

جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقرر النمذجة الجزيئية وتصميم الدواء

Molecular modeling and drug design

المحاضرة الأولى

الأهداف الدوائية

Drug Targets

أ. د عادل نوفل

٢٠٢٤—٢٠٢٣

حقوق الطبع محفوظة

# الأهداف الدوائية Drug Targets

## مقدمة

تستهدف الغالبية العظمى من الأدوية العلاجية **أهداف Targets** معينة في الجسم كالبروتينات (المستقبلات Receptores والإنزيمات Enzymes والبروتينات الناقلة Protein transporters) والحموض النووية nuclear acids وغيرها.

ما هو السبب الذي يجعل من المواد الكيميائية، والتي يمتلك بعضها بنية بسيطة، تتمتع بتأثير مهم على بنية ضخمة ومعقدة التركيب مثل الجسم البشري؟

يكون الجواب في طريقة عمل الجسم البشري. في حال أمكننا النظر والرؤية عبر أجسامنا على المستوى الجزيئي، عندها سوف نشاهد مصفوفة رائعة من التفاعلات الكيميائية التي تحدث، والتي تُبقي الجسم سليماً معاف وقادراً على القيام بوظائفه البيولوجية.

قد تكون الأدوية مجرد مواد كيميائية، إلا أنها وبمجرد دخولها ضمن عالم من التفاعلات الكيميائية فإنها تتأثر interacts معه. لذلك ما من شيء يدعوه للغرابة فيما يتعلق بحقيقة تمنع الأدوية بتأثيرات بيولوجية.

الغريب في الأمر هو حقيقة أن هذه الأدوية قد تملك تأثيرات نوعية specific effects والتي تعتمد على معرفة أين تعمل أو تؤثر هذه الأدوية في الجسم، وهو ما يعرف بالأهداف الدوائية drug targets.

## الأهداف الدوائية Drug Targets

### تعريف الأهداف الدوائية Drug Target definition

- أهداف الأدوية الرئيسية عادة عبارة عن جزيئات كبروية macromolecules (ضخمة ) كالبروتينات والحموض النووية.
- عند العمل على تصميم أدوية جديدة فإنه من الضروري معرفة كل من خواص ووظائف هذه الجزيئات الكبروية وذلك للعديد من الأسباب.
- أولاً، من الضروري معرفة وظائف الجزيئات الكبروية المختلفة في الجسم وما إذا كانت عملية استهدافها سوف تعود بالفائدة في معالجة مرض محدد. فمثلاً، ما من فائدة من تصميم دواء يشط أحد الإنزيمات الهاضمة في حال كان البحث جارياً عن مسكنّ ألم جديد.
- ثانياً، تُعدّ معرفة بنية الجزيء الكروي الهدف من الأمور المهمة في حال تقرر تصميم دواء يرتبط بكفاءة مع هذا الجزيء الهدف. حيث تسمح معرفة بنية الجزيء الهدف والمجموعات الوظيفية الداخلة في تركيبه للباحث الكيميائي الدوائي بتصميم دواء يحتوي على مجموعات وظيفية متممة تعمل على ربط الدواء مع الجزيء الهدف.
- ثالثاً، إن ارتباط الدواء مع الجزيء الهدف ليس شرطاً لنجاحه إنما عليه أن يرتبط مع المنطقة الملائمة منه. تُعدّ كل من البروتينات والحموض النووية جزيئات شديدة الكِبر إذا ما قورنت مع الدواء،
- من الضروري معرفة بنية الخلية والروابط الكيميائية بين الأدوية وأهدافها في الجسم

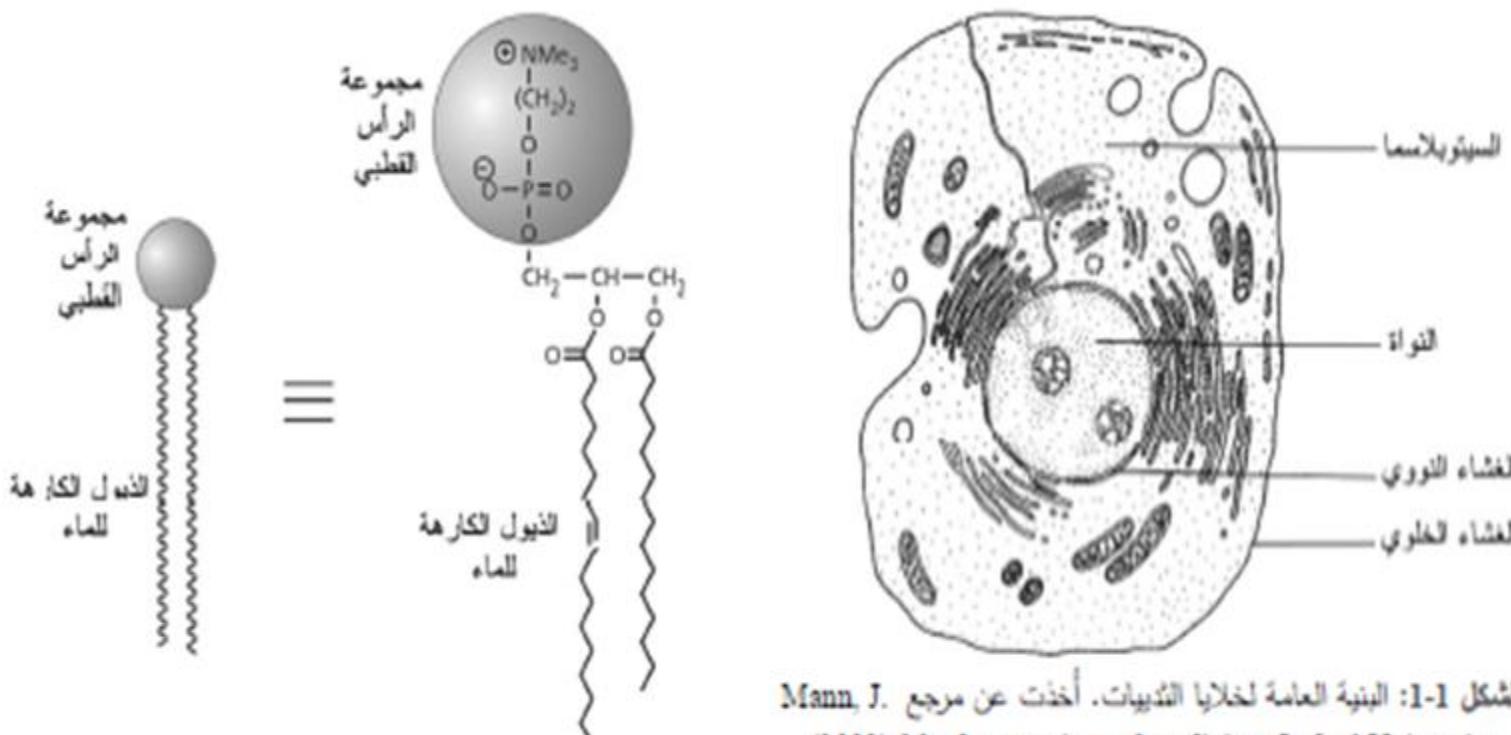
# الأهداف الدوائية Drug Targets

## ١- بنية الخلية:

- بما أنّ الحياة مكونة من خلايا، لذلك من الجلي الواضح أن تعمل الأدوية على الخلايا.
- يبيّن **الشكل ١-١**، البنية العامة لمكونات خلية الثدييات.
- تملك جميع خلايا الجسم البشري غشاءً يحيط بالخلية يدعى "الغشاء الخلوي cell membrane" الذي يحيط بمحويات الخلية - والتي تدعى **السيتوبلازم cytoplasm**.
- تبيّن عند فحص الغشاء الخلوي تحت المجهر الإلكتروني أنه مؤلف من طبقتين مميزتين، حيث تتالف كل طبقة منهما من صف منتظم من **جزيئات الغليسيريدات المفسفطة** (فُسفوغليسيريد phosphoglyceride) مثل **فُسفاتيديل-كولين lecithin** (ليسيتين phosphatidylcholine) (الشكل ٢-١).
- تتالف الطبقة الخارجية للغشاء من **فُسفاتيديل-كولين** بينما تكون الطبقة الداخلية مكونة من **فُسفاتيديل-إيثانول-أمين** **فُسفاتيديل-سِرِين phosphatidylserine**، **فُسفاتيديل-إِثَانُولَامِين phosphatidylethanolamine**، و**فُسفاتيديلينوزيتول phosphatidylinositol**. ت
- تتالف كل جزيئة غليسيريد مفسفت من **رأس قطبي صغير** وسلسلتين طويلتين كارهتين للماء.

# الأهداف الدوائية

## ١- بنية الخلية:



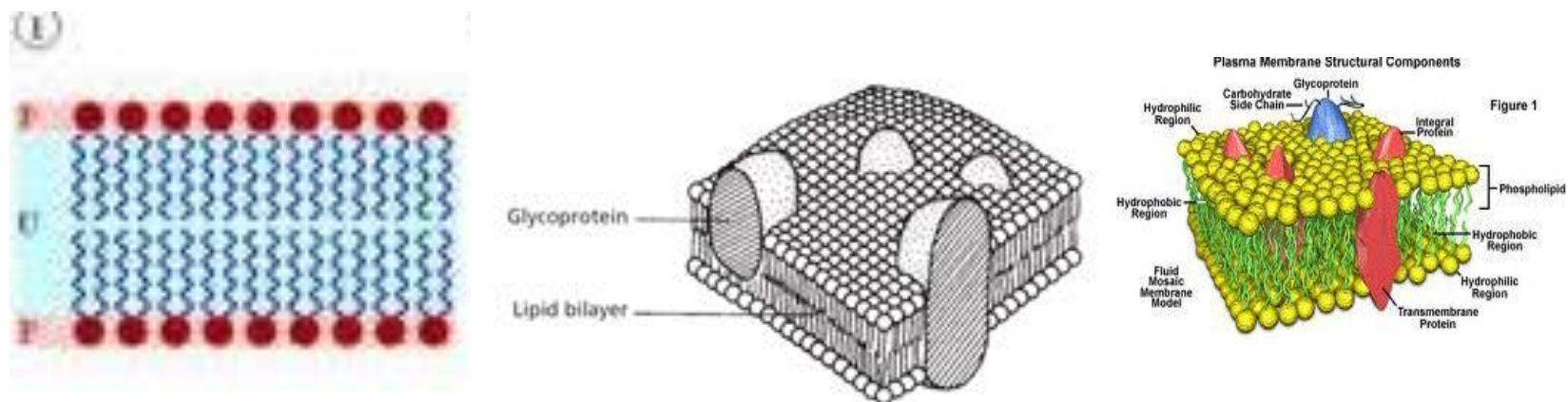
الشكل 1-2: بنية جزيئات الغليسيريدات المقسّمة ضمن غشاء الخلية

الشكل 1-1: البنية العامة لخلايا النباتات. أخذت عن مرجع Mann, J. (1992) *Murder, magic, and medicine*. Oxford University Press مع الإذن من مطبوعات جامعة أوكسفورد.

# الأهداف الدوائية Drug Targets

## ١- بنية الخلية:

- ضمن بنية الغشاء الخلوي، تكون طبقتا الشحوم **المفسففة phospholipids** مصفوفة بحيث تتجه الذيول الكارهة للماء نحو بعضها بعضاً، وتشكل **مركزاً دهنياً كارهاً للماء**، في حين تشغل الرؤوس القطبية السطح الداخلي والخارجي لغشاء الخلية (الشكل ١-٣).
- تعدّ هذه البنية ثابتة بسبب تأثير الرؤوس القطبية الأيونية مع الأوساط المائية الواقعة داخل وخارج الخلايا، بينما تزيد **الذиول الكارهة للماء** من تأثيراتها مع بعضها بعضاً وتقيها بنائى عن محيطها ذي الطبيعة المائية. بالمحصلة النتيجة الشاملة لهذه البنية هي بناء حاجز دهني يحول ما بين داخل الخلية ومحيطها.

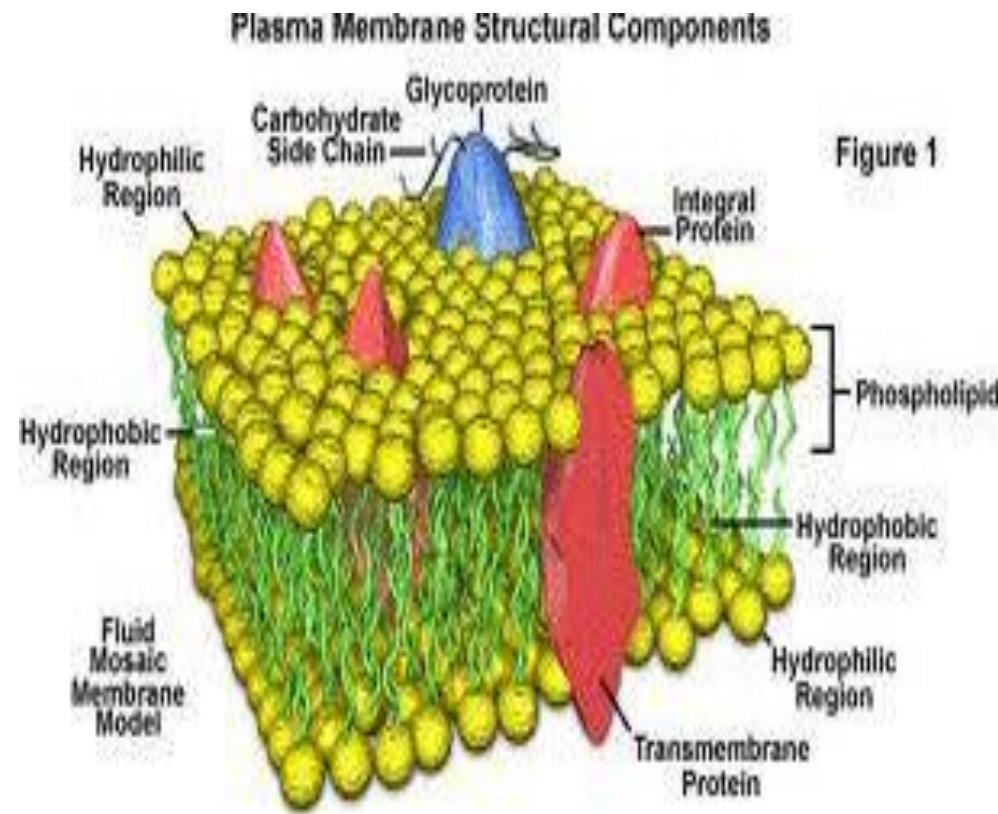
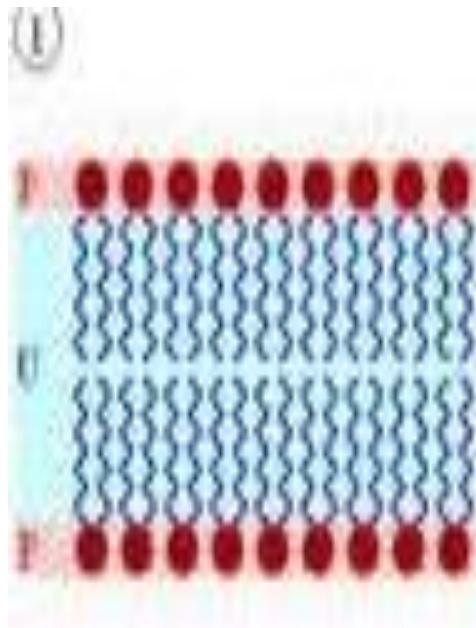


الشكل ١-٣ غشاء خلية. أخذت عن مرجع Mann, J. (1992) *Murder, magic, and medicine*. Oxford University Press

Glycoprotein	بروتينات سكرية
Lipid bilayer	طبقة تحامية مضادة

# الأهداف الدوائية

١- بنية الخلية:

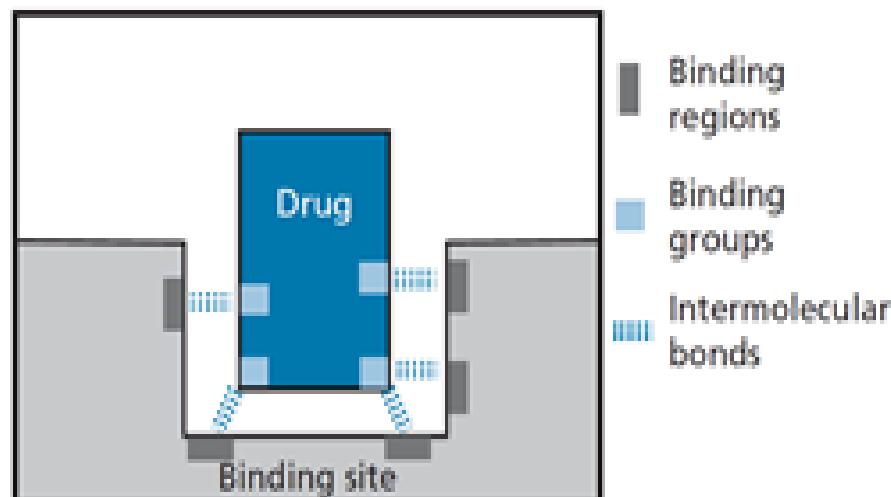


## ١- بنية الخلية:

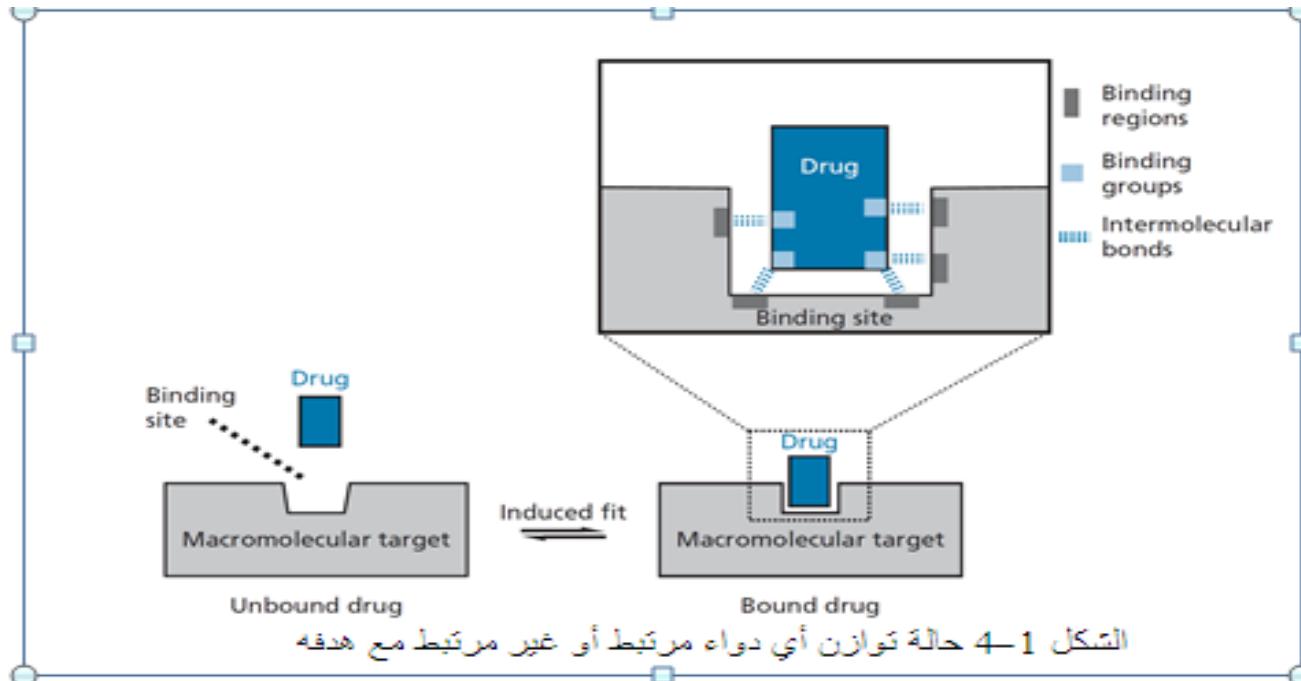
- تجدر الإشارة إلى أن الغشاء الخلوي ليس مكوناً فقط من الفسفوليبيدات، حيث إن هنالك تنوعاً كبيراً في البروتينات المشاركة والمتوسطة ضمن بنية الغشاء الخلوي (الشكل ٣-١).
- تتوسط بعض البروتينات بحيث تكون مرتبطة إلى السطح الداخلي أو الخارجي للغشاء الخلوي. في حين تنتمي بروتينات أخرى ضمن الغشاء بحيث يكون جزءاً من بنيتها مكشوفاً على أحد سطحي الغشاء الخلوي أو كليهما.
- يعتمد مدى انغماس هذه البروتينات ضمن بنية غشاء الخلية على نوع الحموض الأمينية المتوسطة على السطح الخارجي للبروتين.
- تألف بنية البروتين المغمضة ضمن غشاء الخلية من عدد كبير من الحموض الأمينية الكارهة للماء، بينما تتميز البني التي تبرز على السطح بأنها مؤلفة من عدد كبير من الحموض الأمينية الحبة للماء. تحمل العديد من البروتينات السطحية سلاسل قصيرة أيضاً من الكربوهيدرات carbohydrates التي ترتبط مع هذه البروتينات وبالتالي فإنها تصنف بوصفها بروتينات سكرية glycoproteins. تعد الأقسام السكرية (الكربوهيدراتية) مهمة في عملية التعرف الخلوي.
- هنالك عدة بني ضمن السيتوبلازم، حيث إن إحدى تلك البني هي النواة nucleus. تعمل النواة كمركز قيادة بالنسبة للخلية. تحتوي النواة على الراموز الجيني genetic code - أي الدنا DNA - والذي يمثل مخطط البناء لجميع بروتينات الخلية.
- هناك العديد من البني الأخرى ضمن الخلية مثل المتقدرات mitochondria، وجهاز غوجي Golgi apparatus، والشبكة البلازمية الباطنة endoplasmic reticulum. لكن ليس القصد هنا التعمق في بنية ووظيفة هذه المكونات، إنما يكفي القول: تعمل الأدوية المختلفة على أهداف جزيئية molecular targets في مواقع مختلفة من الخلية.

## ٢-الأهداف الدوائية على المستوى الجزيئي

- في المستوى الجزيئي تكون الأهداف الجزيئية الرئيسية للأدوية هي البروتينات (معظمها إنزيمات، ومستقبلات وبروتينات ناقلة)، والحموض النووي (الدنا DNA والرنا RNA).
- تصنف هذه البني ضمن الجزيئات الضخمة الكبيرة والتي تُدعى بالجزيئات الكبروية (الجزيئات الماكروية) .  
 Atomic Mass Unit s حيث إنها تتمتع بأوزان جزيئية من رتبة عدة آلاف من وحدات الكتلة الذرية macromolecules حيث إنها أكبر بكثير من الأدوية العادية، والتي تملك وزناً جزيئياً من رتبة عدة مئات من وحدات الكتلة الذرية macromolecules.
- يكتنف تأثر interact أي دواء مع أي هدف جزيئي كبروي عملية تعرف بالارتباط binding.
- هنالك عادة باحة نوعية ضمن بنية الجزيئات الكبروية تحدث عندها عملية الارتباط، حيث تعرف هذه الباحة ب مقر الارتباط binding site (الشكل ١-٤).



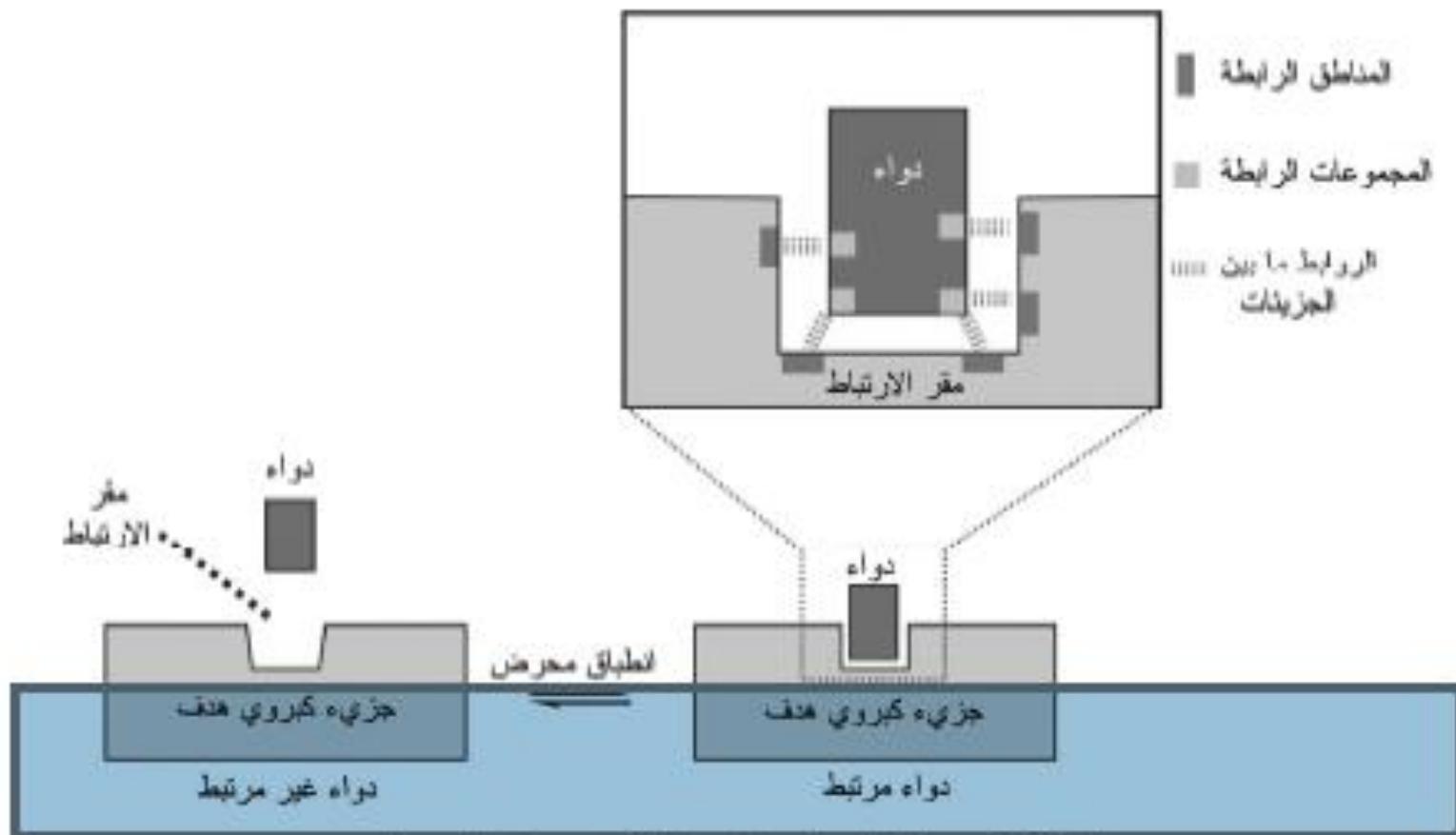
## ٢- الأهداف الدوائية على المستوى الجزيئي



الشكل ١-٤ حالة توازن أي دواء منربط أو غير منربط مع هدفه

Binding site	مفتر الارتباط
Drug	دواء
Macromolecular target	جزيء كبروي هدف
Unbound drug	دواء غير منربط
Induced fit	انطباق هررض
Bound drug	دواء منربط
Binding regions	المواقع الارتباطية
Binding groups	مجموعات الارتباط
Intermolecular bonds	الروابط ما بين الجزيئات

## ٢- الأهداف الدوائية على المستوى الجزيئي



الشكل ٤-٤: حالة توازن أي دواء مرتبط أو غير مرتبط مع هدفه

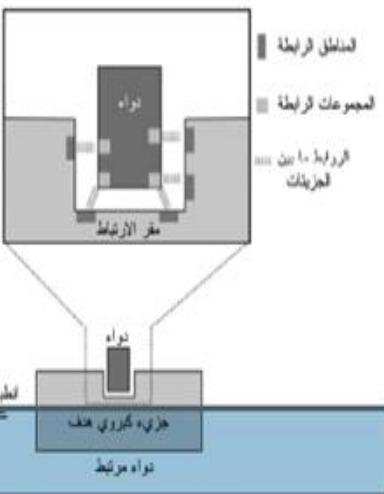
## ٢-الأهداف الدوائية على المستوى الجزيئي

- في الحالة النموذجية يكون مقر الارتباط هذا على شكل تجويف أو أخدود على سطح الجزيء الكبوري مما يسمح للدواء بالغوص داخل جسم الجزيء الكبوري الكبير.
- تتفاعل بعض الأدوية (السموم) مع مقر الارتباط وعندما ترتبط به بشكل دائم عن طريق تشكيل الرابطة التساهمية (التكافوية) والتي لها قوة رابطة من رتبة (٤٠٠-٢٠٠) كيلو جول / مول - ١.
- مع ذلك، تتأثر أغلب الأدوية عبر أنماط أضعف من الروابط والتي تعرف بالروابط ما بين الجزيئات **intermolecular bonds**.
- تشمل هذه العملية تشكيل أنماط من الروابط التالية:
  - (١) روابط كهربائية راكيدة أو أيونية (٢٠-٤ كيلو جول . مول - ١).
  - (٢) وروابط هيدروجينية، (٦-١٦ كيلو جول . مول  $^{(1)}$  )
  - (٣) وتأثيرات فاندرفالس، (٢-٤ كيلو جول . مول  $^{(1)}$  )
  - (٤) تأثيرات ثنائية القطب، (٢٠-٥ كيلو جول . مول - ١)
  - (٥) تأثيرات كارهة للماء.
- كذلك فإنه من الممكن أيضاً لهذه التأثيرات أن تشغل حيزاً داخل الجزيئات، حيث تعرف في هذه الحالة ب الروابط **داخل الجزيئات intramolecular bonds**، حيث تختلف عن بعضها بقوكها.

Hydrophobic interactions are relatively stronger than other weak intermolecular forces (i.e., Van der Waals interactions or Hydrogen bonds). The strength of Hydrophobic

## ٢- الأهداف الدوائية على المستوى الجزيئي

### Drug Targets الأهداف الدوائية على المستوى الجزيئي



الشكل 4-1: حالة توازن أي دواء مرتبطة أو غير مرتبطة مع هدفه

- (١) تُعد جميع هذه التأثيرات **Interactions** أضعف من الروابط التساهمية التي تشكل الهياكل الجزيئية، لذلك يمكن أن تنشطر تلك التأثيرات بعد تشكيلها.
- (٢) هذا يعني وجود حالة **توازن** ما بين **الدواء المرتبط** و**غير المرتبط** مع **هدفه**.
- (٣) تكون شدة هذه التأثيرات **قوية** بما يكفي لربط الدواء مع هدفه **ل فترة كافية من الزمن لتحقيق تأثيره البيولوجي**، لكن في ذات السياق، تكون هذه التأثيرات **ضعيفة** بما يكفي بحيث تسمح للدواء **بغادرة هدفه** حالما ينجز عمله.
- (٤) تعتمد فترةبقاء الدواء مرتبطاً مع هدفه على عدد الروابط ما بين **الجزئيات** التي تساهم في ربطه مع المقر الفعال.
- (٥) تمثل الأدوية القادرة على تشكيل عدد أكبر من التأثيرات إلى البقاء **ل فترة أطول (مدة التأثير)** من تلك القادرة على تشكيل عدد أقل من التأثيرات.
- (٦) من العوامل المهمة أيضاً، **القوة النسبية** لمختلف تأثيرات الارتباط ما بين **الجزئيات**.

## ٢- الأهداف الدوائية على المستوى الجزيئي

- (٧) تمتلك المجموعات الوظيفية الموجودة ضمن بنية دواء ما القدرة على تشكيل روابط ما بين الجزيئات مع مقر الارتباط للجزيء الهدف .
- (٨) في حال حدوث ذلك، تعرف مثل هذه المجموعات الوظيفية **المجموعات الرابطة binding groups**.
- (٩) مع ذلك، يلعب الهيكل الكربوني للدواء دوراً مهماً في عملية ارتباطه مع هدفه.
- (١٠) في سياق متصل، يملّك مقر الارتباط مجموعات وظيفية وهي أكيل كربونية يمكنها أن تساهم في تشكيل روابط ما بين الجزيئات مع الأدوية.
- (١١) تعرف المناطق المحددة التي يحدث عندها هذا الارتباط **المناطق الرابطة binding regions**.
- (٢١) إن دراسة كيفية تأثير الأدوية مع أهدافها عبر تأثيرات الارتباط تُدعى **بالديناميكا الدوائية pharmacodynamics**. لسلط الضوء الآن على أنماط الروابط ما بين الجزيئات التي يمكن حدوثها.

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

□ هناك عدة أنماط لتأثيرات الارتباط Binding Interaction Types ما بين الجزيئات، والتي تختلف في مقدرتها على الربط.

□ يعتمد عدد ونوع هذه التأثيرات على :

(١) البنية الكيميائية للدواء و

(٢) المجموعات الوظيفية ضمن هذه البنية و

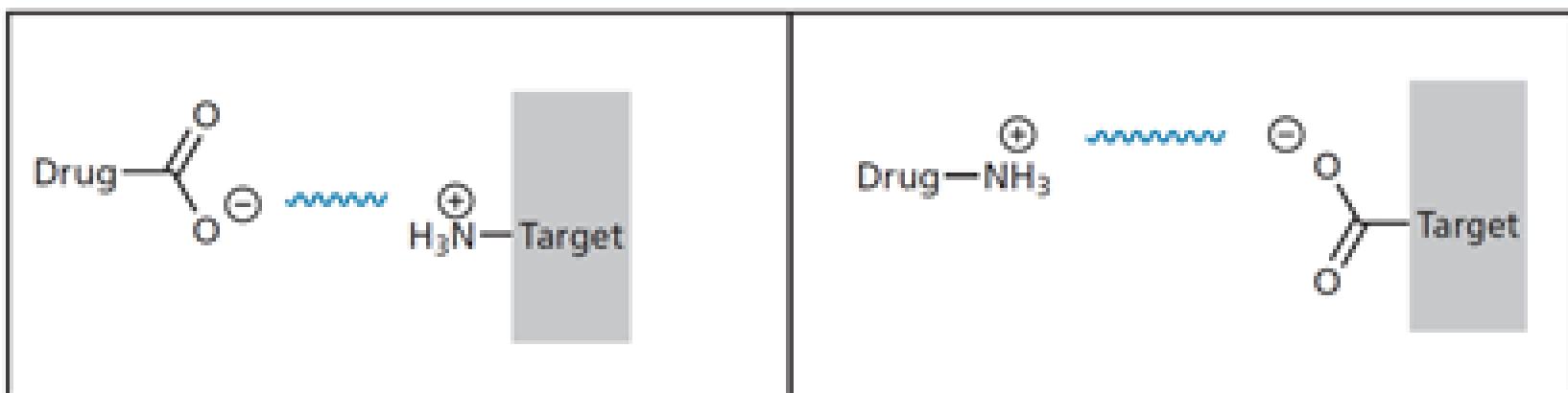
(٣) البنية ثلاثية الأبعاد (حامل الخاصة الدوائية).

□ لهذا، قد يُيدي الدواء نمطاً واحداً أو أكثر من هذه التأثيرات، حيث إنه ليس من الضروري أن يبديها جميعاً.

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

### **١-٣-١- الروابط الكهربية الراكدة أو الروابط الأيونية Ionic bonds**

١. تعدّ الرابطة الأيونية أو الكهربائية الراكدة ionic or electrostatic bond أقوى الروابط ما بين الجزيئات Intermolecular. حيث تقدر قوتها بنحو  $2 \times 10^{-10}$  كيلو جول.مول $^{-1}$ . حيث تنشأ وتتشكل ما بين المجموعات الوظيفية ذات الشحنات المتعاكسة مثل أيون الكربوكسيلات وأيون ألكيل-الأمونيوم (الشكل ١-٥).



## **الشكل 1-5 التأثيرات الكبيرة للراكلة (الأيونية) بين الدواء ومفر الارتكاط**

Target	الهدف
--------	-------

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

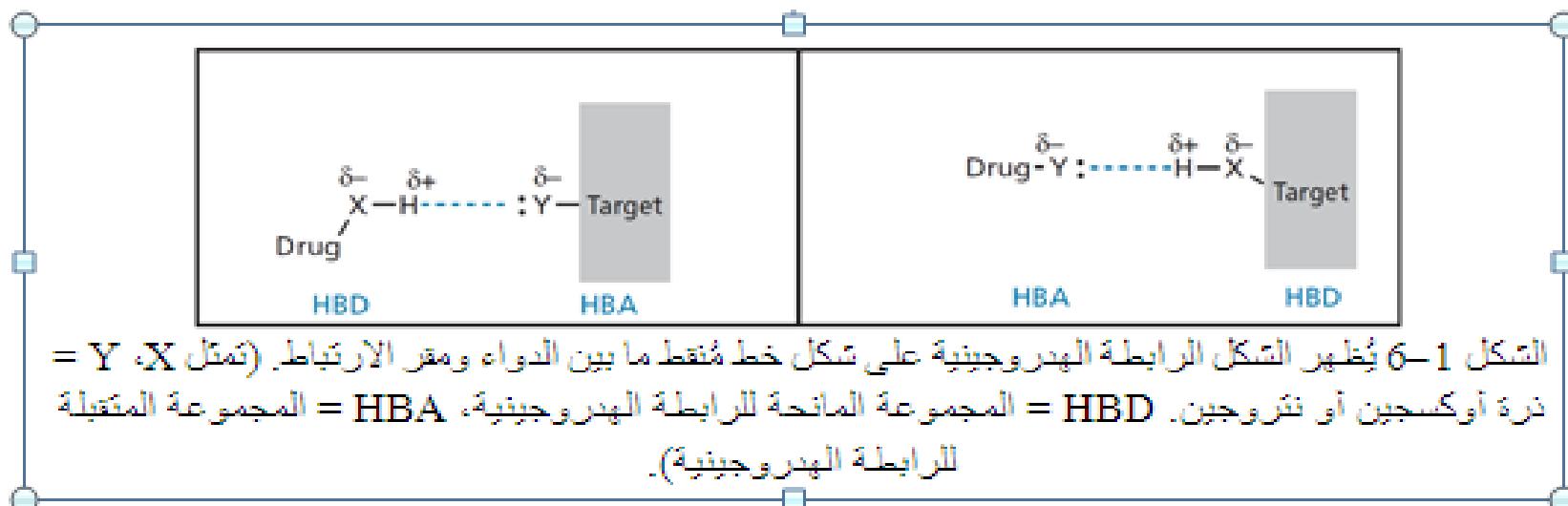
#### ١-٣- الروابط الكهربائية الرأكدة أو الروابط الأيونية Ionic bonds

٢. تتناسب قوة هذه التآثرات عكساً مع المسافة الفاصلة ما بين الذرتين المشحونتين،
٣. كما تعتمد على طبيعة الوسط، حيث إنها تصبح أقوى في البيئات الكارهة للماء أكثر منها في البيئات المحبة للماء.
٤. عادة، تكون مقررات الارتباط ضمن بنية الجزيئات الكبروية ذات طبيعة كارهة للماء أكثر من السطح الخارجي لهذه الجزيئات، مما يسمح بتعزيز تأثير التآثرات الأيونية.
٥. إذا ما قورنت الرابطة الأيونية بأنواع الروابط الأخرى ما بين الجزيئات، فإنها تُعدّ الرابطة الأقل تأثراً بما يعرف بتناقض أو تلاشي قوة الرابط التي تنتج عن ازدياد المسافة الفاصلة ما بين الدواء ومقر ارتباطه.
٦. بناء على ذلك، في حال كان من المحتمل نشوء رابطة أيونية ما بين الدواء ومقر ارتباطه، فإنه من المرجح أن تكون هذه التآثرات الأيونية هي التآثرات الأكثر أهمية في بدء التأثير حالما يدخل الدواء مقر ارتباطه ( زمن بدء التأثير قصير =onset of action =سرعة التأثير )

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

#### ١-٢- الروابط الهيدروجينية ( HBA ) ، ( HBD ) Hydrogen Bonds

١. تتفاوت قوة الرابطة الهيدروجينية hydrogen bond بشكل ملحوظ حيث إنها تنشأ عادة ما بين ذرة متغيرة غنية بالإلكترونات electron-rich heteroatom و هيديروجين فقير بالإلكترونات (الشكل ٦-١) .
٢. يجب أن تمتلك الذرة المتغيرة الغنية بالإلكترونات زوجاً من الإلكترونات الحرة وغالباً ما تكون هذه الذرة المتغيرة هي ذرة آزوت أو أوكسجين.



الشكل ٦ يُظهر التسلسل الهيدروجيني على شكل خط مُقطع ما بين الدواء ومقبرة الارتباط. (تمثل X، Y ذرة أوكسجين أو نتروجين. HBD = المجموعة المانحة للرابطة الهيدروجينية، HBA = المجموعة المتقبلة للرابطة الهيدروجينية).

Target	هدف
Drug	دواء
HBD	المجموعة المانحة للرابطة الهيدروجينية
HBA	المجموعة المتقبلة للرابطة الهيدروجينية

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

#### ١-٢- الروابط الهيدروجينية (HBA) Hydrogen Bonds ، (HBD)

٣. يتم عادة ربط الهيدروجين الفقير بالإلكترونات بوساطة رابطة تساهمية covalent bond مع ذرة كهروسلبية مثل الأوكسجين أو الأزوت.



٣. تملك الذرة الكهروسلبية (X) قدرة كبيرة على جذب الإلكترونات، لذلك تميل الإلكترونات المشكّلة للرابطة التساهمية (H-X) إلى الانزياح نحو الذرة الأكثر كهروسلبية، ولذلك يكسب الهيدروجين شحنة جزئية موجبة خفيفة.

٤. تُدعى المجموعة الوظيفية التي تتمتع بهذه السمة بالمجموعة المانحة للرابطة الهيدروجينية (hydrogen bond donor) لأنها تزود الرابطة الهيدروجينية بالهيدروجين.

٥. أما المجموعة الوظيفية التي تزود الرابطة الهيدروجينية بالذرة الغنية بالإلكترونات التي تستقبل هذه الرابطة الهيدروجينية فتُدعى بالمجموعة المتنقبلة للرابطة الهيدروجينية (hydrogen bond acceptor) (HBA).

٦. يمكن أن تتصرف بعض المجموعات الوظيفية كمجموعات مانحة أو كمجموعات متنقبلة للرابطة الهيدروجينية على حد سواء (مثل OH, NH<sub>2</sub>). عندما توجد مثل هذه المجموعات في مقر الارتباط، فإنه من الممكن أن ترتبط مع إحدى اللجائن كمانح للرابطة الهيدروجينية وأن ترتبط مع جين آخر كمتنقبل للرابطة الهيدروجينية. تعرف هذه السمة بمصطلح تقلب الرابطة الهيدروجينية (hydrogen bond flip-flop).

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

#### ١-٢-٣- الروابط الهيدروجينية ( HBA ) ، ( HBD ) Hydrogen Bonds

٧. يُنظر إلى الرابطة الهيدروجينية كشكل ضعيف من التأثيرات الكهربائية الراكدة، لأن الذرة المتميزة heteroatom تحمل شحنة جزئية سالبة في حين يحمل الهيدروجين شحنة جزئية موجبة. على كل حال، تفوق أهمية الرابطة الهيدروجينية مجرد إسهامها في حدوث تجاذب ما بين الشحنات الجزئية. على عكس التأثيرات الأخرى ما بين الجزيئات، يحدث تأثير بين مدارات الجزيئتين (الشكل ١-٧)



الشكل ١-٧: تراكب المدارات في الرابطة الهيدروجينية



الشكل ١-٧: تراكب المدارات في الرابطة الهيدروجينية

Hybridized orbital	مدار هجين
1s orbital	مدار نمط 1s

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

#### ١- ٣-٢- الروابط الهيدروجينية ( HBA ) ، ( HBD ) Hydrogen Bonds



<b>Hybridized orbital</b>	<b>مدار هجين</b>
<b>1s orbital</b>	<b>مدار نمط 1s</b>

يتأثر المدار الذي يحوي الزوج الإلكتروني الحر العائد للذررة المتغاير **Y** مع المدارات الذرية المشكّلة للرابطة التساهيمية ما بين ذرتي **X** و **H**. يؤدي هذا إلى تشكيل نوع ضعيف من الروابط من النمط سيغما ( $\sigma$ ) والتي تقودنا إلى نتيجة مهمة تتعلق بتجهيز الذرات المشكّلة لهذه الرابطة الأمر الذي لا نصادفه عند التطرق إلى تشكيل الرابط الكهربائية الراکدة.

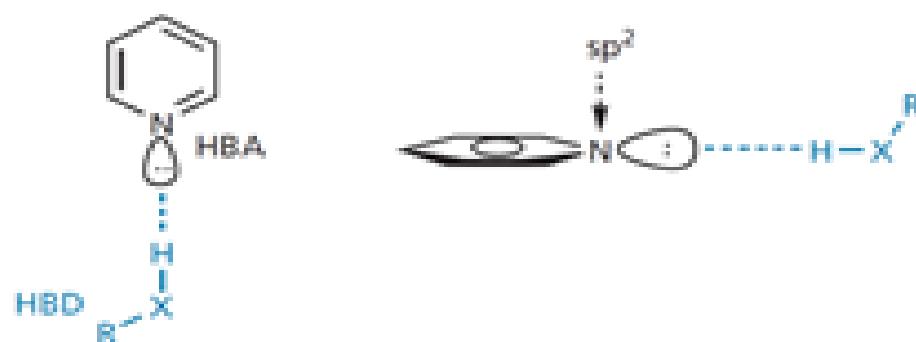
يحدث التوجيه الأمثل عندما تتوجه الرابطة **X-H** بشكل مباشر نحو الزوج الإلكتروني الحر على الذرة **Y** وبالتالي في مثل هذه الحالة تكون الزاوية بين **X** ، **Y** و **H** هي  $180^\circ$ . لوحظ هذا التوجه عند تشكيل الروابط الهيدروجينية القوية جداً.

كما يمكن أن تتفاوت الزاوية ما بين  $130^\circ$  و  $180^\circ$  وذلك في حال الروابط الهيدروجينية متوسطة القوة. كما يمكن أن تنخفض حتى  $90^\circ$  وذلك في حال تشكيل الروابط الهيدروجينية الضعيفة.

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

#### ١-٢- الروابط الهيدروجينية ( HBA ) ، ( HBD ) Hydrogen Bonds

- كذلك الأمر، يملّك المدار الحاوي على الزوج الإلكتروني الحر للذرة  $\text{Y}$  خصائص توجيهية وذلك اعتماداً على نمط تهجينه .**hybridization**
- على سبيل المثال، إن نمط تهجين ذرة الآزوت في حلقة بيريدين pyridine هو  $\text{sp}^2$  وبالتالي يتوجه الزوج الإلكتروني الحر وبشكل مباشر بعيداً عن الحلقة وفي نفس المستوى ( الشكل ٨-١ ) . وبالتالي فإن أفضل موقع لمانع الرابطة الهيدروجينية **HBD** سيكون الخيز من الفراغ المبين في الشكل ٨-١ .



**الشكل ٨-١ التأثير التوجيّي لنمط التهجين على الرابطة الهيدروجينية**

HBD	المجموعة المانعة للرابطة الهيدروجينية
HBA	المجموعة المقبلة للرابطة الهيدروجينية

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات ( HBA ) Hydrogen Bonds ، ( HBD )

- قد تختلف قوة الرابطة الهيدروجينية بشكل كبير، إلا أن معظم الروابط الهيدروجينية الناجمة عن تآثرات دواء-هدف تكون متوسطة القوة، حيث تتراوح قوتها ما بين  $160-60$  كيلوجول . مول<sup>-١</sup> ، والتي تقلّ بنحو عشرة أضعاف عن الرابطة التساهمية covalent (٤٠٠-٢٠٠).

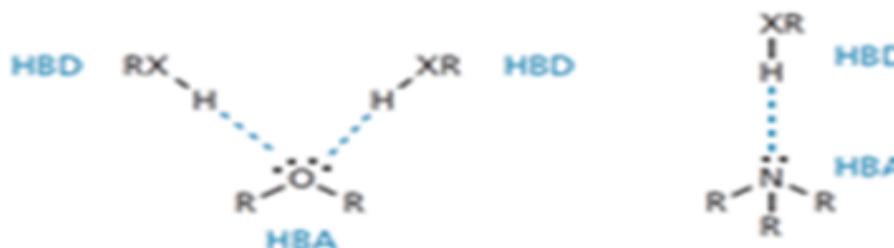
يعكس طول الرابطة الهيدروجينية هذه الحقيقة، حيث يتراوح طول الروابط الهيدروجينية عادة ما بين  $1.5-2.2$  انجستروم ( $\text{\AA}$ ) وذلك مقارنة مع طول الرابطة التساهمية والذي يتراوح ما بين  $1-1.5$  ( $\text{\AA}$ ) .

تعتمد قوة الرابطة الهيدروجينية على مدى قوة كل من مانح الرابطة الهيدروجينية HBD ومتقبل الرابطة الهيدروجينية HBA .

يجب أن يتمتع المتقبل الجيد للرابطة الهيدروجينية HBA بصفات كهرسلبية يملك زوج إلكتروني حرّ .

يعدّ كل من الآزوت والأوكسجين الذرتان الأكثر اكتنافاً عادة كمتقبل للرابطة الهيدروجينية ضمن النظام البيولوجي .

يملك الآزوت زوجاً واحداً من الإلكترونات الحرة والذي يسمح له أن يتصرف كمتقبل لرابطة هيدروجينية واحدة؛ في حين يملك الأوكسجين زوجين من الإلكترونات الحرة يمكنهما من تقبيل رابطتين هيدروجينيتين (الشكل ٩-١) .



الشكل ٩-١ يبين الشكل كيف يعمل الأوكسجين والنتروجين كمتقبلين للرابطة الهيدروجينية (HBD = مانح الرابطة الهيدروجينية،

HBA = متقبل للرابطة الهيدروجينية)

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

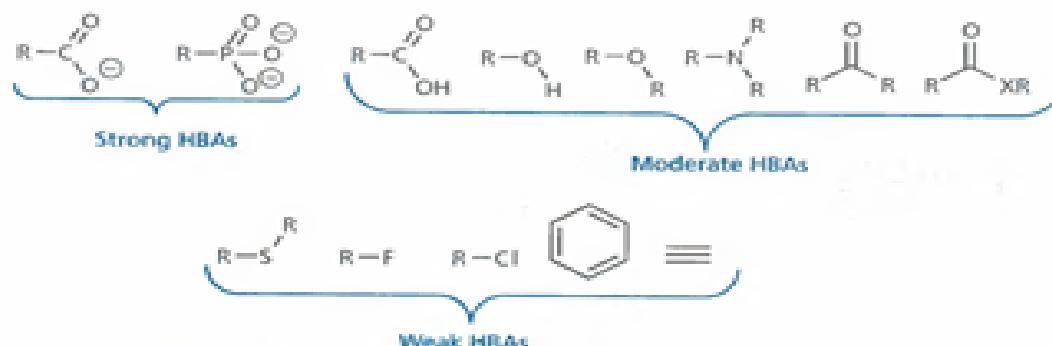
#### ١- ٢- الروابط الهيدروجينية ( HBA ) ، ( HBD ) Hydrogen Bonds

- يحتوي العديد من الأهداف الدوائية والجزيئات الكبروية عادة على ذرة كبريت، التي تتمتع أيضاً بخواص كهرسلبية. لكن، تُعد ذرة الكبريت مُتقبلاً ضعيفاً للرابطة الهيدروجينية وذلك بسبب توضع أزواجها الحرية ضمن مدارات الطبقة الثالثة التي تكون أكبر وأكثر انتشاراً. هذا يعني أن تلك المدارات تتأثر بكفاءة أقل مع المدارات الصغيرة من نمط  $s_1$  العائدة لذرات الهيدروجين.
- يُعد الفلور، الذي يدخل في تركيب العديد من الأدوية، أكثر كهرسلبية من كل من الأوكسجين أو الأزوت. كما أنه يمتلك أيضاً ثلاثة أزواج من الإلكترونات الحرية، مما يوحي بأنه سوف يكون مُتقبلاً جيداً للرابطة الهيدروجينية. في الحقيقة، يُعد الفلور مُتقبلاً ضعيفاً للرابطة الهيدروجينية. هنالك تفسير مفاده أن الفلور شديد الكهرسلبية لدرجة أنه يتثبت وبقوة بأزواجه الإلكترونية الحرية، مما يجعل هذه الأزواج عاجزة عن القيام بتأثيرات الرابطة الهيدروجينية.
- على العكس من ذلك، تُعد أيونات الفلوريد مُتقبلاً شديدة القوة للرابطة الهيدروجينية.

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

#### ١- ٣-٢ الروابط الهيدروجينية (HBA) ، (HBD) Hydrogen Bonds

- إن أي سمة تؤثر على الكثافة الإلكترونية للذرة المثبتة للرابطة الهيدروجينية، يمكنها أن تؤثر أيضاً على قدرتها على تقبيل الرابطة الهيدروجينية، لأنها كلما ازدادت الكثافة الإلكترونية على الذرة المتغيرة كلما ازدادت قدرتها على التصرف كمُتقبل للرابطة الهيدروجينية.
- على سبيل المثال، يُعدّ أيون الأكسجين ضمن أي أيون كربوكسيلات مشحون سلباً مُتقبلاً أقوى للرابطة الهيدروجينية من ذرة الأكسجين للحمض الكربوكسيلي غير المشحون، فهناك روابط هيدروجينية قوية، أو متوسطة، أو ضعيفة، كما هو وارد في (الشكل ١٠-١).



الشكل ١٠-١ القوة النسبية لمكثفات الروابط الهيدروجينية (HBAs)

المكثفات القوية للرابطة الهيدروجينية	المكثفات متوسطة القوة للرابطة الهيدروجينية
Strong HBAs	Moderate HBAs
Weak HBAs	المحبطة الضعيفة للرابطة الهيدروجينية

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

#### ١- ٢- الروابط الهيدروجينية ( HBA ) ، ( HBD ) Hydrogen Bonds

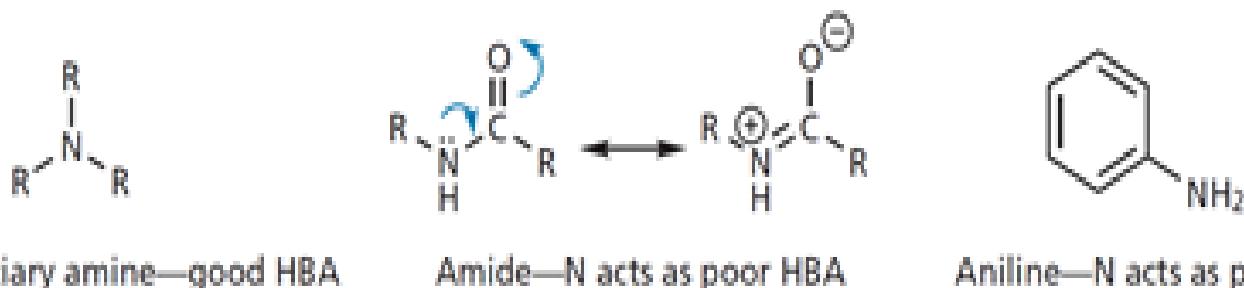
- يمكن أن تتصرف **أيونات الفسفات** كمتقبل جيد للرابطة الهيدروجينية.
- من أكثر مُتقبلات الروابط الهيدروجينية شيوعاً التي توجد ضمن بنية الأدوية ومقرات الارتباط هي المجموعات الوظيفية غير المشحونة مثل
  - .a **Ether**
  - .b **Alkohol**
  - .c **phenols**
  - .d **الأمينات Amines**
  - .e **الأميدات Amides**
  - .f **والكيتونات Ketones**

حيث تشكل هذه المجموعات روابط هيدروجينية متوسطة القوة، كما هو وارد في (الشكل ١٠-١)

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

#### ١- ٢- الروابط الهيدروجينية ( HBA ) ، ( HBD ) Hydrogen Bonds

- هنالك عوامل أخرى يمكنها أن تؤثر سواء على تقبيل الذرة بشكل جيد أو سيء للرابطة الهيدروجينية.
- على سبيل المثال، تُعد ذرة الأزوت التي تدخل ضمن بنية الأمين الثالثي الأليفاتي aliphatic كمتقبل للرابطة الهيدروجينية أفضل من ذرة الأزوت في المجموعة الأميدية أو الأنيلين ( الشكل ١١-١ ).



الشكل ١-١١ مقارنة ما بين المجموعات الوظيفية المختلفة الحاوية على ذرة أزوت كمتقبل للرابطة الهيدروجينية (HBAs)

- في الحالتين الأخيرتين (المجموعة الأميدية أو الأنيلين) ، يتأثر الزوج الحر لذرة الأزوت مع أنظمة  $\pi$  المجاورة لتشكيل العديد من البنى الرنينية resonance المختلفة. بالتالي يصبح احتمال مساهمتها في تشكيل رابطة هيدروجينية أمراً مستبعداً.

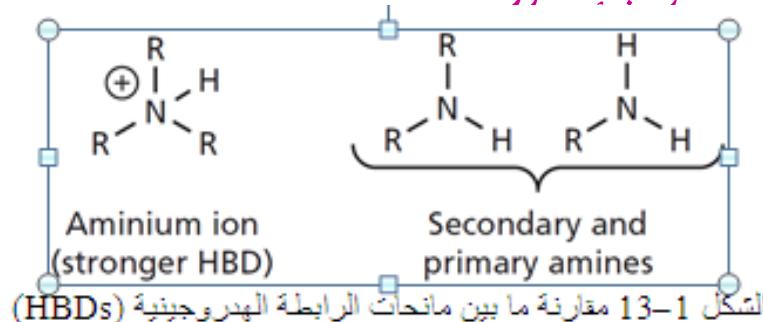
### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

#### ١- الروابط الهيدروجينية ( HBA ) ، ( HBD ) Hydrogen Bonds

تحتوي الجموعات التي تعمل كمانحة جيدة للرابطة الهيدروجينية على بروتون فقير بالإلكترونات مرتبط مع الأوكسجين أو الأزوت.

**كلما** ازداد افتقار البروتون للإلكترونات **كلما** ازدادت قدرته على التصرف كمانح للرابطة الهيدروجينية. على سبيل المثال، يتصرف بروتون مرتبط مع ذرة آزوت موجبة الشحنة **كمانح أقوى** للرابطة الهيدروجينية وذلك إذا ما قورن مع من بروتون الأمين الأولي أو الثانوي (الشكل ١٣-١).

في هذه الحالة، يمكن تفسير ذلك بأن الآزوت المشحون إيجاباً يملك تأثيراً ساحباً أكبر على الإلكترونات المحيطة به، جاعلاً البروتونات المرتبطة به أشدّ فقرًا بالإلكترونات.



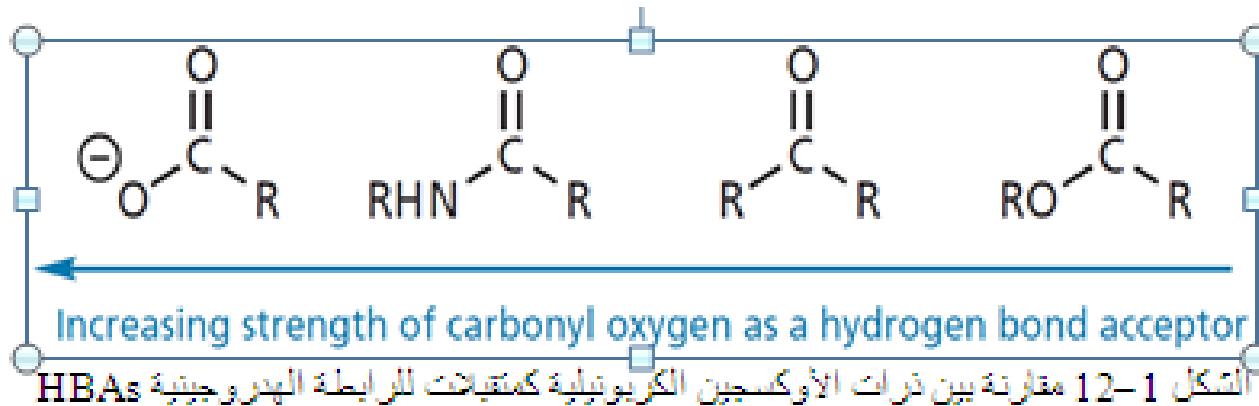
الشكل ١-١٣ مقارنة ما بين مانحات الرابطة الهيدروجينية (HBDs)

Aminium ion (stronger HBD)	أيون أمينيوم (مانح أقوى للرابطة الهيدروجينية)
Secondary and primary amines	أمينات ثانوية وأولية

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

#### ١- ٢- الروابط الهيدروجينية ( HBA ) ، ( HBD ) Hydrogen Bonds

- بشكل مشابه، تختلف قدرة مجموعة الكربونيل على التصرف كمُتقبل للرابطة الهيدروجينية وذلك بحسب المجموعة الوظيفية الدالة في تركيبها ( الشكل ١٢-١ ).



الشكل ١-١٢ مقارنة بين قدرات الأوكسجين الكربونيلي كمتقبلات للرابطة الهيدروجينية

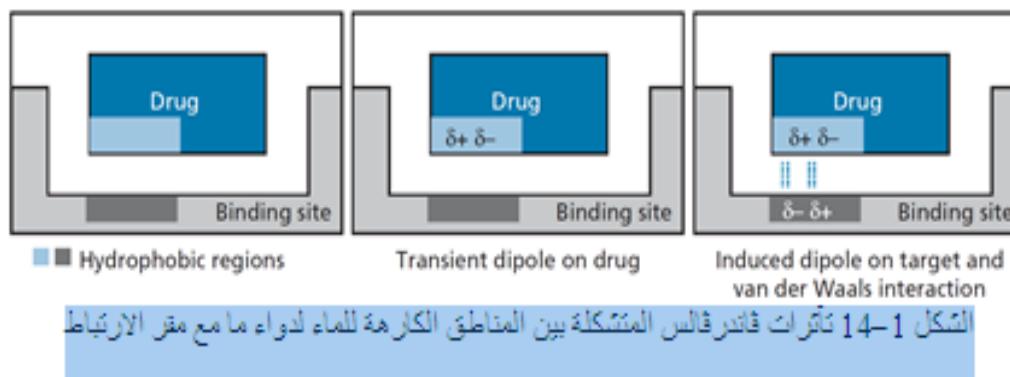
Increasing strength of carbonyl oxygen as a hydrogen bond acceptor

إزدياد قدرة أوكسجين مجموعة الكربونيل كمتقبل للرابطة الهيدروجينية

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

#### ١- ٣- ٣- تأثيرات فاندرفالس Van der Waals Interactions

- تعد تأثيرات فاندرفالس تأثيرات ضعيفة جداً، حيث تقدر قوتها بنحو  $2-4 \text{ كيلو جول . مول}^{-1}$ . حيث تكتنف تأثيراً ما بين المناطق الكارهة للماء ل مختلف الجزيئات،
- يمكن مثلاً أن تكون هذه المناطق إما متبادلات أليفاتية Alephatics أو هيأكل كربونية. يكون التوزع الإلكتروني في المناطق المتعادلة الشحنة غير القطبية غير متوازن أو غير متطابق على الإطلاق، فهناك دائماً وبشكل مؤقت باحات مرتفعة الكثافة الإلكترونية وأخرى قليلة الكثافة الإلكترونية مما يؤدي إلى ظهور ثنائيات أقطاب Dipols مؤقتة.
- تحرض ثنائيات الأقطاب المؤقتة المتشكلة ضمن إحدى الجزيئات على تشكيل ثبائي قطب ضمن جزيئة مجاورة، مؤدية إلى نشوء تأثيرات ضعيفة ما بين كلا الجزيئين (الشكل ١٤-١).



Drug	دواء
Binding site	مقر الارتباط
Hydrophobic regions	مناطق كارهة للماء
Transient dipole on drug	ثبائي قطب مؤقت على الدواء
Induced dipole on target and van der Waals interaction	ثبائي قطب محضر على الهدف وتأثيرات فاندر فالس

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

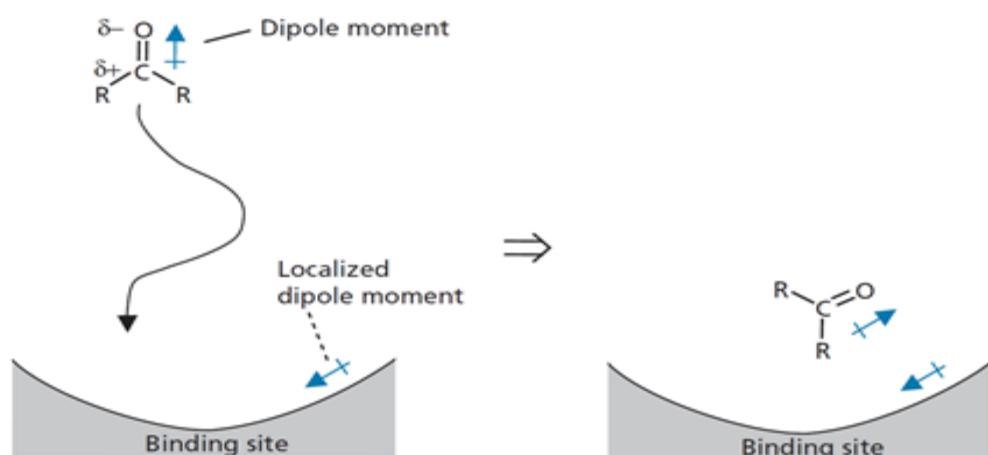
#### ١- ٣- ٣- تآثرات فاندرفالس Van der Waals Interactions

- هكذا، يمكن أن تتجاذب باحة مرتفعة الكثافة الإلكترونية ضمن إحدى الجزيئات مع باحة ذات كثافة إلكترونية منخفضة ضمن جزيئة أخرى.
- تُنخفض قوة هذه التآثرات وبسرعة كلما ابتعدت الجزيئتان عن بعضهما بعضاً، حيث تنقص إلى نسبة واحد على سبعة (١/٧) من القوة اللازمة لفصلهما. لذلك يجب أن يكون الدواء قريباً من مقر الارتباط ضمن الجزيء الهدف قبل أن تصبح مثل هذه التآثرات ذات أهمية في عملية الارتباط.
- تعرف تآثرات فاندرفالس أيضاً باسم "قوى لندن London forces". على الرغم من أن كلّ واحدة من هذه التآثرات ضعيفة بشكل منفرد، لكن لربما ينشأ العديد من هذه التآثرات بين الدواء وهدفه، وبالتالي فإن الإسهامات الكلية لتآثرات فاندرفالس هي غالباً ما تكون حاسمة بالنسبة لحدوث الارتباط.
- تُعدّ هذه القوى الكارهة للماء مهمة أيضاً عندما تتأثر المناطق غير القطبية للجزيئات

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

٤- التأثرات ثنائية قطب - ثنائية قطب Dipole-Dipole والتآثرات أيون - ثنائية قطب Lone-Dipole

- ١) يملك العديد من الجزيئات عزوماً ثنائية القطب **dipole moment** دائمة والتي تنجم عن الفرق في الكهروسلبية ما بين الذرات والجموعات الوظيفية الموجودة في بنية الجزيء.
- ٢) على سبيل المثال، يملك **الكيتون** عزماً ثنائياً القطب ناجماً عن الفرق في الكهروسلبية ما بين الكربون والأوكسجين الداخلين في تركيب المجموعة الكربونيلية.
- ٣) كذلك الأمر، تحتوي مقرات الارتباط على مجموعات وظيفية، لذلك يتحتم وجود العديد من العزوم ثنائية القطب متوضعة ضمن بنية مقر الارتباط.
- ٤) من المرجح أن تتأثر العزوم ثنائية القطب لكل من الدواء مع العزوم ثنائية القطب في مقر الارتباط وذلك حال اقتراب الدواء منه، حيث يصطف الدواء وفق توضع تكون العزوم ثنائية القطب متوازية ومتوضعة باتجاهات متعاكسة (**الشكل ١٥-١**).

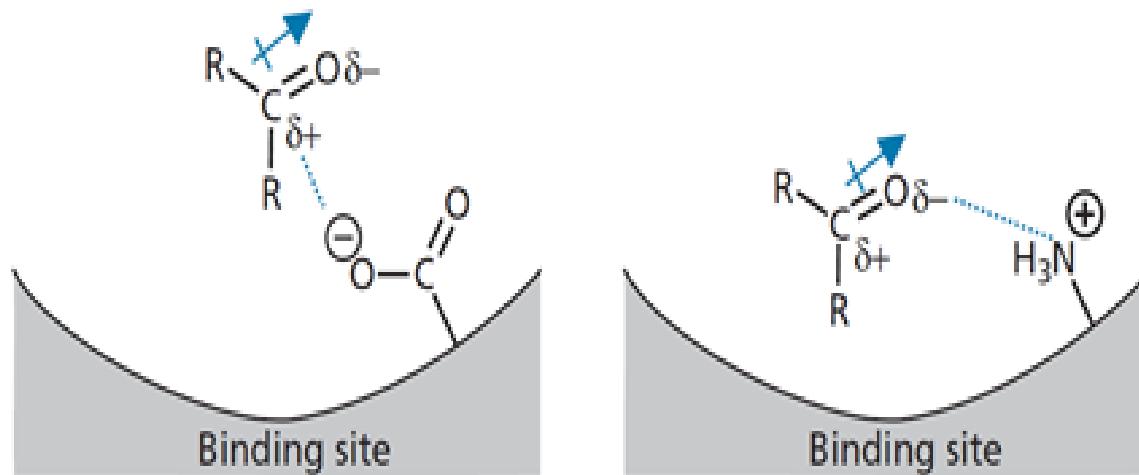


الشكل ١٥-١. تأثرات ثنائية قطب-ثنائي قطب بين الدواء ومقر الارتباط ضمن الجزيء الهدف.

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

#### ٤- التآثرات ثنائي قطب - ثنائي قطب Dipole-Dipole والتآثرات أيون - ثنائي قطب Ion-Dipole

- (٥) في حال أفضى هذا التموضع إلى **نشوء تآثرات إضافية** ما بين الجزيئات تشكّلت ما بين الدواء وهدفه، عندها سيؤدي هذا الاصطدام أو التموضع إلى تحسين كلّ من الارتباط والفعالية.
- (٦) في حال **عدم نشوء تآثرات إضافية جديدة**، عندئذ يمكن أن يضعف كلّ من الارتباط والفعالية. سوف يتمّ إيصال مثل هذا التأثير عند التطرق إلى أدوية القرحة.
- (٧) تتناسب **قوة التآثرات ثنائية القطب عكساً** مع مكعب **cube** المسافة بين ثنائية القطب كلاهما. هذا يعني انخفاض قوة التآثرات ثنائي قطب - ثنائي قطب بسرعة كبيرة وبشكل يفوق سرعة تناقص قوة التآثرات الكهربائية الراكدة، لكنها تتناقص بشكل أقلّ من سرعة تناقص تآثرات فاندرفالس.
- (٨) يحدث التأثير ثنائي القطب-أيون عندما تتأثر مجموعة أيونية أو مشحونة في جزيء ما مع ثنائية القطب في جزيء آخر (الشكل ١٦-١).



الشكل ١٦-١. التآثرات ثنائية القطب-أيون ما بين الدواء ومقر الارتباط ضمن الجزيء الهدف.

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

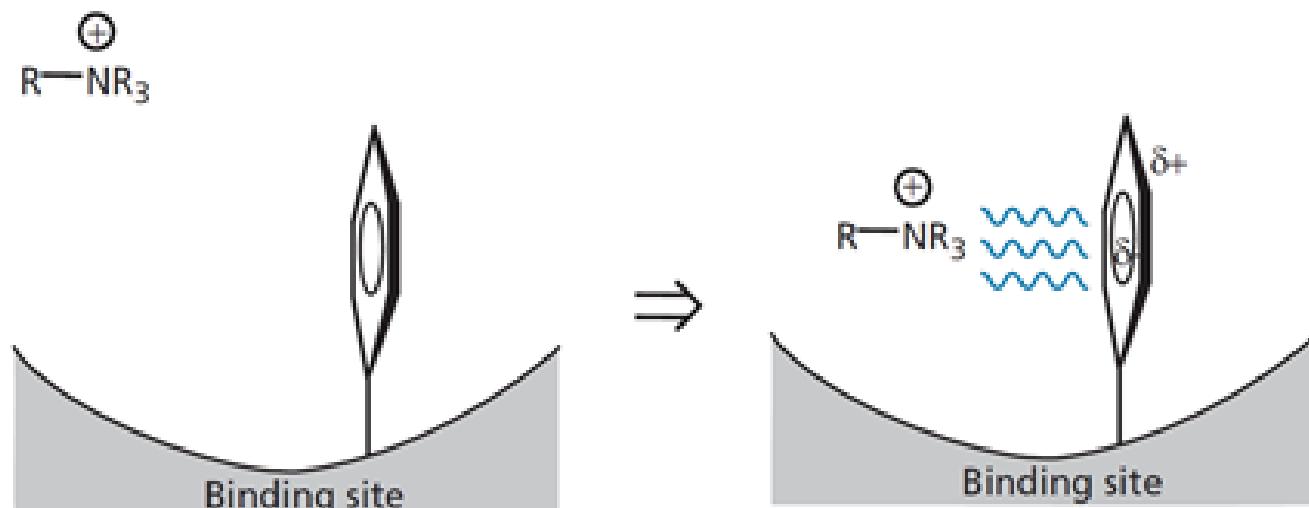
#### ٤- التأثيرات ثنائية قطب - ثنائية قطب Dipole-Dipole والتآثرات أيون - ثنائية قطب Lone-Dipole

(٩) تُعد هذه التأثيرات (أيون - ثنائية قطب) **أقوى** من التأثيرات ثنائية القطب-ثنائية القطب حيث تنخفض قوتها بسرعة أقل عند ابتعاد الدواء عن مستقبلته (يتناصف تناقص قوة الرابطة مع مربع المسافة الفاصلة).

(١٠) تم اقتراح وجود تأثيرات تكتنف وجود **ثنائي قطب محضر induced dipole moment**.

(١١) هنالك بينة على أنه بإمكان **الحلقة العطرية** أن تتأثر مع مجموعة **أيونية** مثل **أيونات الأمونيوم** الرباعية. إنّ تشـكـل مثل هـكـذا تـأـثـرـات يـحـدـثـ فـعـلـيـاًـ فيـ حـالـ قـرـيـتـ بـجـمـوعـةـ الـأـمـوـنـيـومـ الـرـبـاعـيـةـ المـشـحـونـةـ إـيجـابـاًـ مـنـ الـغـامـمـةـ الـإـلـكـتـرـوـنـيـةـ  $\pi$  للـحـلـقـةـ الـعـطـرـيـةـ مـؤـدـيـةـ إـلـىـ نـشـوـءـ ثـانـيـ الـقـطـبـ حـيـثـ يـكـونـ سـطـحـ الـحـلـقـةـ الـعـطـرـيـةـ غـنـيـ بـالـإـلـكـتـرـوـنـاتـ وـحـوـافـهـ فـقـيرـ بـالـإـلـكـتـرـوـنـاتـ (الـشـكـلـ ١٧ـ١ـ).

(٢١) يُدعى مثل هذا التأثير أيضاً **بتآثرات كاتيون-باي cation-pi interaction**. يـشكـلـ النـاقـلـ العـصـبـيـ المـهـمـ الذـيـ يـسـمـيـ أـسيـتـيلـ كـوليـنـ **acetylcholine** هذا النـمـطـ منـ التـأـثـرـاتـ معـ مـقـرـاتـ اـرـبـاطـهـ.



الشكل ١-١٧. التأثيرات ثنائية القطب المحضرية بين أيونات الكيل الأمونيوم والحلقة العطرية.

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

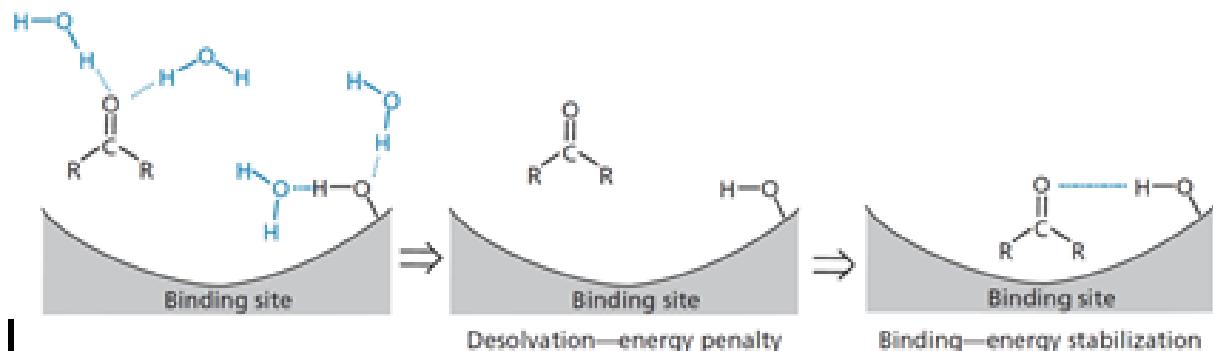
#### ١-٥- تأثيرات التدابع repulsive interactions

- حتى الآن تناولنا فقط قوى التجاذب، والتي تزداد قوتها كلما اقتربت الجزيئات من بعضها بعضاً.
- تُعدّ تأثيرات التدابع repulsive interactions مهمة أيضاً. لولا وجودها، ما من شيء سيحول دون محاولة الجزيئات أن تندمج مع بعضها بعضاً!
- عندما تصبح الجزيئات قريبة جداً من بعضها بعضاً، عندها ستبدأ مداراً لها الجزيئية بالتراكم فيما بينها، وهذا ما يؤدي إلى حدوث تدابع.
- تتعلق بعض الأشكال الأخرى من قوى التدابع بنمط المجموعات الوظيفية الموجودة في كلا الجزيئتين. على سبيل المثال، تدابع مجموعتان مشحونتان تحملان شحنات متماثلة.

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

## ١- دور الماء والتأثيرات الكارهة للماء Hydrophobic interactions

- إن السمة الخامسة الرئيسية والتي غالباً ما يتم إغفالها عند الأخذ بعين الاعتبار التأثير بين الدواء وهدفه هو دور الماء.
- توجد الأهداف الدوائية الكبيرة macromolecular targets ضمن الجسم في بيئة مائية حيث يتوجب على الدواء أن يعبر خلال تلك البيئة كي يصل إلى هدفه؛ لذلك، يكون كل من الدواء والجزيئات الكبيرة مُندَاباً solvated في جزيئات الماء قبل أن تلتقي مع بعضها بعضاً. يجب أن يتم تجريد كلّ من الدواء ومقرّ الارتباط الهدف من جزيئات الماء الحبيطة بهما قبل حدوث أي من التأثيرات التي تم التطرق لها سابقاً (الشكل ١٨-١).



الشكل ١-١٨. نزع إنزيمية أي دواء ومقررات ارتباطه مع الهدف قبل الارتباط.

**Solvated** = مُندَاب  
**Soluble** = ذَوَاب (يدبُّ في الماء)  
**solvolysis** = حلْحلةً (وجود الماء بكمية كبيرة مثلاً)  
**Solvation** = إنْذِياب (تأثير الذائبة مع المذيب)  
**Desolvation** = نزع الانذياب  
**Dissolved** = صلب يذوب في الماء

مقر الارتباط	نزع الإنزيمية-خسارة في الطاقة
Desolvation—energy penalty	نزع الإنزيمية-خسارة في الطاقة
Binding—energy stabilization	ارتباط-كتير في الطاقة

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

## ١- دور الماء والتأثيرات الكارهة للماء Hydrophobic interactions

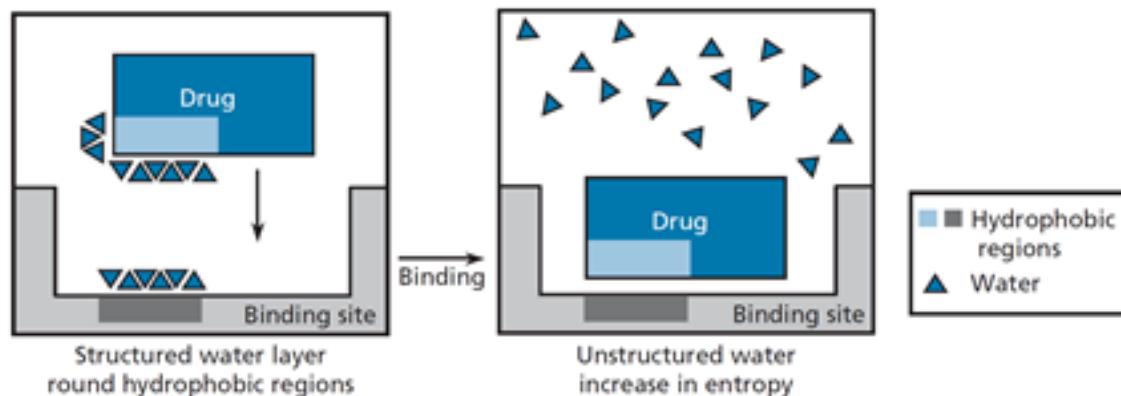
- يتطلب هذا الأمر توافر الطاقة، وفي حال كانت الطاقة اللازمة لتجريد كلّ من الدواء ومقرّ الارتباط من الماء المحيط بهما (نزع الإنديابية desolvate) أكبر من طاقة التثبيت (الاستقرار stabilization energy) المكتسبة عند حدوث تآثرات الارتباط، **عندئذ قد يكون الدواء غير فعال**.
- في حالات خاصة، يكون من المفيد **إزالة** أي مجموعة ارتباط قطبية من الدواء لتخفيض طاقة نزع الإنديابية ritonavir . على سبيل المثال، تم القيام بذلك عند القيام بتطوير الدواء المضاد للفيروسات **ريتونافير desolvation**
- يتمّ أحياناً **إضافة** مجموعات قطبية لدواء ما بغية زيادة ذوبانيته في الماء. في هذه الحالة، إنه من المهم أن يتمّ توجيه هذه المجموعات بحيث **تموضع خارج مقرّ الارتباط عندما يرتبط الدواء**; معنى آخر يجب أن تتوضع هذه المجموعات بحيث تكون على مقاس مع المذيب أو مكشوفة تجاهه.
- بهذه الطريقة، ليس من الضروري أن تحدث عملية تحريد هذه المجموعة الوظيفية شديدة القطبية من جزيئات الماء المحيطة بها (نزع الإنديابية desolvate) ، إضافة إلى عدم حدوث أي خسارة في الطاقة عند ارتباط الدواء مع هدفه(**المقطع**) (١,٢,٦.٢١ ، والحالة الدراسية ٥)

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

## ٦-٣-١ دور الماء والتأثيرات الكارهة للماء Hydrophobic interactions

لا يمكن للماء أن يذوب (يذيب) المناطق غير القطبية أو الكارهة للماء ضمن كلّ من الدواء أو مقرّ ارتباطه مع هدفه. بدلاً من ذلك، تشكّل جزيئات الماء الخيطية تأثيرات أقوى من المعتاد مع بعضها البعض، مؤدية إلى توضّع طبقات أكثر ترتيباً من الماء بجانب السطح غير القطبي.

يُمثل هذا الأمر **تغيراً سالباً في إنترولي** الجملة negative entropy ويعزى ذلك إلى زيادة عملية الترتيب. عندما تتأثر منطقة كارهة للماء من الدواء **مع منطقة كارهة للماء ضمن مقرّ الارتباط**، **عندما تتحرر جزيئات الماء تلك، وتصبح أقل ترتيباً** (الشكل ١٩ - ١).

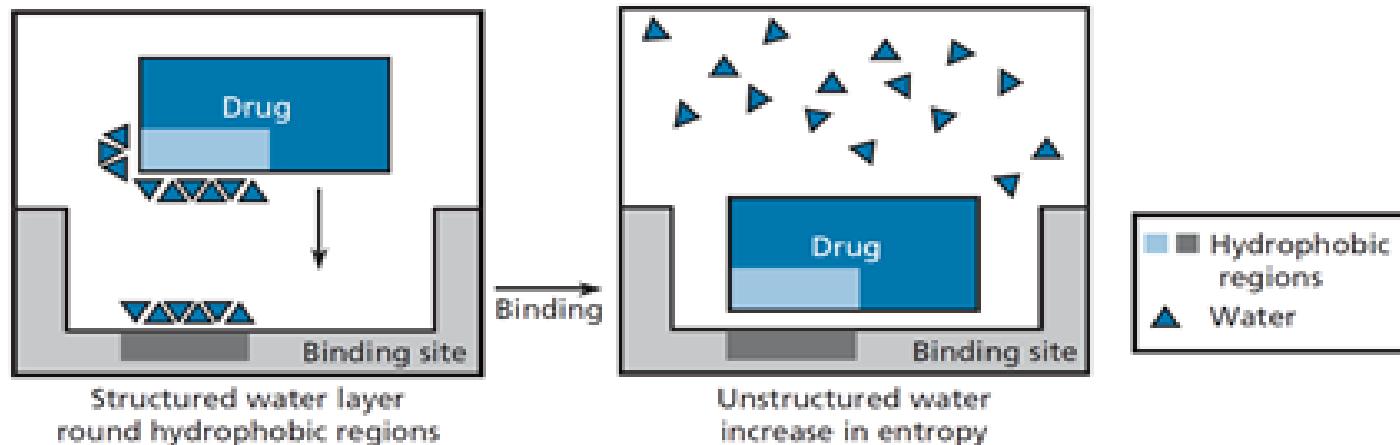


الشكل ١٩ - ١. التأثيرات الكارهة للماء.

Drug	دواء
Binding site	مقر الإرتباط
Binding	ارتباط

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

## ١- دور الماء والتأثيرات الكارهة للماء Hydrophobic interactions



الشكل ١-١٩. التأثيرات الكارهة للماء.



Drug	دواء
Binding site	مقر الإرتباط
Binding	ارتباط

Structured water layer round hydrophobic regions	تزييف طبقات الماء حول المواقع الكارهة للماء
Unstructured water increase in entropy	عدم تزييف الماء يزيد في الاختروبي
Hydrophobic regions	مواقع كارهة للماء
Water	ماء

### ٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

## ١- دور الماء والتأثيرات الكارهة للماء Hydrophobic interactions

- هذا يؤدي إلى زيادة في الإنترولي increase in entropy وإلى زيادة في طاقة الارتباط.
- تكون التأثيرات المكتنفة صغيرة من رتبة  $10^{-2} \text{ كيلو جول. مول}^{-1}$  لكل أنجستروم مربع ( $\text{Å}^2$ ) (من مساحة السطح الكاره للماء، لكن يمكن أن تكون مساحتها كبيرة).
- في بعض الأحيان، لا تكون المنطقة الكارهة للماء قريبة بما فيه الكفاية من المنطقة الكارهة للماء ضمن مقرر الارتباط، حيث يصبح الماء في هذه الحالة، محصوراً بين هذين السطحين. في تلك الحالة، لا تكون زيادة الإنترولي كبيرة جداً، ويكون من المفيد تصميم دواء يتلاءم بشكل أكبر مع مقرر الارتباط.
- 

تعزى الطاقة الحرية المكتسبة من الارتباط  $\Delta G$  إلى التبدل في الإنترولي  $\Delta S$  (entropy) وفقاً للمعادلة  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ . إذا ازدت الإنترولي تكون عندها قيمة  $\Delta S$  موجبة ، تصبح  $\Delta G$  أكثر سلبية . كلما كانت قيمة  $\Delta G$  أكثر سلبية كلما ازد احتمال حدوث الارتباط بشكل أكبر.

انتهت المحاضرة