

جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقرر النمذجة الجزيئية وتصميم الدواء

Molecular modeling and drug design

المحاضرة الثامنة

علاقة البنية – التأثير الكمية (١)

Quantitative Structure-Activity Relationship

أ. د عادل نوفل

٢٠٢٣--٢٠٢٤

حقوق الطبع محفوظة

علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure-Activity Relationship مقدمة

تسعى دارسات QSAR إلى **الاستعراف** و**التحديد الكمي** **identify and quantify** **للخواص الفيزيوكيميائية** **physicochemical** للدواء وبالتالي سوف تساعدنا في معرفة :
أي من هذه الخواص ذي تأثير على فعالية الدواء البيولوجية .

في حال تبين وجود مثل هذه **العلاقة**، عندها يمكننا استخراج معادلة تحدد هذه العلاقة كميًا وتسمح للكيميائي الدوائي أن يقول ببعض من الثقة **إن هذه الخاصة (أو الخواص) تلعب دوراً مهماً في الحرائك الدوائية أو آلية فعل الدواء .**
بعد تحديد الخواص الفيزيوكيميائية، يصبح بالإمكان نتيجة حسابات مسبقة تقدير مدى الفعالية البيولوجية لمضاهي **analoque** حديث , هنالك **فائدتان** لهذا الأمر:
الأولى، تسمح للكيميائي الدوائي **بصب الجهود على المضاهيات التي يجب أن تتمتع بفعالية محسنة وهذا ما يقلل من عدد المضاهيات** **analogues** **التي يتوجب تخليقها** **synthesis .**

الثانية، في حال تم اكتشاف مضاهي جديد وكان **غير متوافق** مع المعادلة، فإنه يشير إلى أهمية خواص أخرى كما **يوفر لنا** **مركب قائد لعملية تطوير لاحقة .**

علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure-Activity Relationship

مقدمة

ما هي هذه الخواص الفيزيوكيميائية **physicochemical properties** التي يجب أن نركز عليها؟ (الذوبانية ، الألفة للشحم ، الألفة للماء ، التأين ،).

من خلال التقدير الكمي للخواص الفيزيوكيميائية ، يصبح من الممكن أن **نحسب مقدماً** ماذا يمكن أن تكون **الفعالية** **الفارماكولوجية لأي مركب جديد** .

إن الأسلوب العملي والأكثر سهولة يتم عبر **التركيز على واحدة أو اثنتين** من الخواص الفيزيوكيميائية للدواء والعمل على **تغييرهما** مع الحفاظ على باقي الخواص ثابتة.

بداية، يجب أن تكون **المركبات** المدروسة **متشابهة بنيوياً** وتعمل على نفس **الهدف** إضافة إلى أنها تعمل وفق نفس آلية **التأثير**

ثانياً، من الأهمية بمكان أن يتم استعمال الإجراءات الاختبارية الصحيحة.

علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure-Activity Relationship ١ – المخططات والمعادلات Graphs and equations

في أبسط الحالات، يتمّ تخليق مجموعة من المركبات وفق ترتيب معين بغية تغيير خاصية فيزيوكيميائية واحدة (على سبيل المثال $\log P$) واختبار كيف سوف يؤثر ذلك على الفعالية البيولوجية ($\log 1/C$) سوف يتمّ توضيح مفهوم $\log P$ و $\log 1/C$.

يتمّ بعدها رسم خُطِيطَة plot بغية تحديد الفعالية البيولوجية (محور y) مقابل الخاصية الفيزيوكيميائية (محور x).

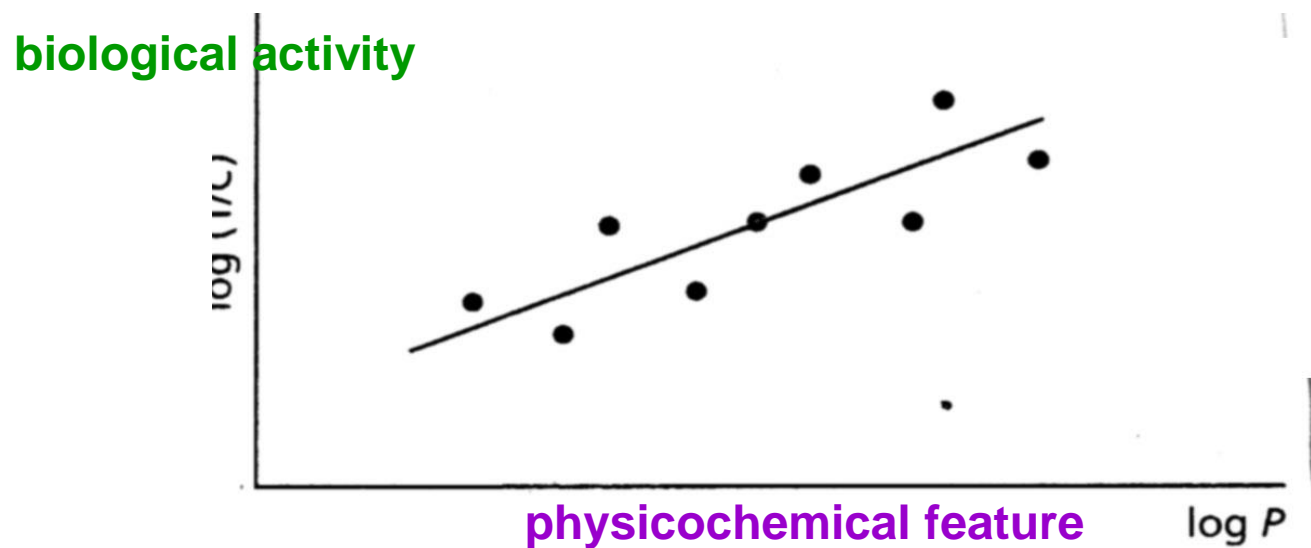


Figure 13.1 Biological activity versus log P.

علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure-Activity Relationship

١ – المخططات والمعادلات Graphs and equations

يجب هنا رسم أفضل خط يمر عبر النقاط الواقعة على المخطط graph. يتم هذا الإجراء المعروف باسم تحليل الانحدار الخطي باستعمال طريقة المربعات الصغرى "linear regression analysis by the least squares". من العسير على أي كيميائي تطبيق هذا الأسلوب دون خلفية مسبقة في علم الرياضيات.

في الواقع المبدأ هو خط مستقيم مباشر. إذا رسمنا خطاً يمر عبر مجموعة من النقاط البيانية، فإن معظم النقاط سوف تكون مبعثرة على جانبي هذا الخط المستقيم. حيث سيكون الخط الأمثل هو الخط الأقرب إلى النقاط البيانية. لقياس مدى تقارب النقاط البيانية، يتم رسم خطوط عمودية من كل نقطة:

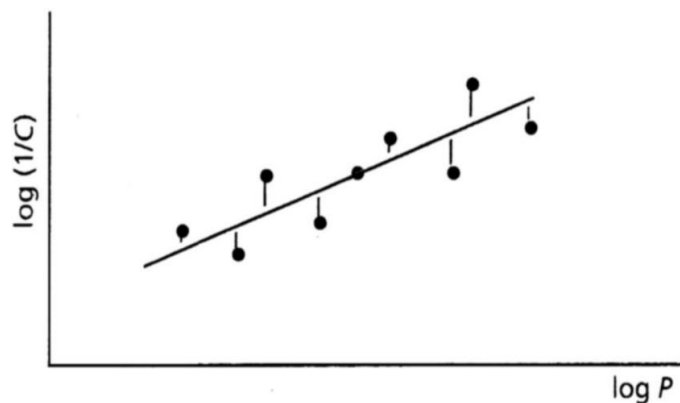


Figure 13.2 Proximity of data points to line of best fit.

علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure–Activity Relationship

١ – المخططات والمعادلات Graphs and equations

يتمّ قياس هذه الخطوط العمودية ومن ثمّ يتمّ حساب مربعات الأرقام الناتجة للتخلص من القيم السالبة .
ثمّ يتمّ جمع مربعات هذه الأرقام مع بعضها لنحصل على القيم الكلية (مجموع مربعات الأرقام).
إنّ أفضل خط بياني هو الخط الذي يمرّ عبر النقاط التي تعطي أقلّ مجموع ممكن .
إنّ معادلة الخط المستقيم سوف تكون من الشكل ٢

$$y = k_1x + k_2 \text{ حيث } k_1 \text{ و } k_2 \text{ ثابتتين.}$$

يتمّ تغيير قيم هاتين الثابتتين وبالتالي الحصول على العديد من المعادلات حتى يتمّ الحصول على أفضل خط بياني.
يمكن تسريع مجمل هذه العملية من خلال استعمالنا لبرمجيات خاصة.

تشمل المرحلة التالية في العملية المذكورة **تقييم جدوى هذه العلاقة.**، وبالتالي لابدّ من استخلاص بيّنة إحصائية **statistical evidence** وبيانات تدعم معادلة QSAR وبالتالي تحديد صلاحيتها ومواءمتها من الناحية الكمية. لذلك فإنّ مُعامل الترابط **(r) regression or correlation coefficient** هو مقياس لمدى نجاح المُتُثَبِّتَات الفيزيوكيميائية **physicochemical parameters** الموجودة في المعادلة في تفسير التفاوت **variance** في الفعالية المشاهدة في المركبات المدروسة

علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure-Activity Relationship

١ – المخططات والمعادلات Graphs and equations

- يجب توفر مقياس إحصائي آخر إلى جانب r كي يحدد صلاحية الانطباق.
- هذا المعيار هو الخطأ المعياري التقديري **standard error of estimate** أو ما يعرف بالانحراف المعياري (**s**) **standard deviation**.
- الحالة المثالية، تكون قيمة **s** مساوية للصفر، إلا أن ذلك يفترض عدم وجود أية أخطاء تجريبية في بيانات التجربة أو في المُتَشَابِهَات الفيزيوكيميائية .
- في الحقيقة، يجب أن تكون قيمة **s** صغيرة، لكن لا ينبغي أن تكون أصغر من قيمة الانحراف المعياري للبيانات التجريبية.
- لذلك من الضروري معرفة قيمة الانحراف المعياري للبيانات التجريبية وذلك بغية تقييم فيما إذا كانت قيمة **s** منخفضة إلى الحد المقبول.

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

تمت دراسة العديد من الخواص الكيميائية والبنوية والفيزيائية من خلال تطبيق أسلوب QSAR إلا أنّ الخواص الأكثر شيوعاً هي:

- الخواص الكارهة للماء، و (π) (log P) hydrophobic
- الخواص الإلكترونية (σ) electronic -و
- الخواص التجسيمية (الفراغية) steric properties.

هذا صحيح لأنه بالإمكان قياس تأثيرات هذه الخواص وتحديد كمياً .

□ يمكن قياس الخواص الكارهة للماء كمياً وبسهولة وذلك سواء بالنسبة لكامل الجزيء أو بالنسبة لمبادلات مفردة

□ من جهة أخرى من الصعب بمكان إجراء التحديد الكمي للخواص الإلكترونية والتجسيمية لكامل أو مجمل الجزيء وهذا أمر لا يمكن تحقيقه إلا مع المتبادلات المفردة

علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure–Activity Relationship

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢-١ الخاصية الكارهة للماء hydrophobicity

تُعَدّ الخاصية الكارهة للماء hydrophobicity للدواء ما خاصّةً

- حاسمة تحدد مدى سهولة عبوره للغشاء الخلوي .
- كما قد تكون مُهمّة في تأثيرات الارتباط binding interaction مع المُستقبل .

قد تؤثر عملية تغيير المتبادلات ضمن بنية الدواء وبشكل كبير على خواصه الكارهة للماء وبالتالي على فعاليته البيولوجية .

لذلك، من المهم امتلاك وسيلة تسمح بالتنبؤ كمياً quantitatively بهذه الخاصية .

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

١-٢ الخاصية الكارهة للماء hydrophobicity

١-١-٢ معامل التقاسم P partition coefficient

تُقاس الخاصية الكارهة للماء لدواء ما تجريبياً عبر اختبار التوزع النسبي للدواء في مزيج من ماء/نظامي أوكتانول .
تميل الجزيئات الكارهة للماء للذوبان في طبقة أوكتانول ضمن هذا النظام ثنائي الطور بينما تفضل الجزيئات الأليفة للماء الطبقة المائية.

يُعرف هذا التوزع النسبي بمعامل التقاسم P partition coefficient رمزه P والذي نحصل عليه من المعادلة التالية:

$$P = \frac{\text{تركيز الدواء في أوكتانول}}{\text{تركيز الدواء في المذيب المائي}}$$

تملك المركبات الكارهة للماء قيمة P مرتفعة، بينما تملك المركبات الأليفة للماء قيمة P منخفضة

إن تغيير وتنويع المتبادلات ضمن بنية المركب القائد سوف يفضي إلى الحصول على سلسلة من المضاهئات التي تختلف في خواصها الكارهة للماء وبالتالي تملك قيم مختلفة ل معامل التقاسم partition coefficient، والتي يؤثر ذلك في الفعالية البيولوجية

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢-١ الخاصة الكارهة للماء hydrophobicity

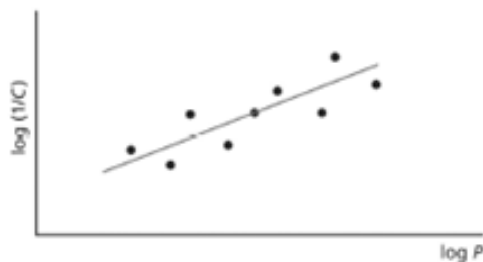
٢-١-١ معامل التقاسم P (partition coefficient)

عند رسم خَطيطة P لهذه المركبات مقابل فعاليتها البيولوجية، سوف يكون من الممكن إدراك وجود علاقة تربط هذا المعامل مع الفعالية .

يتم عادة التعبير عن الفعالية بقيم $(1/C)$ (حيث تمثل C تركيز الدواء المطلوب لتحقيق مستوى محدد من الفعالية البيولوجية)

. يستعمل مقلوب التركيز $1/C$ لأن الأدوية الأكثر فعالية سوف تعطي الفعالية البيولوجية المطلوبة بتركيز أقل.

يتم رسم خَطيطة $plot$ تعبر عن $1/C$ مقابل P لو غاريتم،
في الدراسات التي تتوزع فيها مجموعة قيم $\log P$ ضمن مجال صغير (مثلاً، $\log P = -4$ إلى 1) ، عندها سوف نحصل على خط بياني مستقيم (الشكل ١٨-١).



الشكل 1-18: الفعالية البيولوجية مقابل $\log P$

$$\log \left(\frac{1}{C} \right) = k_1 \log P + k_2$$

إن المعادلة التي تعبر عن هذا الخط هي:

علاقة البنية - التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure-Activity Relationship
٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢-١ الخاصية الكارهة للماء hydrophobicity

٢-١-١ معامل التقاسم (P) partition coefficient

على سبيل المثال، يتعلق ارتباط الأدوية مع الألبومين بخواصها الكارهة للماء. إن دراسة ٢٤ مركب نتج عنها المعادلة التالية:

$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = 0.75 \log P + 2.30 \quad (n = 42, r = 0.960, s = 0.159)$$

تُبين المعادلة أن الارتباط مع ألبومين المصل يزداد بزيادة قيم $\log P$. بمعنى آخر، ترتبط الأدوية الكارهة للماء مع ألبومين المصل بقوة أكبر من ارتباط الأدوية الأليفة للماء معه.

إن معرفة قوة ارتباط الدواء مع ألبومين المصل هو أمر مهم في تقدير مستويات الجرعة الفعالة للدواء. عند ارتباط الدواء مع ألبومين المصل، لن يكون بمقدور الدواء الارتباط مع مستقبلته وهذا يعني أنه يجب أن يعتمد تقدير جرعة الدواء على كمية الدواء غير المرتبطة الموجودة في الدوران الدموي.

تسمح لنا المعادلة السابقة بحساب قوة ارتباط الأدوية المتشابهة بنيوياً مع ألبومين المصل وتعدّ مؤشراً عن مدى توافر هذه الأدوية من أجل التأثير مع مستقبلاتها.

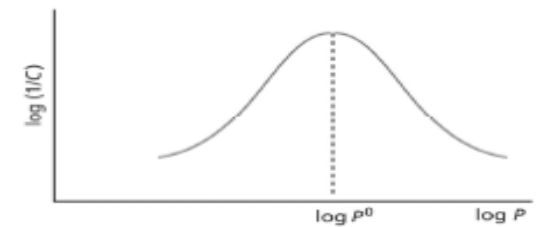
علاقة البنية - التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure-Activity Relationship

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

١-٢ الخاصية الكارهة للماء hydrophobicity

١-١-٢ معامل التقاسم P (partition coefficient)

تُعَدُّ قيمة r البالغة ٠,٩٦، قريبة من ١ حيث تدل على أن الخط الناتج عن المعادلة هو خط جيد وملائم. إذا تمّ توسيع هذه الدراسات لتشمل مركبات ذات قيم $\log P$ عالية جداً عندها سنلاحظ انقلاباً في الصورة. عندها سوف يصبح الرسم البياني قطعاً مكافئاً parabolic كما في الشكل ١٨-٣.



الشكل 3-18: المنحنى على شكل القطع المكافئ لقيم $\log (1/C)$ مقابل $\log P$

تزداد هنا الفعالية البيولوجية بازدياد قيم $\log P$ حتى تبلغ قيمة عظمى. تمثل قيمة $\log P$ العظمى ($\log P^0$) وتمثل معامل التقاسم الأمثل بالنسبة للفعالية البيولوجية. بعد هذه النقطة سوف نجد أن أي زيادة في قيمة

$\log P$ سوف تؤدي إلى انخفاض في الفعالية البيولوجية. والأسباب هي إما:

- أن يكون انحلال الدواء ضعيف في الطور المائي aqueous phase أو

- احتجاز الدواء في المدخر الشحمي in fat depots أو

- الدواء أكثر حساسية للاستقلاب susceptible to metabolism

علاقة البنية - التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure-Activity Relationship

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢-١ الخاصية الكارهة للماء hydrophobicity

٢-١-١ معامل التقاسم (P) partition coefficient

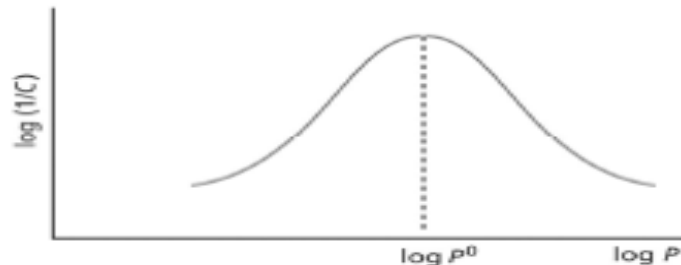
وُجد أن فعالية المخدرات العامة **general anaesthetic** لعدد كبير من الاثيرات **ethers** تتطابق مع معادلة القطع المكافئ :

$$\log (1 / C) = - 0.22 (\log P)^2 + 1.04 \log P + 2.16$$

ووفقاً لهذه المعادلة ، **تزداد** الفعالية المخدرة **مع ازدياد** خاصية الكره للماء (P) **hydrophobicity** حيث حُددت بالعامل **log P**.

أن الإشارة السالبة (-) لـ **(log P)²** تشير إلى أن علاقة الارتباط هي **قطع مكافئ parabolic** وان هناك قيمة مثلى إلى **log P (log P⁰)** حيث كلما **ازدادت** خاصية الكره للماء **hydrophobicity** **أكثر** من ذلك تسبب **تناقصاً** للفعالية المخدرة.

مع هذه المعادلة ، من الممكن الآن **التنبؤ predict** بالفعالية للمركبات الجديدة الأخرى، إذا ما عُرف معامل التقاسم **partition coefficients** لها.



الشكل 3-18: المنحنى على شكل القطع المكافئ لقيم $\log (1/C)$ مقابل $\log P$

علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure–Activity Relationship

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

١-٢ الخاصية الكارهة للماء hydrophobicity ١-١-٢ معامل التقاسم P partition coefficient

باعتبار أن مختلف المخدرات لها قيم $\log P^\circ$ values متقاربة ، فإن معرفة قيمة $\log P$ value لأي مركب يمكن أن تعطي فكرة حول فاعليته المحتملة potential potency كمخدر anesthetic .

على سبيل المثال، إن قيم $\log P$ لكل من المخدرات الغازية إيثر ether وكلوروفورم chloroform وهالوثان halothane هي ٠,٩٨ ، ١,٩٧ ، و ٢,٣ على التوالي . حيث تزداد فعاليتها المخدرة وفق نفس الترتيب.

تملك المخدرات العامة آلية فعل بسيطة تعتمد على مدى كفاءة دخولها للجهاز العصبي المركزي، مما يعني أن قيم $\log P$ سوف تعطي مؤشراً عن مدى سهولة دخول أي مركب إلى الجهاز العصبي المركزي .
بعبارة أخرى، يجب أن تتمتع المركبات ذات قيم $\log P$ القريبة من 2 بالمقدرة على دخول الجهاز العصبي المركزي بكفاءة عالية .

وقد تبين فعلياً . على سبيل المثال، تمتلك الباربيتورات ذات التأثير المهدئ والمنوم الشديد قيم $\log P$ قريبة من 2 .

- بحكم الخبرة يمكن القول أن الأدوية التي تستهدف الجهاز العصبي المركزي يجب أن تملك قيم $\log P$ قريبة من 2 .
- على العكس من ذلك، يجب أن تمتلك الأدوية المصممة للعمل في أماكن أخرى من الجسم قيم $\log P$ مختلفة بشكل جلي عن ٢ لتجنب الآثار الجانبية التي قد تحدث على مستوى الجهاز العصبي المركزي (مثل النعاس) .
- لقد تبين أن الدواء سُلمازول sulmazole المقوي للعضلة القلبية cardiogenic agent (البنية رقم ١) يؤدي إلى ظهور ما يعرف بالرؤى الساطعة 'bright visions' عند بعض المرضى، والتي عُزيت إلى دخوله إلى الجهاز العصبي المركزي .
- كما دُعِمت هذه النظرية من خلال قيم $\log P$ لهذا الدواء التي تبلغ 2.59 .
- تمّ استبدال مجموعة ميثوكسي عند الموضع ٤ (4 OMe) (بالمجموعة (O)Me-s-٤ وذلك بغية منع الدواء من دخوله الجهاز العصبي المركزي). تمتلك هذه المجموعة تقريباً نفس حجم مجموعة الميثوكسي لكنها أشد منها ألفة للماء. بلغت قيمة $\log P$ للدواء الجديد (سُلمازول sulmazole) ١,١٧ .
- لقد أصبح الدواء الآن أشدّ قطبية وبالتالي يصعب دخوله إلى الجملة العصبية المركزية وبالتالي فإنه لا يتمتع بأي تأثيرات جانبية على الجملة العصبية المركزية.

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

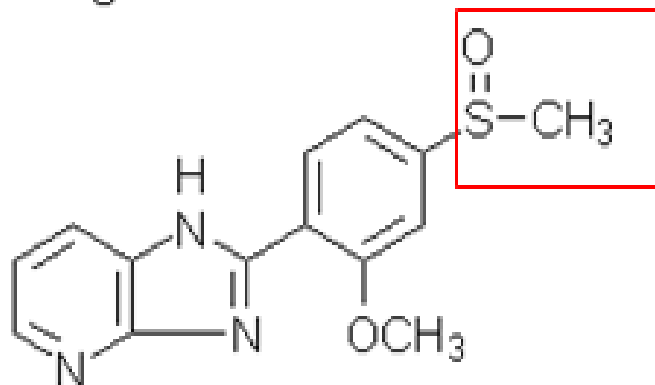
١-٢ الخاصية الكارهة للماء hydrophobicity

١-١-٢ معامل التقاسم P (partition coefficient)

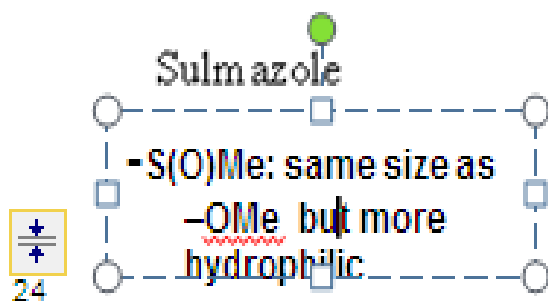
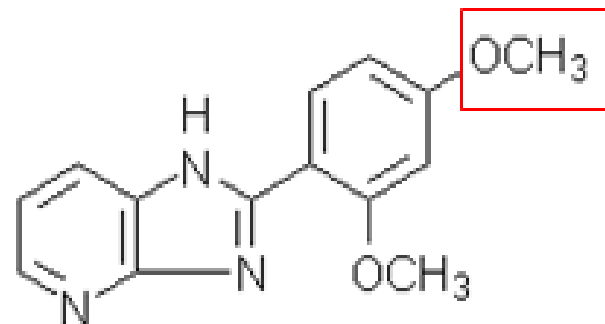
Example:

decreased CNS side effects

$$\log P = 1.17$$



$$\log P = 2.49$$



Cardiogenic agent:
(bright vision in some patient; entering CNS)

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢-١ الخاصية الكارهة للماء hydrophobicity

٢-١-٢ ثابتة الخاصية الكارهة للماء للمتبادل (π) (The substituent hydrophobicity constant)

- رأينا كيف يتم القياس الكمي للخاصية الكارهة للماء لمركب ما باستعمال مُعامل التقاسم P وللحصول على قيم P يجب قياس ذلك تجريبياً مما يعني أنه علينا تخليق تلك المركبات .
- سوف يكون من الأفضل بكثير إذا أمكن حساب قيم P نظرياً وقررنا مسبقاً فيما إذا كان المركب يستحق عناء تخليقه.
- سوف تسمح لنا تقنية QSAR لاحقاً باستهداف البنى الكيميائية الواعدة. على سبيل المثال، في حال كنا نخطط لتخليق مجموعة من الباربيتورات فإن باستطاعتنا حساب قيم $\log P$ لها جميعاً ومن ثم تركيز الاهتمام على البنى ذات قيم $\log P$ القريبة من القيمة المثلى $\log P^0$ للباربيتورات.
- يمكن حساب مُعاملات التقاسم من خلال معرفة مدى مساهمة المتبادلات المختلفة في تغيير وتعديل الخاصية الكارهة للماء.
- تُعرف هذه المساهمة باسم ثابتة الخاصية الكارهة للماء للمتبادل (π باي) substituent hydrophobicity constant والتي تقاس مدى كراهية المتبادل للماء نسبة إلى الهيدروجين.
- يمكن الحصول على قيمة هذه الثابتة كما يلي: يتم تجريبياً قياس مُعاملات التقاسم لمركب معياري كالبنزن، وذلك مع وبدون المتبادل (X). يتم الحصول على ثابتة الخاصية الكارهة للماء (πX) الخاصة بالمتبادل (X) وفقاً للمعادلة التالية

$$\pi_X = \log P_X - \log P_H$$

حيث أن P_H هو مُعامل التقاسم للمركب المعياري بينما يمثل P_X مُعامل التقاسم الخاص بالمركب المعياري مع المتبادل.

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢-١ الخاصة الكارهة للماء hydrophobicity

٢-١-٢ ثابتة الخاصة الكارهة للماء للمبادل (π) (The substituent hydrophobicity constant)

$$\pi_X = \log P_X - \log P_H$$

- القيمة الموجبة تشير إلى أن المتبادل أكثر كرها للماء من الهيدروجين
- القيمة السالبة تشير إلى أن المتبادل أقل كرها للماء من الهيدروجين
- يشير الجدول ١٨-١ إلى قيم π لمجموعة من المتبادلات الليفاتية والعطرية

المجموعة	F	Br	Cl	CF ₃	OCH ₃	OH	t-Bu	CH ₃
π (متبادلات ليفاتية)	-0.17	0.60	0.39	1.07	0.47	-1.16	1.68	0.50
π (متبادلات عطرية)	0.14	0.86	0.71	1.16	-0.02	-0.67	1.68	0.52

Theoretical Log P for chlorobenzene

$$= \log P \text{ for benzene} + \pi \text{ for Cl}$$

$$= 2.13 + 0.71 = 2.84$$

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢-١ الخاصة الكارهة للماء hydrophobicity

٢-١-٢ ثابتة الخاصة الكارهة للماء للمتبادل (π) (The substituent hydrophobicity constant)

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

- القيمة الموجبة تشير إلى أن المتبادل أكثر كرها للماء من الهيدروجين
- القيمة السالبة تشير إلى أن المتبادل أقل كرها للماء من الهيدروجين
- يشير الجدول ١٨-١ إلى قيم π لمجموعة من المتبادلات الليفاتية والعطرية

CH ₃	t-Bu	OH	CONH ₂	CF ₃	Cl	Br	F
0.52	1.68	-0.67	-1.49	1.16	0.71	0.86	0.14

Theoretical Log P for chlorobenzene

$$= \log P \text{ for benzene} + \pi \text{ for Cl}$$

$$= 2.13 + 0.71 = 2.84$$

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢-١ الخاصة الكارهة للماء hydrophobicity

٢-١-٢ ثابتة الخاصة الكارهة للماء للمبادل (π) (The substituent hydrophobicity constant)

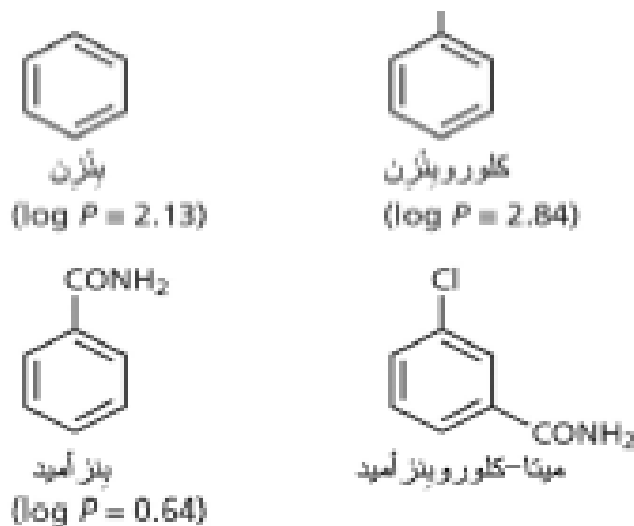
$$\pi_x = \log P_x - \log P_H$$

وكمثال ، لنأخذ قيم **log P values** للبنزين () ، (log P= 2.13)، كلوروبنزين (log P= 2.84) ، وبنزاميد (log P= 2.84) ، يعد البنزين المركب الأب ، وثابتة المتبادلات لل **Cl** و **CONH₂** هي **0.71** ، **-1.49** على التوالي ، آخذين ذلك بعين الاعتبار :

أصبح من الممكن حساب قيمة **log P** نظرياً لكامل الجزيء ميتاكاوروبنزاميد **metachlorobenzamide** على النحو التالي :

$$\begin{aligned}\log P_{(\text{chlorobenzamide})} &= \log P_{(\text{benzene})} + \pi_{\text{Cl}} + \pi_{\text{CONH}_2} \\ &= 2.13 + 0.71 + (-1.49) \\ &= 1.35\end{aligned}$$

The observed **log P** value for this compound is **1.51**.



علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure-Activity Relationship

٢-١ الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢-١ الخاصة الكارهة للماء hydrophobicity

٢-١-٢ ثابتة الخاصة الكارهة للماء للمتبادل (π) (The substituent hydrophobicity constant)

بغية تمييز $\log P$ الحسابي calculated عن القيمة التجريبية

experimental، يرمز للأولى بـ $\text{Clog } P$.

هناك برامج كومبيوترية لحساب القيم لأي بنية كيميائية :

جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقرر النمذجة الجزيئية وتصميم الدواء

Molecular modeling and drug design

المحاضرة التاسعة

علاقة البنية – التأثير الكمية (٢)

Quantitative Structure-Activity Relationship

أ. د عادل نوفل

٢٠٢٣--٢٠٢٤

حقوق الطبع محفوظة

علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure–Activity Relationship
٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢-١ الخاصّة الكارهة للماء hydrophobicity

معامل التقاسم P partition coefficient مقابل ثابتّة الخاصّة الكارهة للماء للمتبادل (π)

١- معامل التقاسم P partition coefficient هو قياس الخاصّة الكارهة للماء الكلية للمركب ، وهو قياس هام يعبر عن كفاءة أي دواء في كيفية :

- الانتقال إلى اهدافه target.
- الارتباط مع مقدرات الارتباط binding site

٢- ثابتّة الخاصّة الكارهة للماء للمتبادل (π) هي قياس الخاصّة الكره للماء للمتبادل و وهذه الخاصّة نوعية :

- لقسم من البنية الكيميائية في الهيكل الكلي .
- وفيما إذا كان موجودا في المعادلة .
- أي هي قياس خاصّة المتبادل الكارهة للماء نسبة إلى الهيدروجين.

معامل التقاسم P partition coefficient مقابل ثابتة الخاصية الكارهة للماء للمتبادل (π)

تتضمن معظم معادلات QSAR equations مساهمة من معامل التقاسم P أو من ثابتة الخاصية الكارهة للماء للمتبادل (π) ، لكن هناك امثلة عن أدوية لا تتداخل هذه المتشابهات إلا قليلاً في المساهمة . مثلاً ،

اظهرت دراسة للادوية المضادة للملاريا أن هناك علاقة قليلة جداً بين الفعالية المضادة للملاريا والخاصية الكارهة للماء

تدعم هذه الحقيقة مقولة أن هذه الأدوية تعمل على سطح الكريات الحمراء، ومقولة أن السهولة التي يعبر فيها الدواء خلية الكرية الحمراء لا تتعلق بخاصتها الكارهة للماء

علاقة البنية - التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure-Activity Relationship
 ٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢-٢ التأثيرات الإلكترونية Electronic effects

تملك التأثيرات الإلكترونية للمتبادلات المختلفة تأثيرات واضحة على **تأين الدواء** أو **قطبيته**. قد يكون لهذا بدوره تأثير على:

مدى سهولة عبور الأدوية للأغشية الخلوية أو
 قوة تأثيرها مع مقر الارتباط.

لذلك من المفيد قياس التأثير الإلكتروني للمتبادل.

عندما تكون المتبادلات المعنية موجودة على حلقة عطرية، عندها يُعرف القياس المستعمل بـ **ثابتة المتبادل للعالم هاميت Hammett substituent constant** ورمزها σ .

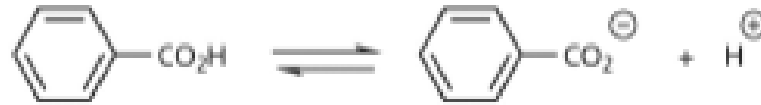
تُعَدُّ هذه الثابتة مقياساً لمقدرة المتبادل على سحب الإلكترونات أو منحها، ويتمّ تحديدها عن طريق قياس تفارق (تأين.) مجموعة من حموض البنزويك المتبادلة **مقارنة** بتفارق حمض البنزويك نفسه.
 يُعَدُّ حمض البنزويك **حمضاً ضعيفاً** يتأين بشكل جزئي فقط في الماء (الشكل ١٨-٥)



الشكل 18-5: تأين حمض البنزويك في الماء

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢-٢ التأثيرات الإلكترونية Electronic effects



الشكل 5-18: تأين حمض البنزويك في الماء

يتم تحديد التوازن بين الأشكال المتأينة وغير المتأينة، حيث تُعرف القيمة النسبية لهذين الشكلين بثابتة التوازن أو ثابتة التفارق **equilibrium or dissociation constant** ويرمز لها بـ K_H (تدل اللاحقة السفلية H على عدم وجود متبادلات على الحلقة العطرية).

$$K_H = \frac{[\text{phCO}_2^-]}{[\text{phCO}_2\text{H}]}$$

إنّ وجود متبادل على الحلقة العطرية سوف يؤثر على هذا التوازن. تضيف المجموعات الساحبة للإلكترونات مثل مجموعة النيترو على الحلقة العطرية خواصاً أقوى ساحبة للإلكترونات كما تعمل على تثبيت أيون الكربوكسيلات، وبالتالي سوف ينزاح التوازن أكثر باتجاه الشكل المتأين هكذا يتمتع حمض البنزويك المتبادل بمحموضة أشدّ وأقوى كما يملك قيمة K_X أعلى (يمثل الرمز x المتبادل على الحلقة العطرية) (الشكل ١٨-٦)

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

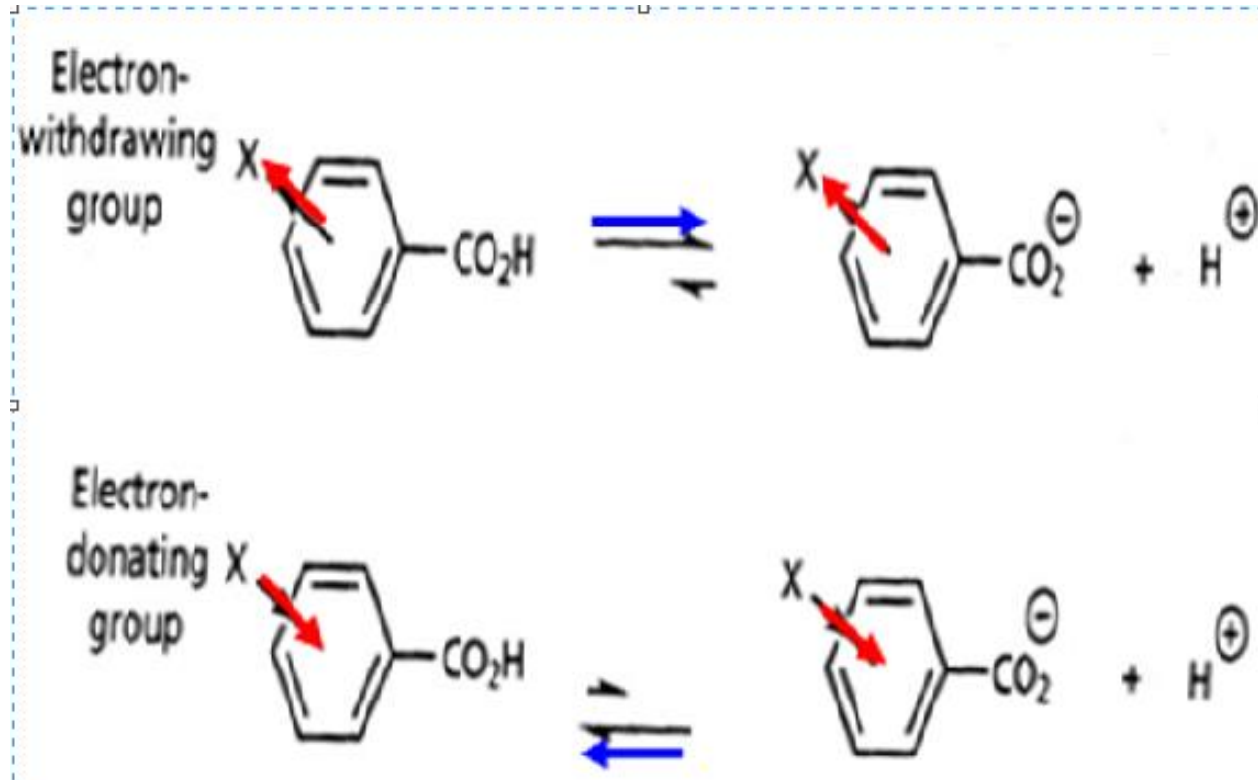
٢-٢ التأثيرات الإلكترونية Electronic effects

إنّ وجود متبادل على الحلقة العطرية سوف يؤثر على هذا التوازن. تضيف المجموعات الساحبة للإلكترونات مثل مجموعة النترو على الحلقة العطرية خواصاً أقوى ساحبة للإلكترونات كما تعمل على تثبيت أيون الكربوكسيلات، وبالتالي سوف ينزاح التوازن أكثر باتجاه الشكل المتأين هكذا يتمتع حمض البنزويك المتبادل بمحموضة أشدّ وأقوى كما يملك قيمة KX أعلى (يمثل الرمز X المتبادل على الحلقة العطرية) (الشكل ١٨-٦)

في حال كان المتبادل X يمثل مجموعة مانحة للإلكترونات مثل المجموعات الألكيلية، عندها سوف تصبح الحلقة العطرية أقل مقدرة على تثبيت أيون الكربوكسيلات. يشير انزياح التوازن نحو اليسار إلى الحصول على حمض أضعف ذي قيمة KX أقل (الشكل ١٨-٦)

٢- الخصائص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢-٢ التأثيرات الإلكترونية Electronic effects



الشكل ١٨-٦ يعتمد اتجاه التوازن على المتبادل X

$$\sigma_X = \log(K_X/K_H) = \log K_X - \log K_H$$

يتم حساب ثابتة هاميت للمتبادل σ_X بواسطة المعادلة التالية:

علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure–Activity Relationship

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢-٢ التأثيرات الإلكترونية Electronic effects

إن مشتقات حمض البنزويك الحاوية على متبادلات ساحبة للإلكترونات سوف تمتلك قيم KX أعلى من حمض البنزويك نفسه، وبالتالي سوف تكون σX العائدة لمجموعة ساحبة للإلكترونات ذات قيمة موجبة. تملك بعض المتبادلات الساحبة للإلكترونات مثل CN ، Cl ، أو CF قيم σ موجبة.

سوف تملك مشتقات حمض البنزويك الحاوية على متبادلات مانحة للإلكترونات قيم KX أقل من حمض البنزويك نفسه وبالتالي سوف تكون σX العائدة لمجموعة مانحة للإلكترونات ذات قيمة سالبة. تملك بعض المتبادلات المانحة للإلكترونات مثل t-Bu ، Et ، و Me قيم σ سالبة .

كما أنّ قيمة ثابتة هاميت للمتبادل H (حمض البنزويك) مساوية للصفر .

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢-٢ التأثيرات الإلكترونية Electronic effects

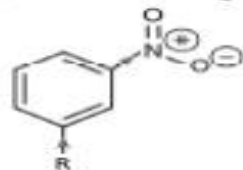
تأخذ ثابتة هاميت للمتبادل التأثيرين الرنيني والتحريضي resonance and inductive effects بعين الاعتبار .

لذلك تعتمد قيمة σ لمتبادل معين على توضع المتبادل سواء في الموضع ميتا أو بارا. يتم توضيح ذلك من خلال إضافة الرمز m أو p بشكل مزاح للأسفل بعد الرمز σ

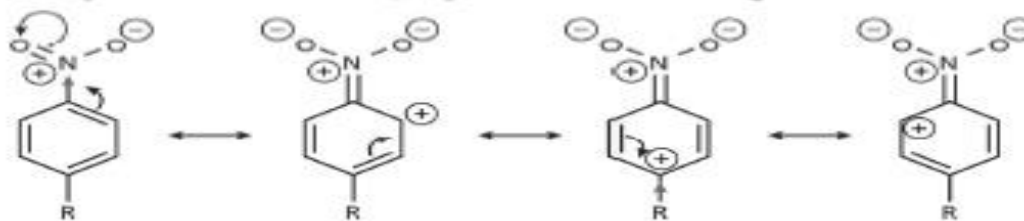
على سبيل المثال، يملك متبادل النترو قيمة $\sigma_p = 0.71$ وقيمة $\sigma_m = 0.78$.

ينجم الفعل الساحب للإلكترونات للمتبادل في الموضع ميتا عن التأثير التحريضي للمتبادل، في حين يساهم كل من التأثيرين التحريضي والرنيني في الموضع بارا في التأثير الساحب للإلكترونات، وبالتالي سوف تكون قيمة σ_p اكبر (الشكل ١٨-٧)

مجموعة نترو عند الموضع ميتا - تمارس تأثير إلكتروني تحريضي على الجذر R



مجموعة نترو عند الموضع بارا - تمارس تأثير إلكتروني على الجذر R نتيجة الفعلين الرنيني والتحريضي.

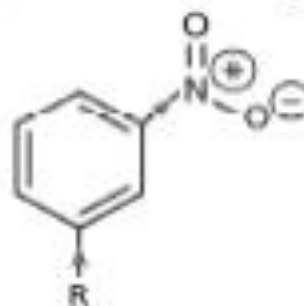


الشكل 18-7: تأثير متبادل النترو الموجود في الموضع ميتا وبارا

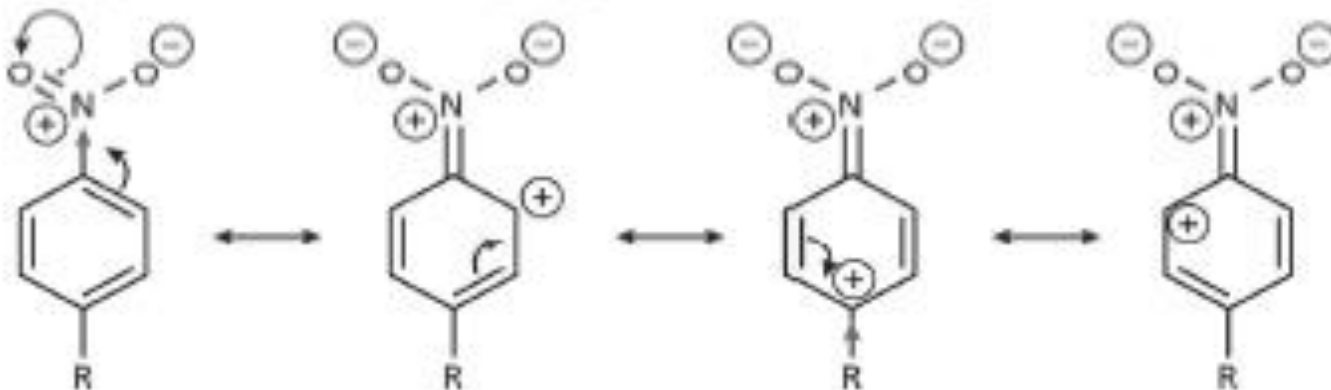
٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢-٢ التأثيرات الإلكترونية Electronic effects

مجموعة نيترو عند الموضع ميتا - تمارس تأثير إلكتروني تحريضي على الجذر R



مجموعة نيترو عند الموضع بارا - تمارس تأثير إلكتروني على الجذر R نتيجة الفعلين الرابطين والتحريضي.

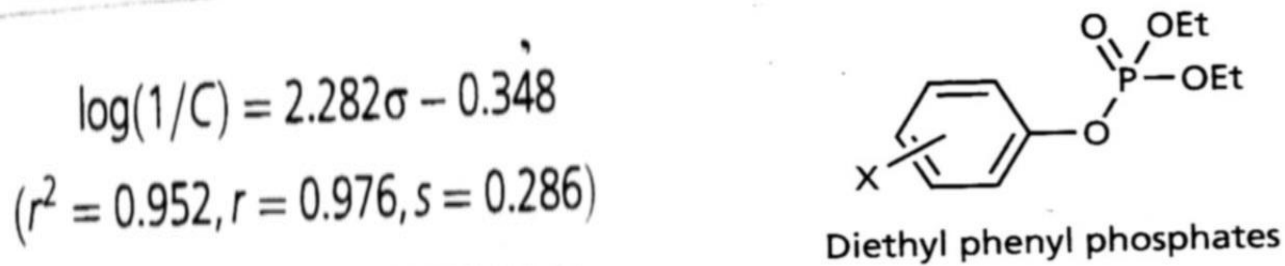


الشكل 7-18: تأثير متبادل النيترو الموجود في الموضع ميتا وبارا

علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure-Activity Relationship
٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢-٢ التأثيرات الإلكترونية Electronic effects

الفعالية المبيد للحشرات insecticidal لمركب دي فينيل دي ايثيل diethyl phenyl phosphates هي احدى الأمثلة القليلة حيث أن الفعالية المبيدة للحشرات مرتبطة فقط بالتأثيرات الالكترونية



تظهر المعادلة أن المتبادلات ذات القيم الموجبة لل σ (مثل ، مجموعات ساحبة للالكترونات) سوف تزيد الفعالية (لا يتوجب على هذا المركب العبور عبر الغشاء الخلوي حتى يؤثر).

في الحقيقة ، يُعرف عن هذه المركبات انها تؤثر على إنزيم اسيتيل كولين ايسستيراز **acetylcholinesterase** الذي يتوضع خارج سطح الخلية .

أن قيمة r ، توضح أن المعادلة هي خط مستقيم وجيدة التلائم **good fit**، وان قيمة r^2 تشير إلى أن ٩٥% من الفعالية يرتبط بالتأثير الالكتروني σ

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢-٣ العوامل التجسيمية (الفراغية) Steric factors

تؤثر كل من العوامل التالية: كتلة (ضخامة bulk) و حجم size و شكل shape الدواء على مدى سهولة اقتراب الدواء من مقر الارتباط ومدى تأثيره معه.

قد يعمل المتبادل الضخم كدرع shield وبالتالي يعيق التأثير المثالي بين الدواء ومقر ارتباطه. من ناحية أخرى،

قد يساعد المتبادل الكتلي (الضخم bulky) على توجيه الدواء بالوضع المناسب والصحيح للحصول على أقصى ارتباط وبالتالي يزيد من الفعالية .

إن عملية تحديد الخواص التجسيمية كميًا هو أمر أصعب من تحديد الخواص الإلكترونية أو الخواص الكارهة للماء. تمت تجربة العديد من الطرائق، حيث سنتطرق في سياق النص إلى ثلاثة عوامل منها. من المستبعد جداً أن تتأثر الفعالية البيولوجية للدواء بالعوامل التجسيمية فقط، لكن كثيراً ما ترد هذه العوامل في معادلات هانش Hansch equations

علاقة البنية - التأثير الكمية Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢-٣ العوامل التجسيمية (الفراغية) Steric factors

الخواص التجسيمية (الفراغية) عند تقدير كميتها أكثر صعوبة مما هو لتقدير الخاصة الكارهة للماء أو الخواص الاليكترونية ، وهناك عدة طرق للتقدير الكمي .

من غير المحتمل أن ترتبط الفعالية البيولوجية بالعوامل التجسيمية فقط ، لكن توجد معظم هذه العوامل في معادلة هانش Hansch equations

٣- معادلة هانش Hansch equations

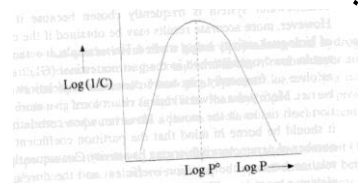
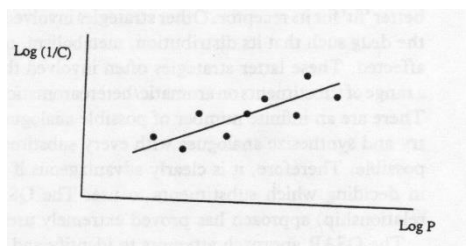
- تجدر الإشارة إلى أن الفعالية البيولوجية لأغلب الأدوية تتعلق بالعديد من هذه الخواص الفيزيوكيميائية.
- في مثل هذه الحالات، لا يمكن استعمال المعادلات البسيطة التي تكتنف **متشابهة واحدة إلا في حال كانت جميع المتغيرات الأخرى ثابتة.**
- في الواقع، ليس من السهل إنجاز مثل هذا الأمر، حيث نجد أن المعادلات التي تتعلق فيها الفعالية البيولوجية بعدد من المتغيرات الأكثر شيوعاً ($\log p$, σ , π والعامل التجسيمي).
- في معادلة هانش اذا كانت كل القيم ثابتة وكانت قيم $\log p$ صغيرة (من ١ إلى ٤) فالمعادلة هي خط مستقيم : **linear**

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

إذا تبعثر قيم $\log p$ على مجال واسع ، فالمعادلة هي قطع مكافئ **parabolic**:

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

المتشابهات $k_1 - k_5$ تحدد بواسطة برامج كومبيوترية



علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure-Activity Relationship

٤ – خَطيطة كرايغ Craig plot

على الرغم من توافر جداول قيم العوامل σ و π لعدد كبير من المتبادلات، إلا أنه من الأسهل إظهار الخواص النسبية المتعلقة بمتبادلات مختلفة على شكل خَطيطة حيث يمثل المحور y قيمة المعامل σ في حين يمثل المحور x قيمة المعامل π .

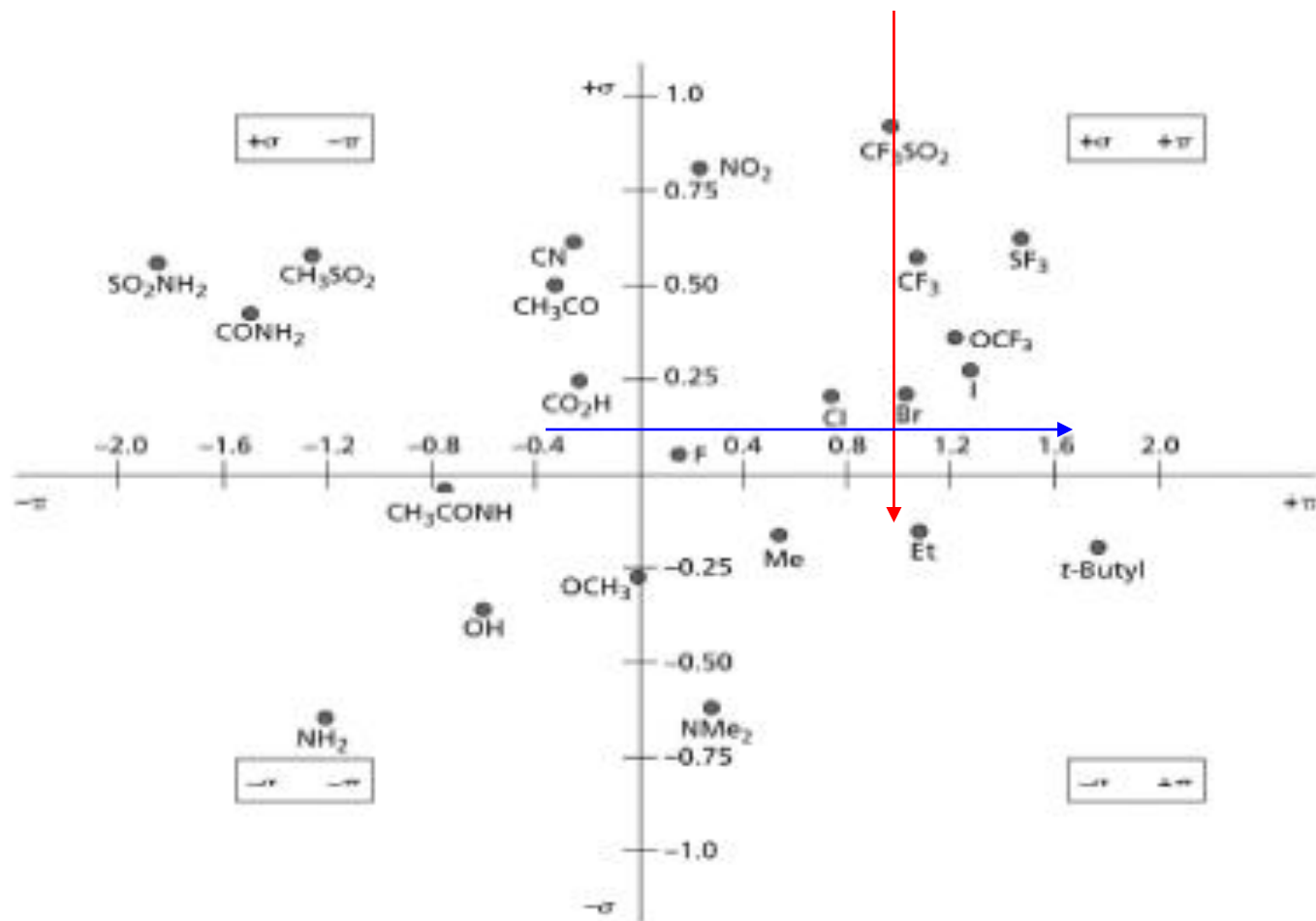
يُعرف مثل هذا المخطط بـ خَطيطة كرايغ Craig plot. يوضح الشكل ١٨-١٢ مثلاً عن خَطيطة كرايغ للمُعاملين σ و π لمتبادلات في الموضع باراعلى حلقة عطرية. هناك العديد من المحاسن والمزايا لاستعمال خَطيطة كرايغ هذه.

تُبين الخَطيطة بشكل جلي وواضح عدم وجود علاقة متينة تجمع ما بين المُتثابِتَين σ و π . تتبعثر قيم المتبادلات المتنوعة على كامل الأرباع الأربعة ضمن الخَطيطة. من الممكن عبر إلقاء نظرة على الخَطيطة أن نحدد :

- أي المتبادلات تملك قيمة موجبة للمُتثابِتَين σ و π ،
- وأيها تملك قيمة سالبة ،
- وأي المتبادلات تملك متثابته سالبة وأخرى موجبة.

علاقة البنية - التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure-Activity Relationship

٤- خَطيطة كرايغ Craig plot



الشكل 12-18: يمثل الشكل خَطيطة كرايغ Craig plot التي تقارن ما بين قيم المُنتابِئين σ و ρ للعديد من المُتبادلات

٤-خَطِيطَةُ كَرِيغ Craig plot

من السهل تمييز أي المتبادلات تملك قيم π متقاربة.

على سبيل المثال، إن جميع المتبادلات التالية "الإيثيل، والبروم، وثلاثي-فلورو-ميثيل، وثلاثي-فلورو-ميثيل سلفونيل" تقع تقريباً على نفس الخط العمودي على الخطِيطَة.

نظرياً، من الممكن استبدال أي مجموعة من هذه الزمر بشكل متبادل فيما بينها interchangeable على البنى الدوائية، حينها يكون المُعامل الرئيس المؤثر على الفعالية البيولوجية هو المُعامل π .

على نحو مشابه، إن المجموعات الواقعة على نفس الخط الأفقي يمكن أن تعرف بكونها متماثلة التوزيع الإلكتروني isoelectronic أو أنها تملك قيم σ متشابهة (مثل CO_2H ، Cl ، Br ، و I).

٥- المتماثلات التجسيمية البيولوجية (الفراغية البيولوجية)

البيوايزوستيرات Bioisosteres

تتوافر جداول للثوابت المتعلقة بالمبادلات العائدة لمختلف الخواص الفيزيوكيميائية. سمحت معرفة هذه الثوابت للكيميائيين بالدوائين بتحديد المبادلات التي قد تمثل متماثلات تجسيمية بيولوجية (بيوايزوستيرية) bioisosteres.

بناء على ذلك، تملك المبادلات التالية **CN**، و **NO**، و **COMe** نفس

□ العوامل التجسيمية steric factors

□ والإلكترونية electronic

□ والكارهة للماء hydrophobic

مما يسمح بإمكانية أن تكون قابلة للتبادل فيما بينها interchangeable .

لوحظت قابلية التبادل هذه خلال عملية تطوير مركب **cimetidine** سيميتدين ومضاهئاته .

من المهم ملاحظة أن هذه المجموعات يمكنها أن تمثل متماثلات تجسيمية بيولوجية في بعض الحالات ولكن في بعض الحالات الأخرى لا يمكنها ذلك. كمثال على ذلك يمكن أخذ الجدول المبين في الشكل ١٨-١٧ بعين الاعتبار

علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure-Activity Relationship

٥- المتماثلات التجسيمية البيولوجية (الفراغية البيولوجية)

البيوايزوستيرات Bioisosteres

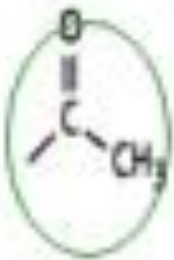
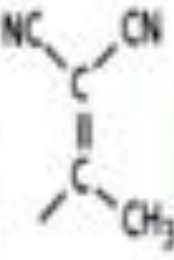
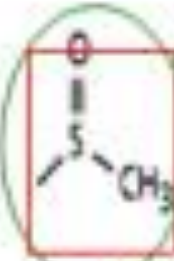
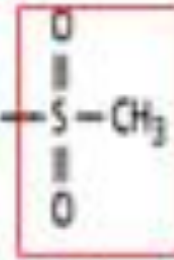
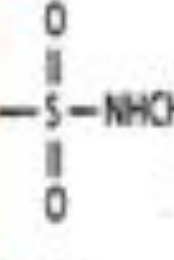
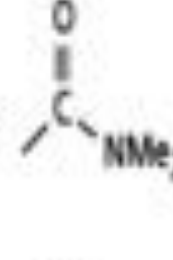
Substituent						
π	-0.55	0.40	-1.58	-1.63	-1.82	-1.51
σ_p	0.50	0.84	0.49	0.72	0.57	0.36
σ_m	0.38	0.66	0.52	0.60	0.46	0.35
MR	11.2	21.5	13.7	13.5	16.9	19.2

Figure 13.17 Physicochemical parameters for six substituents.

علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure-Activity Relationship

٥- المتماثلات التجسيمية البيولوجية (الفراغية البيولوجية)

البيوايزوستيرات Bioisosteres

يبيّن الجدول المُتّابِتات الفيزيوكيميائية ل ٦ متبادلات مختلفة.

في حال كانت المتثابته الفيزيوكيميائية الأكثر أهمية على الفعالية البيولوجية هي σ_p عندها منطقياً سوف تكون مجموعة COCH_3 (٠,٥٠) مكافئاً تجسيمياً بيولوجياً لمجموعة SOCH_3

من جهة أخرى، إذا كانت المتثابته المسيطرة هي π عندها سوف يكون المتماثل التجسيمي البيولوجي الأنسب لمجموعة SOCH_3 (١,٥٨-) هي SO_2CH_3 (- ١,٦٣)

علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure-Activity Relationship

6- علاقة البنية – التأثير الكمية ثلاثية الأبعاد

3D QSAR

جرى في السنوات الأخيرة تطوير طريقة علاقة البنية – التأثير الكمية ثلاثية الأبعاد 3D QSAR حيث يؤخذ فيها الخواص ثلاثية الأبعاد لجزيء الدواء كجملة واحدة بدلاً من الأخذ بالاعتبار المتبادلات الفردية individual substituent أو الاقسام moities في البنية الكيميائية .

قد قدمت هذه الطريقة فائدة لتصميم الدواء الجديد، ولكنها تحتاج إلى عتاد hardware وبرامج software غالية الثمن.

أن فلسفة هذه الطريقة علاقة البنية – التأثير الكمية ثلاثية الأبعاد 3D QSAR تدور حول الافتراض أن السمات الأكثر أهمية في جزيء الدواء هي

(١) الحجم الكلي overall size

(٢) الشكل shape

(٣) والخواص الالكترونية electronic properties

هناك برنامج يدعى Comparative Molecular Field Analysis يعمل على فرضية أن تأثير الدواء مع المستقبل drug-receptor interactions هو غير تساندي noncovalent وان التبدلات في الفعالية البيولوجية تتوافق مع التبدلات في الحقل الفراغي و/ أو التوزيع الالكتروني لجزيء الدواء

• انتهت المحاضرة