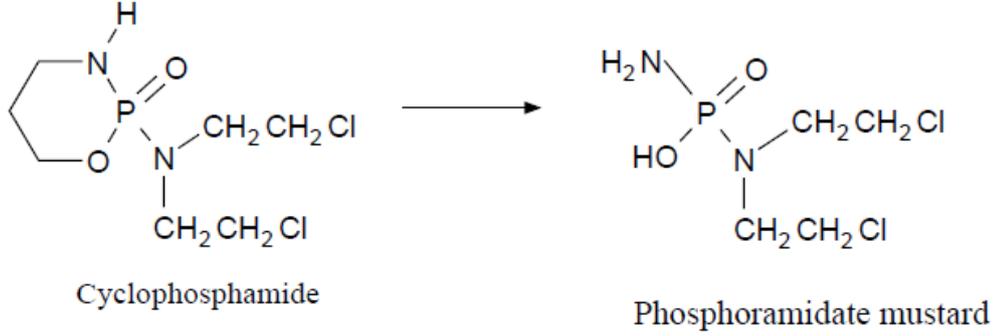


Figure 1.4 Schematic representations of the types of inclusion complexes formed by cyclodextrins and prostaglandins. The type of complex formed is dependent on the cavity size

مثال السيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide:

يمكن تحسين الثباتية عن طريق تشكيل طبيعة الدواء فالسيكلوفوسفاميد يستخدم لعلاج الليمفوما والكارسينوما حيث يستقلب في الكبد إلى مستقلبه الفعال فوسفور أميدات موستارد.



يمكن زيادة ثباتية الأشكال التي تتخرب في المعدة عن طريق التلبيس المعوي و هو مبحث يتعلق بتطوير الصيغة الصيدلانية.

ملاحظة: يجب ألا يكون الدواء ثابتاً لدرجة أنه لا يمكن استقلابه و إلا تراكم في الجسم وكان ساماً.

الثباتية على الرف shelf-life:

إن تخرب 10% من الدواء يعتبر بشكل عام حداً مقبولاً بشرط ألا تكون نواتج التخرب سامة, كم أنه من الضروري المحافظة على الثباتية أثناء حفظ الدواء ريثما يتم تقديمه للمريض. و هنا لا يوجد قاعدة عامة فيجب تجنب تخرب كل دواء حسب تنافراته الكيميائية و الفيزيائية و إضافة السواغات المناسبة و حفظه ضمن العبوة المناسبة و الشروط الملائمة.

- Shelf life: the time taken for a drug's pharmacological activity to decline to an unacceptable level 90%.
 - Antimicrobial excipient.
 - Suitable excipients.
 - Correct storage.
 - Light-proof containers.
 - Air-tight lids.

مصادر المركبات رأس السلسلة:

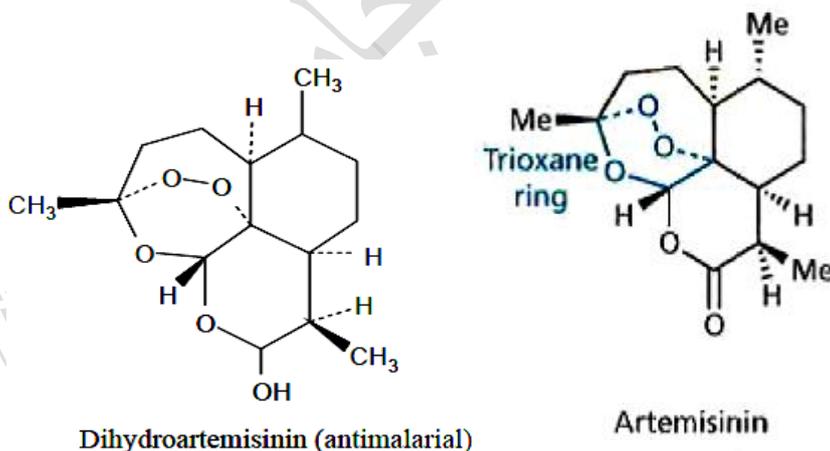
غربة المواد ذات الأصل الطبيعي :

منذ آلاف السنين قدمت المركبات الطبيعية كميات لا تحصى من المركبات التي لها فعالية بيولوجية مهمة و حتى يومنا هذا يأتي عدد جيد من الأدوية إما من مصدر طبيعي مباشرة أو من تعديل مركب دليل معزول من مواد طبيعية. في الحقيقة, إن معظم المركبات الطبيعية التي يشك بأن لها فعالية بيولوجية هي مستقلبات ثانوية لها بنية معقدة جداً على الأغلب ولكنها تشكل مركبات lead.

لسوء الحظ هذا التعقيد بالبنية يجعل من الصعب اصطناعها و لذلك لابد من استخلاصها من مصدرها الطبيعي و هذا الاستخلاص شاق, مكلف وغير فعال و لهذا السبب من المهم تصميم مشابهاً أبسط كما في مشابهاً المورفين الصناعية. و بشكل عام المنتجات الطبيعية هي مصادر غنية بالمواد الكيميائية الأصلية التي لها بنية لا يحلم باصطناعها أي كيميائي .

مثال :

Artemisinin مركب مضاد للملاريا antipaludic, المركب يحوي على حلقة trioxan مما يؤدي بشكل قوي إلى عدم الاستقرار (هذا المركب استعمل في الطب الشعبي الصيني منذ أكثر من 2000 سنة و سندرسه بالتفصيل لاحقاً).



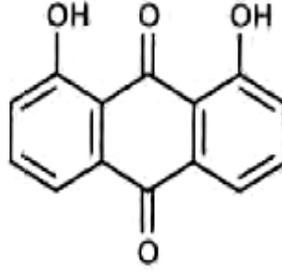
1-الأرث الطبي الشعبي Ethnopharmaceutical sources:

من المهم الرجوع إلى المستندات المتروكة من الحضارات السابقة إذ أن بقاء القبائل على قيد الحياة كان يعتمد بشكل رئيسي على النباتات Flora والحيوانات Fauna المحلية. كان الناس في ذلك الوقت يجربون مختلف الثمار, الأوراق و الجذور حيث يكتشفون تأثيرها بللتجريب و بعد هذه التجارب كانوا يصفون هذه أو تلك الخلاصة لشفاء بعض الأمراض إن أدى النبات إلى نتيجة . و غالباً لم تفد هذه الخلاصات في شيء

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

أو حتى أنها كانت خطيرة , و إذا ما كان لها تأثير فذلك يعود لاعتقاد المريض بها (العامل النفسي). وأحياناً تؤثر بعض الخلاصات بشكل حقيقي لصالح المريض . ومن الأمثلة:

- منذ عدة قرون , وصف جذمور الراوند rhizomes de rhubarb كملين purgative و من ثم تم عزل المركبات الفعالة من جذمور الراوند و التي تعود لعائلة الانتراكينونات anthraquinones وهي مركبات تفيد كنماذج لتصميم أدوية ملينة laxatif و تدعى danthron.



Dantron

-قادر الأرشيف الصيني إلى دواء جديد مضاد للملاريا وهو artemisinin.

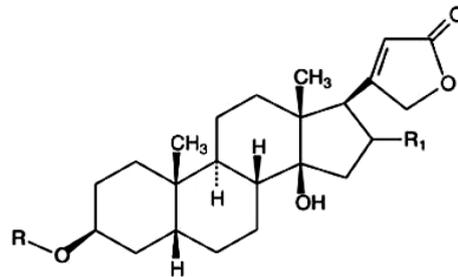
- (Opium, morphine) كان معروف في مصر القديمة .

-و في نفس الوقت وصف اليونانيون خصائص (scopolamine , atropine) من فصيلة الباذنجانيات

.solanacees

-انكلترا في العصور الوسطى : الصمصاف (salicine) , الديجيتاليات digitales من نبات قفاز الثعلب

, الكينين من لحاء الكينا cinchona و الريزيربين من الراولفيا الثعبانية.



Key :

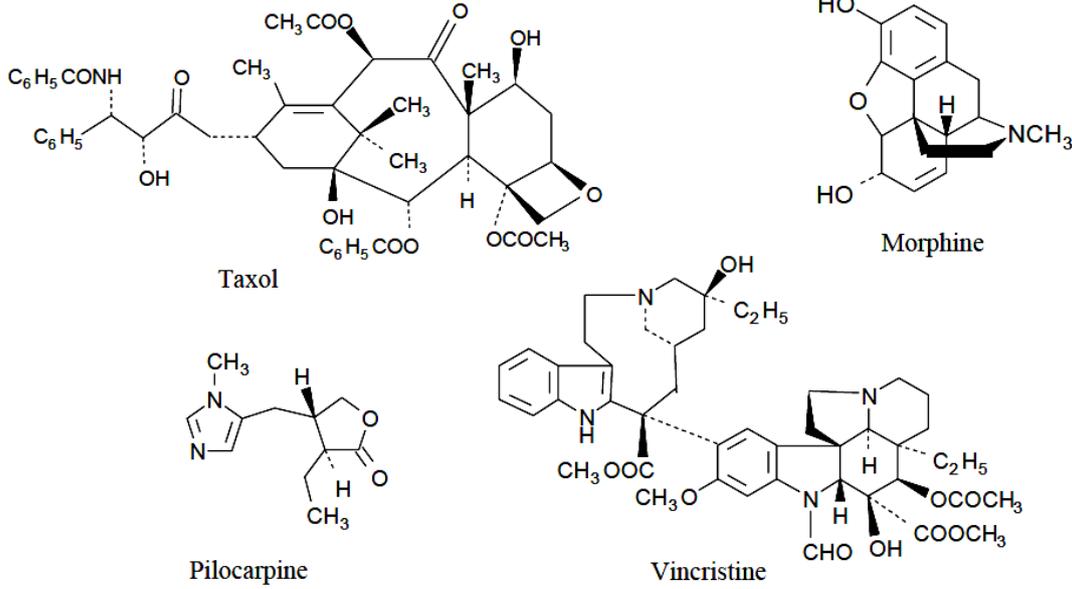
Digitoxigenin R₁ = H

Gitoxigenin R₁ = OH

Gitalexigenin R₁ = OOH

2-المملكة النباتية :

-تعتبر المملكة النباتية خزان مبشر و غير منتهي من الأدوية الواجب اكتشافها حيث شكلت النباتات والأشجار دائماً مصدر غني لمركبات مهمة جداً عزلت كمركبات رأس السلسلة . مثال: morphine - muscarine- nicotine -tubocuraine-cocaine ومواد أخرى.



-بعض هذه المركبات تشكل lead (رأس السلسلة) و هي أدوية فعالة جداً مثل (المورفين , كينين) بينما مركبات أخرى استخدمت كنماذج لتحضير أدوية اصطناعية (مثال المخدرات الموضعية المطورة اعتباراً من الكوكائين).

-من بين الأدوية الأكثر فائدة في الطب والتي عزلت حديثاً من النباتات paclitaxol (taxol) وهو مضاد ورمي معزول من لحاء (taxusbreusifolia)

-Artemisinin مضاد ملاريا عزل من نبات صيني (Artemisia annua)
تشكل النباتات بنك من الجزئيات التي تتميز ببنى غنية , معقدة ومتنوعة والذي يعجز الكيميائيون عن تصنيعها في مخابرهـم .

-الغابات الاستوائية التي انتشرت على كوكبنا غنية بالأنواع النباتية التي تنتظر أن تكتشف , والتي يجب فضلاً عن ذلك اختبارها . كما و يجب الانتباه إلى أن استخلاص بعض العقاقير يتطلب تحطيم الشجيرة كما في تاكسول taxol كون الدواء يستخلص من اللحاء و هذا يشكل مشكلة بيئية إذا ما تم إنتاج المركب بكميات كبيرة.

-Silphion نبات يزرع في أفريقيا الشمالية وعرف كمانع للحمل عند اليونان .

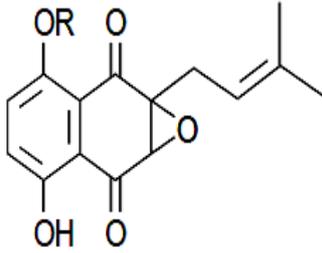
مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

-من المؤكد أن سلسلة من النباتات التي يمكن أن تكون مفيدة قد انقرضت بدون أن يأخذ الطب أي معرفة عن خواصها.

-يجب الأخذ بعين الاعتبار لما يسمى إحدائيات كل نبات: كيف يزرع و متى يتم قطف و استخراج المركبات الفعالة و من أي جزء. أضف لذلك أن نقل العقاقير من مكان لآخر يتطلب دراسة ثباتية المركب الفعال و فيما إذا كانت فعالية الأنزيمات تؤثر على ذلك.

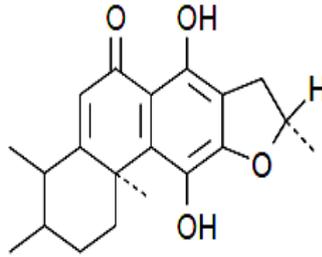
-فكرة هامة : أنجز التطور أول اصطفاء حسب الوظيفة التي تساعد على البقاء حيث تحتوي على مواد قادرة على أن تصد الحيوانات و الحشرات القانصة .

هناك مركبات مضادة للفطور تم اكتشافها من قبل هوستمان و مارستون من منطلق أن نباتات المناخ الإفريقي تقاوم الفطور المتطفلة بسبب احتواءها على مركبات فعالة بيولوجياً . و بالفعل فقد تم عزل كل من نافثوكسيرين و كرومين و يونسيناتون من نباتات افريقية.

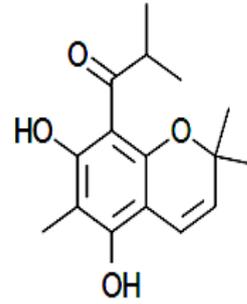


A naphthoxirene derivative

Key: R = β -D-glucopyranosyl



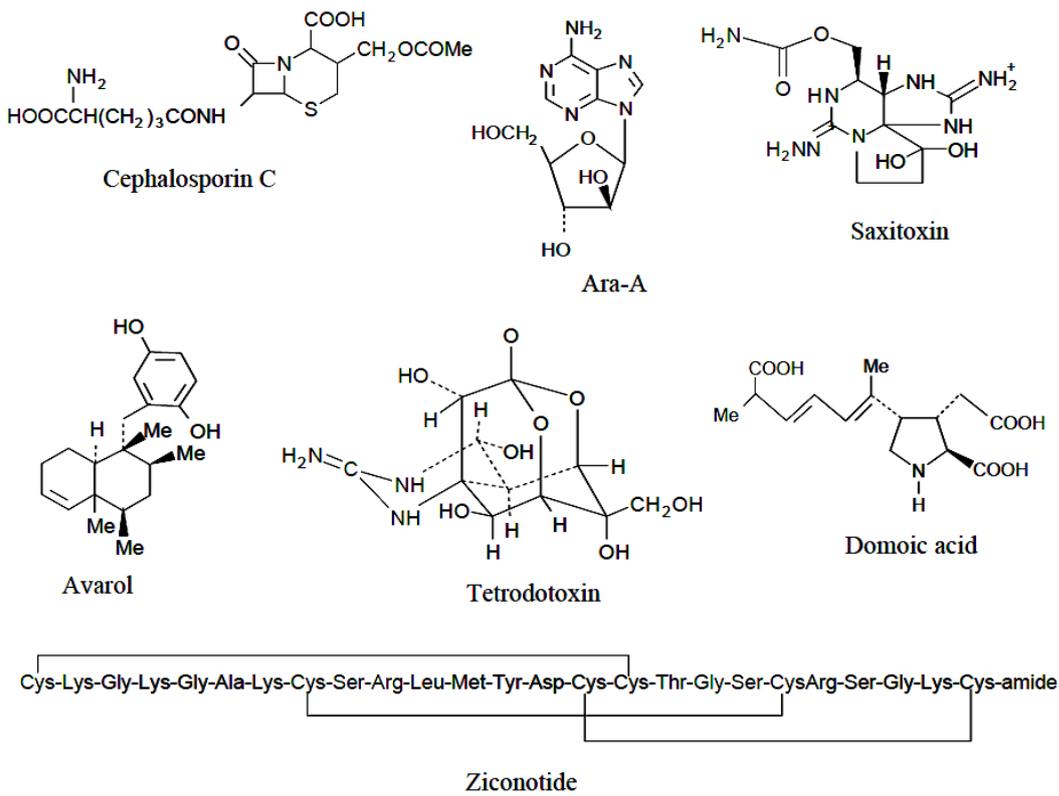
Uncinatone



A chromene

3 – العالم البحري :

في السنوات الأخيرة , تم الاهتمام بإمكانية عزل مركبات جديدة اعتباراً من العضويات البحرية .
-curacine مستخلص من cyanobacteria البحرية والذي يظهر فعالية عالية كمضاد سرطان.



cephalosporin C: fungus *Acremoniumchrysogenium* (Cephalosporin acremonium).

Ara-A is an FDA - approved antiviral: sponge Tethyacrypta. مضاد فيروسي

Avarol: IV inhibitor. the sponge *Disideaavara*. مثبط لفيروس نقص المناعة

Domoic acid: anthelmintic (*Chondriaarmata*). مضاد ديدان

Ziconotide is the active ingredient of Prialt: **used to treat chronic pain**. It is an analogue of the *o*-conopeptide MVIIA, which occurs in the marine snail *Conusmagnus*.

أنتج العالم البحري المركبات الأكثر سمية المعروفة للإنسان مثل **Tetrodotoxin**, **saxitoxin** و التي تظهر خواص مخدر موضعي و لكنه عالي السمية و لذلك يستخدم ك أدوات في أبحاث النقل الكيميائي العصبي لمعرفة آلية عمل قنوات الصوديوم حيث يعتقد ان هذه المركبات تغلق الفتحة الخارجية للفتاة. يمكن تكثير الجراثيم و الفطور البحرية ضمن خزانات و استخلاص مركبات على المستوى الصناعي. أما الأشنيات و النباتات البحرية الأخرى و الاسفنج و... فلا يجب استغلالها على مستوى يضر بالتوازن البيئي.

4- العالم الجرثومي: (عالم الأحياء الدقيقة):

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

-الجراثيم و الفطور سمحت باكتشاف أدوية أو مركبات رأس السلسلة .
-هذه المتعضيات تنتج مواد مختلفة و متنوعة من مضادات الجراثيم , حيث أنه تم تعديلها خلال فترة تطورها لتعطي ميزة تجاه عالم الجراثيم .
-مثال : الانتقاء الذي تقوم به الأحياء الدقيقة يكون قوي جدا .مثال : البنسلين .
-عينات أخذت من التراب والماء من كل مكان من العالم لاكتشاف أنواع جديدة من الفطور و الجراثيم , مما أدى إلى عزل ترسانة حقيقية من مضادات الجراثيم .

أمثلة :

-السيفالوسبورينات , التتراسيكلينات , الأمينوغليكوزيدات , ريفاميسين , الكلورامفينيكول .
-معظم الأدوية المنتجة من الأحياء الدقيقة توصف في العلاج المضاد للجراثيم .
-أحيانا هناك مستقلبات متحدره من المتعضيات والتي تفيد كمركب دليل في مجالات مختلفة جدا .
مثال : asperlicine : المعزول من *alliaceusAspergill* أظهر فعالية antagonist ضد هرمون ببتيدي يسمى cholecystokinin والذي يتدخل في السيطرة على الشهية ولكن cholecystokinin يلعب أيضا دور كناقل عصبي في الدماغ ونعتقد أنه يتدخل في نوبات الهلع panic attacks ، لذلك حاليا هناك مشابهاة لمركب asperlicine في طور الدراسة لاستخدامها في معالجة القلق anxiety

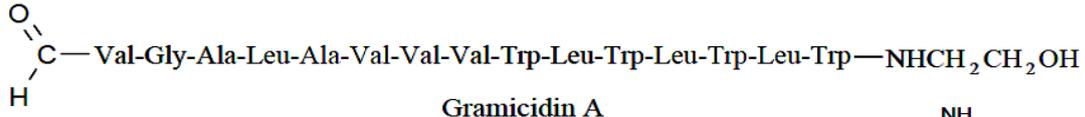
مثال آخر: المستقلب المعزول من الفطور lovastaine والذي كان رأس السلسلة لمجموعة من الأدوية الخافضة للكوليسترول والشحوم .

-cyclosporine: تثبط مناعة يعطي أثناء عمليات نقل الأعضاء transplantation.

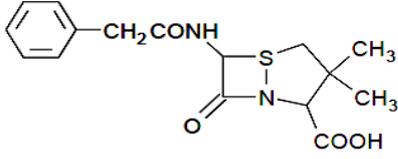
-Dactinomycin & pentostatin: أدوية مضادة للسرطان.

-غريزوفولفين: مضاد فطور.

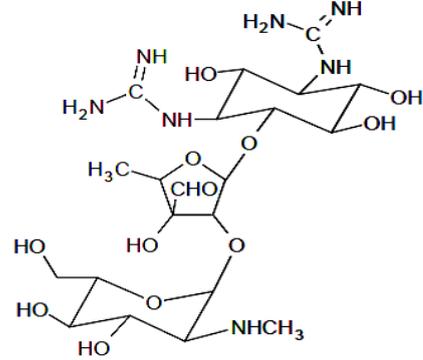
- على عكس المصادر البحرية فإنه يمكن زرع الجراثيم و الفطور و جمع المركبات الدوائية منها على مستوى صناعي industrial scale .



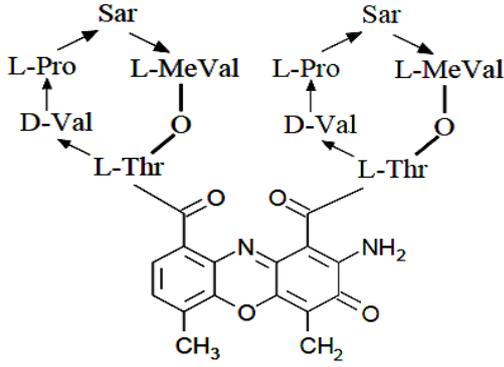
Gramicidin A



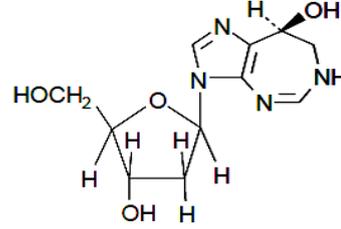
Benzylpenicillin



Streptomycin



Dactinomycin



Pentostatin

5 المملكة الحيوانية :

من الأمثلة :

تم عزل الأدرينالين عام 1901 و من ثم عزل الثيروكسين عام 1914 و أما الأنسولين فقد عزل من خلاصة البنكرياس عام 1921. ومنذ ذلك الحين تم إنتاج الأنسولين من مصدر خنزيري أو بقري و ذلك حتى عام 1982 حيث تم إنتاج الأنسولين في باكتريا *E. Coli* بطريقة التآشب Recombinant DNA.

تم استخلاص سلسلة من المضادات الحيوية من جلد الضفدع الأفريقي (*Xenopus*) نو الم خالب (*Laevis*).

epibatidine: مسكن قوي استخلص من جلد الضفدع السام في الايكواتور.

-يمكن البحث عن lead بفحص بنك المركبات بتقنية HTS (high screening throughput) وهنا يجب الإشارة إلى أن غالبية هذه المركبات ليست إلا تنوع ل مبحث معين (مثال: آلاف البنى المختلفة للبنسيلينات) مما يؤدي إلى انخفاض حظوظ كشف مركبات جديدة رأس السلسلة .

-شركات الأدوية تبحث غالبا على تنوع مركباتها ، لشراء مركبات مصنعة من مجموعات بحث خارجية و هذا يشكل مصدر مالي للمخابر الجامعية .

- هذه المركبات يمكن أن تكون مصنعة بدون سابق فكرة صيدلانية , ولكن هناك حظ أن يملك مركب ما فعالية بيولوجية مهمة .

-أيضاً تختار الشركات الصيدلانية مجموعة المركبات بناءً على معايير مثل تشابه البنى او تشابه الخواص الفيزيائية أو حسب بنية الهدف (أنزيم , مستقبل , بروتين , DNA). هذا و تسمى المركبات التي توافق احتياجات الشركة بـ hits حيث يتم تصنيعها و فحصها .

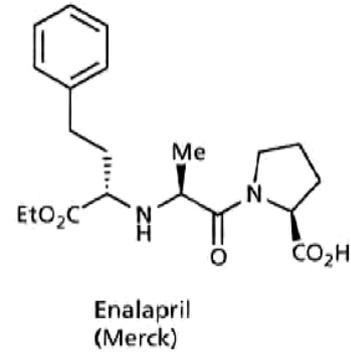
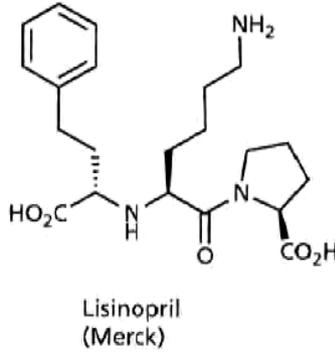
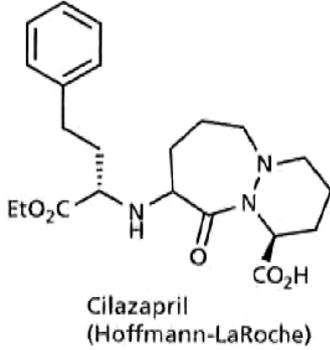
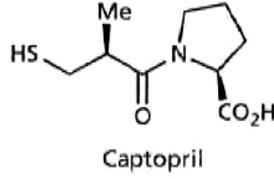
مثال : تم تصنيع مركبات ثيوسيميكاربازون في الخمسينات من القرن الماضي كأدوية مضادة للسل ومنها إيزونيكوتين الدهيد ثيوسيميكاربازون وقد كان الايزونيازيد isoniazide مركب وسطي في هذا الاصطناع ثم تبين أنه أكثر فعالية من المركب الهدف . وبنفس الطريقة تم معرفة عدد من الوسطاء لمركب carboxamide-3-quinoleine التي لها فعالية مضادة للفيروسات .

ملاحظة: من الضروري الانتباه إلى أن المعرفة الدقيقة بأمراضيات كل مرض على المستوى الجزيئي يوجه بشكل دقيق نحو المركب رأس السلسلة الواجب اختياره . أي يجب معرفة المركبات الداخلية (ينتجها الجسم) و الخارجية عن العضوية و التي تتدخل في موقع التأثير .

8-أدوية موجودة سابقاً me-too drug:

عدد كبير من شركات الأدوية تستخدم الأدوية الموجودة في الأسواق من قبل شركات أخرى وتعتبرها مركبات مرجعية، وتحاول تصميم مركب يقدم لها نفس كمية البيع . تعتمد العملية على تعديل البنية بشكل كاف لتتخلص من براءة الاختراع الحصرية، مع المحافظة على الفعالية البيولوجية أو تحسينها .

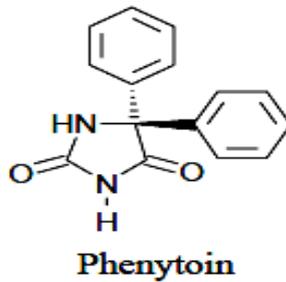
مثال : captopril خافض ضغط استخدم كمحرك لعدة شركات أدوية والتي أنتجت فيما بعد مركباتها الخاصة الخافضة للضغط مثل : enalapril و lisinopril و cilazapril .



هذه المركبات غالباً توصف " بالأدوية من أجلي أيضا " .
في معظم هذه الحالات هناك تحسين واضح للموديل . مثال : البنسيلينات الحديثة أكثر انتقائية , أكثر فعالية
وأكثر ثبات من البنسيلينات السابقة و لذلك أصبحت تدعى me-better drugs .
هذا يعطي خياراً أكبر للطبيب لوصف الأدوية و للمريض أيضاً في حال تم سحب دواء من السوق.

طرائق إيطاء الدواء

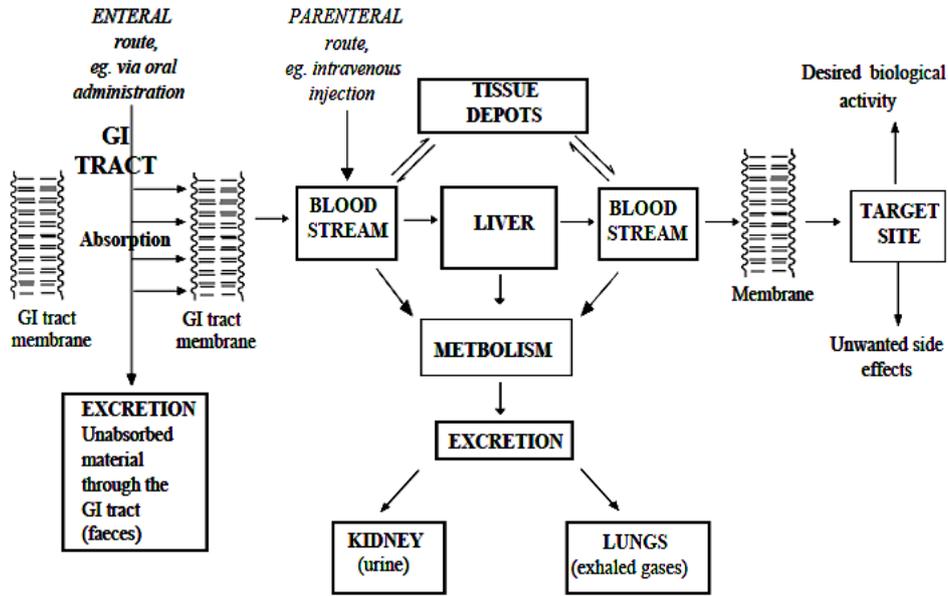
- يتم تقديم الدواء للمريض ضمن شكل صيدلاني سائل (محاليل أو معلقات أو مستحلبات), صلب (مضغوطات أو محافظ أو تحاميل) أو نصف صلب (مراهم أو كريمات أو هلامات).
- تلعب السوغات أدواراً مختلفة منها الرابط أو المالى أو المانع لنمو الجراثيم. و إن تغير السواغ قد يؤثر بشكل كبير على تحرر الدواء من الشكل الصيدلاني كما في حالة الفينيتوين المضاد للاختلاج. حيث ان استخدام اللاكتوز كممدد يسرع من امتصاص الفينيتوين و الوصول إلى جرعة سمية في حين أن سلفات الكالسيوم تقلل من الامتصاص و تمنع من الوصول للجرعة العلاجية.



➤ يتم تطوير الشكل الصيدلاني من قبل صيدلانيين مختصين و لكن يجب الأخذ بعين الاعتبار إلى أنه لا فائدة من دواء مهما كانت قيمته العلاجية كبيرة إذا لم تتمكن من تقديمه للمريض بشكل أو بآخر.

➤ الابتاء جهازي او عن طريق السبيل الهضمي: و يعتبر الطريق الاستنشاقى و الأنفى من الطرق الجهازية. يتم اختيار الطريق بناء على الثباتية أثناء الامتصاص و التوزع كما و يرتبط ذلك بالعمر و المقدرة العقلية و الفيزيائية للمريض . فالمسنين يحتاجون الجرعات أقل بسبب اختلاف الاستقلاب عندهم في حين أن المصابين بانفصام الشخصية لديهم خطر من حدوث overdosing or underdosing مما يقتضى إعطائهم جرعة وحيدة عضلية ذات تحرر بطيء مرة شهرياً

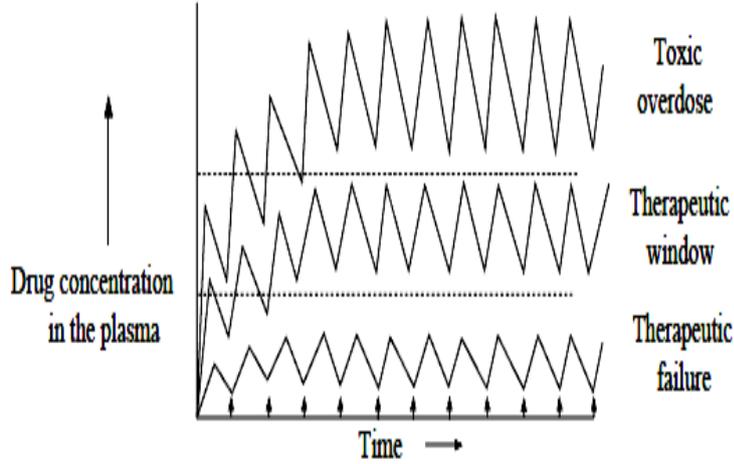
➤ Schizophrenics: constant medication (low-release IM)



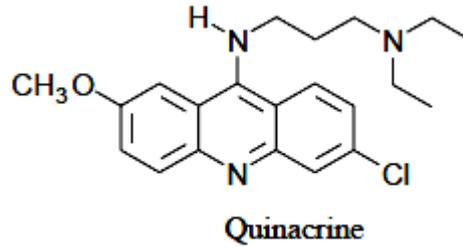
The main routes of drug administration and distribution in the body. The distribution of a drug is also modified by metabolism, which can occur at any point in the system.

- تعرف الجرعة بأنها كمية الدواء التي تصل و تحافظ على التركيز العلاجي في موقع التأثير.
- النافذة العلاجية: هي الفارق بين الجرعة السمية و الجرعة الأقل المطلوبة لإحداث التأثير العلاجي. هذا و نتيجة إطراح الدواء من موقع التأثير فإن تركيز الدواء في البلازما يصل إلى ما يسمى الـ plateau (أي تركيز ثابت في البلازما). و من هنا فإن الجرعات العالية ستعطي تركيزاً ثابتاً كبيراً سميماً في حين

ان الجرعات المنخفضة ستعطي تأثيراً غير مجدي.



- نظام إيتاء الدواء : هو جرعة الدواء و كيف نعطيها للمريض . جرعة وحيدة كما في الصداع , تسريب وريدي كم في حالات العناية المشددة , يومياً كخافضات الضغط و سكر الدم . أي أن نظام إيتاء الدواء يصمم بهدف الحفاظ على تركيز بلاسمية ضمن النافذة العلاجية .
- الحرائك الدوائية PK و تأثيرها على نظم إيتاء الدواء : إن المعرفة بالحرائك الدوائية من امتصاص و توزع و استقلاب و إطراح يلعب دوراً كبيراً في نظام الإيتاء . فعلى سبيل المثال عندما تم تطوير مركب الكيناكرين quinacrine كبديل عن الكينين لعلاج الملاريا في الأربعينيات من القرن الماضي , أعطت الجرعات العالية تأثيراً ساماً و اما الجرعات القليلة فلم تعطي التأثير العلاجي المطلوب . و عندما تم فهم حرائكه الدوائية تبين بأن إطراحه قليل و لذلك يجب أن يعطى بجرعة بدئية كبيرة متبوعة بجرعات صغيرة للمحافظة على التركيز العلاجي المطلوب .



الحرائك الدوائية:

يعزى فعل الدواء إلى تفاعله مع أنزيم او مستقبل او مادة ضمن الجسم ما يسبب تغيير او تثبيط في فعل الجزيء الحيوي. و من هنا فإن فعالية الدواء تعتمد على ثباتية المعقد دواء-هدف كما تعتمد على عدد الجزيئات التي سترتبط بعدد كافٍ من جزئيات الهدف و بالتالي بتركيز الدواء في الوسط المائي المحيط بالهدف. وهنا نميز بين الحرائك الدوائية ADME أي مصير الدواء في الجسم من لحظة الإيتاء و حتى

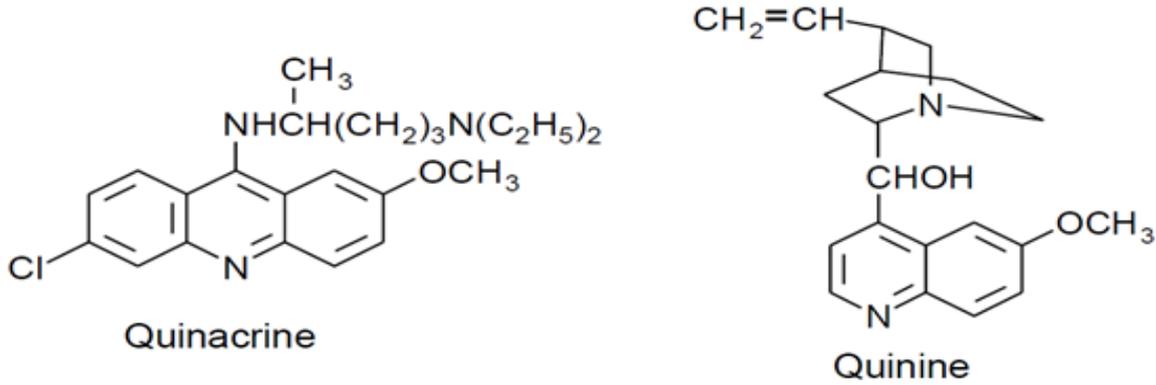
مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

الإطراح و قوة الدواء pharmacodynamic المتعلقة بالطبيعة الكيميائية للدواء و الهدف أو تأثير الدواء على الجسم.

أهمية دراسة الحرائك الدوائية:

1 - تجنب تنحية أدوية مفيدة سريرياً.

مثال: مركب الكيناكرين *quinacrine* والذي اكتشف خلال الحرب العالمية الثانية كبديل عن الكينين *quinine*.



2 - تحديد أي من الحرائك الدوائية يجب تغييرها للحصول على التأثير المرغوب.

أمثلة:

- مركب ذو عمر نصفي قصير (استقلابه سريع)، عندها يجب البحث عن أحد مشابهاه والذي يملك عمراً نصفياً أطول، حيث يجب الانتباه هنا إلى ضرورة معرفة أي جزء أو أي بنية من صيغته يجب تعديلها أو تحويلها لزيادة الثباتية (تقليل الاستقلاب)، كأن يتم مثلاً زيادة الثباتية تجاه الإنزيمات المخربة.
- مركب شديد الانحلال في الماء (امتصاصه ضعيف) يجب العمل على زيادة إلفته للدم.
- لا تعطى الأدوية الببتيدية (كالهرمونات) فموياً بسبب تخريبها بإنزيمات الجهاز المعدي المعوي قبل امتصاصها.

3 - تقييم الحرائك الدوائية للمستقلبات التي قد تكون:

✓ مستقلبات سامة.

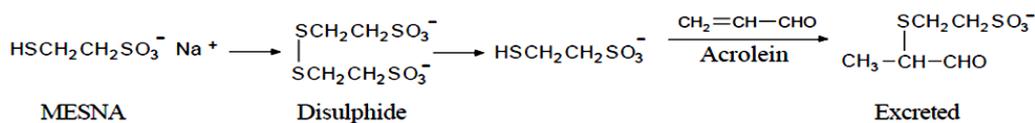
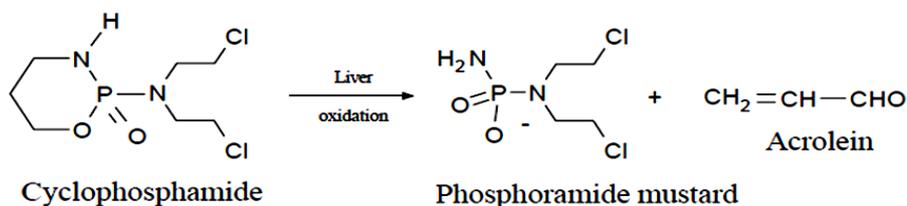
✓ مستقلبات ذات فعالية دوائية مشابهة (تزيد العمر النصفي للدواء).

✓ مستقلبات ذات آثار جانبية لا يمكن تجاهلها.

يجب، في هذه الحالات، العمل على التقليل من سمية المستقلب سواء بزيادة أو تسريع إطراحه أو تحويل بنيته وتحويله لمركب غير سام.

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

مثال: في حال استعمال مضاد السرطان السيكلوفوسفاميد (cyclophosphamide) ينتج مركب الأكرولين acrolein السام، وبالتالي يتم مشاركة الدواء مع مركب الـ sodium 2-)MESNA (mercaptoethanesulphonate) الذي يزيد سرعة عملية إخراج المستقبلات السامة لهذا الدواء.

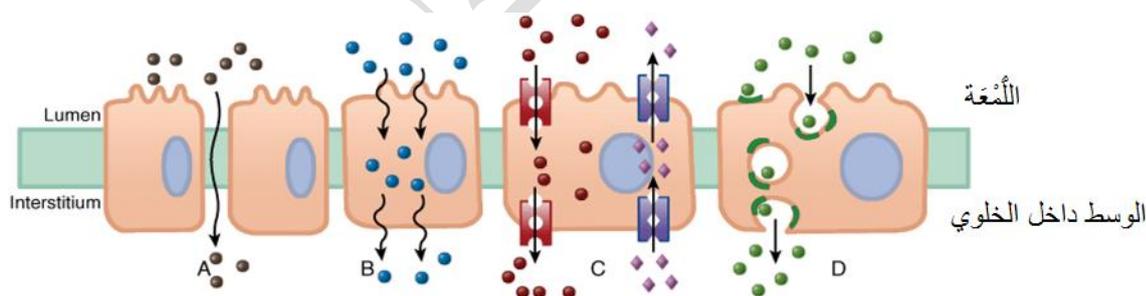


أولاً الحرائك الدوائية:

الامتصاص Absorption:

هو بالتعريف مرور الدواء من موقع الإيتاء إلى الدوران العام بعد الإيتاء عن طريق السبيل الهضمي. يمكن للدواء أن يمتص على طول السبيل الهضمي و لكن بعض المناطق تناسب أكثر من أخرى.

طرق عبور الأدوية للغشاء الخلوي:

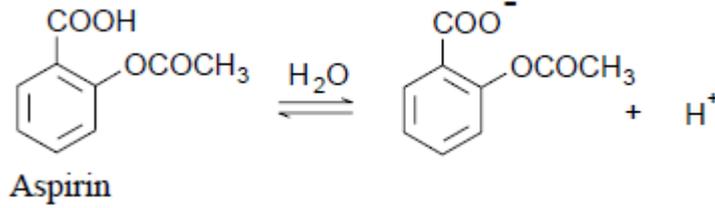


- المواد المحبة للماء عبر القنوات الشاردية.
- الانتشار المُنفَعِل عبر الجزء الدسم في الغشاء الخلوي. يتم بتأثير تدرج التركيز من الوسط ذو التركيز الأعلى إلى الوسط ذو التركيز الأقل، لا يحتاج إلى طاقة، لا يحصل تنافس بين المواد عند العبور بهذه الآلية.
- الانتشار المُسهَّل عن طريق الارتباط بالمستقبلات. يشبه الانتشار المُنفَعِل إلا أنه يتم من خلال المرور عبر بروتينات خاصة لتسريع عملية النقل.
- البلعمة والاحتساء الخلوي. إحاطة المركب بالغشاء الخلوي ونقله ضمن حويصل إلى داخل الخلية.

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

تؤثر شحنة الجزيئات على امتصاصها حيث تمر الجزيئات غير المشحونة (الشكل الحر) بسرعة أكبر من الجزيئات المشحونة (الشكل المتشرد).

مثال: يقل تشرد الأسبرين في المعدة بسبب الحموضة مما يسرع من امتصاصه فيها بكمية كبيرة.

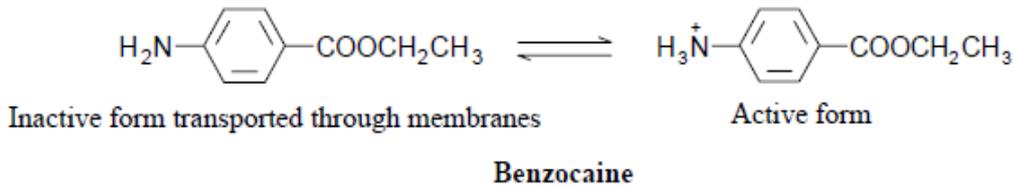


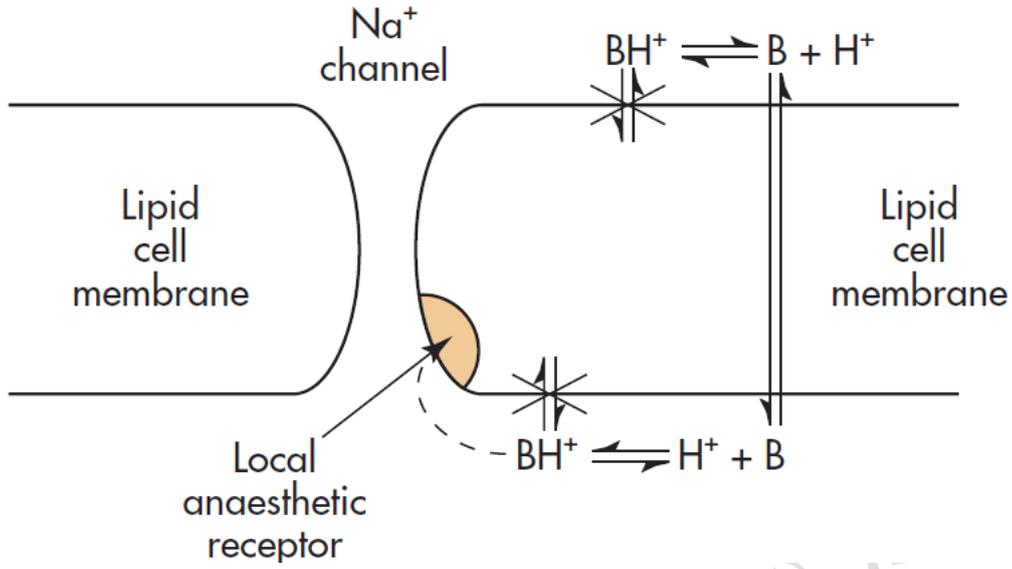
تمر الأدوية القطبية بالانتشار حول الخلايا paracellular diffusion في المعى الدقيق بشكل خاص وهو أبداً من الانتشار عبر الخلايا transcellular diffusion للمركبات غير القطبية على طول السبيل الهضمي.

تتعلق درجة الامتصاص أيضاً بمساحة سطح الامتصاص و المدة التي يقضيها الدواء بتماس مع هذه المنطقة فسطح الأمعاء يبلغ 300 متر مربع و مدة العبور تصل لـ 6 ساعات . يتعلق الامتصاص أيضاً بدرجة حموضة الوسط وقيمة P والشكل الصيدلاني وحجم جزيئات الدواء ونسبة الانحلالية.

من المهم التنويه إلى أن الشكل الممتص للدواء ليس بالضرورة هو الشكل الضروري لإحداث الأثر العلاجي.

مثال البنزوكائين: الذي يمتص بشكل غير متشرد ومن ثم يتحول للشكل المتشرد داخل الخلية ويرتبط مع الهدف الي يمثل الجزء الداخلي من قنوات الصوديوم.





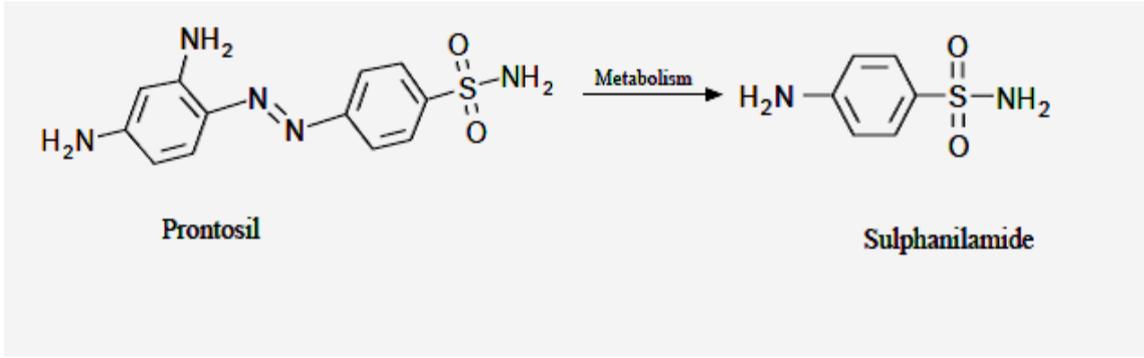
التوزع Distribution:

يتم توزع الدواء في الجسم عن طريق الدوران العام و يشارك الجهاز اللمفاوي قليلاً في التوزع. هذا و تؤثر خواص الدم الكيميائية و الفيزيائية على تركيز الدواء و وصوله لموقع التأثير.

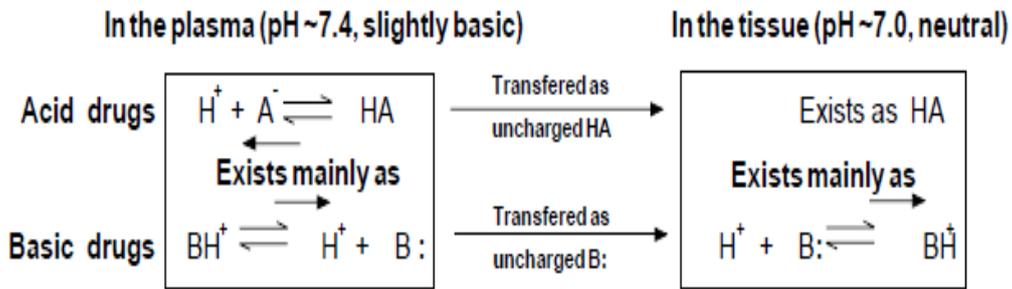
تتوزع الأدوية في الدم إما بشكل حر و هو الشكل الفعال أو بشكل مرتبط مع بروتينات المصل. ومن الممكن لدواء أن يزيح دواء آخر من على بروتينات المصل في حال كانت إلفته تجاهها أكبر و هذا المبحث مهم عند الحديث عن نظام إيتاء لأكثر من دواء. فالأسبرين يزيح خافضات السكر الفموية من على بروتين المصل مما يسبب نوبة صدمة بانخفاض السكر hypoglycemic shock.

بالمقابل فإنه في بعض الأمراض المترافقة بانخفاض البروتينات الناقلة في المصل كما في التهاب المفاصل الرثوي تتأثر نسبة التوزع و لا تصل تراكيز مناسبة من الدواء إلى موقع التأثير.

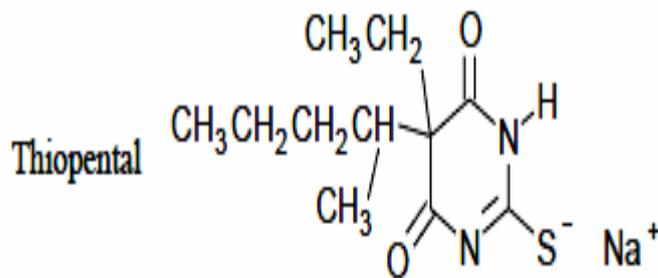
يمكن لبروتينات المصل ان تلعب دور وسيط في تخرب الدواء مما يتطلب زيادة الجرعة إحداث التأثير العلاجي و زيادة التأثيرات السمية. بالمقابل فإنه في بعض الحالات يؤدي تخرب الدواء و تفككه decomposition إلى تشكيل مستقلبه الفعال و هنا نسمي الدواء prodrug أو طليعة الدواء. أول دواء تم اكتشافه و الذي يعمل وفق هذه الطريقة كان prontosil و الذي سيتحول لمستقلبه sulphanilamide المضاد للجراثيم و الذي فتح الطريق لاكتشاف العديد من مركبات السلفوناميد أو sulfa . و قد كانت مركبات السلفا الدوية الفعالة الوحيدة كمضادات حيوية حتى إدخال البنسلين في العلاج في الأربعينيات.



إن نموذج توزيع الدواء عبر غشاء الأوعية الدموية يعتمد على طبيعة هذا النسيج ومحبته للدسم. الأدوية الحمضية توجد في البلازما بشكل منتشر (pH= 7.4) و لذلك لا تميل للانتقال إلى النسيج المحيط. الأدوية القلوية توجد في البلازما بشكل غير منتشر و تنتقل بسهولة نحو الغشاء (pH= 7) الأقل قلوية من البلازما حيث يسيطر الشكل المنتشر مما يعني انزياح في التوازن ضمن البلازما لصالح تشكيل الشكل الحر من جديد و من ثم امتصاصه و هكذا ...

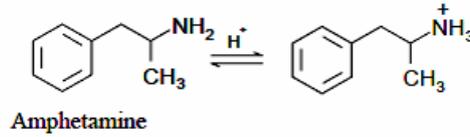
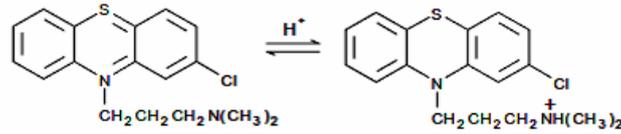
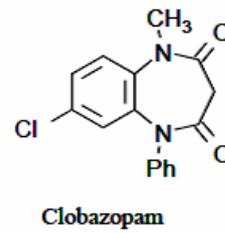
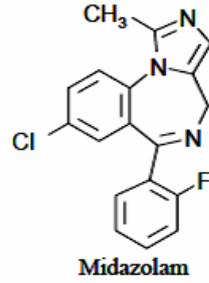
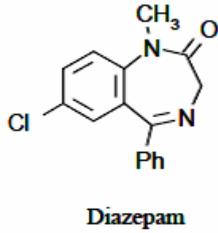


تؤثر محبة الدسم على توزيع الدواء حيث تتراكم الأدوية عالية المحبة للدسم في النسيج الشحمية و التي تشكل حوالي 15% من وزن الجسم عند الشخص غير البدني الذي يحوي بدوره 50% من النسيج الشحمي. فعلى سبيل المثال يتناقص تركيز الثيوبنتال المخدر قصير الأمد بسرعة بعد الإيتاء إلى مستوى غير مؤثر علاجياً بسبب تراكمه في النسيج الشحمي و من ثم يتحرر ببطء ويعطي تراكيز غير كافية للتأثير العلاجي.



مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

إن توزع الدواء إلى الدماغ يقتضي تجاوز الحاجز الدماغي الوعائي BBB الذي يحمي الدماغ من المركبات الداخلية والخارجية. تخترق المركبات المحبة للدسم هذا الحاجز بسرعة مثل بنزوديازيبينات BDZ. أما الدوية التي تعتبر قطبية وأقل محبة للدسم فتتمر بشكل أبطأ كما في الأمفيتامين والكلوربرومازين اللذين بالرغم من قطبيتها يمتلكان محبة للدسم بفعل الحلقات العطرية. كما يمكن لبعض الأدوية القطبية أن تمر بالنقل الفعال.



الاستقلاب Metabolism :

و هو تحول الدواء إلى مركبات أخرى و تدعى مستقلبات metabolites و التي تكون اكثر انحلالاً في الماء مقارنة مع المركبات الأصل و هذا يسهل من إخراجها. يحدث الاستقلاب بشكل رئيسي في الكبد و يمكن ان يحدث استقلاب في الدم و بعض الأعضاء كالدماغ و الكليتين و الرئتين. و يعبر عن فقدان قسم من الدواء نتيجة استقلابه الكبدي بعد الإبتاء الفموي و قبل عبوره للدوران العام بالمرور الأولي first-pass effect or first-pass metabolism. كما يخضع الدواء لاستقلاب تالي قبل وصوله للهدف و هذا يعني أنه يتوجب إبتاء جرعة كبيرة و كافية.

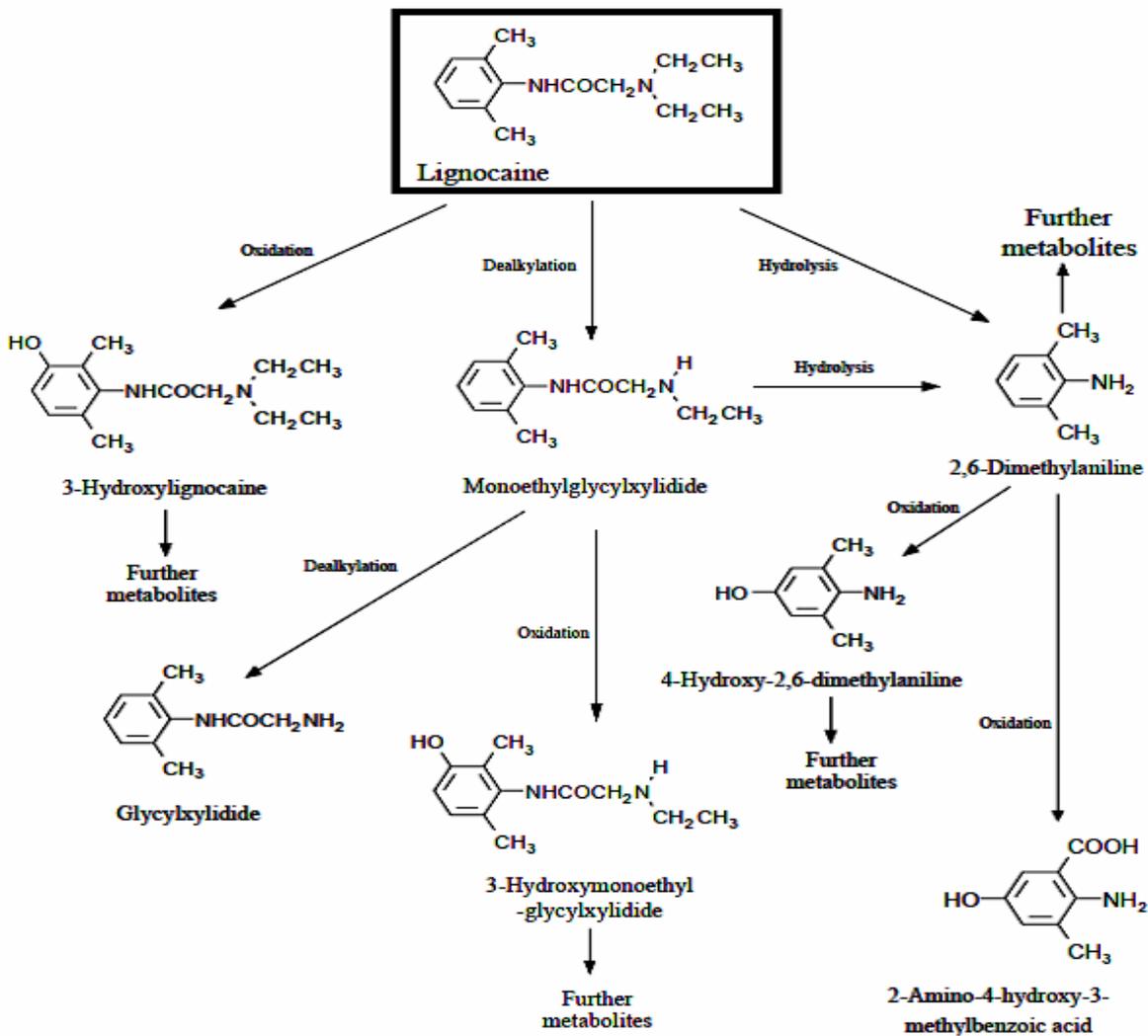
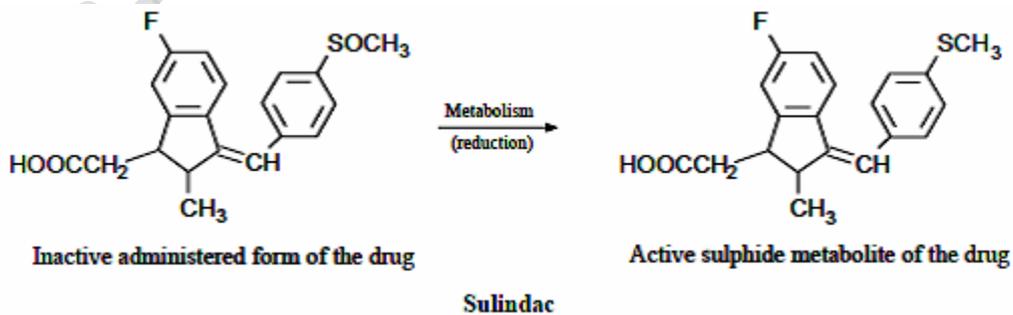


Figure 1.14 An outline of the known metabolic pathways of the local anaesthetic lignocaine

ينتج عن الاستقلاب مستقبلات أقل أو أكثر سمية أو مركب غير فعال دوائياً أو كما في حالة prodrug سينتج المستقبل الفعّال المسؤول عن الأثر العلاجي كما في حالة sulindac.



يمكن للمستقلبات أن تفيد كمركب رأس السلسلة بهدف تطوير دواء جديد.

الإطراح Excretion:

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

يتم الإطراح بشكل رئيسي عبر البول و طرق أخرى عبر البراز والرثتين والتعرق و الحليب و من هنا فإنه يجب الأخذ بعين الاعتبار إعطاء دواء للمرضع لما له من تأثير على الرضيع neonate.

فيما يتعلق بالكلية فإن الإطراح يتم عن طريق الترشيح الكبيبي و الإفراز النبيبي مع العلم أن بعض المركبات يعاد امتصاصها بآلية إعادة الامتصاص النبيبي.

الترشيح الكبيبي: للماء و الشوارد و المركبات الصغيرة. و هنا لا يمر معقد البروتين-دواء.

الإفراز النبيبي: تمر المركبات المرتبطة و غير المرتبطة.

و مع ذلك فهناك طاقة محددة لكلا الطريقتين و قد لا يتم إطراح كامل الدواء كما أن أمراض الكلية تقلل أو تزيد من معدل الإطراح عبر الكلية.

تفيد آلية إعادة الامتصاص النبيبي في حفظ الماء و الحموض المينية و الغلوكوز كما وأنها تعيد جزيئات الدواء. و تتم الآلية بالنقل المنفعل غالباً و الفعال وخاصة للغلوكوز.

فيما يخص الدواء الحامضي أو القلوي فإن إعادة الامتصاص يعتمد على درجة حموضة البول و لذلك نعتمد إلى قلونة البول عند التسمم بالأسبيرين حيث يتشكل الملح و يقلل من إعادة الامتصاص النبيبي. و بفس الطريقة يتم حمضنة البول عند التسمم بالأمفيتامين.

في بعض الأدوية مثل السلفوناميدات يجب مراقبة درجة حموضة البول و ذلك بسبب حدوث تبلور crystalluria ناتج عن ارتفاع تركيز الدواء في البول مما يسبب تخرب للأنسجة. و لذلك نعتمد إلى قلونة البول.

يمكن أن يحدث إطراح عبر البراز بسبب التصفية عبر المرارة biliary clearance و هنا يعاد امتصاص جزء من الدواء المطروح عبر المعى عبر الحلقة المعوية الكبدية. يمكن تقليل هذا الامتصاص باستخدام مواد مناسبة ضمن الصيغة الصيدلانية مثل مبادلات الشوارد الراتنجية cholestyramine الذي يقلل مستوى الكوليستيرول بمنع إعادة امتصاصه.

مما سبق نستنتج أنه يجب على المركب المرشح ليكون دواء أن يمتلك الخواص التالية:

- حرائك دوائية مناسبة
- فعال في معالجة المرض
- آمن و قليل السمية
- غير محمي ببراءة الاختراع
- يمكن إنتاجه بكميات كبيرة
- يمكن إبتاؤه ضمن شكل صيدلاني مناسب

- خالٍ من التأثيرات المشوهة و المسرطنة
- يؤدي لمردود مادي جيد

ثانياً قوة الدواء pharmacodynamic :

تتعلق بالطبيعة الكيميائية للدواء و الهدف و التفاعل بينهما. أي ما ذا يعمل الدواء في الجسم و هنا يكون الدواء اكثر فعالية عندما يكون التوزيع الالكتروني و الشكل الفراغي له و الذي يدعى stereoelectronic مكملاً للبنية الإلكترونية للهدف. و هنا يكمن دور الكيميائي الدوائي في تصميم و اصطناع بنية تؤدي لأفضل تأثير علاجي و اقل تأثير سمي. و هذا يأخذ بالحسبان لإنحلالية الدواء و ثباتيته في الجسم أيضاً بالإضافة لوجود مترازمات و مصاوغات بصرية و التي قد تملك تأثير مختلف او حتى سمي. كما انه يجب دراسة ارتباط الدواء مع المستقبل بهدف الحصول على الأثر العلاجي. و هنا تكون الروابط على نوعين:

عكوسة: فاندرفالس او كهربائية ساكنة او هيدروجينية و هنا يكون هناك نوازن حيث ترتبط الجزيئة مع الهدف ثم تتحرر و يعتمد طول مدة التأثير على مدى هذا الارتباط..
دائمة: تكافؤية قوية. و تعتمد مدة التأثير على قوة الرابطة.

علاقة البنية بالتأثير SAR

يستطيع الكيميائيون الدوائيون القيام بدراسة علاقة البنية بالتأثير لمركب فعال بيولوجياً من اللحظة التي نحدد فيها بنيته. الهدف من هذه الدراسة معرفة أجزاء المركب الضرورية للمحافظة على الفعالية pharmacophore والأجزاء غير الضرورية.

- لمعرفة ذلك : يقوم الكيميائيون الدوائيون بتصنيع عدد من المركبات المنتقاة والتي تكون في كل مرة البنية فيها مختلفة بشكل طفيف عن الموديل الأصلي. ثم يقومون بفحص أهمية هذه التعديلات على الفعالية البيولوجية.

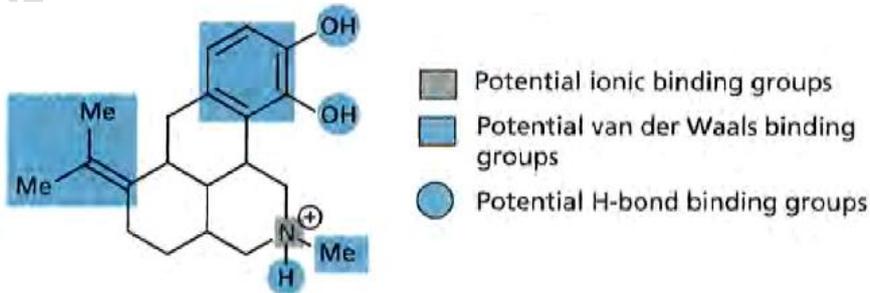
-يمكن تشبيه الدواء (بفارس) الذي يدخل إلى أعماق الغابة (جسم الإنسان) من أجل محاربة التنين (dragon) غير المرئي (الخلل الناتج عن المرض). الفارس يحمي نفسه بمجموعة من الأسلحة, وبما أن معركته مع التنين ستقوم دون أن نشارك بها , لذلك من الصعب القول أي سلاح سوف يستخدم أو ما إذا كانت أسلحته ضرورية للنجاة. نعرف فقط أنه ربح إذا عاد سليم معافى وقتل التنين . إذا رفض الفارس البوح كيف قتل التنين , الطريقة الوحيدة لمعرفة ذلك هي حرمانه من جزء من أسلحته , وإرساله مرة أخرى لقتل التنين لمعرفة ما إذا كان سيقتله أيضاً.

فيما يتعلق بالدواء:

-مجموعة الأسلحة تظهر بالمجموعات الوظيفية المختلفة في الجزيء والتي تقدم إمكانية الارتباط إلى المستقبل أو الأنزيم المناسب أو التي تساعد وتحميه خلال رحلته في العضوية.

-الكيميائيون الدوائيون يجب أن يكونوا قادرين على معرفة هذه المجموعات الوظيفية وتحديد الضروري منها.

تخليوا أننا عزلنا مركب طبيعي أسميناه glipine :



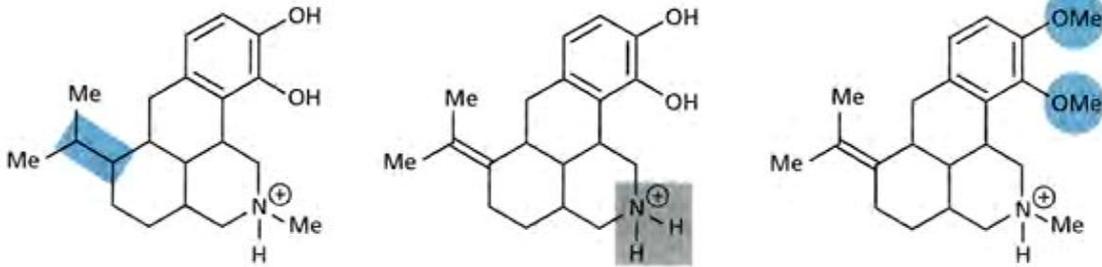
Glipine.

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

- هذا المركب يظهر مجموعات وظيفية مختلفة والأجزاء المحاطة بدوائر تظهر إمكانيات تفاعلات لارتباط مع المستقبل. هناك احتمال قليل أن تكون كل هذه التفاعلات قد حصلت، لذلك علينا تحديد التفاعلات الضرورية لتأمين تثبت هذا الجزيء على مستقبله وذلك بتصنيع عدد من المركبات حيث مجموعة خاصة من الجزيء الأصلي قد حذفت أو عدلت وفي هذه الحالة يمكن التمييز بين المجموعات الضرورية وغير الضرورية.

- هذا يتطلب تقييم الفعالية البيولوجية لكل المشابهات المصنعة ومقارنتها بالفعالية البيولوجية للمركب الأصلي فإذا أظهر أحد هذه المركبات فعالية أقل بشكل واضح فهذا يعني أن المجموعة المعدلة هامة للفعالية أما إذا بقيت الفعالية قابلة للمقارنة بشكل قوي، فهذا يعني أن المجموعة المعنية غير مهمة.

- السهولة بإجراء هذه المراحل يعتمد على إمكانية إجراء هذه التحولات الكيميائية فأحياناً يمكن تعديل المركب مباشرة أو لا بد من إعادة التصنيع.



Modifications of glipizine.

لنفحص عن قرب تفاعلات الارتباط لبعض مشابهات المجموعة الوظيفية الشائعة محتملة الاصطناع من أجل التأكد فيما إذا كانت مجموعة ما تتدخل في تثبيت مركب ما بمستقبله.

1- الهور الرابط للكحولات و الفينولات:

شائعة جداً في الأدوية و تشترك في تشكيل رابطة هيدروجينية فالأكسجين متقبل للرابطة و الهيدروجين مانح لها ولذلك عندما نحول مجموعة الهيدروكسيل إلى اثيرميتيلي أو استرمتيلي (والذي يتم بسهولة) هذا يؤدي إلى تخريب أو إضعاف هذه الروابط.

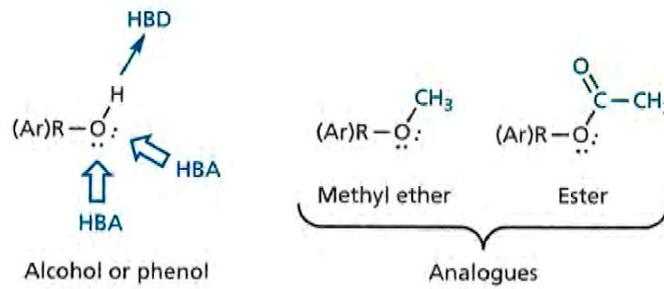
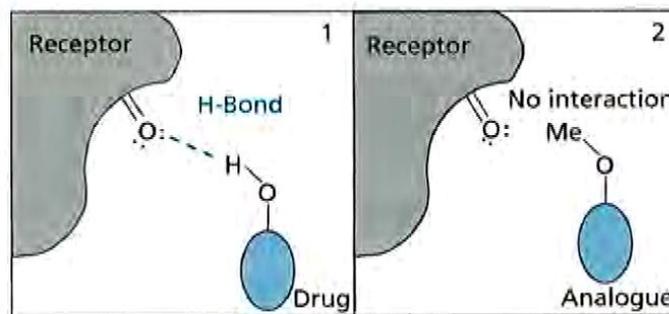


FIGURE 13.3 Possible hydrogen bonding interactions for an alcohol or phenol.

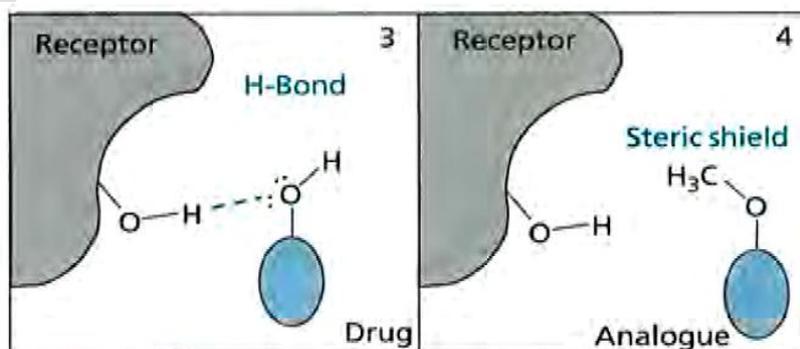
سنتناول أولاً الأيتر الميثيلي:

- يضعف الأيتر من الرابطة الهيدروجينية او يمنعها و ذلك لسببين:

-التفسير الأكثر صحة أو دقة هو أن بروتون مجموعة الهيدروكسيل يشارك بشكل مباشر في الرابطة الهيدروجينية مع المستقبل بحيث إذا حذف هذا البروتون فسوف نخسر الرابطة الهيدروجينية.

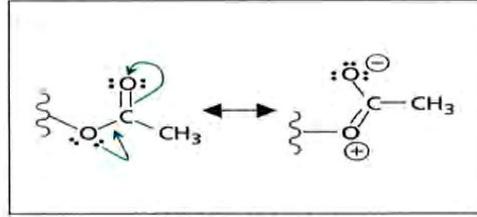


- لنفترض أن ذرة الأكسجين هي التي تتدخل في الرابطة الهيدروجينية مع بقية كاملة من حمض أميني . هذا الأكسجين يبقى موجودا في حالة المشابهات بوظيفة إيتر، و لكن ستكون الرابطة أضعف بسبب الحجب الفراغي لمجموعة الميثيل.

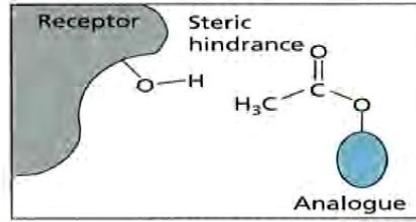


مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

- أما الايستر فللرابطة الهيدروجينية لا تتخرب بشكل كامل و لا سيما أن الأوكسجين يبقى متقبل للرابطة الهيدروجينية ولكنها تضعف بسبب الحجب الفراغي الملاحظ اكثر مما هو عليه لدى الايتر .
أيضاً عندما نقارن خواص استر مع الكحول , نلاحظ اختلاف واضح . فمجموعة الكربونيل تستطيع سحب الالكترونات من الأوكسجين المجاور (المتاخم) مما يعطي البنية الطنينية كما في الشكل:



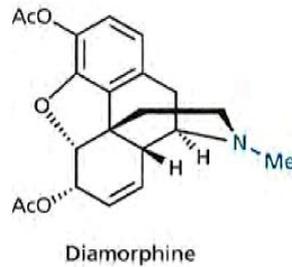
Electronic factor



Steric factor

- بما أن الزوج الحر يشارك بالتفاعل , ففي هذه الحالة لا يستطيع أن يشارك بشكل فعال في رابطة هيدروجينية كما ان اوكسجين مجموعة الكربونيل ليس بديلاً ليتقبل الرابطة الهيدروجينية و ذلك بسبب العوامل فراغية حيث أن م جموعة الأسيل بحجمها فقط ستعيق اقتراب الأوكسجين من الهيدروجين . وهذا كان ممكن بدون هذه المجموعة .

- من السهل أستلة الكحول و الفينول و هذا كان من أولى التفاعلات التي أجريت على المركبات الطبيعية كالمورفين .



Diamorphine

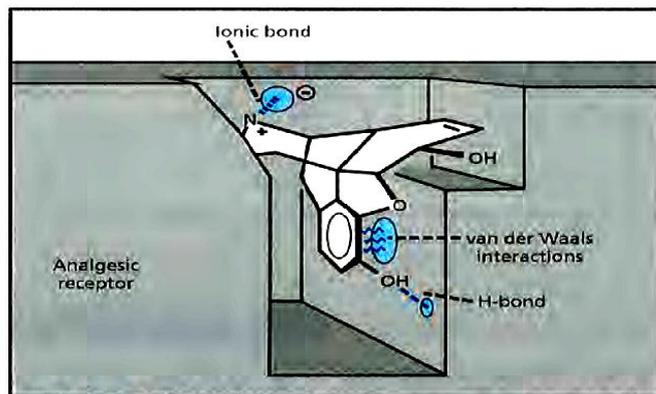


FIGURE 24.7 Binding interactions of morphine with the binding site of an opioid receptor.

-عندما يكون هناك شك بمشاركة مجموعة هيدروكسيل برابطة هيدروجينية , يمكن إزالة المجموعة الهيدروكسيلية بشكل كامل وذلك بتفاعل المركب مع كلورميتان سلفونيل methanesulfonyl chloride ثم تفاعل مع هيدروجين الليثيوم والألمنيوم $AlLiH_4$. وذلك من أجل استبدال مجموعة الهيدروكسيل بهيدروجين (يجب حماية الوظائف الحساسة للأرجاع).

2- دور الحلقات العطرية:

- الحلقات العطرية مستوية و كارهة للماء و تشارك بتفاعلات من نوع فاندر فالس van der waals بأماكن مسطحة وكارهة للماء hydrophobes مع موقع التثبيت. هدرجة مثل هذه الحلقات يؤدي إلى cyclohexane حيث هذا التحول يلغي أي تسطح كما ان البروتونات المحورية ستمنع بقية الحلقة من التثبيت مما يعني أن التفاعل مع موقع التثبيت أصبح حصوله أقل. أضف لذلك إنه في حال كان موقع الارتباط في الهدف على شكل فائق ضيق فإن الحلقة العطرية هي الاقدر على التثبيت. من ناحية أخرى يمكن للحلقة العطرية أن تتفاعل مع شاردة أمونيوم عن طريق تفاعلات ثنائية القطب و هذا غير ممكن مع السيكلوهكسيل.

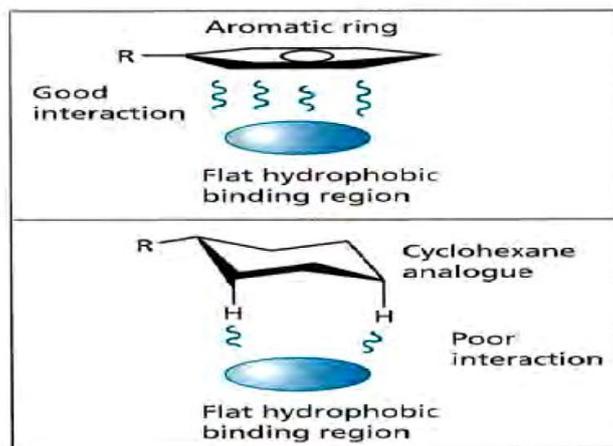


FIGURE 13.6 Binding comparison of an aromatic ring with a cyclohexyl ring.

- بالرغم من وجود العديد من الطرق لتحويل الحلقة العطرية إلى سيكلوهكسان إلا إن الإرجاع يمكن أن يسبب مشاكل في أماكن أخرى من الجزيء, وذلك بسبب شروط الإرجاع الصعبة و لذلك يفضل تحضير المركب بالاصطناع.

- تبديل الحلقة العطرية بمجموعة الكيل كبيرة الحجم يؤدي أيضا إلى إنقاص تفاعلات van de waals وذلك بسبب إعاقة فراغية غير مفضلة. لسوء الحظ فإن الحصول على هذه المركبات يتطلب جهود اصطناع كبيرة.

3- دور الروابط المضاعفة:

بعكس الحلقات العطرية فإن الروابط المضاعفة سهلة الهدرجة وهذا يؤدي إلى تعديل واضح في شكل هذا الجزء من المركب, حيث الرابطة المضاعفة التي هي في مستوى واحد تتحول إلى مجموعة الكيل كبيرة الحجم.

-إذا كانت الرابطة المضاعفة في المركب تتدخل برابطة من نوع van der waals مع سطح مستوى من المستقبل, فإن الهدرجة تؤدي إلى إضعاف هذا التفاعل وذلك بسبب كبر حجم مجموعة الألكيل حيث سيكون من الصعب عليه الاقتراب من سطح المستقبل.

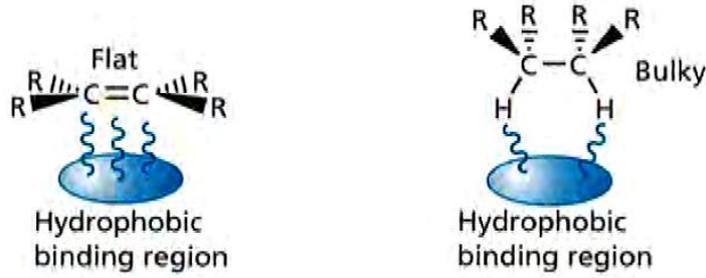


FIGURE 13.7 Binding comparison of an alkene with an alkane.

4- دور الستيونات (الكيتونات) و الألدهيدات:

- عدد مهم من الأدوية يملك وظيفة ستيونية و هي مجموعة مستوية تستطيع التفاعل مع هدفها البروتين بواسطة روابط هيدروجينية حيث يلعب أوكسجين الكربونيل دور المتقبل للرابطة. و هناك احتمالين لحدوث هذه الرابطة كون الأوكسجين لديه زوجين من الالكترونات الحرة.



FIGURE 13.8 Binding interactions that are possible for a carbonyl group.

- أضف لذلك ان مجموعة الكربونيل تتصرف كثنائي قطب و بالتالي يمكنها التفاعل عن طريق التفاعلات ثنائي القطب dipole-dipole interaction مع موقع الارتباط.

- من السهل بشكل كفاية إرجاع ستيون إلى غول والذي يؤدي إلى تعديل حساس في التوضع الفراغي لهذه المجموعة الوظيفية حيث يتم التحول من ستيون في مستوى واحد إلى غول رباعي الوجوه tetrahedral.

- هذا التغير الفراغي يؤدي إلى إضعاف الروابط الهيدروجينية , إذا كانت موجودة سابقاً , أو على أية حال تفاعلات ثنائية القطب بسبب تغير شدة و اتجاه اللحظة ثنائية القطب. إذا كان هناك شك بأن الأوكسجين ما زال مشاركاً في الرابطة الهيدروجينية فلا بد من تحويل الكحول إلى إينتر او ايستر كما رأينا سابقاً.

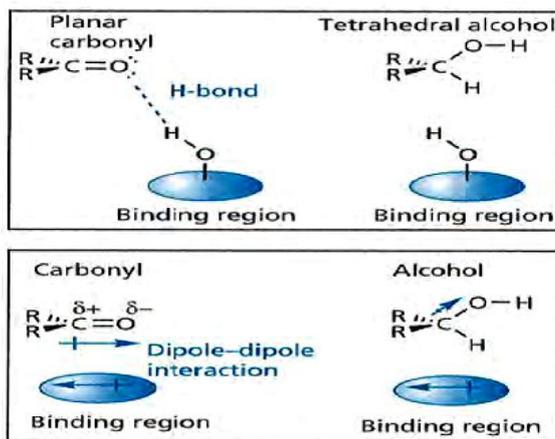


FIGURE 13.9 Effect on binding interactions following the reduction of a ketone or aldehyde.

تعتبر الألدهيدات زمر فعالة أكثر من الكيتونات و هي أقل شيوعاً في الأدوية و تميل للتأكسد إلى كاربوكسيل. و مع ذلك فإنها تميل للتفاعل مع موقع الارتباط كما تفعل الكيتونات.

5- دور مجموعات amino:

- تستطيع الأمينات المشاركة بروابط هيدروجينية إما على شكل متقبل أو مانح للرابطة الهيدروجينية. في حال الأمينات العطرية فإنه لا يمكن أن تشارك بدور متقبل للرابطة بسبب أن الزوج الإلكتروني يدخل في طنين مع الحلقة العطرية كما أن الأمين الثالثي متقبل فقط.

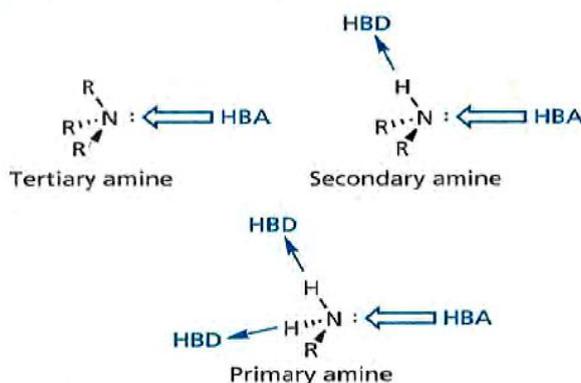


FIGURE 13.10 Possible binding interactions for amines.

- في كثير من الحالات توجد ذرة الأزوت بشكل متشرد و هذا يعني إمكانية تشكل لروابط شاردية كما وأنها لا تزال قادرة على تشكيل روابط هيدروجينية أقوى مما لو كانت دون شاردة. تملك شاردة الأمونيوم إمكانية تشكيل لرابطة شاردية مع كاربوكسيل محتمل في موقع الارتباط لدى الهدف.

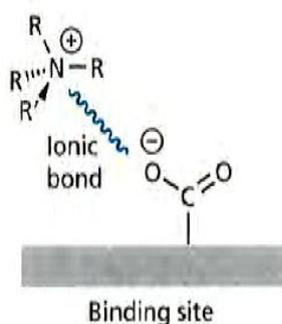


FIGURE 13.12 Ionic interaction between an ionized amine and a carboxylate ion.

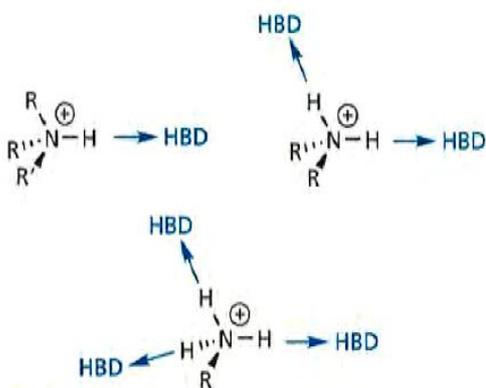


FIGURE 13.11 Possible hydrogen bonding interactions for ionized amines.

- إن الاستراتيجية المطبقة على المجموعات الهيدروكسيلية هي نفسها المطبقة هنا. سيعيق تحول أمين إلى أميد الزوج الإلكتروني الحر على الأزوت بالاشتراك مع رابطة هيدروجينية بسبب الطنين مع الكربونيل المجاور كما انه يعيق تثبيت بروتون ليشكل شاردة. تعطي الأمينات الأولية أميد ثانوي و تعطي الأمينات الثانوية أميد ثالثي. فيما يخص الاميد الثالثي فإنه لا يملك هيدروجين على ذرة الأزوت التي كانت أصلاً في الأمين الثانوي و هذا ما يمكننا من فحص أن المركب معطي للرابطة الهيدروجينية أم لا.

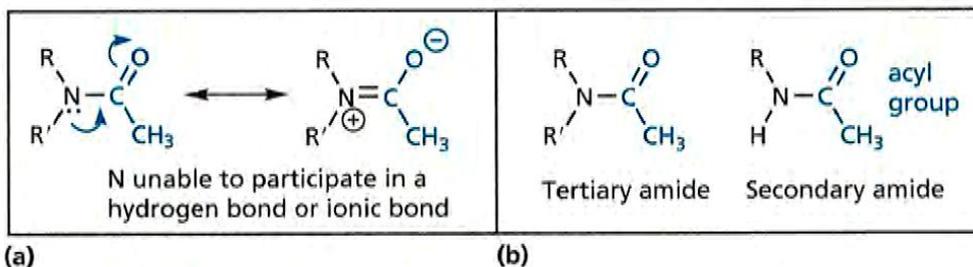


FIGURE 13.13 (a) Interaction of the nitrogen lone pair with the neighbouring carbonyl group in amides. (b) Secondary and tertiary amides.

في حين أنه يجب نزع مجموعة الكيل من الأمين الثالثي بواسطة كلوريد فينيل أوكسي كاربونيل VOC-Cl بهدف تحويله إلى أميد.

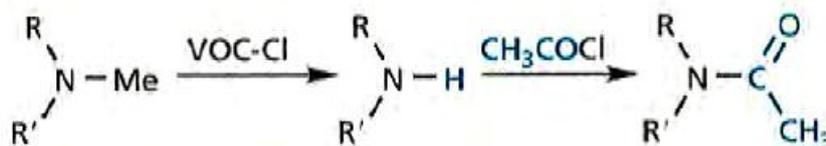
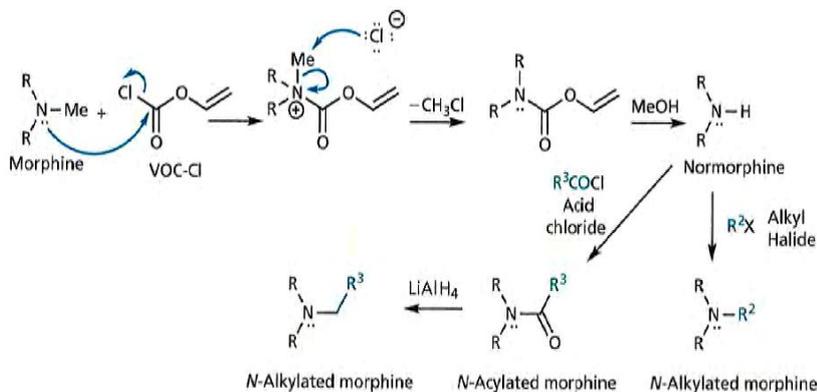


FIGURE 13.14 Dealkylation of a tertiary amine and formation of a secondary amide.

مثال: أستلة المورفين



Demethylation and alkylation of the basic centre.

6- دور الأميدات:

-العديد من الأدوية lead هي ببتيديات او بروتينات و التي تتألف من حموض امينية مرتبطة مع بعضها بروابط ببتيديّة . الأميدات أيضا قابلة لتفاعل مع أهدافها البروتينية بواسطة الروابط الهيدروجينية . تلعب الكاربونيل دور المتقبل للرابطة كما ان الأميد الأولي و الثانوي يلعب دور معطي للرابطة عن طريق

الهيدروجين في حين أن الزوج الإلكتروني على الأزوت و الذي يدخل في طنين مع الكربونيل لا يشارك في دور متقبل للرابطة الهيدروجينية كما رأينا سابقاً.

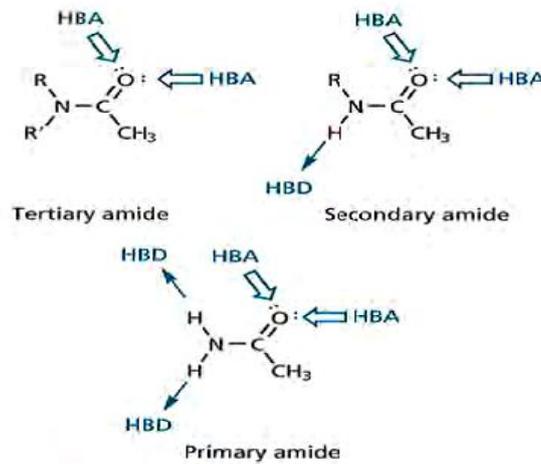


FIGURE 13.15 Possible hydrogen bonding interactions for amides.

-التعديل الأبسط على هذه الوظيفة هو الحلمهة (hydrolysis) و هذا التعديل سيؤدي إلى قطع المركب الدوائي إلى مركبين و لذلك أي فقدان للفعالية قد يعزى إلى غياب المجموعات الأخرى و ليس بالضرورة غياب الأميد إلا في حال كان الأميد طرفي (RCONHMe).

- يمكن أن يتم التعديل بإرجاع الأميد إلى أمين مؤدياً إلى إلغاء أي رابطة هيدروجينية متطلباً لتدخل الأوكسجين الكربونيلي.

يعتبر الأميد الثانوي الأكثر شيوعاً و من أجل فحص قابليته لتشكيل روابط فإنه يمكن تحضير العديد من المماثلات البنوية مثل : الألكينات و الحموض الكربوكسيلية و الأمينات. و غالباً يتم اصطناع كامل للمركب بدلاً من تعديل المركب رأس السلسلة.

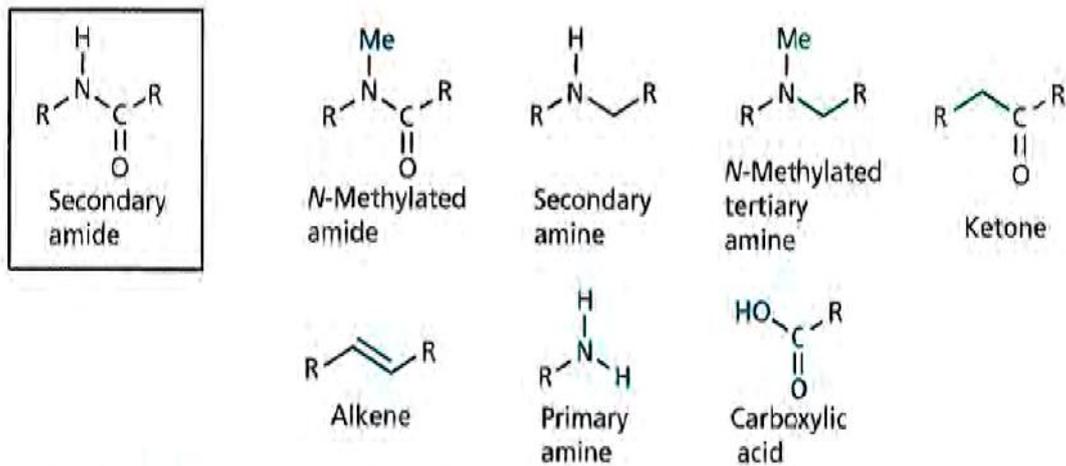


FIGURE 13.16 Possible analogues to test the binding interactions of a secondary amide.

تلعب الأميدات الحلقية كما في بنية بيتا لاكتام عند البنسلينات دور عامل مؤسّتل حيث تشكل رابطة تكافؤية مع السيرين من الموقع الفعال لأنزيم البكتريا مسبباً تثبيط غير قابل للعكس.

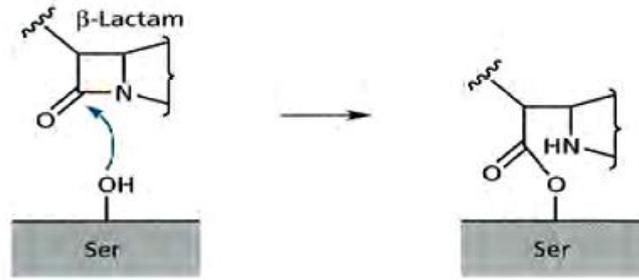


FIGURE 13.17 β -lactam ring acting as an acylating agent.

7- الدور الرابط لألاح الأمونيوم الرباعية:

يمكنها التفاعل مع مجموعة الكربوكسيل بتفاعلات شاردية او تحرض تفاعلات ثنائية القطب مع الحلقات العطرية في موقع الارتباط. مثال الناقل العصبي الأستيل كولين يملك مجموعة امونيوم رباعي.

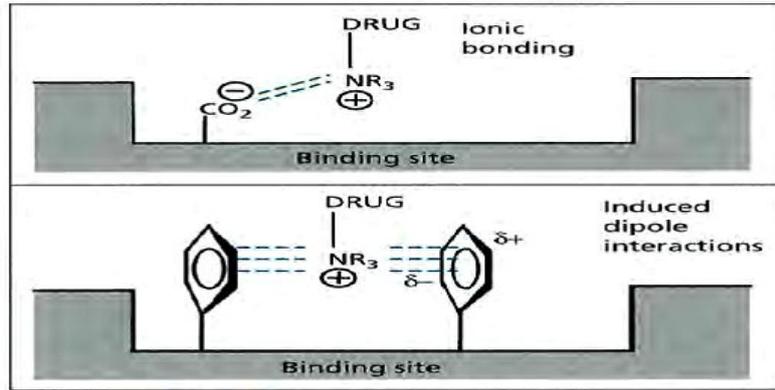


FIGURE 13.18 Possible binding interactions of a quaternary ammonium ion.

يتم فحص المركب باصطناع الأمين الثلاثي المقابل و لكن هناك مشكلة في إمكانية ان يتبرتن و لذلك يفضل اصطناع الأמיד الذي يصعب برتنته بسبب الطنين.

8- الدور الرابط للكربوكسيل:

تعتبر مجموعة الكربوكسيل شائعة في الأدوية و هي تشارك بروابط هيدروجينية من نمط مانح عن طريق بروتون الكربوكسيل أو من نمط متقبل عن طريق اوكسجين الكربونيل أو أوكسجين الهيدروكسيل. أضف لذلك إمكانية تشكيل روابط شاردية قوية و أخرى مع شوارد الزنك كما في العديد من الأنزيمات من نمط Zinc metalloproteinase كما في أنزيم ACE الذي سندرسه لاحقاً.

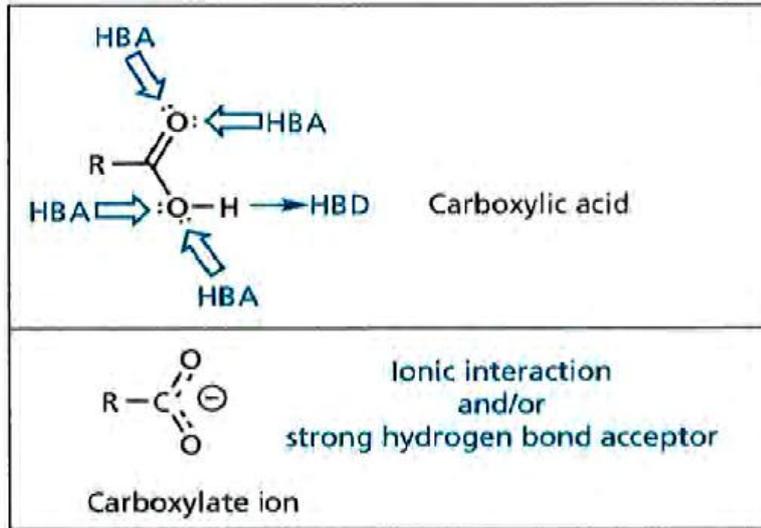


FIGURE 13.19 Possible binding interactions for a carboxylic acid and carboxylate ion.

ومن أجل فحص إمكانية الكربوكسيل لتشكل رابطة شاردية مثلاً يمكن استبدالها بكيتون أو كحول أو إيستر أو أميد حيث أن هذه الزمر لا تنتشر و هذا يعني ان أي نقص في فعالية المركب ستكون ناجمة عن رابطة شاردية.

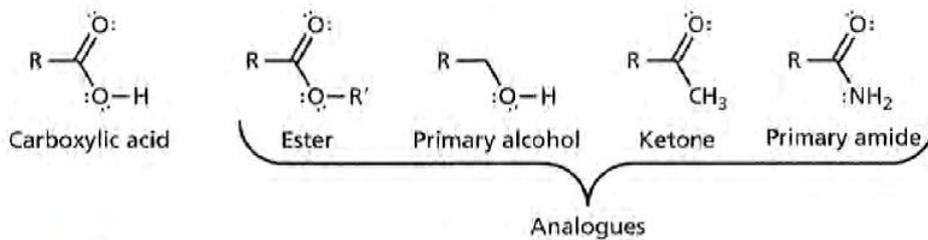


FIGURE 13.20 Analogues to test the binding interactions for a carboxylic acid.

يمكن تصنيع الأميد و الإيستر مباشرة من المركب رأس السلسلة في حين أن الكحول و الكيتون الموافق يتم بالاصطناع الكامل و ذلك لأن شروط إرجاع كربوكسيل قاسية.

9- الإيستر:

تتفاعل الإيسترات عن طريق روابط هيدروجينية بشكل متقبل فقط و هنا يجب الإشارة إلى أن أوكسجين الكربونيل أكثر تقبل من أوكسجين الكوكسي alkoxy و ذلك بسبب الكثافة الإلكترونية و قلة الإعاقفة الفراغية.

يتم فحص قابلية الارتباط بتصنيع مشابه إيتر و ذلك بالاصطناع الكامل.

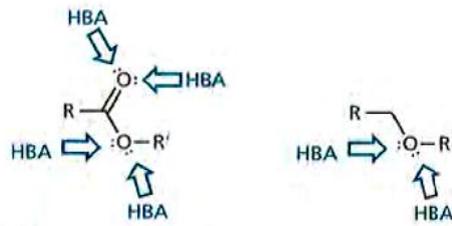


FIGURE 13.21 Possible binding interactions for an ester and an ether.

تقوم أنزيمات ايستراز بحلمهة الرابطة الايسترية مما يؤثر على فعالية المركب في حال كانت هذه الرابطة مشتركة في التأثير الدوائي. بعض الروابط تكون صعبة الحلمهة بسبب الإعاقة الفراغية. في بعض الأحيان يتم استخدام الرابطة الايسترية بهدف ازدياد الامتصاصية أو حماية مجموعة فعالة و التي تعود و تتولد في العضوية بفعل الايستراز (طليعة الدواء).

في حالة الأسبيرين الذي يثبط انزيمات COX و بالتالي يثبط اصطناع البروستاغلاندينات, كانت النظرية السائدة ان الأسبرين يلعب دور عامل مؤسئل للحمض الأميني سيرين ضمن الموقع الفعال في COX مما يسبب تثبيطه. إلا أن هذه النظرية قد نوقشت و تبين أن الأسبيرين يلعب دور طليعة دواء حيث يتحرر حمض الساليسيليك الذي يلعب دور مثبط للأنزيم COX عن طريق روابط غير تكافؤية.

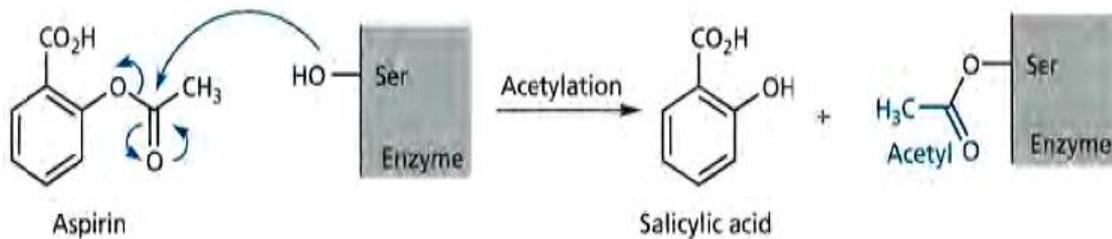


FIGURE 13.22 The disputed theory of aspirin acting as an acylating agent.

10- الدور الرابط للألكيل و الهيكل الكربوني:

تتفاعل مع موقع الارتباط عن طريق روابط فاندر فالس و تفاعلات كارهة للماء. لفحص هذا الدور فإنه يتم في العادة تصنيع كامل للمركب بحيث لا يحوي الالكيل المطلوب إلا في حال كان الكيل مرتبطاً بأزوت أو أوكسجين و هذا سيؤدي لانخفاض الفعالية في حال كانت هذه الزمرة مشتركة في تفاعل ارتباط مع موقع التأثير.

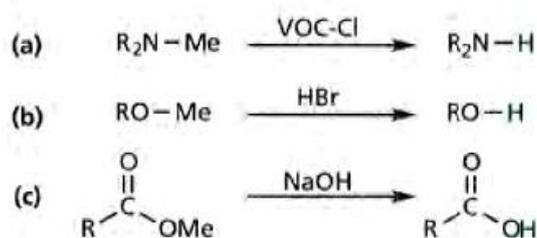


FIGURE 13.24 (a) *N*-Demethylation of a tertiary amine with vinylloxycarbonyl chloride (see Box 24.2 for mechanism). (b) Demethylation of a methyl ether using hydrogen bromide where nucleophilic substitution leads to an alcohol (or phenol) plus bromomethane. (c) Hydrolysis of an ester using sodium hydroxide where OH replaces OMe.

isosteres -11

هي ذرات أو مجموعة ذرات تظهر نفس التكافؤ (أو عدد الإلكترونات في الطبقة الخارجية).

مثال:

SH, NH₂, CH₂ هي isosteres لمجموعة OH. بينما S, NH, CH₂ هي isosteres لذرة O.

-تفيد الايزوستيرات في تحديد أهمية مجموعة خاصة أو لا و للقيام بذلك ,نقوم بتعديل بنية المركب بشكل مراقب قدر الإمكان.

- إن تبديل O بمجموعة CH₂ , سيكون لها تأثير قليل على بنية الشبيه ,ولكن سيكون لها تأثير كبير على قطبية المركب وعلى كثافة التوزع الالكتروني أي تأثير على إمكانية تشكيل الروابط.

-بالمقابل فإن تبديل OH بمجموعة SH(حجمه أكبر) ,سيكون له تأثير أقل على الخاصة الالكترونية وهذا يسبب أحد العوامل الفراغية الأكثر أهمية.

-تستخدم مجموعات الايزوستير في فحص ما إذا كانت مجموعة ما تتدخل في رابطة هيدروجينية أم لا .

-فمثلا تبديل مجموعة OH بمجموعة CH₃ يكون لها نتيجة وهي المنع الكامل لتشكيل رابطة هيدروجينية ,ولكن هذا لا يحصل في حالة تبديل OH بمجموعة NH₂.

مثال: في مركب propranolol (حاجب β) و الذي يملك وظيفة ايتيرية . إن تبديل الجزء O-CH₂ بايزوستير من نوع CH=CH, SCH₂, CH₂-CH₂ يؤدي إلى إلغاء الفعالية ,بينما تبديلها بمجموعة NHCH₂ فإنه يحافظ على فعالية ولكنها أقل.

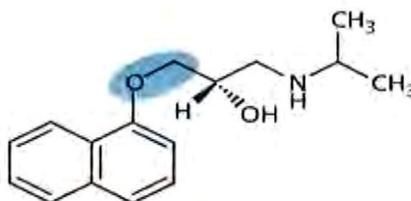


FIGURE 13.30 Propranolol.

-هذه النتيجة تظهر أهمية أوكسجين الأثير في ضمان الفعالية لهذا الدواء ويفرض اشتراك هذه الذرة في الرابطة الهيدروجينية في جيب المستقبل.

طرق التقييم:

-عندما تتم دراسة لتحديد SAR فإن التقييم البيولوجي يتضمن فحوص in-vitro (قياس التثبيط على الأنزيمات المعزولة أو تقييم ألفة التثبيت على المستقبلات الغشائية) و هنا س تظهر النتائج بشكل قطعي للمجموعات الوظيفية الضرورية لتأمين التفاعل دواء – مستقبل.

-أما عندما نقوم بتجارب in-vivo , ستكون النتائج أقل وضوح , وذلك لأن انخفاض الفعالية يمكن أن يكون سببه عدم وصول الدواء إلى هدفه أو لحصول تفاعلات دواء مستقبل غير مفضل. و مع ذلك فإن الاختبارات in-vivo توضح المجموعات المهمة لحماية أو مساعدة الدواء عند مروره داخل العضوية و هي معلومات يصعب الحصول عليها اعتبارا من اختبارات in-vitro.

انتهت المحاضرة

علاقة البنية بالتأثير

وتحسين الإلفة للهدف

مقدمة:

يعتمد استخدام علاقة البنية بالتأثير (Structure-Activity Relationship (SAR) في اكتشاف أدوية جديدة على ملاحظة أن المركبات ذات البنية الكيميائية المشابهة لبنية المركبات الفعالة دوائياً تملك فعالية حيوية. تكون هذه الفعالية إما مشابهة لفعالية المركبات الأساسية و تختلف عنها بشدة التأثير و بالآثار الجانبية أو ذات فعالية مختلفة تماماً عن فعالية المركبات الأساسية. يمكن الاستفادة من دراسة علاقة البنية بالتأثير لرأس السلسلة مع مجموعة من المشابهات البنوية في تحديد الأجزاء من البنية الكيميائية لرأس السلسلة المسؤولة عن كل من فعاليته الدوائية من جهة و الذي يسمى pharmacophore و عن الآثار الجانبية من جهة أخرى. تفيد هذه المعلومات في تطوير أدوية جديدة ذات فعالية أفضل و آثار جانبية أقل.

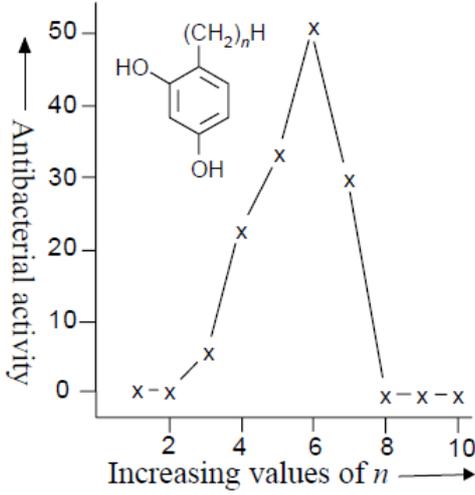
تعتبر العلاقة الكمية للبنية بالتأثير (Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) محاولة، تعتمد على علاقة البنية بالتأثير، للتقليل من عامل الحظ في اكتشاف أدوية جديدة. يتم في هذا الفرع استخدام معايير فيزيوكيميائية لتمثيل صفات المركب الدوائي التي يعتقد أن لها تأثيراً أساسياً في الفعالية الحيوية لهذا المركب. يشترط في هذه المعايير أن تكون قابلة للتمثيل بقيم عددية، حيث تستخدم هذه القيم في تشكيل معادلات رياضية تقوم بالربط بين فعالية الدواء من جهة و تلك المعايير من جهة أخرى. تسمح هذه المعادلات الرياضية للصيدالة الكيميائيين توقع الفعالية الدوائية للمشابهات البنوية لرأس السلسلة كما تسمح أيضاً بتحديد المشابهات البنوية الواجب تحضيرها مما يوفر في الوقت و الكلفة.

علاقة البنية بالتأثير (Structure-Activity Relationship (SAR):

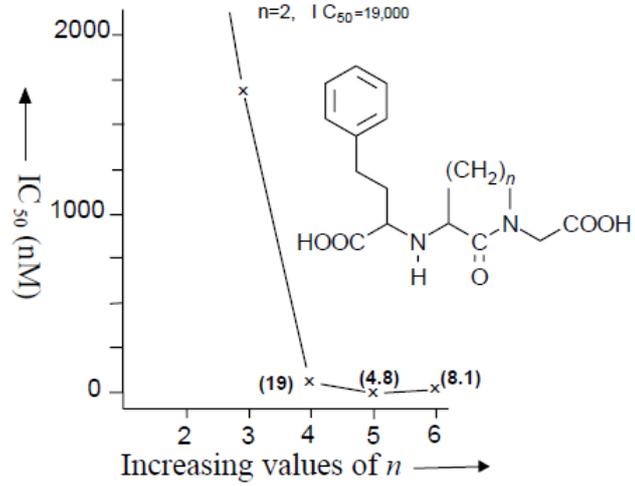
تتم دراسة علاقة البنية بالتأثير بتحضير مجموعة من المشابهات البنوية لرأس السلسلة و ذلك بإجراء مجموعة من التغييرات البسيطة في بنيته الكيميائية من ثم نقوم بدراسة التغييرات في الفعالية الحيوية و الآثار الجانبية الناجمة عن هذه التغييرات البنوية. بنتيجة إجراء مجموعة من هذه الدراسات على مجموعة من المركبات التي تعتبر رأس سلسلة و مشابهات بنوية لها فقد أمكن استخلاص بعض النتائج العامة المفيدة حول أنماط التغييرات الواجب إجراؤها و الفعالية البيولوجية المتوقع الحصول عليها. بناءً على ذلك تم تصنيف هذه التغييرات البنوية في ثلاثة مجموعات رئيسية:

- حجم و شكل الهيكل الكربوني.
- طبيعة و درجة التبادل.
- المماكبات الفراغية لرأس السلسلة.

و نذكر على سبيل المثال أنه يعتقد أن التغييرات البنوية المسببة لزيادة الخواص المحبة للدهن في المركب (lipophilicity) تؤدي إما إلى زيادة في الفعالية ناجمة عن زيادة في قدرة الجزيئة على عبور الأغشية الخلوية أو إلى نقصان في الفعالية ناجم عن نقصان انحلال المركب في الماء.



(a)



(b)

على أية حال، أياً يكن تأثير التغيير البنوي (على الانحلالية في الماء، النقل عبر الأغشية، الارتباط بالمستقبل.....) لابد من تحديده قبل البدء باصطناع المشابه البنوي و ذلك حتى نتجنب الحصول مثلاً على مشابه بنوي ضخم جداً بحيث أنه غير قادر على بلوغ الهدف و الارتباط به. يمكن الاستفادة في هذه الحالة من النمذجة الجزيئية على الحاسوب و التي قد تجنبنا الكثير من المشاكل من هذا النوع و ذلك في حالة كان الهدف معروفاً أو يمكن تمثيله على الحاسوب بدرجة لا بأس بها من الدقة.

على الرغم من إمكانية التنبؤ بالتأثير الناتج عن التغيير البنوي إلا أن هناك عدد من الاستثناءات لذلك يفضل تحضير جميع المشابهات البنوية المحتملة و فحصها.

❖ تغيير حجم و شكل الهيكل الكربوني :changing siz and shape

يمكن تغيير حجم و شكل الجزيئة بعدة طرق من أهمها:

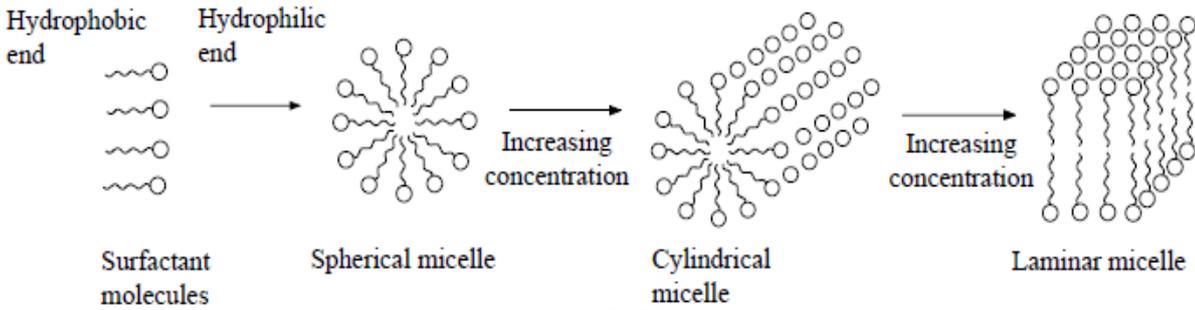
- 1 - تغيير عدد مجموعات الميثيلين في السلاسل و الحلقات.
- 2 - زيادة أو إنقاص الروابط غير المشبعة (درجة الاشباع).
- 3 - إدخال أو نزع حلقة.

سنقوم فيما يلي بدراسة كل طريقة من الطرق السابقة و شرحها.

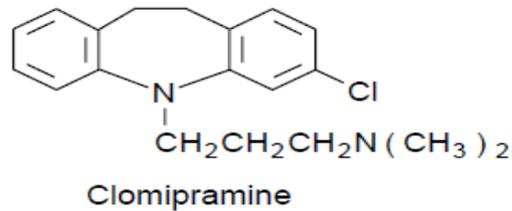
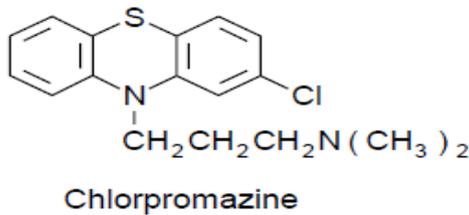
1 - تغيير عدد مجموعات الميثيلين:

تؤدي زيادة عدد مجموعات الميثيلين في السلسلة أو الحلقة إلى زيادة في حجم الجزيئة و الخاصية و زيادة لألفة المركب للدم، لذلك يعتقد بأن أي زيادة في الفعالية مرافقة لزيادة في عدد مجموعات الميثيلين تكون ناتجة عن زيادة في انحلال المشابه البنوي في الدم و الذي يمنحه قدرة أكبر على اختراق الأغشية الخلوية. بالمقابل، يعود نقص الفعالية في هذه الحالة إلى انخفاض انحلالية المشابه البنوي في الماء و الذي يتمثل في ضعف توزعه في الأوساط المائية و إلى انحباسه في الأغشية الخلوية.

توجد مشكلة أخرى مرافقة للزيادة الكبيرة في عدد مجموعات الميثيلين المدخلة على السلسلة تتمثل في قابليتها لتشكيل الميسيلات Micelles و التي تؤدي بدورها لتشكيل تجمعات ضخمة معيقة بذلك ارتباط الجزيئة على الموقع الفعال أو المستقبل.



يؤدي إضافة سلاسل فرعية للسلاسل الأساسية وتغيير حجم الحلقات وإضافة سلاسل جانبية على الحلقات، في بعض الحالات، إلى تغيير في شدة ونوع الفعالية الحيوية للمشابه البنوي الناتج. ونذكر كمثال على ذلك استبدال ذرة الكبريت في مركب الكلوربرومازين الذي يملك تأثيراً مضاداً للذهان (antipsychotic) بمجموعتي ميثيلين لنحصل على مركب كلوميبرامين الذي يملك تأثيراً مضاداً للاكتئاب (antidepressant).



2 - تغيير درجة عدم الاشباع:

تؤدي إزالة الروابط المضاعفة في جزيئة ما إلى زيادة في حرية الحركة للروابط ضمن هذه الجزيئة (flexibility)، مما يجعل المشابه البنوي أكثر قابلية للتكيف مع المستقبل أو الموقع الفعال الذي يرتبط

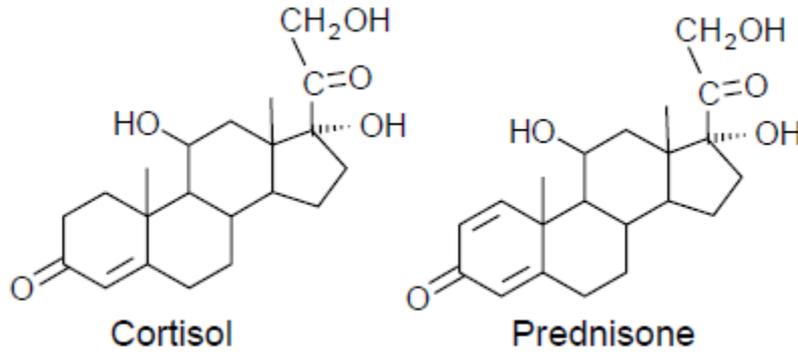
مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

معهم و ذلك بأن يأخذ شكلاً فراغياً أكثر ملاءمةً للارتباط معهم و هذا ما يجعله أكثر فعالية من المركب الأساس. في بعض الحالات، قد تؤدي حرية الحركة هذه إلى تغير أو خسارة الفعالية الحيوية.

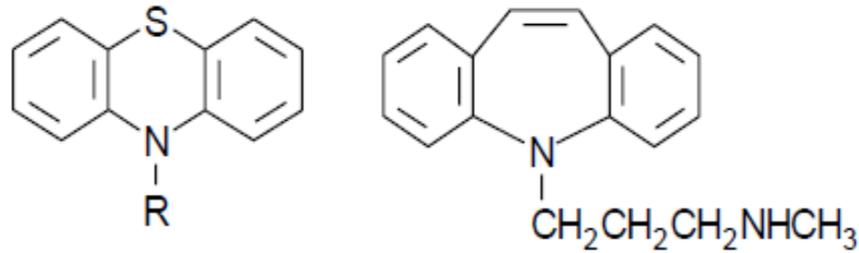
يؤدي إدخال رابط مضاعف إلى الجزيئة إلى زيادة في قساوة الجزيئة (rigidity) بسبب زيادة ثباتية الروابط فيها كما يؤدي لظهور المماكبات الفراغية (E and Z) و التي قد تكون مختلفة تماماً في الفعالية عن بعضها البعض.

بالنتيجة فإن إدخال بنية تحوي روابط مضاعفة إلى بنية رأس السلسلة قد يؤدي إلى عدة درجات من التغير في شدة و نمط الفعالية الحيوية.

كمثال على ذلك نذكر البريدنيزون الذي يملك فعالية أكبر بثلاثين مرة من فعالية الكورتيزول.



كما أن استبدال ذرة الكبريت في الفينوتيازينات ذات التأثير المضاد للذهان، برابط مضاعف أعطى مشتقات الديبنزوديازيبين، مثل البروتريبتيلين، ذات التأثير المضاد للاكتئاب.



Phenothiazine drugs

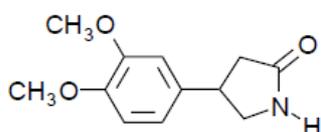
Protriptyline (Vivactil)

ملاحظة: يؤدي إدخال رابطة مضاعفة إلى بنية رأس السلسلة إلى جعل المشابه الناتج أكثر حساسية لتفاعلات الأكسدة الاستقلابية و الذي قد يكون عاملاً مرغوباً في بعض الحالات. كما يؤدي وجود عدة روابط مضاعفة متتالية في بنية المشابه البنوي إلى جعله أكثر سمية من رأس السلسلة.

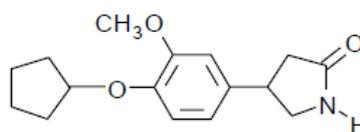
3 - إدخال أو حذف حلقة:

يؤدي إدخال حلقة إلى تغيير في شكل الجزيئة كما يؤدي لزيادة في الحجم الكلي لجزيئة المشابه البنيوي. لا يمكن بشكل عام، توقع التغيرات في شدة و نوع الفعالية الناجمة عن هذا التغيير.

يكون، على سبيل المثال، زيادة الحجم مفيداً في ملء الجيب الكاره للماء الموجود على الموقع الفعال مما يقوي ارتباط الجزيئة مع الهدف و مثال ذلك نذكر مركب الروليبرام الذي يعتبر من مثبطات أنزيمات cAMP phosphodiesterase و يملك حلقة خماسية تجعله أكثر فعالية بعشر مرات من المركب 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-butyrolactam الذي يملك مجموعة ميتيل بدلاً عن الحلقة الخماسية.

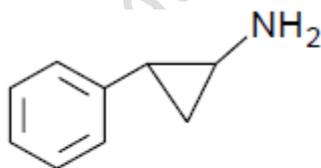


3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-butyrolactam

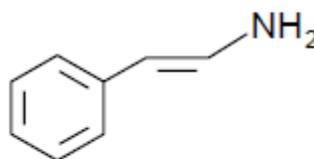


Rolipram, an antidepressant, is ten times more active than 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-butyrolactam.

ملاحظة: إن إدخال نظام متعدد الحلقات صغير الحجم يعد مفضلاً على إدخال نظام متعدد الحلقات كبير الحجم لأنه يقلل من احتمالية الحصول على مشابه بنيوي ضخم جداً و غير قادر على الارتباط بالهدف، كما أنه يقلل من التعقيدات الناجمة عن وجود conformers. مع ذلك يتم اختيار النظام الحلقي لمشابه بنيوي محدد بناءً على الغاية المراد الوصول إليها. على سبيل المثال، يعتبر مضاد الاكتئاب ترانيل سيبرومين أكثر ثباتاً من مشابهه البنيوي 1-amino-2-phenylethene.



Tranylcypromine

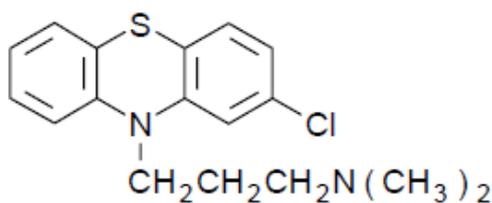


1-Amino-2-phenylethene

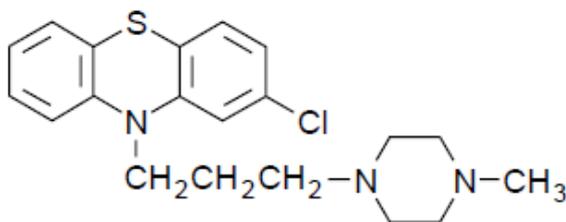
يؤدي إدخال حلقة عطرية إلى بنية رأس السلسلة إلى زيادة في قساوة الجزيئة كما يؤدي إلى زيادة في حجم جزيئة المشابه البنيوي. نتيجة لزيادة حجم الجزيئة يعتبر إدخال حلقة عطرية صغيرة (بنزن أو حلقة خماسية غير متجانسة) مفضلاً على إدخال حلقة عطرية كبيرة. تسبب الإلكترونات π للحلقة العطرية، في بعض الحالات، زيادة في ارتباط الجزيئة مع الهدف، كما يؤدي وجود حلقة خماسية غير متجانسة عطرية لإدخال مجموعة وظيفية خارجية إلى بنية المشابه البنيوي و التي قد تؤثر في شدة و نوع الفعالية الحيوية للمشابه البنيوي. كمثال على ذلك نذكر استبدال مجموعة الأمين في الكلوربرومازين بمجموعة بيبيرازين لنحصل بذلك على المشابه البنيوي بروكلوربيرازين الذي يملك فعالية مضادة للإقياء أقوى من الكلوربرومازين و

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

تأثير مضاد للذهان أقل، حيث يعتقد أن هذا التغيير في الفعالية عائد لوجود مجموعة الأمين الثالثي الخارجية.

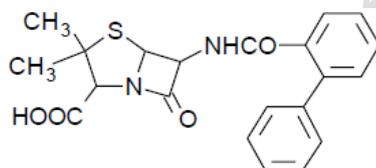


Chlorpromazine

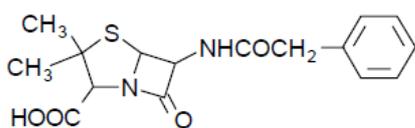


Prochlorperazine

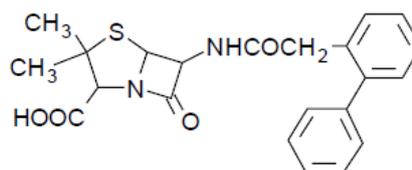
يساعد إدخال حلقات كبيرة إلى بنية رأس السلسلة، في بعض الحالات، على إنتاج مشابهاً بنوية أكثر مقاومة للأنزيمات و يعود ذلك للإعاقة الفراغية الناجمة عن وجود تلك الحلقات و التي تحمي المجموعات الوظيفية الحساسة من هجوم الأنزيمات. م الأمثلة على ذلك نذكر مركب الديفينيسيللين الذي يعتبر من البنسيلينات المقاومة لأنزيم البييتالاكتامازو يعود ذلك لوجود مجموعتي الفينيل اللتين تحميان حلقة اللاكتام من أنزيم البييتالاكتاماز. من الجدير بالذكر أن مركب 2-phenylbenzylpenicillin غير مقاوم لأنزيم البييتالاكتاماز و يعود ذلك لبعد حلقتي الفينيل عن حلقة البييتالاكتام.



Diphenicillin (β-lactamase resistant)

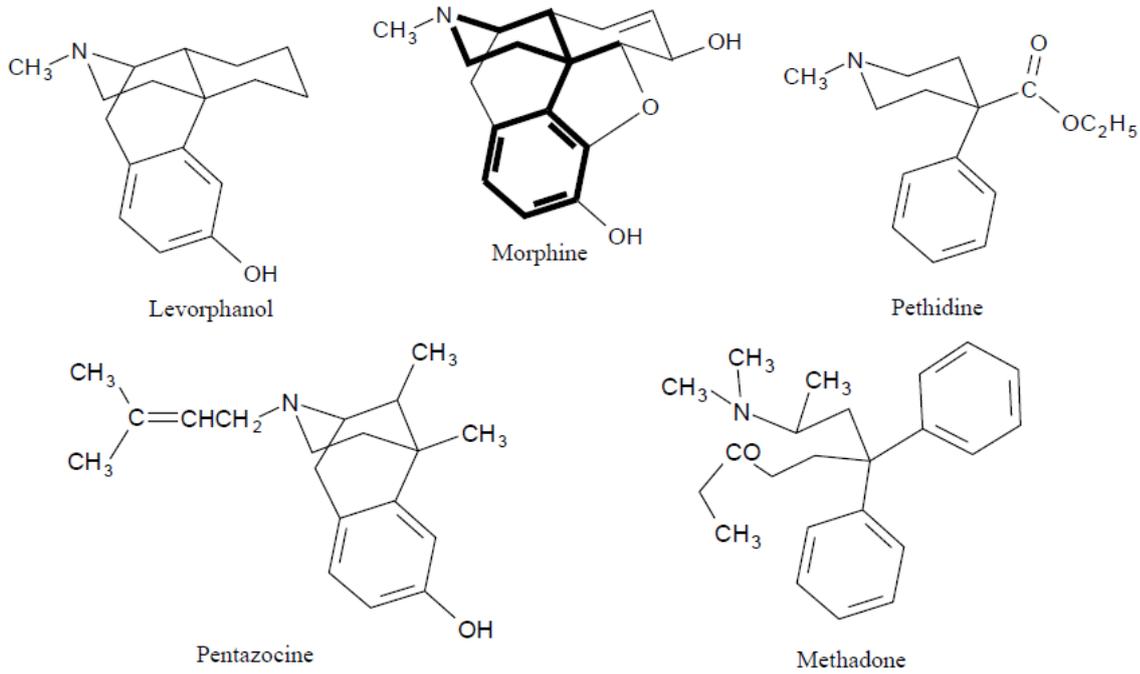


Benzylpenicillin (not β-lactamase resistant)



2-Phenylbenzylpenicillin (not β-lactamase resistant)

تملك معظم المركبات الطبيعية ذات الفعالية الدوائية بنية معقدة بحيث أنه من الصعب جداً و من غير المجدي اقتصادياً اصطناعها على مجال واسع، كما تملك في معظمها آثار جانبية عديدة. بما أن العديد من هذه المركبات تحوي في بنيتها عدة حلقات فقد تم إجراء عدة دراسات حول علاقة البنية بالتأثير لهذه المركبات بقصد تحديد الجزء من البنية الكيميائية الذي تعود له الفعالية الحيوية (pharmacophore) من جهة و الجزء غير المهم من البنية و ذلك بقصد تبسيط البنية الكيميائية للمركب وجعل اصطناعه أكثر سهولة و مردوداً. المثال النموذجي لهذه الحالة يتمثل في تطوير الأدوية المشتقة من المورفين حيث يملك المورفين تأثيراً قوياً في تسكين الآلام و لكن بنيته الكيميائية معقدة جداً.



بنتيجة الدراسات تمكنا من تحديد الجزء من البنية الذي تعود له الفعالية و بناءً عليه تم تحضير مجموعة من المشابهات البنيوية من أهمها:

الليفورفانول (levorphanol) والذي يعتبر أكثر فعالية من المورفين (كما أنه يسبب الاعتياد) ولكن بنيته الكيميائية معقدة أيضاً.

البيتيدين (pethidine) الذي يملك فعالية أقل من المورفين لكن بنيته الكيميائية أبسط.

البنزازوسين (pentazocine) و هو أقل فعالية وأقل تسبباً للاعتياد و لكنه أقل تعقيداً.

الميتادون (methadone) الذي يملك فعالية تعادل فعالية المورفين دون إحداث تأثير اعتياد قوي كما أن بنيته الكيميائية أبسط بكثير من بنية المورفين.

❖ إدخال متبادلات جديدة Introduction of new substituents:

يؤدي تحضير مشابهات بنيوية جديدة بإدخال متبادلات جديدة على بنية رأس السلسلة إلى الحصول على مشابه بنيوي يملك، في بعض الحالات، خصائص كيميائية و حركية دوائية مختلفة بشدة عن تلك التي يمتلكها رأس السلسلة. فقد يؤدي، على سبيل المثال، إدخال متبادل جديد إلى تغييرات واضحة في الألفة للدسم و التي تؤثر بدورها على انتقال هذا المشابه البنيوي عبر الأغشية الخلوية و السوائل المختلفة الموجودة في الجسم. كما قد يؤدي هذا الإدخال إلى تغيير في شكل الجزيئة و الذي قد يؤثر على ارتباطها بالموقع الهدف. قد يؤدي، إضافة إلى ذلك، وجود مجموعة جديدة إلى إضافة طرق استقلابية جديدة للمشابه

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

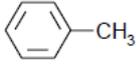
البنوي. هذه التغييرات سوف تؤثر بدورها على خصائص الحركة الدوائية للمشابه البنوي حيث أنه من الممكن أن يتم الحصول على مشابه بنوي يمتلك زيادة أو نقصان في الفعالية و في مدة التأثير و في الثباتية الاستقلابية و في الآثار الجانبية غير المرغوبة و ذلك مقارنةً مع المركب الأساس.

يعتمد اختيار نوع المتبادل على الخصائص التي يقرر فريق التطوير تدعيمها في محاولة للوصول إلى الهدف المطلوب. حيث أن كل متبادل سوف يقوم بنقل خصائصه المميزة إلى المشابه البنوي. بأية حال، من الممكن التعميم حول تأثير إدخال متبادل جديد إلى بنية ما و لكن هناك دائماً عدد من الاستثناءات التي تخالف التوقعات.

سنقوم فيما يلي بدراسة تأثير إدخال عدد من المجموعات الوظيفية كمتبادلات إلى بنية رأس السلسلة.

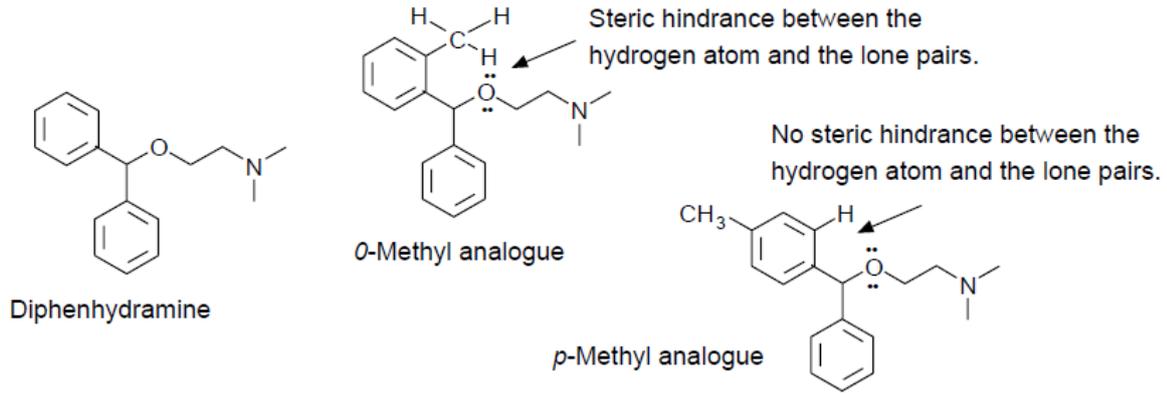
- مجموعات الميثيل Methyl groups:

يزي عادةً، إدخال مجموعات الميثيل ألفة المركبات للدسم و يقلل من انحلاليتها في الماء و الذي يشار إليه بزيادة في قيمة معامل التوزع، كما هو موضح في الجدول التالي.

Compound	Structure	P	Analogue	Structure	P
Benzene		135	Toluene		490
Acetamide	CH ₃ CONH ₂	83	Propionamide	CH ₃ CH ₂ CONH ₂	360
Urea	NH ₂ CONH ₂	15	N-Methylurea	CH ₃ NHCONH ₂	44

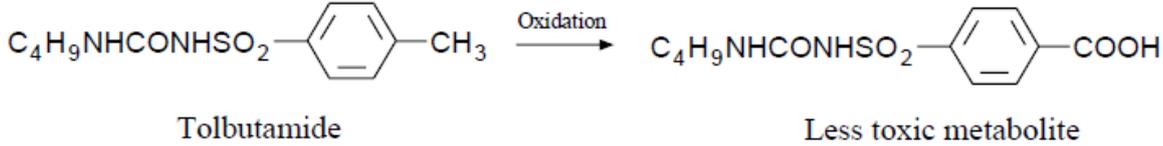
يؤدي إدخال مجموعات الميثيل إلى زيادة في سهولة امتصاص المشابه البنوي عبر الأغشية الخلوية و لكنه يجعل تحرره من هذه الأغشية إلى الأوساط المائية أكثر صعوبة. كما يساعد إدخال مجموعة ميثيل في تحسين الارتباط مع المستقبل و ذلك من خلال ملء الجيب الموجود على الموقع الهدف.

يمكن لإدخال مجموعة الميثيل أن يؤدي لإحداث إعاقات فراغية على بنية المشابه البنوي. وكمثال على ذلك نذكر المشابه البنوي للديفينهيدرامين الحاوي مجموعة ميثيل في الموقع أورثو و الذي لا يملك أي فعالية مضادة للهستامين في حين أن المشابه البنوي الحاوي على مجموعة ميثيل في الموقع بارا أكثر فعالية من الديفينهيدرامين بـ 3,7 مرة.



يمكن لإدخال مجموعة ميثيل أن يملك واحداً من التأثيرات الثلاثة التالية على معدل استقلاب المشابه البنوي. الأول يتمثل في زيادة في معدل الاستقلاب ناجمة عن أكسدة مجموعة الميثيل، الثاني يتمثل أيضاً في زيادة في معدل الاستقلاب ناجمة عن نزع مجموعة الميثيل و ذلك بنقلها إلى مركب آخر، في حين يتمثل التأثير الثالث في انخفاض في معدل الاستقلاب. سنذكر فيما يلي أمثلة عن كل تأثير من التأثيرات الثلاثة السابقة:

1 - يمكن أن يتم استقلاب مجموعة ميثيل مرتبطة مع حلقة عطرية أو بنية أخرى إلى مجموعة حمضية والتي يمكن إخراجها بسهولة أكبر. مثال على ذلك استقلاب التولبوتاميد إلى الحمض الكربوكسيلي المشتق منه و الذي يعتبر أقل سمية منه.



ملاحظة: يوفر إدخال مجموعة ميثيل طريقاً لنزع سمية المركب مما يمكننا من استخدام مركبات رأس السلسلة شديدة السمية.

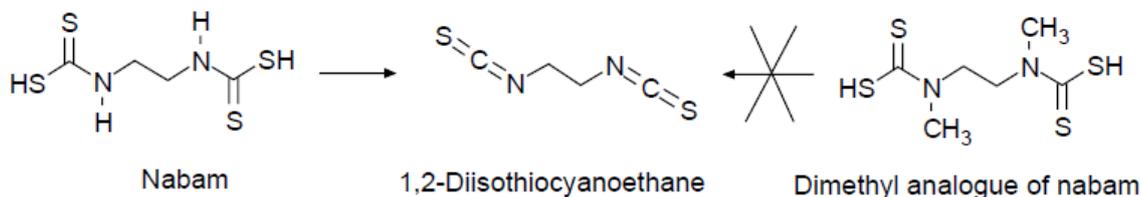
2 - يميل نزع الميثيل للحدوث عندما تكون مجموعة الميثيل مرتبطة مع ذرة أزوت أو كبريت مشحونة بشحنة إيجابية، كما يمكن لأي مجموعة ميثيل مرتبطة مع ذرة كبريت أو أزوت أو أوكسيجين أن تتصرف بطريقة مشابهة.

ملاحظة: عدد من عمليات نقل الميثيل تكون مترافقة عادةً بتأثيرات مسرطنة.

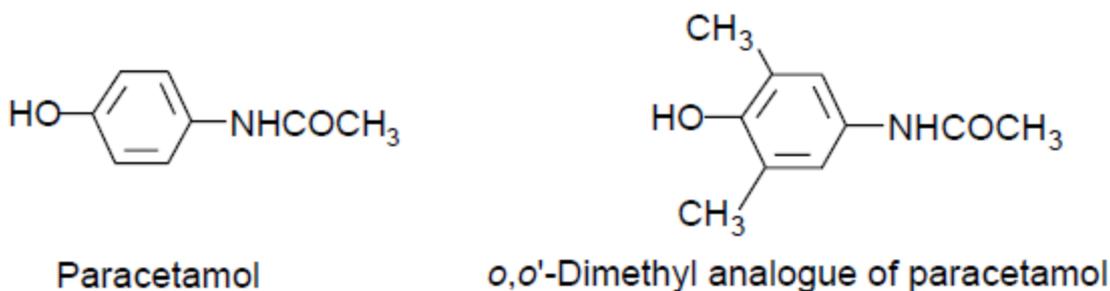
3 - يمكن لمجموعة الميثيل أن تخفض من معدل الاستقلاب لمركب ما بحجب مجموعة فعالة استقلابياً، وبذلك يمنح المشابه البنوي طريقاً استقلابياً أبطأ من تلك الخاصة برأس السلسلة. كمثال على ذلك نذكر مضاد الفطور الزراعي نابام و الذي يعود تأثيره القاتل للفطور إلى استقلابه معطياً الذي

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

ايزوتيو سيانات الفعالة. يؤدي إدخال مجموعة ميثيل على ذرة الأزوت إلى الحصول على المشابه البنيوي عديم الفعالية بسبب عدم إمكانية استقلابه ليتحول إلى الشكل الفعال.



يمكن لإدخال مجموعة ميثيل أن يخفف من الآثار الجانبية للعقار. مثال ذلك نذكر إدخال مجموعة ميثيل (أو مجموعتي ميثيل) في الموقع أورثو بالنسبة لمجموعة الهيدروكسيل الفينولية في بنية الباراسيتامول مما يعطي مشابهاً بنيوية ذات سمية كبدية أقل. يعتقد أن انخفاض السمية الكبدية لهذه المشابهاً البنيوية عائد لوجود مجموعات الميثيل هذه والتي تمنع استقلابه بإضافة مجموعة هيدروكسيل في الموقع أورثو.



يمكن لمجموعات ألكيلية أكبر أن يكون لها تأثيرات مشابهة لتأثيرات مجموعة الميثيل، ولكن بزيادة حجم المجموعة يزداد حب المركب للدسم و سنصل إلى درجة تنخفض عندها انحلالية المركب في الماء بصورة غير عملية. بالنتيجة، معظم المتبادلات المستخدمة تنحصر في مجموعات الميثيل و الإيثيل.

- المجموعات الهالوجينية Halogen groups:

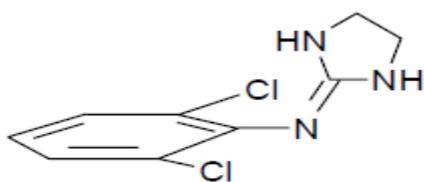
يؤدي إدخال ذرات هالوجين في بنية رأس السلسلة إلى زيادة في ألفة المشابه البنيوي للدسم و بالتالي انحلاله في الماء أقل. بالنتيجة، تستخدم ذرات الهالوجين في تحسين عبور المشابه البنيوي للأغشية الخلوية. تميل العقاقير الهالوجينية إلى التكدس في الأنسجة الدسمة و الذي يعتبر ميزة غير مرغوبة.

تعتمد الفعالية الكيميائية لذرات الهالوجين على كل من مكان ارتباطها مع رأس السلسلة و على طبيعة الهالوجين. تعد مجموعات الهالوجين العطرية أقل فعالية بكثير من مجموعات الهالوجين الأليفاتية، و التي يمكن أن تظهر فعالية كيميائية عالية. يعتبر الرابطة كربون-فلور من أكثر الروابط كربون-هالوجين الأليفاتية قوة و أقلها فعالية، فهو عادةً أقل فعالية من الروابط كربون-هيدروجين الأليفاتية. تعتبر روابط كربون-

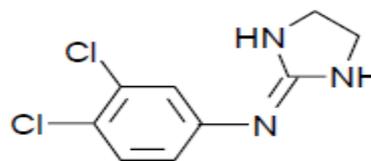
مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

هالوجين الأليفاتية للهالوجينات الأخرى أضعف و بالتالي أكثر فعالية حيث تزداد الفعالية كلما انخفضنا في الجدول الدوري، و هم عادةً أكثر فعالية من الروابط كربون-هيدروجين الأليفاتية. بالنتيجة، أكثر المتبادلات الهالوجينية شيوعاً هي مجموعات الكلور و الفلور العطرية الأقل فعاليةً. على أية حال، قد يؤدي وجود متبادلات معطية للإلكترونات على الحلقة لزيادة في فعاليتها حتى مستويات غير مقبولة. يتم في بعض الحالات استبدال ذرة كلور بمجموعة ثلاثي فلورو الكربون (CF_3) لأن هذه المجموعات تملك حجوماً متشابهة. تفيد هذه المتبادلات في تجنب تشكل مركز شديد الفعالية في المشابه البنوي المتشكل، كما تفيد في إعاقة أي ارتباط محتمل مع الموقع و الذي ينتج عنه آثار جانبية غير مرغوبة. على سبيل المثال يؤدي إدخال مجموعة بروم الأكثر فعالية إلى تصرف العقار كعامل مؤلئ.

يعتمد التغير في شدة الفعالية الناتج عن إدخال هالوجين أو مجموعة تحوي هالوجين كمتبادل، على موقع المتبادل في الجزيئة. و كمثال على ذلك نأخذ الكلوئيدين الذي يتمتع بتأثير خافض للضغط أكثر من مشابهه البنوي الحاوي على ذرتي الكلور في الموقعين ميتا و بارا.



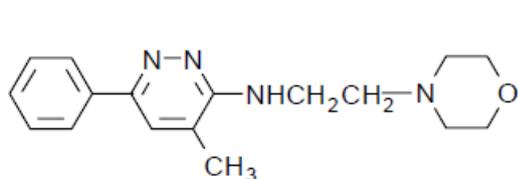
Clonidine $ED_{50} 0.01 \text{ mg kg}^{-1}$



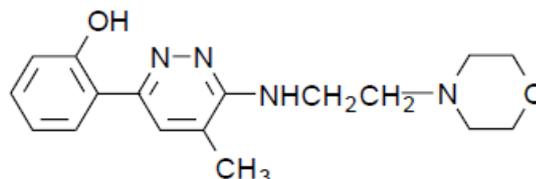
$ED_{50} 3.00 \text{ mg kg}^{-1}$

- مجموعات الهيدروكسيل Hydroxy groups:

يؤدي إدخال مجموعات هيدروكسيل في بنية رأس السلسلة إلى زيادة في حب المشابه البنوي للماء و انحلالية أقل في الدم، كما يزود المركب بمركز جديد لتشكيل الروابط الهيدروجينية و التي قد تؤثر على ارتباط المشابه البنوي على الموقع الهدف الخاص به. على سبيل المثال، يرتبط مشابه المينابرين الحاوي مجموعة هيدروكسيل في الموقع أورثو مع المستقبلات الموسكارينية M_1 بشكل أكثر فعالية من الكثير من المشابهات البنوية التي لا تحوي مجموعة الهيدروكسيل تلك.



Minaprine



The *ortho*-hydroxylated analogue

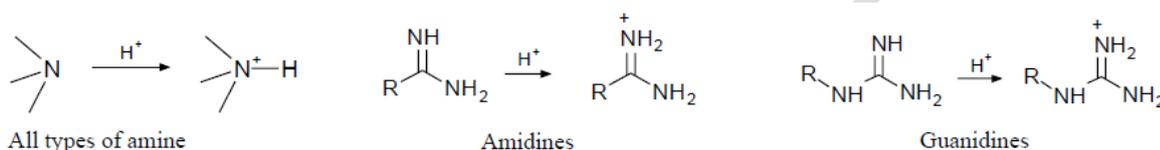
مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

يؤدي إدخال مجموعة هيدروكسيل إلى تشكيل مركز يمكن أن يلعب دوراً قاتلاً للجراثيم في حالة المجموعات الفينولية، أو قد يعطي تأثيراً مخبلاً في حالة الأغوال.

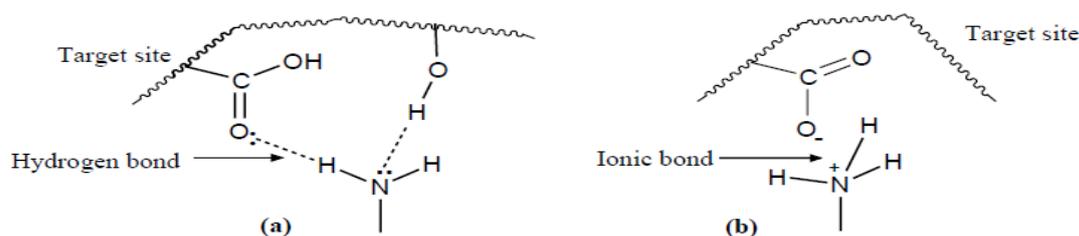
على أية حال، يمنح إضافة مجموعة هيدروكسيل المشابه البنيوي طريقتاً استقلابيةً إضافيةً و التي يمكن الاستفادة منها إما كطريقة لنزع السمية أو لمنع العقار من الوصول إلى هدفه.

- الزمر الأساسية Basic groups:

الزمر الأساسية الموجودة عادةً في العقاقير هي الأمينات، بما في ذلك بعض الحلقات الحاوية ذرات أزوت و الأميديينات و الغوانيديينات. يمكن لجميع هذه المجموعات الأساسية تشكيل أملاح في الأوساط الحيوية. بالنتيجة، سيؤدي إدخال هذه المجموعات الأساسية في بنية رأس السلسلة إلى تشكيل مشابهات بنيوية أقل حباً للدم و أكثر انحلالية في الماء. أي أنه كلما كان المشابه البنيوي أكثر أساسيةً، كلما كان أكثر ميلاً لتشكيل الأملاح و أقل ميلاً للانتقال عبر الأغشية الخلوية الدسمة.



يمكن لإدخال مجموعة أساسية أن يؤدي لزيادة ارتباط المشابه البنيوي مع هدفه و ذلك نتيجة لتشكل روابط هيدروجينية بين الهدف و المجموعة الأساسية. بأية حال، تعود الفعالية الدوائية لعدد من العقاقير الحاوية مجموعات أساسية إلى تشكيل أملاح و إلى تقوية الارتباط مع الهدف و الناتج عن الروابط الشاردية بين العقار و الهدف.



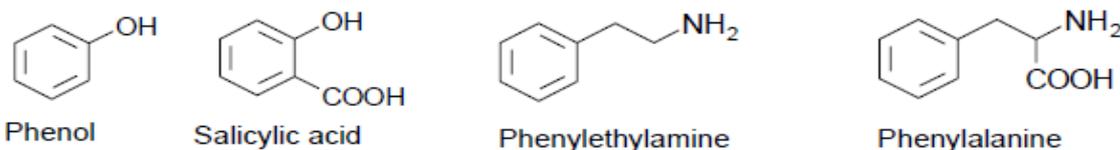
مثلاً، يعتقد أن العديد من المخدرات الموضعية يتم نقلها إلى موقع التأثير بشكلها الحر وهناك تتحول إلى أملاحها التي ترتبط مع المستقبل المناسب معطية تأثيرها المخدر.

ملاحظة: يتم عادةً تجنب إدخال مجموعة أمين عطرية في بنية رأس السلسلة لأن الأمينات العطرية تكون غالباً سامة جداً و مسرطنة.

- مجموعات الحموض الكربوكسيلية و الفوسفورية Carboxylic and sulphonic acid groups

يتمثل تأثير إدخال مجموعة حمضية إلى بنية رأس السلسلة في تشكيل مشابهاً بنوية ذات انحلالية أعلى في الماء و انحلالية أقل في الدم. يمكن لزيادة الانحلالية في الماء أن تدعم في الوسط الحيوي بتشكيل أملاح لهذه الحموض. عموماً، يؤدي إدخال مجموعات حمضية كربوكسيلية و سلفونية إلى إنتاج مشابهاً بنوية أكثر قابلية للانطراح من الجسم.

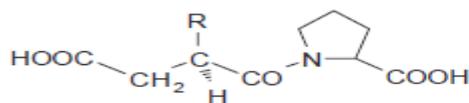
ينتج إدخال هذه المجموعات الحمضية في بنية رأس سلسلة صغير الحجم مشابهاً بنوية تملك فعالية حيوية مختلفة جداً عن فعالية رأس السلسلة أو أنها قد لا تملك أي فعالية حيوية. حيث يؤدي، على سبيل المثال، إدخال مجموعة كربوكسيل حمضية في بنية الفينول، الذي يعتبر معقم شديد السمية، إلى الحصول على حمض الصفصاف الذي يستخدم كمضاد التهاب أقل سمية من الفينول. بشكل مشابه، يؤدي إدخال مجموعة حمضية كربوكسيلية إلى بنية فينيل إيثيل أمين الذي يعتبر مقلد ودي، إلى الحصول على الحمض الأميني فينيل ألانين الذي لا يملك أي تأثير مقلد ودي.



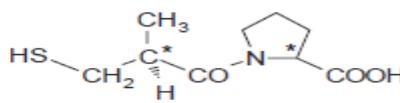
من الواضح أن إدخال مجموعة حمضية في بنية رأس سلسلة ضخم يسبب تأثيراً أقل بكثير على الفعالية الدوائية مما لو كان رأس السلسلة صغير الحجم. لا تملك المجموعات الحمضية السلفونية، عادةً، أية تأثيرات على الفعالية الحيوية و لكنها تساهم في زيادة معدل إطراح المشابه البنوي من الجسم.

- التيولات و السولفيدات و مجموعات كبريتية أخرى:

لا يتم عادةً إدخال مجموعات السولفيد و التيول في بنية رأس السلسلة خلال دراسات علاقة البنية بالتأثير و ذلك بسبب سهولة استقلابها بالأوكسدة. مع ذلك، يتم إضافة التيولات إلى بنية رأس السلسلة إذا كان الهدف من دراسة علاقة البنية بالتأثير هو تحسين القدرة على تشكيل معقدات مع المعادن. من الأمثلة على ذلك نأخذ الكابتوبريل المستخدم كخافض ضغط و الذي تم تطويره انطلاقاً من كاربوكسي اسيل برولين و ذلك باستبدال مجموعة الكربوكسيل الطرفية بمجموعة تيول و هي أفضل بكثير لتشكيل معقدات مع المعادن من مجموعة الكاربوكسيل.



Carboxyacetylprolines



Captopril

❖ تغيير متبادلات موجودة أصلاً على رأس السلسلة:

يمكن الحصول على مشابهات بنيوية لرأس السلسلة باستبدال متبادلات موجودة مسبقاً في بنية رأس السلسلة بمتبادلات أخرى، و يعتمد اختيارنا للمتبادل على الأهداف المرجوة من التغيير. يتم هذا النوع من التغيير عادةً بالاعتماد على مبدأ الايزوستيرات (isosteres).

الايزوستيرات هي مجموعات وظيفية مختلفة تظهر خصائص فيزيائية و كيميائية متشابهة جداً وبالنتيجة فإنها تظهر، عادةً، خصائص فارماكوديناميكية و حركية دوائية متشابهة جداً.

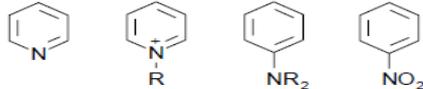
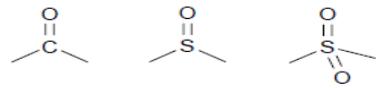
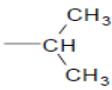
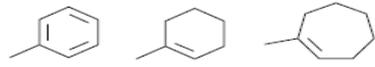
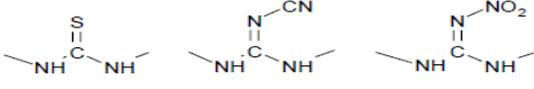
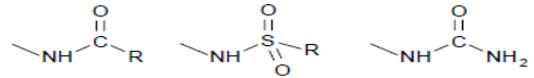
يؤدي، بمعنى آخر، استبدال متبادل ما بأحد ايزوستيراته إلى الحصول على المشابه البنيوي الأكثر شبهاً برأس السلسلة من حيث الفعالية مما لو تم استبداله بمتبادل آخر بشكل عشوائي.

يبقى، مع ذلك، للحظ دور هنا و قد نحصل على مشابه بنيوي ذو فعالية مختلفة تماماً عن فعالية رأس السلسلة نتيجة استبدال متبادل بأحد ايزوستيراته.

يعود التعريف الأساسي للايزوستيرات الكلاسيكية للعالم Erlenmeyer الذي قال بأنها عبارة عن مجموعة من الذرات أو الشوارد أو الجزيئات التي تملك طبقات الكترونية خارجية متطابقة.

تم حالياً توسيع هذا التعريف ليشمل المجموعات الوظيفية التي تعطي مركبات تملك، في بعض الأحيان، فعاليات حيوية متشابهة.

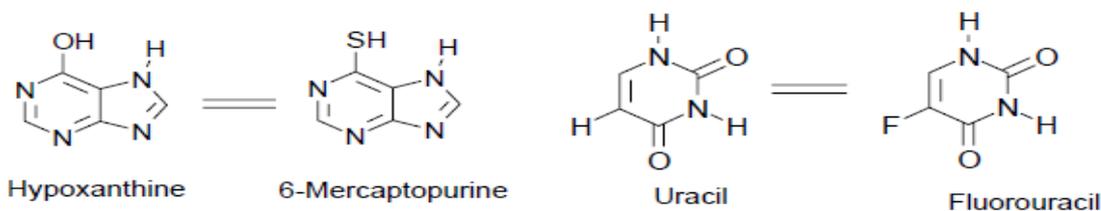
يتم الإشارة عادةً لهذه المجموعات بمصطلح الايزوستيرات الحيوية (Bioisosteres) و ذلك لتميزها عن الايزوستيرات التقليدية.

Classical Isosteres	Bioisosteres
-CH ₃ , -NH ₂ , -OH, -F, -Cl.	
-Cl, -SH -PH ₂	
-Br, Isopropyl 	
-CH ₂ -, -NH-, -O-, -S-	
-COCH ₂ R, -CONHR, -COOR, -COSR	
-HC=, -N=	
In rings: -CH=CH-, -S-	
-O-, -S-, -CH ₂ -, -NH-	
-CH=, -N-	

تم اكتشاف عدد كبير من العقاقير نتيجة التبادل بين الايزوستيرات و الايزوستيرات الحيوية.

أمثلة:

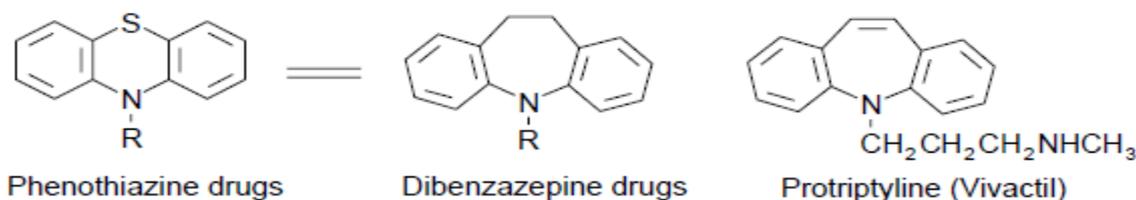
استبدال مجموعة الهيدروكسيل في مركب الهيوكزانثين بمجموعة ثيول مما أعطى مركب مضاد للسرطان هو 6-ميركابتوبورين، في حين أن استبدال الهيدروجين الموجود في الموقع رقم 5 من حلقة اليوراسيل بذرة فلور أعطى الفلورويوراسيل المستخدم كعامل مضاد للسرطان أيضاً.



لا يؤدي استبدال متبادل بأحد ايزوستيراته، بالضرورة، إلى الحصول دوماً على مشابه بنيوي يملك نفس الفعالية الحيوية لرأس السلسلة.

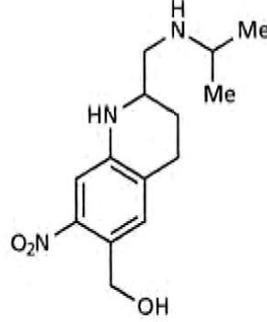
مثال:

يعطي استبدال الكبريت في الفينوتيازينات، ذات الفعالية المضادة للدهان، بمجموعة -CH₂-CH₂- أو بمجموعة -CH=CH- البنزوديازيبينات التي تملك فعالية مضادة للاكتئاب.



تصميم الأوكسامنيكين

The design of oxamniquine



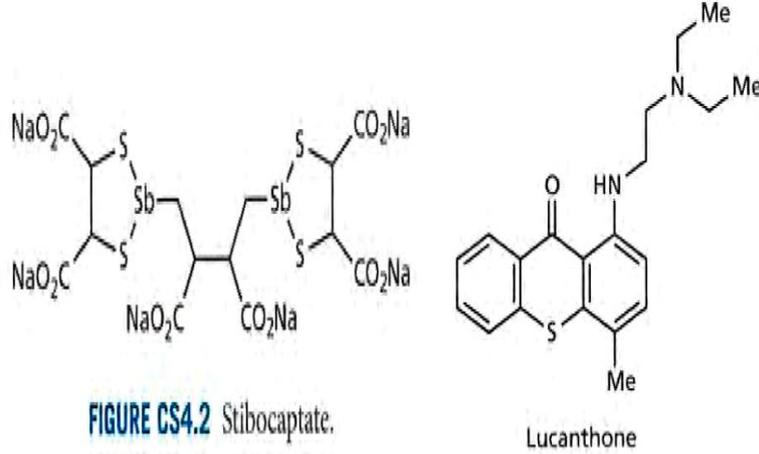
إن تطوير هذا الدواء من قبل Pfizer هو مثال رائع لاستخدام استراتيجيات تقليدية في تطوير دواء حيث الهدف الجزيئي غير معروف.

يستخدم الأوكسامنيكين في معالجة داء البلهارسيا schistosomiasis و الذي يأتي بعد الملاريا في وبائيته حيث يصاب به 200 مليون شخص في العالم ويسبب حوالي 500 ألف وفاة سنوياً. تسبب الإصابات البولية سرطان في المثانة في حين أن الإصابة المعوية تسبب لأضرار كبدية.

منشقات الجسم schistosoma عبارة عن ديدان مسطحة يشاهد في المياه الراكدة يدخل من الجلد إلى العضلات على شكل يرقات و التي تتطور إلى الدودة البالغة. تنتج الانثى البيوض التي تحتجز ضمن الأعضاء مؤدية لالتهابات و مرض مزمن ينتهي بالوفاة غالباً. هناك ثلاث انواع من هذه الديدان:

- *S. mansoni*
- *S. haematobium*
- *S. Japonicum*

الدواء الوحيد الذي كان متوفراً لعلاج البلهارسيا في الستينات من القرن الماضي كان اللوكانتون Lucanthone و الـ-stibocaptate.



ستيبيوكابتات غير فعال فموياً و له آثار سامة كما أنه يتطلب نظام تجريع متكرر. أما لوكانتون فله مشاكل عدة من أهمها :

- آثار جانبية سامة على القلب و CNS.

- آثار جانبية كالإقياء و الغثيان.

- يتطلب نظام تجريع متكرر حيث يعطي 3-5مرات باليوم.

- يؤثر على بعض أنواع البلهارسيا فقط.

في عام 1964 قامت Pfizer بإطلاق مشروع تطوير دواء فعال فموياً وآمن مع نظام جرعة واحدة وضد كل أنواع البلهارسيا وقد قاد ذلك لاكتشاف الأوكسامينيكين الذي حقق كل الأهداف باستثناء التأثير على شفاء كل أنواع البلهارسيا. لقد تم اختيار اللوكانتون كمركب رأس السلسلة كونه فعال فموياً وقد تم أخذ القرار بالتجريب بعملية تبسيط البنية لمعرفة ما إذا كان النظام ثلاثي الحلقة ضرورياً فعلاً:

1- تم إزالة الحلقة العطرية وتم الحفاظ على الفعالية.

2- تم أزيلت الحلقة الثانية وتم الحفاظ على الفعالية أيضاً.

3- عند تبديل SH بذرة كلور زادت الفعالية وتم الحصول على مركب ميراسان الذي يحتفظ بالحلقة

العطرية اليمينية و زمرتي ميتيل وبيتا أمينو إيتيل أمينو في موقع بارا.

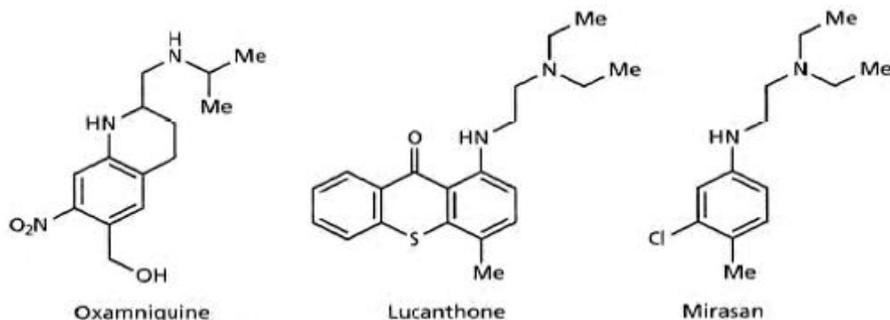


FIGURE CS4.1 Oxamniquine, lucanthone and mirasan.

هذا المركب (ميراسان) فعال ضد الطفيلي عند فئران التجربة لكنه بقي عديم الفعالية عند البشر. وبالتالي اعتمد كراس سلسلة للحصول على مركب فعال عند البشر.

المحاكمة المنطقية التالية بنيت على أساس أن سلسلة بيتا امينوإيثيل أمينو مهمة لربط المركب في موقع التأثير كما يجب أن تأخذ تموضع فراغي خاص بهدف الحصول على التأثير الفعال. هذا التموضع وحيد من بين تموضعات فراغية محتملة لمركب مرن مثل الميراسان و هذا يدل أن هناك احتمالية قليلة في أن يأخذ المركب التموضع الفراغي الضروري في أي وقت. ولذلك تمت المحاكمة على أساس تقليل الامكانيات المحتملة عن طريق استراتيجية تصليب البنية rigidification:

تم التصليب على مرحلتين:

المرحلة الأولى: متمثلة بالمركب I حيث تم تصليب جزء من السلسلة الجانبية ضمن الحلقة. هذا المركب أبدى زيادة معتبرة في الفعالية لكن بقي عديم الفعالية عند الإنسان ولكنه أبدى فعالية لدى القرود. لذلك قرر زيادة عملية التصليب.

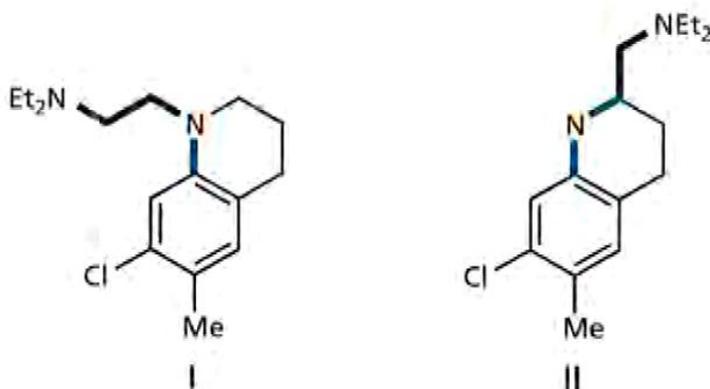


FIGURE CS4.3 Bicyclic structures I and II (restricted bonds in colour).

المرحلة الثانية: الآن تم تغيير بنية المركب بشكل ملحوظ عن الميراسان و تم الحصول على المركب II الذي أبدى زيادة إضافية في الفعالية و تم استمرار الدراسة عليه. في مثل هذه الحالة, ينصح بالتأكد فيما إذا كانت النتائج السابقة المتعلقة بالميراسان لا تزال صحيحة. على سبيل المثال, هل لا يزال واجبا أن تكون مجموعة الكلورو في الموقع أورثو بالنسبة لمجموعة الميثيل؟ هل يمكن استبدال مجموعة الكلورو بشيء آخر؟ قد تكون بنى جديدة مناسبة لموقع الارتباط بشكل مختلف بعض الشيء عن المركب الأصل.

لذلك, تم تعديل البنية II بتغيير المتبادلات ونماذج المتبادلات على الحلقة العطرية, وبتغيير متبادلات الألكيل على مجموعات الأمينو. وقد تم توسيع السلاسل أيضا للبحث عن مجالات الارتباط الأفضل.

وجد بالمحصلة:

- نموذج المتبادل بالحلقة العطرية يجب أن يحافظ عليه كما هو للحصول على الفعالية المطلوبة, وأي تعديل على هذه المواقع يفسد الفعالية كون هذا النموذج يضع المجموعة المسؤولة عن الارتباط في مكانها المطلوب.

- استبدال الكلور بمجموعة أكثر كهرسلبية يدعم الفعالية (أفضل مجموعة هي NO₂) حيث أن ذلك يفقر الحلقة العطرية من الإلكترونات مما يؤثر على أساسية ذرة النتروجين ضمن الحلقة مما يغير من قيمة pKa المركب ويقلل من تشرده و يزيد من امتصاصية المركب عبر الخلايا.

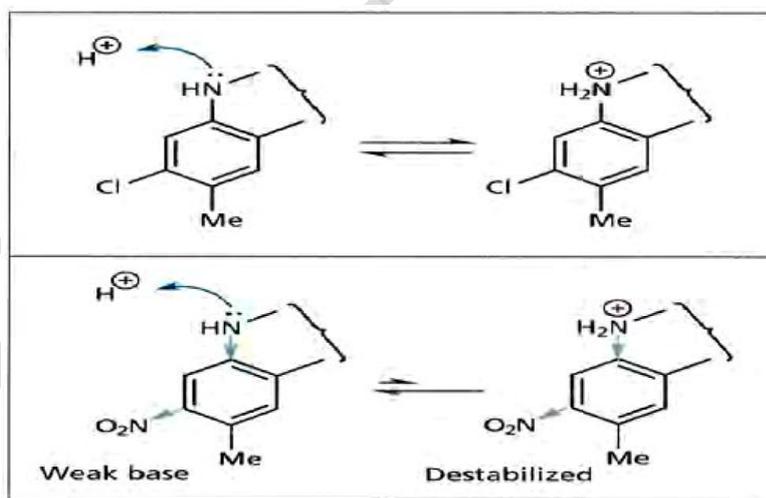


FIGURE CS4.4 Effect of aromatic substituents on pK_a.

- أفضل فعالية عندما تكون مجموعة الأمين على السلسلة الجانبية من النمط النثوي.

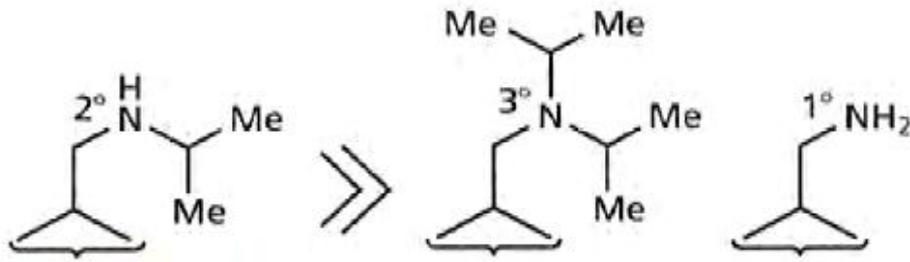


FIGURE CS4.5 Relative activity of amino side chains.

- إن مجموعة الألكيل على هذا النتروجين يمكن أن تتم زيادتها إلى أربع وحدات كربون مع زيادة مماثلة في الفعالية. أما السلاسل الأطول أدت إلى إنقاص الفعالية (بسبب الإعاقة الفراغية).

- إن استبدال مجموعة الألكيل R بمجموعة أسيل R-C=O (أي تحويل الأمين إلى أميد) يؤدي إلى فقدان الفعالية أي إنه يجب التأكيد على أهمية وجود الأزوت ضمن أمين (ارتباطه شاردي مع موقع التثبيت وعند تحويله لأميد فقد الارتباط الشاردي).

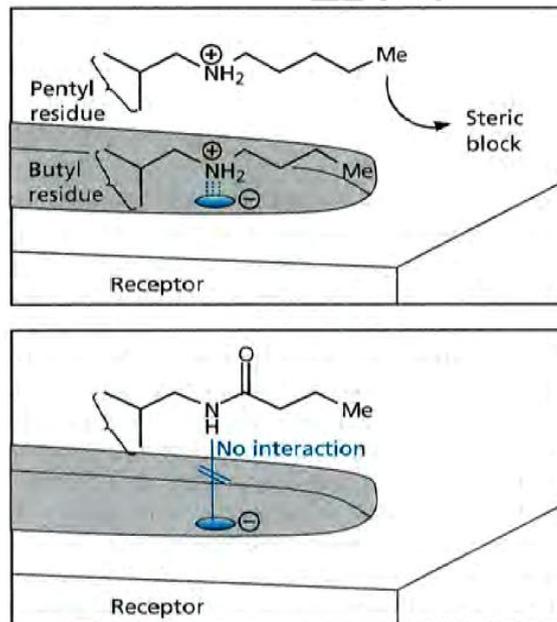


FIGURE CS4.6 Proposed ionic binding interaction.

- إن تفرع سلسلة الألكيل قد زاد من الفعالية لأن التفرع يزيد من تفاعلات فاندر فالس بالمنطقة المحبة للدهن من موقع الارتباط كما أن محبة الدهن ستزيد من الامتصاصية.

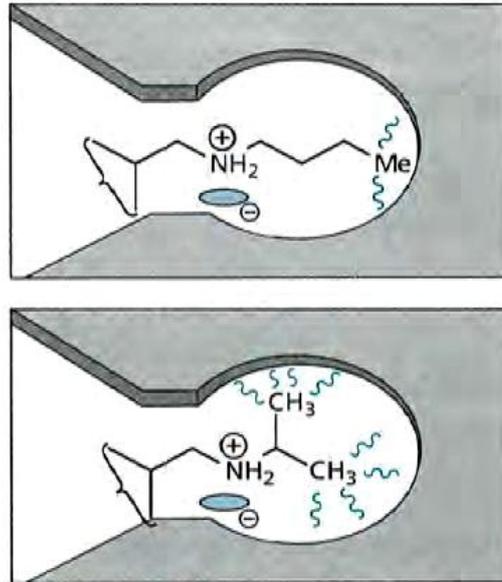


FIGURE CS4.7 Branching of the alkyl chain.

- وضع ميتيل على السلسلة الجانبية يلغي الفعالية تماما كون هذه الزمرة معيقة مقارنة مع البروتون الصغير مما يعيق السلسلة الجانبية من أخذ موقعها المناسب للارتباط.

- إضافة زمر ميتيلين CH_2 أيضا يلغي الفعالية بسبب ابتعاد المجموعات الرابطة عن موقع الارتباط الأمثل.

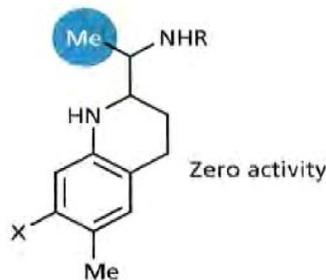


FIGURE CS4.8 Addition of a methyl group.

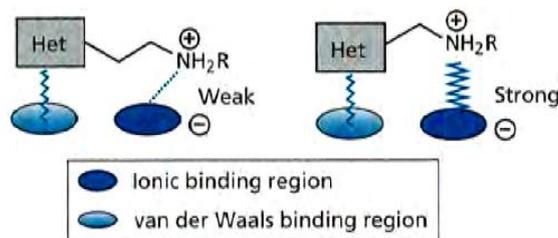


FIGURE CS4.9 Effect of extension of the side chain.

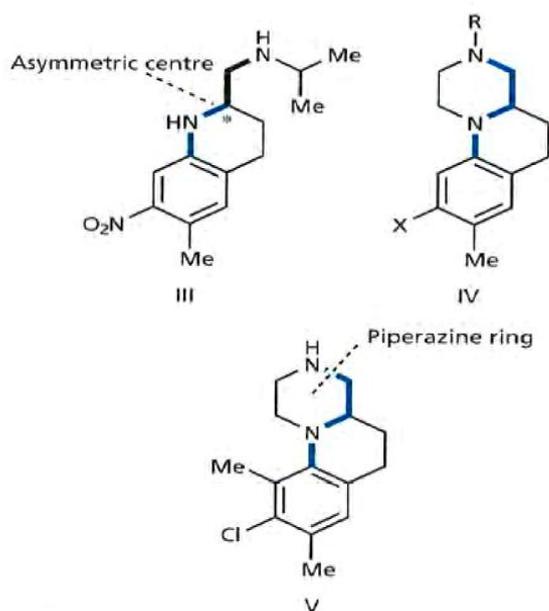
مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

بعد كل هذه التجارب وجد أن أفضل مركب هو III والذي يملك موقع عدم تناظر مما يجعلنا نتوقع أن أحد المصاوغين enantiomer هو الأكثر فعالية.

لذلك تم تصنيع البنية IV وهنا تكون السلسلة الجانبية بكاملها مدمجة ضمن حلقة مما يعني زيادة التصليب وتقليل التموضعات الفراغية المحتملة و هنا تبين أن الفعالية الجيدة ما زالت موجودة.

وهنا تم إجراء متبادلات على الحلقة العطرية وتبين أن وجود الكلور هو أفضل من النترو (على عكس النتيجة السابقة) والذي يمكن أن يوجد في أي من الموقعين اورتو بالنسبة للميثيل. وهنا يجب التأكيد على ان المتبادل الأفضل بالنسبة لبنية ما لا يعني بالضرورة أنه الأفضل بالنسبة لبنية أخرى و لعل انخفاض خاصة سحب الالكترونات بالنسبة للبنية الجديدة أكثر مناسبة للامتصاص.

إن إضافة زمرة ميثيل إضافية على المركب IV أعطت المركب V مما أدى لزيادة الفعالية بثلاثة أضعاف عن المركب III و السبب هو تفاعل بين الميثيل و حلقة البيرازين مما أدى لتموضع فراغي أفضل.



ورغم ذلك اعتمدت البنية III لتطوير الدواء بسبب التأثيرات الجانبية السمية وصعوبة التصنيع للمركب V.

لقد تبين من دراسات الاستقلاب أن الميثيل في الموقع بارا يتأكسد داخل العضوية إلى CH₂-OH وهذا ضروري للفعالية حيث من الممكن أن زمرة الهيدروكسيل تشترك برابطة هيدروجينية مع موقع الارتباط لدى الهدف أي ان المركب III يتصرف كطليعة دواء. ولذلك تم وضع زمرة هيدروكسي ميثيلين بدلاً عن الميثيل وتم الحصول على الأوكسامنيكين الذي تم تسويقه عام 1975 وهو فعال كجرعة واحدة لعلاج منشقات الجسم المانسونية و يتميز بآثار جانبية قليلة كالدوار و الصداع و التي تدوم لعدة ساعات فقط.

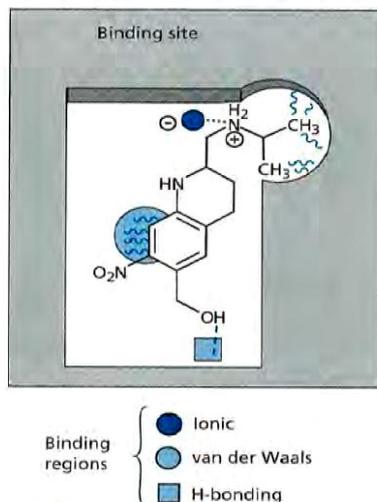


FIGURE CS4.11 Proposed binding interactions for oxamniquine to a binding site.

آلية التأثير

يثبط الأوكسامنيكين لـ DNA الخلايا لدى المنشقات. يتم في البداية تفعيل المركب بواسطة أنزيم سلفوترانسفيراز الموجود في خلايا الطفيلي ولا يوجد لدى الثدييات. حالما يرتبط أوكسامنيكين بالأنزيم فإن مجموعة الهيدروكسيل تتحول إلى إيستر كبريتيني و الذي يغادر بسهولة المركب و يؤدي لتفكك المركب الذي يتم بمساعدة النتروجين في الموقع para و إن البنية الناتجة تعتبر عامل مؤكلل لـ DNA خلايا الطفيلي مما يمنع تضاعفه. أي ان موقع ارتباط الأوكسامنيكين هو الموقع الفعال لأنزيم سلفوترانسفيراز.

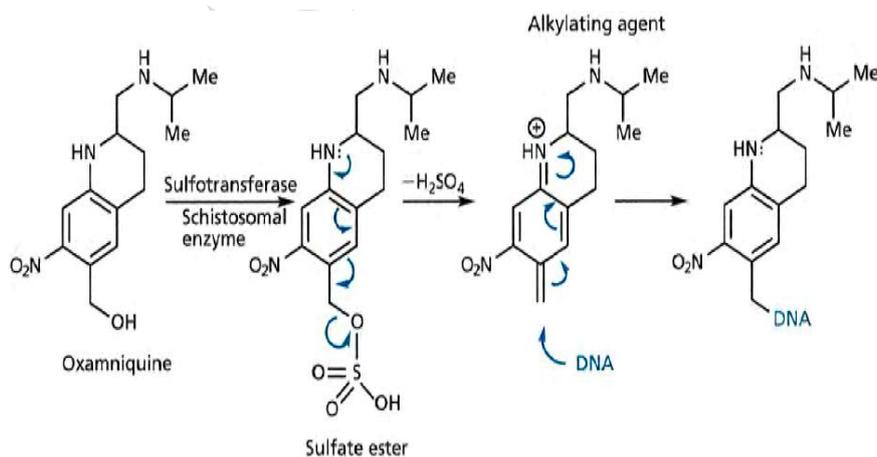


FIGURE CS4.12 Mechanism by which oxamniquine might dissociate to form an alkylating agent.

الاصطناع

نلاحظ أن اصطناع الاوكسامنيكين يبدأ من الكينولين quinoline و من ثم تفاعل كلورة انتقائية و تفاعل استبدال نكليوفيلي و هدرجة و نترجة و فصل للمماكبين و أكسدة جراثومية بالترتيب.

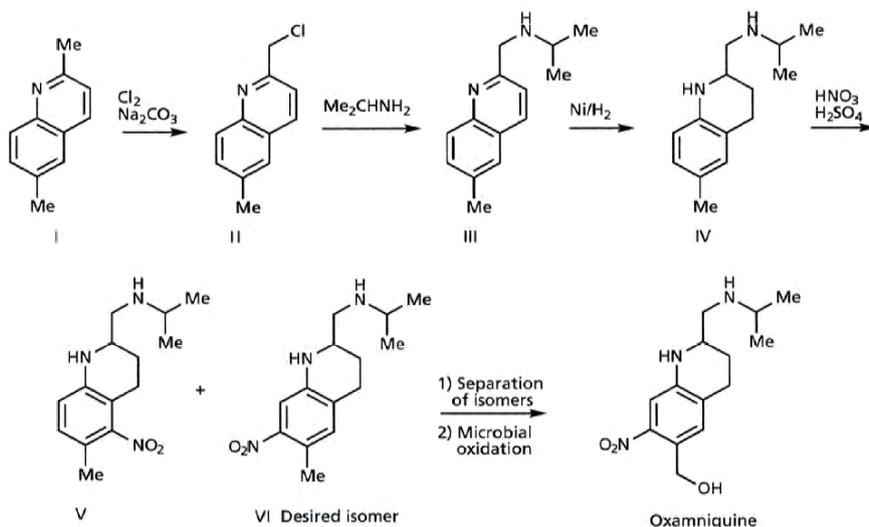


FIGURE 1 Synthesis of oxamniquine.

مركبات أخرى لعلاج البلهارسيا

إن معرفة الدور المفصلي لمجموعة هيدروكسي ميثيلين قد أدى لإجراء أبحاث جديدة على كل من اللوكانتون والميراسان. لقد تبين ان اللوكانتون يستقلب في العضوية لمستقلبه المدعو Hycanthon الذي يتصرف كطليعة دواء كما في الاوكسامنيكين و قد ظل الهيكانون مستخدماً في العلاج رغم تاثيراته الجانبية المشابهة للوكانتون حتى تم إبداله بالأوكسامنيكين. اما مستقلب الميراسان فإنه لم يستخدم سريرياً و على ما يبدو أن عدم فعالية الميراسان عند القرود تعود لمقاومته للأكسدة.

البرازيكوانتيل يستخدم في بريطانيا و هو فعال ضد كل أنواع منشقات الجسم إلا أن ثمنه المرتفع مقارنة مع الأوكسامنيكين يقلل من استخدامه في الدول الفقيرة.

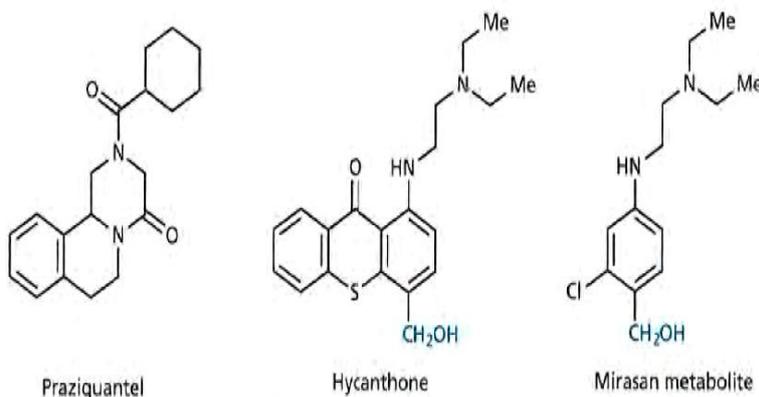


FIGURE CS4.13 Hycanthon and praziquantel.

أمثلة حول فعالية الدواء ومواقع الاستهداف الأكثر شيوعاً

❖ مقدمة:

يوجد تنوع كبير في فعالية الأدوية ومواقع تأثيرها. تعتبر الأغلفة الحيوية وجدران الأحياء الدقيقة والأنزيمات والمستقبلات والحموض النووية والفيروسات من أكثر مواقع الاستهداف شيوعاً. سنقوم فيما يلي بدراسة البنى الكيميائية وبعض الخطوط الرئيسية لبعض المركبات الدوائية التي تستهدف هذه المواقع، كما سنقوم بشرح بعض الخطط العامة المعتمدة لاكتشاف المركبات رأس السلسلة التي تستهدف هذه المواقع.

1- الأدوية التي تستهدف الأغشية والجدران الخلوية:

تصنف الخلايا إلى حقيقيات النوى (*Eukaryotes*) وطلايعيات النوى (*Prokaryotes*). يمتلك كلا الصنفين السابقين غشاءً يفصل الوسط داخل الخلية (*Intracellular*) عن الوسط خارج الخلية (*Extracellular*) يدعى الغشاء البلازمي (*cytoplasmic or plasma membrane*). يمكن للغشاء البلازمي أن يفصل داخل الخلية إلى عدة أقسام.

يتم حماية الأغشية الرقيقة للخلايا النباتية والجرثومية بغلاف خارجي قاسي يعرف باسم الجدار الخلوي (*cell wall*) ويشار إلى مجموع الغشاء الخلوي وجدار الخلية باسم غلاف الخلية (*cell envelope*).

يمتلك الغشاء البلازمي بنية معقدة تتضمن مستقبلات وأنزيمات وقنوات متعددة تقوم بالوصل بين السائل داخل الخلية وخارجها، كما تسمح هذه القنوات للشوارد والجزيئات الصغيرة بالانتقال بين داخل الخلية وخارجها.

ملاحظة: تطلق تسمية القنوات الشاردية (*Ion channel*) على القنوات التي تكون مهمتها الرئيسية نقل الشوارد بين داخل الخلية وخارجها.

تؤثر غالبية الأدوية على المستقبلات والأنزيمات الموجودة في الغلاف الخلوي حيث يؤثر عدد منها على تركيب الأغشية والجدران الخلوية ويمنع بعضها الآخر تشكلها كما يقوم بعضها بحجب القنوات الشاردية وذلك وفق الآليات التالية:

- تثبيط عمل الأنزيمات والمواد الأخرى في الغشاء الخلوي والتي تتداخل في إنتاج مركبات ضرورية للحفاظ على الغشاء الخلوي.
- تثبيط العمليات المساهمة في تشكل جدار الخلية مسببة تشكل جدار خلية غير مكتمل مما يؤدي إلى فقدان مكونات خلوية أساسية لحياة الخلية وبالتالي موت الخلية.

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

- تشكيل قنوات عبر جدار أو غشاء الخلية مما يزيد في نفوذيتها مؤدياً إلى فقدان مكونات أساسية لحياة الخلية وبالتالي موتها.
- جعل الخلية أكثر نفوذية بتحطيم قطاعات من غشاء الخلية.

تملك جميع الأحياء الدقيقة أغشية بلاسمية متشابهة في الكثير من خصائصها مما يفسر قدرة بعض المركبات الدوائية في التأثير على أصناف مختلفة من الأحياء الدقيقة بآليات متشابهة. يعتبر، على سبيل المثال، مركب الغريزوفولفين مضاد فطري ومضاد حيوي في آن واحد.

بالمقابل، أغشية الخلايا الطبيعية النوى عدد من الخصائص المميزة عن أغشية الخلايا حقيقية النوى وهو ما يجب استغلاله لاكتشاف أدوية جديدة لمعالجة الانتانات الناجمة عن الأحياء الدقيقة.

1-1 - مضادات الفطور (Antifungal agents):

تصيب الانتانات الفطرية، عادةً، الجلد والأغشية المخاطية في الجسم حيث يعتقد بأن الفطور تسبب ضرراً لغشاء الخلية مما يؤدي لفقدان مكونات خلوية أساسية.

تقوم مضادات الفطور بمواجهة هذا الهجوم من خلال نمطين من التأثير: تأثير موقف لنمو الفطور (*fungistatic action*) وتأثير قاتل للفطور (*fungicidal action*).

Class	General structure	Examples
Azoles based on 1,3- diazoles		 Clotrimazole Econazole Sulconazole
Azoles based on 1,2,4-triazoles		 Terconazole Fluconazole
Allylamines		 Naftifine Terbinafine Tolnaftate
Phenols		 Hexylresorcinol Chloroxylenol Clioquinol Ciclopirox

جدول 1 : بعض المركبات المستخدمة كمضادات فطور.

1-1-1- الأزولات (Azoles):

تعتبر الأزولات الفعالة مشتقات لمركبات 1، 3 - إيميذازول أو 1، 2، 4-إيمادازول كما أنها تبدي تأثيرات موقفة لنمو الفطور بتراكيز نانومولية وتأثيرات قاتلة للفطور بتراكيز أعلى (ميكرومولية).

تعتبر الأزولات فعالة تجاه غالبية الفطور التي تصيب الجلد والأغشية المخاطية إضافة إلى فعاليتها تجاه بعض الالتهابات الفطرية الجهازية وبعض أنواع الجراثيم.

يعتقد بأن الأزولات تؤثر من خلال تثبيط أنزيمات سيتوكروم P-450 خاصة المسؤولة عن الاصطناع الحيوي للارغوستيرول (ستيرونيد أساسي يوجد في أغشية الخلية الفطرية). يؤدي ذلك إلى تراكم مركبات 14,α-methylated sterols مثل مركب لانوستيرول، في الغشاء الخلوي. يعتقد بأن هذه الستيرويدات تسبب زيادة في نفوذية الغشاء البلاسمي مما يسمح لمكونات خلوية أساسية بالخروج من الخلية محدثاً أثراً غير قابل للعكس ينتهي بموت الخلية.

تثبط الأزولات، أيضاً، أنزيمات P-450 أو أكسيداز الموجودة عند الثدييات ولكن بتركيز أعلى بكثير من التركيز اللازم لمعالجة الإصابات الفطرية.

أظهرت دراسات علاقة البنية بالتأثير (SAR) بأن وجود حلقة الإيميذازول ذات القلوية الضعيفة أو حلقة 1، 2، 4-التريازول المتبادلة على الموقع N-1 فقط، ضرورية للفعالية الدوائية.

يجب على المتبادل أن يكون محبباً للدم ويملك واحدة أو أكثر من الحلقات الخماسية أو السداسية المرتبطة مع بعضها بسلاسل كربونية بواسطة إيتير أو أمين ثانوي أو إيتير كبريتي.

تملك أكثر المركبات فعالية متبادلات عطرية (اثنين أو ثلاثة) عليها ذرات كلور أو فلور كمتبادلات في المواقع 2، 4، 6 (متبادل وحيد أو أكثر).

تمنح هذه البنى غير القطبية المركبات السابقة ألفة عالية للدم وتزيد من انحلاليتها في الغشاء الخلوي.

1-1-2- الأليل أمينات (Allylamines):

تعتبر الأليل أمينات مشتقات صناعية لمركبات 3-أمينوبروبين محضرة انطلاقاً من مركب *naftifine* حيث تمتلك مجموعة الأليل أمين دوراً أساسياً في فعالية هذه المركبات الدوائية.

يعتقد بأن فعالية هذه المركبات تعود لتثبيطها الأنزيم المسؤول عن أكسدة السكوالين (*squalene*) أثناء الاصطناع الحيوي لمركب الأيرغوستيرول في غشاء الفطر. يؤدي ذلك إلى زيادة في تركيز السكوالين في الغشاء مما يفقده بنيته الطبيعية ويتسبب في فقدان محتويات الخلية.

ملاحظة: يؤثر مركب *Tolnaftate*، على الرغم أنه ليس أليل أمين، بنفس الآلية السابقة.

ملاحظة: تمتلك الأليل أمينات تأثيراً ضعيفاً جداً في تثبيط الاصطناع الحيوي للكوليسترول عند الثدييات.

1-1-3- الفنولات (Phenols):

يوجد عدة عوامل مضادة للفطور ذات بنية فينولية ويعتقد بأنها تؤثر من خلال تدمير أجزاء من الغشاء الخلوي مما يؤدي لفقدان محتويات الخلية وموتها.

ملاحظة: لا تزال الآلية التي تدمر بها الفنولات الغشاء الخلوي غير معروفة.

1-2- العوامل المضادة للجراثيم (Antibacterial agents):

تؤثر المضادات الحيوية، عادةً، إما من خلال جعل الغشاء الخلوي للجراثيم أكثر نفوذية للشوارد الأساسية والجزيئات الصغيرة الأخرى أو من خلال تثبيط اصطناع جدار الخلية.

ينتج في كلا الحالتين السابقتين خللاً في بنية الغلاف الخلوي للجراثيم مسبباً أذية غير قابلة للعكس وهو ما ينتهي بموت الخلية الجرثومية.

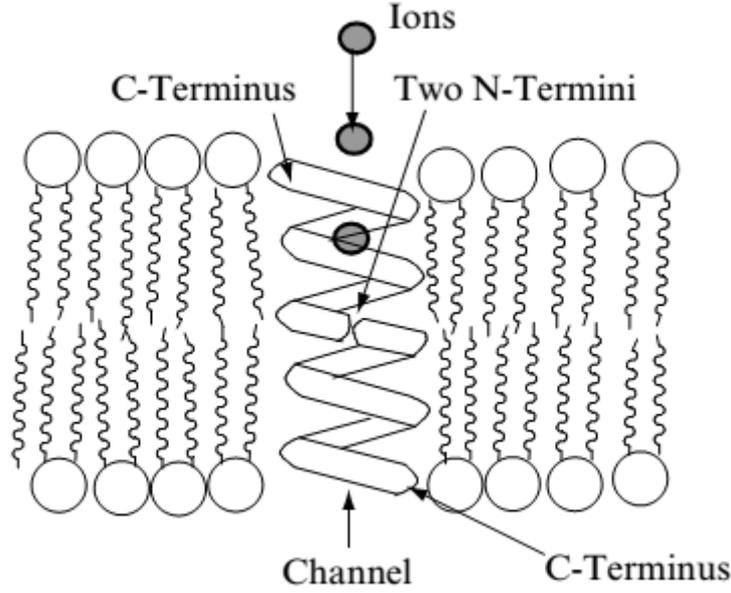
1-2-1- التأثير الناقل للشوارد (Ionophoric antibiotic action):

تعرف حاملات الشوارد (ionophores) بأنها مواد قادرة على اختراق الغشاء وزيادة نفوذته للشوارد حيث تقوم بنقل الشوارد في كلا الاتجاهين عبر الغشاء الخلوي.

تسبب، بالتالي، حاملات الشوارد خفض تركيز شوارد محددة حتى تصبح تراكيزها على جانبي الغشاء متكافئة مما يؤدي في الغالب إلى موت الخلية الجرثومية.

تصنف حاملات الشوارد إلى قنواتية (Channel) و ناقلة (Carrier).

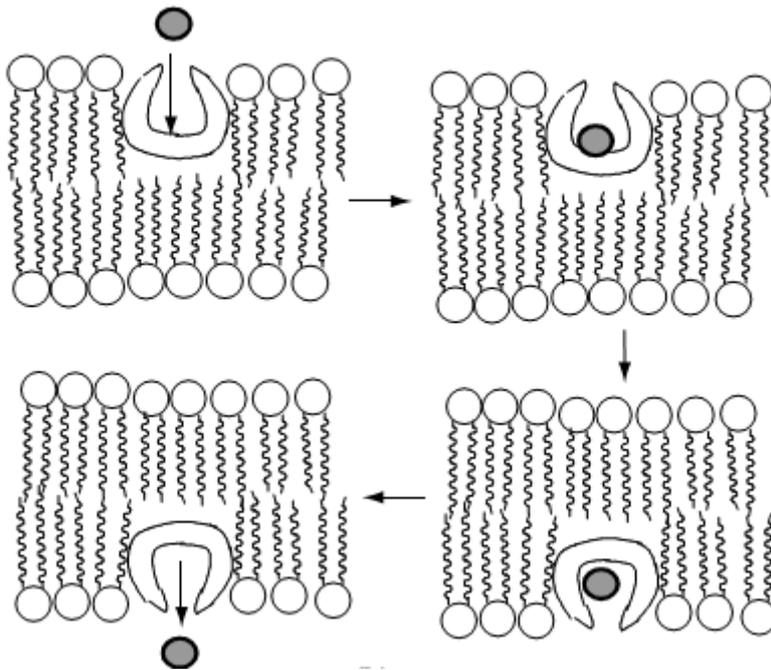
تشكل حاملات الشوارد القنواتية قنوات عبر الغشاء تمر عبرها الشوارد بحسب مدروج التركيز. تعتمد طبيعة القناة على نوع حامل الشوارد حيث تتكون، مثلاً، القناة الناتجة عن Gramicidin A من جزيئتي غراميسيدين، شكل 1.



شكل 1: القناة المنشكلة بواسطة جزيئي غراميسيدين

تقوم حاملات الشوارد الناقلة بالنقاط شاردة على أحد طرفي الغشاء والمرور بها عبره ثم تحريرها في الطرف الآخر من الغشاء، شكل 2.

ملاحظة: تقوم هذه المركبات بنقل شوارد محددة حيث يقوم Valinomycin، مثلاً، بنقل شوارد K^+ ولا يؤثر في شوارد Li^+ و Na^+ .



شكل 2 : مراحل نقل الشوارد بواسطة حاملات الشوارد الناقلة

1-2-2- تثبيط اصطناع الجدار الخلوي (*Cell wall synthesis inhibition*):

يتم تجديد الجدران الخلوية الجرثومية باستمرار نتيجة تخريبها المستمر من قبل الانزيمات الموجودة في الوسط خارج الخلوي.

تؤثر العوامل المضادة للجراثيم (*antibacterial agents*)، التي يشار إليها غالباً باسم المضادات الحيوية (*antibiotics*)، من خلال تثبيط عملية الترميم الحيوية السابقة للجدار الخلوي وذلك في أي مرحلة من مراحل ترميمه.

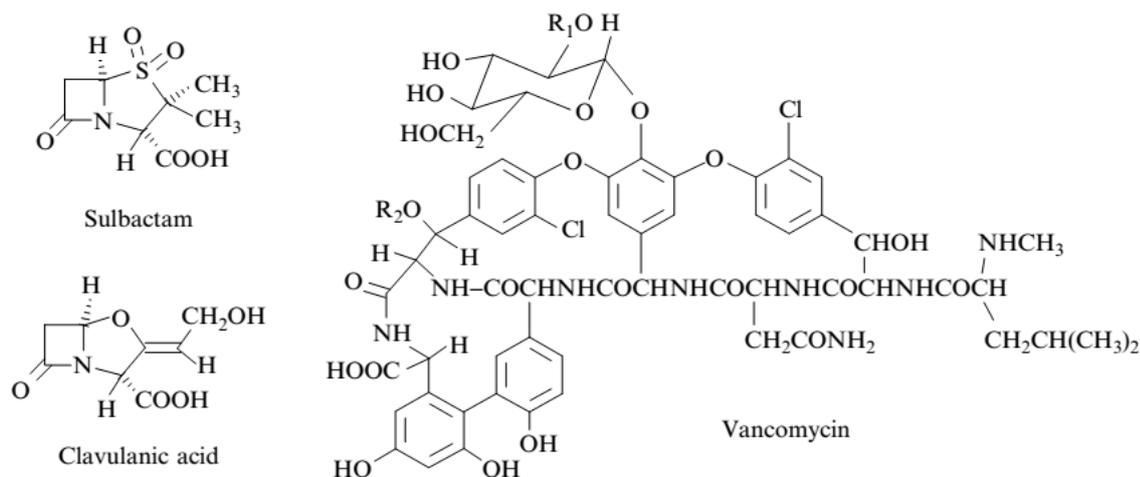
تقوم غالبية الأدوية التي تؤثر وفق الآلية السابقة، إما بتثبيط تشكل الجزيئات الأولية أو تثبيط تشكل سلاسل البيبتيدوغليكان أو تثبيط الارتباط المتصالب للبيبتيدوغليكان، جدول 2.

يوجد حالياً أعداد متزايدة من السلالات الجرثومية المقاومة للمضادات الحيوية وخاصة المنتمية إلى زمرة البيتا لاكتام. تعتبر هذه المقاومة من أهم المشاكل المستقبلية لهذه الأدوية.

تعود فعالية البنسيلينات والسيفالوسبورينات لوجود حلقة البيتا لاكتام في بنيتها الكيميائية ويعتقد بأن السبب الرئيسي في مقاومة بعض السلالات الجرثومية لهذه المركبات يعود إلى قدرتها على حلمة حلقة البيتا لاكتام.

تقوم كل من الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام بإنتاج أنزيمات البتالاكتاماز التي تتوضع في الوسط خارج الخلوي وتكون قادرة على حلمة حلقة البيتا لاكتام الموجودة في بنية المضاد الحيوي.

تقوم بعض الجراثيم إيجابية الغرام بإنتاج أنزيم الأسيلاز الذي يقوم بحلمة الرابط الاميدي الموجود في السلسلة الجانبية في بنية البنسيلين.



شكل 3

2- الأدوية التي تستهدف الأنزيمات:

تعتبر الأنزيمات أهدافاً في غالبية الأحيان عند تصميم دواء جديد حيث يمنح تثبيط الأنزيم طريقة لمنع أو تنظيم التفاعلات الكيميائية التي تحدث في الحالات المرضية.

يتطلب اختيار مركب رأس سلسلة لأنزيم هدف معرفة تفصيلية بالكيمياء الحيوية للحالة المرضية أو استخدام تقنيات حديثة مثل النمذجة الجزيئية والكيمياء التشاركية.

يتوسط الأنزيم، في الحالة المرضية، حدوث عمليات لا تتم في الحالة الطبيعية وتعتبر هذه الميزة من أهم الميزات التي يمكن استغلالها لاستهداف الأنزيمات. يدل ذلك، أيضاً، على أن تثبيط الأنزيم الفعال في الحالة المرضية لا يؤثر على فعاليته في الحالة الطبيعية.

تقسم مثبطات الأنزيمات إلى مثبطات عكوسة وغير عكوسة. تميل المثبطات العكوسة إلى الارتباط مع الأنزيم بروابط كهربائية ساكنة أو روابط هيدروجينية أو روابط فاندر فالس كما تميل لتشكيل حالة توازن مع الأنزيم.

ملاحظة: يرتبط عدد قليل من مثبطات الأنزيم العكوسة مع الأنزيم بروابط تشاركية ضعيفة وتعتبر هذه الحالة استثناءً.

ترتبط المثبطات غير العكوسة مع الأنزيم بروابط تشاركية قوية.

ملاحظة: لا يحتاج المثبط أن يرتبط إلى الموقع الفعال للأنزيم ليثبط عمل هذا الأنزيم.

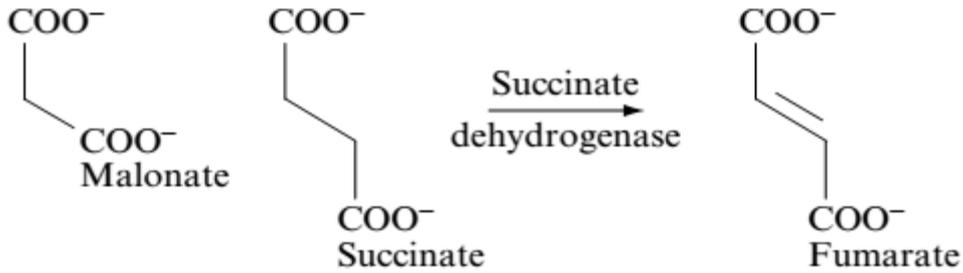
1-2- المثبطات العكوسة (Reversible Inhibitors):

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

المثبطات العكوسة هي مثبطات تشكل حالة توازن في ارتباطها مع الأنزيم الهدف. يعتمد التأثير المثبط للمثبطات العكوسة على الوقت بشكل كبير لأن استنزاف الجزء غير المرتبط من المثبط والموجود بجوار مكان التأثير نتيجةً للعمليات الطبيعية في الجسم (استقلاب، إخراج) سيؤدي إلى انزياح التوازن باتجاه فك الارتباط بين الأنزيم والمثبط. تكون المثبطات العكوسة فعالة خلال فترة زمنية محددة فقط.

تصنف غالبية المثبطات العكوسة إلى:

- **مثبطات تنافسية (Competitive Inhibitors):** ترتبط ارتباطاً عكوساً إلى نفس موقع ارتباط الركيزة مع الأنزيم. يحدث، بالتالي، تنافس بين المثبط والركيزة على الارتباط مع الموقع الفعال للأنزيم ويعود ذلك غالباً إلى التشابه البنوي بين المثبط والركيزة.



شكل 4: يفسر التشابه البنوي بين المالونات والسوكسينات قدرة المالونات على تثبيط سكسينات ديهيدروجيناز

ملاحظة: يتم الاعتماد على البنية الكيميائية للركيزة كأساس لتصميم أدوية جديدة مثبطة لهذا الموقع.

- **مثبطات غير تنافسية (Non-competitive Inhibitors):** ترتبط إلى موقع تفارغي على الأنزيم (غير موقع ارتباط الركيزة). لا يؤدي هذا الارتباط، في التثبيط غير التنافسي النقي (pure)، إلى أي تأثير على ارتباط الركيزة مع الأنزيم ولكن، في أغلب الحالات، يحدث تغيرات بنيوية نتيجة ارتباط المثبط غير التنافسي مع الأنزيم مسببةً تغير في قدرة الركيزة على الارتباط مع الأنزيم وهو ما يعرف بالتثبيط غير التنافسي المختلط (mixed).

ملاحظة: لا يمكن في هذه الحالة الاعتماد على بنية الركيزة من أجل تصميم مثبطات جديدة للأنزيم.

- **مثبطات لا تنافسية (Uncompetitive Inhibitors):** تشكل معقد مع معقد ركازة - أنزيم مما يمنع الركازة من القيام بتأثيرها الطبيعي على الأنزيم.

2-2- التثبيط غير العكوس (Irreversible Inhibition):

ترتبط هذه المثبطات إلى الأنزيم بروابط قوية (تشاركية أو لا تشاركية) لكن الجسم يقوم بتعويض النقص في الانزيمات المثبطة وذلك باصطناع أنزيمات جديدة مما يؤدي إلى استمرار قيامها بدورها بعد فترة من الزمن.

تصنف هذه المثبطات إلى:

- **مثبطات موجهة إلى الموقع الفعال (Active Site Directed Inhibitors):** تعرف بأنها

مركبات ترتبط مباشرة أو بجوار الموقع الفعال للأنزيم حيث تتشكل روابط تشاركية قوية مع المجموعات الوظيفية الموجودة في الموقع الفعال أو القريبة منه.

ملاحظة: تكون غالبية هذه المجموعات الوظيفية محبة للنواة مما يجعل إدخال مجموعات محبة للالكترونات في بنية الركيزة إحدى الطرق الأساسية لتطوير مثبطات جديدة أو تحسين فعالية المثبطات المعروفة، جدول 3.

Nucleophilic group of enzyme (E)	Electrophilic group	Product
E-NH ₂	Anhydrides RCOOCOR Ketones > C = O	Amides RCONH-E Imines > C = N - E
E-COOH	Arenesulphonyl halides RSO ₂ X Epoxides 	Arenesulphonamides RSO ₂ NH-E Hydroxyesters RCH(OH)CH ₂ CO ₂ -E
E-OH	α-Haloacetates X-CH ₂ CO ₂ ⁻ Phosphoryl halides (RO) ₂ PO(X) Carbamates RNHCOOR	Half esters ⁻ O ₂ CCHCO ₂ -E Phosphates (RO) ₂ OPO-E Carbamates RNHCOO-E
E-SH	α-Haloesters X-CH ₂ CO ₂ R α-Haloacetates X-CH ₂ CO ₂ ⁻ Epoxides 	Sulphides ROCOCH ₂ -S-E Sulphides ROCOCH ₂ -S-E Hydroxy sulphides RCH(OH)CH ₂ -S-E

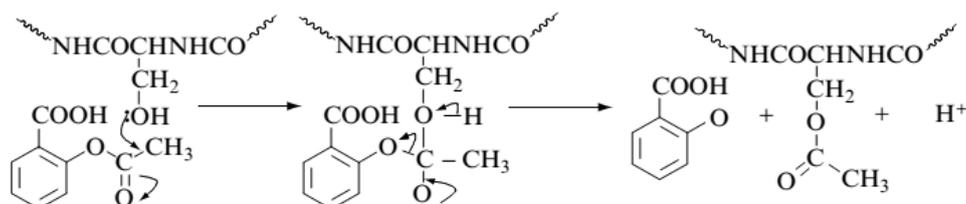
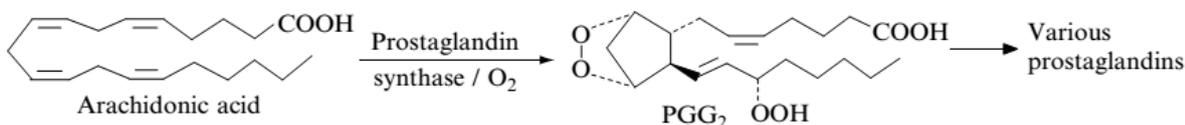
جدول 3: أمثلة حول المجموعات الوظيفية المحبة للالكترونات المستخدمة في إنتاج مثبطات موجهة إلى الموقع الفعال

تم، مع ذلك، تطوير واكتشاف غالبية المثبطات الموجهة إلى موقع التأثير والمستخدم سريرياً في أيامنا هذه باستخدام طرق أخرى غير الطريقة السابقة حيث تم فيما بعد اكتشاف آلية تأثيرها.

تم، على سبيل المثال، استخدام الاسبرين لأول مرة في نهاية القرن التاسع عشر كخافض حرارة ثم تم لاحقاً اكتشاف أنه يؤثر من خلال تثبيط غير عكوس لأنزيم بروتاغلاندين سنتيتاز (سيكلووكسيجيناز) والذي

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

يتوسط تحول حمض الأراشيدونيك إلى PGG_2 والذي يعتبر مصدراً لأنواع أخرى من البروستاغلاندينات، شكل 5.



شكل 5 : الاصطناع الحيوي للبروستاغلاندين

افتترضت التجارب العملية أن الاسيرين يؤثر من خلال أسيلة مجموعات الهيدروكسيل في السيرين الموجود في الموقع الفعال للأنزيم بآلية نقل الاستر.

- المثبطات الانتحارية (*Suicide Inhibitors*): تعرف أيضاً باسم K_{cat} أو المثبطات المعتمدة

على آلية غير عكوسة (*Irreversible Mechanism Based Inhibitors, IMBIs*).

تعتبر هذه المركبات مثبطات غير عكوسة وتكون غالباً مشابهات بنيوية للركيزة الطبيعية للأنزيم.

يرتبط المثبط إلى الموقع الفعال للأنزيم حيث يقوم الأنزيم بتأثيره على المثبط ويعدل بنيته الكيميائية

معطياً مجموعة فعالة ترتبط بشكل غير عكوس مع الأنزيم مشكلةً معقد أنزيم-مثبط ثابت.

يمكن للتفاعل الأخير أن يتم بمشاركة أو بدون مشاركة المجموعات الوظيفية الموجودة في الموقع

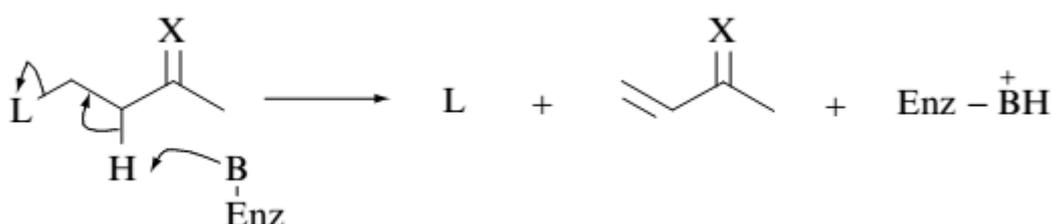
الفعال.

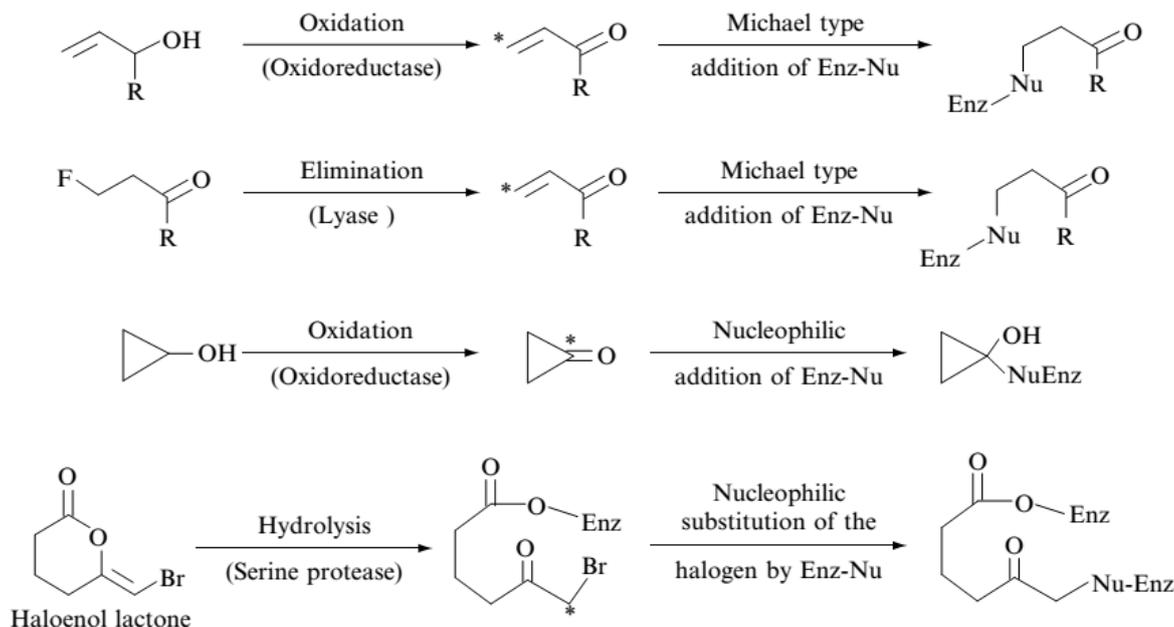
يدل، ما سبق، على أن المثبطات الانتحارية تكون نوعية جداً في تأثيرها لأن تفعيلها يتم بواسطة أنزيم

محدد. تؤدي هذه النوعية إلى انخفاض سمية هذه المثبطات.

يوجد عدد كبير من البنى المختلفة التي تشكل مصدراً لمجموعات محبة للإلكترونات في المثبطات

الانتحارية، شكل 6.



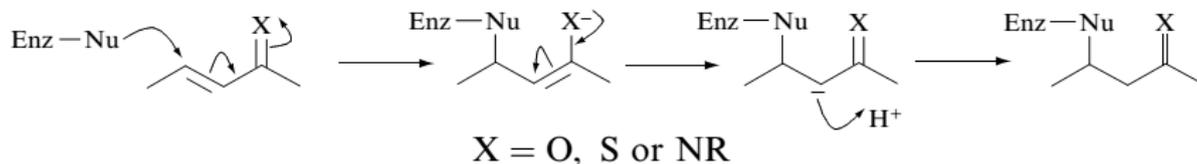


شكل 6 : أمثلة لبعض التفاعلات التي تعطي مراكز محبة للالكترونات في المثبطات الانتحارية

تتحول هذه البنى إلى مجموعات محبة للالكترونات عندما يكون المركب الحاوي لها عبارة عن ركازة للإنزيم.

تكون هذه المجموعات المحبة للالكترونات، غالباً، بشكل مركبات كربونيلية غير مشبعة في الموقع α و β لمجموعة الكربونيل أو بشكل إيمينات والتي يتم الحصول عليها بتفاعل معاكس لتفاعل إضافة ميكائيل والذي يتم في الموقع الفعال للإنزيم.

تتفاعل مركبات الكربونيل غير مشبعة في الموقع α و β و الإيمينات السابقة وفق تفاعل إضافة ميكائيل مع المجموعات المحبة للنواة (Nu)، مثل OH السيرين أو SH السيستئين أو ω -NH₂ الليزين والتي تكون موجودة غالباً في الموقع الفعال للإنزيم.



3-2- مثبطات الحالة الانتقالية (Transition State Inhibitors):

تتحول الركازة بفعل أنزيم بتوسط تفاعل ما إلى منتج عبر سلسلة من الحالات الانتقالية التي ترتبط بدورها إلى الموقع الفعال للإنزيم وبالتالي يتوجب عليها أن تمتلك بنية كيميائية ملائمة لبنية الموقع الفعال.

تم، بناءً على ذلك، افتراض أن المركبات ذات البنى الكيميائية المشابهة لبنية الحالات الانتقالية يمكن لها الارتباط مع الموقع الفعال للأنزيم مما يؤهلها لأن تكون مثبتات لهذا الأنزيم.

تدعى المركبات التي تحقق الصفات السابقة باسم مثبتات الحالة الانتقالية ويمكن أن يكون ارتباطها عكوساً أو غير عكوس.

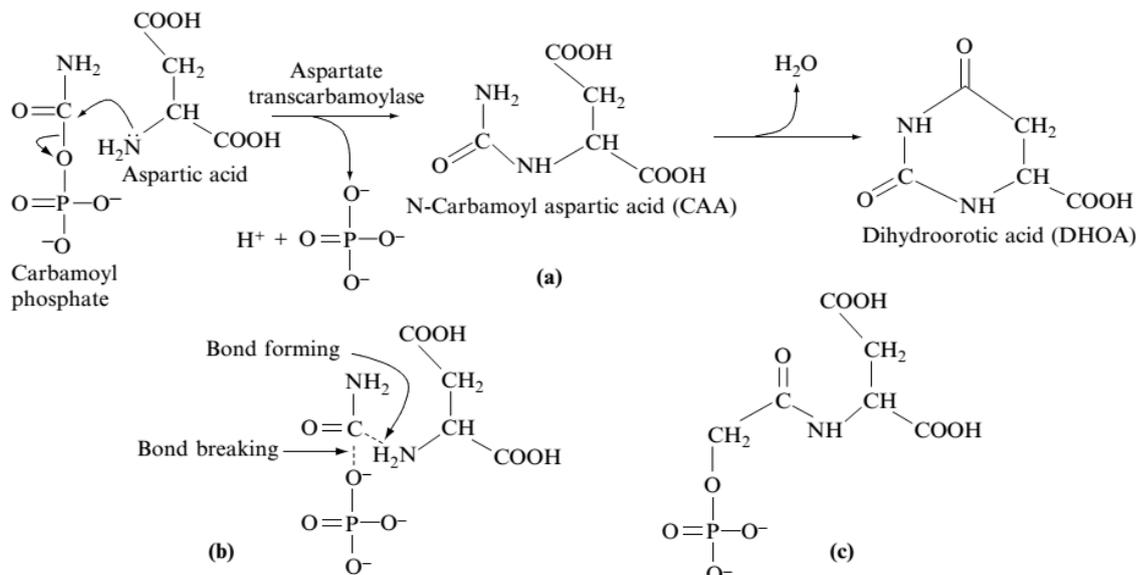
يمكن استنتاج البنية الكيميائية للحالات الانتقالية باستخدام الكيمياء التقليدية وفهم آلية التأثير كما يمكن توقع الشكل الفراغي لهذه البنى باستخدام الحاسوب. يتم استخدام هذه المعلومات كنقطة انطلاق لتصميم مثبت الحالة الانتقالية.

تم، على سبيل المثال، في بدايات الخمسينيات من القرن الماضي، ملاحظة أن الجرذان التي تملك سرطان كبد تستهلك كميات من اليوراسيل لتشكيل DNA أكبر من تلك المستهلكة من قبل الجرذان ذات الكبد السليم.

تتضمن المرحلة الأولى من الاصطناع الحيوي للبيريميدينيات تفاعل تكاثف لحمض الاسبارتيك مع فوسفات الكاربامويل معطية مركب N-كاربامويل حمض الاسبارتيك وهو تفاعل يتوسطه أنزيم أسبارتات ترانس كاربامويلاز، شكل 7 (a).

تم اقتراح آلية للتفاعل السابق تتلخص بحدوث فقد للفوسفات متزامن مع مهاجمة مجموعة الأمينو المحبة للالكترونات والموجودة في حمض الأسبارتيك لمجموعة الكربونيل الموجودة في مركب فوسفات الكاربامويل، شكل 7 (b).

تم، بناءً على ما سبق، اقتراح مركب N-PhosphonoAcetyl-L-Aspartate (PALA) كدواء لمعالجة السرطانات وذلك اعتماداً على التشابه بين بنيته وبنية الحالة الانتقالية الضرورية للاصطناع الحيوي للبيريميدينيات.



شكل 7 : الاصطناع الحيوي للبيريميدينات وبنية PALA.

تبين تجريبياً أن مركب PALA يرتبط مع الأنزيم بقوة أكبر بألف مرة من قوة ارتباط الركيزة الطبيعية لهذا الأنزيم كما أظهر فعالية في معالجة عدد من السرطانات عند الجرذان.

3- الأدوية التي تستهدف المستقبلات:

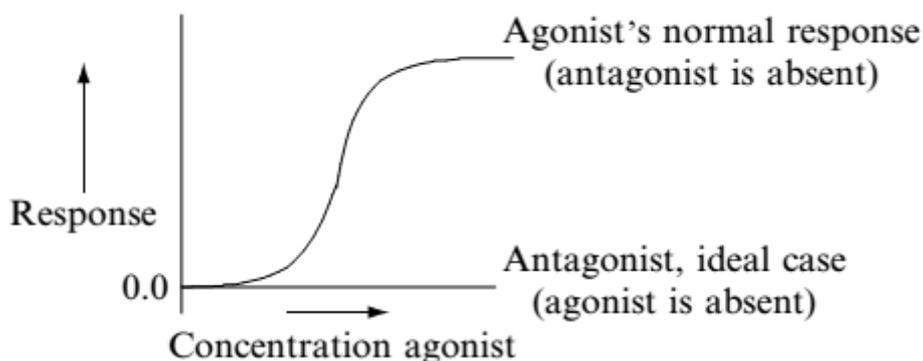
يؤدي ارتباط دواء مع مستقبل إلى تثبيط أو تحريض هذا المستقبل مما يؤدي لظهور الاستجابة الفيزيولوجية المميزة لهذا الدواء.

تدعى الأدوية التي ترتبط إلى مستقبل ما محرزةً استجابة مشابهة لتلك الناتجة عن الربيطة (اللجين) داخلية المنشأ باسم الشادات (*agonists*) في حين تدعى الأدوية التي ترتبط مع المستقبل دون أن تحرض أي استجابة باسم الحاصرات (*antagonists*).

يمكن للفيروسات والجراثيم والتوكسينات الارتباط مع مستقبلات في أنسجة محددة مسببة حدوث تأثيرات غير مرغوبة.

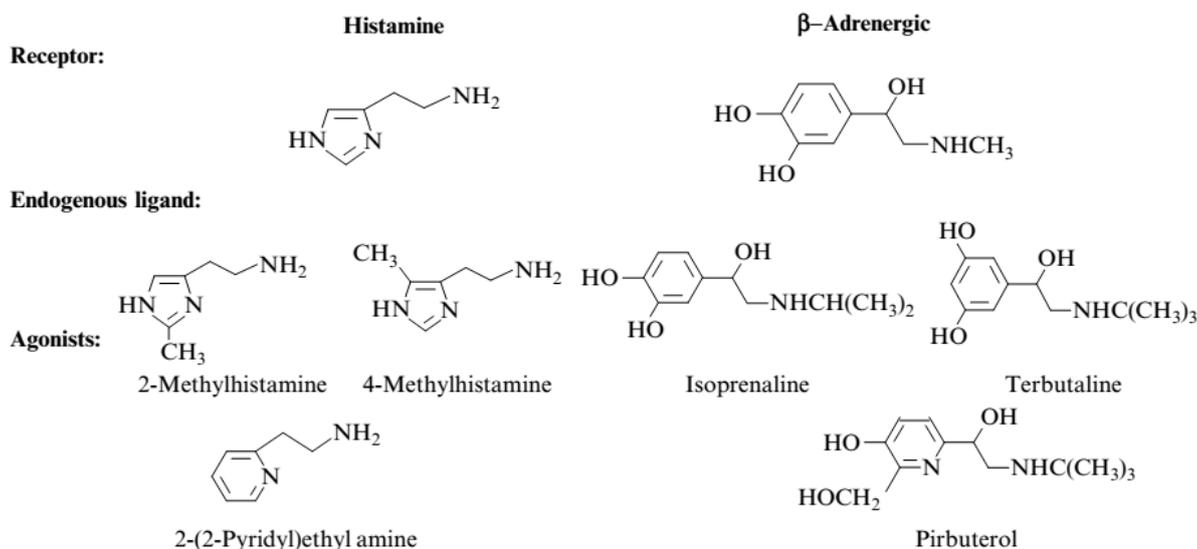
1-3- الشادات (*Agonists*):

يزداد التأثير الناتج عن شاد ما بازدياد تركيزه حتى الوصول إلى الاستجابة القصوى وعندها لا تتغير الاستجابة بازدياد تركيز الشاد، شكل 8.



شكل 8 : تأثير الشاد المثالي في استجابة المستقبل

تملك الشادات، غالباً بنية كيميائية مشابهة لبنية الربيطات داخلية المنشأ، شكل 9.



شكل 9 : أمثلة حول البنية الكيميائية للشادات لعدد من المستقبلات الشائعة

تعتبر، بناءً على ذلك، البنية الكيميائية للربيطات داخلية المنشأ أو بنية الجزء الحامل للفعالية فيها نقطة الانطلاق الأساسية لتصميم شادات جديدة. يتم الحصول على المعلومات السابقة بدراسة ارتباط الربيطة داخلية المنشأ مع المستقبل باستخدام تقنيات تصوير البنية البلورية بالأشعة السينية والرنين النووي المغناطيسي والنمذجة الجزيئية.

ملاحظة: يجب التأكيد هنا على أن عدد من الشادات يملك بنى كيميائية لا تشبه البنية الكيميائية للربيطات داخلية المنشأ.

تعتبر المقاربة الأكثر شيوعاً المستخدمة لتصميم أدوية جديدة فعالة على مستقبل ما هي اصطناع واستقصاء فعالية سلسلة من المركبات التي تمتلك بنى كيميائية مشابهة لبنية مركبات معروفة بقدرتها

على الارتباط مع المستقبل أو مشابهة لبنية ربيطات داخلية المنشأ أو الجزء الحامل للفعالية لهذه الربيطات، جدول 4.

Structure	Activity		Structure	Activity	
	Cat blood pressure	Frog heart		Cat blood pressure	Frog heart
$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ Acetylcholine	1	1	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)_2$	50	50
$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+\text{H}_2\text{CH}_3$	500	500	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+\text{H}_3$	2000	40 000
$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	2000	10 000	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{P}^+(\text{CH}_3)_3$	13	12
$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_3)_2$	50	96			

جدول 4 : سلسلة من المركبات النموذجية المستخدمة في البحث عن شادات جديدة للناقل العصبي أسيتيل كولين. تعطى الفعالية بشكل النسبة المولية اللازمة لإعطاء نفس الدرجة من الفعالية مثل الاستيل كولين.

تعتبر هذه المقاربة مثلاً لاستخدام دراسة علاقة البنية بالتأثير حيث أنها تعتمد على مبدأ أن الشاد الجديد من المحتمل أن يكون فعالاً إذا ضم في بنيته الكيميائية نفس المجموعات الوظيفية اللازمة للارتباط مع المستقبل وإذا كان مشابهاً لبنية الربيطة داخلية المنشأ.

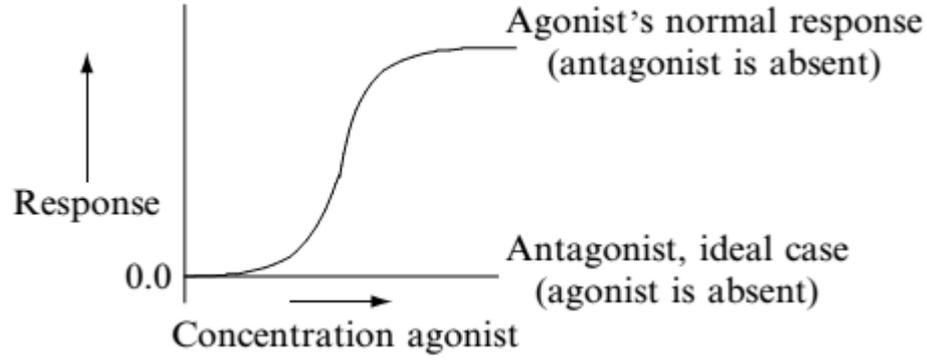
لا تعتبر مجموعات الارتباط المعيار الوحيد الذي يجب أخذه بعين الاعتبار عند تصميم دواء للارتباط مع مستقبل ما حيث يتوجب على هذا الدواء أن يملك حجماً وشكلاً فراغياً ملائماً ليرتبط مع المستقبل ويقوم بتفعيله.

تعتمد المقاربة الأولية على استخدام البنية الكيميائية للربيطة داخلية المنشأ أو لمركبات فعالة أخرى كنماذج. يمكن استخدام عملية الارساء (Docking) للتحقق من إمكانية ارتباط مركب رأس سلسلة أو مشابهاًه البنيوية إلى المستقبل ولكن ذلك يتطلب الحصول على معلومات كافية لبناء نموذج حاسوبي للمستقبل.

يمكن، أيضاً، الحصول على معلومات حول الشكل الفراغي الأنسب للشاد الجديد من خلال دراسة الأشكال والتوضعات الفراغية لعدد من المشابهات البنيوية الفعالة للربيطة داخلية المنشأ.

2-3- الحاصرات (Antagonists):

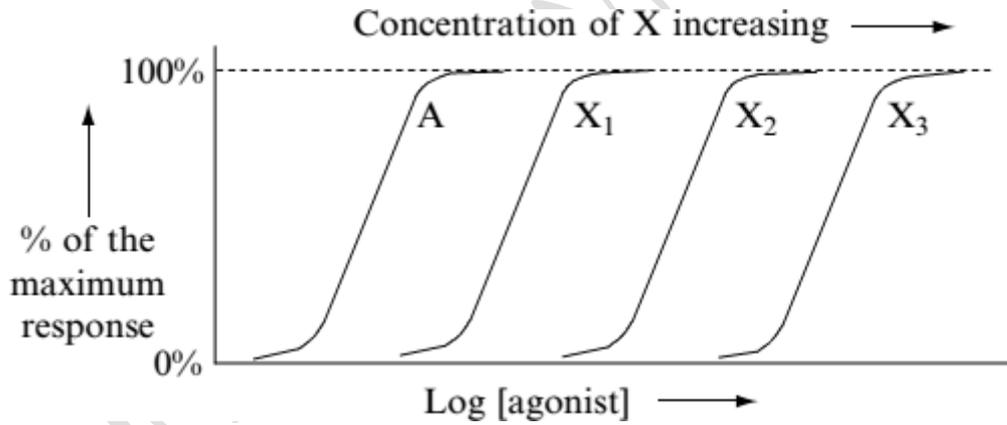
تعتبر الحاصرات مرتبطات تقوم بتثبيط فعالية الشادات وتصنف إلى حاصرات تنافسية ولا تنافسية.



شكل 10 : تأثير الحاصر النموذجي على استجابة المستقبل

ترتبط الحاصرات التنافسية (*Competitive antagonists*) إلى نفس الموقع الفعال الذي ترتبط إليه الشادات ولكن دون أن تحرض أي استجابة، شكل 10.

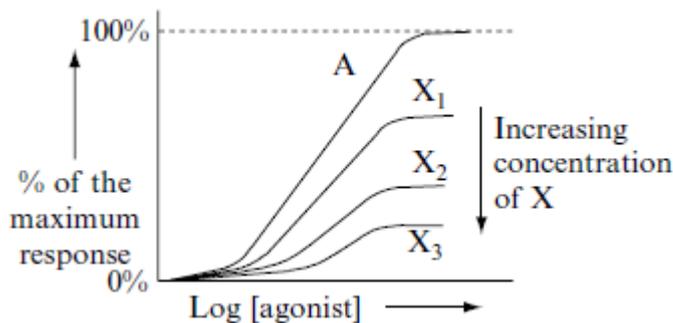
تنخفض الاستجابة الناجمة عن الشاد بازدياد تركيز الحاصر التنافسي في حين تعود الاستجابة للزيادة بزيادة تركيز الشاد، شكل 11.



شكل 11 : تأثير التراكيز المختلفة للحاصر التنافسي النموذجي X على منحنى الجرعة - الاستجابة

للشاد A

يعتقد أن الحاصرات غير التنافسية ترتبط بشكل غير عكوس بروابط قوية (روابط تشاركية مثلاً) إلى مواقع تفارغية على المستقبل. يؤدي هذا الارتباط إلى تغيير التموضع الفراغي للموقع الفعال على المستقبل مما يمنع الشاد من الارتباط معه. لا تؤدي زيادة تركيز الشاد، في هذه الحالة، إلى زيادة في الاستجابة، شكل 12.



شكل 12: تأثير التراكيز المختلفة للحاصر غير التنافسي X على منحنى جرعة - استجابة للشاد A

تعتبر البنية الكيميائية للمستقبل نقطة الانطلاق الأساسية لتصميم حاصر جديد لهذا المستقبل على الرغم من أن الحصول على المعلومات المطلوبة حول طبيعة المستقبل وبنية الفراغية صعب جداً في أغلب الحالات.

تنطلق، بناءً على ذلك، غالبية طرق تطوير الحاصرات من البنية الكيميائية والفراغية للربطة داخلية المنشأ أو للشادات والحاصرات الأخرى المعروفة لهذا المستقبل.

يتم اختيار مجموعات الارتباط الجديدة في بنية الحاصر الجديد بحيث تكون قادرة على تشكيل روابط قوية مع المستقبل وذلك لأن الحاصرات تتطلب ألفة أعلى للارتباط مع المستقبل من الشادات الطبيعية.

يجب، إضافة إلى ذلك، أن يمتلك الحاصر توضعاً فراغية ونهايات متوافقة مع البنية الكيميائية للمستقبل.

تقدم النمذجة الجزيئية، في حال توفر معلومات كافية، وخاصة تقنيات الارساء (Docking)، تنبؤات قيمة جداً في مجال توقع إمكانية حدوث الارتباط بين المستقبل والحاصر المحتمل.

3-3- الشادات الجزئية (Partial agonists):

تعتبر الشادات الجزئية مركبات قادرة على التصرف كشادات وكحاصرات بنفس الوقت حيث أنها تتصرف كحاصرات لأنها تمنع الربطة داخلية المنشأ من الارتباط إلى المستقبل ولكنها، في نفس الوقت، تحدث استجابة ضعيفة نتيجة ارتباطها إلى المستقبل مما يعطيها صفة الشادات.

تكون الاستجابة القصوى الناجمة عن الشادات الجزئية أقل من الاستجابة الناجمة عن الشاد النقي.

ملاحظة: تتصرف معظم الأدوية كشاد جزئي.

4- الأدوية التي تستهدف الحموض النووية:

تقوم الأدوية التي تستهدف DNA و RNA إما بتثبيط اصطناع DNA و RNA أو بالتأثير على جزيئات الحموض النووية الموجودة.

تتصرف المركبات التي تثبط اصطناع الحموض النووية كمضادات استقلاب ومثبطات أنزيم كما يمكن تصنيف الأدوية التي تؤثر على جزيئات الحموض النووية الموجودة إلى العوامل المقحمة (Intercalating agents)، عوامل مؤلكلة (Alkylating agents)، عوامل تحطيم للسلسلة (Chain cleaving agents).

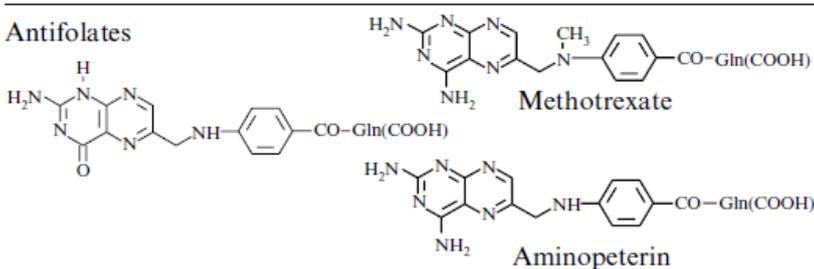
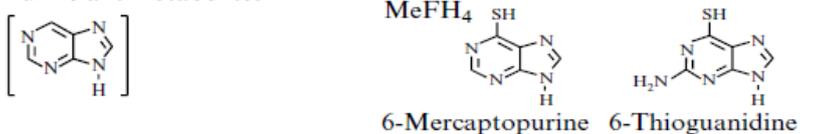
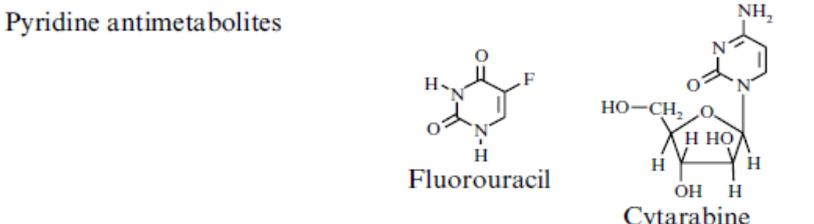
يعتبر اكتشاف أدوية تستهدف DNA و RNA إحدى أهم الطرق المستخدمة لتطوير أدوية جديدة لمعالجة السرطان والانتانات الجرثومية الناجمة عن العضويات الدقيقة الأخرى.

1-4- مضادات الاستقلاب (Antimetabolites):

تعرف مضادات الاستقلاب بأنها مركبات تمنع أو تعيق عمل طرق الاستقلاب الطبيعي في الخلية. تؤثر هذه المركبات بإحدى الآليتين التاليتين:

- استبدال مركب داخلي المنشأ بمركب آخر مما يعطي ناتجاً غير قادر على الاستمرار في الطريق الاستقلابي.
- تثبيط أنزيم ضروري للطريق الاستقلابي.

تشير طبيعة تأثير مضادات الاستقلاب إلى أن النقطة الأساسية لتصميم أدوية جديدة هي البنية الكيميائية للمستقلبات الطبيعية المستخدمة من قبل الخلية، جدول 5 .

Classification and endogenous metabolite	Examples of antimetabolite	Notes
Antifolates	 <p>Methotrexate</p> <p>Aminopterin</p>	Methotrexate and aminopterin are believed to inhibit dihydrofolate reductase by blocking the reduction of dihydrofolate to tetrahydrofolate, which is the cofactor in the synthesis of thymine and purines used in DNA synthesis.
Purine antimetabolites	<p>Methyl transfer from MeFH₄</p>  <p>6-Mercaptopurine</p> <p>6-Thioguanidine</p>	6-Mercaptopurine acts as the precursor of 6-thioguanosine-5'-phosphate, which inhibits several of the biochemical pathways for the synthesis of purine nucleotides. 6-Thioguanine is converted into 6-thioinosine-5'-phosphate, which disrupts DNA synthesis.
Pyridine antimetabolites	 <p>Fluorouracil</p> <p>Cytarabine</p>	They are thought to act by inhibiting one or more of the enzymes required for DNA synthesis.

جدول 5: أمثلة عن مضادات الاستقلاب

تمنح، بالنتيجة، دراسات SAR المبنية على المستقلبات داخلية المنشأ والمدعومة بالاصطناع التشاركي والنمذجة الجزيئية طرقاً منطقية للحصول على مركبات قائدة جديدة وبالتالي الحصول على أدوية جديدة.

تصنف مضادات الاستقلاب المستخدمة لمنع تشكل DNA إلى:

مضادات الفولات (Antifolates):

تقوم بتنشيط أنزيم dihydrofolate reductase (DHFR) وهو الأنزيم المسؤول عن تحويل حمض ثنائي هيدروفوليك (DHF, FH₂) إلى حمض رباعي هيدروفوليك (THF, FH₄) والذي يتم خلال الاصطناع الحيوي للبورينات والبيريميدينات، شكل 13. يتوسط هذا الانزيم، أيضاً، تحول حمض الفوليك إلى DHF.

مضادات استقلاب البورين (Purine antimetabolites):

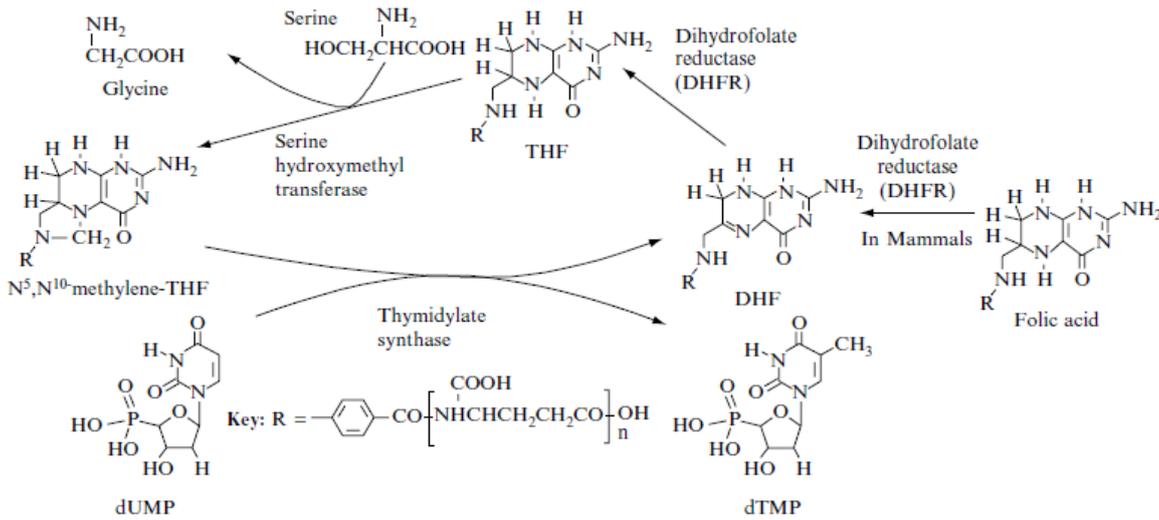
مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

مركبات خارجية المنشأ، مثل 6-مركابتو البورين و 6-تيوغوانين، تمتلك بنية كيميائية تضم نواة البورين كجزء أساسي. تقوم هذه المركبات بتنشيط اصطناع DNA وفي بعض الحالات تثبط اصطناع RNA وذلك وفقاً لآليات متنوعة.

مضادات استقلاب البيريميدين (*Pyrimidine antimetabolites*):

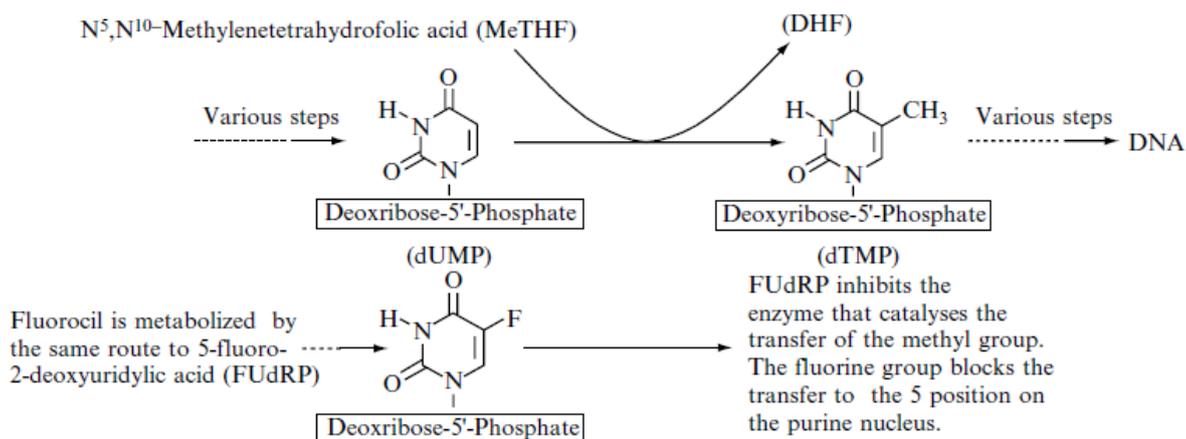
تمتلك بنى كيميائية مشابهة جداً لتلك التي تمتلكها الأسس البيريميدينية داخلية المنشأ. تؤثر هذه المركبات، عادةً، بتنشيط واحد أو أكثر من الانزيمات الضرورية لاصطناع DNA.

مثال: يتم استقلاب فلورو اليوراسيل، بنفس طريق استقلاب اليوراسيل، إلى 5-فلورو-2-ديوكسي يوريديلين مونو فوسفات (FdUMP). يقوم مركب FdUMP الناتج بتنشيط أنزيم تيميديلات سنتيناز المسؤول عن نقل مجموعة الميثيل من N^5, N^{10} -methylene-THF إلى C_5 لمركب ديوكسي يوريديلات (dUMP)، شكل 13.



شكل 13: الخطوات الرئيسية لاصطناع dTMP انطلاقاً من dUMP

يرتبط مركب FdUMP مع الانزيم ولكن وجود رابط $C_5 - F$ غير فعال يمنع متيلة FdUMP وبالتالي يمنع تشكل dTMP وبالتالي يمنع تشكل DNA، شكل 14.



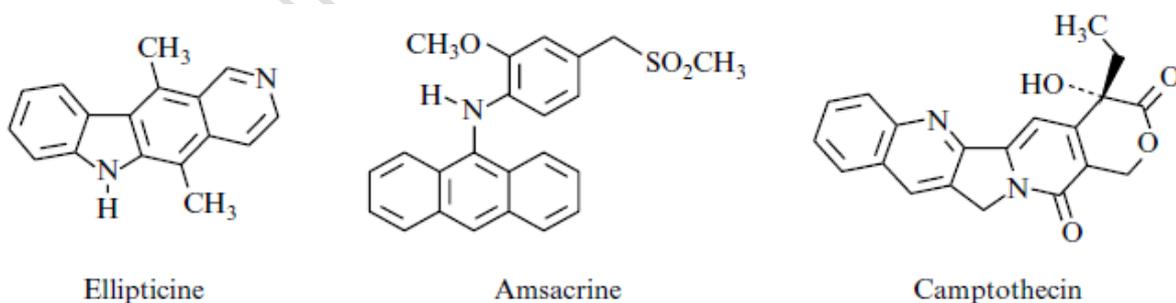
شكل 14: تدخل الفلورويوراسيل في الاصطناع الحيوي للبيريميدين

تم اختيار الفلور ليحل مكان الهيدروجين على C_5 لأنه يمتلك حجماً مشابهاً لحجم الهيدروجين مما يعطي تغييراً طفيفاً في البنية الفراغية مما يجعل FUdRP قادراً على الارتباط على نفس الموقع الفعال في الأنزيم الذي يرتبط معه dUMP.

لا تمتلك المشابهات البنوية الحاوية على هالوجينات ذات حجم أكبر أية فعالية حيوية مهمة لأنها ذات حجم كبير يمنعها من الارتباط إلى الموقع الفعال في الأنزيم.

4-2- مثبطات الأنزيم:

يمكن لمثبطات الانزيم أن تقوم بتنشيط الأنزيمات المسؤولة بشكل مباشر عن تشكيل الحموض النووية. يتم، على سبيل المثال، تثبيط أنزيمات التوبوايزوميراز، وهي مجموعة من الانزيمات المسؤولة عن انفرداد وانفصال وعودة ارتباط سلاسل DNA، باستخدام عدد من المركبات، شكل 15.

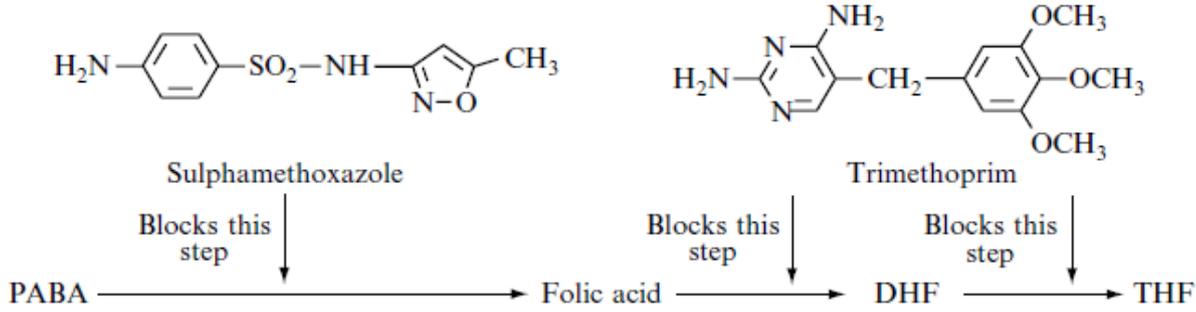


شكل 15: أمثلة لمثبطات التوبوايزوميراز

يؤدي هذا التثبيط إلى منع انقسام DNA مما يقود إلى موت الخلية وهو ما يفسر استخدام هذه المركبات كأدوية لمعالجة السرطان.

يقوم عدد كبير من المركبات بتثبيط عدد من الانزيمات المسؤولة عن الاصطناع الحيوي للبورينات والبيريميدينات في الخلايا الجرثومية.

تقوم، على سبيل المثال، مركبات السلفوناميد الموقفة لنمو الجراثيم بتثبيط ديهيدروبتيروات سنتيتاز مما يمنع تشكل حمض الفوليك عند الانسان والجراثيم. تقوم كل من خلايا الثدييات والخلايا الجرثومية باصطناع حمض الفوليك انطلاقاً من PABA، شكل 16.



شكل 16: الحجب المتتالي باستخدام سلفاميتوكسازول وتريميتوبريم

ملاحظة: تكون الثدييات قادرة على الحصول على حمض الفوليك من مصدر خارجي (الغذاء).

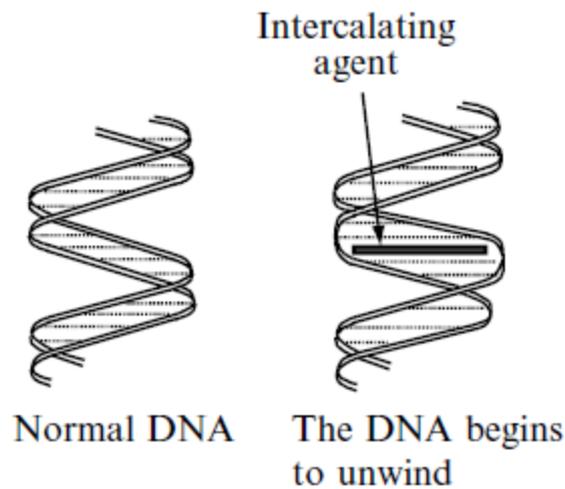
يقوم، بالمقابل، مركب تريميتوبريم بتثبيط انتقائي لمركب DHF الجرثومي مما يمنع تحول حمض الفوليك إلى DHF وتحول DHF إلى THF، شكل 13 و شكل 16.

يرتبط تريميتوبريم إلى DHFR الجرثومي لكنه لا يرتبط إلى DHFR البشري بسبب الاختلافات في البنية الكيميائية لهذه الانزيمات الناجمة عن الاختلاف في الانواع.

قادت هذه الملاحظات إلى تطوير مركب co-trimoxazole، وهو عبارة عن مزيج مؤلف من جزء من تريميتوبريم وخمسة أجزاء من سلفاميتوكسازول، لمعالجة الالتهابات الجرثومية.

3-4- عوامل الاقحام (Intercalation agents):

تعرف العوامل المقحمة (Intercalating agents) بأنها مركبات تدخل بين الأسس الموجودة في حلزون DNA مما يؤدي لابتعاد سلسلتيه عن بعضهما في أجزاء من DNA وبالتالي تثبيط انتساخه ومنع تضاعف الخلية، شكل 17.

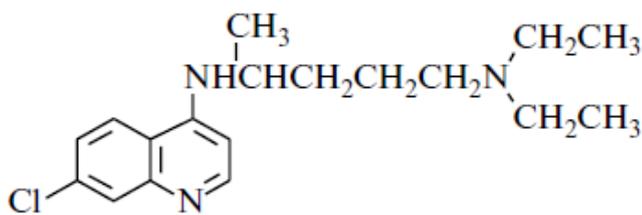


شكل 17: تأثير العوامل المقحمة

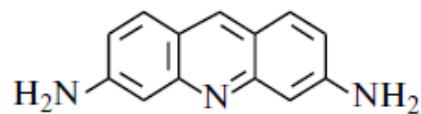
يفقد منع الخلية من التضاعف، على الرغم من عدم معرفة آلية هذا المنع، إلى موت الخلية وتحسن في حالة المريض.

تملك المركبات التي تتصرف كعوامل مقحمة بنى كيميائية تتضمن أنظمة حلقية عطرية أو غير متجانسة ملتحمة ومستوية والتي يمكنها التسلسل بين البنى الكيميائية المستوية لأسس DNA، شكل 18.

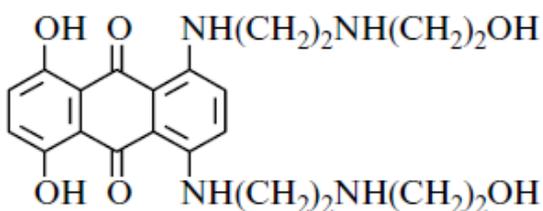
يعتقد أن هذه البنى تثبتت في مكانها على DNA بواسطة قوى روابط فاندر فالس والروابط الهيدروجينية وروابط انتقال الشحنة.



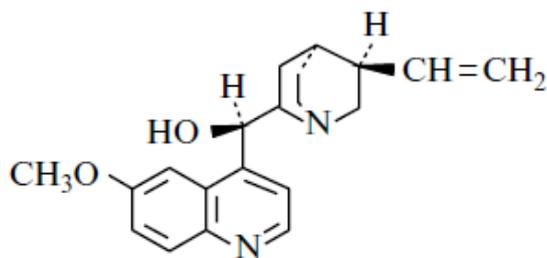
Chloroquine (antimalarial)



Proflavine (3,6-diaminoacridine)
(antibiotic)



Mitoxantrone, Novanatrone*
(anticancer)



Quinine (antimalarial)

(b)

شكل 18: أمثلة عن المركبات المقحمة

4-4- العوامل المؤلّكة (Alkylating agents):

يعتقد أن العوامل المؤلّكة ترتبط إلى سلاسل الحموض النووية وتشكل:

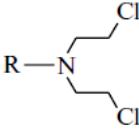
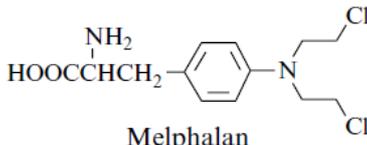
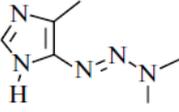
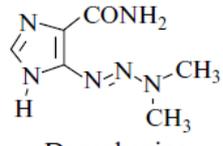
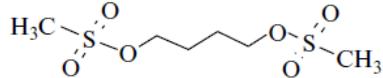
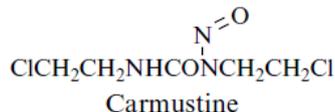
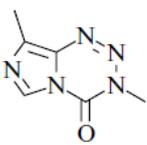
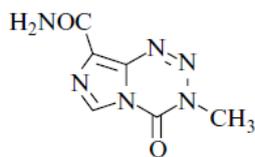
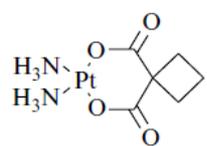
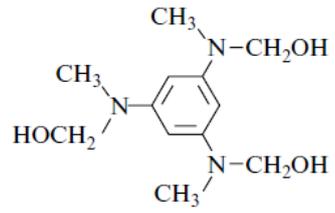
- روابط ضمن الطاق الواحد (*Intrastrand links*): حيث تشكل جسراً بين جزأين من نفس سلسلة DNA مما يؤدي إلى منع انتساخه.

- روابط بين الطيقتان (*Interstrand links*): تتشكل بين سلسلتين منفصلتين مما يؤدي إلى حجزهما مع بعضهما البعض مما يمنع عملية الانتساخ وينتهي أحياناً بموت الخلية.

تقود الطبيعة المحبة للنواة التي تمتلكها الحموض النووية إلى كون عوامل الألكلة إما عوامل محبة للالكترونات أو تعطي عوامل محبة للالكترونات عند وصولها إلى موقع التأثير.

تعتبر تقنية المطابقة باستخدام النمذجة الجزيئية، بسبب السهولة النسبية لتمثيل البنية الكيميائية DNA على الحاسوب، مفيدة جداً لتحديد فيما إذا كان مركب ما مناسب من ناحية الشكل والحجم للارتباط مع منطقة محددة من الحمض النووي. تم اكتشاف عدد كبير من المركبات المختلفة التي تتصرف كعوامل مؤلّكة للحموض النووية، جدول 6.

لا تزال آلية تأثير هذه المركبات غير مفهومة تماماً. تتوافر، على الرغم من ذلك، كمية كبيرة من المعلومات حول علاقة البنية بالتأثير لهذه المركبات.

Class (based on)	Examples	Active against
Nitrogen mustard 	 Melphalan	Multiple myeloma, ovarian and breast carcinoma.
Triazeneimidazoles 	 Dacarbazine	Wide range including malignant lymphomas, melanomas and sarcomas.
Alkyl dimethanesulphonates $RO_2SOCH_2CH_2CH_2CH_2OSO_2R$	 Busulphan	Granulocytic leukaemia.
Nitrosoureas -NHCON(NO)-	 Carmustine	Active against cancers of the brain and cerebrospinal fluid.
Imidazotetrazinones 	 Temozolomide	Melanoma and brain tumours.
Platinum complexes 	 Carboplatin	Testicular and ovarian cancers.
Carbinolamines -NR-CHOH-	 Trimenlamol	Ovarian cancer.

جدول 6: أمثلة حول عدد من العوامل المؤلكة

4-5- الأدوية المعاكسة (Antisense drugs):

يقوم مبدأ قليلات النيكلوتيد (ON_s) (Oligonucleotides) المكونة من تتالي معاكس (*antisense*) مقارنة خاصة وجديدة لتصميم الأدوية التي تستهدف الحمض النووي.

تنطلق فكرة هذه المقاربة من حقيقة أن المركب المعاكس يمتلك تتالي من الأسس النووية يكمل تلك الموجودة في جزء صغير محدد من الحمض النووي المستهدف. يرتبط هذا المركب إلى الحمض النووي المستهدف بواسطة روابط هيدروجينية بين أسسه وأسس الحمض الهدف.

يؤدي هذا الارتباط إلى حجب الوظيفة الطبيعية للحمض النووي مما يعطي الاستجابة السريرية المطلوبة.

تستطيع المركبات المعاكسة الارتباط إلى كل من DNA و RNA حيث تشكل عند ارتباطها مع DNA حلزون ثلاثي (*Triple helix*).

تتكون المركبات المعاكسة من سلاسل حموض نووية قصيرة الطول تملك تتالي من الأسس يكمل التتالي الموجود في الحمض النووي المستهدف.

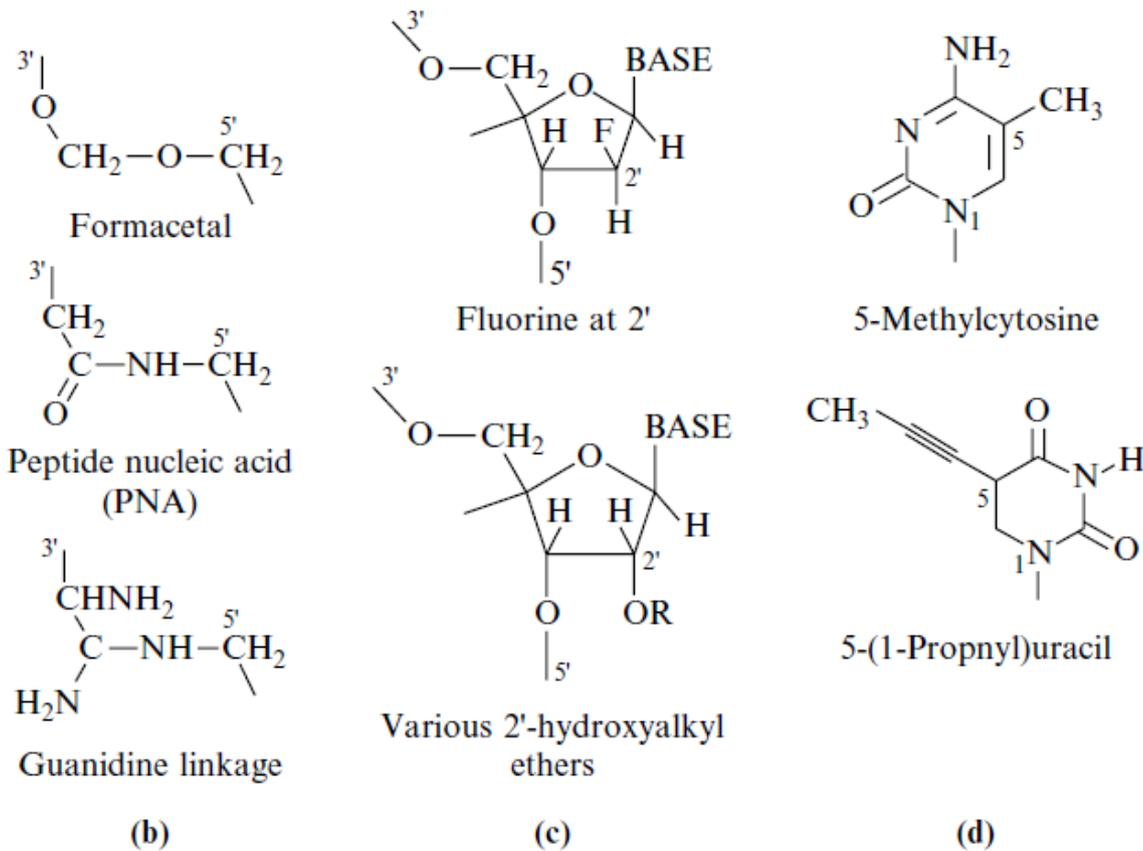
اعتبرت هذه المركبات، بدايةً، غير ملائمة للاستخدام كمركبات دوائية وذلك بسبب قدرتها الضعيفة على الارتباط مع الموقع الهدف وبسبب نصف حياتها القصير نتيجة حلمتها الأنزيمية السريعة.

يتم حالياً القيام بمحاولات عديدة لتطوير هذه المركبات وجعلها مستخدمة سريرياً ويعتمد ذلك على ثلاث محاور رئيسية:

1 - تعديل الهيكل الكربوني لزيادة الثباتية تجاه الحلمة، شكل 19, b.

2 - تغيير طبيعة الجزء السكري، شكل 19, c.

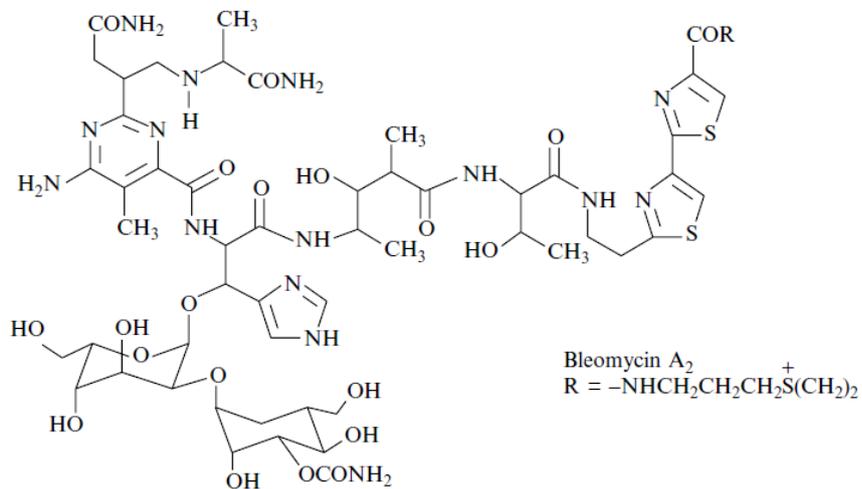
3 - تعديل طبيعة المجموعات المتبادلة على الأسس النووية، شكل 19, d.



شكل 19: تطوير الأدوية المعاكسة

6-4- عوامل تحطيم السلسلة (Chain Cleaving Agents):

يؤدي التفاعل بين هذه العوامل وجزيئة DNA إلى تحطيم الحمض النووي إلى أجزاء. تعتبر مركبات البليومايسين (Bleomycines) ومشابهاتها البنيوية العوامل الرئيسية المستخدمة كعوامل تحطيم السلسلة، شكل 20.



شكل 20: البليومايسينات

البليومايسينات عبارة عن مجموعة من البروتينات السكرية الطبيعية المنشأ وتملك تأثيرات مضادة للسرطان. لا تزال آلية تأثير هذه المركبات مجهولة ولكن القطع الناجمة عن تأثيرها لا يمكن إعادة جمعها بواسطة أنزيم DNA ligase.

تبدى هذه المركبات، لسوء الحظ، عدداً من التأثيرات الجانبية غير المرغوبة لذلك يتم حالياً تطوير عدد من المركبات الأخرى لتحل محلها.

5 - الأدوية المضادة للفيروسات (Antiviral Drugs):

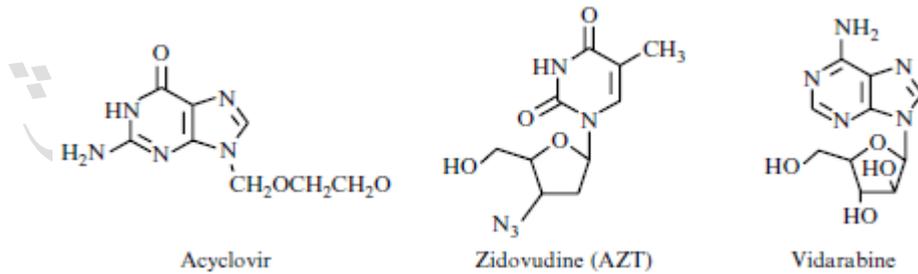
تبين أن الفيروسات تستخدم عدداً من الانزيمات الخاصة بها خلال عملية التضاعف. تختلف هذه الانزيمات والعمليات التي تتوسطها عن تلك الخاصة بالخلية المضيفة مما يجعلها هدفاً مفيداً.

تؤثر، بالنتيجة، الأدوية المضادة للفيروسات إما من خلال تثبيط اصطناع الحموض النووية الفيروسيّة أو من خلال تثبيط الارتباط مع خلية المضيف واختراقها أو من خلال تثبيط اصطناع البروتين الفيروسي.

1-5- مثبطات اصطناع الحمض النووي:

تؤثر هذه الأدوية، عادةً، من خلال تثبيط انزيمات البلمرة (Polymerase) وأنزيمات الترجمة العكسية (Reverse transcription) وهي انزيمات ضرورية لاصطناع الحمض النووي.

تكون هذه المثبطات، عادةً، مشابهات بنيوية للأسس البورينية والبيرييميدينية الموجودة في الحمض النووي، شكل 21.



شكل 21: أمثلة عن مثبطات اصطناع الحمض النووي.

تتضمن الآلية العامة لتأثير هذه المركبات عملية تحول إلى ثلاثي الفوسفات الموافق بواسطة انزيمات الكيناز الخلوية الموجودة في خلايا المضيف. يتدخل، أحياناً، في عملية التحول تلك انزيمات فيروسية خاصة وذلك في مرحلة الفسفرة الأولية.

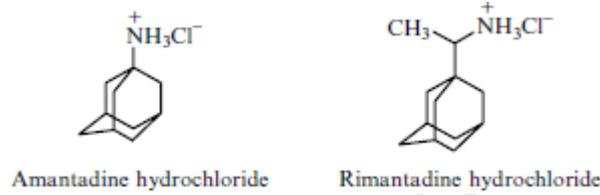
مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

يتم دخول المشتقات ثلاثية الفوسفات الناتجة ضمن بنية سلسلة الحمض النووي مما يؤدي إلى توقف عملية تشكله بسبب غياب مجموعة الهيدروكسيل $^{\ominus}3$ الضرورية لتشكل الاستر الفوسفاتي اللازم لتطور عملية تكون سلسلة الحمض النووي.

ينتج عن العمليات السابقة تثبيط لانزيمات البوليميراز والترانس كريبيناز التي تتوسط عملية تكون الحمض النووي كما تقوم هذه الأدوية بتثبيط انزيمات أخرى تتداخل في عملية تكون سلسلة الحمض النووي.

2-5- مثبطات اختراق خلية المضيف:

تعتبر مركبات الامانتادين والريمانتادين الأدوية الأساسية التي تؤثر بهذه الطريقة، شكل 22.



شكل 22: مثبطات اختراق خلية المضيف

يعتبر هيدرو كلور الامانتادين فعال ضد فيروس الأنفلونزا A وغير فعال ضد فيروس الأنفلونزا B حيث يعتقد أنه يؤثر بحجب القناة الشاردية الموجودة في الغشاء الخلوي الفيروسي المتشكلة من البروتين M_2 مما يؤدي إلى تثبيط قدرة الفيروس على اختراق خلية المضيف.

يؤدي استخدام هيدرو كلور الامانتادين إلى ظهور مجموعة من التأثيرات الجانبية غير المرغوبة مثل الاكتئاب والقلق والأرق والدوار وبعض الاضطرابات الهضمية.

يعتبر هيدرو كلور الريمانتادين مشابه بنيوي لمركب هيدرو كلور الامانتادين لكنه يملك تأثيرات جانبية أضعف على الجملة العصبية المركزية.

3-5- مثبطات اصطناع البروتين الفيروسي:

تعتبر الانترفرونات المركبات الأساسية المستخدمة كمثبطات لاصطناع البروتين الفيروسي وهي مركبات تشكل جزءاً من عائلة الهرمونات البروتينية السكرية طبيعية المنشأ والتي يتم انتاجها في جميع أنماط الخلايا تقريباً.

يتم انتاج ثلاثة أنواع رئيسية من الانترفرونات في خلايا الثدييات هي:

1 - انترفرونات α التي يتم انتاجها من قبل كريات الدم البيضاء (*Leucocytes*).

2 - انترفرونات β التي يتم إنتاجها من قبل الخلايا الليفية (Fibroblasts).

3 - انترفرونات γ التي يتم إنتاجها من قبل الخلايا للمفاوية T.

تشكل هذه الانترفرونات جزءاً من الجهاز المناعي البشري.

يعتقد أن وجود الذيفان والعوامل الممرضة في الجسم يؤثر على RNA مرسال الذي يحرض بدوره إنتاج وتحرير الانترفرونات.

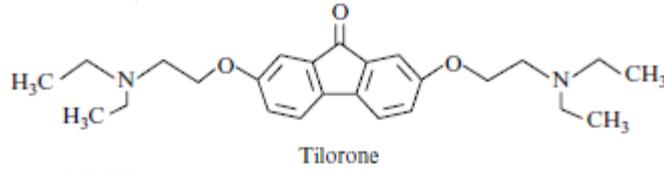
تعرض هذه الانترفرونات إنتاج بروتينات تثبط اصطناع RNA مرسال الفيروسي والبروتينات الفيروسية.

تعزز، أيضاً، الانترفرونات α من فعالية الخلايا القاتلة T.

تبين خلال الابحاث حول المحرضات الكيميائية للانترفرون داخلي المنشأ تشكل وتحرر الانترفرون بتحريض من محرضات فيروسية وعوامل ممرضة.

أدى تطبيق عدد كبير من المركبات إلى تحريض إنتاج الانترفرونات.

لم يتم، على أية حال، العثور على مركبات مفيدة سريرياً لأجل البشر رغم التوصل إلى كون مركب التيليريون فعال لتحريض الانترفرون عند الفئران.



انتهى القسم النظري

القسم العملي:

يتضمن ما يلي:

التدريب على برنامج رسم الصيغ الكيميائية Chemi draw (جلستين)

العلاقة الكمية للبنية بالتأثير (جلسة)

دراسة حالات تطوير دواء : (جلسة عملية لكل حالة)

- دواء لترقق العظام
- مثبطات ACE
- خافضات شحوم الدم
- أرتيمسنيين (مضاد ملاريا)
- نشاط طلابي (مرجع (an introduction to medicinal chemistry)

العلاقة الكمية للبنية بالتأثير

Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)

يعتمد نجاح تصميم دواء جيد، بالاعتماد على SAR، على الخبرة و المعرفة في تصميم الهدف و في جانب كبير منه على الحظ. من هنا تأتي أهمية دراسة العلاقة الكمية بين البنية و التأثير (QSAR) كمحاولة للتغلب على عامل الحظ في تصميم دواء ناجح و ذلك بإقامة علاقة رياضية على شكل معادلة بين الفعالية البيولوجية من جهة و المعايير الفيزيوكيميائية القابلة للقياس (parameters) من جهة أخرى.

تستخدم هذه المعايير لتمثيل خصائص معينة مثل الألفة للدسم (Lipophilicity) و الشكل الفراغي (Shape) و توزيع الإلكترونات (Electron distribution)، و التي يعتقد أن لها تأثيراً كبيراً على الفعالية الحيوية للمركب. هذه المعايير محددة و معرفة لذلك يمكن تقديمها بشكل أرقام يتم الحصول عليها من تجارب عملية مرتبطة بتلك الخاصية التي يمثلها هذا المعيار. كل ذلك يجعل من الممكن قياس أو حساب هذه المعايير لمجموعة من المركبات و ربط القيم العددية التي نحصل عليها مع الفعالية الحيوية لهذه المركبات و ذلك باستخدام معادلات رياضية و طرق إحصائية من أهمها Regression analysis.

يمكن للباحثين استخدام هذه المعادلات للحصول على معلومات إضافية تفيدهم في اختيار المشابهات البنوية الواجب تحضيرها. فعلى سبيل المثال، من الممكن استخدام المعطيات الإحصائية لمجموعة من المركبات بغية حساب القيمة النظرية لمعيار محدد التابعة للمركب المراد اصطناعه. باستبدال هذه القيمة النظرية في المعادلة الرياضية التي تربط الفعالية الحيوية بهذا المعيار فإنه من الممكن تحديد الفعالية

النظرية لهذا المركب قبل أن يتم اصطناعه. بشكل معاكس، يمكن انطلاقاً من المعادلة الرياضية التي تربط الفعالية الحيوية بمعيار ما تحديد القيمة النظرية لهذا المعيار و الواجب توافرها في المركب المراد اصطناعه حتى يعطي الفعالية المطلوبة، و بالنتيجة يتم تحديد المركبات الواجب اصطناعها و هي تلك التي تحمل القيمة المطلوبة للمعيار المحدد.

من أكثر خصائص المركب تأثيراً على فعاليته الحيوية ثلاث خصائص هي: الألفة للدم، و التأثيرات الالكترونية ضمن الجزيئة، و حجم وشكل الجزيئة. تعتبر الألفة للدم مقياس لانحلالية المركب في الأغشية الدسمة و هو عامل مهم جداً في تحديد مدى سهولة عبور الدواء للأغشية الخلوية الدسمة، كما تعتبر مقياساً لسهولة توزع الدواء في أوساط الجسم المختلفة ليصل إلى الهدف. تملك التأثيرات الالكترونية الناجمة عن المجموعات الوظيفية الموجودة ضمن الجزيئة الدوائية تأثيراً كبيراً و مباشراً على مدى سهولة و استمرارية الروابط المتشكلة بين الجزيئة الدوائية و الهدف، وذلك من خلال تأثيرها على توزع الالكترونيات ضمن الجزيئة الدوائية. يحدد حجم الجزيئة و شكلها الفراغي، قدرة هذه الجزيئة على الاقتراب بشكل كافٍ من الهدف و بالتالي قدرتها على تشكيل روابط معه بغية إظهار فعاليتها الحيوية.

تمتلك كل خاصة من الخصائص السابقة معياراً أو أكثر لتمثيلها، فالألفة للدم يتم تمثيلها بمعيارين أساسيين هما: معامل التوزع (Partition coefficient, P) و ثابت التبادل المحب للدم (Lipophilic substitution constant). يتم تمثيل التأثيرات الالكترونية للجزيئة بثابت Hammett و يرمز له بالرمز σ . أما الإعاقة الفراغية للمركب و الناجمة عن شكل و حجم جزيئته فيتم تمثيلها بثابت Taft الذي يعبر عنه بالرمز E. سنقوم فيما يلي بشرح و مناقشة كيفية استخدام هذه الثوابت و الاستفادة منها في تحديد علاقة كل خاصية بالفعالية الحيوية للمركب.

تأخذ المعادلات المشتقة من دراسة العلاقة الكمية للبنية بالتأثير (QSAR) الشكل العام التالي:

$$\text{Biological activity} = \text{Function} \{ \text{parameter(s)} \}$$

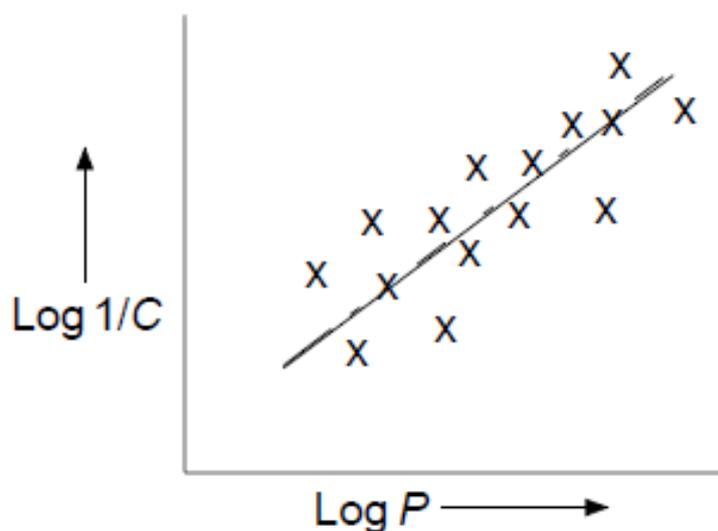
يعبر في هذه المعادلة عن الفعالية الحيوية بالقيمة $\log(1/C)$ حيث أن C = Concentration term تمثل التركيز الأصغري اللازم لإحداث الاستجابة الحيوية المطلوبة. بالنسبة للتفاصيل الدقيقة للوظائف فيتم الحصول عليها باستخدام طرق رياضية إحصائية بالاستعانة ببرنامج حاسوبي مناسب. تعتمد دقة المعادلات التي يتم الحصول عليها على مدى دقة البرنامج الحاسوبي المستخدم. في حالة وجود ارتباط ضعيف جداً بين القيم التابعة لمعيار ما مع الفعالية الحيوية فهذا يدل على أن المعايير الأخرى تلعب دوراً شديد الأهمية في فعالية المركب الحيوية و بالتالي لا بد من إدخالها مع المعيار السابق في معادلة العلاقة الكمية للبنية بالتأثير.

يتم عادةً إجراء دراسات العلاقة الكمية للبنية بالتأثير على مجموعة من المركبات المتقاربة من بعضها البعض. حديثاً، أصبح من الشائع أكثر فأكثر إجراء هذه الدراسات على مجموعات من المركبات شديدة الاختلاف بنيوياً فيما بينها. في كلتا الحالتين السابقتين من المهم جداً استخدام أكبر قدر ممكن من المعايير.

تحليل الانحدار Regression analysis:

هي مجموعة من الطرق الرياضية المستخدمة للحصول على معادلات رياضية تربط بين مجموعات مختلفة من المعطيات التي يتم الحصول عليها انطلاقاً من تجارب عملية أو يتم حسابها باستخدام اعتبارات نظرية. يتم إدخال هذه المعطيات في برنامج حاسوبي مناسب يقوم بدوره بوضع معادلة تمثل الخط الأكثر مروراً و تمثيلاً لهذه المعطيات. لنفترض، على سبيل المثال، بأن معطيات استقصائية أشارت إلى أن العلاقة بين الفعالية و معاملات التوزع لعدد من المركبات المترابطة تبدو أنها علاقة خطية. يمكن تمثيل هذه المعطيات بشكل رياضي بمعادلة خط مستقيم من الشكل: $y = m \cdot x + c$.

يقوم هنا البرنامج الحاسوبي بحساب قيم m و c التي تعطي الخط الأكثر مروراً في المعطيات السابقة.



لا تشير المعادلات السابقة إلى دقة و توزع المعطيات حول الخط المستقيم، و بالتالي يعطى دوماً معهم معطيات إضافية تتمثل في عدد المشاهدات المستخدمة (n)، و الانحراف المعياري لهذه المشاهدات (s)، و معامل الانحدار (r). تتراوح قيمة r بين 0-1 و تقيس مدى قرب المعطيات من المعادلة، تدل القيمة $r=1$ على اقتراب ممتاز. ينظر إلى قيم r، في الكيمياء الدوائية، التي تتجاوز 0.9 على أنها تمثل درجة مقبولة من الدقة، و يدعم ذلك استخدام عدد مقبول من المشاهدات بانحراف معياري مناسب. تعطي القيمة $100 \cdot r^2$ النسبة المئوية للمعطيات التي يمكن شرحها و تفسيرها باستخدام طريقة تحليل الانحدار (regression analysis). مثال ذلك، عندما تكون قيمة $r=0.9$ فهذا يشير إلى أن 81% من النتائج يمكن

تفسيرها بشكلٍ مرضٍ بواسطة تحليل الانحدار (regression analysis) و باستخدام المعايير المحددة، و لكنها تشير أيضاً إلى أن 19% من المعطيات لا يمكن تفسيرها بناءً على هذه المعايير، و بالتالي لا بد من استخدام معايير إضافية للحصول على نتائج مرضية أكثر.

1 - مقاييس الألفة للدمس Lipophilicity parameters:

يوجد معياران أساسيان يربطان امتصاص الدواء و توزيعه بفعاليته الحيوية هما: معامل التوزيع P و ثابت المتبادل المحب للدمس π . يشير المعامل الأول إلى كامل الجزيئة في حين يرتبط المعامل الثاني بمتبادل محدد.

- معامل التوزيع (P) Partition coefficient:

يتوجب على الدواء عبور عدد من الأغشية الخلوية الدسمة حتى يصل إلى الهدف و بالتالي فإن معامل التوزيع P يعتبر المعامل الأكثر استخداماً لقياس حركة هذا الدواء عبر هذه الأغشية الخلوية.

تعتمد طبيعة العلاقة بين الفعالية الحيوية و معامل التوزيع على المجال الذي تتواجد ضمنه قيم هذا المعامل العائدة للمركبات المدروسة. إذا كان هذا المجال ضيقاً فمن الممكن التعبير عن هذه العلاقة بمعادلة خط مستقيم و التي تملك الصيغة العامة التالية (k_1 و k_2 ثوابت):

$$\log(1/C) = k_1 \log P + k_2$$

تشير هذه المعادلة إلى وجود علاقة خطية بين فعالية المركب و معامل التوزيع و بالتالي بين فعالية المركب و حبه للدمس و نذكر على ذلك الأمثلة التالية:

(1) Toxicity of alcohols to red spiders:

$$\log(1/C) = 0.69 \log P + 0.16 \quad r = 0.979, n = 14, s = 0.087$$

(2) The binding of miscellaneous neutral molecules to bovine serum:

$$\log(1/C) = 0.75 \log P + 2.30 \quad r = 0.96, n = 42, s = 0.159$$

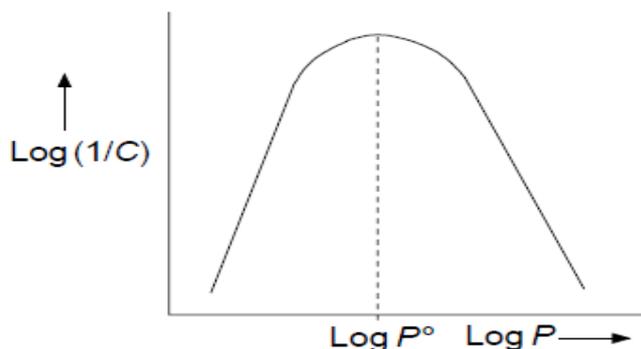
(3) The binding of miscellaneous molecules to haemoglobin:

$$\log(1/C) = 0.71 \log P + 1.51 \quad r = 0.95, n = 17, s = 0.16$$

(4) Inhibition of phenols on the conversion of P-450 to P-420 cytochromes:

$$\log(1/C) = 0.57 \log P + 0.36 \quad r = 0.979, n = 13, s = 0.132$$

أما إذا كانت قيم P تتواجد ضمن مجال واسع فإن الخط البياني للعلاقة بين الفعالية الدوائية و معامل التوزع تكون غالباً بشكل قطع ناقص و الذي يتميز بوجود قيمة أعظمية لمعامل التوزع يعبر عنها بالقيمة $\log P_0$. وجود هذه القيمة العظمية يدل على وجود توازن مطلوب بين انحلالية المركب في الدسم و انحلاليته في الماء و ذلك بغية الحصول على فعالية دوائية أعظمية. بالنتيجة، القيمة P_0 تمثل القيمة المثالية للحصول على أكبر فعالية دوائية و يتم تفسير ذلك بأنه في القيم الأقل من P_0 يصبح عبور الغشاء أصعب على المركب و في القيم الأعلى من P_0 يصبح انفصال المركب عن الغشاء أصعب. يدل ذلك أيضاً أن المشابهات البنوية التي تملك معامل توزع قريب من P_0 هي المشابهات الأكثر فعالية حيوية من غيرها و تستحق، أكثر من غيرها، أن يجرى عليها دراسات و استقصاءات معمقة.



أظهر العالم Hansch و فريقه أن هذه العلاقات يمكن تمثيلها بدقة مقبولة باستخدام معادلة من الشكل:

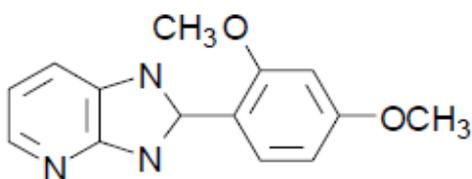
$$\log(1/C) = -k_1 (\log P)^2 + k_2 \log P + k_3$$

حيث تمثل k_1 و k_2 و k_3 ثوابت يمكن تحديد قيمتها تجريبياً بإحدى الطرق الإحصائية. مثال على ذلك، أظهرت دراسة للتأثير المنوم لمجموعة من الباربيتورات أنه يمكن تمثيل ارتباط الفعالية بمعامل التوزع بالعلاقة:

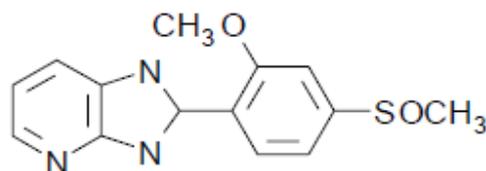
$$\log(1/C) = -0.44(\log P)^2 + 1.58 \log P + 1.93 (r = 0.969)$$

تملك هذه المعادلة قيمة أعظمية هي $\log P_0 = 2.0$. وجد Hansch أن مجموعة من العقاقير المنومة غير النوعية و التي تنتمي إلى أنماط مختلفة من البنى الكيميائية تملك قيم $\log P$ قريبة من 2.0. يدل ذلك على أن انحلالية هذه العقاقير في الغشاء الخلوي تلعب الدور الرئيسي في فعاليتها المنومة إذا ما قورنت بالدور الذي تلعبه بنيتها الكيميائية. بناءً على ذلك وعلى دراسات أخرى حول توزع الأدوية اقترح Hansch منتصف ستينيات القرن الماضي، أن كل مركب عضوي يملك قيمة $\log P$ قريبة من 2 يمتلك، على فرض أنه لا يتم استقلابه أو اطراحه بسرعة كبيرة، خصائص منومة و بأنه سيتم انتقاله إلى الجملة العصبية المركزية (CNS) بشكل سريع. دعمت بعض التجارب العملية هذه النظرية، ولكن حقيقة إن الثيوباربيتورات التي تملك قيم $\log P$ قريبة من 3.1 جعلتنا نفترض أن هذه الأدوية تملك موقعاً للتأثير مختلفاً عن ذلك الخاص بالباربيتورات، كما تفترض القيمة العالية لهذا المعامل أن المستقبل المسبب للتأثير أكثر حياً للدمس من ذلك الخاص بالباربيتورات.

تم الاستفادة من تغيير قيم $\log P$ في تصميم الأدوية. مثال ذلك المركب I الذي يملك قيمة $\log P = 2.57$ ويستخدم كمقوي قلبي لكنه يملك تأثيرات غير مرغوبة على الجملة العصبية المركزية عند بعض المرضى. أعطى تبديل مجموعة المتوكسي بمجموعة تملك نفس الحجم تقريباً ولكنها أكثر حياً للماء، مقوي قلبي يدعى Sulmazole لا يملك تأثيرات على الجملة العصبية المركزية لأن $\log P = 1.17$.



Compound I ($\log P = 2.57$)



Sulmazole ($\log P = 1.17$)

تعتمد دقة العلاقة أيضاً بين الفعالية الدوائية ومعامل التوزع على طبيعة المحل المستخدم لقياس قيم معامل التوزع. يستخدم، عادةً، مزيج ماء/أوكتانول نظامي لقياس هذا المعامل و يعود ذلك لوجود قاعدة بيانات كبيرة لانحلال المركبات في هذا المزيج. يمكن، مع ذلك، الحصول على معلومات أكثر دقة باستخدام طور عضوي أكثر قرباً من طبيعة المنطقة التي يتم فيها دراسة الفعالية الحيوية. مثال ذلك، يعطي استخدام الاوكتانول النظامي نتائج دقيقة للأدوية التي يتم امتصاصها في المجرى المعدي المعوي (GI tract) في

حين أن محاليل اقل قطبية مثل زيت الزيتون تعطي نتائج أدق عند دراسة المركبات التي تعبر الحاجز الدموي الدماغي. أما المحاليل الأكثر قطبية مثل الكلوروفورم فتعطي نتائج أكثر دقة في حالة الامتصاص الفموي.

ملاحظة: عند دراسة العلاقة بين معامل التوزع و شدة الفعالية الحيوية لا بد من تذكر أن معامل التوزع هو واحد من مجموعة معاملات تؤثر في الفعالية الحيوية. بالتالي، في حالة كون معامل التوزع يملك تأثيراً طفيفاً على الفعالية الحيوية فهذا يدل على أن معاملات أخرى تلعب دوراً هاماً في هذه الفعالية.

- ثابت المتبادل المحب للدهن (π) Lipophilic substituent constant:

يعبر عنه أيضاً بثابت المتبادل الكاره للماء (Hydrophobic). تمثل هذه الثوابت التأثير الذي يملكه متبادل ما على معامل التوزع للمركب و يتم تحديده بالمعادلة التي وضعها العالم Hansch:

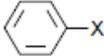
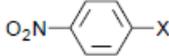
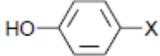
$$\pi_x = \log P_x - \log P_H$$

حيث أن P_H هو معامل التوزع للمركب الأساس و P_x هو معامل التوزع لمشتقه الحاوي على المتبادل المدروس فقط.

تختلف قيم π باختلاف نظام المحلات المستخدم لتحديد معامل التوزع. على أية حال، يتم تحديد معظم هذه القيم باستخدام مزيج ماء/اوكتانول نظامي.

تعطي قيم π الموجبة مؤشراً على أن هذا المتبادل محب للدهن أكثر من الهيدروجين و بالتالي فمن المحتمل أنه سيزيد تركيز المركب في طبقة الاوكتانول النظامي و بالتالي تركيزه في المادة الدسمة في أنظمة الجسم الحيوية. بالمقابل، تظهر القيمة السلبية للمعامل π أن المتبادل أقل حياً للدهن من الهيدروجين و بالتالي من المحتمل أنه سيزيد تركيز المركب في الأوساط المائية لأنظمة الجسم الحيوية.

ملاحظة: تتأثر قيم π بالمحيط البيئي الموجود فيه هذا المتبادل كما هو موضح في الجدول التالي:

Substituent X	Aliphatic systems R-X			
-H	0.00	0.00	0.00	0.00
-CH ₃	0.50	0.56	0.52	0.49
-F	-0.17	0.14		0.31
-Cl	0.39	0.71	0.54	0.93
-OH	-1.16	-0.67	0.11	-0.87
-NH ₂		-1.23	-0.46	-1.63
-NO ₂		-0.28	-0.39	0.50
-OCH ₃	0.47	-0.02	0.18	-0.12

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

بالنتيجة يمكن استخدام متوسط للقيم π ، أو القيم التي يتم حسابها لنمط محدد من البنى الكيميائية، في تحديد الفعالية الدوائية للمشابه الناتج. في حال وجود عدة متبادلات على مركب واحد فإن قيمة π لهذا المركب تساوي مجموع قيم π لكل متبادل من هذه المتبادلات.

يمكن استخدام الثابت π كبديل عن معامل التوزع في حال التعامل مع مجموعة من المشابهات البنوية التي تختلف عن بعضها البعض بإضافة أو حذف متبادلات، ويعتمد ذلك على فرض أن البنية الثابتة في جميع هذه المشابهات البنوية تملك تأثيراً محبباً للدسم ثابتاً.

بالنتيجة، تشير قيم π لمتبادل أو مجموعة من المتبادلات على مساهمة هذا المتبادل، أو مجموعة المتبادلات، في الفعالية المحبة للدسم للمركب الأساس. أكثر من ذلك، تبين المعادلات الممثلة للعلاقة بين الفعالية الحيوية والمعامل π والتي تملك قيمة عالية للثابت r و انحرافاً معيارياً منخفضاً، بأن المتبادلات تلعب دوراً هاماً في تحديد الخصائص المحبة للدسم للعقار.

يمكن أيضاً استخدام الثابت π في الحساب النظري لمعامل التوزع للجزيئة كاملة وذلك باستخدام المعادلة:

$$\pi_x = \log P_x - \log P_H$$

نأخذ كمثال على ذلك، معامل التوزع المحسوب نظرياً لمركب 1,3-dimethylbenzene و الذي يعطى بالعلاقة التالية:

$$\pi = \log P_{1,3 \text{ dimethylbenzene}} - \log P_{\text{benzene}}$$

بما أن قيمة π لمركب يحوي أكثر من متبادل هي مجموع قيم π لهذه المتبادلات فمن الممكن، باستخدام قيمة π لمجموعة الميتيل (0.56)، حساب قيمة π للمركب 1,3-dimethylbenzene كما يلي:

$$\pi = 0.56 + 0.56 = 1.12$$

باستبدال هذه القيمة في المعادلة السابقة، مع العلم أن $\log P_{\text{benzene}} = 2.13$ ، نحصل على المعادلة:

$$1.12 = \log P_{1,3\text{-dimethylbenzene}} - 2.13$$

و بذلك نحصل على قيمة $\log P_{1,3\text{-dimethylbenzene}}$ و هي 3.25. تتوافق هذه القيمة مع القيمة المحسوبة تجريبياً و هي 3.20. يتم الإشارة عادة إلى قيم معامل التوزع المحسوبة نظرياً بالرمز $\log P$ لتمييزها عن القيم المحسوبة تجريبياً. يدل التقارب بين القيم المستخرجة حسابياً و القيم التجريبية على أن المتبادلات متباعدة عن بعضها البعض و لا تسبب إعاقة فراغية لبعضها البعض. على أية حال يكون هذا التطابق أقل

بكثير عندما تكون المتبادلات قريبة جداً من بعضها البعض في الجزيئة. إضافة إلى ذلك، يؤدي وجود تداخلات الكترونية قوية بين المتبادلات إلى عدم دقة قيم P المحسوبة نظرياً.

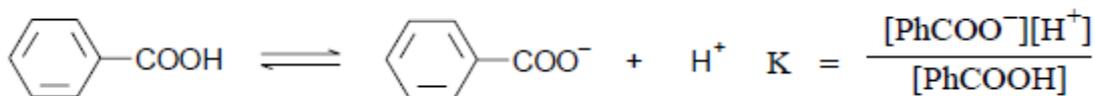
2 - المعايير الالكترونية Electronic parameters:

يملك توزع الإلكترونات في جزيئة الدواء تأثيراً كبيراً على توزع وفعالية الدواء في الجسم. على الدواء أن يجتاز، عادةً، عدداً من الأغشية الحيوية حتى يصل هدفه. بصورة عامة، تعتبر الأدوية غير القطبية و الأدوية القطبية بشكلها غير المتشرد، أكثر قابلية للانتقال عبر الأغشية الخلوية من الأدوية القطبية أو الأدوية بشكلها المتشرد. حالما يصل الدواء إلى موقع التأثير سوف يقوم توزع الإلكترونات في بنيته الكيميائية بالتحكم بطبيعة الروابط التي سيشكلها مع الهدف، و الذي يؤثر بدوره على فعاليته الحيوية. بمعنى آخر، يؤثر توزع الإلكترونات في جزيئة الدواء على مدى قوة الروابط التي يقيمها مع الهدف و بالتالي يؤثر على فعاليته الحيوية.

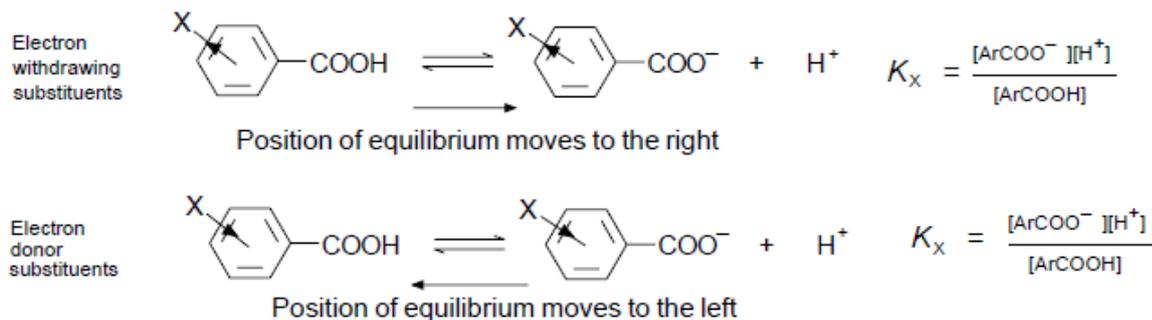
قام العالم Hammett، في العام 1940، بالقيام بعدة تجارب بقصد القياس الكمي للتأثير الإلكتروني للمجموعات الوظيفية على الخصائص الفيزيوكيميائية للمركب. كما قام بإدخال ثابت المتبادل الذي يرمز له بالرمز σ و ذلك ليتمكن من توقع قيم التوازن و معدل الثبات. يستخدم هذا الثابت بشكل كبير حالياً كمعيار للتأثير الإلكتروني لبنية العقار الكيميائية على فعاليته الحيوية.

- ثابت Hammett constant (σ) Hammett:

يعتمد التوزع الإلكتروني ضمن الجزيئة على طبيعة المجموعات الساحبة والمعطية للإلكترونات الموجودة في بنيتها الكيميائية. على سبيل المثال، يعتبر حمض البنزويك ضعيف التشرود في الماء:



سيؤدي استبدال إحدى ذرات الهيدروجين العطرية بمجموعة ساحبة للإلكترونات X مثل مجموعة النيترو، لإضعاف الرابط O-H في مجموعة الكربوكسيل وبالتالي سيؤدي إلى زيادة ثباتية شاردة الكربوكسيلات. سيؤدي ذلك إلى انزياح التوازن باتجاه اليمين مما يعني أن المركب المتبادل أشد حموضة من حمض البنزويك ($K_x > K$). و هذا يعني أيضاً، أنه في حالة التوازن كمية أكبر من حمض نترالبنزويك ستوجد بشكل شارد مما يجعل انتقاله عبر الأغشية الخلوية أصعب من انتقال حمض البنزويك الأقل تشرداً.



بشكل معاكس، سيؤدي إدخال متبادل معطي للالكترونات X مثل مجموعة ميتيل إلى الحلقة العطرية، إلى تقوية الرابطة O-H الكربوكسيلية و بالتالي انخفاض ثابتية شاردة الكربوكسيلات. سيؤدي ذلك إلى انزياح التوازن باتجاه اليسار و الذي يعني أن المركب أقل حموضة من حمض البنزويك ($K > K_x$). هذا يعني بدوره أنه يملك شوارد أقل في حالة التوازن من حمض البنزويك و بالتالي فهو قادر على عبور الأغشية الخلوية بسهولة أكبر. يملك التوزيع الالكتروني في الجزيئة، إضافةً إلى تأثيره على القدرة على عبور الأغشية الخلوية، تأثيراً على ارتباط هذه الحموض بالموقع الهدف. تبدي هذه الملاحظات إمكانية استخدام ثوابت التوازن للمقارنة بين التوزيعات الالكترونية لمجموعات المركبات المتشابهة بنيوياً.

استخدم Hammett ثوابت التوازن تلك لدراسة العلاقة بين البنية الكيميائية للحموض العطرية وقوة هذه الحموض. قام Hammett خلال هذه الدراسة بحساب الثوابت، و التي تسمى حالياً ثوابت Hammett (σ_x)، لمجموعة متنوعة من المتبادلات (X) على الحلقة العطرية لحمض البنزويك، باستخدام هذا الحمض كمرجع معياري للمقارنة، كما هو موضح في الجدول التالي:

Substituent	Hammett constants		Inductive constant σ_I	Taft constant σ^*	Swain-Lupton constants	
	σ_m	σ_p			F	R
-H	0.00	0.00	0.00	0.49	0.00	0.00
-CH ₃	-0.07	-0.17	-0.05	0.00	0.04	-0.13
-C ₂ H ₅	-0.07	-0.15	-0.05	-0.10	-0.05	-0.10
-Ph	0.06	-0.01	0.10	0.60	0.08	-0.08
-OH	0.12	-0.37	0.25	-	0.29	-0.64
-Cl	0.37	0.23	0.47	-	0.41	-0.15
-NO ₂	0.71	0.78	-	-	0.67	0.16

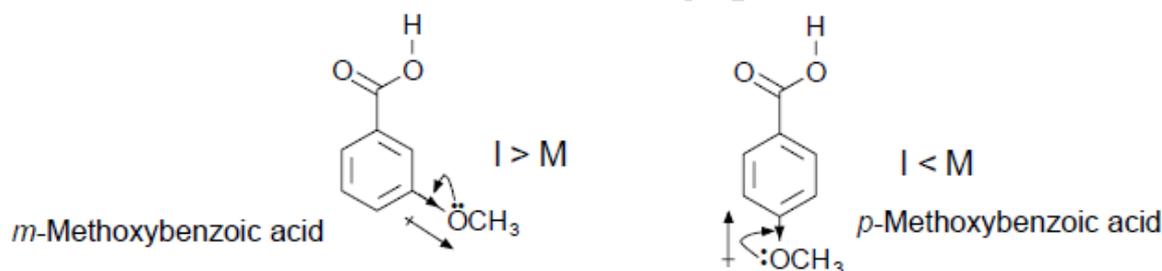
$$\sigma_x = \log \frac{K_x}{K}$$

يتم تحديد ثوابت Hammett حسب العلاقة التالية:

و بالتالي $\sigma_x = \log K_x - \log K$ و بما أن $\text{pK}_a = -\log K_a$ يكون لدينا العلاقة على الشكل:

$$\sigma_x = pK - pK_x$$

تعطي قيم σ_x السالبة دلالة على أن المتبادل يتصرف كمجموعة معطية للإلكترونات (EDG) و ذلك عندما $K \gg K_x$. بالمقابل، تعطي قيم σ_x الموجبة دلالة على أن المتبادل يتصرف كمجموعة ساحبة للإلكترونات (EWG) و ذلك عندما $K < K_x$. تختلف قيم σ_x باختلاف موقع المتبادل في الجزيئة. بالنتيجة، يتم الإشارة عادةً إلى موقع المتبادل على الحلقة العطرية بالرموز o, m and p . في حالة امتلاك متبادل ما قيم متعاكسة اعتماداً على موقعه على الحلقة فهذا يدل على أنه يتصرف كمجموعة معطية للإلكترونات في موقع ما كمجموعة ساحبة للإلكترونات في مواقع أخرى. مثال ذلك، يعطى ثابت Hamett لمجموعة الميتوكسي في حمض ميتا ميتوكسي البنزويك بالقيمة 0.12، في حين أن قيمته في حمض بارا ميتوكسي البنزويك هي 0.27-. في الحالة الأولى يكون التأثير المرض (I) inductive هو المسيطر على التوزع الإلكتروني بينما في الحالة الثانية فالتأثير الميزوميري (M) mesomeric أو الطيني (R) resonance هو المسيطر.

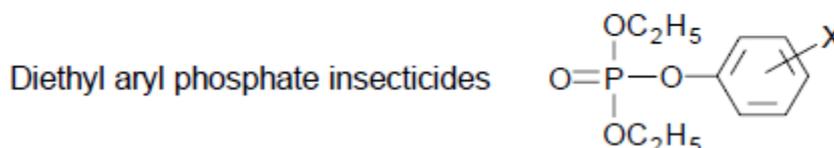


افترض Hammett أيضاً أن قيم σ المحسوبة لمتبادلات الحلقة لسلسلة من حموض البنزويك صالحة أيضاً لمتبادلات الحلقة لسلاسل أخرى من المركبات العطرية المشابهة. تبين أن هذه العلاقة متوافقة بشكل كبير بالنسبة للمتبادلات على الموقعين ميتا و بارا لمجموعة واسعة التنوع من المركبات العطرية و لكنها غير صالحة بالنسبة للمتبادلات على الموقع أورثو. و يعود ذلك، حسب الاعتقاد، إلى الإعاقة الفراغية و تأثيرات أخرى مثل الروابط الهيدروجينية داخل الجزيئة، و التي تلعب دوراً هاماً في تشتت المركبات ذات المتبادلات في الموقع أورثو. من سلبيات ثابت Hammett الأخرى حقيقة أنه يطبق على المتبادلات المرتبطة مباشرة على حلقة البنزن فقط. بالنتيجة، تم استخدام عدد من الثوابت الإلكترونية الأخرى في دراسات QSAR بطريقة مشابهة لاستخدام ثابت Hammett. مع ذلك، يعتبر ثابت Hammett من أكثر المعايير الإلكترونية استخداماً في دراسات QSAR.

كانت عدة محاولات للربط بين الفعالية الحيوية و قيم ثابت Hammett، و الثوابت الأخرى المشابهة له، غير ناجحة و يعود ذلك لكون التوزع الإلكتروني ليس العامل الرئيسي في الفعالية الدوائية. على الرغم من ذلك، قام العالمان Fukata and Metcalf بإجراء استقصاءات ناجحة لربط الفعالية الحيوية بالبنية

الكيميائية باستخدام ثوابت Hammett لدراسة فعالية diethyl aryl phosphates في قتل fruit flies. أظهرت هذه الاستقصاءات أن فعالية هذه المركبات تعتمد فقط على عوامل التوزع الإلكتروني. يمكن التعبير عن نتائجهم بالعلاقة التالية:

$$\text{Log}(1/C) = 2.282\sigma - 0.348$$



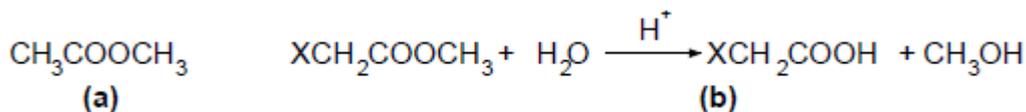
تظهر هذه المعادلة أنه كلما ازدادت القيمة الموجبة للمعامل σ ، كلما ازدادت الفعالية الحيوية للمشابهة البنوي. هذا النوع من المعلومات يمكننا من توقع الفعالية الحيوية للمشابهات البنوية و اصطناع المشابهات الأفضل، بدلاً من صرف الوقت و الجهد في تحضير و اختبار جميع المشابهات البنوية الممكنة.

3 - معايير الإعاقة الفراغية (E) Steric parameters:

يتطلب ارتباط الدواء بشكل فعال مع الموقع الهدف، أن تكون الأبعاد الفراغية لبنية حامل الدواء pharmacophore متكاملة مع تلك العائدة للموقع الهدف. تعتبر معايير Taft للإعاقة الفراغية، المحاولة الأولى لإظهار العلاقة بين معيار قابل للقياس مرتبط بكل من حجم وشكل الجزيئة الدوائية والأبعاد الفراغية للموقع الهدف، و بين الفعالية الحيوية لهذا الدواء. تبع ذلك ظهور مجموعة من المعايير الأخرى المشابهة من أهمها: معيار Charton، معايير Verloop، و قرينة الانكسار المولية molar refractivity (MR). المعيار الأكثر استخداماً من بين هذه المعايير الإضافية الثلاثة هو قرينة الانكسار المولية (MR). على أية حال، يتم حساب هذه المعايير لمجموعة من المشابهات البنوية و من ثم ربطها مع الفعالية الحيوية باستخدام طريقة إحصائية مناسبة مثل Regression analysis. أظهرت نتائج الاستقصاءات الخاصة درجات متنوعة من النجاح في الربط بين الفعالية الحيوية و هذه المعايير. يعود تفسير ذلك، غالباً، إلى المعلومات القليلة المعروفة حول التفاصيل الدقيقة للبنية ثلاثية الأبعاد للمواقع الهدف.

- ثابت Taft للإعاقة الفراغية (E_s) The Taft steric parameter:

استخدم العالم Taft، في العام 1956، ثوابت المعدل النسبي لتفاعلات الحلمهة الحمضية لمركبات إيتانوات الميثيل المتبادلة في الموقع α ، و ذلك لتحديد معيار الإعاقة الفراغية لهذا التفاعل حيث أنه أظهر أن معدلات تفاعلات الحلمهة هذه تعتمد بشكل كامل تقريباً على عوامل الإعاقة الفراغية.



(a) Methyl ethanoate. (b) The hydrolysis of α -substituted methyl ethanoates

استخدم Taft ميتيل الايتانوات كمركب معياري و بذلك عرف المعيار E_s بالشكل التالي:

$$E_s = \log \frac{k(\text{XCH}_2\text{COOCH}_3)}{k(\text{CH}_3\text{COOCH}_3)} = \log k(\text{XCH}_2\text{COOCH}_3) - \log k(\text{CH}_3\text{COOCH}_3)$$

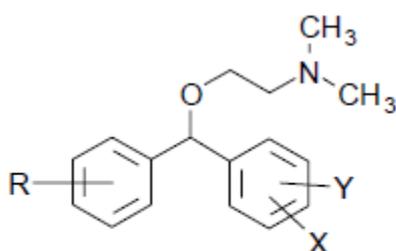
حيث أن K هو ثابت معدل التفاعل و بذلك تكون قيمة المعامل $E_s = 0$ عندما يكون $X = \text{H}$.

تبين بأن قيم E_s التي تم الحصول عليها لمجموعة ما، و الموضحة في الجدول، باستخدام تفاعل الحلمهة يمكن تطبيقها على البنى الكيميائية الأخرى الحاوية على هذه المجموعة.

Group	E_s	Group	E_s	Group	E_s
H-	1.24	F-	0.78	CH ₃ O-	0.69
CH ₃ -	0.00	Cl-	0.27	CH ₃ S-	0.19
C ₂ H ₅ -	-0.07	F ₃ C-	-1.16	PhCH ₂ -	-0.38
(CH ₃) ₂ CH-	-0.47	Cl ₃ C-	-2.06	PhOCH-	0.33

تبين أن معايير Taft للإعاقة الفراغية مفيدة جداً في العديد من الاستقصاءات. أظهرت طرق تحليل الانحدار (Regression analysis)، على سبيل المثال، أن التأثير المضاد للهستامين لعدد من المشابهات البنيوية للديفينهيدرامين كان مرتبطاً مع الاستجابة الحيوية (biological response, BR) لهذه المشابهات البنيوية بالعلاقة:

$$\log \text{BR} = 0.440E_s - 2.204 \quad (n = 30, s = 0.307, r = 0.886)$$



The general formula of diphenhydramine analogues

قيمة E_s للحلقات الحاوية أكثر من متبادل هي مجموع قيم E_s للمتبادلات في المواقع أورثو و ميتا.

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

كم أظهر أيضاً، تحليل الانحدار أن الاستجابة الحيوية مرتبطة بثابت Hammett بالعلاقة:

$$\log BR = 2.814\sigma - 0.223 \quad (n = 30, s = 0.519, r = 0.629)$$

نجد بمقارنة العلاقتين السابقتين أن قيم ثوابت Hammett المحسوبة للمشابهاات البنوية أكثر تبعثراً من القيم المحسوبة لمعاملات Taft المقابلة. كما نجد أن قيم r و s للعلاقة الأولى مقبولة في حين أنها غير مقبولة في العلاقة الثانية. يشير ذلك إلى أن فعالية المشابهاات البنوية المضادة للهيستامين تعتمد على الإعاقة الفراغية لهذه المشابهاات أكثر من اعتمادها على الفعالية الالكترونية. تم التأكيد على هذه النتيجة بحقيقة أن الحصول على علاقة تضم كلاً من ثوابت Hammett و Taft لا يقود إلى تحسن ملحوظ في قيم r و s .

$$\log BR = 0.492E_s - 0.585\sigma - 2.445 \quad (n = 30, s = 0.301, r = 0.889)$$

يعاني ثوابت Taft من سلبية هي أنه يتم تحديدها تجريبياً. بالنتيجة، أدت الصعوبات الكبيرة في الحصول على المعطيات التجريبية الضرورية إلى محدودية عدد القيم الموجودة في المراجع العلمية.

- قرينة الانكسار المولية (MR) Molar refractivity:

يحدد هذا المعيار كلاً من حجم المركب و قابليته للاستقطاب و يعطى بالعلاقة:

$$MR = \frac{(n^2 - 1)M}{(n^2 + 2)\rho}$$

حيث أن n تمثل مشعر قرينة الانكسار، و M تمثل الكتلة النسبية، و ρ تمثل كثافة المركب. تعبر النسبة M/ρ عن الحجم المولي بينما يعتبر مشعر قرينة الانكسار مقياساً لاستقطابية المركب. على الرغم من أن معيار MR تم حسابه لجميع الجزيئات، فمن الممكن تحديد قيمته لجزيئة ما حسابياً بجمع قيم MR لجميع الأجزاء المكونة لجزيئة هذا المركب، و التي نرى أمثلةً عليها في الجدول التالي:

Group	MR	Group	MR	Group	MR
H-	1.03	F-	0.92	CH ₃ O-	7.87
CH ₃ -	5.65	Cl-	6.03	HO-	2.85
C ₂ H ₅ -	10.30	F ₃ C-	5.02	CH ₃ CONH-	14.93
(CH ₃) ₂ CH-	14.96	O ₂ N-	7.63	CH ₃ CO-	11.18

- معايير الإعاقة الفراغية الأخرى:

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

تم استخدام معايير متنوعة إضافية للربط بين الطبيعة الفراغية للدواء و فعاليته الحيوية. يمكن تقسيمها بصورة أساسية بين معايير تطبق على أجزاء من الجزيئة، مثل أنصاف أقطار فاندرفالس و ثوابت Charton و معايير Verloop، و أخرى تطبق على كامل الجزيئة.

تحليل Hansch:

اعتمد تحليل Hansch على محاولات العلماء الأوائل الربط بين فعالية المركب الحيوية وخصائصه الكيميائية القابلة للقياس. و بناءً عليه فقد اقترح Hansch و فريقه البحثي، في بداية ستينيات القرن الماضي، مقارنة متعددة المعايير لهذه المسألة. تعتمد هذه المقاربة على ألفة المركب للدسم و على التأثيرات الالكترونية و الفراغية للمجموعات الوظيفية الموجودة في البنية الكيميائية لهذا المركب. لقد أيقنوا أن الفعالية الحيوية لمركب ما هي نتيجة لقابليته للوصول إلى هدفه و الارتباط معه. لذلك اقترح Hansch أن تأثير الدواء يقسم إلى مرحلتين أساسيتين هما:

1 - مرحلة انتقال الدواء إلى موقع التأثير.

2 - مرحلة ارتباط الدواء مع الموقع الهدف.

ذكر Hansch أن انتقال الدواء يشبه المشي العشوائي من نقطة التطبيق و حتى موقع التأثير. يعبر الدواء خلال مسيره هذا عدداً من الأغشية الخلوية و لذلك تعتمد قابلية وصول الدواء إلى هدفه على ألفته للدسم. بالنتيجة، يمكن التعبير، رياضياً، عن هذه القابلية كوظيفة لمعامل التوزع P أو لقيمة π للمتبادلات المناسبة. يعتمد ارتباط الدواء، بعد وصوله إلى الموقع الهدف، مع هدفه على الشكل الفراغي و التوزع الالكتروني و قابلية الاستقطاب للمجموعات الوظيفية الداخلة في عملية الارتباط. يتم حالياً استخدام عدة معايير لربط هذه الخصائص بالفعالية الحيوية، أكثرها شيوعاً معيار Hammett الالكتروني (σ) و ثوابت Taft (E_s).

افترض Hansch أن الفعالية الحيوية قد تكون متعلقة ببعض أو كل هذه العوامل بعلاقات رياضية بسيطة تقوم على الشكل العام التالي:

$$\log 1/C = k_1(\text{partition parameter}) + k_2(\text{electronic parameter}) + k_3(\text{steric parameter}) + k_4$$

و بالتالي فالشكل العام للعلاقة التي تربط الفعالية الحيوية بجميع هذه المعايير هو:

$$\log 1/C = k_1P - k_2P^2 + k_3\sigma + k_4E_s + k_5$$

يمكن الاستعاضة عن بعض هذه المعايير بمعايير أخرى. فمثلاً يمكن استبدال معامل التوزع P بالمعامل π ، كما يمكن استبدال المعامل E_s بالمعامل MR. من الشائع جداً أن لا تضم هذه المعادلات، و التي تسمى

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

معادلات Hansch، المعايير الثلاثة الرئيسية جميعاً، و في الجدول التالي بعض الأمثلة عن معادلات تضم واحد أو اثنين فقط من المعايير الثلاثة الرئيسية.

Compound	Activity	Hansch equation
	Antiadrenergic	$\log 1/C = 1.22\pi - 1.59\sigma + 7.89$ ($n = 22$; $s = 0.238$; $r = 0.918$)
	Antibiotic (<i>in vivo</i>)	$\log 1/C = -0.445\pi - 5.673$ ($n = 20$; $r = 0.909$)
	MAO inhibitor (humans)	$\log 1/C = 0.398\pi + 1.089\sigma + 1.03E_s + 4.541$ ($n = 9$; $r = 0.955$)
	Concentration (C_b) in the brain after 15 min	$\log C_b = 0.765\pi - 0.540\pi^2 + 1.505$

يتم الحصول على القيم العددية لثوابت هذه المعادلة باستخدام برنامج حاسوبي مناسب يتم تغذيته بقيم المعايير المستخدمة في المعادلة. يتم الحصول على قيم المعايير السابقة من المراجع العلمية (E_s , σ , π) أو يتم تحديدها تجريبياً (C, P, etc).

تتضمن العديد من استقصاءات QSAR مركبات تحوي حلقات عليها أكثر من متبادل و في هذه الحالة يعبر عن قيم المعيار ذاته لجميع المتبادلات في معادلة Hansch إما بمجموع قيم المعايير لكل متبادل أو باعتبار كل متبادل منفرداً. مثال على ذلك، حلقة البنزن التي قد تحوي متبادلين X و Y، يمكن التعبير عن ثوابت Hammett في معادلة Hansch بإحدى الطريقتين التاليتين:

$$k_1 \sum (\sigma_x + \sigma_y) \text{ or } k_1 \sigma_x + k_2 \sigma_y$$

يمكن الاستفادة من معادلات Hansch للحصول على معلومات حول آلية تأثير الدواء، كما تمكننا من توقع الفعالية لمشابهات بنيوية لم يتم اصطناعها بعد. تعطي قيم الثابت الممثل لمعيار ما، في الحالة الأولى، إشارة إلى أهمية تأثير هذا المعيار في آلية تأثير الدواء. لنفترض، مثلاً، مجموعة من المشابهات البنيوية التي ترتبط فعاليتها الحيوية بالمعاملات σ و π من خلال معادلة Hansch الافتراضية:

$$\log 1/C = 1.78\pi - 0.12\sigma + 1.674$$

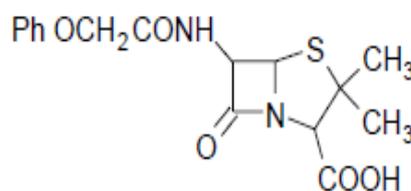
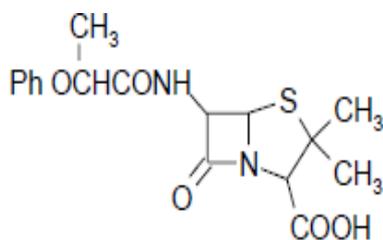
تدل القيمة الصغيرة لثابت المعامل σ مقارنة مع قيمة ثابت المعامل π على أن العامل الإلكتروني ليس عاملاً مهماً في فعالية هذه الأدوية. تشير قيمة r للمعادلة السابقة فيما إذا تم استخدام المعايير المناسبة في استخراج هذه المعادلة. حيث تدل قيمة r الأقل كثيراً من 0.9 على أحد أمرين: إما أن المعايير المستخدمة في استخراج المعادلة غير مناسبة، أو أنه لا توجد علاقة بين المركبات المدروسة و الفعالية الحيوية. و هذا يفترض أن الآلية التي تؤثر فيها هذه المركبات مختلفة عن الآلية المعروفة للمركب الأساس و بالتالي فهي غير مرتبطة بهذه العوامل.

تفيد التنبؤات حول فعالية المشابهات البنوية التي لم يتم اصطناعها بعد، في السماح للصيدلاني الكيميائي باختيار المشابهات الأفضل بغية اصطناعها. لا بد من الإشارة هنا إلى أن التنبؤات المعتمدة على هذه المعادلات يجب أن تجرى ضمن الحدود التي استخدمت في استخراج هذه المعادلات. مثلاً، عند استخدام مجال من قيم معامل التوزع محصور بين 3 - 8 لاستخراج المعادلة التي تربط الفعالية الحيوية بمعامل التوزع، لا يجب في هذه الحالة استخدام هذه المعادلة في التنبؤ بفعالية مركبات ذات معامل توزع أقل من 3 أو أكثر من 8.

تفترض تنبؤات الفعالية المعتمدة على معادلة Hansch و التي تكون مخالفة كثيراً للقيم الملاحظة تجريبياً، بأن الفعالية الحيوية للمركب متأثرة بعوامل غير مأخوذة بعين الاعتبار عند استخراج هذه المعادلة. يفيدنا ملاحظة هذا النمط من النتائج غير الطبيعية في الحصول على معلومات إضافية حول الآلية التي يؤثر بها هذا المركب. مثال ذلك، أعطت دراسة قام بها Hansch حول فعالية البنسيلينات ضد إحدى سلالات العقوديات الذهبية عند الفئران، العلاقة التالية:

$$\log 1/C = -0.445\pi + 5.673 \quad (n = 20, s = 0.191, r = 0.909)$$

تنبئ هذه العلاقة بأن البنسيلينات الحاوية على سلسلة جانبية متبادلة مثل $\text{PhOCH}(\text{CH}_3)\text{CONH-}$ يجب أن تكون أقل فعالية من البنسيلينات الحاوية على سلسلة جانبية غير متبادلة $\text{PhOCH}_2\text{CONH-}$ وذلك لأن السلسلة الجانبية المتبادلة تملك قيمة للمعامل π أعلى من تلك التي تملكها السلسلة الجانبية غير المتبادلة. تجريبياً، وجد Hansch أن البنسيلين الحاوي على سلسلة جانبية متبادلة أكثر فعالية من البنسيلين الحاوي على سلسلة جانبية غير متبادلة. اقترح Hansch أن عدم التوافق هذا يمكن تفسيره بحقيقة أن السلسلة الجانبية المتبادلة أكثر مقاومة للاستقلاب من السلسلة الجانبية غير المتبادلة.



تعتمد دقة معادلات Hansch و مدى نجاح استقصاءات (QSAR) على استخدام عدد كافٍ من المشابهات البنوية كما تعتمد على الدقة في المعطيات و في اختيار المعايير المستخدمة في استخراج هذه المعادلات، وفيما يلي توضيح لذلك:

1 - كلما ازداد عدد المشابهات البنوية المستخدمة في الدراسة، كلما ازدادت احتمالية استخراج معادلة دقيقة. القاعدة الأساسية في ذلك تقول بأن عدد المركبات المستخدمة في الدراسة يجب أن لا تقل عن $5x$ ، حيث أن x هو عدد المعايير المستخدمة لاستخراج العلاقة. في حالة وجود متبادلات متعددة فمن الضروري أيضاً استخدام متبادلات متنوعة قدر الإمكان و على مواقع مختلفة قدر الإمكان أيضاً.

2 - تؤثر دقة المعطيات الحيوية المستخدمة في استخراج معادلة Hansch، على دقة العلاقة المشتقة لأن قيمتها تعتمد، إلى حد ما، على الموضوع المستخدم للقياس. بالنتيجة، من الضروري أن نأخذ عدد مقبول إحصائياً من القياسات لأي معطية حيوية، كفعالية المركب على سبيل المثال، و من ثم نقوم باستخدام وسطي هذه القيم كقيمة لاستخراج معادلة Hansch. إضافة إلى ذلك، لا يجب استخدام قيم المعيار البعيدة جداً عن القيمة الوسطية لأنها تؤثر بشكل كبير على نتائج التحليل مما يعطي معادلات أقل دقة. كما يشير وجود هذه القيم الطرفية إلى أن المعيار المستخدم غير مناسب أو إلى عدم إمكانية الربط بينه و بين الفعالية بعلاقة ما.

3 - يملك اختيار المعيار أهمية كبيرة لأنه من الممكن الحصول على معادلة ذات قيمة r مقبولة باستخدام معيار ما في حين أننا نحصل على معادلة ذات قيمة r غير مقبولة باستخدام معيار آخر. فمن الممكن على سبيل المثال، الحصول بنجاح على علاقة تربط بين الحالة ثنائية القطب و الفعالية الحيوية لسلسلة من المشابهات البنوية، في حين أننا نفشل في الحصول على هذه العلاقة لنفس السلسلة من المشابهات البنوية باستخدام ثابت Hammett كمعيار. إضافة إلى ذلك، يوجد تداخل بين بعض المعايير مثل π و σ ونتيجة لذلك فإن استخدام هذه المعايير في معادلة واحدة قد يسبب بعض الخلط في تفسير هذه المعادلة.

تستخدم معادلات Hansch، عادةً، إما لتحديد العوامل المتحكمة بفعالية المشابه البنوي، أو للتنبؤ بالبنية الكيميائية التي تعطي الفعالية الأفضل. في الحالة الثانية، تستخدم معادلة Hansch لتحديد ما يسمى القيم المثلى للمعيار (ideal parameter values) و التي سوف تعطي المشابه البنوي الأكثر فعالية، ثم تقوم بربط هذه القيم بمتبادلات ذات قيم موافقة أو الأقرب لهذه القيم المثلى.

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

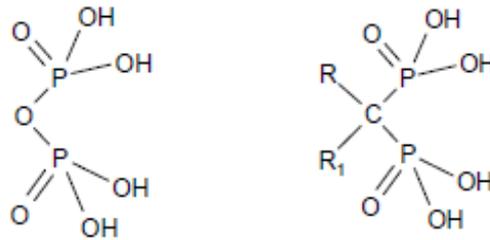
لإجراء تحليل Hansch، من الضروري جداً الحصول على المعطيات الضرورية الخاصة بالمعيار انطلاقاً من مصدر مناسب، إما حسابياً أو تجريبياً. تكون هذه المصادر عادةً، إما الكتب أو قواعد المعلومات.

د. يوسف الأحمد جامعة البعث

دراسة حالات SAR

تطوير دواء لعلاج ترقق العظام

استخدمت الـ Bisphosphonate أو diphosphonate والتي تعتبر مشابهات بنيوية لحمض بيروفوسفوريك في القرن التاسع عشر كعوامل مضادة للتآكل anticorrosive agent. و في الستينات من القرن الماضي عرفت أهميتها كمصادر للأدوية لعلاج الأمراض مثل ترقق العظام osteoporosis و داء Paget و ورم النقي و التي تترافق بنقص في الكالسيوم و معادن أخرى من العظم.



(a) Pyrophosphoric acid (b) Bisphosphonic acid

استخدم الجيل الأول من هذه المركبات (حمض كلودرونيك clodronic acid وحمض إيتيدرونيك etidronic acid) في الثمانينات للوقاية من ارتشاف العظم bone reabsorption وقد كانت الفعالية قليلة. أما الجيل الثاني pamidronate & Olpadronate & Neridronate فقد كان أكثر فعالية.

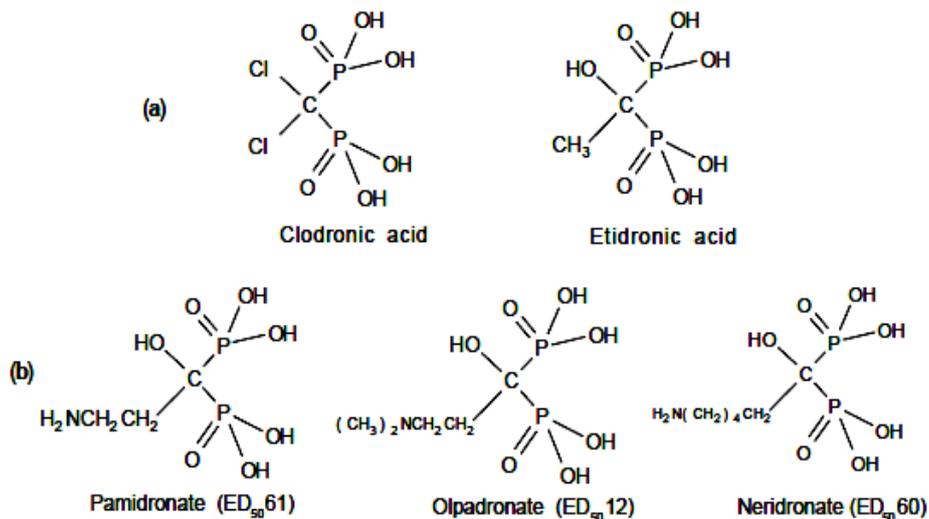


Figure 3.7 Examples of (a) first- and (b) second-generation bisphosphonates. Note: bisphosphonates are often referred to by their salt names. The ED₅₀ is recorded in $\mu\text{g kg}^{-1}$. It is the dose that reduces hypercalcaemia induced in thyroparathyroidectomised rats by 50 per cent

أظهرت الدراسات أن التأثير العلاجي للجيل الثاني يعود إلى عاملين متعلقين بالبنية:

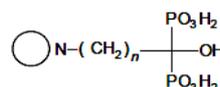
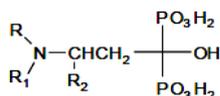
مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

✓ تملك وظيفة الفوسفونات إلفة كبيرة للمعادن ضمن العظم و تزداد هذه الإلفة بوجود مجموعة الهيدروكسيل على الكربون 1 و ينتج عن ذلك اندماج المركب ضمن العظم و هذا يصعب من استقلابه و بالتالي التقليل من ارتشاف العظم.

✓ تسهم السلسلة الجانبية في زيادة الفعالية ولا سيما عند وجود أمين و مدى بعده عن مجموعة البيفوسفونات.

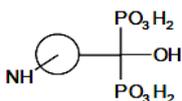
تم اختيار مركب باميدرونات عام 1986 كمركب رأس سلسلة لتطوير مركبات أخرى بسبب النافذة العلاجية العريضة و تحمله من قبل المريض. و قد تم تصنيع ما يربو على 80 مركب bisphosphonate & Bisphosphinate مشابه للبياميدرونات بحيث يشترط وجود مجموعة هيدروكسيل و ذرة أزوت بعيدة عن مجموعة البيفوسفونات بمقدار 1 أو 2 أو 3 زمر ميثيلين. والجداول والأشكال التالية تعطي بعض الأمثلة عن هذه المركبات و طريقة اصطناعها.

General structural formulae



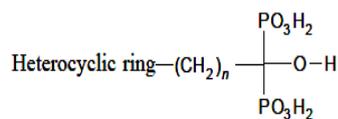
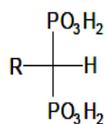
Compound	R	R ₁	R ₂	ED ₅₀	Compound	Ring	R	n	ED ₅₀
1 Pamidronate	H	H	H	61	7		H	2	10
2	H	H	CH ₃	3.4	8		H	3	25
3 Olapadronate	CH ₃	CH ₃	H	12	9		H	5	250
4	CH ₃	CH ₃	CH ₃	18	10		Ph	2	70
5 Ibandronate	C ₅ H ₁₁	CH ₃	H	1.2	11		4-Cl-Ph	2	3.5
6	C ₅ H ₁₁	CH ₃	CH ₃	65	12		H	2	5.6
					13		Ph	2	~11
					14		Ph	3	100
					15		Ph	5	>300
					16		3-F-Ph	2	30

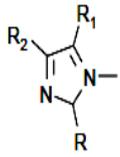
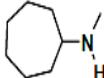
General structural formula



Compound	Ring	ED ₅₀	Compound	Ring	R	n	ED ₅₀
21		50	17			2	25
22		250	18			2	>300
23		~2500	19		Me	2	~400
24		>3000	20		Ph	2	>10000

General structural formulae



Compound	R	ED ₅₀	Compound	Ring	R	R ₁	R ₂	n	ED ₅₀
25		>2000	29 30 31 32		H	H	H	1	0.07
26		800			H	H	H	2	45
27		40			Me	H	H	1	3
28		7			H	Me	Me	1	1.5
			33						>300
			34						600

الأحمد جامعة البعث

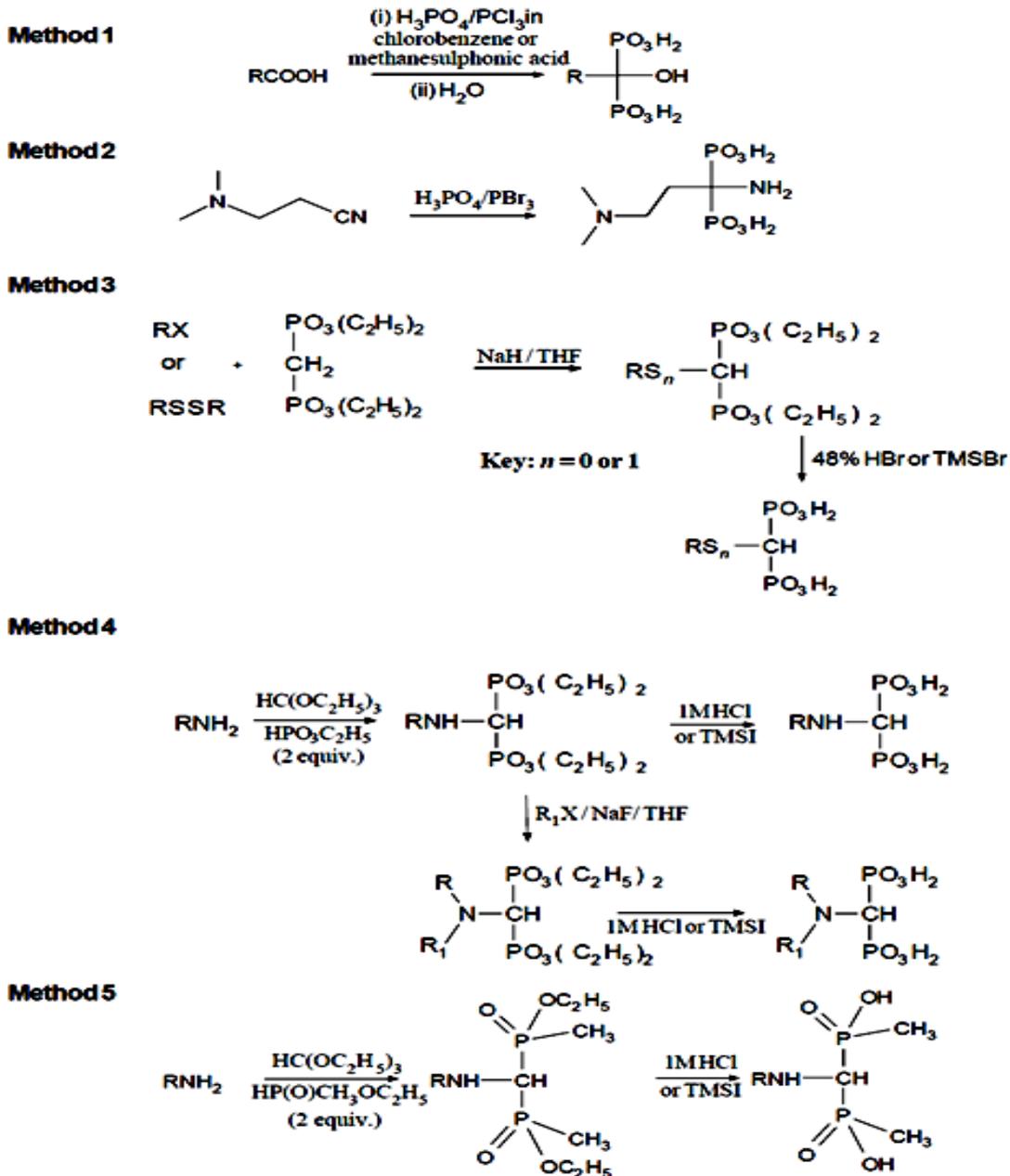
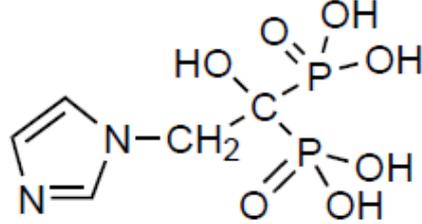


Figure 3.8 General methods for the synthesis of bisphosphonates (methods 1–4) and bisphosphinates (method 5). TMSI is trimethylsilyl iodide

- تم في هذه الدراسة تقييم الفعل المضاد لارتشاف العظم باستخدام جردان استئصلنا لديها الغدة الدرقية و نظيرة الدرقية thyroparathyroidectomised (TPTX) rats . كما تم تحريض فرط كالسيوم الدم بإعطاء 1,25-dihydroxyvitamin D . ثم تم تقييم الأثر العلاجي عن طريق ED₅₀ المعبر عنها بجرعة مكغ/كغ و هي الجرعة التي تخفض فرط كالسيوم الدم عند 50 % من الجردان.

- أظهرت النتائج أن زوليدرونيك كان الأكثر فعالية ED₅₀ of 0.07 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$

- أظهر الطور السريري II أنه يمكن إبتاء زوليدرونك بجرعة وحيدة في السنة عن طريق الوريد
لعلاج ترقق العظام التالي لانقطاع الطمث. كما أظهر الطور III بأنه أفضل من الباميدرونات
لعلاج فرط الكالسيومية المحرض بالورم كما و أن آثاره الجانبية نادرة مثل تنخر العظم
.osteonecrosis



Zoledronic acid (Zometa, $ED_{50} 0.07 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$)

تصميم ACEI

مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين

إن الأنزيم القالب للأنجيوتنسين ACE هو أنزيم رابط غشائي membran-bound enzyme و هو صعب العزل و الدراسة. ينتمي هذا الأنزيم لعائلة zinc metalloproteinase و هو يتوسط حلمهة حمضين أمينيين (قطعة ثنائية الببتيد) dipeptide fragment من نهاية الديكاببتيد decapeptide المسمى Angiotensin I ليتحول إلى بيببتيد ثماني octapeptide و يسمى Angiotensin II.

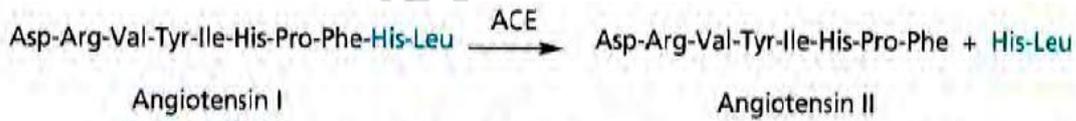


FIGURE CS2.1 Reaction catalysed by angiotensin-converting enzyme (ACE).

إن الأنجيوتنسين II مسؤول عن تقبض الأوعية و ارتفاع التوتر الشرياني و لذلك تعتبر مثبطات ACE أو ما يعرف ب ACEI عوامل مضادة لارتفاع التوتر الشرياني.

بالرغم من صعوبة عزل الـ ACE فإن تصميم مثبطاته ACEI قد تم بمساعدة دراسة بنية و آلية بروتيناز معدني زنكي يسمى Carboxypeptidase و الذي يشطر الحمض الأميني الطرفي من الببتيد و هو يثبط بواسطة حمض بنزيل سوكسينيك L-benzylsuccinic acid.

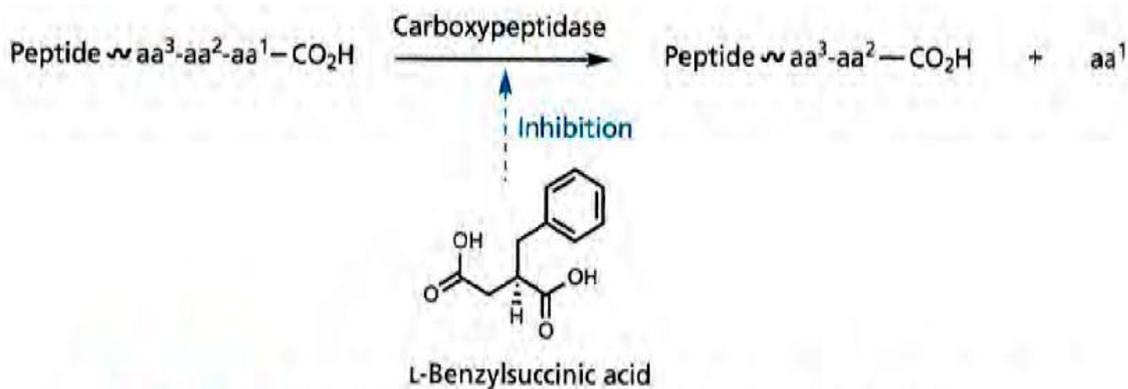


FIGURE CS2.2 Hydrolysis of a terminal amino acid from a peptide chain by the carboxypeptidase enzyme. The asymmetric centre of L-benzylsuccinic acid has the R configuration.

يحتوي الموقع الفعال لدى هذا الأنزيم الأخير على أرجنين شاردي Arg-145 و شاردة زنك و هذان عنصران أساسيان في ربط ركازة الببتيد حيث يرتبط الكربوكسيل الطرفي المتشرد بالأرجنين في حين ترتبط شاردة الزنك بمجموعة الكربونيل للرابطة الببتيدية الطرفية. أضف لذلك فهناك جيب كاره للماء يدعى S1' والذي يتقبل للسلسلة الجانبية للحمض الأميني الطرفي وقد وجد ان الحلقة العطرية هي الأفضل ارتباطاً و هذا ما يفسر الانتقائية لركازة الببتيدات الحاوية على حلقة عطرية من الطرف C (فينيل ألانين في حالتنا هذه) و هنا تلعب شاردة الزنك دوراً في استقطاب الكربونيل مما يسهل إمالة الأמיד.

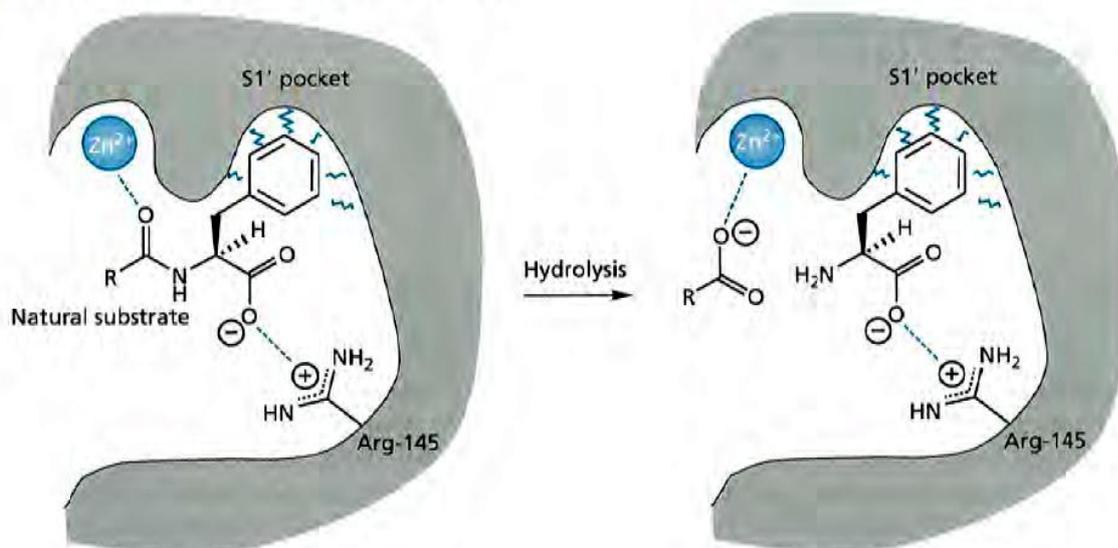


FIGURE CS2.3 Binding site interactions for a substrate bound to the active site of carboxypeptidase.

إن تصميم حمض بنزيل سوكسينيك المثبط لأنزيم الكربوكسي ببتيداز اعتمد على نواتج الحلمهة الأنزيمية حيث أن البنزيل يحتل الجيب S1' في حين أن شاردة الكربوكسيل المحاذية تدخل في تفاعل شاردي مع الأرجنين و أما الكربوكسيل الأخر سيشكل رابطة مع الزنك محاكياً لشاردة الكربوكسيلات في ناتج

الحلمة. و بما أنه لا توجد هنا رابطة ببتيدية فلا يوجد حلمة و هذا ما يثبط الأنزيم طالما بقي المثبط ضمن هذا الموقع.

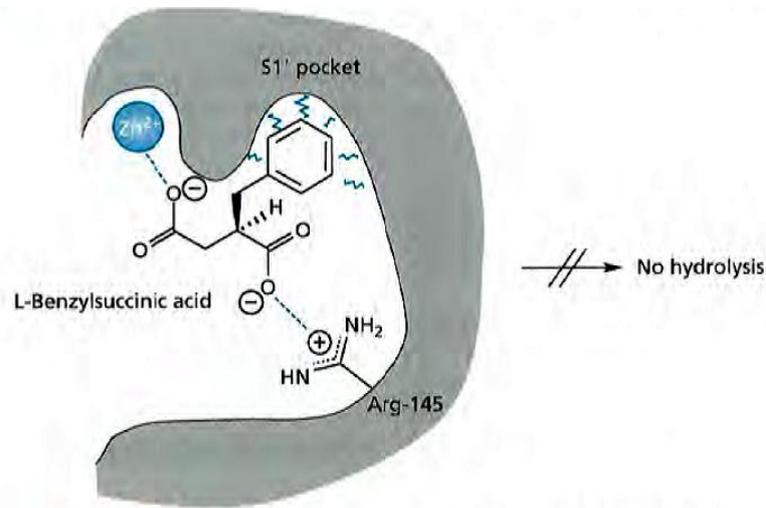


FIGURE CS2.4 Inhibition by L-benzylsuccinic acid (the R-enantiomer).

لقد تم الاعتماد على الآلية السابقة في تصميم ACEI و قد تم الافتراض أن الموقع الفعال لدى ACE يحتوي على أرجنين و زنك. و بما أن ACE سيثبط حمضين أمينيين بدلاً عن واحد فإن هذه المجموعات ستكون أكثر بعداً وسيقترب في المثبط المشابه لحمض بنزيل سوكونيك أن يكون حمضاً أمينياً مستبدلاً بسوكسينيل succinyl-substituted amino acid. إذاً الخطوة التالية هي اختيار الحمض الأميني ولما كان ACE غير نوعي للركازات الببتيدية الحاوية على حمض أميني ذو كربوكسيل طرفي فهذا سيوجه نحو أن الجيب الرابط للنهاية الببتيدية C سيكون مختلف عما هو عليه لدى الكاربوكسيبيبتيداز (يرمز له S2').

كانت الاستراتيجية في البداية تعتمد على دراسة الركاز الببتيدية المثبطة لـ ACE من أجل تحديد الحمض الأميني الطرفي الواجب اعتماده. بالمحصلة وجد أن الحمض الأميني هو البرولين و هو يشكل النهاية C في مثبط الـ ACE الطبيعي المسمى teprotide وهو ببتيد مؤلف من 9 أحماض أمينية و قد تم عزله من سم الأفعى البرازيلية. المشكلة أن هذا الببتيد غير فعال فموياً حيث أنه يتخرب بالعصارة الهضمية. كما أن هناك مثبطات أخرى تم عزلها من سم الأفاعي و هي تحوي على برولين طرفي و هذا ما وجه إلى أن المركب رأس السلسلة الذي سيعتمد هو succinyl proline.

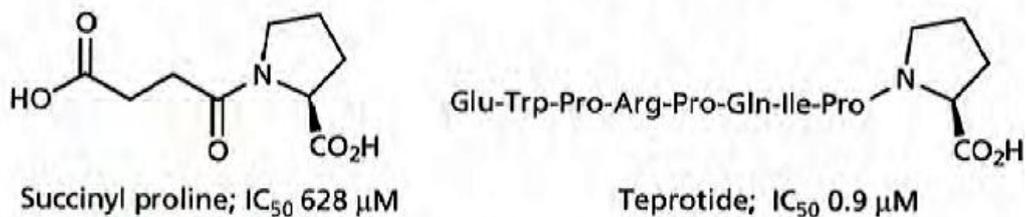


FIGURE CS2.5 Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors.

إن سوكسينيل بروفولين نوعي لـ ACE إلا أنه ضعيف و قد تم اقتراح أن كلا الكربوكسيلان متشردان و يتفاعلان مع الأرجنين و الزنك. كما انه لا بد من وجود جيوب S1 و S1' و التي تناسب سلاسل الحموض الأمينية من الجهة الأخرى من موقع التفاعل.

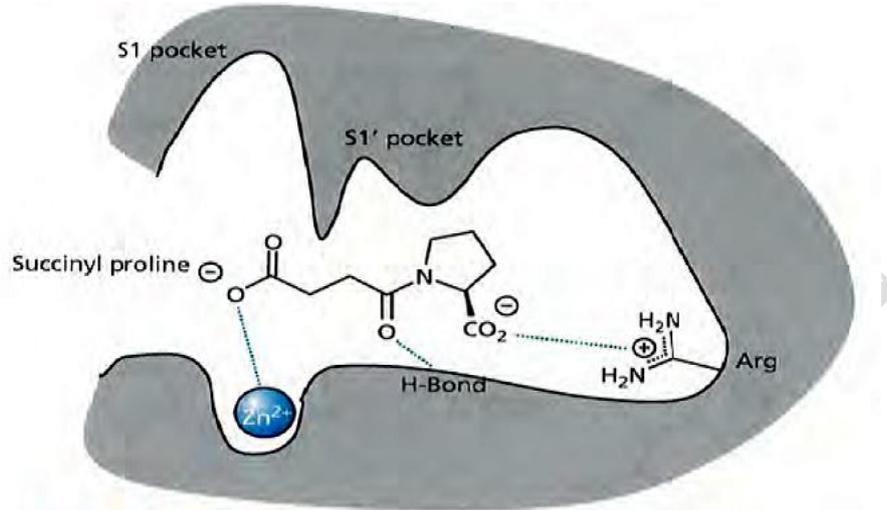


FIGURE CS2.6 Binding site interaction for succinyl proline in the active site of angiotensin-converting enzyme (ACE).

إن إضافة الميثيل قد زادت من إلفة الارتباط حيث تناسب الجيب S1' و من ثم تم البحث عن زمرة ترتبط بشكل افضل مع الزنك و قد وجد أن مجموعة الثيول هي الأنسب و أدت إلى الحصول على الكابتوبريل و هو أول ACEI غير ببتيدي تم تسويقه. هنا يجب التنبيه إلى أن أحد المصاوغين البصريين في بنية الكابتوبريل أكثر فعالية بمئة ضعف على الأقل.

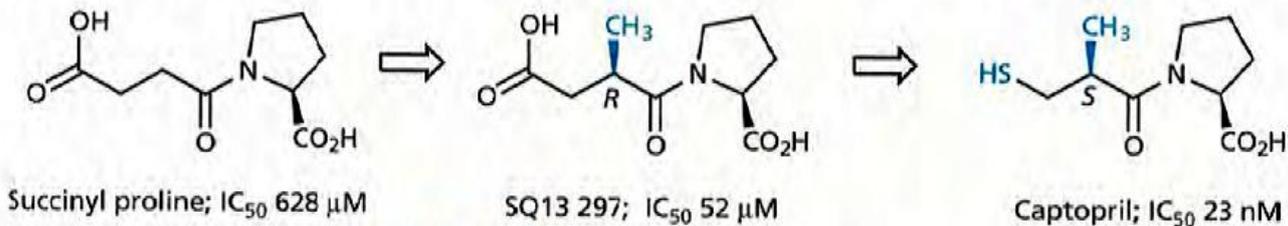


FIGURE CS2.7 Development of captopril.

يمتلك الكابتوبريل بعض الآثار الجانبية غير المرغوبة مثل فقدان الطعم و الطفح الجلدي و هذا يعود لزمرة الثيول و لذلك تم البحث عن مركبات فعالة مع تأثيرات جانبية أقل و لا تملك زمرة الثيول.

تعتمد فلسفة البحث هنا على إعادة استخدام الكربوكسيل و إضافة مجموعة تعوض النقص الحاصل في الإلفة. حيث تم إطالة السلسلة و إدخال مجموعة NH من أجل محاكاة الأמיד في الببتيد الذي ستجري حلمته بواسطة الأنزيم. و هنا تم دراسة سلسلة من ثنائيات الببتيد من نمط N كربوكسي ميثيل.

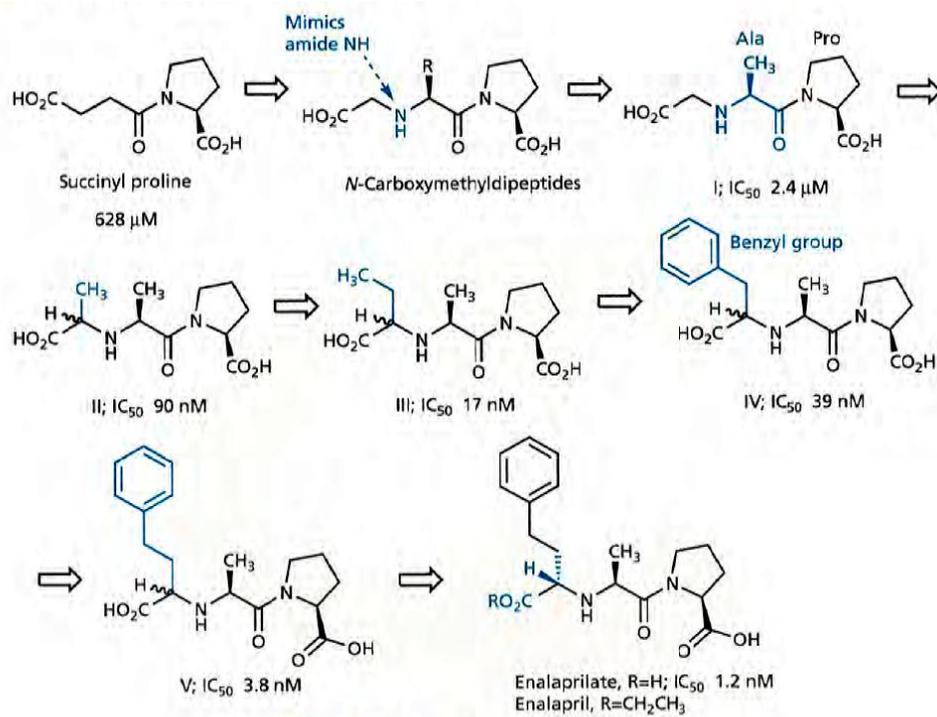


FIGURE CS2.8 Development of enalaprilate.

أظهر إدخال الألانين Ala ازدياداً في الفعالية ومن ثم تم إدخال متبادل على الكربون الآخر المجاور لـ N و الذي سيوافق الجيب S1 الذي سيكون كاره للماء كونه سيستقبل الفينيل ألانين الموجود في بنية angiotensine I أصلاً. لقد وجد أن الفعالية ازدادت مع الميثيل ثم الايثيل ثم انخفضت قليلاً مع البنزيل إلا ان إطالتها قليلاً قد زاد من الفعالية من جديد (المركب V أكثر فعالية من كابتوبريل). أخيراً إن المصاوغ SSS أكثر فعالية. وقد سميت هذه البنية enalaprilate.

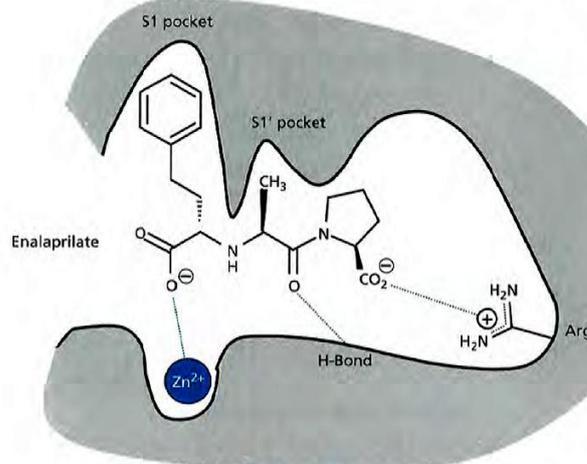


FIGURE CS2.9 Enalaprilate.

الينالابريل هو ايستر ايتيلي (طليعة دواء) أفضل امتصاصاً من اينالابريلات و يتحول إليها بفعل أنزيم ايستراز.

الليزيبوبريل Lisinopril:

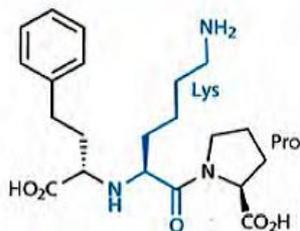


FIGURE CS2.10 Lisinopril.

يحتوي سلسلة الحمض الأميني lysine.

لقد تم في عام 2003 توضيح صورة بلورية لمعدن الأنزيم ACE مع ليزيبوبريل والتي أظهرت أن موقع الارتباط في الأنزيم يحتوي على حمض أميني ليزين وليس أرجينين كما كان يعتقد.

في الحقيقة يمتلك كل من ليزيبوبريل و اينالابريلات بنية رباعية الوجوه مشابهة لمركز التفاعل في منطقة الوساطة الأنزيمية حيث توجد هنا مرحلة انتقالية transition state متوقعة مشابهة للمرحلة رباعية الوجوه المتشكلة أثناء تفاعل الحلمة.

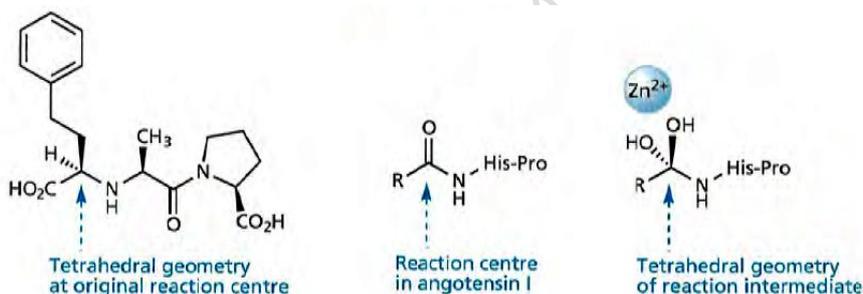


FIGURE CS2.11 Comparison of enalaprilate with angiotensin I and the reaction intermediate formed during enzyme-catalysed hydrolysis.

هذه الحقيقة قادت لاكتشاف مركبات ACEI أكثر انتقائية مثل Silanediol المشابه للحالة الانتقالية أنفة الذكر حيث يشابهه الذي اول Diol الكاربونيل المهدرج الوسطي الذي سيتفاعل مع الزنك.

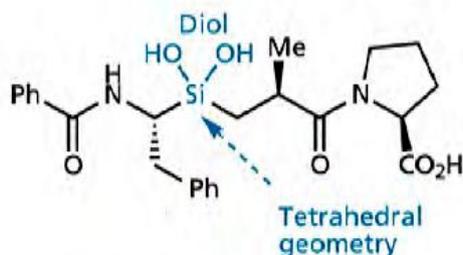


FIGURE CS2.12 Example of a silanediol transition-state analogue.

أيضاً مشابهات Keto-ACE حيث يتصرف الشكل المهدرج كمشابه وسطي.

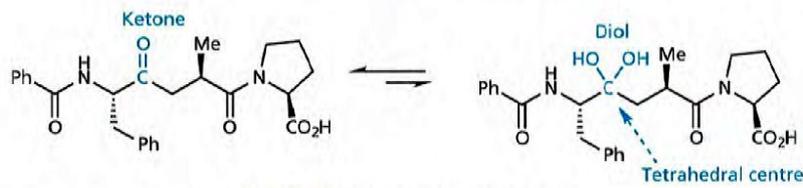


FIGURE CS2.13 Keto-ACE inhibitors.

اصطناع الكابتوبريل و الاينالابريلات

يتم اصطناع كابتوبريل بتفاعل t-butyl ester البرولين مع المركب الايستر I وهنا يحدث استبدال نكليوفيلي و نحصل على الأמיד II ومن ثم نزيل زمرة t-butyl الحامية بوسط حمضي.

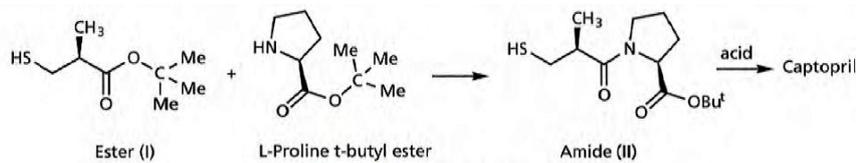


FIGURE 1 Synthesis of captopril.

أما الاينالابريلات فمن تفاعل الحمض الكيتوني III مع Ala-Pro و من ثم فصل المماكب الفعال.

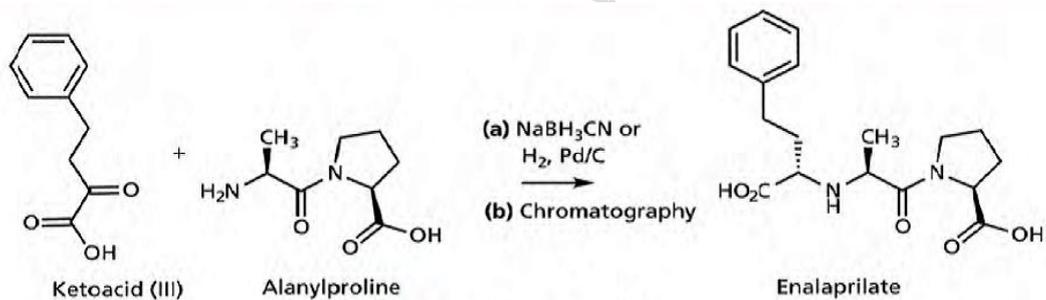


FIGURE 2 Synthesis of enalaprilate.

خافضات شحوم الدم من زمرة statins

Cholesterol-lowering drugs (Statins)

مقدمة:

تشكل الستاتينات statins مجموعة مهمة من خافضات الشحوم والتي تعمل كمثبطات أنزيمية. ففي عام 2002 حقق كل من أتورفاستاتين atorvastatin وسيمفاستاتين simvastatin أرباحاً قياسية بحوالي 7 و 5,3 مليار دولار. سندرس في هذه الحالة كيفية اكتشاف هذه الأدوية وكيفية تفاعلها مع الهدف على المستوى الجزيئي.

الكوليسترول وأمراض القلب الإكليلية:

يشكل الكوليسترول مكون هام من مكونات الغشاء الخلوي كما أنه طبيعة اصطناع حيوي للهرمونات الستيرويدية ومن هنا فإن الكوليسترول عامل حيوي هام لعمل الخلية السليم ويمكن اصطناعه من قبل الخلية أو الحصول عليه من الغذاء ولكن المشكلة تكمن في ارتفاع نسبته في المحتوى الغذائي مما يؤدي إلى أمراض قلبية وعائية. يتم نقل الكوليسترول غير المنحل في الدم بواسطة جزيئات LDL أو HDL:

LDL: تقدر بـ 3 مليون دالتون وقطرها 22 نانو متر. يتكون فيها الليبوبروتين من 4536 حمض أميني والذي يحيط بحموض دسمة مما يحافظ عليها منحلّة ضمن البيئة المائية المحيطة. تحوي الجزيئات أيضاً حموض دسمة عديدة عدم الإشباع تدعى Linoleate ، الفوسفوليبيدات ويضع جزيئات من الكوليسترول. تقوم هذه الجزيئات بنقل الكوليسترول وثلاثي الغليسيريدي من الكبد إلى المحيط (تقوم الخلية التي تحتاج كوليسترول بإنتاج مستقبلات LDL ضمن غشاء الخلية حيث ترتبط بها الـ LDL وتبتلع ضمن الخلية حيث تحرر الكوليسترول ضمن السيتوبلازما).

HDL: تقدر بـ 8-11 نانو متر وهي تحمل الحموض الدسمة والكوليسترول من النسيج إلى الكبد، وقد سميت بالبروتينات الشحمية عالية الكثافة لاحتوائها نسبة أكبر من البروتين مقارنة مع LDL و بقدر ما تجول في الجسم فإنها تزداد حجماً بشكل ثابت حيث تلتقط الكوليسترول من النسيج.

تترافق الأمراض والوفيات في أمراض القلب بنسبة مرتفعة مع LDL أو نسبة منخفضة من HDL . تقوم LDL بنقل الكوليسترول إلى الشرايين حيث يحتبس هناك وهذا ما يساعد على تشكيل عسيده شرايينية مما يضيق الشرايين ويسهم في تصلبها. كما يمكن لخثرة أن تغلق شرايين عضلة القلب أو شرايين الدماغ مما يؤدي إلى نوبة صدرية أو جلطة دماغية و من هنا فإنه يجب تخفيض مستوى LDL أو زيادة مستوى HDL بهدف تخفيف خطر الهجمات.

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

عندما تم تصميم الستاتينات كان الهدف تخفيض الكوليسترول المصنَّع في الجسم. في الحقيقة, تؤدي الستاتينات هذا الدور بالتأكد كما أنها ذات تأثير على مستوى LDL البلاسمي والذي هو أكثر أهمية في الوقاية من أمراض القلب والشرابيين.

الأنزيم الهدف:

بما أنه يتم تصنيع الكوليسترول ضمن الخلايا فإن أحد الطرق المتبعة من أجل تخفيض مستواه في الدم يتم عن طريق تثبيط اصطناعه. إذاً يجب إيجاد دواء مثبط لأحد الأنزيمات المسؤولة عن اصطناع الكوليسترول حيويًا. و لكن هناك 30 أنزيم مشارك في هذا الاصطناع فكيف سيتمكن تحديد الأنزيم الأفضل ليكون الهدف؟! في الحقيقة يمكن تضيق الخيارات بالبحث عن الأنزيم الذي يتوسط مرحلة تحديد معدل الاصطناع للعملية بكاملها حيث أن ذلك يؤمن تثبط فعال لكامل عملية الاصطناع الحيوي.

إن الأنزيم الذي يتوسط مرحلة تحديد معدل الاصطناع هو أنزيم ريدوكتاز ويدعى:

3-hydroxy-3-methylglutaryl-Co enzyme A reductase (HMGR) or HMG-CoA reductase

وهذا التفاعل يؤدي إلى قلب 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Co enzyme A (HMG-CoA) إلى ميفالونات mevalonate بمساعدة NADPH كعامل مساعد Cofactor.

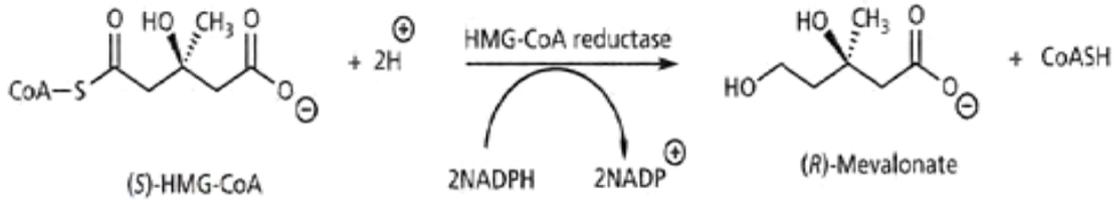


FIGURE CS1.1 Reaction catalysed by 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGR or HMG-CoA reductase).

يعتقد أن HMGR مكون من أربع وحدات بروتينية (أربع مونوميرات) وهو يشكل واحداً من أكثر الأنزيمات عالية التنظيم المعروفة. يمكن تخفيض فعالية الأنزيم بعدة طرق إذا ما تم إنتاج الكوليسترول بنسبة كبيرة.

أولاً: ارتفاع مستوى الكوليسترول الخلوي يطلق عملية تحاس Transduction مما ينشط بروتين كيناز المسؤول عن فسفرة HMGR و يسبب تثبيطه.

ثانياً: يتم مراقبة نسبة اصطناع الأنزيم من خلال النسخ و الترجمة من خلال نسبة الكوليسترول داخل الخلية.

أخيراً: إن نسبة تخرب الأنزيم متأثرة أيضاً بمستوى الكوليسترول .

هناك موقعين فعالين في البنية الرباعية أنفة الذكر وكل واحد منها متوضع بين اثنين من المونوميرات. إن جزءاً من الموقع الفعال والذي يربط ركازة HMG-CoA موجود على مونومير بينما الجزء الذي يربط Cofactor-NADPH موجود على المونومير المجاور.

يؤدي التفاعل إلى قطع إرجاعي reductive cleavage متضمناً نقل هيدريدين حيث يتم تأمين الهيدريد بواسطة NADPH و هنا نحتاج لجزيئين NADPH لكل تفاعل.

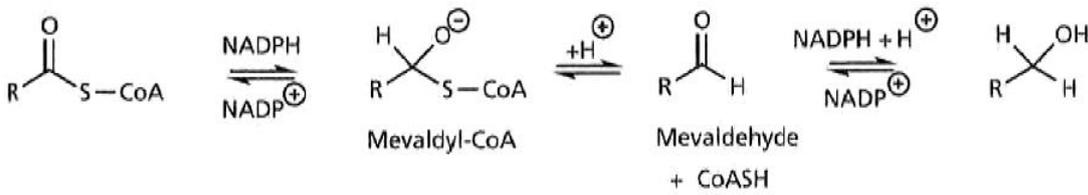


FIGURE CS1.2 Reaction pathway catalysed by 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGR or HMG-CoA reductase).

إن أنزيم HMGR عالي المرونة في بنيته ثلاثية الأبعاد مما يجعل دوره مهماً في ربط و فعالية الستاتينات. أيضاً تلعب حموض أمينية عديدة ضمن الموقع الفعال دوراً مهماً في تفاعل التوسط الأنزيمي سواء بربط الركازة أو بللية الإرجاع .

يقوم الليزين Lys-735 (المشحون إيجابياً) بتشكيل رابطة شاردية مع الشحنة السالبة من كاربوكسيل HMG-CoA في حين تتفاعل Ser-684 و Asp-690 مع مجموعة الكحول عن طريق تشكيل روابط هيدروجينية كما أن Lys-691 يشكل رابطة هيدروجينية مع الكاربونيل. يشترك Co enzyme A أيضاً بتفاعلات ضمن فالت Slot كاره للماء ضمن موقع التأثير.

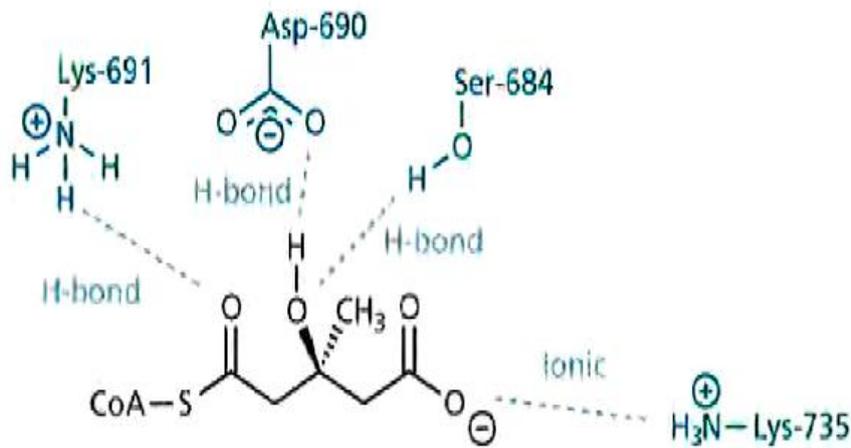


FIGURE CS1.3 Binding interactions for 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA).

هناك حموض أمينية أخرى تلعب دوراً هاماً في آلية تفاعل الوساطة الأنزيمية:

هيستدين His-866 يؤثر كوسيط حمضي حيث يزود بروتون مطلوب من Co enzyme A بهدف انفصاله كمجموعة مغادرة ويساعد في ذلك ارتباط Lys 691 بالكاربونيل المجاور. إن ذلك يشكل رابطة هيدروجينية مع الركازة كما أنه يلعب دوراً في تثبيت الشحنة السالبة على أوكسجين mevaldyl-CoA خلال تفاعلات شاردية وروابط هيدروجينية .

وهذا يساعد أيضاً على تثبيت المرحلة الانتقالية و بالنتيجة فإن طاقة التنشيط للمرحلة الأولى في الآلية قليلة مما يسمح للتفاعل أن يسير بسرعة.

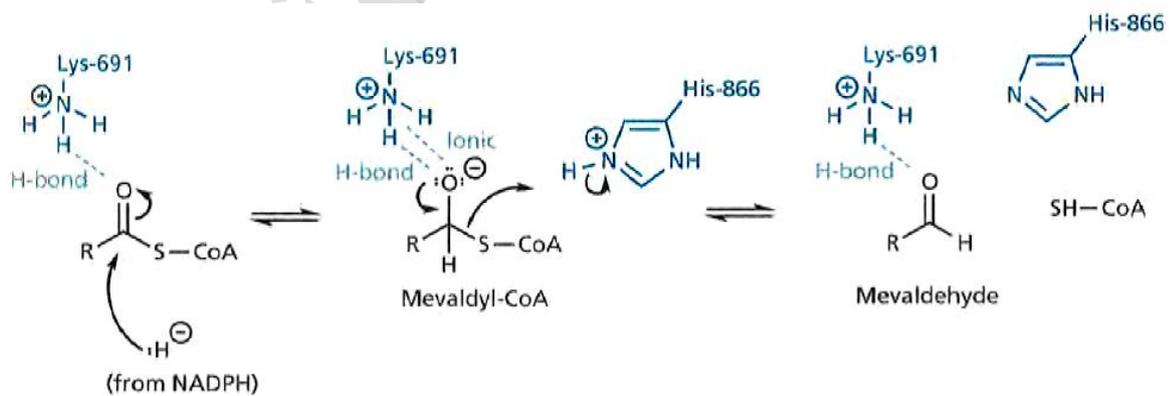


FIGURE CS1.4 Mechanism of the first reduction.

أيضاً، يشترك Glu-599 حمض غلوتاميك غير المتشرد كوسيط حمضي ويزود بروتون للمرحلة النهائية حيث يتم إرجاع mevaldehyde إلى mevalonate .

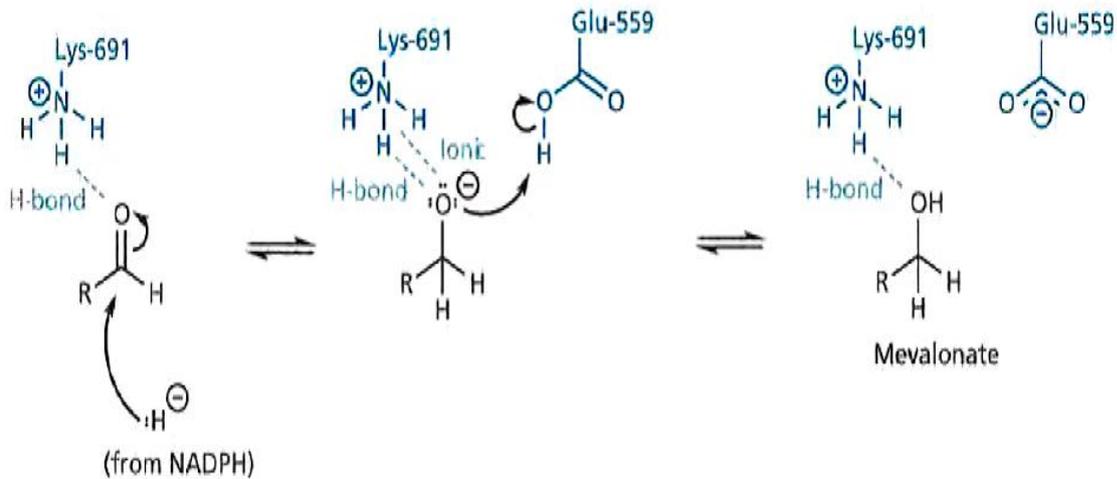


FIGURE CS1.5 Mechanism of the second reduction.

إنه من غير المعتاد أن يوجد حمض غلوتاميك غير منتشر في موقع فعال و السبب هو وجود أسبارتات ASP-767 والتي تؤثر على pKa حمض غلوتاميك كما أن الأسبارتات يساعد على تثبيت الشكل المتشرد من LYS-691 من خلال شبكة روابط هيدروجينية Hydrogen bonding network.

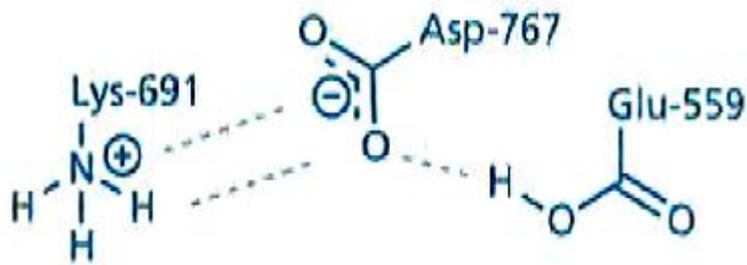


FIGURE CS1.6 Hydrogen bonding network involving Lys-691, Asp-767 and Glu-559.

اكتشاف الستاتينات

حالما تم اكتشاف أنزيم HMGR كهدف بدأ البحث عن مركبات lead قادرة على تثبيطه. لقد بدأ الباحثون بالتركيز على مركبات منتجة من قبل المتعضيات الدقيقة و كانت حجتهم في ذلك أن هذه الأحياء تشارك في حرب كيميائية بين بعضها البعض حيث أن بعضها يفرز مواداً قاتلة للبعض الآخر. وهنا كان يبدو أن الجراثيم أو المتعضيات التي لا تحوي HMGR قد تنتج مثبطات HMGR والتي تكون سامة للميكروبات التي هي بحاجة لهذا الأنزيم لإنتاج الستيرويدات.

الجيل الأول من الستاتينات type I statins :

- ✓ Compactin أو mevastatin: يشكل مركب رأس السلسلة و هو مثبط قوي لـ HMGR و قد تم عزله من فطر *penicillium citrinum* في السبعينيات و يملك ألفة للأنزيم أقوى من الركازة الطبيعية بعشرة آلاف مرة. هذا المركب دخل مرحلة الدراسات السريرية و لم يسوق بسبب تأثيراته الجانبية و السامة.
- ✓ Mevinolin: تم عزله عام 1978 من *Aspergillus terreus*. بدأت الدراسات السريرية عليه عام 1980 و تم تسويقه عام 1987 تحت اسم Lovastatin و الذي أحدث ثورة في خفض شحوم الدم في ذلك الوقت.
- ✓ Simvastatin: تم تحضيره من لوفاستاتين و سوق عام 1988.
- ✓ Pravastatin: مشتق من كومباكتين و تم تسويقه عام 1991.

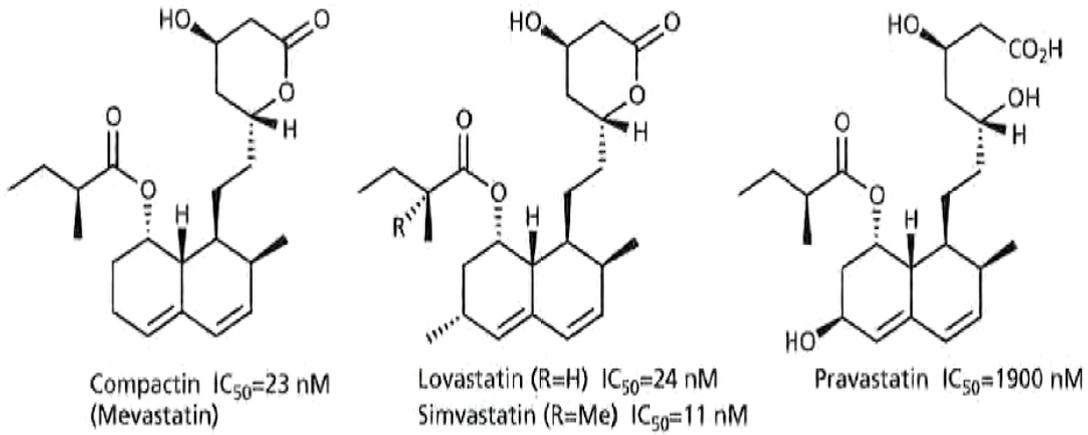


FIGURE CS1.7 Type I statins.

هذه المركبات مشتقة مباشرة أو بشكل غير مباشر من مستقلبات الفطور و تتميز بوجود رأس قطبي و جزء كاره للماء متضمن ضمن حلقة ديكالين. نلاحظ من الشكل السابق عدم احتواء كل من لوفاستاتين و سيمفاستاتين على الرأس القطبي بل على حلقة لاكتون و التي تتحلل بسهولة بواسطة انزيمية ضمن الجسم لتعطي الرأس القطبي أي أن هذه المركبات تعتبر طليعة دواء prodrug.

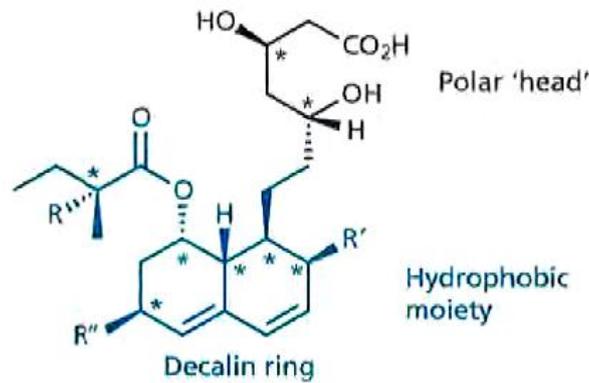


FIGURE CS1.8 General structure for the Type I statins (* represents an asymmetric centre).

بالرغم من فعالية هذه المركبات في تخفيض الكوليستيرول فإنها ذات تأثيرات جانبية كما أنها صعبة الاصطناع و تحوي الصيغ عدة مراكز لاتناظر وهذا ما دعى للبحث عن مركبات أسهل اصطناعاً و أكثر فعالية و أماناً و هي مركبات الجيل الثاني.

الجيل الثاني من الستاتينات type II statins:

يحتوي جزء كاره للماء أكبر حجماً من الجيل الأول و مختلف عنه و هو أسهل اصطناعاً و لا يحتوي مراكز عدم تناظر (و هو ما يسمى تبسيط البنية simplification).

Fluvastatin : تم تسويقه عام 1994. ✓

Atorvastatin : 1997. ✓

Cerivastatin : 1998. ✓

Rosuvastatin : 2003. ✓

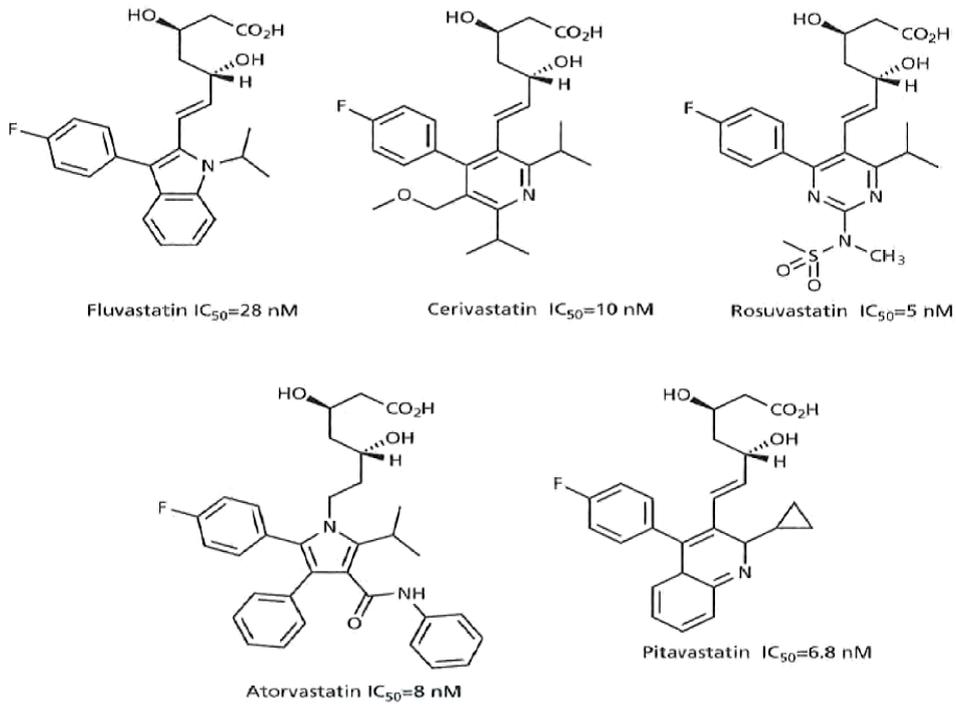


FIGURE CS1.9 Type II statins.

تتشارك هذه البنى مع السابقة بعدة ملامح و يمكن اعتبارها *me too drugs* أو *me better drugs*. يتميز سيريفاستاتين بأنه أكثر المركبات كرهاً للماء بينما روسوفاستاتين أقلها كرهاً للماء. تتميز الستاتينات الأقل كرهاً للماء بانتقائية عالية لخلايا الكبد حيث يتم اصطناع معظم الكوليستيرول كما و أنها تتميز بتأثيرات جانبية قليلة. تنتج التأثيرات الجانبية عن تثبيط تصنيع الكوليستيرول في النسيج الأخرى كالعضلات و هذا ما يسبب ألماً عضلياً *myalgia*. هناك شكل حاد من الألم العضلي يعرف باسم *rhabdomyolysis* و الذي قد يكون مميتاً و هذا ما دعى لسحب دواء سيريفاستاتين عام 2001.

يعتبر روسوفاستاتين من أكثر الستاتينات فعالية لاحتوائه على سلفوناميد مما يقلل الخواص الكارهة للماء و يزيد من خواص الارتباط بموقع التأثير. في الحقيقة إن قلة الخواص الكارهة للماء تقلل من امتصاصها ضمن الخلايا و هذا ما يستدعي وجود بروتينات ناقلة تدخلها لداخل الخلية (هذه البروتينات متوفرة لدى خلايا الكبد و غير موجودة لدى العضلات).

آلية التأثير: تعمل الستاتينات كمثبطات تنافسية حيث تحاكي الركازة الطبيعية و تتنافس معها لترتبط بالموقع الفعال و لكنها لا تخضع للتفاعل الأنزيمي كما أنها ترتبط بقوة مع الموقع الفعال فكيف نفسر ذلك؟! .

في الحقيقة، تمتلك كافة الستاتينات جزءاً كرهاً للماء و رأساً قطبياً، و هذا الأخير يحاكي الركازة الطبيعية HMG-SCoA و يبدو ذلك واضحاً عند إعادة رسم البنية و مقارنتها مع بنية الستاتينات العامة حيث ترتبط

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر: د. يوسف الأحمد

كما أسلفنا سابقاً فإن الرأس القطبي يرتبط بنفس الطريقة كما الركازة و أما الجزء الكاره للماء فلا يمكن أن يرتبط بنفس الطريقة مثل الـ Coenzyme A وذلك لأن الجيب الكاره للماء و الذي سيقطنه CoA ضيق و لا يتوافق مع الحجم الكبير للجزء الكاره للماء لدى الستاتينات.

في الحقيقة يبدي الأنزيم مرونة كبيرة. فعندما ترتبط الركازة مع HMGR فإن الحلزون ألفا من الأنزيم يخفي بانتشاءه الموقع الفعال عن الماء خالقاً جيئاً كارهاً للماء مناسباً لـ CoA الخاص بالركازة. و أما عندما يرتبط الستاتين فإن الأنزيم يغير من شكله الفراغي حيث تتحرك النهاية C المرنة للحلزون ألفا مما يولد منطقة كارهة للماء مجاورة للموقع الفعال و التي تناسب بنية الستاتينات و من هنا تعتبر الستاتينات مثبطات فعالة حيث أنها تستفيد من مرونة الانزيم و تخلق موقع الارتباط الخاص بها.

عند مقارنة ارتباط ستاتين من الجيل الأول أو الثاني مع الأنزيم فإن مجموع ميثيل إيتيل و التي توجد في معظم مركبات الجيل الثاني ترتبط بنفس الموقع الكاره للماء الذي ترتبط به مجموعة الديكالين الخاصة بالجيل الأول.

يملك الجيل الثاني تفاعلات ارتباط إضافية تتضمن:

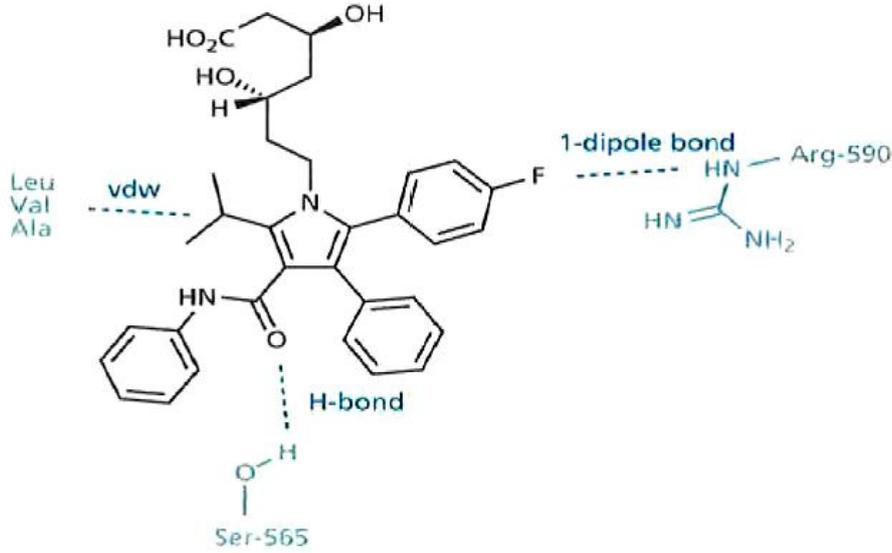


FIGURE CS1.12 Binding interactions for the hydrophobic moiety of atorvastatin with HMGR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase).

- ✓ تفاعلات فاندرفالس مع سلاسل جانبية لحموض أمينية كارهة للماء مثل فالين و لوسين و ألانين.
- ✓ تفاعلات ارتباط مهمة بين فلوروفينيل من الستاتينات و الأرجنين 595 و هذا يتضمن:
 - تفاعلات قطبية بين الفلور و السلسلة الجانبية.
 - تتوضع مجموعة الغوانيدينيوم المستوية فوق الفينيل مما يسمح بتفاعلات إضافية.

- ✓ يشكل كلاً من أتورفاستاتين و روسوفاستاتين روابط هيدروجينية قوية إضافية مع السيرين 565 و الذي يتصرف كمتقبل للرابطة عن طريق أوكسجين الكربونيل في التورفاستاتين او السلفون أوكسجين في روسوفاستاتين.
- ✓ يتفاعل الروسوفاستاتين أيضاً عن طريق السلفون مع الأرجنين 568 و هذا ما يجعله الستاتين الأقوى ارتباطاً.

آليات تأثير أخرى للستاتينات:

إن فعل الستاتينات لا يعود فقط لتثبيط أنزيم HMGR. في الحقيقة هذا التثبيط يؤدي حتماً لتخفيض مستويات الميفالونات و الكوليستيرول و بالتالي حدوث عملية upregulation و التي تزيد من عملية نسخ و ترجمة لـ HMGR جديدة و التي تعاكس التثبيط السابق. إلا ان الستاتينات لا تزال فعالة حيث أن تخفيض إنتاج الكوليستيرول في الخلايا الكبدية يسبب زيادة في إنتاج مستقبلات LDL الكبدية التي تندمج ضمن الغشاء الخلوي مما يسبب تصفية الـ LDL من البلازما و هذا ما يعتبر دوراً محورياً و مهماً للستاتينات.

أهداف أخرى من أجل أدوية تخفيض الكوليستيرول:

ذكرنا سابقاً أن أكثر من 30 أنزيم يشارك في الاصطناع الحيوي للكوليستيرول. لقد ركزت المحاولات في البداية على تثبيط الأنزيم الذي يتوسط المرحلة الأخيرة. و السبب في ذلك أنه سيتم تثبيط إنتاج الكوليستيرول دون تثبيط إنتاج مركبات تشارك مع الكوليستيرول في نفس طريق الإنتاج. بالرغم من كون المثبطات المكتشفة فعالة إلا أن ذلك يؤدي لتراكم ركازات غير ذوابة في الماء و سامة. أما عندما تم تثبيط HMGR فإن الركازات المتشكلة ذوابة في الماء و لا تستقلب لمركبات سامة.

الأرتيميزين ومضادات الملاريا المشابهة

Artemisinin & related antimalarial drugs

الملاريا مرض وبائي يتسبب بملايين الوفيات سنوياً يسببه طفيلي البلازموديوم plasmodium و له أربعة أنواع vivax, ovale, falciparum & malariae ويعتبر النوع falciparum الأكثر فتكاً. الكينين quinine هو أول مضاد ملاريا تم استخدامه وله آثار جانبية عدة مثل طنين الأذنين والصمم ولا يزال يستخدم لعلاج الملاريا دون الوقاية منها في حين يستخدم كلوروكين chloroquine للوقاية و للعلاج.

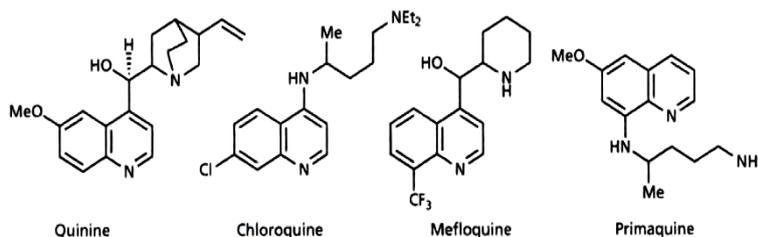


FIGURE CS3.1 Quinine and quinine-based antimalarial drugs.

لسوء الحظ فقد طور الطفيلي سلالات جديدة مقاومة للكوروكين وهذا ما جعل الدواء يفقد فعاليته في الكثير من مناطق العالم الموبوءة ولا سيما في أفريقيا. في الحقيقة إن تطوير علاجات جديدة للملاريا يقع ضمن اهتمامات الكيميائيين الدوائيين لسببين :

أولاً: إيجاد دواء يقضي على السلالات المقاومة.

ثانياً: هناك خوف من عودة الملاريا الى أوروبا وشمال أمريكا بسبب ظاهرة الاحتباس الحراري.

يبدو أن ظاهرة المقاومة تعود لوجود بروتين غشائي قادر على إبعاد الدواء عن خلايا الطفيلي ولحسن الحظ فقد تم اكتشاف دواء قادر على القضاء على هذه السلالات المقاومة وهو الأرتيميزين Artemisinin .

الأرتيميزين Artemisinin:

منذ 2000 عام شاع في الطب الصيني استخدام مشروب يدعى Ginghao والذي تم الحصول عليه من عشبة أو من نبات يكثر في الصين يدعى Artemisia annua . استخدم هذا النبات لعلاج البواسير عام 186 ق.م وفي عام 340 م فقد استخدم لعلاج الملاريا و قد تم عزل المركب الفعال عام 1972 ويدعى Artemisinin أو Ginghaosu . يمتلك هذا المركب أهمية كبيرة على اعتبار أنه يقضي على سلالات الطفيلي المقاومة للكوروكين كما أن استجابته أسرع عند السلالات الحساسة للكوروكين.

البنية والاصطناع:

الأرتيميزين مركب متعدد الحلقات. يحوي سبع مراكز عدم تناظر. و الأهم أنه يحتوي على حلقة تريوكسان وبيروكسيد داخلي وهذا المركب ثابت في الحرارة والضوء.

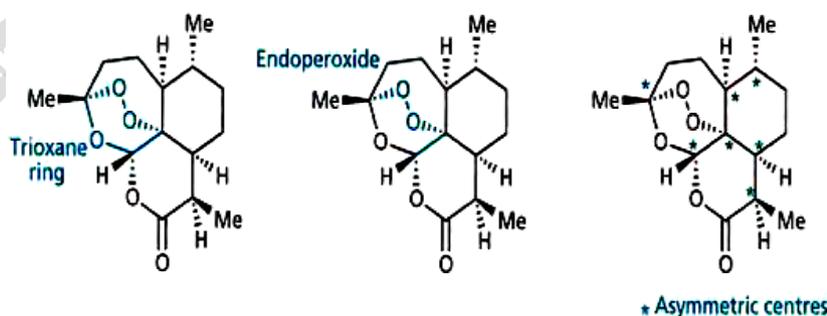


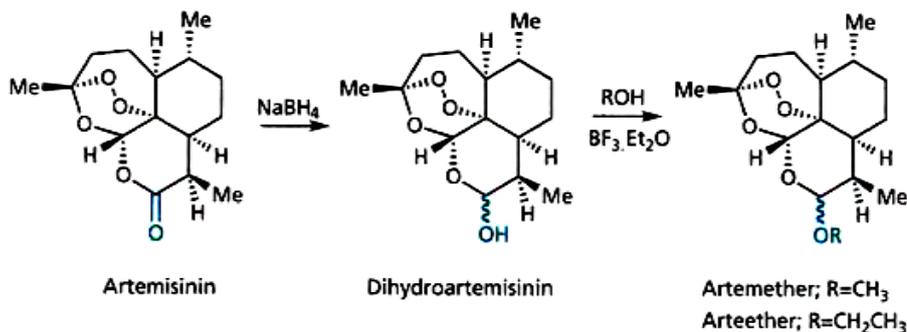
FIGURE CS3.2 Structure of artemisinin.

علاقة البنية بالتأثير:

بالرغم من أنه تم اصطناع Artemisinin بالكامل فإن الطريقة غير مجدية عملياً وبالتالي لا بد من البحث عن المشابهات نصف الصناعية .

1 - إرجاع مجموعة اللاكتون يعطي مركب دي هيدرو أرتيميزين Dihydroartemisinin الحاوي على زمرة كحولية.

2 - ألكلة المركب السابق للحصول على الإيتر (أرتي ميتر Artemether و أرتي إيتر Arteether).



3 - أسطرة المركب الأول (أرتيزونات الصوديوم).

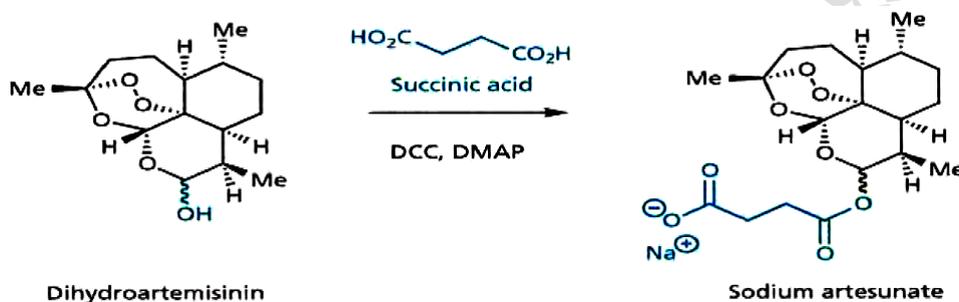


FIGURE CS3.4 Synthesis of sodium artesunate.

تتميز المركبات السابقة بفعالية أكبر من فعالية أرتيميزين وهذا يدل على أن مجموعة لاكتون كربونيل غير ضرورية للفعالية.

4 - دي أوكسي أرتيميزين وهو مستقلب للأرتيميزين أقل فعالية بـ 300 إلى 1000 مرة.

5 - دي أوكسودي أوكسي أرتيميزين ضعيف الفعالية أيضاً.

6 - دي أوكسو أرتيميزين يشابه بفعاليته أرتي إيتر وهذا يدل على أن البيروكسيد الداخلي لحلقة

البيروكسان ضرورية جداً من أجل إحداث التأثير العلاجي أي أنها تشكل pharmacophore.

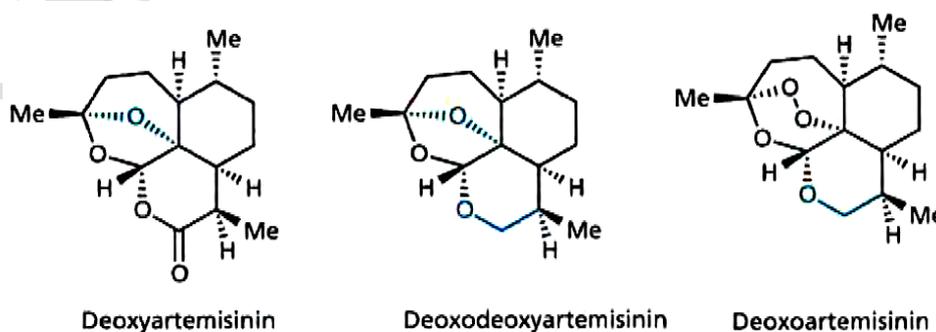


FIGURE CS3.5 Analogues of artemisinin.

ألية التأثير:

يملك أرتيميزين آلية تأثير مختلفة عن مشتقات الكينين وتشبه آلية تأثيره بندقية الصيد والتي تسبب أذية كبيرة في خلية الطفيلي وتؤدي إلى موتها حيث يقوم الحديد الثنائي بفعل الزناد في حين أن الطلقة هي مجموعة البيروكسيد وهذا ما يولد نوعين من الجذور الحرة التي تقود بدورها إلى سلسلة من الجذور الحرة السامة للخلايا والتي تؤكسد وتؤكل الجزيئات الحيوية ضمن خلية الطفيلي مسببة موتها.

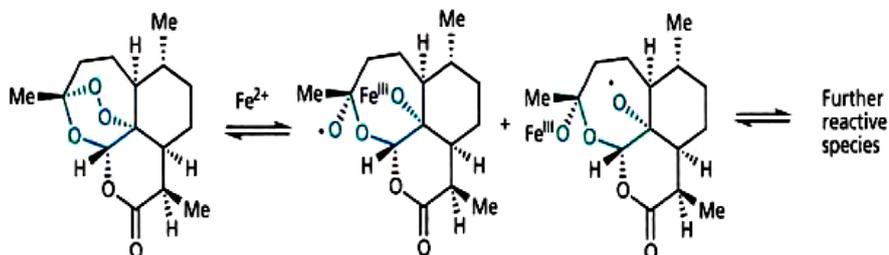


FIGURE CS3.6 Activation of artemisinin by ferrous ions.

والسؤال: لماذا لا يؤثر الدواء في خلايا الدم الحمراء الغنية بالهيموغلوبين الحاوي على الحديد والمسؤول عن نقل الأوكسجين من الرئتين إلى الجسم؟ من أجل الإجابة عن هذا السؤال فلابد من العودة إلى دورة حياة الطفيلي بين البعوض والإنسان حيث يتم في أحد المراحل غزو خلايا الدم الحمراء. بما أن الهيموغلوبين يحوي على الحديد الثنائي الذي يتوسط مركب الهيم (بورفيرين porphyrin مع حديد) وهذا الأخير يكون مختبئ ضمن البروتين ولذلك فهو غير مكشوف للأرتيميزين أي أن الدواء غير سام لخلايا الدم السليمة كون الحديد مختبئ خارج المسرح.

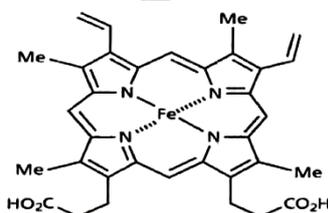


FIGURE CS3.7 Structure of heme.

عندما يقوم الطفيلي بمهاجمة خلايا الدم الحمراء فإنه يحطم الهيموغلوبين من أجل استخدامه كمصدر للحموض الأمينية وهذا ما يسبب تحرر الحديد الذي سيمكنه التفاعل مع أرتيميزين مؤدياً إلى دمار وموت الطفيلي أي أن أرتيميزين يلعب دور طليعة دواء. إن التعمق في دراسة آلية تشكل الجذور الحرة في الشكل السابق يتضمن تشكيل جذر C4 عن طريق تبادل للهيدروجين 1 و 5-5 و hydrogen atom abstraction 1 وهو المستقلب الرئيسي للأرتيميزين كما أنه يولد أنواع من هيدروكسيد الحديد عالي الفعالية والتي تستمر في اجراء تفاعلات أخرى ضمن الخلية.

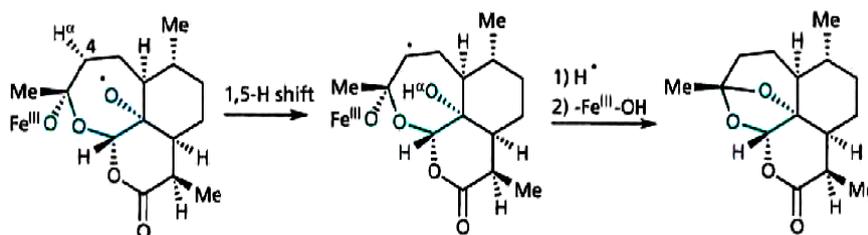


FIGURE CS3.8 Generation of a C-4 radical by 1,5-hydrogen atom abstraction.

لقد تم دعم هذه النظرية من خلال تبسيط مشابهات الأرتيميزين كما في الشكل التالي:

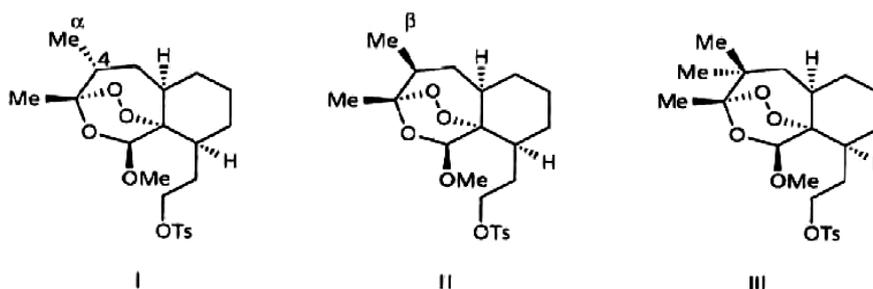


FIGURE CS3.9 Simplified analogues of artemisinin.

نلاحظ أن البنية II أكثر فعالية بمرتين من الأرتيميزين بينما البنية I و III أقل فعالية بمئة مرة وذلك لأن تفاعل التبادل للهيدروجين بين 1 و 5 غير ممكن بوجود مجموعة ألفا ميتيل فهذه المركبات تتفاعل مع الحديد الثنائي إلا أن التبادل السابق غير ممكن أما المركب II والحاوي على بيتا ألكيل في الموقع 4 مما يعزز الفعالية وذلك بتثبيت الجذر الحر في الموقع 4.

تصميم الدواء وتطويره:

بما أن أرتيميزين ضعيف الانحلال في الماء والزيت فقد تم البحث عن مركبات أكثر انحلالاً في أحد هذه الأوساط. يعتبر دي هيدرو أرتيميزين أكثر فعالية بمرتين من أرتيميزين وقد فتح الباب لاصطناع الإيترات (أكثر ذوبان في الزيت وبالتالي أكثر فعالية) والإسترات مثل صوديوم أرتيزونات وهو ذواب في الماء ومتشرد.

بعد ذلك تم البحث عن مركبات أسهل اصطناعاً باستخدام آلية التبسيط والتي تملك نفس آلية التأثير:

1 - فينوزان fenozan: يحتوي مركزي عدم تناظر وحلقة تري أوكسان وبنية ثلاثية الحلقات وهذا المركب يشابه بفعاليته الأرتي إيتر والصوديوم أرتيزونات ضد بعض السلالات.

2 - سبيرو ألكيل تري أوكسان Spiroalkyltrioxanes : وهو مشابه بفعاليته للأرتيميزين عند الفرن.

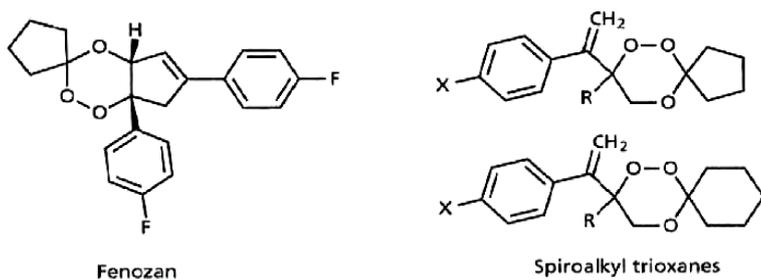


FIGURE CS3.10 Fenozan and spiroalkyl trioxanes.

- 3 - تري أوكسانات trioxanes له فعالية مشابهة للأرتميزين في الزجاج.
 4 - بيروكسيدات داخلية متناظرة وقد تم تصميمها على أساس الاستفادة من تفاعل تبادل الهيدروجين
 5-1 الموصوفة سابقاً كما أن تخرب هذا المركب يحدث بنفس الأسلوب هذه المركبات لها سبع فعالية أرتميزين وهذا لا يزال يعتبر كبيراً أو جيداً.

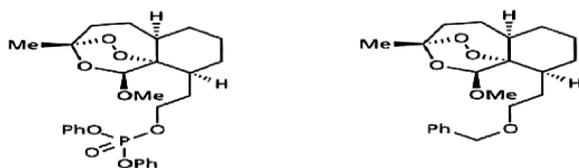


FIGURE CS3.11 Trioxanes having comparable activity to artemisinin.

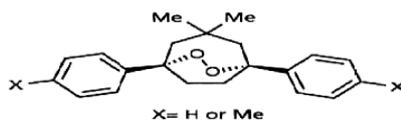


FIGURE CS3.12 Symmetrical analogues of artemisinin.

- 5 - Yingzhaosu: مركب حاوي على بيروكسيد داخلي وقد تم عزله عام 1979 من عشبة صينية تستخدم لعلاج الحمى وتبين أن لها فعالية مضادة للملاريا. بما أن هذا النبات نبات زينة والاستخلاص مكلف وصعب فقد تم اصطناع مركب مشابه بنويا يدعى أرتي فلن Arteflene.

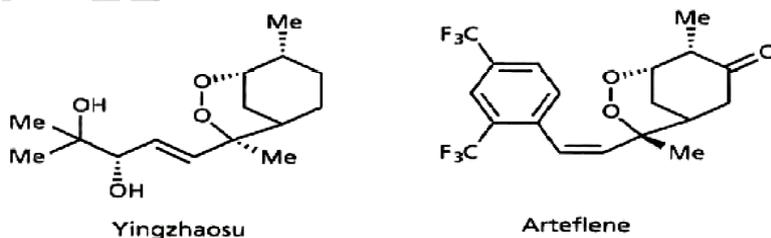


FIGURE CS3.13 Yingzhaosu A and arteflene.

- حتى هذا اليوم لم يتم استخدام المركبات البسيطة المذكورة سابقاً و لكن هناك فائدة في تبسيط البنية حيث أن آلية التأثير هي نفسها كما أن الاصطناع أقل كلفة.
ملاحظة: يعطى أرتميزين بالحقن العضلي كما أن الملاريا تعاود الظهور في 25% من الحالات بعد شهر من المعالجة. تعتبر المشتقات الإيتيرية أكثر ذوباناً في الزيت وتعطى على شكل حقنات زيتية أما صوديوم أرتميزونات فهو ذواب في الماء ويعطى بشكل حقن وريدي.

حالياً يعتبر أرتيميزين وأرتي إيترو و صوديوم أرتيزونات جزءاً من ACT (المعالجة التشاركية للأرتيميزين artemisinin combination therapy) وذلك لعلاج سلالات الملاريا المقاومة حيث تظهر نجاعة عالية في حين أن ظهور مقاومة سيكون ضعيفا بسبب اختلاف آليات التأثير . من سليات هذه الأدوية عمر النصف الحيوي القصير أقل من ساعة وهذا يعني أن الدواء سيتم تصفيته من البلازما بعد يوم من الإعطاء تاركاً المكونات الأخرى في المعالجة التشاركية لتتابع المعركة لوحدها وهذا ما يزيد من احتمالية ظهور سلالات مقاومة.

د. يوسف الأحمد جامعة البعث