

جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقرر النمذجة الجزيئية وتصميم الدواء

Molecular modeling and drug design

المحاضرة الأولى

الأهداف الدوائية

Drug Targets

أ. د عادل نوفل

٢٠٢٣--٢٠٢٤

حقوق الطبع محفوظة

الأهداف الدوائية Drug Targets

مقدمة

- تستهدف الغالبية العظمى من الأدوية العلاجية **أهدافا Targets** معينة في الجسم ك**البروتينات (المستقبلات Receptores** **والإنزيمات Enzymes** **والبروتينات الناقلة transporters** **(Protein** **والحموض النووية nuclear acids** وغيرها.
- ما هو السبب الذي يجعل من **المواد الكيميائية، والتي يمتلك بعضها بنية بسيطة**، تتمتع بتأثير مُهمّ على بنية ضخمة ومعقدة التركيب مثل الجسم البشري؟
- يكمن 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 معافى 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 يدعو للغرابة فيما يتعلق بحقيقة تمتع 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 Target 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 يثبط أحد الإنزيمات الهاضمة في حال كان البحث جارياً عن مسكّن ألم جديد.
- ثانياً، تُعدّ معرفة بنية الجزيء الكبروي 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 كبيرة إذا ما قورنت مع الدواء،
- من الضروري معرفة بنية الخلية والروابط الكيميائية بين الأدوية وأهدافها في الجسم

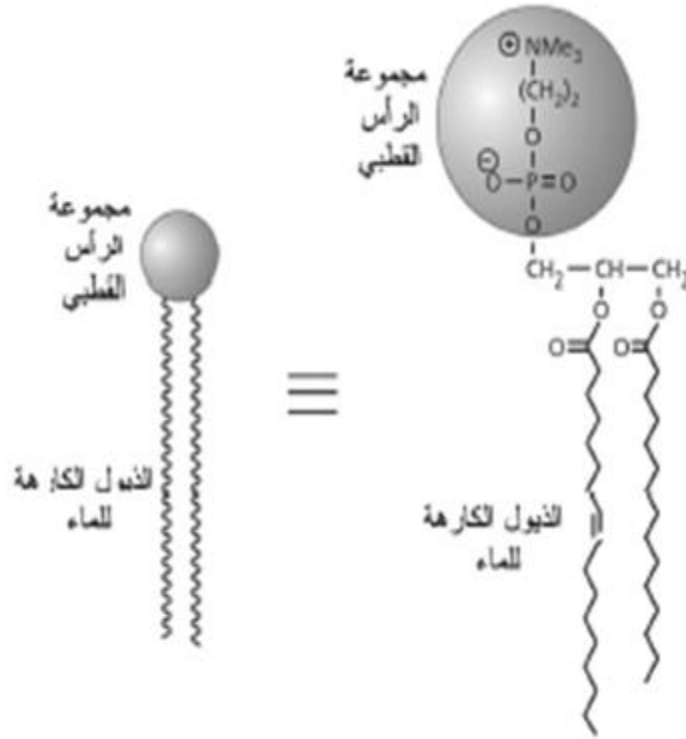
الأهداف الدوائية Drug Targets

١- بنية الخلية:

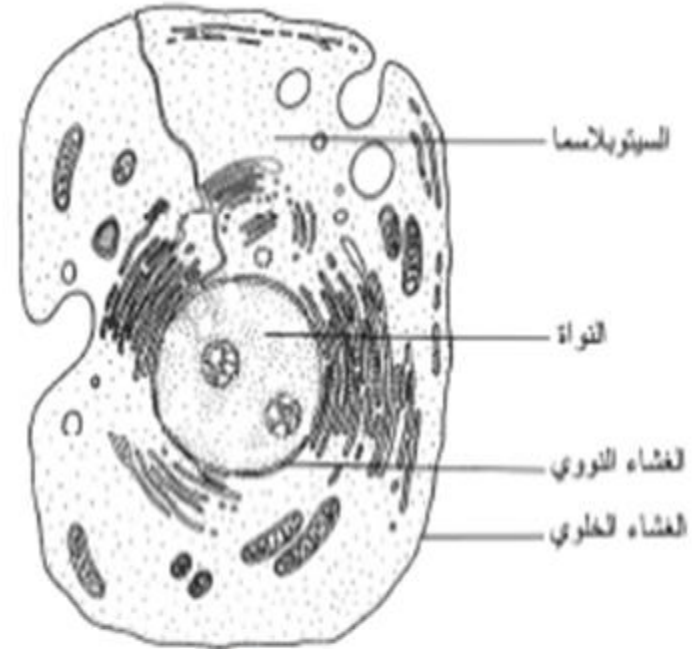
- بما أنّ الحياة مكونة من خلايا، لذلك من الجلي والواضح أن تعمل الأدوية على الخلايا.
- يبيّن الشكل ١-١، البنية العامة لمكونات خلية الثدييات.
- تملك جميع خلايا الجسم البشري غشاءً يحيط بالخلية يدعى "الغشاء الخلوي cell membrane" الذي يحيط بمحتويات الخلية - والتي تدعى السيتوبلازما cytoplasm.
- تبين عند فحص الغشاء الخلوي تحت المجهر الإلكتروني أنه مؤلف من طبقتين مميزتين، حيث تتألف كل طبقة منهما من صف منتظم من جزيئات الغليسيريدات المفسفة (فُسفُوغليسريد phosphoglyceride) مثل فُسفاتيديل-كولين phosphatidylcholine (ليسينين lecithin) (الشكل ١-٢).
- تتألف الطبقة الخارجية للغشاء من فُسفاتيديل-كولين بينما تكون الطبقة الداخلية مكونة من فُسفاتيديل-إيثانول-أمين phosphatidylethanolamine، فُسفاتيديل-سرين phosphatidylserine، وفُسفاتيديل-اينوزيتو phosphatidylinositol. ت
- تتألف كل جزيئة غليسيريد مفسفة من رأس قطبي صغير وسلسلتين طويلتين كارهتين للماء.

الأهداف الدوائية Drug Targets

١- بنية الخلية:



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

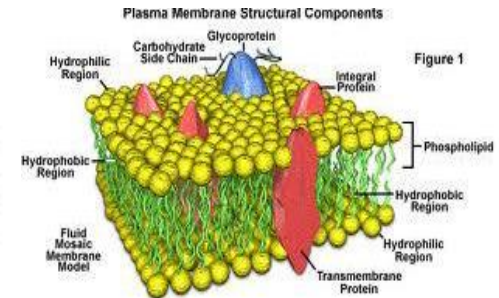
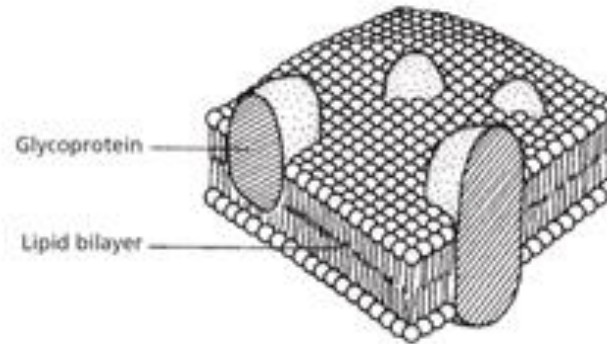
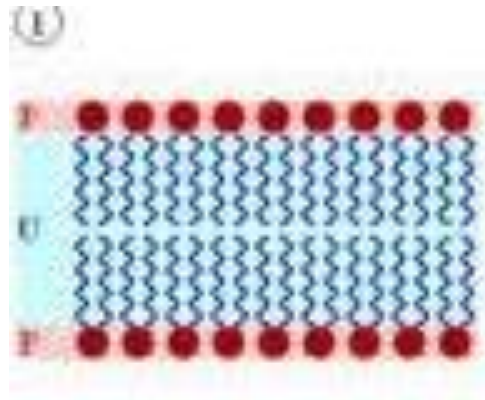


الشكل 1-1: البنية العامة لخلايا الثدييات. أخذت عن مرجع Mann, J. (1992) *Murder, magic, and medicine*. Oxford University Press مع الإذن من مطابع جامعة أوكسفورد.

الأهداف الدوائية Drug Targets

١- بنية الخلية:

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



الشكل 1-3 غشاء خلية. أخذت عن مرجع Mann, J. (1992) *Murder, magic, and medicine*.
| Oxford University Press

Glycoprotein	بروتينات سكرية
Lipid bilayer	طبقة شحمية مضاعفة

الأهداف الدوائية Drug Targets

١- بنية الخلية:

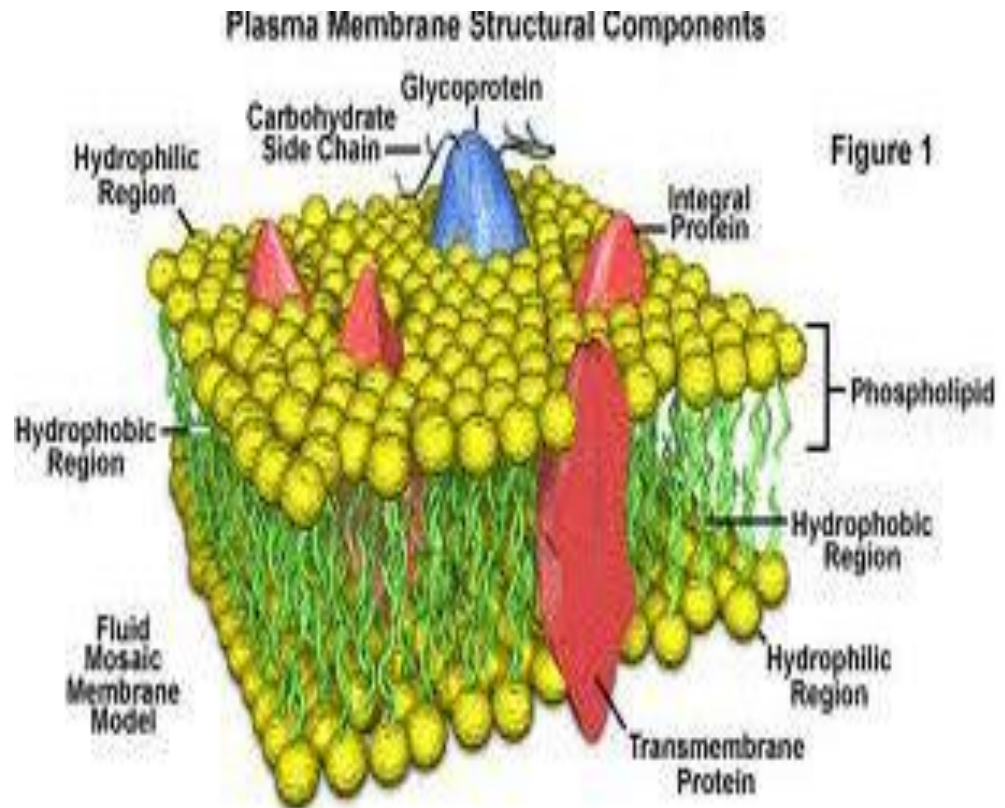


Figure 1

١- بنية الخلية:

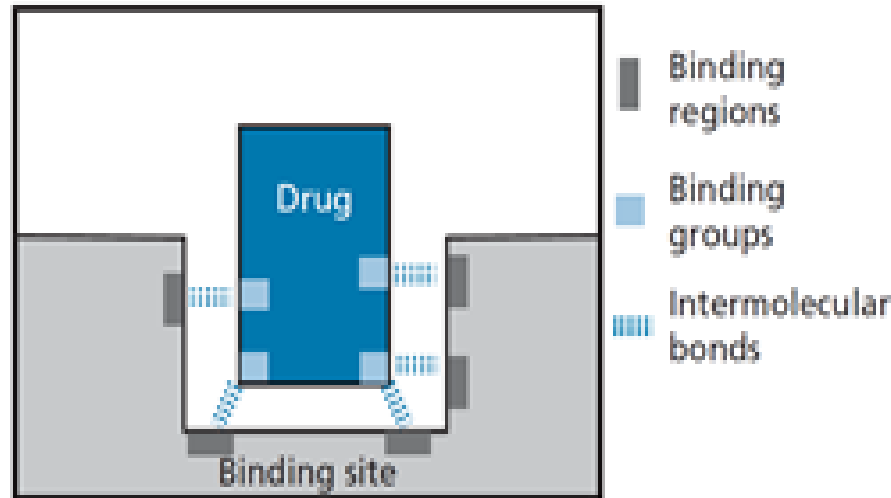
- تجدر الإشارة إلى أن الغشاء الخلوي ليس مكوناً فقط من الفوسفوليبيدات، حيث إن هنالك تنوعاً كبيراً في البروتينات المشاركة والمتوضعة ضمن بنية الغشاء الخلوي (الشكل ١-٣).
- تتوضع بعض البروتينات بحيث تكون مرتبطة إلى السطح الداخلي أو الخارجي للغشاء الخلوي. في حين تنغمس بروتينات أخرى ضمن الغشاء بحيث يكون جزء من بنيتها مكشوفاً على أحد سطحي الغشاء الخلوي أو كليهما.
- يعتمد مدى انغماس هذه البروتينات ضمن بنية غشاء الخلية على نوع الحموض الأمينية المتوضعة على السطح الخارجي للبروتين.
- تتألف بنية البروتين المنغمسة ضمن غشاء الخلية من عدد كبير من الحموض الأمينية الكارهة للماء، بينما تتميز البنى التي تبرز على السطح بأنها مؤلفة من عدد كبير من الحموض الأمينية المحبة 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 بنى ضمن السيتوبلازما، حيث إن إحدى تلك البنى 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 البنى الأخرى ضمن الخلية مثل الميتوكوندريا mitochondria، وجهاز غولجي 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

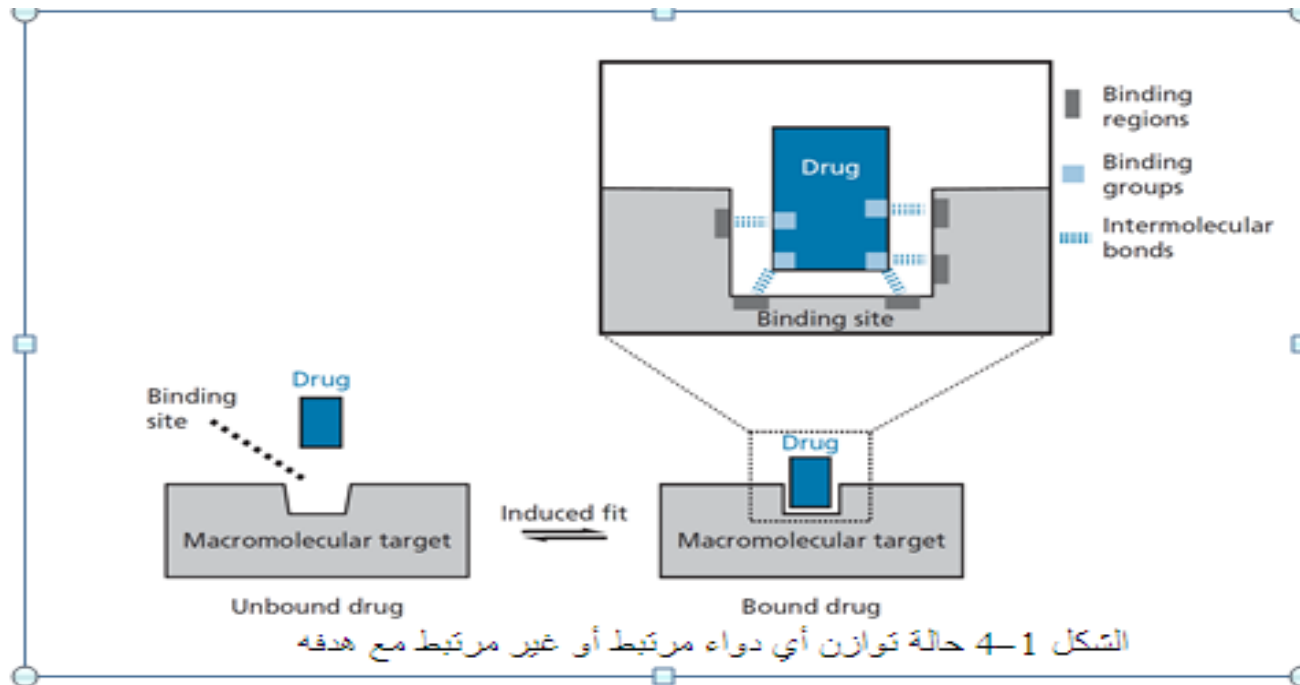
- في المستوى الجزيئي تكون الأهداف الجزيئية الرئيسة للأدوية هي البروتينات (معظمها إنزيمات، ومستقبلات وبروتينات ناقلة)، والحموض النووية (الدنا DNA والرنا RNA).

- تصنف هذه البنى ضمن الجزيئات الضخمة الكبيرة والتي تُدعى بالجزيئات الكبيرة (الجزيئات الماكروية) macromolecules حيث إنها تتمتع بأوزان جزيئية من رتبة عدة آلاف من وحدات الكتلة الذرية Atomic Mass Unit s macromolecules حيث إنها أكبر بكثير من الأدوية العادية، والتي تملك وزناً جزيئياً من رتبة عدة مئات من وحدات الكتلة الذرية

- يكتنف تأثير interact أي دواء مع أي هدف جزيئي كبروي عملية تعرف بالارتباط binding.
- هنالك عادة باحة نوعية ضمن بنية الجزيئات الكبيرة تحدث عندها عملية الارتباط، حيث تعرف هذه الباحة بـ مقر الارتباط binding site (الشكل ١-٤).

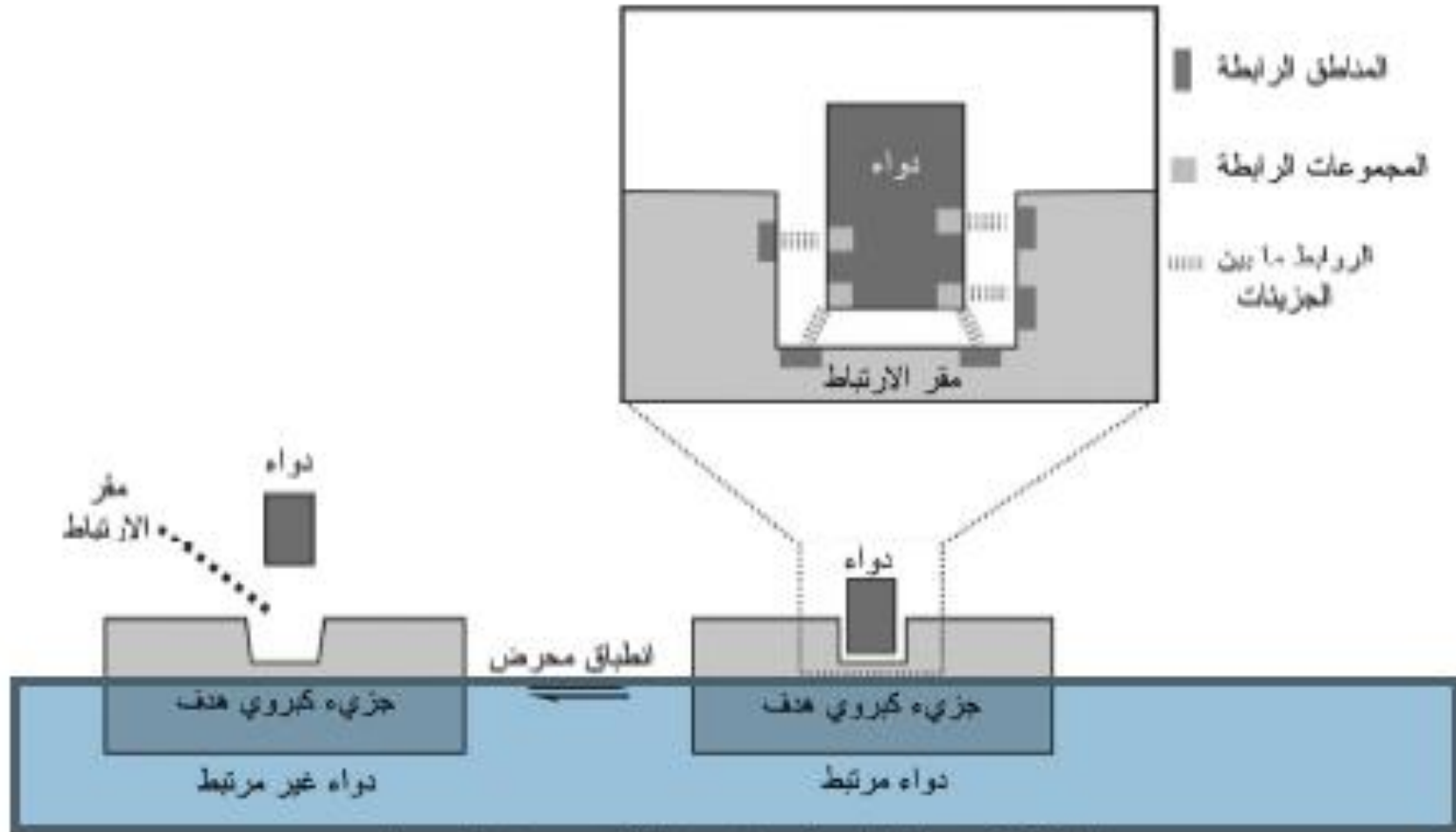


٢-الأهداف الدوائية على المستوى الجزيئي



Binding site	مقر الارتباط
Drug	دواء
Macromolecular target	جزيء كروي هدف
Unbound drug	دواء غير مرتبط
Induced fit	اتطابق محرض
Bound drug	دواء مرتبط
Binding regions	مناطق الرابطة
Binding groups	المجموعات الرابطة
Intermolecular bonds	الروابط ما بين الجزيئات

٢-الأهداف الدوائية على المستوى الجزيئي



الشكل 1-4: 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 الكبروي مما يسمح للدواء بالغوص داخل جسم الجزيء الكبروي الكبير.
- تتفاعل بعض الأدوية (السموم) مع مقر الارتباط وعندها ترتبط به بشكل دائم عن طريق تشكيل الرابطة التساهمية (التكافؤية) والتي لها قوة رابطة من رتبة (٢٠٠-٤٠٠) 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 تشكل أنماط من الروابط التالية:
 - (١) روابط كهربية رابدة أو أيونية (٢٠-٤٠ كيلو جول.مول - ١.
 - (٢) وروابط هيدروجينية، (١٦-٦٠ كيلو جول . مول - ١)
 - (٣) وتأثيرات فاندرفالس، (٢-٤ كيلو جول . مول - ١)
 - (٤) تأثيرات ثنائية القطب، (٥-٢٠ 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 بقوتها.

٢-الأهداف الدوائية على المستوى الجزيئي

(١) تُعدّ جميع هذه **التأثرات Interactions** أضعف من الروابط **التساهمية** التي تشكل الهياكل الجزيئية، لذلك يُمكن أن تنشطر تلك التأثيرات بعد تشكيلها.

(٢) هذا يعني وجود حالة توازن ما بين الدواء المرتبط وغير المرتبط مع هدفه.

(٣) تكون شدة هذه التأثيرات **قوية** بما يكفي لربط الدواء مع هدفه لفترة **كافية من الزمن لتحقيق تأثيره البيولوجي**، لكن في ذات السياق، تكون هذه التأثيرات **ضعيفة** بما يكفي بحيث تسمح للدواء بمغادرة هدفه حالما ينجز عمله.

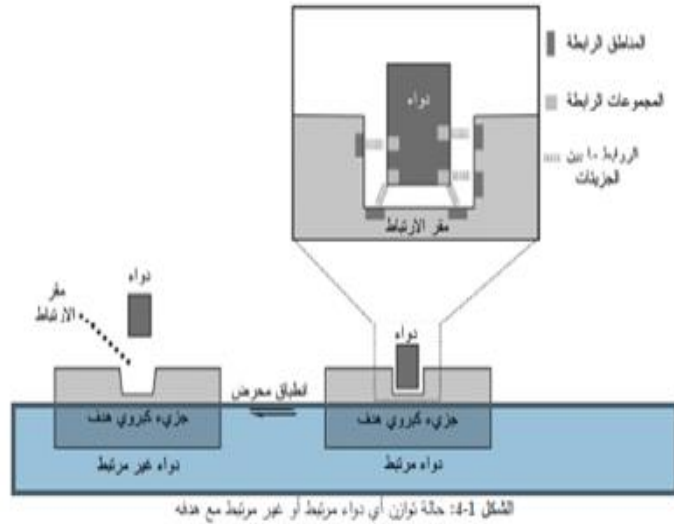
(٤) تعتمد فترة بقاء الدواء مرتبطاً مع هدفه على عدد الروابط ما بين الجزيئات التي تساهم في ربطه مع المقر الفعال.

(٥) تميل الأدوية القادرة على **تشكيل عدد أكبر من التأثيرات** إلى البقاء لفترة أطول (**مدة التأثير**) من تلك القادرة على تشكيل عدد أقل من التأثيرات.

(٦) من العوامل المهمة أيضاً، **القوة النسبية** لمختلف تأثيرات الارتباط ما بين الجزيئات.

الأهداف الدوائية Drug Targets

2-الأهداف الدوائية على المستوى الجزيئي



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، يملك مقر الارتباط مجموعات وظيفية وهياكل كربونية يُمكنها 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**. لنسلط الضوء الآن على أنماط الروابط ما بين الجزيئات التي يمكن حدوثها.

٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

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

□ يعتمد عدد ونوع هذه التأثيرات على :

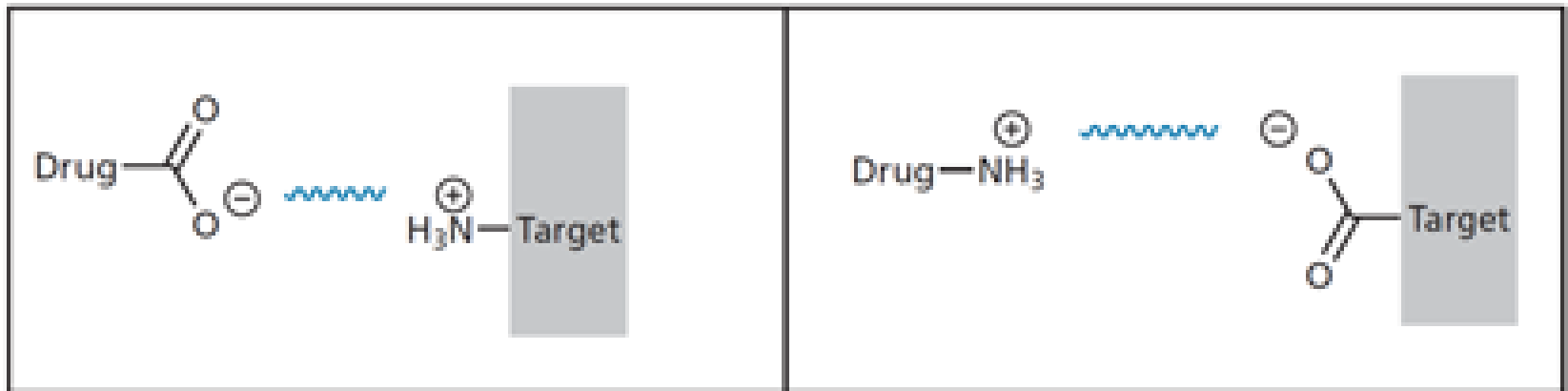
- (١) البنية الكيميائية للدواء و
- (٢) المجموعات الوظيفية ضمن هذه البنية و
- (٣) البنية ثلاثية الأبعاد (حامل الخاصة الدوائية).

□ لهذا، قد يُبدي 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 الكهربية الراكدة ionic or electrostatic bond أقوى الروابط ما بين الجزيئات Intermolecular. حيث تقدر قوتها بنحو ٢٠-٤٠ كيلو جول.مول-١. حيث تنشأ وتتشكل ما بين المجموعات الوظيفية ذات الشحنات المتعاكسة مثل أيون الكربوكسيلات وأيون ألكيل-الأمونيوم (الشكل ١-٥).



الشكل 1-5 الفأثرات الكهربية الراكدة (الأيونية) بين الدواء ومقر الارتباط

هدف	Target
-----	--------

٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

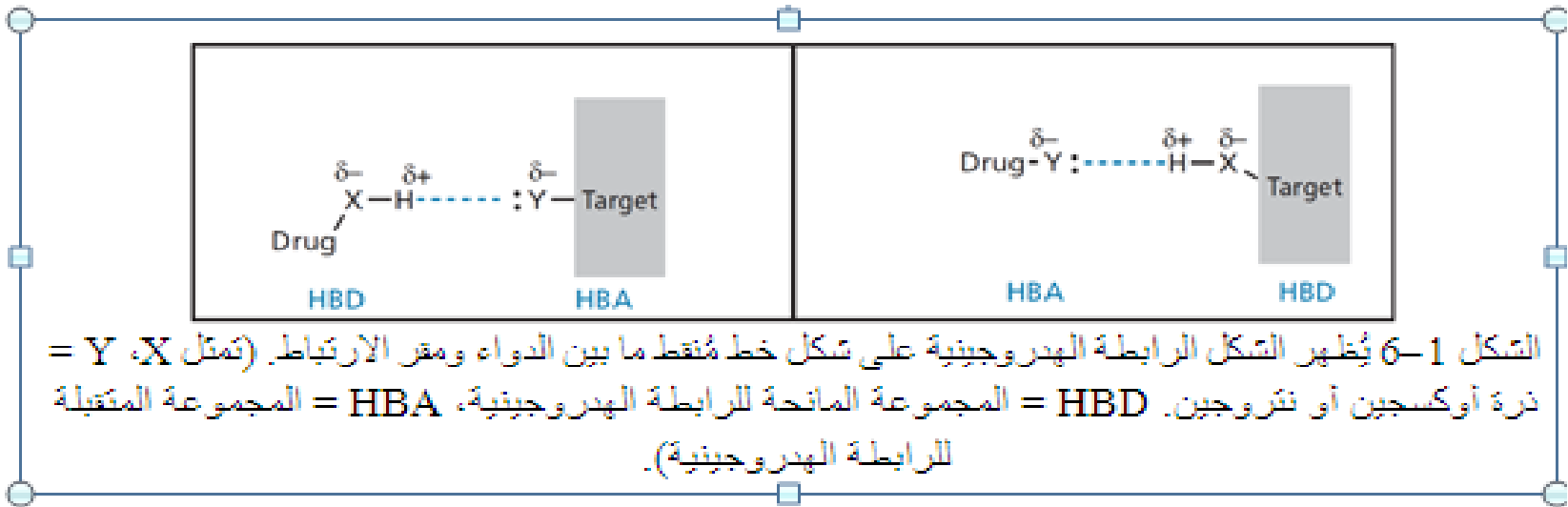
١-٣-١ الروابط الكهربائية الراكدة أو الروابط الأيونية Ionic bonds

٢. تتناسب قوة هذه التأثيرات **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 مقرات الارتباط ضمن بنية الجزيئات الكبروية ذات طبيعة كارهة للماء أكثر من السطح الخارجي لهذه الجزيئات، مما **يسمح بتعزيز تأثير التأثيرات الأيونية.**
٥. إذا ما قورنت الرابطة الأيونية بأنواع الروابط الأخرى ما بين الجزيئات، فإنها **تُعدّ الرابطة الأقل تأثيراً** بما يعرف بتناقص أو تلاشي قوة الربط التي تنجم 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 التأثيرات الأيونية هي التأثيرات 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

١-٣-2- الروابط الهيدروجينية Hydrogen Bonds (HBD) ، (HBA)

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



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

٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

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

٣. يتم عادة ربط الهيدروجين الفقير بالإلكترونات ب وساطة رابطة تساهمية **covalent bond** مع ذرة كهرسلبية مثل الأوكسجين أو الآزوت.



٣. تملك الذرة الكهرسلبية (x) قدرة كبيرة على جذب الإلكترونات، لذلك تميل الإلكترونات المشكلة للرابطة التساهمية (H-X) إلى الانزياح نحو الذرة الأكثر كهرسلبية، ولذلك يكسب الهيدروجين شحنة جزئية موجبة خفيفة.
٤. تُدعى المجموعة الوظيفية التي تتمتع بهذه السمة بالمجموعة المانحة للرابطة الهيدروجينية (**hydrogen bond donor (HBD)** لأنها تزود الرابطة الهيدروجينية بالهيدروجين .

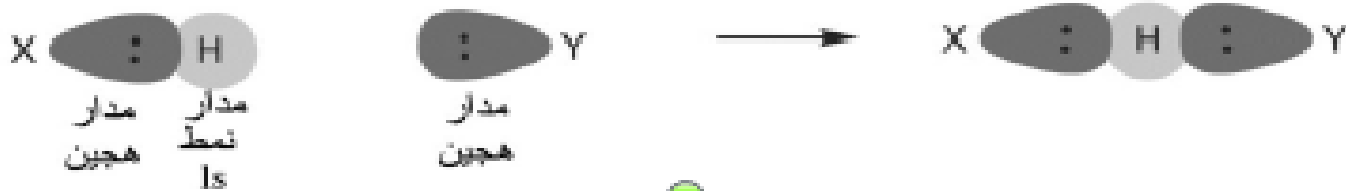
٥. أما المجموعة الوظيفية التي تزود الرابطة الهيدروجينية بالذرة الغنية بالإلكترونات التي تستقبل هذه الرابطة الهيدروجينية فتُدعى بالمجموعة المُتَقَبِّلَة للرابطة الهيدروجينية (**hydrogen bond acceptor (HBA)**).

٦. يمكن أن تتصرف بعض المجموعات الوظيفية كمجموعات مانحة أو كمجموعات مُتَقَبِّلَة للروابط الهيدروجينية على حدّ سواء (مثل **OH, NH2**). عندما توجد مثل هذه المجموعات في مقر الارتباط، فإنه من الممكن أن ترتبط مع إحدى اللّجائن **ligand** كما منح للرابطة الهيدروجينية وأن ترتبط مع لجين آخر كمتقبل للرابطة الهيدروجينية. تعرف هذه السمة بمصطلح **تقلب الرابطة الهيدروجينية hydrogen bond flip-flop**.

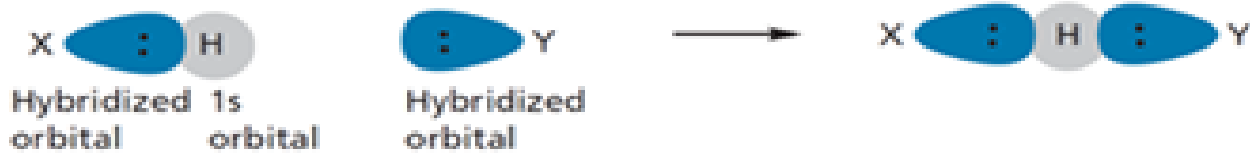
٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

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

٧. يُنظر إلى الرابطة الهيدروجينية كشكل **ضعيف** من التأثيرات الكهربائية الراكدة، لأن الذرة المتغايرة 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 الجزيئين (الشكل ٧-١)**



الشكل 7-1: تراكب المدارات في الرابطة الهيدروجينية

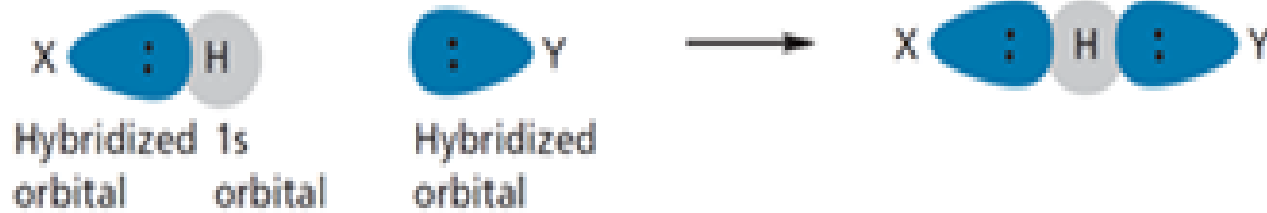


الشكل 7-1: تراكب المدارات في الرابطة الهيدروجينية

Hybridized orbital	مدار هجين
1s orbital	مدار نمط 1s

٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

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



الشكل 1-7 تراكب المدارات في الرابطة الهيدروجينية

Hybridized orbital	مدار هجين
1s orbital	مدار نمط 1s

يتأثر المدار الذي يحوي الزوج الإلكتروني الحر العائد للذرة المتغاير **Y** مع المدارات الذرية المشكّلة للرابطة التساهمية ما بين ذرتي **X** و **H**. يؤدي هذا إلى تشكّل نوع ضعيف من الروابط من النمط **سيجما (σ)** والتي تفقدنا إلى نتيجة مهمة تتعلق بتوجيه الذرات المشكّلة لهذه الرابطة الأمر الذي لا نصادفه عند التطرق إلى تشكّل الروابط الكهربية الراكدة.

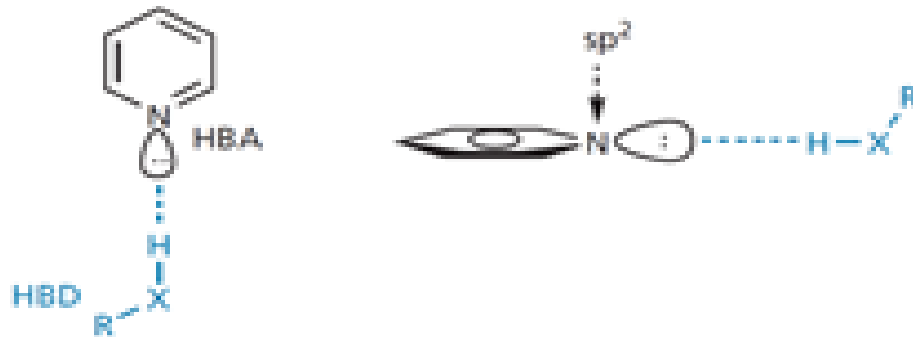
يحدث التوجيه الأمثل عندما تتوجه الرابطة **X-H** بشكل مباشر نحو الزوج الإلكتروني الحر على الذرة **Y** وبالتالي في مثل هذه الحالة تكون الزاوية بين **X** ، **Y** و **H** هي **١٨٠°**. لوحظ هذا التوجه عند تشكّل الروابط الهيدروجينية القوية جداً.

كما يمكن أن تتفاوت الزاوية ما بين **١٣٠° و ١٨٠°** وذلك في حال الروابط الهيدروجينية متوسطة القوة. كما يمكن أن تنخفض حتى **٩٠°** وذلك في حال تشكّل الروابط الهيدروجينية الضعيفة.

٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

١-٣-2- الروابط الهيدروجينية Hydrogen Bonds (HBD) ، (HBA)

- كذلك الأمر، يملك المدار الحاوي على الزوج الإلكتروني الحر للذرة Y خصائص توجيهية وذلك اعتماداً على نمط تهجينه hybridization.
- على سبيل المثال، إن نمط تهجين ذرة الآزوت في حلقة بيريدين pyridine هو sp^2 وبالتالي يتوجه الزوج الإلكتروني الحر وبشكل مباشر بعيداً عن الحلقة وفي نفس المستوي (الشكل ١-٨). بالتالي فإن أفضل موقع لمناح الرابطة الهيدروجينية HBD سيكون الحيز من الفراغ المبين في الشكل ١-٨.

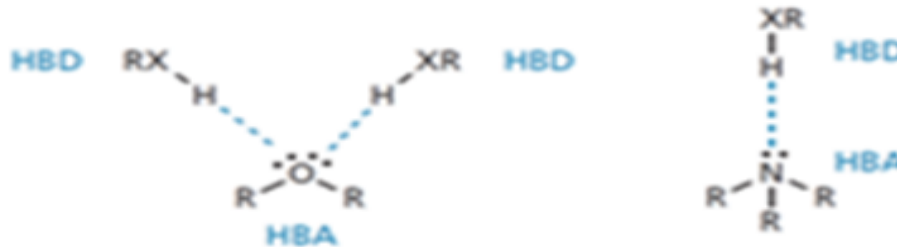


الشكل 1-8 التأثير التوجيهي لنمط التهجين على الرابطة الهيدروجينية

HBD	المجموعة المانحة للرابطة الهيدروجينية
HBA	المجموعة المتقبلة للرابطة الهيدروجينية

٣-١-2- الروابط الهيدروجينية Hydrogen Bonds (HBD) ، (HBA) قوى الارتباط ما بين الجزيئات

- قد تختلف قوة الرابطة الهيدروجينية بشكل كبير، إلا أن معظم الروابط الهيدروجينية الناجمة عن تأثيرات دواء-هدف تكون متوسطة القوة، حيث تتراوح قوتها ما بين ١٦-٦٠ كيلو جول . مول^{-١} ، والتي تقلّ بنحو عشرة أضعاف عن الرابطة التساهمية covalent (٢٠٠-٤٠٠).
- يعكس طول الرابطة الهيدروجينية هذه الحقيقة، حيث يتراوح طول الروابط الهيدروجينية عادة ما بين ١,٥-٢,٢ أنجستروم (Å) وذلك مقارنة مع طول الرابطة التساهمية والذي يتراوح ما بين ١-١,٥ (Å) .
- تعتمد قوة الرابطة الهيدروجينية على مدى قوة كل من مانح الرابطة الهيدروجينية HBD ومُتَقَبِّل الرابطة الهيدروجينية HBA.
- يجب أن يتمتع المُتَقَبِّل الجيد للرابطة الهيدروجينية HBA بصفات كهربية يملك زوج إلكترون حرّ .
- يعدّ كل من الآزوت والأوكسجين الذرتان الأكثر اكتنافاً عادة كَمُتَقَبِّل للرابطة الهيدروجينية ضمن النظام البيولوجي.
- يملك الآزوت زوجاً واحداً من الإلكترونات الحرة والذي يسمح له أن يتصرف كَمُتَقَبِّل لرابطة هيدروجينية واحدة؛ في حين يملك الأوكسجين زوجين من الإلكترونات الحرة يمكنهما من تقبل رابطتين هيدروجينيتين (الشكل ١-٩) .



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

HBA = متقبل للرابطة الهيدروجينية)

٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

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

- يحتوي العديد من الأهداف الدوائية والجزيئات الكبروية عادة على **ذرة كبريت**، التي تتمتع أيضاً **بخواص كهرسلبية**. لكن، تُعدّ ذرة الكبريت **مُتَقَبِل** **ضعيفاً** **للرابطة الهيدروجينية** وذلك بسبب توضع أزواجها الحرة ضمن **مدارات الطبقة الثالثة** التي تكون أكبر وأكثر انتشاراً. هذا يعني أن تلك **المدارات تتأثر بكفاءة أقل مع المدارات الصغيرة من نمط 1s** **العائدة لذرات الهيدروجين**.

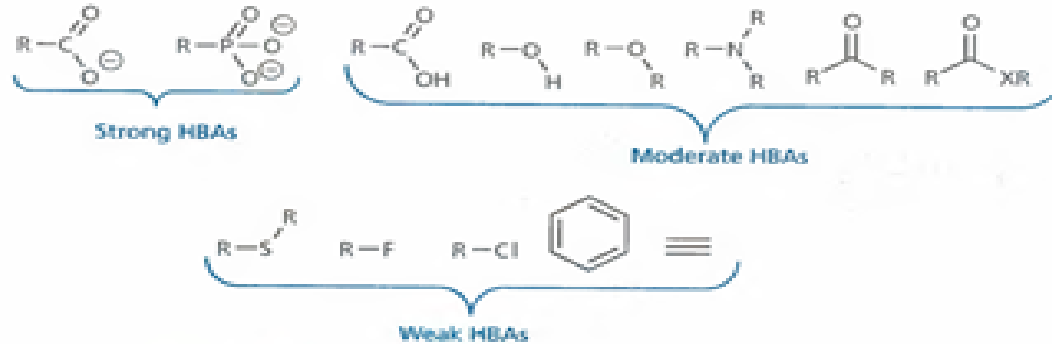
- يُعدّ **الفلور**، الذي يدخل في تركيب العديد من الأدوية، **أكثر كهرسلبية من كل من الأوكسجين أو الآزوت**. كما أنه يمتلك أيضاً ثلاثة أزواج من **الإلكترونات الحرة**، مما يوحي بأنه سوف يكون **مُتَقَبِل** **جيداً** **للرابطة الهيدروجينية**. في الحقيقة، يُعدّ **الفلور مُتَقَبِلاً** **ضعيفاً** **للرابطة الهيدروجينية**. **هنالك تفسير مفاده أن الفلور شديد الكهرسلبية** **لدرجة أنه يتشبث بقوة بأزواجه الإلكترونية الحرة**، مما يجعل هذه الأزواج عاجزة عن القيام بتأثيرات الرابطة الهيدروجينية.

- على العكس من ذلك، **تُعدّ أيونات الفلوريد مُتَقَبِلات** **شديدة القوة للرابطة الهيدروجينية**.

٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

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

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



الشكل 10-1 القوة النسبية لمتقبلات الروابط الهيدروجينية (HBAs)

Strong HBAs	المتقبلات القوية للرابطة الهيدروجينية
Moderate HBAs	المتقبلات متوسطة القوة للرابطة الهيدروجينية
Weak HBAs	المتقبلات الضعيفة للرابطة الهيدروجينية

٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

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

- يمكن أن تتصرف أيونات الفوسفات كمتقبل جيد للرابطة الهيدروجينية.
- من أكثر متقبلات الروابط الهيدروجينية شيوعاً التي توجد ضمن بنية الأدوية ومقرات الارتباط هي المجموعات الوظيفية غير المشحونة مثل

a. الإيترات Ether،

b. والكحولات، Alcohol

c. والفينولات، phenols

d. والأمينات Amines،

e. والأميدات Amides،

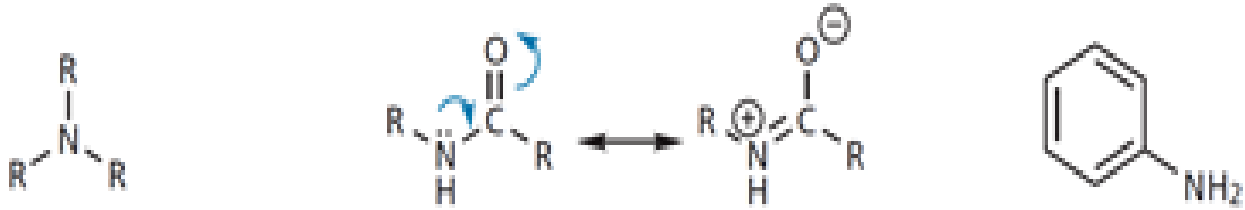
f. والكيتونات Ketones.

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

٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

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

- هنالك عوامل أخرى يُمكنها أن تؤثر سواء على تقبل الذرة بشكل جيد أو سيء للرابطة الهيدروجينية.
- على سبيل المثال، تُعدّ ذرة الآزوت التي تدخل ضمن بنية الأمين الثالثي الأليفاتيكي (aliphatic) كمتقبل للرابطة الهيدروجينية أفضل من ذرة الآزوت في المجموعة الأميدية أو الأنيلين (الشكل ١-١١) .



Tertiary amine—good HBA

Amide—N acts as poor HBA

Aniline—N acts as poor HBA

الشكل 1-11 مقارنة ما بين المجموعات الوظيفية المختلفة الحاوية على ذرة آزوت كمتقبل للرابطة الهيدروجينية (HBAs)

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

٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

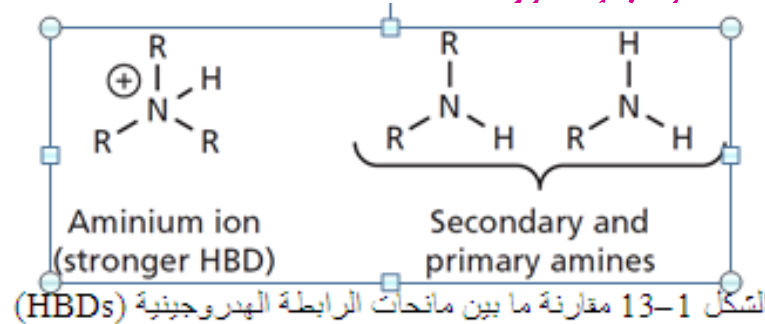
١-٣-٢ الروابط الهيدروجينية Hydrogen Bonds (HBD) ، (HBA)

تحتوي المجموعات التي تعمل كمانحة جيدة للرابطة الهيدروجينية على **بروتون فقير** بالإلكترونات مُرتبط مع الأوكسجين أو الآزوت.

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 ١-١٣).

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

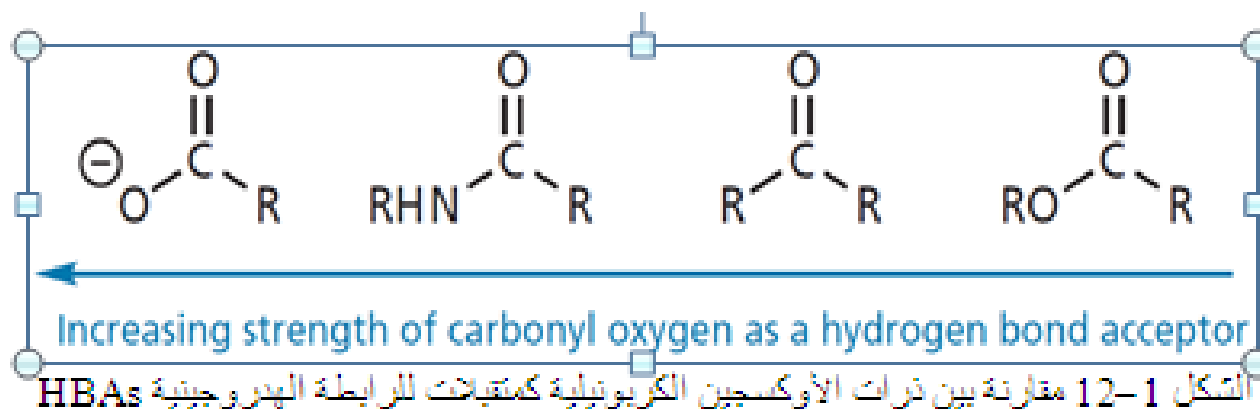


Aminium ion (stronger HBD)	أيون أمينيوم (مانح أقوى للرابطة الهيدروجينية)
Secondary and primary amines	أمينات ثانوية وأولية

٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

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

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



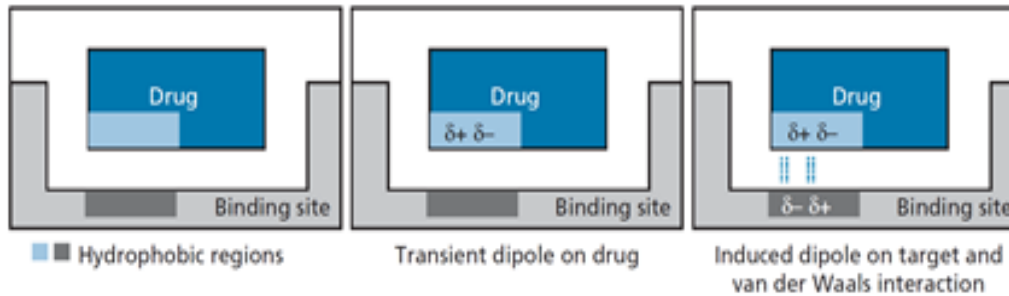
Increasing strength of carbonyl oxygen as a hydrogen bond acceptor

إزدياد قوة أوكسجين مجموعة الكربونيل كمتقبل للرابطة الهيدروجينية

٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

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

- تُعدّ تأثيرات فاندرفالس تأثيرات ضعيفة جداً، حيث تقدر قوتها بنحو ٢-٤ كيلو جول .مول^{-١} . حيث تكتنف Involve تأثيراً ما بين المناطق الكارهة للماء لمختلف الجزيئات،
- يمكن مثلاً أن تكون هذه المناطق إما متبادلات أليفاتية **Alephatics** أو هياكل كربونية. يكون التوزيع الإلكتروني في المناطق المتعادلة الشحنة غير القطبية غير متناظر 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 المشكلة ضمن إحدى الجزيئات على تشكيل ثنائي قطب ضمن جزيئة مجاورة، مؤدية إلى نشوء تأثيرات ضعيفة ما بين كلا الجزيئتين (الشكل ١-٤).



الشكل 1-4 تأثيرات فاندرفالس المشكلة بين المناطق الكارهة للماء لدواء ما مع مقر الارتباط

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

٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

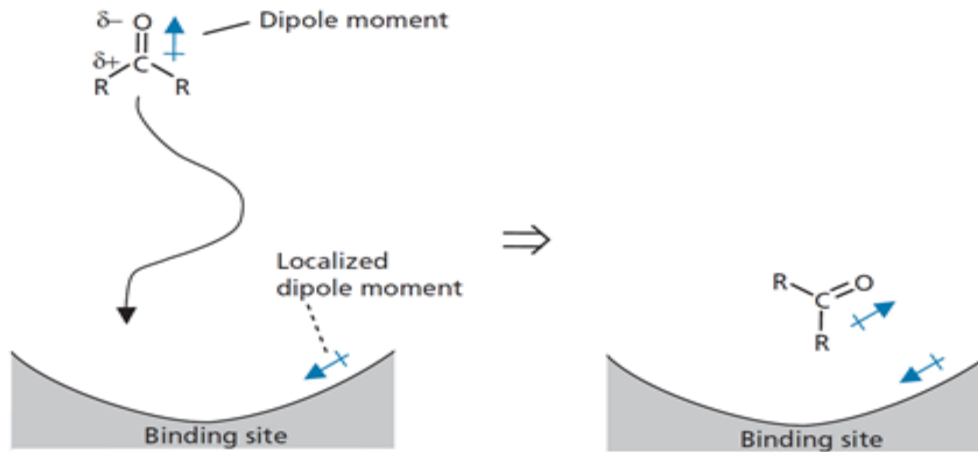
١-٣-٣- تأثيرات فاندرفالس Van der Waals Interactions

- هكذا، يمكن أن تتجاذب **باحة مرتفعة الكثافة الإلكترونية** ضمن إحدى الجزيئات **مع** **باحة ذات كثافة إلكترونية منخفضة** ضمن جزيئة أخرى.
- **تنخفض** قوة هذه التأثيرات **وبسرعة** كلما **ابتعدت الجزيئتان عن بعضهما بعضاً**، حيث تنقص إلى نسبة واحد على سبعة ($1/7$) من القوة اللازمة لفصلهما. لذلك يجب أن يكون الدواء قريباً من مقر الارتباط ضمن الجزيء الهدف قبل أن تصبح مثل هذه التأثيرات ذات أهمية في عملية الارتباط.
- تعرف تأثيرات فاندرفالس أيضاً باسم "**قوى لندن London forces**". على الرغم من أن كل واحدة من هذه التأثيرات ضعيفة بشكل منفرد، لكن لربما ينشأ العديد من هذه التأثيرات بين الدواء وهدفه، وبالتالي فإن الإسهامات الكلية لتأثيرات 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

١-٣-٤- التآثرات ثنائي قطب - ثنائي قطب Dipole-Dipole والتآثرات أيون - ثنائي قطب lone-Dipole

- (١) يملك العديد من الجزيئات عزوماً ثنائية القطب **dipole moment** دائمة والتي تنجم عن الفرق في الكهرسلبية ما بين الذرات والمجموعات الوظيفية الموجودة في بنية الجزيء.
- (٢) على سبيل المثال، يملك **الكيتون** عزماً ثنائي القطب ناجماً عن الفرق في الكهرسلبية 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 مقرّ 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 ١-١٥).



الشكل 1-15. تآثرات ثنائي قطب ثنائي قطب بين الدواء ومقر الارتباط ضمن الجزيء الهدف.

٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

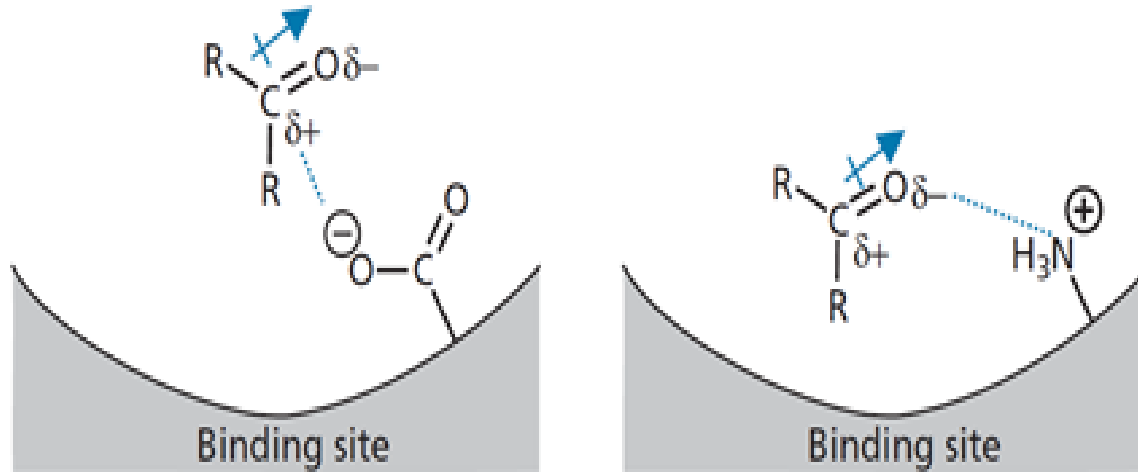
١-٣-٤- التآثرات ثنائي قطب - ثنائي قطب Dipole-Dipole والتآثرات أيون - ثنائي قطب lone-Dipole

(٥) في حال أفضى هذا التوضع إلى **نشوء تآثرات إضافية** ما بين الجزيئات تشكّلت ما بين الدواء وهدفه، عندها سيؤدي هذا الاصطفاف أو التوضع إلى تحسين كلّ من الارتباط والفعالية.

(٦) في حال **عدم نشوء** تآثرات إضافية جديدة، عندئذ يمكن أن يضعف كلّ من الارتباط والفعالية. سوف يتمّ إيضاح مثل هذا التأثير عند التطرق إلى أدوية القرحة.

(٧) تتناسب **قوة التآثرات ثنائية القطب عكساً** مع مكعب **cube** المسافة بين ثنائيي 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 **التآثر ثنائي القطب-أيون** عندما تتأثر مجموعة **أيونية** أو **مشحونة** في جزيء ما مع ثنائي القطب في جزيء آخر (الشكل (١٦-١)).



الشكل 1-16. التآثرات ثنائية القطب-أيون ما بين الدواء ومقر الارتباط ضمن الجزيء الهدف.

٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

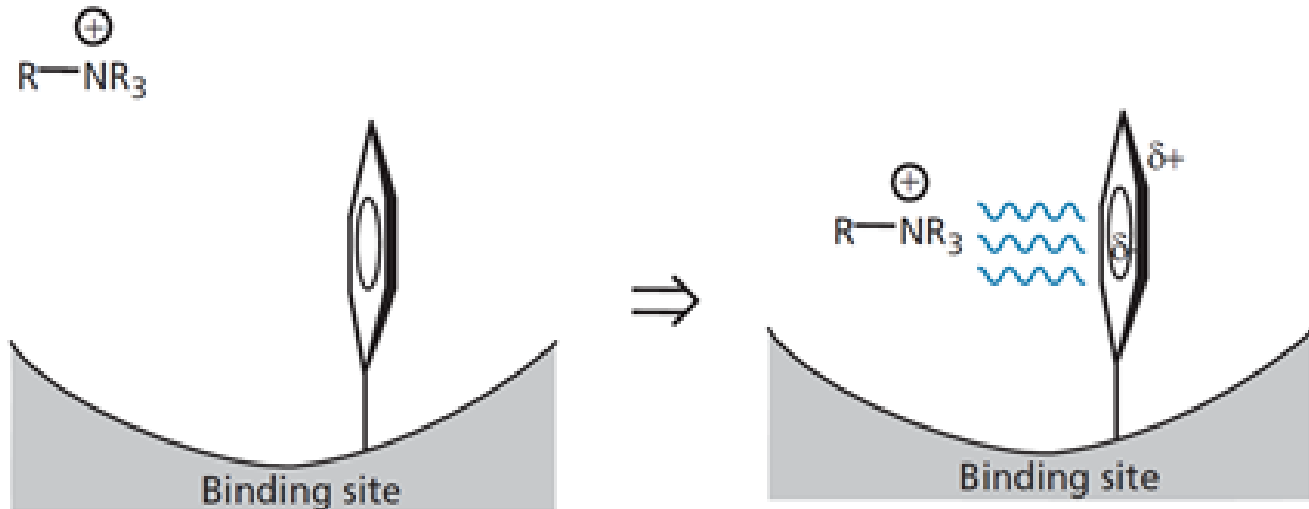
١-٣-٤- التآثرات ثنائي قطب - ثنائي قطب Dipole-Dipole والتآثرات أيون - ثنائي قطب lone-Dipole

(٩) تُعدّ هذه التآثرات (أيون - ثنائي قطب) أقوى من التآثرات ثنائية القطب-ثنائية القطب حيث تنخفض قوتها بسرعة أقل عند ابتعاد الدواء عن مستقبلته (يتناسب تناقص قوة الرابطة مع مربع المسافة الفاصلة).

(١٠) تم اقتراح وجود تآثرات تكتنف وجود ثنائي قطب مُحرض **induced dipole moment**.

(١١) هنالك بيئة على أنه بإمكان الحلقة العطرية أن تتأثر مع مجموعة أيونية مثل أيونات الأمونيوم الرباعية. إنّ تشكّل مثل هكذا تآثرات يحدث فعلياً في حال قربت مجموعة الأمونيوم الرباعية المشحونة إيجاباً من الغمامة الإلكترونية π للحلقة العطرية مؤدية إلى نشوء ثنائي القطب حيث يكون سطح الحلقة العطرية غني بالإلكترونات وحوافها فقيرة بالإلكترونات (الشكل ١-١٧).

(٢١) يُدعى مثل هذا التأثير أيضاً بتآثرات كاتيون-باي **cation-pi interaction**. يشكّل الناقل العصبي المهم الذي يُسمّى أسيتيل - كولين **acetylcholine** هذا النمط من التآثرات مع مقدرات ارتباطه.



الشكل 1-17. التآثرات ثنائية القطب المحرّضة بين أيونات الكيل الأمونيوم والحلقة العطرية.

٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

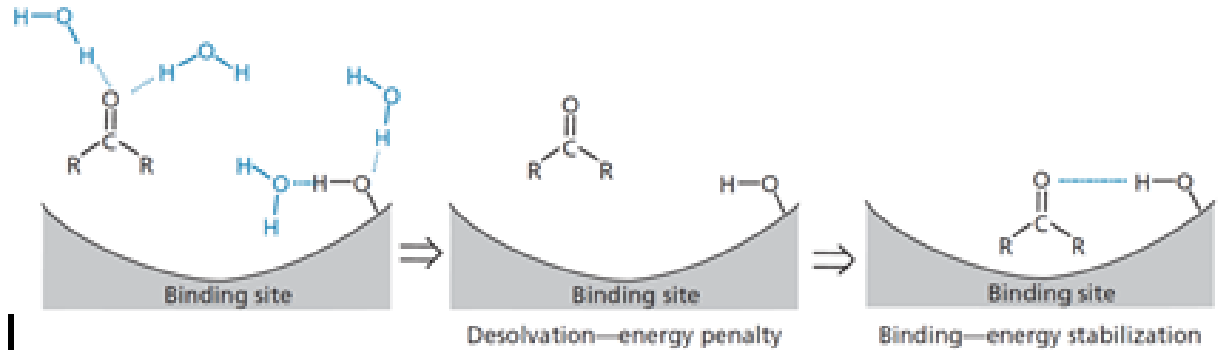
١-٣-5- تآثرات التدافع repulsive interactions

- حتى الآن تناولنا فقط قوى التجاذب، والتي تزداد قوتها كلما اقتربت الجزيئات من بعضها بعضاً.
- تُعدّ تآثرات التدافع 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 مداراتها الجزيئية بالتراكب فيما بينها، وهذا ما يؤدي إلى حدوث تدافع.
- تتعلق بعض الأشكال الأخرى من قوى التدافع بنمط المجموعات الوظيفية الموجودة في كلا الجزيئين. على سبيل المثال، تتدافع مجموعتان مشحونتان تحملان شحنتان متماثلتان.

٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

١-٣-٦ دور الماء والتأثرات الكارهة للماء Hydrophobic interactions

- إن السمة الحاسمة الرئيسة والتي غالباً ما يتم إغفالها عند الأخذ بعين الاعتبار التأثير بين الدواء وهدفه هو دور الماء.
- توجد الأهداف الدوائية الكبروية 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 الكبروية مُندابة solvated في جزيئات الماء قبل أن تلتقي مع بعضها بعضاً. يجب أن يتم تجريد كل من الدواء ومقرّر الارتباط الهدف من جزيئات الماء المحيطة بهما قبل حدوث أي من التأثيرات التي تم التطرق لها سابقاً (الشكل ١-١٨).



الشكل 1-18. نزع إنديابية أي دواء ومقررات ارتباطه مع الهدف قبل الارتباط.

مقر الارتباط	Binding site
نزع الإنديابية—خسارة في الطاقة	Desolvation—energy penalty
ارتباط—تثبيت في الطاقة	Binding—energy stabilization

Solvated = مُنداب

Soluble = ذوّاب (يدوب في

الماء)

solvolysis = حلحلة (وجود

الماء بكمية كبيرة مثلاً)

Solvation = إندياب (تأثر الذائبة

مع المذيب)

Desolvation = نزع الاندياب

Dissolved = صلب يدوب في

الماء)

٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

١-٣-٦ دور الماء والتأثرات الكارهة للماء Hydrophobic interactions

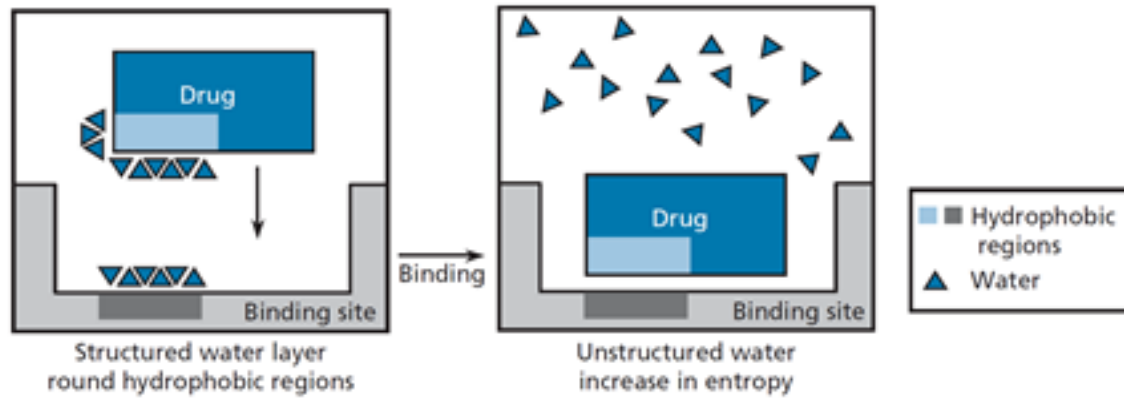
- يتطلب هذا الأمر **توافر الطاقة**، وفي حال كانت الطاقة اللازمة لتجريد كل من الدواء ومقرّر الارتباط من الماء المحيط بهما (نزع الإنديايية **desolvate**) أكبر من طاقة التثبيت (الاستقرار **stabilization energy**) المكتسبة عند حدوث تأثيرات الارتباط، **عندئذ قد يكون الدواء غير فعال**.
- في حالات خاصة، يكون من المفيد **إزالة** أي مجموعة ارتباط قطبية من الدواء لتخفيض طاقة نزع الانديايية **desolvation**. على سبيل المثال، تم القيام بذلك عند القيام بتطوير الدواء المضاد للفيروسات **ريتونافير ritonavir**.
- يتمّ أحياناً **إضافة** مجموعات قطبية لدواء ما بغية **زيادة ذوبانيته في الماء**. في هذه الحالة، إنه لمن المهم أن يتمّ توجيه هذه المجموعات بحيث **تتموضع خارج مقرّر الارتباط عندما يرتبط الدواء**؛ بمعنى آخر يجب أن تتوضع هذه المجموعات بحيث تكون على تماس مع المذيب أو مكشوفة تجاهه.
- بهذه الطريقة، ليس من الضروري أن تحدث عملية تجريد هذه المجموعة الوظيفية شديدة القطبية من جزيئات الماء المحيطة بها (نزع الإنديايية **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

١-٣-٦ دور الماء والتأثرات 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، تشكل جزيئات الماء المحيطة بتأثرات أقوى من المعتاد مع بعضها بعضاً، مؤدية إلى توضع طبقات أكثر ترتيباً من الماء بجانب السطح غير القطبي.

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

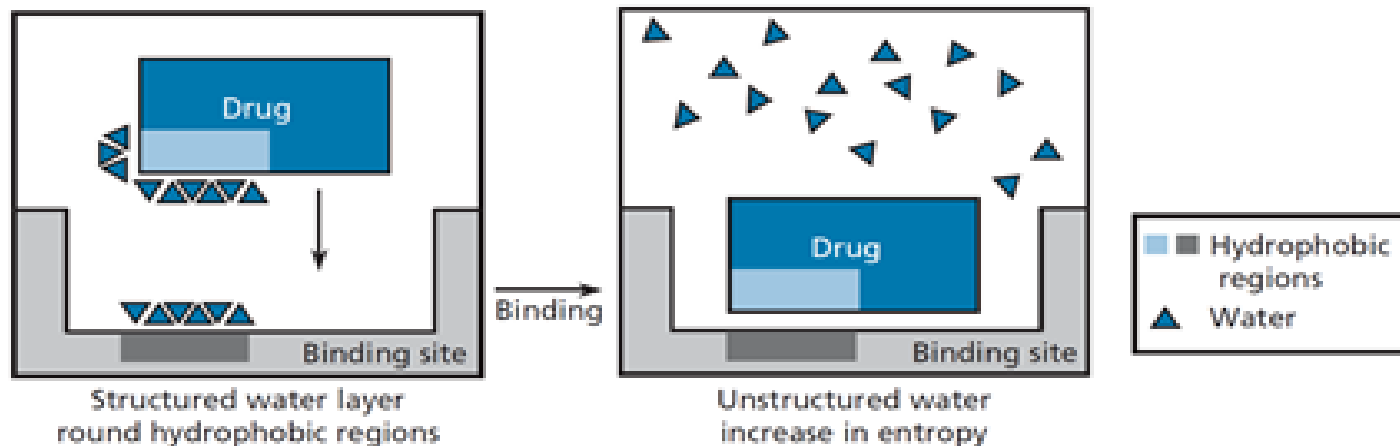


الشكل 1-19. التأثيرات الكارهة للماء.

Drug	دواء
Binding site	مقرّ الارتباط
Binding	ارتباط

٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

١-٣-٦ دور الماء والتأثرات الكارهة للماء Hydrophobic interactions



الشكل 1-19. التأثيرات الكارهة للماء.



Drug	دواء
Binding site	مقر الارتباط
Binding	ارتباط

Structured water layer round hydrophobic regions	ترتيب طبقات الماء حول المناطق الكارهة للماء
Unstructured water increase in entropy	عدم ترتيب الماء يزيد في الانتروبي
Hydrophobic regions	مناطق كارهة للماء
Water	ماء

٣- قوى الارتباط ما بين الجزيئات

١-٣-٦ دور الماء والتأثرات الكارهة للماء Hydrophobic interactions

- هذا يؤدي إلى زيادة في الإنتروبي increase in entropy وإلى زيادة في طاقة الارتباط.
- تكون التأثيرات المكتنفة صغيرة من رتبة ٠,١ - ٠,٢ كيلو جول.مول^{-١} لكل أنجستروم مربع (2\AA^2) من مساحة السطح الكاره للماء، لكن يُمكن أن تكون محصلتها كبيرة.
- في بعض الأحيان، لا تكون المنطقة الكارهة للماء قريبة بما فيه الكفاية من المنطقة الكارهة للماء ضمن مقرّ الارتباط، حيث يصبح الماء في هذه الحالة، محصوراً بين هذين السطحين. في تلك الحالة، لا تكون زيادة الإنتروبي كبيرة جداً، ويكون من المفيد تصميم دواء يتلاءم بشكل أكبر مع مقر الارتباط.

تُعزى الطاقة الحرة المكتسبة من الارتباط (ΔG) إلى التبدل في الإنتروبي (ΔS entropy) وفقاً للمعادلة $\Delta G =$

$\Delta H - T\Delta S$. إذا زدت الإنتروبي تكون عندها قيمة ΔS موجبة، تصبح ΔG أكثر سلبية. كلما كانت قيمة ΔG أكثر سلبية كلما ازد احتمال حدوث الارتباط بشكل أكبر.

انتهت المحاضرة