

جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقرر النمذجة الجزيئية وتصميم الدواء

Molecular modeling and drug design

المحاضرة الثامنة

علاقة البنية – التأثير الكمي (١)

Quantitative Structure-Activity Relationship

أ. د عادل نوفل

٢٠٢٤--٢٠٢٣

حقوق الطبع محفوظة

## علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR) مقدمة

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

في حال تبيّن وجود مثل هذه **العلاقة**، عندها يمكننا استخراج معادلة تحدد هذه العلاقة كمياً وتسمح للكيميائي الدوائي أن يقول بعض من الثقة إن هذه الخاصية (أو الخواص) تلعب دوراً مهماً في الحركات الدوائية أو آلية فعل الدواء. بعد تحديد الخواص الفيزيوكيميائية، يصبح بالإمكان نتيجة حسابات مسبقة تقدير مدى الفعالية البيولوجية لمضاهى **analogue** الحديث ، هنالك **فائدة** لهذا الأمر: الأولى، تسمح للكيميائي الدوائي بصب الجهد على المضاهئات التي يجب أن تتمتع بفعالية محسنة وهذا ما يقلل من عدد المضاهئات **analogues** التي يتوجب تخليقها synthesis .

الثانية، في حال تم اكتشاف مضاهئ جديدين وكان غير متواافق مع المعادلة، فإنه يشير إلى أهمية خواص أخرى كما يوفر لنا مركب قائد لعملية تطوير لاحقة.

## علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR)

### مقدمة

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

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 بنوياً 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)

### 1 - المخططات والمعادلات

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

يتم بعدها رسم خطوط plot بغية تحديد الفعالية البيولوجية (محور y) مقابل الخاصة الفيزيوكيميائية (محور X).

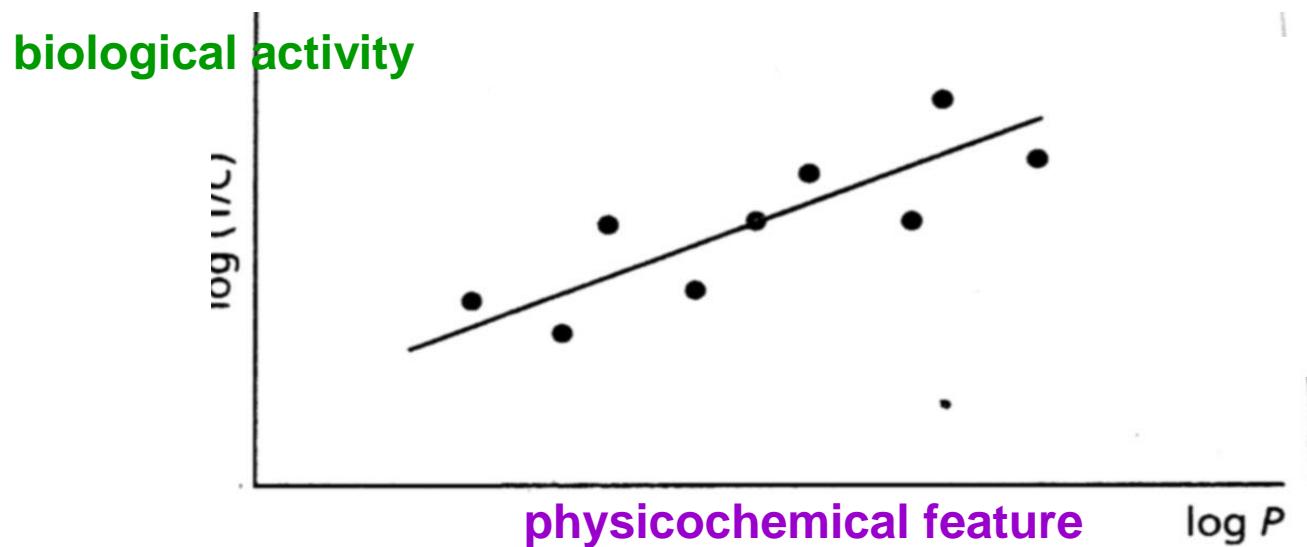
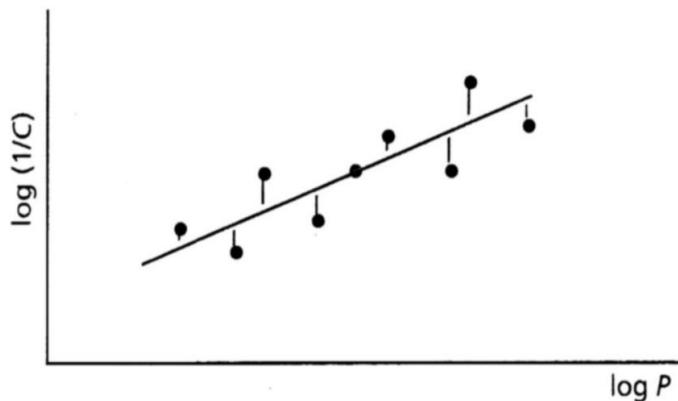


Figure 13.1 Biological activity versus  $\log P$ .

## ١- المخططات والمعادلات Graphs and equations

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

في الواقع المبدأ هو خط مستقيم مباشر. إذا رسمنا خطًا 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)

### ١- المخططات والمعادلات

يتم قياس هذه الخطوط العمودية ومن ثم يتم حساب مربعات الأرقام الناتجة للتخلص من القيم السالبة.

ثم يتم جمع مربعات هذه الأرقام مع بعضها ل الحصول على القيم الكلية (مجموع مربعات الأرقام). إن أفضل خط بياني هو الخط الذي يمر عبر النقاط التي تعطي أقل مجموع ممكّن.

إن معادلة الخط المستقيم سوف تكون من الشكل ٢

$$y = k_1x + k_2 \quad \text{حيث إن } k_1 \text{ و } k_2 \text{ ثابتان.}$$

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

تشمل المرحلة التالية في العملية المذكورة **تقييم جدوى هذه العلاقة**، وبالتالي لا بد من استخلاص بينة إحصائية **statistical evidence** وبيانات تدعم معادلة **QSAR** وبالتالي تحديد صلاحيتها ومواءمتها من الناحية الكمية. لذلك فإن **معامل الترابط (r)** هو مقياس مدى نجاح المُشتَابِبات الفيزيوكيميائية موجودة في المعادلة في تفسير التفاوت **variance physicochemical parameters** في الفعالية المشاهدة في المركبات المدرستة

## علاقة البنية - التأثير الكمية (QSAR)

### ١- المخططات والمعادلات

- يجب توفر مقياس إحصائي آخر إلى جانب  $r$  كي يحدد صلاحية الانطباق.
- هذا المعيار هو الخطأ المعياري التقديرى **standard error of estimate** أو ما يعرف بالانحراف المعياري ( $s$ ) .
- الحالة المثالية، تكون قيمة  $s$  مساوية للصفر، إلا أن ذلك يفترض عدم وجود أية أخطاء تجريبية في بيانات التجربة أو في المُثبّتات 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

تقت دراسة العديد من الخواص الكيميائية والبنوية والفيزيائية من خلال تطبيق أسلوب QSAR إلا أنَّ الخواص الأكثُر شيوعاً هي:

- الخواص الكارهة للماء، و ( $\log P$ ) (π)
- الخواص الإلكترونية ( $\sigma_x$ ) - و
- الخواص التَّجْسِيمِيَّة ( الفراغية) . steric properties

هذا صحيح لأنَّه بالإمكان قياس تأثيرات هذه الخواص وتحديدها كمياً .

□ يمكن قياس الخواص الكارهة للماء كمياً وبسهولة وذلك سواء بالنسبة لـ **كامل الجزيء** أو بالنسبة لـ **متبادلات**

**مفردة**

□ من جهة أخرى **من الصعب بمكان** إجراء التحديد الكمي للخواص الإلكترونية والتَّجْسِيمِيَّة **لـ كامل أو مجمل الجزيء** وهذا أمر لا يمكن تحقيقه إلا مع **المتبادلات المفردة**

علاقة البنية - التأثير الكمية (QSAR)

## ٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

### ١-٢ الخواص الكارهة للماء hydrophobicity

تُعدّ الخواص الكارهة للماء للدواء ما خاصةً

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

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 كميًا quantitatively بهذه الخاصية .

علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR)

## ٢- الخواص الفيزيوكيميائية

١-٢ الخواص الكارهة للماء

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

تقاس الخاصة 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 الأولية للماء الطبقة المائية.

يعرف هذا التوزع النسبي بمعامل التقاسم  $P$  والذي نحصل عليه من المعادلة التالية:

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

تقلل المركبات الكارهة للماء قيمة  $P$  مرتفعة، بينما تمتلك المركبات الأولية للماء قيمة  $P$  منخفضة

إن تغيير وتنوع المتبادلات ضمن بنية المركب القائد سوف يفضي إلى الحصول على سلسلة من المضاهئات التي تختلف في خواصها الكارهة للماء وبالتالي تقلل قيم مختلفة لمعامل التقاسم  $P$ ، وبالتالي يؤثر ذلك في

الفعالية البيولوجية

## ٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢- ١- الخاصية الكارهة للماء hydrophobicity

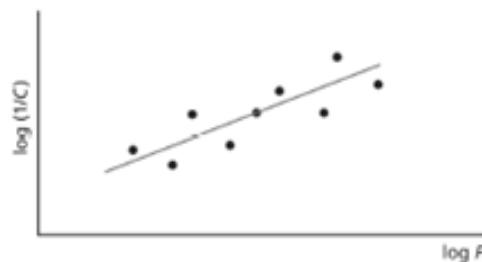
١- ١- ٢- معامل التقاسم partition coefficient P (P)

عند رسم خطٍّ خطٍّ يربط لقيمة  $P$  هذه المركبات مقابل فعاليتها البيولوجية، سوف يكون من الممكن إدراك وجود علاقة تربط هذا المعامل مع الفعالية.

يتم عادة التعبير عن الفعالية بقيم  $(\frac{1}{C})$  حيث تمثل  $C$  تركيز الدواء المطلوب لتحقيق مستوى محدد من الفعالية البيولوجية.

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

يتم رسم خطٍّ يعبر عن لوغاريتم  $C/1$  مقابل لوغاريتم  $P$ ، في الدراسات التي توزع فيها مجموعة قيم  $\log P$  ضمن مجال صغير (مثلاً  $\log P = 1-4$ )، عندما سوف نحصل على خط بياني مستقيم (الشكل ١-١٨).



الشكل ١-١٨: الفعالية البيولوجية مقابل  $\log P$

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

إن المعادلة التي تعبّر عن هذا الخط هي:

علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR)

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

٢- الخواص الكارهة للماء hydrophobicity

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

على سبيل المثال، يتعلّق ارتباط الأدوية مع الألبومين بخواصها الكارهة للماء. إن دراسة ٤ مركب نتج عنها المعادلة التالية:

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

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

إن معرفة قوة ارتباط الدواء مع الألبومين المصل هو أمر مهم في تقدير مستويات الجرعة الفعالة للدواء. عند ارتباط الدواء مع الألبومين المصل، لن يكون بمقدور الدواء ارتباط مع مستقبلاته 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 المتشابكة بنويًا مع الألبومين المصل وتعده مؤشرًا عن مدى توافر هذه الأدوية من أجل التأثير مع مستقبلاتها.

# علاقة البنية - التأثير الكمية (QSAR)

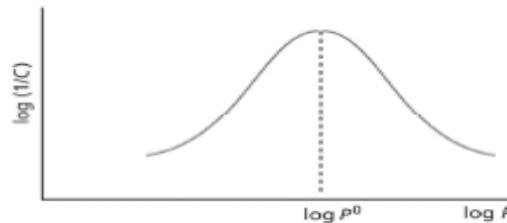
## ٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

### ٢-١ الخواص الكارهة للماء hydrophobicity

#### ١-١-٢ مُعامل التقاسم partition coefficient P (P)

تُعد قيمة  $P$  البالغة  $0.96$  قريبة من  $1$  حيث تدل على أن الخط الناتج عن المعادلة هو خط جيد وملائم.

إذا تم توسيع هذه الدراسات لتشمل مركبات ذات قيم  $\log P$  عالية جداً عندما سنلاحظ انقلاباً في الصورة. عندها سوف يصبح الرسم البياني قطعاً مكافئاً parabolic كما في الشكل ٣-١٨.



الشكل ٣-١٨: المحتوى 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  $\log P^0$  العظمى (maximum) وتمثل مُعامل 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)

## ٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

### ١١- ٢ الخواص الكارهة للماء hydrophobicity

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

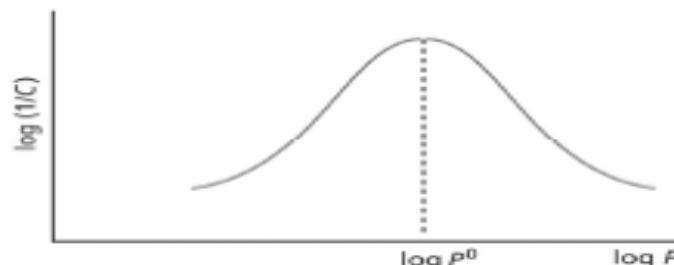
وُجد أن فعالية المخدرات العامة general anaesthetic لعدد كبير من الايثرات ethers تتطابق مع معادلة القطع المكافئ :

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

ووفقاً لهذه المعادلة ، تزداد الفعالية المخدرة مع ازدياد خاصية الكره للماء (P) حيث حددت بالعامل  $\log P$ .

أن الاشارة السالبة (-) لل  $(\log P)^2$  تشير إلى أن علاقة الارتباط هي قطع مكافئ parabolic وان هناك قيمة مُثلثة إلى  $\log P^o$  حيث كلما ازدادت خاصية الكره للماء hydrophobicity أكثر من ذلك تسبب تناقصاً للفعالية المخدرة.

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



الشكل ٣-١٨: المحتوى على شكل القطع المكافئ لقيم  $\log (1/C)$  مقابل  $\log P$

## ٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

## ٢١ - الخواص الكارهة للماء hydrophobicity

## **٢-١-١ مُعَامِلُ التَّقَاسُمِ (P) partition coefficient P**

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

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

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

وقد تَبَيَّن فعلياً على سبيل المثال، تمتلك الباريتورات ذات التأثير المهدئ والمنوم الشديد قيمة  $\log P$  قريبة من 2.

علاقة البنية - التأثير الكمية (QSAR)

٢- الخواص الفيزيوكيميائية

١١- ٢- الخاصية الكارهة للماء hydrophobicity

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

- بحكم الخبرة يمكن القول أن الأدوية التي تستهدف الجهاز العصبي المركزي يجب أن تملك قيمة  $\log P$  قريبة من 2.
- على العكس من ذلك، يجب أن تمتلك الأدوية المصممة للعمل في أماكن أخرى من الجسم قيمة  $\log P$  مختلفة بشكل جلي عن 2 لتجنب الآثار الجانبية التي قد تحدث على مستوى الجهاز العصبي المركزي (مثل النعاس).
- لقد ثَبَّتَ أن الدواء سُلمازول sulmazole المقوى للعضلة القلبية cardiotonic agent (البنية رقم ١) يؤدي إلى ظهور ما يعرف بالرؤى الساطعة bright visions' عند بعض المرضى، والتي عُزِّزَتْ إلى دخوله إلى الجهاز العصبي المركزي.
- كما دُعِّمت هذه النظرية من خلال قيمة  $\log P$  لهذا الدواء التي تبلغ 2.59.
- تم استبدال مجموعة مثوكسي عند الموضع ٤ (OMe) بالمجموعة (s-O) (البنية رقم ٤) وذلك بغية منع الدواء من دخوله إلى الجهاز العصبي المركزي. تمتلك هذه المجموعة تقريرياً نفس حجم مجموعة المثوكسي لكنها أشد منها انتشاراً في الماء. بلغت قيمة  $\log P$  للدواء الجديد (سلمازول sulmazole) ١.١٧.
- لقد أصبح الدواء الآن أشد قطبية وبالتالي يصعب دخوله إلى الجملة العصبية المركبة وبالتالي فإنه لا يتمتع بأي تأثيرات جانبية على الجملة العصبية المركبة.

## ٢- الخواص الفيزيوكيميائية

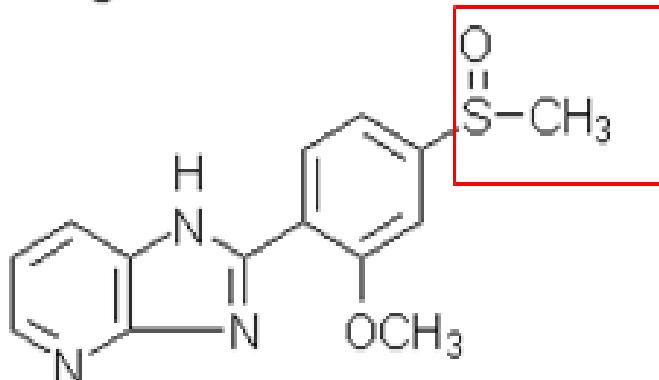
### ٢- ١١- الخواص الكارهة للماء hydrophobicity

#### ٢- ١-١-٢ مُعامل التقاسم (P) partition coefficient P (P)

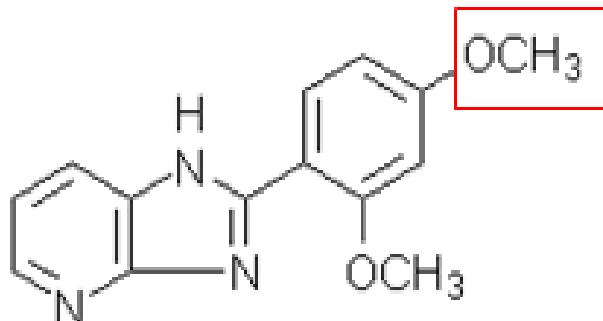
Example:

decreased CNS side effects

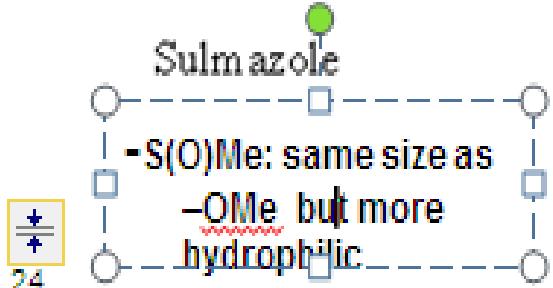
$\log P = 1.17$



$\log P = 2.49$



Sulmazole



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

## ٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

### ١١- الخاصة الكارهة للماء hydrophobicity

#### ١٢- ثابتة الخاصة الكارهة للماء للمتبادل (π) The substituent hydrophobicity constant (π)

- 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 قيمة  $P$  نظرياً وفررنا مسبقاً فيما إذا كان المركب يستحق عناء تخليقه.
- سوف تسمح لنا تقنية QSAR لاحقاً باستهداف البن الكيميائية الوعادة. على سبيل المثال، في حال كنا نخطط لتخليق مجموعة من الباربيتورات فإن بإمكاننا حساب قيمة  $\log P$  لها جميعاً ومن ثم تركيز الاهتمام على البن ذات قيمة  $\log P$  القريبة من القيمة المثلثي  $P^0$  للباربيتورات.
- يمكن حساب مُعاملات التقاسم من خلال معرفة مدى مساعدة المتبادلات المختلفة في تغيير وتعديل الخاصية الكارهة للماء.
- تعرف هذه المساعدة باسم ثابتة الخاصة الكارهة للماء للمتبادل (بأي  $\pi$ ) substituent hydrophobicity constant.
- 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 الخاصة الكارهة للماء ( $\pi_X$ ) 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

## ١١- ٢- الخاصية الكارهة للماء hydrophobicity

٢- ١- ٢- ثابتة الخاصة الكارهة للماء للمتبادل ( $\pi$ ) The substituent hydrophobicity constant ( $\pi$ )

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

- القيمة الموجبة تشير إلى أن المتبادل أكثر كرها للماء من الهيدروجين
- القيمة السالبة تشير إلى أن المتبادل أقل كرها للماء من الهيدروجين
- يشير الجدول ١-١٨ إلى قيم  $\pi$  لمجموعة من المتبادلات الاليفاتية والعطرية

$\text{CH}_3$	$t\text{-Bu}$	$\text{OH}$	$\text{OCH}_3$	$\text{CF}_3$	$\text{Cl}$	$\text{Br}$	$\text{F}$	المجموعة
0.50	1.68	-1.16	0.47	1.07	0.39	0.60	-0.17	$\pi$ (متبادلات ألينات)
0.52	1.68	-0.67	-0.02	1.16	0.71	0.86	0.14	$\pi$ (متبادلات عطرية)

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

## ١١- ٢- الخاصية الكارهة للماء hydrophobicity

١- ٢- ثابتة الخاصية الكارهة للماء للمتبادل ( $\pi$ )

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

- القيمة الموجبة تشير إلى أن المتبادل أكثر كرها للماء من الهيدروجين
- القيمة السالبة تشير إلى أن المتبادل أقل كرها للماء من الهيدروجين
- يشير الجدول ١-١٨ إلى قيم  $\pi$  لمجموعة من المتبادلات الاليفاتية والعطرية

<chem>CH3</chem>	<chem>t-Bu</chem>	<chem>OH</chem>	<chem>CONH2</chem>	<chem>CF3</chem>	<chem>Cl</chem>	<chem>Br</chem>	<chem>F</chem>
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

### ١١- الخاصية الكارهة للماء hydrophobicity

٢-١- ثابتة الخاصية الكارهة للماء للمتبادل ( $\pi$ ) The substituent hydrophobicity constant ( $\pi$ )

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

وكمثال ، لأخذ قيم  $\log P$  values ، (log  $P= 2.84$  ) ، (log  $P= 2.13$  ) ، كلوروبنزين ، (log  $P= 0.71$  ) وبنزاميد ، (log  $P= 2.84$  ) ، بعد البنزين المركب الأب ، وثابتة المتبادلات لل  $Cl$  و  $CONH_2$  هي  $-1.49$  على التوالي ، آخذين ذلك بعين الاعتبار :

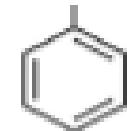
أصبح من الممكن حساب قيمة  $\log P$  نظرياً لكامل الجزيء ميتا-كلوروبنزاميد على metachlorobenzamide :

$$\begin{aligned}\log P_{(\text{chlorobenzamide})} &= \log P_{(\text{benzene})} + \pi_{Cl} + \pi_{CONH_2} \\ &= 2.13 + 0.71 + (-1.49) \\ &= 1.35\end{aligned}$$

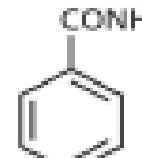
The observed log P value for this compound is 1.51.



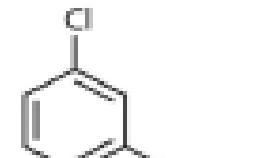
بنزن  
(log  $P = 2.13$ )



كلوروبزن  
(log  $P = 2.84$ )



بنزاميد  
(log  $P = 0.64$ )



ميتا-كلوروبنزاميد

## علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR)

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

١١- الخاصية الكارهة للماء hydrophobicity

١- ٢- ثابتة الخاصية الكارهة للماء للمتبادل ( $\pi$ ) The substituent hydrophobicity constant ( $\pi$ )

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

.  $Clog P$  experimental، يرمز للأولى بـ

هناك برامج كومبيترية لحساب القيم لاي بنية كيميائية :

جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقرر النمذجة الجزيئية وتصميم الدواء

Molecular modeling and drug design

## المحاضرة التاسعة

علاقة البنية – التأثير الكمي (٢)

Quantitative Structure-Activity Relationship

أ. د عادل نوفل

٢٠٢٤--٢٠٢٣

حقوق الطبع محفوظة

علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR)

٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

١-٢ الخاصية الكارهة للماء hydrophobicity

معامل التقاسم  $P$  مُعَادِل ثابتة الخاصية الكارهة للماء للمتبادل ( $\pi$ )

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

- الانتقال إلى أهدافه .target

- الارتباط مع مقرات الارتباط binding site

٢ - ثابتة الخاصية الكارهة للماء للمتبادل ( $\pi$ ) هي قياس خاصية الكره للماء للمتبادل و وهذه الخاصية نوعية :

- لقسم من البنية الكيميائية في الهيكل الكلي .

- وفيما إذا كان موجودا في المعادلة .

- أي هي قياس خاصية المتبادل الكارهة للماء نسبة إلى الهيدروجين.

علاقة البنية - التأثير الكمية (QSAR) Quantitative Structure-Activity Relationship  
Molecular modeling and drug design  
٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties  
١- ٢ الخواص الكارهة للماء hydrophobicity

معامل التقاسم  $P$  partition coefficient معامل التقاسم  $P$  ثابتة الخاصة الكارهة للماء للمتبادل ( $\pi$ )

تتضمن معظم معادلات QSAR equations مساعدة من معامل التقاسم  $P$  أو من ثابتة الخاصة الكارهة للماء للمتبادل ( $\pi$ ) ، لكن هناك أمثلة عن أدوية لا تتدخل هذه المثاببات إلا قليلاً في المساعدة . مثلاً ،

اظهرت دراسة لladوية المضادة للمalaria أن هناك علاقة قليلة جداً بين الفعالية المضادة للمalaria والخواص الكاره للماء

تدعم هذه الحقيقة مقوله أن هذه الأدوية تعمل على سطح الكريات الحمراء، ومقوله أن السهولة التي يعبر فيها الدواء خلية الكريه الحمراء لاتتعلق بخاصتها الكاره للماء

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

## ٢-٢ التأثيرات الإلكترونية Electronic effects

تُملك 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 بثابتة المتبادل للعالم Hammett substituent constant ورمزها σ.

تُعد هذه الثابتة مقياساً لقدرة المتبادل على سحب الإلكترونات أو منحها، ويتم تحديدها عن طريق قياس تفارق (تأين.) مجموعة من حمض البنزوئيك المتبادل مقارنة بتفارق حمض البنزوئيك نفسه.

يُعد حمض البنزوئيك حمضاً ضعيفاً يتأين بشكل جزئي فقط في الماء (الشكل ٥-١٨)



الشكل ٥-١٨: تأين حمض البنزوئيك في الماء

## ٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

## ٢-٢ التأثيرات الإلكترونية Electronic effects



الشكل ١٨-٥: تأين حمض البنزوئيك 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  $K_H$  ( تدل اللاحقة السفلية  $H$  على عدم وجود متبادلات على الحلقة العطرية).

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

إن وجود متبادل على الحلقة العطرية سوف يؤثر على هذا التوازن. تضفي المجموعات الساحبة للإلكترونات مثل مجموعة النترو على الحلقة العطرية خواصاً أقوى ساحبة للإلكترونات كما تعمل على تثبيت أيون الكربوكسيلات، وبالتالي سوف ينزع التوازن أكثر باتجاه الشكل المتأين هكذا يتمتع حمض البنزوئيك المتبادل بحموضة أشد وأقوى كما يملك قيمة  $K_X$  أعلى (يمثل الرمز  $X$  المتبادل على الحلقة العطرية) (الشكل ٦-١٨)

## ٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

### ٢- ٢ التأثيرات الإلكترونية Electronic effects

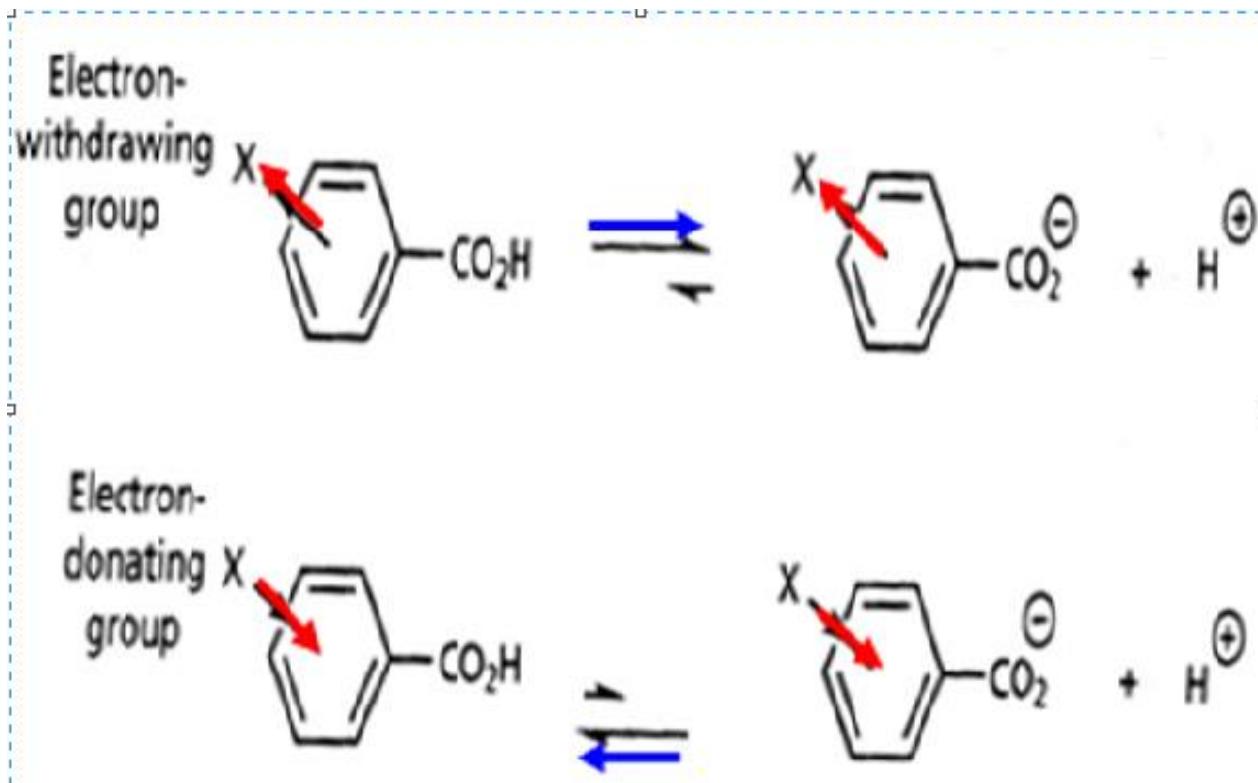
إن وجود متبادل على الحلقة العطرية سوف يؤثر على هذا التوازن. تضفي المجموعات الساحبة للإلكترونات مثل مجموعة النترو على الحلقة العطرية خواصاً أقوى ساحبة للإلكترونات كما تعمل على تثبيت أيون الكربوكسيلات، وبالتالي سوف ينزع التوازن أكثر باتجاه الشكل المتأين هكذا يتمتع حمض البنزوئيك المتبادل بحموضة أشدّ وأقوى كما يملك قيمة  $K_X$  أعلى (يمثل الرمز  $X$  المتبادل على الحلقة العطرية) (الشكل ٦-١٨)

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  $K_X$  أقل (الشكل ٦-١٨)

## ٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

### ٢-٢ التأثيرات الإلكترونية Electronic effects



الشكل ٦-١٨ يعتمد اتجاه التوازن على المتبادل  $\text{X}$

$$\sigma_{\text{X}} = \log(K_{\text{X}}/K_{\text{H}}) = \log K_{\text{X}} - \log K_{\text{H}}$$

يتتم حساب ثابتة هامیت للمتبادل  $\text{X}$  بوساطة المعادلة التالية:

## علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR)

### ٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

#### ٢-٢ التأثيرات الإلكترونية Electronic effects

إن مشتقات حمض البنزوئيك الحاوية على متبادلات ساحبة للإلكترونات سوف تملك قيم  $K_X$  أعلى من حمض البنزوئيك نفسه، وبالتالي سوف تكون  $\sigma_X$  العائد لجouعة ساحبة للإلكترونات ذات قيمة موجبة. تملك بعض المتبادلات الساحبة للإلكترونات مثل  $CN$  ،  $Cl$  ، أو  $CF$  قيم  $\sigma$  موجبة.

سوف تملك مشتقات حمض البنزوئيك الحاوية على متبادلات مانحة للإلكترونات قيم  $K_X$  أقل من حمض البنزوئيك نفسه وبالتالي سوف تكون  $\sigma_X$  العائد لجouعة مانحة للإلكترونات ذات قيمة سالبة. تملك بعض المتبادلات المانحة للإلكترونات مثل  $t-Bu$ -Et و  $Me$  قيم  $\sigma$  سالبة .

كما أن قيمة ثابتة هاميت للمتبادل  $H$  (حمض البنزوئيك) مساوية للصفر.

## ٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

### ٢-٢ التأثيرات الإلكترونية Electronic effects

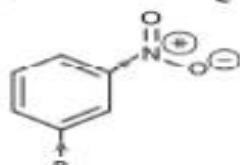
تأخذ ثابتة هامیت للمتبادل التأثيرين الرئيسي والتحريضي **resonance and inductive effects** بعين الاعتبار .

لذلك تعتمد قيمة  $\sigma$  لمتبادل معین على توضع المتبادل سواء في الموضع میتا أو بارا. يتم توضیح ذلك من خلال إضافة الرمز  $m$  أو  $p$  بشكل مزاح للأسفل بعد الرمز  $\sigma$

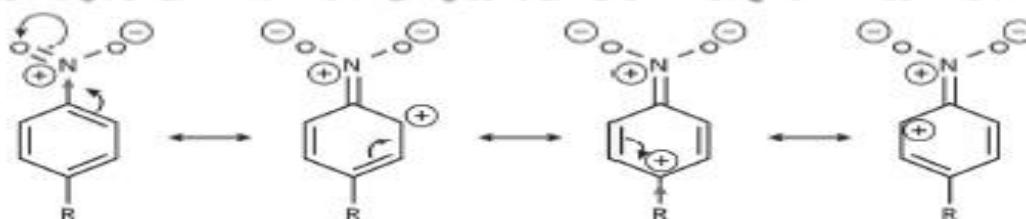
على سبيل المثال، يملک متبادل **النترو** قيمة  $\sigma_m = 0.71$  وقيمة  $\sigma_p = 0.78$ .

ينجم الفعل الساحب للإلكترونات للمتبادل في الموضع میتا عن التأثير التحریضي للمتبادل، في حين يساهم كل من التأثيرين التحریضي والرئيسي في الموضع بارا في التأثير **الساحب للإلكترونات**، وبالتالي سوف تكون قيمة  $\sigma_p$  اکبر (الشكل ١٨-١٨)

مجموعة نترو عند الموضع میتا - تصار من تأثير إلكتروني تحریضي على الجذر R



مجموعة نترو عند الموضع بارا - تصار من تأثير إلكتروني على الجذر R نتيجة لفعليتين الرئيسي والتحريضي.

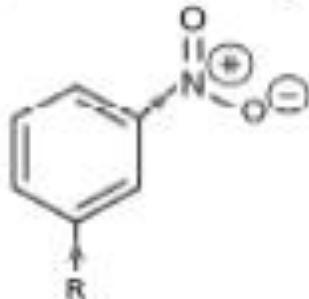


الشكل ١٨-٧: تأثير متبادل النترو الموجود في الموضع میتا وبارا

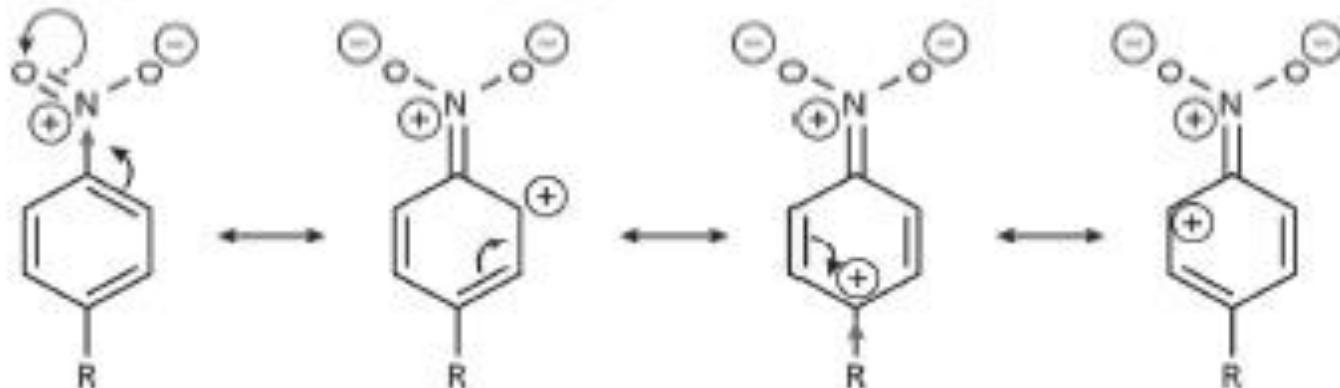
## ٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

### ٢-٢ التأثيرات الإلكترونية Electronic effects

مجموعة نترو عند الموضع سيفا - تأثير إلكتروني تحربي على الجذر R



مجموعة نترو عند الموضع بارا - تأثير إلكتروني على الجذر R نتيجة لفعليتين الرنيني والتحريبي.



الشكل ١٨-٧: تأثير متبادل النترو الموجود في الموضع سيفا وبارا

## علاقة البنية - التأثير الكيميائية (QSAR)

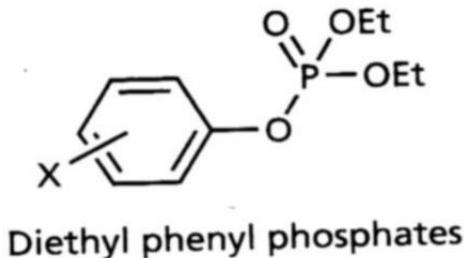
### ٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

#### ٢- ٢ التأثيرات الالكترونية Electronic effects

الفعالية المبيدة للحشرات insecticidal هي أحدى الأمثلة القليلة حيث أن الفعالية المبيدة للحشرات مرتبطة فقط بالتأثيرات الالكترونية

$$\log(1/C) = 2.282\sigma - 0.348$$

$$(r^2 = 0.952, r = 0.976, s = 0.286)$$



تظهر المعادلة أن المتبدلات ذات القيم الموجبة لل $\sigma$  ( مثل ، مجموعات ساحبة لالإلكترونات ) سوف تزيد الفعالية ( لا يتوجب على هذا المركب العبور عبر الغشاء الخلوي حتى يؤثر ).

في الحقيقة ، يُعرف عن هذه المركبات أنها تؤثر على إنزيم اسيتيل كولين ايستيراز acetylcholinesterase الذي يتوضع خارج سطح الخلية .

أن قيمة  $r$  ، توضح أن المعادلة هي خط مستقيم وجيدة التلاؤم good fit، وان قيمة  $r^2$  تشير إلى أن ٩٥٪ من الفعالية يرتبط بالتأثير الالكتروني  $\sigma$

## علاقة البنية – التأثير الكمية (QSAR)

### ٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

#### 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** وبالتألي 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 (QSAR)

### ٢- الخواص الفيزيوكيميائية physicochemical properties

### 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 لتقدير الكمي .

من غير المتحمل أن ترتبط الفعالية البيولوجية بالعوامل التجسيمية **فقط** ، لكن توجد معظم هذه العوامل في **معادلة هانيش Hansch equations**

## ٣- معادلة هانيش Hansch equations

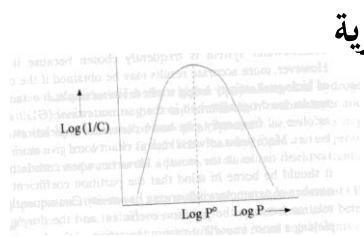
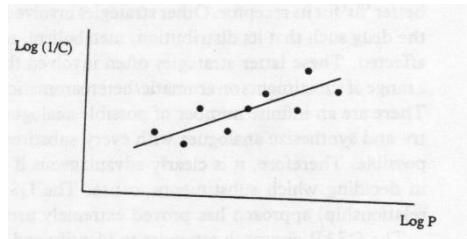
- تجدر الإشارة إلى أن الفعالية البيولوجية لأغلب الأدوية تتعلق بالعديد من هذه الخواص الفيزيوكيميائية.
- في مثل هذه الحالات، لا يمكن استعمال المعادلات البسيطة التي تكتنف مثباته واحدة إلا في حال كانت جميع المُثباتات الأخرى ثابتة.
- في الواقع، ليس من السهل إنجاز مثل هذا الأمر، حيث نجد أن المعادلات التي تتعلق فيها الفعالية البيولوجية بعدد من المُثباتات الأكثر شيوعاً ( $\log P$ ,  $\sigma$ ,  $\pi$  والعامل التجسيمي).

في معادلة هانيش اذا كانت كل القيم ثابتة وكانت قيم  $\log P$  صغيرة (من ١ إلى ٤) فالمعادلة هي خط مستقيم :

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

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

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



المثباتات  $k_1 - k_5$  تحدد بواسطة برماج كوميوترية

## علاقة البنية - التأثير الكمية (QSAR) 4 - خطٌّ كريغ Craig plot

على الرغم من توافر جداول قيم العوامل  $\sigma$  و  $\pi$  لعدد كبير من المتبادلات، إلا أنه من الأسهل إظهار الخواص النسبية المتعلقة بمتبادلات مختلفة على شكل خطٌّ كريغ حيث يمثل المحور  $y$  قيمة المعامل  $\sigma$  في حين يمثل المحور  $X$  قيمة المعامل  $\pi$ .

يُعرف مثل هذا المخطط بخطٌّ كريغ Craig plot. يوضح الشكل ١٨-١٢ مثالاً عن خطٌّ كريغ للمعاملين  $\sigma$  و  $\pi$  لمتبادلات في الموضع بارا على حلقة عطرية. هناك العديد من المحسن والمزايا لاستعمال خطٌّ كريغ هذه.

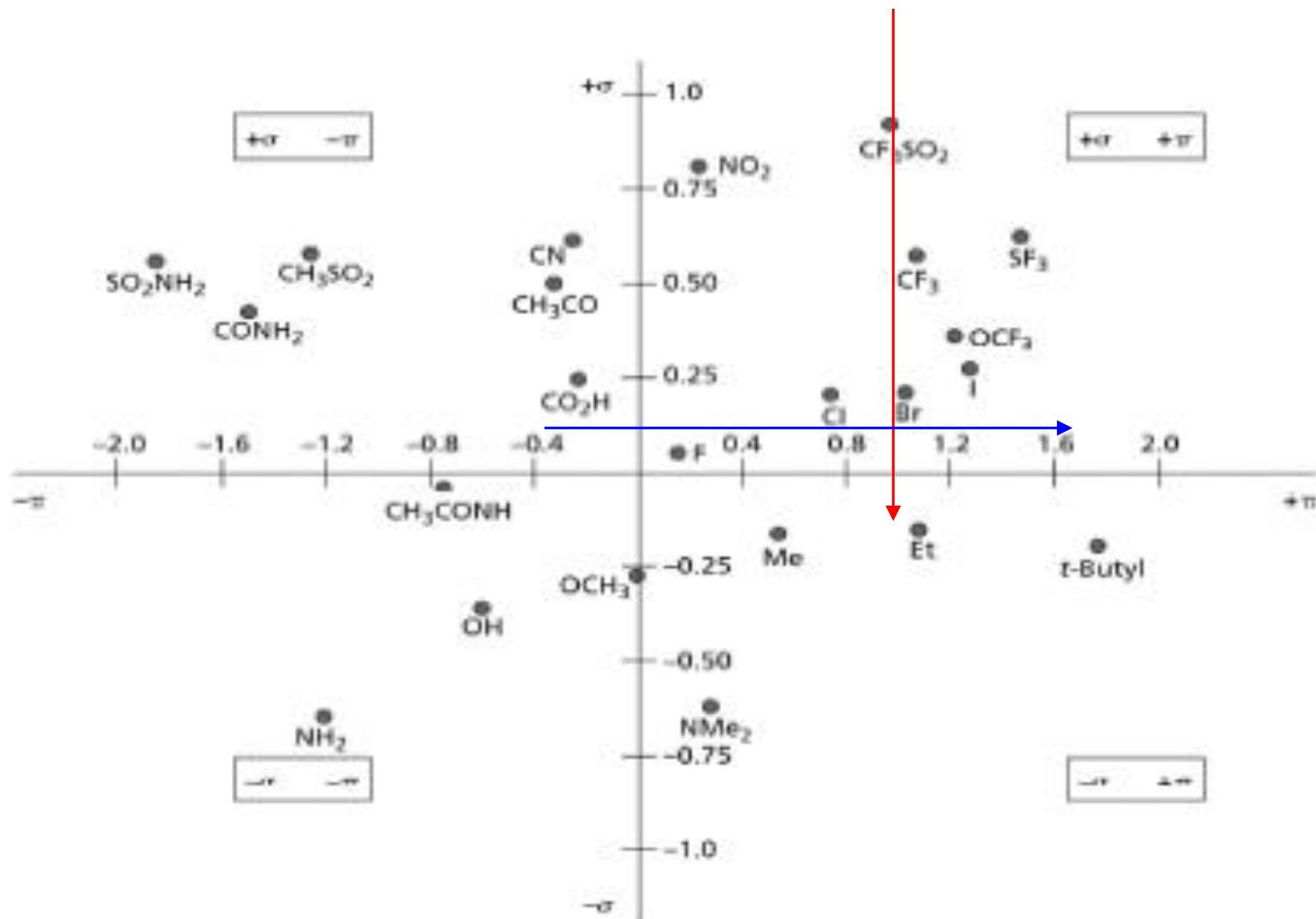
تبين الخطٌّ كريغ بشكل جليًّا عدم وجود علاقة متينة تجمع ما بين المُثابتين  $\sigma$  و  $\pi$ . تتبعثر قيم المتبادلات المتنوعة على كامل الأرباع الأربع ضمن الخطٌّ كريغ.

من الممكن عبر إلقاء نظرة على الخطٌّ كريغ أن نحدد :

- أي المتبادلات تملك قيمةً موجبة للمُثابتين  $\sigma$  و  $\pi$  ،
- وأيها تملك قيمةً سالبة ،
- وأي المتبادلات تملك مثابة سالبة وأخرى موجبة.

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

### ٤ - خطوط كraig Craig plot



الشكل 18-12: يمثل الشكل خطوط كraig Craig plot التي تقارن ما بين قيم المتناسبين  $\sigma$  و  $\pi$  للعديد من الممتلكات

## ٤- خطٌ طيفية كريغ Craig plot

من السهل تمييز أي المتبادلات تملك قيم  $\pi$  متقاربة. على سبيل المثال، إن جميع المتبادلات التالية "إيسيل، والبروم، وثلاثي-فلورو-ميثيل، وثلاثي-فلورو-ميفونيل" تقع تقريباً على نفس الخط العمودي على الخطط.

نظرياً، من الممكن استبدال أي مجموعة من هذه الزمر بشكل متبادل فيما بينها interchangeably على البني الدوائية، حينها يكون المعامل الرئيس المؤثر على الفعالية البيولوجية هو المعامل  $\pi$ .

على نحو مشابه، إن المجموعات الواقعة على نفس الخط الأفقي يمكن أن تعرف بكونها متماثلة التوزيع الإلكتروني isoelectronic أو أنها تملك قيم  $\sigma$  متتشابهة (مثل  $\text{Cl}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$ ).

٥- المتماثلات التجسمية البيولوجية (الفراغية البيولوجية)

**Bioisosteres** البيوايزوستيرات

تتوافر جداول للثوابت المتعلقة بالمتبادلات العائدة لمختلف الخواص الفيزيوكيميائية. سمحت معرفة هذه الثوابت للكيميائيين بالدوائيين بتحديد المتبادلات التي قد تمثل متماثلات تجسمية بيولوجية (بيوايزوستيرية) .  
**bioisosteres**

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

**steric factors** □ العوامل التجسمية

**electronic** □ والإلكترونية

**hydrophobic** □ والكارهة للماء

ما يسمح بإمكانية أن تكون قابلة للتبدل فيما بينها **interchangeable**.

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

من المهم ملاحظة أن هذه المجموعات يمكنها أن تمثل متماثلات تجسمية بيولوجية في بعض الحالات ولكن في بعض الحالات الأخرى لا يمكنها ذلك. كمثال على ذلك يمكنأخذ الجدول المبين في الشكل ١٨-١٧ **بعن الاعتبار**

## علاقة البنية - التأثير الكمية (QSAR)

## ٥- المتماثلات التجسمية البيولوجية (الفراغية البيولوجية)

## Bioisosteres البيوايزوستيرات

Substituent						
$\pi$	-0.55	0.40	-1.58	-1.63	-1.82	-1.51
$\sigma_p$	0.50	0.84	0.49	0.72	0.57	0.36
$\sigma_m$	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)

٥- المتماثلات التجسمية البيولوجية (الفراغية البيولوجية)

### Bioisosteres

يبين الجدول المُثابَات الفيزيوكيميائية لـ ٦ متبادلات مختلفة.

في حال كانت المثابة التجسمية الأكثُر أهمية على الفعالية البيولوجية هي  $\sigma p$  عندما منطقياً سوف تكون مجموعة  $SOCH_3$  مكافئاً تجسمياً بيولوجياً لمجموعة  $COCH^3$

من جهة أخرى، إذا كانت المثابة المسيطرة هي  $\pi$  عندما سوف يكون المتماثل التجسمي البيولوجي الأنسب لمجموعة  $SO_2CH_3$  هي  $-SOCH_3$  (١,٦٣ - ١,٥٨)

## علاقة البنية - التأثير الكمية (QSAR)

### ٦ - 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 moieties أو الأقسام substituent في البنية الكيميائية.

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

أن فلسفة هذه الطريقة علاقه 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

والخواص الالكترونية electronic properties

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

• انتهت المحاضرة