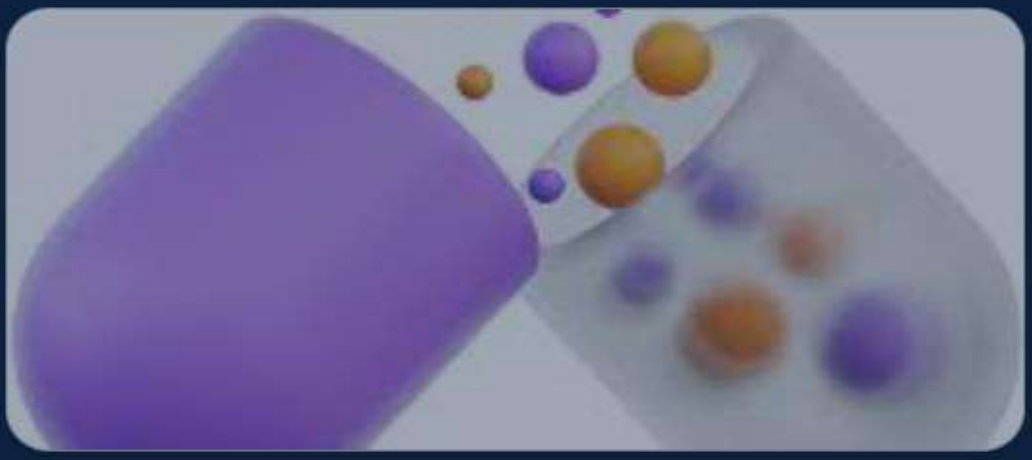
جامعة السعيد

دار السعيد للطباعة والنشر SPPH

أساسيات الكيمياء الدوائية

دليل شامل للطلبة والباحثين في الصيدلة

FUNDAMENTALS OF MEDICINAL CHEMISTRY



إعداد وتأليف:

نيازي عبد المولى سلام العريقي

أحلام عبد الوهاب العلس

محمد منصور قراضة

Niyazi A. S. Al-Areqi, Ahlam Al-Alas & Mohammed Mansour Quradha

الطبعة الأولى - 2026م

دار السعيد للطباعة والنشر – جامعة السعيد، تعز – اليمن

Al-Saeed University

Taiz - Yemen

كلمة دار السعيد للطباعة والنشر

بسم الله الرحمن الرحيم

تؤمن دار السعيد للطباعة والنشر بأن النهوض بالعلم والمعرفة يبدأ من توفير المراجع الأكاديمية الرصينة التي تستجيب لاحتياجات التعليم الجامعي وتسهم في بناء الكفاءات العلمية القادرة على مواكبة التطورات المتسارعة في مختلف التخصصات. وانطلاقاً من هذه الرسالة، يسعدنا أن نقدم هذا الإصدار المتميز **أساسيات الكيمياء الدوائية (Fundamentals of Medicinal Chemistry)** ضمن سلسلة المناهج التدريسية لجامعة السعيد للعام 2026م، والذي يمثل إضافة نوعية للمكتبة العربية في مجال العلوم الصيدلانية.

ويكتسب هذا الكتاب أهمية خاصة لكونه من أوائل المراجع الجامعية المتخصصة باللغة العربية التي تتناول أساسيات الكيمياء الدوائية بصورة منهجية وأكاديمية، حيث يجمع بين الأسس النظرية والتطبيقات العلمية الحديثة في مجال تصميم الأدوية وتطويرها ودراسة آليات عملها وعلاقتها بالبنية الكيميائية، بما يلبي احتياجات طلبة الصيدلة وأعضاء هيئة التدريس والباحثين في هذا التخصص الحيوي.

إن دار السعيد للطباعة والنشر، وهي تضطلع بدورها في دعم حركة التأليف والترجمة والنشر العلمي، تفخر بتبني هذا العمل العلمي المتميز الذي أعده نخبة من الأكاديميين المتخصصين، وبإخراجه في صورة علمية تواكب المعايير الجامعية الحديثة. كما يأتي هذا الإصدار انسجاماً مع رؤية جامعة السعيد الرامية إلى تعزيز المحتوى العلمي العربي وتشجيع الإنتاج المعرفي الذي يخدم المجتمع الأكاديمي ويواكب متطلبات التعليم العالي.

ولا يقتصر أثر هذا الكتاب على كونه مقرراً دراسياً أو مرجعاً تعليمياً، بل يمثل خطوة مهمة نحو توطين المعرفة العلمية باللغة العربية، وتمكين الطلبة من استيعاب المفاهيم المتقدمة في العلوم الصيدلانية بلغتهم الأم، بما يسهم في تحسين مخرجات التعلم وتعزيز قدراتهم العلمية والبحثية.

وإذ نبارك صدور هذا الكتاب في طبعته الأولى، فإننا نتوجه بخالص الشكر والتقدير إلى مؤلفيه الكرام على ما بذلوه من جهد علمي متميز في إعداد هذه المادة الأكاديمية القيمة، ونتطلع إلى أن يكون هذا العمل لبنة أساسية في إثراء المكتبة الصيدلانية العربية، ومرجعاً علمياً معتمداً يستفيد منه طلبة العلم والباحثون في اليمن والوطن العربي.

نسأل الله تعالى أن يبارك هذا الجهد، وأن يجعله علماً نافعاً يسهم في خدمة التعليم والبحث العلمي، وأن يوفق الجميع لما فيه الخير والتقدم والازدهار.

والله ولي التوفيق،،،

دار السعيد للطباعة والنشر
جامعة السعيد
2026م

كلمة المؤلفين

بسم الله الرحمن الرحيم

الحمد لله رب العالمين، والصلاة والسلام على سيدنا محمد وعلى آله وصحبه أجمعين، وبعد

يسرنا أن نقدم لطلبة الصيدلة والعلوم الطبية، وللباحثين والمهتمين بمجال الكيمياء الدوائية، هذا الكتاب الموسوم **أساسيات الكيمياء الدوائية (Fundamentals of Medicinal Chemistry)** في طبعته الأولى، والذي يأتي ضمن سلسلة المناهج التدريسية الصادرة عن **دار السعيد للطباعة والنشر بجامعة السعيد** لعام 2026م .

تُعد الكيمياء الدوائية من العلوم الأساسية التي تربط بين الكيمياء والعلوم الصيدلانية والطبية، إذ تسهم في فهم العلاقة بين التركيب الكيميائي للدواء وتأثيره الحيوي، وتوضح الأسس العلمية التي يقوم عليها تصميم الأدوية وتطويرها وتحسين فعاليتها وأمانها. كما توفر للطالب الأسس النظرية والتطبيقية اللازمة لفهم آليات عمل الأدوية داخل الجسم، والعوامل المؤثرة في نشاطها الدوائي وسلوكها الحيوي.

لقد جاء هذا الكتاب استجابة للحاجة المتزايدة إلى مراجع أكاديمية متخصصة باللغة العربية في مجال الكيمياء الدوائية، وسعياً إلى تيسير استيعاب المفاهيم العلمية الحديثة لطلبة الصيدلة في الجامعات العربية. ويُعد هذا العمل، بحسب علمنا، من أوائل الكتب الجامعية المتخصصة التي تقدم موضوعات الكيمياء الدوائية الأساسية باللغة العربية بصورة منهجية تجمع بين العمق العلمي والوضوح التعليمي.

وقد حرصنا عند إعداد الكتاب على تقديم المادة العلمية بأسلوب أكاديمي مبسط ومتدرج، يغطي أهم المحاور الأساسية في الكيمياء الدوائية، بدءاً من مبادئ تفاعل الدواء مع الإنزيمات والمستقبلات والأحماض النووية، مروراً بأسس التصميم والتطوير الدوائي والعلاقات بين التركيب والنشاط، وصولاً إلى دراسة عدد من المجموعات الدوائية المهمة وتطبيقاتها العلاجية. كما تم الاعتماد على أحدث المراجع العلمية المعتمدة في هذا التخصص، مع مراعاة متطلبات الخطط الدراسية الحديثة لكليات الصيدلة. كما يختم هذا الكتاب بروابط لأهم الدروس التي قد قدمها المؤلف **أ.د/ نيازي العريقي** في قناته في اليوتيوب حول **الالتحام الجزيئي Molecular Docking**.

ولا ندّعي الكمال في هذا الجهد البشري، فالكمال لله وحده، وما هذا العمل إلا ثمرة سنوات من التدريس والخبرة الأكاديمية والاطلاع العلمي، نأمل أن يسهم في تعزيز المحتوى العلمي العربي وأن يكون مرجعاً نافعاً للطلبة وأعضاء هيئة التدريس والمهنيين العاملين في القطاع الصحي والصيدلاني.

وفي الختام، نتقدم بخالص الشكر والتقدير إلى **جامعة السعيد** ممثلة بقيادتها الأكاديمية والإدارية، وإلى **دار السعيد للطباعة والنشر** على دعمها المتواصل للمبادرات العلمية وإثراء المكتبة الجامعية بالمراجع المتخصصة. كما نشكر كل من أسهم في مراجعة هذا العمل وإخراجه بالصورة التي بين أيديكم.

ونسأل الله تعالى أن يجعل هذا الكتاب علماً نافعاً، وأن يوفق طلبتنا وزملاءنا الباحثين لكل خير وتقدم .

والله ولي التوفيق،،،

المؤلفون

أ.د. نيازي عبد المولى سلام العريقي
أ.د. أحلام عبد الوهاب العلس
د. محمد منصور قراضة

جامعة السعيد
2026م

- **الفهـــــــــــــــــــــــــــرس:**

الوحدة	الموضـــــــــــــــــــــــــوع	ص
	التعريف والأهداف و المصطلحات	1
الاولى	عـــمـــل الـــدواء على الأنزيمات	4
الثانية	عـــمـــل الـــدواء على المستقبلات	9
الثالثة	عـــمـــل الـــدواء على الاحماض النووية	33
الرابعة	التصميم و التطوير الدوائي	47
الخامسة	توزيع وبقاء الدواء و حل المشاكل الأيضية	80
السادسة	دراسة العلاقة الكمية بين التركيب والنشاط	109
السابعة	المضادات البكتيرية	161
الثامنة	الجـ هاز العـ صبي الـ طرفي - الأدو ية الكولينـ ية والـ ضد كولينـ ية ومـ ضادات انزيم الكولين إستريز	184
التاسعة	المسكنات الأفيونية	215
	المراجـــــــــــــــــــــــع	243
	روابط دروس في الإلتحام الجزيئي	

- التعريف والأهداف و المصطلحات :

تهتم الكيمياء الدوائية بدراسة التركيب الكيميائي للدواء من خلال دراسة التركيب البنائي للدواء وتحليله تحليلا كيميائيا وفسيولوجيا يمكن الاعتماد عليه في تحديد حركية وميكانيكية عمل الدواء.

أهداف الكيمياء الدوائية (Objectives of Medicinal Chemistry)

1- **اكتشاف و تتطوير الاويه**
2- **دراسة الخواص التركيبية والكيميائية للدواء.**
3- **دراسة التحضير الكيميائي للدواء.**
4- **دراسة التخليق الحيوي (Biosynthesis) للهرمونات والإنزيمات و النواقل العصبية والوسائط الكيمائية التي قد تؤثر علي الدواء.**
5- **التطوير الكيميائي للدواء لتجنب التأثيرات الجانبية (side effects) للدواء او لتحويلها إلى تأثير إيجابي**
6- **دراسة فعالية وسمية الدواء .**
7- **دراسة المفاضلة الدوائية بين أصناف من الأدوية من نفس الفئة الدوائية من حيث الامتصاص والانتشار التمثيل الغذائية والإخراج .**

مصطلحات هامة :ـ

1- الديناميكية الدوائية (Pharmacodynamics)

الديناميكية الدوائية يقصد بها دراسة تأثير الأدوية على الجسم والتي تشمل دراسة ميكانيكيات تأثير الدواء والعلاقة بين تركيز الدواء في المناطق النشطة من الجسم وتأثير الدوائي .

2- حركية الدواء (Pharmacokinetics)

ويقصد بالحركية الدوائية بدراسة وتتبع مراحل مرور الدواء وعبوره حواجز الجسم المختلفة ومدى تأثير المستمر على الامتصاص والتوزيع والأيض والإخراج .

3- التوافر الحيوي للدواء :(Drug bioavailability)

ويقصد بالتوافر الحيوي للدواء مدى أمكانية وصول الدواء الى الموقع تأثير الدوائي والذي يتناسب طرديا مع مدى امتصاص وتوزيع الدواء الي موقع تأثيره في الجسم وعكسيا مع مدى التمثيل الغذائي (الايض) والإخراج قبل الوصول موقع التأثير .

4- المجموعات المسؤولة عن الفعالية :(Efficiency groups)

وهي المجموعة وطيفية التي تتواجد في التركيب الكيميائي للدواء و تقوم بدعم الفعالية بشكل عام في الدواء اعتماد علي موقع ارتباطها في المركب الدوائي . حيث لوحظ بان توجد مثل هذه المجموعة يتناسب طرديا مع سمية الدواء (فكلما زادة الفعالية زادت السمية).

5- عمل الدواء (Drug action)

عمل أو فعل الدواء و يقصد به الميكانيكية التي يحدث فيها الدواء التأثير البيولوجي على الجزيئات الحيوية (إنزيمات – ناقلات – مادة وراثية ...) .

6 - التصميم الدوائي (Drug design)

يعرف التصميم الدوائي بانه مجموعة من الخطوات المتتالية والمتكاملة التي يتم إتباعها بهدف تطوير مركب دوائي او تحوير تركيبي في دواء لتعزيز معامل الاستقطاب الكيميائي والمفعول التخصصي .

7 - ا لنظائر (Analogues)

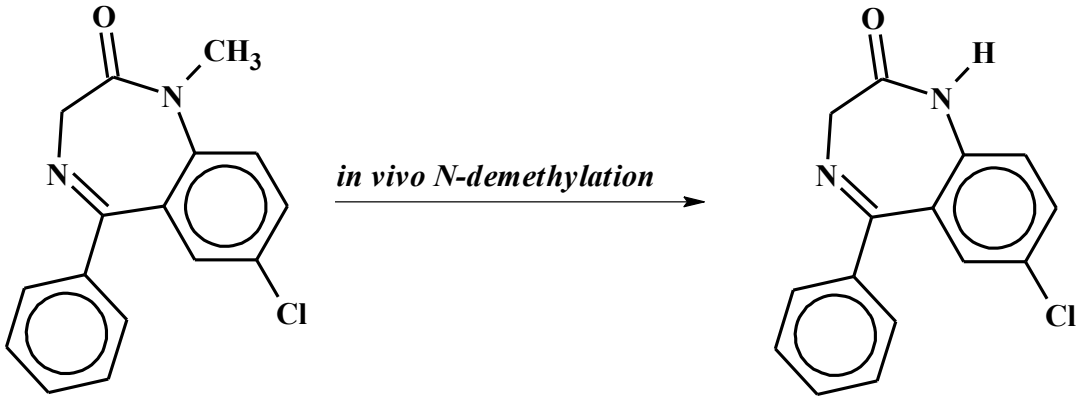
هي مجموعة المركبات الكيميائية التى تشبه في تركيبها المركب الدوائي الاصلي من حيث الهيكل الكربوني وبعض المجموعات الوظيفية . مثلا:

ويعتبر نظائر لـ ostradiol ←
- Oxytetracycline
- Demclocycline
- Chlortetracycline

8- الدواء المساعد (Prodrug)

هي تركيب كيميائي مشتق من تركيب الدواء الأصلي يخضع الي عملية تحلل مائي او إزالة مجموعة وظيفية ما أثناء عملية الايض في الجسم ليعطي المركب الدوائي الأصلي(drug) في موقع التأثير المستهدف.

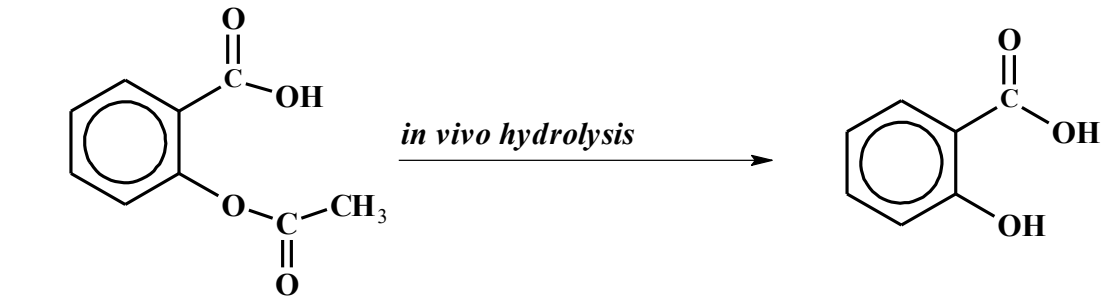
مثال : المنوم الشهور (valium) Diazepam يعتبر الدواء المساعد لـ Nordiazepam حيث تزال منه مجموعة ميثيل من على ذرة النتروجين أثناء عملية الأيض.



Diazepam (prodrug) *Nordiazepam (drug)*

مثال اخر : salicylic acid هو الدواء الاصلي (drug) لكن نتيجة التأثير ألحامضي لمجموعة الفينول التي قد تتسبب بالنزيف وقرحة المعدة ulcer, حيث يتم تحضيره علي هيئة acetylsalicylic acid والمعروف

بالأسبرين aspirin و أثناء عملية الأيض يحدث تحلل مائي وتزال مجموعة الاسيتيل. لذا فان الأسبرين يعتبر الدواء المساعد prodrug لحمض السلسليك.



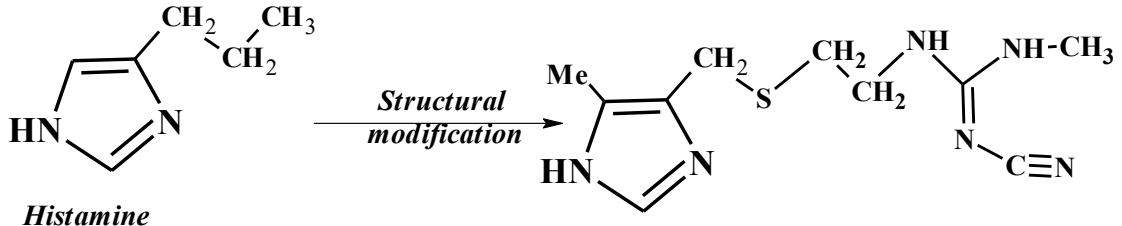
Aspirin (acetyl salicylic acid)
(prodrug)

Salicylic acid
(drug)

9- الدواء القائد (Lead)

وهو مركب دوائي قد يظهر فعالية دوائية معتبرة نسبياً وليس من الشروط أن يمتلك فعالية دوائية كبيرة كما قد يكون له تأثيرات جانبية غير مرغوب بها . لكنه يستخدم كمادة أولية يجرى عليها بعض التحويرات التركيبية من اجل تحسين فعاليته الدوائية والتقليل من تأثيراته الجانبية غير المرغوبة بها.

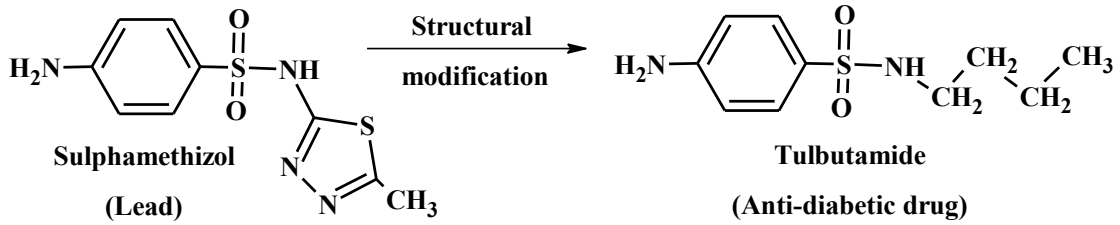
مثال : الهيستامين Histamine هو أحد المركبات التي تسبب حموضة وقرحة في المعدة حيث يعتبر دواء قائد lead وبإحداث تغييرات تركيبية فيه أمكن الحصول علي الدواء الفعال المسمى cimetidine الذي يستخدم في علاج قرحة المعدة فهو مضاد للحامض الاميني الهيستامين.



Histamine
(Lead)

Cimetidine
(drug)

مثال أخر: sulphonamides تستخدم كمضادات بكتيرية لكن هذه الأدوية أظهرت نتائج جانبية غير مرضية حيث تعمل على خفض مستوى الجلوكوز في الدم لذلك استخدمت كأدوية قائدة اشتقت منها الكثير من أدوية مرض السكر مثل Tolbutamide.



Sulphamethizol
(Lead)

Tulbutamide
(Anti-diabetic drug)

الوحدة الأولى: عمل الدواء على الأنزيمات Drug action on enzymes

يعرف الأنزيم بأنه بروتين تخصصي يقوم بدور العامل الحفاز للتفاعلات الحيوية التي تحدث داخل خلايا الكائن الحي. فكل تفاعل له إنزيم خاص به وهذه التخصص في عمل الإنزيم يعود الى شكل الإنزيم وشكل المواقع النشطة علي الأنزيم التي تنطبق مع شكل المواد المتفاعلة او المواد الاساس (substrates) التي تشغل هذه المواقع النشطة وتتفاعل داخلها لتكوين النواتج (products). وبحسب ميكانيكية ميكيلز – مينتن (Michaelis-Menten mechanism)، فإن المتفاعل او المادة الأساس (S) يرتبط بالأنزيم (E). بواسطة المواقع النشطة ليتكون معقد المادة الأساس ولإنزيم (ES) الذي يضل في حالة اتزان مع الإنزيم الحر و المتفاعل. بعد ذلك يحدث تفاعل للمادة الأساس وهي بداخل المواقع النشطة وتتحول إلي نواتج مكونة معقد جديد من الأنزيمات والناتج (EP) الذي سرعا ما يتفكك لتحرير الناتج (P) ويعود الأنزيم الي طبيعته لتتكرر عملية الحفز من جديد على جزئيات جديدة من المادة الأساس نفسها ويمكن تمثيل هذه الميكانيكية بالمعادلات التالية :

$$E + S \rightleftharpoons ES \xrightleftharpoons{\text{تفاعل}} EP \longrightarrow E + P$$

اتحاد الانزيم مع المادة الاساس — معقد الانزيم و المادة الاساس — معقد الانزيم و الناتج — تحرر الناتج من الانزيم

- كيف تؤثر الانزيمات على معدل التفاعل دون التأثير على التوازن؟

الجواب يكمن في وجود وسط ذو طاقة تحول عالية تتشكل قبل تحول المواد الاولية الى نواتج. والاختلاف في طاقة الحالة الانتقالية وطاقة المواد الاولية يكمن في اختلاف طاقة التنشيط وهذه هي التي تحدد معدل التفاعل وليس الفرق في الطاقة بين المواد الاولية والنواتج (انظر الشكل (1.1)). يعمل الانزيم على تقليل طاقة التنشيط كطريقة للمساعدة في تثبيت طاقة الحالة الانتقالية ولا تتأثر بذلك طاقة المواد الاولية والنواتج، وبالتالي نسبة التوازن للمواد الاولية الى النواتج لا تتأثر.

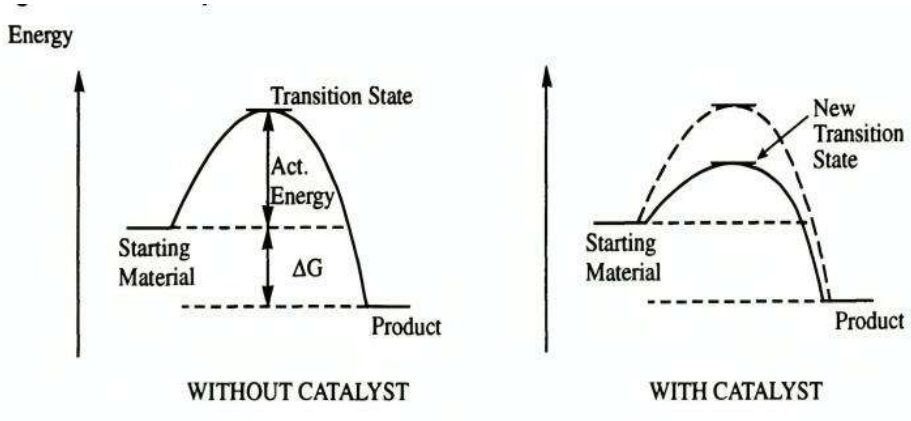


Figure 1.1: Activation energy.

يمكننا ربط كل من الطاقة ومعدل التفاعل وثبات الاتزان كما ما يلي في المعادلات التالية:

$$\text{Energy difference} = \Delta G = -RT \ln K \quad \text{where } K = \text{equilibrium constant} = [\text{products}]/[\text{reactants}]$$

$$R = 8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$$

$$T = \text{temperature}$$

$$\text{Rate constant} = k = Ae^{-E/RT} \quad \text{where } E = \text{activation energy}$$

$$A = \text{frequency factor}$$

لاحظ ان ثبات الاتزان (K) لا يعتمد على ثبات المعدل (k)

هناك العديد من العوامل التي تساعد المحفزات على خفض طاقة التنشيط وهي كالتالي:

(أ) توفر الانزيمات بيئة مناسبة (موقع نشط) لحدوث التفاعل.
(ب) تجمع الانزيمات المواد المتفاعلة معا.
(ج)تضع الانزيمات المواد المتفاعلة بشكل صحيح حتى تتمكن من الوصول الى تكوين الحالة الانتقالية بسهولة.
(د) تعمل الانزيمات على اضعاف الروابط في المواد المتفاعلة و تكوين روابط جديدة في النواتج.

فالأنزيمات تمثل البيئة المناسبة للتفاعل، فهي تجمع المتفاعلات معا وتضعها في افضل وضع للتفاعل، حيث يحدث التفاعل بمساعدة من الانزيمات لتعطينا النواتج. في الشكل 1.2 يلاحظ ان الحفز الأنزيمي عملية انعكاسية.

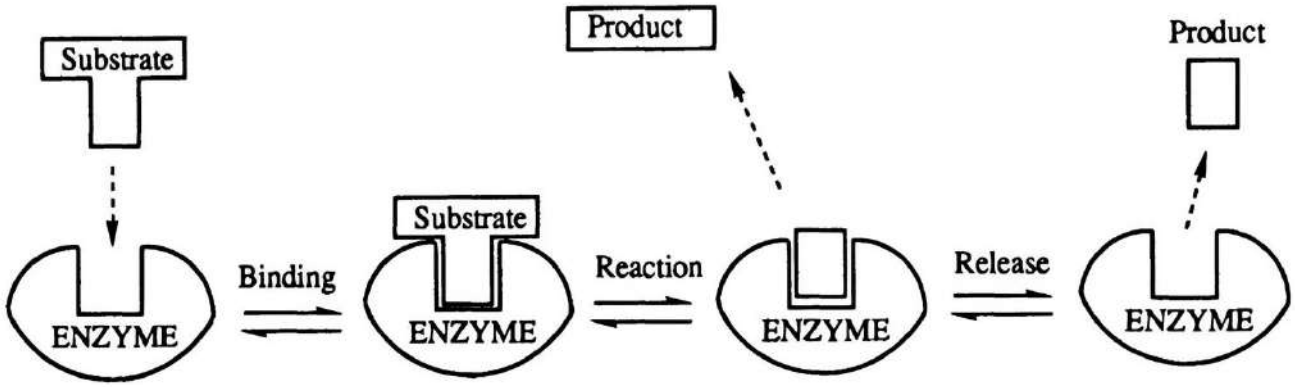


Figure 1.2: Enzyme catalyst.

يمكن للأنزيمات تحفيز كلا من التفاعلات الى نواتج او عكس التفاعلات من نواتج الى متفاعلات.

ترتبط المتفاعلات وتتفاعل في منطقة معينة من الانزيم تسمى الموقع النشط (active site)، وعادة ما يكون الموقع النشط جزءا صغيرا من بنية البروتين الكلي، ولكن عند النظر في الية الانزيمات يمكننا ان نصنع تبسيطآ من خلال التركيز على ما يحدث في هذا الموقع. الشكل 1.3 هو شكل ثلاثي الابعاد، ويجب ان يكون الموقع النشط فوق او بالقرب من سطح الانزيم لتتمكن المتفاعلات من الوصول اليه. وقد يكون الموقع ثَلم، تجويف، او اخدود ويسمح للمتفاعل بالانغماس في الانزيم.

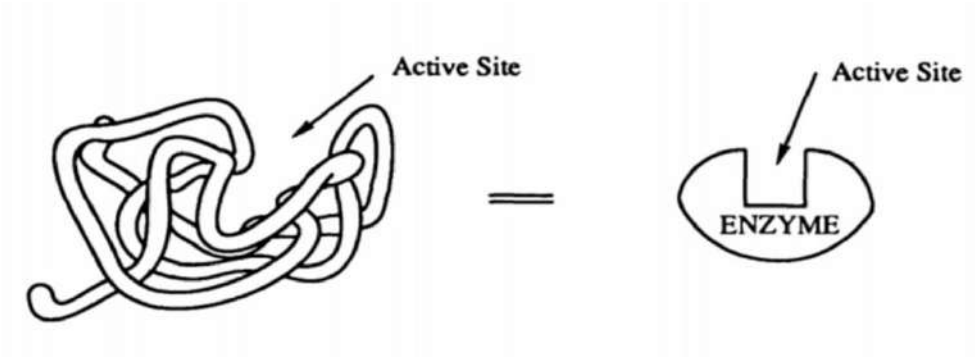


Figure 1.3: The active site of an enzyme.

بسبب الطي الكلي للأنزيم، فان بقايا الاحماض الامينية (القريبة من بعضها في الموقع النشط) قد تكون متباعدة للغاية في الهيكل الاساسي. على سبيل المثال يتم عرض الاحماض الامينية الهامة في الموقع النشط ل انزيم ديهيدروجينيز اللاكتات (lactate dehydrogenase)، كما هو موضح في الشكل 1.4. (تشير الارقام الى مواقع الاحماض الامينية في التركيب الاساسي للأنزيم).

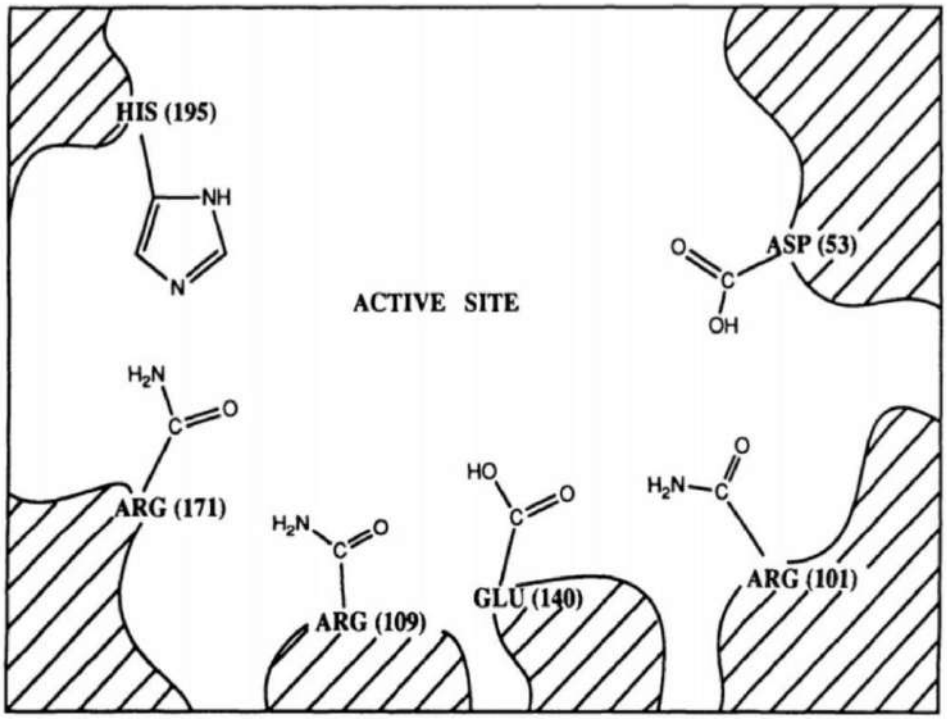
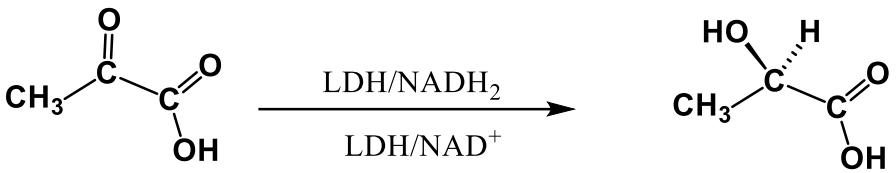


Figure 1.4: The active site of lactate dehydrogenase.

تلعب الاحماض الامينية الموجودة في الموقع النشط دورا مهما في وظيفة الانزيم. ويمكن ان تلعب الاحماض الامينية الموجودة في الموقع النشط احد الادوار التالية:

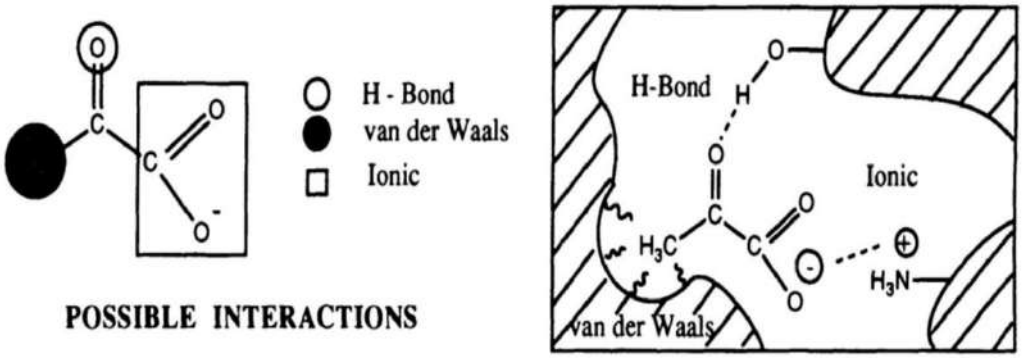
(أ) الربط- تشارك بقايا الاحماض الامينية في ربط المتفاعل بالموقع النشط.
(ب) التحفيز- يشارك الحمض الاميني في الية التفاعل.

القوى التي تربط المتفاعلات بالمواقع النشطة للأنزيمات هي نفسها القوى التي تتحكم في التركيب الثلاثي للأنزيمات: روابط الايونية والهيدروجين و قوى فان دير فال. وفي حين يلعب الربط الايوني دورا بسيطا نسبيا في الهيكل الثلاثي للبروتين مقارنة بالربط الهيدروجيني او قوى فان دير فال، فان الترابط الايوني قد يلعب دورا مهما في ربط المتفاعلات مع الموقع النشط- وليس هذا مفاجئا للغاية لان المواقع النشطة توجد على- او بالقرب من سطح الانزيم. على سبيل المثال، ديهيدروجينيز اللاكتات- وهو الانزيم الذي يحفز اختزال حمض البيروفيك الى حمض اللاكتيك:



PYRUVIC ACID — LACTIC ACID

اذا نظرنا الى بنية حمض البيروفيك، يمكننا اقتراح ثلاثة ارتباطات محتملة قد يرتبط بها بالموقع النشط للأنزيم- ربط ايوني يتضمن مجموعة الكربوكسيل المتأينة، و رابطة هيدروجينية تشتمل على الاكسجين الكيتوني، و قوى فان دير فال التي تشمل مجموعة الميثيل (الشكل 1.5). اذا كانت هذه المسلمات صحيحة فان الاحماض امينية ثلاثة (Lysine, serine, phenylalanine) مناسبة في الموقع النشط لتشارك في هذه الارتباطات.



POSSIBLE INTERACTIONS

Figure 1.5: Interactions between pyruvic acid and lactate dehydrogenase.

فإذا كان تحرير الناتج (P) يؤدي إلى نشاط بيولوجي غير مرغوب به في الجسم وليكن ألم على سبيل المثال، فإن الدواء (D) هنا سوف يعتمد في عمله على تثبيط عمل هذا الإنزيم المستهدف (Enzyme Inhibition) و من ثم إيقاف النشاط غير المرغوب فيه. حيث يرتبط الدواء (D) بالمواقع النشطة للأنزيم بقوى اكبر نسبيا مقارنة بالمادة الأساس الأصلية (S)، وبالتالي لا يحدث تفاعل.

ولكي يعمل الدواء بفاعلية وأفضلية أكبر , يجب ان يكون التركيب الجزيئي للدواء يشبه إلي حد كبير تركيب المادة الأساس بحيث يستطيع أن يشغل المواقع النشطة للأنزيم المستهدف . ويمكن تمييز نوعين من التثبيط الإنزيمات الذي قد يحدثه الدواء علي النشاط الإنزيمي غير المرغوب :

1- التثبيط التنافسي (الانعكاسي)Competitive inhibition (reversible):

وهنا يحدث تنافس بين جزئيات الدواء (D) وجزئيات المادة الأساس على شغل المواقع النشطة الموجودة علي جزئيات الإنزيم (E). وهذا النوع من التثبيط يعتبر انعكاسي (Reversible)، أي ان المعقدان (ED) و(ES) يتفككا انعكاسيا ويحررا كل من D و S . ويمكن تمثيل هذا التثبيط الأنزيمي بالمعادلتين التاليتين :

$$\text{(i)}\quad E + S \rightleftharpoons ES \rightleftharpoons EP \longrightarrow E + P$$

$$\text{(ii)}\quad E + D \rightleftharpoons ED \longrightarrow \text{No reaction}$$

والمخطط التالي (شكل 1.6) يبسط ميكانيكية التثبيط التنافسي (الانعكاسي):

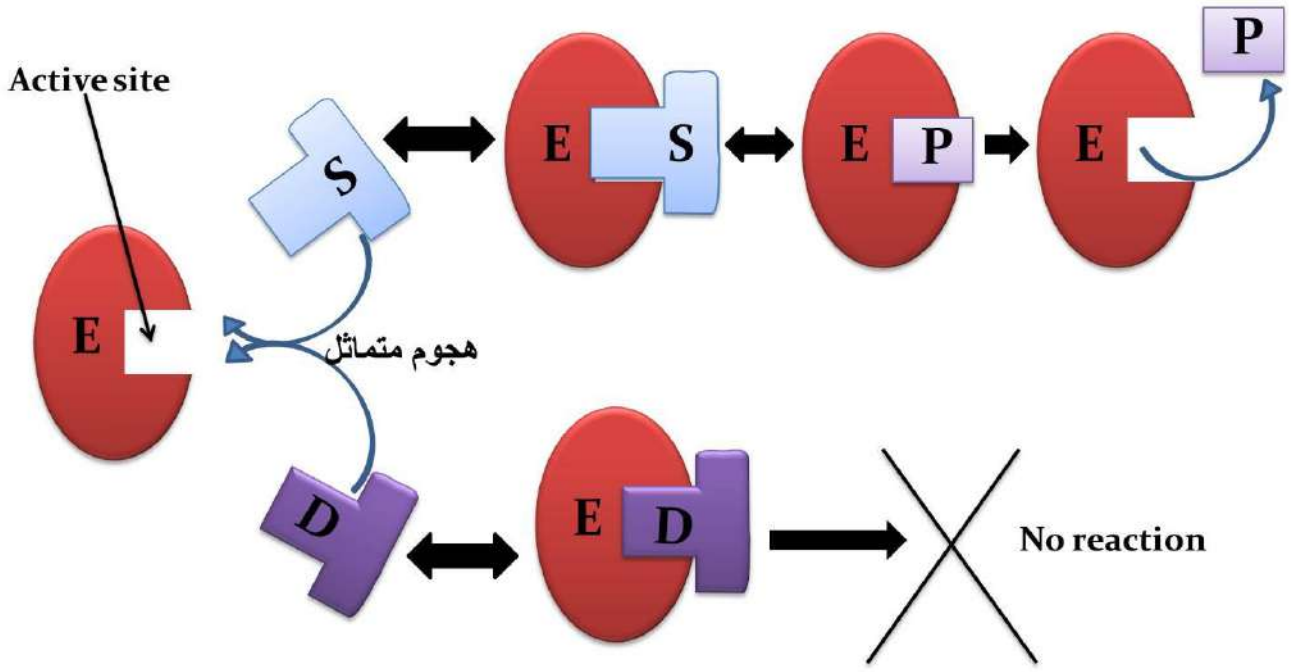


Figure 1.6:Mechanism of competitive (reversible) inhibition.

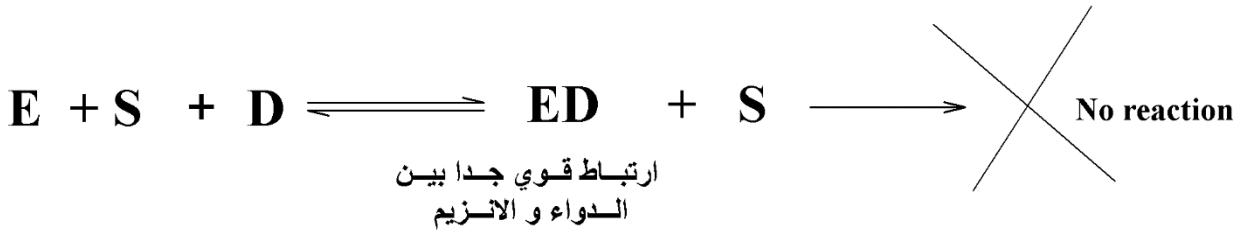
أمثلة للأدوية التي تعمل بالتثبيط التنافسي (الانعكاسي) :

(أ) أدوية السلفوناميد Sulphonamides تعمل علي تثبيط إنزيمات البكتيريا التي تهاجم جسم الإنسان , وبالتالي يمنع حدوث أي عمليات حيوية داخل الخلية البكتيرية وفي الأخير هلاكها وقتلها .

(ب) أدوية الـ Cholinergics تعمل على تثبيط أنزيم Cholineesterase الذي يعمل علي تحرير جزئيات الكولين Choline المسؤولة عن نقل السيالات العصبية الخاصة بالألم الي الدماغ

2- التثبيط غير التنافسي (غير انعكاسي) Non – competitive (Irreversible) Inhibition :

في هذا النوع من التثبيط الأنزيمي لا يحدث تنافس بين الدواء و المادة الاساس. بل ترتبط جزيئات الدواء مع الموقع النشط للأنزيم بقوة اكبر بكثير مقارنة بجزيئات المادة الأساس و ذلك من خلال مجموعات نيوكليوفيلية قوية (strong nucleophiles) موجودة في تجويف المركز النشط، مثل – OH, -SH الناتجة من بقايا الاحماض الامينية كـ Cystiene و Serine. وبالتالي ارتباط الدواء D مع الإنزيم E يمنع المادة الأساس من الارتباط بالمواقع النشطة للإنزيم . وهذا التثبيط يعتبر غير انعكاسي (irreversible). والمعادلة التالية توضح ميكانيكية هذا التثبيط:



و هذا المخطط التمثيلي (شكل 1.7) يوضح ميكانيكية التثبيط غير التنافسي (غير الانعكاسي):

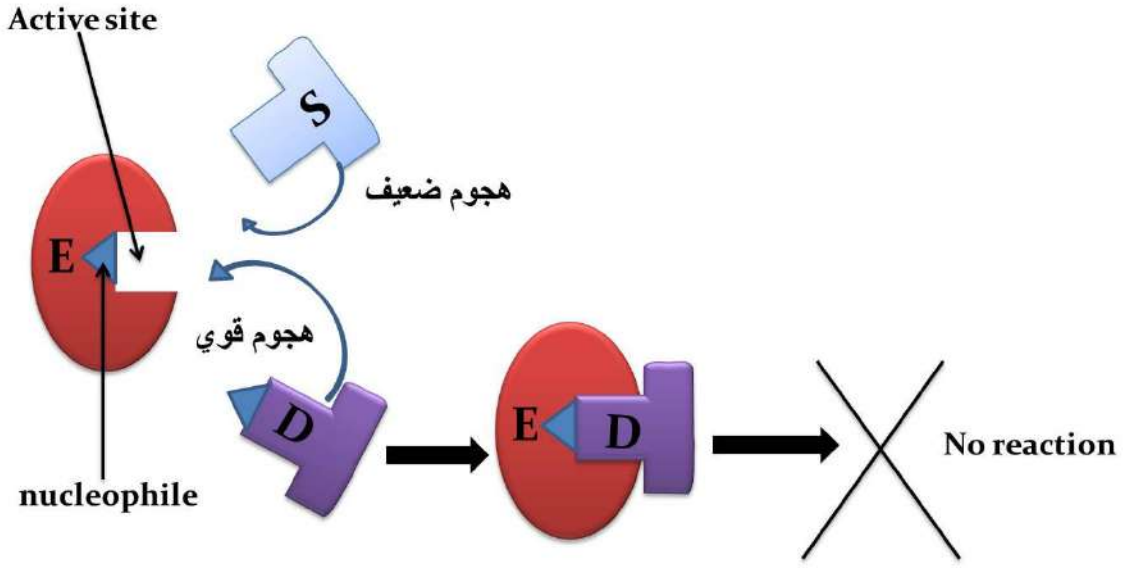


Figure 1.7: Mechanism of non-competitive (irreversible) inhibition.

أمثلة للأدوية التي تعمل بالتثبيط غير التنافسي (غير الانعكاسي) :

(أ) غاز التخدير methyl chloride يعتبر مثبط دائم لجميع الإنزيمات المسؤولة عن الإحساس في جسم الإنسان , لذا الزيادة الكبيرة من استنشاق هذا الغاز قد يؤدي الي الوفاة.

(ب) المضادات الحيوية المعروف بـ penicillins تعد من المثبطات الدائمة والقوية لمعظم إنزيمات الخلايا البكتيرية وبالتالي قتلها .

3- التثبيط غير التنافسي (الانعكاسي - الفراغي) Non – competitive (reversible-allosteric) Inhibition :

في هذا النوع من التثبيط الأنزيمي لا يحدث تنافس بين الدواء و المادة الاساس نفس الموقع النشط للأنزيم. حيث ترتبط جزيئات الدواء بموقع فراغي (allosteric site) جانبي خامل في الانزيم غير الموقع النشط المخصص بالمادة الاساس. و لكن هذا الارتباط يؤدي الى حدوث تغيير في الشكل الفراغي للموقع النشط للأنزيم، و بالتالي يصبح الانزيم غير قادر على التعرف على المادة الاساس بسبب عدم تلائم الشكل الجديد لموقعه النشط مع شكل المادة الاساس.

و هذا المخطط التمثيلي (الشكل 1.8) يوضح ميكانيكية التثبيط غير التنافسي (الانعكاسي- الفراغي):

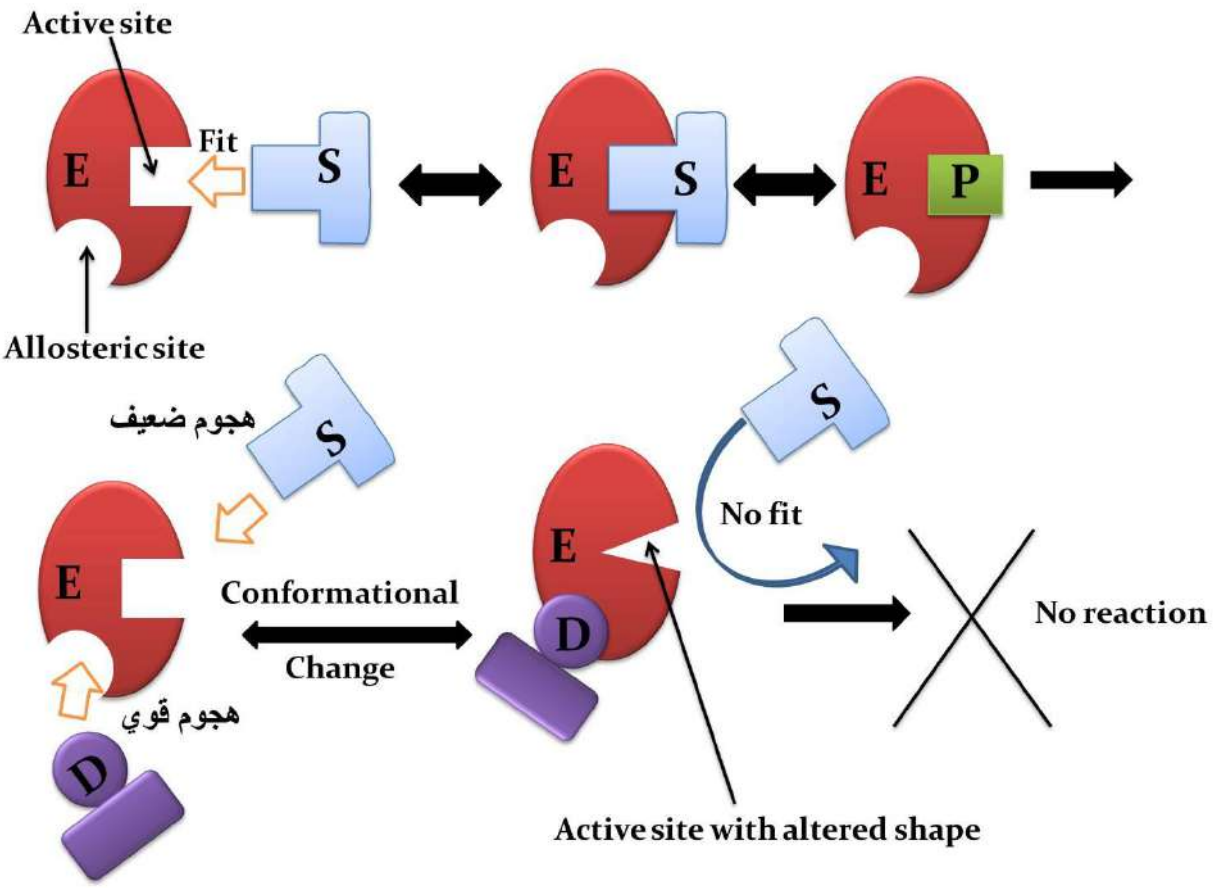


Figure 1.8:Mechanism of non-competitive (allosteric) inhibition.

مثال على الادوية التي تعمل بالتثبيط غير التنافسي (الانعكاسي - الفراغي):

(أ) دواء 6- مركبتوبيورين 6-mercaptopurine يعمل علي تثبيط أنزيم Purinase المسؤول تخليق القواعد النيتروجينية من نوع البيورين purine التي تدخل في بناء الحمض النووي DNA في خلايا سرطان الدم (Leukemia).

Questions:

(1) How many interactions through which pyruvic acid can bind to the active site of LDH enzyme? What are aminoacid residues that might be responsible for these interactions? Sketch a diagram showing these interaction.

(2) Explain the actions of drugs on enzymes according to each of the following inhibitions, supporting your answer with examples of each:

(a) Competitive, reversible inhibition.

(b) Non-competitive, irreversible inhibition.

(c) Non-competitive, allosteric inhibition.

- **الوحدة الثانية: عمل الدواء على المستقبلات (Drug action at receptors)**
- **دور المستقبل (The receptor role)**

تعتبر الانزيمات احد الاهداف الرئيسية للأدوية و بالمثل المستقبلات هي الاخرى اهداف هامة لبعض الادوية. الادوية التي ترتبط بالمستقبلات ذات اهمية بالغة في الطب و يستفاد منها في علاج العديد من الامراض ، مثل الألم و الكآبة و شلل باركنسون و الذهان و امراض القلب و الربو و الكثير من المشاكل الاخرى.

ما هي هذه المستقبلات و ماذا تعمل؟

الخلايا جميعها مستقلة لكن في الكائنات المعقدة كما في اجسامنا يجب ان تشارك الخلايا المجاورة لها. فلابد من وجود تواصل ما بين هذه الخلايا. من غير المعقول لو ان كل خلية في عضلات القلب تتقلص عند فترات زمنية مختلفة. في هذه الحالة يمكن ان نتخيل بان القلب سوف يصبح كهلام متهادي و عديم الفائدة في اداء وظيفته كمضخة لتوزيع الدم في الجسم. نظام التواصل ضروري لضمان ان تتقلص جميع خلايا عضلة القلب عند نفس اللحظة. وهذا ينطبق بالمثل تماما على بقية اعضاء و وظائف الجسم المختلفة. فهذا التواصل مهم من اجل ان يعمل الجسم بنمط متناسق يمكن التحكم و السيطرة عليه.

هذا التحكم و التواصل يأتي من الدماغ و الحبل الشوكي (الجهاز العصبي المركزي CNS) الذي تعمل على ارسال و استلام الرسائل خلال شبكة واسعة من الخلايا العصبية (شكل 2.1). حيث يمكن اعتبار الرسالة على انها نبضة كهربية (electrical pulse) ترحل خلال الخلية العصبية باتجاه الهدف سواء كان هذا الهدف خلية عضلية او خلية عصبية اخرى. و لفهم كيف يمكن ان يؤثر الدواء على نظام التواصل هذا، هنالك خاصية هامة لهذا النظام و التي تعتبر ميزة اساسية من اجل فهم عمل الدواء. فالخلايا العصبية لا تتصل مباشرة بالخلايا المستهدفة حيث يفصلها عن سطح الخلية المستهدفة مسافة (او فجوة) قصيرة جدا تصل الى حوالي 100 Å و التي تجعل من النبضة العصبية غير قادرة على القفز و الانتقال الى سطح الخلية المستهدفة.

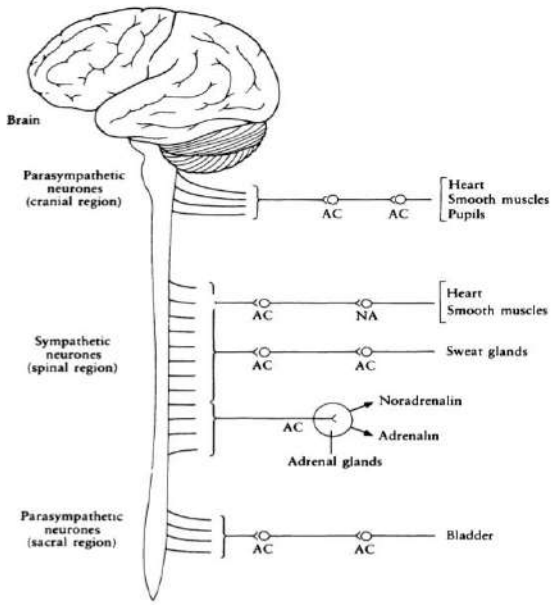


Figure 2.1:CNS

لذا لا بد من طريقة لحمل الرسالة عبر هذه الفجوة بين نهاية الخلية عصبية و الخلية المستهدفة. و تتم هذه العملية بتحرير الرسول الكيميائي (الناقل العصبي neurotransmitter) من الخلية العصبية (شكل 2.2). و عند تحرر الناقل

العصبي يبدأ بالانتشار عبر هذه الفجوة الى الخلية المستهدفة و التي يمكن ان يرتبط عندها مع بروتين متخصص يعرف بالمستقبل مطمور في الغشاء الخلوي. عملية الارتباط هذه تؤدي الى سلسلة من التأثيرات الثانوية التي ينتج عنها اما تدفق للأيونات عبر الغشاء الخلوي او فتح او غلق للأنزيمات بداخل الخلية المستهدفة. و بذلك تنتج الاستجابة البيولوجية ، مثل تقلص الخلايا العضلية او تنشيط ايض الاحماض الدهنية في الخلية الدهنية.

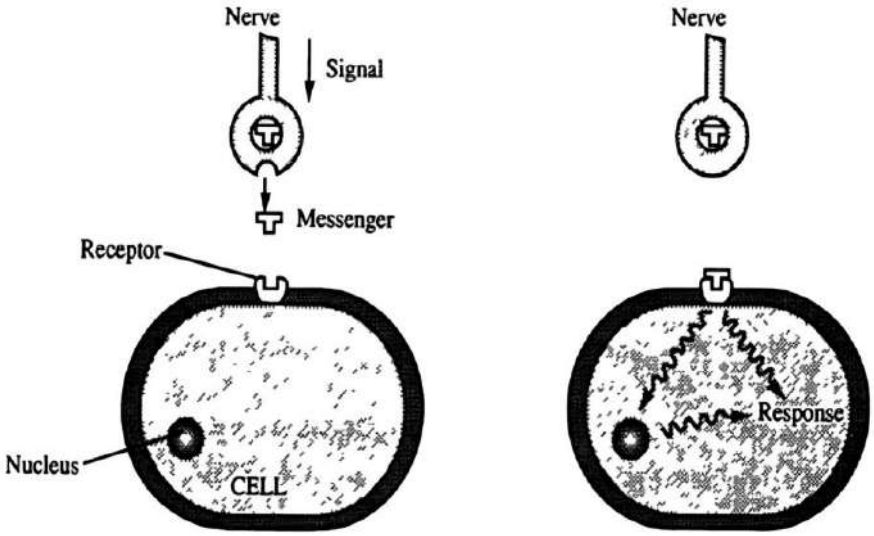
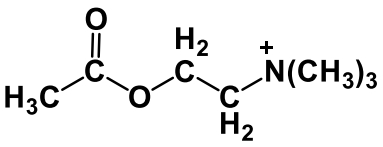


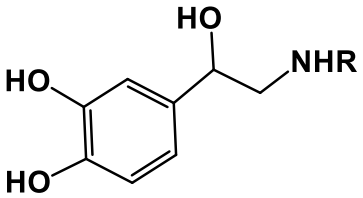
Figure 2.2: Neurotransmitter action.

- **الناقلات العصبية (Neurotransmitters):**

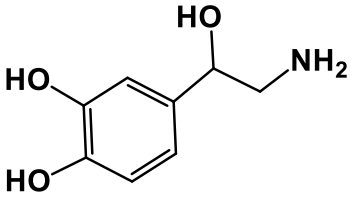
هنالك مجموعة كبيرة من الرسل (messengers) والتي معظمها جزيئات بسيطة جدا في تركيبها . والناقلات العصبية تشمل مثل هذا المركبات ومن أشهر الناقلات العصبية ما يلي (شكل 2.3):



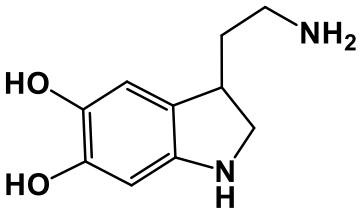
Acetylcholine



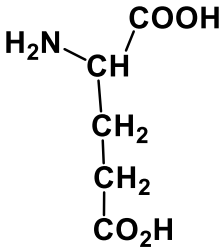
R = H Noradrenaline
R = Me Adernaline



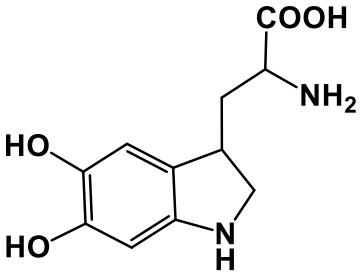
Dopamine



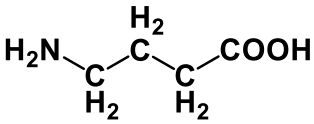
Serotonin



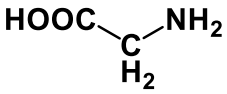
Glutamic Acid



5-Hydroxytryptamine



Gamma-aminobutanoic acid



Glycine

Figure 2.3: Examples of neurotransmitters.

عموماً, تقوم الخلية العصبية بإفراز نوع واحد فقط من الناقلات. وبالتالي فإن المستقبل الذي يكون في انتظار هذا الناقل عند الخلية المستهدفة سوف يكون متخصص في عمله على هذا الناقل لحمل رسالة محددة. فهده لا يعني بان الخلية المستهدفة تمتلك نوع واحد فقط من المستقبلات. فكل خلية تمتلك اتصال مع عدد كبير من الخلايا العصبية وجميعها لا تستخدم نفس الناقل العصبي (شكل 2.4). وبالتالي فإن هنالك أنواع أخرى من المستقبلات المتخصصة في الخلية المستهدفة. حيث تكون هذه المستقبلات في حالة انتظار للرسائل من الرسول الكيميائي (chemical messengers) والتي ترحل عبر مسافات طويلة.

هذا الرسل الكيميائية عبارة هرمونات تحرر إلى الدورة الدموية من خلال العديد من الغدد الصماء الموجودة في الجسم . الأدرنالين (Adrenaline) هو أفضل مثال معروف للهرمونات والذي يفرز من الغدة الأدرنالية إلى الدم عند التعرض إلى مواقف خطرة بحيث يعد الجسم إلى ممارسة عنيفة . ويمكن تمييز الهرمونات والناقلات العصبية من خلال طرق إفرازها ورحلتها داخل الجسم لكن يضل عملها هو نفسه عندما تصل إلي الخلية المستهدفة . فكلاهما يتداخلا مع المستقبل المتخصص ومن ثم استلام الرسالة. فالخلية سوف تستجيب لتلك الرسالة وتقوم بضبط العامل الكيميائي بداخلها تبعا لنوع الرسالة المستلمة، وبالتالي تنتج الاستجابة البيولوجية.

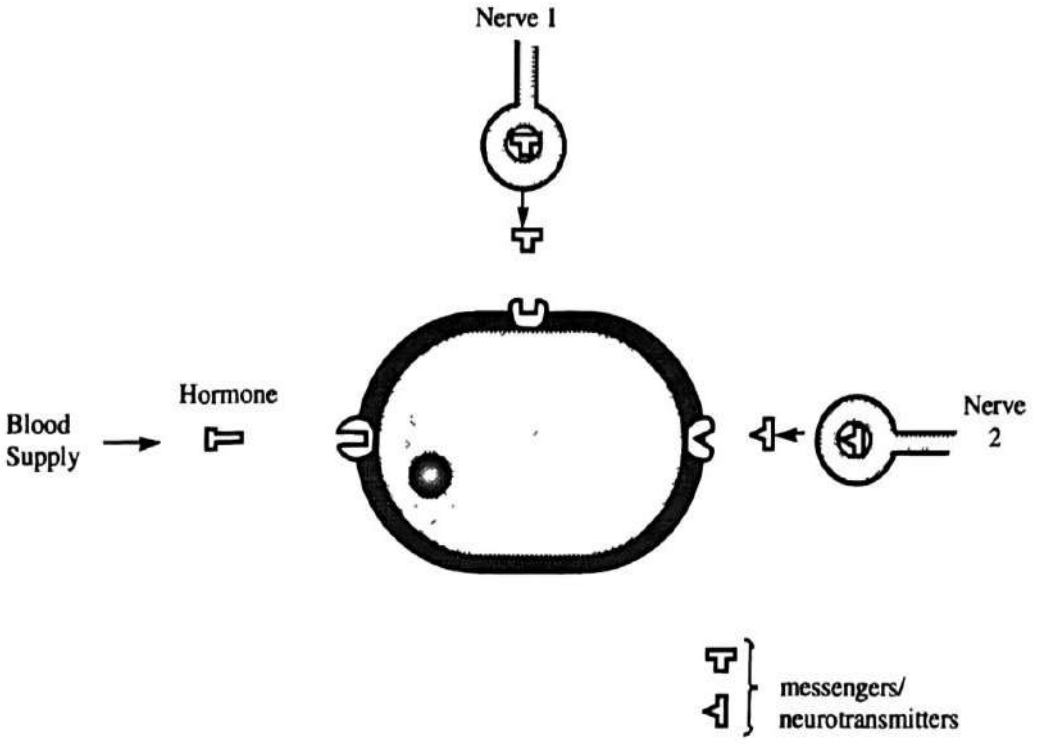


Figure 2.4: Target cell containing receptors specific to each type of messenger.

- **المستقبلات (Receptors):**

المستقبل هو جزيئ بروتيني مطمور في الغشاء الخلوي بحيث يتوجه جزء من تركيبه نحو الجانب الخارجي للخلية. و يتخذ سطح بروتين المستقبل شكل معقد قد يتضمن فجوات و اخاديد و قمم. و يتخلل هذا التركيب المعقد منطقة بشكل مناسب لقبول الرسول الكيميائي القادم. هذه المنطقة تعرف بموقع الربط (Binding site) و التي تشبه الموقع النشط للانزيم. و عندما ينطبق الرسول الكيميائي بداخل هذا الموقع يعمل على فتح جزئي المستقبل و بالتالي استلام الرسالة (شكل 2.5).

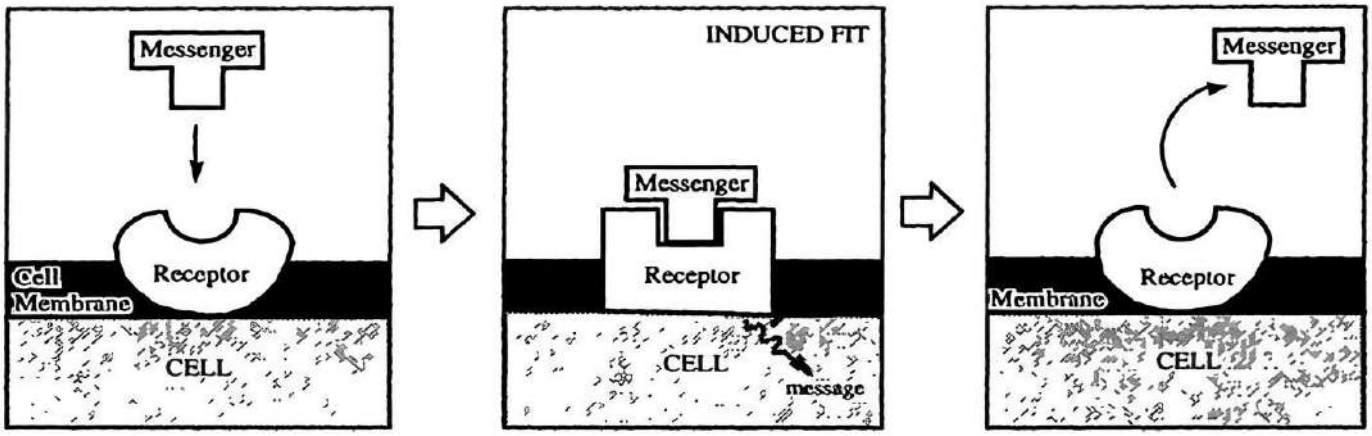


Figure 2.5: Binding of a messenger to a receptor.

و على كل حال، هنالك اختلاف مهم بين الانزيمات و المستقبلات هو ان الرسول الكيميائي لا يخضع لاي تفاعل كيميائي داخل موقع الارتباط للمستقبل. فهو يدخل موقع الارتباط و يمرر رسالته و من ثم يغادر دون ان يتعرض لاي تغيير كيميائي. و السؤال الذي يجب طرحه هنا هو، انه طالما لا يحدث تفاعل كيميائي، فماذا يحدث أذا؟ و كيف يعطي الرسول الكيميائي رسالته الى المستقبل و كيف تنتقل بعدها هذه الرسالة الى الخلية؟

كيف تستلم الرسالة ؟ (How does the message get received ?):

عندما يرتبط الرسول (messenger) بالمستقبل, فإن المستقبل يتعرض الي تغيير في الشكل. وبالتالي يؤثر ذلك علي بعض المكونات الأخرى الموجودة في الغشاء الخلوي, مما يؤدي إلى إحداث تأثير بيولوجي ما.

وهنالك مكونان رئيسيان في الغشاء الخلوي قد يتأثر من هذه التغييرات :

(1) القنوات الأيونية (Ion channels)

(2) إنزيمات الغشاء (Membrane – bound enzymes)

(1)القنوات الأيونية والتحكم بها (Ion – channels and their control):

كما هو معروف إن الغشاء الخلوي يتألف من طبقة مزدوجة من الجزيئات الدهنية . وبالتالي فإن المنطقة التي تتوسط الغشاء الخلوي ذو طبيعة ذهنيه وهيدروفوبية. فهذا الحاجز يجعل من الصعب على الجزيئات القطبية أو الايونات اختراقه من والي الخلية. حيث أن مرور الايونات مثل (K^+, Na^+) وكذلك الأحماض الامينية مثل (الجلوتامات Glutamate) يعتبر ضروري لعمل الخلية وبناءها, فإن هنالك بروتينات موجودة في الغشاء الخلوي تعمل على نقل هذا الايونات أو الجزيئات القطبية من والى الخلية , والتي يطلق عليها البروتينات الناقلة (Transport Proteins) – كما هو موضح في الشكل 2.6 .

فالبروتينات الناقلة في الغشاء الخلوي لها قدرة على تهريب (smuggle) الجزيئات القطبية كالأحماض الأمينية وتعبر بها الغشاء ومن ثم تحرر هذه الجزئيات من والي الخلية.

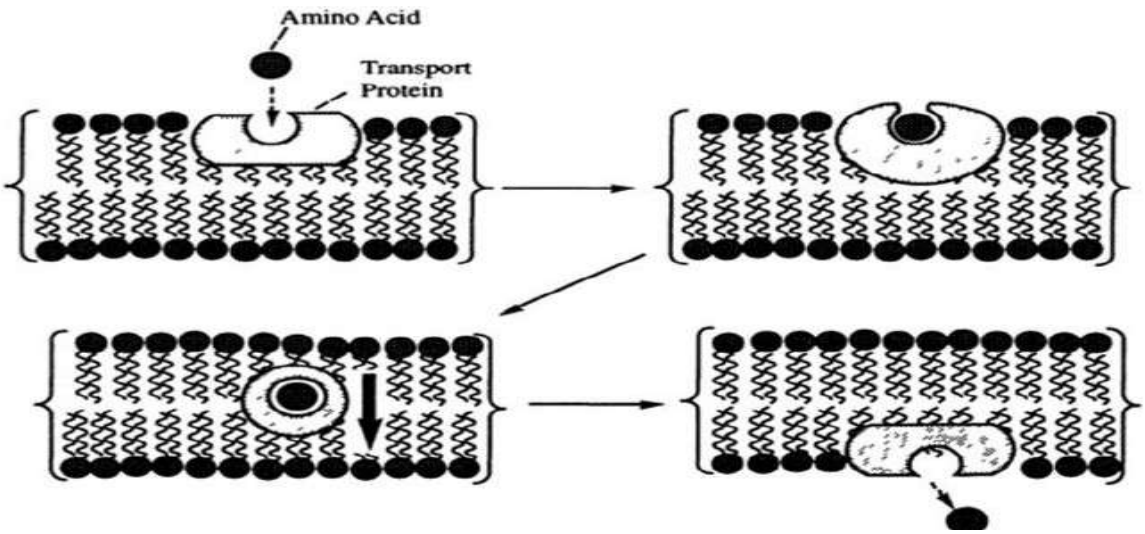


Figure 2.6: Transport proteins.

كما يمكن نقل الايونات أيضا عبر الغشاء الخلوي بواسطة تركيب بروتيني يعرف بالقناة الأيونية (ion – channel)، كما في الشكل 1.7.

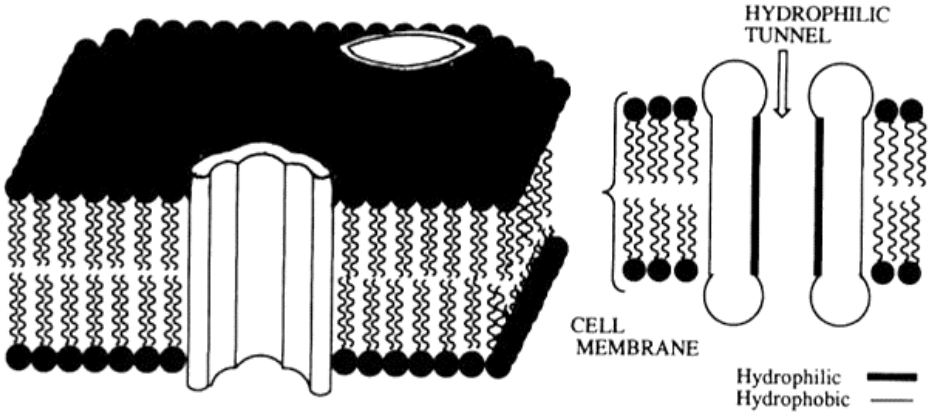


Figure 2.7: Ion channel protein structure.

هذه البروتينات تشق الغشاء الخلوي وتتألف من تعقيد بروتيني لعدد من الوحدات المختلفة. يوجد في مركز هذا التركيب البروتيني المعقد تجويف ترتص فيه الأحماض الامينية القطبية على هيئة ثغور ذات طبيعة هيدروفيلية (hydrophilic pores).

حيث تستطيع الايونات عبور الحاجز الدهني للغشاء وذلك بتحركها داخل هذا القنوات الهيدروفيلية. ولكن يجب أن يكون هنالك تحكم في حركة هذا الايونات أي انه لابد من وجود بوابات للقفل (lock- gates) التي يمكن أن تفتح أو تغلق عند الحاجة بحيث يعتمد هذا التحكم على الرسالة المستلمة من الناقل العصبي أو الهرمون.
احد الميكانيكيات الممكنة هو أن بروتين المستقبل نفسه هو من يعمل كبوابه تحكم في فتح وأغلق القناة. فعند ارتباط الرسول بالمستقبل، فان التغيير الناتج في الشكل يمكن أن يؤدي الي سحب بوابة القناة لفتحها والسماح للأيونات بالمرور كما في الشكل 2.8.

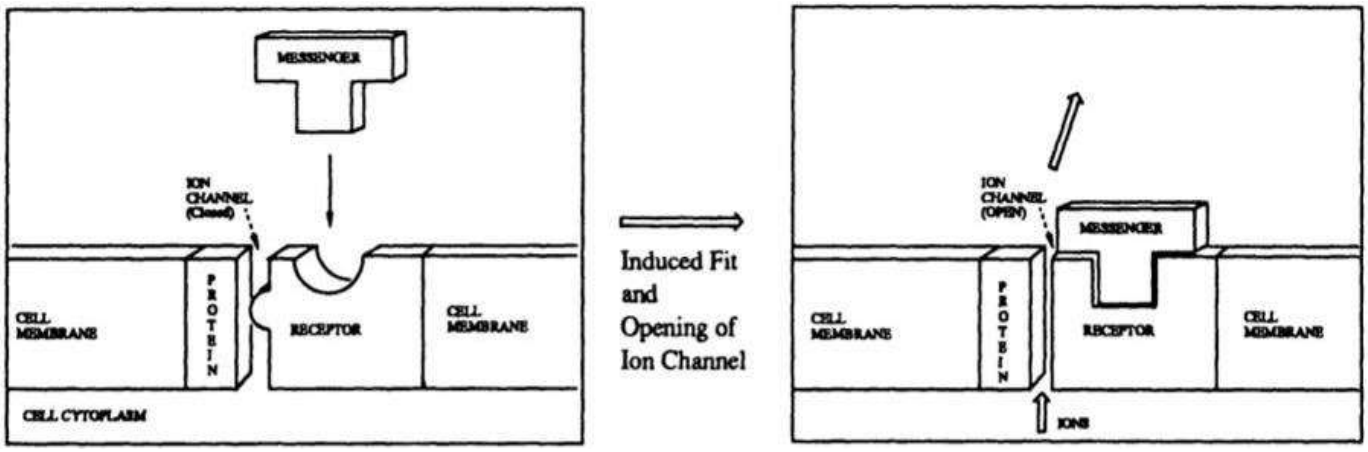


Figure 2.8: Lock- gate mechanism for opening ion channels.

والجدير بالإشارة إلية هنا انه أذا كان يجب على الرسول أن يحدث تغيراً في الشكل بروتين المستقبل فان موقع الارتباط في المستقبل يجب أن لا تكون صورة عكسية أو سالبة (negative image) لجزيء الرسول. و الا لن يحدث تغير مستحث (induced fit) في شكل بروتين المستقبل، ومن ثم لن يؤدي ذلك إلى فتح بوابة القناة.

فعمل القناة الأيونية تساعد كثيرا في شرح السبب في أن عدد قليل نسبياً من جزيئات الناقل العصبي تكون قادرة على إحداث تأثير بيولوجي مهم على الخلية المستهدفة . وبفتح القليل من القنوات الأيونية تتحرك عده ألاف من الايونات لكل جزيء من الناقل العصبي.

(2) إنزيمات الغشاء الخلوي – تنشيط أو تثبيط :

Membrane – bound enzyme – Activation / deactivation

الإنزيمات المرتبطة بالغشاء الخلوية تمثل الميكانيكية الثانية الممكنة التي من خلالها تستطيع الناقلات العصبة تمرير رسائلها الي الخلية المستهدفة.

يقع البروتين المستقبل على السطح الخارجي للغشاء الخلوي ومتصل ببروتين الإنزيم الذي يقع علي السطح الداخلي للغشاء. فعندا ارتباط الناقل العصبي بالمستقبل، فإن المستقبل يغير من شكله وهذه بدوره يجبر الإنزيم المرتبط به من تغيير شكليه أيضا. فمثل هذا التغييرات في الشكل قد يؤدي إلى إظهار موقع نشط في الإنزيم لم يكن متاح سابقا ومن ثم حدوث تفاعل جديد في الخلية، كما هو موضح في الشكل 2.9- و هذا يعرف بالتنشيط (Activation).

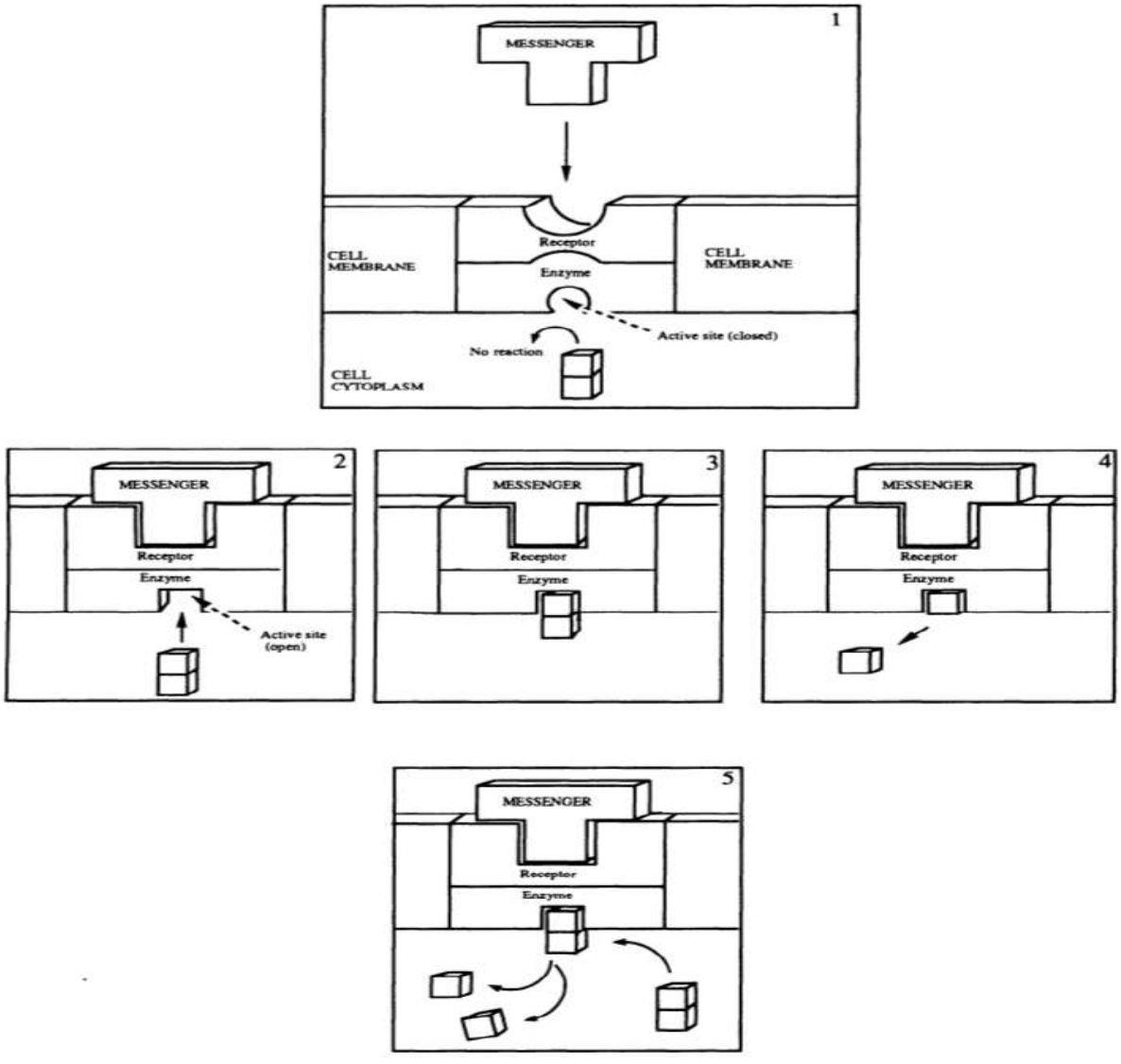


Figure 2.9: Membrane- bound enzyme activation.

أو بطريقة أخرى قد يؤدي التغير في الشكل الي الغاء الموقع النشط في الإنزيم كان يعمل مسبقا بشكل طبيعي مما ينتج عن ذلك إيقاف أو تثبيط (Deactivation) لذلك التفاعل الذي كان يحدث في الخلية، كما هو مبين في الشكل 2.10.

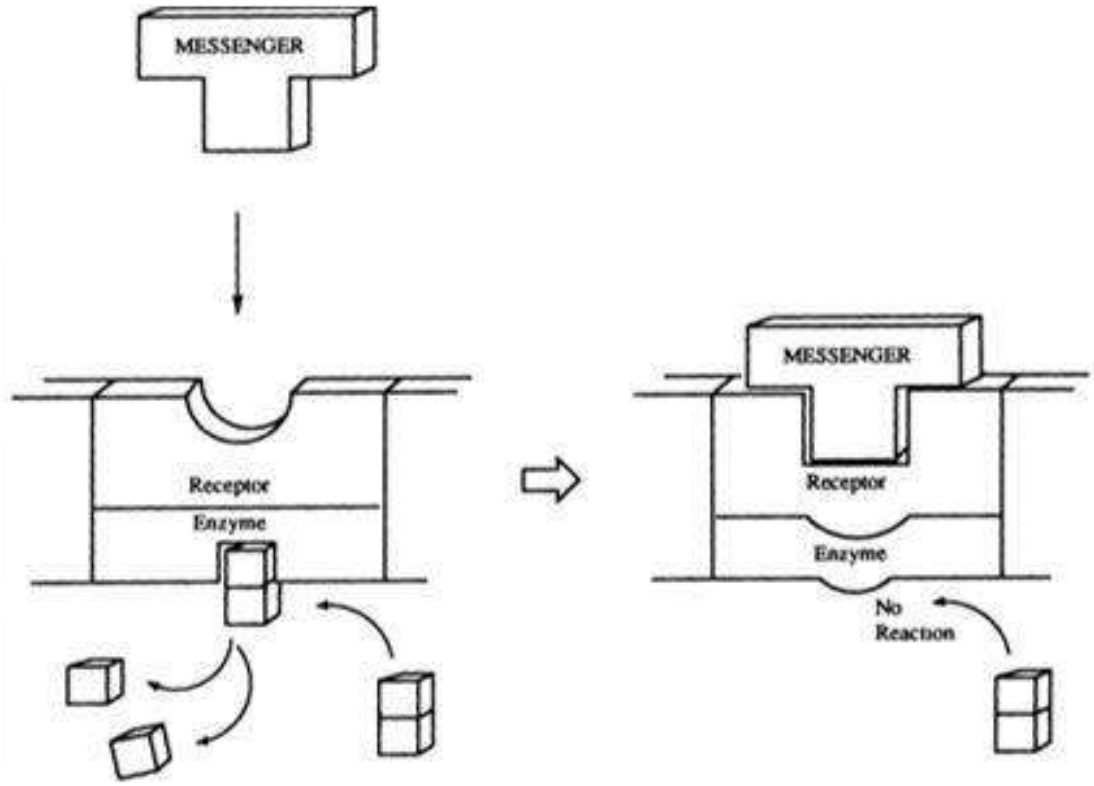


Figure 2.10: Membrane- bound enzyme deactivation.

وما يجدر الإشارة إليه هنا أن الميكانيكيات التي يتم من خلالها نقل رسائل الناقلات العصبية تتضمن حدوث تغيرات في الشكل الجزيئي للمستقبل عوضا عن حدوث تفاعلات كيميائية مباشرة . حيث تؤدي في النهاية هذه التغيرات في الشكل الجزيئي للمستقبلات ألي حدوث تفاعلات بطريقة غير مباشرة.

- **كيف يغير المستقبل من شكله ؟ (How does a receptor change shape?):**

من المعروف أن جزئي الرسول أو جزئي الناقل العصبي هو الذي يؤدي حدوث تغير في الشكل الجزيئي للمستقبل لكن كيف يتم ذلك ؟ الجواب على هذا ليس سهلاً.

حيث لبد أولاً من فهم عملية القولبة (molding process) التي يلتف فيها المستقبل ويغلف بشكل ما جزيء الناقل العصبي فالإجابة تتضمن في فهم قوه الارتباط بين الناقل العصبي والرسول والمستقبل مثل القوة الأيونية والروابط الهيدروجينية وقوى فان ديرفالس.

فالرسول / الناقل وبروتين المستقبل يجب أن يتخذ معاً متشاكلات (conformations) أو إشكال (shapes) من اجل إحراز أقصى حالة ارتباط في ما بينهما بحيث تكون قوة الارتباط بين المستقبل

والرسول / الناقل كبيرة وقوية بحد كافي لتغير شكل المستقبل. وفي نفس الوقت يجب أن لا يكون الارتباط هذا قوي جدا من اجل السماح لجزيء الرسول اوالناقل من مغادرة الموقع على المستقبل حالما ثم استلام الرسالة و احداث الأثر البيولوجي المرغوب به. الشكل 2.11 يوضح مثال افتراض لقوة الارتباط المختلفة بين المستقبل والناقل العصبي :

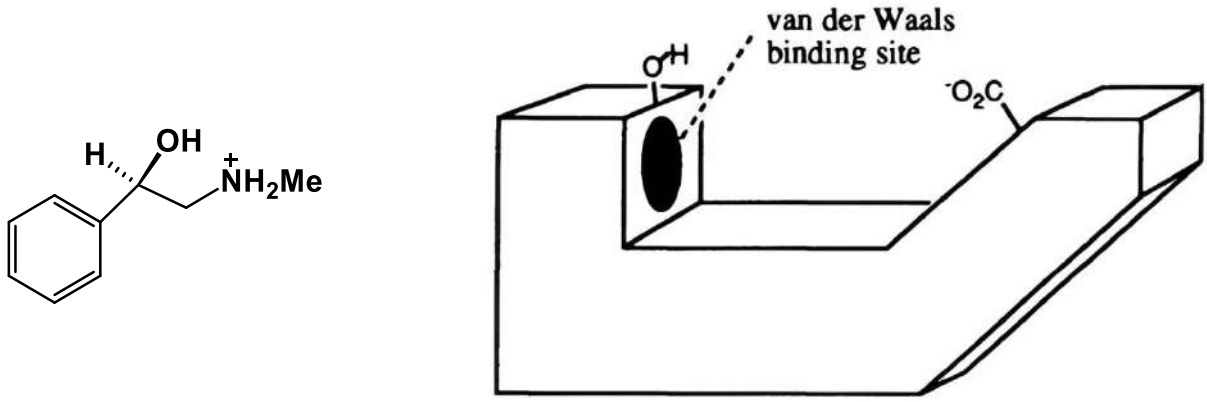


Figure 2.11: A hypothetical neurotransmitter and receptor.

فالناقل العصبي يحتوي على حلقة أروماتية التي يمكن أن ترتبط مع الموقع الهيدروفوبي للمستقبل بقوى فان دير فالس. وكذلك المجموعة الكحولية (OH-) على الناقل يمكن أن ترتبط مع المستقبل برابطه هيدروجينية. كما أن ذرة النتروجين للأمين المشحونة موجبا قد تؤدي إلي ارتباط بالمستقبل بقوة أيونية. بروتين المستقبل الافتراضي يقع في الغشاء بحيث يغلق القناة الأيونية ويحتوي على ثلاث مناطق كما في الشكل 2.12:

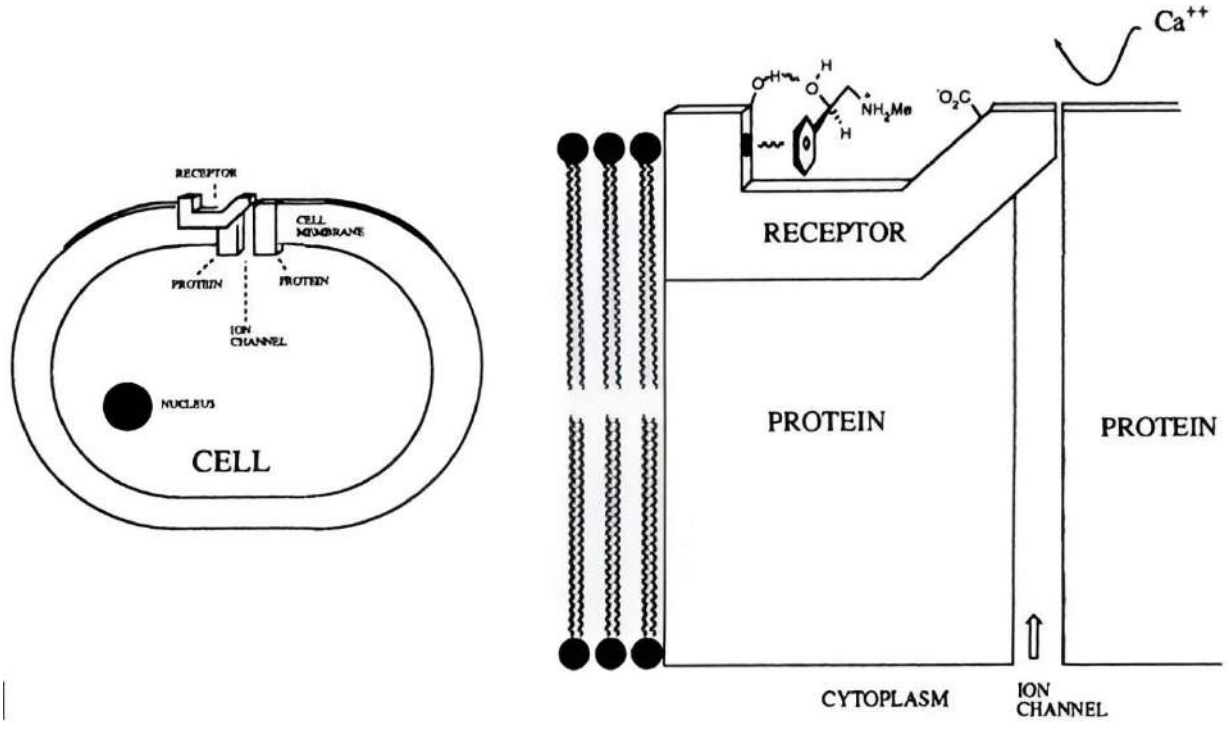
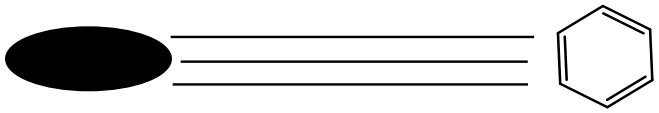


Figure 2.12: Receptor protein positioned in the cell membrane.

إذا كانت المجاميع الوظيفية الموجودة في موقع الرابط في بروتين المستقبل متممه للمجاميع الموجود في جزيء الناقل فان هنالك تطابق تام في ارتباط الناقل (أو الدواء) مع المستقبل وقد يكون هذا الارتباط قوي. فهذا جيد جدا لكن السؤال الذي يجب طرحه هنا هل هذا التطابق التام والارتباط القوي بين الناقل أو (الدواء) والمستقبل سوف يؤدي يجبر المستقبل من أن يغير من شكله؟

يجب ان نذكر هنا انه كلما كان التطابق تام والارتباط سهل بين المستقبل والناقل (أو الدواء)، كلما حافظ المستقبل على شكله الأصلي، وبالتالي لن يؤدي ارتباط المستقبل بالدواء (أو الناقل) الي فتح بوابة القناة. والعكس صحيح فكلما كان التطابق غير تام وهناك صعوبة في الارتباط ، فأن الارتباط بين المستقبل والناقل (أو الدواء) سوف يؤدي إلى تغيير في شكل المستقبل ومن ثم فتح بوابة القناة الأيونية.

يمكن أن نتخيل الان بأن جزيء الناقل العصبي الذي ينطبق مع موقع الرابط في بروتين المستقبل الافتراضي ويرتبط فيه جيد بموقعين فقط من الموقع الثلاثة: ربط بين حلقة الاروماتية والمركز الهيدروفوبي.



(Hydrophobic)

- رابطة هيدروجينية بين المجموعة الكحولية ومجموعة -OH- المستقبل

(H-Bonding)

بينما موقع الرابط الثالث في المستقبل (مجموعة الكربوكسيل) والذي يكون قوة أيونية بعيد نسبيا عن ذرة النتروجين في الجزيء الناقل، كما هو موضح في الشكل 2.13. ففي هذا الحالة يكون المستقبل مجبرا على تغير شكله بحيث تقترب المجموعة ($-COO^-$) عليه من ذرة النتروجين ($-N^+H_2Me$) للدواء ليكون رابطه أيونية.

$$H_2MeN^+ \text{.....} {}^-OOC- \quad \text{(Ionic interaction)}$$

ونتيجة لهذا الارتباط الثالث تفتح بوابة القناة وتتحرك الأيونات خلالها حتى يغادر جزئي الناقل موقعه في المستقبل والسماح للمستقبل بالعودة إلي شكله الأصلي ومن ثم إعادة أغلق بوابة القناة:

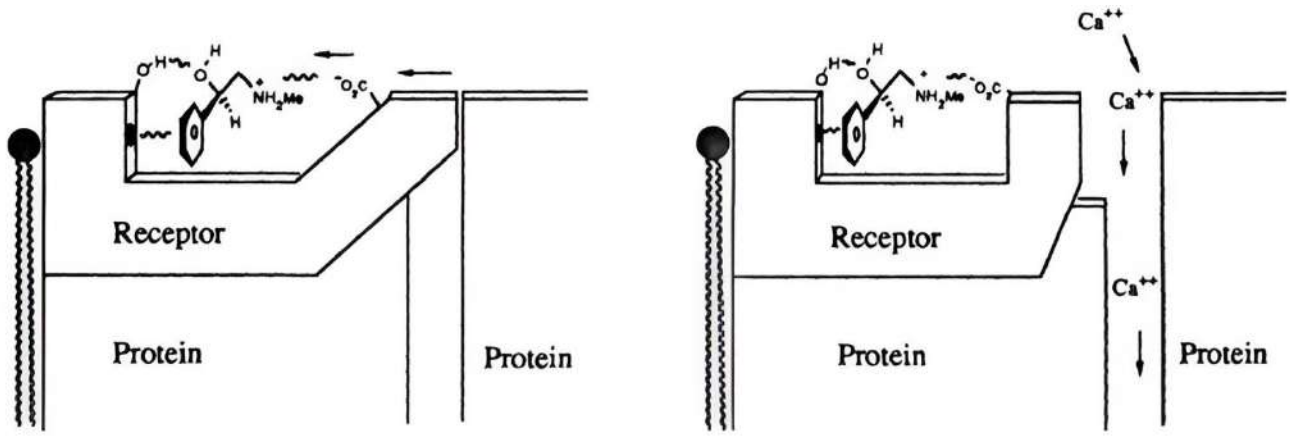


Figure 2.13: Opening of the lock-gate

- **تصميم الأدوية الناهضة (Design of agonists):**

الأدوية الناهضة (agonists) هي تركيب دوائية تحاكي التركيب الكيمائي لناقلات العصبة الطبيعية وتستخدم هذا الأدوية في حالة نقص هذا الناقلات من الجسم.
فنحن الآن في أول مرحلة لفهم كيفية تصميم هذا النوع من الأدوية بحيث تشابه في تركيبها الناقلات العصبية الطبيعية. بفرض معرفة ما هي مجاميع الارتباط في موقع المستقبل وأين موقعها بالتحديد، فإنه يمكن تصميم مركبات دوائية ناهضه لها القدرة على الارتباط بالمستقبل مع الأخذ بالاعتبار المتطلبات الضرورية التالية:

1- **يجب أن يمتلك الدواء مجموعات ارتباط صحيحة.**
2- **يجب أن تقع مجاميع الارتباط بالأدواء في مواقع صحيحة.**
3- **يجب أن يكون لدواء حجم جزيئي صحيح ومناسب لموقع الارتباط في المستقبل.**

(1) مجاميع الارتباط (Binding Groups):

إذا أخذنا في الاعتبار المستقبل الافتراضي السابق (شكل 2.11) وباعتبار الناقل العصبي طبيعي وخاص بهذا المستقبل، فإنه يمكن التنبؤ بالدواء الناهض المناسب الذي سوف يرتبط بوقع الارتباط في المستقبل. كما يمكن التمييز بين مجموعة من الأدوية الناهضة في قدرة ارتباطها بالمستقبل على سبيل المثال، التراكيب البنائية في الشكل أدناه (2.14) تبدو جميعها تحوي مجاميع الارتباط الضرورية لكي ترتبط بوقع المستقبل، لذا من الممكن أن تكون جميع هذا الجزئيات أدوية ناهضة فعالة أو بدائل فعالة للناقل العصبي الطبيعي.

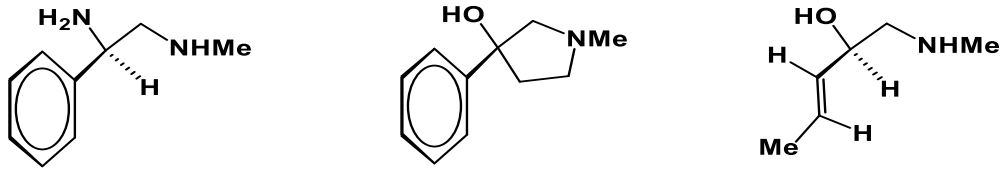


Figure 2.14: Possible agonists.

السؤال الذي يتبادر للذهن هنا، أي من هذا الأدوية الناهضة أكثر ارتباطا بالمستقبل الافتراض؟ ولماذا؟
لكن هنالك تركيب ناهض ينقصه مجموعة أو أكثر من مجاميع الارتباط المطلوبة كما في الشكل 2.15 حيث من المتوقع أن يكون لها نشاط بيولوجي ضعيف :

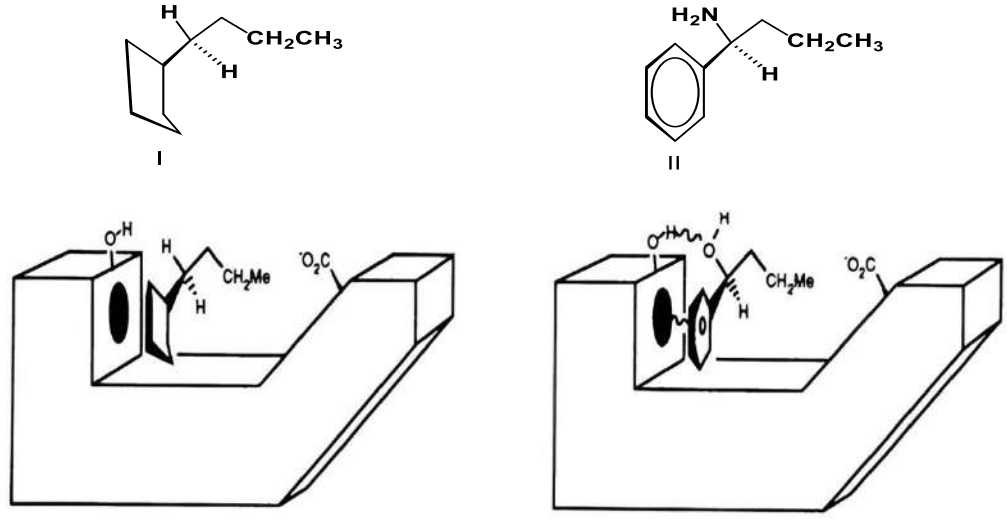


Figure 2.15: Structures possessing fewer than the required number of binding sites.

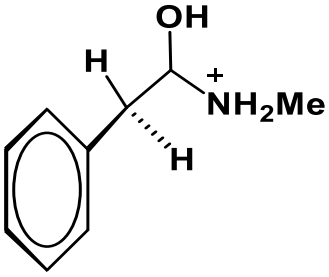
هنا تتكون قوتي ارتباط (H-bonding) و (hydrophobic interaction)، بينما لا تتكون الرابطة الايونية.

وما يجب أن يشار إليه هنا في هذا المثال هو انه على الرغم من جميع مواقع الارتباط الثلاثة في المستقبل مهمة أساسية، الا أن المركب (II) يعتبر ناهض أكثر فعالية حتى و أن كان ينقصه القدرة على تكوين رابطة أيونية.

السؤال الذي يطرح نفسه هنا .... لماذا لا يكون الدواء الناهض قوى فان ديرفالس (قوى هيدروفوبية) أولاً على حده ومن ثم يغير من شكل المستقبل من خلال تكوين رابطه أيونية؟ في الواقع لا يبدو هذا ممكن وذلك لأن الناقلات العصبية تميل الي الارتباط مع المستقبل وبعد ذلك تمرر رسائلها هنالك ومن ثم تغادر موقع الارتباط سريع جدا. ومن اجل حدوث ذلك يجب أن يكون هنالك توازن تام في قوى الارتباط بين المستقبل والناقل العصبي. لذا الارتباط في المستقبل يجب أن يكون قوي بحد كافي لربط جزئي الناقل بفاعلية, بحيث ينتج عن ذلك تغيير في شكل المستقبل. لكن يجب أن لا يكون هذا الارتباط قوي جدا بحيث لا يكون الناقل بعد ذلك غير قادر على مغادرة المستقبل ومن ثم لا يستطيع المستقبل العودة الى شكله الأصلي بعد استلام الرسالة.

(2) موقع مجاميع الارتباط (Position of binding groups)

قد يحتوي الجزيء على مجاميع الارتباط الصحيحة, لكن إذا كانت مواقع هذه المجاميع غير صحيحة ومناسبة في التركيب البنائي للجزيء فان الجزيء لن يكون قادر على تكون نفس العدد من الروابط المطلوبة مع المستقبل. وبالتالي يصبح الارتباط بين الجزي والمستقبل ضعيف جدا مما يؤدي إلى انجراف الجزي بعيداً جدا وسريع عن المستقبل. وفي النهاية لن ينتج عن ذلك أي نشاط يذكر. فالجزي المبين في الشكل 2.16 يحوي علي مجاميع الارتباط الصحيحة لكنها في مواقع غير صحيحة بالأخص مجموعة – (OH) الكحولية التي تقع بعيدا عن نظيرتها في موقع المستقبل وبالتالي لا تتكون روابط هيدروجينية بين الجزئي والمستقبل.



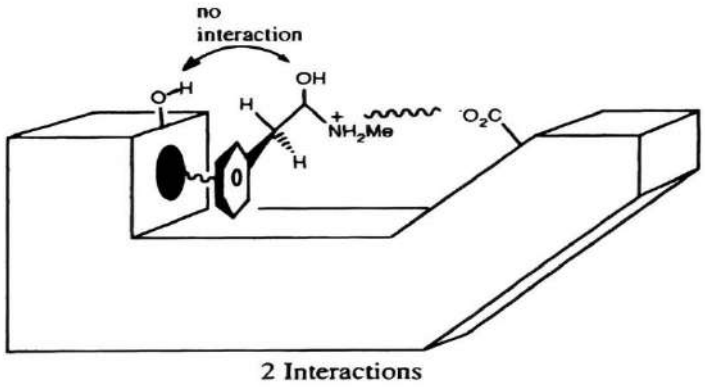


Figure 2.16: Molecule with binding groups in incorrect positions.

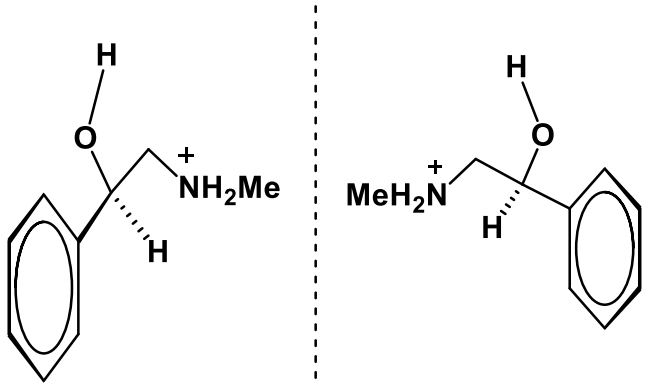


Figure 2.17: Mirror image of hypothetical neurotransmitter.

كما أن هنالك أمثلة كثير من الجزيئات التي لا تمتلك الترتيب الصحيح لمجامع الارتباط. على سبيل المثال، تركيب الصورة المرآتية للناقل العصبي الافتراض، كما في الشكل 2.17. التركيب علي الجانب الأيمن من المرآة (D) لا ينطبق على المستقبل بعكس التركيب (L). فالتركيبين (L , D) لهما نفس الصيغة الجزئية والتركيب البنائي ولهم نفس الخواص الفيزيائية ويخضعان لنفس التفاعلات الكيمائية، لكنهما يختلفان في التركيب الفرعي فكلاهما صورتي مرآتية غير منطبقة (non-superimposable mirror images). بالتالي نجد بأن التركيب (D) لا ينطبق مع موقع الارتباط للمستقبل كما في الشكل 2.18.

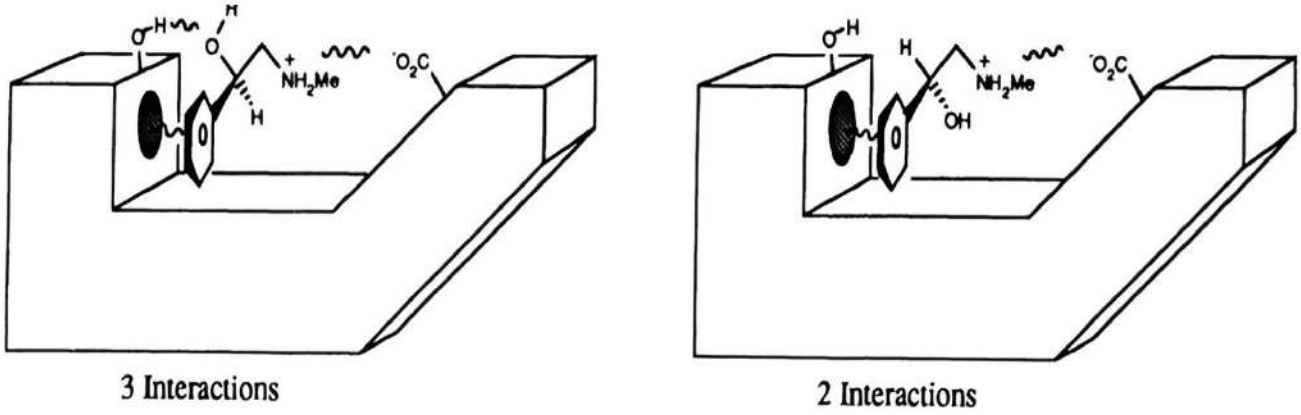
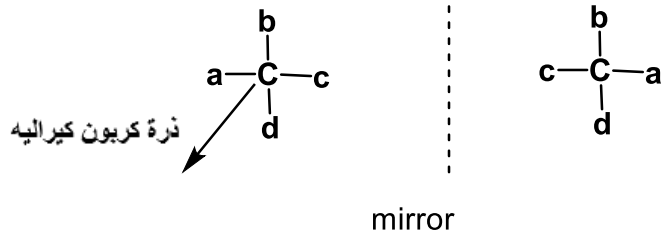


Figure 2.18: Interactions between the hypothetical neurotransmitter and its mirror image with the receptor site.

المركبات التي لها صور مرآتيه غير متطابقة تعرف بالمركبات الكيرالية (chiral compounds) و المركبات التي ليس لها صورة مرآتيه غير متطابقة تعرف بالمركبات اللا لكيرالية (achiral compound) او مركبات اللا تماثلية (Asymmetric compounds). فهذه المركبات تتميز بوجود ذرة كربون كيرالية " ذرة كربون ترتبط بأربع ذرات أو مجموعة مختلفة. ذرة كربون كيراليه



ويطلق على الصورتين في المرآة للمركب بالأينانشيومرات (Enantiomers). ويمكن التمييز بين اينانشيومرات المركب الواحد عن طريق الاختلاف في النشاط الضوئي. وطالما يحتويان على ذرة كربون كيرالية. فلكل اينانشيومر نشاط ضوئي مختلف– حيث احدهما يدير مستوى الضوء المستقطب نحو اليمين بزاوية موجبة ويرمز له بالرمز (D) أو (+)، بينما الأخر يدير مستوى الضوء المستقطب نحو اليسار وبزاوية سالبة، لذا يرمز له بالرمز (L) أو (-):

D = Dextro – rotatory

L = Laevo – rotatory

كما أن كل من الأينانشيومرين يرتبطان بطريقتين مختلفتين مع بعض الأنظمة الكيرالية الأخرى, كالإنزيمات والمستقبلات. وهذا له تطبيقات هامة جداً في مجال الصناعات الصيدلانية.

فالناقل العصبي الافتراضي السابق كما في الشكل 2.17 – مجموعة (OH-) على اليسار يكون الاينانشيومر هو (L)، أما إذا كانت مجموعة (OH-) إلى اليمين يكون الاينانشيومر هو (D).

(3) الحجم والشكل Size and shape :

قد يمتلك المركب الدوائي مجاميع الارتباط المطلوبة وفي المواقع الصحيحة في تركيبة البنائي إلا انه يفشل في ارتباطه بموقع المستقبل بفاعلية أذا كان حجمه الجزيئي أو شكله لا يتناسب مع شكل موقع المستقبل . باعتبار المركب التالي للعمل على المستقبل الافتراضي كما هو موضح في الشكل 2.19, فإن الجزيء يحتوي على مجموعة ميثيل عند الموقع ميتا (meta) على الحلقة الاروماتية. بالإضافة إلى سلسلة الكيل طويلة متصلة بذرة النتروجين. وباعتبار العامل الحجمي فقط, يمكن التنبؤ بأن هذه الخصائص التركيبية على الجزي سوف تمنع من ارتباطه بفاعلية بالمستقبل. فمجموعة الميثيل عند الموقع ميتا سوف تعمل كمجموعة واقية (Buffer) تمنع الجزيء من الانغماس أكثر عمقا في موقع ارتباط المستقبل. كما أن مجموعة الأكيل الطويلة المتصلة بذرة النتروجين سوف تزيد من حجم الجزي مقارنة بالحيز المتاح له في تجويف موقع الارتباط للمستقبل.

و في الأخير يجب أن نلخص أنه عند تصميم الدواء الناهض, لبد من أن نأخذ في الاعتبار التلاؤم في اختيار وتحديد مجاميع الارتباط وموقعها في التركيب البنائي. وكذلك الحجم الجزيئي للدواء بما يتناسب مع حجم وشكل الموقع في المستقبل.

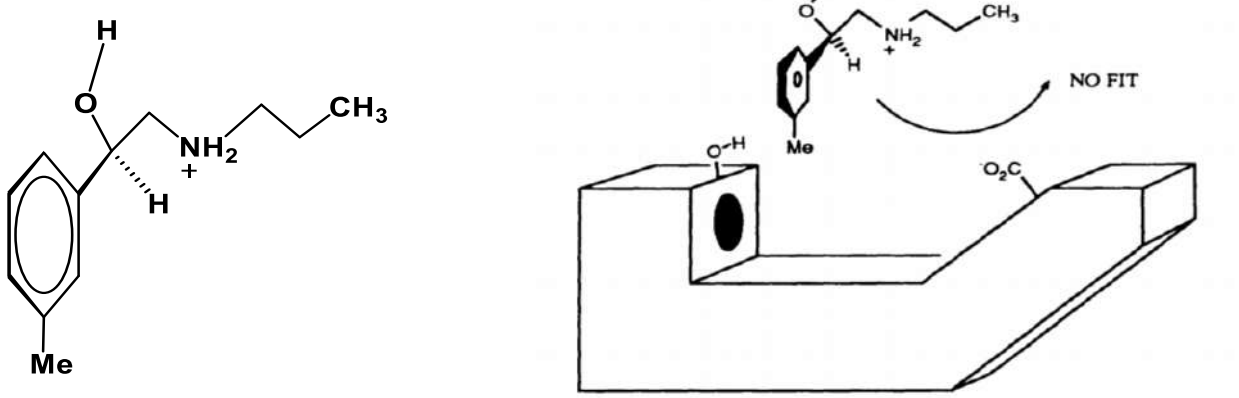


Fig.2.19: Structure with a meta-methyl group.

- **تصميم الدواء المضاد أو المعارض (Design of Antagonists):**

لقد لاحظنا كيف أن من الممكن تصميم أدوية تحاكي (mimic) الناقلات العصبية الطبيعية, كالأدوية الناهضة (agonists). وكيف أن مثل هذا الأدوية مهمة جدا في علاج النقص في الناقلات العصبية الطبيعية.

لكن بفرض أن هنالك زيادة مفرطة في كمية الناقل العصبي في الجسم, كيف يمكن أن تصمم دواء يعارض هذا الإفراط؟

هنالك العديد من الاستراتيجيات في التصميم الدوائي المضاد, نذكر منها الأكثر تطبيقا:

(1) الأدوية المضادة التي تعمل على موقع الارتباط (Antagonists acting at the binding site)

في هذه الحالة يمكن تصميم الدواء الذي يمتلك الشكل التام والصحيح للارتباط بموقع المستقبل دون ان يحدث معه تغيير في شكل بروتين المستقبل أو قد يؤدي الى تدمير موقع المستقبل وإخراجه تماما عن العمل – فمثل هذا الدواء يعرف بالدواء المعارض أو الدواء المضاد (antagonist)، كما في الشكل التالي 2.20, نجد بأن المركب ينطبق تماما على موقع المستقبل.

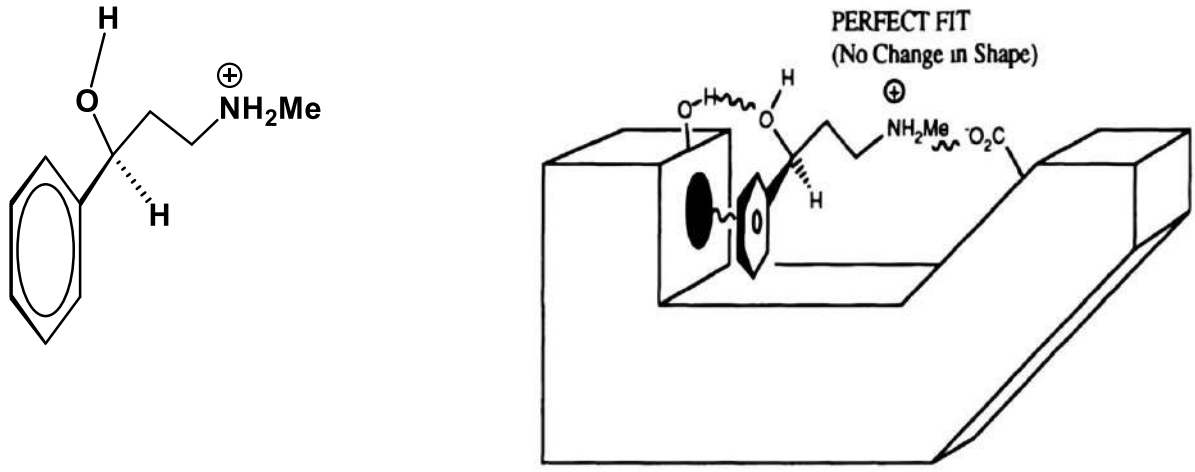


Figure 2.20: Compound acting as an antagonist at the binding site.

ونتيجة لهذا الارتباط التام والمحكم, لن يصاحب ذلك تغير في شكل بروتين المستقبل. وبالتالي لن يكون هنالك أي تأثير بيولوجي طالما وموقع الارتباط مشغول ومحجوب تماما عن الناقل العصبي الحقيقي. في هذا الحالة, يحدث تنافس بين الدواء المعارض والناقل الطبيعي (أو الدواء الناهض) على شغل موقع الارتباط في المستقبل. لكن في الغالب, الدواء المضاد هو من يكسب هذه المنافسة, نظرا لأنه يتم تصميمه بحيث يكون روابط قوية جدا مقارنة بالناقل العصبي او الدواء الناهض.

وختاما يمكن القول بانه اذا تعرفنا على الشكل و الهيئة التي يتخذها موقع الارتباط للمستقبلات، فإننا سوف نتمكن من تصميم ادوية تعمل كناهضات او معارضات. لكن هذا لا يمكن تحقيقه لسوء الحظ. فليس من السهل الحصول على المستقبل و تعيين تضاريس موقع الارتباط فيه. في الحقيقة قد تم التوصل الى صور ثلاثية البعد (3D jigsaw) لأشكال مواقع الارتباط في بعض من المستقبلات.

و مع ذلك ظهور التصوير الجزيئي الحاسوبي و توفر نتائج التحليل البلوري بالأشعة السينية (X-ray crystallographic data) قد اتاحت الحصول على تمثيل اكثر دقة للبروتينات و مواقع الارتباط فيها و التي تعد بثورة جديدة في مجال التطوير الدوائي.

(2) الأدوية المضادة التي تعمل خارج موقع الارتباط Antagonists acting outwith the binding site

حتى وان كان التركيب والشكل الفراغي لموقع الارتباط في المستقبل معلوم, فأن هذا قد لا يساعد في تصميم الدواء المضاد المناسب الذي سوف يعمل على موقع المستقبل. وهنالك العديد من الأمثلة على الأدوية المضادة المستخدمة التي لا تحمل تشابه تركيبي ظاهري للناقل الحقيقي. كما أنها لا تنطبق تمام على الشكل الفراغي لموقع الارتباط في المستقبل. حيث تمتلك مثل هذه الأدوية المضادة حلقة اروماتية او أكثر في تركيبها والتي تقترح أهمية وأفضلية القوة الهيدروفوبية (قوى فان ديرفال) في ارتباط هذه الأدوية بالمستقبلات, حتى وإن لم تتوفر مساحة متاحة مقابلة لهذه القوى في موقع المستقبل. إذا كيف يمكن أن تعمل مثل هذه الأدوية المعارضة؟ هنالك تفسيرين ممكنين لعمل مثل هذه الأدوية.

(أ) الأدوية المضادة الفراغية Allosteric antagonists

وهنا قد يرتبط الدواء المضاد بجزء أو موقع فراغي في المستقبل مختلف تماما عن الموقع الأصلي لارتباط الناقل العصبي الطبيعي، مما ينتج عن عملية الارتباط هذه تغيير في شكل بروتين المستقبل ومن ثم تشوه في شكل الموقع الأصلي لارتباط الناقل الطبيعي (شكل 2.21). وبالتالي جعل هذا الموقع غير قادر على تمييز الناقل العصبي ويمنع الارتباط به، مما يؤدي إلى فقدان الرسالة المحمولة. الشكل التالي يلخص ميكانيكية عمل الأدوية المضادة الفراغية.

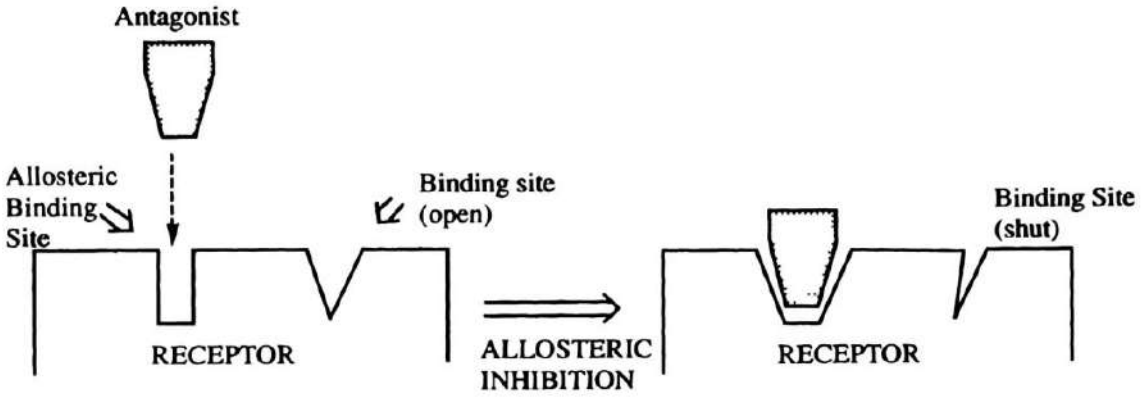


Figure 2.21: Allosteric antagonists.

حيث يمثل هذا التضاد صورة لا تنافسية (non – competitive) من التضاد أو التعارض، وذلك لان الدواء لا يتنافس مع الناقل العصبي على نفس موقع الارتباط.

(ب) الأدوية المضادة التي تعمل بالتأثير المظلي Antagonism By the umbrella effect

قد يكون موقع الارتباط الطبيعي للناقل في المستقبل محاط بمناطق أو مواقع أخرى قد تكون خاملة بالنسبة للناقل العصبي، حيث انه لا يرتبط بها. لكنها نشطة بالنسبة لجزيئات أخرى, حيث يمكن أن تكون روابط مختلفة مثل قوي فان ديرفالس أو هيدروجينية أو أيونية.

فإذا ارتبط أي جزي بهذه المواقع القريبة من موقع الارتباط الطبيعي للناقل, فإنه سوف يحجب ويغطي على الموقع الطبيعي جزئيا أو كليا. وبالتالي يمنع ارتباط الناقل بالموقع المخصص له على المستقبل، ومن ثم قطع الرسالة. لذا فإن هذا الجزي سوف يعمل كدواء مضاد (كما هو موضح في الشكل 2.22). وقد اتفق على أن يطلق على هذا التضاد بالتأثير المظلي (umbrella effect) . ويمثل هذا التضاد صورة تنافسية (competitive). نظرا لان موقع الارتباط الطبيعي سوف يتأثر بشكل مباشر.

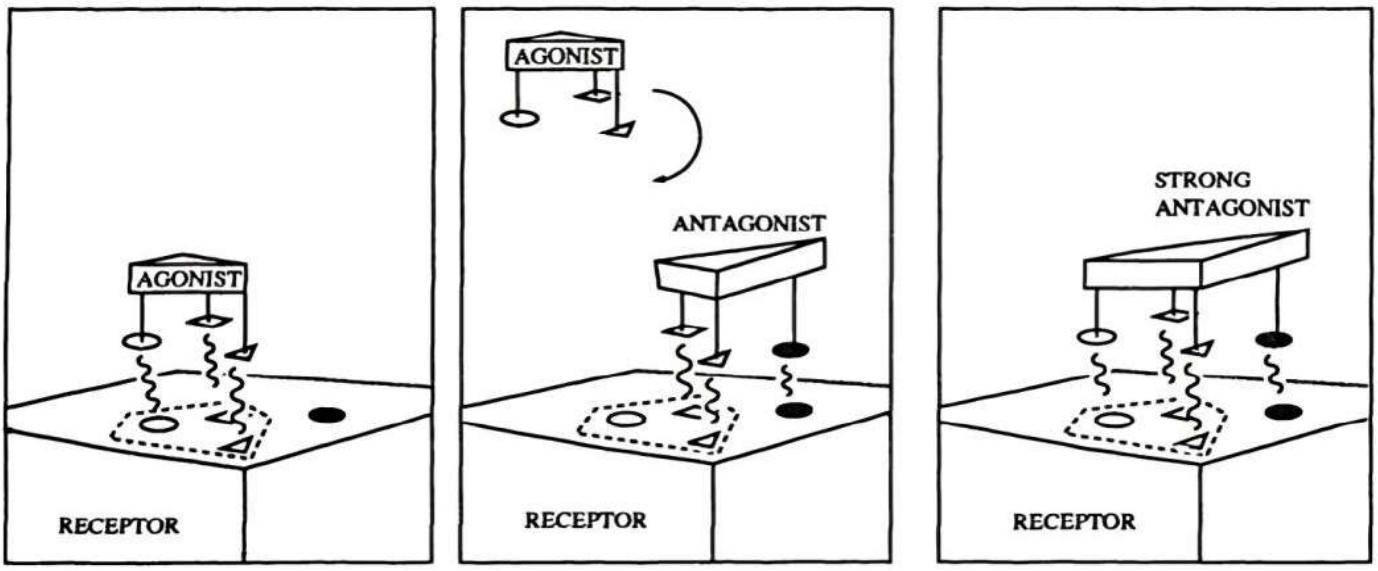
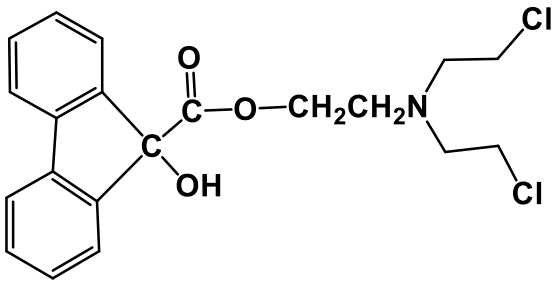


Figure 2.22: Antagonism by the "umbrella effect".

العديد من الادوية المعارضة قادرة على الارتباط بموقع الارتباط الطبيعي و المواقع المجاورة الاخرى. مثل هذه الادوية المعارضة من الواضح انها ترتبط بالمستقبل بقوة اكبر من الادوية الناهضة. و بسبب قوة الارتباط الكبيرة هذه للأدوية المعارضة ، قد استخدمت هذه الادوية في عزل و تحديد المستقبلات الموجودة في الانسجة. كما ان هنالك تكتيك اخر في هذا الجانب يكمن في ادخال مجموعة كيميائية لها فعالية عالية (و التي قد تكون عادة مجموعة الكتروفيلية electrophilic group) في الدواء المعارض. و من ثم تتفاعل هذا المجموعة الالكتروفيلية مع أي مجموعة نيوكليوفيلية (nucleophilic group) على سطح المستقبل و إحداث ألكلة فيها لتكوين رابطة تساهمية قوية. حيث يؤدي ذلك الى ارتباط الدواء المعارض بصورة غير انعكاسية بالمستقبل. و بهذا يمكن أن يعمل الدواء كمعلم جزيئي (Molecular label). على سبيل المثال، Propylbenzilychloride mustard المعلم بالتريتيوم (الهيدروجين الثقيل Tritium H-3) و الذي يستخدم في تعليم مستقبل الاستيل كولين المسكريني (شكل 2.23).



Propyl benzilycholine mustard

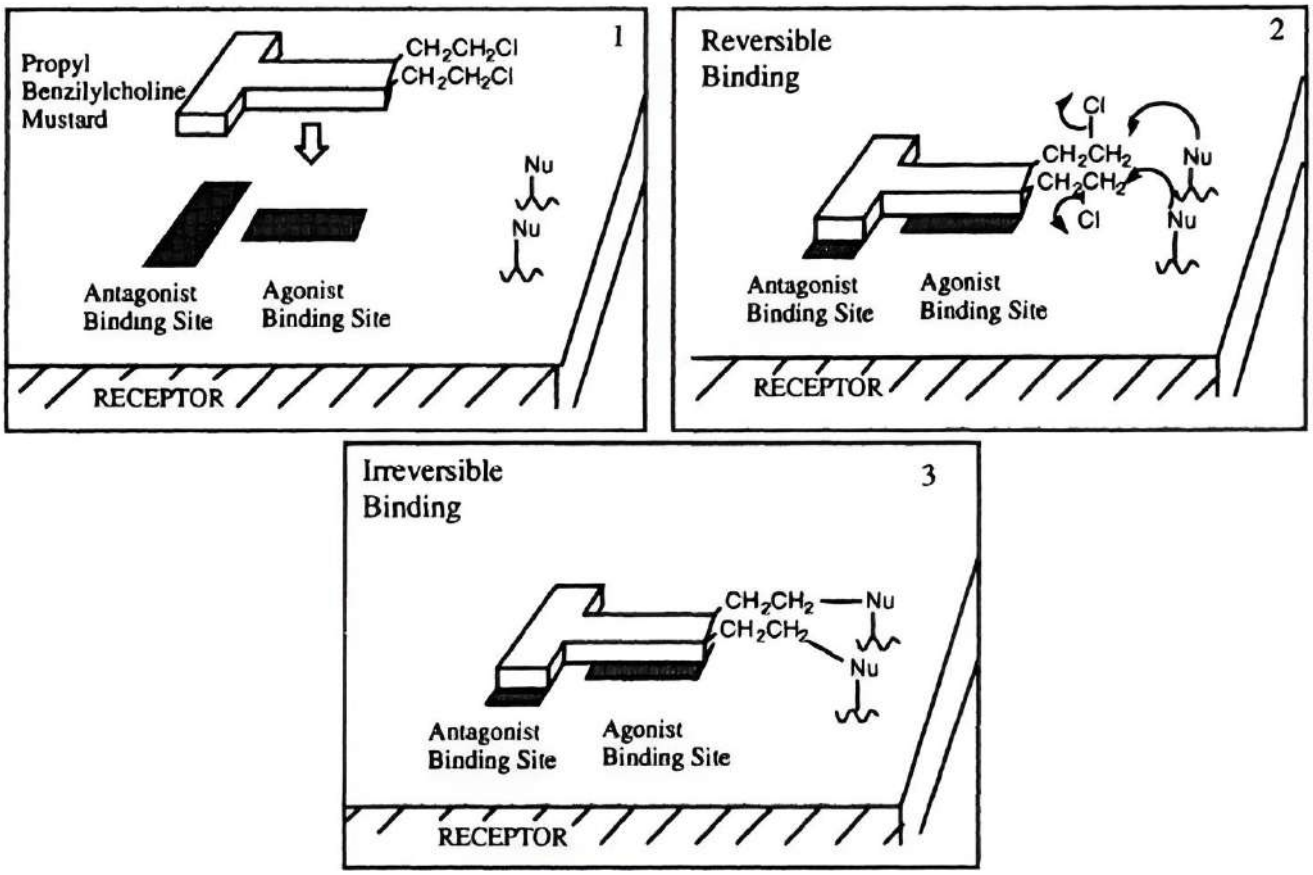


Figure 2.23: Antagonist used as a molecular label.

- **الأدوية الناهضة الجزئية (Partial agonists)**

الاكتشافات المتواصلة للأدوية تظهر تراكيب دوائية لا يمكن تحديد ما اذا كانت تامة التناهض او تامة المعارضة في عملها. مثل هذه المركبات ترتبط بالمستقبل و تحجب الناقل العصبي من دخول موقع الارتباط في المستقبل. لذا فان هذه المركبات يمكن اعتبارها ايضا ادوية معارض. لكنها تعمل ايضا على تنشيط المستقبل بدرجة قليلة جدا، بحيث يتم استلام رسالة ضعيفة. في هذا المثال الافتراضي (شكل 2.24) يمكن ان نتصور وجود دواء ناهض جزئي ينطبق تماما في مع موقع الارتباط، بحيث يؤدي هذا الارتباط الى حدوث تشوه ضئيل جدا فقط في المستقبل. و هذا بدوره سوف يعمل على فتح بوابة القناة الايونية جزئيا.

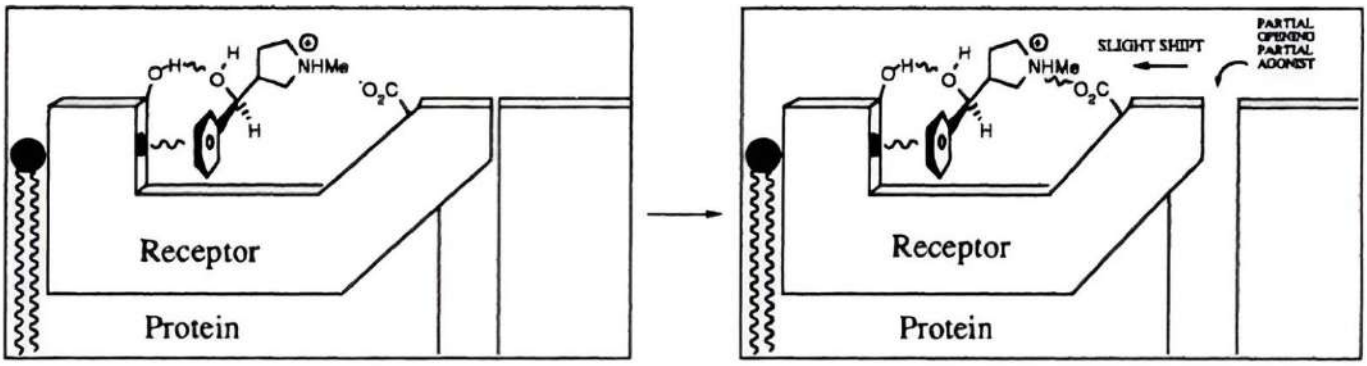
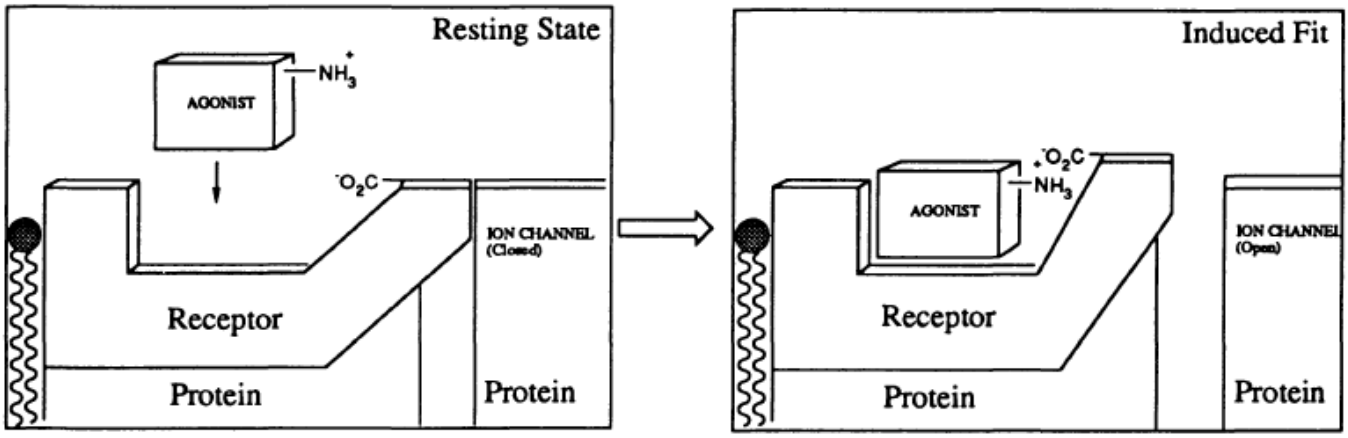


Figure 2.24: Partial agonism.

التفسير الاخر لعمل الناهض الجزئي هو ان المركب قد يكون قادر على الارتباط بالمستقبل بطريقتين مختلفتين من خلال استخدام مجاميع ارتباط مختلفة. فالطريقة الاولى للارتباط سوف تنشط المستقبل، بينما طريقة الارتباط الاخرى لن تقوم بهذا الدور. و بالتالي فان توازن التناهض مقابل المعارضة سوف يعتمد على المساهمة النسبية المجاميع الارتباط في المركب في أي من هاتين الطريقتين.

- **ازالة الاستشعار (Desensitization):**

بعض الأدوية ترتبط بقوة تسببا بالمستقبل وتعمل على فتحة, لكنها بعد ذلك تعمل على غلق المستقبل. فهي تعمل كأدوية ناهضة في البداية بعد ذلك تقوم بدور الأدوية المضادة. ميكانيكية حدوث ذلك غير معروفة بشكل واضح, الا أن التفسير النظري لذلك، هو أن المستقبلات يمكن أن تبقى نشطة لفترة من الزمن. وبعد أن تنقضي هذه الفترة, يحدث تغير في التركيب الثلاثي لبروتين المستقبل. يستمر هذا التغيير في التركيب الثلاثي للمستقبل, طالما وموقع الارتباط مشغول من قبل الدواء (شكل 2.25). وعندما يغادر الدواء الموقع نهائياً, يعود المستقبل إلى حالة الاسترخاء الأصلية له. وتعرف حالة التغيير هذه بازالة التحسس او ازالة الاستشعار.



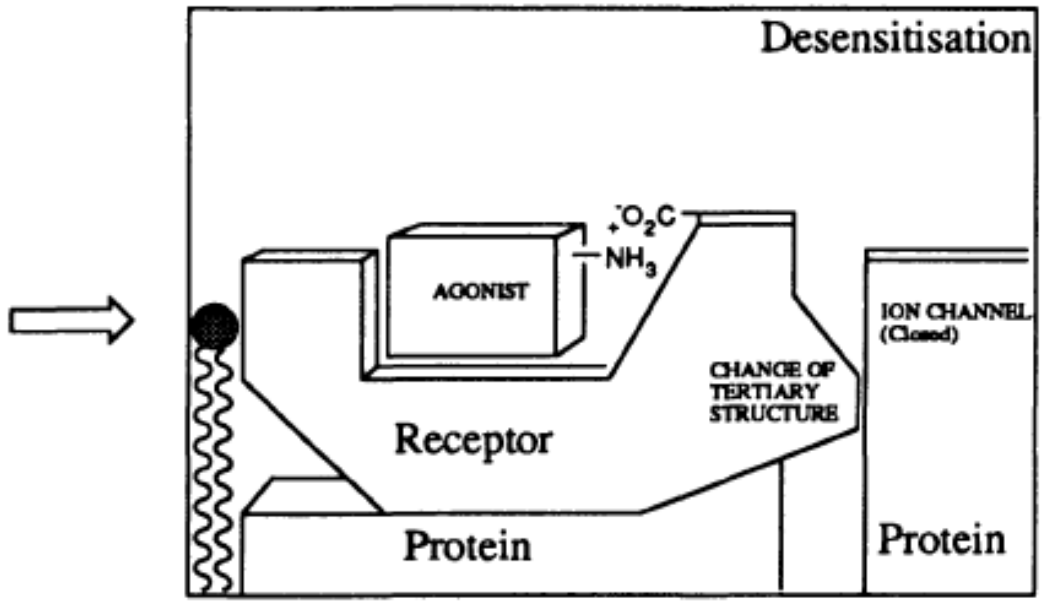


Figure 2.25: Desensitization.

- **السماحية والاعتماد (Tolerance and Dependence):**

حرمان الخلية المستهدفة من ناقل عصبي معين يحث تلك الخلية على تخليق عدد أكبر من مستقلات هذا الناقل. ونتيجة لذلك تكتسب الخلية حساسية أكبر من اجل توفر القليل من الناقل. هذه العميلة يمكن توضيحها من خلال ظاهرتي السماحية والاعتماد (الشكل 2.26).

فالسماحية (Tolerance) هي الوضع الذي يتطلب فيه أعلى مستويات من الدواء للحصول على نفس الاستجابة البيولوجية. فإذا كان الدواء يعمل على حجب ارتباط الناقل العصبي بالمستقبل ((أي دواء مضاد)), فإن الخلية سوف تعمل على زيادة تخليق عدد كبير من المستقبلات. وبالتالي سوف يتطلب ذلك زيادة الجرعة الدوائية لاستعادة اكتساب نفس المستوى المطلوب من الفعالية الدوائية.

وإذا تم التوقف عن أخذ الدواء بشكل مفاجئ, فإن جميع المستقبلات تتواجد بشكل مفاجئ أيضا، مما يجعل الخلية أكثر تحسس للمستويات الطبيعية لتواجد الناقل العصبي في الجسم. وهذا سوف يكافئ اخذ جرعات زائدة من الدواء.

والتأثيرات البيولوجية الناتجة عن ذلك يفسر حدوث حالات الارتداد المؤلمة (Distressing withdrawal symptoms) التي تصاحب التوقف عن أستخدم الدواء. تستمر هذه الحالات المصاحبة حتى تعود المستقبلات إلى نفس عددها الطبيعي. وأثناء هذا الفترة قد يضطر المريض لأخذ الدواء مجددا من أجل الرجوع إلى الحالة الطبيعية وينتج عن ذلك ما يعرف بالاعتماد على الدواء (Dependence on the drug).

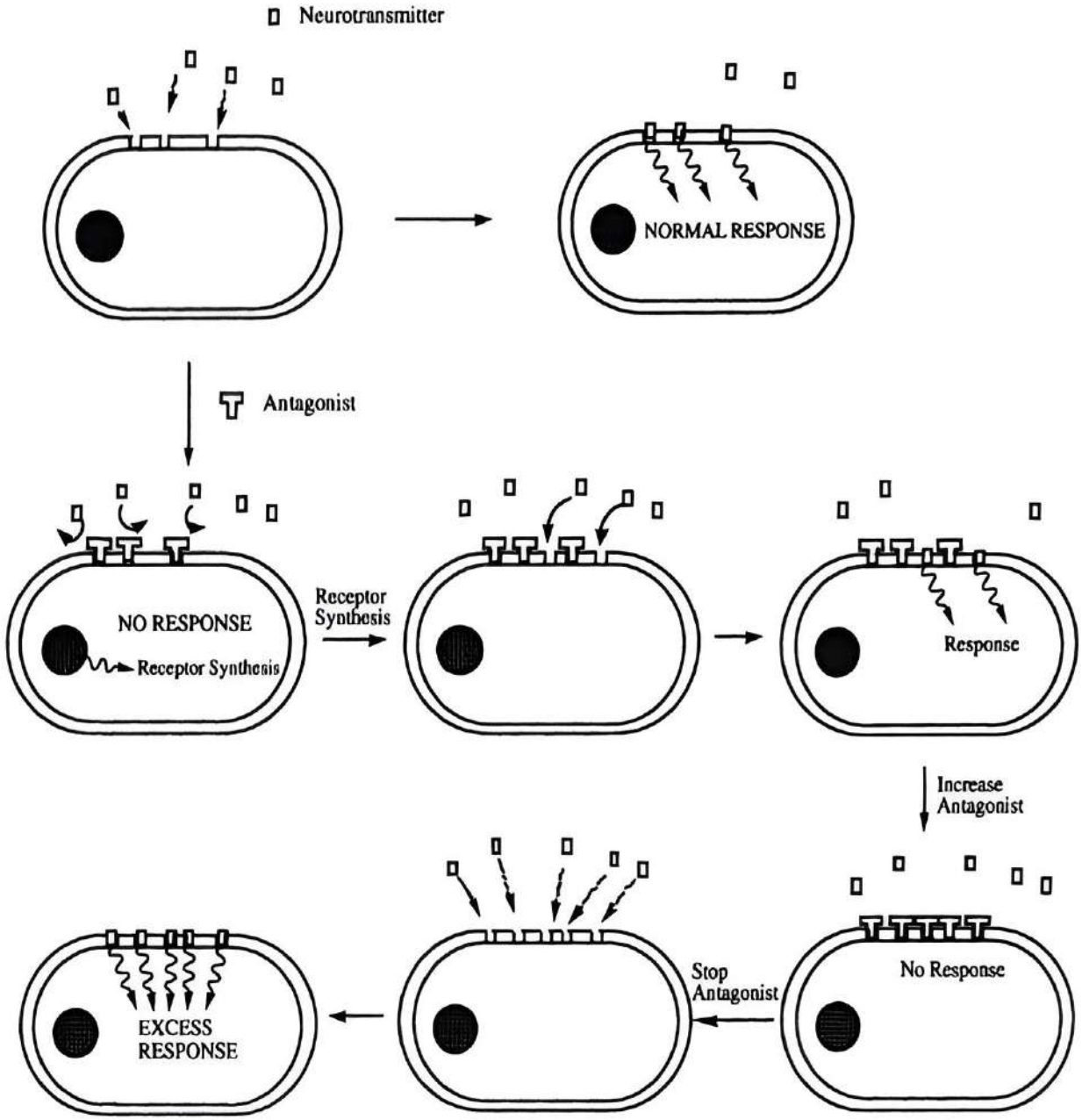


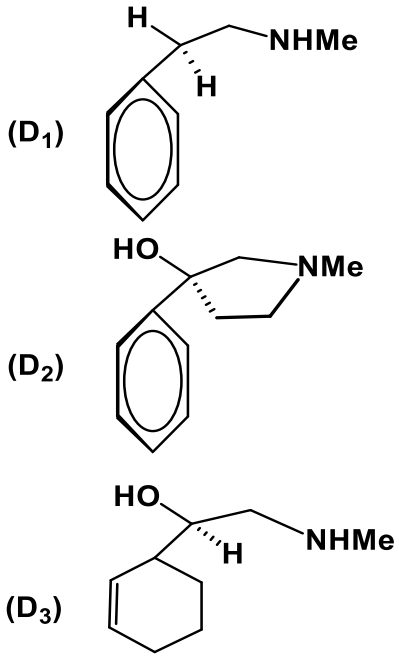
Figure 2.26: Process of increasing cell sensitivity.

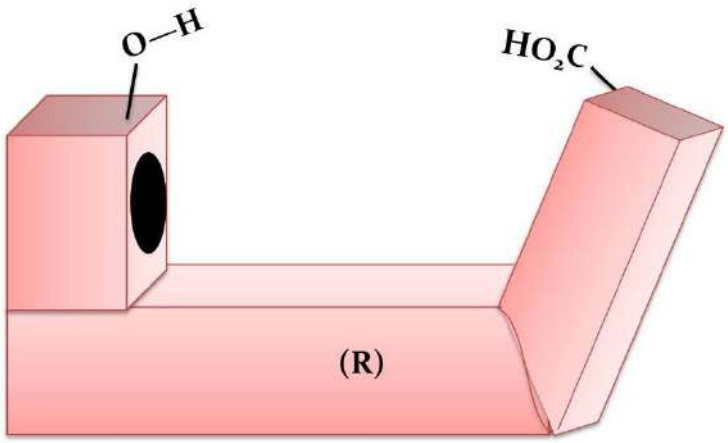
- **Questions & exercises:**

(1) Citing a suitable example, show the molecular interaction between a neurotransmitter or agonist and its receptor to explain the lock – gate mechanism for opening ion channels.

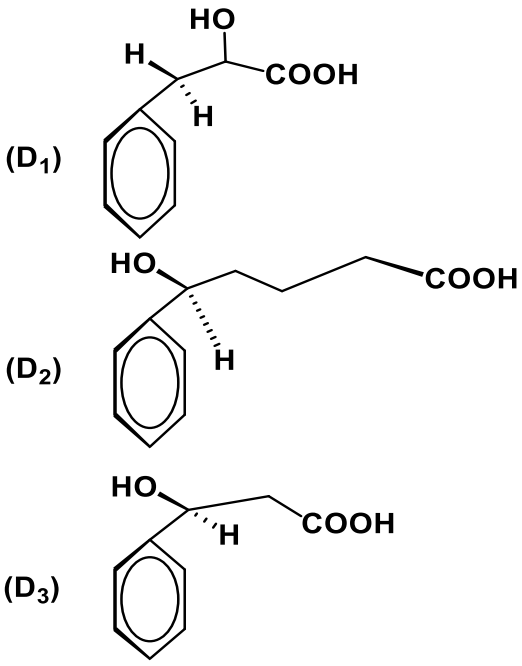
(2) Compare and contrast the activation and deactivation of membrane – bound enzymes of a target cell for receiving messages

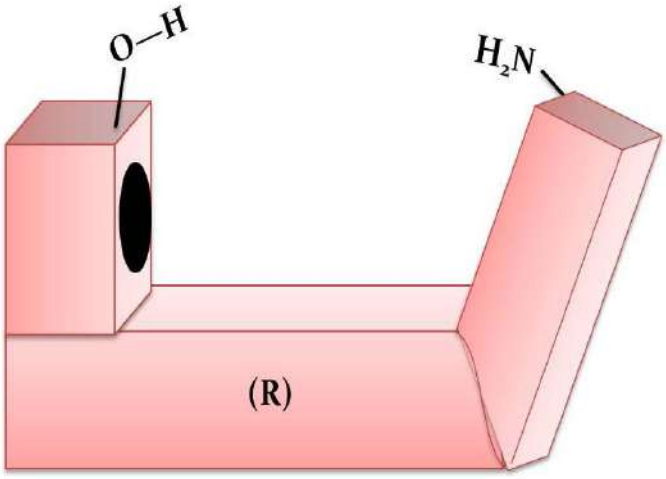
(3) Given the following molecules (D1, D2, and D3) and corresponding hypothetical receptor(R), Suggest which one of these molecules would likely acts as an appropriate agonist. Explain why.



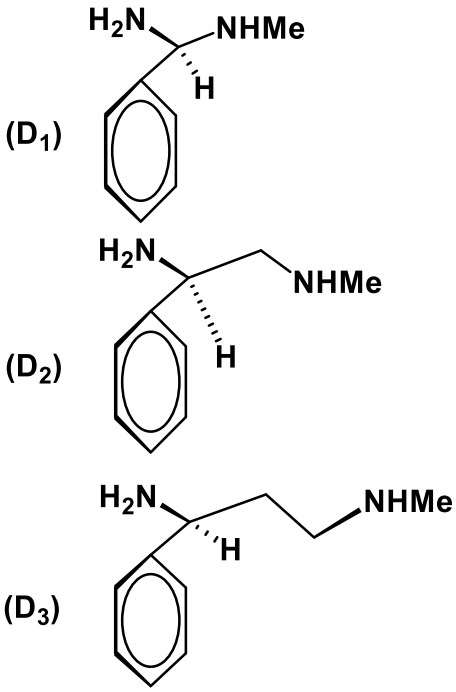


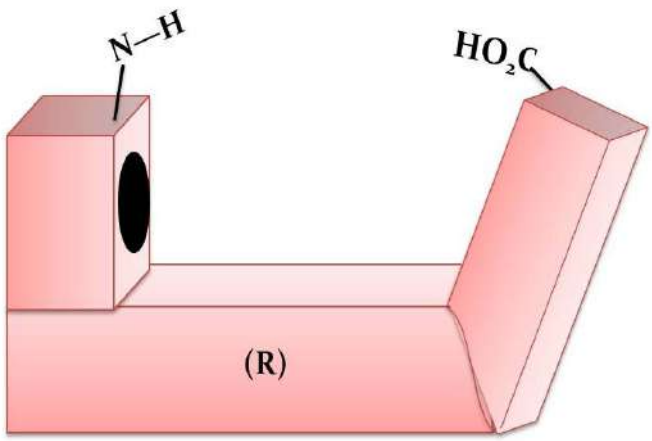
(4) Do the same as in exercise (3):



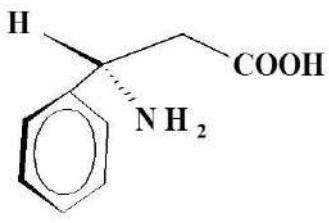


(5) Given the following molecules (D1, D2, and D3) and corresponding hypothetical receptor (R), Suggest the most appropriate antagonist . what is the reason behind it ?

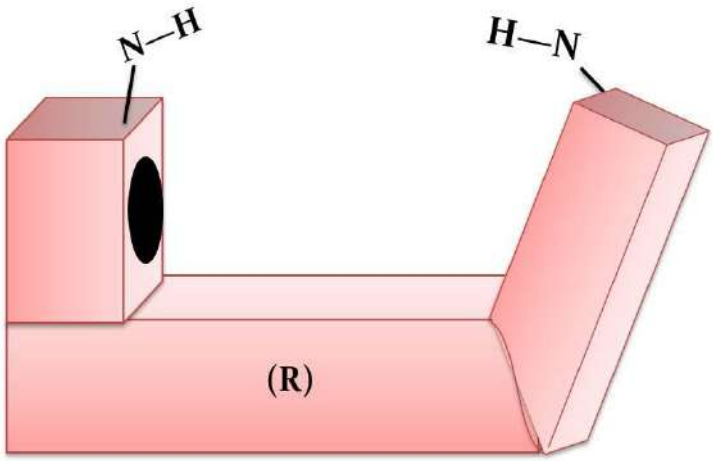




(6) Suppose the following aminoacid is a chiral agonist (D) for the corresponding receptor (R). Write its mirror image (L – enantiomer) and examine its interaction with the receptor. which of them would have a stronger interaction with the receptor? Explain why.



D- aminoacid



(7) Differentiate between allosteric and umbrella- type antagonists.

(8) What do you understand by desensitization? Give a justified theoretical explanation behind its occurrence.

(9) What is meant by drug tolerance and dependence ? Explain the process through which the cell increases its sensitivity.

- **الوحدة الثالثة: عمل الأدوية على الأحماض النووية (Drug action on nucleic acids)**

بالرغم أن أغلبية الأدوية تتفاعل مع تركيبات البروتين إلا أن هناك العديد من الأدوية المهمة التي تتفاعل على نحو مباشر مع الاحماض النووية لكي تحدَ من الانقسام والنسخ والتغيير.
هناك نوعين من الاحماض النووية: حمض الـ DNA، وحمض الـRNA. أولاً يجب علينا معرفة تركيب حمض الـ DNA والادوية التي تتفاعل معه.

- **تركيب حمض الـ DNA**

وكما هو الحال في البروتينات، حمض الـ DNA يمتلك ثلاث تراكيب مميزة، أولي و ثانوي و ثالثي.

(1) التركيب الاولي لحمض الـ DNA:

إن التركيب الاولي لـDNA هو الطريقة التي يقوم بها حمض الـ DNA ببناء وحدات مرتبطة مع بعضها البعض. في حالة البروتينات هنالك أكثر من 20 وحدة بناء (احماض أمينية) يمكن اختيارها لبناء البروتين منها، لكن في حالة حمض الـDNA هنالك اربعه نيكليوسيدات فقط هي:

(1) deoxyadenosine; (2) deoxyguanosine; (3) deoxythymidine (4) deoxycytidine.

كما هو واضح في الشكل3.1 التالي:

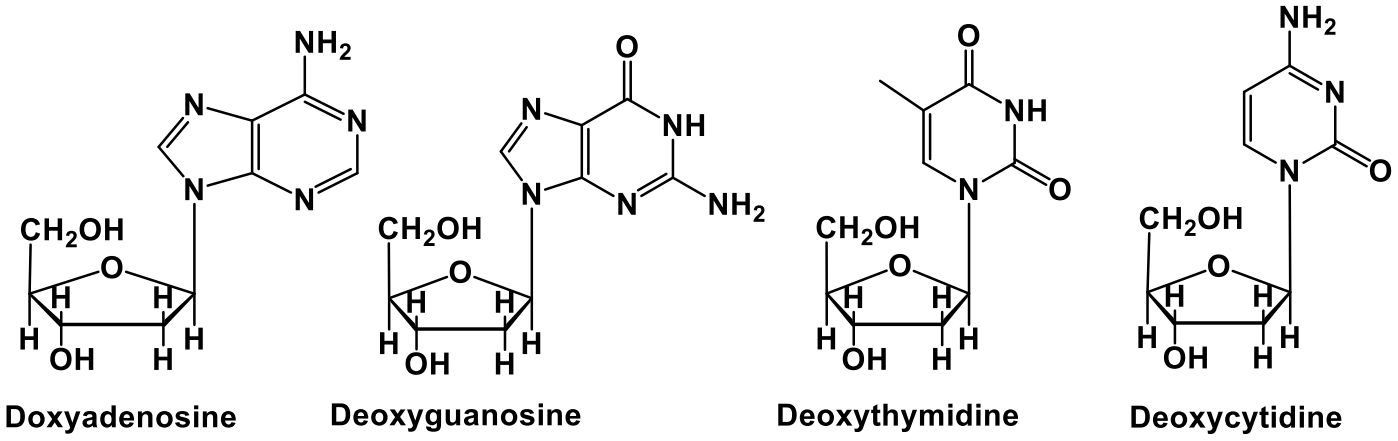


Figure 3.1: The building blocks of DNA— nucleosides.

كل نيكليوسيد يتألف من مكونين – سكر الدي اوكسي ريبوز (deoxyribose) وقاعدة نيتروجينية. السكر هو نفسه في كل النيكلوسيدات الاربعة ، فقط القاعدة نيتروجينية تكون مختلفة. القواعد المحتملة تكون اثنتين: أدينين (A)adenine & جوانين (G)guanine و هي من البيورينات ثنائية الحلقة، و مركبين أصغر هما: ثيمين (T) thymine & سيتوسين (C)cytosine (الشكل 3.2). كتل النيكلوسيدات تُربط مع بعضها البعض بواسطة مجموعة الفوسفات والتي تربط مجموعة 5'-hydroxyl في أحد مجموعة نيكليوسيد الى مجموعة 3'-hydroxyl في المجموعة الاخرى التالية كما في الشكل 3.3.

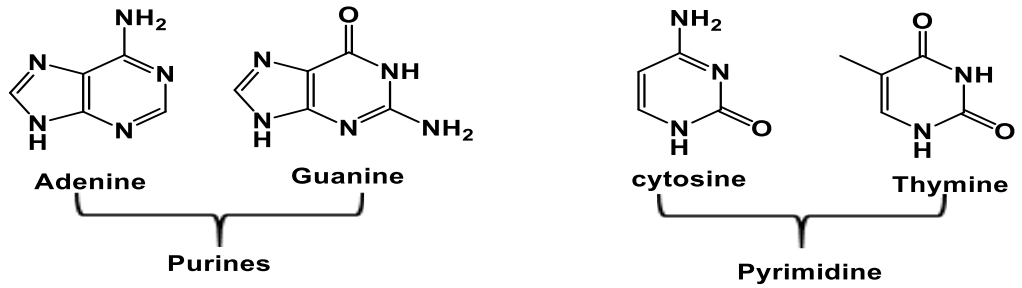


Figure 3.2: The four bases of nucleosides

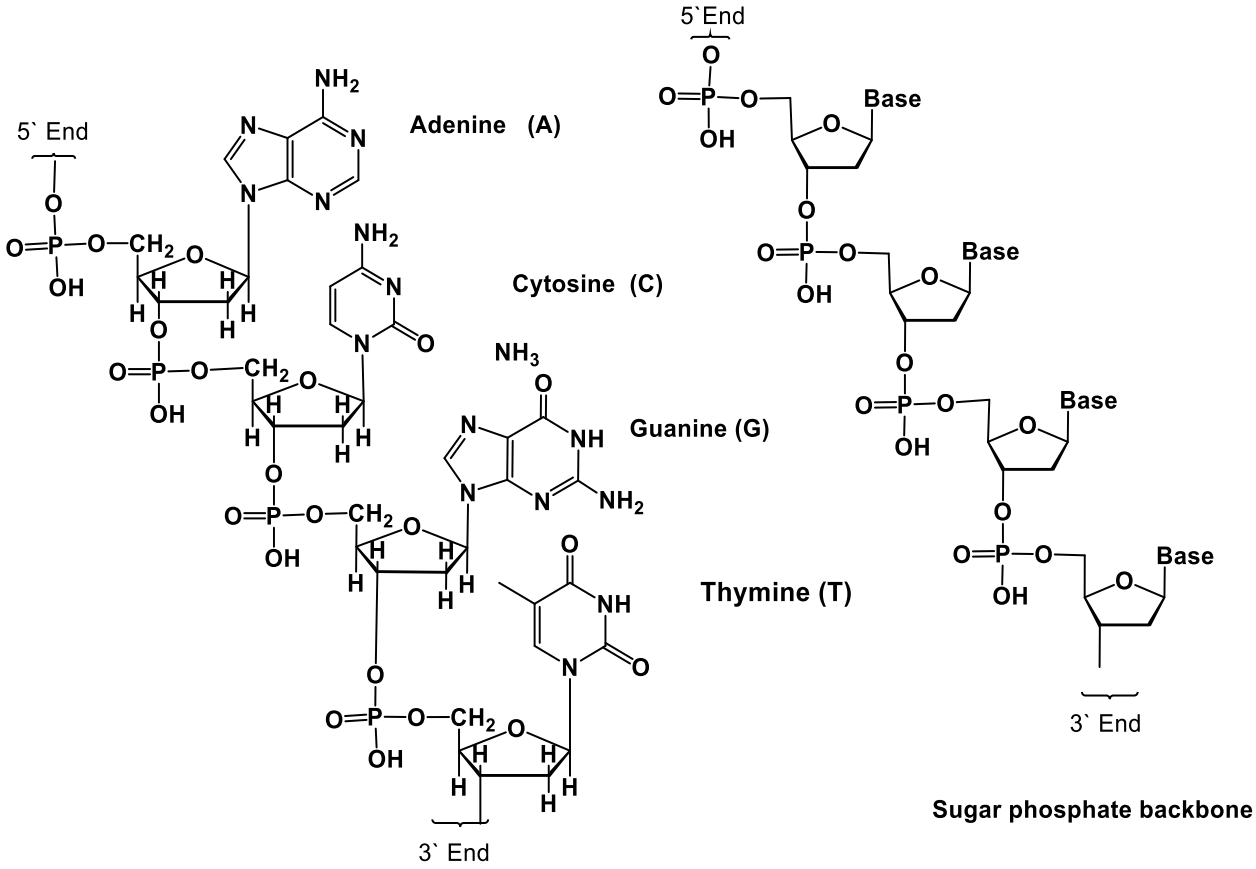


Figure 3.3: Linkage of nucleosides through phosphate groups.

مع وجود أربعة انواع من الوحدات البنائية، إلا أن تركيب الـDNA الأولي هو الأقل اختلافا من تراكيب البروتينات الأولية لهذا كان يُعتقد أن لحمض الـ DNA دوراً ثانوياً يقوم به في الكيمياء الحيوية. فكيف يمكن لجزيئات بسيطة كما تبدو أن تقوم بحمل الشفرات الوراثية. إن حل هذا اللغز يستند على التركيب الثانوي لحمض الـDNA.

(2) التركيب الثانوي لحمض الـ DNA:

لقد وجد كلاً من العالمان واستون (Watson) و كريك (Crick) حلاً للتركيب الثانوي لحمض الـDNA بواسطة بناء نموذج يتناسب مع كل النتائج التجريبية المعروفة. يتكون هذا التركيب من سلسلتين من الـDNA مرتبطة مع بعضها في تركيب حلزوني مزدوج وثابت كما في الشكل 3.4.

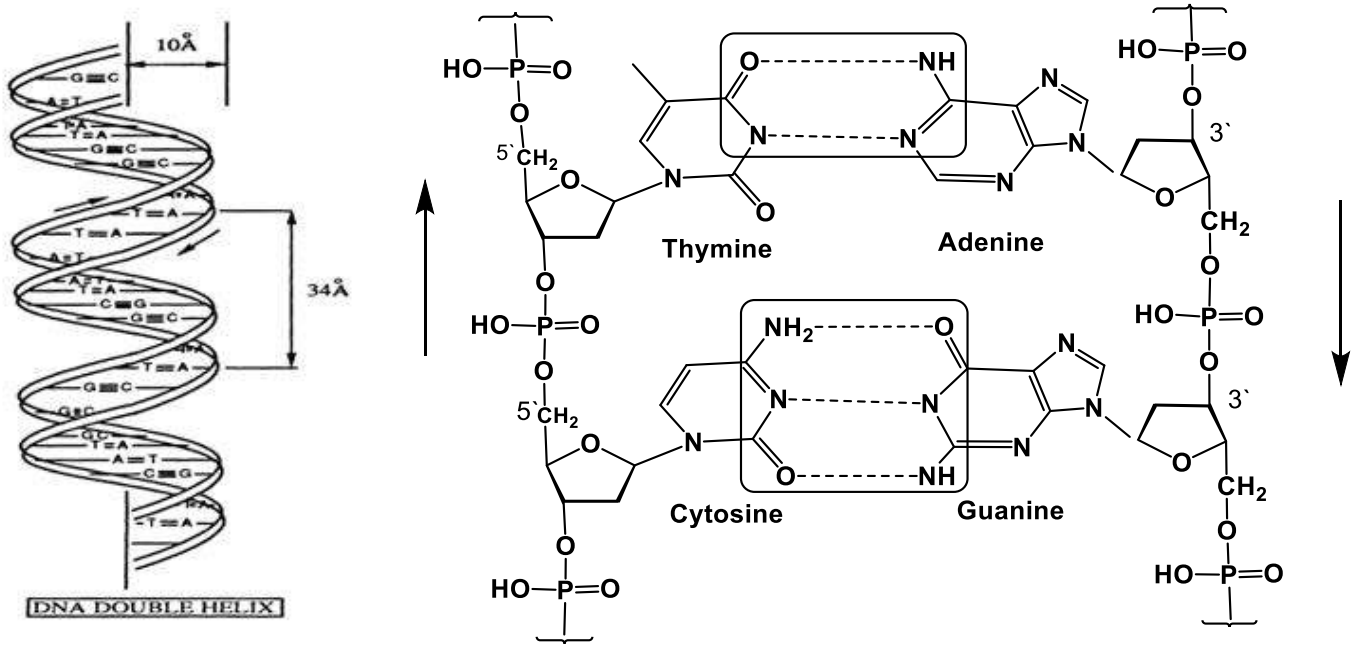


Figure 3.4: The secondary structure of DNA

ويمكن أن يُرى الحلزون المزدوج بأنه يمتلك أخدود أساسي وأخدود ثانوي وكلاهما بالأهمية ذاتها في العديد من التفاعلات المضادة للبكتيريا.

إن هذا التركيب يعتمد كلياً على اقتران قواعد الاحماض النووية بين تلك السلسلتين. أزواج الأدينين (A) مع الثيمين (T) تقترن بواسطة رابطتين هيدروجين، بينما أزواج الجوانين (G) تُربط مع السيتوسين (C) بثلاث روابط هيدروجينية. لذا فإن قاعدة (البيورين ثنائية الحلقة) تَربط دائماً مع قاعدة أصغر من البيريميدين أحادي الحلقة ليوفر قطر ثابت للحلزون المزدوج.

أن الحلزون المزدوج يكون أكثر استقراراً لأن الأزواج القاعدية تكون على قمة بعضها البعض ، مما يسمح بتكوين قوى هيدروفوبية بين الحلقات غير المتجانسة للقواعد. أن عمود الفوسفات السكر القطبية تتجه الى خارج التركيب لذا فأنها تشكل قوى قطبية مرغوب بها مع الماء.

في الواقع أن الادينين (A) يرتبط دائماً مع الثيمين (T) و السيتوسين (C) يرتبط دائما مع الجوانين (G)، ما يعني أن السلاسل تكمل بعضها، بمعنى ان السلسلة الواحدة تُرى بصورة معاكسة لنظيرتها. انه من المحتمل حالياً رؤية كيفية الاستنساخ او المضاعفة (Replication) – (النسخ للمعلومات الجينية) عملياً. فإذا كان الحلزون المزدوج مكشوفاً فانه من الممكن ان تُبنى سلسله جديدة في كل سلسلة أصلية مثال الشكل 3.5.

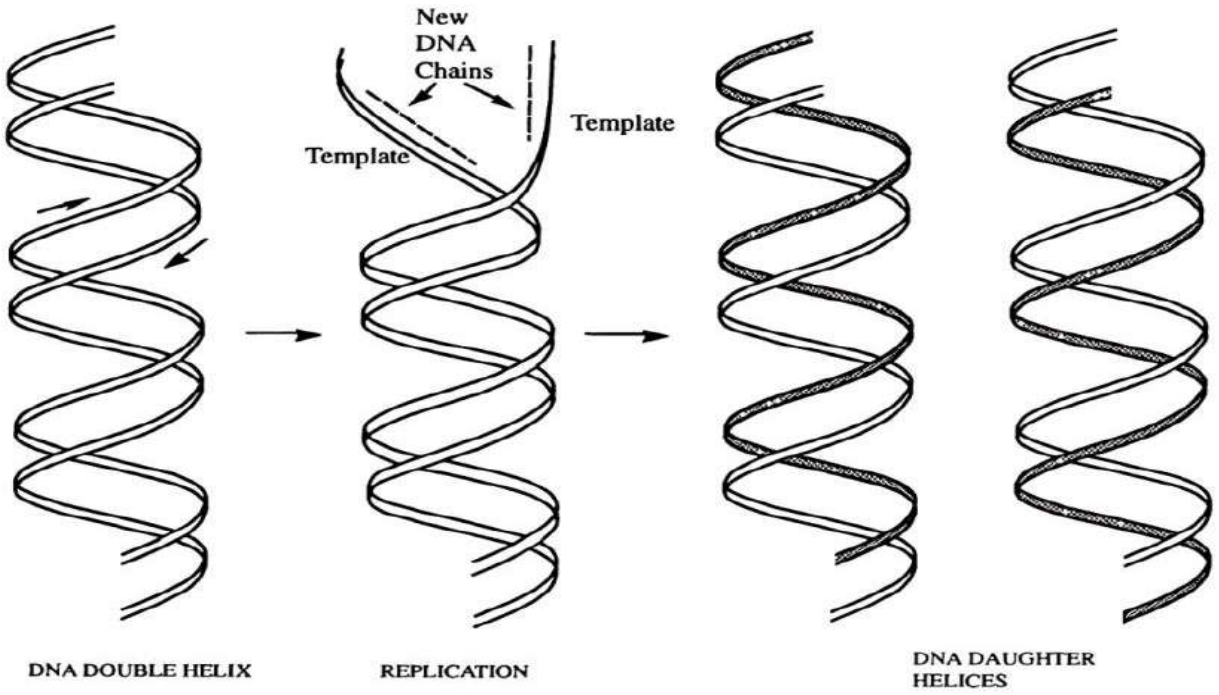


Figure 3.5: Replication of DNA chains.

إن كيفية إمكان حمض الـ DNA وضع شفرات للبروتينات أقل وضوحاً، فكيف يمكن لأربعة نيوكليوتيدات أن تضع شفرات لأكثر من عشرين حمض أميني. إن الاجابة تستند في الشفرة الثلاثية (Triple code). ما يعني أن الحمض الاميني لا يُشفر بواسطة نيوكليوتيد واحد بل بمجموعة تتكون من ثلاثة نيوكليوتيدات. لذا فان هناك اربعة وستون طريقة يمكن من خلالها لأربعة نيوكليوتيدات أن تكون الشفرة الثلاثية – و التي تعد كافية للعملية المطلوبة.

(3) التركيب الثالثي لحمض الـDNA:

أحياناً ما يكون التركيب الثالثي لحمض الـDNA مهملا، لكنه مهم لعمل بعض المضاد البكتيريا التي تنتمي لمجموعة الكينولونات (quinolones). ويكون الحلزون المزدوج قادراً على الالتفاف الى شكل ثلاثي الابعاد بما يعرف بالالتفاف الفائق (supercoiling). بمعنى أن كل سلسلة أصلية تقوم بعمل قالب لتركيب الحلزون المزدوج الجديد والمماثل. خلال الاستنساخ يجب ان يكشف الحلزون المزدوجة للحمض DNA. ولكن بسبب الالتفاف الفائق الثلاثي يؤدي هذا الى اجهاد (شد strain) عالي المستوى والذي يجب أن يُزال بواسطة قطع مؤقت في سلسلة حمض الـDNA ، من ثم اعادة اصلاحها. هذه التحولات تتم بفعل التفاعلات المحفزة انزيميا (Enzyme– catalyzed reactions). وهذه الإنزيمات تثبط بواسطة عوامل الكينولونات المضاد للبكتيريا.

- **الأدوية التي تتفاعل مع حمض الـDNA:**

بشكل عام، يمكننا أن نصف الأدوية التي تتفاعل مع حمض الـDNA الى ثلاث مجموعات

1-عوامل تخلخلية Intercalating cytostatic agents

2 -عوامل أكلة Alkylating agents

3-عوامل قطع السلسلة chain – cutting agents

(1) العوامل التخلخلية Intercalating agents

الأدوية التخلخلية هي المركبات التي تكون قادرة على الانزلاق بين طبقات أزواج القاعدية للحمض النووي وتعطيل شكل الحلزون المزدوج هذا التعطيل يمنع الاستنساخ و الترجمة، كما في البروفلافين (proflavine)- المضاد البكتيري (شكل 3.6).

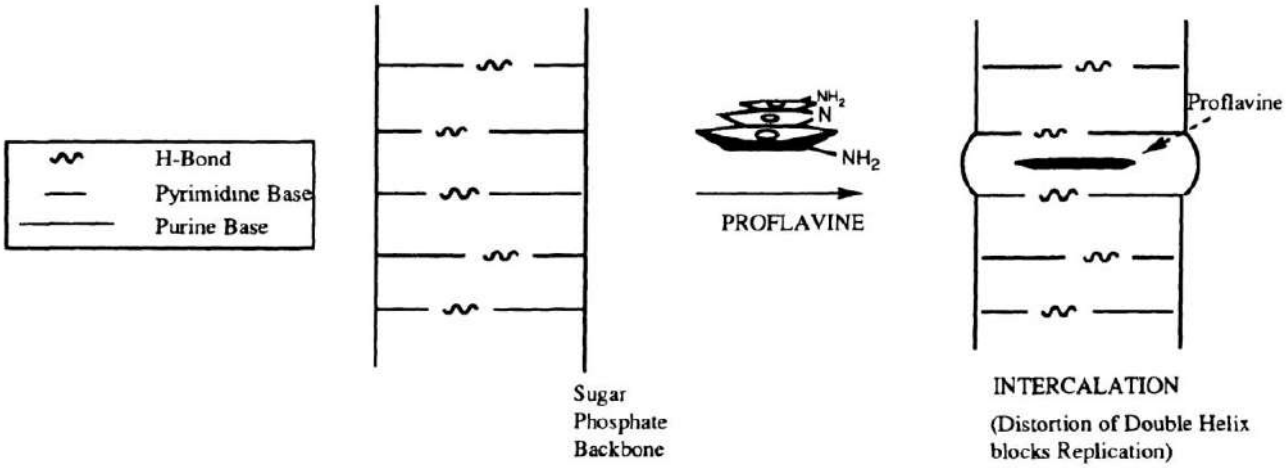


Figure 3.6: Action of intercalating drugs.

الأدوية التي تعمل بهذه الطريقة يجب أن مسطحة من اجل ان تتلاءم مع أزواج القواعد النيتروجينية، لذا يجب أن تكون جزيئات اروماتية او اروماتية غير متجانسة (heteroaromatic). كما تفضل بعض الأدوية من الاقتراب من الحلزون بواسطة الاخدود الأساسي، بينما الاخرى تفضل الوصول بواسطة الاخدود الثانوي.

الكثير من المضادات الحيوية مثلactinomycin D كمضاد للأورام وAdriamycin تعمل بميكانيكية التخلخل (شكل 3.7).

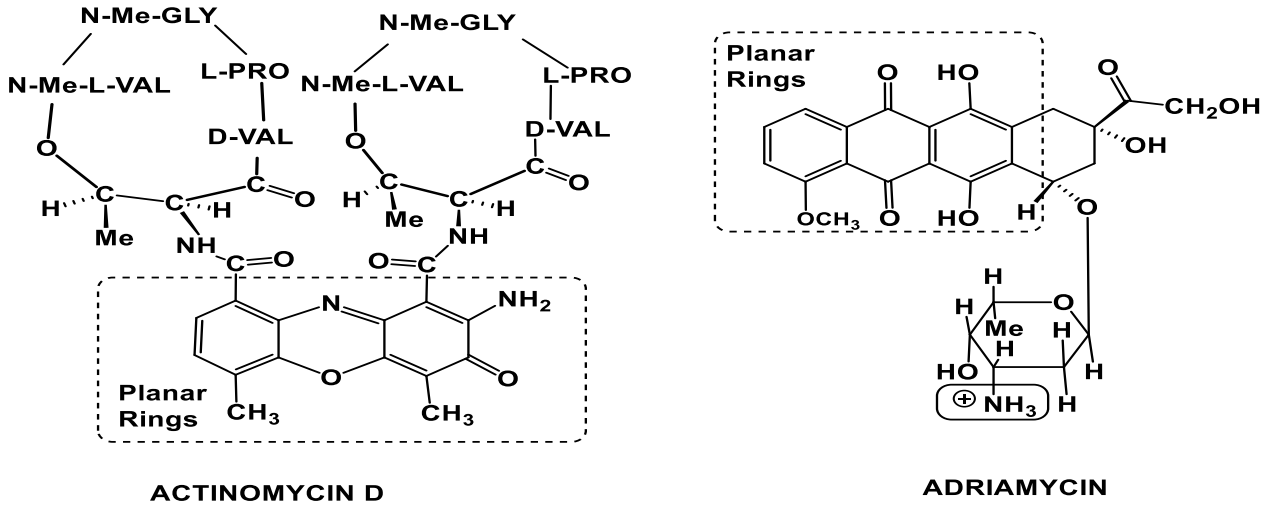


Figure 3.7: Antibiotics which operate by intercalating DNA.

ويحتوي Actinomycin D على اثنين من البيبتيدات الحلقية خماسية الاحماض الامينية. لكن الصفة المهمة هي التركيب الأروماتي ثلاثي الابعاد غير المتجانس المستوي والذي يمكنه الانزلاق الى داخل الحلزون المزدوج. و من الوضح انه بفضل الارتباط بأزواج الجوانين- سيتوسين (G≡C)، و خصوصاً بين قواعد الجوانين المتجاورة على الاشرطة المتبادلة للحلزون. وينحصر جزيء الـ Actinomycin D ايضا في موضع بواسطة تكوين روابط هيدروجينية بين قواعد الحمض النووي الـDNA و البيبتيد الخماسي الحلقي الموجود خارج الحلزون.

الأدرياميسين (Adriamycin) يمتلك نظام حلقي رباعي، حيث تكون فيه ثلاث حلقات مستويه قادرة على ان تنطبق بداخل الحلزون المزدوج. يقترب الدواء من الـ DNA من جهة الاخدود الاساسي للحلزون المزدوج. كما يعد ارتباط المجموعة الأمينية مع السكر مهماً في مساعدة تثبيت المضاد الحيوي في مكان ما ، بحيث يمكنها التأين وتشكيل رابط أيوني مع مجموعات الفوسفات السالبة الموجودة على هيكل الـ DNA.

ان العامل المضاد للملاريا الفعال جداً الكلوركوين (chloroquine) هو علاج مطور من الكينين (quinine) والذي بإمكانه الهجوم على طفيل الملاريا ابواسطة منع استنساخ الـDNA كجزء من عمله. و ايضا بفعل تركيبه الاروماتي الغير متجانس المستوي ويمكنه مهاجمة الـDNA بطريقة التخلخل (شكل 3.8).

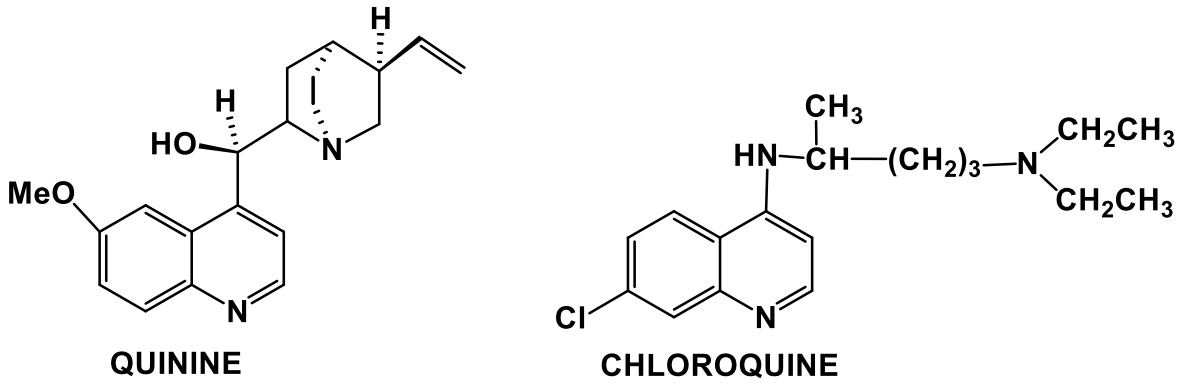


Figure 3.8: Intercalating antimalarial drugs.

أن الأمينواكريدينات (Aminoacridines) ، مثل البروفلافين (proflavine) في الشكل 2.9 هي مضادات بكتيرية موضعية والتي استخدمت في الحرب العالمية الثانية لعلاج الجروح السطحية.

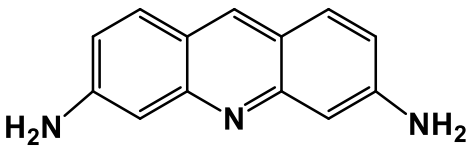


Figure 3.9: Proflavine.

إن أفضل عوامل التخلخل هي التي تتأين بشكل تام عند pH~7 والتي ترتبط بحمض الـ DNA بنفس الطريقة كما في الادرياميسين (Adriamycin) وتتخلخل الحلقة الثلاثية المسطحة بين الأزواج القاعدية لحمض الـ DNA وترتبط بواسطة قوى فان دير فالس، بينما تشكل الكاتيونات الأمينية روابط أيونية مع مجموعات الفوسفات السالبة المشحونة على هيكل الفوسفات.

(2) عوامل الألكلة Alkylating agents:

عوامل الألكلة هي مركبات الكتروفيلية (electrophilic) قوية تتفاعل مع مجاميع نيكليوفيلية (nucleophiles) لتشكيل روابط تساهمية قوية. هناك العديد من المجموعات النيوكليوفيلية في جزيء الـ DNA، خصوصاً في النيتروجين رقم (7) للجوانين (G). إن الأدوية بمجموعتي ألكلة يمكنها أن ترتبط بالجوانين في كل سلسلة وتكون روابط جسرية (cross-links) بين الشريطين المزدوجين لحمض الـ DNA بحيث يمكنهما الانحلال خلال التضاعف والاستنساخ.

و من جانب اخر، هنالك أدوية ترتبط بمجموعتين من الجوانين على نفس السلسلة بحيث يلتصق الدواء كاللصقة بجانب حلزون الـ DNA. مثل ذلك الالتصاق يحجب جزء من الـ DNA ويمنع دخول الإنزيمات الضرورية اللازمة لعمل الـ DNA.

و من الممكن أن يحدث سوء تشفير (miscoding) بسبب ألكلة وحدات الجوانين. وغالباً ما توجد قاعدة الجوانين كتوتومر كيتوني (keto-tautomer) و على هيئة ازواج قواعد مع السيتوسين (C). و عند حدوث ألكلة يفضل الجوانين التركيب الإينولي (enol-tautomer) و الذي من المحتمل أن يقترن مع الالثينين (T). مثل هذا سوء التشفير يؤدي الى تغيير في تسلسل و تعاقب الاحماض الامينية للبروتينات والانزيمات والتي بدورها تؤدي الى خلل عمل وتركيب البروتين الناتج. و نظرا لان عوامل الألكلة تكون نشطة جداً، فأنها سوف تتفاعل مع أي نيوكليوفيل جيد. ولهذا فهي ليست انتقائية في عملها وسوف تعمل على ألكلة البروتينات والجزيئات الاخرى وحمض الـ DNA أيضاً. ومع ذلك، كانت أدوية الألكلة مفيدة جداً في علاج مرض السرطان. واحياناً تنقسم خلايا الورم بشكل أكثر سرعة من الخلايا العادية، لذا مساهمة الـ DNA سوف يؤثر على تلك الخلايا بشكل أكبر من الخلايا العادية.

إن مركب الخردل النيتروجيني (mechlorethamine) (الشكل 3.10) هو عامل الألكلة الأول والمستخدم في عام 1942م وتكون ذرة النيتروجين فيه قادرة على ازاحة أيون الكلوريد (Cl^-) من الجزيء داخليا لتكوين أيون الأزريدين (aziridine) الاليكتروفيلي، ومن ثم يمكن ان تحدث ألكلة للـ DNA. و نظرا لأن العملية متكررة من الممكن تشكل روابط جسرية بين السلاسل. من الممكن تقليل تلك التفاعل الجانبي، وذلك من خلال تقليل تفاعل عامل الألكلة مثلاً، وضع حلقة أروماتية على ذرة النيتروجين بدلا من مجموعة الميثيل (شكل 3.11) والتي لها نفس التأثير. إن الزوج الحر على النيتروجين يسحب لداخل الحلقة الاروماتية ويكون أقل وجوداً لازاحة أيون الكلوريد. نتيجة لهذا يتولد ايون الأزيريدين الوسيط بسهولة أقل وسيتفاعل فقط مع نيوكليوفيلات قوية مثل الجوانين.

هناك طريقة آخرى والذي قد استخدم لتوجيه هذه العوامل بشكل تخصصي نحو الـDNA والذي كان من خلال الصاق وحدة بنائية للحمض النووي بهيكل الجزيء. على سبيل المثال، خردل اليوريسيل (uracil mustard)-(الشكل 3.12)، والذي يحتوي على واحده من قواعد الحمض النووي. ولقد استخدم هذا الدواء بنجاح في علاج مرض سرطان الدم اللمفاوي المزمن (chronic lymphatic leukemia). و قد اظهر قدر معين من الانتقائية للخلايا التورم أكثر عن الخلايا السليمة.

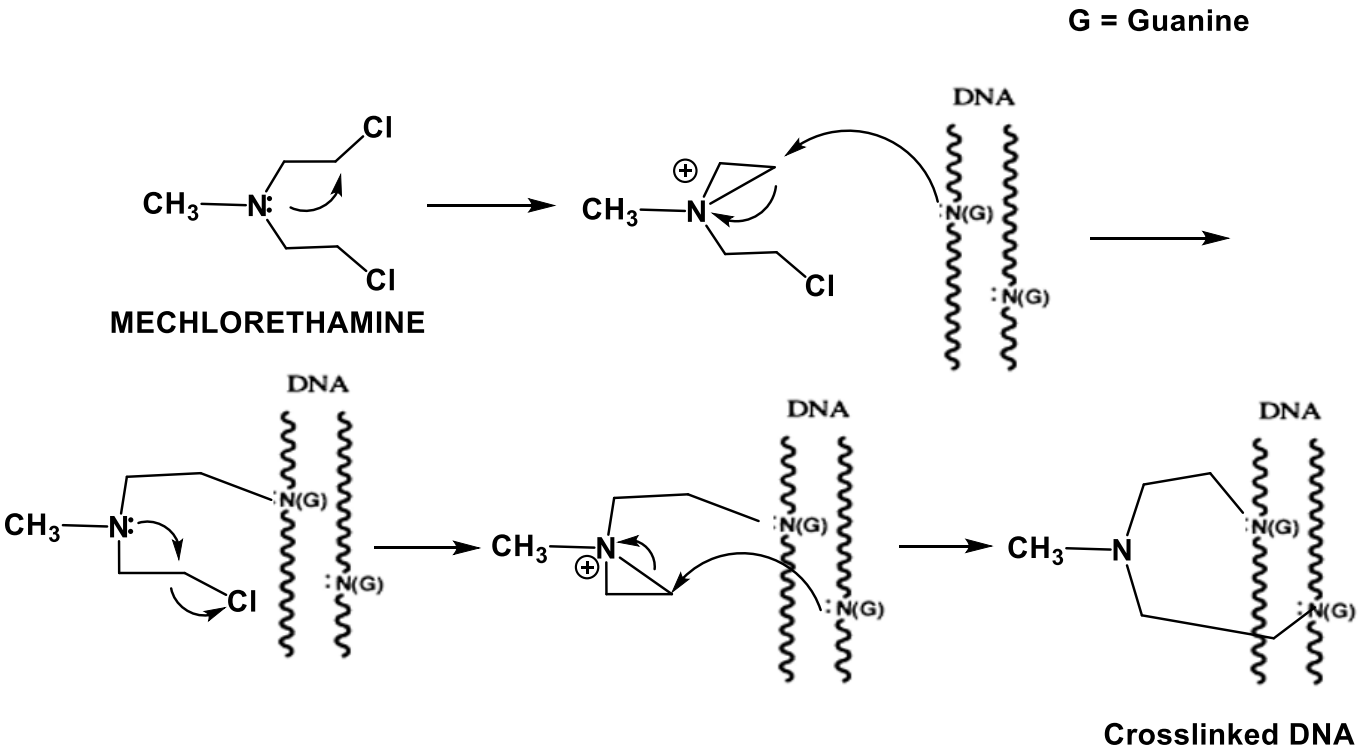


Figure 3.10: Alkylation of DNA by the nitrogen mustard compound, meclorethamine.

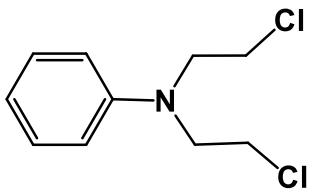


Figure.3.11: Method of reducing reactivity of the alkylating agent.

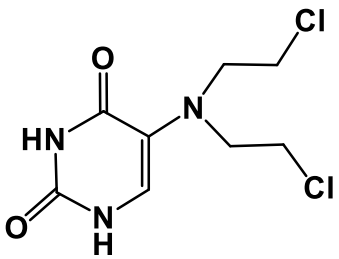


Figure.3.12: Uracil mustard.

ويعود السبب لهذا أن خلايا الورم تنقسم بشكل أسرع من الخلايا العادية، لذا يكون تركيب الحمض النووي أسرع وتكون خلايا الورم اشد جوعاً لوحدات بناء الحمض النووي. ان خلايا الورم تأخذ أكثر من مشاركتها من وحدات بناء الحمض النووي واي دواء سام للخلايا التي قد يشبه وحدات بناء الحمض النووي. لسوء الحظ هذا النهج لم يُكلل بالنجاح في تحقيق مستوى عالي من الانتقائية المطلوب لاستئصال فعال لخلايا الورم.

إن اليسبلاتين (Cisplatin) (الشكل 3.13) عبارة عن عامل مضاد للورم مفيد جداً لعلاج أورام الخصية والمبايض. لقد كان اكتشافه محظ مصادفة في البحث لتحري في تأثيرات التيار الكهربائي في النمو البكتيري. خلال تلك التجارب، تم اكتشاف ان انقسام الخلية البكتيرية كانت مثبطه. كما قادت بحوث اخرى لاكتشاف ان منتج التحليل الكهربائي الناتج من اقطاب البلاتين هو المسؤولة عن التثبيط وشُخص العامل كـ *cis*-diamino platinum dichloride والمعروف باليسبلاتين و الذي يرتبط بالـ DNA في المناطق التي تحتوي على العديد من وحدات الجوانيدين (guanidine) بحيث

تؤدي طريقة الارتباط هذه الى تشكل روابط داخلية في نفس الشريط عوضا عن تشكل روابط بين الاشرطة. و بهذا يقوم حلزون الـ DNA بالاسترخاء وتثبط عملية الاستنساخ.

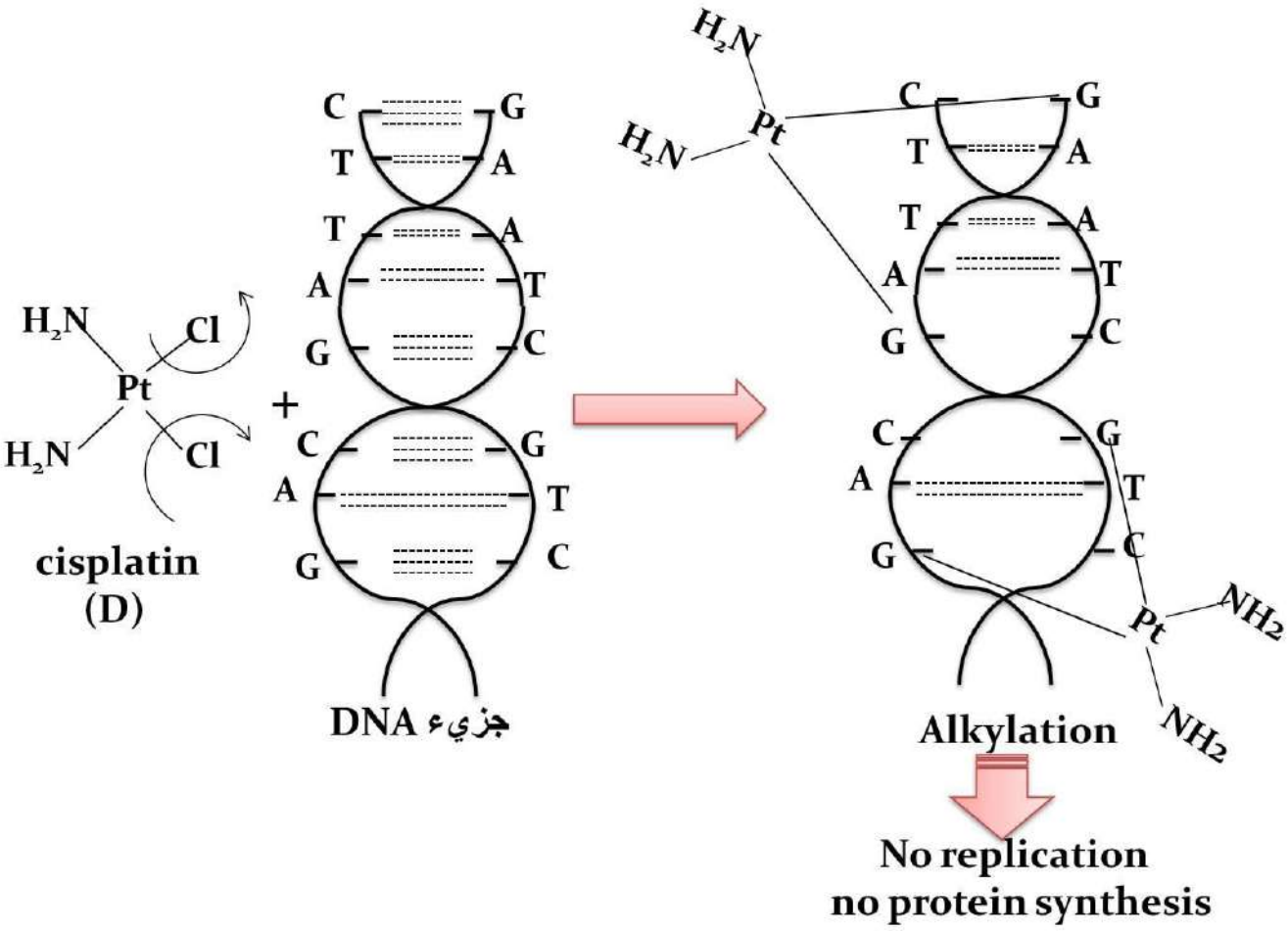
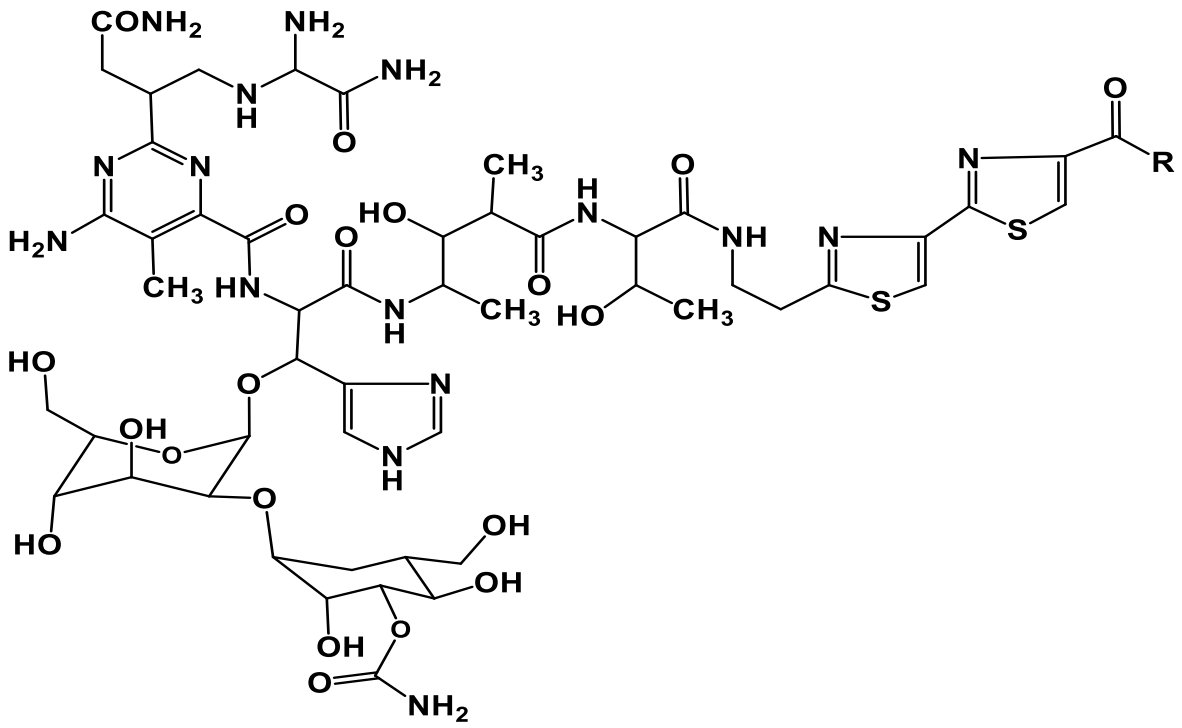


Figure 3.13: Cisplatin

(3) أدوية قطع السلسلة: Chain -cutting agents

البليوميسين (Bleomycin) (شكل 3.14) هو عبارة عن جليكوبروتين (glycoprotein) كبير قادراً على قطع أشرطة الـDNA (شكل 3.15)، ومن ثم يمنع إنزيم DNA ligase من تصليح الدمار الناتج من القطع من خلال تثبيطه تنافسيا (شكل 3.16). ويبدو على انه يعمل على نزع ذرات الهيدروجين من الـDNA. إن الشقوق الناتجة تتفاعل مع الاكسجين لتشكل بيروكسيدات حرة والتي تقوم بقطع الشريط فيما بعد. وقد وجد بان هذا الدواء مفيداً ضد انواع محددة من سرطان الجلد.



BLEOMYCIN A_2 R = $NHCH_2CH_2SME_2$

BLEOMYCIN B_2 R = $NHCH_2CH_2CH_2CH_2NH(C(NH_2)=NH$

Figure 3.14: Bleomycin.

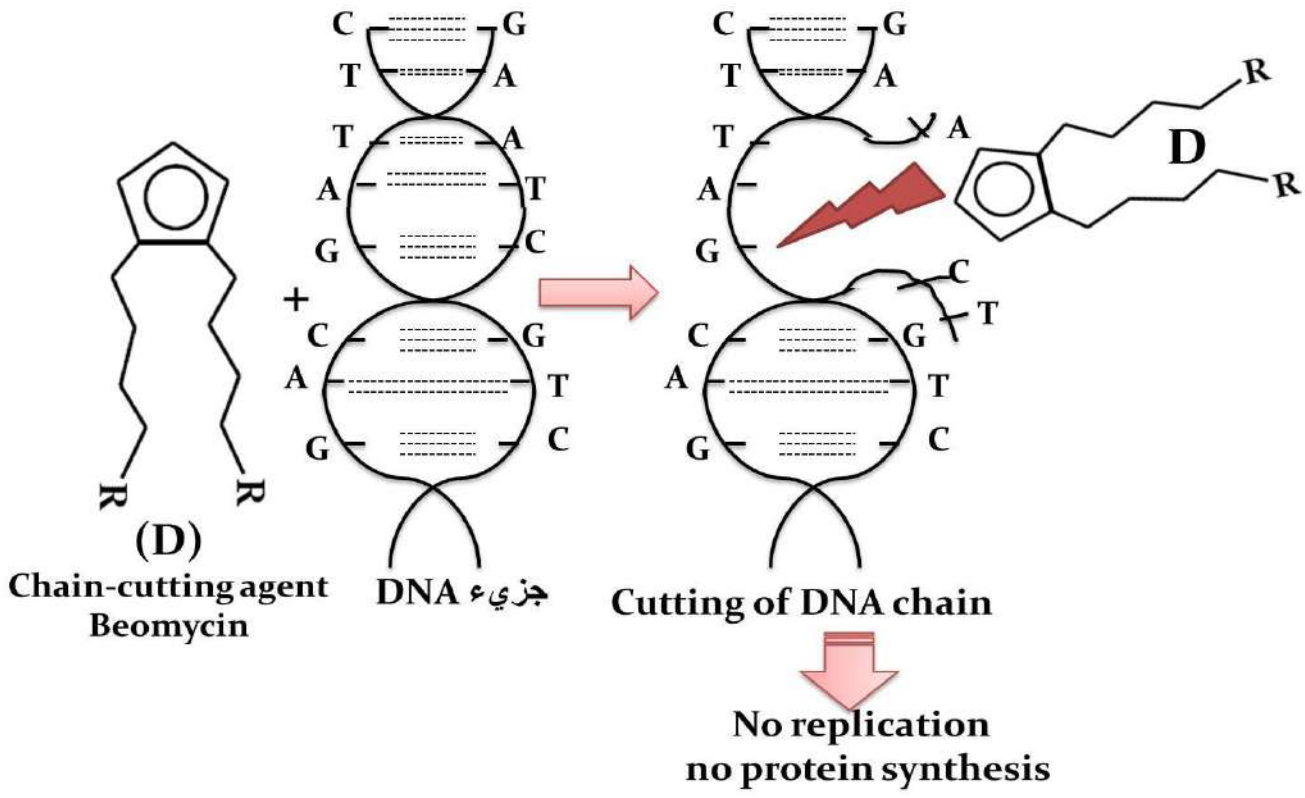


Figure 3.15: Chain-cutting agent.

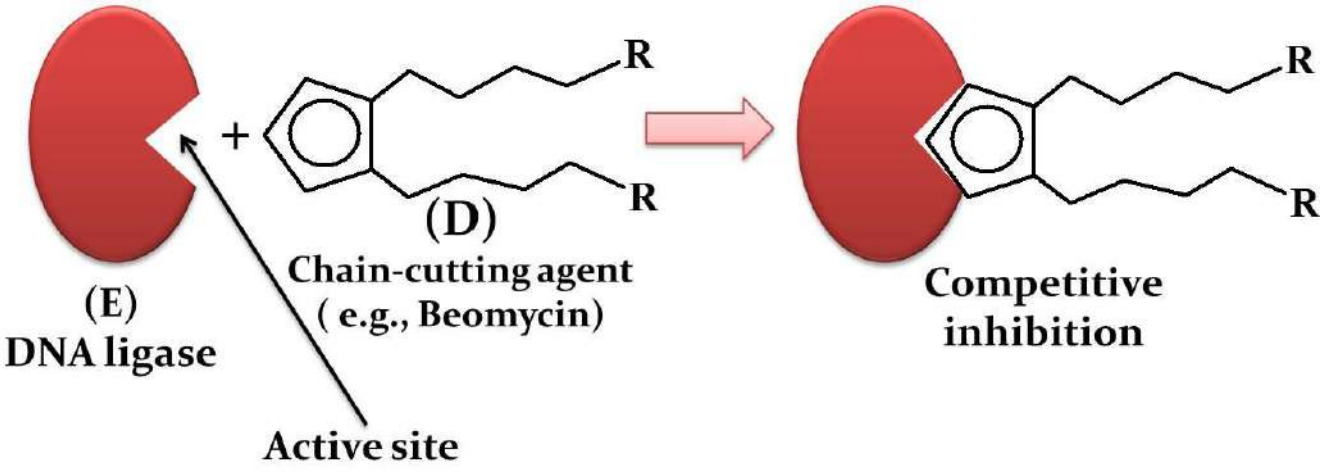


Figure 3.16: Competitive inhibition of DNA ligase by a chain-cutting agent.

- **حمض الـ RNA**

إن التركيب الأولي لحمض الـRNA هو نفسه، كما في الـ DNA، مع وجود استثنائيين. سكر الريبوز (Ribose) (شكل 3.17) يحل بدلا عن سكري الي اوكسي ريبوز (deoxyribose)، بينما تحل قاعدة اليوراسيل (uracil, U) (شكل 3.18) محل الثيمين (thymine,T) كأحد القواعد.

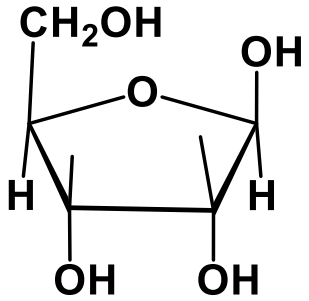


Figure 3.17: Ribose.

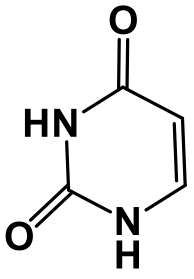


Figure 3.18: Uracil.

يمكن ان يحدث الاقتران لقواعد الحمض النووي في الـ RNA، باقتران A مع U و C مع G. وبالرغم من ذلك، فان اقتران القواعد يكون في نفس السلسلة و لا يحدث على الامتداد الكلي للجزيء (شكل 3.19). لذا فان جزيء الـ RNA لا يمثل حلزون مزدوج، ولكنه يمتلك أماكن فيه بتركيب حلزوني ثانوي. وبما أن التركيب الثانوي لا يكون منتظماً على طول امتداد سلسلة الـ RNA ، فان التركيب الثلاثي للـ RNA يكون أكثر تغيراً. ولقد صُنفت ثلاثة أنواع من جزيئات الـ RNA مع اختلاف وظائف الخلايا. تلك الانواع هي: 1- المرسل(m-RNA) , 2- الناقل (t-RNA), 3- الريبوزي (r-RNA).

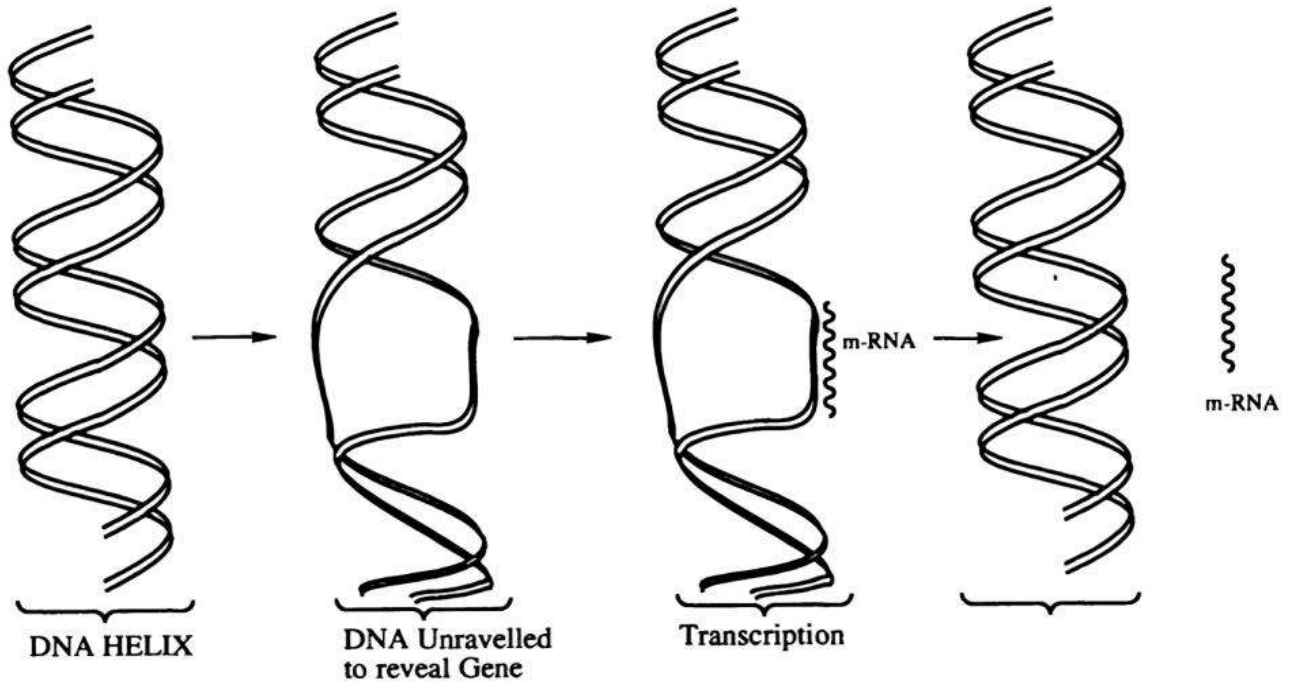


Figure 3.19: Formation of m-RNA.

الـ m-RNA -المرسل مسؤولا عن نقل شفرة بروتين واحد محدده من المخزون الجيني لـ DNA الى البروتين (مركز الانتاج). ويتم نسخ المقطع المطلوب من شريط الـ DNA بعملية تسمى الاستنساخ (transcription). ينحل الحلزون المزدوج لـ DNA ويمتد جزء منه ليعمل كقالب والذي يمكن ان يبنى عليه جزيء الـ m-RNA (شكل 3.20) وفي حالة الاكتمال يغادر الـ m-RNA ليجد الـ r-RNA ، بينما يعيد الـ DNA تشكيل الحلزون المزدوج من جديد.

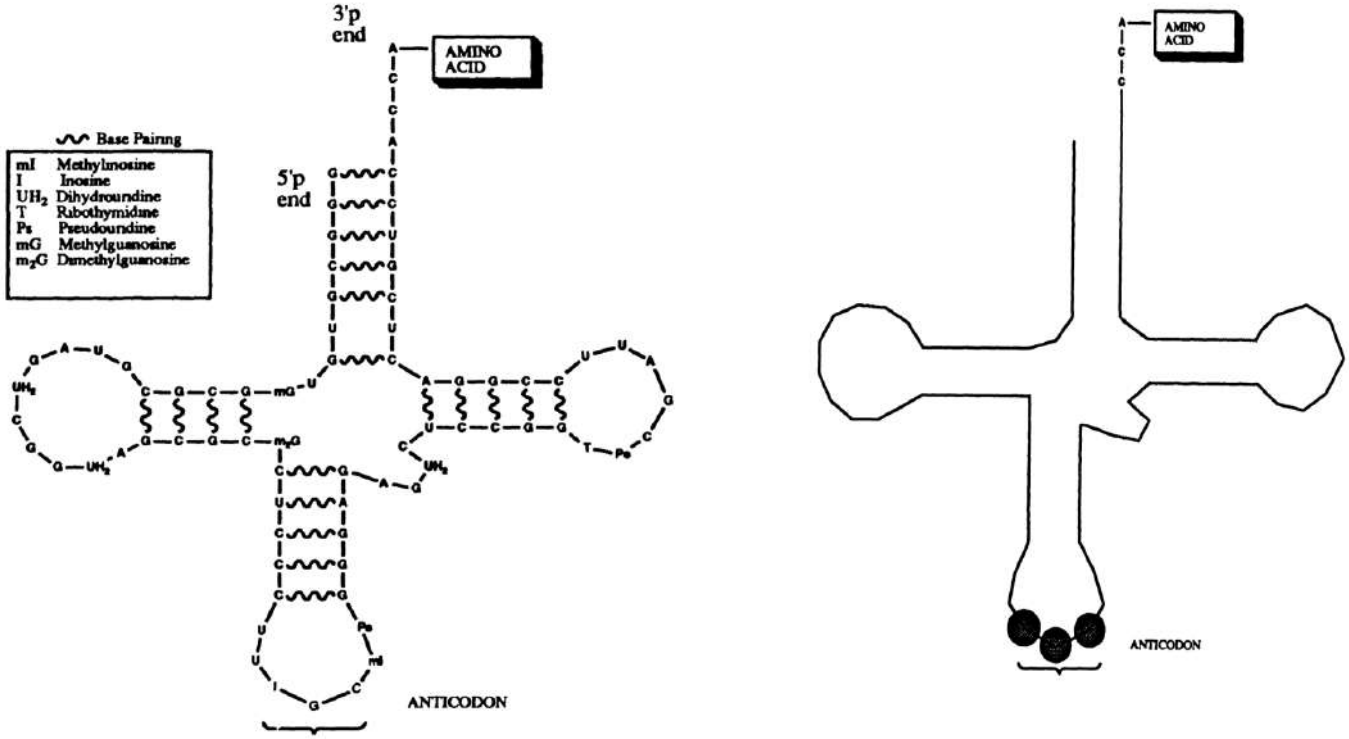


Figure 3.20: Yeast alanine t-RNA.

من الممكن اعتبارالـ r-RNA (الريبوزي) كمركز انتاج البروتينات. فهو يرتبط بأحد طرفيه بجزيء الـ m-RNA ، ومن ثم يتحرك على طوله الى الطرف الاخر فيقرا الشفرة ويبني أحد الاحماض الامينية لجزيء البروتيني في وقت سيره (شكل 3.21). هناك فصين لـ r-RNA والمعروفة بوحدات الـ 50S و 30S.

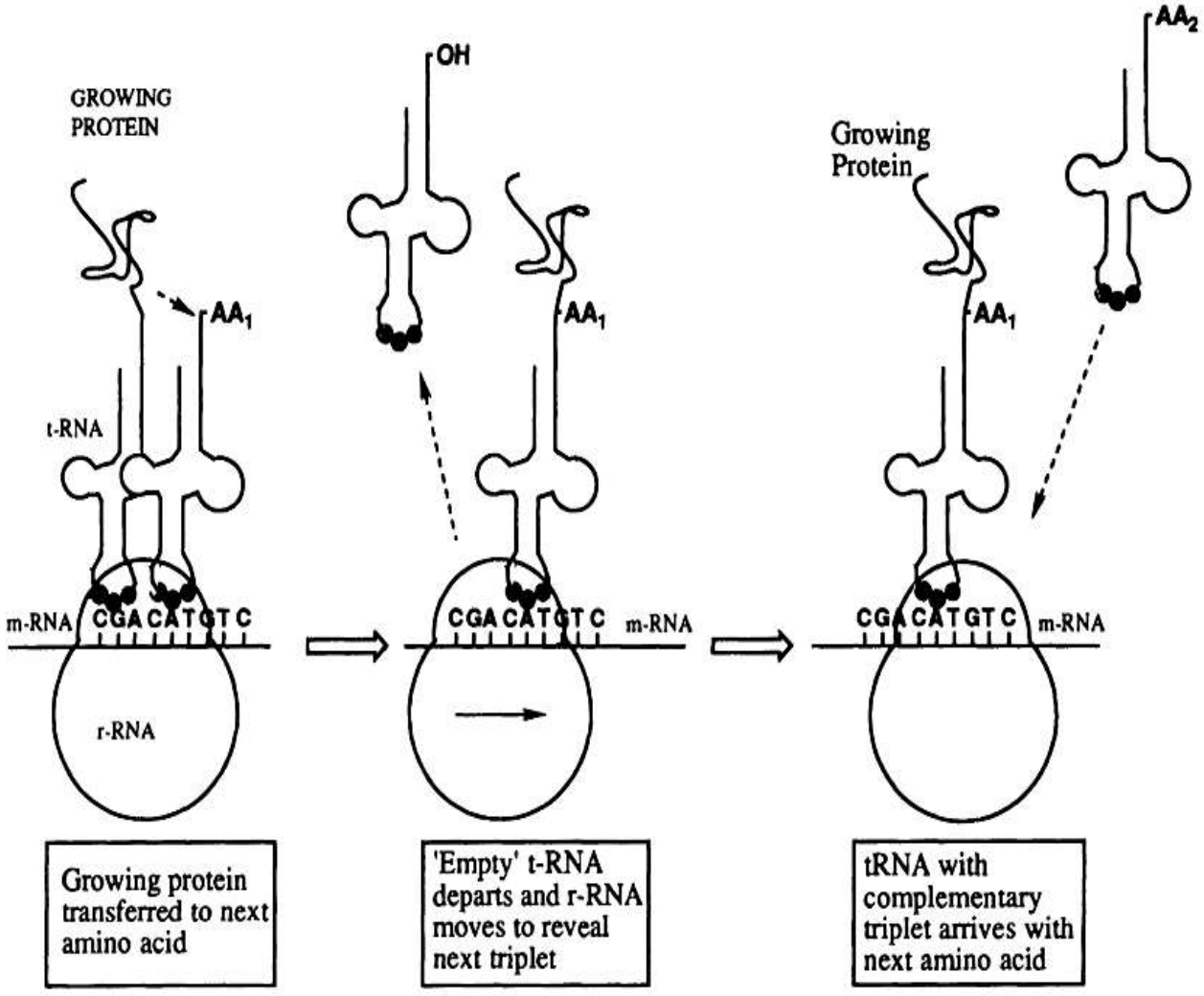


Figure 3.21: Protein synthesis.

الـ t-RNA (الناقل) هو عبارة عن وحدات ربط فعاله والتي تربط شفرة ثلاثية في m-RNA الى حمض اميني محدد. لذا يجب ان يكون هناك جزيء t-RNA مختلفة لكل حمض اميني. جميع جزيئات الـ t-RNA لها شكل ورقة الشجر الرباعي وتمتلك مراكز ربط مختلفة على الأطراف المعاكسة للجزيء. و مركز الربط الواحد يعبر عن حمض أميني محدد، حيث يُربط الحمض الاميني تساهميا بطرف ببقايا الادينوسيل (adenosyl). ومركز الربط الاخر عبارة عن مجموعة من ثلاث قواعد للحمض النووي (الشفرة المقابلة anticodon) والتي سوف تقترن بشكل متمم مع الشفرة الثلاثية على جزيء الـ m-RNA.

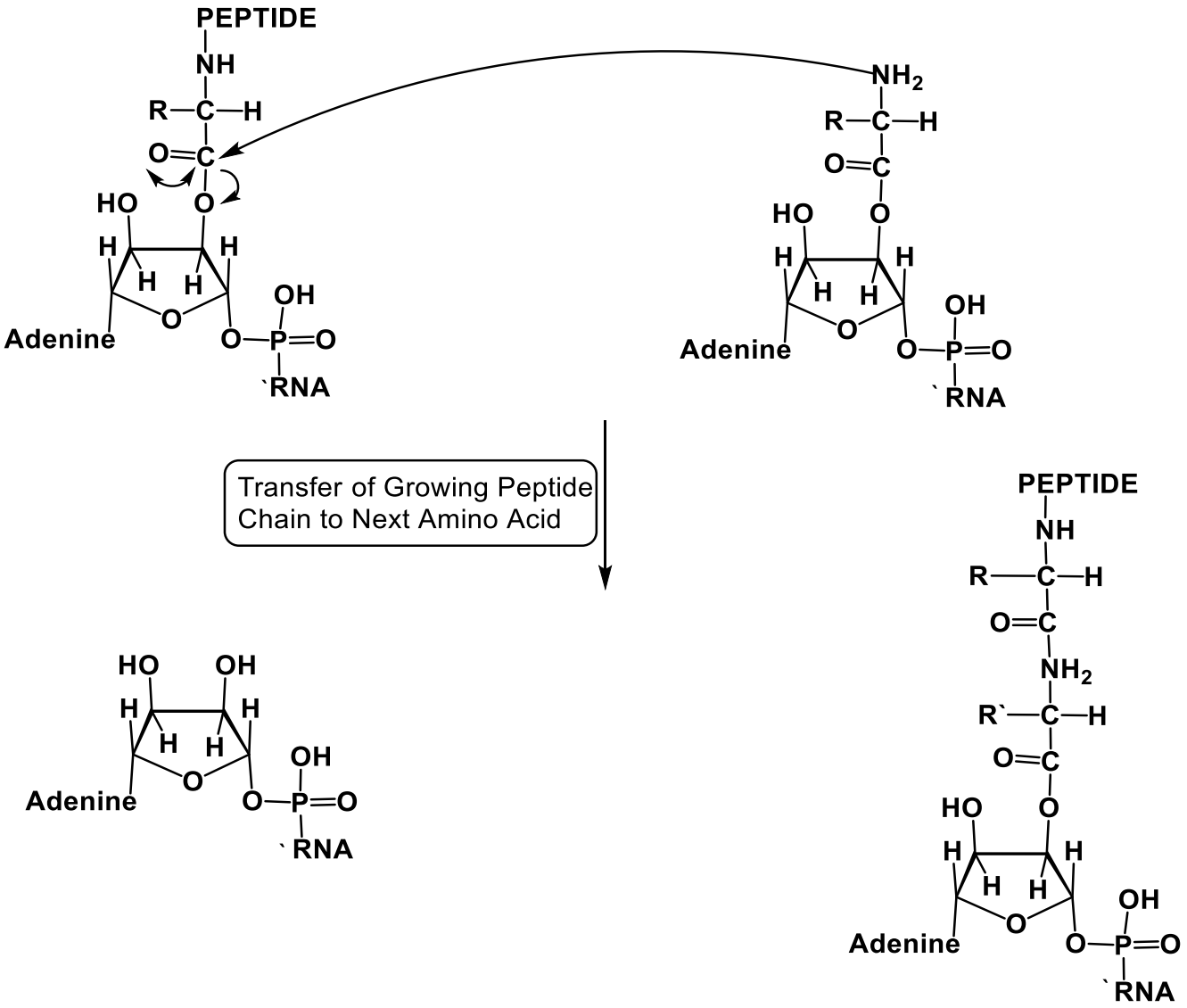


Figure 3.22: Mechanism of transfer.

ولان الـ r-RNA يسير على طول الـ m-RNA ، فأنه يكشف الشفرات الثلاثية في الـ m-RNA. وحيث أن الشفرة الثلاثية يتم كشفها (و لتكن CAT مثلا)، فان الـt-RNA مع الشفرة المقابلة الثلاثية المتممة (GTA) سيرتبط به و يولد الحمض الاميني المحدد والمشفر بواسطة تلك المجموعة الثلاثية. ومن ثم تُطعم سلسلة البيبتيد (peptide) بذلك الحمض الاميني. وسوف ينتقل الـ r-RNA على طول السلسلة ليكشف المجموعة التالية وتستمر هذه العملية حتى يتم قراءة كل الاطراف. ومن ثم يحرر البروتين الجديد من الـ r-RNA و الذي يبدأ عملية الترجمة مجدداً. الشكل 3.22 يوضح ميكانيكية نقل الاحماض الامينية اثناء بناء سلسلة البيبتيد.

- **<u>الادوية التي تتفاعل مع الـRNA:</u>**

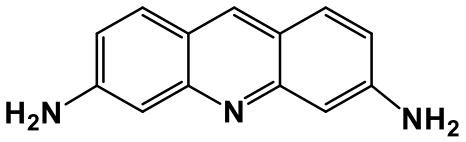
هنالك العديد من المضادات الحيوية قادرة على الارتباط بجزيئات الـRNA والتداخل مع عمليتي النسخ والترجمة. سيتم التطرق اليها لاحقا في وحدة المضادات الحيوية.

Questions:

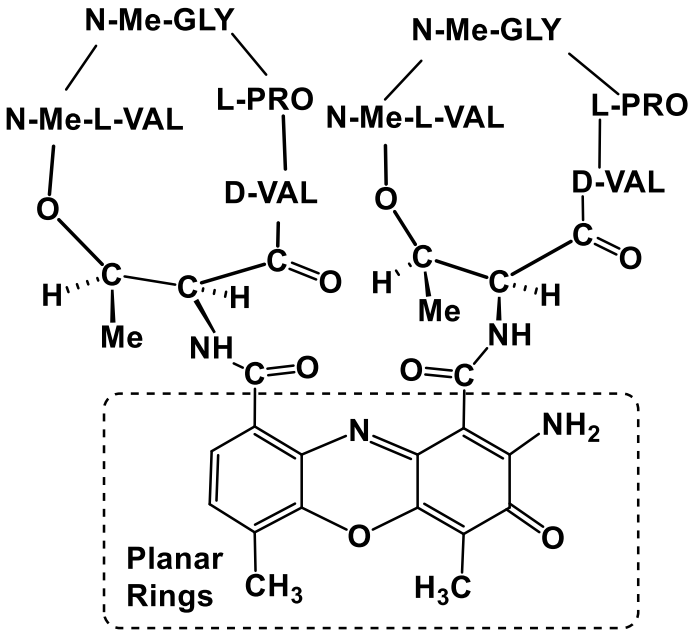
(1) Cite a suitable example to illustrate the action of intercalating agents on the DNA.

(2) What are the basic structural requirements for intercalating cytostatic agents to efficiently interact with DNA molecules? Discuss such requirements for each of the following intercalating agents:

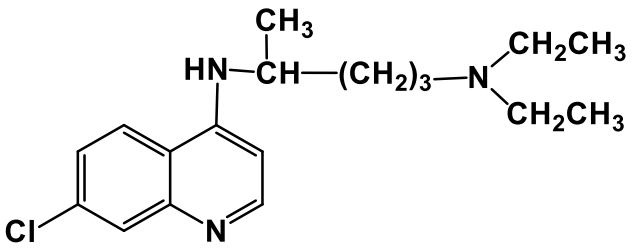
(a) Proflavine



(b) Adriamycin D



(c) Chloroquine



(3) (a) With the help of reaction equations, show how the DNA is alkylated by the nitrogen mustard compound, meclorethamine.

(b) Give other examples of nitrogen mustard compounds which exhibit more selective alkylation than meclorethamine, justifying your answer.

(4) Give a brief account on the interaction of Bleomycin with DNA molecule.

- **الوحـــدة الرابعـــة: التصـــميم و التطـــوير الـــدوائي Drug design & development:**

يقصد بالتصميم الدوائي بأنه مجموعة من الخطوات المتتالية والمتكاملة التي يتبعها المختصون بالكيمياء الدوائية بهدف تطوير مركب دوائي جديد بدرجة عالية من معامل الاستطباب الكيميائي والمفعول التخصصي.

- **الخطوات المتبعة في تصميم أو تطوير دواء جديد من مصادر طبيعية :**

Steps of designing or developing a new drug from natural products

1- فحـص المنتجـات الطبيعيـة للحصـول علـي نشـاط بيولـوجي screening of natural products for biological activity

القيـام بفحـص المنتجـات الطبيعيـة كالنباتـات والفطريـات والبكتيريـا للبحـث عـن مـواد أيضـية لهـا تـأثير بيولوجيا ودوائي يمكن اعتبارها كمواد أولية أو أدوية قيادية leads.

2- فصـل وتنقيـة المـادة الفعالـة Isolation and purification of the active principle

بعد تحديد المادة الايضية المناسبة التي لها نشاط بيولوجي مرغوب يتم فصل هذه المادة الفعالة بعدة طرق منها : استخلاص المذيبات – الطرد المركزي – التجفيف البارد – الفصل الكروماتوجرافي – وغيرها ثم تنقيتها الي درجة عالية.

3- تحديد التركيب الكيميائي للمادة الفعالة Determination of chemical structure of active principle

وهنا تستخدم تقنيات تحليلية متقدمة للكشف عن هوية المادة الفعالة بعد فصلها وتنقيتها ومن أشهر هذه التقنيات :

(أ) التحليل العنصري (Elemental analysis) : لتحديد الصيغة الجزيئية للمادة .
(ب) مطيافية الكتلة (Mass spectrometry) : لتحديد الصيغة الجزيئية للمادة ايضا.
(ج) مطيافية الأشعة تحت الحمراء (IR spectroscopy) :للكشف عن المجموعة الوظيفية الموجودة في المركب
(د) مطيافية الرنين المغناطيسي النووي (NMR spectroscopy) : وهذه المطيافية توضح الهيكل الكربوني للمركب وتوزيع الهيدروجين والمجموعة الوظيفية في هذا الهيكل .
(ه) الدراسة البلورية (X-ray crystallography) : وهذه تحدد التركيب البلوري والفراغي للمركب.

4- دراسة العلاقات بين التركيب والنشاط Structure – activity relationships

بعد تحديد التركيب الكيميائي للمادة الفعالة يتم تحضير مركبات بديلة للمادة الفعالة تتغير فيها أنواع وعدد المجاميع الوظيفية ثم تدرس قوة ارتباطها بالمستقبل أو الأنزيم المستهدف وذلك لتحديد أهم المجاميع الوظيفية التي سوف ترتبط بالمستقبل أو الأنزيم.

5- إنشاء نظرية المستقبل أو الأنزيم Receptor / enzyme theories

بعد تحديد المجاميع الوظيفية في المادة الفعالة التي سوف ترتبط بالمستقبل او الأنزيم يمكن إن تحدد المجاميع الوظيفية الموجودة في المواقع النشطة في الأنزيم وكذلك الشكل الفراغي لهذا المواقع . وعموم هنالك برامج حاسوبية متخصصة بالكشف عن المجاميع الوظيفية لمواقع النشطة وكذلك بالتركيب الفراغي للموقع, مثل MoE وSchrödinger و غيرها.

6-تخليق نظائر او تراكيب دوائية جديدة Synthesis of novel drug analogues

بعد تحديد ميكانيكية عمل المستقبل أو إنزيم علي المادة الفعالة " القائد " يتم تحضير تراكيب مشابه للمركب القائد تعرف بالنظائر وذلك بأجراء التحويرات التالية علي تركيب الدواء القائد : (الاستبدال – تعيير طول السلاسل – تغيير حجم الحلقات – تبسيط التركيب – تجميد التركيب) وذلك بهدف (أ) زيادة الفعالية (ب) تقليل التأثيرات الجانبية , (ج) تحديد وصفة فعالة للمريض.

7- تحديد الثبات الكيميائي والثبات الأيضي للتراكيب المخلقة Chemical and metabolic stability

يتم قياس الثباتية الكيميائية والأيضية لجميع النظائر التراكيب الدوائية المخلقة في الأحماض والأنزيمات الهاضمة حيث يتم اختيار التركيب الأكثر ثباتاً كيميائياً و أيضياً.

8- تحديد النشاط البيولوجي والآثار الجانبية للدواء المختار Biological activity and side effects of drugs

إذا كان الدواء مخصص لقتل بكتيريا يمكن تقيم النشاط البيولوجي له معمليا علي مزارع ميكروبيولوجية لهذا البكتيريا. أم إذا كان سيعمل على مستقبلات أو الإنزيمات الجسم, فتستخدم حيوانات التجارب. كما يمكن تقدير الآثار الجانبية باستخدام مزارع مجهرية لخلايا الكبد المأخوذة من حيوانات التجارب. وبعدها يمكن تطبيق الدواء علي حيوانات التجارب على مدى زمني محسوب.

9- تحديد الصورة الصيدلانية ومستويات جرعة الدواء Pharmaceutical forms and drug dose levels

يتم تحديد المواد المالئة والرابطة والمساعدة بحسب طريقة استخدام الدواء ما إذا كان على هيئة أقراص (tablets) أو حقن (ampules) أو مرهم (ointments) . كما يتم أيضا تحديد مستوى الجرعة الدوائية مع الأخذ بعين الاعتبار العمر (age) و الجنس (sex) والعنصر (race) والوزن (boy weight).

- **دراسة العلاقة بين التركيب والنشاط Structure-Activity Relationships:**

بعد معرفة الدواء القائد (lead), يتم فحص تركيبه البنائي لتحديد المجاميع الوظيفية المسؤولة عن الفعالية الدوائية. فجميع المجموعات الوظيفية الظاهرة في تركيب الدواء القائد ليست كليا لها دور او فعالية دوائية هنالك فقط عدد محدود من هذه المجموعات التي لها فعالية من خلال ارتباطها بالمستقبل أو الإنزيم المستهدف. ولمعرفة تلك المجموعة الفعالة تجرى سلسلة من التجارب التحضيرية يتم من خلالها تحضير عدد من المركبات المشابهة للدواء القائد بحيث تحجب في تراكيبها مجموعة واحدة أو أكثر من المجموعة الظاهرة في تركيب الدواء القائد. بعد ذلك يتم قياس قوة ارتباط هذه المركبات المحضرة مع المستقبل او الأنزيم المستهدف حيث ان المركبات التي تمتلك قيم أعلى لثابت الارتباط هي من تمتلك او تظهر نشاط دوائي عالي و بتالي يمكن تحديد المجاميع الوظيفية المسئولة عن الفعالية الدوائية. ومن الطرق في حجب المجموعات الوظيفية هي الطريقة المباشرة وفيه يتم استبدال المجموعة علي التركيب الدوائي القائد بالتفاعل المباشر مع كاشف كيميائي. والطريقة الاخرى غير مباشرة وفيها يعاد تخليق المركب المشابه للدواء القائد من المواد الأولية بحيث لا تحتوي على تلك المجموعات المراد استبدالها أو حجبها.

(أ) المجموعات الوظيفية التي تحجب بالطريقة المباشرة (تفاعل مع الكاشف) Groups blocked by direct route (reaction by reagents):

1- مجموعة الهيدروكسيل (-OH) (Hydroxyl group):

وتحجب المجموعة الهيدروكسيل عن طريق تكوين ايثر بتفاعلها مع هاليد الألكيل (R'-X):

$$R\text{-}OH + R'\text{-}X \rightarrow R\text{-}O\text{-}R' + HX$$

كما يمكن حجب مجموعة الهيدروكسيل عن طريق تكوين استر بتفاعل هذه المجموعة مع حمض كربو كسيلي في وجود حمض معدني مثل حمض الكبريتيك على الساخن:

$$R\text{-}OH + R'\text{-}COOH \rightarrow R'\text{-}COOR + H_2O$$
$$\text{acid} \qquad \text{ester}$$

وفي كلتا الحالتين, يتم تحيد ذرة الهيدروجين النشطة للمجموعة الهيدروكسيل عن تكوين رابطه هيدروجينية مع المستقبل او الإنزيم.

2- مجموعة الكربوكسيل (- COOH) (carboxyl):

يمكن حجبها بتفاعل تكوين الاستر كما في السابق وبالتالي تحجب من تكوين أي قوة أيونية مع المستقبل او الإنزيم.

$$R\text{-}COOH + R'\text{-}OH \rightarrow R\text{-}COOR' + H_2O$$
$$\text{alcohol} \qquad \text{ester}$$

3- الهالوجينات (X=F, Cl, Br, I) (Halogens):

إذا كان الهالوجينات متصل بسلسلة او حلقة أليفاتية يمكن استبدالها بهدروجين بتفاعل الدواء القائد مع الكاشف (Grignard reagent) , ثم بتفاعل الناتج مع الماء :

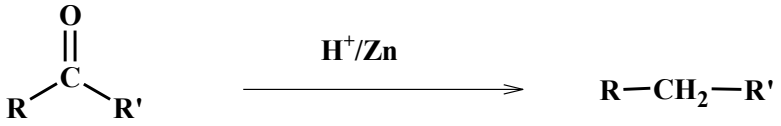
$$\text{R-X} \xrightarrow[\text{ether}]{\text{Mg}} \text{RMgX} \xrightarrow{H_2O} \text{R-H}$$

أما في حالة الهالوجين المتصل بحلقة أروماتية فانه يحجب بالطريقة غير المباشرة, كما سوف نوضحها لاحقاً.

4- الكربونيل في الالدهيد أو الكيتون (C=O) (Aldehydic or kenotic carbonyl):

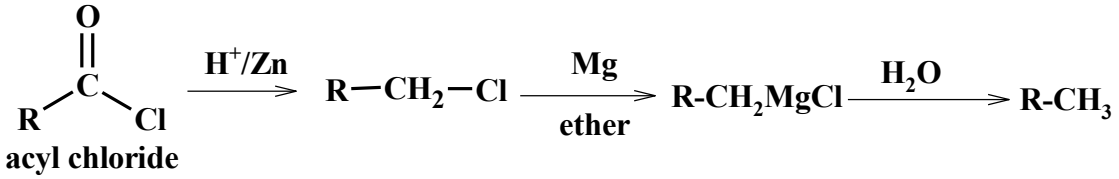
يمكن حجب الكربونيل بواسطة الاختزال المحفر:

Aldehyde



Ketone

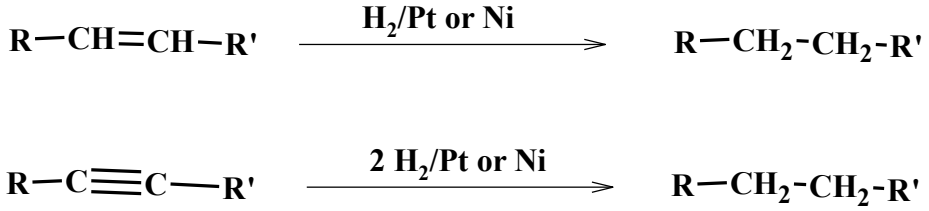
5- مجموعة الاسيل هاليد (R-CO-X) (acyl halide): تحجب بدمج الطريقتين 3 و 4، كما هو موضح بالمثال التالي.



acyl chloride

6- الروابط المزدوجة (C=C) or (C≡C) (Multiple bonds):

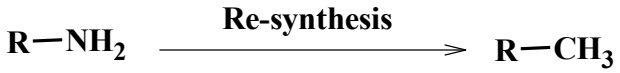
يمكن حجب الروابط المزدوجة بتفاعل إضافة الهيدروجين في وجود البلاتين او النيكل كعامل حفاز مع التسخين المناسب:



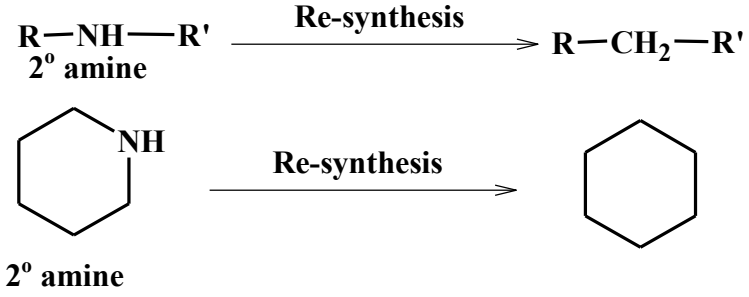
(ب) المجموعات الوظيفية التي تحجب بطريقة غير مباشرة (إعادة التحليق) Groups blocked by indirect route (re- synthesis):

1- مجموعة الأمين (-N-) (Amines)

الأمينات الأولية ($-NH_2$) يتم استبدالها بمجموعة ميثيل ($-CH_3$) عن طريق إعادة تخليق المركب من مواد أولية بحيث تستبدل مجموعة الأمين الأولى في احد هذه المواد الأولية بمجموعة ميثيل:

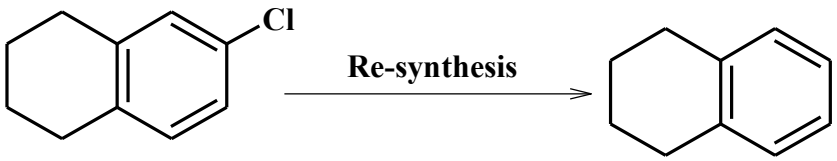


بينما الأمينات الثانوية (2^o)(-NH-) و الثالثية (3^o) (-N-) تستبدل المجموعة بمجموعة خاملة مثل الميثيلين ($-CH_2-$) او الميثيلاين (-CH-).



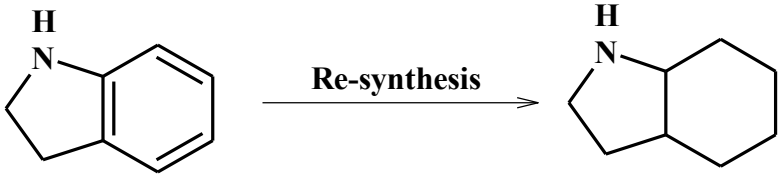
2- الهاليدات الأروماتي (Aryl halides):

لا يمكن استبدال الهالوجين علي الحلقة الاروماتي بسهولة لذلك تستخدم الطريقة غير المباشرة في حجب الهالوجين الأروماتية:



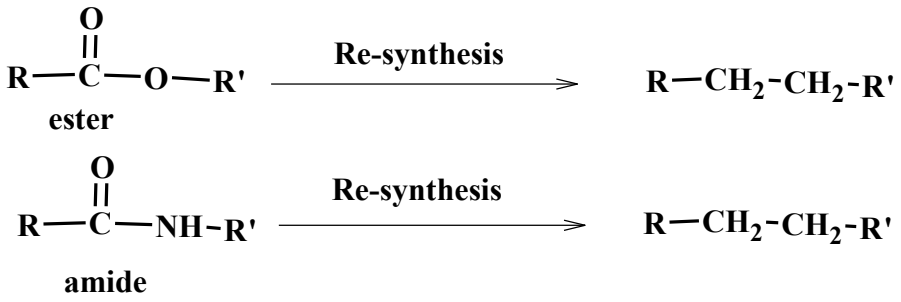
3- الحلقات الأروماتية (Aromatic rings):

يعاد تخليق المركب من اجل حجب الحلقات الأروماتية وذلك باستخدام مادة أولية يستبدل فيه حلقة البنزين مثلا بحلقة سيكلوهكسان (cyclohexane).



4- مجموعة الاستر (ester) (-COO-) و مجموعة الاميد amide (-CON–):

تستبدل مجموعة الاستر او مجموعة الأميد بمجموعة الإيثلين (-CH_2–CH_2-) الخاملة وذلك بإعادة التخليق بطريقة غير مباشرة:



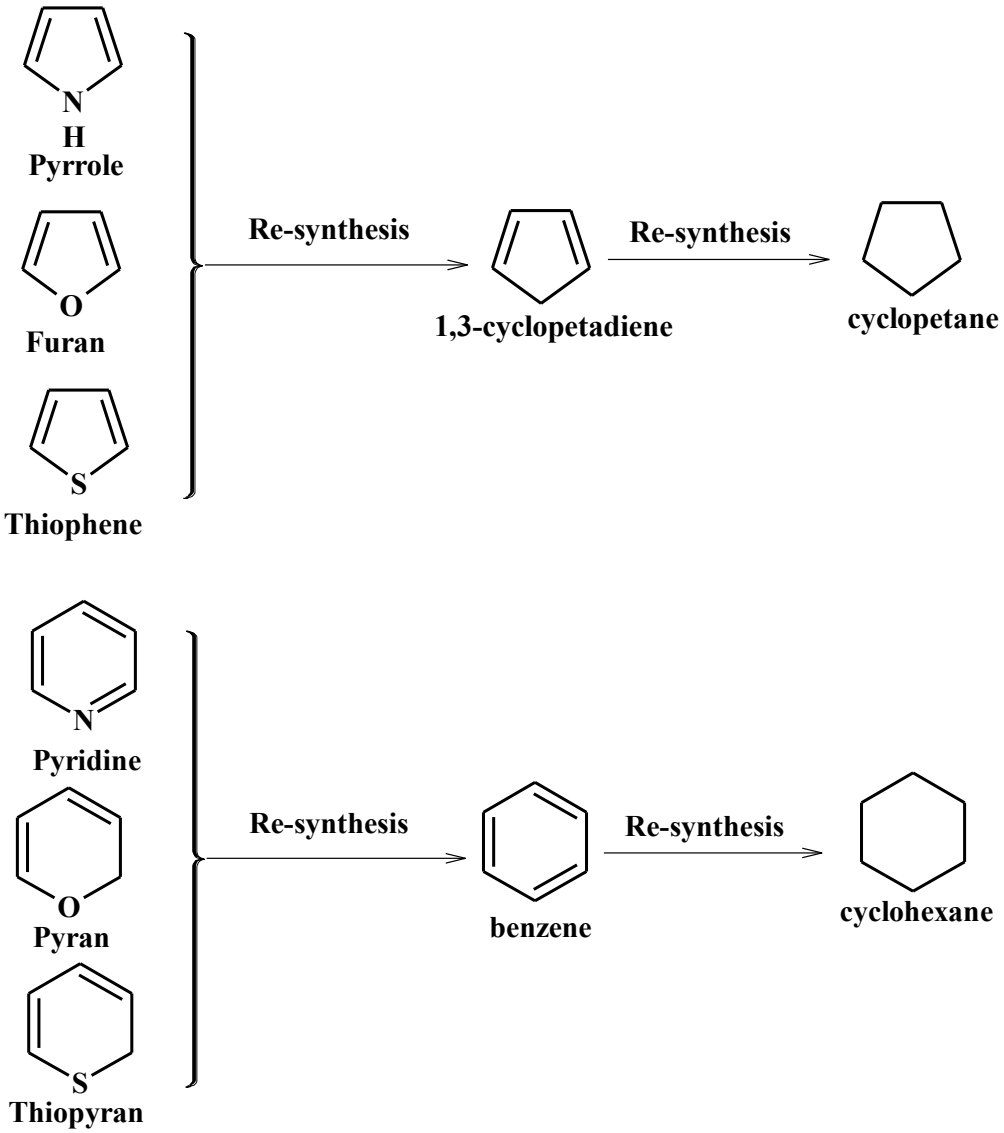
5- الايثرات ethers (-O-) أو الثيولات (-S-):

تحجب الأثيرات أوالثيولات باستبدال الأكسجين أو الكبريت من المواد الأولية بمجوعة (-CH_2-) ومن ثم أعادة تخليق المركب:

R-O-R' —Re-synthesis→ **R-CH_2-R'**
R-S-R' —Re-synthesis→ **R-CH_2-R'**

6- حلقات أروماتية غير متجانسة Heterocyclic aromatic rings:

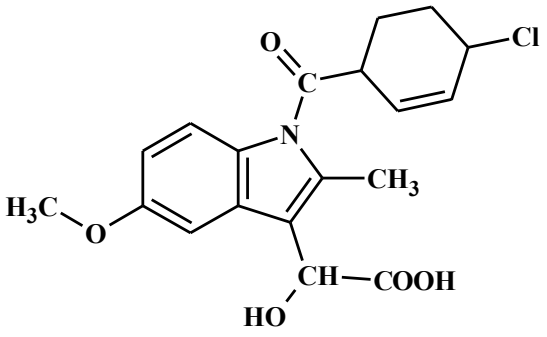
ويتم استبدالها بحلقات أروماتية مقابلة أو حلقات أليفاتية مقابلة في موادها الأولية قبل إعادة تخليق ومن الامثلة على الحلقات الأروماتية غير المتجانسة ما يلي:



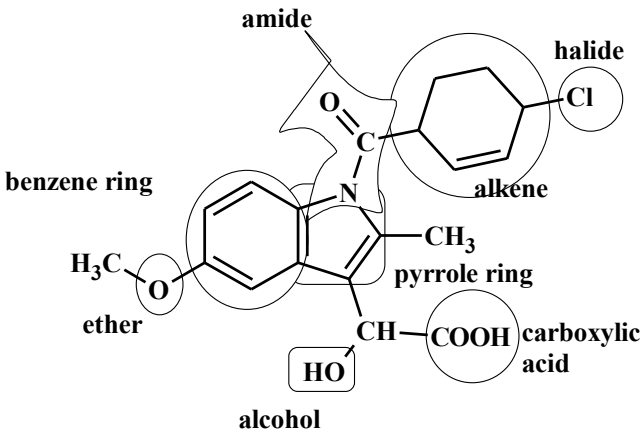
Example : (a) Given a lead whose structural formula shown below. How money function a groups are present in the structure ? Name them.

(b) If only four of these groups were found to show medicinal activity, how many possible analogues can exist for this lead?

(c) Write all possible structural formulas of these analogues that can be prepared in order to investigate their structure – activity relationships.



(a) يحوي التركيب على ثمان (8) مجموعات وظيفية رئيسية كما هو مشار اليها في الشكل.



(b) يمكن حساب عدد النظائر التركيبية للدواء القائد من العلاقة التالية:

$$\#\ possible\ analgues = \frac{A!}{(A-B)! \times B!}$$

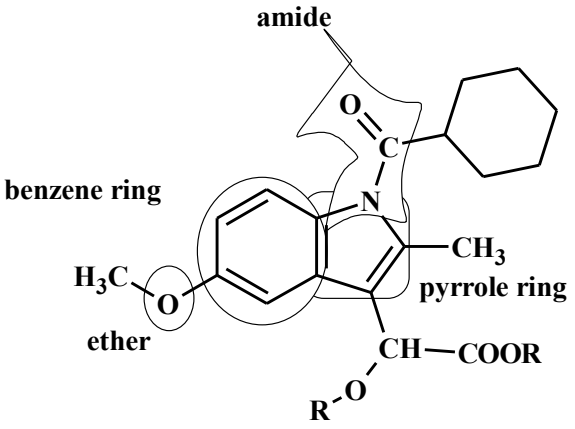
حيث $A!$ = مضروب العدد الكلي للمجاميع الوظيفية في تركيب الدواء القائد و $B!$ = مضروب عدد المجاميع الوظيفية المتبقية في تركيب النظير.

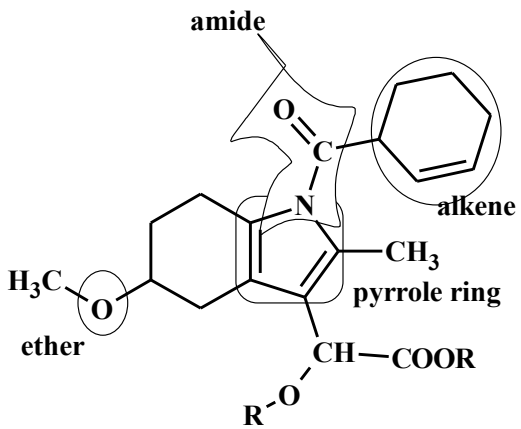
$$\#\ possible\ analgues = \frac{8!}{(8-4)! \times 4!} = \frac{8!}{4! \times 4!} = \frac{8 \times 7 \times 6 \times 5 \times 4!}{4 \times 3 \times 2 \times 1 \times 4!}$$

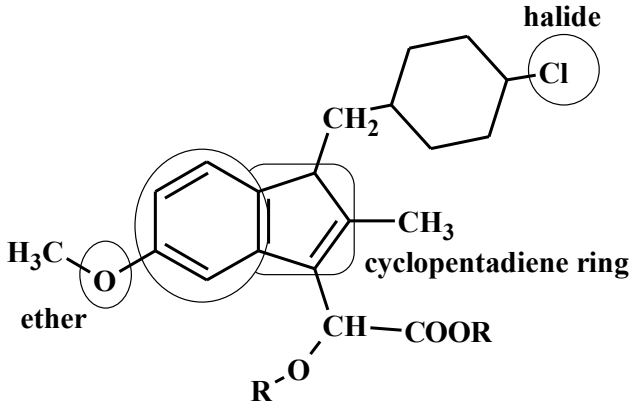
$$= \frac{8 \times 7 \times 6 \times 5}{4 \times 3 \times 2 \times 1} = 70\ analogues$$

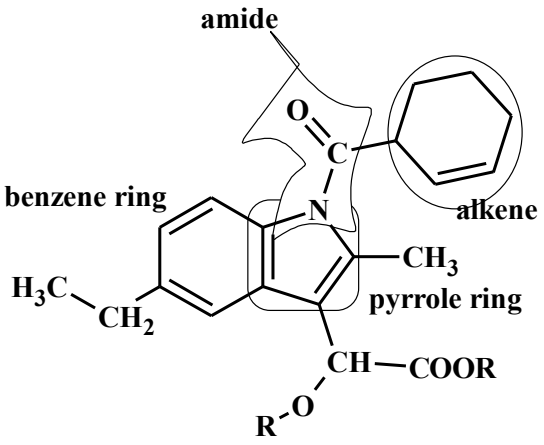
اذا يمكن ان ينتج **70** نظير تركيبي.

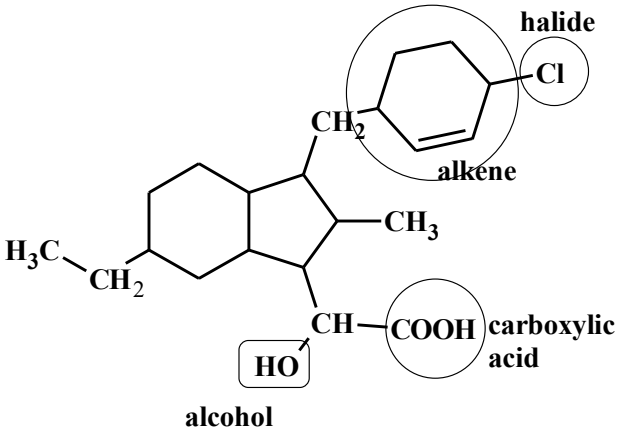
(c) يمكن رسم بعض من التركيب لهذه النظائر و ذلك بإظهار اربع مجاميع وظيفية و حجب الاربع اخرى و ذلك باتباع طرق الحجب المشار اليها سابقا:

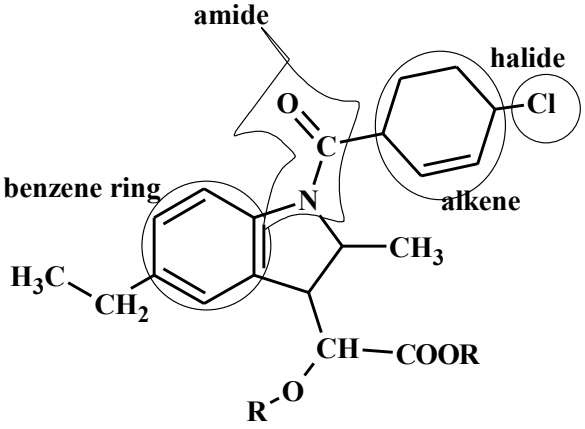






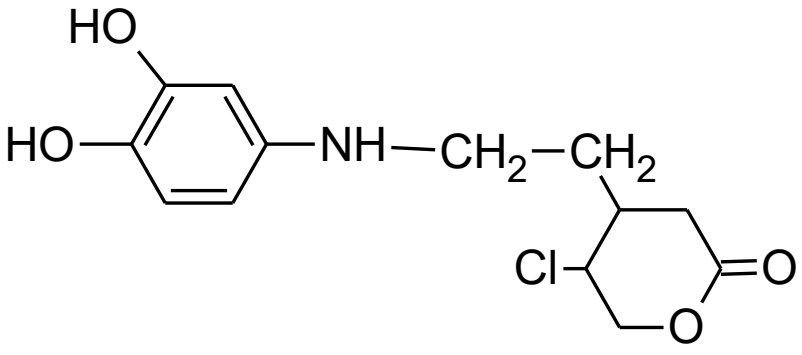






و هكذا يمكن رسم بقية التراكيب الاخرى ....

Exercise: (a) How many functional groups are present in the following hypothetical lead? Name them. (b) If only four of these groups are thought to be of biological activity, how many possible analogues that could be prepared for QSAR investigation?(c)Write only five possible structures of them.



- **القوى الجزيئية (Molecular interactions)**

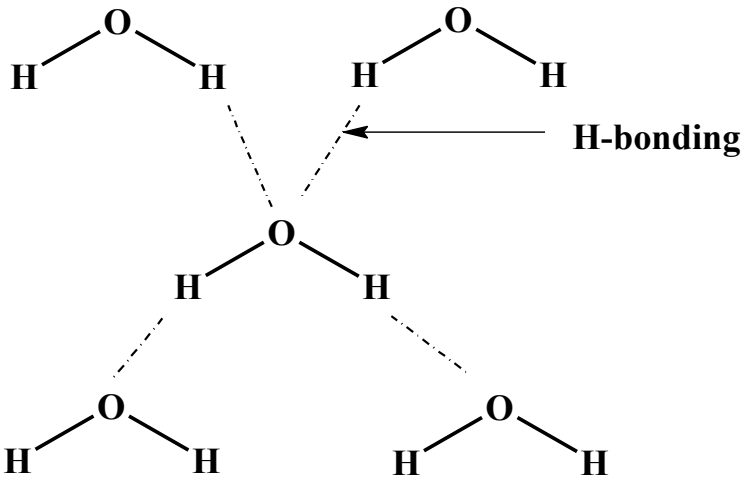
هي عبارة عن قوى ربط ضعيفة بين الجزئيات وتعتبر هذه القوى هي المسؤولية عن الخواص الفيزيائية كنقطة الانصهار ونقطة الغليان ويمكن ان تصنف هذه القوى كالتالي:

(1) الرابطة الهيدروجينية (Hydrogen bonding).
(2) القوى الأيونية (Ionic interactions).
(3) قوى فان دير فالس (van der Waals) أو القوى الهيدروفوبية (Hydrophobic forces).

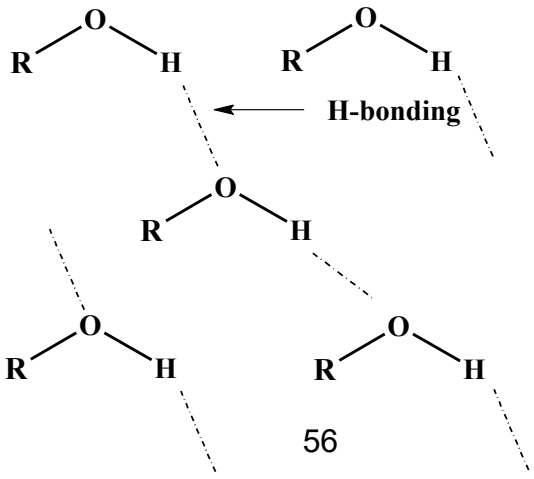
1- الرابطة الهيدروجينية (H- bonding): .

هي رابطة جزئية ضعيفة تتراوح طاقتها بين 80kJ الي 110kJ لكل مول. فإذا وقعت ذرة الهيدروجين بين ذراتي ذات سالبيه كهربية عالية (مثل الهالوجين , الاكسجين , النتروجين , وغيرها) وارتبطت مع احدهما برابطة تساهمية, فإنها ترتبط مع الذرة الأخرى برابطة هيدروجينية.

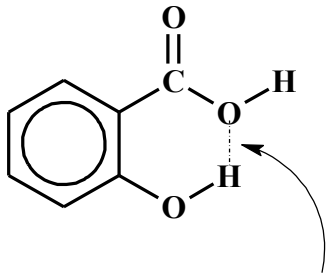
مثال : تكون الرابطة الهيدروجينية بين جزئيات الماء:



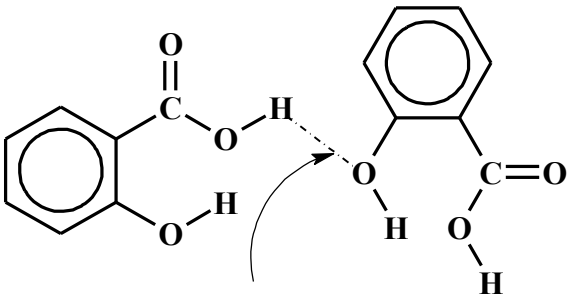
الكحولات (R- OH) تكون روابط هيدروجينية مثل الماء لكن بعدد اقل لذلك فإن الكحولات تغلي أو تتبخر عند درجة حرارة اقل من درجة غليان الماء:



فإذا تكونت الرابطة الهيدروجينية بين جزئيات كما في المثالين السابقين فإنها تسمى رابطة هيدروجينية خارجية (Intermolecular H-bonding) أما إذا كانت الرابطة الهيدروجينية في نفس الجزئي فإنها تسمى رابطة هيدروجينية خارجية (Intramolecular H- bonding).



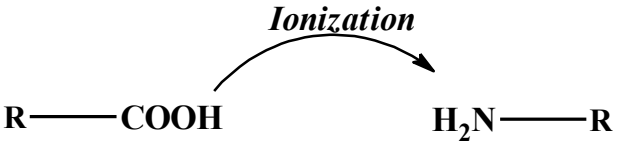
Intramolecular H-bonding



Intermolecular H-bonding

2- القوى الأيونية (Ionic interactions)

قوى الجذب الأيونية أقل طاقة من الرابط الهيدروجيني تصل طاقتها الي 50kJ لكل مول . وهذه القوى تنشأ بين الشحنات المختلفة للمجاميع الوظيفية نتيجة للجذب الكهروستاتيكي. مثل على تلك القوى هو الجذب الكهروستاتيكي بين مجموعة الكربوكسيل الحامضية ومجموعة الأمين القاعدية:



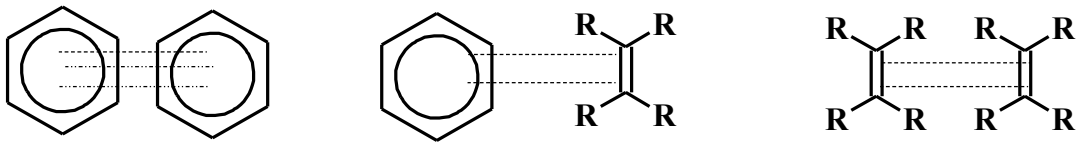
Ionic interaction

(electrostatic attraction)

يتأين الحمض ليفقد ايون الهيدروجين الذي تكسبه ذرة النتروجين في الأمين . حيث تصبح مجموعة الكربوكسيل مشحونة سالبا، بينما الأمين يحمل شحنة موجبة وبالتالي يحدث الجذب الأيوني بينهما.

3- قوى فان ديرفالس (van der Waals) أو قوى لندن (London):

وتسمى أيضا بالقوى الهيدروفوبية (Hydrophobic forces) و التي تحدث في ظروف لا يكون الماء موجودة فيها. لهذا سميت بالقوى الكارة للماء وطاقتها صغيرة جدا لا تزيد عن 10kJ لكل مول. فهذه القوى تزيد عند وجود حلقات أروماتية أو روابط ثنائية أو ثلاثية وتصبح ضعيفة إذا كان هنالك سلاسل أليفاتية.



van der Waals forces

(hydrophobic interaction)

- **إنشاء نظرية المستقبل أو إنزيم (Receptor / Enzyme theories)**

الغرض من أنشاء نظرية المستقبل او الإنزيم هو فهم ميكانيكية عمل الدواء التي يمكن من خلالها أجراء تصميم دوائي والتحويرات التركيبية الملائمة في الدواء القائد او المادة الفاعلة ومن ثم التوصل الى التركيب البنائي في الدواء النهائي الذي يتماشى فراغيا مع شكل الموقع النشط في إنزيم او المستقبل المستهدف بحيث يظهر هذا الدواء افضل فعالية دوائية لأقل درجة من التأثيرات الجانبية. بعد الكشف عن المجموعات الوظيفية المسؤولة عن النشاط في تركيب الدوائي القائد يمكن إنشاء نظرية المستقبل او نظرية الإنزيم وذلك لان هنالك مجاميع وظيفية مقابله كبقايا الأحماض الامينية في المواقع النشطة الإنزيمات او المستقبلات والتي ترتبط مع تلك المجاميع المسؤولة عن فعالية الدواء التي سبق الكشف عنها في التركيب الدواء القائد. لذلك ومن خلال تكوين الروابط الجزئية، كالروابط الهيدروجينية, وقوة جذب أيونية, و قوى فان دير فالس. ويمكن ترتيب هذه القوى الجزيئية بحسب زيادة طاقتها على النحو التالي:

Energy of –H-Bonding > Ionic attractions > van der Waals (hydrophobic)

الشكل 4.1 يوضح أهم القوى الجزئية التي قد تتكون بين المجاميع الوظيفية للدواء (drug) مع المجاميع الموجودة في تجويف الموقع النشط لأنزيم او المستقبل (Enzyme/ receptor) ومرتبطة بحسب زيادة طاقتها او زيادة ثباتيتها من أسفل الى أعلى:

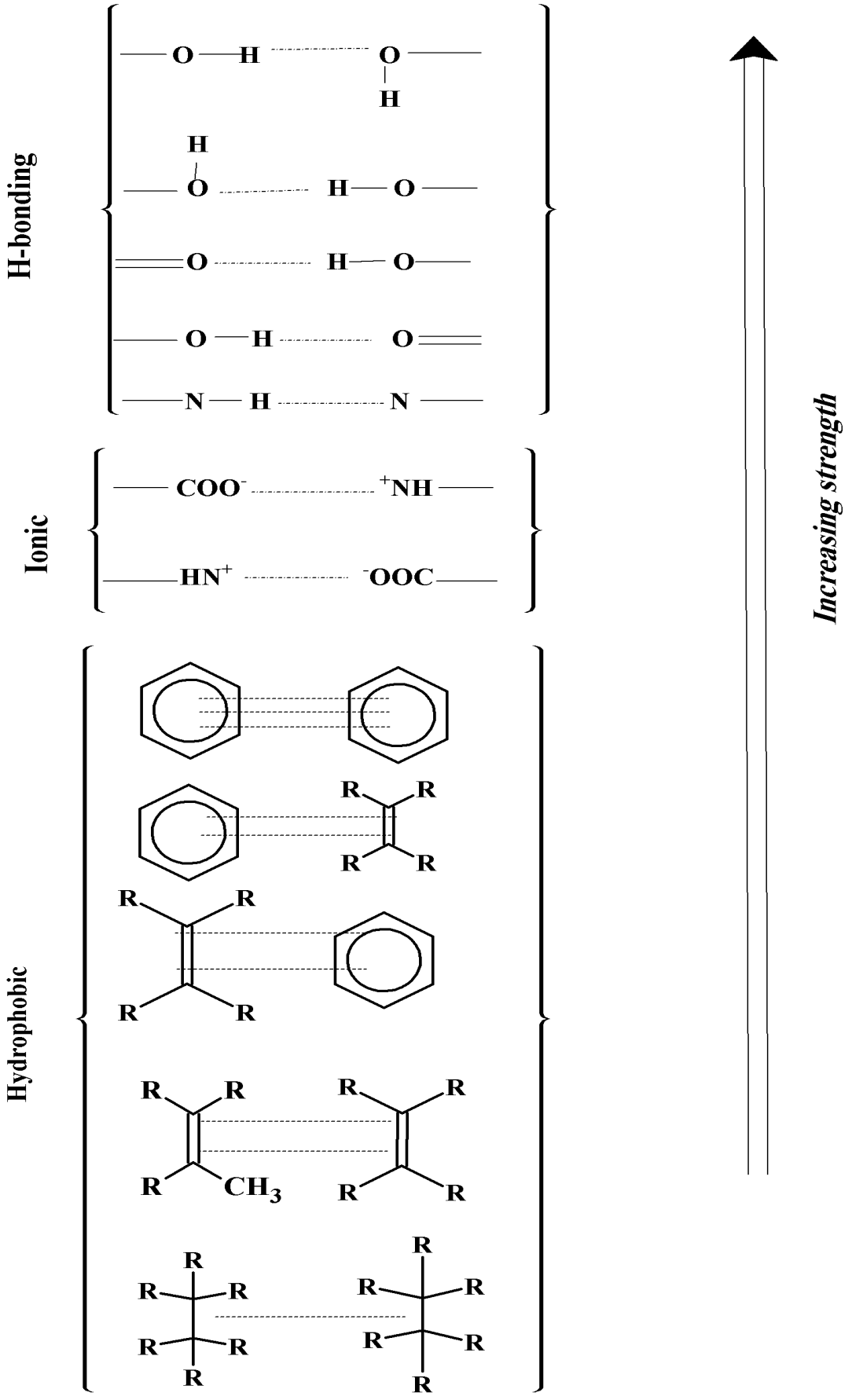
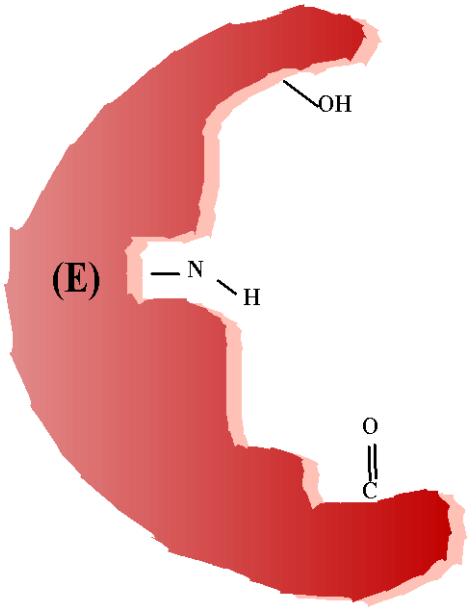
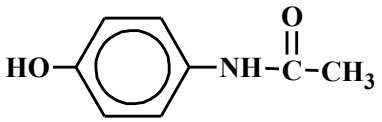


Figure 4.1: Strength of various interactions between drugs and E/R.

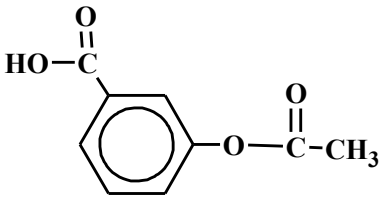
Example : arrange the following designed drugs (D1, D2, and D3) in an increasing order of their tendency of binding to the active site of targeted enzyme (E) as shown below; explain why.



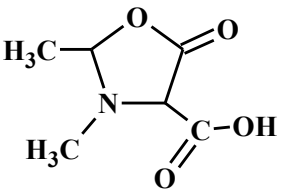
D1



D2



D3



E D1
—O-H……O=C (H-bond)
—N-H……NH— (H-bond)
C=O……HO— (H-bond)
الدواء D1 يكون ثلاث روابط هيدروجينية مع المركز النشط للأنزيم E

E D2
—O-H……O=C (H-bond)
—NH_2^+……$^-$OOC— (Ionic)
الدواء D2 يكون روابط هيدروجينية و رابطة ايونية مع المركز النشط للأنزيم E

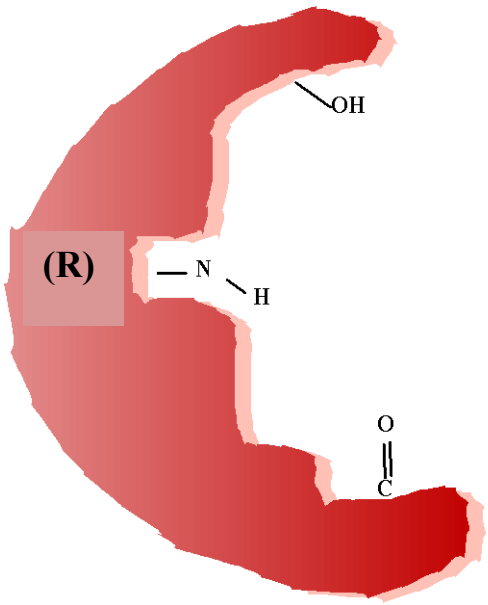
E D3
—O-H……O=C (H-bond)
—N-H……NH— (H-bond)
الدواء D3 يكون رابطتين هيدروجينية مع المركز النشط للأنزيم E

وبالتالي يمكن ترتيب قوى ارتباط هذه الأدوية على النحو التالي :

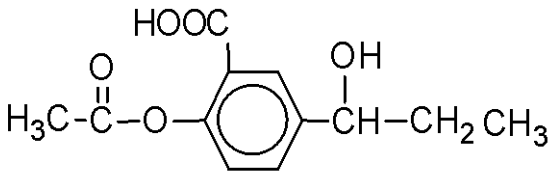
Binding strength of D1>D3> D2

الدواء (D1) يكون روابط جزيئية مع الانزيم (E) أكثر قوة بيمنا الدواء (D2) يكون روابط أقل عددا واقل قوة مع الإنزيم.

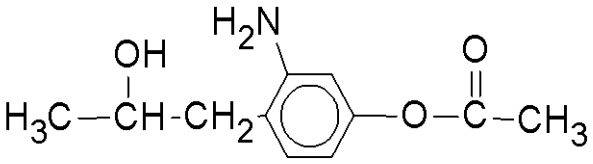
Exercise: arrange the following designed drugs (D1, D2, and D3) in an increasing order of their tendency of fitting well to the binding site of the target receptor (R) shown below. Explain why.



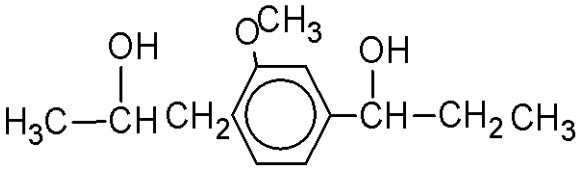
D1



D2



D3



- **تخليق نظائر أو تراكيب دوائية جديدة (Synthesis of novel drug analogues):**

بعد فهم ميكانيكية عمل الدواء على المستقبل او الإنزيم، يتم تخليق تراكيب مماثله للدواء القائد. وهنالك عدة طرق او استراتيجيات تخليقيه (synthesis strategies) والتي يمكن إجراءها من اجل تحوير تركيب الدواء القائد بحيث يتطابق او يتلاءم مع الموقع النشطة للمستقبل أو الأنزيم المستهدف. وبالتالي تعزيز من فعالية الدواء . ومن أهم هذه الاستراتيجيات التخليقية ما يلي:

1- **الاستبدال (Substitution)**
2- **زيادة وتقصير السلاسل (Chain extension or contraction)**
3- **تغير حجم الحلقات (Ring extension or contraction)**
4- **تعدد الحلقات (Ring variation)**
5- **تبسيط التركيب (Simplification of structure)**
6- **تجميد التركيب (Rigidification of structure)**
7- **تمذوب التركيب (Compound solubilization)**

وسنوضح هنا بالأمثلة كل من هذه الاستراتيجيات:

1- الاستبدال (Substitution):

قد يتطلب استبدال ذرة هيدروجين او هالوجين او مجموعة في تركيب الدواء القائد بذرة او بمجموعة أخرى بهدف زيادة قوة او ميل ارتباط الدواء بالموقع النشط للمستقبلات او الأنزيمات وهنالك نوعين من الاستبدال:

(أ) استبدال أليفاتي (Aliphatic substitution): وفيه يتم الاستبدال على سلسلة هيدروكربونية او في هيكل حلقة أليفاتية.

(ب) استبدال أروماتي (Aromatic substitution): وفي هذه الحالة يتم الاستبدال على حلقات أروماتية مثل حلقة البنزين.

ويمكن ان يجري الاستبدال بطريقة مباشرة (Direct substitution) على تركيب الدواء القائد إذا ما كانت ظروف التفاعل تسمح بذلك، أي ان تفاعل الاستبدال لا يؤثر علي المجموعات الأخرى في التركيب او يتم الاستبدال بطريقة غير مباشرة وبذلك من خلال إعادة التحضير(re-synthesis) وهذا ما يتم في كثير من الحالات. باعتبار دواء قائد افتراضي (L)، كما هو موضح تركيبه أدناه والمشار الي المجموعات الوظيفية الفعالة بمربع حيث ان هنالك مجموعة الكربوكسيل (carboxyl) و مجموعة امين ثانوي (2° amine) والى اليسار يظهر تجويف الموقع النشط في المستقبل المستهدف (R) و فيه ثلاث مجاميع فعالة يمكن ربط الدواء القائد اليها : مجموعتين امين و مجموعة كربونيل (carbonyl) . فالارتباط يمكن ان يحدث بين الدواء القائد (L) والمستقبل (R) لكن بتكوين رابطتين : الاولى هيدروجينية بين مجاميع الامين (N-H....N) , والأخرى ايونية (ionic attraction) بين مجموعة الكربوكسيل للدواء القائد (L) ومجموعة الامين الأخرى للمستقبل (R) ، أي (-COO^-..... $^+NH_2$-).

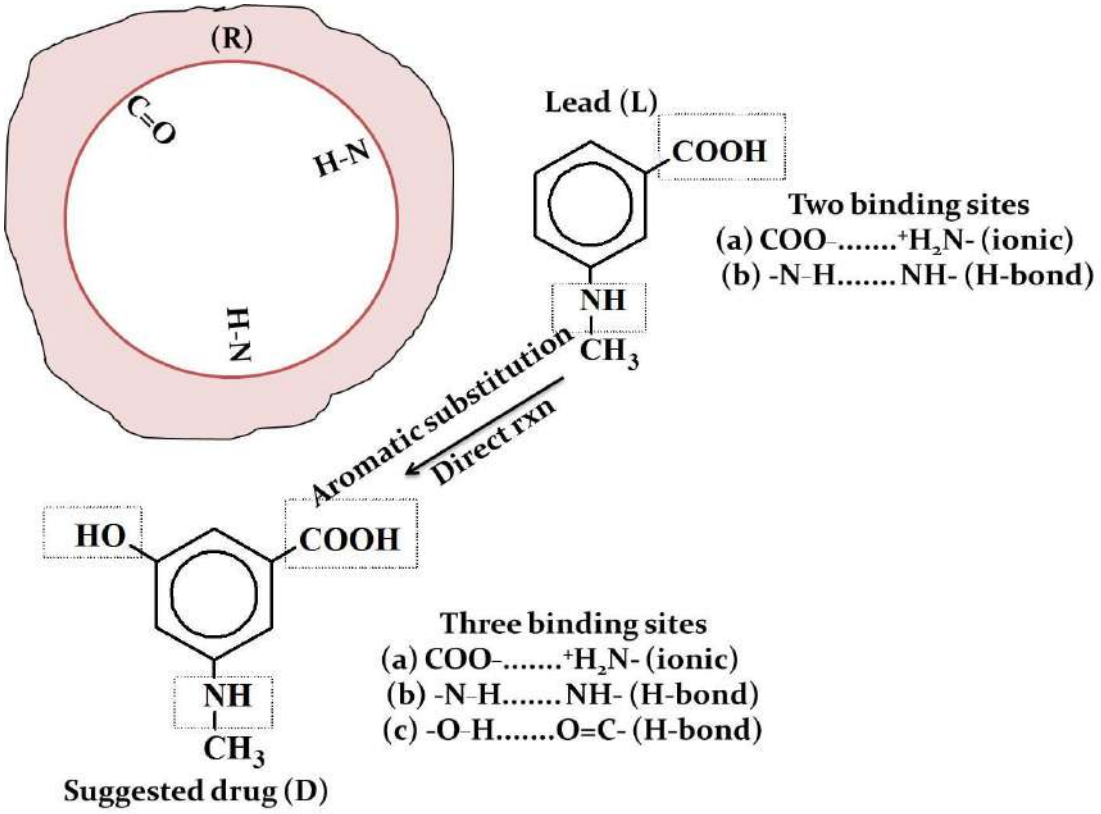


Figure 4.2: Aromatic substitution.

ويمكن زيادة قوة الارتباط بين (L) و (R) بإجراء استبدال أروماتي مباشر علي حلقة البنزين (شكل 4.2) باستبدال ذرة الهيدروجين بمجموعة الهيدروكسيل. وبالتالي فإن التركيب المقترح للدواء (D) suggested drug يمكن ان يرتبط مع المستقبل بثلاث مراكز. بالإضافة الي الرابطتين السابقتين , تتكون رابط هيدروجينية أخرى بين مجموعة الهيدروكسيل (hydroxyl, OH) في الدواء (D) و مجموعة الكربونيل (carbonyl, C=O) الموجود في لتجويف المستقبل (R).

2 - زيادة وتقصير السلاسل (Chain extension or contraction):

من الاستراتيجيات الهامة للزيادة قوة الارتباط بين الدواء والمستقبل أو الإنزيمات هو التحكم في طول السلاسل الأليفاتية والتي يمكن اجراءها بإعادة تخليق تركيب شبيه بالدواء القائد تكوين فيه سلسلة ممتدة او قصيرة تتلاءم مع الربط بالمجموعات النشطة في تجويف الأنزيم أو المستقبل . في المثال التالي نلاحظ بان الدواء القائد (L) يكون فقط نقطتي ارتباط مع المستقبل (R). الأولى هيدروجينية بين مجموعتين الأمين والأخرى ضعيفة هيدروفربية (hydrophobic) بين حلقتي البنزين، بينما لا تتكون رابطة هيدروجينية بين مجموعتي الهيدروكسيل، نظراً لبعدهما جدا عن بعضهما، كما في الشكل 4.3.

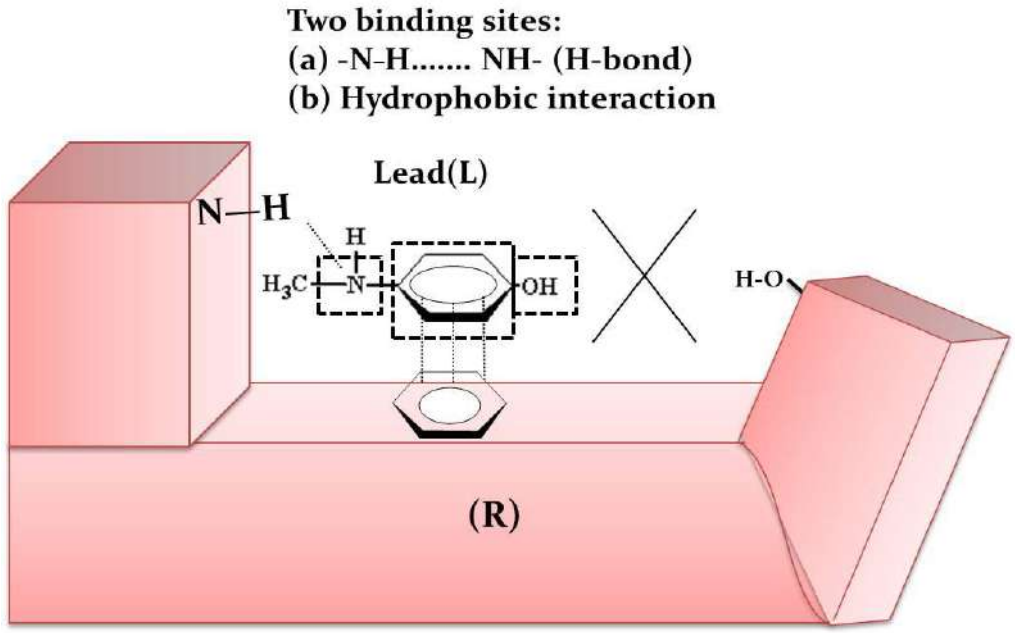


Figure 4.3: Two binding sites between lead and R.

فالتصميم الدوائي هنا يستدعي اجراء أعادة تخليق نظير يحتوى علي سلسلة بين حلقتين البنزين ومجموعة الهيدروكسيل بحيث تقترب مجموعة هيدروكسيل الدواء من مجموعة هيدرو كسيل المستقبل بحد كافي يمكنهما من تكوين رابطه هيدروجينية، كما يتضح من تركيب الدواء المقترح (D). حيث يتم ادخل مجموعة إيثلين (ethylene) بين حلقة البنزين ومجموعة الهيدروكسيل (الشكل 4.4).

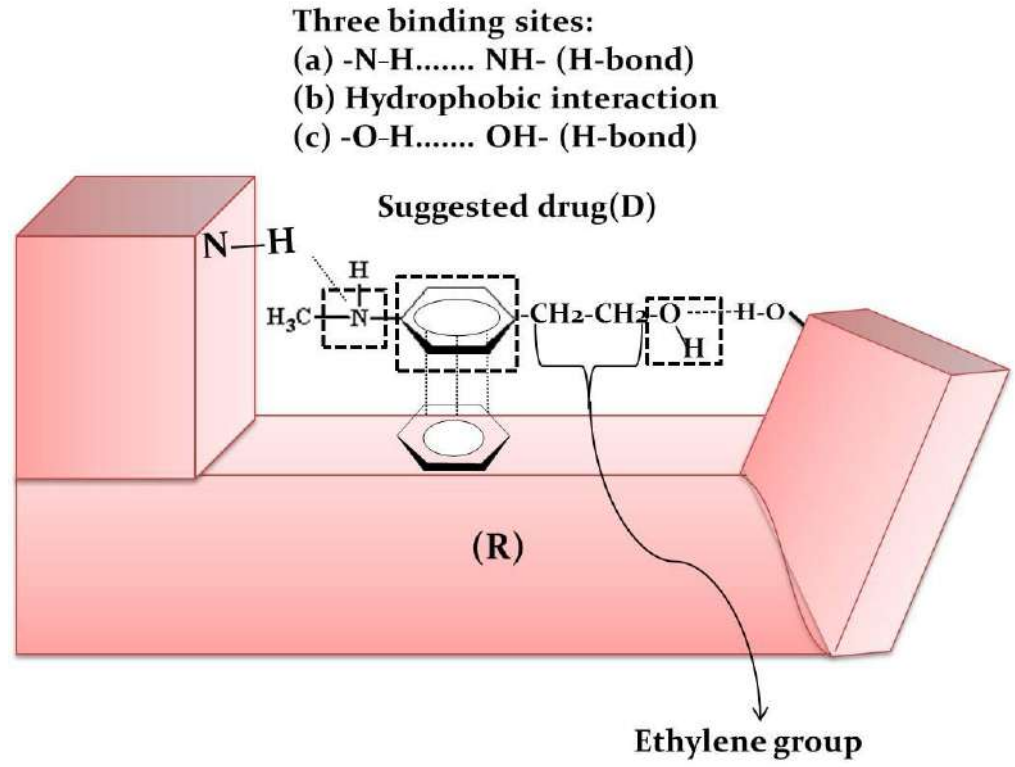


Figure 4.4: Three binding sites formed by chain extension.

وبالتالي فان زيادة طول السلسلة هنا زاد من قوة الارتباط بين الدواء (D) والمستقبل (R) حيث تتكون رابطة هيدروجينية جديد بين مجموعة الهيدروكسيل للدواء المقترح ومجموعة الهيدروكسيل للمستقبل. وبالمثل قد نلجأ الى تقصير سلسلة في حالات أخرى أذا تطلب الأمر إلى ذلك.

3- تغيير حجم الحلقات (Ring extension or contraction):

كما أوضحنا سابقا في التحكم في طول السلاسل الأليفاتية, قد نحتاج أحيانا إلي تغيير حجم الحلقات الأليفاتية بهدف الحصول علي تركيب هيكلي مناسب يوفر شكل ارتباط أكثر تلاءم بين الدواء والإنزيم او المستقبل. باعتبار الدواء القائد (L) الافتراضي الذي كما يلاحظ في الشكل 4.5 ان الحلقتين الاروماتيتين للدواء القائد لا تتلاءم مع الحلقتين النظيرتين في الموقع النشط للأنزيم المستهدف (E). فقد يحدث ارتباط واحد بين حلقة أروماتية واحدة للدواء القائد و حلقة أروماتية واحده فقط في الموقع النشط للإنزيم. وهنا يمكن زيادة قوة الرابط بين الدواء والإنزيم من خلال زيادة حجم الحلقة الأليفاتية التي تصل حلقتي البنزين معا كما هو ملاحظ في تركيب الدواء المقترح (D) suggested drug الذي يمكن ان يكون قوة هيدروفوبية اكبر مع المركز النشط للأنزيم (E).

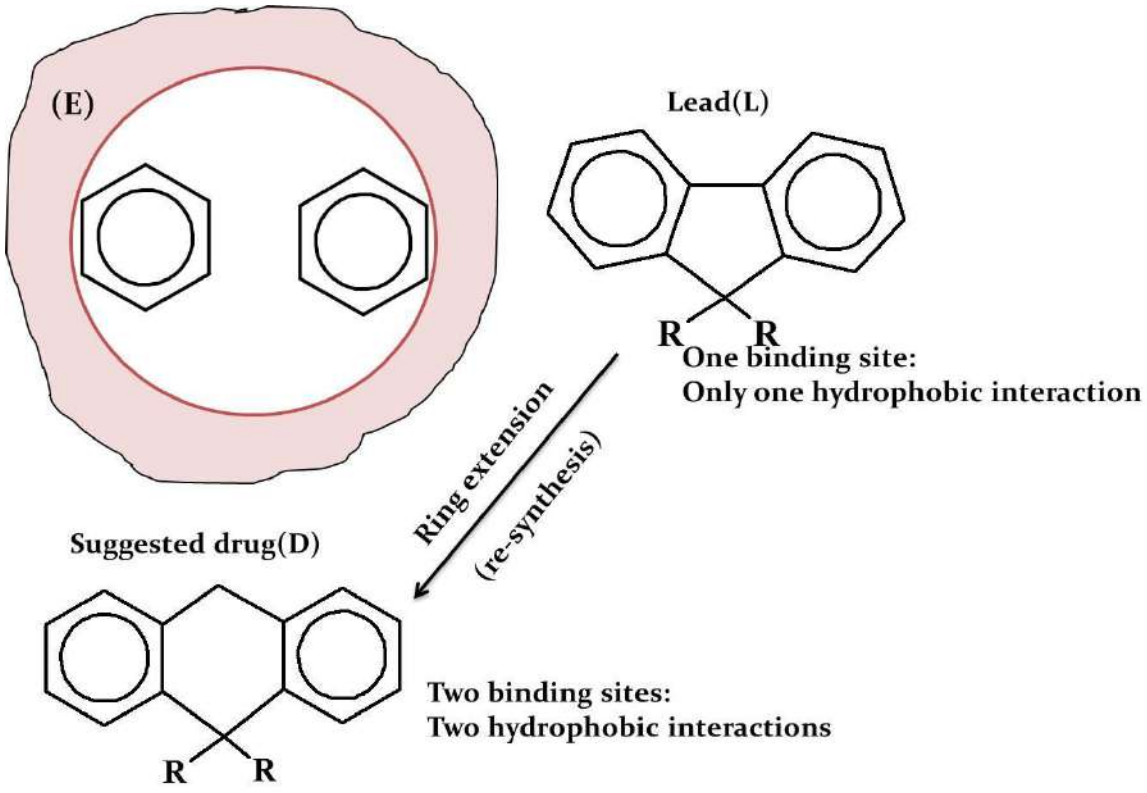
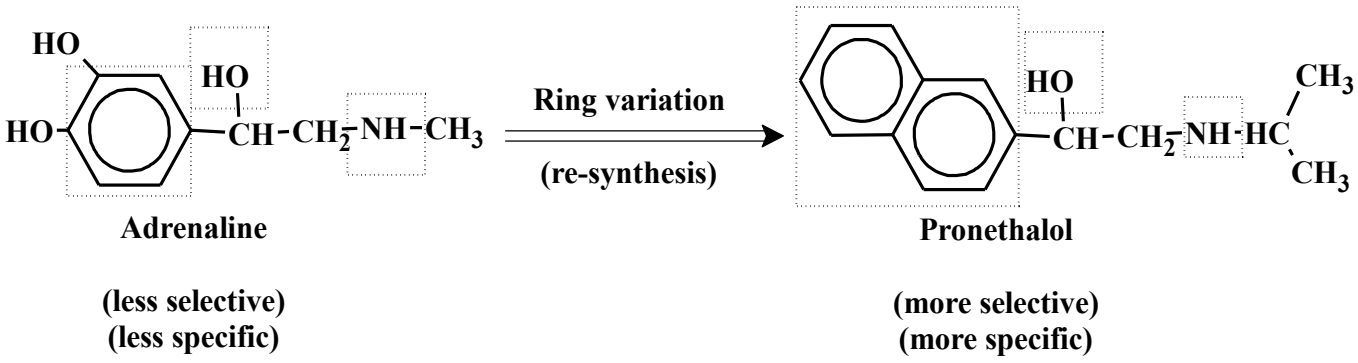


Figure 4.5: Ring extension.

4- تعدد الحلقات (Ring variation):

زيادة عدد الحلقات الأورماتية وخاصة حلقة البنزين في تركيب الدواء يلعب دورا كبيرا في زيادة انتقائية وتخصص عمل الدواء (selectivity and specificity). فكثير من الأدوية يمكن إن يعمل على أكثر من مستقبل، مثل

الادرنالين (adrenaline). لكن بدمج حلقة بنزين أخرى معها فإن حلقة النفتالين تجعل البرونثالول (pronethalol) أكثر تخصصا وانتقائياً في عمله حيث يعمل علي مستقبل واحد فقط.



Adrenaline

(less selective)
(less specific)

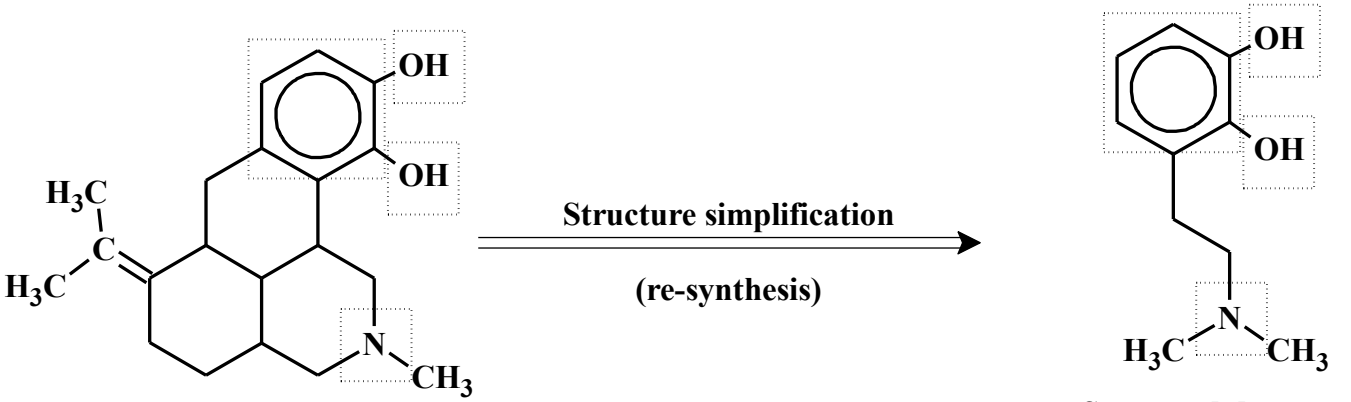
Pronethalol

(more selective)
(more specific)

5- تبسيط التركيب (Simplification of structure):

قد يكون للدواء القائد (L) تركيب هيكلي معقد لا يلعب دورا في ميكانيكية عمل الدواء. لذلك فان الخبرة في مجال التصميم الدوائي بالإضافة الى توظيف الذكاء الإبداعي يساهم كثير في تبسيط تركيب الدوائي والحصول علي تركيب بنائي بسيط يسهل تحضيره من مواد أولية متاحة و رخيصة وبخطوات وزمن اقل.

بفرض الجليبين (Glipine) كدواء قائد افتراضي (L) والذي يظهر بتركيب معقد وكبير لا يساهم كليا في عمل الدواء، حيث يشار الي المجموعات الفعالة فيه بمربع وهي اربع مجاميع , بينما ما تبقى من التركيب ليس لها دور في ميكانيكية عمل الدواء ويمكن تبسيط تركيب الدواء مع الحفاظ على وجود مواقع المجموعات الفعالة كما يلاحظ في التركيب المقترح للدواء (D) الذي يمكن تحضير من مواد أولية سهلة وبسيطة:

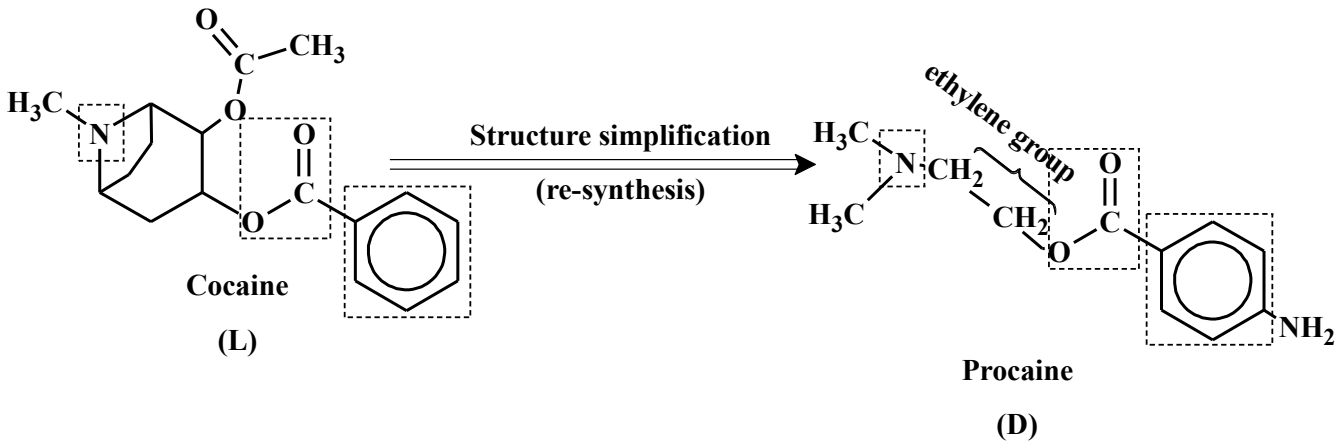


Glipine
(L)

Suggested drug
(D)

يلاحظ في تركيب الدواء المقترح (D) بأنه يحتفظ بعدد المجاميع الفعالة ومواقعها بحيث لا يؤثر هذا التحوير التركيبي بقوة الارتباط بين الدواء والأنزيم. مثال اخر على تبسيط التركيب، هو الكوكائين (cocaine) الذي له خواص تخديرية موضعية لكنه بتركيب كبير ومعقد ويصعب تحضيره معملياً من مواد متاحة. وقد أدى نجاح تبسيط تركيب الكوكائين الى اكتشاف مخدرات موضعية شهيرة ويسهل

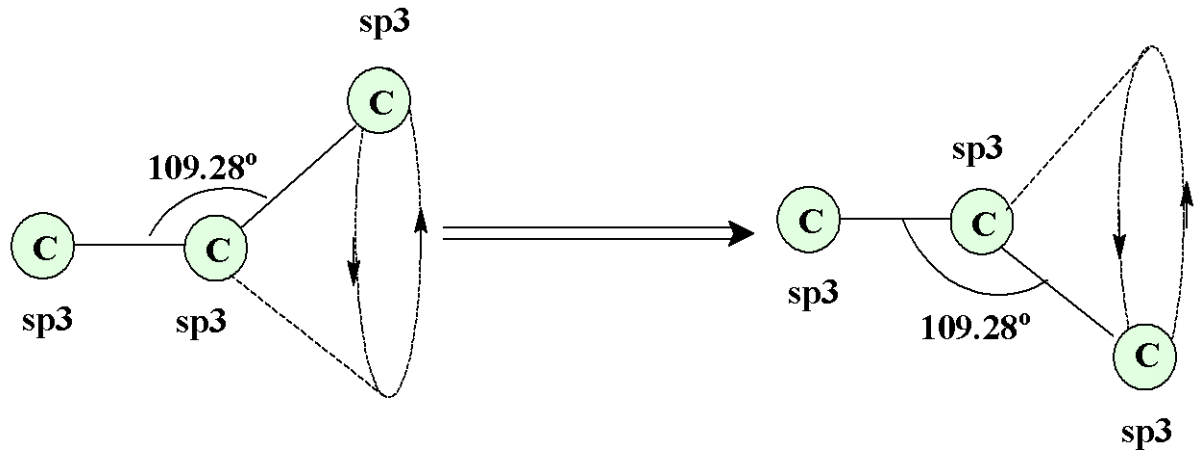
تحضيرها معملياً من مواد أولية متوفرة ورخيصة مثل، البروكائين (procaine) وكذلك النوفوكائين (Novocaine) التي اكتشفت منذ عام 1919م .



ونلاحظ وجود مجموعة امين أولي (1° amine: -NH_2) متصلة بحلقة البنزين التي أدخلت بطريقة الاستبدال الأروماتية لغرض زيادة ارتباطها بالمستقبل بينما تم التخلص من التركيب الحلقي والمجاميع التي ليس لها دور في فعالية الدواء مثل مجموعة الاستر الأخرى. ويجدر الإشارة هنا أن في تبسيط التركيب يتم التخلص من أي تراكيب حلقية أو مجموعة وظيفية لا تلعب أي دور في فعالية الدواء.

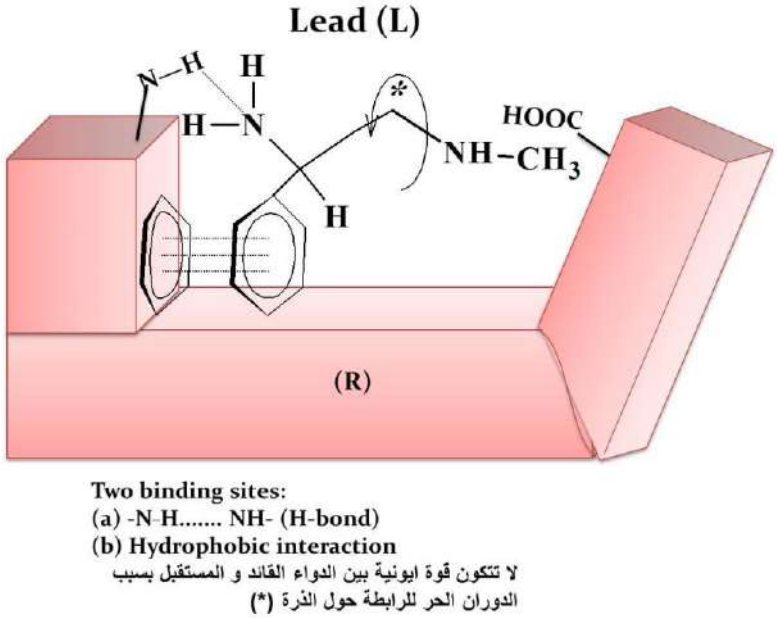
6- تجميد التركيب (Rigidification of structure):

ذرات الكربون في السلسلة الهيدروكربونية المشبعة لأنها بتهجين (sp^3) تدور حول بعضها البعض بشكل حر ومستمر:

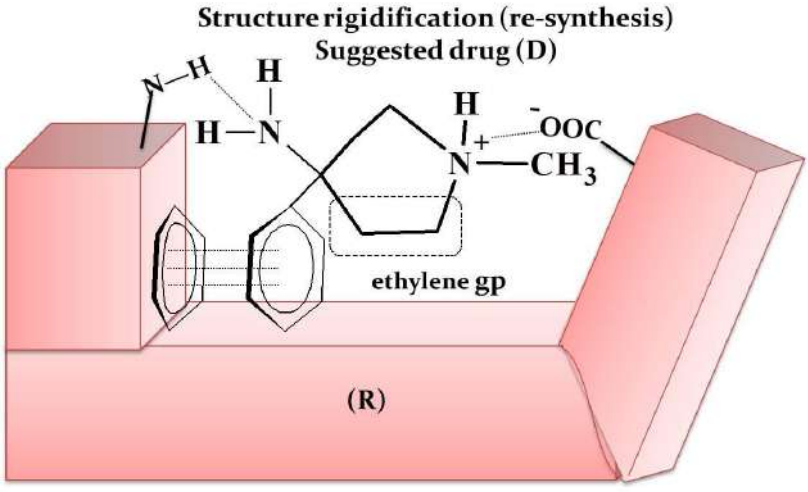


ونتيجة لهذا الدوران السريع والمستمر لذرات الكربون المشبعة لتركيب الدواء قد يعيق أو يضعف من ارتباط الدواء بالإنزيم او المستقبل . حيث تصبح المجاميع الفعالة التي تكون روابط مع هذه الأنزيمات او المستقبلات في حالة غير ثابتة بفعل الدوران الحر الناشئ من ذرات الكربون المتصل بها مما يقلل من فرصة التقاء المجاميع لتكوين قوة جزيئية. لذلك نقوم بتجميد التركيب من خلال تكوين حلقات

لإيقاف هذا الدوران، كما في الشكل 4.6. فالتركيب الحلقي المغلق يقيد دوران ذرة الكربون حول روابطها، كما يلاحظ في تركيب الدواء القائد (L) التالي ان هنالك حركة دورانيه لذرة الكربون المشار اليها بنجمه (*). ونتيجة لهذا الدوران الحر تقل فرصة التقاء مجموعة الامين للدواء القائد مع مجموعة الكربوكسيل للمستقبل وبالتالي لا تنشا قوة أيونية بينهما. يتم تجميد التركيب بجعل الدواء النظير (D) يحتوي على تركيب حلقي مغلق لمنع دوران ذرة الكربون المشار إليها وجعل مجموعة الامين ثابته لتكوين قوى أيونية مع مجموعة الكربوكسيل:



Two binding sites:
(a) -N-H..... NH- (H-bond)
(b) Hydrophobic interaction
لا تتكون قوة ايونية بين الدواء القائد و المستقبل بسبب الدوران الحر للرابطة حول الذرة (*)



Three binding sites:
(a) -N-H..... NH- (H-bond)
(b) Hydrophobic interaction
(c) $-NH^{+}$..... ^{-}OOC- (Ionic)

Figure 4.6: Rigidification of structure.

7- تمذوب التركيب (Compound solubilization):

معظم الادوية تحوي حلقات أورماتية او تراكيب أليفاتية معقدة تجعلها عديم الذوبان او شحيحة الذوبان في الماء وبالتالي يقل معدل امتصاصها بواسطة الجسم. لذلك تخضع التركيب الدواء لعملية تمذوب (Solubilzation) و التي يتم فيها معالجة المجاميع الحامضية في التركيب بقلوي مثل هيدروكسيد الصوديوم (NaOH) او هيدروكسيد البوتاسيوم (KOH) لتحويلها إلي أملاح قاعدية (basic salts) سريعة الذوبان في الأوساط المائية.

$$R\text{-}COOH + NaOH \rightarrow R\text{–}COO^- Na^+ + H_2O$$

Drug basic salt

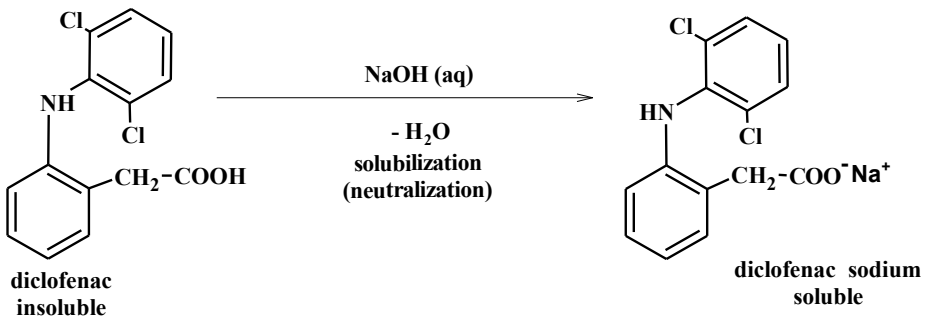
كما يتم معالجة المجاميع القاعدية كالأمينات بحمض الهيدروكلوريك (HCl) المخفف لتكوين أملاح الأمونيوم الحامضة (acidic ammonium salts).

$$R\text{-}NH\text{-}R' + HCl \rightarrow R\text{-}NH_2^+\text{-}R'\ Cl^-$$

Drug acidic ammonium salt

امثلة على تمذوب بعض أشهر الادوية:

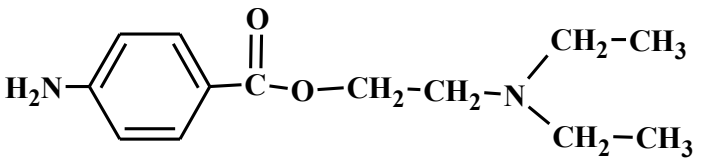
1-Diclofenac sodium



diclofenac insoluble

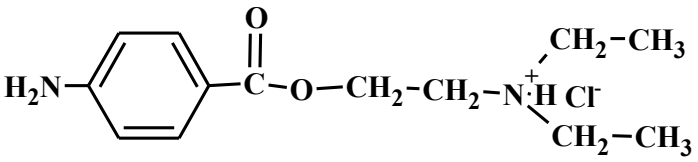
diclofenac sodium soluble

2-Procaine HCl



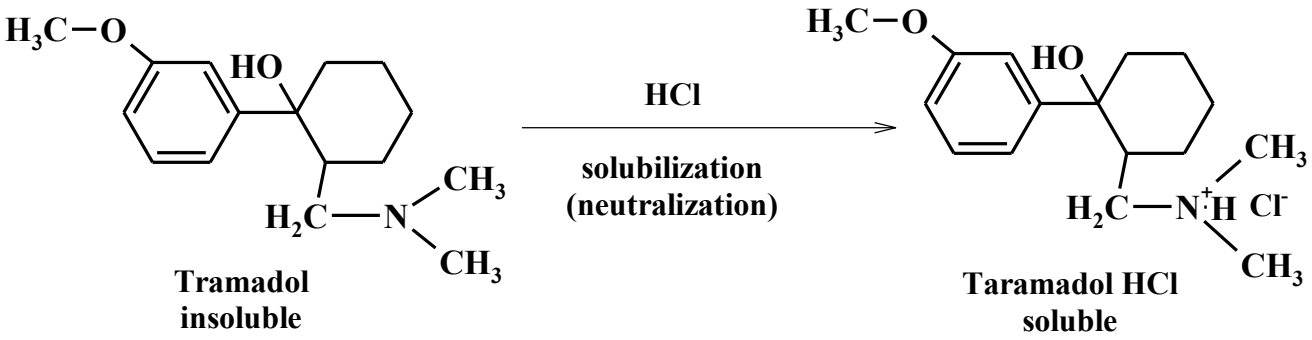
procatine insoluble

HCl (aq) Solubilization (neutralization)



procatine HCl soluble

3-Tramadol HCl

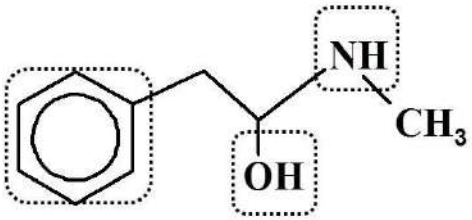


Tramadol insoluble

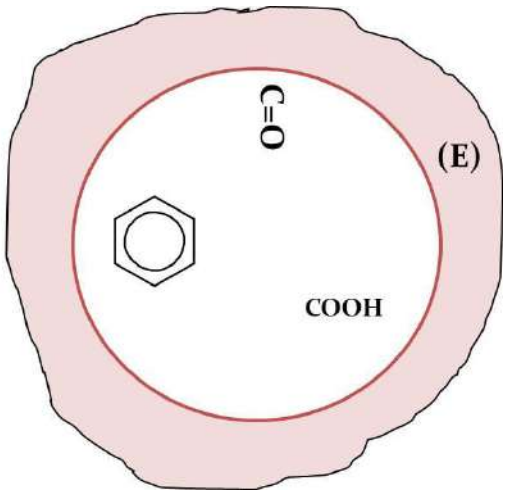
Taramadol HCl soluble

Exercise (1): predict the most appropriate synthesis route (s) which can be applied to modify the structural formula for each of the following leads (L) so that each one properly fits the binding/ active site of corresponding receptor/ enzyme (R/E). Suggest a suitable drug structure (D) in each case and justify your answer.

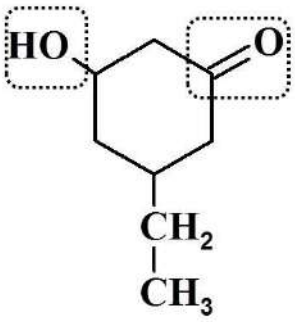
(a)



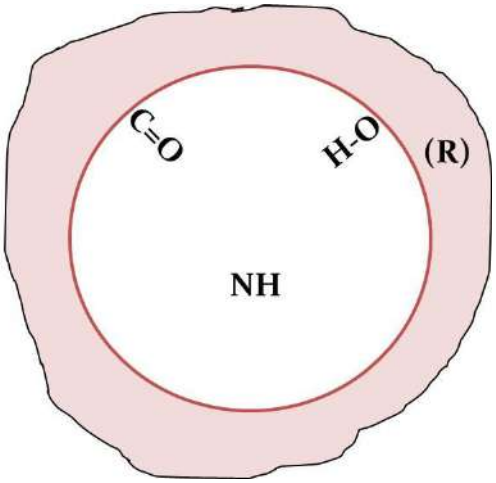
(L)



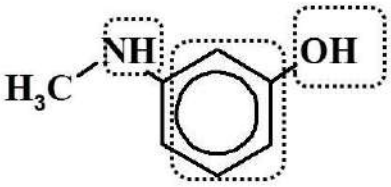
(b)



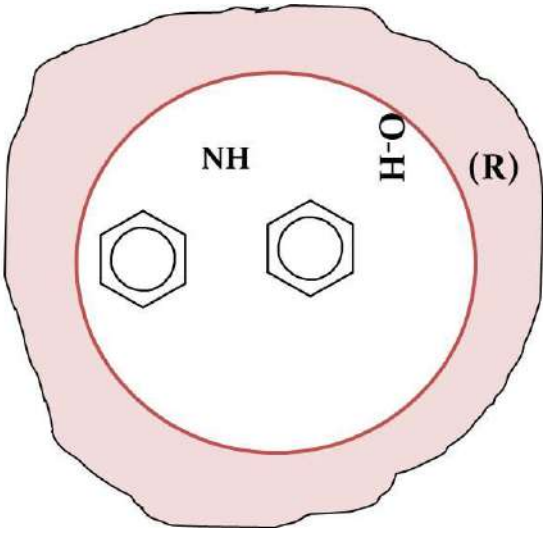
(L)



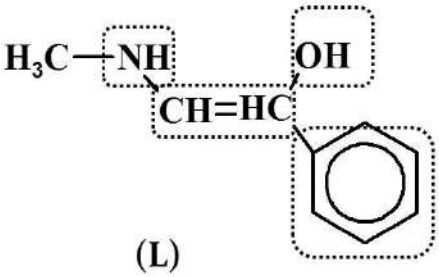
(c)



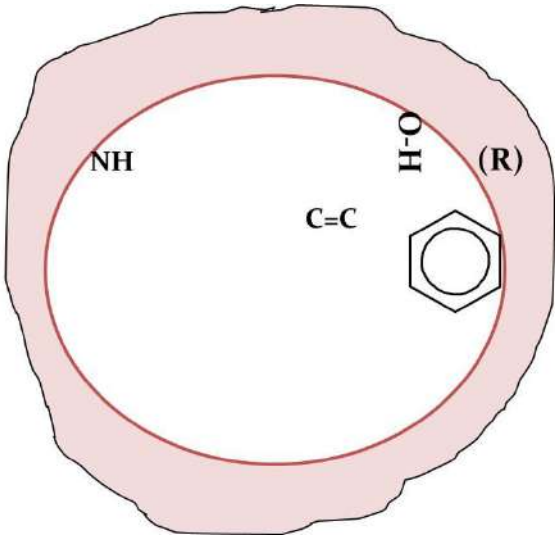
(L)



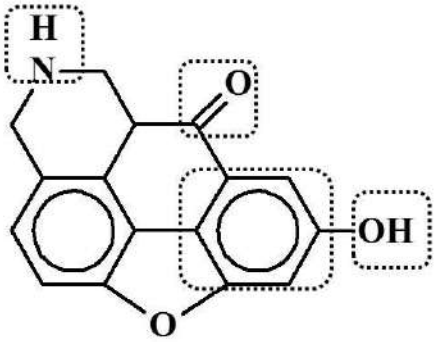
(d)



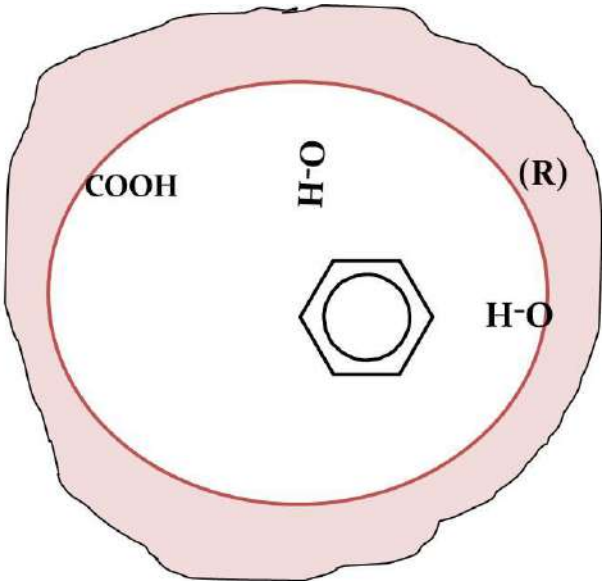
(L)



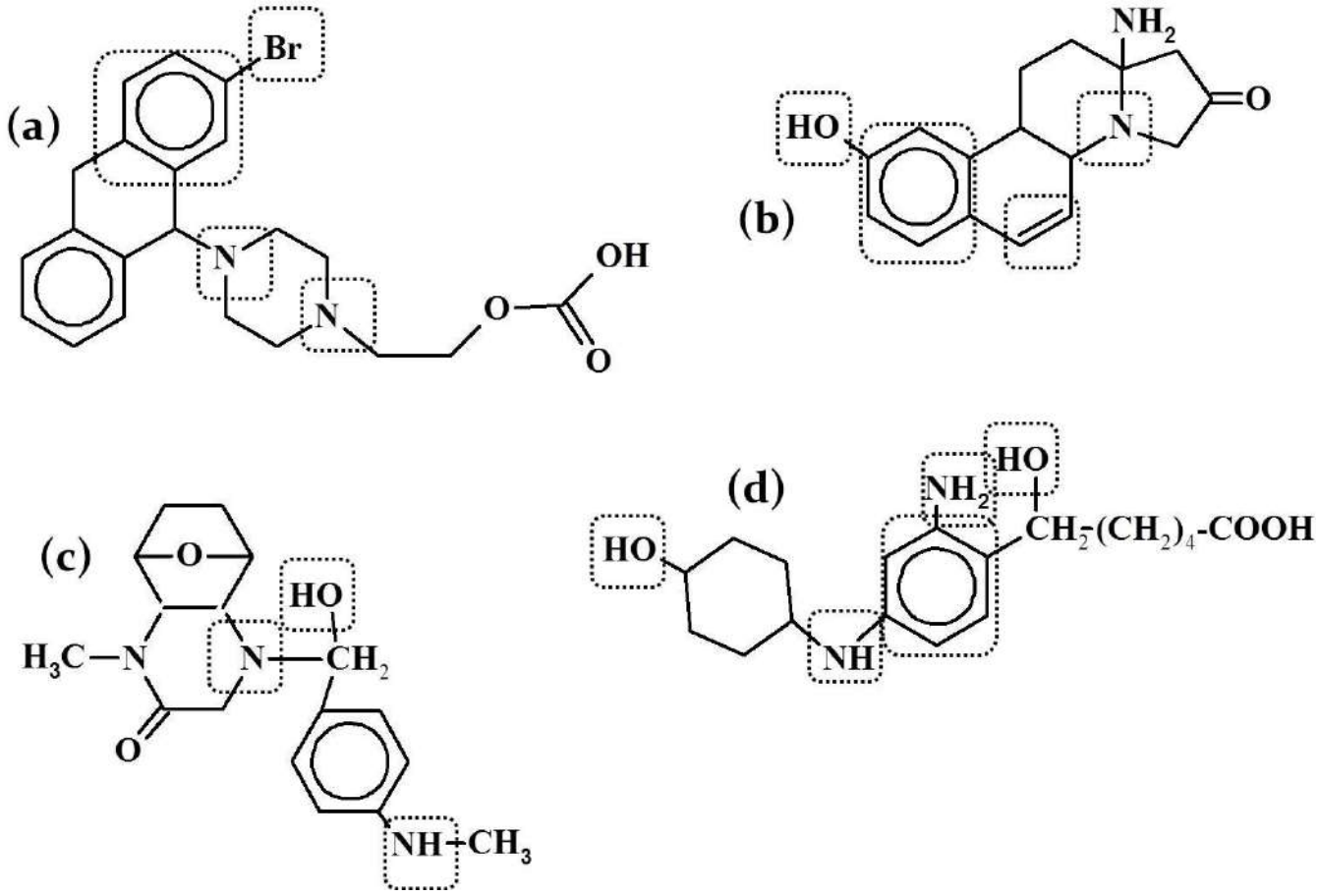
(e)



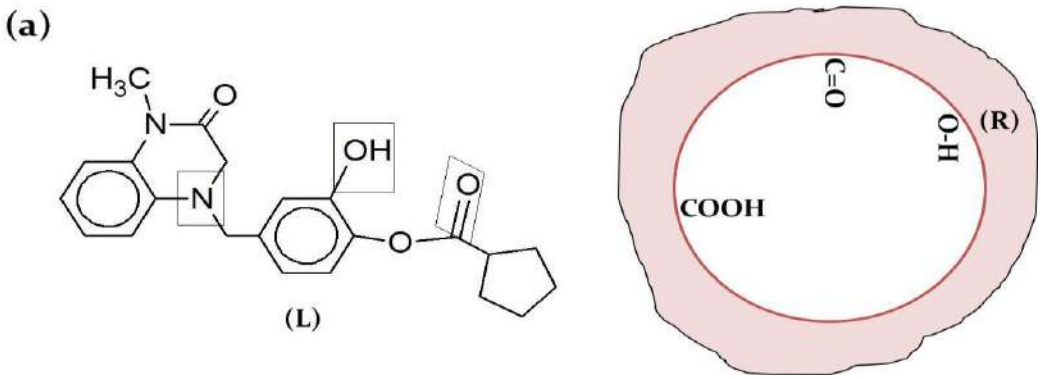
(L)



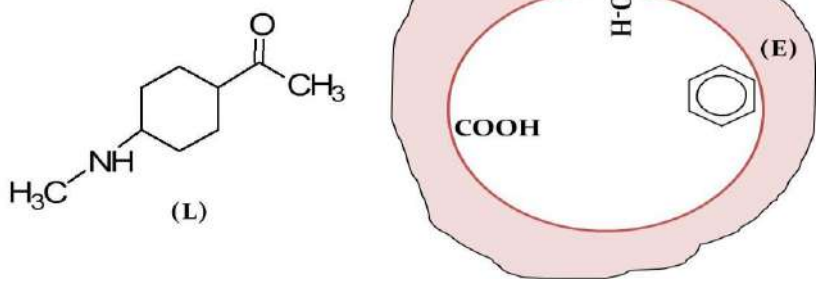
Exercise (2): write the simplest structural formulas of drug analogues for each of the follow complex lead:



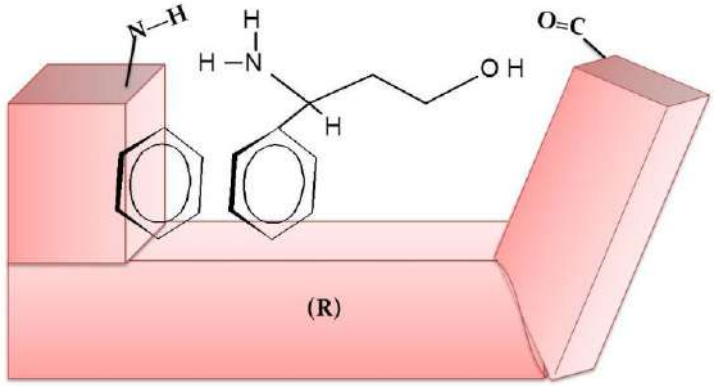
Exercise (3): suggest the appropriate synthesis route(s) that could be employed to modify the structure of each of the following leads (L) in order to equally well fit the binding/active site of corresponding receptor or enzyme (R or E). Write the most probable structure of the drug (D) in each case, justifying your answer.



(b)



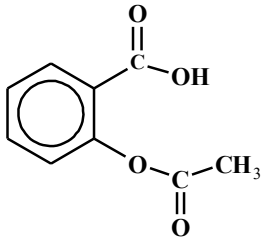
(c)



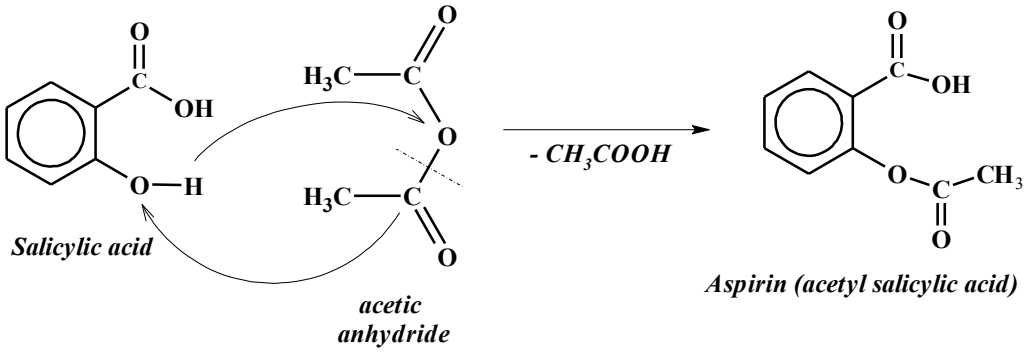
- **أمثلة لتخليق بعض أهم الأدوية (Example for synthesis of some important drugs):**

1- Aspirin

- **Structure:**
  acetylsalicylic acid

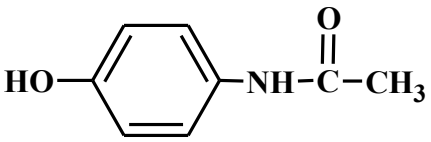


- **Action: antipyretic analgesic**
- **Synthesis:**

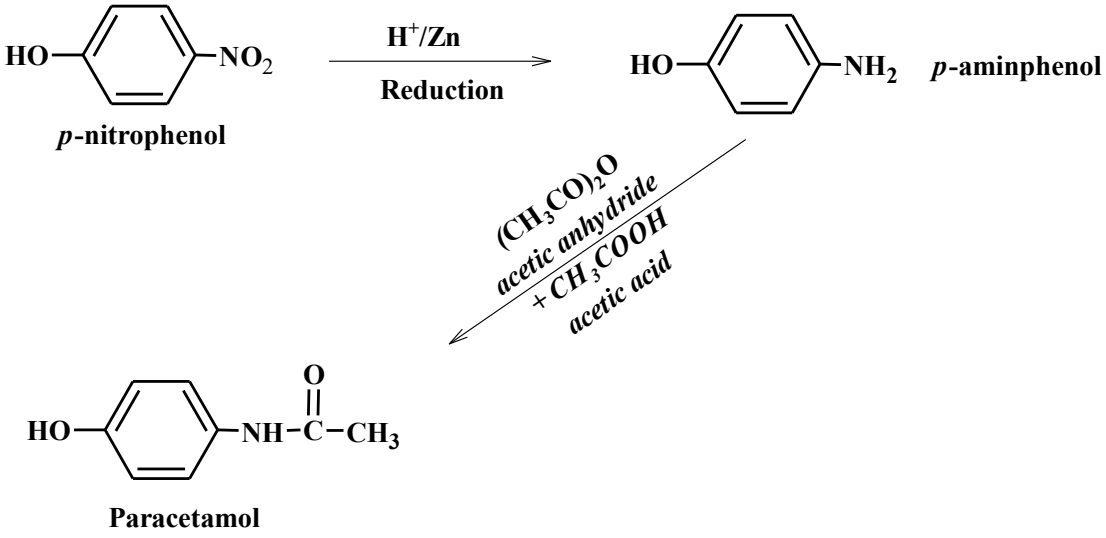


2- Paracetamol

- **Structure:**
  acetaminophen

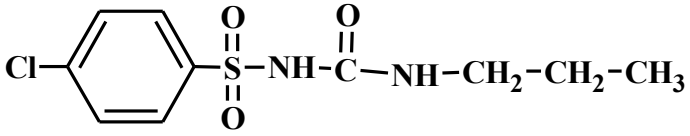


- **Action: antipyretic analgesic**
- **Synthesis:**

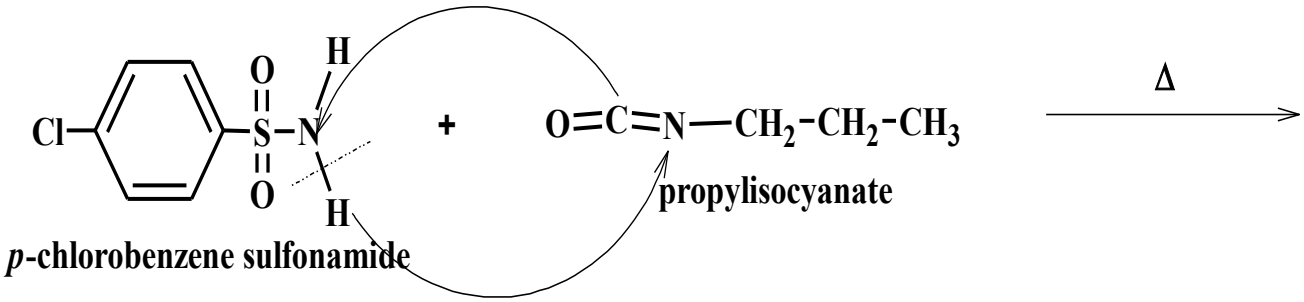


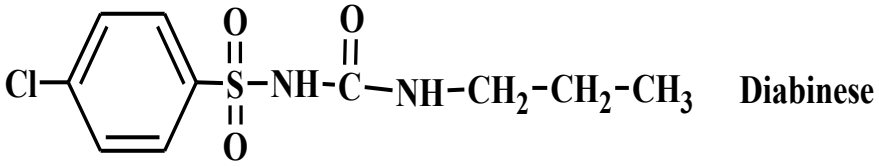
3- Diabinese

- **Structure:**
  chlorpropamide (sulfamide)



- **Action: anti-diabetic**
- **Synthesis:**

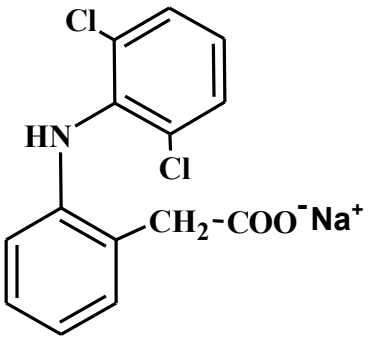




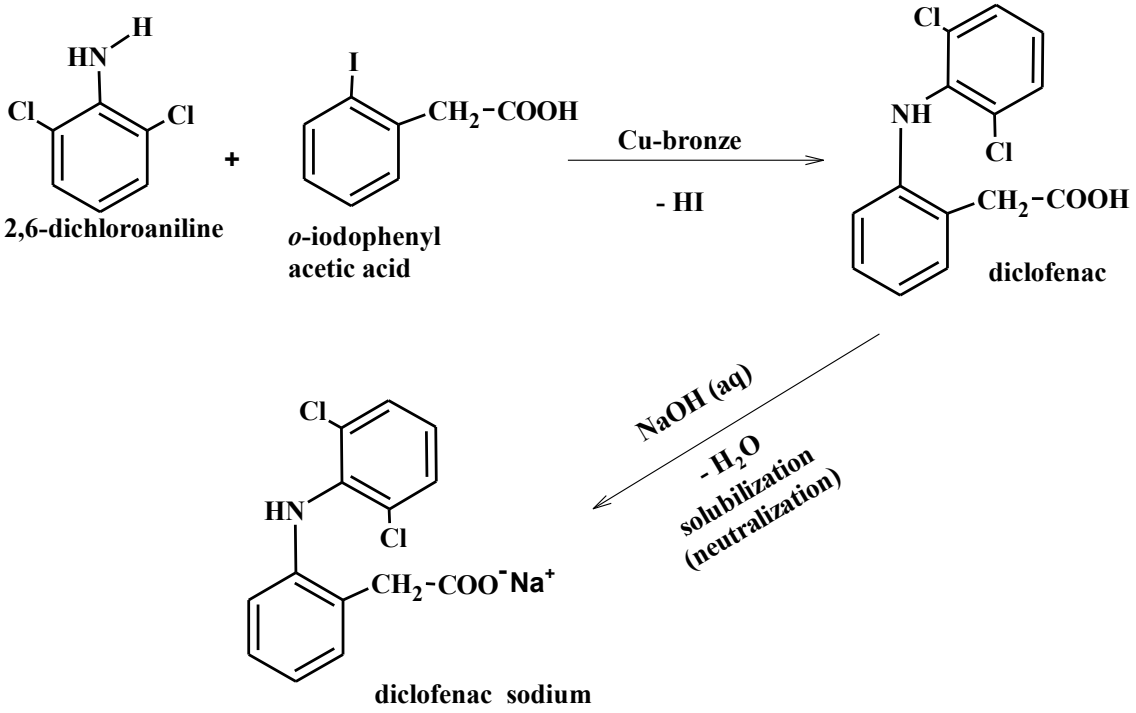
4- Diclofenac sodium

- **Structure:**

Sodium {2-[(2,6- dichlorophenyl)amino]phenyl}acetate



- **Action: antipyretic analgesic**
- **Synthesis:**

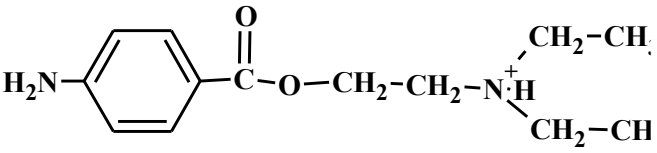


5- Procaine HCl

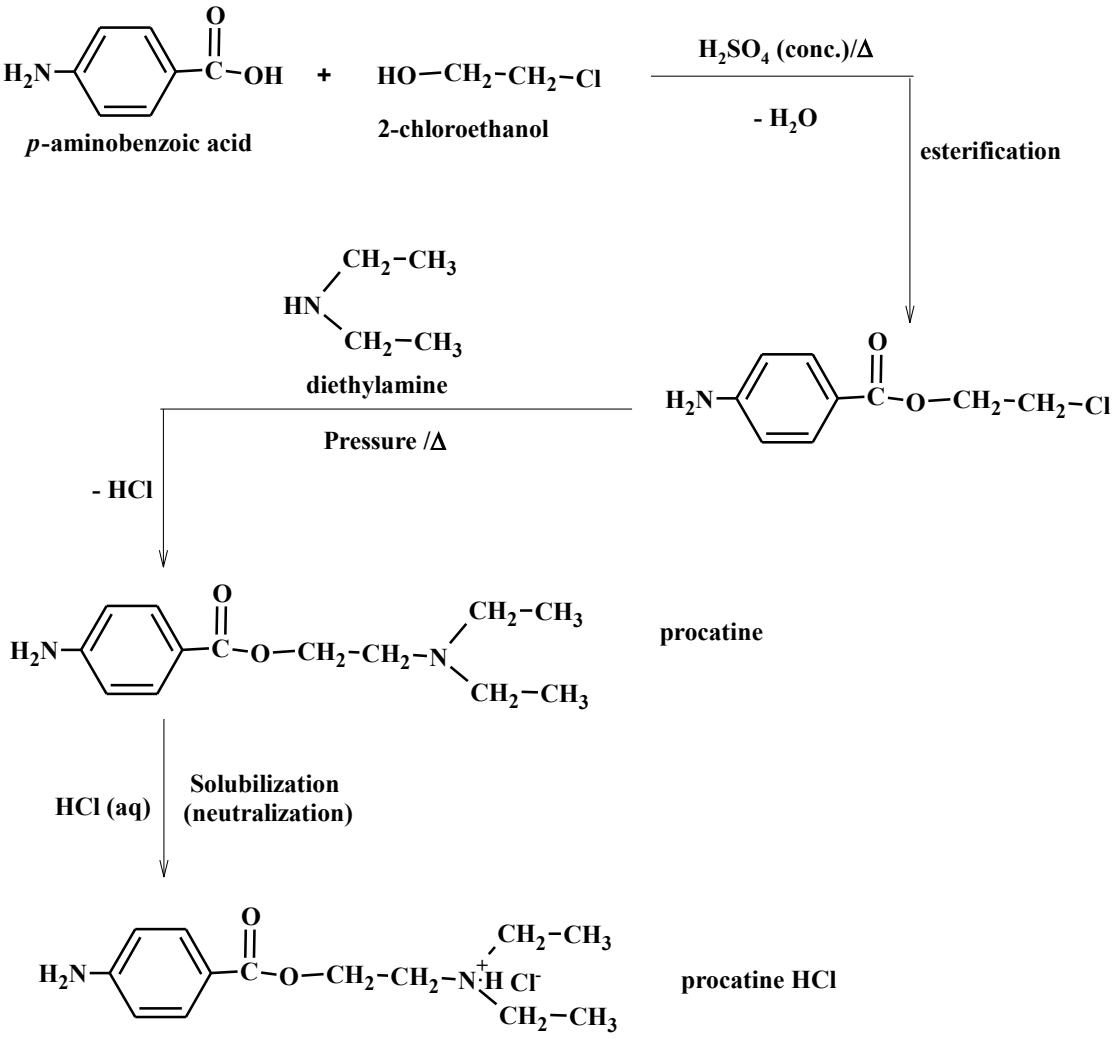
- **Structure:**

Procaine hydrochloride

2-(diethylamino)ethyl 4-aminobenzoate HCl



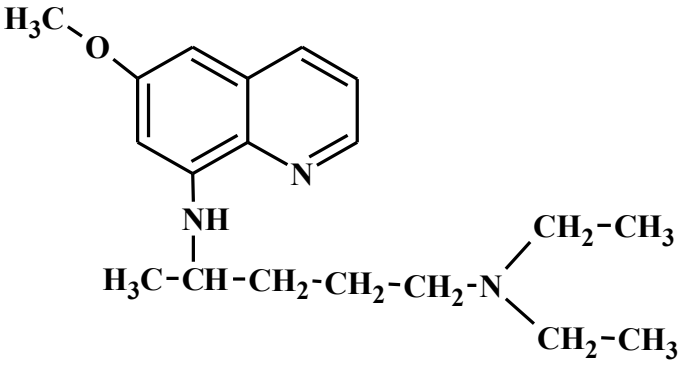
- **Action: local anesthetic**
- **Synthesis:**



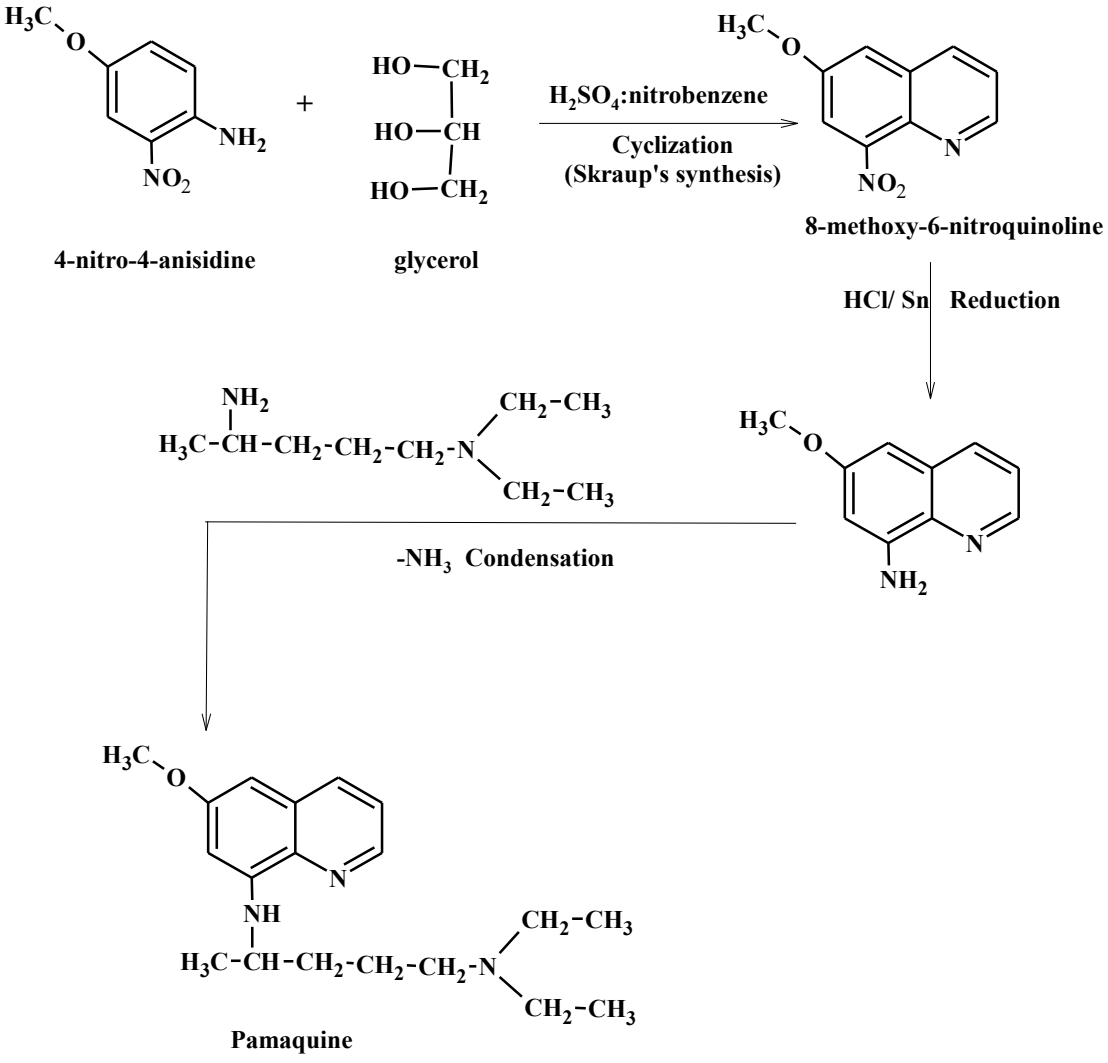
6- Pamaquine

- **Structure:**

Quinolone derivative

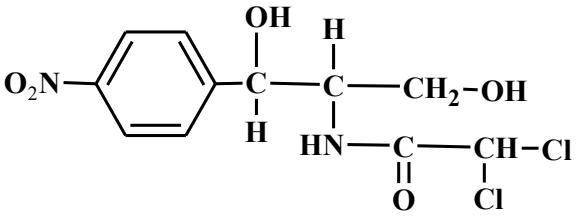


- **Action: antimalarial**
- **Synthesis:**

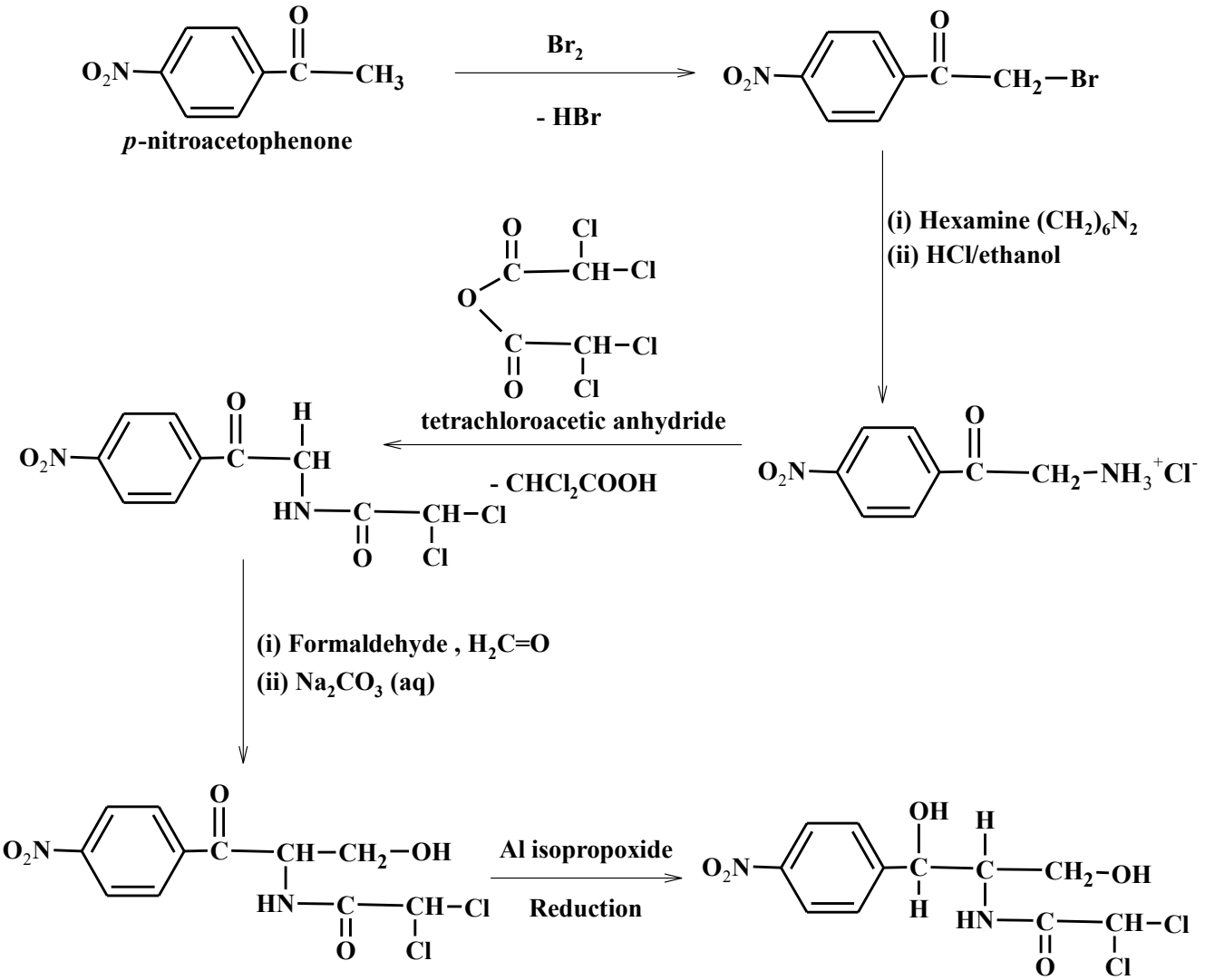


7- Chloramphenicol

- **Structure:**

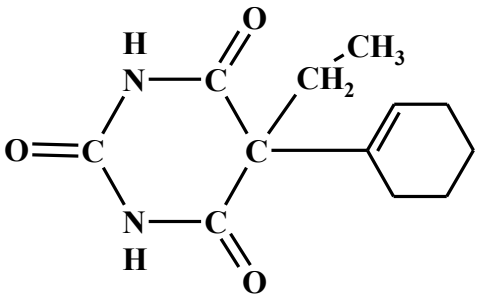


- **Action: antibiotic**
- **Synthesis:**

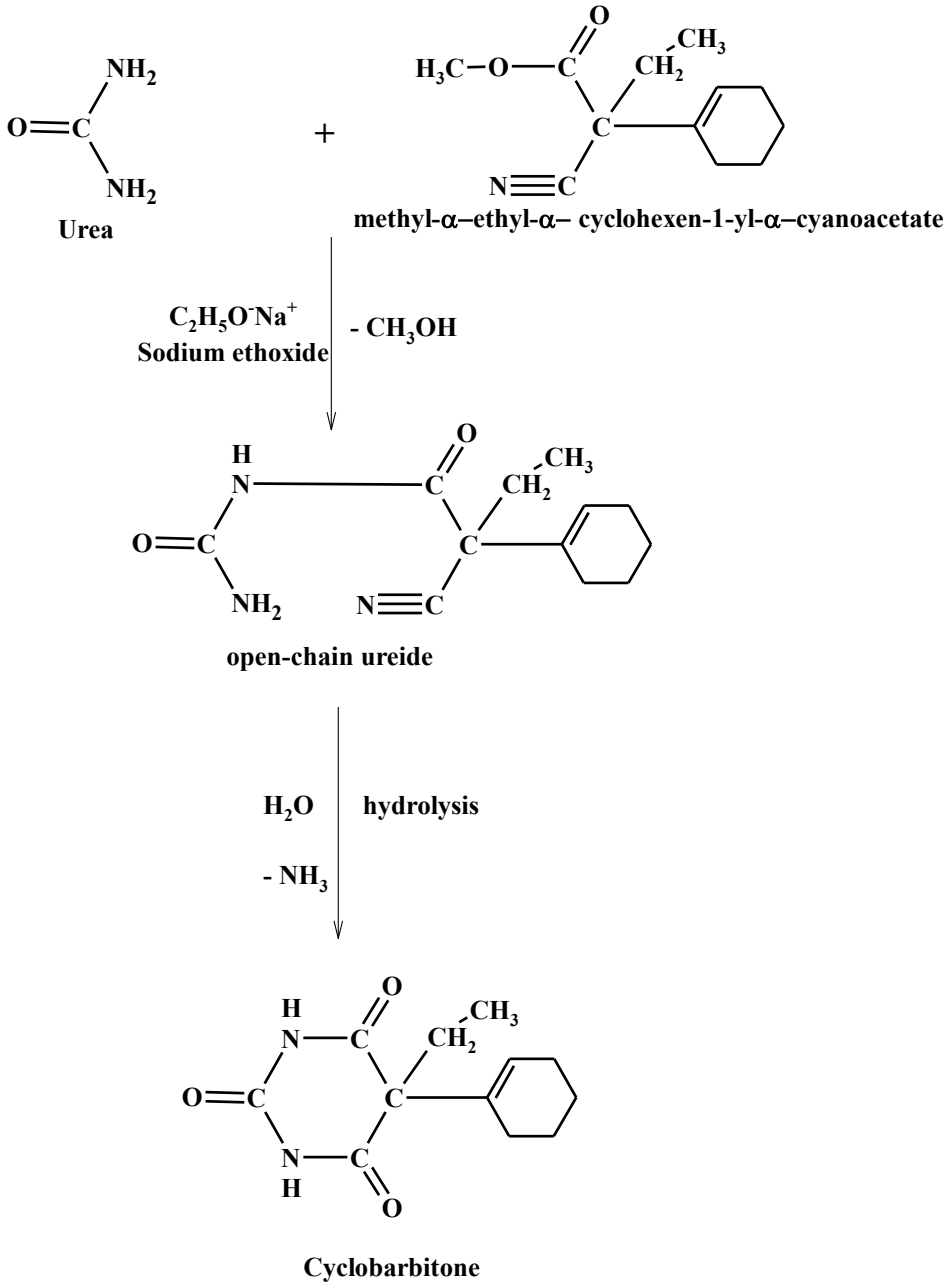


8- Cyclobarbital (cyclobarbitone)

- **Structure:**



- **Action: hypnotic**
- **Synthesis:**



- **الوحدة الخامسة: توزيع وبقاء الدواء و حل المشاكل الأيضية Drug distribution and survival and solving pharmacodynamics problems**

المركب الذي يظهر أفضل ارتباط مع المستقبل أو الإنزيم المستهدف لا يعني بالضرورة انه الدواء الأفضل الذي يمكن استخدامه في العلاج. فهناك متغيرات أخرى يجب ان تؤخذ بعين الاعتبار قبل اتخاذ القرار فالدواء يجب ان يكون مستقرا أو ثابتا بحد كافي لكي يبقى لمدة ما في الجسم عوضا عن اتخاذه مسارات متغيرة وسريعة في الدورة الدموية . كما يجب على الدواء ان يظهر قدرة اختراقية لحواجز الجسم عوضا من حيوده عن المكان المستهدف.

على سبيل المثال, عند اخذ قرص من دواء عن طريق الفم لابد أولا ان يذوب القرص في محلول مائي ويبقى الدواء محتفظا بتركيبة كما هو دون تغيير تحت التأثير الوسط الحامضي لعصارة المعدة . بعد ذلك يمكن ان يمتص الدواء عبر القناة الهضمية إلى الدم . ومن أجل ان يحدث ذلك يجب على الدواء ان يخترق حواجز الجسم المتمثلة بالأغشية الخلوية. على سبيل المثال, الدواء محب للدهن (lipophilic) سوف يمتص من خلال الأنسجة الدهنية. وإذا كان الدواء أنيونا (anion) فإنه سوف يرتبط ببروتين البلازما. أما أذا كان كاتيونيا (cation) فإنه سوف يرتبط بالأحماض النووية. كما يجب تفادي الإخراج السريع للدواء من الجسم عبر الكلى أو القناة الصفراوية . فإذا كان الدماغ هو المكان المستهدف للدواء فعلى الدواء ان يعبر الحاجز الدموي الدماغي (blood- brain barrier).. وهكذا.

لذا قبل وصول الدواء الى الموقع المستهدف من اجل الارتباط بالمستقبل او الإنزيم يكون قد مر ذلك الدواء بمراحل وتغييرات عديدة. هذه المشاكل يمكن بسهولة تفاديها بإعطاء الدواء عن طريق الحقن الوريدي أو العضلي .

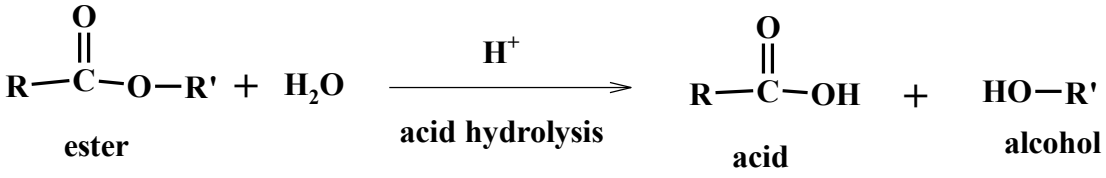
لكن كما نعلم بان معظم المرضى يفضلون تناول الأدوية عن طريق الفم لذلك يهدف مصممون الأدوية قدر الإمكان التوصل الى صورة صيدلانية تحقق ذلك ومع ذلك لا تزال هنالك تحديات لا نجاح هذه العمل منها ما يلي :

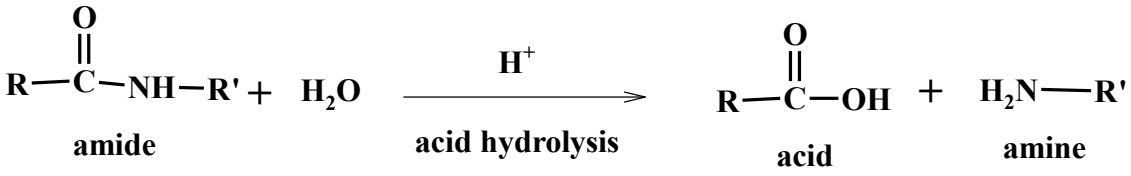
(أ) يجب ان يكون الدواء ثابت كيميائيا - لا يتفكك بفعل العصارة والأحماض المعدية.
(ب) يجب ان يكون الدواء ايضا ثابت أيضيا بحيث يحافظ على خواصه التركيبية دون تغيير تحت تأثير الأنزيمات المحللة الموجودة في الجهاز الهضمي والكبد والدم.
(ج)يجب ان يظهر الدواء توازنا مناسب بخاصيته الهيدروفوبية و الهيدروفيلية.

وهنا سوف نحاول توضيح هذه التحديات وبشكل مختصر.

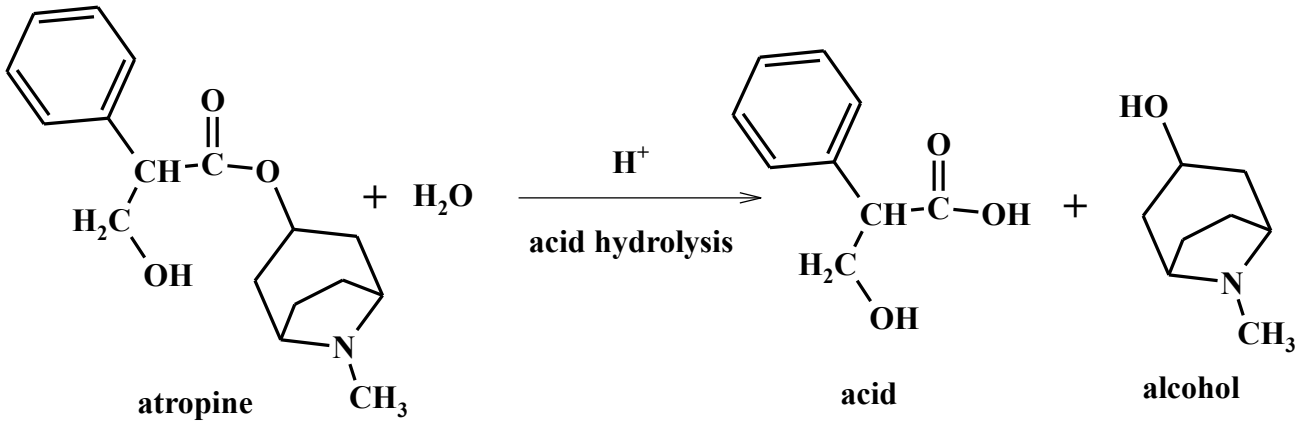
اولاً : الثبات الكيميائي (Chemical stability):

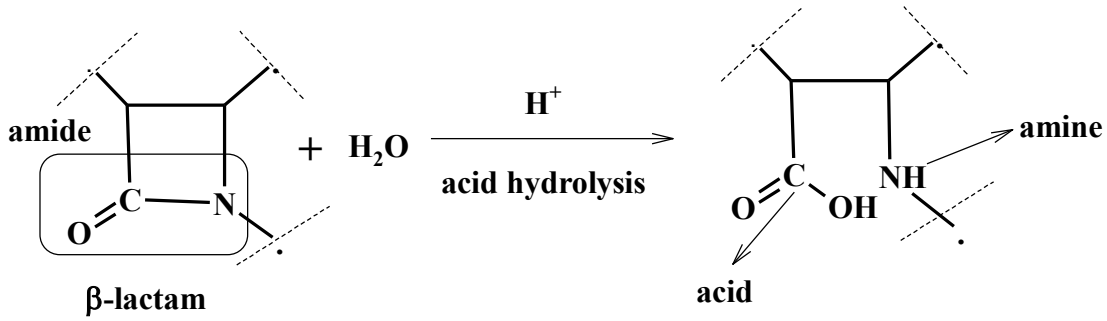
هنالك العديد من الأدوية الأكثر استخداما حتى يومنا هذا تحوي في تركيبها مجموعات وظيفية قابلة للأنحلال الكيميائي مثل مجموعة الاستر (-COO–) ومجموعة الاميد (-CON–) التي تخضع بسهولة الى التحلل المائي في وسط حامضي الذي يحدث بفعل حموضة العصارة المعدية:



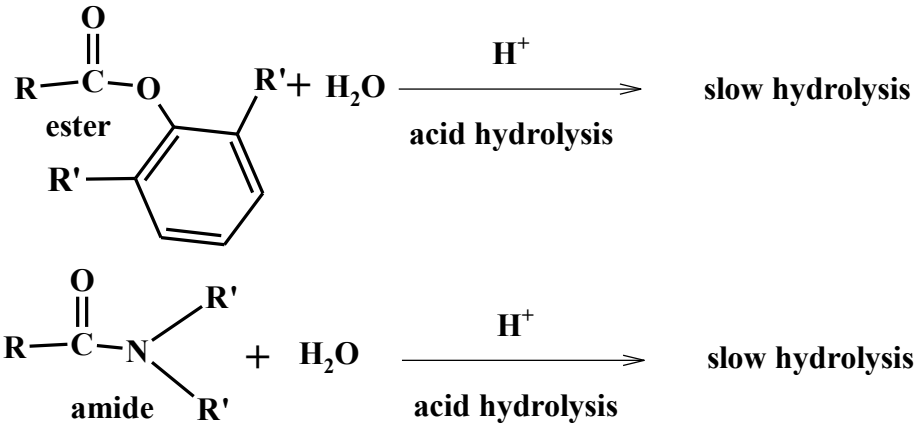


ومن أمثلة هذه الأدوية المسكنات من نوع (cholinergics) مثل atropine و كذلك البنسلينات penicillin و التي تحتوي على حلقة بيتا لكتم β – Lactam



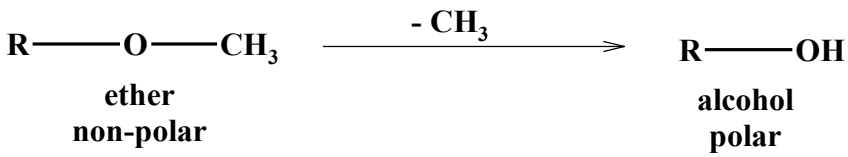


ويمكن الحد من مشاكل التحلل المائي لمثل هذه الأدوية بإعطاء الدواء عن طريق الحقن عوضا عن الفم لتفادي تأثير حموضة المعدة. بالإضافة إلى ان هنالك استراتيجيات أخرى يتم من خلالها إدخال بعض المجموعات الحاجبة (masking groups) لتشكيل إعاقة فراغية حول مجموعة الاستر أو الاميد و بالتالي تقليل معدل التحلل المائي, مثل إدخال مجموعات ألكيل كبيرة او حلقات أروماتية (Bulky groups).



ثانيا : الثبات الأيضي (Metabolic stability):

الأدوية عبارة عن مواد اجنبية أو غريبة – "زينوبيوتك " (xenobiotics), حين دخولها الجسم تقوم بعض الإنزيمات غير المتخصصة وخاصة الموجودة في الكبد على إدخال مجموعات وظيفية قطبية إلى التركيب البنائي لمعظم هذه الأدوية. فعند دخول هذه المجموعات القطبية في تركيب الدواء يتحول هذا الدواء الى ناتج ايضي (metabolite) يمتلك قطبية عالية وقابل للذوبان في الماء ومن ثم يصبح من السهل إخراجه عن طريق الكلى. هنالك أيضا مجموعة من الأنزيمات غير المتخصصة ينتج عنها مجموعات قطبية, مثل إزالة مجموعة الميثيل من الايثرات وتكوين مجموعة هيدروكسيل قطبية :



مثل هذه النواتج الايضية تعد اكثر قطبية ويمكن اخراجها بفاعلية من الجسم. و تقسم التفاعلات الايضية الي صنفين :

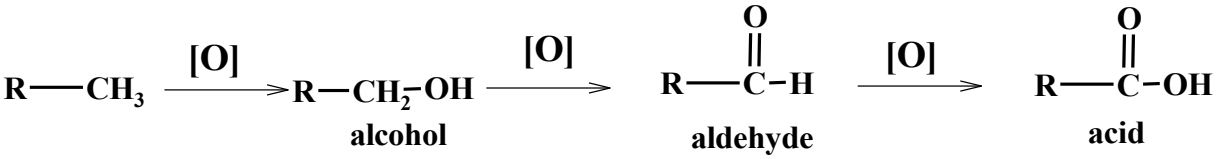
(1) تفاعلات ايضية من الطور الأول (Phase- I metabolic reactions):

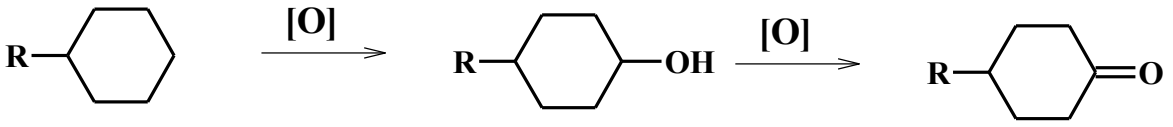
وهذا التفاعلات تحدث بخطوة واحدة أساسية ومن أنواعها ما يلي :

(أ) تفاعلات الأكسدة (Oxidation reactions):

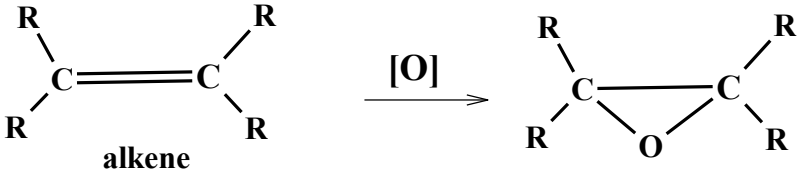
وتحفز هذه التفاعلات بواسطة الانزيمات المؤكسدة في وجود cytochrome P -450 وهنالك طرق عدة للأكسدة منها:

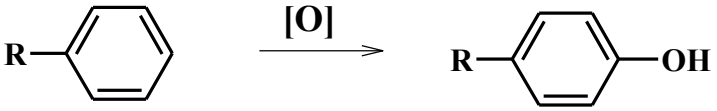
i. أكسدة مجاميع الاكيل (Oxidation of alkyl groups):





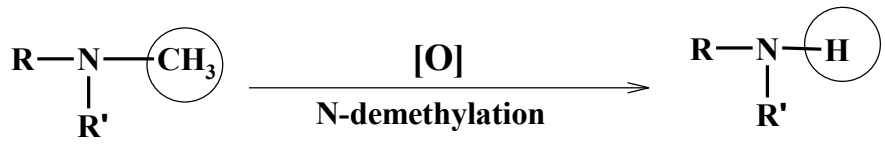
ii. أكسدة الالكينات والحلقات الأروماتية (Oxidation of alkenes and aromatic rings):





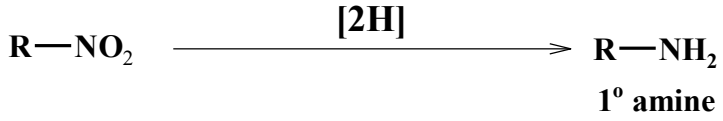
iii. أكسدة مجاميع الألكيل-N (إزالة مجاميع الألكيل المتصلة بذرة النتروجين) Oxidation of N – alkyl group (N-dealkylation):

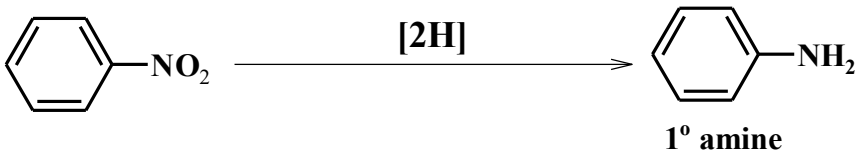
و هنا يتم ازالة مجاميع الألكيل الصغيرة مثل مجموعة الميثيل المتصلة بذرة النتروجين. و من أشهر الانزيمات الكبدية التي تعمل على هذا النوع من الاكسدة هو انزيم الـ N-demethylase.



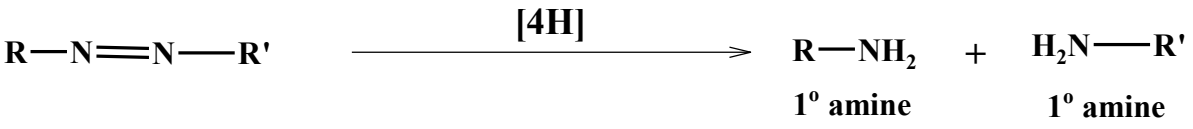
(ب) تفاعلات الاختزال (Reduction reactions):

i. اختزال مجموعة النيترو (Reduction of nitro group):

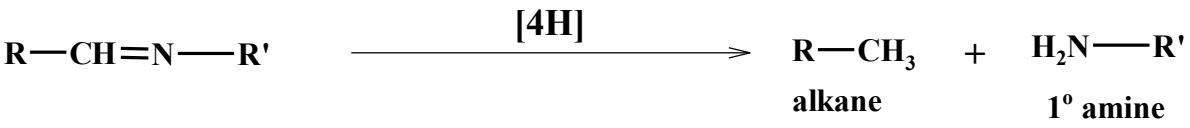




ii. اختزال مجموعة الأزو (Reduction of azo group):

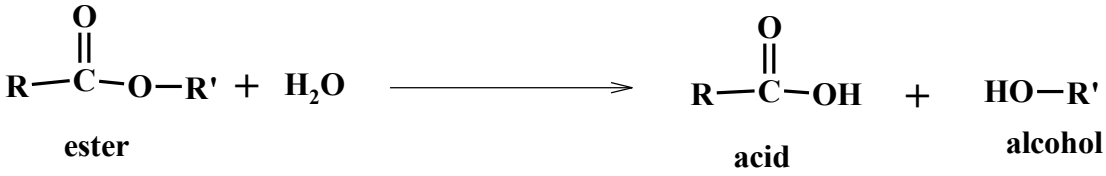


iii. اختزال مجموعة الايمين (Reduction of imine group):

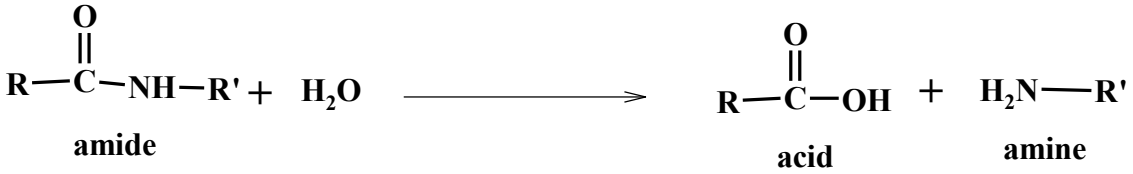


(ج) التحلل المائي (Hydrolysis):

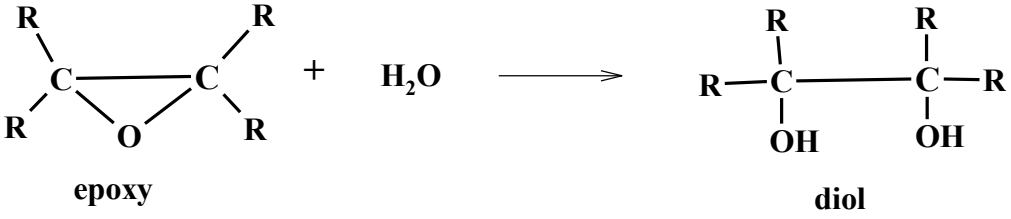
i. التحلل المائي للاسترات (Hydrolysis of esters):



ii. التحلل المائي للاميدات (Hydrolysis of amides):



iii. التحلل المائي للايبوكسي (Hydrolysis of epoxy):



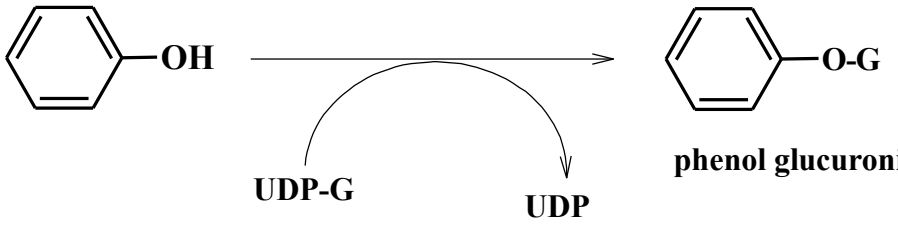
(2) تفاعلات أيضية من الطور الثاني (Phase- II metabolic reactions):

هـذه التفـاعلات تـتم بعـدة خطـوات متتاليـة تعقـب تفـاعلات الطـور الاول وتمثـل هـذه التفـاعلات اقتـران جزئـي قطبي بموقع قطبي مناسب موجود في تركيب الدواء.

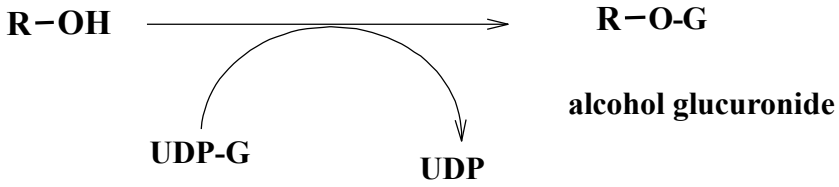
(أ) تفاعلات الاقتران مع UDP –G "يوراسيدين داي فوسفات - جلوكوز"

Reactions with UDP-G " uracidine diphosphate – glucose"

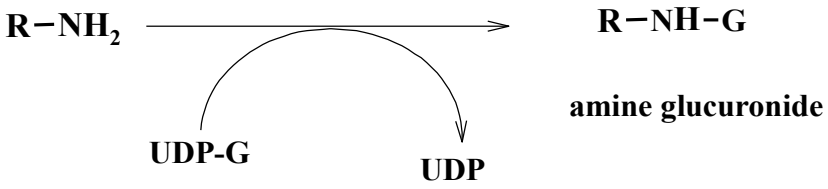
i. تفاعلات الفينولات (Reactions of phenols with UDP- G):



ii. تفاعلات الكحولات (Reactions of alcohols with UDP- G):



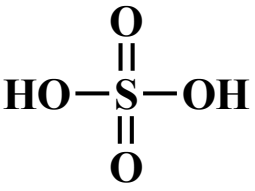
iii. تفاعلات الامينات (Reactions of amines with UDP –G):



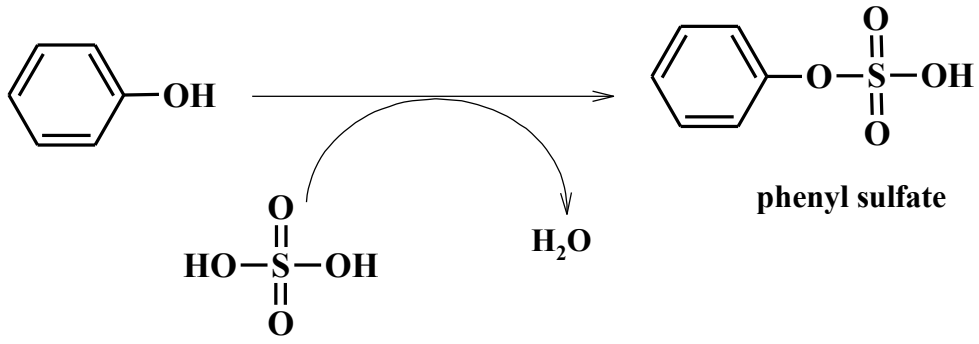
هذا التفاعل يصلح فقط مع الامينات الاولية و الثانوية و لا يحدث تفاعل مع الامينات الثالثية لعدم وجود هيدروجين على ذرة النتروجين.

(ب) تفاعلات الاقتران مع الكبريتات (Reactions with sulfate):

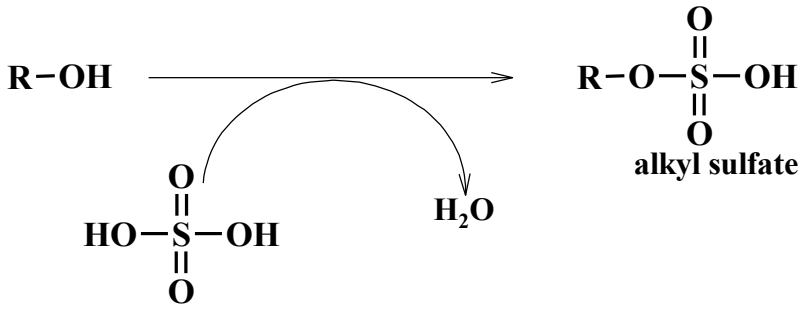
Sulfuric acid = H_2SO_4 =



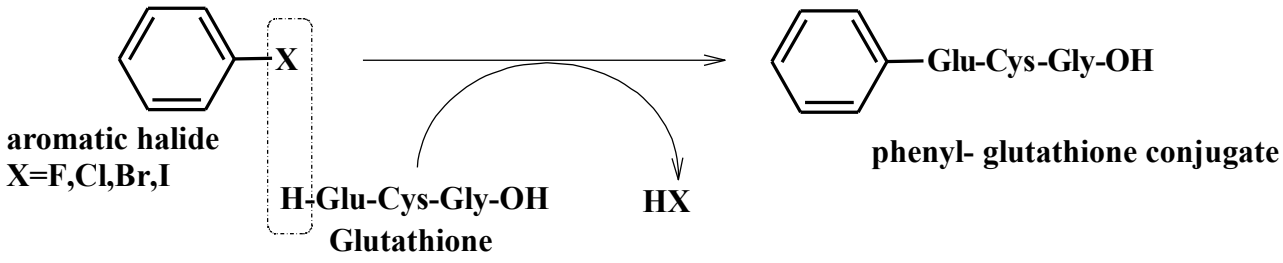
i. تفاعلات الفينولات (Reactions of phenols with sulfate):



ii. تفاعلات الكحولات (Reactions of alcohols with sulfate):

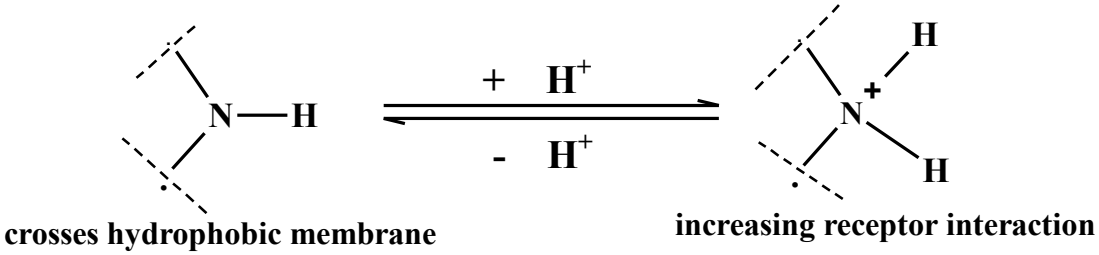


(ج) تفاعلات الهاليدات الأروماتية مع الجلوتاثيون (Reactions of aromatic halides with glutathione)



ثالثا : الاتزان الهيدروفيلي – الهيدروفوبي (Hydrophilic- hydrophobic balance):

من جانب يجب ان يكون الدواء هيدروفوبي نوعا ما في خاصية لكي يتمكن من عبور الأغشية الخلوية ذات الطبيعة الهيدروفوبية. أيضا ومن جانب أخر يجب ان يمتلك الدواء درجة معينة من الخاصية الهيدروفيلية بحيث يحوي مجموعة أيونية قادرة على ربط الدواء بالمستقبل المستهدف.

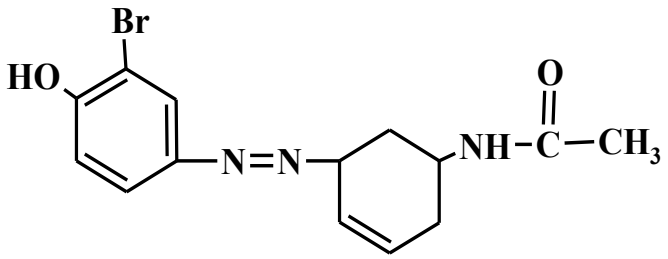


يزيد ميل الدواء لعبور الاغشية الدهنية يزداد ميل الدواء للارتباط بالمستقبل

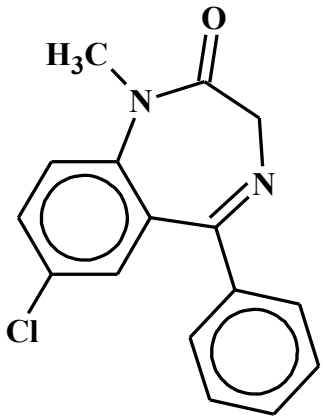
وكذلك الهيدروفوبية العالية او الهيدروفيلية العالية قد تؤدي ايضا الى مشاكل. فمثلا, الدرجة العالية من الهيدروفوبية للدواء قد تؤدي الي تخزين الدواء وقت اطول في النسيج الدهني كما في حالة غازات التخدير. نظرا لأنها تذوب في الدهن قد يؤدي ذلك الي تأخير انعاش المريض بعد العملية الجراحية او قد يتوفى المريض. ام الدرجة العالية من الهيدروفيلية للدواء قد تؤدي الي زيادة معدل اخراج الدواء من الجسم فيقلل من فرصة ارتباطه بالمستقبل, لذلك هنالك تحدي كبير يواجه مصممو الادوية. فقد وجد أن الأدوية الاكثر فاعلية هي التي تمتلك ثابت تفكك حمضي pKa يتراوح بين 6-8 , حيت يكون عنده الدواء متأينا جزئيا عند القيمة الطبيعية لـ pH الدم والذي يمكن ان يوازن بين الصورة الايونية وغير الايونية للدواء وتسمح له في نفس الوقت عبور الأغشية الخلوية في صورة غير ايونية والارتباط بالمستقبل بصورة ايونية.

Exercise : Suggest the most probable metabolites that may be produced by phase- I and phase -II metabolic reactions for each of the following drugs:

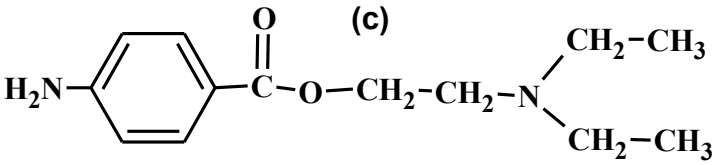
(a)



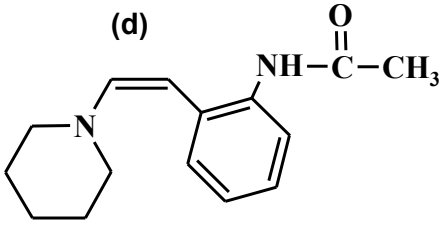
(b)



(c)

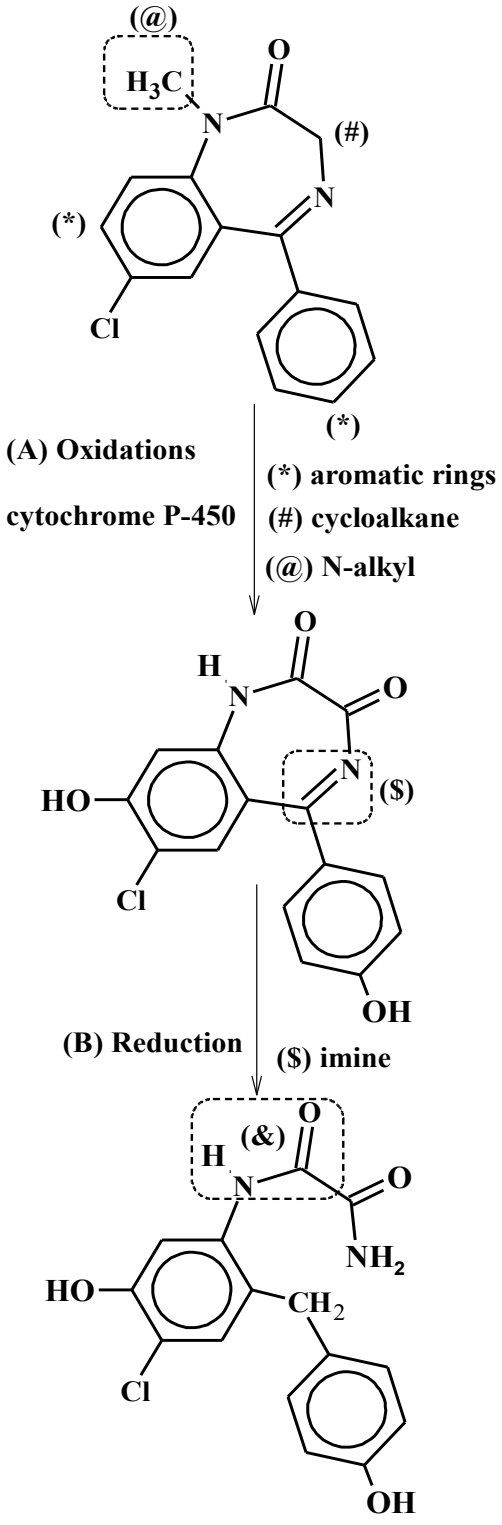


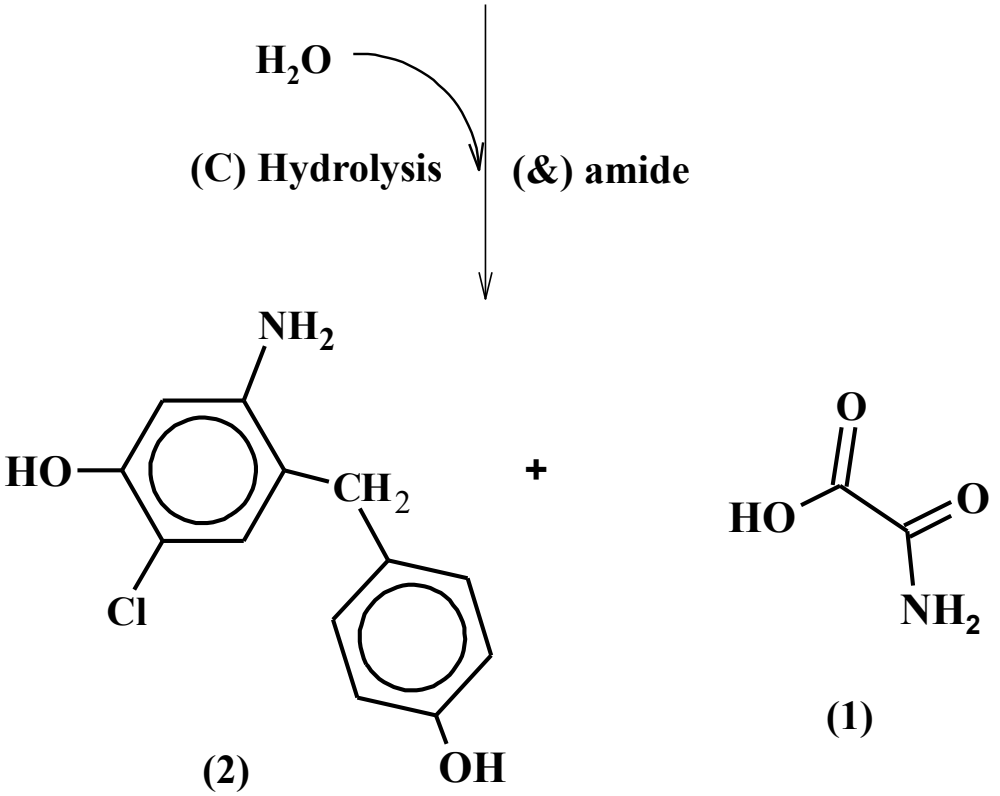
(d)



يمكن حل الفقرة (b) كنموذج شامل لمعظم التفاعلات الايضية من الطورين الاول و الثاني التي تم استعراضها سابقا. و في البداية سيتم اخضاع التركيب لتفاعلات الطور الاول حتى الوصول الى نواتج الايض الأولية (primary metabolites). بعد ذلك سوف يتم اخضاع نواتج الايض الأولية لتفاعلات الطور الثاني للحصول على نواتج الايض الثانوية (secondary metabolites).

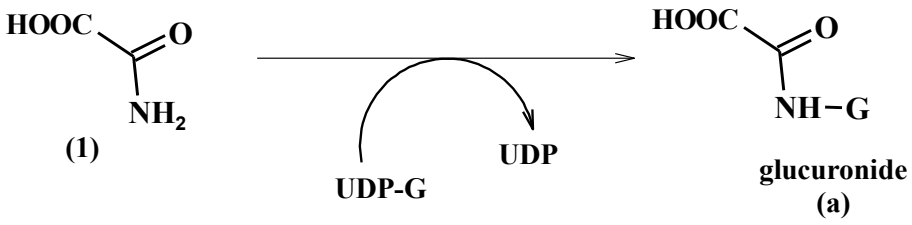
(1) Phase-I reactions

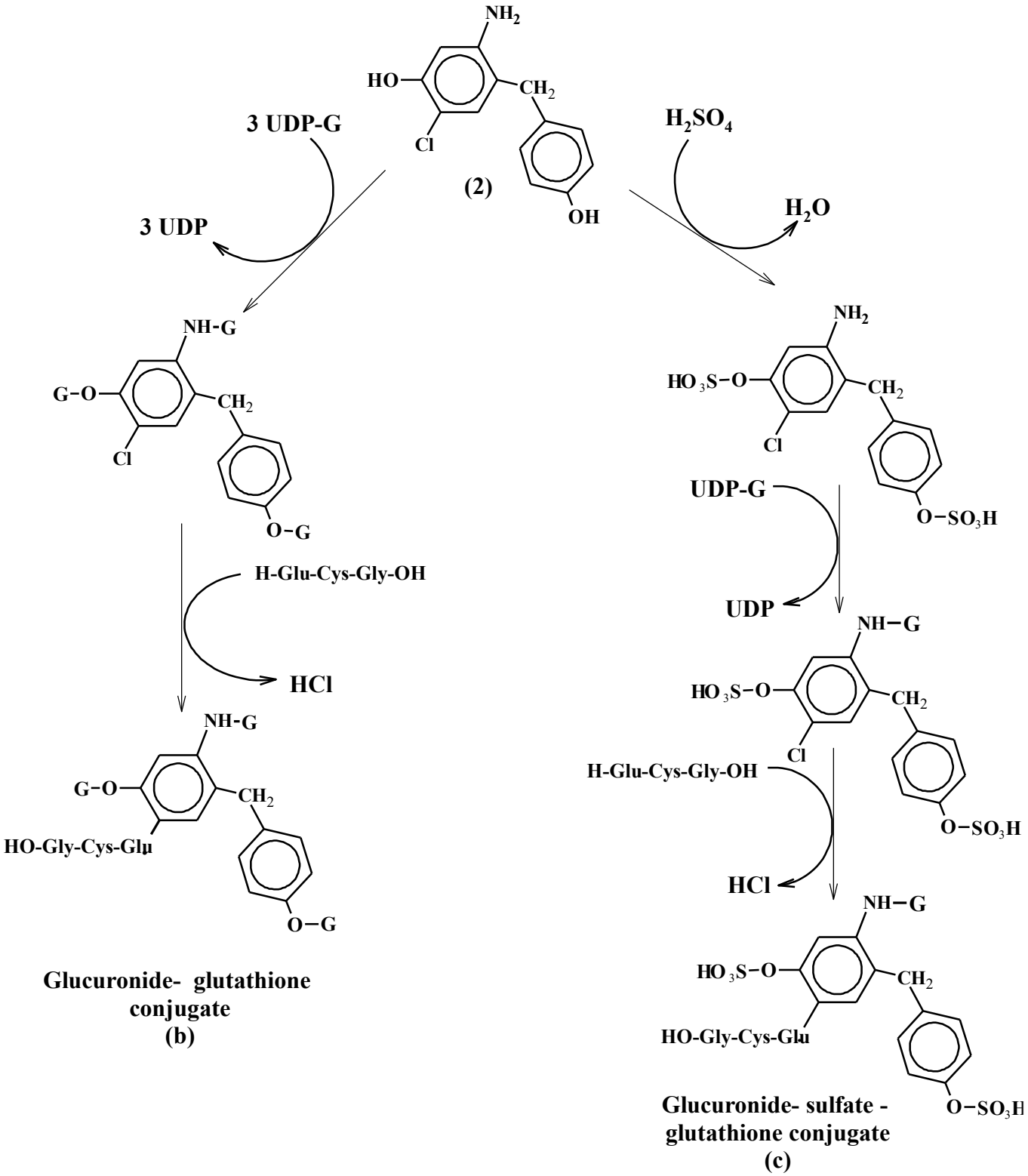




Therefore, two primary metabolites (1 and 2) can be produced by phase-I reactions.

(2) Phase-II reactions:





Glucuronide- glutathione conjugate (b)

Glucuronide- sulfate - glutathione conjugate (c)

It can be concluded that three secondary metabolites (a, b and c) can be produced by phase-II reactions.

- **التصميم الدوائى لحل مشاكل الحركية الدوائية :**

Drug design for pharmacokinetic problems

يهدف التصميم الدوائي أيضاً إلى حل مشكلة أو أكثر من المشاكل التي قد تؤدي إلى انخفاض فعالية الدواء بسبب التغييرات الكيميائية أو العمليات الأيضية والتي تسرع من عملية اخراج الدواء من الجسم.

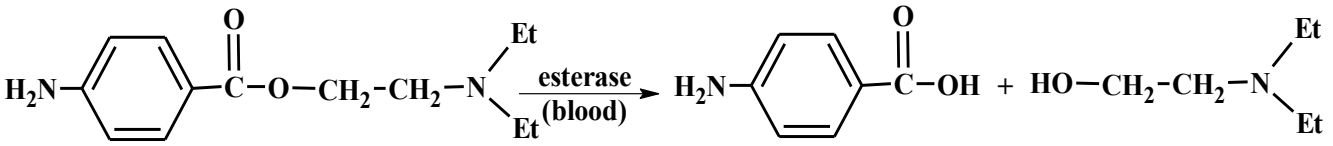
وهنالك العديد من الاستراتيجيات والطرق التي يمكن توصيفها لحل المشاكل الناتجة من الحركية الدوائية ومنها ما يلي:

1- تغيير المستقبلات Variation of Substituent

هذا الموضوع قد تم التطرق إليه سابقا

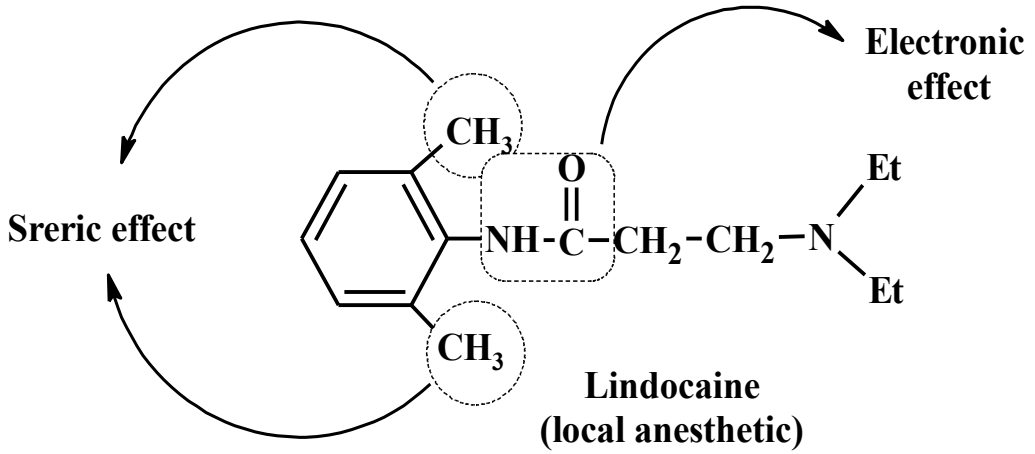
2- التحويرات الفراغية والالكترونية Stereo – electronic modifications

إجراء بعض التحويرات الفراغية والالكترونية في تركيب الدواء قد تجعل الدواء أكثر ثباتاً مقابل التغيرات الكيميائية والعمليات الايضية . على سبيل المثال , البروكائين (procaine) يعتبر مخدر موضعي ممتاز, لكنه يتم إخراجه من الجسم سريعا نتيجة لتحلل مجموعة الاستر بفعل أيضا الدواء بالأنزيمات المحللة (hydrolyses).



Procaine

ويمكن إجراء تحوير الكتروني وفراغي في تركيب البروكايين لتفادي مثل هذه المشكلة الايضية التي تقلل من فترة عمر الدواء في الجسم , كما هو ملاحظ في تركيب الليندوكايين (Lindocaine) والذي يعتبر مثال للتحوير الفراغي . والالكتروني في البروكايين. فتغيير أو استبدال مجموعة الأستر بمجموعة الاميد الأقل نشاطا لتحلل المائي يمثل تحوير إلكتروني (Electronic effect).

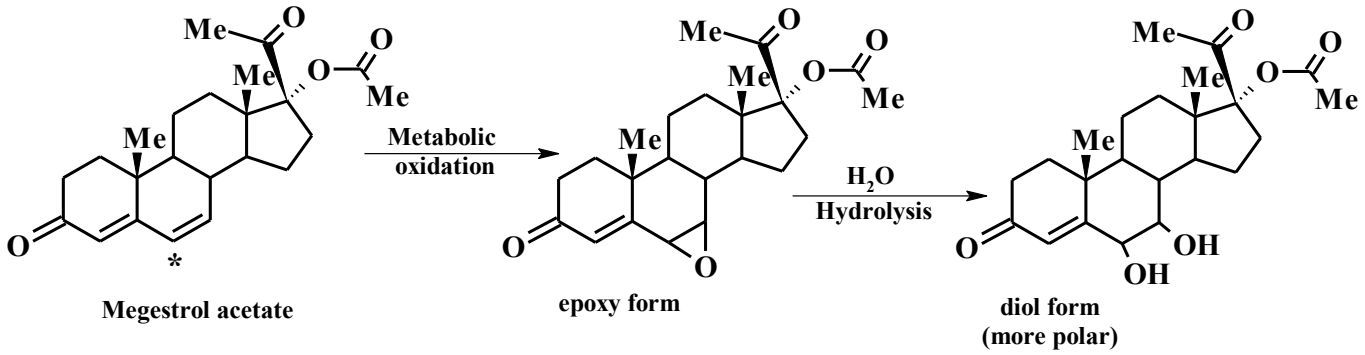


بالإضافة إلى إدخال مجموعة مثيل عند الموضع اورثو (ortho) بالنسبة لمجموعة الأميد سوف يعمل على الحجب الفراغي لمجموعة الاميد أو الرابطة الاميدية من الارتباط بالإنزيم المحلل وهذا يمثل تحوير فراغي (steric effect).

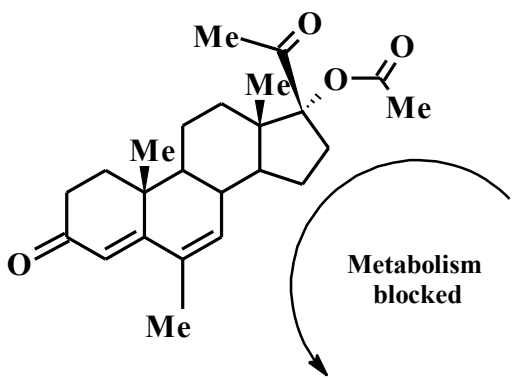
3- إدخال مجاميع حاجبة للأيض Metabolic blockers

بعض الأدوية تخضع لعملية ايضية في موقع معين في تركيبها البنائي مما يؤدي الي انخفاض فعالية الدواء أو تقلل من فترة عمره في الجسم. وفي هذه الحالة يمكن إدخال مجموعة كيمائية تعمل على حجب هذا الموقع من عملية الايض .

علي سبيل المثال، خلات المجيسترول (Megestrol acetate) الذي يؤخذ عن طريقة الفم ويستخدم كمانع للحمل (contraceptive) أو لحالة فقدان الشهية (anorexia) أو الضعف الجسدي (cachexia) المصاحبة لسرطان الثدي او سرطان البروستات. يتعرض هذا الدواء ألي أكسدة ايضية عند الموقع (*) بسبب وجود الرابطة المزدوجة ليعطي مركب بمجموعتي هيدروكسيل (-OH) كحولية تزيد من قطبية المركب وبالتالي زيادة سرعة إخراج الدواء من الجسم.

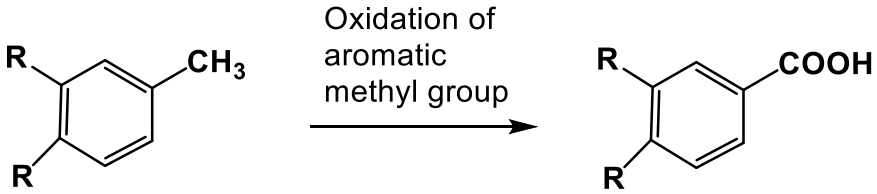


ويمكن حجب الربطة المزدوجة من الأكسدة الايضية وذلك بإدخال مجموعة حاجبة مثل مجموعة الميثيل (-Me) في الموقع (*) على الهيكل البنائي للمركب الدوائي وبالتالي يعيق الايض عند هذا الموقع ومن ثم يطيل من فترة عمر الدواء في الجسم .

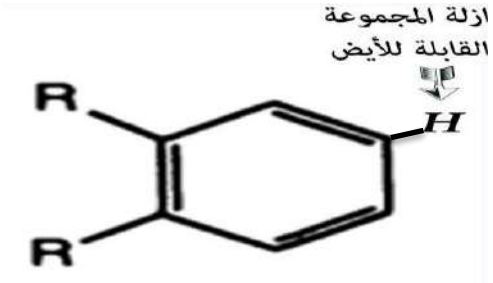


4- إزالة المجموعات القابلة للأيض Removal of susceptible metabolic groups

هنالك مجموعات قابلة للأيض بفاعلية قد تكون موجود على حلقة اروماتية أو حلقات أو سلاسل اليفاتية. وقد يكون نواتج ايضها مجموعات قطبية تزيد من سرعة إخراج الدواء من الجسم . فإذا كانت هذا المجموعات لا تلعب دور في عمل الدواء, فانه يمكن إزالة هذه المجموعات كليا إثناء تصميم الدواء. علي سبيل المثال مجموعة الميثيل (CH_3) على الحلقة الاروماتية تتأكسد بفعل إنزيم الكربوكسيليز (carboxylase) الى مجموعة الكربوكسيل (-COOH) القطبية والتي تزيد من سرعة إخراج الدواء من الجسم.

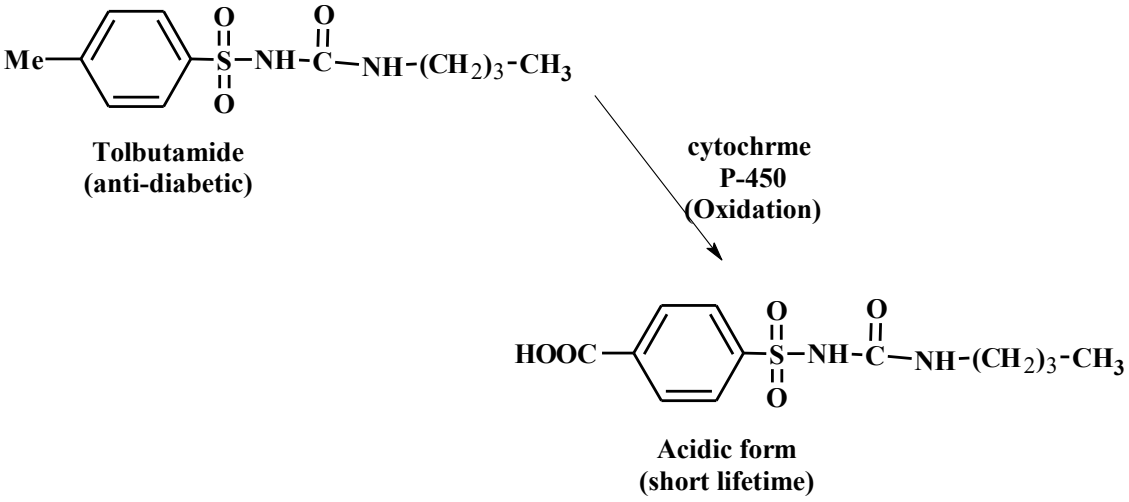


في هذه الحالة يمكن إزالة مجموعة الميثيل هذه طالما وليس لها دور في عمل الدواء. وبالتالي يمكن تفادي هذه المشكلة الناتجة من هذه الحركية الدوائية.

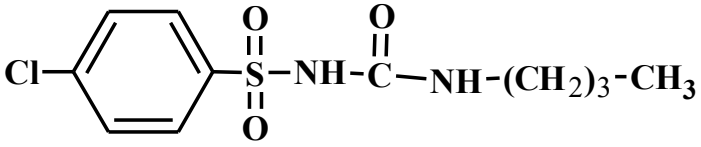


5- استبدال المجموعة القابلة للأيض Substitution of susceptible metabolic groups

الإستراتيجية البديلة لتفادي المجموعة القابلة للأيض هو استبدالها بمجموعة خاملة لا تتأثر بعملية الايض على سبيل المثال, مجموعة الميثيل المتصلة في الحلقة الاروماتية بالموقع بارا (para) في التولبيوتاميد (Tolbutamide) المستخدم في علاج مرض السكر, تتعرض إلى أكسدة بفعل التفاعلات الايضية من النوع الأول في الكبد. وينتج عنها مجموعة كربوكسيل حامضية أكثر قطبية و التي تزيد من سرعة إخراج الدواء، وبالتالي تقلل من فترة عمر الدواء.



ومن أجل إطالة عمر الدواء تستبدل مجموعة الميثيل بذرة كلور التي تعتبر خاملة مقابل هذه الأكسدة الأيضية , كما هو ملاحظ في الكلوربروباميد chlorpropamide والذي يمثل صورة محسنة للتولبيوتاميد.

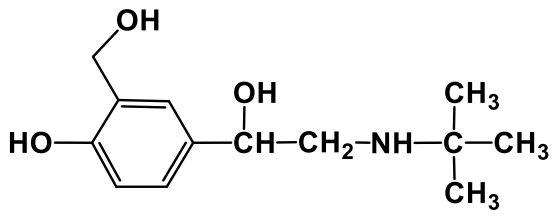


Chlorpropamide
(longer lifetime)

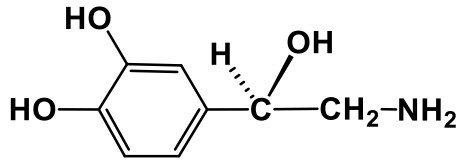
6- إزاحة المجموعات القابلة للأيض Displacement of susceptible metabolic groups

بفرض ان وجود المجموعة القابلة للأيض مهم جدا بعمل الدواء وإظهار النشاط البيولوجي نظرا لأنها تعتبر مجموعة ارتباط للدواء بالمستقبل او الإنزيم ,بحيث لا يمكن إزالتها او استبدالها بمجموعة خاملة. في هذه الحالة, ماذا يمكن فعله لحماية هذه المجموعة من عملية الأيض ونحافظ عليها في نفس الوقت لإظهار نشاط الدواء؟ هنالك حلان ممكنان لهذ المشكلة: الحل الأول يكون بإجراء حجب مؤقت للمجموعة القابلة للأيض عن طريق استخدام إستراتيجية الدواء المساعد (prodrug). وهذا ما سوف يتم مناقشة لاحقا. والحل الثاني من خلال إزاحة المجموعة المعرضة للهجوم الأيضي عن الموقع التي قد تتأثر عنده المجموعة بالأنزيم الأيضي وقد أستخدم الحل الثاني في تطوير دواء السالبيوتامول (Sulbutamol) - الدواء الأكثر نجاحاً منذ عام 1969م في علاج الربو (Asthma) والذي يعتبر من المشابهات التركيبية للناقل العصبي النورادرنالين (Noradrenaline).

- **تركيب فينولي (phenolic structure) :**
  وجود مجموعة (OH-) فينولية واحدة
  وجود مجموعة بيوتيل ثالثة ($-CMe_3$) *tert* – butyl
  متصلة بمجموعة الأمين الثانوية (2^o amine)



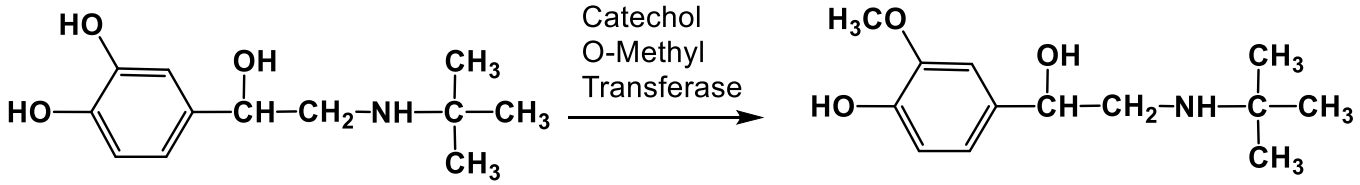
SALBUTAMOL



NORADRENALINE

- تركيب كاتيكولي (Catecholic structure)
وجود مجموعة (OH-) فينولية على الموضع اورثو
وجود مجموعة امين أولية (1° amin)

التركيب الكاتيكولي للنورادرنالين يحتوي على مجموعتي هيدروكسيل (OH-) فينولية على الموضعي اورثو في الحلقة الأروماتية. فأحد المشاكل التي تواجه استخدام النورادرنالين كدواء هو هذا التركيب الكاتيكولي, حيث يتعرض لعملية ايض ينتج عنها إدخال مجموعة ميثيل (Metabolic methylation) على أحد مجموعتي الـ OH بفعل أنزيم catechol –O – methyl transferase.



ونظرا لأن كلاً مجموعتي الـ OH الفينولية مهمة جداً في تكوين روابط هيدروجينية مع المستقبل , فإن إدخال مجموعة ميثيل على أحداهما سيؤدي إلى حجب جزئي لارتباط الدواء بالمستقبل وبالتالي يؤثر سلبا على فعالية الدواء ويجعل منه صورة ايثرية غير نشطة.

المركب (I) يمثل مشابه تركيبي للناقل العصبي النورادرنالين ويظهر نشاط مضاد للربو (Antiasthmatic activity)، لكن فترة عمره قصيرة بسبب ايضة السريع جداً وتحوله إلى صورة ايثر ميثيلي غير نشط (II) والشكل (5.1) يوضح كيف أن المشابه النورادرانالييني (I) يفقد نشاطه عند المستقبل بعد الإدخال الايضي لمجموعة الميثيل .

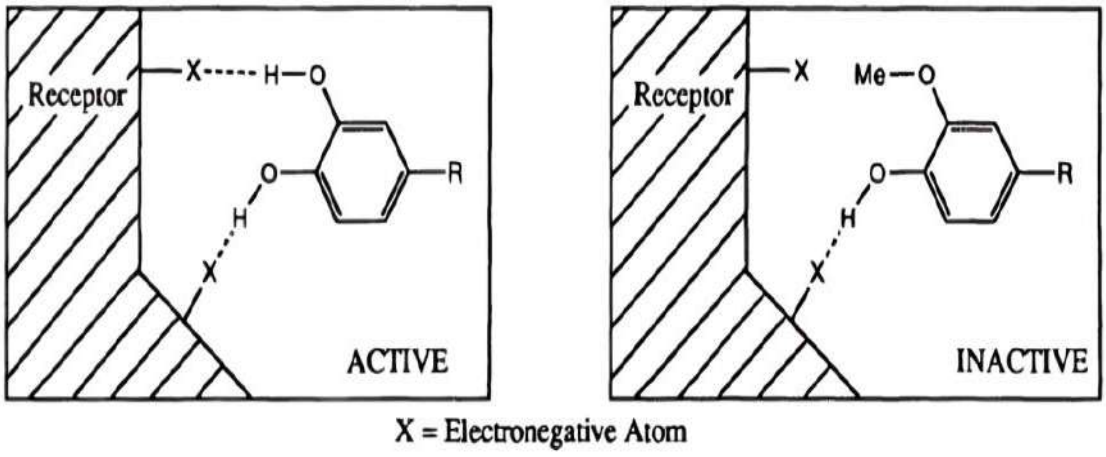


Figure 5.1: Metabolic methylation of a noradrenaline analogue.

فاستبدال (OH-) الفينولية بذرة، مثل (H or Cl) أو بمجموعة ميثيل (Me-) سوف يمنع ايض المركب، لكن في نفس الوقت سوف يمنع تكوين رابطة هيدروجينية مهمة مع المستقبل . إذا كيف تم حل هذه المشكلة ؟

الجواب على ذلك, كان بإزاحة مجموعة (OH-) الفينولية من الحلقة بذرة كربون واحدة (شكل 5.2)، أي أنها تحولت الى كحولية ونتيجة لهذه الإزاحة أصبحت مجموعة الـ OH في وضع مناسب وكافي لتكوين رابطة هيدروجينية مع المستقبل. وفي نفس الوقت يجعل إنزيم catechol O – methyl transferase غير قادرة على تميز المركب.

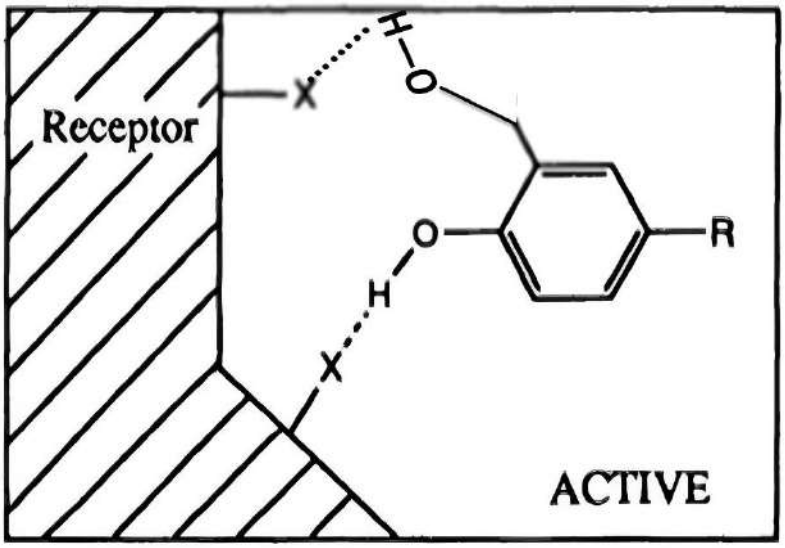


Figure 5.2: Binding of salbutamol to the receptor.

(7) الدواء المساعد Prodrug

الدواء المساعد هو مركب قد لا يكون له نشاط دوائي بنفسة لكنه يمكن أن يتحول بفعل أي تفاعل كيمائي أو تفاعل انزيمي إلى الدواء النشط .

قد كان لاستخدام الأدوية المساعدة دور كبير في حل مشاكل مستعصية متصلة بالتصميم الدوائي، مثل التحسس لبعض المجاميع الوظيفية وقلة النفاذية الغشائية للدواء وسمية الدواء وقصر فترة عمر الدواء.

(أ) أدوية مساعدة لتحسين نفاذية الغشاء الخلوي

Prodrugs to improve membrane permeability

قد اثبتت الأدوية المساعدة اهميتها في الحجب المؤقت للمجامع العضوية غير الملائمة وتعيق الدواء من عبور الغشاء الخلوي لكنها مهمة جدا في ارتباط الدواء بالمستقبل. على سبيل المثال، مجموعة الكربوكسيل الحامضية (COOH-) التي تعتبر مجموعة وظيفية مهمة في تركيب بعض الأدوية والتي قد تلعب دور كبير في عمل الدواء من خلال ارتباط الدواء بالمستقبل بقوى ربط أيونية أو روابط هيدروجينية أحيانا. لكن الحقيقة الهامة التي يجب ان نشير اليها هنا، هو أن مجموعة الكربوكسيل الحامضية قابلة للتأين (Ionizable) ($-COO^-H^+$). وهذا التأين قد

يمنع الدواء من عبور الحاجر الدهني للغشاء الخلوي بسبب قطبية المركب الدوائي الناجم عن هذا التأين. السؤال الذي يجب الإجابة عنه هنا، كيف يمكن حماية مجموعة الكربوكسيل من هذا التأين وزيادة نفاذيتها عبر الغشاء الخلوي؟ الجواب يكون من خلال تحويلها الى مجموعة استر غير قابل للتأين. فعملية الأسترة (Esterification) تحدث بفعل اتحاد مجموعة الكربوكسيل الحامضية مع كحول او فينول في وسط حامضي قوي.

$$\underset{\text{acid}}{\text{R-COOH}} + \underset{\text{alcohol}}{\text{R'-OH}} \rightarrow \underset{\text{ester}}{\text{R-COOR'}} + H_2O$$

فالاسترات الأقل قطبية يمكن بسهولة عبور الحاجز ألدهني للغشاء الخلوي. وعندما تصبح بعد ذلك في مجرى الدم سوف تخضع للتحلل المائي ليتكون الحمض من جديد بفعل أنزيم الاستريز (esterase) الموجود في الدم .

$$\underset{\text{ester (prodrug)}}{\text{R-COOR'}} + H_2O \rightarrow \text{R-COOH} + \text{R'-OH}$$

مثال على هذه الأدوية المساعدة التي تستغل فكرة الأسترات هو البيفامبيسيلين (pivampicillin) الذي يمثل الدواء المساعد للمضاد الحيوي المعروف بالامبيسيلين (Ampicillin).

مجموعة الامين الاولية (1°) أو الثانوية (2°) وكذلك مجموعة الاميد 1° أو 2° تجعل الدواء أكثر قطبية وتقل من نفاذيته للغشاء الخلوي, لذا يمكن زيادة نفاذية الغشاء الخلوي لهذه الأدوية وذلك من خلال إدخال مجموعة ميثيل على ذرة النتروجين للأمين او الأميد الأولى أو الثانوية وذلك بتفاعلها مع هاليدات الميثيل (Me – X)- هذه العملية تعرف بالميثلة N (N-methylation).

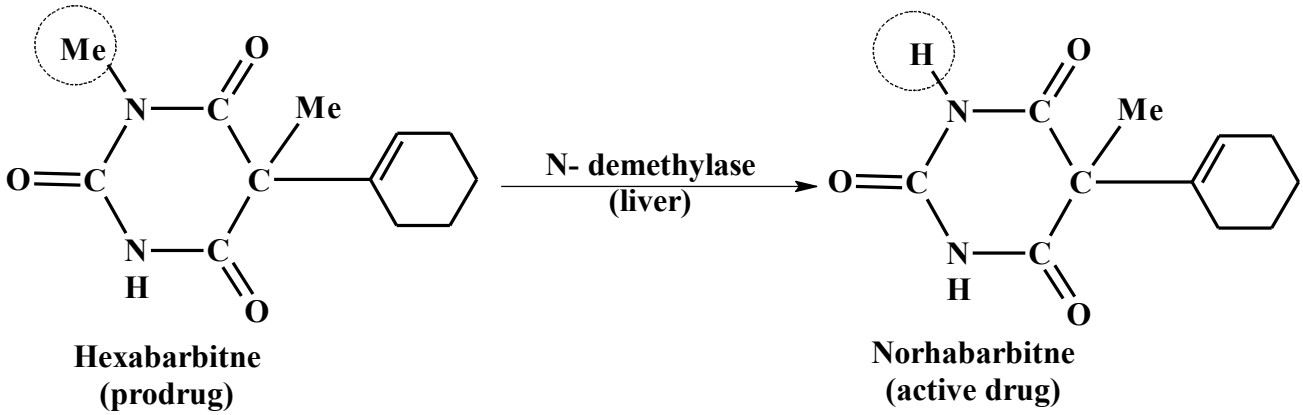
$$\underset{1^o \text{ amine}}{\text{R-NH}_2} + \underset{\text{methyl halide}}{\text{Me-X}} \xrightarrow{\text{N-methylation}} \underset{2^o \text{ amine}}{\text{R-NH-Me}} + \text{HX}$$

$$\underset{2^o \text{ amine}}{\text{R-NH-R'}} + \underset{\text{methyl halide}}{\text{Me-X}} \xrightarrow{\text{N-methylation}} \underset{3^o \text{ amine}}{\text{R-}\overset{\text{Me}}{\overset{|}{\text{N}}}\text{-R'}} + \text{HX}$$

ونظراً لان من احد التفاعلات الايضية شيوعا وأكثر حدوثا في الكبد هو إزالة مجموعة الميثيل من على ذرة النتروجين بفعل أنزيم N-demethylase , فإن الصورة الأصلية للأمين أو الاميد تنتج من جديد و بالتالي يقوم الدواء بدوره بفاعلية عند وصوله الهدف.

$$\underset{2^o \text{ amine}}{\text{R-NH-Me}} \xrightarrow[\text{N-demethylation in liver}]{\text{N-demethylase}} \underset{1^o \text{ amine}}{\text{R-NH}_2}$$

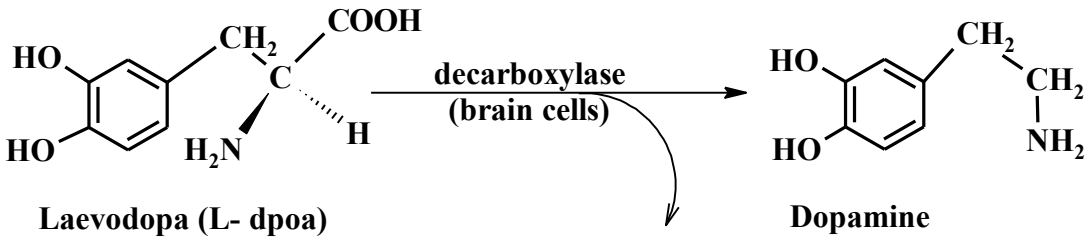
المنومات (hypnotics) ومضادات الصرع (Antiepileptics) تتميز في تحضيرها على الأدوية المساعدة التي يتم فيها أدخال مجموعة ميثيل على ذرة النتروجين (N–methylation). مثال على ذلك هو الهكسابربيتون (hexabarbitone).



Hexabarbitne
(prodrug)

Norhabarbitne
(active drug)

الوسيلة الأخرى في حل مشكلة النفاذية الغشائية , هو تصميم دواء مساعدة بالاستفادة من خاصية مميزه في البروتين الناقل (Transport protein) الموجود في الغشاء الخلوي. علي سبيل المثال, البروتين الناقل المسؤول عن نقل الأحماض الامينية عبر الغشاء الخلوي. هذا الناقل انتقائي في نقله للأحماض الامينية ذات التوزيع الفراغي (L-aminoacids) - "حيث تكون مجموعة الأمين الى اليسار" وقد استفيد من هذه الخاصية المميزة لهذا الناقل في تصميم الكثير من الأدوية المساعدة ومن أشهر الأمثلة المعروفة لهذه الأدوية المساعدة هو ليفودوبا (Levodopa) أو يطلق عليه L– دوبا (L- dopa) والذي يمثل الدواء المساعد للناقل العصبي الدوبامين (dopamine) والمستخدم لعلاج مرض الباركنسون (Parkinson's disease) أو ما يعرف بالشلل الرعاش الناتج عن نقص الدوبامين في الجسم. لا يمكن استخدام الدوبامين مباشرة في العلاج، نظرا لقطبيته العالية (مجموعتي الـ OH الفينولية ومجموعة NH_2–) والتي تمنعه أولا من عبوره الحاجز الدموي الدماغي (blood – brain barrier). و على الرغم من ان L- dopa أكثر قطبية من الدوبامين, نظرا لوجود مجموعة كربو كسيل (COOH-) إضافية وايضا له تركيب مختلف يجعل الدواء المساعد غير شبيه بالدوبامين, ألا انه حمض اميني (L) يتميز بتوزيع فراغي خاص يجعله قادر على عبور الحاجز الدماغي بسهولة بواسطة الناقل البروتيني الخاص بالأحماض الامينية (L) والموجود في الغشاء الخلوي والذي يستطيع تميز الـ L- dopa ويقوم بنقله ولكن لا يميز ولا يستطيع نقل الدوبامين. وبعد عبور الـ L- dopa الحاجز يقوم الإنزيم decarboxylase الموجود في الخلايا الدماغية بإزالة مجموعة الكربوكسيل الحامضية (COOH-) ويتحول بعد ذلك الي الدوبامين داخل الخلية, كما هو موضح في الشكل 5.3 :



Laevodopa (L- dpoa)
L-aminoacid (prodrug)

Dopamine
(N or drug)

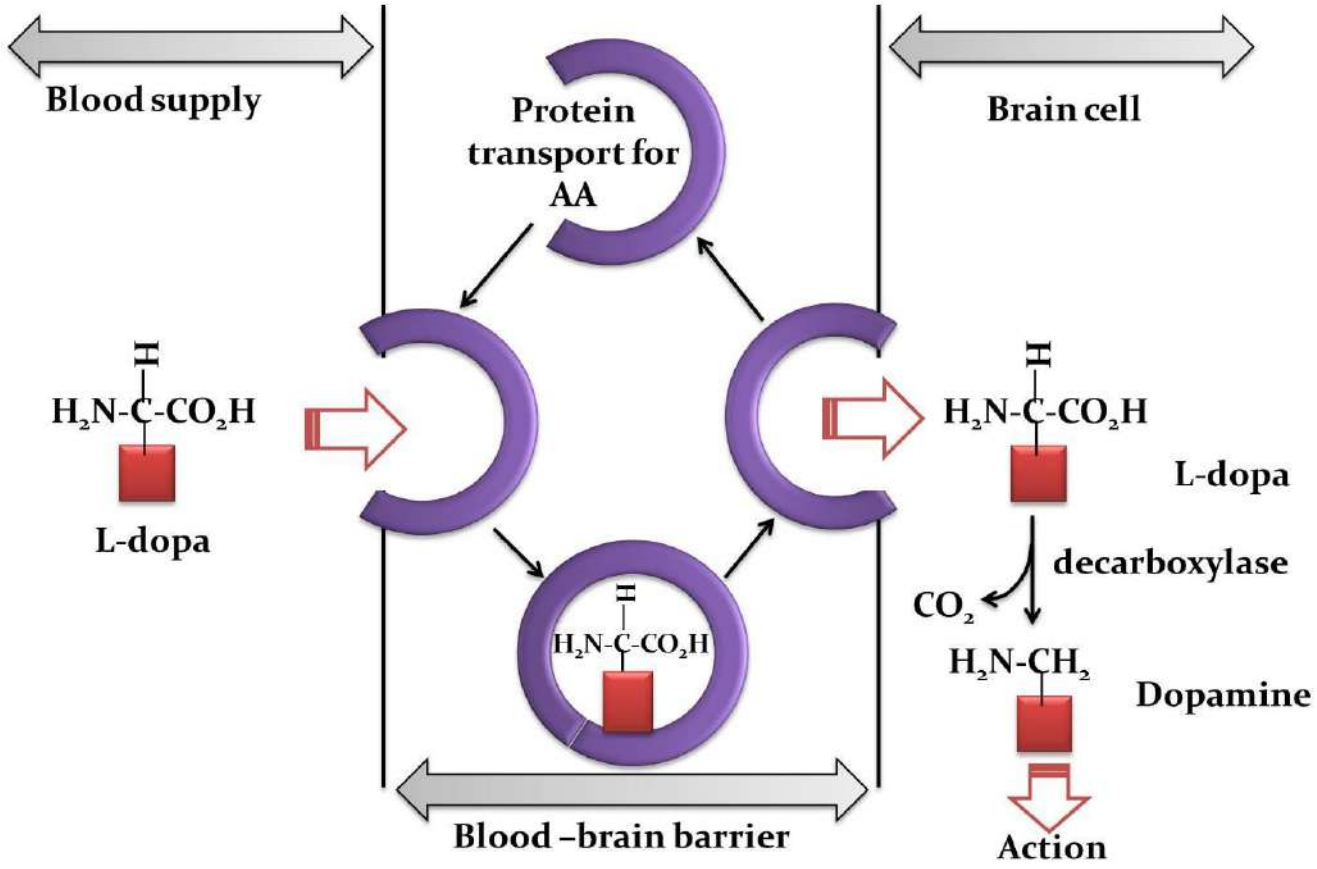
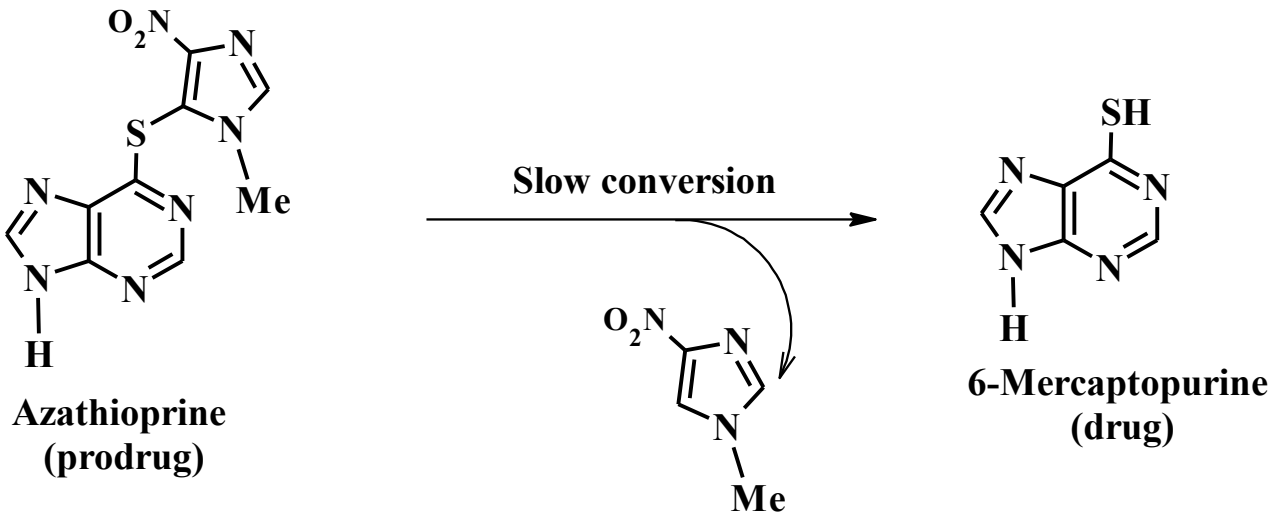


Figure 5.3: Mechanism of action of L-dopa.

هنالك أيضا طرق أخرى في التصميم الدوائي تستغل ميزة البروتينان الناقلة وذلك من خلال ربط الدواء الفعال مباشر بحمض اميني او بقاعدة نيتروجينية للحمضي النووي. حيث تقوم هذه الجزيئات بحمل الدواء على الظهر (piggy back) إثناء عبورها الغشاء الخلوي, كما سنراه لاحقا في حالة حردل اليوراسيل (uracil mustard).

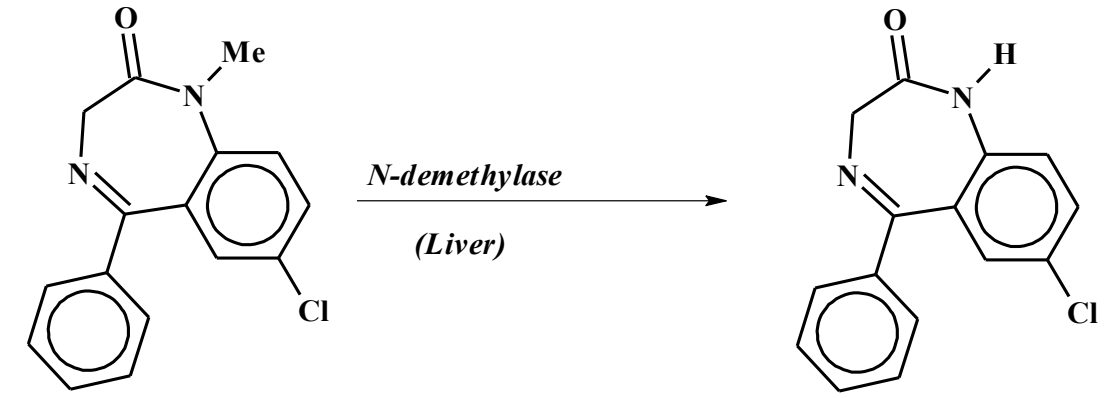
ب – الأدوية المساعد المستخدمة لإطالة النشاط: Prodrugs for prolonged activity

6- ميركبتوبيورين (6-Mercaptopurine) يعمل على إيقاف استجابة مناعة الجسم ومن ثم يعتبر مهم استخدامه بحماية تطعيمات المانح والمشكلة التي تعترض هذه الدواء هو إخراجه السريع من الجسم. لذا قد صمم له الدواء المساعد الأزاثيوبرين (Azathioprine) من اجل إطالة فترة عمر الدواء في الجسم. حيث يتحول الدواء المساعد يبطئ مناسب الى 6- ميركبتوبيورين ، مما ينتج عنه نشاط بيولوجي اكثر استدامة في الجسم .

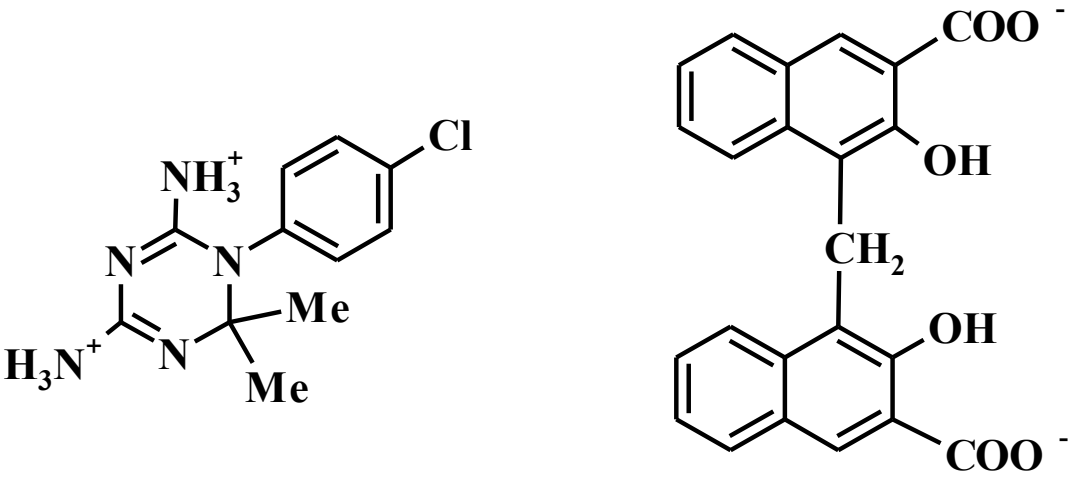


وحيث ان هذا التحول الكيميائي في الأساس لا يتأثر بالإنزيمات, فأنه معدل التحول سوف يتغير اعتماد على قدرة المجموعات الساحبة للإلكترونات الموجودة في التركيب الحلقي العلوي. فكلما زاد السحب الالكتروني للمجموعة, كلما زادت سرعة تفكك الحلقة العلوي. ومجموعة النيترو ($-NO_2$) تعتبر المجموعة الساحبة للإلكترونات وبقوة عالية نسبيا و وجودها في هذا التركيب الحلقي العلوي يضمن التحول التلقائي الفعال للأزاثيوبرين (Azathioprine) الى 6- ميركبتوبيورين (Mercaptopurine)-6 و بمعدل مناسب لإطالة مفعول الدواء في الجسم .

من المعروف أيضا بأن الأدوية المنومة، مثل الفاليوم (Valium) و الليبريوم (Librium) قد تعتبر أدوية مساعدة حيث تعتبر نشطه فقط عندما تتحول بفعل الايض إلى النورديازبم (Nordiazepam) من خلال إزالة الميثيل من على ذرة النتروجين (N-demethylation) و التي تحدث في الكبد. وفي السابق كان يستخدم النورديازبم (Nordiazepam) نفسه كدواء بطريقة مباشرة ولكن المشكلة في استخدامه كانت في ان نشاطه يفقد سريع من الجسم نتيجة لأيضه وإخراجه السريع جدا. فهذا المثال أيضا يوضح استخدام الأدوية المساعدة من اجل اطالة النشاط البيولوجي في الدواء في الجسم:



ومن احد الطرق الأخرى في تصميم الدواء المعتمد على الدواء المساعد والذي يحافظ على مستوى مستدام للنشاط الدوائي عند فترة زمنية طويلة في الجسم وهو ربط جزيء الدواء الفعال بمركب كبير ليبوفيلي (lipophilic)- أي هيدروفوبي (hydrophobic) والذي يضمن تخزين اغلبية الجرعة للدوائية في النسيج الدهني للجسم. واذا كان تحرر الدواء من المركب الليبوفيلي يحدث ببطيء, فإن هذا سوف يضمن توفر الدواء في الدم عند مستوى ثابت ولفترة زمنية طويلة ومناسبة. مثال على ذلك، السيكلوجوانين باموات (cycloguanil pamoate) - مضاد الملاريا والذي يحوي تركيبه على كاتيون (لوجود المجموعات أيونية موجبة) و أنيون (لوجود مجموعات أيونية سالبة), وبالتالي يمكن ان يرتبط أيونيا بمركب ليبوفيلي كبير.

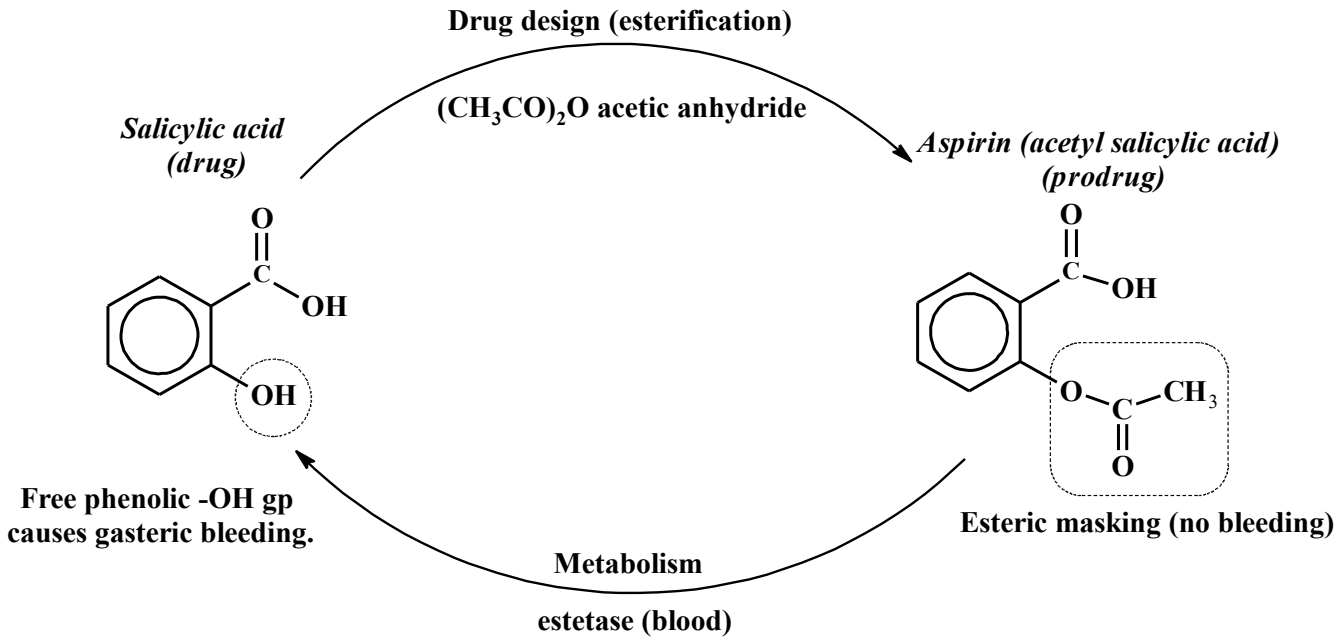


Cation Anion

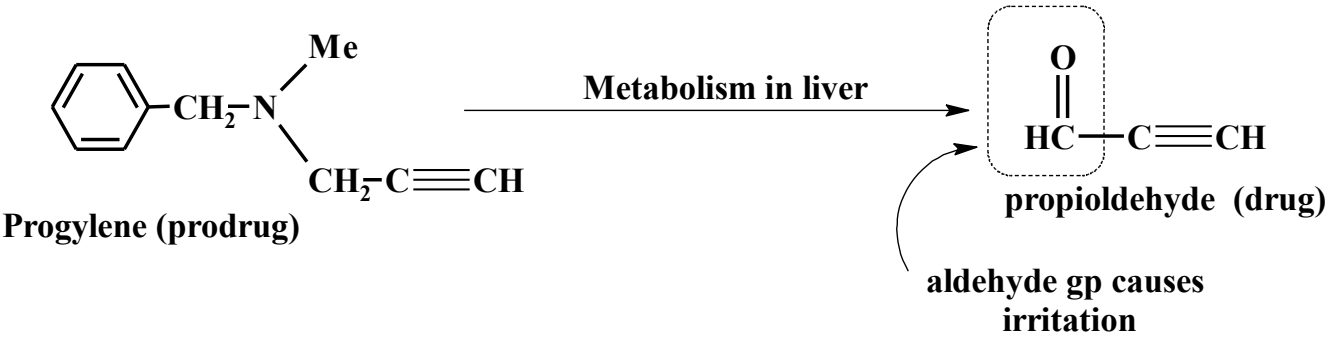
Cycloguanil pamoate (antimalarial)

ج- الأدوية المساعدة الحاجبة لسمية الدواء والتأثيرات الجانبية Prodrugs for masking drug toxicity and side effects

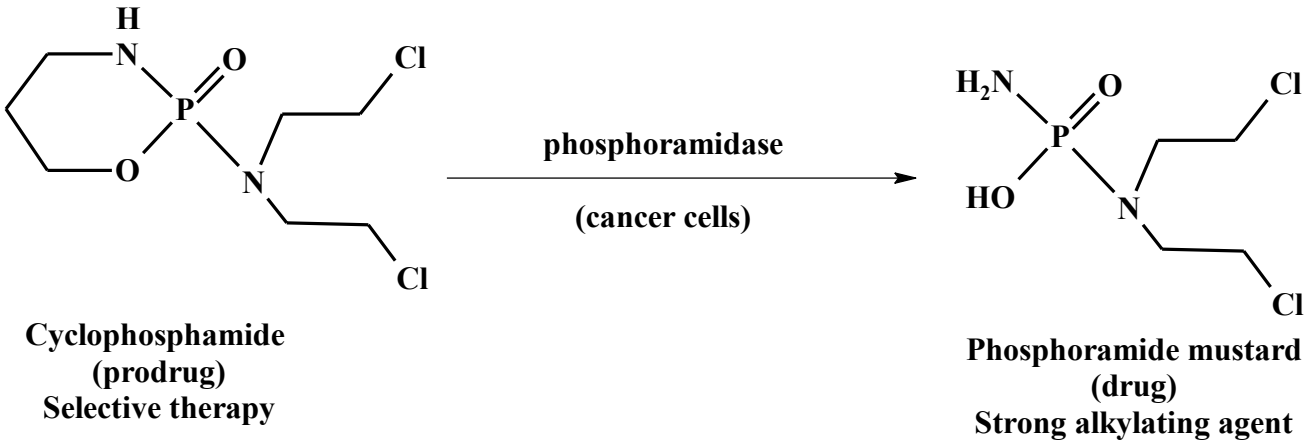
يمكن استخدام الأدوية المساعدة أيضا بغرض حجب التأثيرات الجانبية والسمية الناتجة عن الدواء. على سبيل المثال, حمض السلسليك (Salicylic acid) يعتبر مسكن جيدا للألم, لكنه يتسبب في نزيف دموي في القناة الهضمية وخصوص في المعدة بفعل مجموعة الـ OH الفينولية الحرة. وقد أمكن التغلب على هذا التأثير الجانبي من خلال حجب مجموعة الهيدروكسيل الفينولية وتحويلها الي استر اسيتيلي (Acetylester) على هيئة اسبرين (Aspirin) الذي يمثل الدواء المساعد لحمض السلسليك وبالتالي لا يؤدي تناول الأسبرين الى حدوث نزيف دموي. وعندما يصل الاسبرين الى الدم يتحول الى دواء نشط بفعل انزيم الاستريز (esterase).



كما يمكن استخدام الأدوية المساعدة لتقليل سمية الأدوية والتي تؤخذ بطريقة مباشرة وتظهر لها سمية عالية جدا. على سبيل المثال, البروبيولدهيد (propiolaldehyde) الذي يفيد في المعالجة المنفرة للكحول (Aversion therapy of alcohol), لكنه لا يؤخذ مباشرة، نظرا لأنه مهيج (irritant) قوي. لذا يؤخذ على هيئة البررجيلين (progylene) - الدواء المساعد الذي يمكن ان يتحول ببطئ مناسب الى البروبيولدهيد بفعل الانزيمات الأيضية الموجودة في الكبد.



وتمتد هذه الاستراتيجية في تصميم أدوية مساعدة انتقائية بحيث تتحول الى الدواء الفعال عند وصوله الى الهدف المقصود في الجسم. فإذا أحرزت هذه الانتقائية بنجاح فإنه سوف يتم الحد كثيرا من التأثيرات الجانبية للأدوية عالية السمية مثل الأدوية المضادة للسرطان (Anticancer agents). السيكلوفوسفاميد (cyclophosphamide) من انجح الأدوية في علاج السرطانات. فهو لا يعتبر ساما بذاته, لكنه يتحول ايضيا في عدة خطوات الي تركيب سام يطلق عليه خردل الفوسفوراميد (phosphoramide mustard) والذي يلعب دور عامل ألكلة قوي (strong alkylating agent) للمادة الوراثية (DNA) , مما يؤدي الى قتل الخلية. وحيث ان هنالك مستوى عالي من إنزيم الفوسفوراميديز (phosphoramidase) في بعض خلايا الورم السرطاني, فقد اظهر هذا الدواء المساعد درجة مقبولة من الانتقائية ضد الخلايا السرطانية .



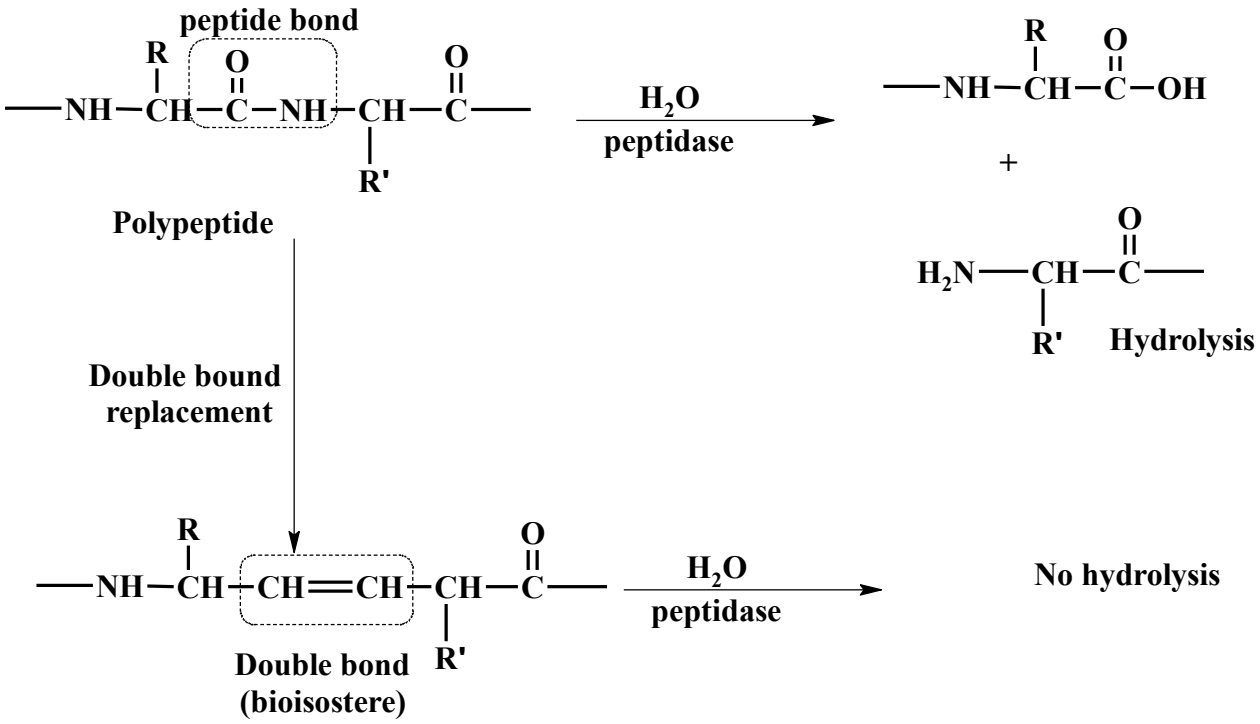
Cyclophosphamide
(prodrug)
Selective therapy

Phosphoramide mustard
(drug)
Strong alkylating agent

8- البيوأيزوسترات " او المتماثلات الحيوية Bioisosteres " :

البيوايزوستر (المتماثلة الحيوية) هي مجموعة كيميائية يمكن ان تحل بدل مجموعة كيميائية أخرى في التركيب البنائي للدواء دون أن تؤثر على نشاطه البيولوجي .

الكثير من الببتيدات والبولي ببتيدات تمثل رسل كيميائية (chemical messengers). لكن مثل هذه المركبات لا يمكن استخدامها كأدوية, نظرا لان الأنزيمات الهاضمة في أجسامنا تعمل على تحللها. وقد كان احد الحلول المقترحة لهذه المشكلة الايضية للأدوية الببتيدية هو على سبيل المثال , استبدال الرابطة الببتيدية برابطة مزدوجة double bond (-CH= CH-). فإذا احتفظ المركب بعد هذا الاستبدال بنشاطه البيولوجي, فإن الرابطة المزدوجة إذا يمكن اعتبارها متماثلة حيوية (بيوايزوستر) للرابطة الببتيدية.



يجدر الإشارة هنا الى ان المتماثلات الحيوية ليست عامة ولا يمكن تطبيقها في كل الحالات. فهي تخصصية بالنسبة لتركيب الدواء وكذلك للبروتين الذي يرتبط به الدواء. فقد ينجح استخدام متماثلات حيوية مع بعض الأدوية ولكن نفسها قد تفشل في تحقيق ذلك مع البعض الأخر من الأدوية. كما أن هنالك فرق بين المتماثلات التركيبية (الأيزوسترات Isosteres) والمتماثلات الحيوية (Bioisosteres) والذي يتمثل بالحفاظ على النشاط البيولوجي للدواء. فهذا من يحدد ما إذا كانت المجموعة الوظيفية متماثلة حيوية او متماثلة تركيبية مكافئة فقط.

9- الأدوية الحارسة والتآزر Sentry drugs – synergism

في هذه الاستراتيجية, يتم اخذ دواء ثاني مع الدواء الرئيسي المعني بإظهار النشاط البيولوجي المرغوب به حيث يكون دور الدواء الثاني هو حراسة او مساعدة الدواء الرئيسي أثناء القيام بعمله. وعادة ما يتم تصميم الدواء الحارس كدواء مضاد او معارض (antagonist) لعمل الأنزيم الذي قد يقوم بايض الدواء الرئيسي علي سبيل المثال, يستخدم حمض الكلافولانيك (clavulanic acid) كدواء حارس عند اخذ أدوية البنسلين (penicillins).

حيث يقوم هذا الحمض على تثبيط أنزيم البيتا- لكتميز (β- lactamase) المتخصص بتحليل وتكسير حلقة البيتا – لكتم (β-lactam) في تركيب البنسلين ويفقده فعاليته. فوجود هذا الحمض يعمل على حماية البنسلينات من الخضوع الى هذا التحليل المائي الأنزيمي كما في الشكل 5.4:

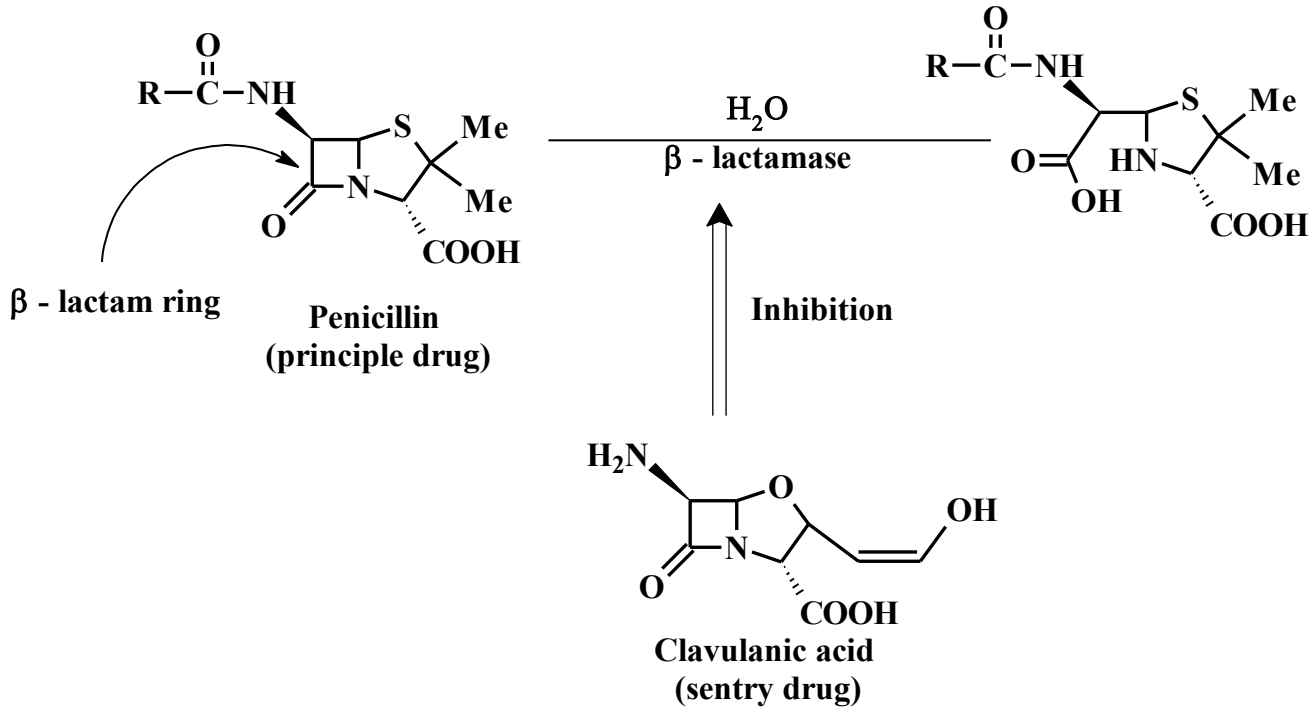


Figure 5.4: Inhibition of β-lactam ring cleavage.

المثال الاخر على التآزر للأدوية الحارسة هو في علاج مرض الباركنسون (Parkinson's disease). في نفس الوقت الذي يعمل فيه الـ L-dopa وحيدا وبفاعلية, فان ذلك يتطلب أخذه جرعة كبيرة منه تصل الى حوالي 3-8 g في اليوم الواحد. وعلى مدى زمني طويل تؤدي هذه المستويات العالية من جرعات الـ L-dopa الى اثار جانبية , مثل الغثيان (nausea) والتقيؤ (vomiting). وحيث ان انزيم الـ L-dopa decarboxylase يتواجد ايضا في

الدم, فإن الكمية الكبيرة المأخودة من الـ L-dopa سوف تتحول سريعا الى الدوبامين بفعل إزالة مجموعة الكربوكسيل بهذا الانزيم قبل وصولها الى الجهاز المركزي العصبي، كما في الشكل 5.5:

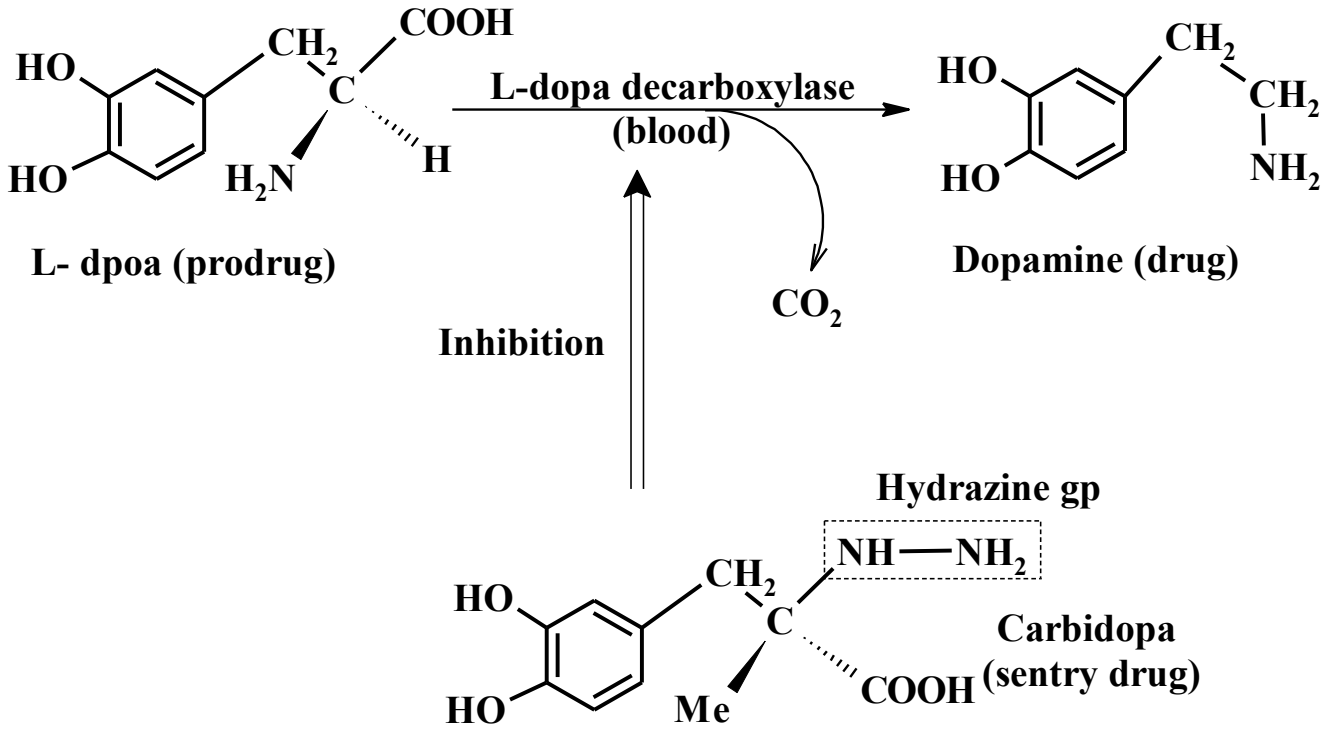


Figure 5.5: Carbidopa as a sentry drug with L-dopa.

و كما هو معروف جليا ان الدوبامين غير قادر على عبور الحاجز الدموي الدماغي, لذا فإن الزيادة المفرطة منه سوف تتركز في مجرى الدم الطرفي (peripheral blood supply). وهذا ما يؤدي الى الشعور بالغثيان والتقيؤ كاثار جانبية لزيادة الجرعة الدوائية من الـ L- dopa.

فإذا تم وصف دواء مرافق من المعلوم مسبقا انه يعمل كدواء مضاد لأنزيم الـ L- dopa decarboxylase , فإن ذلك سوف يثبط من عملية إزالة مجموعة الكربوكسيل في الدواء المساعد L-dopa , وبالتالي فإن جرعة قليلة من الـ L-dopa يمكن ان تفي بالنشاط المطلوب. ولهذا العرض قد استخدم الكربيدوبا (carbidopa) كدواء حارس وبنجاح للـ L-dopa والذي يثبط بفاعلية أنزيم L-dopa decarboxylase وبطريقة تنافسية. بالإضافة الى ان الـ carbidopa ذات قطبية عالية جدا, نظرا لاحتوائه علي مجموعة (-OH) فينولية ومجموعة (-COOH) حامضية ومجموعة هيدرازين (-NH-NH2) قاعدية, مما يجعله غير قادر على اختراق الحاجز الدموي الدماغي وبالتالي يضمن إنقلاب وتحول L-dopa الى dopamine في الدماغ فقط .

الادرنالين (Adrenaline) هو مثال أخر للأدوية الحارسة لكنه يعمل كدواء حارس للمخدر الموضعي البروكائين (procaine). حيث يعمل على إطالة مفعول المخدر في موضع الحقن فالادرنالين يعمل على انقباض الأوعية الدموية ومن ثم يمنع تبدد جرعة البروكائين في موضع الحقن الى مجرى الدم.

10- أدوية البحث والتدمير Search and destroy drugs:

الهدف الاكبر في العلاج الكيميائي لمرض السرطان هو توجيه الادوية بفاعلية ضد خلايا الورم السرطاني دون الخلايا السليمة. أحد الطرق في إحراز مثل هذا الهدف يكمن في تصميم نظام نقل دوائي (Drug transport system) وذلك بجعل الدواء الفعال يتصل بجزيء اخر تتطلب اليه خلايا الورم بكميات كبيرة من أجل انقسامها السريع. وقد كانت انجح المحاولات في هذا التصميم الدوائي هي باتصال الدواء الفعال بحمض اميني او بقاعدة نيتروجينية لحمض نووي، مثل خردل اليوراسيل (Uracil mustard) و الذي يعتبر عامل ألكلة انتقائي و فعال، كما هو موضح في الشكل 5.6.

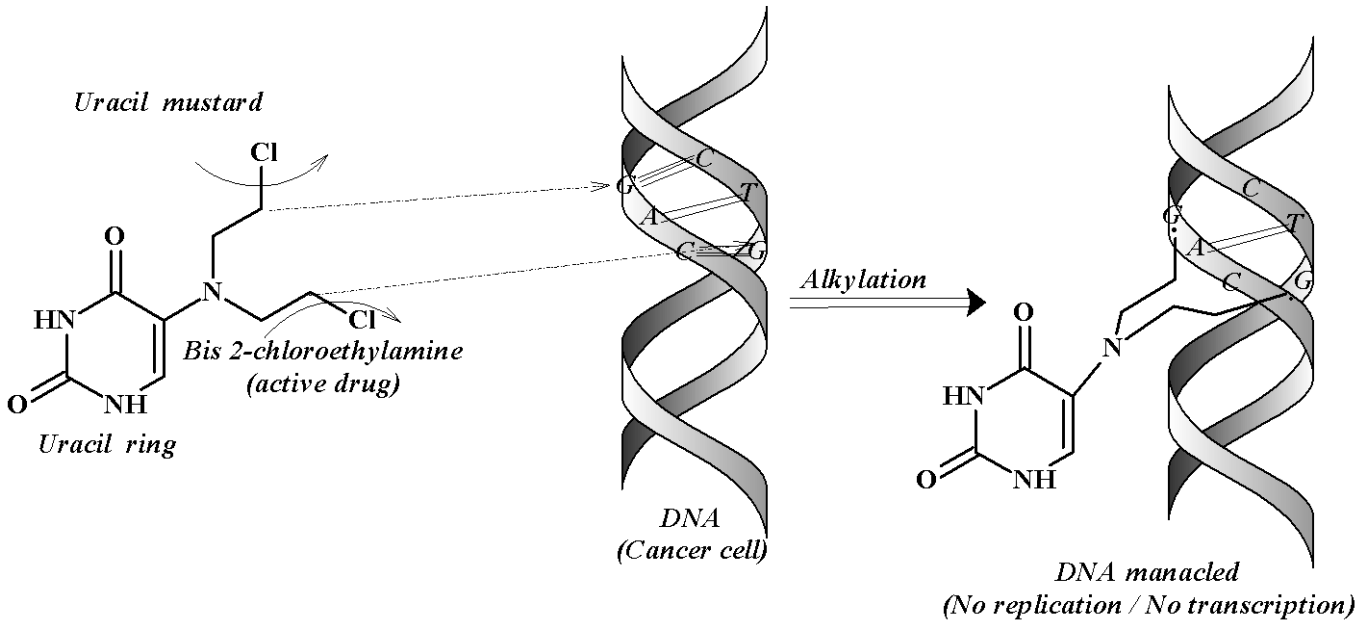


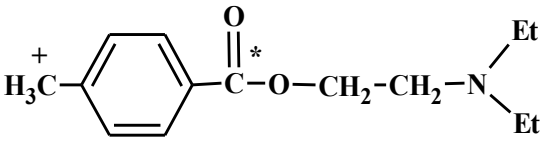
Figure 5.6: Alkylation of DNA by uracil mustard.

على الرغم من أن الخلايا السليمة تتطلب مثل هذه المجاميع البنائية (الأحماض الامينية و القواعد النيتروجينية) لنموها وانقسامها أيضا, الا أن خلايا الورم السرطاني في اشد الحاجة اليها وبشكل مستعجل نظرا لنموها وانقسامها الأكثر سرعة مقارنة بالخلايا السليمة. حيث تعرف هذه الأدوية بأدوية البحث والتدمير والتي يتم تصميمها بغرض جعلها تبحث عن الهدف ومن تم تقوم بتدميره. وتعتمد هذه الأدوية على تخصص بعض البروتينات الناقلة في نقل مجاميع بنائية معينة الى داحل الخلايا المستهدفة.

Questions & exercises:

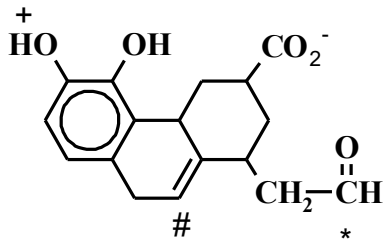
1- The following candidate drugs were found to suffer from some pharmacokinetic problems as indicated in each. Suggest the most appropriate structural modifications for each of them to overcome such problems :

(a)



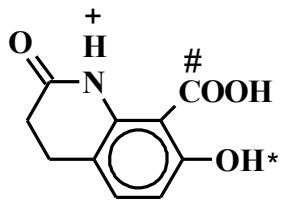
(*) metabolic oxidation.
(+) enzymatic hydrolysis.

(b)



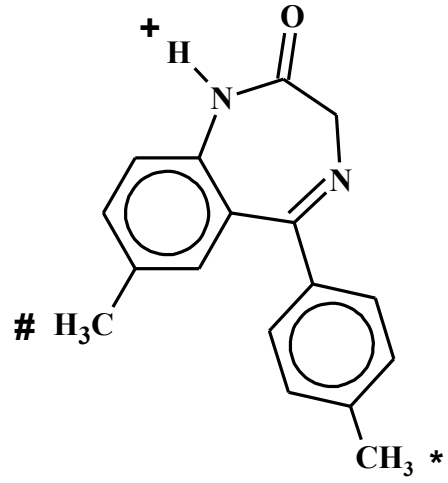
(+) methylation; binding gp.
(#) metabolic oxidation.
(*) irritation; active gp.

(c)



(+) less membrane permeable; binding gp.
(#)less membrane permeable; binding gp.
(*) gastric bleeding; binding gp.

(d)



(+) short lifetime; binding gp.
(#)metabolic oxidation; steric gp.
(*)metabolic oxidation.

2- What is meant by a sentry drug ? explain how carbidopa acts as sentry with L-dopa in the treatment of Parkinson's disease.

3- **Explain why and how L- dopa was selectively designed as a prodrug of neurotransmitter, dopamine.**

4- **What do you understand by the search and destroy drugs ? citing a suitable example illustrate their selective action.**

5- **Discuss the prodrug design in each of the following therapeutic strategies, citing only one suitable example of each:**
   - **(a) Prolonging drug activity .**
   - **(b) Improving membrane permeability .**
   - **(c) Masking drug toxicity and side – effects.**

- **الوحدة السادسة: دراسة العلاقة الكمية بين التركيب والنشاط (Quantitative structure – activity relationships (QSAR):**

بالإضافة الى الاستراتيجيات التي تم التطرف إليها سابقا في تطوير الأدوية بحيث تتلاءم مع المستقبل او الأنزيم المستهدف , هنالك استراتيجيات أخرى تهدف إلى تغيير الخواص الفيزيائية للدواء من أجل التأثير علي طريقة توزيعه وطريقة أيضه وقوى الارتباط مع المستقبل أو الأنزيم . فهذه الاستراتيجيات تتضمن عامة تخليق نظائر تركيبية تحتوي علي عدد من المستبدلات الأورماتية او الأروماتية المغايرة (Heteroaromatic) أو مجموعات وظيفية . حيث يمكن ان ينتج عدد غير متناهي من النظائر الممكنة التي يمكن تخليقها من خلال الترتيبات الممكنة للمستبدلات او الجميع الممكن لعدد من المستبدلات علي التركيب البنائي للدواء . وهنا يكمن التحدي في تحديد إي من هذه المستبدلات يكمن ان تبقى او تزال من التركيب البنائي . وقد أثبتت دراسة العلاقة الكمية بين التركيب والنشاط (QSAR) أهميتها في حل هذه المشكلة فطريقة QSAR تحدد وتقييم الخواص الفيزوكيميائية للدواء. وكذلك تدرس تأثير كل من هذه الخواص على النشاط البيولوجي للدواء.

فإذا كان من الممكن الحصول علي علاقة صحيحة بين التركيب والنشاط البيولوجي فإنه من السهل استنتاج معادلة كمية تسمح لنا بان نجزم بثقة أن هذه الخاصية أو مجموعة الخواص تظهر دورا هاما في تعزيز طريقة توزيع الدواء أو ميكانيكية عمل الدواء كما تسمح لنا بحساب النشاط البيولوجي للنظائر الدوائية مسبقا قبل تخليقها لذا فإن طريقة QSAR تتميز بما يلي :-

1- **تقليص عدد النظائر التركيبية اللازم تخليقها من خلال أختيار التراكيب التى يتوقع بأن لها نشاط بيولوجي معقول ومقبول .**
2- **إذا وجد احد النظائر التركيبية لا يتماش مع المعادلة الكمية فهذا يعني الحصول علي خاصية او صفة مهمة مغايرة ومن ثم فأن هذا النظير يعد اكتشاف لدواء قائد جديد يمكن استغلاله في الابحاث المستقبلية لتطوير المستقبلية لتصوير أدوية أخرى بخواص مختلفة .**

- **التمثيل البياني والمعادلات Graph and equations:**

في ابسط الحالات يتم تخليق عدد من النظائر التركيبية للدواء القائد بهدف تغيير احد خواصه الفيزوكيميائية، ولتكن (logP) . تم يتم اختيار تأثير هذا التغيير في الخاصية على النشاط البيولوجي وليكن (log (1/C)) بعد ذلك يتم رسم العلاقة بيانيا للنشاط البيولوجي على المحور (y) مقابل الخاصية الفيزوكيميائية علي المحور (x) كما هو موضح في الشكل 6.1:

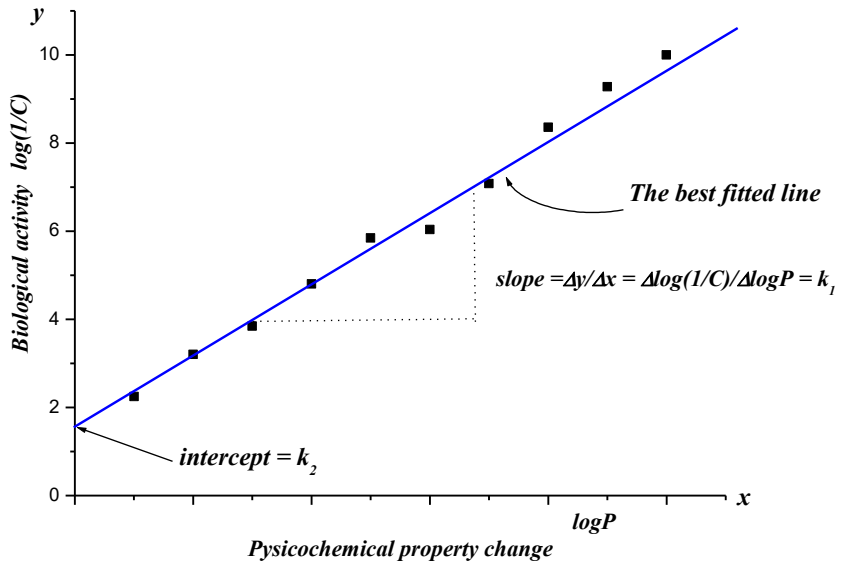


Figure 6.1: Biological activity- physicochemical property relationship.

ومن الضروري رسم أفضل خط مستقيم يمر خلال هذه النقاط التي تم تمثيلها وهذا يمكن إجراءه باستخدام "التحليل التراجعي الخطي "linear regression analysis" بطريقة اقل المربعات (least-squares method) والذي يمكن تنفيذه على برامج حاسوبية مثل الإكسل excel او الاورجين origin وبالتالي يمكن الحصول علي معادلة الخط المستقيم الناتج والتي تحمل العلاقة العامة :

$$y = k_1x + k_2$$

حيث y = النشاط البيولوجي، log(1/C)

x = الخاصية الفيزوكيميائية، log P

k_1 = ثابت نحصل عليه من ميل الخط المستقيم

$$k_1 = \text{slope} = \Delta Y/\Delta x$$

حيث k_2 = ثابت اخر يعبر عن مقطع المحور y مع الخط المستقيم (intercept)

كما يمكن الحكم على هذه العلاقة فيما إذا كانت مهمة إحصائيا statistically significant من خلال معامل الارتباط correlation coefficient (r) الذي ينتج من التحليل الخطي و قيمة معامل الارتباط (0<r<1) وتكون العلاقة مهمة إحصائيا إذا كانت r >0.95 .

- **الخواص الفيزوكيميائية Physicochemical properties :**

هنالك العديد من الخواص الفيزوكيميائية للدواء والتي يمكن تتبعها في دراسة QSAR لكن سنذكر هنا أهمها وهي :

1- الكراهية للماء او الخاصية الهيدروفوبية (Hydrophobic character):

الخاصية الهيدروفوبية للدواء تعد مقياس لسهولة عبور الدواء للأغشية الخلوية . كما يعد مقياسا مهما لدرجة تداخل الدواء مع المستقبل .حيث يمكن تغيير الخاصية الهيدروفوبية للدواء بتغيير المستبدلات الموجودة في التركيب البنائي للدواء . وعمليا يمكن قياس الخاصية الهيدروفوبية للدواء من خلال اختبار التوزيع النسبي للدواء في خليط من الماء و الأكتانول (octanol)، كما في الشكل 6.2. فالجزئيات الكارهة للماء (Hydrophobic molecules) تمثل للذوبان في الطبقة السفلية من الخليط (الطبقة المائية) للذوبان أكثر في طبقة الاكتانول بينما تفضل الجزئيات المحبة للماء (Hydrophilic molecules).

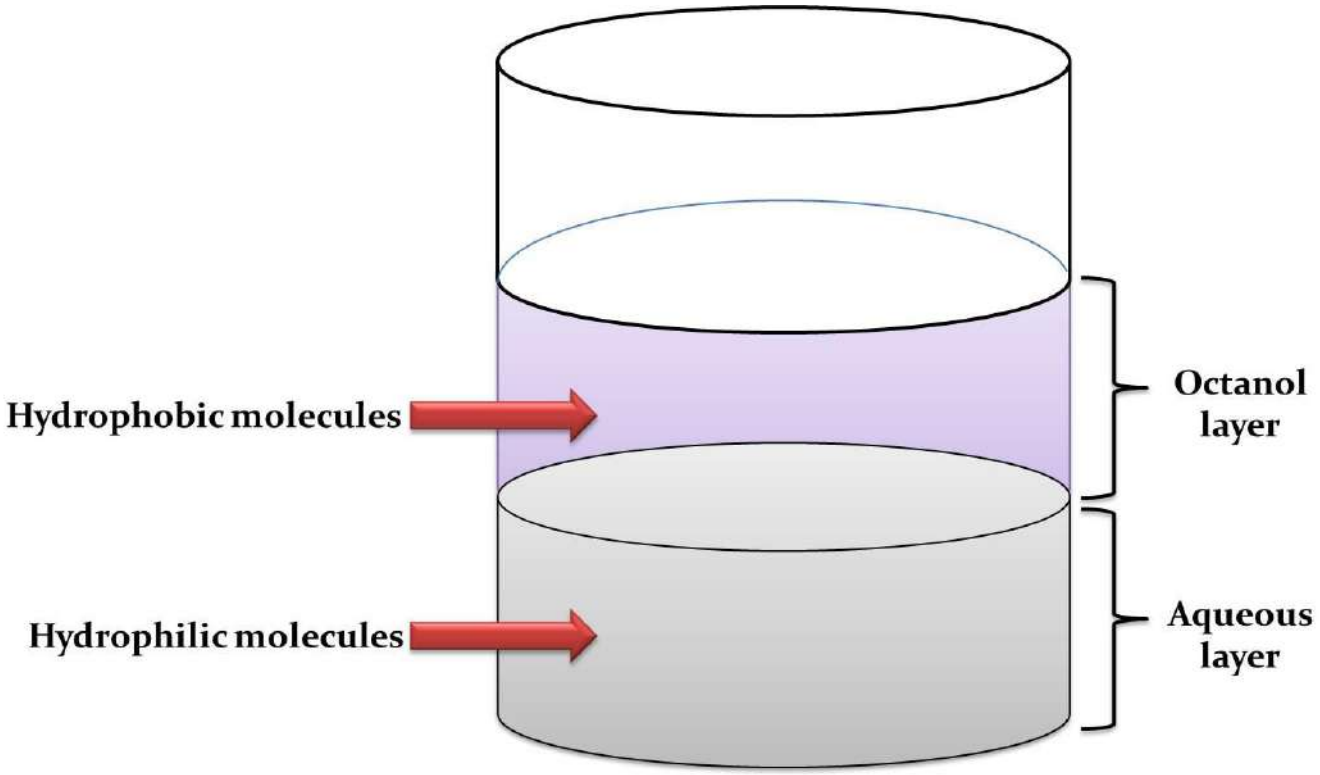


Figure 6.2: Distribution of drug among aqueous and organic layer.

حيث تعرف نسبة تركيز الدواء في طبقة الأكتانول $C_D(oct)$ الى تركيزه في طبقة الماء $C_D(H_2O)$. معامل التوزيع او معامل التجزئة Partition coefficient (P):

$$P = \frac{Conc.\,of\ drug\ in\ octanol\ layer}{Conc.\,of\ drug\ in\ aqueous\ layer} = \frac{C_D(Oct)}{C_D(H_2O)}$$

P= conc. of drug in octanol layer/ conc. of drug in water layer

فالجزئيات الكارهة للماء تمتلك قيم كبيرة لمعامل التجزئة

Hydrophobic molecules have high P values

والجزئيات المحبة للماء تمتلك قيم اقل لمعامل التجزئة

Hydrophilic molecules have low P values

وبإجراء عدد من الاستبدالات على الدواء القائد وقياس قيمة معامل التجزئة (P) والنشاط البيولوجي (1/C) له حيث C تمثل تركيز الدواء اللازم لإحداث مستوى محدد من النشاط البيولوجي تحت الدراسة بعد ذلك يرسم النشاط البيولوجي log(1/C) لجميع النظائر المخلقة مقابل الخاصية الهيدروفوبية (logP) ومن ثم الحصول على معادلة الخط المستقيم كالتالي (شكل 6.3):

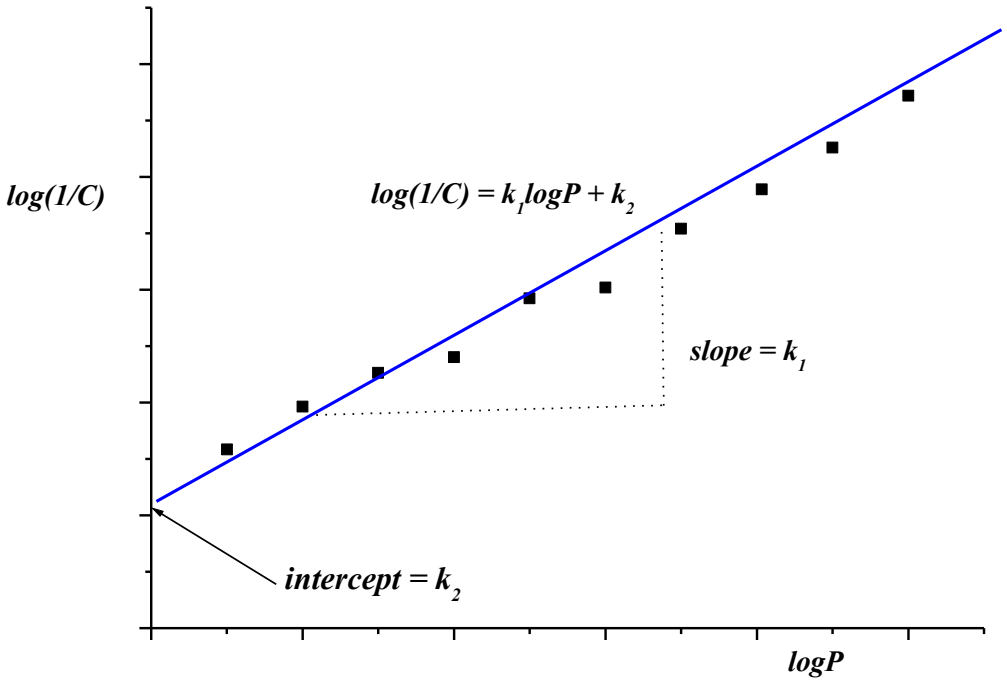


Figure 6.3: Biological activity- partition coefficient relationship.

على سبيل المثال، لحولي 40 تركيب دوائي نظير لمركب قائد ما يمكن ان تقدر درجة ارتباط الدواء بالبومين السيرم (serum albumin) ، كما في الشكل 6.4. وبفرض ان معادلة الخط المستقيم لعلاقة الخاصية الهيدروفوبية log P كدالة في النشاط البيولوجي log (1/C) هي كالتالي :

$$\log (1/C) = 0.75\log P + 2.30$$

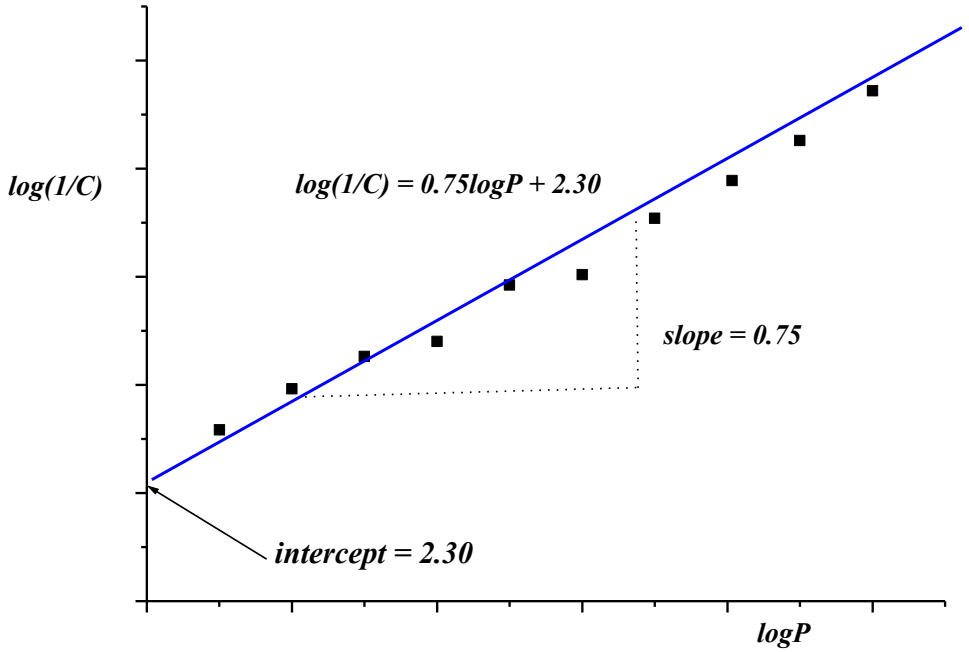
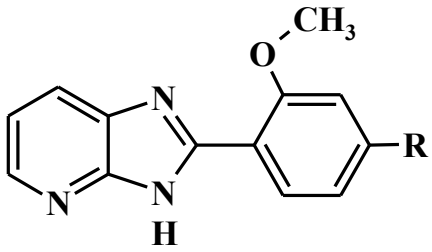


Figure 6.4: Biological activity - partition coefficient relationship for serum albumin.

حيث توضح العلاقة بانه كلما زاد logP , كلما زاد ارتباط الدواء بالبومين السيرم وهذا يدل على ان كلما زادت الخاصية الهيدروفوبية للدواء, كلما زادت قوى الارتباط بين الدواء والبومين السيرم ، والعكس صحيح إذا زادت الخاصية الهيدروفيلية (hydrophilic character) أي الخاصية المحبة للماء، فزيادة قوى الارتباط بين الدواء و الاليومين يقلل بدوره من ارتباط الدواء بالمستقبل، وبالتالي فإن مستوى الجرعة اللازمة من الدواء يجب ان تعتمد على تركيز الدواء غير المرتبط باليومين السيرم الموجودة في الدورة الدموية. فالمعادلة السابقة تساعدنا في حساب قوة ارتباط الأدوية ذات التراكيب المتشابهة باليومين السيرم وتحديد الكمية المتبقية من الدواء المتاح لكي يرتبط مع المستقبل. وعلى الرغم من ذلك، فقد وجد بان زيادة الخاصية الهيدروفوبية للدواء القائد تؤدي الى زيادة النشاط البيولوجي. وهذا يدل في حقيقة الأمر, على إن الدواء يجب أن يعبر الحواجز البيولوجي الهيدروفوبية كالأغشية الخلوية من اجل الوصول الى الموقع المستهدف في الخلية. لذلك فإن زيادة الخاصية الهيدروفوبية للدواء تساعد الدواء في عبور هذه الحواجز الهيدروفوبية والارتباط بالمستقبل المستهدف :

Cardiotonic agent



R= methoxy (-OCH_3), logP = 2.59

R= sulfoxy (-$SOCH_3$), logP = 1.17 (Sulmazole)

يلاحظ بان الخاصية الهيدروفوبية تزداد عند استبدال مجموعة ميثوكسي methoxy –OCH_3 لكن لوحظ أثأر جانبية لهذا الدواء بسبب الزيادة في الخاصية الهيدروفوبية, مثل مرض الرؤية البراقة (bright visions). إما باستبدال

المجموعة R بمجموعة sulfoxy (-$SOCH_3$) في نفس الموقع تقل الهيدروفوبية الي logP = 1.17 أو بمعنى أخر تزداد الخاصية الهيدروفيلية للدواء ويصبح من السهل العبور إلى الجهاز المركزي العصبي (CNS) و لا يظهر أي تأثير جانبي ويسمى الدواء في هذه الحالة بـ (sulmazole) والذي لازال يستخدم إلى يومنا هذا.

- **الثابت الهيدروفوبي للمستبدل (π) Substituent hydrophobic constant**

بدلا من قياس معامل التجزئة (logP) عمليا والذي يتطلب أولا تخليق المركب الدوائي وتقدير التركيز التوزيعي بين طبقتي الماء و الاكتانول, يمكن حساب الخاصية الهيدروفوبية نظريا وبشكل مسبق. وعندها نقرر ما إذا كان هذا المركب يستحق التحضير. فطريقة الـ QSAR تتيح لنا استهداف التركيب الأكثر احتمالا دون غيره. علي سبيل المثال, إذا كان المطلوب تخليق عدد من تراكيب البربتيوريت (Barbiturates)، يمكن أولا حساب قيم (logP) لهذا المركبات نظريا قبل تخليقها، ثم التركيز علي التراكيب التي أعطت قيم مقاربه لقيمة (logP) المرغوبة بالنسبة للبربتيوريت. حيث يمكن حساب قيمة logP بدلالة مساهمة جميع المستبدلات الهيدروفوبيه الموجودة في التركيب الكيميائي للدواء. فهذه المساهمة تعرف بالثابت الهيدروفوبي للمستبدل (π_X)، حيث يعتبر هذا الثابت مقياسا لدرجة الهيدروفوبية للمستبدل مقارنة بالهيدروجين ويمكن حسابه من العلاقة :

$$\pi_X = \log(P_x/P_H) = \log P_x - \log P_H$$

π_X = الثابت الهيدروفوبي للمستبدل (X)

P_x = معامل التجزئة المقاس عمليا للمركب الذي يحتوي علي المستبدل (X)

P_H = معامل التجزئة المقاس عمليا للمركب الاصلي الذي لا يحتوي علي المستبدل (X)

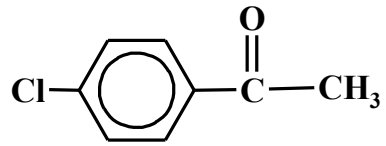
وقيم π_X قد تكون موجبه او سالبة. فالقيمة الموجبة تدل علي ان المستبدل يمتلك مساهمة هيدروفوبية اكبر من الهيدروجين. اما القيمة السالبة تدل علي ان المستبدل اقل مساهمة هيدروفوبية (او اكبر مساهمة هيدروفيلية) من الهيدروجين ويمكن استخدام الجدول التالي لحساب القيمة logP للتراكيب الدوائية حيث يعطى قيم π للمستبدلات الأليفاتية و الأروماتية:

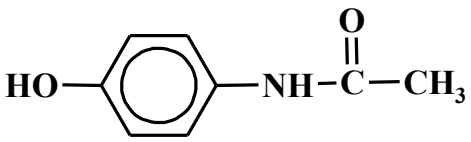
- **جدول 6.1: يوضح قيم π للعدد من المجموعات المستبدلة الأليفاتية و الأورماتية:**

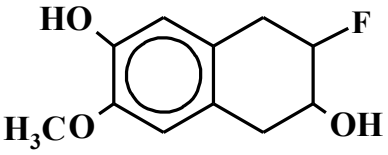
Group	CH_3	CH_2CH_3	But	OH	OCH_3	CF_3	Cl	Br	F	COO-	CON-	$-NH_2$/ -NH-
π (Aliphatic)	0.50	1.10	1.68	-1.16	0.47	1.07	0.39	0.6	-0.17	0.60	0.63	0.51
π (Aromatic)	0.52	1.05	1.68	-0.67	-0.02	1.16	0.71	0.8	0.14	-1.2	-1.49	-0.22

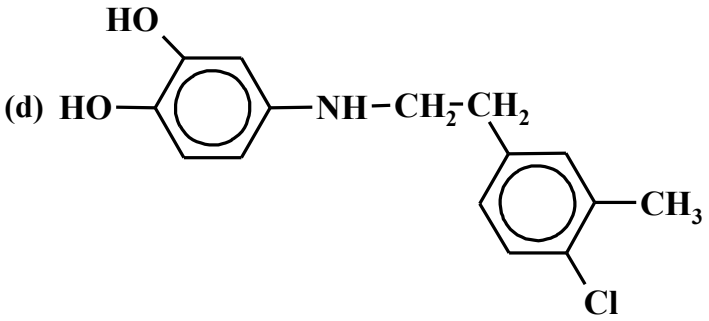
ملاحظة: القيمة المقاسة للبنزين هي (logP = 2.13).

Example : calculate the theoretical valves of hydrophobicity for the following drugs:

(a) 

(c) 

(b) 

(d) 

a) $\log P = \log P_{(benzene)} + \pi(cl)_{Ar} + \pi(-CON)_{Ar}$

$\log P = 2.13 + 0.71 + (-1.49) = 1.35$

b) $\log P = \log P_{(benzene)} + \pi(HO)_{Ar} + \pi(OH)_{Al} + \pi(OCH_3)_{Ar} + \pi(F)_{Al} + \pi(but)_{Ar}$

$= 2.13 + (-0.67) + (-1.16) + (-0.02) + (-0.17) + (1.68) = 2.79$

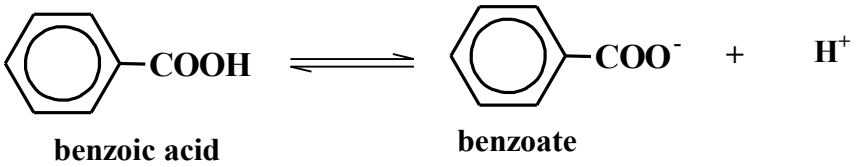
Exercise : arrange the aforementioned drugs according to an increasing order of their hydrophobicity.

2- التأثير الإلكتروني (Electronic effect):

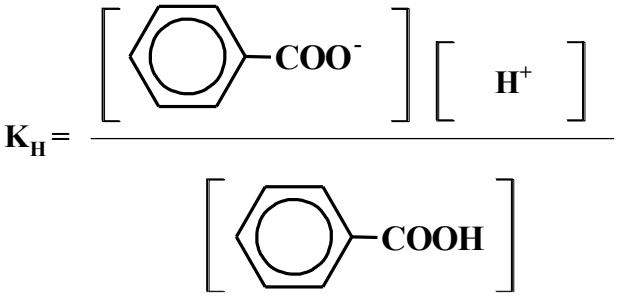
للمستبدلات أيضا تأثير إلكتروني واضح على تأين (ionization) و قطبية (polarity) الدواء . وهذا بدورة يؤثر علي مرور الدواء عبر الأغشية الخلوية وكذلك على قوة ارتباط الدواء بالمستقبل. لذا من المهم أن يكون هنالك مقياس للتأثير الإلكتروني للمستبدلات الموجودة على جزئي الدواء.

ثابت إستبدال هامت (σ) Hammett substitution constant

ثابت استبدال هامت (σ) هو مقياس لقدرة المستبدل على سحب الالكترونات (electron withdrawing) او منح الالكترونات (electron donating) من والى الحلقة الأروماتية . ويمكن تعيين قيمة هذا الثابت بتقدير درجة تفكك حمض البنزويك المستبدل بمجموعة يراد تقدير قيمة ثابت هامت لها إلى درجة تفكك حمض البنزويك "غير المستبدل" .

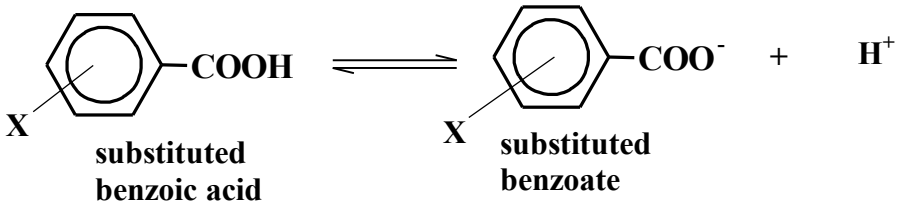


و يعطى ثابت تفكك حمض البنزويك بالعلاقة التالية:

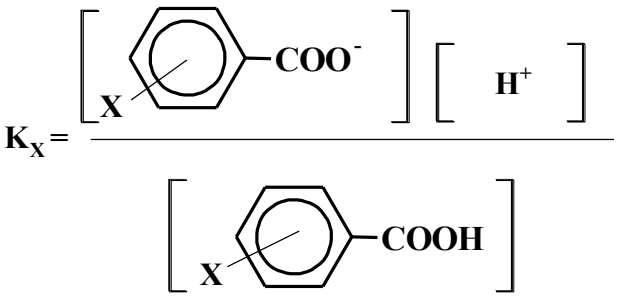


حيث K_H هو ثابت تفكك حمض البنزويك و الرمز H يدل على ان حمض البنزويك غير مستبدل.

و بالمثل، يتفكك حمض البنزويك المستبدل كالآتي:



وثابت تفكك حمض البنزويك المستبدل (K_x) يعطي بالعلاقة التالية :



حيث يشير الرمز (x) الي حمض البنزويك المستبدل

وبالتالي فإن قيمة ثابت الاستبدال لهامت (σ_x) لأي مستبدل (x) تعطي بتطبيق العلاقة:

$$\sigma_x = \log(K_x / K_H) = \log K_x - \log K_H$$

إذا كانت X مجموعة ساحبة للإلكترونات (e^- withdrawing gps) مثل (-Cl, -CN, $-CF_3$, $-NO_2$-)، فإن درجة تأين حمض البنزويك المستبدل تكون اكبر من درجة تأين حمض البنزويك . أي ان $K_X > K_H$. وبالتالي فإن قيمة ثابت الاستبدال لهامت تكون موجبة ($\sigma_x > 0$) .

وإذا كانت X مجموعة مانحة للإلكترونات (e^- donating gps) مثل (-OH, $-NH_2$, -Me) , فإن درجة تأين الحمض المستبدل تكون أقل من درجة تأين حمض البنزويك, أي ان $K_X < K_H$ حيث تصبح قيمة ثابت الاستبدال سالبة ($\sigma_x < 0$) .

وكما في الخاصية الهيدروفوبية يمكن رسم علاقة بين النشاط البيولوجي وقيمة الثابت σ_x (شكل 6.5):

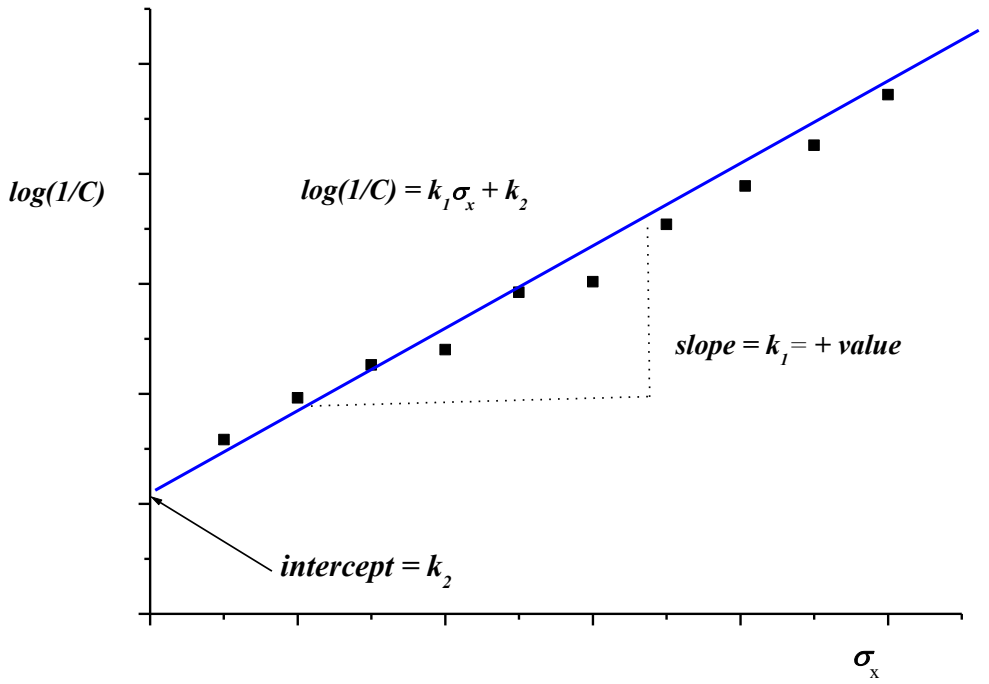


Figure 6.5: Biological activity - σ_x relationship.

ويمكن ان نحصل على معادلة خطية كمية بهذا الصورة :

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

فإذا كانت قيمة الثابت k_1 موجبة , فإن النشاط البيولوجي يزداد بزيادة قيمة ثابت استبدال لهامت (σ_x) وهذا يدل على أن قوة السحب الالكتروني للمستبدلات تؤدي الى زيادة النشاط البيولوجي للدواء .

إذا كانت قيمة الثابت k_1 سالبة , فإن النشاط البيولوجي يزداد بانخفاض قيمة (σ_x) وهذا يشير الى ان النشاط البيولوجي للدواء يزداد كلما زادت قوة المنح الالكتروني للمجموعة.

ترتيب المجموعة المانحة للالكترونات (e^- donating gps) بحسب زيادة قوة المنح وقيمة الثابت (σ_x):

-OH > -OR > -NH_2 > -NHR > -NR_2 > -Me > -Et > -P^r > =Bu^t

(σ_xتزداد قوة المنح الالكتروني (تقل قيمة (σ) تأخذ قيم سالبة اكبر

ترتيب المجموعات الساحبة للإلكترونات (e^- donating gps) بحسب زيادة قوة السحب وقيمة الثابت (σ_x)

-F > -CL > -Br > -I >-No_2 > -CF_3> -CN > -SO_3H> -COOH

(σ_xتزداد قوة السحب الالكتروني (تزداد قيمة) (σ) تأخذ قيم موجبة أكبر

ترتيب قوة المنح او السحب الالكتروني على حلقة البنزين عند وجود مستبدلين:

-m > -0 > -p

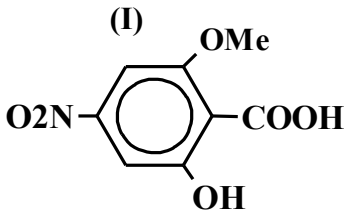
(σ_xللمجموعات الساحبة تزداد قوة السحب (تزداد (σ

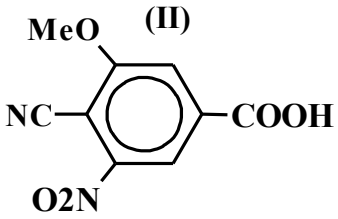
(σ_x للمجموعات المانحة تزداد قوة المنح (تقل (σ

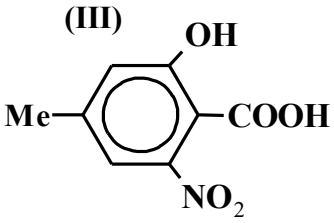
<u>قاعدة مهمة</u> : في حالة وجود أكثر من مجموعة ساحبة أو مانحة للإلكترونات على الحلقة فإن قيمة ثابت الاستبدال الكلي (σ_x(tot)) للمركب يحسب كمجموع قيم ثابت الاستبدال لكل المجموعات المتصلة بالحلقة الأروماتية:

$$\sigma_x(\mathbf{tot}) = \sigma_x(1) + \sigma_x(2) + \sigma_x(3) + \cdots + \sigma_x(\mathbf{i}) = \sum \sigma_x(\mathbf{i})$$

Example : arrange the following analogues of benzoic acid in order of increasing their Hammett substitution constants (σ_x)







Answer:

e⁻ withdrawing gps (e.w.g.)	e⁻ donating gps (e.d.g.)
$-NO_2 > -CN$	-OH > -OMe> -Me
σ_x= 2 > 1	$_x$= -3 > -2 > -1

$$(I) \quad \sigma_x(\mathrm{tot}) = \sigma_x(NO_2) + \sigma_x(OMe) + \sigma_x(OH) = 2 - 2 - 3 = -3$$

$$(II) \quad \sigma_x(\mathrm{tot}) = \sigma_x(CN) + \sigma_x(OMe) + \sigma_x(NO_2) = 1 - 2 + 2 = 1$$

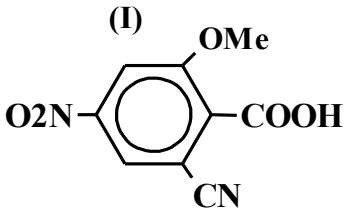
$$(III) \quad \sigma_x(\mathrm{tot}) = \sigma_x(Me) + \sigma_x(OH) + \sigma_x(NO_2) = -1 - 3 + 2 = -2$$

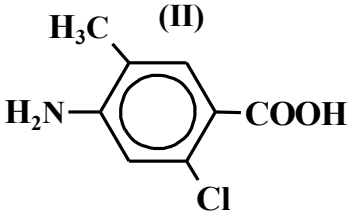
إذا يمكن الآن ترتيب المتشابهات التركيبية لحمض البنزويك بحسب زيادة قيمة ثابت الاستبدال (σ_x) كالتالي:

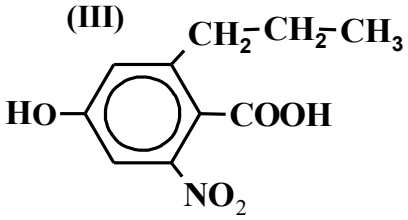
(II) > (III) > (I)

تزداد قيمة الـ σ_x

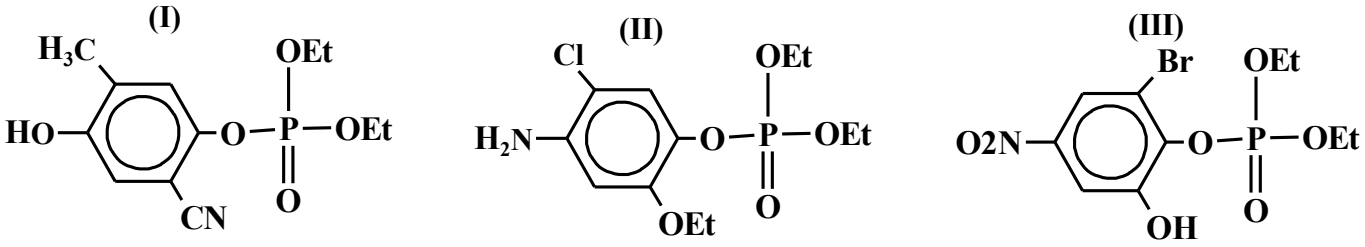
Exercise (1) : arrange the following benzoic acid analogues according to their increasing order of Hammett substitution constant (σ_x):







Exercise (2) : Diethyl phenyl phosphate acts against enzyme acetyl cholinesterase analogues. Arrange them in order of increasing (σ_x):

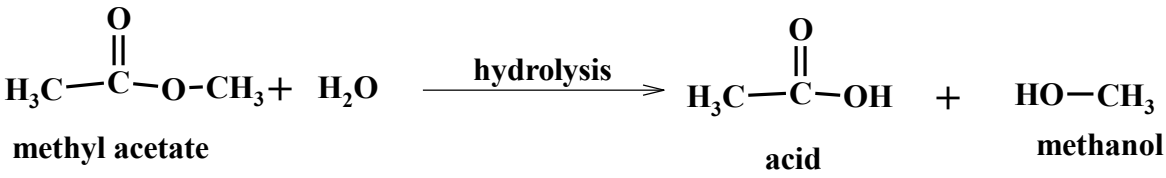


3- التأثير الفراغي (Steric effect):

من اجل ان يرتبط الدواء بالأنزيم او المستقبل لابد أولا أن يقترب الدواء من المركز النشط للأنزيم أو المستقبل وينطبق الشكل الفراغي لجزئي الدواء مع تجويف المركز النشط . حيث يؤثر كل من الحجم الجزئي والشكل والترتيب الفراغي لجزئي الدواء علي الارتباط بالأنزيم أو المستقبل. على سبيل المثال ، وجود مجاميع فراغية كبيرة في تركيب الدواء قد تؤدي الى حجب الدواء عن الموقع النشط، ومن ثم إعاقة ارتباطه بالمستقبل او الأنزيم . وأحيانا قد يؤدي وجود مثل هذه المجموعة الكبيرة في تركيب الدواء الى توجيه الدواء بشكل صحيح للارتباط بالمستقبل عند أعلى مستوي له، ومن ثم يزيد من النشاط . فالعلاقة الكمية للخواص الفراغية تعد اكثر صعوبة من الخاصية الهيدروفوبية أو الالكترونية وهنالك العديد من الطرق المستخدمة في دارسة التأثير الفراغي للدواء. نذكر منها هنا ثلاث طرق فقط :

(أ) عامل تافت الفراغي (E_S) Taft ' s steric factor

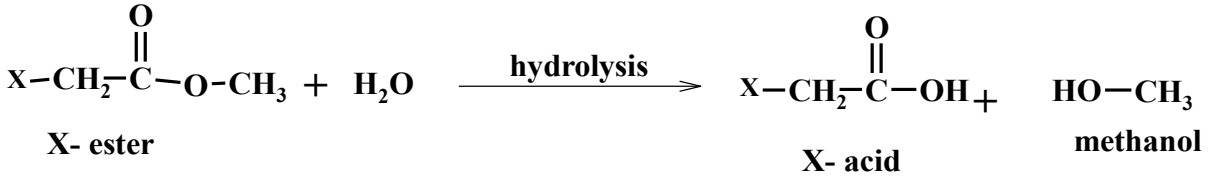
عامل تافت الفراغي (E_S) هو مقياس للتأثير الفراغي للمستبدل الموجود في تركيب الدواء ويمكن تقدير قيمة E_S من خلال مقارنة معدل التحلل المائي لإستر مستبدل بالمجموعة (x) بمعدل التحلل المائي للإستر غير المستبدل :



و يقاس معدل التحلل المائي للأستر غير المستبدل (R_H) بمعدل الزيادة في تركيز الحمض (Δ[acid]) بالنسبة للزمن (Δt):

$$R_H = \frac{\Delta[acid]}{\Delta t}$$

وبالمثل يمكن قياس معدل التحلل المائي للأستر المستبدل بالمجموعة X:



$$R_H = \frac{\Delta[\mathrm{x} - acid]}{\Delta \mathrm{t}}$$

حيث يعطى معامل تافت الفراغي للمستبدل ($E_s(x)$) بالعلاقة التالية:

$$E_s(\mathrm{x}) = log\left(\frac{R_\mathrm{x}}{R_\mathrm{H}}\right) = logR_\mathrm{x} - logR_\mathrm{H}$$

فإذا كانت + = (X) Es فهذا يدل علي ان للمجموعة (X) تأثير فراغي كبير .

إذا كانت 0 = (X) Es فهذا يدل علي ان المجموعة (X) ليس لها تأثير فراغي .

إذا كانت - = (X) Es فهذا يعني ان المجموعة يقل تأثير فراغي .

ومع ذلك فإن عدد المستبدلات التي يمكن دراستها بهذا الطريقة محدودة , لذلك فإن طريقة تافت مقتصرة فقط على عدد قليل من المستبدلات .

(ب) الانكسار المولاري Molar Refractivity (MR) :

الانكسار المولاري (MR) هو أحد مقاييس لتأثير الفراغي للمستبدلات , حيث يعتبر مؤشر للحجم المشغول بالذرة او المجموعة من الذرات في الفراغ ويعطي بالعلاقة التالية :

$$MR = \left\{\frac{(n^2 - 1)}{(n^2 + 2)}\right\} \times \left(\frac{MW}{d}\right)$$

حيث

n = معامل الانكسار (index of refraction)

MW = الوون الجزيئي للمستبدل .

d = الكثافة

الحد MW/d يعطي معامل الحجم الفراغي.

الحد (n^2 +2) / (n^2 -1) يعتبر معامل تصحيح ويعطي مؤشر لدرجة استقطاب المستبدل.

هذه الطريقة أكثر استخدام إذا كان المستبدل يحتوي في تركيبة علي الكترونات π او ازواج حرة من الالكترونات غير المشاركة.

(جـ) معامل فيرلوب الفراغي (Verloop steric parameter):

وهذا مقياس أخر للتأثير الفراغي وتتضمن هذه الطريقة استخدام برنامج حاسوبي يدعى (STERIMOL®) الذي يقوم بحساب قيمة العامل الفراغي للمستبدل من خلال بيانات قياسية مخزونة في البرنامج تشمل قيم زوايا الربط – طول الروابط – أنصاف أقطار الذرات لفان دير فالس – الإشكال الهندسية المحتملة .

- **معادلات هانش (Hansch equations)**

معادلات هانش هي معادلات كمية تربط النشاط البيولوجي للدواء مع عدد من الخواص الفيزوكيميائية الأكثر استخدم (مثل P , π , σ و العامل الفراغي) . فإذا كانت قيم الخاصية الهيدروفوبية (P) محدودة بمدى صغير، فأن معادلة هانش سوف تتخذ صورة علاقة طردية خطية (linear-direct)، كما في الشكل 6.6:

$$\log(1/C) = -k_1 \log P + k_2\sigma + k_3 E_s + k_4$$

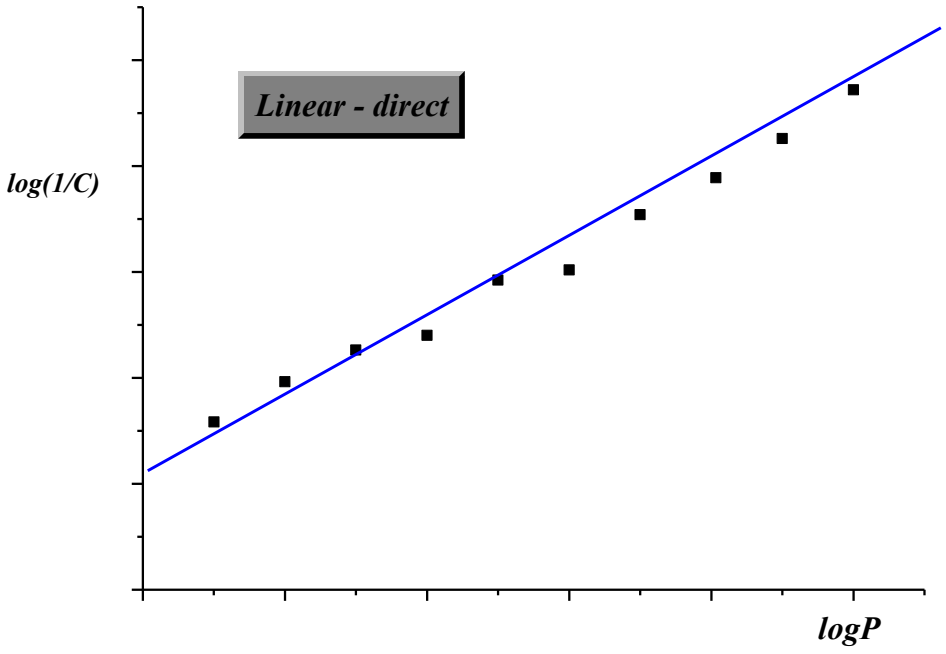


Figure 6.6: Linear, direct biological activity – log(1/C) relationship.

اما اذا كانت قيم الـP منتشرة على مدى واسع و كبير من القيم، فان معادلة هانش سوف تتخذ شكل القطع الناقص (Parabolic)، كما في المعادلة التالية و الشكل 6.7:

$$\log(1/C) = -k_1 (\log P)^2 + k_2 \log P + k_3\sigma + k_4 E_s + k_5$$

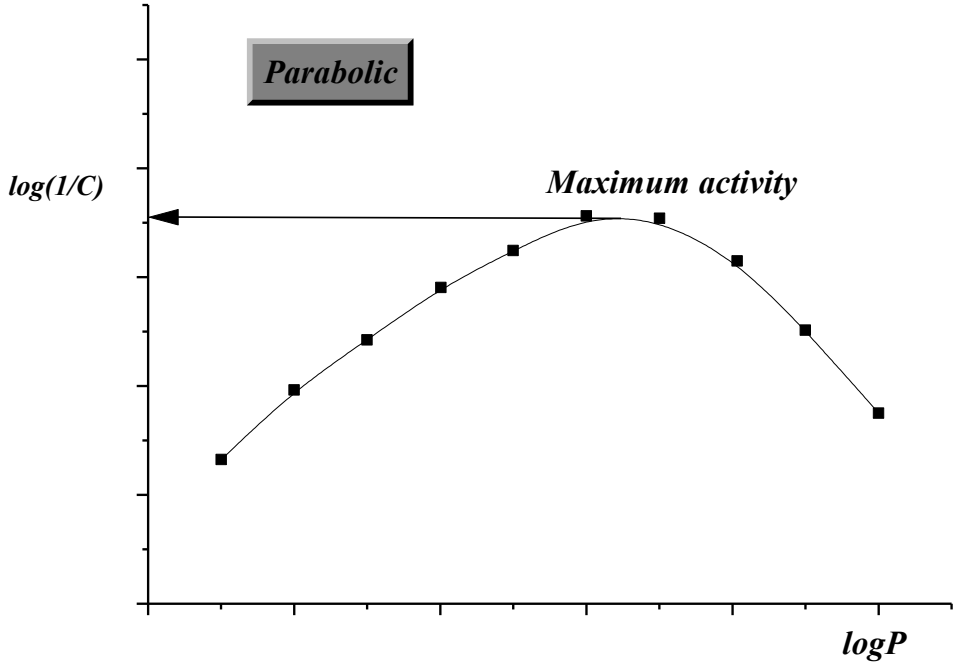
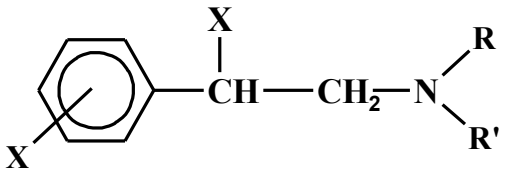


Figure 6.7: Parabolic biological activity – log(1/C) relationship with a maximum.

حيث يتم الحصول علي الثوابت k_1 الي k_5 باستخدام طريقة أفضل خط بواسطة تطبيق برامج حاسوبية مجمع المعاملات ليست كلها مهمة فهنالك فقط عدد معين من تلك المعاملات التي تظهر ارتباط قوى بالنشاط البيولوجي على سبيل المثال عند دراسة نشاط الحجب الأدرينالي (التخديدي) لـ بيتا-هالو- بيتا أريل أمين (Adrenergic blocking activity of β – halo –β- aryl amines) مع تغيير المستبدل الهالوجيني (X) على الحلقة الأروماتية:



وجد بأن هنالك ارتباط وثيق فقط بين النشاط البيولوجي مع π و σ المستبدل الهالوجيني (X) على الحلقة الأروماتية ، بينما لم يظهر المستبدل الهالوجيني (X) على السلسلة الأليفاتية أي ارتباط. و هذا ما يتضح من معادلة هانش التي تم الحصول عليها، حيث كل من π و σ الظاهر في المعادلة تعود فقط للمستبدل الهالوجيني (X) على الحلقة الأروماتية:

$$\log(1/C) = 1.22\pi - 1.59\sigma + 7.89$$

ويتضح من معادلة هانش بأن العلاقة بين النشاط البيولوجي وكل من المساهمة الهيدروفوبية (π) والتأثير الالكتروني (σ) للمستبدلات الهالوجينية (X) خطية:

(أ) علاقة خطية طردية (linear, direct) بين النشاط والمساهمة الهيدروفوبية (π)، حيث يزداد النشاط البيولوجي مع زيادة في الخاصية الهيدروفوبية للمستبدلات الهالوجينية على الحلقة الأروماتية (شكل 6.8):

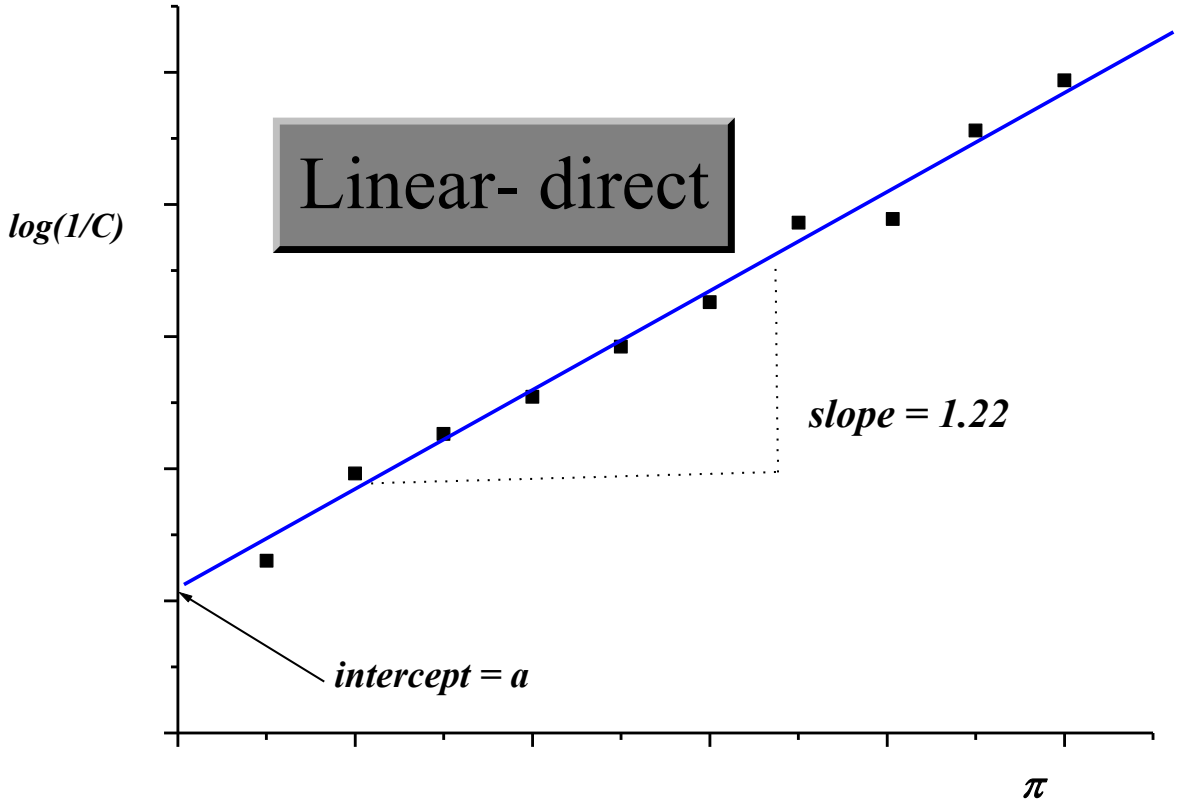


Figure 6.8: Linear, direct biological activity – π relationship.

(ب) علاقة خطية عكسية (linear, reverse) بين النشاط والخاصية الالكترونية (σ) للمستبدلات الهالوجينية على الحلقة الأروماتية للدواء (شكل 6.9)، حيث تزداد قيمة النشاط البيولوجي كلما كانت قيم الخاصية الالكترونية (σ) اقل، بمعنى ان النشاط البيولوجي يزداد مع قدرة المستبدلات على المنتح الالكتروني للحلقة الأروماتية:

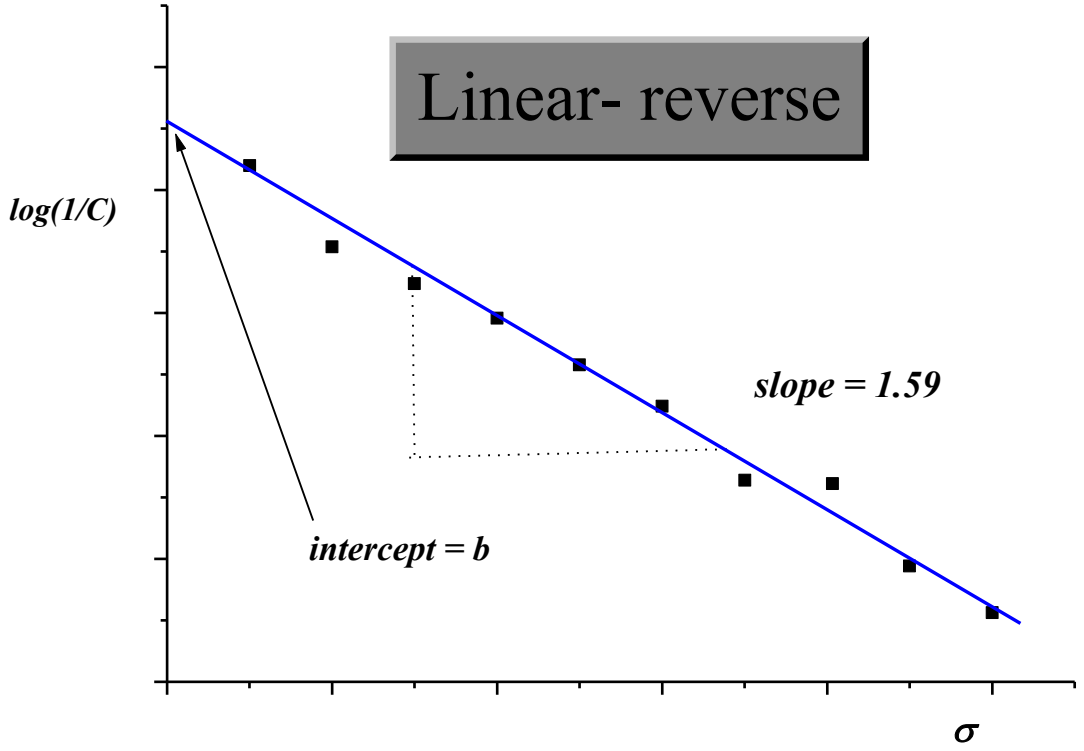
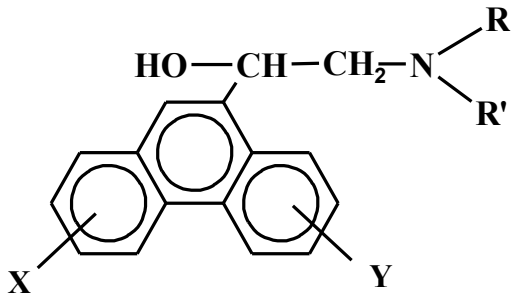


Figure 6.9: Linear, reverse biological activity – σ relationship.

و القيمة الثابتة الاخيرة تمثل مجموع قيم المقاطع للتمثيلين السابقين، أي ان

Total intercept = a + b = 7.89

- **مثال اخر: عند دراسة الفعالية البيولوجية لمضادات الملاريا لمركبات الفينانثرين أمينوكربينول (Antimalarial activity of phenanthrene aminocarbinols) مع تغيير المستبدلات على الحلقتين (X) و (Y) المشار اليهما في التركيب أدناه:**



حيث تم الحصول على معادلة هانش التالية:

$$\log(1/C) = -0.015(\log P)^2 + 0.14\log P + 0.27\sum\pi_x + 0.40\sum\pi_y + 0.65\sum\sigma_x + 0.88\sum\sigma_y + 2.34$$

و التي يتضح من معادلة هانش الناتجة ما يلي:

(أ)وجود الحدين logP و $(\log P)^2$ في المعادلة تدل علي ان العلاقة بين النشاط المضاد للملاريا والخاصية الهيدروفوبية تمثل قطع ناقص مع وجود اقصى قيمة للنشاط البيولوجي (شكل 6.10)، نظرا لان اشارة الحد $(\log P)^2$ سالبة و الحد logP موجبة.

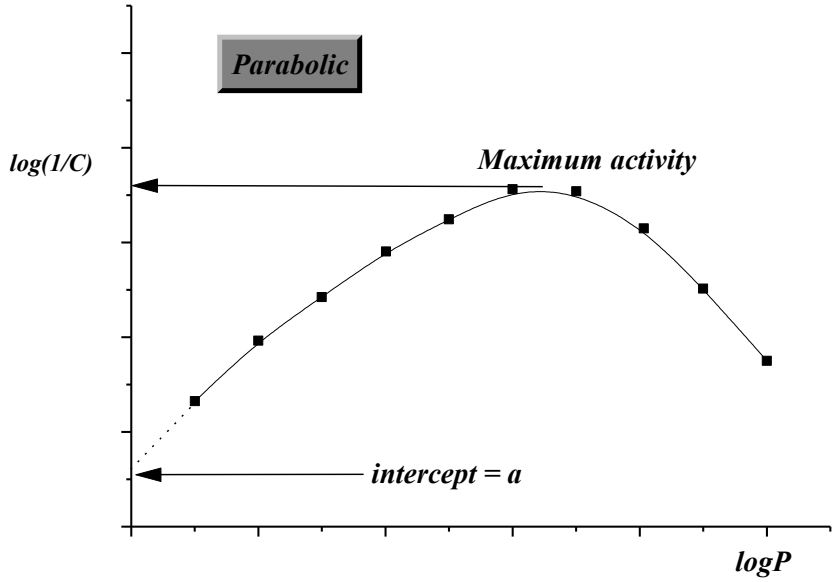


Figure 6.10: Parabolic anti-malarial activity – log(1/C) relationship for phenanthrene aminocarbinols.

فالثابت الصغير 0.14 قبل logP يشير الى ان النشاط المضاد للملاريا يزداد ببطئ مع زيادة الخاصية الهيدروفوبية.

(ب) تظهر المعادلة بأن هنالك علاقة خطية و طردية (linear, direct) بين النشاط المضاد للملا ريا مع المساهمة الهيدروفوبية للمستندات على الحلقة (X) وكذلك على الحلقة (Y)، كما هو موضح في الشكل 6.11.

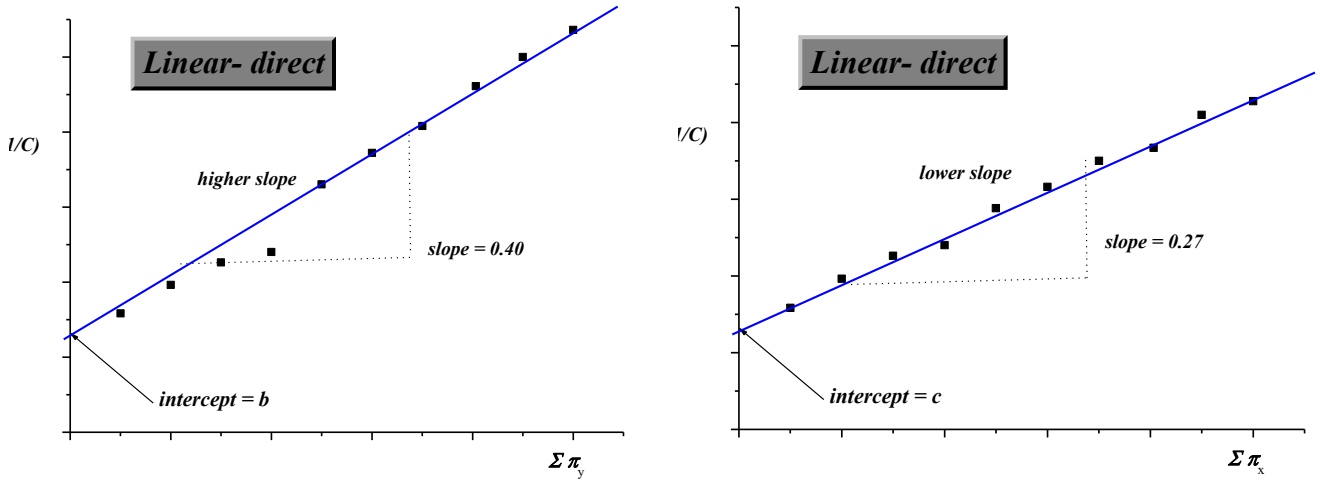


Figure 6.11: Linear, direct anti-malarial activity – ∑π relationship of phenanthrene aminocarbinols for two ring substitutions.

ونظـرا لان الثابـت 0.40 اكبـر مـن 0.27 فـإن المسـاهمة الهيدروفوبيـة للمسـتبدلات علـي الحلقـة (Y) تزيـد مـن النشـاط البيولـوجي اكبـر مقارنـة بالمسـاهمة الهيدروفوبيـة للمسـتبدلات علـى الحلقـة (X) . و اشـارة المجمـوع (∑) قبـل الـX و Y تشـير الـى ان هنالـك تعـدد فـي كـل مـن مسـتبدلات الـ X و Y علـى كـل مـن الحلقتين.

(ج) بالمثل أيضا توجد علاقة خطية طردية (شكل 6.12) بين النشاط البيولوجي مع كل من الخاصية الالكترونية للمستبدلات على الحلقة (X) والحلقة (Y) وهذا يدل على ان النشاط المضاد للملا ريا للتراكيب الدوائية المخلقة يزداد بزيادة القدرة للمستبدلات (X) و (Y) على السحب الالكتروني. وحيث ان الثابت 0.88 اكبر من 0.68 ، فهذا يعني بأن قوة السحب الالكتروني للمستبدلات على حلقة (Y) يزيد من النشاط البيولوجي اكثر مقارنة بالمستبدلات على الحلقة (X).

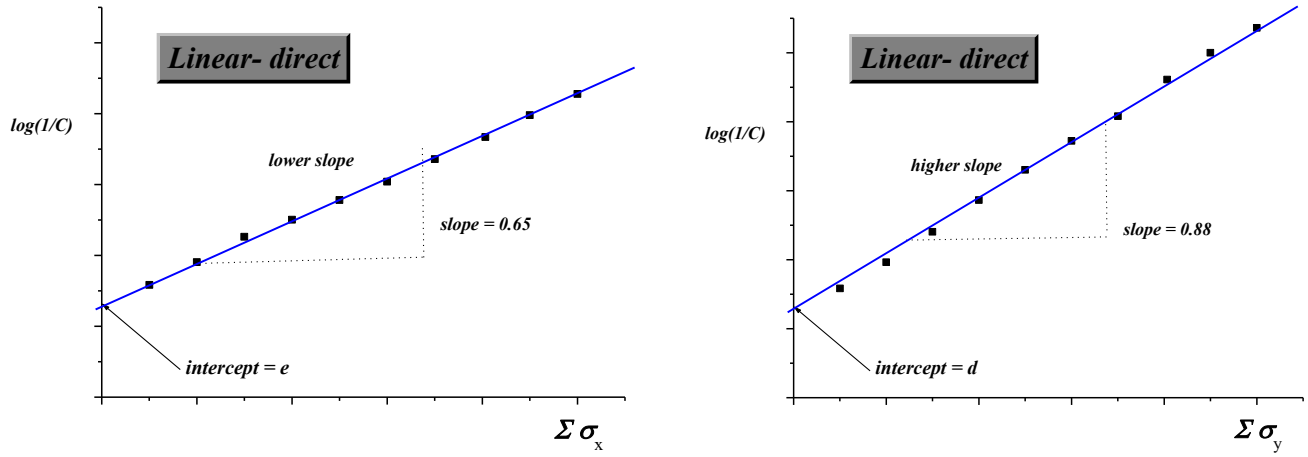
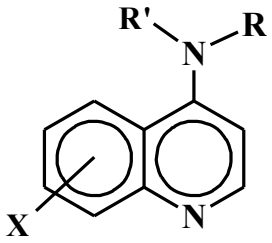


Figure 6.12: Linear, direct anti-malarial activity – ∑σ relationship of phenanthrene aminocarbinols for two ring substitutions.

(د) و أيضا ، مجموع المقاطع يعطي المقطع الكلي:

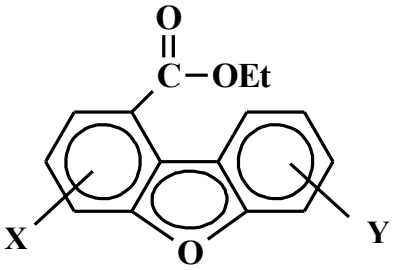
Total intercept = a + b + c + d + e = 2.34

Exercise (1): QSAR investigation of antimalarial activity for an assembly of 4-aminoquinoline analogues formulated the relevant Hansch eqn as shown below. Comment on the results which can be withdrawn from this equation:



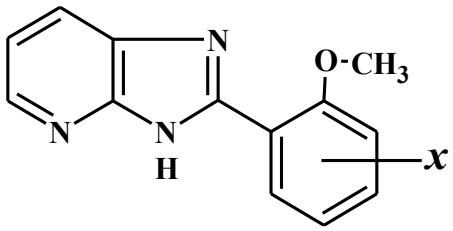
$$\log(1/C) = 2.05\log P + 0.56\sum\sigma_x + 1.8\sum\pi_x + 0.64E_s(X) + 3.17$$

Exercise (2): Do the same as in Exercise (1).



$$\log(1/C) = -0.31(\log P)^2 + 2.30\log P + 0.81\sum\pi_x + 0.40\sum\pi_y + 0.17\sum\sigma_x + 0.43\sum\sigma_y + 1.63$$

Exercise (3): the QSAR investigation of the cardiotonic activity for some analogues of methoxyphenlyimidazopyridine concluded a Hansch equation as given below. Comment on the results involved in this study.



Cardiotonic agent

$$log\left(\frac{1}{C}\right) = 0.72\left(\sum \pi_x\right)^2 - 0.94\sum \pi_x + 1.08\sum \sigma_x - 0.63\,E_s(x) + 2.11$$

- **تمثيل كريج (Craig plot)**

على الرغم من توفر جداول جاهزة ومعدة مسبقا لقيم المعامل π (تأثير الخاصية الهيدروفوبية) ولقيم المعامل σ (تأثير الخاصية الكترونية)، الا انه من السهل جدا ملاحظة الخواص النسبية للمستبدات المختلفة من خلال تمثيل بياني يكون فيه المحور الصادي (y) يمثل قيم المعامل π والمحور السيني (x) يعبر عن قيم المعامل σ. مثل هذا التمثيل البياني يعرف بتمثيل كريج (Craig plot). الشكل 6.13 يعطي مثال لتمثيل كريح المعاملات π و σ لبعض المستبدلات على الحلقة الاروماتية عند الموقع بارا (para):

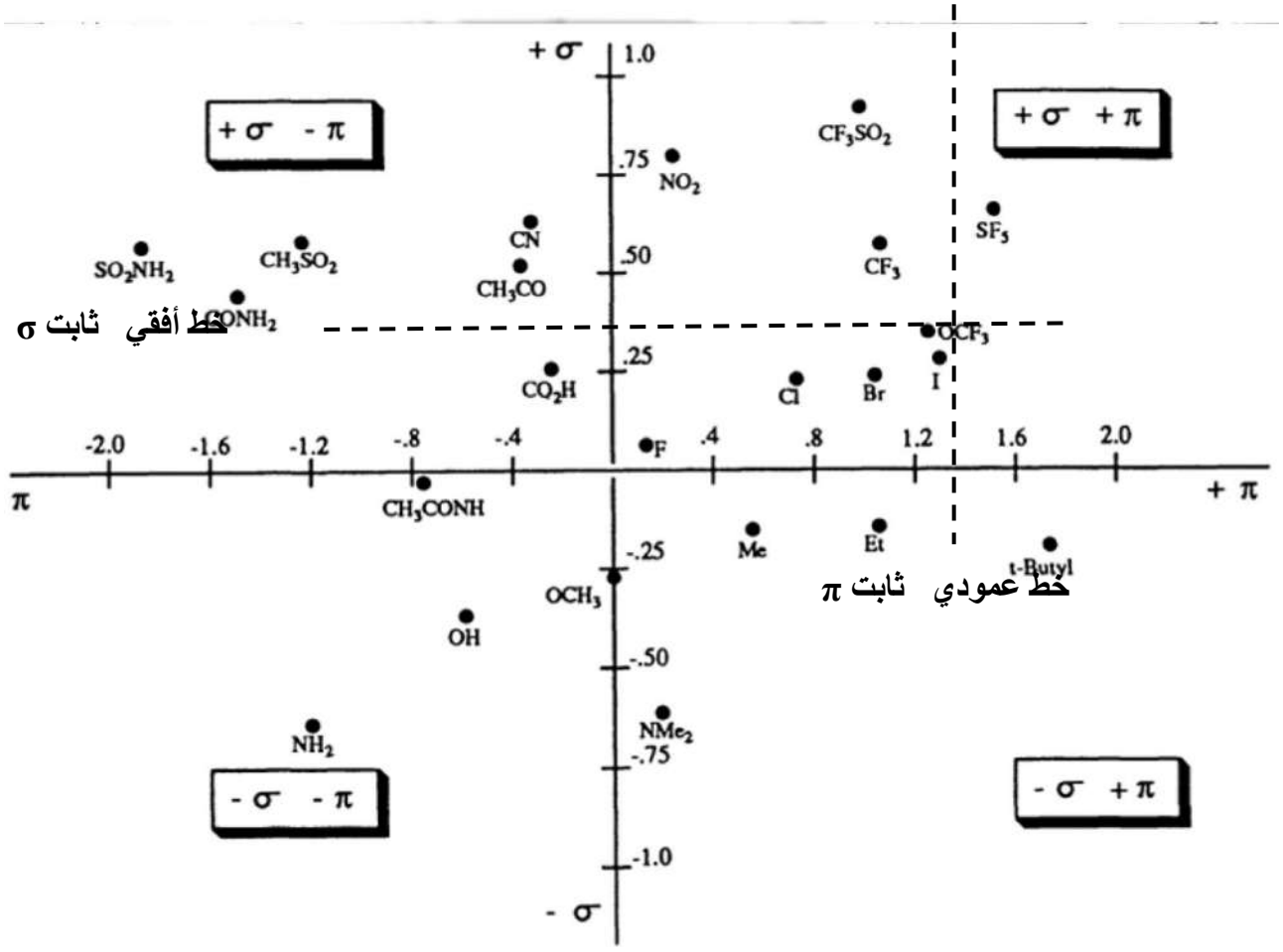


Figure 6.13: Craig plot of *p*-substituted benzene.

مزايا استخدام تمثيل كريج ما يلي:

1- يظهر تمثيل كريج انه لا توجد علاقة بين معاملات π وσ ، حيث تتوزع المستبدلات المختلفة في أربعة ارباع (four quadrants) للتمثيل.

2- يمكن أن يظهر بوضوح أي المستبدلات التي تمتلك قيم موجبة لكل من المعاملين ($\pi+$ و $\sigma+$)، وهي المجموعات التي توجد في الربع الأيمن العلوي. كذلك أي المستبدلات التي لها قيم سالبة لكلاً المعاملين ($\pi-$ و $\sigma-$)، وهي جميع المجاميع الموجودة في الربع الأيسر السفلي. اما الربع الايمن السفلي فيه المجموعات التي لها قيمة سالبة للمعامل σ و قيم موجبة للمعامل π و الربع الايسر العلوي فهو مخصص للمجموعات التي لها قيم موجبة للمعامل σ وقيم سالبة للمعامل π . على سبيل المثال، يمكن أن نجد قيم المعاملات π و σ لأي مستبدل في الوضع بارا في الحلقة الاروماتية كالتالي:

$-Et$	$-OH$	$-CO-CH_3$	$-CF_3$
$\pi = 1.0$	$\pi = -0.6$	$\pi = -0.4$	$\pi = 1.2$
$\sigma = -0.12$	$\sigma = -0.37$	$\sigma = 0.5$	$\sigma = 0.55$

3- من السهل أيضا رؤية المستبدلات التي لها قيم متماثلة تقريبا لقيم المعامل π . على سبيل المثال، المجاميع التي يمكن اعتبارها متماثلات هيدروفوبية (Isohydrophobics):

Trifluoromethyl (CF_3)

trifluoromethyl sulfonyl (CF_3SO_2-)

Bromo (- Br)

Ethyl (- Et)

} Isohydrophobic متماثلات هيدروفوبية

تقع جميعها تقريبا على نفس الخط العمودي الذي يمر بنقاطها في المخطط. ونظرياً يمكن أن تحل أي مجموعة من هذا المجاميع بدل عن الاخرى في تركيب الدواء إذا كان المعامل π هو العامل الرئيسي الذي يؤثر على النشاط البيولوجي.

وبالمثل المجموعات التي تقع بالقرب تماماً من أي خط أفقي يرسم في التمثيل يمكن بسهولة اعتبارها متماثلات الكترونية (Isoelectronic)، حيث انها تمتلك قيم متساوية تقريبا للمعامل σ مثل:

carboxylic (- CO_2H)
chloro (- Cl)
bromo (-Br)
iodo (-I)

} Isoelectronic متماثلات الكترونية

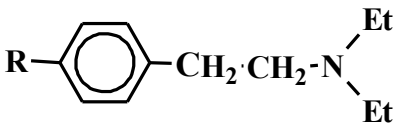
4- يمكن الاستفادة من تمثيل كريج في التخطيط المسبق لإجراء أي استبدالات في تركيب النظائر المراد تخليقها من أجل دراسة العلاقة الكمية للتركيب والنشاط (QSAR). و حتى نحصل على معادلة هانش (Hansch eqn) الأكثر دقة والتي تحتوي على المعاملات π و $\sigma+$ ، فانه يجب في البداية تخليق نظائر تركيبية بمستبدلات مختلفة من كل ربع من الأرباع الأربعة في تمثيل كريج. على سبيل المثال،

- **مستبدلات الهاليدات (halides : Cl , Br , I , F) من المستبدلات الهامة التي يظهر زيادة في الخاصية الهيدروفوبية ($+\pi$) وزيادة في خاصية السحب الالكتروني لان لها قيم $\sigma+$.**
- **مجموعة الهيدروكسيل (hydroxyl:-OH) تظهر زيادة في الخاصية الهيدروفيلية (نقص في الخاصية الهيدروفوبية) وزيادة في خاصية المنح الالكتروني (e⁻donating)، أي ان لها قيمة $\sigma-$.**
- **مجاميع الالكيل (Alkyl gps: -Me, -Et, t-Butyl)، لها خواص هيدروفوبية عالية ($+\pi$) وتعتبر مجاميع مانحة للإلكترونات جيدة ($\sigma-$).**
- **مجاميع الاسيل (Acyl gps: R–CO-, CH_3CO-) تمتلك $-\pi$ (خواص هيدروفيلية عالية) و (سحب الكتروني عالي (high e⁻ withdrawing)، أي أن لها $\sigma+$.**

5- بعد اشتقاق معادلة هانش سوف يتبين جليا ما إذا كان يجب أن تكون كل من π وσ أو أحد منها موجبة أو سالبة. ومن ثم إجراء الاستبدالات الممكنة للحصول على أفضل نشاط بيولوجي للدواء على سبيل المثال، إذا أظهرت معادلة هانش أن من الضروري أن تكون قيمتي π و σ موجبتين، فإنه يجب أن نأخذ في الاعتبار المستبدلات في الربع الأيمن العلوي.

6- يمكن رسم تمثيل كريج لمقارنة خواص فيزوكيميائية اخرى مثل الهيدروفوبية ومعامل الانكسار المولاري Molar Reflectivity (MR)

Example: The adrenergic activities of initial β– arylamine analogues are shown in table below



p **– substituted arylamine analogues**

R	-Cl	-Me	-OMe	-CN
Activity	+	+++	None	+

a) **Derive the Hansch eqn, including the partition coefficient (P) of the parent compound.**
b) **Suggest the most appropriate structure that likely exhibit an optimal adrenergic activity. Explain why.**

نظراً لان مجموعة الميثيل (-Me) في الموقع بارا (para) على الحلقة هي التي زادت من النشاط البيولوجي للدواء، إذا معادلة هانش تتضمن قيمة موجبة للخاصية الهيدروفوبية ($+\pi$) وقيمة سالبة للتأثير الالكتروني ($\sigma-$) وبالتالي نتوقع بأن معادلة هانش تتخذ الصورة التالية :

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

حيث P = معامل التجزئة للمركب الأصلي ويتم الحصول عليه عمليا

k_1 = رقم عددي للمعامل π ويتم الحصول عليه عمليا برسم العلاقة بين النشاط البيولوجي log(1/C) و قيم π للمستبدل ,حيث يمثل ميل المنحنى (slope).

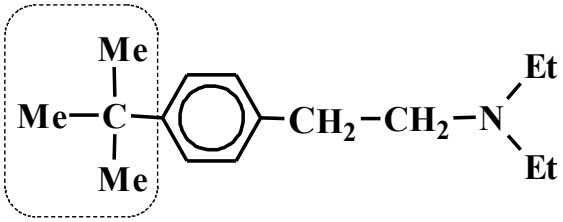
k_2 = رقم عددي للمعامل σ ويتم الحصول عليه بنفس الطريقة كما في k_1.

(ب)-معادلة هانش تقترح أن تكون
- $+\pi$ (المجموعة R عالية الهيدروفوبية)
- $-\sigma$ (المجموعة R عالية في المنح الالكتروني)

أي في المربع الأيمن السفلي لتمثيل كريج

بالرجوع الى المخطط، فإن التركيب الذي من المحتمل يعطي أقصى نشاط بيولوجي هو

t-butyl
$\sigma = -0.20$
$\pi = 1.8$



وبفرض أن $k_1 = k_2 = 1$ والتعويض في معادلة هانش

$$log\left(\frac{1}{c}\right) = log\ P + 1(1.8) - 1(-0.2)$$
$$= log\ P + 1.8 + 0.2$$
$$log\left(\frac{1}{C}\right) = log\ P + 2$$

وهذا يمثل أقصى نشاط يمكن الحصول عليه مع مستبدل t-butyl في الموقع بارا في حلقة البنزين.

- **مخطط توبلس (Topliss scheme)**

في حالات معينة قد يكون هنالك صعوبة في تحضير عدد كبير من التركيب النظير للدواء القائد من أجل استنتاج معادلة هانش علي سبيل المثال ربما تكون طريقة التخلص صعبة ومعقدة ومن ثم يمكن تحضير عدد قليل فقط من النظائر خلال فترة زمنية محدودة ولتسهيل هذه المهمة يمكن اختيار النشاط البيولوجي لعدد من المركبات التي تم تخليقها ومن ثم تستخدم نتائج هذه الاختبارات لتحديد النظائر التالية التي سوف تخلق لاحقا مخطط توبلس هو مخطط تتابعي يساعد في تعيين الخطوات المتبقية في تخليق النظائر التي سوف تظهر نشاط بيولوجي عند المستوى المطلوب وهنالك نوعين من مخططات توبلس : مخطط توبلس للمستبدلات الاروماتية (الشكل 6.14) ومخطط توبلس للمستبدلات على السلسلة الجانبية الاليفاتية (الشكل 6.15):

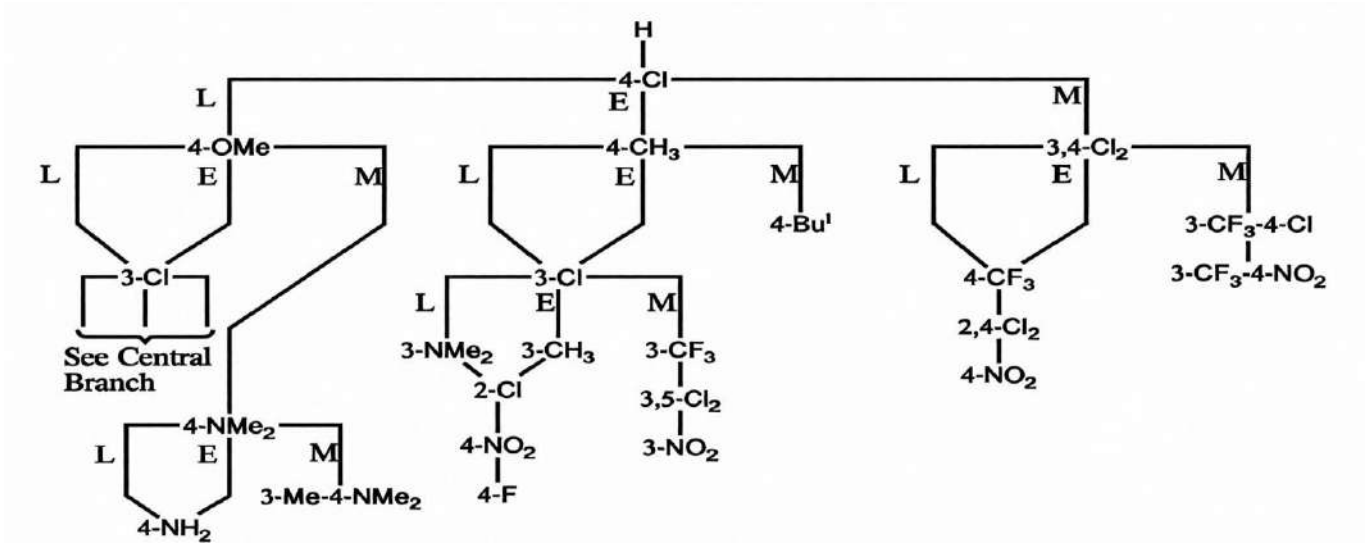


Figure 6.14: Topliss scheme for aromatic substituents.

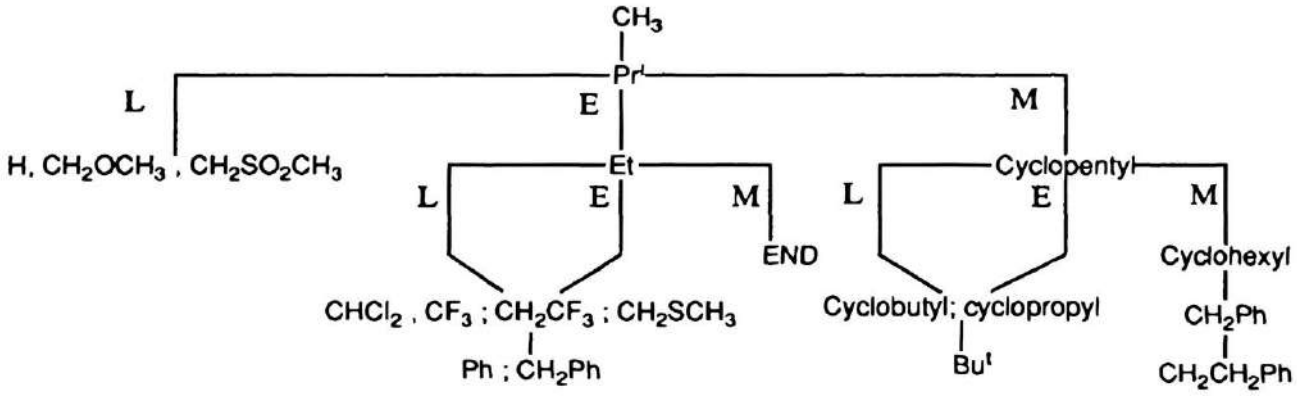
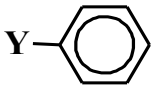
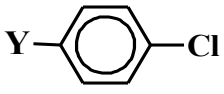


Figure 6.15: Topliss scheme for aliphatic side-chain substituents.

صممت هذه المخططات اعتماداً على قيم الهيدروفوبية والمعادلات الالكترونية للمستبدلات المختلفة بحيث يمكن بواسطتها إيجاد المستبدل الأكثر فعالية قدر الإمكان. وعلى كل حال، هذا لا يعني بأن هذه المخططات تغني عن التحليل الكمي لهانش، فمثل هذا التحليل الكمي يمكن إجراءه عندما يتم تخليق عدد مناسب من النظائر. مخطط توبلس للمستبدلات الاروماتية (الشكل 6.14) يفترض أن المركب القائد يحتوي على حلقة أروماتية أحادية الاستبدال وقد تم اختبار نشاطه البيولوجي:

Lead : ⟹  **(monosubstituted benzene)**

وأول نظير يسهل تخليقه كما في المخطط هو النظير 4-كلورو (4-chloro analogue) وذلك باستبدال الهيدروجين في الموقع بارا بذرة كلور.

 **(4-chloro analogue)**

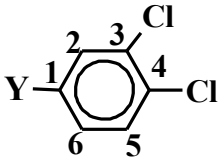
وحيث أن مستبدل الكلور في هذا الموقع يمتلك خاصية هيدروفوبية كبيرة وسحب الكتروني جيد مقارنة بذرة الهيدروجين (H)، فأن قيم المعاملين π و σ سوف تكون موجبة عند قياس النشاط البيولوجي لـ 4-Chloro analogue وقد يكون هنالك 3 نتائج محتملة:

(أ) قد يكون النشاط للنظير اقل من الدواء القائد (L) Less activity

(ب) قد لا يتغير نشاط النظير عند القائد أي يضل متساوي Equal activity (E)

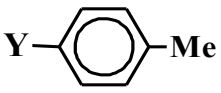
(ج)او أن نشاط النظير أكبر مقارنة بالدواء القائد (M) More activity

واعتماد على نوع النتيجة التي سيتم ملاحظتها سوف يتم تحديد الفرع المناسب في المخطط توبلس الذي يجب إتباعه في الخطوة القادمة فإذا زاد نشاط نظير 4-كلور مقارنة بالدواء القائد، فإنه يبتع الفرع (M) ومن ثم فإن النظير التالي الذي سوف يخلق هو 4,3 - داي كلور (3,4–dichloro analogue):



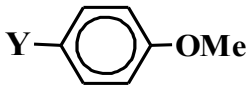
(3,4-dichloro analogue)

وذلك باستبدال ذرتي الهيدروجين في الموقعين (3) و (4) على الحلقة الاروماتية بذرتي كلور. ومن جانب أخر، إذا ضل النشاط البيولوجي هو نفسه دون تغيير يذكر، فإنه يجب اتباع الفرع (E). وبالتالي فإن النظير التالي الذي سوف يتم تخليقه هو نظير 4- ميثيل (4- methyl analogue):



(4-methyl analogue)

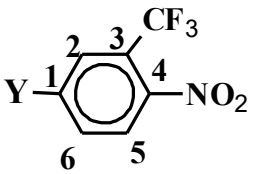
و اخيرا اذا انخفض النشاط البيولوجي للنظير الاول مقارنة بالمركب القائد، فانه سوف يتبع الفرع الاخير (L). و في هذه الحالة سيتم تخليق النظير التالي:



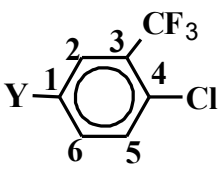
(4-methoxy analogue)

وبالمثل نتائج النشاط البيولوجي للنظير الثاني هو من يحدد الفرع القادم في المخطط اللازم اتباعه للوصول إلى النظير الثالث القادم .... وهكذا

ألان باعتبار زيادة النشاط البيولوجي للنظير 3,4-dichoro analogue ، فهذا يدل على أن كل من الخاصيتين π و σ بقيمتها الموجبة مهمة في زيادة النشاط. وفي هذه الحالة يمكن تعزيز هذا النشاط بتغيير المستبدلات من أجل زيادة القيم الموجبة لكل من π و σ أكثر، وبالتالي فإن النظائر الممكنة في المرحلة الثالثة هي:

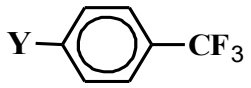


(3-trifluoromethyl-4-nitro analogue)

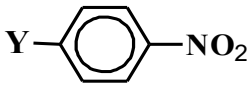


(3-trifluoromethyl-4-chloro analogue)

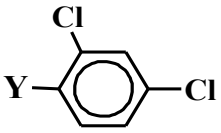
اما إذا كانت نتيجة اختبار النشاط للنظير 3,4-dichloro analogue هي E او L ، فهذا يدل على ان إما π او σ فقط من تلعب دور في زيادة النشاط. ومن اجل اختبار الأهمية النسبية لـ π او σ لتحديد ما إذا كان هنالك إفراط هيدروفوبي غير مرغوب به او تداخل فراغي غير مفضل. حيث يتم إدخال تحويرات تركيبية أخرى وبالتالي فإن النظائر التي يجب تخليقها في هذه الحالة يمكن أن تكون ما يلي:



(4-trifluoromethyl analogue)

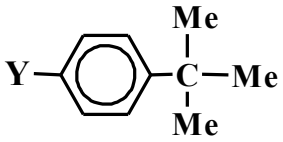


(4-nitro analogue)



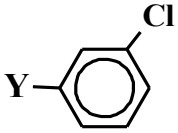
(2,4-dichloro analogue)

من جانب أخر إذا زاد نشاط النظير الثاني الأخر 4-methyl analogue ، فإن هذا يدل على أن الدواء بحاجة إلى قيمة موجبة π وسالبة لـ σ . نظرا لأن التأثير الهيدروفوبي الأكبر قد يلغي التأثير الإلكتروني الأقل للمستبدل وفي هذه الحالة يفضل تعزيز النشاط بإدخال مجموعة بيوتيل ثالثي 4-tert–butyl analogue في الموقع (4).



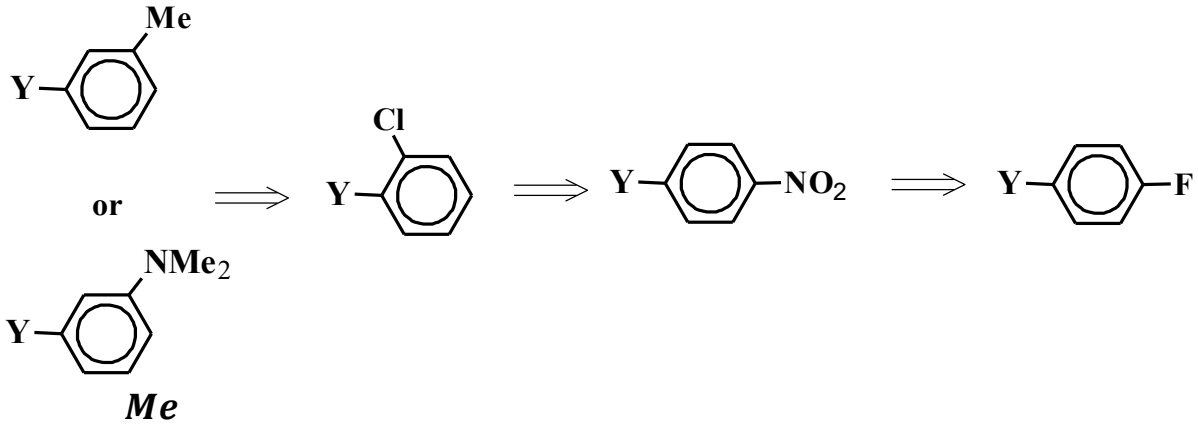
(4-tert- butyl analogue)

أما إذا كانت النتيجة هي E او L ، فهذا يدل على وجود تأثير فراغي غير مفضل عند الموقع (4)، و لتفادي هذا التأثير غير المرغوب به يتم تخليق النظير التالي وهو 3-choro analogue

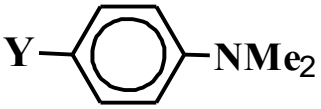


(3-chloro analogue)

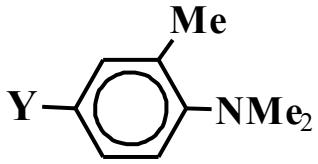
كما يمكن الاستمرار في إجراء تحويلات تركيبة أخرى من أجل تغيير القيم النسبية للمعاملات π و σ ومن أهم النظائر الأخرى التي يمكن تخليقها في هذه الحالة ما يلي:



وبالمثل، بالنسبة للنظير الثاني الأخير 4-methoxy analogue والذي اقترح تخليقه بسبب انخفاض نشاط النظير الأول 4-chloro analogue والذي يعني بأن القيمة السالبة لـ π والقيمة السالبة لـ σ أو كليهما تعتبر مهمة في النشاط أو أن التأثير الفراغي غير المرغوب به في الموقع بارا (الموقع (4)) هو السبب في انخفاض النشاط. وبالتالي فإن النظير الثالث هو الذي يحتوي على مستبدل له قيمة σ سالبة، أي أن النظير هو 4- dimethyl aniline analogue:

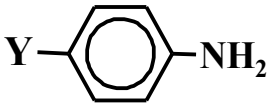


وإذا هذا النظير اظهر زيادة في النشاط يمكن تعزيز هذا النشاط أكثر بتخليق النظير التالي:



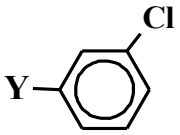
3-methyl-4-dimethylaniline analogue

أما إذا كان النشاط البيولوجي منخفض (L) أو دون تغيير يذكر (E)، فهذا يدل على وجود تأثير فراغي غير مرغوب به في الموقع (4) ويفضل تخليق النظير التالي:



(*p*-aniline analogue)

ومن ناحية أخرى، إذا كان النظير 4-OMe analogue لا يظهر تحسن في النشاط (E) أو يؤدي إلى انخفاض النشاط (L) فهذا يدل على أن التأثير الفراغي للمستبدل عند الموقع (4) غير مرغوب به وبالتالي فإن النظير التالي هو:

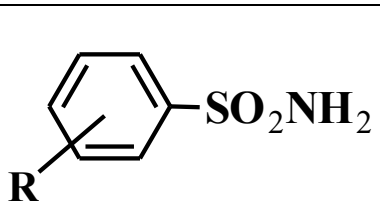


(3-chloro analogue)

ولأي تحويرات تركيبية أكثر يتم إتباع التفرع الأوسط (Central Branch) في المخطط (6.14) تمام كما في نظير 4-Me analogue.

ويجدر الإشارة هنا إلى أن صلاحية استخدام مخططات توبلس قد تم إثباتها والتحقق منها من خلال التجارب العملية للعديد من الأدوية التي تم دراستها مسبقا عن طريق العلاقة التي تربط التركيب بالنشاط البيولوجي. على سبيل المثال، عند دراسة علاقة التركيب بالنشاط البيولوجي (المضادة بكتيري لحوالي 19 نظير تركيبي لـ Benzenesulfamide التالي وجد بأن النظيرين رقم (2) و (5) يظهران عمليا أعلى نشاط.

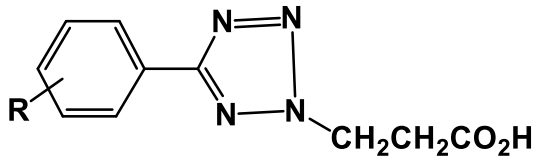
Table 6.2: Biological activity of substituted benzenesulfamide.

Order of synthesis	R	Biological activity	High potency	
(1)	H	—		
(2)	4-Cl	M		
(3)	3.4-Cl2	L		
(4)	4-Br	E		
(5)	4-NO2	M	*	
M= More activity, E = Equal activity, L = less activity				

هذه النتائج تتوافق كثيراً مع ما يتم استنتاجه من خطط توبلس (الشكل 6.14).

مثال أخر على هذا التوافق النشاط المضاد للالتهاب للنظائر التركيبية لـ aryltetrazolyl propanoic acid الموضح في الصيغة أدناه. حيث تم تخليق 28 نظير واختبار نشاطها البيولوجي عمليا. وباستخدام مخطط توبلس نلاحظ 3 نظائر تظهر أعلى نشاط بيولوجي من بين 8 نظائر مدونة هنا:

Table 6.3: Anti-inflammatory activities of substituted aryltetrazolylalkanoic acids



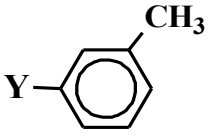
Order of synthesis	R	Biological Activity	High potency
1	H	-	
2	4-Cl	L	
3	4-MeO	L	
4	3-Cl	M	•
5	3-CF3	L	
6	3-Br	M	•
7	3-1	L	
8	3.5-Cl_2	M	•

M = More activity
L = Less activity
E = Equal activity

Rules for Topliss scheme – based قواعد في تقدير النشاط من مخططات توبلس (activity)

عند تقدير النشاط البيولوجي المتوقع لأي تركيب نظيري للدواء يتم إتباع القواعد (الخطوات) التالية:

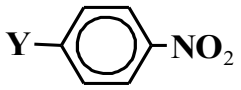
1- تذكير فعالية أو نشاط جميع الفروع التي أجريت للتركب ابتداء من المركب القائد حتى الوصول الى الاستبدال الواضح على تركيب النظير المعطى على سبيل المثال، المركب التالي:



هذا المركب مر في ثلاث فروع هي E ثم (E+L) وبعد ذلك E، لذا فإن نشاط توبلس يعطي بجميع هذه الفروع

Topliss activity = E + (E +L)+ E

2- إذا وجد بأن تركيب النظير المعطى يمكن أن ينتج من فرعين أو أكثر رئيسي أو فرعى، فأنه يتبع التفرع الأكثر نشاط (أي M >E > L). على سبيل المثال، النظير التالي يمكن أن ينتج من الفروع الرئيسية الثلاثة:



وهنالك 3 احتماليات لتقدير نشاط توبلس:

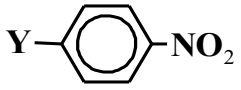
1- **Toils activity = M + (E+L)** .....(√)
2- **Toils activity = E+ (E+L) + (E+L)** .....(X)
3- **Toils activity = L+ (E+L) + (E+L)** .....(X)

فالتقدير الصحيح هو رقم (1) وذلك لأنه ناشئ عن التفرع الرئيسي (M).

3 - تعوض القيم العددية الافتراضية لنتائج النشاط ويتم جمعها للحصول على القيمة الافتراضية الكلية لنشاط توبلس:

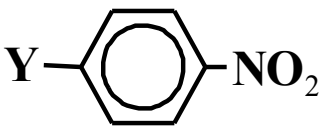
نوع النشاط	الرقم الافتراضي
M	2
E	1
L	0
(L+E)	0.5

على سبيل المثال، يحسب النشاط البيولوجي لهذا المركب كالتالي:



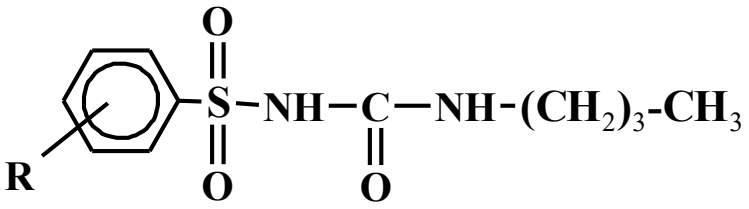
Topliss activity = M +(E +L) = 2+ 0.5 =2.5

4- النظير الذي يمتلك نشاط توبلس أكبر أو يساوي 2 (Topliss activity ≥ 2) هو التركيب الأفضل نشاط بيولوجي فعلي (High potency). للمركب التالي



Topliss activity = 2.5 ⇒ High potency

Example: using Topliss scheme predict the variation of anti-diabetic activities of substituted phenylsulfabutamide analogues. Indicate the structures of high potency, if any:

S.No.	R	Topliss activity	High potency	
(1) (2) (3) (4) (5)	4-NH_2 4-OMe 5-F 2,4-Br_2 4-bu^t			

(1) 4- NH_2 , Topliss activity = (L +E)+M +L =0.5 + 2+ 0=2.5

(2) 4- OMe, Topliss activity = L = 0

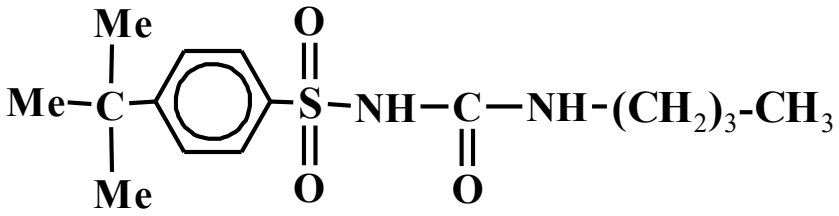
(3) 4- F , Topliss activity = (L +E) + (L +E) + E = 0.5 +0.5 +1= 2

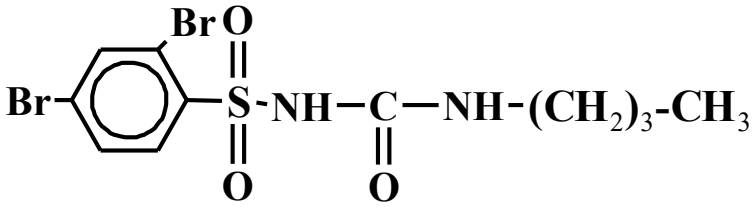
(4) 2.5-Br_2 = 2.4 – Cl_2 , Topliss activity =(L +E) + M + =0.5 +2 =2.5

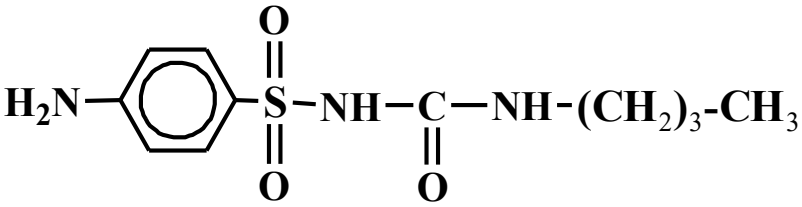
(5) 4- Bu^t , Topliss activity = M+E = 2+1 =3

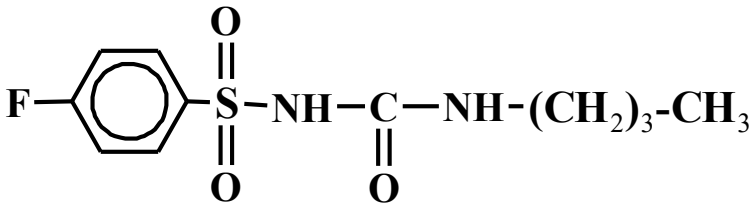
S. No.	R	Topliss activity	High potency
(1)	4- NH_2	2.5	**
(2)	4- OMe	0	
(3)	4- F	2	**
(4)	2.4-Br_2	2.5	***
(5)	4- But	3	***

High potency analogues: (5) > (4) =(1) > (3)

(5) 

(4) 

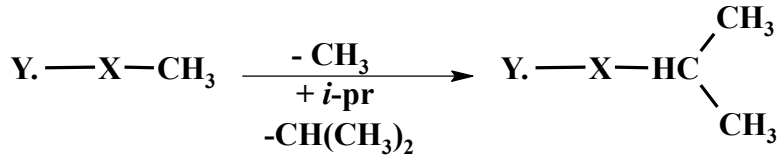
(1) 

(3) 

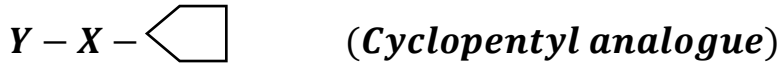
مخطط توبلس لمستبدلات السلسلة الجانبية الاليفاتية (الشكل 6.15) أيضا تم تصميمه بنفس الطريقة كما في مخطط المستبدلات الاروماتية ويستخدم بنفس النمط كما في السابق. هذا المخطط يفرض أن المركب القائد هو مجموعة وظيفية (كربونيل او أمين أو أميد أو استر ... الخ) متصل بمجموعة ميثيل (– CH_3).

Lead	Analogues
$Y-CO-CH_3$ ketone	$Y-CO-R$
$Y-NH-CH_3$ amine	$Y-NH-R$
$Y-CO-O-CH_3$ ester	$Y-CO-O-R$
$Y-CO-NH-CH_3$ amide	$Y-CO-NH-R$

وهذا المخطط يسعى للتميز بين التأثير الهيدروفوبي (π) والتأثير الالكتروني (σ)، لكنه لا يتضمن العامل الفراغي لذلك تم اختيار المستبدلات في المخطط من أجل تقليل الاختلافات الفراغية فيما بينها. فأول نظير مقترح في هذا المخطط هو نظير الايزوبروبيل (isopropyl analogue) والذي يحضر من المركب القائد باستبدال مجموعة الايزوبروبيل عن مجموعة الميثيل:

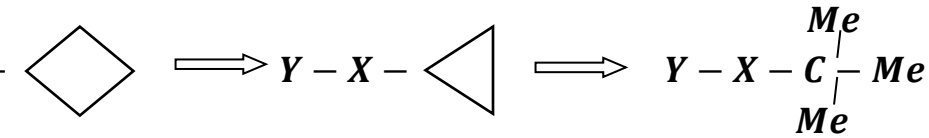


مجموعة الايزوبروبيل تمتلك قيمة π موجبة وكبيرة وفي كثير من الحالات وجد بأن مجموعة ***i-pr*** تزيد من النشاط البيولوجي. فقد لوحظ بالخبرة أن هيدروفوبية الأدوية القائدة أقل من الهيدروفوبية القصوى اللازم توفرها في الدواء النشط. بالتركيز أولا في الحالة حيث يزداد النشاط البيولوجي لنظير الايزوبربيل فإن النظير التالي يكون بإتباع الفرع (M) والذي يعتبر نظير السيكوبنتيل



وتستعمل التراكيب الحلقية نظراً لأن لها قيم موجبة كبيرة للمعامل π لكنها تحافظ على التأثير الفراغي عند أدنى قيمة لها. فإذا زاد النشاط أكثر لهذا النظير فإنه من الممكن تجريب المزيد من المستبدلات الهيدروفوبية ومن النظائر الممكنة ما يلي:

أما إذا لم يزداد النشاط (أي قل L أو بقى دون تغيير E) فقد يكون هنالك سببين، أما أنه قد تم اختيار أقصى هيدروفوبية مطلوبة للدواء أو أن هنالك تأثير إلكتروني (σ) هو من يلعب هذا الدور في ثبات النشط. وفي هذه الحالة، يتم تجريب مستبدلات اخرى اكثر من اجل تحديد هذين التاثيرين الذي يلعب دورا سائدا ومن النظائر المقترحة ما يلي:



cyclobutyl analogue cyclopropyl analogue tert- butyl analogue

الآن باعتبار الحالة التي يضل فيها النظير الأول (isopropyl analogue) كما هو ثابت دون تغيير، فإن السبب الأكثر ترجيحاً في هذه الحالة هو أن مجموعة الميثيل (-CH_3) و الايزوبروبيل (-$CH(CH_3)_2$) في الجانب التي تكون الهيدروفوبية في المركب أقصي ما يمكن. لذا فإنه يمكن استخدام مجموعة الأيثيل (-Et) في تخليق النظير التالي:

Y — X — Et or Y — X — CH_2 —CH_3

والذي يعتبر أخر نظير في هذا الفرع (M) وذلك لأن مجموعة الأيثيل تمتلك قيمة متوسطة للمعامل π بين مجموعة الميثيل والايزوبروبيل. أما إذا لم يؤدي هذا الاستبدال الى أي زيادة في النشاط (أي E أو L) فهذا يدل على وجود تأثير إلكتروني غير مفضل. ونظراً لأن المستبدلات التي قد تم أستخدمها سابقاً كانت مجموعة مانحة للإلكترونات ولها نفس قيمة π تقريبا مثل هذه النظائر:

$$Y-X-CH(Cl)(Cl) \Longrightarrow Y-X-CF_3 \Longrightarrow Y-X-CH_2-CF_3 \Longrightarrow Y-X-CH_2-S-CH_3$$

$$\Longrightarrow Y-X-\text{(benzene)}$$

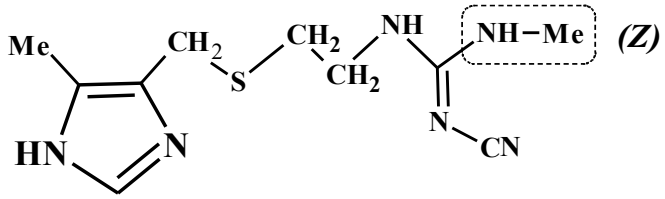
وأخيراً، الحالة التي يكون هنالك انخفاض في نشاط نظير الايزوبروبيل، فهذا يعني بأن المستبدلات الهيدروفوبية أو المجموعات المانحة للإلكترونات أو كلاها تؤثر سلباً على النشاط وفي هذه الحالة تكون المجموعات المقترحة في الفرع (L) هي الأنسب:

$$Y-X-H \Longrightarrow Y-X-CH_2-O-CH_3 \Longrightarrow Y-X-CH_2-SO_2-CH_3$$

- **المتماثلات الحيوية "البيوايزوسترات" (Bioisosteres)**

توجد جداول لثوابت المستبدلات للعديد من الخواص الفيزوكيميائية. وبمعرفة هذه الثوابت يصبح من السهل تحديد المستبدلات التي يمكن أن تعمل كمتماثلات حيوية على سبيل المثال المستبدلات:

-COMe, -NO_2, -CN لها قيم متساوية تقريبا للمعامل الهيدروفوبي (π) والتأثير الإلكتروني (σ) والمعامل الفراغي (E_S). وبالتالي فإن كل مجموعة يمكن تبديلها بالمجموعة الأخرى دون أن يحدث تغيير في النشاط البيولوجي للدواء. وهذا يلاحظ جلياً في التطوير الدوائي للسيميتيدين (cimetidine) المستخدم لعلاج قرحة المعدة وذلك من قبل ثلاث علماء فرنسيين هم Smith وKline و French.

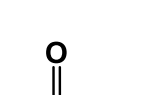
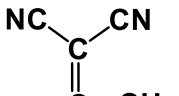


Cimetidine
(antiulcer drug)

Bioisostere, (Z)	N-CN	N-NO_2	CH-NO_2	S
Activity, log(1/C)	0.62	0.58	0.61	0.60

ومن المهم التركيز هنا على أن المجموعات التي يمكن أن تعمل كمتماثلات حيوية في بعض الأدوية قد لا تكون متماثلات حيوية في أدوية أخرى. الجدول 6.4 يوضح المعاملات الفيزوكيميائية لبعض المستبدلات:

Table 6.4: Physicochemical parameters for six substituents

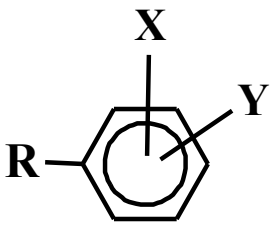
Substituent						
π	-0.55	0.40	-1.58	-1.63	-1.82	-1.51
σ_p	0.50	0.84	0.49	0.72	0.57	0.36
σ_m	0.038	0.66	0.52	0.60	0.46	0.35
MR	11.2	21.5	13.7	13.5	16.9	19.2

على سبيل المثال إذا كانت σ_p (التأثير الالكتروني للمستبدلات عن الموقع para) هو المعامل الفيزيائي الذي يؤثر على النشاط البيولوجي للدواء، فإن مجموعة $-COCH_3$ (σ_p = 0.50) يمكن أن تكون متماثلة حيوية للمجموعة $-SOCH_3$ (σ_p = 0.49) ومن جانب أخر إذا كانت π (التأثير الهيدروفوبي) هو من يعيين النشاط الدوائي , فإن المجموعة $-SO_2CH_3$ (π =-1.63) يمكن اعتبارها متماثلة حيوية للمجموعة $-SOCH_3$ (π =-1.58) ... وهكذا. كما يمكن الاستفادة من منحنى كريج لتحديد المستبدلات التي يمكن أن تعمل كمتماثلات حيوية.

- **التخطيط لدراسة العلاقة الكمية بين التركيب و النشاط (Planning a QSAR study)**

عند البدء بدراسة العلاقة الكمية بين التركيب والنشاط (QSAR) لأي دواء تحت الاهتمام يجب التخطيط المسبق للإجراءات التي سوف يتم تنفيذها خلال هذه الدراسة ويمكن تلخيص هذا التخطيط كما يلي:

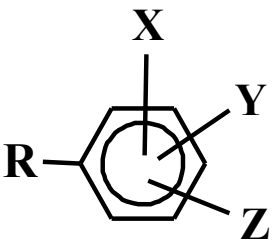
1- **من المهم التخطيط لاختبار المعاملات الفيز وكيميائية (MR , E_S , σ , π , P) وبشكل نموذجي يمكن أن تتضمن الدراسة الأولية معاملين هامين هما π و σ كما يمكن إضافة معامل أخر أهم وليكن المعامل الفراغي (E_S).**
2- **يجب التخطيط لتحديد أي النظائر التركيبة التي سوف يتم تخليقها من المركب القائد، بحيث يتم تتبع تأثير التغيير في قيم المعاملات تحت الدراسة على النشاط البيولوجي. وهنا يمكن الاستعانة بتمثيلات كريج للمستبدلات المختلفة.**
3- **من المهم أيضا تخليق عدد كافي من النظائر من أجل جعل نتائج النشاط مقابل الخواص الفيزوكيميائية قابلة للتمثيل والتحليل الإحصائية. والطريقة الأنسب هنا هو تخليق خمس نظائر لكل معامل فيزوكيميائي محط الدراسة.**
4- **من الخطط التي يتم إتباعها أيضا هو تفادي إدخال بعض من المستبدلات في الدراسة الأولية والتي قد تمتلك خواص إضافية أخرى غير تلك الخواص المراد دراستها. على سبيل المثال، يجب تفادي استخدام بعض المستبدلات القابلة للتأين (مثل، SO_2H , $-NH_2$, $-CO_2H$-). كذلك تفادي قدر الإمكان استخدام بعض المستبدلات القابلة للأيض السريع (مثل، $-NO_2$, الاستر).**
5- **عند صياغة أو استنتاج معادلة الـ QSAR الأولية يجب عادة الأخذ في الاعتبار المساهمة الكلية لتأثيرات كل من المعاملات π وσ إذا كان هنالك مستبدلين أو أكثر في التركيب على سبيل المثال،**



$$\sum \pi = \pi_x + \pi_y$$
$$\sum \sigma = \sigma_x + \sigma_y$$

The initial QSAR eqn is

$$log\left(\frac{1}{C}\right) = k_1 \sum \pi + k_2 \sum \sigma + K$$



$$\sum \pi = \pi_x + \pi_y + \pi_z$$
$$\sum \sigma = \sigma_x + \sigma_y + \sigma_z$$

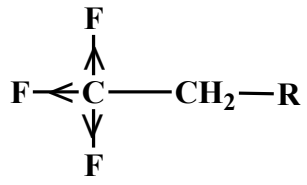
The initial QSAR eqn is

$$log\left(\frac{1}{C}\right) = k_1 \sum \pi + k_2 \sum \sigma + K$$

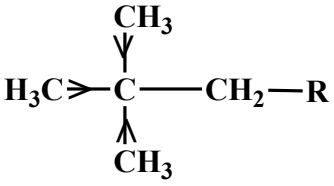
6-كلما زادت عدد النظائر، كلما حدث حيود عن المعادلة الأولية. وهنا يكمن أعادة اشتقاق معادلة الـ QSAR باعتبار التأثير الهيدروفوبي (π) و التأثير الإلكتروني (σ) لبعض المستبدلات عند مواقع معينة على الجزيء أو تضمين حدود آسية لها مثل:

$$log\left(\frac{1}{C}\right) = k_1 \sum \pi - k_1' \left(\sum \pi\right)^2 + k_2 \sum \sigma + K$$
$$or \quad log\left(\frac{1}{C}\right) = k_1 \sum \pi + k_2 \sum \sigma - k_2' \left(\sum \sigma\right)^2 + K$$

وذلك بحسب تطابق النتائج العملية مع المعادلة. كذلك يمكن أن ينقسم المعامل الإلكتروني (σ) إلى مكونين: المكون الحثي (Inductive effect) ويمثل كل من التأثير الساحب للإلكترونات ($+F$) و التأثير الدافع للإلكترونات ($-F$)، والمكون الرنيني (Resonance effect) ويقصد به حدوث تبادل لمواقع الكترونات الروابط المزدوجة بفعل منح زوج من الإلكترونات ($-R$) أو سحب زوج من الإلكترونات ($+R$) بفعل مجموعات تحتوي على أزواج حرة.

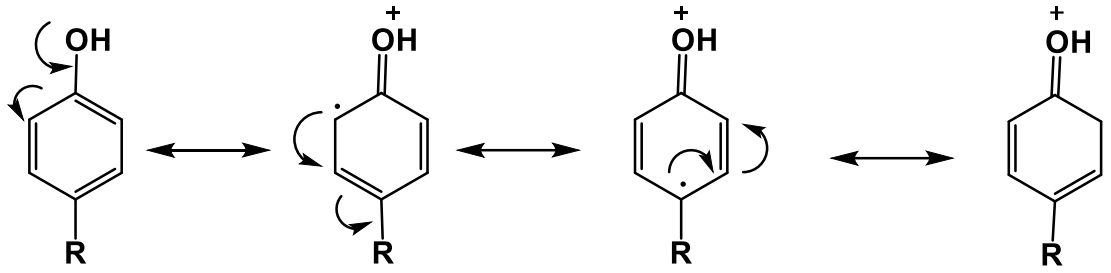


تأثير حثي ساحب للإلكترونات ($+F$)

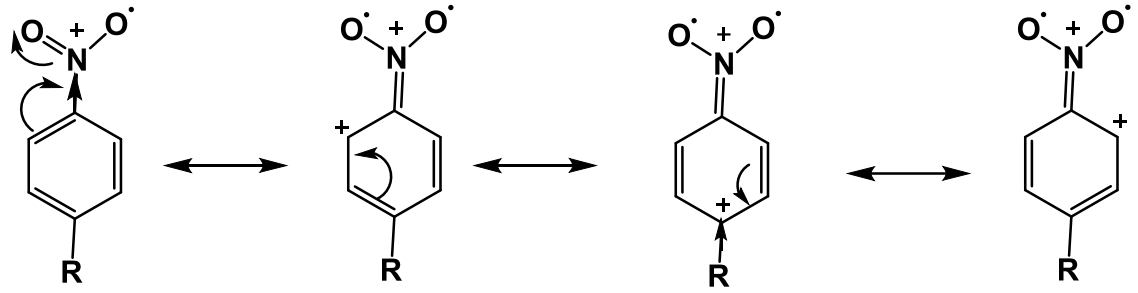


تأثير حثي دافع للإلكترونات ($-F$)

تأثير رنيني مانح للإلكترونات $(-R)$



تأثير رنيني ساحب للإلكترونات $(+R)$



وبالتالي بحسب هذه التأثيرات الخاصية يمكن تضمينها في معادلة الـ QSAR على سبيل المثال:

$$log\left(\frac{1}{C}\right) = k_1 \sum \pi - k_2' \left(\sum \pi\right)^2 + K_2 \sum \sigma + R_X - F_{X'}$$

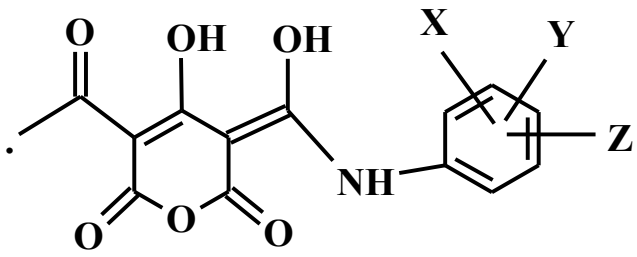
يدل على وجود تأثير رنيني ساحب للمستبدل X

يدل على وجود تأثير حثي دافع للمستبدل 'X

كما يمكن إدخال حدود أخرى خاصة في المعادلة مثل درجة الرابطة الهيدروجينية (HBD) hydrogen bonding degree والتي تظهر خصائص إضافية أخرى حول مواقع الارتباط بين الدواء والمستقبل.

- **دراسة حالة في الـ QSAR (QSAR case study)**

أحد الأمثلة التي توضح كيف أن معادلة الـ QSAR تحور بحيث تصبح أكثر تخصصية ونوعية مع استمرار الدراسات التطورية هو النشاط المضاد للتحسس (Anti– allergic activity) لسلسلة من البيرانينامين (pyranenamine).



في الدراسة الأولية تم تغيير المستبدلات (X , Y , Z) على الحلقة الاروماتية، بينما تم الإبقاء على الأجزاء الأخرى في المركب ثابتة كما هي. تماما 19 تركيب تم تخليقها وقياس نشاطها البيولوجي في هذه الدراسة, حيث اشتقت معادلة الـ QSAR الأولية التالية والتي تتضمن فقط المعاملين π و σ :

$$\log(1/C) = -0.14 \sum\pi - 1.35(\sum\sigma)2 - 0.72$$

حيث $\sum\pi$ يمثل المجموع الكلي لقيم π لجميع المستبدلات الموجودة في التركيب:

$$\sum\pi = \pi_X + \pi_Y + \pi_Z$$

المعامل السالب لحد المساهمة الهيدروفوبية (-0.14) في المعادلة يوضح بأن النشاط يتناسب عكسياً مع التأثير الهيدروفوبي للمستبدلات (أي طرديا مع التأثير الهيدروفيلي للمستبدلات)، كما في الشكل 6.16 وهذا يعتبر من غير المعتاد أن يحدث.

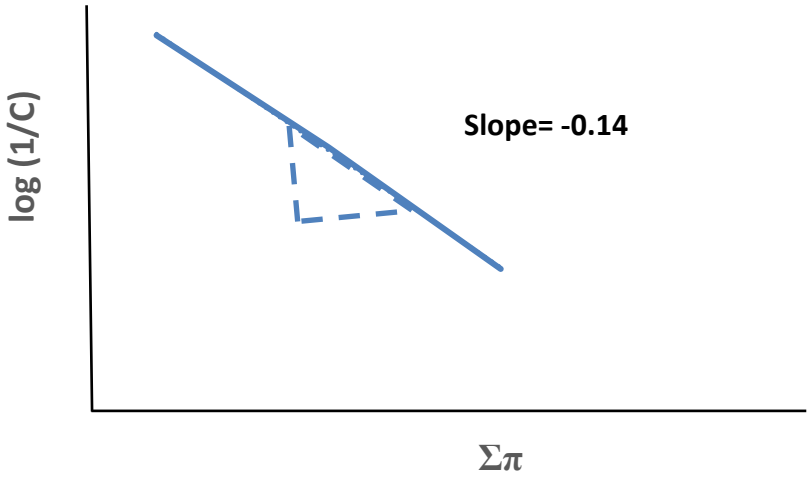


Figure 6.16: Activity-$\sum\pi$ relationship.

و $\sum\sigma$ يمثل المجموع الكلي لقيم σ(التأثيرات الالكترونية) لجميع المستبدلات الموجودة في التركيب:

$$\sum\sigma = \sigma_X + \sigma_Y + \sigma_Z$$

المعامل السالب (1.35-) لحد مربع المساهمة الإلكترونية $(\sum\sigma)^2$ يوضح بأن النشاط البيولوجي ينخفض بشدة مع زيادة قوة السحب الإلكتروني أو زيادة قوة المنح الإلكتروني للمستبدلات. بينما أعلى نشاط يظهر مع المستبدلات المتعادلة (شكل 6.17). والسبب في ذلك هو أن الحد الأسي سوف يقلل من النشاط مهما كانت قيمة σ (سالبة أو موجبة)، فيما عدا الصفر.

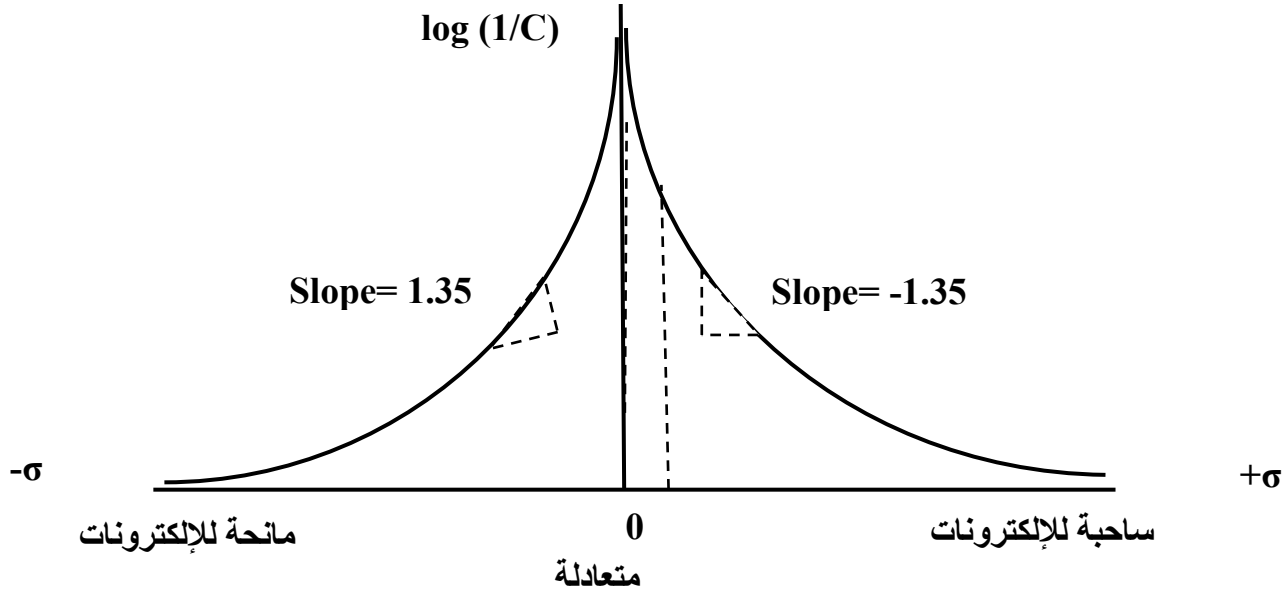


Figure 3.17: Activity-electronic effect relationship.

بعد ذلك تم تخليق عدد كبير من النظائر بمستبدلات هيدروفيلية تصل الي إجمالي 61 مركب من أجل اختبار صلاحية هذه المعادلة الأولية. وقد أتضح من هذه الدراسة الانحرافات التالية عن معادلة الـ QSAR الأولية :

1- ظهور نشاط متماثل مع المستبدلات التالية :
3-NHCOMe , 3- NHCOEt and 3-NHCPr

وتبعا للمعادلة , فإن النشاط يجب أن يقل كلما زاد حجم مجموعة الأكيل نظرا لزيادة الخاصية الهيدروفوبية

2- أظهرت المجموعة التالية نشاط بيولوجي أكبر مما هو متوقع عند وجودها على الموقع 3 أو 4 أو 5:
-OH , -SH , $-NH_2$, -NHCOR

3- أظهرت المجموعة السلفوناميد ($-NHSO_2R$) نتيجة سلبية للنشاط ، أي انها أدت إلى انخفاض النشاط .
4- نتج عن الاستبدال الثنائي 3,5-$(CF_3)_2$ أو 3,5-$(NHCOMe)_2$ نشاط بيولوجي أعلى بكثير مما هو متوقع.
5- وجود المستبدل الاسيل أوكسي (Acyloxy –OCOR) عند الموقع (4) زاد من النشاط خمس مرات أكبر مما يتم حسابه من المعادلة الأولية.

وهذا النتائج كانت دليل كافي بأن المعادلة الأولية كانت محدودة وبسيطة جدا كما أوضحت هذه النتائج أن هنالك خواص فيزوكيميائية أخرى غير π و σ تلعب دور كبير في إظهار النشاط وكان لابد من إدخالها في معادلة الـ QSAR . في هذه المرحلة من الدراسة أقترح الفرضيات التالية لتفسير النتائج السابقة :

(1) النشاط المتماثل للمجموعة (3-NHCPr. , 3- NHCOEt, 3- NHCOMe) يمكن أن يعزي للعامل الفراغي (Steric factor). فهذه المستبدلات التي تمتلك هيدروفوبية عالية تعتبر ذات إسهام سلبي في النشاط , لكنها في نفس الوقت تزيد من الحجم حيث أفترض بان الزيادة في حجم المستبدل قد أجبر جزئي الدواء على اتخاذ توجيه صحيح لإحداث أقصى ارتباط بالمستقبل ومن ثم تعزيز النشاط .

(2) المستبدلات (-OH, -SH, -NH_2, -NHCOR) التي كانت عند المواقع 3 او 4 او 5 وأظهرت زيادة غير متوقعة للنشاط تعتبر مجموعات قادرة على تكوين روابط هيدروجينية. وهذا يدل على أهمية تكوين رابطة هيدروجينية بين الدواء والمستقبل (الشكل 6.18).

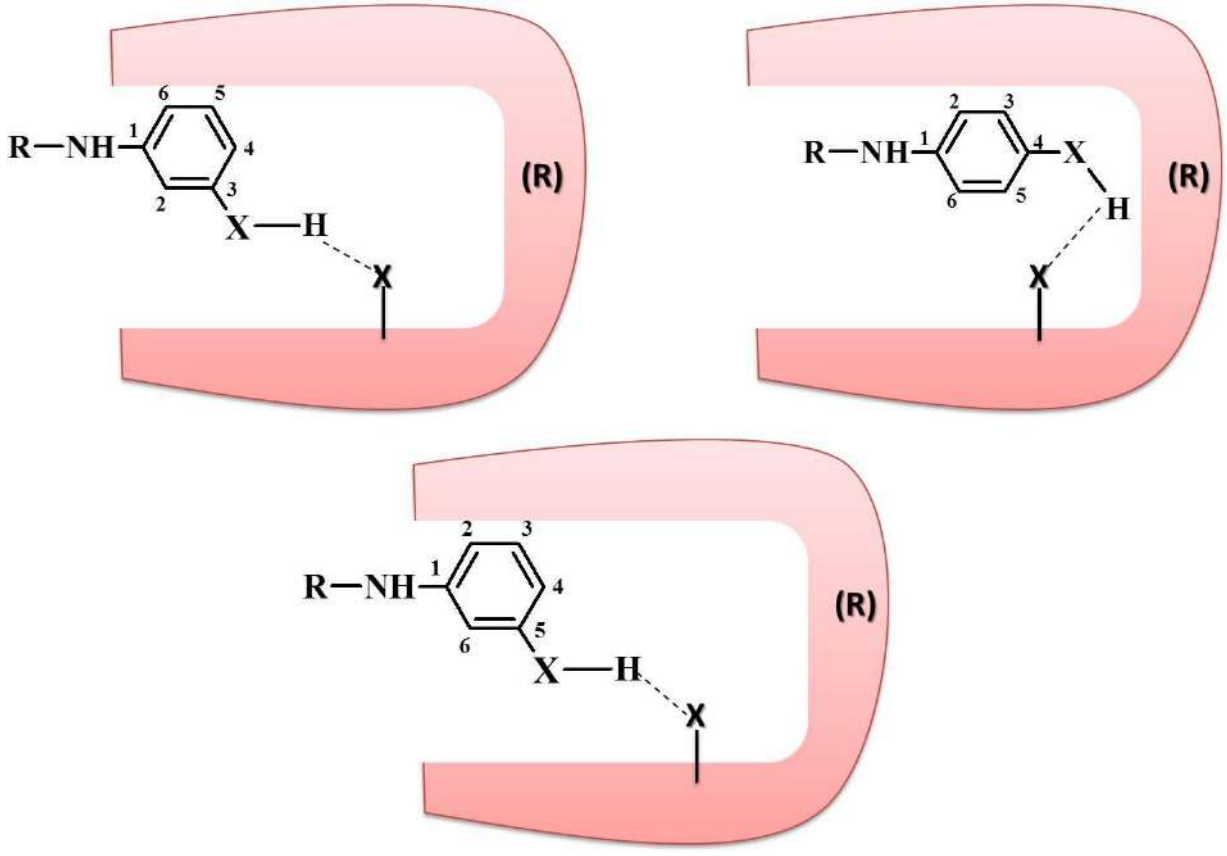


Figure 6.18: H-bonding between analogues and receptor.

ولسبب ما قد استثنيت المجموعة $NHSO_2R$– من هذا الارتباط ، مما يدل على وجود تأثير أخر إما فراغي أو الكتروني غير مفضل متصل بمجموعة السلفوناميد.

(3) النشاط الزائد للمستبدل 4- acyloxy يقترح بأن هذه النظائر تعمل كأدوية مساعدة (prodrugs). فمجموعة الاسيل اوكسي تعتبر اقل قطبية من مجموعة الهيدروكسيل (-OH) حيث يتوقع بأنها تسهل من عبور الدواء خلال الغشاء الخلوي أكثر كفاءة من النظائر التي تحمل مجموعة هيدروكسيل. وعند وصول نظير الاسيل أوكسي (4-acyloxy analogue) الى المستقبل تتحلل رابطة الاستر مائيا لتعطي نظير الهيدروكسيل على

الموقع نفسه 4-hydroxy analogue الذي يشترك مع المستقبل في تكوين رابطة هيدروجينية فعالة، كما هو مبين في الشكل 6.19.

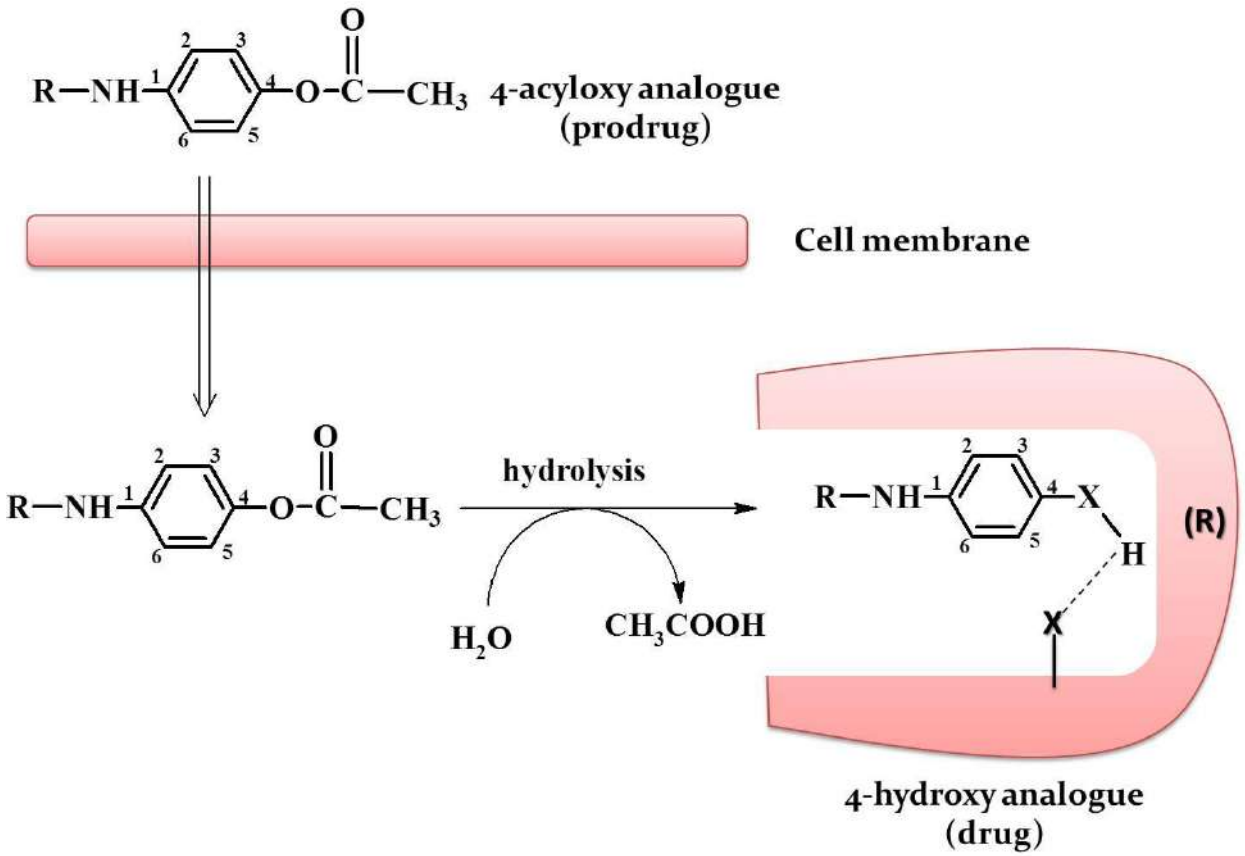
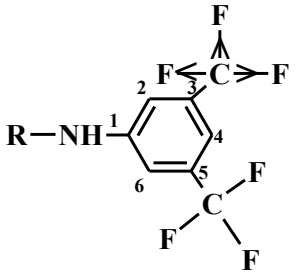


Figure 6.19: 4-acyloxy analogue acting as a prodrug.

(4) النظائر التي فيها المستبدلات 3,5-$(CF_3)_2$, 3,5-$(NHCOMe)_2$ هي تراكيب ثنائية الاستبدال متناظرة – فالموقع (3) يكافئ الموقع (5). و المستبدل في الموقع (5) يظهر تأثير حثى ساحب للإلكترونات.

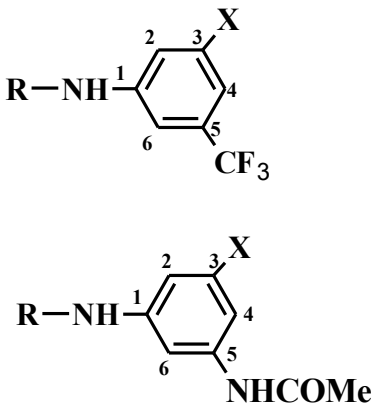


حيث تم إدخال هذا التأثير في معادلة الـ QSAR بعد المراجعة والتعديل و التي تتخذ الصورة التالية :

$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = -0.30\sum\pi - 1.5\left(\sum\sigma\right)^2 + 2.0(F-5) + 0.39(345 - HBD)$$
$$-0.63(NHSO_2) + 0.78(M-V) + 0.72(4-OCO) - 0.75$$

كل من σ و π لا يزالا موجودين في المعادلة الجديدة. كذلك ادخلت حدود جديدة اضافية متصلة بعدد من المعاملات الاخرى.

- الحد (F—5) يمثل التأثير الحثي للمستبدل عند الموقع (5). ونظرا لان معامل هذا الحد موجب وكبير (+2.0)، فهذا يدل على أن هذا التأثير هو حثي ساحب للإلكترونات وأن الزيادة في هذا التأثير الحثي الساحب يزيد من النشاط بشكل أكبر (شكل 6.20).



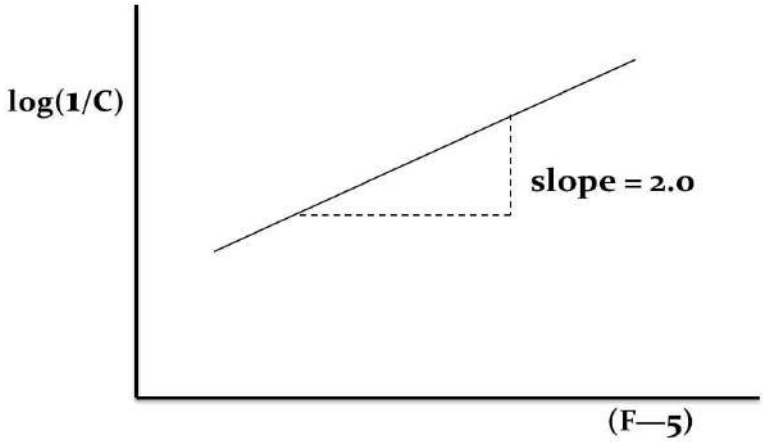


Figure 6.20: Activity-(F—5) relationship.

- الحد (345-HBD) يعبر عن درجة أو قوة الربط الهيدروجين (H-bonding degree) للمستبدلات على المواقع (3) أو (4) أو (5). وقيمة هذا الحد يعتمد على عدد المستبدلات القادرة على إنشاء روابط هيدروجينية:

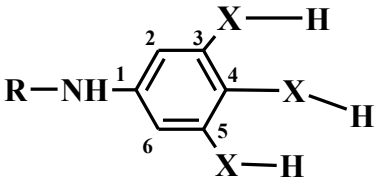
0 = (345- HBD) ، إذ كانت المستبدلات على هذا المواقع غير قادرة على تكوين روابط هيدروجينية .

1 = (345- HBD) ، إذا وجد مستبدل في أحد هذه المواقع قادرة على تكوين رابطة هيدروجينية واحدة

2 = (345- HBD) ، إذا وجد مستبدل أو اكثر قادرة على تكون رابطتين هيدروجينية

3 = (345- HBD) ، إذا وجد مستبدل أو اكثر قادرة على تكوين 3 روابط هيدروجينية ... وهكذا

لذلك لكل مستبدل قادرة على تكوين رابطة هيدروجينية عند الموقع (3) أو (4) أو (5) سوف يزيد من النشاط البيولوجي بمعدل 0.39 (الشكل 6.21).



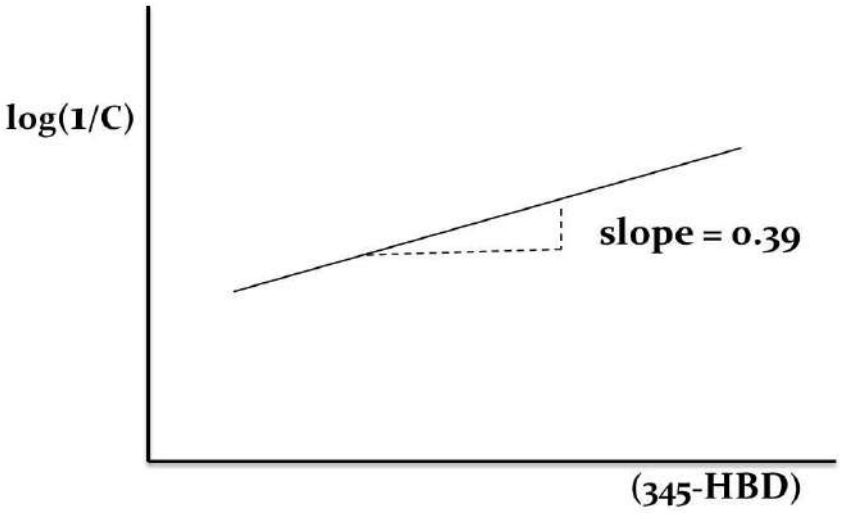


Figure 6.21: Activity-(345-HB) relationship.

- الحد ($NHSO_2$) أدخل في المعادلة نظرا لان وجود مستبدل السلفوناميد ($-NHSO_2R$) يؤدي الى خفض النشاط على الرغم من قدرته على تكوين روابط هيدروجينية. والمعامل السالب لهذا الحد (-0.63) يدل على أن النشاط يقل مع هذا التأثير على أي موقع (الشكل 6.22).

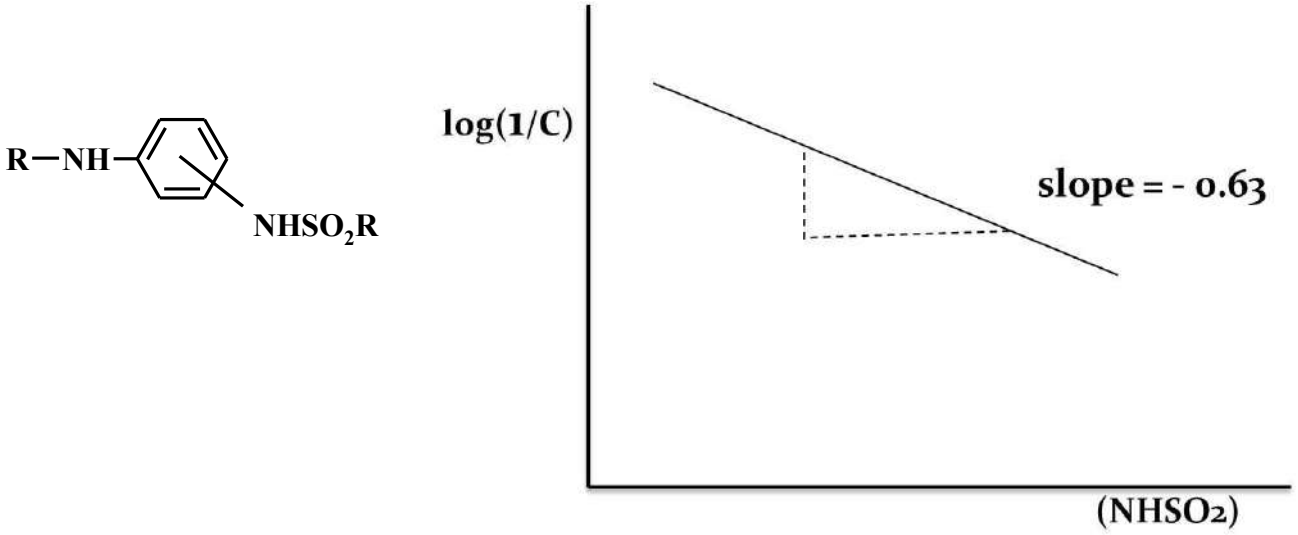


Figure 6.22: Activity-($NHSO_2$) relationship.

- الحد (M—V) يمثل حجم أي مستبدل عند الموقع ميتا (meta) وحيث ان له معامل موجب (+0.78)، فأن هذا يدل أن النشاط سوف يزداد مع كبر حجم المستبدلات عند المواقع ميتا, كما في الشكل 6.23.

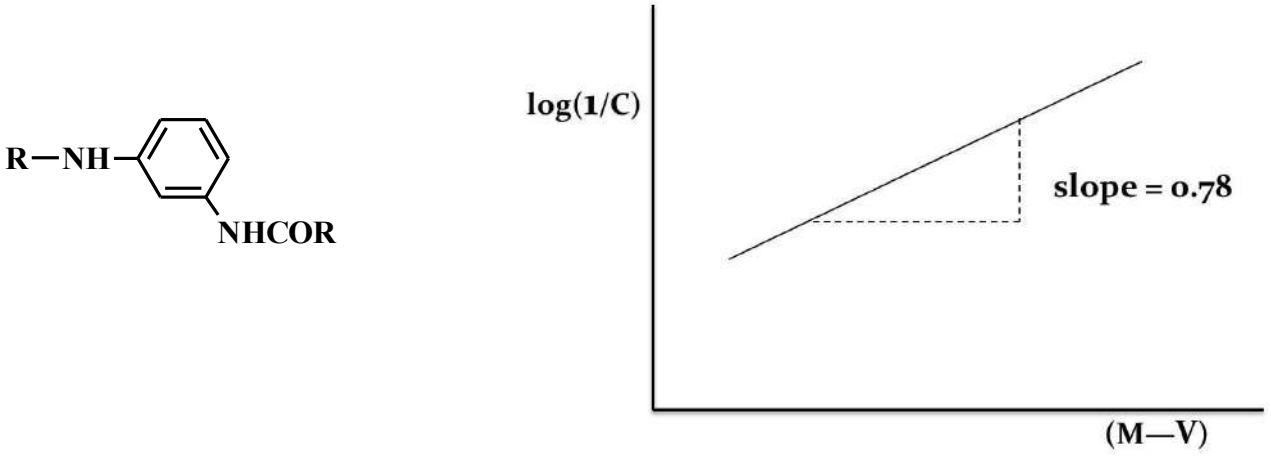


Figure6.23: Activity-(M—V) relationship.

- الحد (4-OCO) يشير الى تأثير مجموعة الاسيل اوكسي (acyloxy –OCOR) على الموقع (4):

1 = (4-OCO) إذا كانت مجموعة الاسيل اوكسي موجودة في الموقع (4).

0 = (4-OCO) إذا كانت مجموعة الاسيل اوكسي غير موجودة في الموقع (4).

كما تدل القيمة الموجبة لهذا الحد (+0.72) بان log(1/C) يزداد بنفس هذا المعامل (شكل 6.24)، إذا كانت مجموعة الأسيل أوكسي موجودة في الموقع (4).

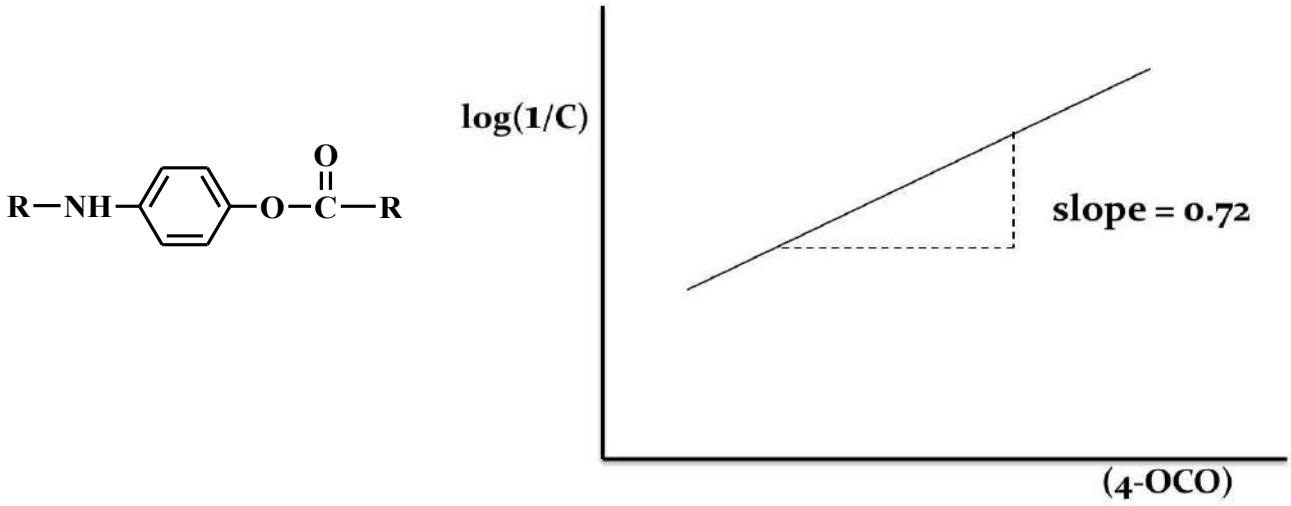


Figure 6.24: Activity-(4-OCO) relationship.

في المرحلة الأخيرة من هذه الدراسة تم تخليق 37 تركيب نظيري أخر من اجل اختبار المعامل الفراغي للمجموعة ذات التأثير الحثي (F—5). بالإضافة الى البحث عن مستبدلات أخرى جديدة قادرة على تكوين رابطة هيدروجينية. وحيث أن الخاصية الهيدروفيلية للمستبدلات تؤدي الى زيادة النشاط البيولوجي، فقد تم فحص الكثير من المستبدلات عالية الهيدروفيلية لملاحظة ما إذا كان هنالك أقصى تأثير هيدروفيلي.

والنتائج التي تم الحصول عليها قد سلطت الأضواء على احد أكثر الظواهر شذوذا في دراسة الـ QSAR وهي أن وجود مستبدلين مكونين للروابط الهيدروجينية في الموقع أورثو (ortho) لبعضهما على الحلقة الاروماتية قد أظهرت نتيجة سلبية للنشاط (انخفاض في النشاط). وقد يعزي ذلك إلى ارتباط المجموعتين في نفس الجزئي مع بعضهما البعض برابطة هيدروجينية داخلية (Intramolecular H-bonding) عوضا عن تكوين روابط هيدروجينية مع المستقبل، كما هو ممثل في الشكل 6.25.

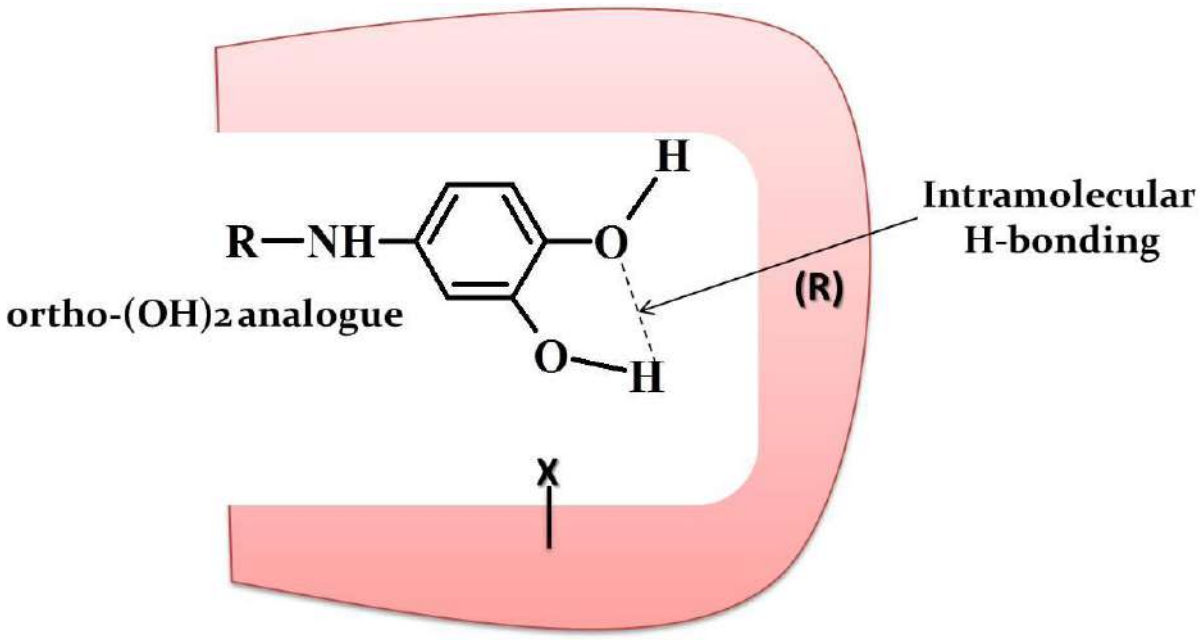


Figure 6.25: Intramolecular H-bonding with ortho-$(OH)_2$ analogue.

وبتضمين هذه المعاملات التي تم دراستها مؤخرا , فإن معادلة الـ QSAR المراجعة الأخير تعطي بهذه الصورة:

$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = -0.034\left(\sum \pi\right)^2 - 0.33\sum \pi + 4.3(F-5) + 1.3(R-5) - 1.7\left(\sum \sigma\right)^2 + 0.73(345 - HBD) - 0.86(HB - INTRA) - 0.69(NHSO_2) + 0.72(4 - OCO) - 0.59$$

جميع الحدود التي ذكرت في المعادلة السابقة تحمل نفس المعنى والتأثيرات، فيما عدا الحدود الجديدة والتي يمكن توضيح أهميتها هنا كالتالي :

- **الحد المربع للهيدروفوبية $(\sum\pi)^2$: المعامل السالب لهذا الحد (0.034-) يدل على أن النشاط يزداد بزيادة التأثير الهيدروفيلي للمستبدلات، أي عند قيم سالبة لـ $\sum\pi$، كما في الشكل 6.26.**

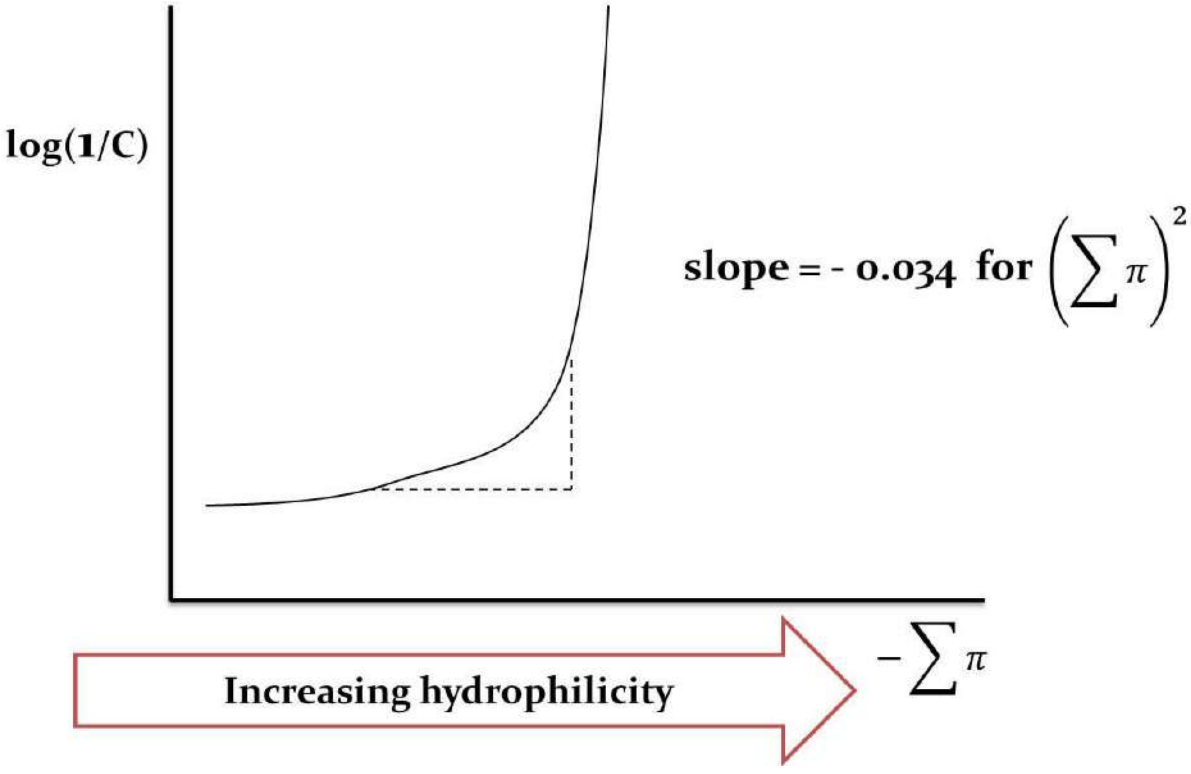


Figure 6.26: Activity-hydrophilicity relationship.

وأن زيادة الهيدروفيلية للمستبدلات قد أتاحت تحديد أقصى تأثير للهيدروفيلية (أي قيمة أكثر سالبيه لـ $\sum\pi$) وذلك يحل المعادلة الخطية التي تتضمن حدود الهيدروفيلية في المعادلة عند أقصى قيمة للنشاط البيولوجي كالتالي:

$$\log(1/C) = -0.034\,(\sum\pi)^2 - 0.33\sum\pi$$

حيث أن الحل المقبول لهذه المعادلة هو ($\sum\pi$ = -5). فهذا الحد الصغير جدا للمعامل $\sum\pi$ يدل على أن المستقبل ذات طبيعة هيدروفيلية (hydrophilic receptor).

- الحد (R—5) يمثل التأثير الإلكتروني الرنيني (Resonance effect) للمستبدلات عند الموقع (5) في حلقة الأروماتية. والقيمة الموجبة للمعامل هذا (1.3+) يشير الى ان التأثير الرنيني للمستبدلات عند الموقع (5) يعزز من النشاط البيولوجي (شكل 6.27) والقيمة الموجبة أيضا للمعامل تدل على ان هذا التأثير الرنيني ساحب للإلكترونات.

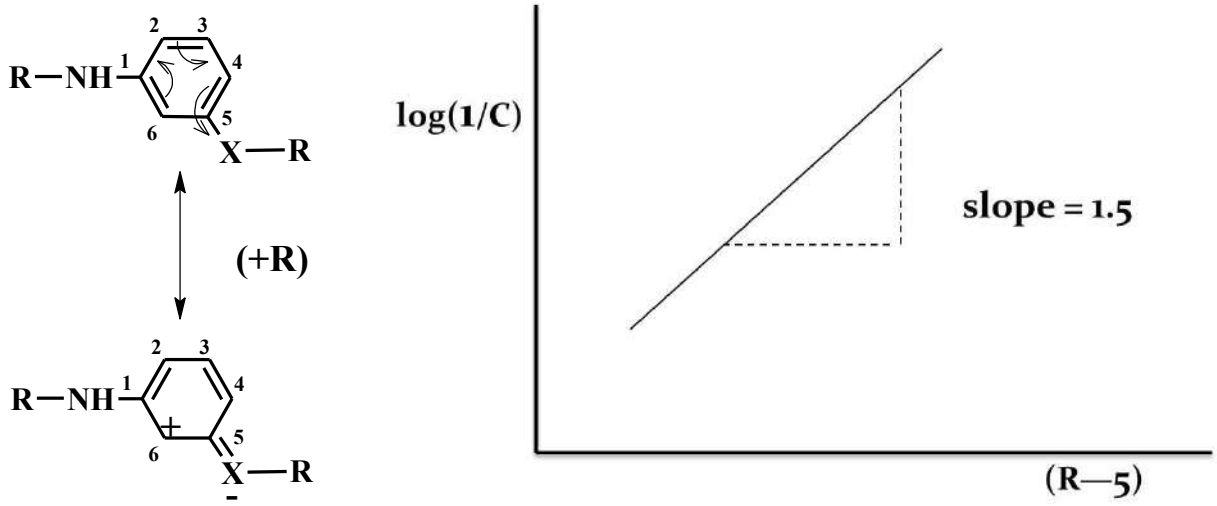


Figure 6.27: Activity-(R—5) relationship.

- الحد (HB–INTRA) يمثل الوضع غير المفضل لوجود مستبدلين مكونين لروابط هيدروجينية داخلية عند الموقع اورثو (ortho) لبعضهما البعض.

(HB–INTRA) = 1 عندما يكون المستبدلين المكونين للرابط الهيدروجينية عند الموقع اورثو ويكونان رابطة هيدروجينية داخلية مع بعضهما

(HB–INTRA) = 0 عند عدم وجود المستبدلين المكونين للرابط المزدوجة عند الموقع اورثو او انهما لا يكونان رابطة هيدروجينية داخلية.

قيمة المعامل السالب لهذا الحد (0.86-) يدل على أن تكوين رابطة هيدروجينية داخلية بين المجموعتين عند الموضع اورثو سوف يخفض من النشاط (الشكل 6.28).

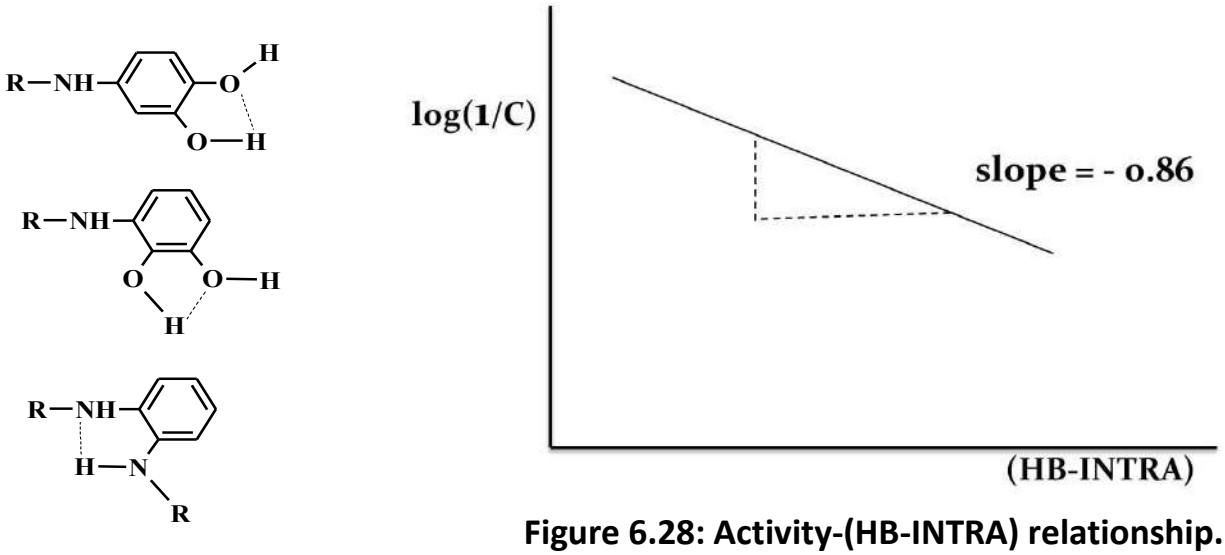


Figure 6.28: Activity-(HB-INTRA) relationship.

ومن الجدير بالذكر هنا أن جميع معادلات الـ QSAR التي تم استنتاجها في هذه الدراسة لم تتضمن المعامل الفراغي (E_S). وهذا يدل أنه لا تأثير للمعامل الفراغي علي نشاط الدواء.

وفي هذه الدراسة تم الحصول على النظير الدوائي الذي يظهر أعلى نشاط بيولوجي (الشكل 6.29). هذا النظير يحتوي على مجموعة (-NHCOCH(OH)CH_2OH) عند الموضعين (3) و (5) والذي يعتبر الأكثر في النشاط بحوالي 1000 مرة مقارنة بالمركب القائد الأصلي:

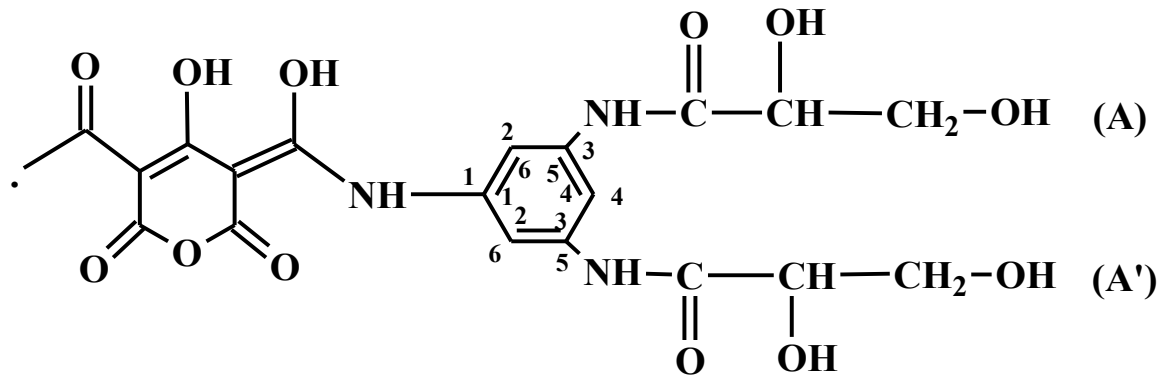


Figure 6.29: Structure of pyranenamine analogue of the highest anti-allergic activity.

- **من اهم الخصائص التركيبية لهذا النظير بحسب دراسة الـ QSAR ما يلي :**

(1) المجموعتان (A) و (A') مستبدان ذات قطبية عالية تشتركان في تكوين روابط هيدروجينية مع المستقبل.

(2) تقع المجموعات في الموقع ميتا (meta) بالنسبة لبعضها البعض على الحلقة الاروماتية عوضا عن الموقع اورثو (ortho)، لتفادي تكوين روابط هيدروجينية داخلية مع بعضها (intramolecular HB) التي تؤدي الى انخفاض النشاط.

(3) أي من المجموعتين (A) و (A') تقع في الموقع 5 في الحلقة الاروماتية. وهذا ما يعزز من التأثير الحثي الساحب للإلكترونات (5— F) والذي بدوره يزيد من النشاط.

(4)قيمة الحد $(\sum\sigma)^2$ لكل من المستبدلين صغيرة ومهملة.

إذا هذا النظير كما لاحظنا لم يتم الحصول عليه عن طريق الصدفة أو عن طريق تجارب المحاولة و الخطأ لكن تم التوصل الي هذا المركب الدوائي من خلال نتائج واقتراحات الـ QSAR. وهذا ما يعزز من فائدة طريقة الـ QSAR في التطوير و التصميم الدوائي.

فكل الدلائل الناتجة من هذه الدراسة تقترح أن الحلقة الأروماتية في هذا المركب النشط تنطبق على الجيب الهيدروفيلي (Hydrophilic pocket) للمستقبل والذي يحوي مجاميع قطبية قادرة على تكوين روابط هيدروجينية مع المركب الدوائي، كما يتضح من الشكل 6.30 التالي:

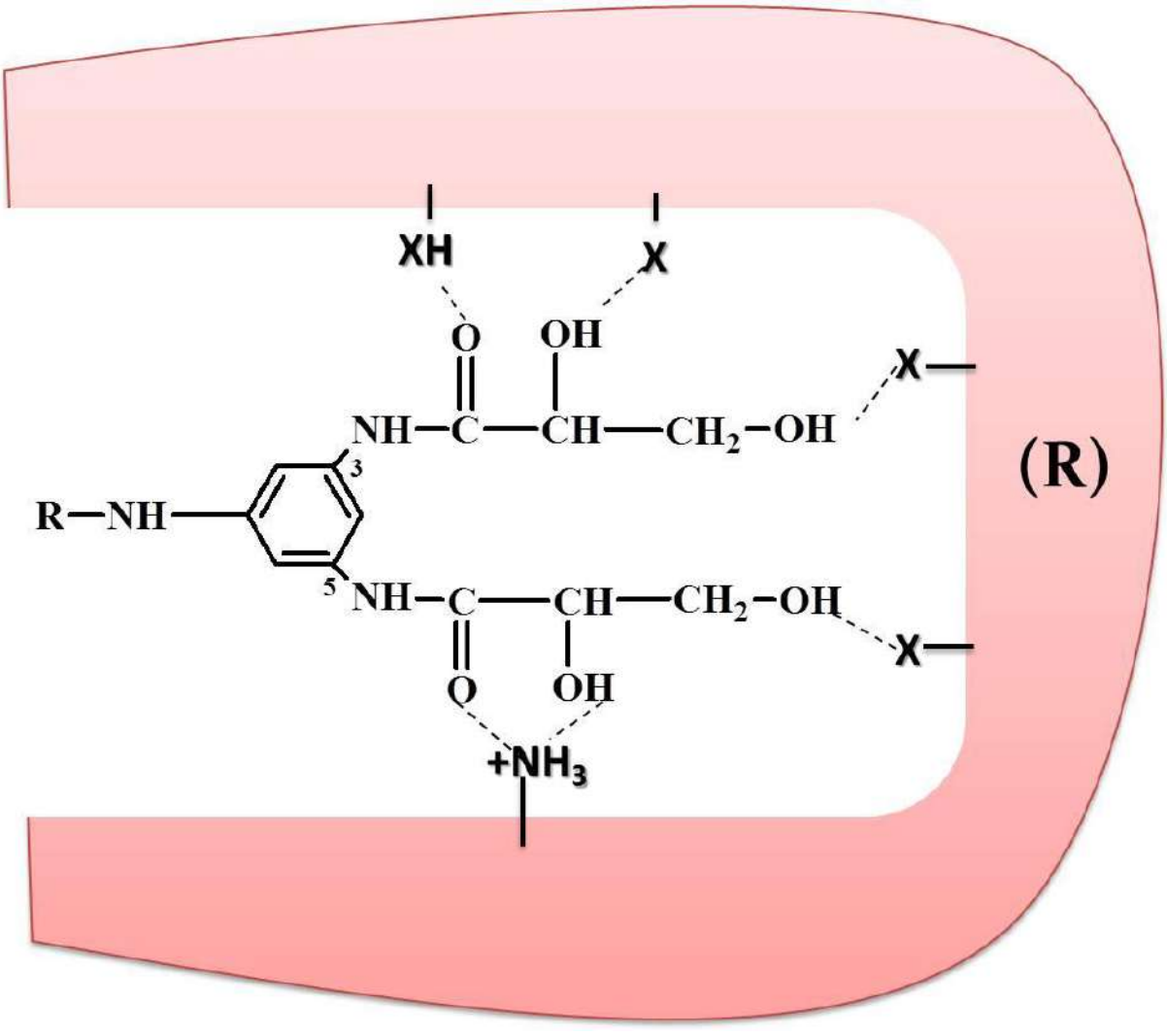


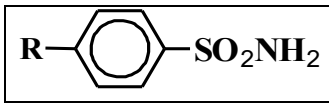
Figure 6.30: Hypothetical receptor binding interactions of pyranenamine.

كما اقتراح الدراسة احتمالية كبيرة لوجود بقايا أحماض أمينية في جيب المستقبل تحمل شحنة موجبة مثل Lysine (Lys) و arginine (Arg) و Histidine (His) والتي يمكن أن تربط المستبدل بالموقع (5) للدواء من خلال تكوين روابط هيدروجينية، كما هو موضح في الشكل أعلاه.

في الختام، دراسة الحالة هذه توضح ان طريقة الـ QSAR وأجهزة الحاسوب تعد أدوات وسائل هامة وفاعلة في مجال الكيمياء الدوائية. كما أن دراسة الـQSAR تمثل طريقة طويل يبدأ أولا بالعقل البشرى. فلا أحد يستطيع تغذية جهاز الحاسوب بمجموعة من الحقائق العلمية والأشكال و التراكيب الكيميائية ويتوقع من الجهاز بشكل سحري أن يعطي تفسير كامل عن كيفية عمل الدواء. حيث لابد من توظيف مهارات وخبرات المختصين في مجال الكيمياء الدوائية في تفسير النتائج واقتراح النظريات والفرضيات و الاختبار صحتها من خلال إدخال المعاملات الصحيحة في معادلة الـ QSAR.

Exercises

(1) The results of antibacterial activity of *p* –substituted benzene sulfonamide analogues were summarized in the table below:



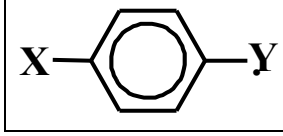
R	-NHCOCH₃	-Me	-F	-CO₂H
Activity	+	+	+	+++

(a) Derive the Hansch equation, including the partition factor (P) of the lead with a coefficient of 0.32.

(b) Suggest only three analogues that may exhibit higher antibacterial activities. explain why.

(c) Arrange these analogues suggested in an increasing order of their activity, justifying your answer.

(2) In a certain QSAR study of disubstituted benzene, plots of biological activity versus various physicochemical parameters give straight lines with values of slope and intercept as listed in the table below:



Parameter	π_X	σ_X	π_Y	σ_Y	*logP*
Slope	0.97	1.08	0.45	- 0.72	0.67
Intercept	1.05	- 0.63	1.22	0.53	0.91

(a) Derive the Hansch equation.

(b) Using the Craig plot, suggest five analogues that most likely show higher activities.

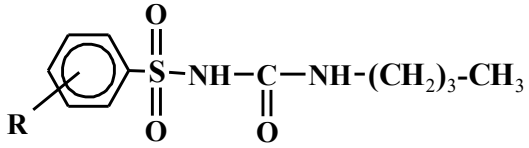
(c) Arrange these analogues according to increasing order of their activity. Given that the partition of benzene in the n – octanol/water system has a value of P = 2.13.

(3) For a set of p- disubstituted benzene analogues the derived Hansch equation has the form,

$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = 0.37logP - 0.97\pi_X + 0.45\pi_Y + 1.08\sigma_X - 1.37\sigma_Y + 3.14$$

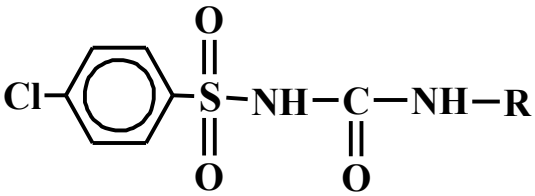
S. No.	X	Y
(a)	$-SO_2NH_2$	$-CONH_2$
(b)	-OH	$-COCH_3$
(c)	-Me	$-CF_3$
(d)	$-NO_2$	$-CO_2H$

(4) Using Topliss scheme, predict the variation of anti–diabetic activities of the following substituted phenyl sulfabutamide analogues. Indicate the most likely analogues that may exhibit high potencies, if any.



S.No.	R	Topliss activity	High potency
(1)	3-Cl		
(2)	$3\text{-}CF_3,4\text{-}NO_2$		
(3)	$3\text{-}NMe_2$		
(4)	4-OMe		
(5)	$2,4\text{-}CL_2$		

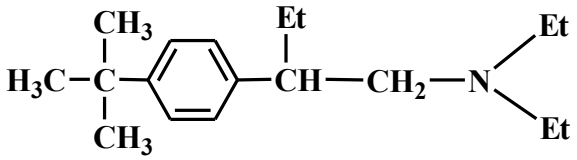
(5) Using the Topliss scheme, predict the variation of the anti-diabetic activity of chloralkanomide analogues. Indicate the most likely analogues that may show high potency, if any.



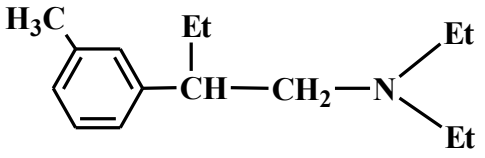
S.No.	R	Topliss activity	High potency
(1)	$-CHCl_2$		
(2)	$-CH_2OCH_3$		
(3)	-H		
(4)	Bu^t		
(5)	$-CH_2Ph$		

(6) Use the appropriate Topliss scheme to arrange the following drug analogues in an increasing order of their activity. Explain why.

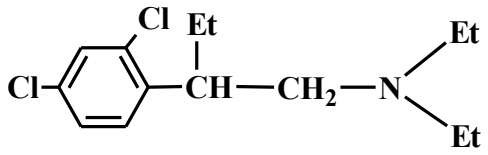
(a)



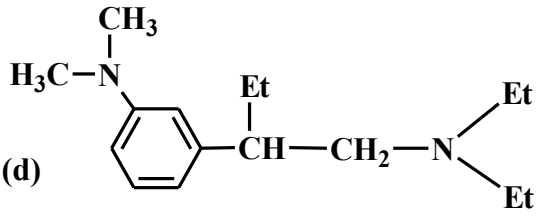
(b)



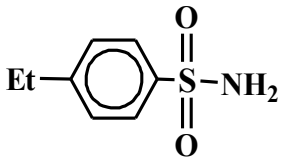
(c)



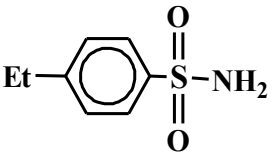
(d)



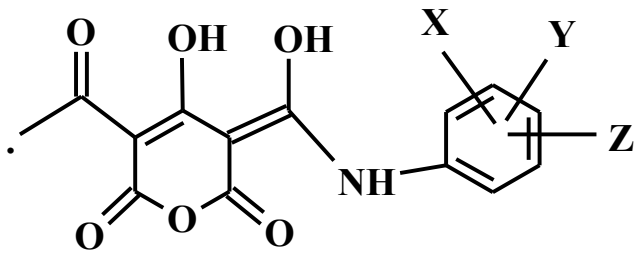
(7) If σ - factor of sulfonamide (-SO_2 NH_2) group of the following compound determines its biological activity, suggest three more other groups / substituents that likely act as bioisosteres and could be interchangeable with respect to a such group. Explain why.



(8) If π – factor of ethyl group in the following lead determines its biological activity, suggest any three more other groups that likely act as bioisosteres and could be interchangeable with respect to a such group. Explain why.



(9) The conducting QSAR studies performed by Smith, Kline and French on the anti-allergic activity of about 117 of pyranenamine analogues were eventually successful in the derivation of the last revised QSAR equation as shown below:



(Pyranenamine analogues)

$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = -0.034\left(\sum \pi\right)^2 - 0.33\sum \pi + 4.3(F-5) + 1.3(R-5) - 1.7\left(\sum \sigma\right)^2 + 0.73(345 - HBD) - 0.86(HB - INTRA) - 0.69(NHSO_2) + 0.72(4 - OCO) - 0.59$$

(a) Explain the contribution of each of the following terms in the anti-allergic activity. write the structures of analogue for each effect:

(F—5), $(\sum\sigma)^2$, (HB – INTRA), (4 –OCO)

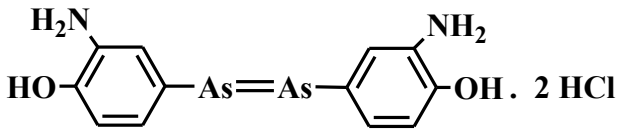
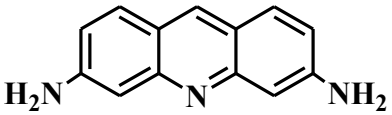
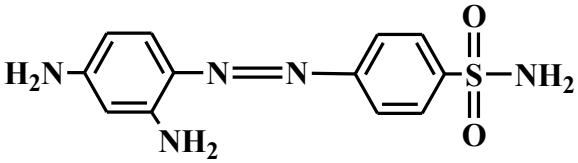
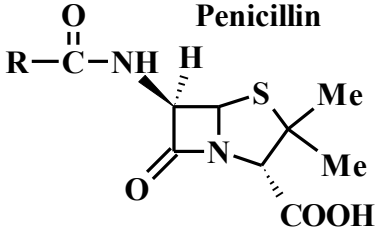
(b) Write the structure of analogue that exhibited the highest anti-allergic activity. What are its important characteristics as concluded from QSAR approach?

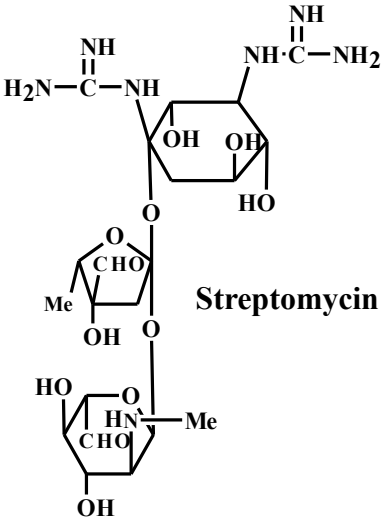
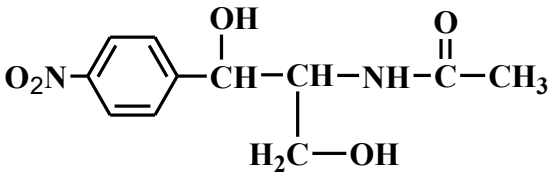
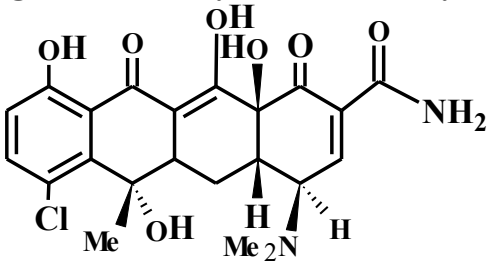
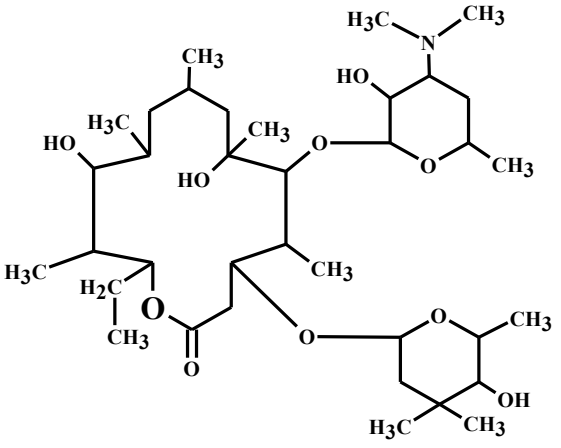
(c) Show how the highest – activity analogue can interact with the hydrophilic pocket of the receptor.

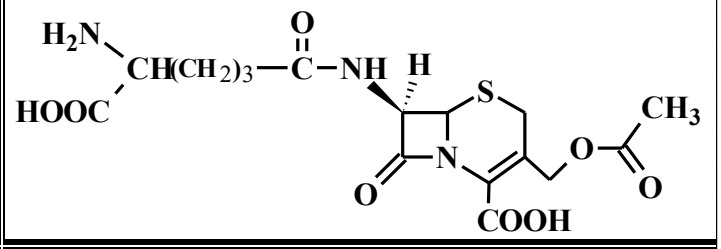
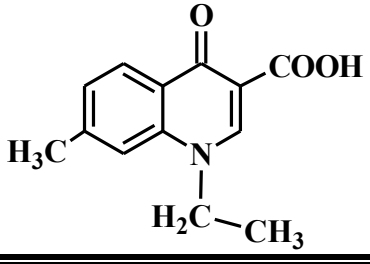
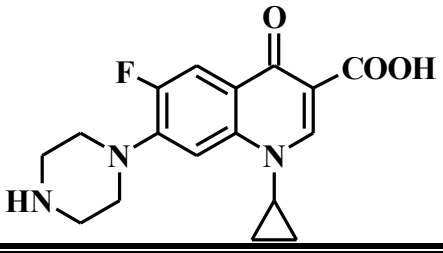
- **الوحدة السابعة: المضادات البكتيرية (Antibacterial agents)**
- **نبذة تاريخية (History of antibacterial agents):**

بعد اكتشاف العالم روبوت كوخ (Robert Kock) لوجود بعض البكتيريا الممرضة، تواصلت المحاولات والدراسات للبحث عن مضادات بكتيرية أو مضادات حيوية. وقد كانت أول هذه المحاولات للعالم باول اريخ (Paul Ehrlich) الذي فتح توجه جديد في الكيمياء الدوائية وهو أول من أدخل مجال العلاج الكيمياوي (chemotherapy). الجدول 7.1 يلخص التسلسل الزمني التاريخي لاكتشاف وتطوير المضادات البكتيرية.

Table 7.1: History of discovery and development of antibacterial agents.

تعليق Comment	عام الاكتشاف Year of discovery	اسم وتركيب المضاد البكتيري Name & Structure of Anti-bacterial
أول مضاد بكتيري تم اكتشافه من قبل العالم Ehrlich وله تأثير محدود على أنواع معينة من البكتيريا. بالإضافة إلى أن عنصر الزرنيخ (As) سام ومسرطن.	1910	Salvarsan 
يهاجم الحمض النووي DNA للبكتيريا. له تأثير تخصصي ضد البكتيريا الموجودة في الجروح السطحية العميقة. استخدم في الحرب العالمية الثانية.	1934	Profavin (yellow dye) 
أظهر فعالية جيده ضد Streptococci. كما أنه يمثل دواء مساعد لعدد كبير من أدوية السلفا (السلفوناميدات) sulfadrugs (sulfonamides).	1935	Prontosil (red dye) 
تم عزله من فطرpenicillium وبعد ذلك طور من قبل العالمين Florey وChain. أظهر فعالية أكبر من أدوية السلفا.	1938	Penicillin 

مضاد حيوي فعال ضد بكتيريا سالبة لجرام G(-) bacteria بالأخص Tubercle bacilli	1944	 Streptomycin
يعمل على إعاقة حركة الريبوزومات على m-RNA ويوقف تخليق البروتين داخل الخلية البكتيرية.	1947	Chloramphenicol 
مضاد حيوي واسع الطيف ضد كل من بكتيريا موجبة الجرام (+)Gوسالبة لجرام (-)G.	1948	Tetracycline antibiotics (e.g., chlortetracycline "aureomycin") 
يعمل على تثبيط تخليق البروتين في الخلية البكتيرية من خلال ارتباطه بالوحدة (50S) للريبوزومات.	1952	Macrolide antibiotics (e.g., erythomycin) 

Cephaloporin C 	1955	مضاد حيوي يصنف من نوع β- lactam له مفعول أقوى ومدى أوسع مقارنة بالبنسلينات.
Nalidixic acid 	1962	يمثل الجيل الأول من عائلة الكينولونات (quinolones). واسع الطيف للبكتيريا (+)G وكذلك (-)G. يعمل على أنزيم DNA gyrase المسئول عن تحول الـ DNA إلى التركيب الثالثي.
Ceprofloxin 	1987	يمثل الجيل الثاني من الكينولونات. واسع الطيف (+)G و(-)G يظهر مقاومة أقل مقارنة ب Nalidixic acid

الان الكثير من المضادات الحيوية متوفرة ويتم السيطرة على أغلبية شاسعة من الإمراض البكتيرية. حيث لا تزال الاكتشافات والتطوير الدوائي في مجال المضادات الحيوية مستمرة الى يومنا هذا.

- **ميكانيكية عمل المضادات البكتيرية (Mechanisms of antibacterial action):**

هنالك أربع ميكانيكيات رئيسية لعمل المضادات البكتيرية والشكل 7.1 يبين أنواع المضادات البكتيرية تبعاً لموقع عملها في الخلية البكتيرية:

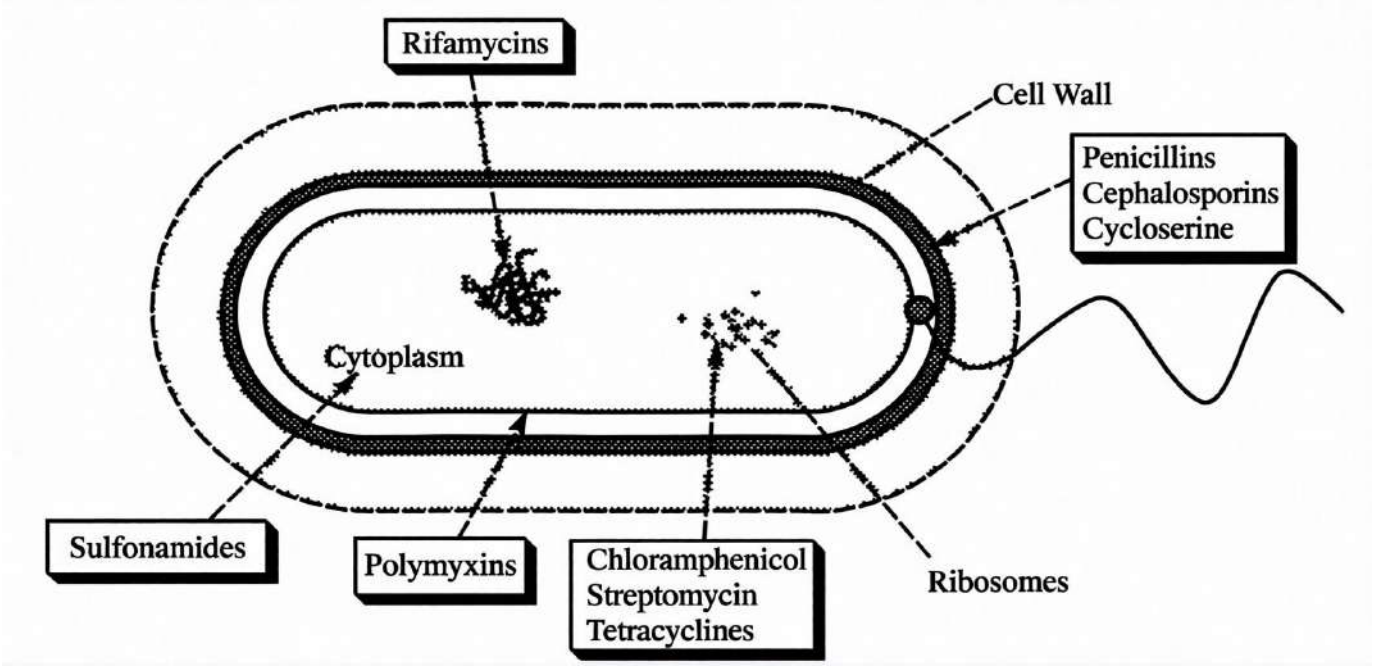


Figure 7.1: Sites of antibacterial action.

(1) تثبيط الايض الخلوي Inhibition of cell metabolism

المضادات البكتيرية التي تعتمد في عملها على تثبيط العلميات الايضية في الخلية البكتيرية تعرف بمضادات النواتج الايضية (Antimetabolites). فهي تثبط العمليات الايضية في الخلية البكتيرية لكنها لا تؤثر على العمليات الايضية في العائل وتقوم بهذا الدور من خلال تثبيط التفاعلات الأنزيمية الموجودة في خلية البكتيريا والتي لا تتواجد في الخلية الحيوانية. ومن أكثر الامثلة المعروفة لهذه الأدوية هي أدوية السلفا (السلفونااميدات sulfonamides).

(2) تثبيط تخليق الجدار الخلوي Inhibition of bacterial cell wall synthesis

يؤدي تثبيط عملية التخليق للجدار الخلوي في البكتيريا إلي تحلل خلوي lysis او انفجار bursting للخلية ومن ثم موت الخلية البكتيرية. ومن المضادات البكتيرية التي تعمل بهذه الميكانيكية: cephalosporins , penicillins . وهذه الأدوية لا تؤثر على خلايا العائل، نظراً لان الخلية الحيوانية لا تمتلك مثل هذا الجدار الخلوي.

(3) الارتباط بالغشاء البلازمي Interactions with plasma membrane

بعض المضادات البكتيرية ترتبط بالغشاء البلازمي للخلية البكتيرية ومن ثم تؤثر على نفاذية الغشاء لبعض الايونات أو الجزئيات وتخل من التوازن الأيوني. وهذا له نتائج مميتة للخلية. Tyrothricin, polymyxins من أشهر المضادات الحيوية التي تعمل بهذا النمط.

(4) الإخلال بعملية تخليق البروتين Disruption of protein synthesis

الإخلال بعملية تخليق البروتين في البكتيريا يعني بأن لن يتم تخليق الأنزيمات الضرورية للازمة لبقاء الخلية البكتيرية على قيد الحياة. ومن أهم المضادات التي تعمل على اضطراب علمية التخليق للبروتينات: Rifamycins, aminoglycosides, tetracyclines, chloramphenicol

(5) تثبيط استنساخ وتضاعف الحمض النووي Inhibition of nucleic acid transcription and replication

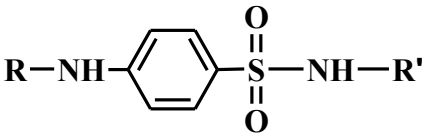
يؤدي تثبيط وظائف الحمض النووي DNA او RNA إلى منع حدوث انقسام خلوي (تكاثر) أو منع تخليق إنزيمات ضرورية لحياة البكتيريا. من أمثلة هذه المضادات البكتيرية nalidixic acid و proflavin . الميكانيكيتين (4) و(5) تعتبرا ضمن ميكانيكية واحدة نظراً للتشابه الكبير بينها.

- **المضادات البكتيرية المثبطة للأيض الخلوي (مضادات النواتج الايضية)**

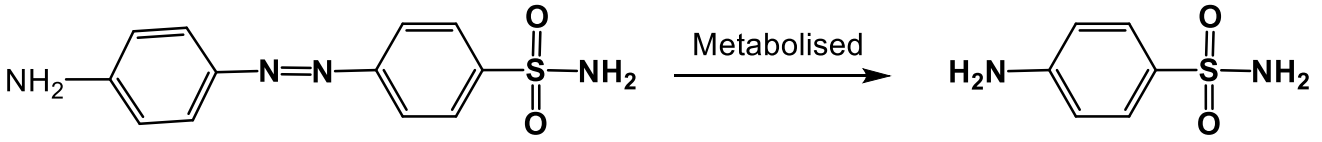
Antibacterial agents, which act against cell metabolism (Antimetabolites)

- **السلفوناميدات Sulfonamides**

يطلق عليها أحياناً بأدوية السلفا (Sulfa drugs) ولها الصيغة العامة التالية:



بدأت قصة السلفوناميدات عام 1935م عندما اكتشف بان صبغة حمراء تدعى برونتوسيل (prontosil) تظهر خواص مضاد للبكتيريا عند اعطاءها لحيوانات التجارب. لكنها لم تظهر هذه الخواص هند اضافتها الى أنبوبة اختبار تحتوي على بكتيريا. حيث وجد بان البرونتوسيل ليس الضاد البكتيري بنفسه، بل أنه يتحول ايضيا بفعل البكتيريا الموجودة في الامعاء الدقيقة للحيوان الى السلفونامید، الذي يعتبر هو المضاد البكتيري الحقيقي. لذ قد كان البرونتوسيل هو أول مثال للدواء المساعد، كما هو موضح الشكل 7.2:



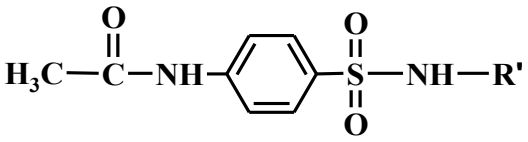
PRONTOSIL (prodrug) **SULEFANILAMIDE**

Figure 7.2: Metabolism of prontosil.

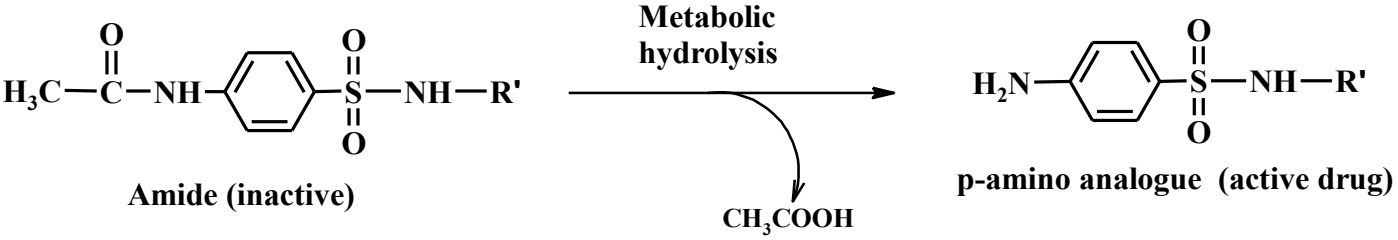
- **علاقة التركيب بالنشاط للسلفوناميد (QRAS of sulfonamide):**

أظهرت دراسات الـ QSAR لعدد كافي من نظائر السلفوناميد النتائج التالية:

(1) مجموعة *p*-amino وجودها ضروري لإظهار النشاط ، لذا لا يجب إحداث استبدال عليها (أي ان R=H). الاستثناء الوحيد هو استبدال الهيدروجين بمجموعة اسيل (R=CH_3CO, acetyl gp) ليتحول إلى أميد:

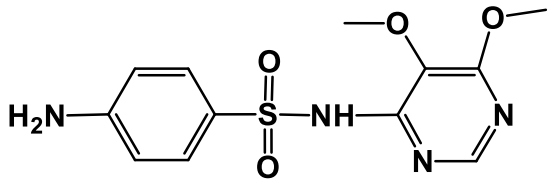


تركيب الأميد ليس نشطاً لكنه يمكن أن يتحلل مائياً بالأيض في جسم العائل ليولد المركب الفعال كالتالي:

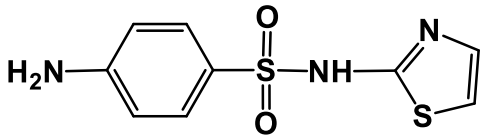


لذا فإن الأميدات يمكن أن تستخدم لتصميم أدوية مساعدة للسلفوناميد.

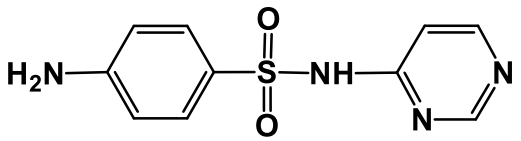
(2) كل من الحلقة الاروماتية ومجموعة السلفوناميد (-SO_2NH-) ضروري أيضا لإظهار النشاط.
(3) الاستبدال على الحلقة الاروماتية يجب ان يكون في الموضع بارا (para) فقط.
(4) يجب ان تكون ذرة النتروجين المجموعة السلفوناميد ثانوية (2^0) أي أنها تتصل بذرة هيدروجين واحدة (-SO_2-NH-).
(5) مجموعة الألكيل ('R) هو الموقع الوحيد الذي يمكن إجراء تحوير تركيبي في أدوية السلفوناميد. علي سبيل المثال:



Sulfomethoxine



Sulfathiazole



Sulfadiazine

والتحوير في المجموعة 'R قد يؤثر فقط على الذوبانية أو على درجة ارتباط الدواء ببروتينات بلازما الدم، أي أن هذه التحويرات سوف تؤثر على حركية الدواء فقط ، لكنها لن تؤثر على ميكانيكية عمل الدواء.

- ❖ **استخدامات السلفوناميد Applications of sulfonamides:**

(1) علاج العدوى البكتيرية للمسالك البولية.
(2) مستحضرات غسول العين (Eye lotions).
(3) علاج عدوى الأغشية المخاطية.
(4) علاج عدوى القناة الهضمية.

- **ميكانيكية عمل السلفوناميد (Mechanism of action of sulfonamide):**

إن ما يميز الخلية البكتيرية هو قدرتها على التخليق الحيوي للفيتامينات بخلاف الخلايا الحيوانية التي تحصل على الفيتامينات جاهزة من مصادر الغذاء الخارجية والسلفوناميد يعمل كمثبط تنافسي (competitive inhibitor) للتخليق الحيوي لفيتامين حمض الفوليك (folic acid) كما هو موضح في 7.3التالي:

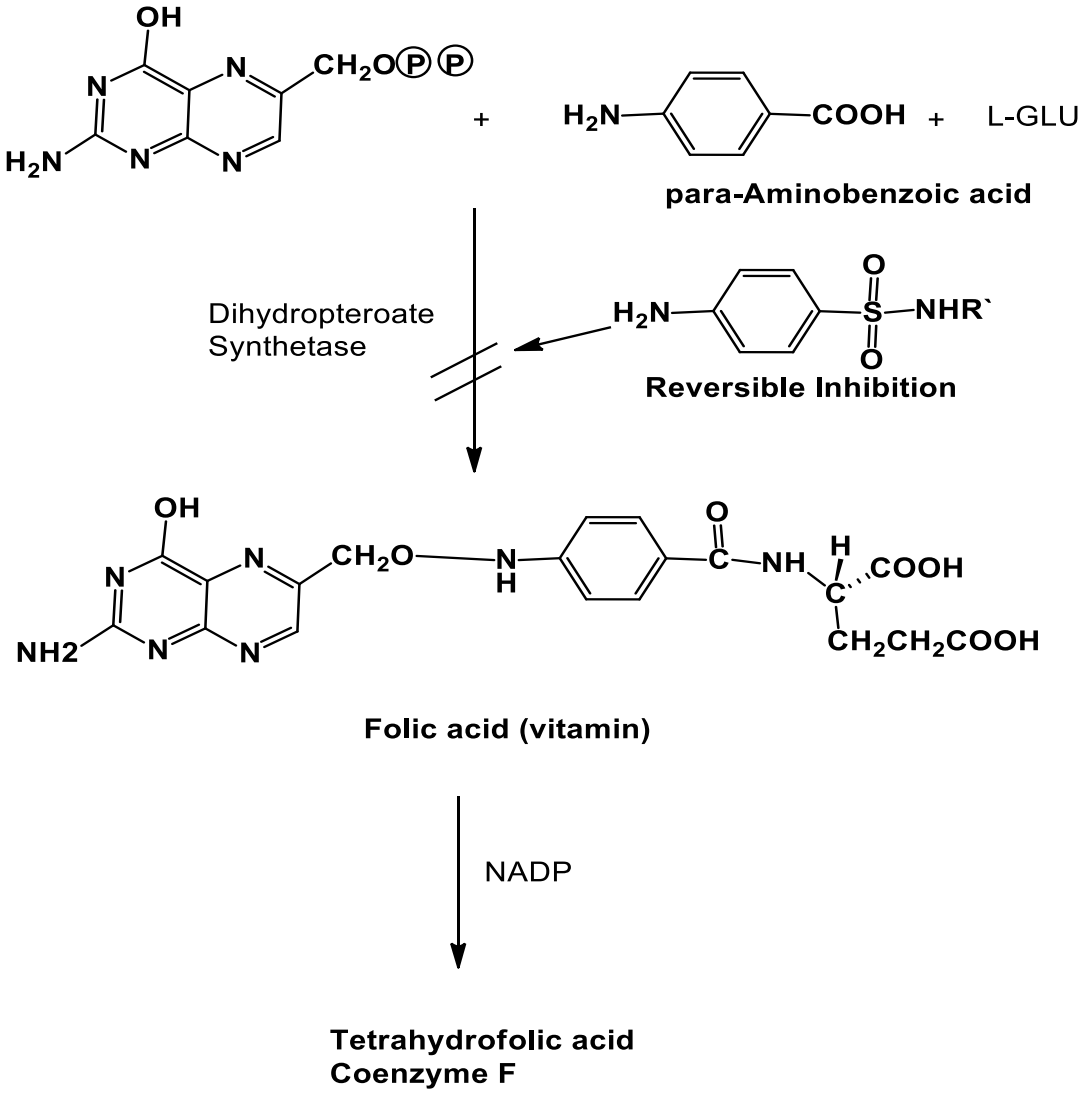


Figure 7.3: Mechanism of action of sulfonamides.

يتم هذا من خلال تثبيط إنزيم (Dihydropteroate synthetase) المسؤول عن ارتباط الجزئيات المكونة لحمض الفوليك. وهذا يؤدي إلى عواقب مدمرة للخلية البكتيرية. ففي الظروف الطبيعية يمثل حمض الفوليك المصدر الرئيسي لتتراهيدروفولات (Tetrahydrofolate) - المركب الأساسي والهام لحدوث جميع العمليات الحيوية في الخلية

البكتيرية حيث يعمل كحامل للوحدات أحادية الكربون الضرورية للكثير من المسارات التخليقية داخل الخلية وهذا يعني إن عدم التخليق الحيوي لتتراهيدروفولات سوف يؤدي إلى إيقاف أي عملية تخليق داخل الخلية البكتيرية على سبيل المثال، قد يتوقف التخليق الحيوي للأحماض النووية، ومن ثم تحرم الخلية من النمو والانقسام.

وما يجدر الإشارة اليه هنا، إن أدوية السلفوناميد لا تقتل الخلية البكتيرية بشكل مباشر فهي فقط تمنع الخلايا البكتيرية من الانقسام والانتشار. وهذا يعطي الأنظمة الدفاعية للجسم قدر كافي من الوقت لجميع مصادرها والقضاء على هذا العزو. وتصنف المضادات البكتيرية التي تعتمد في عملها علي تثبيط النمو الخلوي بالكابحات البكتيرية (Bacteriostatic)، بينما تلك المضادات الحيوية التي تعمل على القتل المباشر للخلية البكتيرية، مثل البنسيلينات (penicillins) فتصنف على أنها مبيدات بكتيرية (Bactericidal). ونظراً لان التركيب البنائي للسلفوناميد يحاكي تركيب p-aminobenzoic acid (PABA)- أحد المكونات الرئيسية لحمض الفوليك، فان إنزيم dihydropteroate synthetase ينخدع بوجود السلفوناميد ويقبل دخوله إلى الموقع النشط. وبالتالي يعمل على التثبيط التنافسي وذلك بمنع جزيء الـ PABA من الارتباط بالإنزيم (الشكل 7.4). وينتج عن ذلك توقف تخليق حمض الفوليك، ومن ثم توقف النمو والانقسام الخلوي.

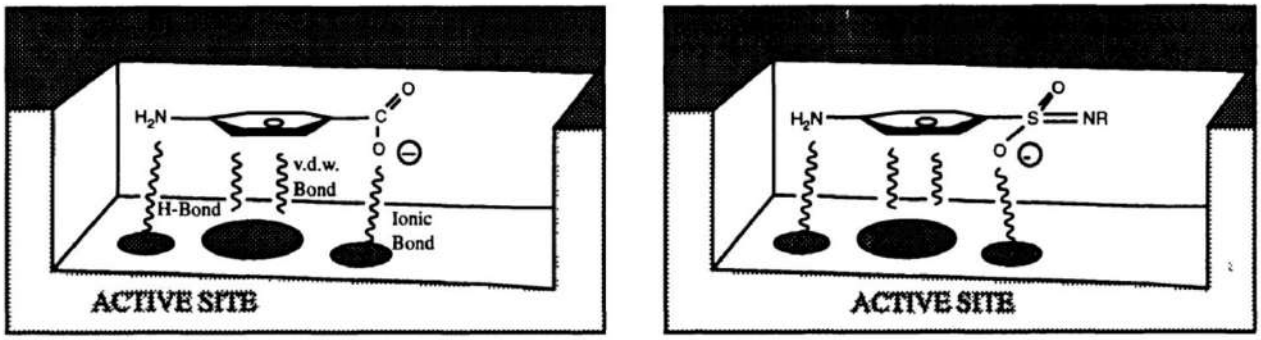


Figure 7.4: Sulfonamide prevents PABA from binding by mimicking PABA.

- **المضادات البكتيرية المثبطة لتخليق الجدار الخلوي**

(Antibacterial agents, which inhibit cell wall synthesis)

هنالك صنفين رئيسيين لمثل هذه المضادات البكتيرية التي تعمل بهذا النمط هي البنسيلينات (penicillin's) والسفالوسبرينات (cephalosporins)، وهنا سنركز على البنسيلينات.

- **البنسيلينات (Penicillins):**
- **نبذة تاريخية:**

(أ) اكتشف العالم فليمنج Fleming عام 1928م أن مستخلص فطر البنسيلين penicillium له تأثير مضاد للبكتيريا لكنه عجز عن فصل البنسيلين بشكل نقي نظراً لعدم ثبات تركيب البنسيلين.

(ب) عام 1938م حلت مشكلة فصل البنسيلين من المستخلص بشكل تام من قبل العالمين فلوري (Florey) و تشين (Chain) وذلك باستخدام تقنية التجفيف المجمد (freeze drying).

(ج) العالم دوروثي هوكنز (Dorothy Hodgkins) تمكن من خلال استخدام الأشعة السينية (X-ray analysis) من إثبات التركيب البنائي للبنسيلين عام 1945م.

(د) وعام1957م نجح العالم شيهان (Sheehan) من تخليق جزيء البنسيلين معملياً والذي اتاح فرصة جديد لتوفير البنسيلين تجارياً.

(ه) بعد أن أظهرت بعض البكتيريا مقاومة للبنسيلين، اكتشف العالم بيكامز (Beechams) عام 1976 م حمض الكلافولانيك (clavulanic acid) كناتج طبيعي والذي اثبت فعاليته العالية في حماية البنسيلينات من الإنزيمات البكتيرية التي تعمل على تحلل البنسيلينات.

- تركيب البنسيلين (Structure of penicillin):

تتألف الصيغة البنائية للبنسيلين من حلقتين مدمجتين β-lactam ring و thiazolidine تكونان حمض 6-امينو بنسيلينيك 6-aminopenicillinic acid (6-APA). دائما تتصل بحلقة الـ β-lactam بمجموعة أسيل جانبية (Acyl side chain)، كما هو موضح في الشكل 7.5:

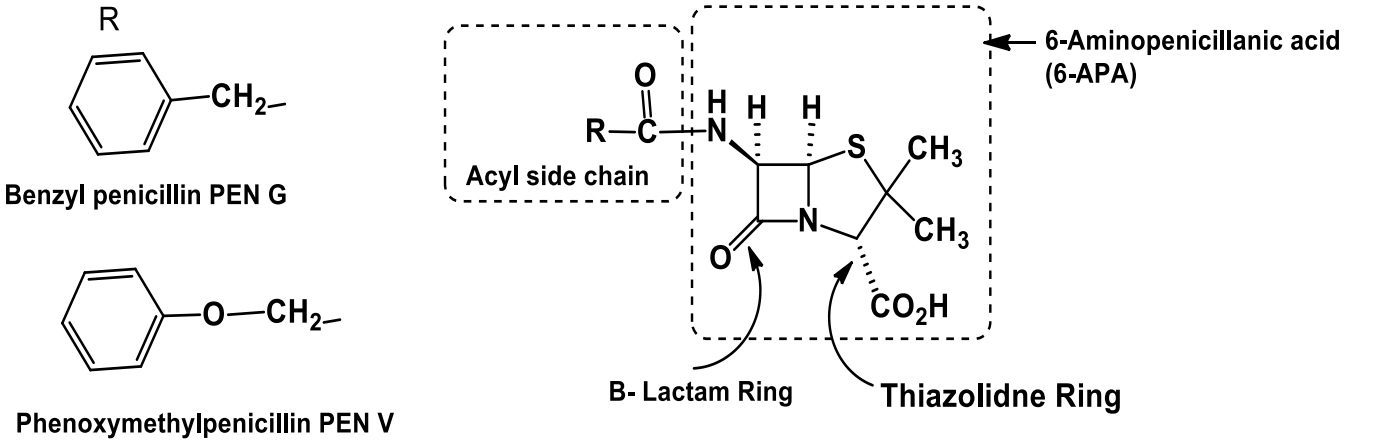


Figure 7.5: The structure of penicillin.

ومن جانب أخر، يعتقد بان فطر البنسيليون يخلق البنسيلين من حمضين امينيين هما cysteine و valine (الشكل 7.6):

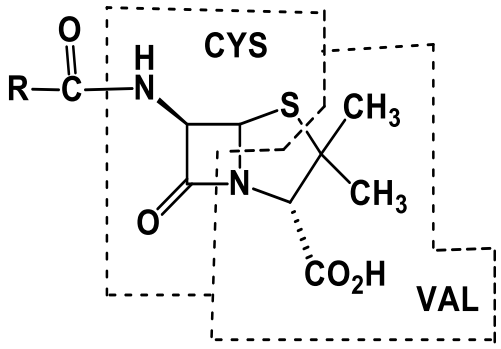


Figure 7.6: Penicillin appears to be derived from cysteine and valine.

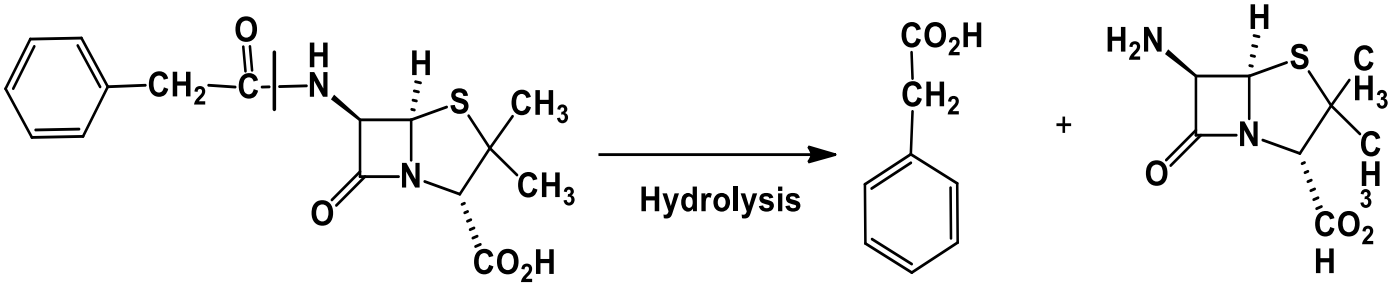
- خواص بنسيلين G (Properties of penicillin G):

(1) فعال ضد جميع البكتيريا العضوية موجبة الجرام (G (+) bacilli) ولعدد (و ليس الكل) من البكتيريا الكروية سالبة الجرام (G(-) cocci).

(2) غير سام حيث تعتبر جميع البنسيلينات من ضمن الأدوية الأكثر أماناً في الطب.

(3) ليس له تأثير واسع الطيف (Not broad spectrum).

(4) يوصف أخذه بالحقن فقط وليس عن طريق الفم نظراً لتحوله إلى صورة غير فعالة حيث يتفكك في الوسط الحامضي للمعدة:



(5) حساس لإنزيمات β-lactamase الموجودة في البكتيريا المقاومة للبنسيلينات والتي تعمل على تكسير حلقة البيتا لكتم (β-lactam).

(6) قد يعاني بعض الأشخاص من التحسس للبنسيلين G.

- **دراسات الـ QSAR للبنسيلينات (QSAR studies of penicillins):**

قد تم تخليق عدد كبير من نظائر البنسيلين ودراسة العلاقة بين التركيب والنشاط البيولوجي ويكمن تلخيص نتائج هذه الدراسات فيما يلي (الشكل 7.7):

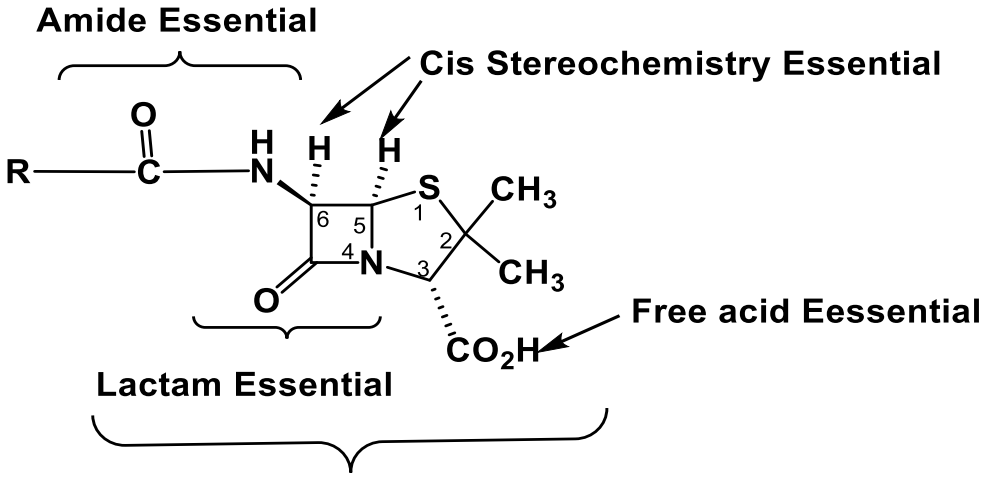


Figure 7.7: Structure-activity relationships of penicillins.

(1) وجود حلقة اليتا لكتم (β-lactam) المتوترة ضروري لإظهار النشاط.

(2) الصورة الحامضية لمجموعة الكربوكسيل أيضاً ضرورية.

(3) التركيب ثنائي الحلقة (Bicyclic structure) ذو دور مهم حيث يزيد أو يكسب حلقة اليتا لكتم (β-lactam) توتر أكبر (فكلما زاد توتر حلقة البيتا لكتم يزداد النشاط ، لكن يقلل من ثبات الجزيء للعوامل الأخرى).

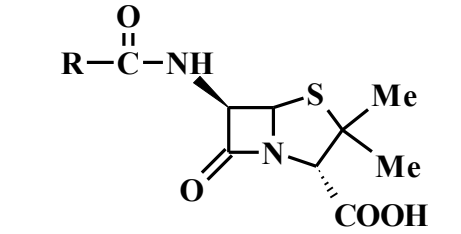
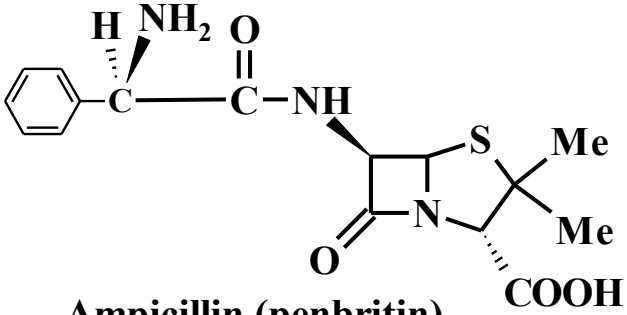
(4) سلسلة الأمينو أسيل الجانبية (R-CO-NH-) ايضا ضرورية لإظهار النشاط باستثناء التنميسين (thienamycin).

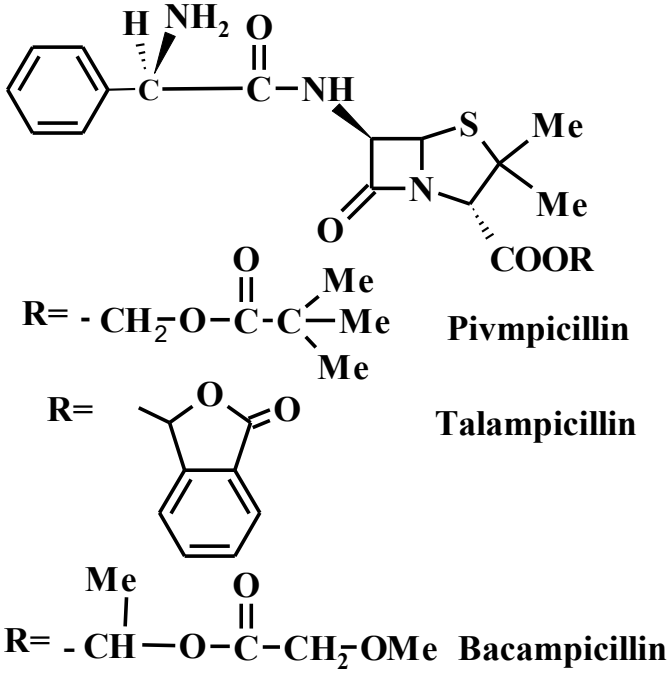
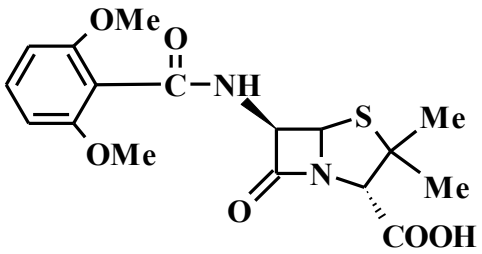
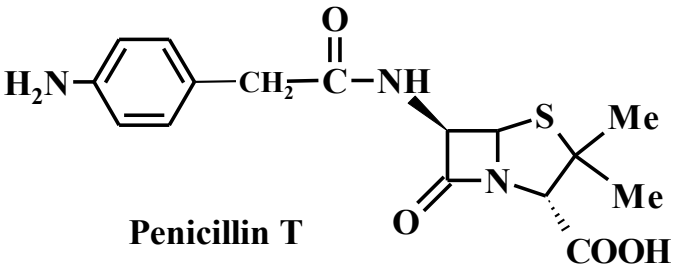
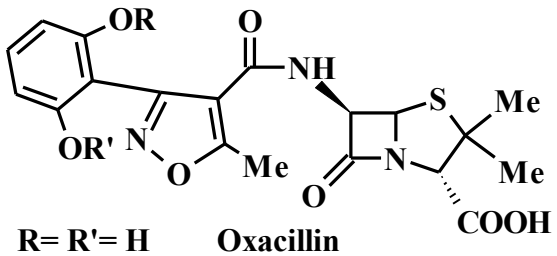
(5) ذرة الكبريت وجودها اعتيادي، لكنها ليست ضرورية في إظهار النشاط.

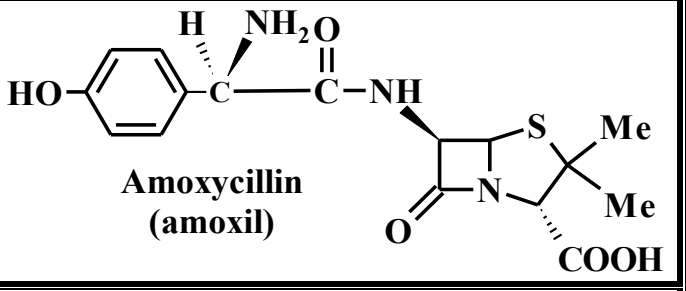
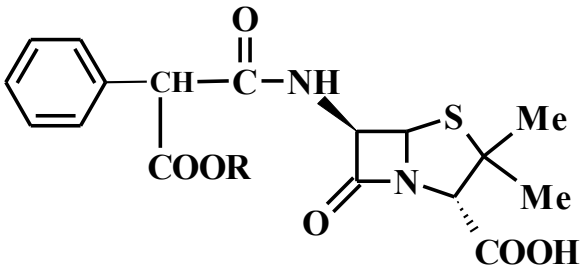
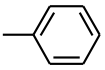
(6) التوزيع الفراغي للتركيب ثنائي الحلقة بالنسبة لذرتي الهيدروجين (Cis-H_2) وكذلك لمجموعة الأمينو أسيل ضروري جداً لإظهار النشاط.

- **نظائر البنسيلين (Penicillin analogues): جدول 7.2 يلخص أهم نظائر البنسيلين.**

Table 7.2: Some analogues of penicillin.

تركيب وأسم النظير	الخصائص
 R= CH_2 - Penicillin G R= O—CH_2 - Penicillin V	سبق ذكرها في Penicillin G
 Ampicillin (penbritin)	• مقاوم للتحلل الحامضي (Acid-hydrolysis resistant) • أعلى امتصاصية (High absorption) • من المضادات الحيوية واسعة الطيف من الصنف الأول (Class-I broad spectrum antibiotic) • ضد جميع البكتيريا الموجبة لجرام (+)G وجميع سالبة لجرام (-)G، فيما عدا تلك التي تنتج أنزيم البنسيلينيز(Penicillinase).
	• جميع هذه التراكيب تمثل الدواء المساعد (prodrugs) للأميسيلين ويمكن إعطاءه عن طريق الفم لأن له درجة حرارة عالية للامتصاص في المعدة. • له نفس خصائص الأمبيسيلين.

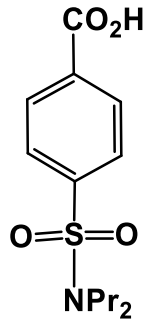
	
	• مقاوم لأنزيم البيتا لاكتميز (β- Lactamase resistant) والسبب في ذلك هي الحلقة الاروماتية مع مجموعتي الميثوكسي (MeO-) التي تشكل إعاقة فراغية لمنع وحجب الدواء من الموقع النشط للأنزيم.
	• فعال جداً ضد جميع البكتريا موجبة الجرام (All G(+) bacteria).
	• مقاوم للتحلل الحامضي (Acid-hydrolysis resistant) • مقاوم لأنزيم البنسيلينيز (Penicillinase resistant) السبب في ذلك هو الحلقة الخماسية المغايرة المتصلة بالحلقة الاروماتية التي لها إعاقة فراغية تحجب الدواء من الموقع النشط للإنزيمات بالإضافة إلى تأثيرها الساحب للإلكترونات.

• مضاد حيوي واسع الطيف من الصنف الأول (Class-I broad spectrum antibiotic)	 Amoxycillin (amoxil)
• مضاد حيوي واسع الطيف من الصنف الثاني (Class-II broad spectrum antibiotic) • فعال ضد البكتريا العنيدة Pseudomonas aeruginosa	 R= H Carbenicillin R=  Carfecillin

- **تأزر البنسلين بأدوية أخرى (Synergism of penicillin with other drugs)**

من الأمثلة الهامة لتأزر وزيادة نشاط البنسيلين في وجود أدوية حارسة مثل البروبنيسيد (probenicid) و الكلافولونيك (clavulanic acid)، والذين يعملا بطريقتين مختلفتين.

(1) البروبنيسيد (probenicid):


Probenicid

هو حمض كربوكسيلي ليبوفيلي له تركيب مماثل للبنسلين. يعمل على حجب إخراج البنسيلين من أنيبيات الكلي وبالتالي يقلل من معدل إخراج البنسلين من الجسم حيث يتنافس البروبنيسيد مع البنسيلين في ميكانيكية الإخراج مما يزيد من مستوى البنسيلين في الدم ومن ثم إطالة نشاط في الجسم.

(2) حمض الكلافولانيك clavulanic acid (CA)

العالم بيكمس (Beechams) عام 1976م هو أول من قام بفصل هذا الحمض من فطر *Streptomyces clavuligerus*. فقد كان الـ CA من المضادات الحيوية الضعيفة، حيث أظهر نشاط لا يذكر، لكن وجد بأنه مثبط إنزيمي غير انعكاس فعال لمعظم إنزيمات البيتا لاكتميز (β-lactamases). لذا فانه الـ CA يستخدم

الان كدواء حارس مع البنسيلينات التقليدية، مثل الأموكسيلين (amoxicillin). حيث يحافظ على المستوى المطلوب من كمية المضاد الحيوي في الدم ويعمل أيضا على زيادة طيف النشاط.

التركيب البنائي لـ CA يشبه تقريباً تركيب البنسيلين مع بعض الاختلافات المشار اليها في الشكل 7.8:

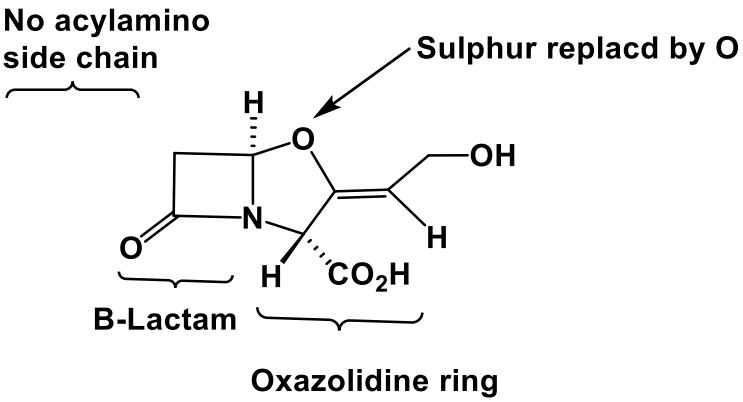
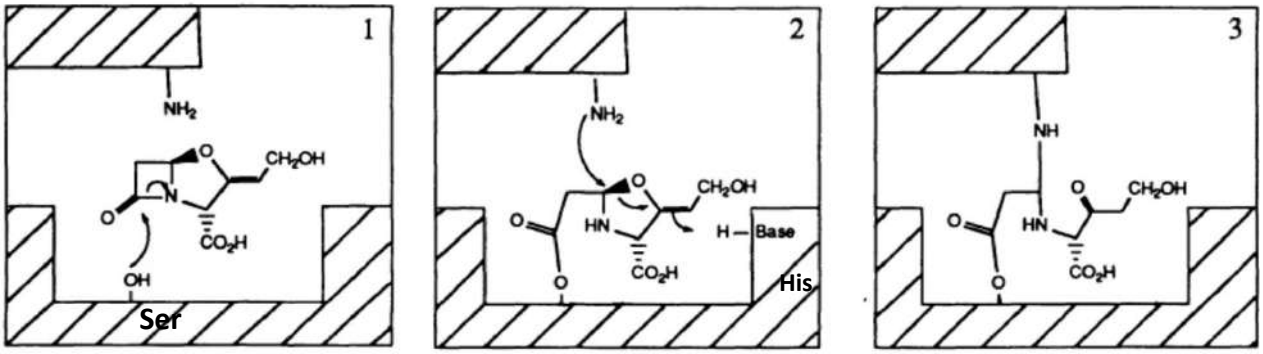


Figure 7.8: Structure of clauvlanic acid (CA).

فقد وجد بأن مجموعة الهيدروكسيل (OH-)-على ذرة الكربون (9) تلعب دوراً هاماً في تكوين رابطة هيدروجينية مع الموقع النشط للأنزيم البيتا لاكتميز (β–lactamases). فعند دخول الـ CA إلي الموقع النشط للأنزيم تُفتح حلقة البيتا لاكتم، بتفاعلها مع مجموعة الهيدروكسيل(OH-) لبقايا الحمض الاميني السيرين (serine) الموجود في الموقع. يتفاعل الناتج الوسطي من ثم مع مجموعة الأمين ($-NH_2$) النيكليوفيلية ليحرر جزء من مركب الـ CA خارج الموقع, بينما يرتبط الجزء المتبقي منه بثبات (أي بطريقة غير انعكاسية) بداخل الموقع النشط (الشكل 7.9). تتطلب هذه الميكانيكية إلي اكتساب وفقد بروتونات (H^+) في عدة خطوات مختلفة. ولهذا فان الحمض الأميني Histidine الموجود في الموقع يلعب دور المانح والمكتسب لهذه البروتونات.



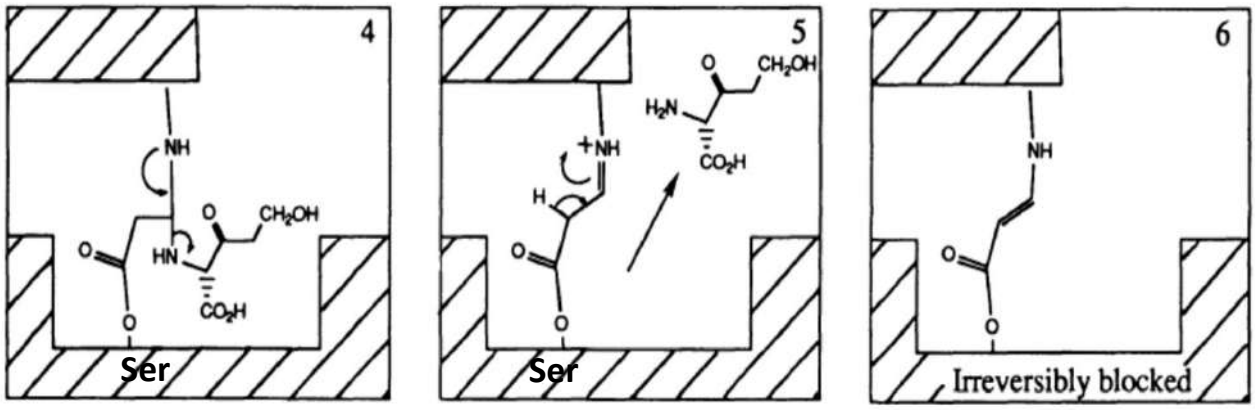


Figure 7.9: Clavulanic acid as an irreversible mechanism-based inhibitor.

- **ميكانيكية عمل البنسيلينات (Mechanism of action of penicillins):**

الجدار الخلوي البكتيري هو تركيب يعرف بالبيبتيدوجليكان (peptidoglycan) الذي يتألف من وحدات من السكر والبيبتيدات. وحدات السكر تشكل سلاسل متوازنة في كل سلسة يتبادل فيها نوعين من السكريات هما: N-acetyl muramic acid (NAM) وN-acetyl glucoamine (NAG). بينما ترتبط سلاسل البيبتيد بسلاسل السكر من خلال وحدات الـ NAM. ففي أخر خطوة للتخليق الحيوي للجدار الخلوي ترتبط الأطراف النهائية لسلاسل البيبتيد مع بعضها بروابط جسريه (cross-linking)، وذلك باستبدال الحمض الأميني D-Alanine عند نهاية أحد السلاسل بالحمض الأميني Glycine من سلسلة أخرى. وتتم هذه الخطوة بتحفيز من إنزيم الترنسبيبتيديز (Transpeptidase). و وجود البنسيلين يمنع تكون مثل هذه الروابط الجسرية من خلال تثبيط انزيم الترنسبيبتيديز، وبالتالي تتوقف أخر خطوة في تخليق الجدار الخلوي ويصبح بذلك الجدار أكثر تسرباً (leaky) ونفاذية. وحيث أن تركيز الأملاح داخل الخلية البكتيرية أكبر مما هو علية في محيطها، فإن الماء يدخل إلى الخلية ويحدث تسرب خلوي، وفي النهاية تحلل وانفجار خلوي. المعادلات التالية في الشكل 7.10 توضح تثبيط تكون الروابط الجسرية للجدار الخلوي البكتيري بفعل البنسيلين :

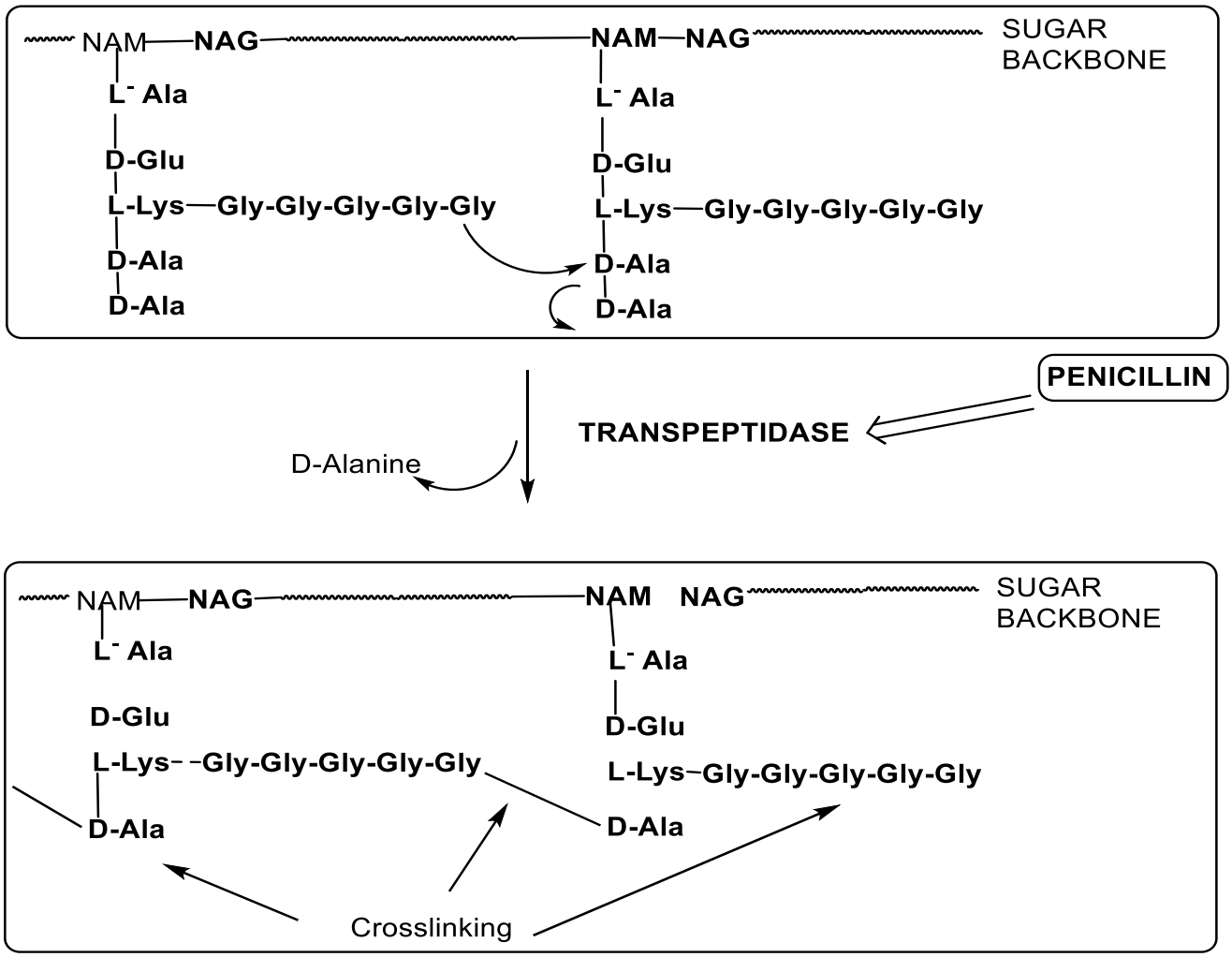


Figure 7.10: Crosslinking of bacteria cell walls inhibited by penicillin.

فقد اقترح بأن جزيء البنسيلين له تركيب هندسي مماثل لتركيب الحالة الانتقالية الناشئة عن الجزء البيبتيدي (D-Ala-D-Ala) في سلسلة البيبتيد التي تشترك في تكوين الرابطة الجسرية كما هو موضح في الشكل (A)7.11. وحيث أن هذا التفاعل يحدث بداخل المركز النشط لإنزيم الترنسبيبتيديز، فإن الإنزيم ينخدع بهذا التشابه الهندسي بين البنسيلين والجزء البيبتيدي وبالتالي يقبل الإنزيم دخول جزئي البنسيلين إلي موقعة النشط بدلاً عن سلسلة البيبتيد. لذا فإن التفاعل الإنزيمي الذي كان يفترض أن يحدث على سلاسل البيبتيد لتكوين روابط جسرية سوف يحدث على جزئي البنسيلين (الشكل (B)7.11).

في الميكانيكية الطبيعية (Normal mechanism)، كما في الشكل (A)7.11 ، أي في غياب البنسيلين، تنفصل رابطة الأميد بين وحدتي D-Ala ليغادر جزيء واحد من الـ D-Ala الموقع النشط، بينما تبقى سلسلة البيبتيد مرتبطة بذرة أكسجين داخل الموقع. بعد ذلك تصبح الوحدة الأمينية Gly الطرفية لسلسلة البيبتيد الأخرى قادرة على دخول الموقع النشط للإنزيم، حيث تتكون رابطة جسرية بين D-Ala و Gly ، ومن ثم تغادر السلسلتين البيبتيدية بعيداً عن الإنزيم لتتكرر هذه العملية من جديد على سلاسل بيبتيدية أخرى بحاجة لتكوين روابط جسرية.

و في ميكانيكية التثبيط (Inhibition mechanism) (الشكل (B)7.11)، أي في وجود البنسيلين، يهاجم الإنزيم حلقة البيتا –لاكتم (β-lactam) للبنسيلين ويعمل على فتحها بداخل الموقع النشط ويرتبط بذلك البنسيلين بذرة

أكسجين داخل الموقع النشط كما حدث في سلسلة البيبتيد في الميكانيكية الطبيعية. لكن وبسبب التركيب الحلقي الثاني لجزئي البنسيلين لا يحدث انقسام لجزي البنسيلين، وبالتالي يضل البنسيلين في ارتباط ثابت داخل الموقع النشط دون أن يغادر منه أي جزء. بالإضافة إلى عدم حدوث تحلل مائي لمجموعة الأسيل، نظراً لعدم قدرة جزيء الماء (H_2O) من الوصول إلى الرابطة بين البنسيلين والموقع النشط بسبب الإعاقة الفراغية وهذا أيضاً ما يعيق مجموعة الـ Gly لسلسلة البيبتيد من الدخول أيضا إلى الموقع النشط.

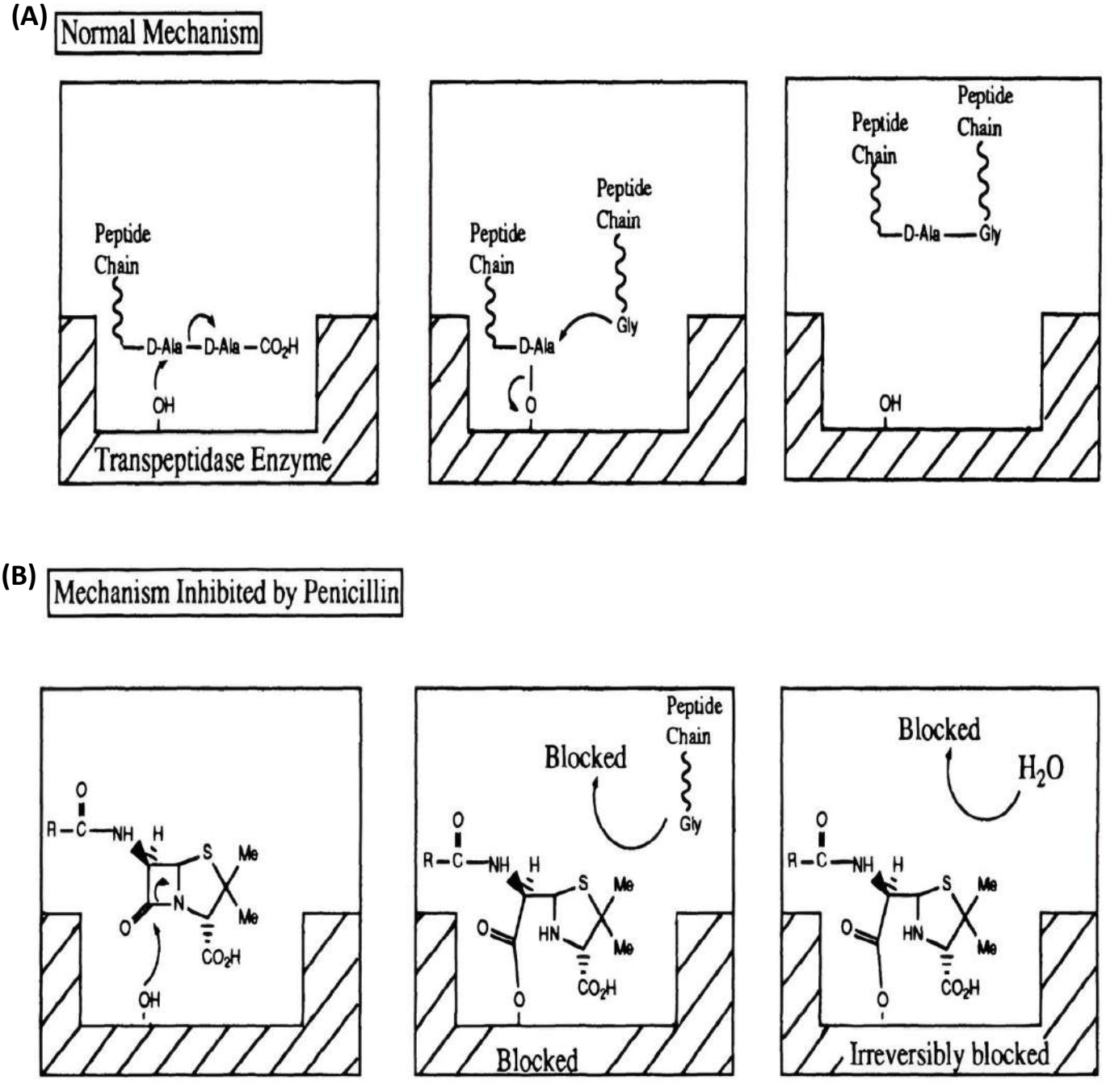


Figure 7.11: Cross-linking mechanism by transpeptidase enzyme.

كما أثبتت دراسات أخرى أن هنالك ميكانيكية بديلة تفسر تثبيط البنسيلين لإنزيم الترنسبيبتيديز (Transpeptidase) و التي تدعى بميكانيكية التأثير المظلي (Umbrella-effect mechanism). هذه الميكانيكية تقترح ارتباط جزيء البنسيلين بموقع أخر مجاور للموقع النشط للإنزيم عوضاً عن ارتباطه بالموقع النشط نفسه. هذا يحدث نتيجة لوجود مجموعة نيكليوفيلية قوية مثل (OH-) خارج الموقع النشط تهاجم حلقة البيتا لاكتم في جزيء البنسيلين، حيث يصبح جزيء البنسيلين مرتبط بشكل غير انعكاسي بهذا الموقع المجاور ويعمل على الحجب الدائم للموقع النشط يمنع دخول السلاسل البيبتيدية، ومن ثم يؤدي إلى تثبيط تكوين روابط جسرية. ولهذا السبب يعرف هذا بالتأثير المظلي الممثلة في الشكل 7.12 أدناه.

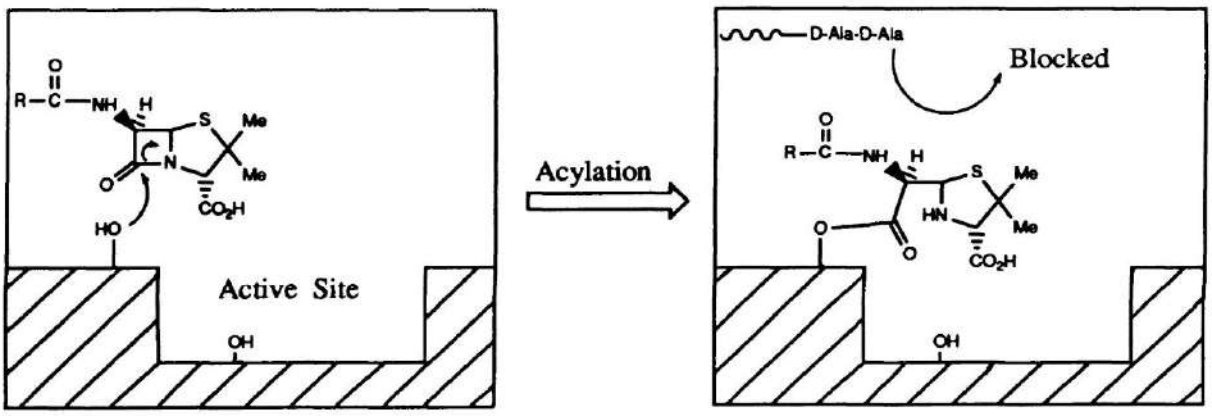


Figure 7.12: Alternative 'umbrella' mechanism of inhibition.

- **المضادات البكتيرية التي تعمل على تركيب الغشاء البلازمي**

Antibacterial agents, which act on the plasma membrane structure

هنالك بيبتيدات مثل الفالينوميسين (Valinomycin) والجراميسيدين A (Gramicidin A) تعمل كمضادات حيوية بالتوصيل الايوني وتسمح بحركة تلقائية للأيونات عبر الغشاء الخلوي. لكن من المؤسف إنه لا توجد سمية انتقالية لهذين المضادين الحيويين للخلايا البكتيرية على خلايا الثدييات. لذا يعتبرا عديمي الفائدة من الناحية العلاجية، نظراً لعدم قدرة الدواء التميز بين الغشاء الخلوي للبكتيريا والغشاء الخلوي للعائل

- **الفالينوميسين (Valinomycin)**

مضاد حيوي بيبتيدي حلقي التركيب يتألف الوحدات التالية :

ثلاث وحدات من الـ L-valine و ثلاث وحدات من الـ D-valine و ثلاث وحدات من الـ Lactic acid و ثلاث وحدات من الـ D-hydroxyisovolerate (D-hyi).

ترتبط هذه الوحدات لتشكل تركيب حلقي؛ بحيث يكون هنالك تعاقب متبادل لروابط الأستر والأميد كما هو موضح في الشكل 7.13 التالي:

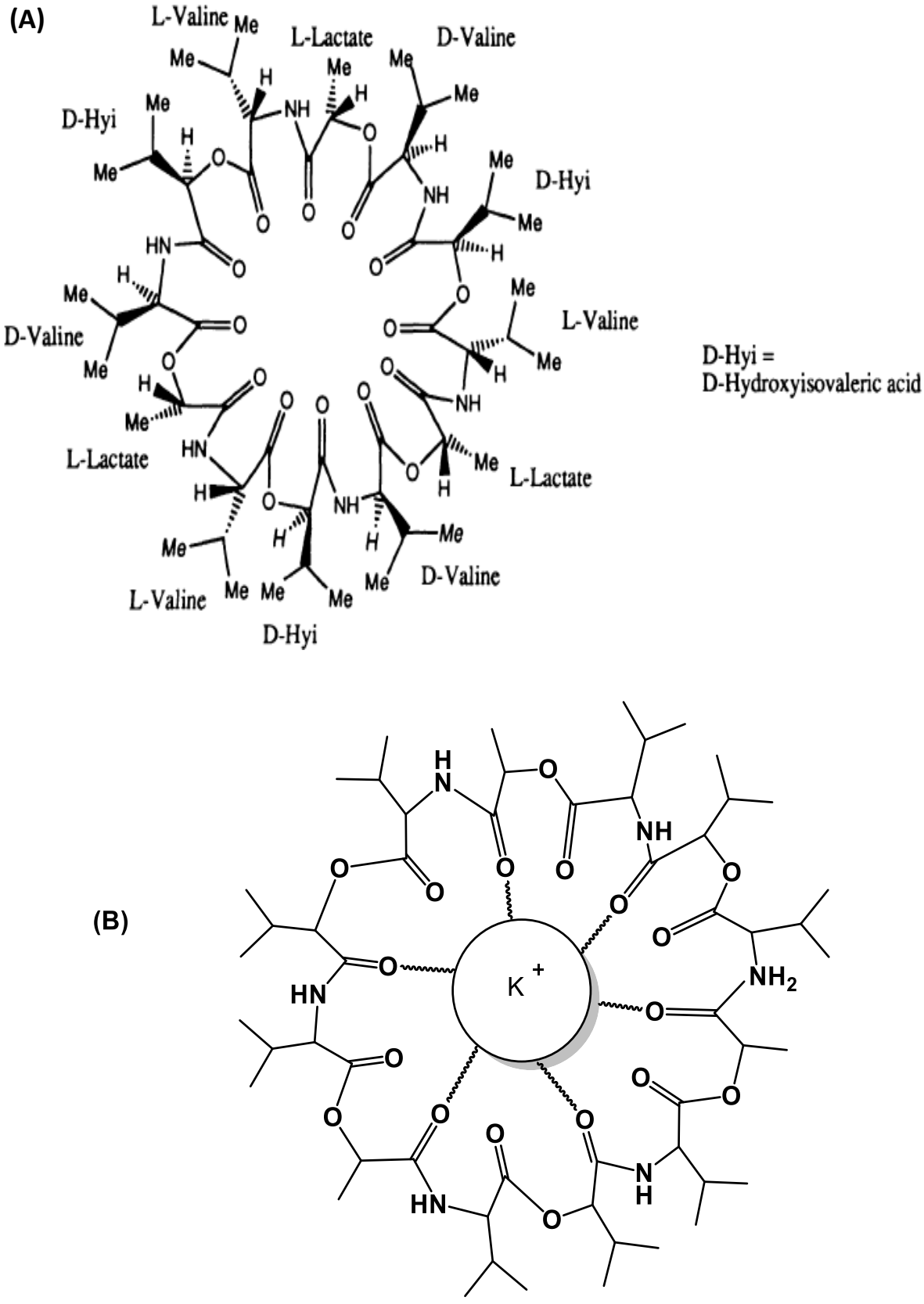


Figure 7.13: (A) structure of valinomycin and (B) potassium ion in the hydrophilic center of valinomycin.

تتجه ذرات الأكسجين لمجاميع الكربونيل لكل من الأستر والأميد إلى داخل الحلقة، بينما السلاسل الهيدروفوبية تتجه نحو الخارج ،حيث ترتبط مع ليبيدات الغشاء الخلوي بقوى فان دير فالس. أما المجموعات القطبية الهيدروفيلية التي

تتجمع داخل الحلقة تكون مركز هيدروفيلي كبير بقدر كافي لدخول كاتيون ذات حجم أيوني مناسب فيه. فقد وجد بأن أيون البوتاسيوم (K^+) يمكن أن ينطبق تماماً في هذا المركز ويكون معقد تناسقي مع مجاميع الكربونيل للأميد وعددها 6 روابط تناسقية (6 Coordination bonds). عند دخول الفالينوميسين الغشاء البلازمي للخلية البكتيرية، فأنه سوف يعمل كناقل أيوني ذاتي لا يمكن للخلية البكتيرية التحكم بوظيفته. فهو يقوم بتجميع أيونات البوتاسيوم (K^+) من السطح الداخلي للغشاء البلازمي البكتيري ويحملها عابراً بها الغشاء ويراكمها خارج الخلية، ومن ثم يختل الاتزان الايوني للخلية كما ملاحظ في الشكل 7.14:

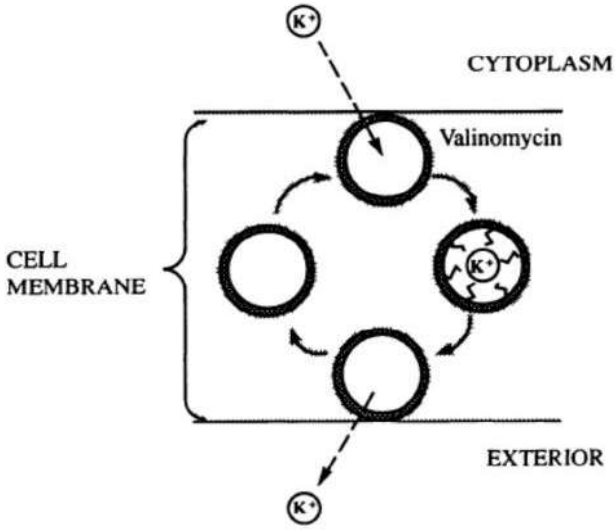


Figure 7.14: Valinomycin disrupts the ionic equilibrium of a cell.

وحيث أن من الطبيعي أن يكون هنالك تركيز عالي من أيونات K^+ وتركيز منخفض من أيونات Na^+ داخل الخلية مقارنة بالبيئة المحيطة بالخلية البكتيرية. هذا التوازن الأيوني الطبيعي يتم التحكم به من خلال الناقلات الأيونية الطبيعية الموجودة في الغشاء ذو الطبيعة الدهنية. هذه الناقلات الأيونية الطبيعية هي من تعمل على نقل الأيونات من وإلى الخلية عند الحاجة ويتم التحكم بها من قبل الخلية. لكن المضاد الحيوي الفالينوميسين في الغشاء البلازمي سوف يلعب دور الناقل الايوني دون أن تكون الخلية قادرة على التحكم بوظيفته، مما يؤدي إلى تأثير مميت للخلية نظراً لأنه سوف يخل بالاتزان الأيوني للخلية.

ويجدر الاشارة هنا إلى ان الفالينوميسين غير قادر على نقل أيونات الصوديوم (Na^+) وذلك لأن أيون الصوديوم يمتلك نصف قطر أيوني أقل مقارنة بأيون البوتاسيوم (K^+)، وبالتالي فإن أيون الصوديوم يصبح غير قادر على تكوين معقد تناسقي مع المركز الهيدروفيلي للفالينوميسين.

- **المضادات البكتيرية التي تخل بعملية تخليق البروتينات**

Antibacterial agents, which impair protein synthesis.

من أمثلة المضادات الحيوية التي تعمل بهذه الميكانيكية.

الريفاميسينات (Rifamycins) ← تعمل على الحمض النووي الـ RNA.

الأمينوجليكوسيدات (Aminoglycosides)
التتتراسيكلينات (Tetracyclines)
كلورمفينكول (Chloramphenicol) ← تعمل على الريبوزومات (Ribosomes).

- **الريفاميسينات (Rifamycins)**

يعمل ضد بكتيريا (+)G من خلال ارتباطه بطريقة غير تساهمية بأنزيم الـ RNA polymerase ، ومن ثم يثبط تخليق الـ RNA في الخلية البكتيرية. لا يؤثر هذا الدواء على أنزيمات الـ RNA polymerases المعتمدة على الـ DNA الموجودة في خلايا الثدييات التي لا تحوي على سلسلة البيبتيد المخصصة لربط الدواء، لذا فإن هذا المضاد الحيوي ذات انتقائية عالية. بشكل رئيسي يستخدم هذا المضاد (Rifamycins B; R=H) (الشكل 7.15) لعلاج مرض السل (Tuberculosis) والعدوى الناجمة عن بكتيريا Staphylococci المقاومة للبنسيلين.

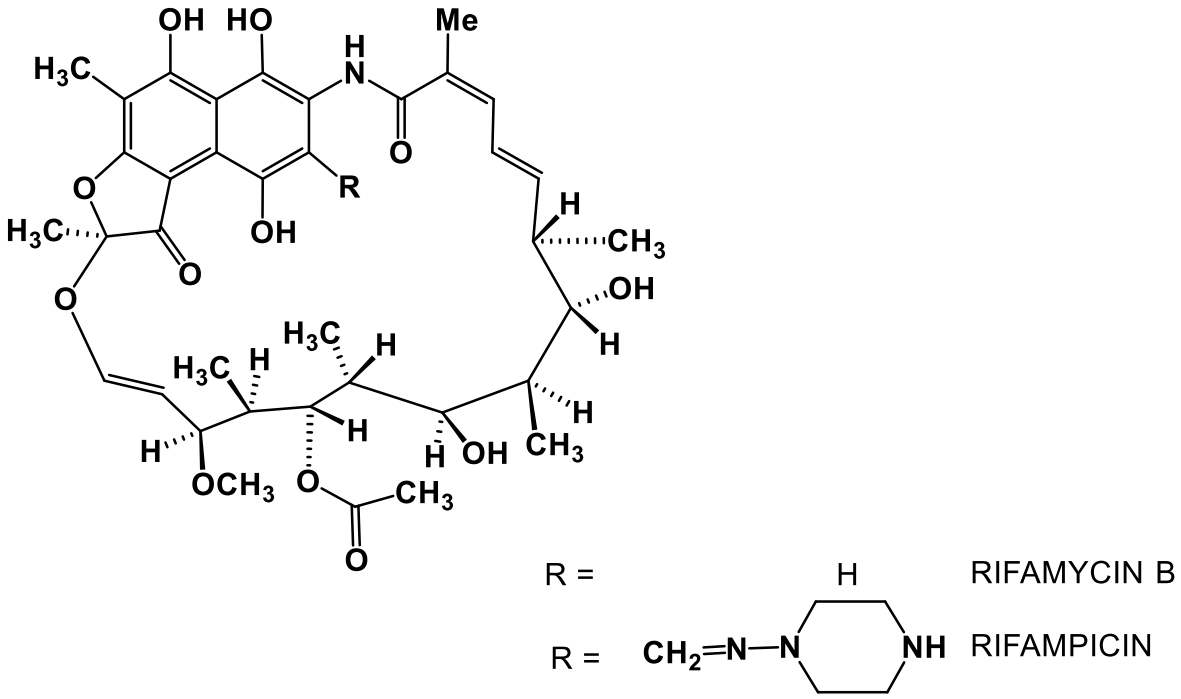


Figure 7.15: The structure of Rifamycins

فهو يعتبر مضاد حيوي أكثر فعالية، لأنه يظهر درجة عالية من الانتقائية لخلايا البكتيريا على خلايا الثدييات. وللأسف فهو باهض الثمن والذي لا يشجع استخدامه لمدى واسع من العدوى البكتيرية. حلقة النفتالين المسطحة والعديد من المجاميع الهيدروكسيل تعتبر ضرورية لإظهار النشاط.

- **الكلورامفنيكول chloramphenicol**

الكلورامفنيكول (شكل 7.16) قد تم عزلة لأول مرة من فطر *Streptomyces venezuela*. أما الان فيتم تخليقه صناعياً. تلعب ذرتي الكربون الكيرالية (*R,R*-isomer) دور كبير في إظهار النشاط. حيث أظهرت دراسات الـ QSAR ما يلي:

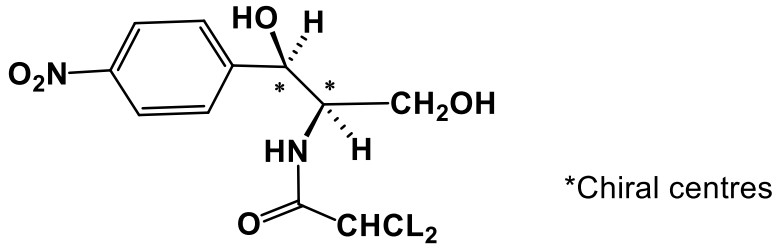


Figure 4.16: Chloramphenicol (from *Streptomyces venezuela*).

(1) من الضروري وجود مجموعة النيترو ($-NO_2$) على الحلقة الاروماتية لإظهار النشاط.
(2) مجموعة *R,R*-propandiol أيضا ضرورية لإظهار النشاط.
(3) يجب أن تضل مجاميع الهيدروكسيل (-OH) حرة لأنها تشترك في تكوين روابط هيدروجينية.
(4) مجموعة ($-NHCOCHCl_2$;dichloroacetamide) وجودها مهم ولكن يمكن استبدالها بمجموعة أخرى لها سالبيه كهربية عالية.

يرتبط الكلورامفنيكول بالوحدة 50S للريبوزومات. ويبدو أنه يعمل على تثبيط حركة الريبوزومات على m-RAN. ويعتقد أيضا أنه يعمل من خلال تثبيط إنزيم الـ Peptidyl transferase المسئول عن نمو سلسلة الببتيد أثناء تخليق البروتين. الكلورمفنيكول هو مضاد حيوي ممتاز لعلاج التيفويد (typhoid). كما يستخدم أيضا في حالات عدوى العين. وعلى كل حال، يجب استخدامه تحت قيود معينة، حيث يعتبر سام جداً وبوجه الخصوص في نخاع العظام. ويعتقد بأن مجموعة النيترو ($-NO_2$) هي المسؤول عن هذه السمية، على الرغم من قدرة البكتيريا المعوية من اختزال مجموعة ($-NO_2$) إلى مجموعة أمين ($-NH_2$) وتقلل من سميته.

Questions

(1) Write a short note on each of the following:

(a) QSAR of sulfonamides.

(b) QSAR of penicillins.

(c) Valinomycin: structure and mechanism of action.

(d) Umbrella-type inhibition mechanism by penicillins.

(2) What are the differences and similarities in the structure of penicillins and clavulanic acid? Sketch the mechanistic steps of the synergism of penicillins with CA.

(3) Why are sulfonamides classed as bacteriostatic, whereas penicillins as bactericidal? Explain the mechanism of action of sulfonamides against bacterial cells.

(4) Using chemical reactions and schematic diagrams, explains the mechanism of action of penicillins against bacterial cells.

- **الوحـــدة الثامنـــة: الجهـــاز العصـــبي الطرفـــي - الأدويـــة الكولينيـــة والضـــد كولينيـــة ومضادات انزيم الكولين إستريز**

Peripheral nervous system: Cholinergics, anticholinergics, and anticholinesterases.

في الوحدة السابقة ناقشنا أن المضادات الحيوية وبالأخص المضادات البكتيرية نجحت في القضاء على العديد من الأمراض التي نالت من حياة العديد من البشر على مدى سنوات أنقضت. والحقيقة التي حالفت هذا النجاح هو إمكانية تحديد هوية العدو الذي يهاجم الجسم وعزله والقضاء عليه – ابتدأ من الاختبارات بداخل الطبق البتري ومن ثم في العديد من أماكن الاختباء التي يمكن لهذا العدو الاختباء والتكاثر فيها داخل الجسم. بعد هذا النجاح أستعد المتخصصون في الكيمياء الدوائية لعلاج الكثير من الأمراض التي يعاني منها الانسان وغير ناتجة عن أي عدوى مثل: أمراض القلب والضغط، والشيزوفرانيا (Schizophrenia) وقرحة المعدة وأمراض المناعة الذاتية والسرطان. في جميع هذه الأمراض يتوقف الجسم عن العمل بطريقة ما أو بأخرى دون أن يكون هنالك عدوى قد هاجمت الجسم.

إذاً ماذا تستطيع الكيمياء الدوائية أن تقوم به هنا، إذا لم يكن هناك عدو يمكن قتاله والتغلب عليه لاستعادة صحة الجسم؟

فالخطوة المنطقية الأولى هي فهم الخلل الذي حدث تماماً. على كل حال، يمكن أن الميكانيكيات والتفاعلات الحيوية التي تحدث داخل الجسم معقدة كثيراً. فكل يوم هنالك مجموعة كبيرة من وظائف الجسم تحدث بكفاءة عالية وبأدنى تداخلات خارجية. التنفس والهضم وضبط درجة الحرارة والإخراج والوضع، جميعها عمليات حيوية تحدث داخل الجسم وبشكل يومي معظمها – حتى يأتي يوم ما ويحدث خلل في واحدة أو أكثر من هذه الوظائف، ونظراً لتعقيدات وظائف جسم الأنسان وحتى وإن عرفت المشكلة أو الخلل.

فماذا بوسع المادة الكيميائية (الدواء) أن تقوم به بداخل الجسم الذي يحوي إنزيمات عديدة ومعقدة وتفاعلات كيميائية متصلة مع بعضها البعض؟

حتى وإن كان في الممكن بمحل لأي مادة كيميائية أن تظهر تأثير مفيد، فكم عدد لانهائي من المركبات الكيميائية سوف نستخدم؟

في الحالة السنة الماضية، تم استخلاص العديد من المركبات النشطة بيولوجياً من مصادرها الطبيعية ومن ثم تنقيتها وتحديد تركيبها الكيميائي. وبالتالي قد قام الكيميائيين بإجراء تحويرات عديدة على هذه المركبات القائدة من أجل الوصول في النهاية إلى صورة الدواء الفعال. وقد اعتمدت هذه العملية على التجربة والجهد والفرصة. ولكن مع كل هذا الجهد المبذول قد تم التوصل إلى المعرفة لأفضل لكيفية عمل الجسم وكيفية تفاعل الدواء معه. فقد بدأت الكيمياء الدوائية بالتطور من كونها لعبة حظ إلى علم قائم بحد ذاته يتم من خلاله تعميم أدوية جديدة اعتمادا على النظريات المنطقية.

من أجل توضيح هذه النقطة، سوف يتم التركيز على مجال معين – هو الأدوية الكولينية (Cholinergic drugs) والأدوية الضد كولينية (Anticholinergic drugs) وهي الأدوية التي تعمل على الجهاز العصبي المحيطي. لذا من المهم أولاً أخذ فكرة عن عمل هذا الجهاز قبل الخوض في هذه الأدوية.

- **الجهاز العصبي الطرفي Peripheral nervous system (PNS)**

أن الجهاز العصبي الطرفي (PNS) الموضح في الشكل 8.1 أدناه وكما يستدل من اسمه هو جزء من الجهاز العصبي خارج الجهاز العصبي المركزي Central nervous system (CNS)، أي الدماغ والحبل الشوكي.

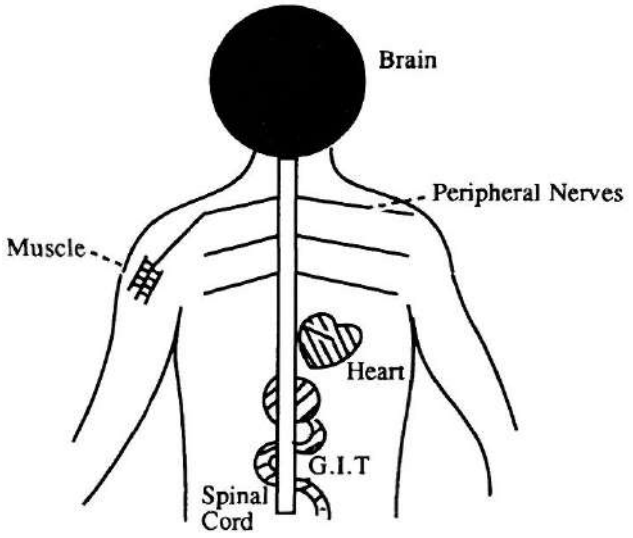


Figure 8.1: The peripheral nervous system.

يتألف الـPNS من الكثير من الأقسام الرئيسية والفرعية المعقدة. لكن يمكن أن نميز اولاً ما يلي:

(1) الاعصاب الحسية (Sensory nerves): وهذه الاعصاب التي تحمل الرسالة من الجسم إلى الـCNS .
(2) الأعصاب المحركة (Motor nerves): وهي الأعصاب التي تحمل الرسالة من الـ CNS إلى بقية الجسم.

وفي موضوعنا هذا نحن بحاجة فقط إلى الاهتمام بالنوع الأخير والتي هي الاعصاب المحركة.

- **الأعصاب المحركة للجهاز العصبي الطرفي (Motor nerves of PNS):**

هذه الأعصاب تأخذ الرسالة من الـCNS إلى الأجزاء المختلفة من الجسم، مثل العضلات الهيكلية (Skeletal muscles) والعضلات الملساء (Smooth muscles) وعضلة القلب والغدد. حيث يمكن اعتبار الرسائل العصبية كأنها نبضات كهربية (Electrical pulses). لكن لا يمكن أن يؤخذ هذا التشابه بين الرسالة العصبية والكهرباء بشكل تام. نظراً لأن النبضة العصبية لرسالة الناتجة عن تدفق الأيونات عبر الغشاء الخلوي العصبي وليست ناجمة عن مرور الإلكترونات.

وهذا يدل على أن عمل جسم الأنسان يعتمد كلياً على الأعصاب المحركة الفعالة والتي بدونها لا يمكن أن نحرك عضلاتنا وبدونها يمكن أن نتخيل أنفسنا ككتل مترهلة غير قادرين على التحرك أو التنفس. كما لن يكون بمقدورنا الأكل والهضم وإخراج الفضلات، نظراً لكون العضلات الملساء للقناة الهضمية Gastrointestinal tract (GIT) والمسالك البولية Urinary tracts تتصل جميعها بالأعصاب المحركة.

بالإضافة إلى أن جسمنا لن يكون بمقدرته ضبط درجة الحرارة، كون العضلات الملساء التي تتحكم بقطر الأوعية الدموية المحيطة سوف يتوقف عملها. وفي الأخير يمكن أن نتخيل قلوبنا كأنها كالجيلاتين التالف عوضاً عن كونها مضخات عالية القدرة. باختصار إذا توقف عمل الأعصاب المحركة سوف تصبح في فوضى وعدم نظام. لنأخذ نبذه مفصلة عن الأعصاب المحركة. يمكن تقسيم الأعصاب المحركة إلى جهازين فرعيين:

(1) الجهاز العصبي المحرك الجسدي (الإرادي) (Somatic motor nervous system)

وتشمل الأعصاب التي تحمل الرسائل من الـCNS إلى العضلات الهيكلية. حيث لا يوجد هنالك تشابكات عصبية (Synapses)– أي وصلات (junctions) تمر عبرها الرسائل. يوجد فقط تشابك بين الخلية العصبية تعرف بالوصلة العصبية العضلية (neuron muscular) والناقل العصبي الذي يعمل عند هذا التشابك هو الأستيل كولين Acetylcholine (Ach). والنتيجة النهائية لمثل هذه الرسالة هو تقليص العضلة الهيكلية.

(2) الجهاز العصبي المحرك اللاإرادي (Autonomic motor nervous system)

ويمثل الأعصاب التي تحمل الرسائل من الـCNS إلى العضلات الملساء والعضلات القلبية والنخاع الكظري (Adrenal medulla) وينقسم هذا الجهاز إلى فرعين:

(أ) الأعصاب الباراسيمباتية (Parasympathetic nerves)

يمتد هذا النوع من الأعصاب من الـ CNS مسافة ما حتى تلتقي بالعصب التالي من خلال تشابك عصبي (Synapse). يرحل العصب الثاني مسافة معينة حتى الوصول إلى التشابك النهائي مع العضلة الملساء. الناقل العصبي الذي يعمل عند التشابكين هو الأستيل كولين (Ach).

(ب) الأعصاب السيمباتية (Sympathetic nerves)

وتمد هذه الأعصاب من الـCNS لتمر تقريباً بتشابك عصبي وسطي تصلها بالعصب التالي الذي يمتد إلى العضو المستهدف من خلال عقدة أو تشابك ثاني كما في الأعصاب الباراسيمباتية. الناقل العصبي عند التشابك الأول هو الاسيتيل كولين acetylcholine (Ach) وعند التشابك الثاني هو النورادنالين Noradrenaline (NA). والاستثناء الوحيد لهذا النوع هو الاعصاب التي تمر مباشراً إلى النخاع الكظري والناقل العصبي والناقل العصبي الذي يحرر هنا هو الـ NA الذي يحث النخاع الكظري على إفراز هرمون الأدرنالين (Adrenaline). وهذا الهرمون يمر مع الدورة الدموية ليتداخل مع مستقبلات النورادرنالين (Noradrenaline receptors) وايضاً مستقبلات الأدرنالين (Adrenaline receptors) الأخرى التي تتصل مباشراً بالأعصاب.

ما يجب ملاحظته هنا ان إرسال الرسائل العصبية عبر الأعصاب ليس كإرسال مكالمات عبر خطوط الهاتف المتصلة. حيث هنالك فجوات (أو نقاط انفصال) والمتمثلة بالتشابكات بين الأعصاب مع بعضها البعض وبين الأعصاب والأعضاء المستهدفة (شكل 8.2):

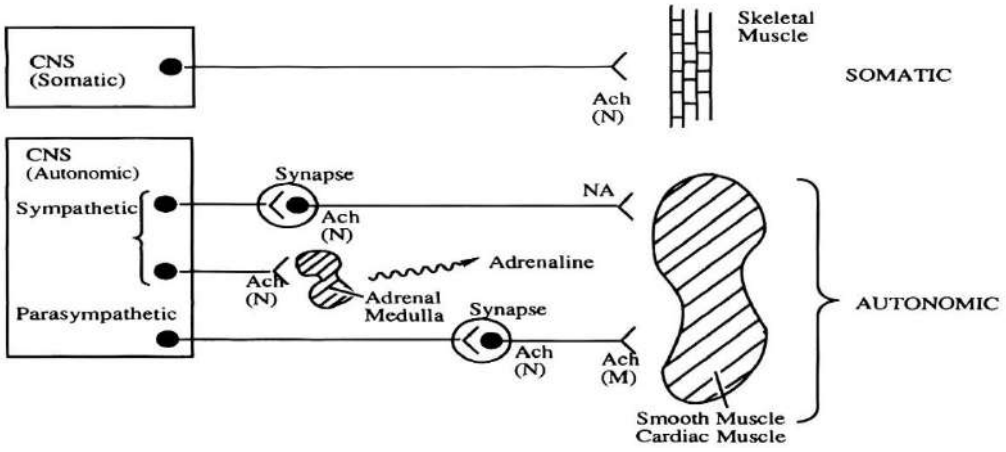


Figure 8.2: Motor nerves of PNS. N=nicotinic receptor; M= muscarinic receptor.

فإذا كان العصب بحاجة إلى إيصال رسالته العصبية إلى عصب أخر أو إلى العضو المستهدف، فيمكنه القيام بذلك عن طريق تحرير مركب كيميائي الذي له القدرة على عبور الفجوة (التشابك) ويرتبط بالمستقبلات الخاصة به على الخلية المستهدفة عصبية كانت أو عضلية من أجل إمرار الرسالة. يمكن ان يحدث هذا الارتباط بين المركب الكيميائي والمستقبل، من ثم حث العمليات الأخرى في العصب الثاني إلى استمرار انتقال الرسالة. وحيث أن هذه المركبات الكيميائية تقوم بحمل الرسالة بفاعلية من عصب إلى اخر، فقد أصبحت تعرف هذه المركبات بالرسل الكيميائية (Chemical messengers) أو الناقلات العصبية (neurotransmitters). والشكل 8.3 يوضح نقل الرسالة عند التشابك.

الحقيقة الهامة هو أن هذه المركبات الكيميائية التي تؤدي دور أساسي في النقل العصبي تسهل على المتخصصين في الكيميياء الدوائية عملية التصميم والتخليق لمركبات دوائية يمكن أن تحاكي في تركيبها الناقلات العصبية (الادوية الناهضة) أو التي تحجب تلك الناقلات على الارتباط بالمستقبل (الأدوية المعارضة).

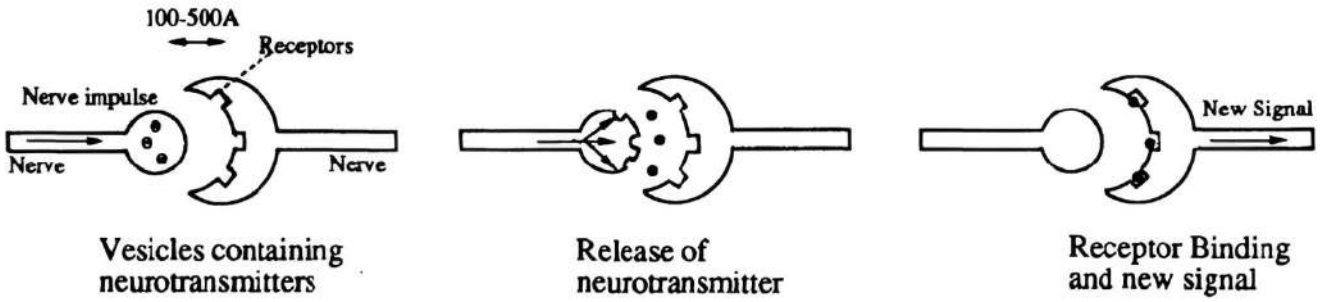
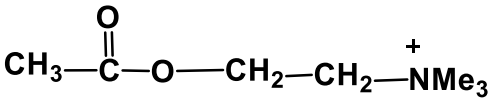


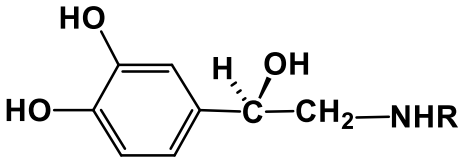
Figure 8.3: Signal transmission at a synapse.

- **الناقلات العصبية (Neurotransmitters)**

هنالك مجموعة كبيرة من الناقلات العصبية في الـCNS. نظراً لأن تركيزنا فقط حول الـPNS، لذا فأننا نحتاج إلى دراسة أثنين من الناقلات العصبية الهامة في هذا الجهاز وهما الاسيتيل كولين (acetylcholine) و الادرنالين (adrenaline):



Acetylcholine



R = H Noradrenaline
R = Me Adrenaline

- **وظائف الجهاز العصبي الطرفي (Actions of peripheral nervous system)**

(1) الجهاز العصبي المحرك الإرادي ينتج عنه تقلص العضلات الهيكلية.
(2) الجهاز العصبي المحرك اللاإرادي

(أ) السيمباتي (Sympathetic): يحرر النورادرنالين (NA) عند الأعضاء المستهدفة ويؤدي إلى تقلص عضلة القلب وزيادة معدل دقات القلب، يعمل أيضاً على استرخاء العضلات الملساء ويقلل من انقباضات القناة الهضمية (GIT) والمسالك البولية و يقلل من توسع الأوعية الدموية المحيطية.
وعموماً فإن الجهاز العصبي السمبتاوي يعزز من الاستجابة القتالية من خلال غلق الدور التدبيري للجسم (الهضم والتبرز والتبول .....إلخ)، كما يحث القلب وكذلك النخاع الكظري لإفراز هرمون الأدرنالين (A) الذي يعزز من دور النورادرنالين.

(ب) <u>الباراسيمباتي (Parasympathetic)</u>:
يؤدي حث الجهاز العصبي الباراسيمبتاوي إلى تأثيرات معاكسة لتلك التأثيرات الناتجة عن الجهاز السمبتاوي. حيث يتحرر الاستيل كولين (Ach) عند الأعضاء المستهدفة ويتفاعل مع المستقبلات الخاصة به دون المستقبلات المخصصة للنورادنالين.

فالجهازين السيمبتاوي والباراسيمبتاوي يعارضا أحدهما الأخر في العمل ويمكن تشبيههما بدراسة الفرامل (Brake) ودواسة السرعة (Accelerator) في السيارة. وهذا التشابه لا ينطبق كلياً، نظراً لأن كل من الجهازين يعملان بشكل دائم والنتيجة النهائية تعتمد على أي من له التأثير الأقوى.
ومن الواضح أن الخلل في أي من هذه الأجهزة سوف تؤدي إلى مجموعة مختلفة من الأمراض المتضمنة القلب والعضلات الهيكلية والهضم وغيرها. وقد يكون هذا الخلل ناتج عن إما نقص أو أفراط في الناقل العصبي. وبالتالي فإن العلاج منه يتطلب أخذ أدوية ناهضة (Agonists) أو أدوية معارضة (Antagonists) بحسب نوع المشكلة.

وعلى كل حال، هنالك صعوبة في هذه الطريقة من الحل وخصوصاً المشكلة التي ترغب في حلها في موقع معين من الجسم. على سبيل المثال عند نقص الناقل العصبي عن القلب، فإن استخدام دواء ناهض ما لرفع مستوى الناقل العصبي في القلب قد يعمل على حل المشكلة في هذا الموقع، لكن سوف يؤدي الى حدوث مشكلة في موقع أخر في الجسم كالجهاز الهضمي مثلاً. ففي المواقع الأخرى غير القلب، كانت مستويات الناقل العصبي عند الجسد الطبيعي وبعد استخدام الدواء الناهض قد يتسبب ذلك في جرعة زائدة (Overdose) والتي قد ينجم عنها تأثيرات جانبية غير مرغوب فيها. من الواضح إذا أن تتفضل استخدام أدوية ناهضة أكثر انتقائية لأجزاء معينة من الجسم على الأجزاء الأخرى. وقد أحرزت درجات عالية من الانتقائية مع الادوية الناهضة والمعارضة الكولينية (Cholinergic agonists/ antagonists) وكذلك النورادرنالنية (Noradrenaline agonists/ antagonists). وسوف يتم التركيز هنا على الأدوية الكولينية.

- **الجهاز الكوليني (Cholinergic system)**

بالنظر أولاً إلى ما يحدث عند التشابك العصبي الذي يعمل عنده الأستيل كولين كناقل عصبي. الشكل 8.4 يوضح التشابك العصبي بين خليتين عصبيتين والعمليات التي تحدث عند انتقال الرسالة من خلية عصبية إلى أخرى. وبالمثل من خلية عصبية إلى خلية عضلية.

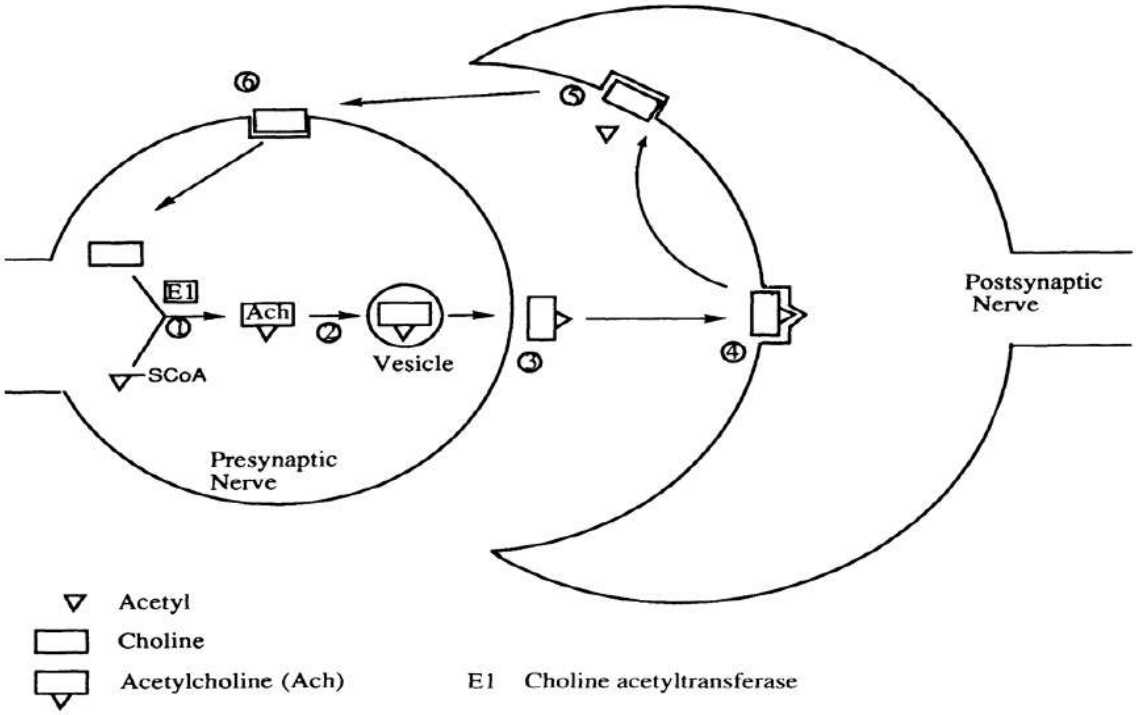
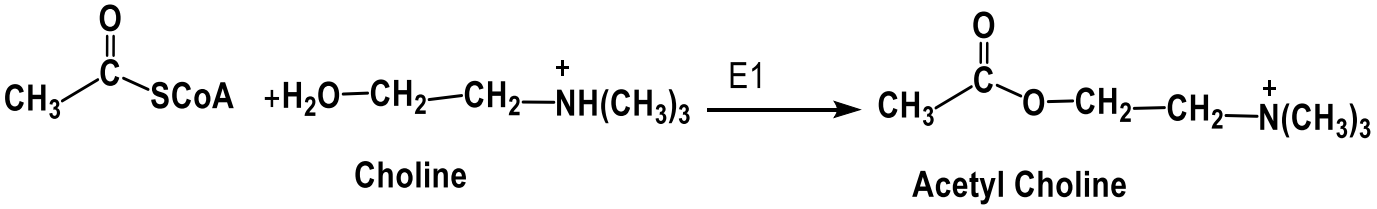


Figure 8.4: Synapse with acetylcholine as neurotransmitter.

(1) التخليق الحيوي للأستيل كولين (Biosynthesis of acetycholine): بخلق الاستيل كولين Ach في الطرف النهائي للخلية العصبية – السابقة لتشابك (presynaptic). حيث يرتبط الكولين بمجموعة الأستيل من المرافق الإنزيمي acetyl co-enzyme في وجود أنزيم Choline acetyl transferase (El) تبعاً للمعادلة التالية:



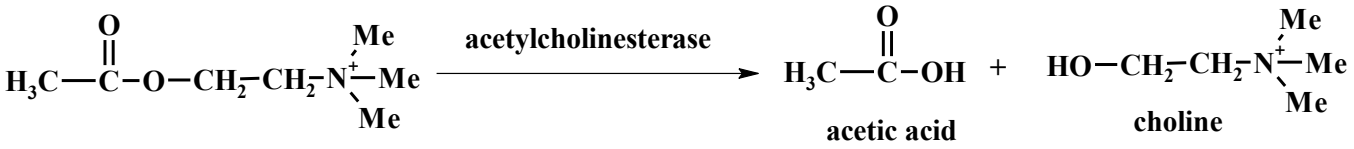
Choline **Acetyl Choline**

(2) ترتبط جزيئات الاستيل كولين بداخل الحويصلات الغشائية.

(3) وصول الإشارة العصبية تؤدي إلى تحرير الأستيل كولين. ميكانيكية هذه العملية أقل إدراكاً، لكن يعتقد بأن الحويصلات المحتوية على الناقل العصبي تندمج مع الغشاء الخلوي ينتج عن ذلك تحرر الناقل إلى التجويف الواقع في منطقة التشابك. كما أن هنالك ميكانيكيات أخرى مختلفة لتفسير هذه العملية أيضاً.

(4) يعبر الأستيل كولين التشابك العصبي ويرتبط بالمستقبل الكولينيي (Cholinergic receptor) في الخلية العصبية التالية مما يؤدي إلى حثها انقل الإشارة العصبية.

(5) بداخل الخلية العصبية اللاحقة للتشابك (post-synaptic) ينتقل الأستيل كولين إلى أنزيم الأستيل كولين إستيريز (acetylcholinesterase) والذي يحفز التحلل المائي للأستيل كولين إلى حمض خليك وكولين كما في التفاعل التالي:

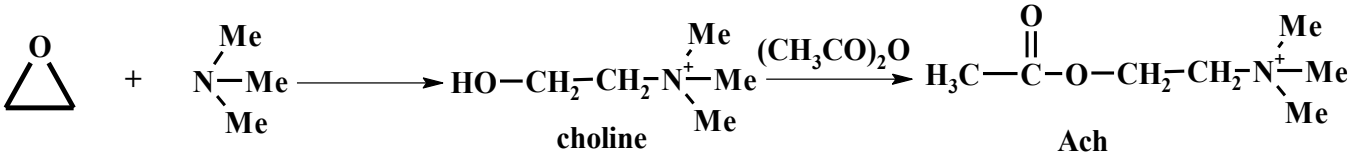


(6) يرتبط الكولين بمستقبل الكولين (choline receptor) على العصب اللاحق ويعاد امتصاصه وإدخاله الخلية بنظام النقل الفعال لتستمر الدورة من جديد.

الشي المهم الذي يجب ملاحظته هنا أنه يمكن استخدام أدوية في أي من هذه المراحل المتعددة للميكانيكية إما لتعريز أو لتثبيط العملية الكلية. وقد كانت من أكثر المحاولات نجاحاً استخدام أدوية تستهدف المرحلتين (4) و(5) (أي المستقبل الكوليني وأنزيم الأستيل كولين ستريز) وسنلاحظ هذا بشكل أكثر تفصيلاً هنا.

- **الأدوية الناهضة عند المستقبل الكوليني (Agonists at cholinergic receptor)**

من السهل جداً تحضير الأستيل كولين في المختبر تبعاً للخطوات البسيطة التالية:



السؤال الذي يجب طرحه هنا، هو انه طالما من السهل الحصول على الأستيل كولين، إذا لماذا لا يستخدم الأستيل كولين مباشرةً في حالة نقصه في أحد أجزاء الجسم؟

الجواب على ذلك هو أن استخدام الأستيل كولين كدواء غير ملائم للأسباب الثلاثة التالية:

(1) الأستيل كولين يتحلل مائياً بسهولة في المعدة بفعل الحفز الحامضي للعصارة المعدية، لذلك لا يمكن أخذه عن طريق الفم.
(2) الأستيل كولين يتحلل أيضياً بسهولة في الدم كيميائياً أو أنزيمياً (بفعل أنزيم acetylcholinesterase).
(3) الأستيل كولين غير انتقائي في عمله. حيث سيؤدي أخذ الكولين إلى فتح جميع مستقبلات الأستيل كولين الموجودة في الجسم.

لذا نحن بحاجة إلى نظائر تركيبية تحاكي الأستيل كولين لكنها أكثر ثباتاً لتحلل المائي وأكثر انتقائية. هل يمكن بالفعل تحقيق الانتقائية؟ الجواب.....نعم! عموما هنالك طريقتين لإحراز الانتقائية:

أولاً: هنالك حقيقة تؤكد بأن بعض الأدوية تتوزع بفعالية أكبر إلى أحد أجزاء الجسم مقارنة بالأجزاء الأخرى.
ثانياً: المستقبلات الكولينية في أجزاء الجسم المختلفة، ربما تختلف قليلاً عن بعضها البعض. وهذا الاختلاف قد يكون طفيف جداً وغير كافي ليؤثر على الارتباط بالناقل العصبي الطبيعي (الأستيل كولين)، لكنه كافي جداً للتميز بين نظيرين مختلفين للأستيل كولين.
على سبيل المثال، يمكن أن نتصور بأن موقع الارتباط في المستقبل الكوليني مجوف كما في الشكل 8.5 والذي يمكن أن يرتبط جزئ الأستيل كولين في كل من النوعين (1) و (2).

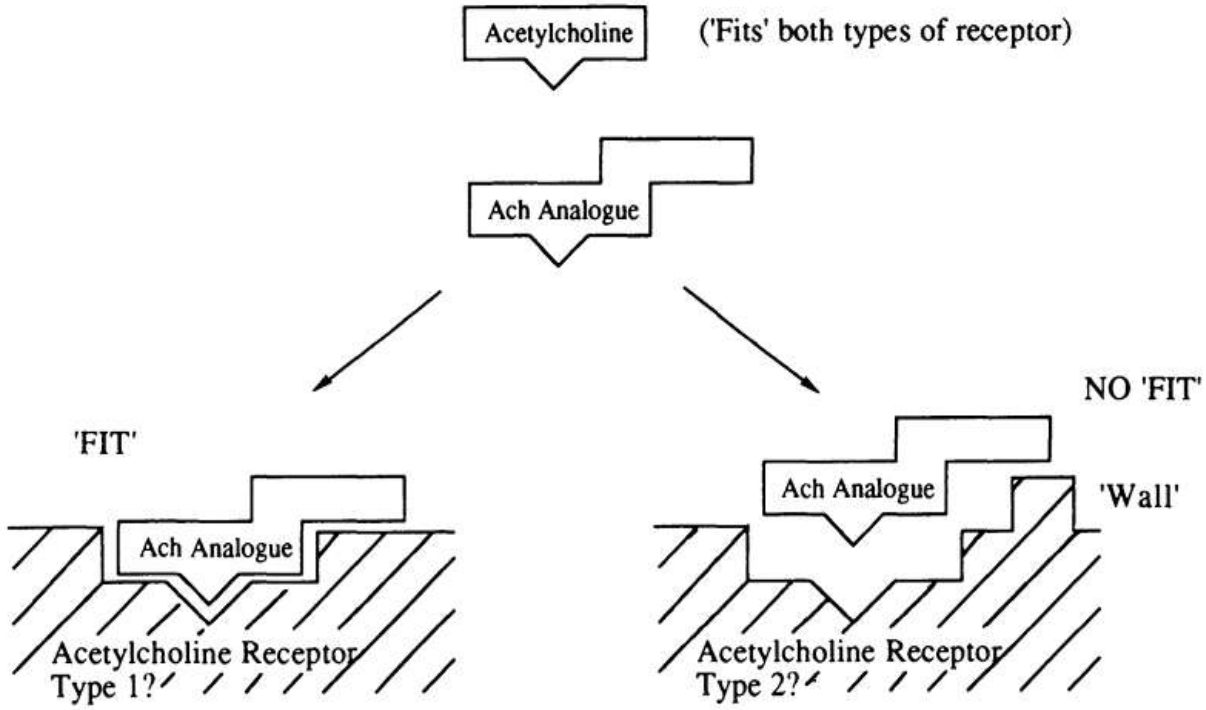
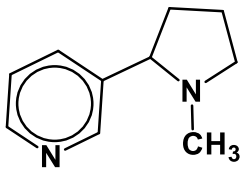


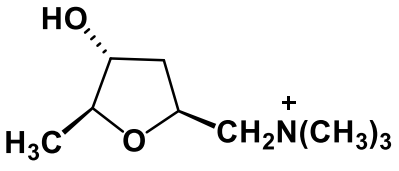
Figure 8.5: Binding sites for two cholinergic receptors.

كما يمكن أن نتصور أيضاً بأن بعض المستقبلات الكولينية في الجسم ذات حدود جدارية (wall bordering) للتجويف كما في النوع (2)، بينما لا تمتلك المستقبلات الكولينية الأخرى. مثل هكذا حدود جدارية كما في حالة النوع (1). لذلك فإن نظير الأستيل الكولين المخلق الذي له حجم جزيئي أكبر من الأستيل كولين الطبيعي سوف يرتبط بمستقبل النوع(1) وغير قادر على الارتباط بمستقبل النوع (2).
قد يبدو هنا الطرح في التفكير مما هو متأمل به، لكن الأن الدراسات قد حددت بأن المستقبلات الكولينية في الأجزاء المختلفة للجسم تختلف عن بعضها البعض اختلافاً طفيفاً. وهذا الاختلاف ليس فقط حصراً على مستقبلات الأستيل كولين فقد أثبت وجود هذه الاختلافات في أنواع أخرى أيضاً من المستقبلات مثل مستقبلات الدوبامين والنورادرنالين والسيروتونين.

السؤال الذي يهمنا هنا هو، كيف يمكن معرفة أن هنالك أنواع مختلفة من مستقبلات الأستيل كولين؟
كما جرت العادة، فإن الدلائل الأولية يتم الحصول عليها من مفعول المركبات أو النواتج الطبيعية. فقد اكتشفت الدراسات التجريبية بأن هنالك ناتجين طبيعيين هما: النيكوتين (Nicotine يوجد في نبات التبغ) والمسكارين (Muscarine يتواجد في فطريات معينة، مثل Fly agaric) يعتبرا دوائيين ناهضين للأستيل كولين، لكن لهما تأثيرات فسيولوجية مختلفة.



NICOTINE



L (+) MUSCARINE

حيث وجد بأن النيكوتين يظهر نشاطاً ملحوظاً عند التشابكات العصبية (Synapses) – أي بين خليتين عصبيتين متتاليتين وأيضاً بين خلية عصبية هيكلية، لكن يصبح نشاطه ضعيف جداً في أي مكان أخر دون ذلك. بينما المسكارين نشط جداً عند التشابكات العصبية التي تصل الخلية العصبية مع العضلات الملساء وكذلك مع العضلة القلبية، لكنه ضعيف جدا في النشاط عند المواقع التي ينشط فيها النيكوتين. وعلى ضوء هذه النتائج قد تم التوصل إلى أن هنالك نوعين من المستقبلات

- **الأستيل كولين (Acetylcholine):**

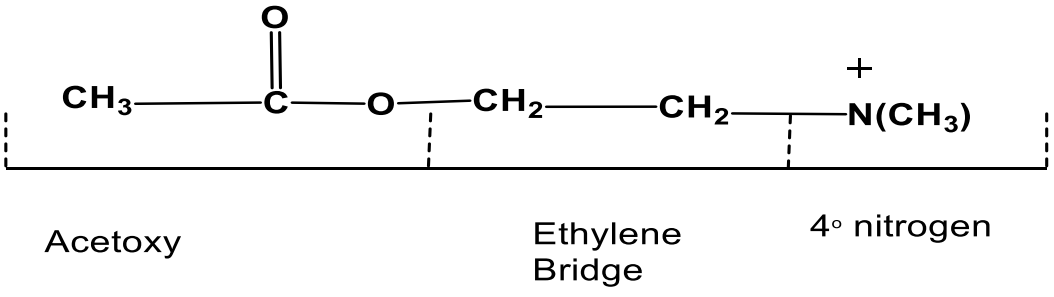
(1) المستقبل النيكوتيني (Nicotinic receptor) الموجود في العضلات الهيكلية وعند التشابكات العصبية.
(2) المستقبل المسكارين (Muscarinic receptor) الموجود عند العضلات الملساء وعضلة القلب.

على الرغم من أن المسكارين والنيكوتين قد كانا أول مركبين أظهرا انتقائية لمستقبلات الأستيل كولين، إلا أنه من المؤسف أن يكونا غير ملائمين استخدامهما كأدوية، نظراً لأثارهما الجانبية غير المرغوب بها بسبب تداخلهما مع أنواع أخرى من المستقبلات، مثل مستقبلات الدوبامين ومستقبلات النورادرنالين. ومع ذلك، من خلال هذين المركبين قد أثبت مبدأ الانتقائية للأدوية الناهضة وقد فتح سباق بحثي حثيث في تصميم أدوية إبداعية وابتكارية لها درجة عالية من الانتقائية بالنسبة للمسكارين والنيكوتين ولكن دون أثار جانبية خطرة. على سبيل المثال، وجد بأن هنالك ثلاث أنواع مختلفة أيضاً لمستقبلات المسكارين والتي يرمز لها بـ M1 وM2 وM3 ولايزال هنالك أنواع أخرى منها تحت الدراسة والاكتشاف.
فأول مرحلة في أي عملية تطوير وتصميم دوائي تتضمن دراسة المركب القائد والبحث عن المجموعات الوظيفية التي فيه والتي تعتبر مهمة في إظهار النشاط حتى يمكن الإبقاء عليها في النظائر في النظائر التي سوف يتم تخليقها لاحقاً بهدف دراسة الـ QSAR. هذه النتائج تعطي أيضاً تعطي معلومات حول شكل موقع الارتباط في المستقبل الكوليني وتساعد في اتخاذ قرارات سليمة من التحويرات التركيبية التي يستحق عملها في النظائر الجديدة. في هذه الحالة، المركب القائد هو الأستيل كولين. والنتائج التي سوف يتم استعراضها هنا يمكن تطبيقيها على جميع المستقبلات المسكارينية والنيكوتينية. حيث تم الحصول على هذه النتائج بعد دراسة مستفيضة لعدد كبير من نظائر الأستيل كولين وعلاقة تركيبيها بالنشاط الكوليني (Cholinergic activity) أي كل من المسكاريني والنيكوتيني وتمييز شكل ونمط الارتباط بالمستقبل. كما أن هذه النتائج سوف تفيد كثيراً في فهم تصميم الأدوية الناهضة والأدوية المعارضة للأستيل كولين.

- **الأستيل كولين – تركيبة و الـ QSAR وارتباطه بالمستقبل**

Acetylcholine- structure, QSAR & Receptor binding

- **التركيب**



- **نتائج الـQSAR:**

(1) ذرة النيتروجين ذو الشحنة الموجبة وجودها ضروري لإظهار النشاط واستبدالها بذرة كربون متعادلة سوف يؤدي إلى إزالة النشاط.
(2) المسافة بين النيتروجين ومجموعة الأستر مهمة أيضاً.
(3) وجود مجموعة الأستر مهم أيضاً لإظهار النشاط.
(4) لا يمكن إحداث تغيير كبير في الحجم الكلي للجزيئي. فالجزيئات كبيرة الحجم تظهر نشاط ضعيف.
(5) مجموعة الأثيلين الجسرية بين مجموعة الأستر وذرة النيتروجين لا يمكن زيادة طولها، حيث سيقلل ذلك من النشاط.
(6) على الأقل يجب أن تكون هنالك مجموعتين ميثيل على ذرة النيتروجين. كما يسمح بوجود مجموعة الكيل ثالثة أكبر فقط. لكن وجود أكثر من مجموعة الكيل كبيرة على ذرة النيتروجين سوف يؤدي إلى فقدان النشاط.

ويمكن أن نستنتج هنا بأن هنالك تطابق تام بين الشكل الجزيئي للأستيل كولين وموقع ارتباطه في المستقبل. فالنتائج المذكورة أعلاه تدلل على أن الارتباط بين الأستيل كولين مع المستقبل يكون كما هو ملاحظ في الشكل 8.6 التالي:

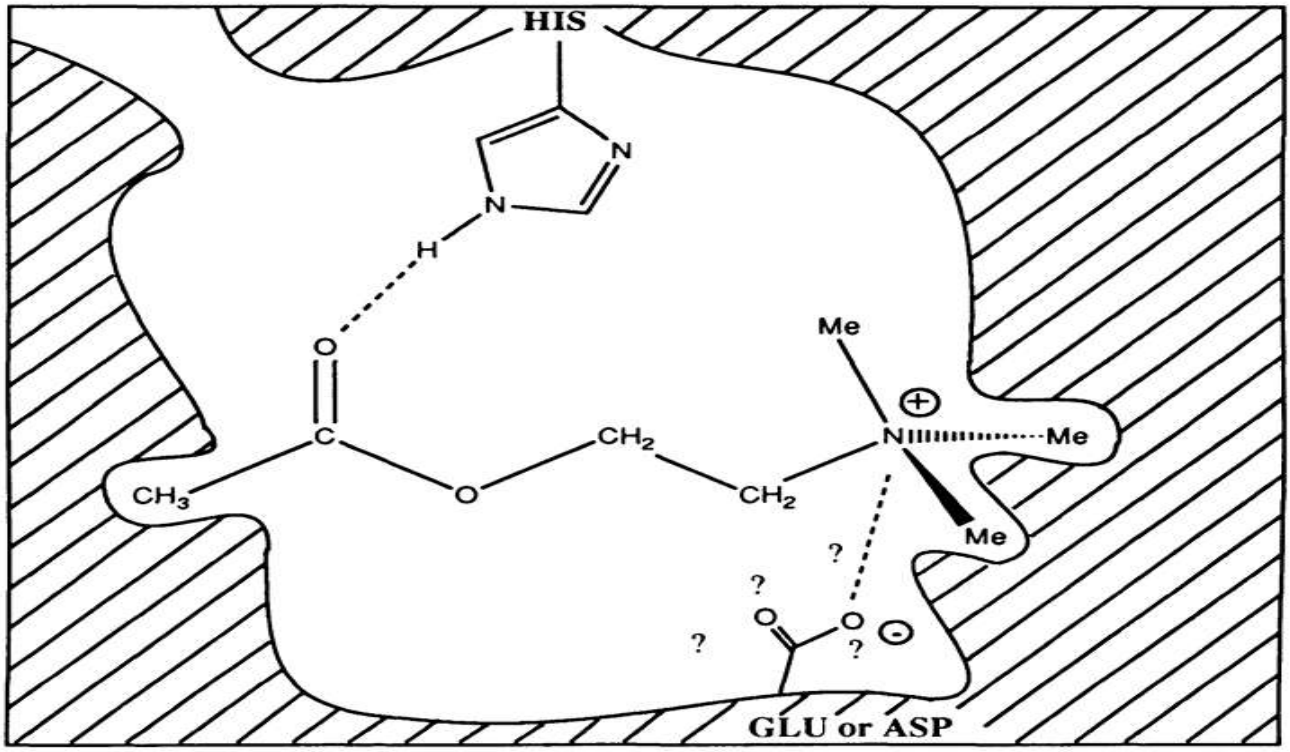


Figure 8.6: Receptor site (Muscarinic).

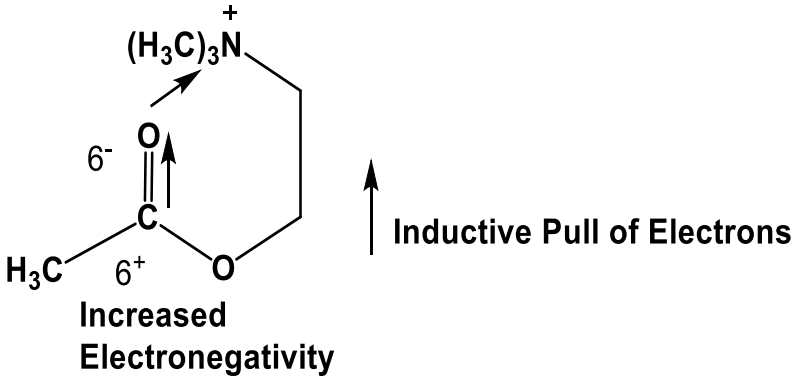
فقد أقترح وجود رابطة هيدروجينية قوية بين مجموعة الكربونيل للأستر في الأستيل كولين وبقايا حمض الهيستيدين (His) في تجويف المستقبل. كما أن هنالك جيب هيدروفوبي يحوي مجموعة الميثيل للإستر. وهذا الجيب الهيدروفوبي يتواجد في المستقبل المسكاريني أكثر مما هو عليه في مستقبل النيكوتيني. كما أن الدلائل تشير إلى وجود جيبين هيدروفوبيين صغيرين في المستقبل تعملا على احتواء مجموعتي الميثيل الخاصة بمجموعة الأمين، بينما المجموعة الثالثة غير مرتبطة وبإمكانها أن تحل بدل أي من المجموعتين الأخرى. بالإضافة إلى وجود قوى ربط أيونية بين ذرة النيتروجين الموجبة الشحنة ومجموعة الكربوكسيل لبقايا حمض الجلوتاميك (Glu) أو حمض

الأسبارتيك (Asp). إلا أن وجود مثل هذا الارتباط الأيوني يمثل منظور تقليدي للمستقبلات الكولينية. أما الأن قد ألغي هذا الرأي وذلك للأسباب التالية:

(1) الشحنة الموجبة للمجموعة NMe_3^+– ليست موضوعة بشكل حصري على ذرة النيتروجين، بل منتشرة على مجاميع الميثيل الثلاث. فمثل هذه الشحنة المنتشرة تقلل من احتمالية اشتراكها في تكوين قوى ربط أيونية.
(2) لم يتم تحديد بقايا لحمض الأسبارتيك (Asp) أو الجلوتاميك (Glu) في مواقع ملائمة في تجويف المستقبل.
(3) أظهرت الدراسات البحثية أن مجموعة NMe_3^+– يمكن تثبيتها على الحلقات الاروماتية الغنية بإلكترونات باي (πe^-s) وتكوين رابطة قوية بينهما. وهذا يدل على أن مجموعة NMe_3^+– تلعب دور إلكتروفيل قوي (electrophile)، حيث أن الشحنة الموجبة فيها قادرة على كسر وتشتيت السحابة الإلكترونية باي للحلقة الاروماتية واحداث عزم ازدواج قطبي فيها.

- **تصميم نظائر الأستيل كولين (Design of acetylcholine analogues)**

من معروف أن الأستيل كولين قابل و سريع جدا للتحلل المائي وهذا ما يقلل من ثباتيته

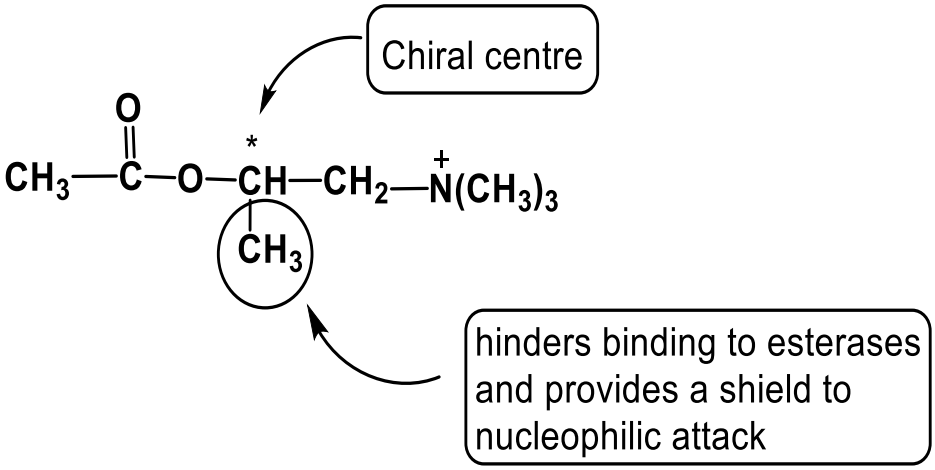


ونلاحظ في الترتيب الجزيئي هذا للأستيل كولين أن ذرة النيتروجين موجبة الشحنة تتداخل مع مجموعة الكربونيل للإستر وتظهر تأثير ساحب للإلكترونات. ولتعويض هذا التأثير، فإن ذرة الأكسجين تسحب الإلكترونات نحوها من ذرة الكربون المجاورة. ونتيجة لذلك تصبح ذرة الكربون المجاورة منتشرة للإلكترونات (مشحونة بشحنة موجبة جزيئية) وبالتالي قابلة جداً لأي هجوم نيوكليوفيلي (Nucleophilc attack). فجزئ الماء (H_2O) يعتبر نيوكليوفيل ضعيف، لكن وبسبب أن مجموعة الكربونيل أصبحت أكثر قابلية للهجوم النيوكليوفيلي، فإن التحلل المائي يحدث أسرع نسبياً. هذا التأثير لأيون النيتروجين يعرف بمشاركة المجموعة المجاورة (Neighboring (group participation أو (Anchimetric assistance). ومن أجل حل مشكلة عدم الثبات الجزيئي للأستيل كولين هنالك طريقتين ممكنتين هما:

- الإعاقة الفراغية (Steric hindrance)
- الثبات الإلكتروني (Electronic stabilization)

(1) الإعاقة الفراغية (Steric hindrance):

يمكن توضيح تأثير الإعاقة الفراغية من خلال جزئي الميثاكولين (Methacholine) - أحد نظائر الأستيل كولين:

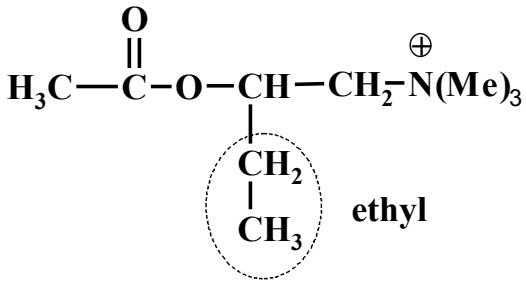


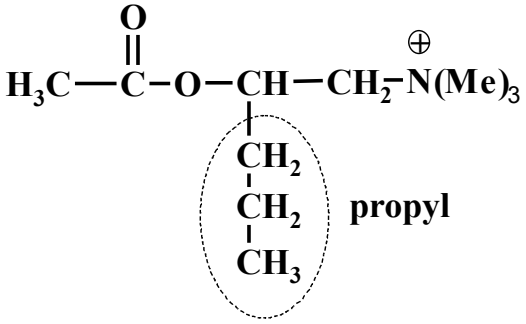
كما نلاحظ بأن هذا النظير يمتلك مجموعة ميثيل ($-CH_3$) إضافية متصلة بمجموعة الأثيلين الجسرية وذلك لسببين:

(أ) واقي لمجموعة الكربونيل والتي تعيق وصول أي نيوكليوفيل إليها، ومن ثم إبطاء عملية التحلل المائي لرابطة الإسترية.

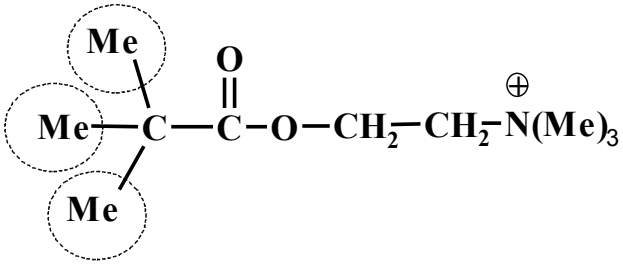
(ب) تعيق فراغياً ارتباط الجزئي بإنزيمات الأستريز (Esterases) لتفادي التحلل المائي الإنزيمي. وقد أظهرت هذه النتائج أن ثابتية الميثاكولين أكثر ثلاث مرات مقارنة بالأستيل كولين مقابل التحلل المائي

السؤال الذي يجب أن يطرح هنا، هو لماذا قد يتم إدخال مجاميع ألكيل أكبر مثل، الأيثيل أو البروبيل في نفس الموقع بدلا من مجموعة الميثيل:





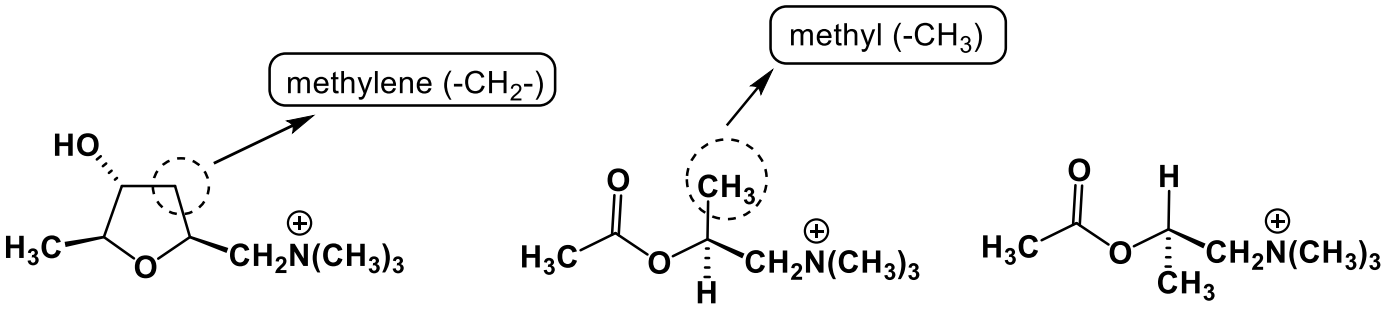
أو لماذا لا يتم إدخال مجاميع ميثيل أكثر على ذرة الكربون المجاورة للكربونيل، حيث سيكون لها تأثير واقي أكبر بحكم قربها من مجموعة الكربونيل؟



في حقيقة الأمر، جميع هذه المحاولات قد أجريت، لكنها بأت بالفشل ويجب علينا أن نعرف مسبقاً لماذا فشلت! فالتطابق بين جزئي الأستيل كولين والمستقبل كما لاحظنا محكم جداً، بحيث أن مجموعة الميثيل التي تم ادخلها في جزئي الميثيل كولين تعتبر أكبر مما يمكننا الحصول عليه من قوة الارتباط بين جزئي الميثاكولين والمستقبل. فالمستبدلات كبيرة الحجم بالفعل ستمنع حدوث التحلل المائي لكنها أيضاً سوف يمنع الجزئي من الارتباط بالمستقبل الكوليني. وهذا يعني بأن إجراء إي محاولات لزيادة الإعاقة الفراغية بمجاميع أكبر من مجموعة الميثيل سوف تزيد بالفعل من ثباتية الجزئي مقابل التحلل المائي كيميائياً أو أنزيمياً، لكنها في نفس الوقت سوف تؤدي إلى خفض نشاطه البيولوجي، نتيجة عدم انطباقه التام مع المستقبل الكوليني.

ومن أهم النتائج الأخرى التي تم الحصول عليها مع الميثاكولين، هو أن إدخال مجموعة الميثيل قد أدى الى زيادة النشاط المسكاريني (Muscarinic activity) وخفض النشاط البيولوجي جداً بالنسبة للمستقبل النيكوتيني. لذا فإن الميثاكولين قد أظهر نشاط انتقائي جيد للمستقبل المسكاريني. وهذه النتيجة تعد أهم بكثير من إحراز الثباتية.

ويمكن فهم الارتباط الجيد بين الميثاكولين والمستقبل المسكاريني من خلال مقارنة التركيب النشط لجزئي الميثاكولين بجزئي المسكارين. حيث يمكن لمجموعة الميثيل في الميثاكولين أن تشغل نفس الموقع الفراغي لمجموعة المثيلين (-CH_2-) في المسكارين، حيث يتواجد الميثاكولين على هيئة إينانشيومرين (R) و(S)، نظراً لوجود ذرة كربون كيرالية.

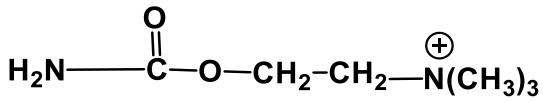


MUSCARINE **(S) -enantiomer** **(R) - enantiomer**

حيث يلاحظ بأن الاينانشيومر (S) هو الذي يتماشى تركيبا مع المسكارين. فقد تم فصل الأينانشيومرين (S) و(R) للميثاكولين، حيث وجد بأن الاينانشيومر (S) هو الأكثر نشاطاً، ومع ذلك لا يستخدم سريرياً.

(2) التأثيرات الإلكترونية (Electronic effects):

المثال الأكثر وضوحاً لهذه التأثيرات، هو الكرباكول (carbachol) العامل الكولينى طويل الأمد والمقاوم للتحلل المائي:



carbachol

في الكرباكول تستبدل مجموعة الميثيل في الشق الأسيلي للاسيتيل كولين بمجموعة الأمين ($-NH_2$) التي لها نفس الحجم تقريباً. لذلك فإن الكرباكول سوف ينطبق تماماً على المستقبل. ومقاومة الكرباكول للتحلل المائي ناتجة عن التأثير الإلكتروني لمجموعة الكربامات (Carbamate group). فالتركيب الرنيني (شكل 8.7) لهذه المجموعة في الكرباكول تبين كيف أن الزوج الحر غير المشارك من الإلكترونات على ذرة النيتروجين للأمين يشترك في التأرجح مع مجموعة الكربونيل للإستر، مما يعمل على إزالة الخاصية الإلكتروفيلية منها. ونتيجة لذلك، لن تصبح مجموعة الكربونيل عرضة لأي هجوم نيوكليوفيلي:

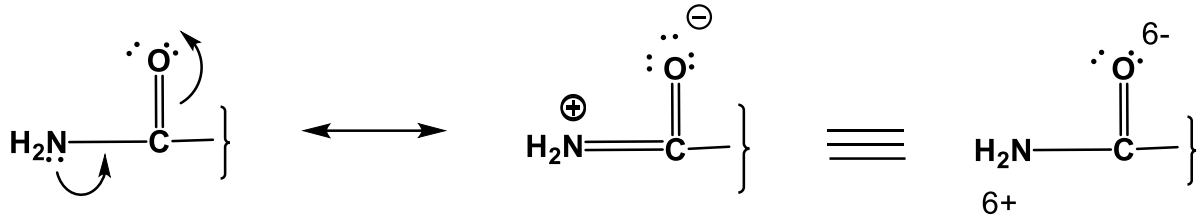


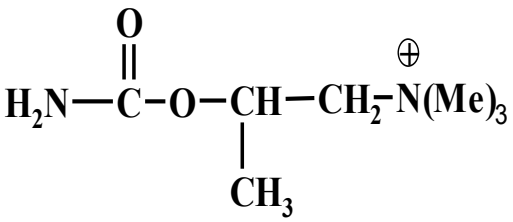
Figure 8.7: Resonance structure of carbachol.

الكرباكول يعتبر أكثر ثباتاً من الأسيتيل كولين مقابل التحلل المائي وذات حجم جزيئي مماثل ينطبق على المستقبل. لكن يجب أن نلاحظ بأنه ثم استبدال مجموعة قطبية ($-NH_2$) محل مجموعة هيدروفوبية ($-CH_3$). وهذا يعني بأن مجموعة الأمين القطبية هذه يجب أن تدخل في الجيب الهيدروفوبي في المستقبل المخصص لمجموعة الميثيل. ولحسن الحظ، أن جزئي الكرباكول قد أنطبق تماماً بداخل المستقبل وأظهر نشاطاً بيولوجياً جيد. أي أن استبدال مجموعة الميثيل للأسيتيل كولين بمجموعة الأمين الأولي ($-NH_2$) لم يؤثر على النشاط البيولوجي، لذا يمكن أن نطلق على مجموعة الأمين في هذه الحالة أنها متماثلة حيوية (Bioisosteres) لمجموعة الميثيل يستخدم الكرباكول سريرياً لعلاج الجلوكوما (الزرق) (glaucoma). وحيث أنه يطبق موضعياً، فإن الانتقائية في استخدامه لا تمثل مشكلة كبيرة.

(3) دمج التأثيرات الفراغية والالكترونية (Combining steric and electronic effects)

يمكن ربط التأثير الفراغي و الإلكتروني معا، وذلك بإدخال مجموعة ميثيل في الموقع β في الكرباكول، حيث سنحصل على مركب جديد يدعى بيثانيكول Bethanechol.

Bethanechol



كما هو متوقع فإن هذا المركب مقاوم جداً للتحلل المائي ويظهر انتقائية في عمله. ويستخدم سريرياً في حث القناة الهضمية (GIT) والمثانة البولية (Urinary bladder) بعد العملية الجراحية. "حيث يتم قفل هذين العضوين بفعل الأدوية قبل إجراء العملية الجراحية".

- **الاستخدامات السريرية للناهضات الكولينية Clinical uses of cholinergic agonists**

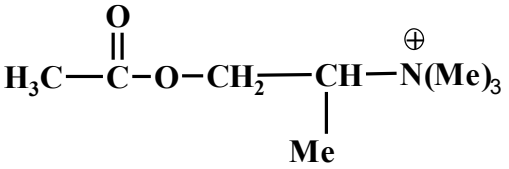
أولاً: الناهضات المسكارينية Muscarinic agonists

1- علاج الزرق (glaucoma)
2- فتح القناة الهضمية (GIT) والمسالك البولية بعد العملية الجراحية.
3- علاج التشوهات أو العيوب القلبية عن طريق خفض نشاط عضلة القلب ومعدل النبض.

ثانياً: الناهضات النيكوتينة Nicotinic agonists

- علاج الوهن العضلي الوبيل (Myasthenia gravis)

مرض مناعي ينتج فيه الجسم أجسام مضادة تناهض مستقبلات الأسيتيل كولين النيكوتينية. وهذا يؤدي إلى اختزال عدد المستقبلات المتاحة. ونتيجة لذلك فإن عدد قليل من الرسائل تصل إلى الخلايا العضلية. وهذا بدوره يؤدي إلى ضعف عضلي حاد وإنهاك. وفي هذه الحالة يوصف دواء ناهض يزيد من فرصة تنشيط ما تبقى من المستقبلات القلية المتاحة كالناهض النيكوتيني الموضح أدناه.



A selective nicotinic agonist

- **الأدوية المعارضة للمستقبل الكوليني المسكريني**

Antagonists of the muscarinic cholinergic receptor

- **عمل واستخدامات الأدوية المعارضة المسكارينية Action and uses of muscarinic antagonists**

الأدوية المعارضة للمستقبل الكوليني هي الأدوية التي لها القدرة على الارتباط بالمستقبل لكنها لا تعمل على فتحه. فعند ارتباطه بالمستقبل، فإن الدواء المعارض يلعب دور الحاجب في موقع المستقبل ويمنع الناقل العصبي الطبيعي (الأسيتيل كولين (Ach)) من الارتباط بالمستقبل. وبالتالي يضل المستقبل معلقاً دون أن يفتح. ونتيجة لذلك لا تمرر الرسالة العصبية (الشكل 8.8):

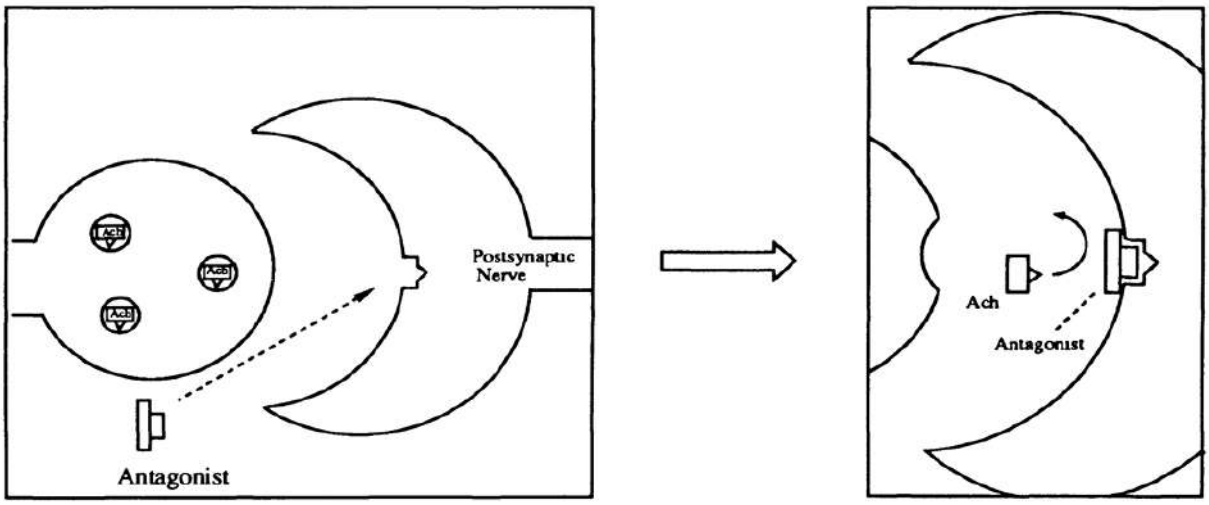


Figure 8.8: Action of an antagonist.

ونظراً لأن الأسيتيل كولين لن يكون قادراً على فتح المستقبل الخاص به، فإن التأثير الكلي على الجسم هو نفسه كما لوكان هنالك نقص في الأسيتيل كولين. لذا فإن التأثير السريري للدواء المعارض سوف يكون مضاد تماماً للتأثيرات السريرية للدواء الناهض.

الأدوية المعارضة التالية تعمل فقط على المستقبلات المسكارينية، لذا فإنها تؤثر على نقل الإشارة العصبية إلى العضلات الناعمة للقناة الهضمية والقناة البولية والغدد. فالتأثيرات السريرية واستخدامات هذه الأدوية توضح هذه التأثيرات:

أولاً: التأثيرات السريرية (Clinical effects):

(1) خفض إفرازات اللعاب والعصارة المعدية.
(2) تقليل حركة القناة الهضمية والمسالك البولية عن طريق استرخاء العضلات الناعمة (العضلات الملساء).
(3) توسيع حدقة العين (eye pupils).

ثانياً: الاستخدامات السريرية (Clinical uses):

(1) غلق القناة الهضمية والمسالك البولية أثناء العملية الجراحية.
(2) الفحوصات العينية (Ophthalmic examinations).
(3) تهدئة القرحة البيبتيدية (peptic ulcer).
(4) علاج مرض الشلل الرعاش (Parkinson's disease).

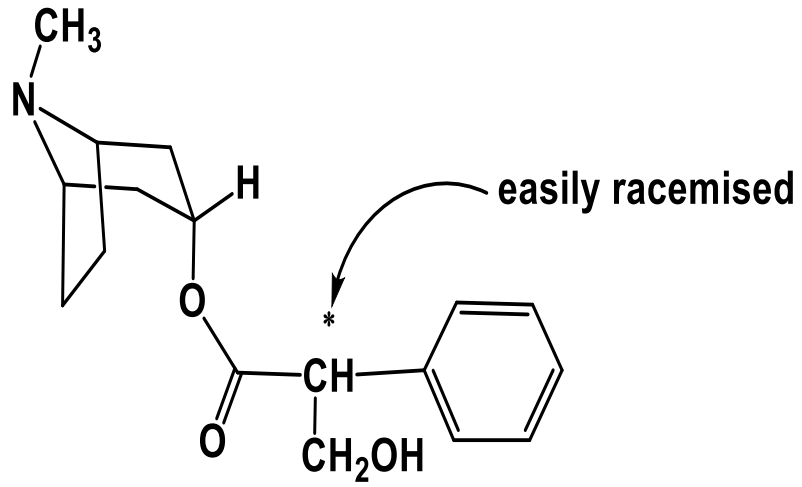
ثالثاً: أمثلة على الأدوية المعارضة المسكارينية (Muscarinic agonists):

- **الأتروبين (Atropine)**

يمتلك الأتروبين مركز كيرالي نشط (*)، لذا فان له اينانشيومرين. فجميع المركبات من النواتج الطبيعية تتواجد على هيئة اينانشيومر واحد في النبات لكن عند نقلها إلى محلول، فإنه يكون خليط راسيمي (racemic mixture)

(خليط من الأينانشيومرين)، مثل ما يحصل مع الأتروبين الذي يكون أيضاً خليط راسيمي وليس إينانشيومر مفرد كما كان في البنات. فالمركز الكيرالي في الأتروبين سهل التحول إلى خليط راسيمي نظراً لأنه مجاور لمجموعة الكربونيل. والبروتون المتصل بالمركز الكيرالي ذات طبيعة حامضية لذلك من السهل أن يستبدل.

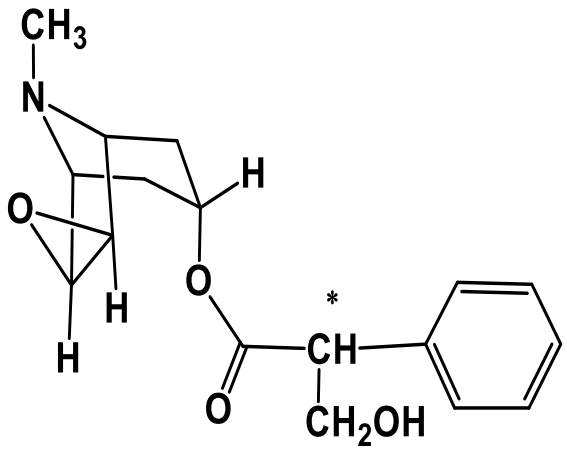
تم الحصول على الأتروبين من جذور نبات البيلادونا belladonna (deadly lightshade) من نوع *Solanaceae* وذلك عام 1831م. وقد استعمل أول مرة من قبل النساء الإيطاليات لتوسيع مقلة العين (eye pupil) من أجل إظهار جمالهن أكثر (لذا جاء اسم belladonna).



Atropine

❖ الهيوسين Hyoscine (Scopolamine) (1879-1884م)

يتم الحصول عليه أيضاً من نفس نوع النبات الـ solanaceous ويشبه في تركيبة للأتروبين. وقد استعمل كدواء للصراحة (truth drug). عند جرعات عالية كل من الهيوسين والأتروبين يعتبرا من المواد المهلوسة (Hallucinogens). ولهذا فإنهما قد تم استخدامهما من قبل السحرة في العصور الوسطى. هذا لأن المركبان لهما القدرة على الارتباط بالمستقبل الكوليني وحجبة من الأسيتيل كولين.



Hyoscine (Scopolamine)

لكن لماذا يجب عليهما أن يقوما بهذا الدور طالما والنظرة الأولى لا يوجد أي تشابه مع الأسيتيل كولين؟

إذا نظرنا عن قرب أكثر يمكن أن نرى وجود ذرة النيتروجين القاعدية ومجموعة الأستر وإذا قارنا هيكل الأسيتيل كولين مع هيكل الأتروبين سنجد بأن المسافة بين مجموعة الأستر وذرة النيتروجين متماثلة في كلا الجزيئين كما في الشكل 8.9:

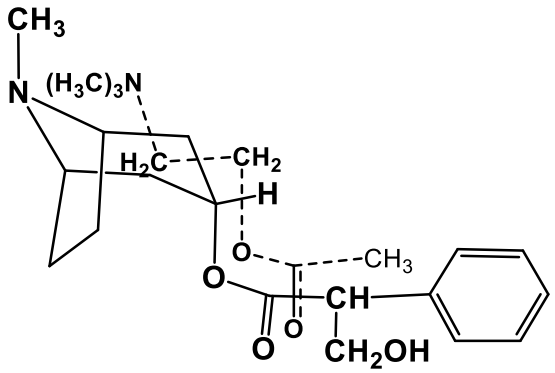


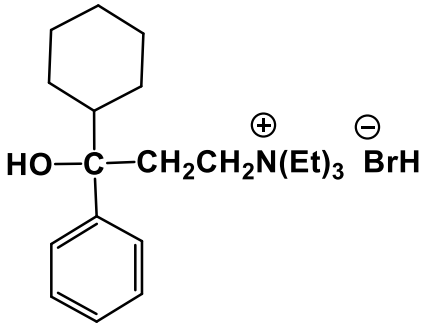
Figure 8.9: Acetylcholine skeleton superimpsed on to the atropine skeleton

هنالك اختلاف في أن ذرة النيتروجين في الأتروبين لا تحمل شحنه بينما في الأسيتيل كولين ذرة النيتروجين تحمل شحنة موجبة. وهذا يدل على أن ذرة النيتروجين في الأتروبين تخضع لعملية برتنة protonation (إدخال أيون هيدروجين موجب H^+) قبل ارتباطها بالمستقبل الكولينيي.

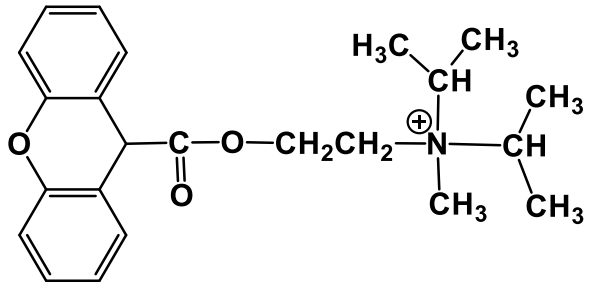
إذاً للأتروبين موقعين ارتباط مهمين كما في الأسيتيل كولين مجموعة الأستر وذرة النيتروجين المشحونة (إذا خضعت لعملية برتنة). لذلك فإن الأتروبين قادر على الارتباط بالمجاميع الارتباط بالمستقبل، لكنه غير قادر على فتحه، نظراً لأن الأتروبين جزئي أكبر حجماً مقارنة بالأسيتيل كولين، فإنه قادر على الارتباط Figure 8.9: الأخرى خارج موقع الأسيتيل كولين في المستقبل. ونتيجة لذلك فإن الأتروبين يرتبط بشكل مخسف مع المستقبل ولا يؤدي إلى حدوث تغير في شكل المستقبل كما يفعل جزئي الأسيتيل كولين.

- **النظائر التركيبية للأتروبين (Structural analogues based on atropine)**

تم تخليق عدة نظائر للأتروبين لتخفيف التركيب إلى الحدود الضرورية. وهذا نتج إلى تكون مجموعة كبيرة من الأدوية المعارضة النشطة مثل تراي داي هكسيل بروميد (tridihexyl bromide) و بروبانثيلين كلوريد (propantheline chloride):

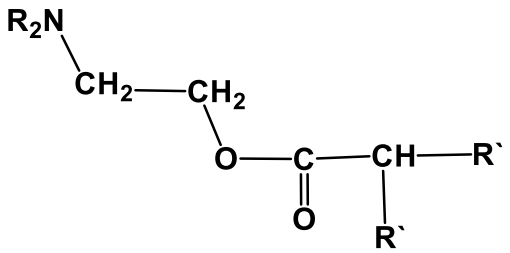


TRIDIHEXETHYL BROMIDE



PROPANTHELINE CHLORIDE

و قد لخصت دراسات الـ QSAR النتائج التالية:



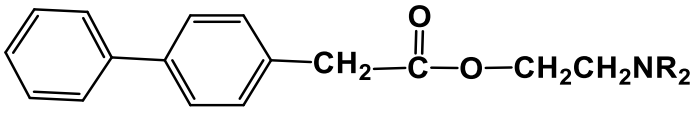
R` = Aromatic or Heteroaromatic

(1) مجموعة الألكيل (R) على ذرة النيتروجين يمكن أن تكون أكبر من مجموعة الميثيل (بخلاف ما هو عليه في الأدوية الناهضة)

(2) ذرة النيتروجين يمكن أن تكون ثالثيه (3º) أو رباعية (4º)، بينما الأدوية الناهضة تحمل ذرة نيتروجين رباعية (نلاحظ بأن ذرة النيتروجين الثلاثية تحمل شحنة من المحتمل ان يحدث عند ارتباطها بالمستقبل).

(3) من المسموح إدخال مجاميع أسيل كبيره جداً (R' = حلقات أروماتية أو أروماتية مغايرة). وهذا بخلاف الأدوية الناهضة حيث من المسموح إدخال مجموعة أسيل واحدة فقط.

النقطة الأخيرة هي التي تبدو النقطة الأكثر أهمية في تقدير ما إذا كان المركب سوف يعمل كدواء مضاد أو لا. مجموعة الأسيل يجب أن تكون كبيرة لكن أيضاً يجب أن تتوزع بترتيب معين (أي أن يجب أن تكون هنالك نوع من التفرع في مجموعة الأسيل). على سبيل المثال، المركب التالي يمتلك مجموعة أسيل غير متفرعة كبيرة لكنه لا يعتبر دواء معارض.



Analogue with no branching in the acyl group.

الخلاصة التي يمكن أن تستنتج من هذه النتائج هو أنه يجب أن تتوفر مواقع ارتباط أخرى على سطح المستقبل بالقرب من موقع ارتباط الأسيتيل كولين الطبيعي. هذه المنطقة يجب أن تكون ذات طبيعة هيدروفوبية نظراً لأن معظم الأدوية المعارضة تمتلك حلقات أروماتية. فالشكل الإجمالي لموقع ارتباط الأسيتيل كولين بالإضافة إلى موقع الارتباط الإضافي يجب أن يكون على هيئة حرف T أو Y من أجل توضيح أهمية التفرع في الأدوية المعارضة (الشكل 8.10):

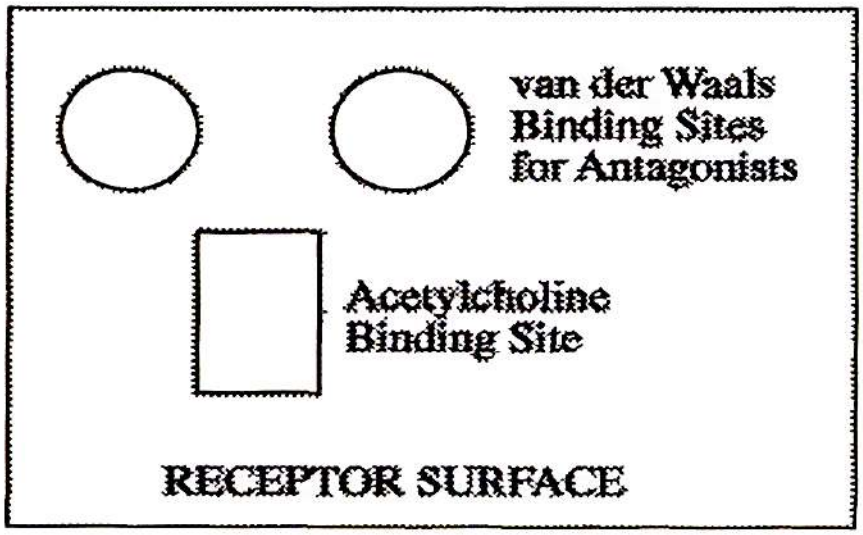


Figure 8.10: Binding sites on the receptor surface.

تركيب البروبنثلين (propantheline) والذي يحتوي على هيكل مكتمل للأسيتيل كولين بالإضافة إلى سلسلة الأسيل الجانبية الهيدروفوبية ليس من الغريب ارتباطه بقوة أكثر بالمستقبل من الأسيتيل كولين نفسه كما في الشكل 5.11.

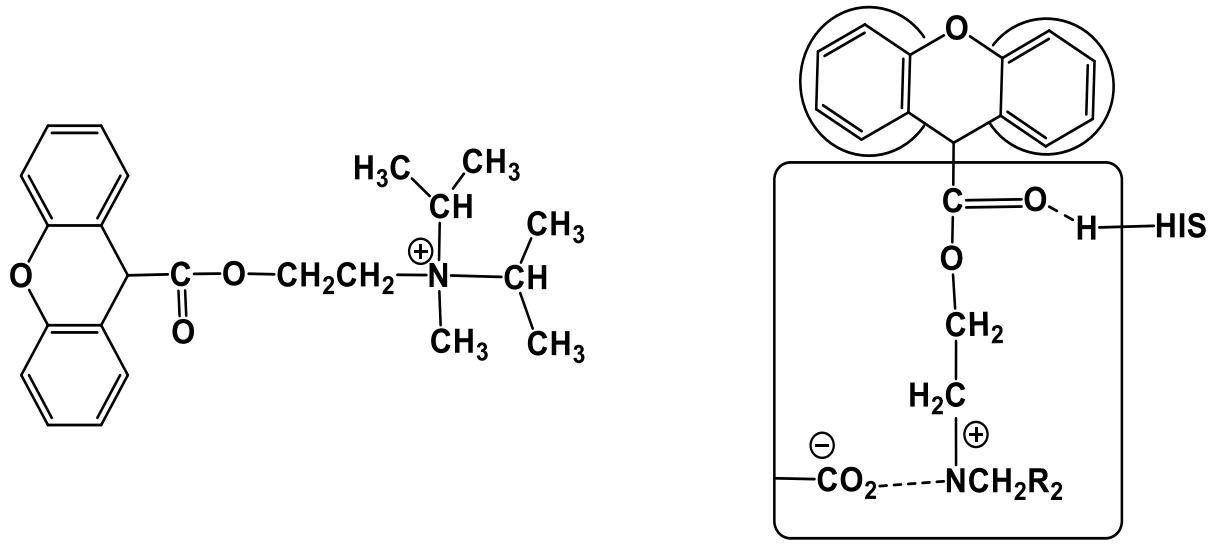


Figure 8.11: Propantheline which binds strongly to the receptor.

قوى الارتباط الإضافية تعني بأن التغييرات التشاكلية المستحثة في المستقبل (إذا حدث إسحثاث هنالك) سوف تكون مختلف عن تلك التغيرات التشاكلية المستحثة بفعل الأسيتيل كولين والذي سوف يفشل في إحداث الاستجابة البيولوجية الثانوية. طالما الدواء المعارض مرتبط ، فإن الأسيتيل كولين غير قادر على الارتباط بالمستقبل بالتالي لن يستطيع تمرير رسالته.

- **مضادات الكولين إستيراز والأسيتيل كولين إستيريز (Anticholinesterases & acetylcholinesterases)**

- **تأثير مضادات الكولين إستيريز (Effect of anticholinesterases)**

تعتبر مضادات الكولين إستيريز أدوية معارضة لأنزيم الأسيتيل كولين إستيريز- الأنزيم الذي يعمل على التحلل المائي للأسيتيل كولين. فإذا لم يدمر الأسيتيل كولين يمكن أن يعود لتنشيط المستقبل الكوليني ثانية. وبذلك فإن تأثير مضاد الكولين إستيريز هو لزيادة مستويات الأسيتيل كولين ولزيادة التأثيرات الكولينية و الذي يمكن تمثيله في الشكل 8.12.

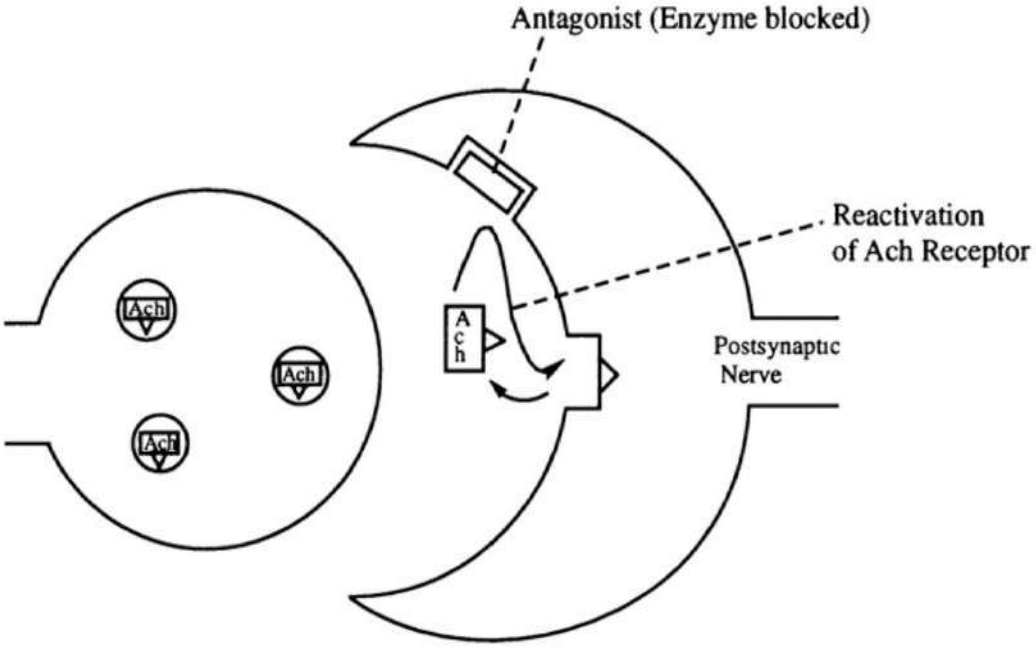


Figure 8.12: Effect of anticholinesterases.

لذا فإن الدواء المعارض لأنزيم الأسيتيل كولين إستيريز سوف تظهر بنفس التأثير البيولوجي كما في الدواء الناهض على المستقبل الكوليني.

- **تركيب أنزيم الأسيتيل كولين إستيريز (Structure of acetylcholinesterases enzymes)**

أنزيم الأسيتيل كولين إستيريز له تركيب شبيه بالشجرة، كما يلاحظ في الشكل 8.13. ساق الشجرة هو جزء من الكولجين (collagen) والذي يرسوا على الغشاء الخلوي.

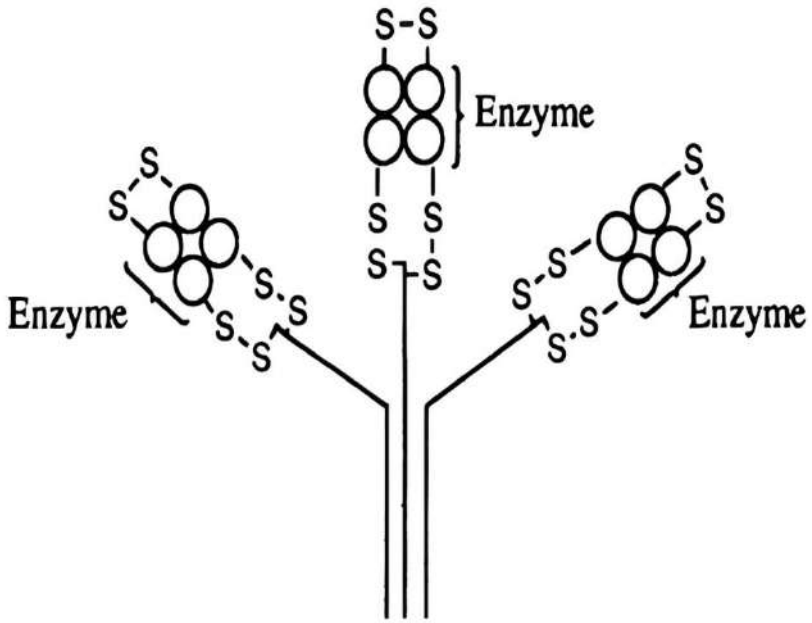


Figure 8.13: The acetylcholinesterase enzyme.

هناك ثلاثة فروع (جسور ثنائية الكبريتيد disulfide bridges) تتفرع من الساق. كل فرع منهما يحمل أنزيم الأسيتيل كولين إستيريز أعلى سطح الغشاء الخلوي الأنزيم بنفسه يتألف من أربع وحدات بروتينية لكل وحدة منها موقع نشط. لذلك كل شجرة أنزيم تحمل 12 موقع نشط. و لأشجار الأنزيم جذور مجاورة مباشرة لمستقبلات الأسيتيل كولين بحيث يكون بمقدورها اصطياد جزيئات الأسيتيل كولين التي تغادر المستقبل.

- **الموقع النشط لأنزيم الأسيتيل كولين إستيريز (The Active site of acetylcholinesterase)**

يعتمد تصميم مضادات الكولين إستيريز على شكل الموقع النشط للأنزيم وقوى الارتباط التي يكونها الموقع النشط مع الأسيتيل كولين وميكانيكية التحلل المائي.

<u>قوى الارتباط في الموقع النشط (Binding interactions at active site):</u>

هنالك منطقتين هامتين يجب اعتبارهما موقع الارتباط الأنيوني وموقع ارتباط مجموعة الأستر (الشكل 8.14) مع لاحظ أن:

(1) جزيء الأسيتيل كولين يرتبط بإنزيم الكولين إستيريز من خلال:
(أ) رابطة أيونية إلى بقايا حمض الأسيارتك (Asp) او الجلوتاميك (Glu).
(ب) رابطة هيدروجينية إلى بقايا حمض التيروسين (Tyr).

(2) بقايا حمض الهيستيدين (His) أو السيرين (Ser) في الموقع الحفزي تشترك في ميكانيكية التحلل المائي.

(3) موقع الارتباط الأنيوني في الأسيتيل كولين إستيريز يشبه جداً موقع الربط الأنيوني في المستقبل الكوليني وربما يكونان متماثلين. يعتقد بأن هنالك جيبيين هيدروفوبيين كبيرين بقدر كافي لا احتواء بقايا الميثيل لكن ليس أي شيء أكبر منهما. ويقترح بأن ذرة النيتروجين موجبة الشحنة مرتبطة ببقايا الأسبارتيك (Asp) أو الجلوتاميك (Glu)، ولكن الأبحاث الحالية تضع بعض الشكوك حول هذا الافتراض.

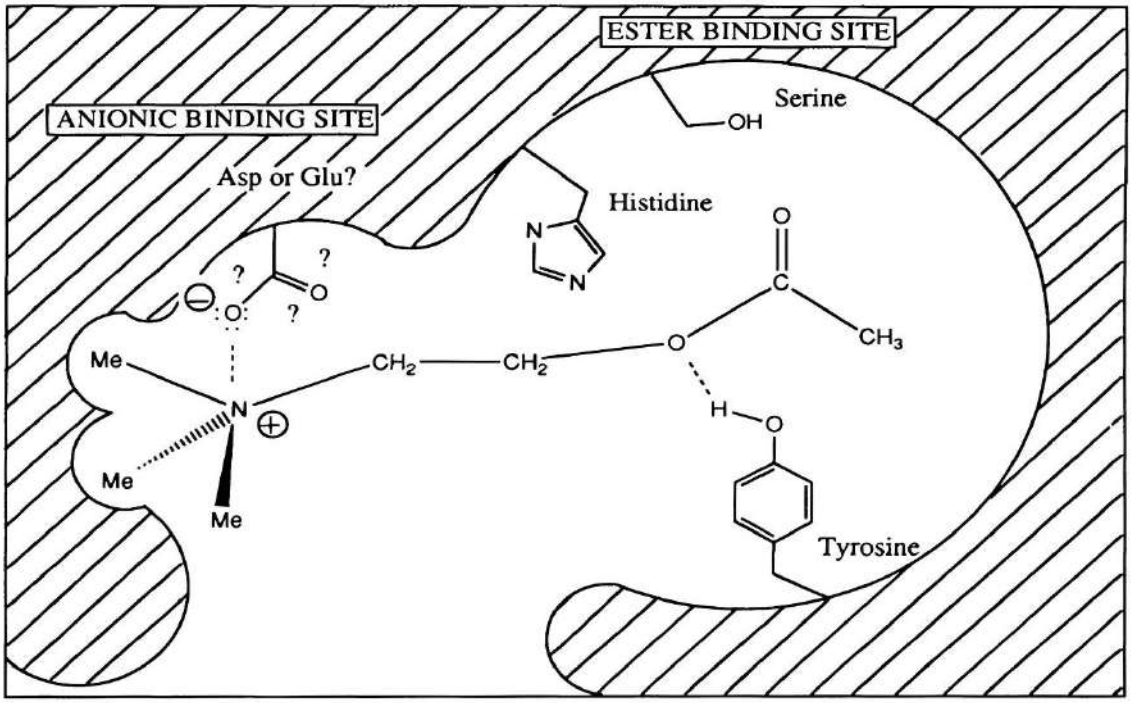


Figure 8.14: Binding interactions at the active site.

- **<u>ميكانيكية التحلل المائي (Mechanism of hydrolysis):</u>**

تعمل بقايا الهيستيدين (His) كعامل حفاز حمض – قاعدة في الميكانيكية، بينما تلعب بقايا حمض السيرين (Ser) جزء من النيكليوفيل (nucleophile). وهذا لا يعتبر دور جيد بوجه الخصوص للسيرين حيث أن الكحول الاليفاتي يعد نيوكليوفيل ضعيف. في حقيقة الأمر أن السيرين بنفسه غير قادر على تحلل الأستر إلا أن وجود الهيستيدين (His) في الموقع هو الأقرب لكي يعمل كحفاز حمض – قاعدة. وهنالك عدة مراحل لهذه الميكانيكية كما يظهر في الشكل 8.15:

- **المرحلة الأولى (stage 1) : يقترب جزئي الأسيتيل كولين من الموقع النشط للأنزيم ويرتبط به. تعمل بقية الـ His كقاعدة لإزالة بروتون من مجموعة الهيدروكسيل للسيرين. والذي بذلك يجعلها نيوكليوفيل قوي تحدث إضافة نيكليوفيلية لمجوعة الأستر مما يؤدي إلى فتح مجموعة الكربونيل.**
- **المرحلة الثانية (stage 2) : تعيد مجموعة الكربونيل تكوين نفسها وتطرد بقية الكحول (والتي يمثل الكولين في هذه الحالة). تتم هذه العملية بمساعدة الـ His والذي يعمل الأن كعامل حفاز حامضي يمنح بروتون لبقية الكحول المغادر.**
- **المرحلة الثالثة (stage 3): جزء الأسيل للأستيل كولين يرتبط تساهمياً مع المستقبل ويغادر جزئي الكولين الموقع النشط ويستبدل بجزئي الماء.**
- **المرحلة الرابعة (stage 4): يلعب الماء دور النيكليوفيل الضعيف. وهذه المرة ثانياً يلعب الـ His دور الحفاز القاعدي. ويحدث إضافة نيكليوفيلية وتفتح مجموعة الكربونيل مرة أخرى.**
- **المرحلة الخامسة (stage 5): تعود مجموعة الكربونيل لتكوين نفسها من جديد وتحرر بقايا السيرين منها وذلك بمساعدة الحفز الحمضي للـ His.**
- **المرحلة السادسة (stage 6): يغادر حمض الخليك الموقع النشط للأنزيم وتتكرر دورة التحلل المائي من جديد.**

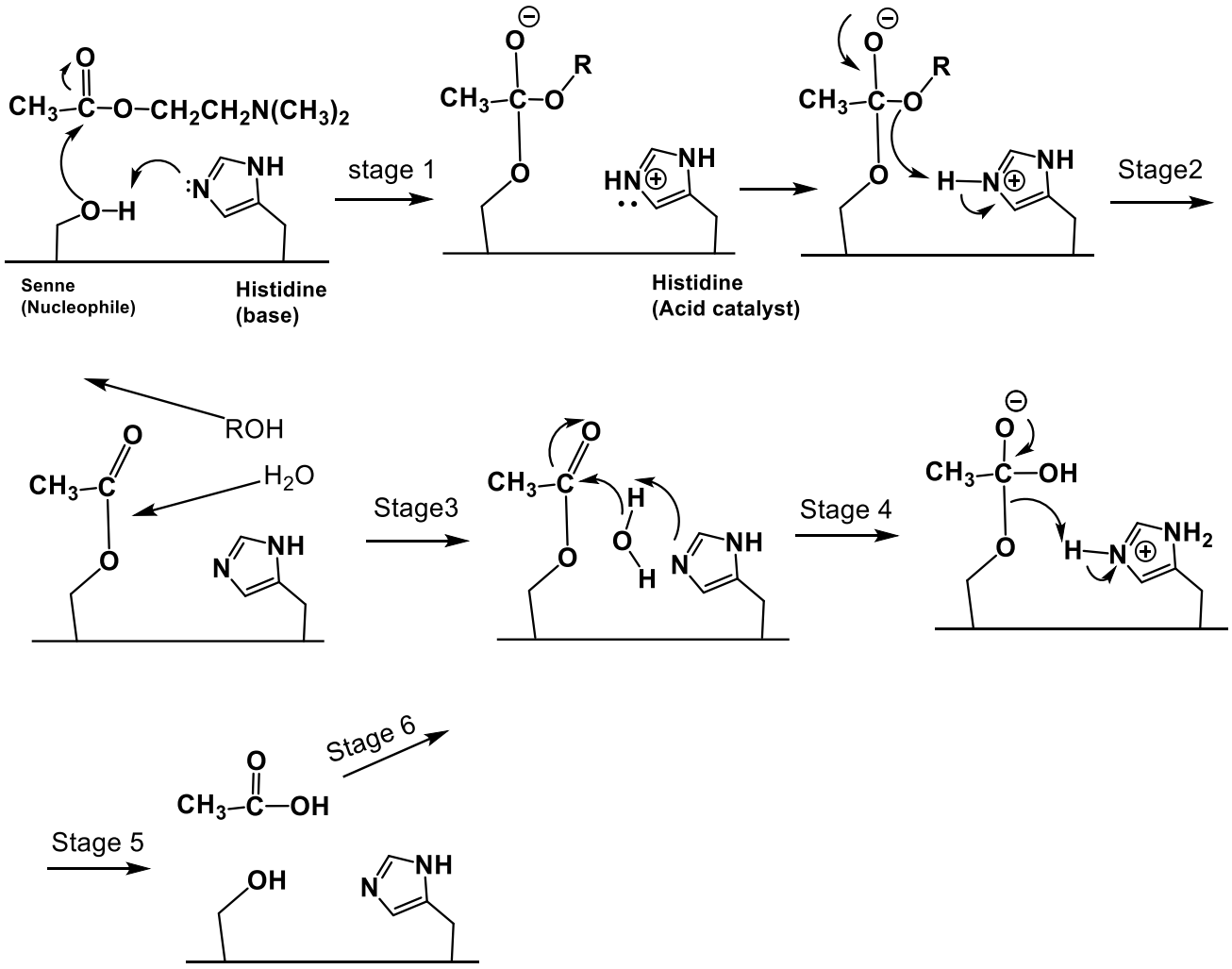


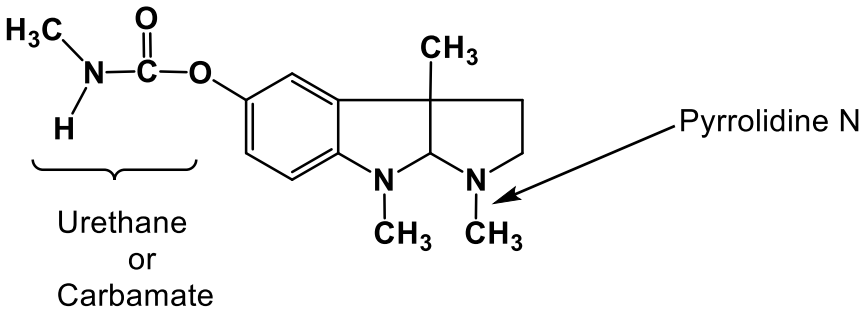
Figure 8.15: Mechanism of hydrolysis.

عملية الحفز الإنزيمي هذه ذات كفاءة عالية نتيجة للتقارب المحكم بين النيكليوفيل (السيرين Ser) والحفاز الحمضي-قاعدي (الهيستيدين His)، ولذا فإن التحلل المائي الإنزيمي بواسطة الأسيتيل كولين إستيريز أسرع 10^9 من التحلل الكيميائي. فالعملية ذات كفاءة عالية بحيث تعمل على تحلل الأسيتيل كولين في غضون $\sim 100 \times 10^{-6} sec$ من وصولة إلى الأنزيم.

- **<u>أدوية مضادات الكولين إستيريز (Anticholinesterase drugs)</u>**

من الواضح أن الأدوية المضادة للكولين إستيريز يجب أن تكون أدوية معارضة، أي أنها تعمل على إيقاف الأنزيم من إجراء تحلل مائي للأسيتيل كولين. هذا التضاد يمكن أن يكون بطريقة انعكاسية اعتماداً على كيفية تفاعل الدواء مع الموقع النشط. وهنالك مجموعتين أساسيتين للأدوية المضادة للكولين إستيريز هما الكاربماتات (Carbamates) ومركبات الفسفور العضوي (Organophosphorous agents).

- **اولا: مركبات الكاربماتات (Carbamates):**
- ***الفيزوستيجمين* (Physostigmine)**



Physostigmine

الفيزوستيجمين هو ناتج طبيعي والذي يمثل المركب القائد لهذه المجموعة من الأدوية ويطلق عليه أيضاً إسيرين (eserine) والذي اكتشف عام 1864م كناتج طبيعي من فاصوليا كالابار السامة (Calabar beans) - (كالابار: ميناء في الجنوب الشرقي لنيجيريا) في غرب إفريقيا وتم إثبات تركيبة عام 1925م.

❖ دراسات الـ QSAR:

(1) مجموعة الكربامات ضرورية لإظهار النشاط.

(2) حلقة البنزين مهمة.

(3) ذرة النيتروجين لحلقة البيروليدين (Pyrrolidine) (والتي تتأين عند pH الدم) تعتبر مهمة.

مجموعة الكربامات تمثل المجموعة الأصلية المسؤولة عن الخواص التضادية للفيزوستيجمين ومن أجل فهم هذا الدور لمجموعة الكاربامات لابد من الرجوع إلى ميكانيكية التحلل المائي ثالثيه في الموقع النشط وبإعتبار الفيزوستيجمين هو المادة الأساس وليس الأسيتيل كولين كما في الشكل 8.16.

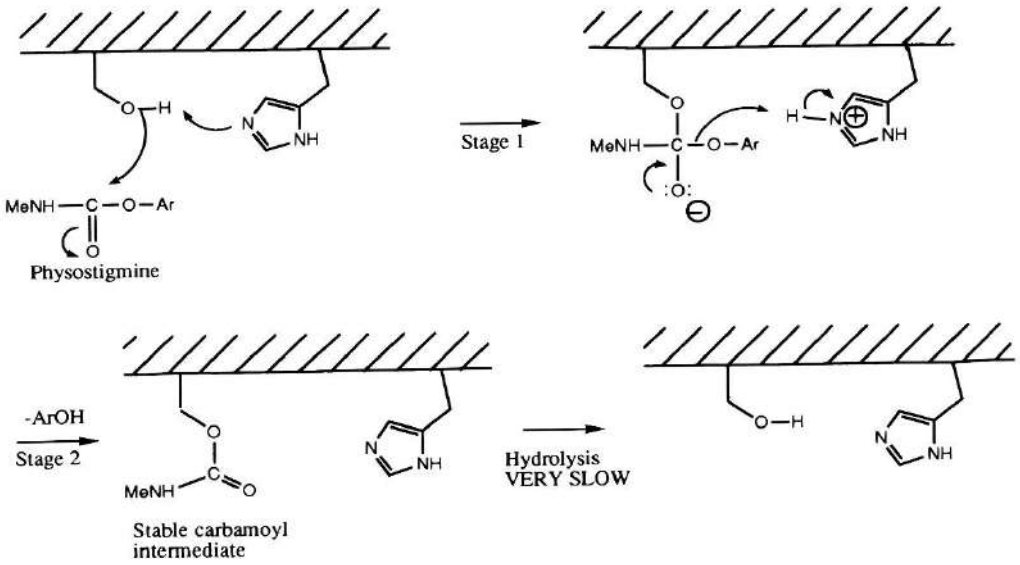


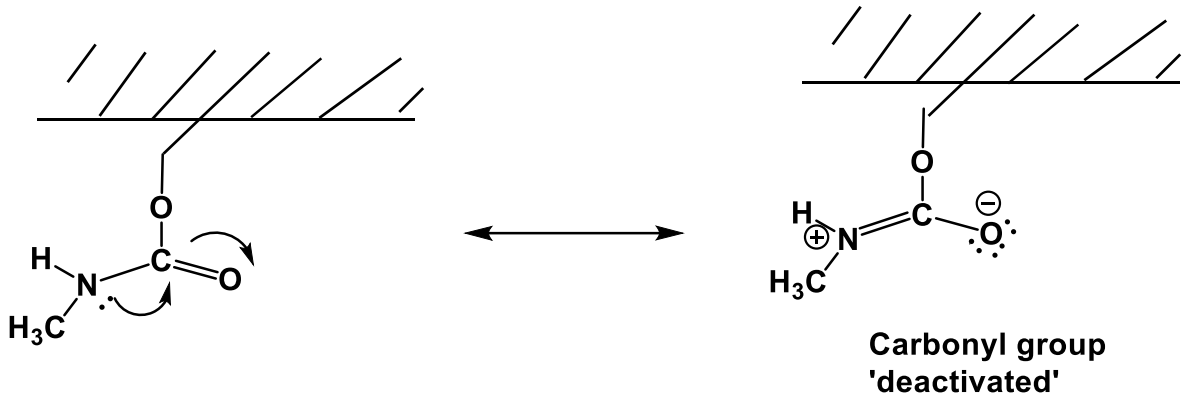
Figure 8.16: Mechanism of inhibition.

المراحل الثلاث الأولى تمر بشكل طبيعي بتحفيز الهيستيدين للهجوم النيوكليوفيلي لمجموعة السيرين. على الفيزوستيجمين (المرحلة الأولى stage 1) الجزء الكحولي في هذه الحالة هو فينول Ar-OH والذي يطرد بمساعدة الحفز الحامضي من الهيستيدين (المرحلة الثانية stage 2) ويغادر الفينول الموقع النشط باستبداله بجزئي ماء.

وعلى كل حال فإن المرحلة التالية بطيئة جداً فعلى الرغم من حقيقة أن الهيستيدين لايزال يعمل حفاز قاعدي، إلا أن هنالك صعوبة في هجوم الماء على مجموعة وسيط الكربامول (carbamoyl intermediate). هذه الخطوة تصبح الخطوة المحددة لمعدل التفاعل للعملية ككل والمعدل الكلي لتحلل المائي للفيزوستيجمين يصبح 40×10^6 مرة أيضاً مقارنة بالأسيتيل كولين. ونتيجة لذلك يتم تعطيل الموقع النشط لأنزيم الكولين إستيريز وغير قادر على الارتباط مع جزئي الأسيتيل كولين.

لماذا تعتبر المرحلة النهائية من هذه الميكانيكية بطيئة جداً؟

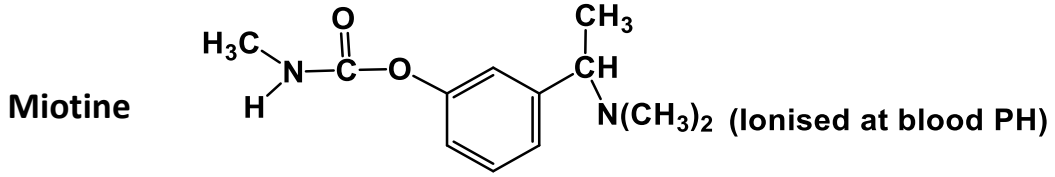
يعزى ذلك إلى ثباتيه الحالة الوسطية الناشئة بين الأنزيم ومجموعة الكربامويل بسبب أن ذرة النيتروجين يمكن أن تشارك زوج إلكتروناتها الحرة مع مجموعة الكربونيل. وهذا يقلل بشكل طردي الخاصية الإلكتروفيلية والفعالية الكيميائية لمجموعة الكربونيل وكما هو موضح أدناه:



- **نظائر الفيزوستيجمين (Analogues of physostigmine):**

للفيزوستيجمين استعمالات محدودة نظراً لتأثيراته الجانبية الخطيرة ونتيجة لذلك فقد أقتصر استخدامه في علاج الزرقة (glaucoma). ومع ذلك هنالك نظائر أبسط تستخدم في علاج الوهن العضلي الوبيل (myastheniagravis) و كترياق للكورار (antidote to Curare). وهذه النظائر اتفقت على الصفات المذكورة سلفاً

❖ الميـــوتين (Miotine): لا يـــزال يمتلـــك مجموعـــة الكربامـــات والحلقـــة الاروماتيـــة ومجموعـــة النيتروجين الاليفاتية الثالثية.

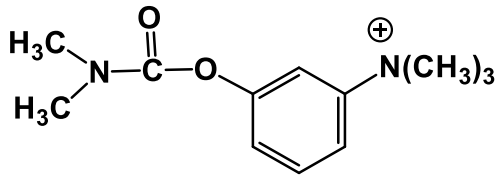


الميوتين نشط كدواء معارض لكنه يعاني من المساوئ التالية:

(1) سريع التحلل المائي كيميائياً.
(2) يمكن أن يعبر الحاجز الدموي الدماغي كقاعدة حرة وهذا يؤدي إلى تأثيرات جانبية بسبب عمله في الجهاز المركزي العصبي (CNS).

- النيوستيجمين (Neostigmine)

Neostigmine



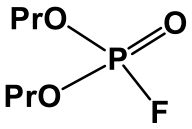
تم تعميم النيوستيجمين للتعامل مع المشاكل التي سبق وصفها. أولاً ذرة النيتروجين الرباعية (4°) موجودة بحيث لا يكون فرصة هنالك لتكوين قاعدة حرة. و نظراً لأن الجزئي يحمل شحنة دائمة، فإنه لا يستطيع عبور الحاجز الدموي الدماغي وينتج عنه أثار جانبية على الجهاز المركزي العصبي.

- ثانيا: مركبات الفوسفور العضوي (Organophosphorous agents)

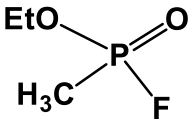
مركبات الفوسفور العضوي قد صممت كغازات أعصاب إثناء الحرب العالمية الثانية لكن لسوء الحظ لم تستعمل إطلاقاً. في أوقات السلم قد استخدمت مركبات الفوسفور العضوي كمبيدات حشرية. سوف نتطرق أولاً إلى غازات الأعصاب:

❖ غازات الأعصاب (Nerve gases)

قد اكتشفت غازات الأعصاب مثل ديفلوس (Dyflos) والسارين (Sarin) قبل أن تفهم ميكانيكية عملها.



DYFLOS (Diisopropyl fluorophosphonate)



SARIN

قد طور الديفلوس كغاز أعصاب في الحرب العالمية الثانية. فهو يعمل على تنشيط أنزيم الأسيتيل كولين إستيريز بالفسفرة غير الانعكاسية (irreversible phosphorylation) لمجموعة السيرين (ser) في الموقع النشط كما هو موضح في الشكل8.17:

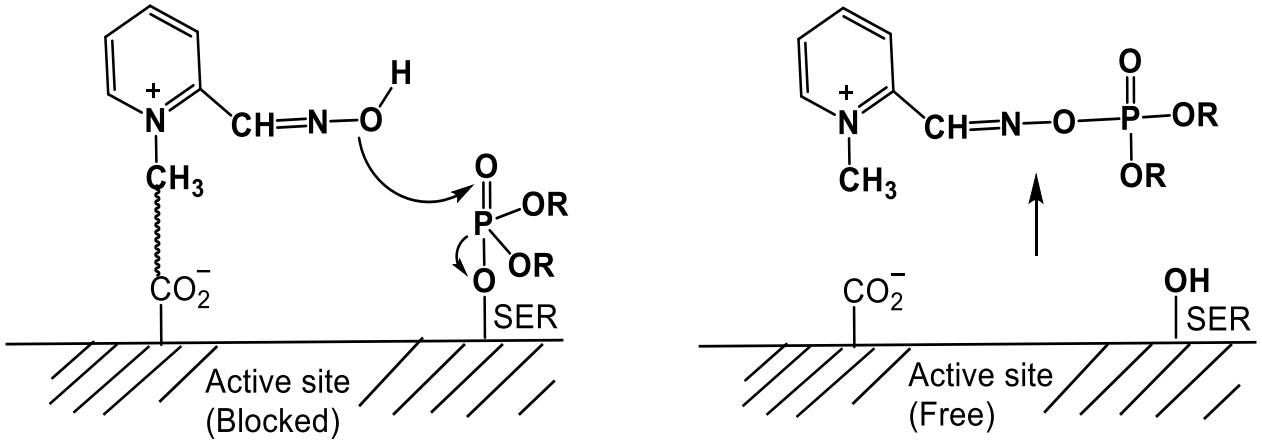
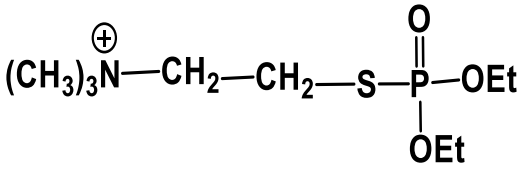


Figure 8.17: Hydroxylamine group reaction with the phosphate ester.

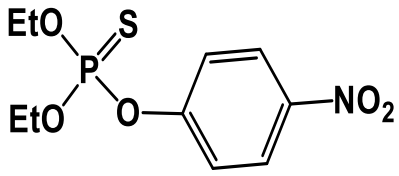
الميكانيكية هي نفسها كما في السابق، لكن ناتج الإضافة الفسفورية الذي يتكون بعد المراحل الثلاث الأولى يعتبر مقاوم جداً للتحلل المائي. وبالتالي يثبط الأنزيم بشكل دائم، ولا يمكن تحلل الأسيتيل كولين. ونتيجة لذلك يضل النظام الكوليني مستحثاً بشكل مستمر. وهذا يؤدي إلى انقباض دائم للعضلات الهيكلية، ومن ثم الوفاة. كما ذكر سابقاً فإن هذه الغازات قد اكتشفت قبل ميكانيكية عملها. وحين عرف أنها تعمل على أنزيم الكولين إستيريز، فإنه قد تم تصميم مركبات مثل إيكوثيوبات (Ecothiopate) لتلائم الموقع النشط بدقة أكثر.

Ecothiopate

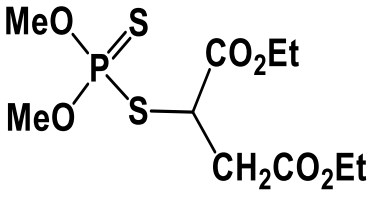


❖ **المبيدات الحشرية (Insecticides)**

البـــاراثيون (Malathion) والملاثيـــون (Parathion) فـــي الحقيقـــة غيـــر ســـامين. فالرابطـــة المزدوجـــة بـين الفسـفور والكبريـت (P=S) تمنـع هـذه الجزيئـات مـن إظهـار الصـفة التضـادية للموقـع النشـط فـي أنـزيم الكولين إستيريز.



Parthion



Malathion

Examples of insecticides.

بينما المركبات المكافئة لها والتي تحتوي على رابطة مزدوجة بين الفسفور والأكسجين (P=O) تعتبر مركبات قاتلة (Lethal). ولحسن الحظ أنه لا توجد هنالك عمليات أيضية في الثدييات التي يمكن أن تحول الرابطة P=S إلى P=O. مثل هذه العملية الأيضية توجد في الحشرات. بالنسبة للحشرات يعمل كل من الباراثيون والملاثيون كأدوية مساعدة والتي يتم أيضها بعملية إزالة الكبريت المؤكسدة (Oxidation desulfurization) لتعطي المضادات

الكولين إستيريز النشطة التي ترتبط بشكل غير انعكاسي بإنزيمات الأسيتيل كولين إستيريز للحشرات وتؤدي إلى موتها. في الثدييات يتم أيض نفس المركبات بطريقة مختلفة لتعطي نواتج غير نشطة والتي بعد ذلك تخرج من الجسم كما في الشكل 8.18:

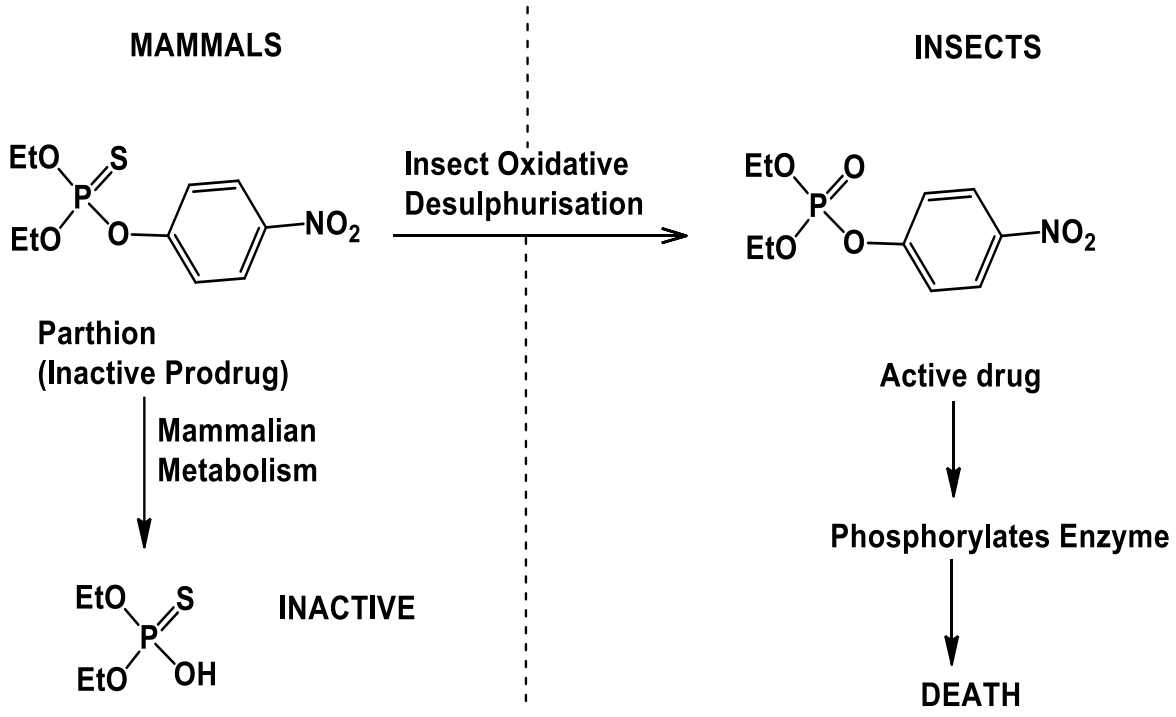
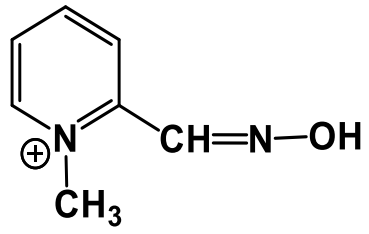


Figure 8.18: Metabolization of insecticides in mammals and insects.

❖ براليدوكسيم – ترياق فوسفات عضوي (Pralidoxime –an organophosphate antidate)

البراليدوكسيم يمثل أفضل الأمثلة للتصميم الدوائي المنطقي. ويعتبر ترياق للتسمم بالفوسفات العضوية وقد تم تصميمه وبهذا الشكل:

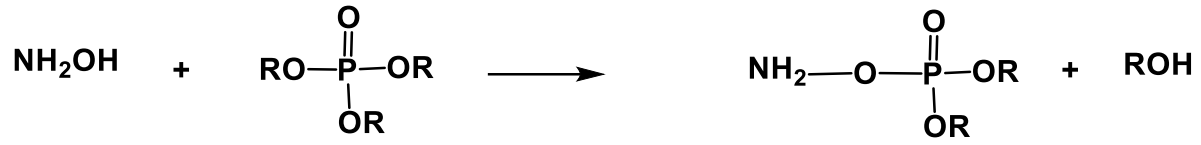
Pralidoxime



فالمشكلة التي تواجه تصميم ترياق لحالة التسمم بالفوسفات العضوي هو في إيجاد الدواء الذي سوف يعمل على إزاحة جزئي الفوسفات العضوي من السيرين (Ser) الموجود في الموقع النشط لأنزيم لأسيتيل كولين إستيريز.

وهذا يتطلب التحلل المائي للرابطة بين الفوسفات و السيرين، لكن هذه الرابطة قوية ولايسهل كسرها. لذا فإن ذلك بحاجة إلى نيوكليوفيل أقوى بكثير من جزئي الماء.

وقد أظهرت الأبحاث والدراسات السابقة أنه يمكن أن تتحلل مجموعة الفوسفات مائياً بواسطة الهيدروكسيل أمين Hydroxylamine (NH_2-OH)



ونظراً لأن الهيدروكسيل أمين سام جداً لاستعماله على جسم الأنسان، لذا فقد كانت المرحلة التالية هو تصميم مجموعة نيوكليوفيلية ذات نشاط مساوي للهيدروكسيل أمين والتي سوف تستهدف بشكل تخصصي أو نوعي أنزيم الأسيتيل كولين إستيريز. فإذا أمكن تصميم تصميم مثل هكذا مركب، من ثم سوف يكون هنالك فرضية أقل لمساهمة الترياق في التفاعلات الجانبية السامة. و الذي سهل عمل المصممين هو معرفة أن مجموعة الفوسفات العضوية لا تملئ الموقع النشط وأن موقع الإرتباط الأنيوني يضل فارغا. وقد كان أول شيء واضح يتم عمله هو البحث عن مجموعة مناسبة ترتبط بمركز الإرتباط الأنيوني وتصل اليها بجزء الهيدروكسيل أمين (Hydroxylamino molety). فعندما يكون المركب في الموقع النشط للأنزيم، فإنه من الممكن أن تتفاعل مجموعة الهيدروكسيل أمين المتصلة بالمركب بأستر الفوسفات كما هو واضح في الشكل 8.19:

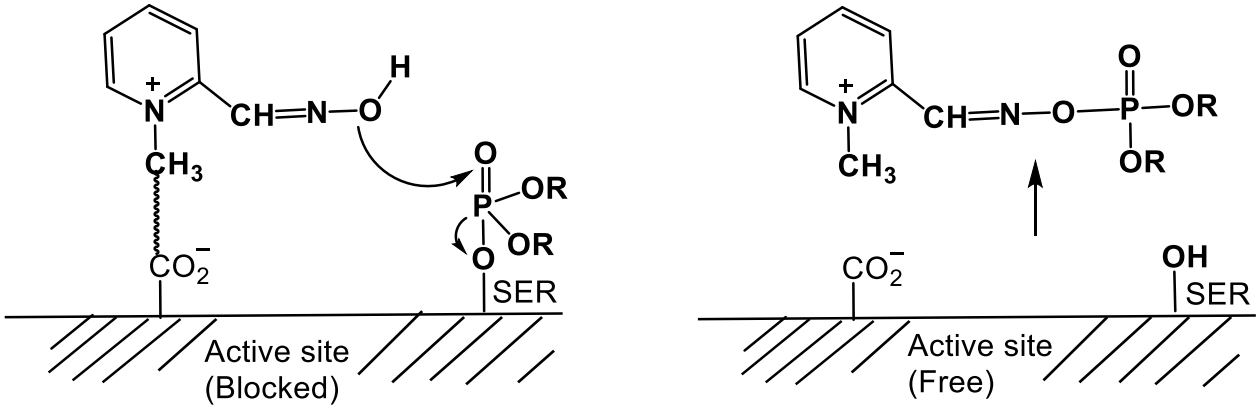


Figure 8.19: Hydroxylamine group reaction with the phosphate ester.

البراليدوكسيم كان هو النتيجة. فالشحنة الموجبة لحلقة البيريدين (pyridine) المستبدلة مجموعة ميثيل والمجموعة النيوكليوفيلية الجانب المتصلة بالموقع أورثو نظراً لأنه قد حسب بأن هذا سوف يجعل مجموعة الهيدروكسيل النيوكليوفيلية في جزء الهيدروكسيل أمين تماماً في وضع صحيح للتفاعل مع أسترالفوسفات وقد عززت النتائج أن البراليدوكسيم يظهر فعالية كترياق مليون مرة أكبر من جزئي الهيدروكسيل أمين.

Questions:

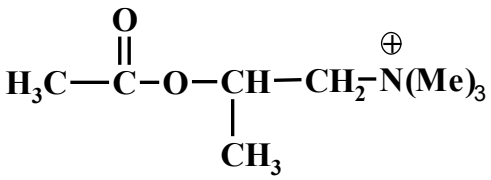
(1) (a) Discuss the mechanistic steps of transmission of nerve impulin the cholinergic system.

(b) Which of these steps can be targeted successfully to design effective agonists and antagonists? Explain why.

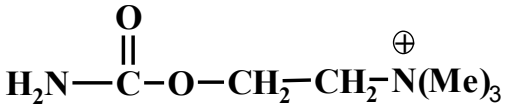
(2) Enumerate the important QSAR results of acetylcholine. Draw a sketch showing the binding of acetylcholine to the muscarinic receptor site.

(3) The compounds shown below represent analogues of acetylcholine neurotransmitter. Explain the reason behind their more efficient agonism as compared with acetylcholine.

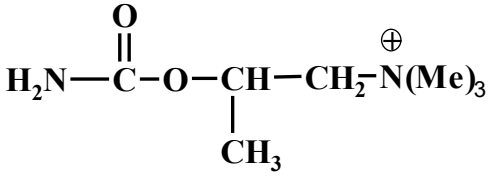
(a) Methacholine



(b) Carbachol



(c) Bathanechol



(4) (a) List the most important QSAR results of atropine analogues that can act as efficient antagonists.

(b) Propantheline whose structure shown below, is one of atropine analogues. Explain how it strongly binds to the receptor.

(5) (a) Skitch a diagram showing the binding interactions of acetylcholine at the active site of acetylcholinesterase enzyme.

(b) Illustrate the mechanistic steps of hydrolysis of acetylcholine at the active site of acetylcholinesterase enzyme.

(6) Write short notes on each of the following:

(a) Physostigmine.

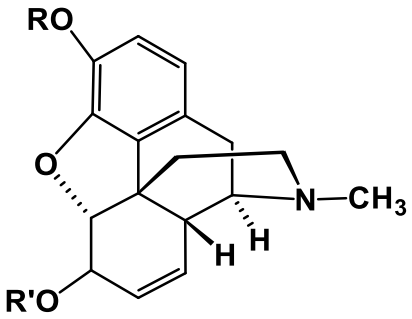
(b) Metabolization of insecticides in mammals and insects.

(c) Pralidoxime.

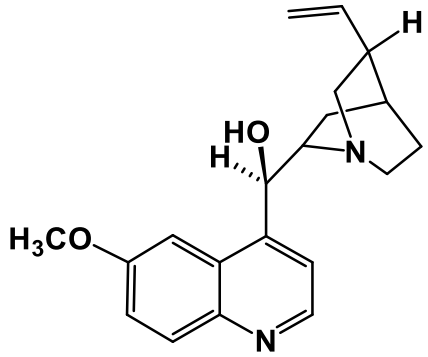
• الوحدة التاسعة: المسكنات الأفيونية The opium analgesics

من المهم الاشارة الى أن الأفيونات (opiates) ليست المركبات الجيدة التي تستخدم لتخفيف الألم، بل أن هنالك اصناف عديدة من المركبات من ضمنها الأسبرين تفتك تماما بالألم. هذه المركبات تعمل بميكانيكيات تختلف عن ميكانيكية عمل الأفيونات، لذا فإنها تخفف نوع مختلف و "حاد" من الالم. فقد اثبتت الأفيونات انها ادوية مثلى في علاج الالام المزمنة و "العميقة"، حيث تعمل على الجهاز العصبي المركزي Central nervous system (CNS).

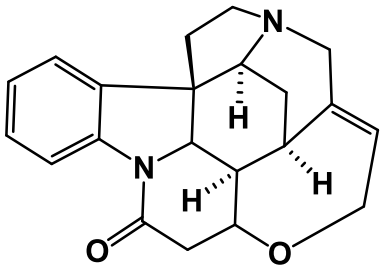
فمصطلح "القلويدات الافيونية Opium alkaloids" قد استخدام بشكل وسع جدا ليشمل جميع المسكنات التخديرية (narcotic analgesics) سوى كانت مركبات صناعية أو مركبات شبة صناعية أو مركبات مستخلصة من النباتات و بالاخص من نبات الافيون- المعروف بنبات الخشخاش (poppy) المسمى علميا بـ *Papaver somniferum*. فمصطلح "القلويد " يعود الى الناتج الطبيعي الذي يحوي ذرة نيتروجين و يكون بذلك ذات طبيعة قاعدية. في الواقع هنالك عدة مئات من القلويدات التي تم استخلاصها و تحديد تركيبها من عدد من المصادر النباتية و أمثلة على اكثر القلويدات المعروفة موضحة في الشكل 9.1. هذه المركبات تزود بمكتبة واسعة من المركبات النشطة بيولوجيا و التي يمكن ان تستخدم كأدوية قائدة في الكثير من مجالات الكيمياء الدوائية.



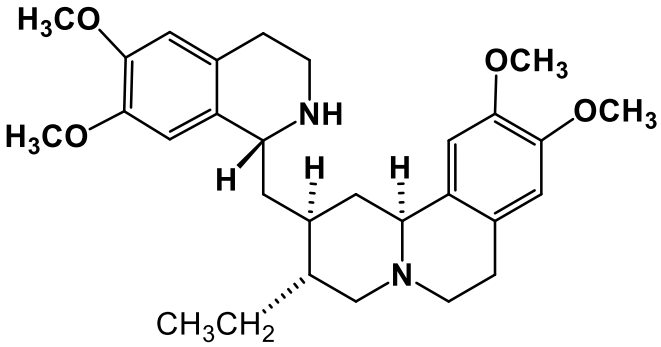
R = R' = H Morphine
R = Me R'=H Codeine
R = R' = Ac Diamorphine (Heroin)



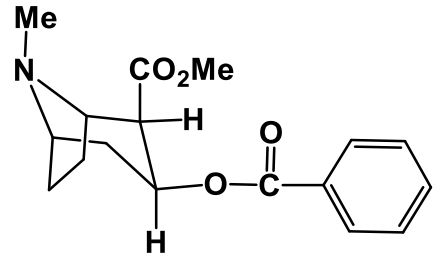
Quinine



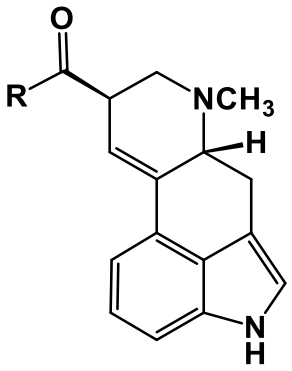
Strychnine



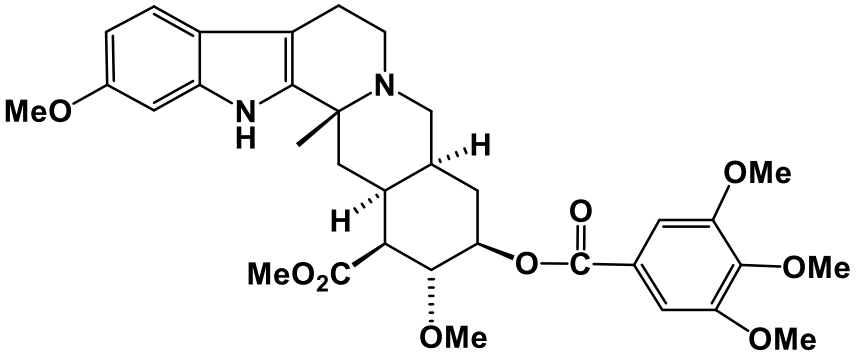
Emetine



Cocaine



R = OH Lysergic Acid
R = NEt_2 LSD



Resrpine
Tranquilliser

Figure 9.1 Examples of well-known alkaloids.

يحتوي الافيون على خليط معقد يتألف من حوالي خمسة و عشرون من القلويدات. المورفين (morphine) هو المكون الرئيسي في هذا الخليط و المسؤول الاساسي عن النشاط المسكن. و تعود كلمة مورفين الى أله النوم الروماني "مورفياس" (Morpheus). و على الرغم من أن المورفين قد امكن فصله نقيا في 1803 م، الا انه امكن فصله و تنقيته بكميات تجارية عام 1833 م من قبل كيميائيين في شركة Macfarlane & Co في أدنبرة. و على الرغم من أنه قد تم تحديد المجموعات الوظيفية على جزيء المورفين عام 1881م، فقد استغرق عدة سنوات منذ ذلك الحين لإثبات التركيب الكيميائي الكامل للمورفين من قبل العالم السير روبرت روبينسون (Ser Robert Robinson) عام 1925م. و قد مرت بعد ذلك 27 سنة للتوصل الى طريقة ناجحة لتخليق المورفين معمليا في عام 1952م.

و قبل معرفة التركيب الكيميائي للمورفين قد سبق و ان تم تمييز خواصه المسكنة و استخدامه في الطب. لكن كانت هنالك جهود متوازية تبذل من اجل تقليل أثاره الجانبية، مثل الادمان و السماحية و انخفاض التنفس. و يجدر الإشارة الى ان الاثار الجانبية لأي دواء قد تكون ناجمة عن ان الدواء نفسه غير متخصص في عمله و ارتباطه بالمستقبل. لذا كان من اهم اهداف توظيف التصميم الدوائي هو ازالة الاثار الجانبية للدواء دون ان يحدث فقد النشاط.

تطوير المسكنات التخديرية تعد خير مثال للطريقة التقليدية في الكيمياء الدوائية و توفر أمثلة جيدة لاستراتيجيات مختلفة يمكن توظيفها في التطوير الدوائي. و هنا يمكن أن نحدد عدة مراحل:

المرحلة (1): تمييز أن النبات او العشب الطبيعي (الافيون من الخشخاش) يمتلك نشاط دوائي.

Recognition that a natural plant or herb (opium from the poppy) has a pharmacological action.

المرحلة (2): استخلاص و تحديد المادة الرئيسية الفعالة (المورفين).

Extraction and identification of the active principle (morphine).

المرحلة (3): الدراسات التخليقية (تحليق كامل او جزئي).

Synthetic studies (full synthesis and partial synthesis).

المرحلة (4): الدراسة علاقة التركيب بالنشاط (SAR) – تخليق نظائر لمعرفة المجموعات الوظيفية لجزيء الدواء التي تعتبر هامة في اظهار نشاط الدواءِ.

Structure-activity relationships— the synthesis of analogues to see which parts of the molecule are important to biological activity.

المرحلة (5): التطوير الدوائي – تخليق نظائر للتحسين نشاط الدواءِ و التقليل من اثاره الجانبية.

Drug development— the synthesis of analogues to try and improve activity or reduce side-effects.

المرحلة (6): انشاء نظريات المستقبلات المسكنة – تخليق نظائر لاختبار النظريات.

Theories on the analgesic receptors— Synthesis of analogues to test theories.

و تعتبر المرحلتين (5) و (6) من اكثر الامور صعوبة و تحدي امام الكيميائي نظرا لأنه يبحث عن وجود امكانية لتطوير ما تنتجه الطبيعة. و في هذه الطريقة يأمل الكيميائي ان يفهم العملية البيولوجية ذات الصلة من اجل ان يستطيع اقتراح المزيد من الامكانيات للوصول الى أدوية جديدة.

- **المـــــــــورفين (Morphine):**
- **التركيب و الخواص (Structure and properties):**

المادة الفعالة في الأفيون هو المورفين (شكل 9.2) و هذا المركب لايزال من اكثر مسكنات الألم المستخدمة في الطب. فهو بالخص يفيد الالام الثقيلة الثابتة عوضا عن الالام الحادة الدورية. يظهر مفعوله في الدماغ و على ما يبدو انه يعمل برفع ذروة الألم و من ثم يقلل من وعي الدماغ بالإحساس بالألم. و مع ذلك هنالك العديد من الأثار الجانبية للمورفين و التي تتضمن ما يلي:

(1) خفض مركز التنفس (2) الامساك (3) التهيج (4) النشوة (euphoria) (5) الغثيان (6) تقلص حدقة العين (7) السماحية (8) الاعتماد.

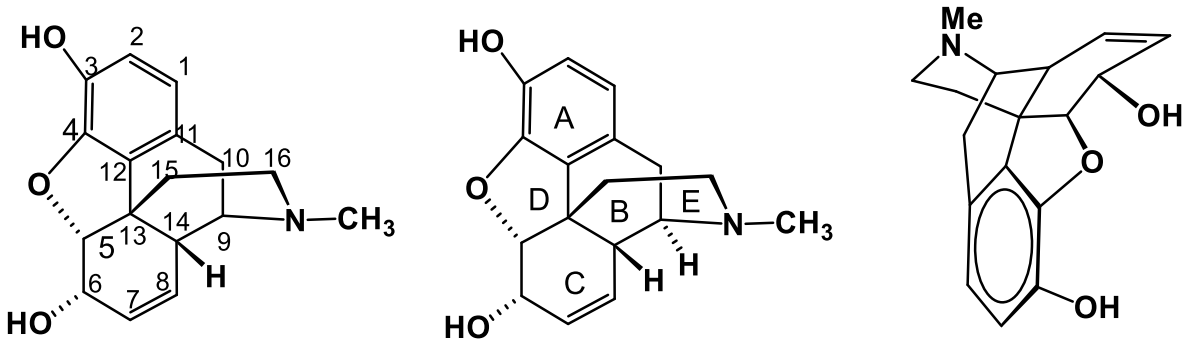


Figure 9.2: Structure of morphine.

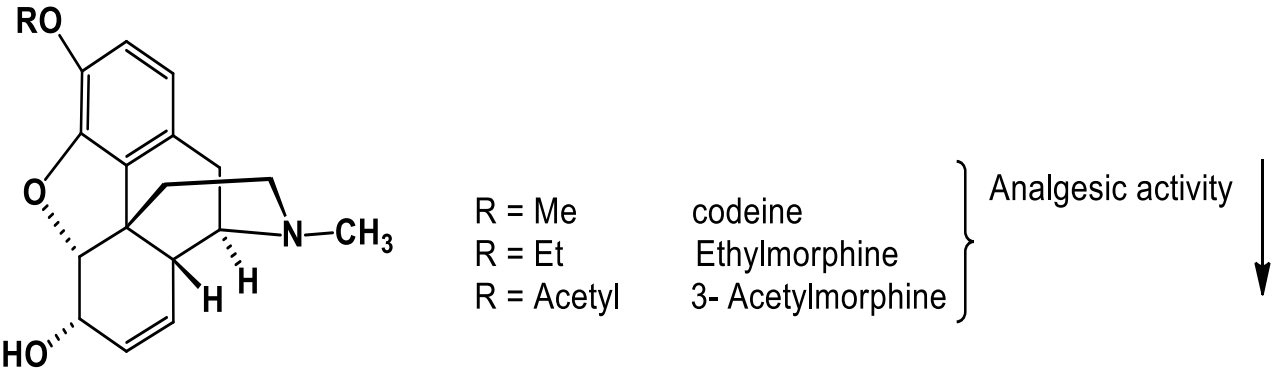
بعض الاثار الجانبية ليست خطيرة بوجه الخصوص و البعض الاخر قد يكو لها فائدة. النشوة (euphoria)، على سبيل المثال، تعد من الاثار الجانبية المفيدة في علاج الألم لدى المرضى شديدي الالم المستمر. و بعض الاثار الجانبية كالإمساك مثلا تعتبر غير مريحة، لكنها تعطي اسباب لاستخدامات ممكنة اخرى. على سبيل المثال، تستخدم التراكيب الأفيونية في أدوية السعال و في علاج الاسهال. الاثار الجانبية الخطيرة للمورفين يكمن في السماحية و الاعتماد و التي قد تؤثر غلى التنفس. في الواقع ان اكثر حالات الوفاة بسبب الجرعات الزائدة من المورفين ناجمة عن الاختناق (suffocation).

جزيء المورفين يحتوي على خمس حلقات معلمة من A الى E و له شكل حرف T. هذا بسبب انه يحتوي على ذرة نيتروجين ثالثية. كما ان لجزيء المورفين مجاميع وظيفية اخرى، مثل مجموعة الـ OH الكحولية و حلقة أروماتية و رابطة جسرية ايثرية و رابطة مزدوجة.

- **علاقة النشاط و التركيب Structure-activity relationships**

هنا يتم تقديم كيف أنه قد تم كشف اسرار المورفين و ذلك بالخطوات المنطقية. فقد تم اولا تخليق مركبات مختلفة بصورة عشوائية تبعا لسهولة التخليق. و من ثم تم اتباع الاسلوب المنطقي من خلال النتائج التي تم الحصول عليها.
النظائر الأولى و السهلة للمورفين هي تلك التي تم الحصول عليها من خلال التحويرات الطرفية (peripheral modifications) على الجزيء، أي التحويرات في المجموعات الوظيفية و التي لا تؤثر على الهيكل العام للجزيء. حيث يتم بذلك اكتشاف ما اذا كان وجود المجاميع الوظيفية هذه ضروري ام لا لإظهار النشاط.

(1) مجموعة الـOH الفينولية (Phenolic OH)



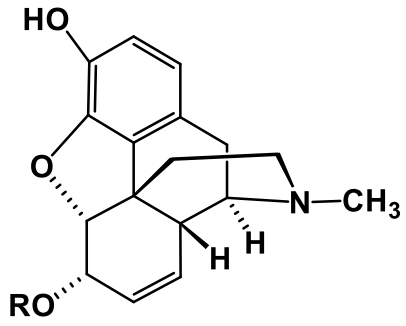
الكودئين (codeine) هو الأيثر الميثيلي للمورفين و يستخدم في علاج الالم الخفيف و السعال و الاسهال. و بإدخال مجموعة ميثيل على مجموعة الـOH الفينولية ينخفض النشاط المسكن بشكل ملحوظ. فالكودئين يظهر % 1 من النشاط

مقارنة بالمورفين. و هذا الانخفاض في النشاط قد وجد لجميع النظائر التي تم حجب مجموعة الـOH الفينولية فيها. و هذا يدل بوضوح أن مجموعة الـOH الفينولية الحرة مهمة جدا في نشاط المسكن.

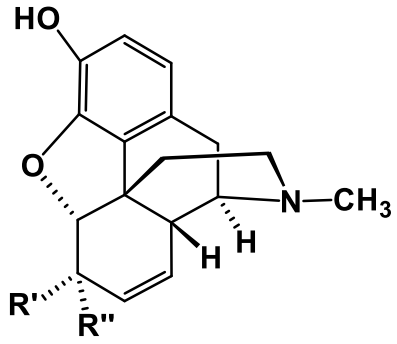
و على كل حال، النتيجة اعلاه تم الحصول عليها معمليا على مستقبلات قد تم عزلها. لكن عند اعطى المرضى الكودئين و جد بان نشاطه يصل الى 20% مقارنة بالمورفين، أي اكثر بكثير مما كان يتوقع. فما السبب وراء ذلك؟

الجواب هو أن الكودئين يتحلل ايضيا في الكبد ليعطي المورفين. فمجموعة ميثيل الايثر تزال لتعطي مجموعة الـOH الفينولية الحرة. لذا فان الكودئين يمكن ان يعتبر الدواء المساعد للمورفين. و الدليل الاخر الذي يدعم هذا هو عدم وجود تأثير تسكيني للكودئين عند حقنه مباشرة في الدماغ. أي انه بعدم مروره الى الكبد لا يحدث ازالة لمجموعة الميثيل.

(2) مجموعة الـOH الكحولية -6 (6-alcoholic OH)



R		Analgesia wrt morphine
Me	Heterocodeine	5x
Et	6-Ethylmorphine	greater
Acetyl	6- Acetylmorphine	4x



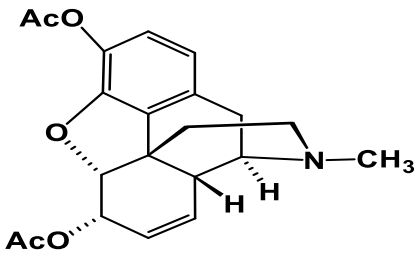
R`	R``	Analgesia wrt morphine
H	OH	Increased
H	H	Or
Ketone	Ketone	Similar

توضح النتائج أن حجب مجموعة الـOH الكحولية او ازالتها كليا لا يقلل من النشاط التسكيني و في الواقع ان ذلك له تأثير مضاد. و يجب التأكيد هنا ان اختبار النشاط التسكيني قد اجري داخليا (***in vivo***) و ان هنالك عدة طرق لإحراز نشاط اعلى. في هذه الامثلة يعزى تعزيز النشاط الى الخواص الفارماكولجية للأدوية اكثر من ميلها للارتباط بالمستقبلات التسكينية. بمعنى أخر أن ذلك يعكس كم من الدواء يصل الى المستقبل عوضا حسن ارتباط الدواء بالمستقبل.

و هنالك العديد من العوامل التي تؤثر على كمية الدواء التي يمكن ان تصل الى المستقبل. على سبيل المثال، قد يتعرض الدواء الفعال الى عملية أيض تجعله غير فعال قبل وصوله الى المستقبل. أو ان الدواء يتوزع في احد اجزاء الجسم بفاعلية أكبر مقارنة بالأجزاء الاخرى.

في هذه الحالة، فان نظائر المورفين هذه قادرة على الوصول الى المستقبل التسكيني بكفاءة اكبر من المورفين نفسه. و نظرا لان المستقبلات التسكينية تقع في الدماغ، لبد للأدوية ان تعبر الحاجز الدماغي- الدموي و الذي يتألف من سلسلة من الأغشية الدهنية المتداخلة مع بعضها اكثر من أي جزء اخر من الجسم. فلكي يعبر الدواء الى الدماغ عليه اولا ان يتفاوض مع هذا الحاجز. و حيث أن هذا الحاجز بطبيعته دهني ، فان المركبات عالية القطبية سوف تمنع من عبور هذا الحاجز. المورفين يمتلك اعلى قطبية لاحتوائه على ثلاث مجاميع قطبية (فينول و كحول و أمين)، بينما نظائره المذكورة سلفا اما انها مفتقدة لمجموعة كحول قطبية أو قد تكون محجوبة بمجموعة ألكيل أو أسيل. لذا فهي تدخل الدماغ بسهولة و تتراكم عند مواقع المستقبل بتراكيز اعلى حيث ستظهر افضل نشاط تسكيني.

فمن المهم مقارنة نشاط المورفين و الـ6 -أسيتومورفين (6- acetylmorphine) و الديامورفين (diamorphine) المعروف بالهروين (heroin). المركب الاكثر نشاطا بين الثلاثة هو 6 -أسيتومورفين. فله نشاط يفوق المورفين بأربع مرات. الهروين يفوق المورفين في النشاط بمرتين لكنه أقل من الـ6 -أسيتومورفين. فكيف يمكننا تفسير ذلك؟



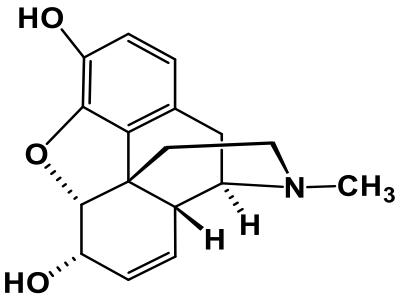
Diamorphine (heroin)

الهروين يمتلك مجموعتين قطبيتين محجوبتين، لذا فانه اكثر المركبات الثلاثة فاعلية في عبور الحاجز الدماغي – الدموي. لكم قبل أن يؤدي دوره على المستقبل يجب اولا ان يتخلص من مجموعة الاسيتيل على مجموعة الـOH الفينولية بفعل أنزيم الأستيريز (esterase) في الدماغ. لذا فان الهروين اكثر نشاطا من المورفين لا نه يدخل الدماغ بسهولة اكبر, لكنه اقل نشاطا من الـ 6- acetylmorphine بسبب فقده لمجموعة الاسيتيل –3 قبل ان يجري عمله.

و يمكن أن نستنتج أن مجموعة الـOH الكحولية عند الموقع (6) غير ضرورية للنشاط التسكيني و ان ازالتها يمكن ان يكون مهم في تعزيز النشاط التسكيني.

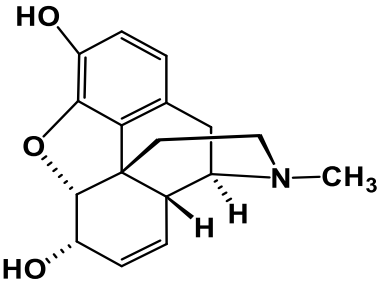
(3) الرابطة المزدوجة عند الموقين 7 – 8 (The double bond at 7-8)

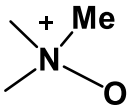
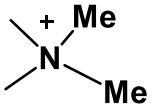
العديد من النظائر من ضمنها الدايهيدرومورفين (dihydromorphine) قد اظهرت أن الرابطة المزدوجة عند الموقين 7 – 8 غير ضروري للنشاط التسكيني.



Dihydromorphine

(4) مجموعة الـ N-ميثيل (N- methyl group)



X		Analgesic activity wrt morphine
NH	Normorphine	25%
	N-Oxide	0%
	Quaternary salt	0%

أملاح N- الاكسيد و N- الميثيل الرباعية للمورفين كلاها غير نشطة و التي تقترح أن ادخال الشحنة تنهي النشاط التسكيني. يجب أن نتذكر أن هذه التجارب اجريت على الحيوانات و من المفاجئ الشديد عدم ملاحظة نشاط تسكيني، نظرا لان هنالك فرصة قليلة للجزيء المشحون لعبور الحاجز الدماغي- الدموي. اذا ما تم حقن نفس فهذه المركبات مباشرة في الدماغ، فان يتم الحصول على نتائج مختلفة تماما و يكون لكلا المركبين نشاط تسكيني مماثل للبورفين. هذه الحقيقة تبين أن ذرة النيتروجين للمورفين تتأين عندما يرتبط بالمستقبل.
استبدال مجموعة N- الميثيل ببروتون يقلل من النشاط لكنه لا يزيل النشاط. و مجموعة الامين الثانوية (-NH-) اكثر قطبية من مجموعة N - الميثيل الثالثية و الذي يشكل أمامه صعوبة اكبر لعبور الحاجز الدماغي- الدموي، مما يؤدي الى انخفاض النشاط. فحقيقية بقاء النشاط كما هو على الرغم من كل هذا يدل على أن مستبدل الميثيل غير ضروري للإظهار النشاط التسكيني.

و على كل حال تعتبر ذرة النيتروجين مهمة جدا. و ازالتها كليا من التركيب يؤدي الى فقد جميع النشاط التسكيني. لذا يمكن ان نستنتج أن ذرة النيتروجين ضرورية جدا للإظهار النشاط و انها ترتبط بالمستقبل التسكيني بصورة متأينة.

(5) الحلقة الأروماتية (Aromatic ring)
الحلقة الأروماتية ضرورية جدا للإظهار النشاط. فالمركبات المفتقرة للحلقة الأروماتية لا تظهر نشاط تسكيني.

(6) الرابطة الجسرية الايثرية (Ether bridge)
الرابطة الجسرية الايثرية غير ضرورية للإظهار النشاط.

(7) التركيب الكيميائي الفراغي (Stereochemistry)
المورفين جزيء غير تماثلي يحتوي على العديد من المراكز الكيرالية و يتواجد في الطبيعة على هيئة اينانشيومر مفرد. و عندما تخليق المورفين لأول مرة تم تحضير خليط راسيمي (racemic mixture) يتألف من الأينانشيومر الطبيعي و صورته في المرآة. فقد فصل الأينانشيومر غير الطبيعي و اختبر نشاطه التسكيني.

هذا ليس مفاجئ بوجه الخصوص اذا اخذنا في الاعتبار الارتباطات التي يجب أن تحدث بين المورفين و المستقبل. فقد حددت على الأقل ثلاث ارتباطات مهمة على المورفين تتضمن الفينول و الحلقة الأوُماتية و الأمين. و باعتبار التمثيل التخطيطي للمورفين كبناء يشبه حرف T بثلاث مجاميع ارتباط، كما في الشكل 9.3.

فللمستقبل مجاميع ارتباط متممة موضوعة بطريقة ما بحيث ترتبط مع المجاميع الثلاثة على المورفين. الأن باعتبار الصورة المراتية للبروفين، يمكن أن نرى ارتباطه بموقع ارتباط واحدة فقط في نفس الوقت.
التجنيب (epimerization) لمركز كيرالي مفرد مثل الموقع 14 كما هو موضح في الشكل 9.4 فير نافع البتة. نظرا لان التغيير في التوزيع الفراغي لمركز كيرالي مفرد يمكن ان يؤدي الى تغيير في الشكل و الذي يجعل من غير الممكن للجزيء الارتباط بالمستقبلات التسكينية.

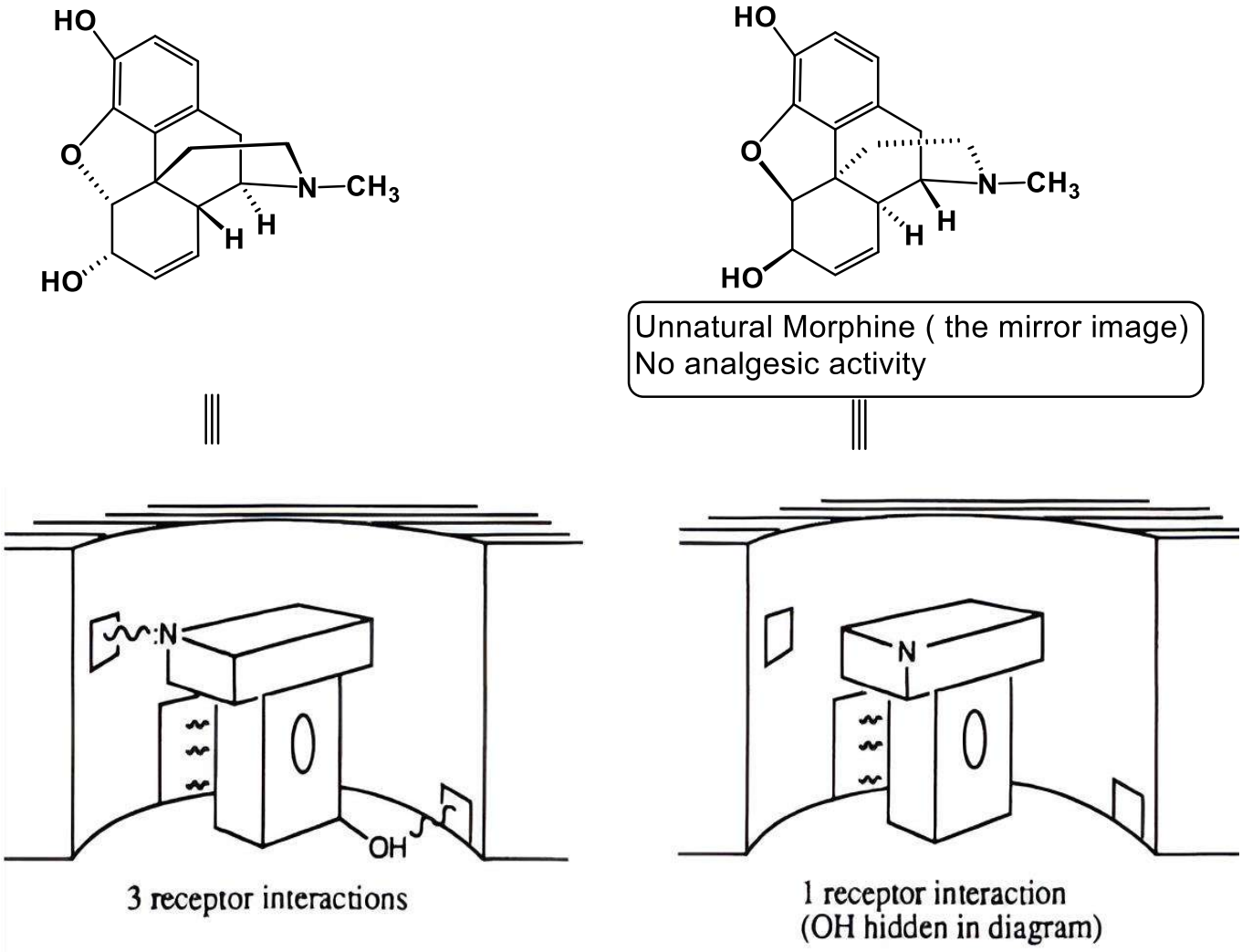


Figure 9.3 Morphine and 'unnatural' morphine.

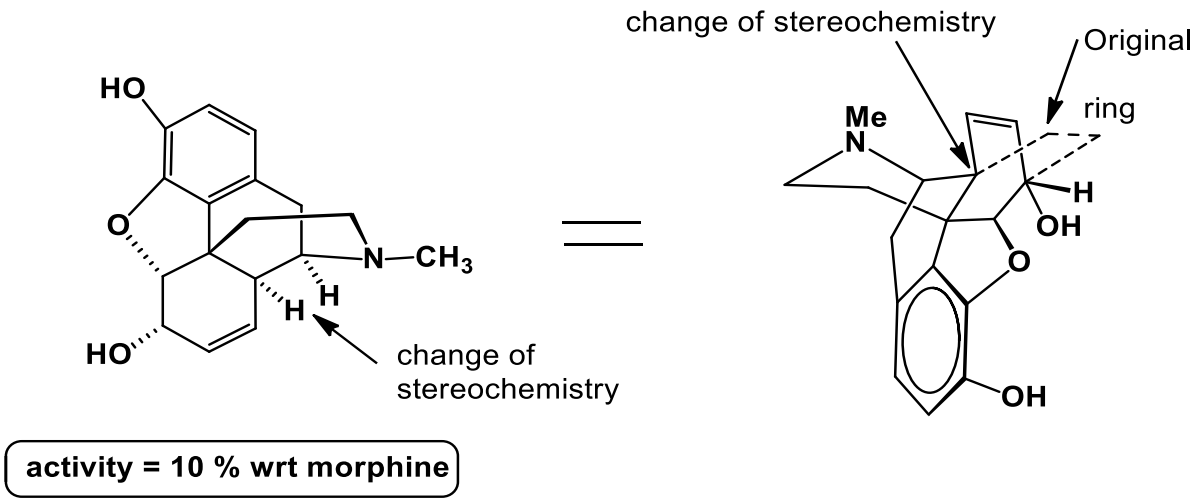


Figure 9.4: Epimerization of a single chiral center.

و يمكن تمثيل المجاميع الوظيفية للمورفين المسؤولة عن النشاط التسكيني في الشكل 9.5:

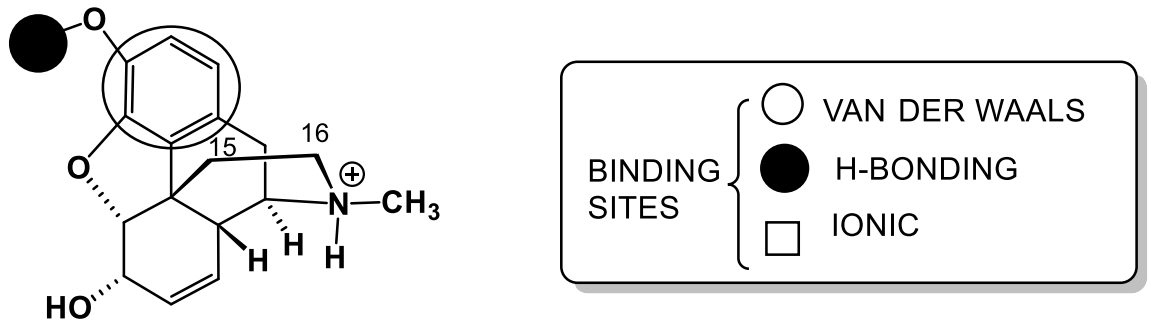


Figure 9.5: Important functional groups for analgesic activity in morphine.

• تطوير نظائر المورفين Development of morphine analogues

هنالك العديد من الاستراتيجيات المستخدمة في التطوير الدوائي، لكن في التطوير الدوائي لنظائر المورفين يجب ان نأخذ في الاعتبار اهم الاستراتيجيات، مثل تغيير المستبدلات و توسيع الدواء و تبسيط و تجميد التركيب.

(1) تغيير المستبدلات Variation of substituents

ادخال مجاميع ألكيل على مجموعة الـ OH الفينولية تؤدي الى تكون مركبات غير نشطه أو ضعيفة النشاط. فقد لاحظنا سابقا أن مجموعة الـ OH الفينولية يجب أن تكون حرة من أجل اظهار النشاط.
و ازالة مجموعة الميثيل-N لإعطاء النورمورفين (normorphine) يسمح ببناء سلاسل الألكيل على المركز الاساسي للجزيء و الذي سيتم تناوله لاحقا في استراتيجية توسيع الدواء.

(2) توسيع الدواء Drug extension

توسيع الدواء هي استراتيجية يتم من خلالها زيادة اتساع جزيء الدواء و ذلك بإدخال مجاميع ارتباط اضافية. و السبب في اجراء توسيع للدواء هو من اجل استكشاف مواقع ارتباط اخرى قد تكون موجودة على سطح المستقبل و التي قد تحسن من ارتباط الدواء بالمستقبل (شكل 9.6).

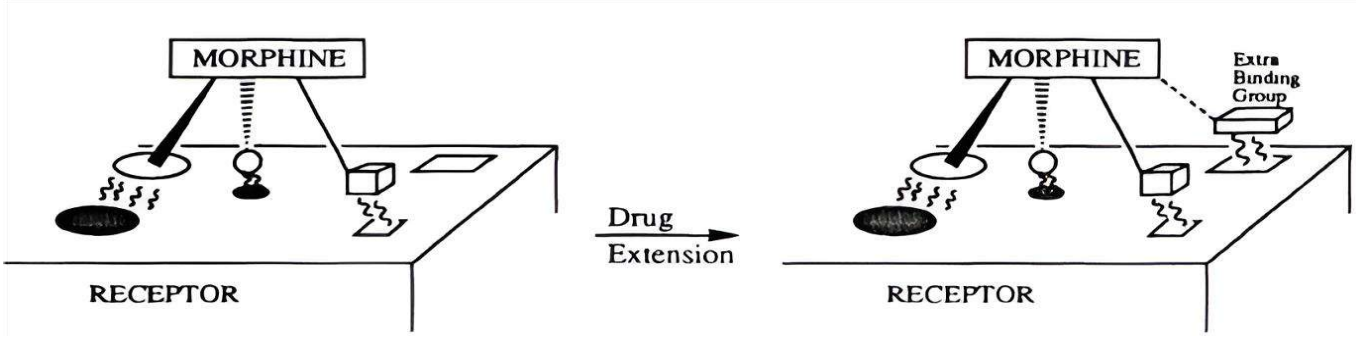
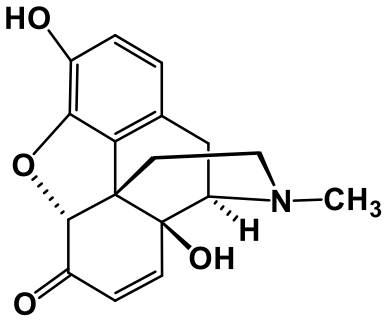


Figure 9.6: Drug extension of morphine.

فهذا افتراض معقول حيث انه من غير المحتمل أن يكون مركب مثل المورفين (ينتج من النبات) مادة اساس تامة الارتباط بمستقبل في دماغ الانسان.
فقد تم تخليق عدد من نظائر المورفين تتصل بها مجاميع وظيفية اضافية و التي اظهرت تحسن في النشاط. و مع ذلك هنالك استثنائيين. ادخال مجموعة الـ OH عند الموقع 14 قد كان ناجحا كما في اللأكسيمورفين (oxymorphine) و الذي اظهر نشاط يفوق المورفين بـ 2.5 مرة.



Oxymorphine (2.5 × activity of morphine).

و هذا قد قاد الى اقتراح امكانية تكون رابطة هيدروجينية مجموعة الـ OH عند الموقع 14 و بقايا حمض أميني مناسب على المستقبل.
الموقع الاسهل لإضافة مستبدلات قد كان ذرة النيتروجين. و هذا يسهل عمله بإزالة مجموعة الميثيل-N من المورفين ليتحول الى النورمورفين، و من ثم ألكلة مجموعة الأمين بهاليد الأكيل، كما هو موضح في الشكل 9.7.

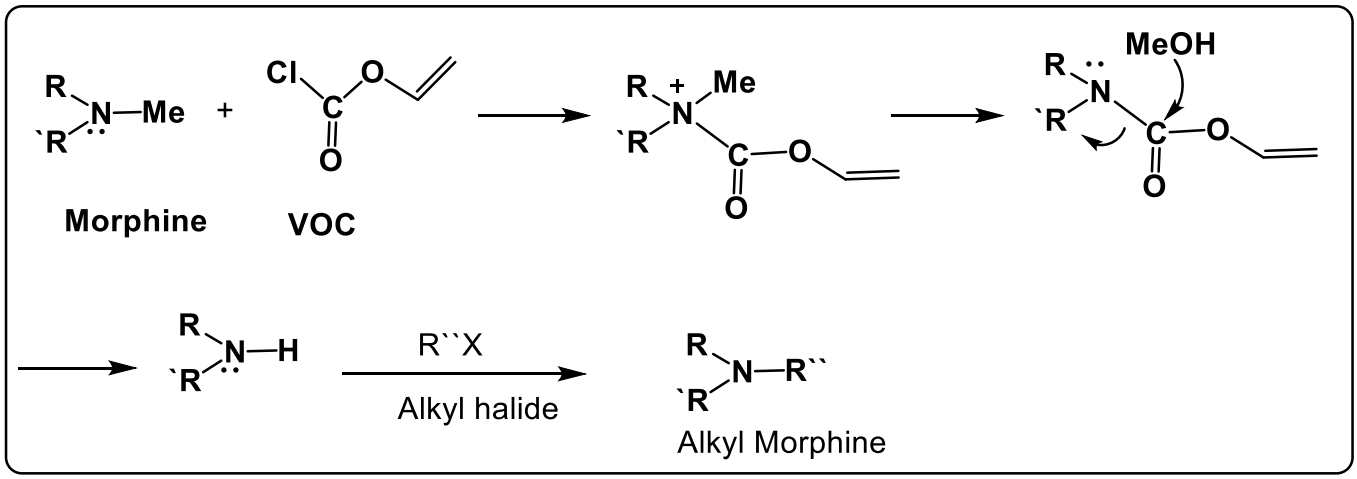


Figure 9.7: Demethylation and alkylation of the basic center.(VOC= vinyloxycarbonyl chloride)

فقد اظهرت نتائج الألكلة ان كلما زادت مجاميع الألكيل في الحجم من الميثيل الى البيوتيل، فان النشاط ينخفض الى الصفر. لكن مع المجاميع الأكبر مثل الأميل و الهكسيل يعاود النشاط قليلا، كما هو موضح في الجدول التالي.

R =	Me Et Pr	Bu	Amyl, Hexyl	CH_2CH_2Ph
	Agonism decreases antagonism increases	zero activity	Agonists	14 x Activity wrt morphine

و المثير في هذه النتائج هو زيادة النشاط 14 مرة مع مجموعة الفينثيل (phenethyl: $-CH_2CH_2-Ph$) و الذي يدل بشكل قاطع على تكون قوى ربط هيدروفوبية بين مركز هيدروفوبي موجود على المستقبل و الحلقة الأروماتية لهذه المجموعة المتصلة بالدواء (شكل 9.8).

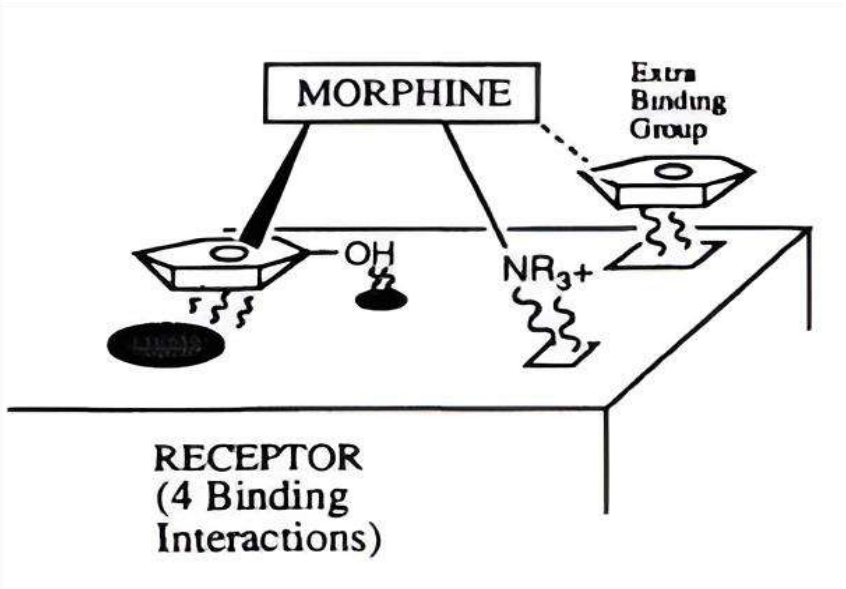
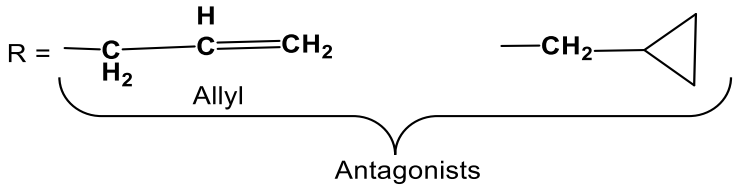


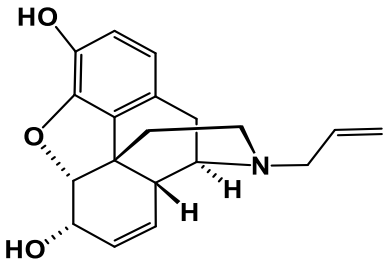
Figure 9.8: Indication of fourth binding site.

و اخيرا يمكن ان نلخص هنا أن حجم و طبيعة المجموعات المستبدلة على ذرة النيتروجين مهمة في اظهار طيف النشاط. كما ان استراتيجية توسيع الدواء يمكن أن تؤدي الى ارتباط افضل اذا نتج عنها قوى ارتباط اضافية.

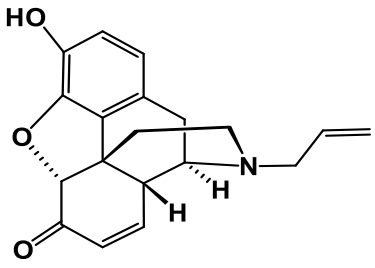
كما يجدر الاشارة الى مجموعة اخرى من النتائج المهمة التي حصل عليها بتغيير المستبدلات على ذرة النيتروجين، و بوجه الخصوص ادخال مجموعتي الأليل و السيكلوبروبيل ميثلين. حيث لم يلاحظ أي زيادة تذكر للنشاط التسكيني بل في الواقع أن النتائج كانت معاكسة تماما. النالوكسون (naloxone)، على سبيل المثال، لا ينتلك نشاط تسكيني على الاطلاق، بينما يعطي النالورفين (nalorphine) نشاط تسكيني ضعيف فقط. و مع ذلك فان الخاصية المهمة لهذه الجزيئات هو انها تعمل كأدوية معارضة للمروفين. فهي ترتبط بالمستقبلات التسكينية دون أن تعمل على فتحها. و عند ارتباط هذه الجزيئات بالمستقبلات، فانها تحجب جزيء المورفين من الارتباط. و نتيجة لذلك لن يكون بقدرة المورفين أن يلعب دور الدواء المسكن. السؤال الذي يجب طرحه هنا، هو لماذا يمكن اعتبار السلوك المعارض لهذه الجزيئات ميزة، طالما وجودها لا يؤدي الى نشاط تسكيني؟

في الواقع يؤدي حجب المورفين عن مستقبلاته الى عدم ظهور الاثار الجانبية له، و بالتالي فان حجب هذه الاثار الجانبية غير الرغوبة للمورفين تجعل الأدوية المعارضة نافعة جدا. على سبيل المثال، توصف جرعة مفرطة من المورفين لضحايا الحوادث. فاذا كانت تلك غير شافية، فان الحالة قد تكون هي الوفاة نتيجة الاختناق. و بوصف النالورفين – الدواء المعارض في هذه الحالة سيعمل على ازاحة المورفين من المستقبل و يرتبط هو بالمستقبل بقوة. و هذا يعمل على ايقاف استمرار مفعول الورفين في الجسم.





NALORPHINE



NALOXONE

و على كل حال، اعطت خصائص النالورفين و بصيص أمل. فالنالورفين دواء معارض قوي و يعمل على حجب المورفين من مستقبلاته بفاعلية ، لذا يجب أن لا تظهر أي نشاط تسكيني. لكن يلاحظ أن هنالك نشاط تسكيني ضعيف جدا و كما يبدو ان هذا النشاط بالرغم من ضعفه يخلوا من الاثار الجانبية غير الرغوبة. فهذه النتيجة كانت أول دليل على امكانية الحصول على مسكنات أمنة و لا تسبب الادمان.

لكن كيف يمكن أن يكون هذا؟ فكيف للمركب ان يكون معارض للمورفين و في نفس الوقت يعمل كدواء ناهض ينتج عنه نشاط تسكيني؟ و اذا كان يعمل دواء ناهض، لماذا يظهر نشاط ضعيف جدا و لماذا يخلوا من الاثار الجانبية؟

في حقيقة الامر انه لا يوجد نوع واحد من المستقبلات التسكينية، لكن من الشائع أن هنالك عدة انواع مختلفة من المستقبلات، كما لاحظنا سابقا في مستقبلات الاسيتيل كولين و التي هي نوعين – مسكارينية و نيكوتينية.

و بنفس الطريقة هنالك على الاقل ثلاثة أنواع من المستقبلات التسكينية و الاختلافات بينها ضفيف جدا بحيث لا يمكن للمورفين التمييز بينها و يعمل على تنشيطها كلها. لكن نظريا يجب أن يكون هنالك امكانية لإيجاد مركبات قد تكون انتقائية لنوع واحد من المستقبلات عن الأنواع الاخرى. لكن هذه ليست الطريقة التي يعمل فيها النالورفين.

النالورفين يرتبط بالثلاثة الانواع من المستقبلات التسكينية و من ثم يحجب المورفين من جميع الانواع الثلاثة من المستقبلات. لكن النالورفين غير قادر على فتح نوعين من هذه المستقبلات، و من ثم يعتبر النالورفين معارض حقيقي (True antagonist) عند هذه المستقبلات, بينما عند المستقل الثالث، يلعب النالورفين دور الناهض الجزئي (Partial agonist)، أي انه يعمل على تنشيط النوع الثالث من المستقبلات و لكن بدرجة ضعيفة. الشكل 9.9 يوضح الفرق بين عمل المورفين (A) و النالورفين (B) على المستقبلات التسكينية.

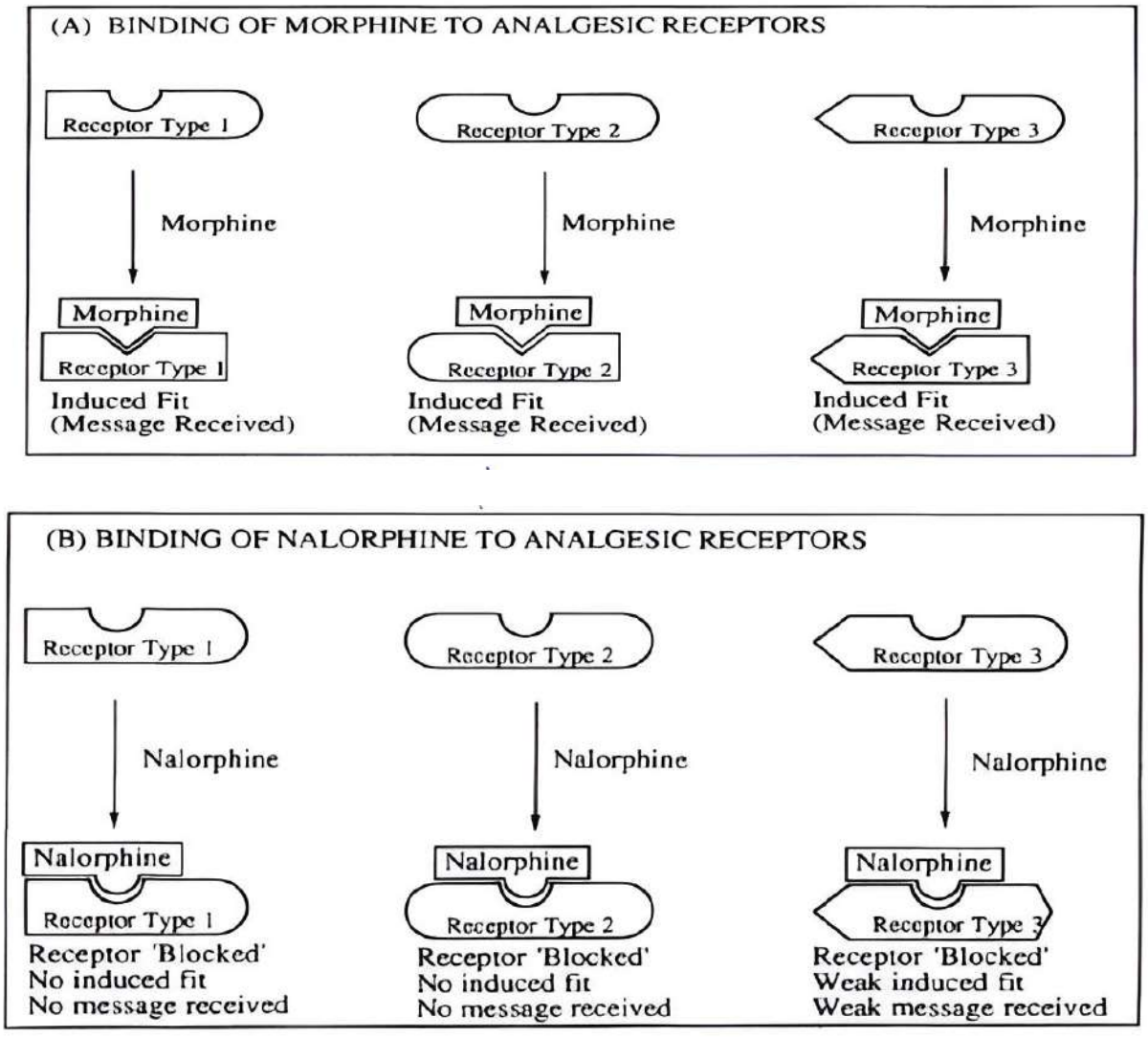
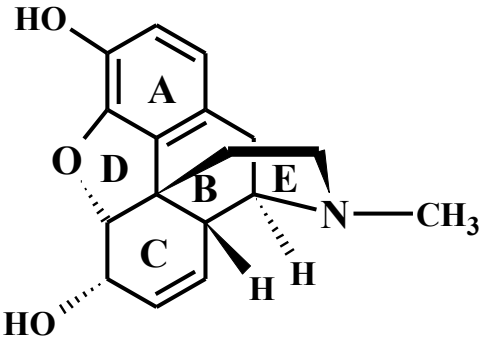


Figure 9.9: Action of morphine and nalorphine at analgesic receptors.

باعتبار المستقبل الثالث، فالمورفين دواء ناهض قوي يرتبط بقوة مع هذا المستقبل و يؤدي الى حدوث تغيير في شكل بروتين المستقبل و بالتالي تفتح القناة الأيونية بالكامل. تتدفق الأيونات من و الى الخلية و التي ينتج عنها تنشيط او تثبيط للأنزيمات. النالوكسون يمثل معارض خالص، حيث يرتبط بهذا المستقبل بقوة ايضا، لكن دون أن يؤدي هذا الارتباط الى حدوث تغيير في شكل بروتين المستقبل، و هذا ما يبقي القناة الايونية مغلقة. النالورفين يرتبط بالمستقبل الثالث و ينتج عن ذلك تغيير ضفيف جدا في التركيب الثلاثي لبروتين المستقبل و الذي يؤدي الى فتح القناة الايونية قليلا فقط (او جزئيا). لذا فهو يعمل كدواء ناهض عند هذا المستقبل، لمنه يلعب ايضا دور الدواء المعارض كونه يحجب المورفين من الارتباط بالمستقبل و بالتالي حجب الفتح الكلي للقناة الأيونية. النتائج التي تم الحصول عليها مع النالورفين أن تنشيط هذا النوع الثالث من المستقبلات يؤدي الى خواص تسكينية دون اثار جانبية غير مرغوبة ناتجة عن النوعيين الاخرين من المستقبلات التسكينية.

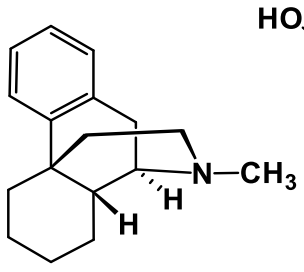
(3) تبسيط او تشريح الدواء Simplification or drug dissection

يجب أن نتسأل اولا هل الهيكل الكربوني الكامل للمورفين مهم للإظهار النشاط. فاذا امكننا تبسيط تركيب الجزيء اكثر، سيكون من السهل تحضيره في المعمل. و هذا بدوره سيتيح للكيميائيين تحضير العديد من النظائر بسهولة و اقل كلفة. فهنالك خمس حلقات مميزة في تركيب المورفين و النظائر التي تم تخليقها كان لمعرفة أي الحلقات يمكن ازالتها.

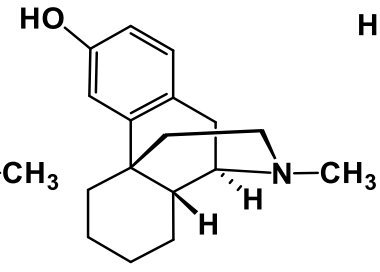


(أ) ازالة الحلقة D (Removing ring D)

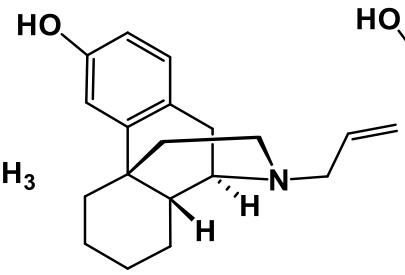
ازالة الحلقة D (الرابطة الجسرية الايثرية) من تركيب المورفين يعطي سلسلة من المركبات تدعى بالمورفينانات (morphinans) و التي تمتلك نشاط تسكيني معتبر. و هذا يدل على أن الرابطة الجسرية الايثرية غير ضرورية للنشاط. التالي أمثلة لبعض أهم المورفينانات:



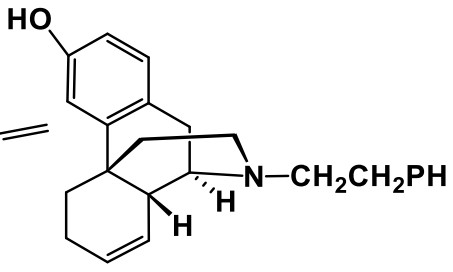
N-METHYL MORPHINAN
(20%activity of morphine)



LEVORPHANOL
(5%more potent than morphine)



LEVALLORPHAN
(antagonist 5% more potent than nalphine)



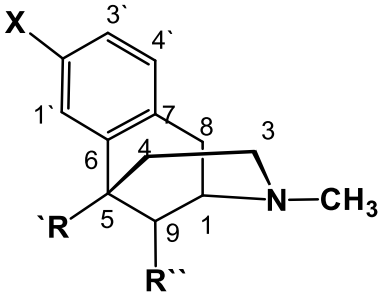
15% more potent morphine

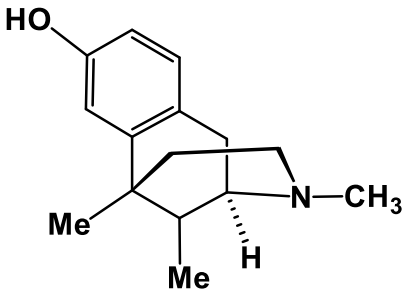
N- ميثيل مورفينان (N-methylmorphinan) هو أول مركب تم اختباره و له نشاط % 20 بالنسبة للمورفين و هذا ليس بعجب، حيث يفتقد لمجموعة الـOH الفينولية. الليفورفانول (Levorphanol) يظهر نشاط خمس مرات اكبر من المورفين و على الرغم من اثاره الجانبية المتزايدة، الا ان له مزايا على المورفين في انه يمكن اخذه عن طريق الفم و له فترة عمر طويلة في الجسم. و هذا بسبب أنه يتم ايض الليفورفانول في الكبد عند نفس المدى للمورفين. و كما يتواقع فان الصورة المراتية الليفورفانول (دكستروفان Dextrophan) لا يظهر نشاط تسكيني يذكر.
فنفس استراتيجية التوسيع الدوائي التي سبق وصفها في تراكيب المورفين قد جربت ايضا على المورفينانات و بنفس النتائج. على سبيل المثال، اضافة مجموعة أليل (allyl group) على ذرة النيتروجين يعطي أدوية معارضة (antagonists). و اضافة مجموعة الفينيثيل يزيد من النشاط بشكل كبير. و كذلك ادخال مجموعة OH عند الموضع 14 يعزز من النشاط.

و يمكن أن نستنتج ما يلي:
- **المورفينانات اكثر فاعلية و اطول فترة عمر من نظائر المورفين المقابلة، لكنها ايضا اكثر سمية و اكثر اعتمادية.**
- **التحويرات التي اجريت على المورفين ، عند اجراءها على المورفينانات أدت الى نفس النتائج البيولوجية. و هذا يعني بأن كلا النوعين يتداخلان مع نفس المستقبلات و بنفس الطريقة.**
- **من السهل تخليق المورفينانات كون لها تراكيب ابسط من المورفين.**

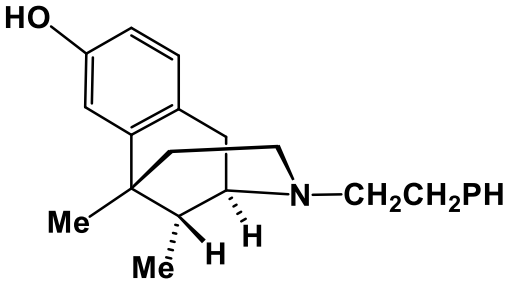
(ب) ازالة الحلقتين C و D (Removing rings C and D)

فتح الحلقتين C و D يعطي مجموعة جديدة من المركبات تدعى البينزومورفانات (benzomorphans) و التي وجد بانها تحرز نشاط تسكيني.





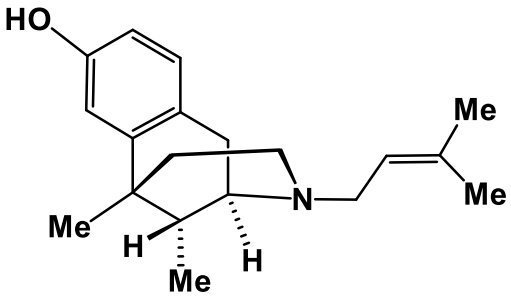
METAZOCENE
(same potency as morphine)



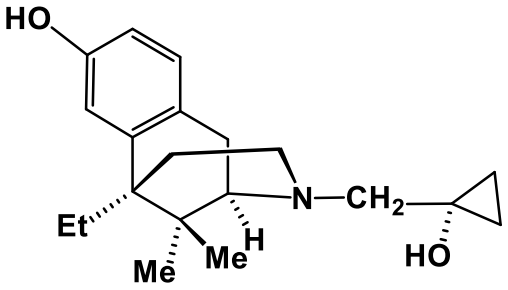
PHENZOCENE
(4x more potency as morphine)

من ابسط هذه التراكيب هو الميتازوسين (metazocine) و الذي له نشاط تسكيني مماثل للبروفين. مجموعتي الميثيل في الميتازوسين تتخذان الوضع سيس (cis) لبعضهما.
اذا اجريت نفس التحويرات على البينزومورفانات كما تم وصفها في المورفين و المورفينانات، ستلاحظ نفس التأثيرات البيولوجية. و هذا يقترح أن البينزومورفانات ترتبط مع نفس المستقبلات كما في نظائر المورفين و المورفينانات. على سبيل المثال، استبدال مجموعة N- ميثيل في الميتازوسين (metazocine) بمجموعة الفينثيل (- phenethyl: CH_2CH_2-Ph) يعطي الفينازوسين (phenazocine) الذي يظهر نشاط اربع مرات اكثر من المورفين و هو أول مركب يعطي مستوى عالي من التسكين من دون أي اثار اعتمادية.

كما قادت المزيد من التحويرات الى البينتازوسين (pentazocine) و الذي اثبت انه مسكن طويل الامد بمخاطر ادمان أقل جدا. المركب الاخر هو البريمازوسين (bremazocine) الذي يظهر نشاط اكبر # مرة من المورفين من دون أي اثار إدمانيه و لا يؤدي الى خفض من التنفس.



PENTAZOCINE
(33 % activity of morphine, short duration, low addiction liability)



BREMAZOCINE

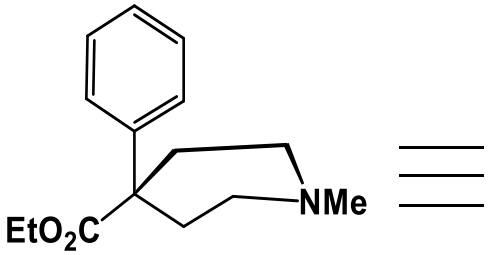
هذه المركبات تعمل بطريقة مماثلة للنالورفين (nalorphine) في كونها تعمل كأدوية معارضة عند أثنين من الثلاثة المستقبلات التسكينية و كأدوية ناهضة عند المستقل الثالث.

و يمكن أن نستنتج هنا ما يلي:

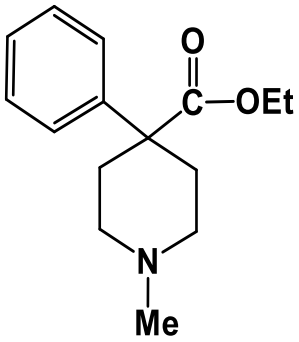
- الحلقتين C و D غير ضرورية للإظهار النشاط التسكيني.
- ليس من الضرورة أن يتواجد الادمان و التسكين معا.
- البينزومورفانات هي مركبات مهمة سريريا بنشاط تسكيني معقول و أقل أثار إدمانيه و أقل سماحية.
- البينزومورفانات تمتلك تراكيب بسيطة يسهل تخليقها.

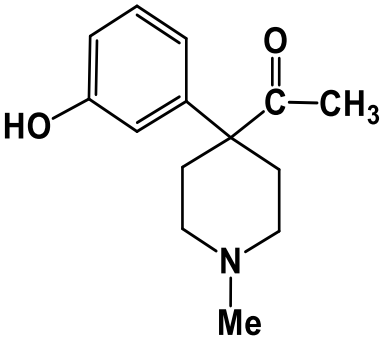
(جـ) ازالة الحلقات B و C و D (Removing rings B, C and D)

ازالة الحلقات B و C و D يعطي سلسلة من المركبات تعرف بـ 4- فينيل بيبريدين. و قد اكتشف نشاطها التسكيني في 1940م بالصدفة اثناء دراسة الخواص المضادة للتشنج (antispasmodic) لبعض نظائر الكوكائين. و لم يحدد ان لهذه المركبات علاقة تركيبية بالمورفين الا بعد ان اظهرت نشاط تسكيني. و يمكن زيادة النشاط ستة مرات بادخال مجموعة فينولية و تغيير الاستر الى كيتون للحصول على الكيتوبيميدون (ketobemidone).



Meperidne (or Pethidine)
20 % activity of morphine

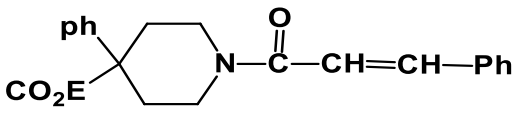




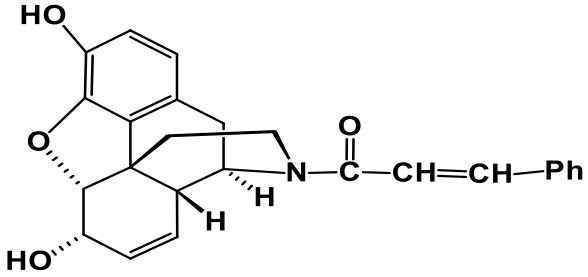
Ketobemidone

الميبيريدين او البيثيدين (meperidine or pethidine) ليس مسكن قوي كالمورفين الى جانب امتلاكه لنفس التأثيرات الجانبية غير المرغوبة. و مع ذلك له مفعول سريع و فترة بقاء اقصر ، لذا قد استخدم في حالات الولادة الصعبة. المفعول السريع و فترة البقاء قصيرة للميبيريدين سوف تقلل من خفض التنفس.

تخلق البيبريدينات بسهولة اكثر من المشتقات السابقة الذكر و قد درست تراكيب كثيرة منها. و مع ذلك هنالك حيرة في ماذا كانت هذه المركبات تعمل على المستقبلات التسكينية كالمورفين. على سبيل المثال، اضافة مجموعة الأيل او السيكلويروبان لا تؤدي الى تكون ادوية مضادة. و استبدال مجموعة الميثيل في البيبريدين بحمض السينامك (cinnamic acid) يزيد من النشاط 30 مرة بينما يؤدي نفس الاستبدال عللى المورفين الر ازالة النشاط.

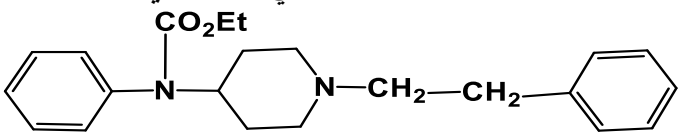


30 x more potent than pethidine



Zero Activity

و احد انجح مشتقات البيبريدين هو الفينتانيل (Fentanyl) و الذي يظهر نشاط يفوق المورفين 100 مرة. يفتقر هذا الدواء للمجموعة الفينولية، لكنه عالي الهيدروفوبية بحيث يمكنه عبور الحاجز الدماغي – الدموي بفاعلية.



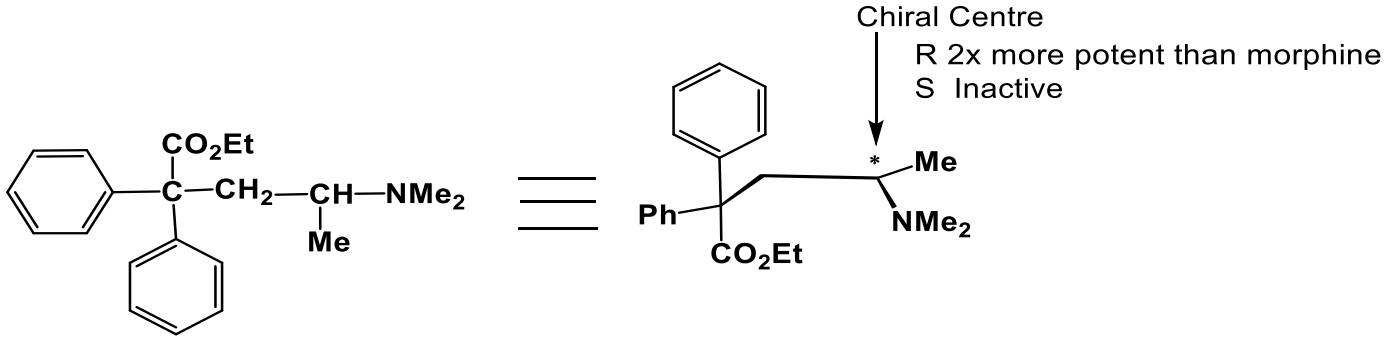
Fentanyl (no 2-C bridge)

و هنا يمكن تلخيص ما يلي:

- الحلقات C و D و B غير ضرورية للإظهار النشاط التسكيني.
- من الاثار الجانبية للبيبريدينات الأدمان و خفض مركز التنفس.
- مسكنات البيبريدينات ذات مفعول اسرع و فترة بقاء اقصر.
- وجود الحلقة الاروماتية و ذرة النتروجين ضرورية في اظهار النشاط ، لكن مجموعة الفينول ليس لها أي أهمية.
- ذرة النتروجين الرباعية في البيبريدينات عادة ضرورية (الفينتانيل استثناء).
- مسكنات البيبريدينات تتداخل مع المستقبلات بطرقة مختلفة عن المجاميع السابقة.

(د) ازالة الحلقات B و C و D و E (Removing rings B, C,D and E)

مسكن الميثادون (methadone) اكتشف في ألمانيا في الحرب العالمية الثانية و قد أثبت بان له فعالية جيد مقارنة بالمورفين. لكن له نفس الاثار الجانبية للمورفين و مع ذلك يعتبر نشط عند تناوله بالفم و يظهر تأثيرات اقل حدة بالنسبة للتقيؤ و الامساك و الخمول و النشوة و الانسحاب .لذا فقد كان يوصف لمدمني المخدرات كبديل للمورفين او الهيروين من أجل افطامهم من هذه المخدرات.

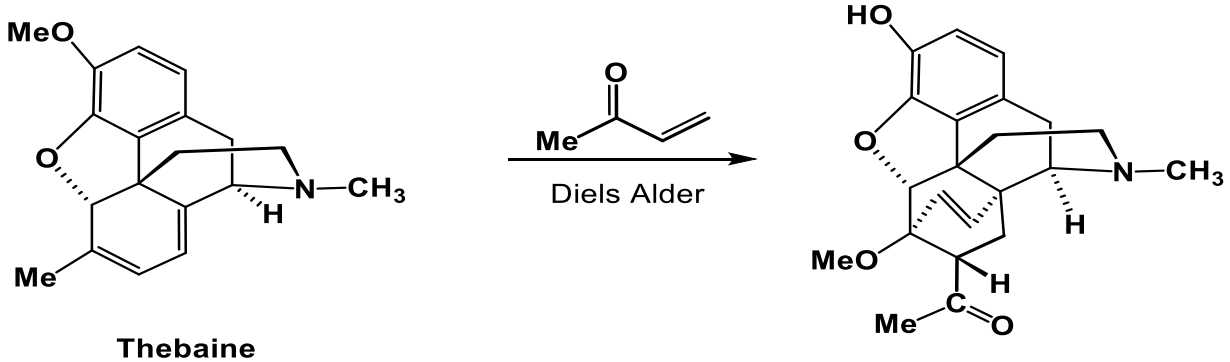


Methadone

للميثادون اينانشيومرين R و S. فالاينانشيومر R يظهر ضعف فعالية المورفين في حين أن الاينانشيومر S غير نشط. و نطرا لان كلا الاينانشيومرين يمتلكان نفس الخواص الفيزيائية و درجة الذوبان في الدهن، فمن المرجح اكثر أن اختلافهما في النشاط يعود الى الاختلاف في نمط الارتباط بالمستقبل.

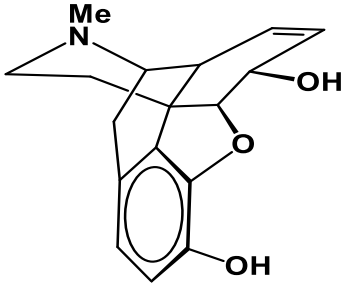
(4) تجميد التركيب Rigidification

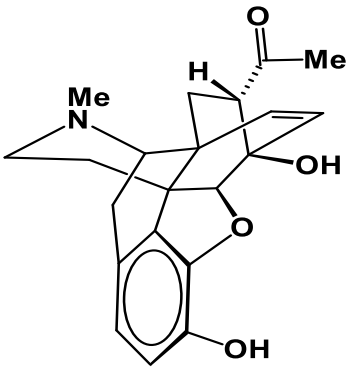
هذه الاستراتيجية المختلفة تهدف الى جعل الجزيء ثابت و معقد و اقل مرونة. و عادة ما تستخدم هذه الاستراتيجية في تقليل الاثار الجانبية للدواء او زيادة النشاط.
و يفترض عادة أن الاثار الجانبية للدواء ناشئة عن ارتباط الدواء بمستقبلات اضافية اخرة فير ذلك المستقبل المستهدف. و من المرجح أن هذا الارتباطات الاضافية ناتجة عن اتخاذ الجزيء اشكال متعددة و مختلفة. فاذا كان من الممكن جعل الجزيء اكثر تعقيدا أو مجمدا بحيث يتخذ شكل هندسي محدد، فان ذلك سوف يمنع حدوث ارتباط للدواء مع أي مستقبلات اضافية و يوجه فقط نحو الارتباط بالمستقبل المستهدف. و هذا بدوره سيؤدي الى ازالة الاثار الجانبية للدواء كالاعتمادية و خفض التنفس، و كذلك زيادة النشاط طالما و قد اتخذ الجزيء الشكل الصحيح و المناسب لارتباطه بالمستقبل.
المثال النموذجي لاستخدام هذه الاستراتيجية في مجال المسكنات يمكن أن يعطى بمجموعة من المركبات المعروفة بالاوربافينات (Oripavines) و التي اظهرت نشاط عالي و ملحوظ. تحضر الاوربافينات من قلويد يدعى الثيبائين (Thebaine) و الذي يمكن استخلاصه من الأفيون مع كل من المورفين و الكوكائين. الثيبائين يمتلك تركيب مشابه ايضا لكل من المورفين و الكوكائين. لكن بخلافهما لا يمتلك الثيبائين نشاط تسكيني. هنالك مجموعة دايين (diene group)- أي رابطتين مزدوجتين متبادلتين موجودة في الحلقة C للثيبائين و عند تفاعلاها مع الميثيل فينيل كيتون، يحدث تفاعل ديلز- ألدر (Diels-Alder reaction) و الذي يكون حلقة اضافية و يزيد من تجميد التركيب.



Formation of oripavines.

و بمقارنة تركيب الأوريبافان الناتج من التفاعل بتركيب المورفين، تظهر الحلقة الاضافية بارزه كعلامة الشارطة تعلو الشكل T للجزيء.





و نظرا لوجود مجموعة الكيتون، يمكن الاستفادة من استراتيجية توسيع الدواء المذكورة سلفا. و ذلك بإضافة مجموعات مختلفة الى مجموعة الكيتون من خلال تفاعل جرينارد (Grignard reaction), كما في الشكل 9.10.

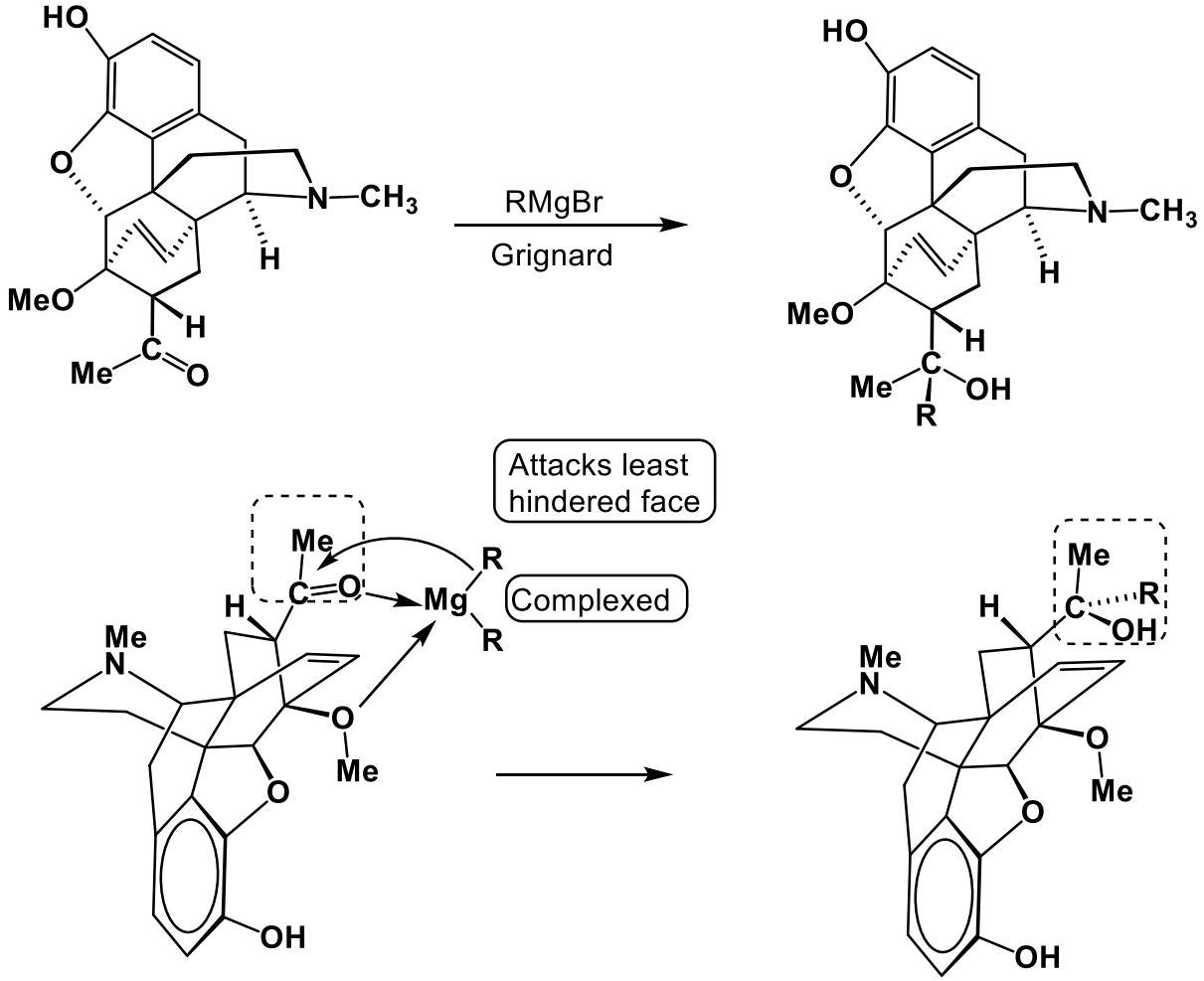
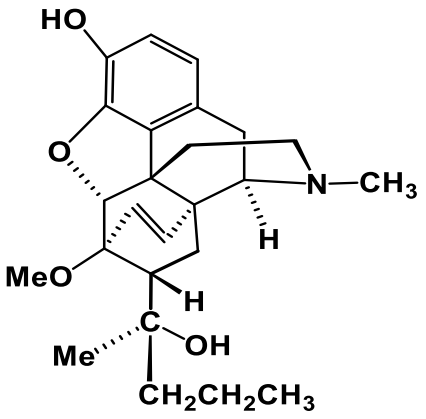


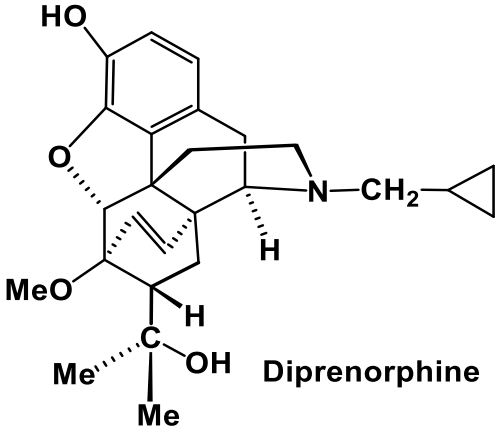
Figure 9.10: Grignard reaction leads to asymmetric center.

و من الجدير بالذكر ان تفاعل جرينارد من التفاعلات المتخصصة فراغيا (Stereospecific)، حيث يكون كاشف جرينارد معقد مع مجوعة 6- ميثوكسي و الكيتون و من ثم يهاجم الكيتون من الجهة الأقل اعاقة فراغية ليعطي مركب لا تماثلي. و بتغيير المجموعات من خلال تفاعل جرينارد، قد امكن الحصول على عدد من المركبات الفعالة، مثل الاتورفين (Etorphine) الذي يظهر نشاط 10000 مرة من المورفين. فهو يمتلك هيدروفوبية عالية تمكنه من عبور الحاجز الدماغي- الدموي 300 مرة اسهل مقارنة بالمورفين. بالإضافة الى انه يميل للارتباط بالمستقبل التسكيني 20 مرة اقوى من المورفين.

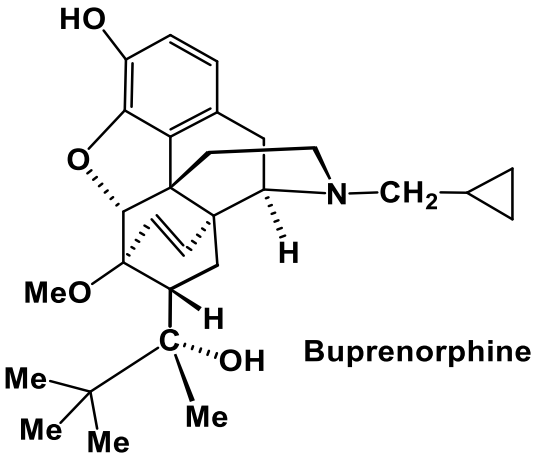


Etorphine

عند جرعات عالية قليلا مما هو مطلوب كمسكن، فان الاتورفين يعمل كمنوم. فهو يمتلك حد مقبول من الأمان و يستخدم لإيقاف حركة الحيوانات الكبيرة كالفيلة. و حيث أن الدواء عالي النشاط، فان جرعات صغيرة فقط منه تكفي لتذاب في حجوم صغيره (حوال 1 مل) و التي يمكن أن توضع على اسهم و تصوب بالقوس على جلد الحيوان.
كما وجد أن اضافة مجموعة هيدروفوبية (R) تغزز من النشاط مما يشير الى وجود مركز ارتباط هيدروفوبي على المستقبل. و أفضل مجموعة هيدروفوبية اعطت افضل ارتباط مع هذا الركز الهيدروفوبي هي مجموعة الفينيثيل (-CH_2CH_2-Ph) و الناتج المحتوي على هذه المجموعة نشط اكتر بكثير من لاتورفين.
و بسبب تراكيبها الجامدة فان هذه المركبات تعتبر انتقائية جدا للمستقبلات التسكينية. لكن لسوء الحظ أن النشاط التسكيني المتزايد يصاحبه ايضا اثار جانبية غير مقبولة. لذا فقد خطط لإدخال مجموعات مثل الأليل و السيكلوبروبيل على ذرة النتروجين من أجل الحصول على أدوية معارضة. فوضع مجموعة السيكلوبروبيل اعطى معارض قوي جدا يدعى الدايبرنورفين (diprenorphine) و الذي يظهر نشاط تعارضي اكبر 100 مرة من النلورفين و يمكن استخدامه كدواء معارض لتأثيرات الاتورفين، فهو لا يمتلك أي نشاط تسكيني.



Diprenorphine



Buprenorphine (1968)

و استبدال مجموعة الميثيل المشتقة من كاشف جرينارد بمجموعة بيوتيل ثالثي (*t*-butyl: $(Me)_3C$-) ينتج البيوبرينورفين (buprenorphine) و الذي يمتلك خواص مماثلة للنالورفين و البنتازوسينٍ من حيث أن له نشاط تسكيني مع مستوي خطورة متدنية للإدمان.

• نظرية المستقبل للمسكنات Receptor theory of analgesics

المعلومات الحالية حول هذا الموضوع هو أن هنالك على الأقل اربع مستقبلات مختلفة يمكن للمورفين ان يرتبط بها. ثلاث نها تعتبر مستقبلات تسكينيةٍ النظرية الاولية على ارتباط المستقبل قد افترضت وجود موقع مستقبل مفرد. لكم هذا لا يتماشى مع الكثير من الطروحات المتقدمة ,لذل فانه من المنظور المعرفي التطرق هنا الى النظرية الاولى- فرضية بيكيت- كاسي.

(1) فرضية بيكيت- كاسي Beckett- Casy hypothesis

هذه النظرية تفترض أن هنالك موقع مستقبل جامد منفرد و أن المورفين و نظائره ترتبط بهذا الموقع بطريقة مماثلة لطريقة القفل و المفتاح (الشكل 9.11).

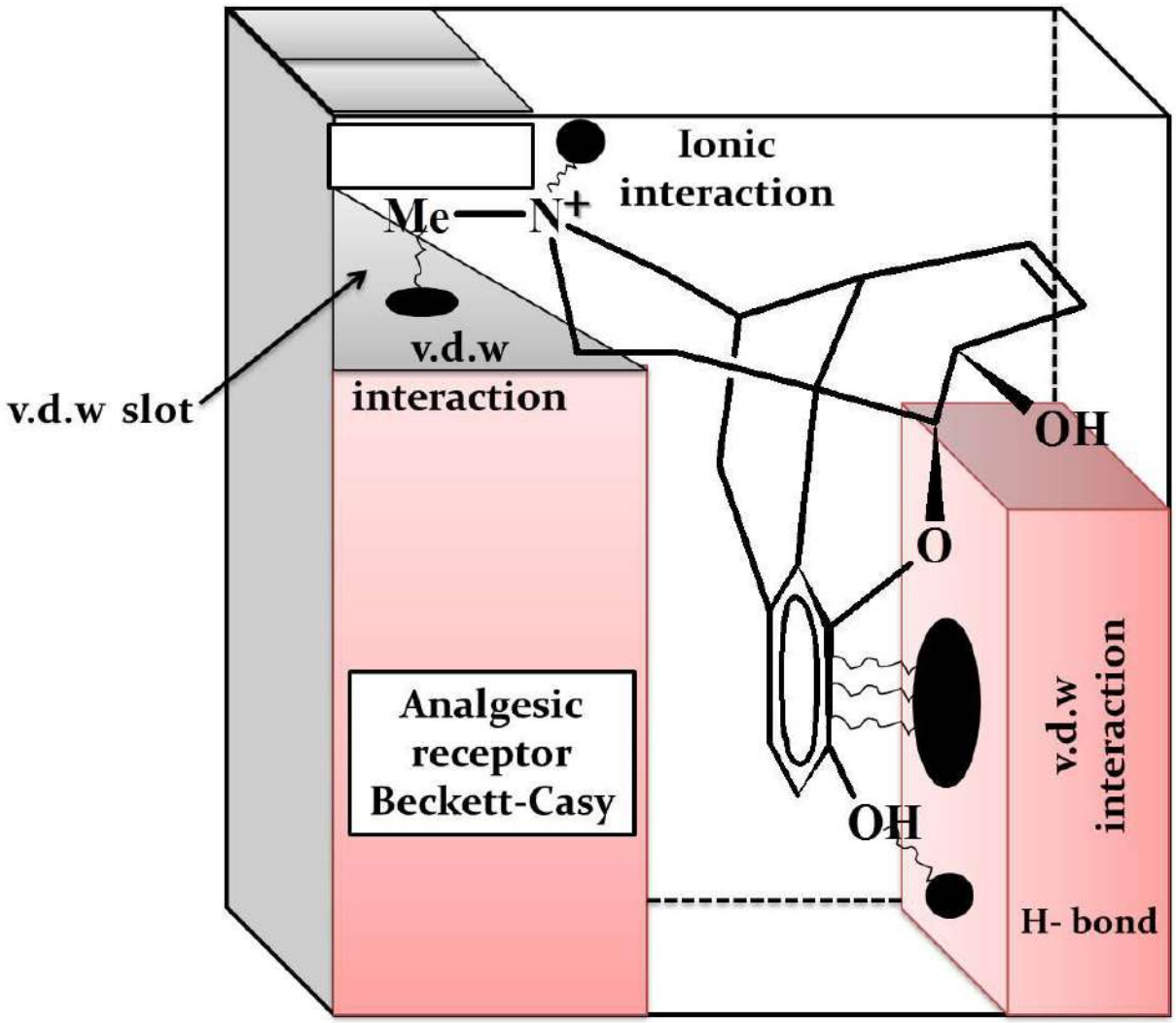


Figure 9.11: Beckett- Casy hypothesis.

و تبعا للنتائج السابقة، قد تم اقتراح الخصائص التالية لضرورة ارتباط المسكن بالمستقبل:

(أ) يجب ان يتواجد مركز قاعدي (ذرة نيتروجين) التي يمكن أن يتأين عند الـpH الفسيولوجي لتكون مجموعة موجبة الشحنة. من ثم تشكل هذه المجموعة رابطة أيونية مع مجموعة سالبة الشحنة موجودة في المستقبل. و لكي يتحقق ذلك يجب ان يمتلك المسكن pK_a=7.8-8.9 بحيث تتوفر فرصة متساوية يكون عندا الأمين في صورة متأينة و فير متأينة عند الـpH الفسيولوجي. فهذا ضروري نظرا لان على المسكن عبور الحاجز الدماغي – الدموي اولا كقاعدة حرة (غير متأين) و بعد ان يعبر يجب ان يتأين حتى يتمكن من الارتباط بالمستقبل. فقيمة الـpK_a المقترحة هنا تتماشى مع جميع المسكنات المستخدمة.

(ب) يجب أم تتخذ الحلقة الاروماتية في المورفين التوجيه الصحيح بالنسبة لذرة النتروجين للسماح بتكوين قوى هيدروفوبية مع المركز الهيدروفوبي على المستقبل.

(جـ) من الممكن ان تشكل المجموعة الفينولية رابطة هيدروجينية مع المستقبل.

(د) يجب أن يكون هنالك تجويف بحيز كبير بقدر كافي لشغل مجموعة الايثيلين الجسرية الواقعة بين ذرتي الكربون 15 و 16.

هذه كانت أول نظرية مقترحة و متماشية مع معظم النتائج. لا يوجد شك بأن الحلقة الاروماتية و الفينول و النتروجين جميعها ضروري، لكن الشك في أهمية مجموعة الايثيلين الجسرية فهنالك العديد من المسكنات لا تحتوي على هذه المجموعة (مثل،الفينالين).

ايضا فشلت النظرية في أن تتضمن وجود موقع الارتباط الاضافي الذي تم اكتشافه من خلال استراتيجية توسيع الدواء. و هذه الحقيقة يمكن أن يعاد تضمينها بسهولة في النظرية، لكن هنالك مشاكل اخرى قد سبق نقاشها. على سبيل المثال، النتائج المختلفة التي تم الحصول عليها للميبريدين (meperidine) مقارنة بالمورفين عند استبدال مجموعة الأليل على ذرة النتروجين. و الشكلة الاخرى التي سبق ذكرها مؤخرا و التي يظهر فيها نظير البيثيدين (pethidine analogue) المحتوي على بقايا حمض السيماميك نشاط تسكيني اكبر 20 مرة من البيثيدين نفسه، بينما يؤدي وضع نفس هذه المجموعة على المورفين الى ازالة النشاط كليا. فمثل هذه النتائج توصي بقوة هذه النظرية غير قابلة للتطبيق.

(2) المستقبلات التسكينية المتعددة Multiple analgesic receptors

النظرية السابقة حاولت ان تفسر الدور التسكيني اعتمادا مستقبل تسميني مفرد. و من العروف الأن أن هنالك اعداد مختلفة من المستقبلات التسكينية و التي ترتبط بأنواع مختلفة من الاثار الجانبية. و من المفروف أيضا ان العديد المسكنات تظهر أفضلية لبعض المستقبلات عن البعض الاخر. و هذا بدوره يساعد في تفسير المشاكل المغايرة الناتجة من فرضية بيكيت- كاسي.
و ما يجدر الاشارة اليه هنا أن النقاط الرئيسية للنظرية السابقة لازالت تتطبق مع كل من المستقبلات التي سيتم تناولها هنا. فمجاميع الارتباط الهامة لكل مستقبل هي الفينول و الحلقة الاروماتية و ذرة النيتروجين المتأينة. لكن هنالك بعض الاختلافات الضفيفة لين هذه المستقبلات فيما يخص بعض التفاصيل الجزيئية الدقيقة التي تميز هذه المستقبلات. و نتيجة لذلك، نجد بعض المسكنات تظهر أفضلية لاحد المستقبلات عن الأخر أو ترتبط معها بطرق مختلفة. هنالك ثلاثة من المستقبلات التسكينية التي يمكن لجزيء المورفين نفسه ان يرتبط بها و يقوم بفتحها. هذه المستقبلات قد علمت بالأحرف الاغريقية كالتالي:

(أ) المستقبل ميو (μ) The mu receptor (μ)

يرتبط المورفين بقوة بهذا المستقبل و ينتج عن ذلك اظهار خواص تسكينية. كما يؤدي الارتباط هذا الر أثار جانبية غير مرغوب بها، مثل خفض التنفس و النشوة و الادمان. يمكننا الان ان نرى لماذا يعد من الصعب جدا ازالة الاثار الجانبية للمورفين و نظائره، نظرا لان المستقبل الذي يرتبط به المورفين بقوة اكبر هو من يساهم ايضا في اظهار مثل هذه الاثار الجانبية فير المرغوبة.

(ب) المستقبل كابا (κ) The kappa receptor (κ)

و هذا مستقبل تسكيني مختلف يمكن للمورفين أن يرتبط فيه و ينشطه، لكن قوة الارتباط به اقل من المستقبل (μ). الاستجابة البيولوجية لاها الارتباط هو خواص تسكينية مع تنويم و لكن من غير اثار جانبية خطرة. هو هذا المستقبل المأمول من خلاله التوصل الى مسكنات عند اقصى مستويات الأمن.
ألان يمكن تفسير النتائج التي تم الحصول عليها مؤخرا من النالورفين و البنتازوسين و البيوبرينورفين:
النالورفين يعمل كدواء معارض على المستقبل (μ)، لذا فانه يعمل على حجب المورفين من هذا المستقبل. و مع ذلك يعمل ايضا كدواء ناهض ضعيف على المستقبل كابا (κ)- كما يفعل المورفين. لذا فان التاثير التسكيني الملحوظ للنالورفين يعزى للتنشيط الجزئي للمستقبل كابا (κ). و لسوء الحظ أن من الاثار الجانبية للنالورفين هو الهلوسة (Hallucinogenic) و الذي ينجم عن ارتباط النالورفين ايضا بمستقبل لا تسكيني مختلف كليا موجود في الدماغ يدعى بالمستقبل (σ)، حيث يلعب عنده دور الدواء الناهض.
البنتازوسين يرتبط بالمستقبلين (κ) و (μ) بنفس الطريقة، لكنه قادر على فتح المستقبل (κ) اقوى اكثر من المستقبل (μ). ايضا يلقى صعوبة في انه يعمل على فتح المستقبل (σ).
البيوبرينورفين مختلف قليلا، فهو يرتبط بقوة بالمستقبلات الثلاثة. حيث يعمل كمعارض عند المستقبلين (κ) و (Δ) و كناهض جزئي عند المستقبل (μ) لإظهار تأثيره التسكيني. و هذا يقترح ان للبيوبرينورفين نفس الاثار الجانبية للمورفين.

(جـ) المستقبل دلتا (Δ) The delta receptor (Δ)

هذا المستقبل هو الذي ترتبط به مسكنات الألم الطبيعية في الدماغ (كالأينكفالينات Enkephalines). كما أن المورفين يمكن ان يرتبط بهذا المستقبل بقوة اكبر.

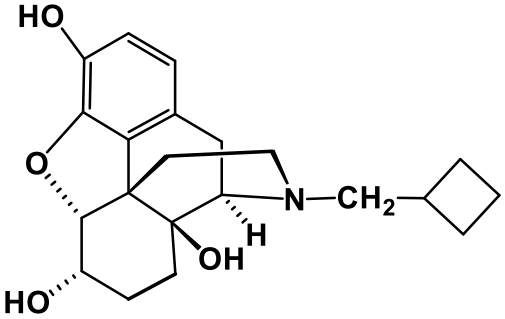
الجدول 12.1 يظهر النشاط النسبي لبعض المركبات المسكنة مقابل المستقبلات الثلاثة. علامة (+) تشير الى المركب الذي يعمل كناهض و علامة (-) تشير الى المركب الذي يعمل كمعارض و الصفر الى المركبات التي ليس لها نشاط او نشاط ضئيل جدا.

Table 9.1: Relative activities of some analgesics.

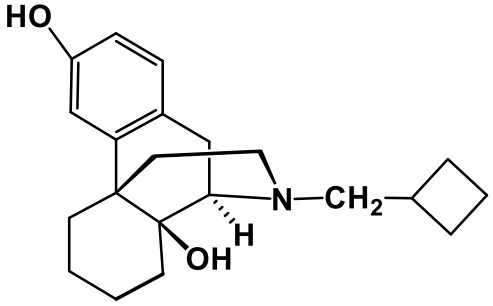
		Morphine	Nalorphine	Pentazocine	Enkephalins	Pethidine	Naloxone
Mu	analgesia	+++	-	-	+	+++	- - -
	Respiratory depression euphoria addiction						
kappa	analgesia sedation	+	+	+	+	+	-
sigma	psychotomimetic	0	+	+	0	0	0
Delta	analgesia	++	-	-	+++	+	-

+ Compound acting as agonists; - as antagonists ; 0 no activity or minor activity

لا توجد ابحاث الى الان بحث عن تراكيب أفيونية نشطة عن طريق الفم يمكن أن تعمل كمعارضات عند المستقبل (μ)، و ناهضات عند المستقبل (κ) و التي لا تظهر نشاط عند المستقبل (σ). بعض فليل من المركبات قد اظهرت بعض النجاح كالمركبين التاليين. ومع ذلك لا توال تعاني من اثار جانبية معينة او تفتقد للنشاط الفموي المطلوب.



Nalbuphine
(same activity as morphine)
low addiction Liability
No psychotomimetic activity
Not orally active



Butorphanol
(Not orally active)

• ميكانيكية عمل المستقبلات Receptor Mechanisms

عموما تقع جميع المستقبلات في الجسم على اسطح الخلايا و تعمل كمراكز اتصال للرسائل المختلفة التي تنقل من أحد اجزاء الجسم الى اخر. قد ترسل الرسالة من خلال الخلايا العصبية أو الهرمونات. لمن في نهاية الامر يجب أن تحمل الرسالة من خلية الى اخر بواسطة الرسول الكيميائي. هذا الرسول الكيميائي يجب عليه أم يدخل في تجويف المستقبل الذي يكون في انتظار قدومه. و عند حدوث ذلك، فان الرسول الكيميائي يجبر المستقل على تغيير شكله. هذا التغيير في شكل جزيء المستقبل قد يجبر بروتين مجاور ما أو ربما قناة أيونية, مما ينتج عن ذلك اختلاف في تدفق الايونات الى داخل و خارج الخلية. مثل هذه التأثيرات سوف تؤدي في النهاية الى استجابة بيولوجية اعتمادا على نوع الخلايا المتأثرة. و هنا يمكن أن نتناول ميكانيكية عمل المستقبلات التسكينية بتفصيل اكثر قليلا:

(أ) المستقبل ميو (μ) The mu receptor (μ)

الشكل 9.12 يوضح ارتباط جزيء المورفين بالمستقبل ميو (μ) و الذي يحثه لإحداث تغيير في شكل بروتين المستقبل.

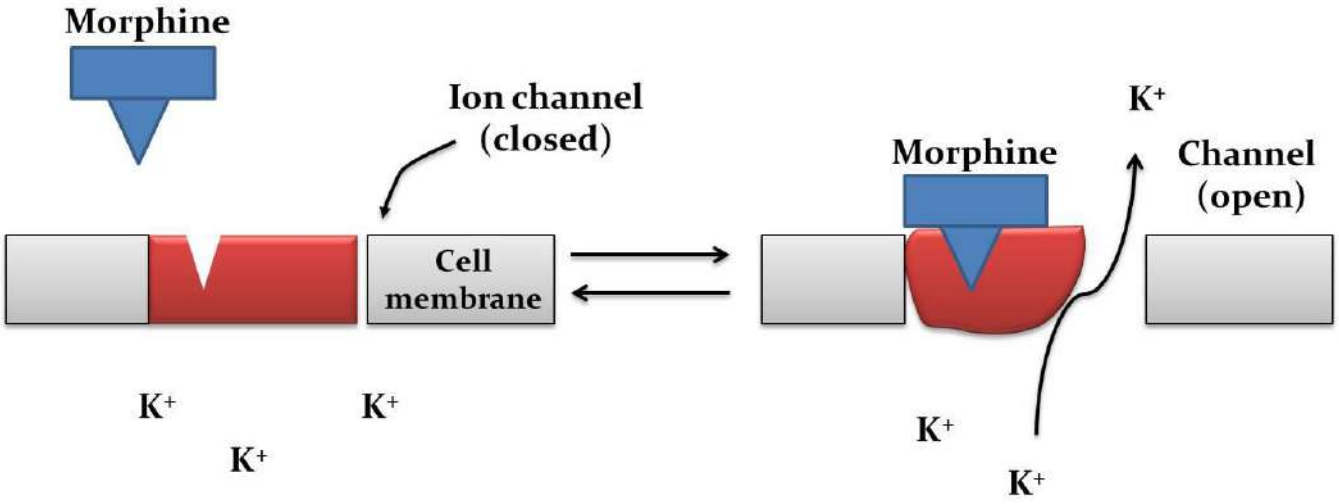


Figure 9.12: Morphine binding to μ receptor.

هذا التغيير في شكل المستقبل يؤدي الى فتح بوابة القناة الأيونية في الغشاء الخلوي، و نتيجة لذلك يمكن لأيونات البوتاسيوم (K^+) ان تتدفق الى خارج الخلية. هذا التدفق يؤدي الى استقطاب مفرط للجهد الغشائي و يجعل من الصعب جدا الوصول الى الجهد الفعال (active potential). أذا يقل تردد اثارة الجهد النشط و الذي بدوره يقلل من تهيج العصبون (neurone). هذه الزيادة في نفاذية الغشاء لأيونات (K^+) لها تأثير غير مباشر، حيث أنه يقلل ايضا من تدفق أيونات الكالسيوم (Ca^{2+}) الى نهاية العصب و الذي يؤدي الى خفض تحرر الناقل العصبي. لذا فان كلا التأثيرين سيغلقان العصب و يحجبان رسالة الألم. لكن هذا المستقبل مرتبط أيضا بالأثار الجانبية الخطرة للمسكنات التخديرية. و لا وال هنالك بحث متواصل لإثبات ما اذا كان هنالك نوعين مختلفين قليلا من مستقبلات (μ)، بحيث يكون احدهم بشكل كلي مرتبط في إظهار التأثير التسكيني و الاخر مسؤول عن الاثار الجانبية.

(ب) المستقبل كابا (κ) The kappa receptor (κ)

و هذا مستقبل مرتبط مباشرة بقناة الكالسيوم (Ca^{2+})، كما هو موضح في الشكل 9.13. عند ارتباط الدواء الناهض بالمستقبل (κ)، فان المستقبل يغير من شكله و بذلك تغلق قناة الكالسيوم (و التي كانت سابقا مفتوحة طبيعيا في حالة اثارة العصب و تمريره لإشارة الألم).

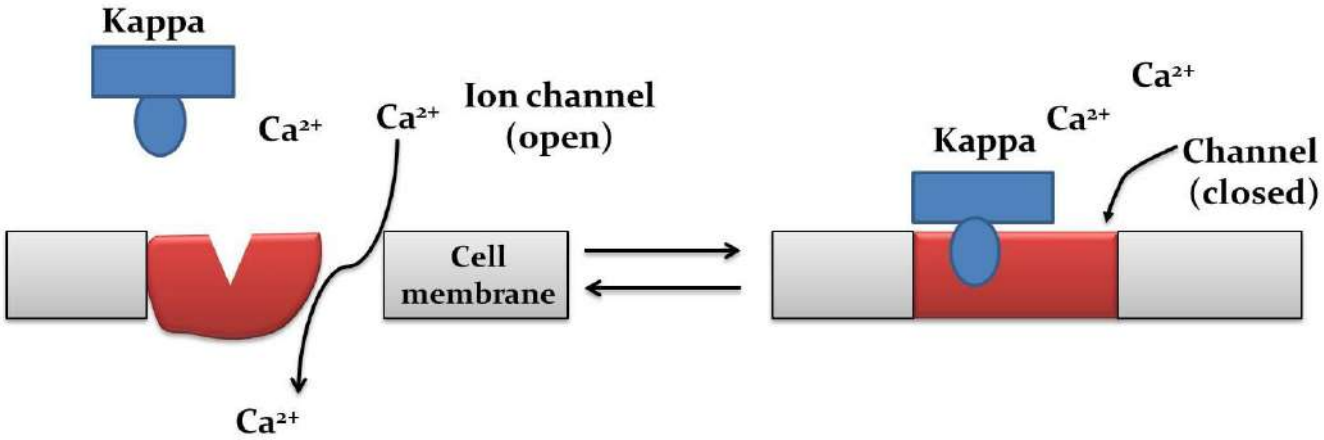


Figure 9.13: The association of the κ receptor and calcium channels.

و حيث أن ايونات الكالسيوم (Ca^{2+}) لازمة لإنتاج الناقلات العصبية، فان غلق قناة الكالسيوم سيؤدي الى قطع الاشارة العصبية، و من ثم لن يصبح العصب قادر على تمرير رسالة الألم.
فالعصاب التي تتأثر بميكانيكية (κ) هي تلك الاعصاب المتصلة بالألم المستحث بالمحفزات اللا حرارية (Non- thermal stimuli). و هذه ليست الحالة كما في المستقبل (μ)، حيث تثبط جميع رسائل الألم. و هذا يقترح أن هنالك توزيع مختلف لمستقبلات (κ) عن مستقبل (μ).

(جـ) المستقبل دلتا (Δ) The delta receptor (Δ)

كما في مستقبلات (μ)، فان الاعصاب المحتوية على مستقبلات (Δ) لا تميز بين المصادر الاخرى للألم. في هذه الحالة لا توجد قنوات ايونية (شكل 9.14). فالجزيء يرتبط ببروتين المستقبل (Δ) اولا، و بطريقة ما تنتقل الرسالة عبر الغشاء الخلية الى بروتين ثاني مرتبط بالغشاء.

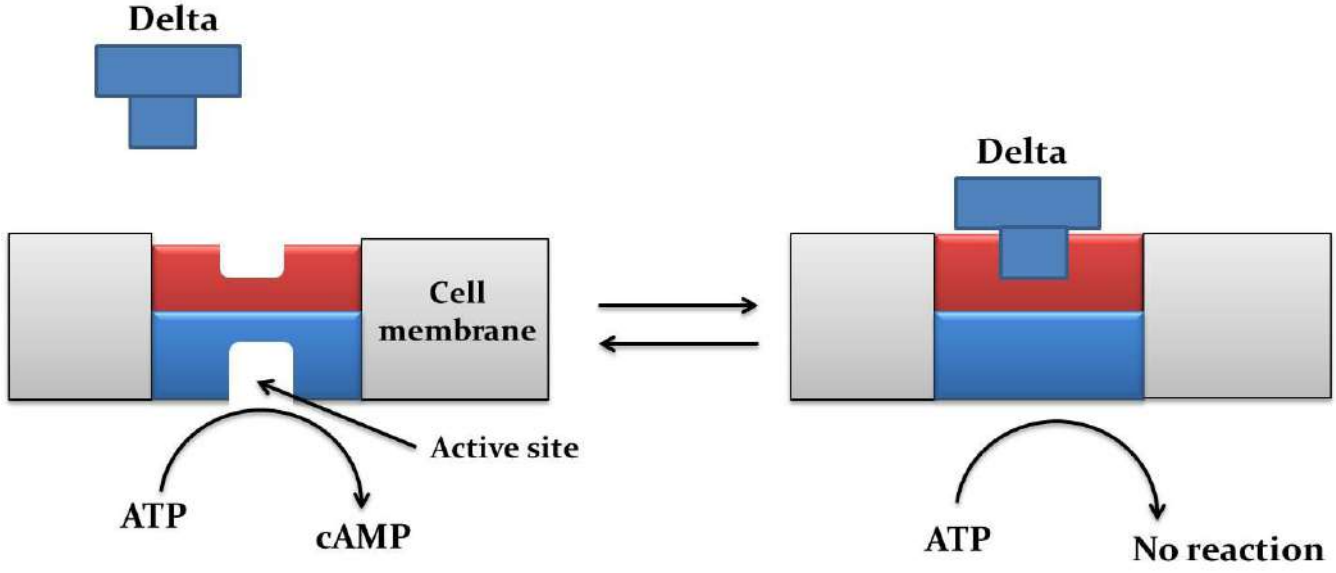
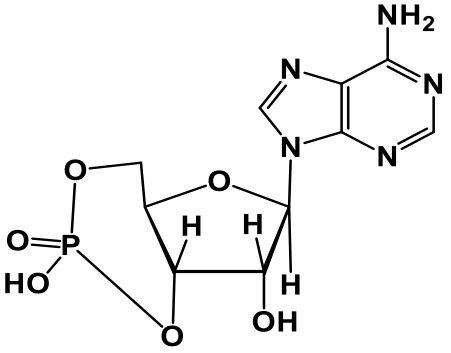


Figure 9.14: The delta receptor.

يعمل هذا البروتين الغشائي الثاني كأنزيم السيلكيز (cyclase) الذي يكون المركب الطاقي الحلقي الـcAMP الموضح تركيبه أدناه:

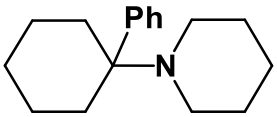


Cyclic adenosine monophosphate (cAMP)

في الوضع الطبيعي عندما يستلم العصب رسالة الألم، يكون الموقع النشط للأنزيم الغشائي السيكليز مفتوحا بحيث يحول المركب الغني بالطاقة الـ ATP الى المركب الطاقي الحلقي الاقل بالطاقة الـcAMP. يلعب المركب الناتج الـcAMP دور الرسول الكيميائي الثانوي الذي يعمل على امرار رسالة الألم. لكن عندما ينشط المستقبل (Δ) فانه يغير من شكله ، و ينتج عن لك تغير في شكل انزيم السيكليز، و من ثم غلق الموقع النشط له. هذا بدوره يعمل على تثبيط تكون الـcAMP و بالتالي ايقاف مرور رسالة الألم.

(د) المستقبل سيجما (σ) The sigma receptor (σ)

المستقبل سيجما (σ) ليس من المستقبلات التسكيمية، لكن لوحظ أن يمكن تنشيطه ببعض الجزيئات الافيونية، مثل النلورفرين. و عند تنشيط هذا المستقبل تنتج تأثيرات هلوسة. و قد يكون المستقبل (σ) هو المسؤول عن تاثيرات الهلوسة و المحاكاة الذهنية (hallucinogenic & psychotomimetic) للفينسيكليدين (Phencyclidine: PCP) أو ما يعرف بغبار الملاك (Angel dust).



Phencyclidine (PCP) or "angel dust"

• الأدوية الناهضة و المضادة Agonists and antagonists

بالعودة الى الموضوع الهام المتصل بخواص المناهضة و التعارض لنظائر المورفين. لماذا تغيير تركيبي صغير مثل استبدال مجموعة الميثيل على ذرة النيتروجين بمجموعة أليل يؤدي الى تغيير في النشاط البيولوجي بحيث يتحول المركب من دواء ناهض الى معارض؟ و لماذا يعمل جزيء، مثل النالورفين كدواء ناهض على أحد المستقبلات التسكينية و كدواء معارض عند مستقبل أخر؟

بأخذ في الاعتبار نظرية واحدة في لتفسير حدوث مثل هذه الاختلافات، لكن مع العلم أن هنالك نظريات اخرى بديلة. في هذه النظرية الخاصة يقترح وجود موقعين ارتباط هيدروفوبيين على المستقبل التسكيني, و أن تركيب الجزيء سيعمل كناهض او معارض اعتمادا على أي من هذين الموقعين الإضافيين سوف يستخدم. بمعنى أخر أن أحد موقعين الرتباط هيدروفوبيين يمثل موقع ارتباط للناهض، بينا الموقع الأخر لارتباط المعارض.

اقترح هذا النموذج من قبل سيندر (Synder) و العاملين معه، كما هو ممثل في الاشكال من 9.15 الى 9.17 و الذي يظهر فيه موقع ارتباط الناهض مبتعدا كثيرا عن ذرة النيتروجين و يتخذ وضع محوري (axial)، بينما موقع ارتباط المعارض قريبا و يتخذ وضع استوائي (equatorial).

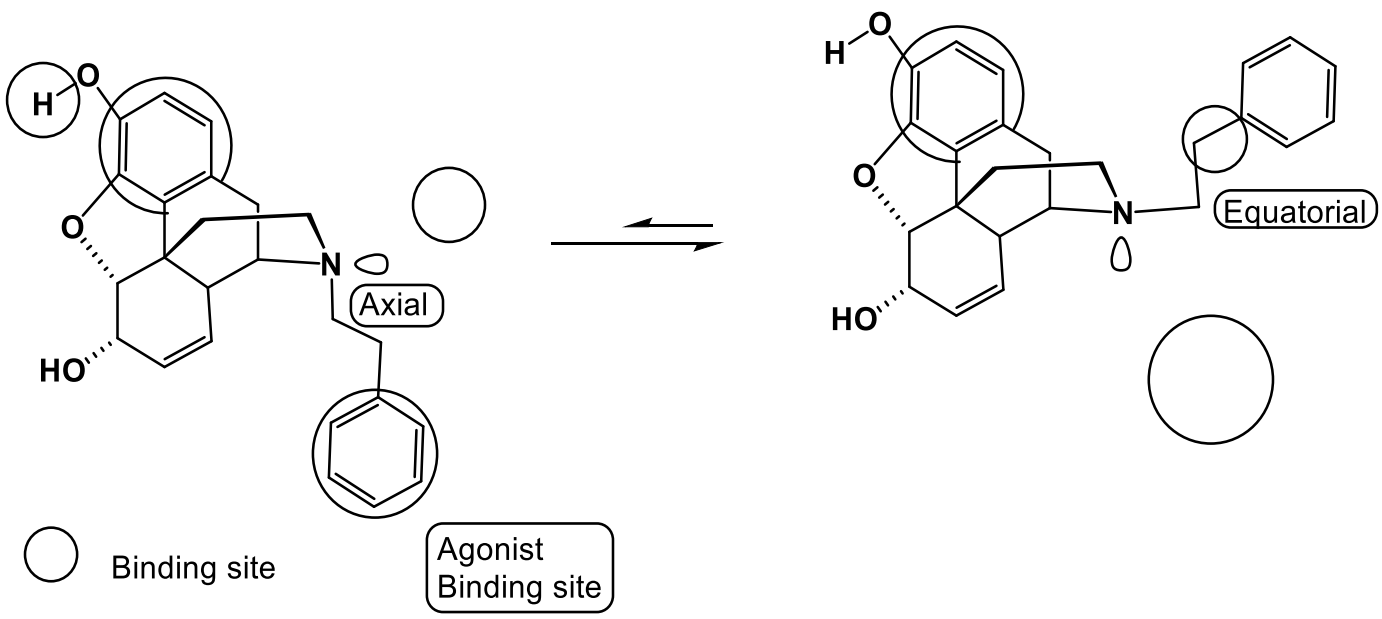


Figure 9.15: Morphine analogue containing a phenethyl substituent on the nitrogen.

بأخذ نظير المورفين المحتوي على مجموعة فينيثيل على ذرة النيتروجين (الشكل 9.15). المقترح أن تركيب هذا النظير يرتبط كما وصف سابقا، بحيث ترتبط مجاميع الفينول والحلقة الاروماتية و النيتروجين (المركز القاعدي) بمواقع ارتباطها المقابلة غلى المستقبل. فاذا كانت الحلقة الاروماتية لمجموعة الفينيثيل في الوضع المحوري، فإنها في الوضع الصحيح للارتباط بموقع الناهض. لكن اذا كانت الحلقة الاروماتية لمجموعة الفينيثيل في الوضع الاستوائي، فإنها ستقع خلف موقع ارتباط المعارض و بالتالي لن تتمكن من الارتباط به. و التأثير الناتج هو زيادة في نشاط الناهض.
و بملاحظة ما يحدث عند استبدال مجموعة الفينيثيل بمجموعة أليل كما في النظير المبين في الشكل 9.16. في الموضع الاستوائي، تكون مجموعة أليل قادرة على الارتباط بقوة بموقع المعارض, بينما في الوضع المحوري بالكاد تصل مجموعة أليل الى موقع ارتباط الناهض و ينتج عن ذلك ضعف ارتباط.

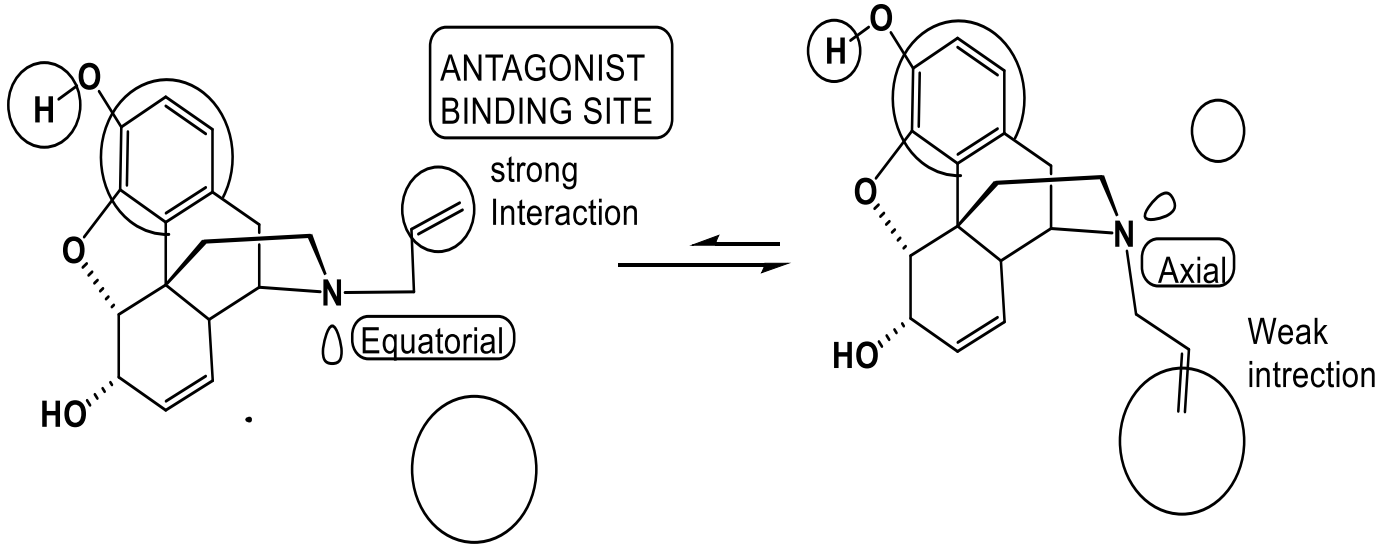


Figure 9.16: Morphine analogue containing allyl substituent.

بحسب هذه النظرية، فان جزيء مثل الفينازوسين (بمجموعة فينيثيل) يعمل كدواء ناهض، نظرا لان بمقدوره الارتباط فقط بموقع الناهض. بينما جزيء مثل النالورفين (بمجموعة أليل) يمكن ان يرتبط بكلا الموقعين معا، فانه يلعب دور الناهض عند مستقبل و معارض عند مستقبل أخر. و نسبة هذين التأثيرين سيعتمد على الاتزان النسبي لتكوين أيزومرات المركب بالاستبدال المحوري و الاستوائي لمثل هذه المجموعات.

و المركب الذي يعتبر معارض خالص، فانه سيجبر فراغيا لان يتخذ مستبدل مناسب فيه الوضع الاستوائي. فالمجموعة 14-OH تعيق فراغيا الأيزومر بالمستبدل المحوري و بالتالي تجبر المستبدل على التوجيه الاستوائي فقط ، كما في المثال التالي (الشكل 9.17):

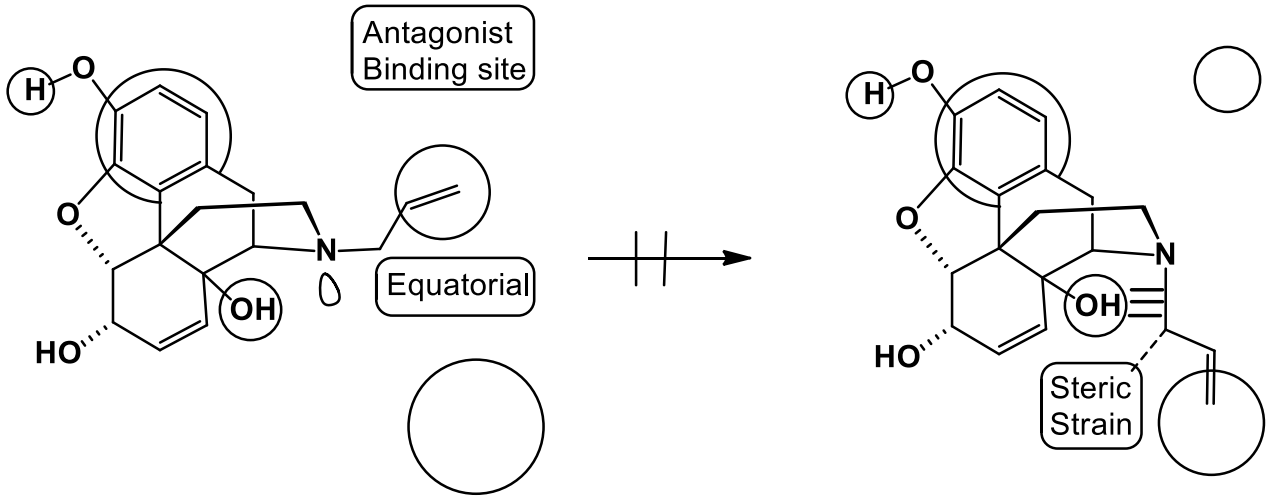


Figure 9.17: Influence of 14-OH on binding interactions.

Questions

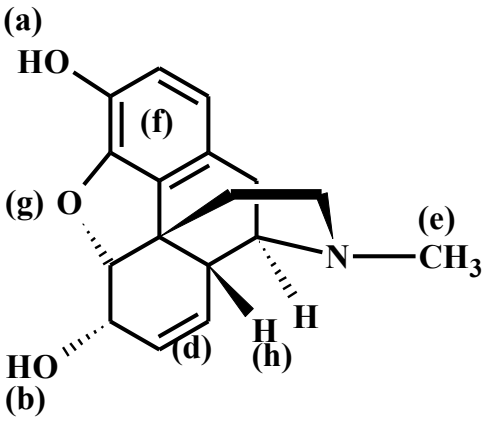
(1) (a) Write the structure of codeine. Why is it considered as a prodrug of morphine?

(b) Write the structure of the mirror image of morphine (the unnatural morphine). Explain why it exhibits very lower analgesic activity than morphine.

(2) Explain the differences in action of morphine and nalophine at analgesic receptors.

(3) What would be the expected analgesic activity of the resulting analogues if each of the following modifications were made on the structure of morphine? Justify your answer.

(a) Replacing H with ethyl group.
(b) Replacing H with methyl group.
(c) Replacing both H in (a) and (b) with Ac group.
(d) Reduction of double bond.
(e) Replacing $-CH_3$ with phenethyl group.
(f) Introducing cyclohexane in place of aromatic ring.
(g) Removal of ether bridge.
(h) Replacing H with -OH group.



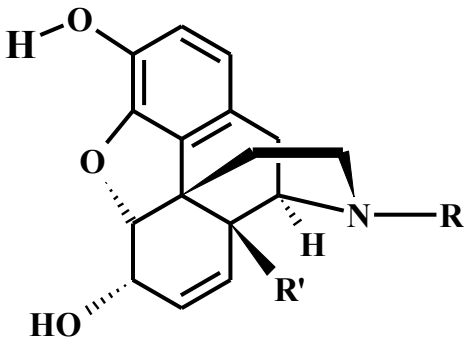
(4) Citing a suitable example, show the role of rigidification strategy in the enhancement of analgesic activity of opiates.

(5) Write a short note on each of the following:

(a) The Beckett-Casy hypothesis
(b) The mu receptor mechanism
(c) The kappa receptor mechanism
(d) The delta receptor mechanism

(6) According to the Synder model, give the reason behind the variations in the analgesic action of the following morphine analogues:

(a) R=phenethyl, R'=H (agonist).
(b) R=allyl, R'=H (partial agonist).
(c) R=allyl, R'=OH (antagonist).



المـــــــــــــــــراجع (References)

1) **Graham L. Patrick (1995), *An introduction to medicinal chemistry*, 1st ed, Oxford University Press Inc., New York.**
2) **Daniel Lednicer, Lester A. Mitscher (1977),*The organic chemistry of drug synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York.**
3) **Thomas Nogrady, Donald F. Weaver (2005), *Medicinal chemistry: a molecular and biochemical approach*, 3rd ed., Oxford University Press Inc., New York.**
4) **Ashutosh Lar (2007), *Medicinal Chemistry*, 4 th ed, New Age International (P) Ltd., Publishers, New Delhi.**
5) **Donald Cairns (2008), *Essentials of Pharmaceutical Chemistry*, 3rd ed., Pharmaceutical Press, London.**
6) **Deniz Ekinci (Ed) (2012), *Medicinal Chemistry and Drug Design*, InTech, Croatia.**
7) **Satyajit D. Sarker, Lutfun Nahar (2007), *Chemistry for Pharmacy Students:General, Organic and Natural Product Chemistry*, John Wiley & Sons Ltd, West Sussex.**
8) **V. Alagarsamy (2010), *Textbook of Medicinal Chemistry, Volume I*, A division of Reed Elsevier India Private Ltd., New Delhi.**
9) **V. Alagarsamy (2010), *Textbook of Medicinal Chemistry, Volume II*, A division of Reed Elsevier India Private Ltd., New Delhi.**
10) **Jie Jack Li, Douglas S. Johnson, Drago R. Sliskovic, Bruce D. Roth (2004), *Contemporary Drug Synthesis*, John Wiley & Sons, New Jersey.**

Generated by PDFengine · 2026-08-27T23:58:53Z · Verify at pdfen.com/verify/3NPZD23XM2

روابط دروس في الإلتحام الجزيئي (Molecular Docking Tutorials)

1	تنصيب واجهة الأوتودوك على برنامج الكيم 3 دي	Installation of Autodock Interface on Chem3D https://www.youtube.com/watch?v=x1GEOBMURrM&list=PL8z-Wsy4aIE6pcIv624SNJNg2yHezGfGA&index=7
2	الالتحام الجزيئي للايجند مع البروتين باستخدام برنامج الأوتودوك.	Molecular Docking of Ligand with Protein Using Autodock Software https://www.youtube.com/watch?v=-cTbkMcA3Cc&list=PL8z-Wsy4aIE6pcIv624SNJNg2yHezGfGA&index=6
3	تحليل نتائج الالتحام الجزيئي باستخدام برنامج الأوتودوك.	Analysis of Docking Results Using Autodock Software= https://www.youtube.com/watch?v=1n1r4FRanHc&list=PL8z-Wsy4aIE6pcIv624SNJNg2yHezGfGA&index=5
4	الالتحام الجزيئي عبر الإنترنت مجانا باستخدام موقع Mcule=	Free On- Line Molecular Docking Using Mcule website. https://www.youtube.com/watch?v=H4JmhAPfBqw&list=PL8z-Wsy4aIE6pcIv624SNJNg2yHezGfGA&index=4
5	الالتحام الجزيئي عبر الإنترنت مجانا باستخدام موقع ProteinsPlus.	Free On- Line Molecular Docking Using ProteinsPlus website. https://www.youtube.com/watch?v=lrdX9DiH9V4&list=PL8z-Wsy4aIE6pcIv624SNJNg2yHezGfGA&index=3
6	الالتحام الجزيئي عبر الإنترنت مجانا باستخدام موقع Protein- Ligand Interaction Profiler (PLIP)	Free On- Line Molecular Docking Using Protein- Ligand Interaction Profiler (PLIP). https://www.youtube.com/watch?v=6vWKfImy4xM&list=PL8z-Wsy4aIE6pcIv624SNJNg2yHezGfGA&index=2
7	تحليل نتائج الالتحام الجزيئي باستخدام برنامج BIOVIA Discovery Studio	Analysis of Docking Results Using BIOVIA Discovery Studio. https://www.youtube.com/watch?v=vaeopvNnqAs&list=PL8z-Wsy4aIE6pcIv624SNJNg2yHezGfGA&index=1

دار السعيد للطباعة والنشر
Al-Saeed Publishing & Printing House

نبذة عن الكتاب

يكتسب هذا الكتاب أهمية خاصة لكونه من أوائل المراجع الجامعية المتخصصة باللغة العربية التي تتناول أساسيات الكيمياء الدوائية بصورة منهجية وأكاديمية، حيث يجمع بين الأسس النظرية والتطبيقات العلمية الحديثة في مجال تصميم الأدوية وتطويرها ودراسة آليات عملها وعلاقتها بالبنية الكيميائية، بما يلبي احتياجات طلبة الصيدلة وأعضاء هيئة التدريس والباحثين في هذا التخصص الحيوي.

About the Book

This book is of particular importance as it is one of the first specialized university references in Arabic that deals with the fundamentals of pharmaceutical chemistry in a systematic and academic manner. It combines theoretical foundations and modern scientific applications in the field of drug design and development, and studies the mechanisms of their action and their relationship to the chemical structure, in a way that meets the needs of pharmacy students, faculty members and .researchers in this vital specialization

حقوق الطبع محفوظة لدى دار السعيد للطباعة والنشر – جامعة السعيد، تعز – اليمن.
Copyrights Preserved at Al-Saeed Printing & Publishing House, Al-Saeed University, Taiz – Yemen

978-6759-0-7851-8

سلسلة الكتب والمناهج الأكاديمية