

جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقرر النمذجة الجزيئية وتصميم الدواء

Molecular modeling and drug design

المحاضرة العاشرة

النمذجة الجزيئية

Molecular modeling

أ. د عادل نوفل

٢٠٢٤--٢٠٢٣

حقوق الطبع محفوظة

مقدمة عامة

حاليا ، أصبح من الممكن للكيميائيين الدوائيين تصميم الدواء من خلال :

□ البنية ثلاثية الأبعاد **biomolecular target** للهدف البيولوجي الحيوي **three-dimensional structure** يطلق عليه تصميم الدواء المبني على أساس البنية **Structure based drug design** أو

□ تصميم الدواء المبني على أساس **اللجين** **Ligand based drug design**

- أي استخدام النمذجة الجزيئية **Molecular modeling** أو
- التصميم بمساعدة الكمبيوتر **Computer-aided design**

وان يستعملوا المعلومات الفيزيوكيميائية المنشورة حل ذلك من أجل تصميم بنية كيميائية مرشحة لأن تكون **المركب القائد** **Lead compound**.

لحة عامة حول تصميم الدواء بالطرق التقليدية القدية والحديثة

الدورة الحية التقليدية لتصميم الدواء
Drug to gene (Target) (الهدف)



الخطوة الاولى: تلقيخ **Synthetic Natural Compounds**

الخطوة الثانية : تجرب ما قبل التجارب السريرية **Preclinical Trials**

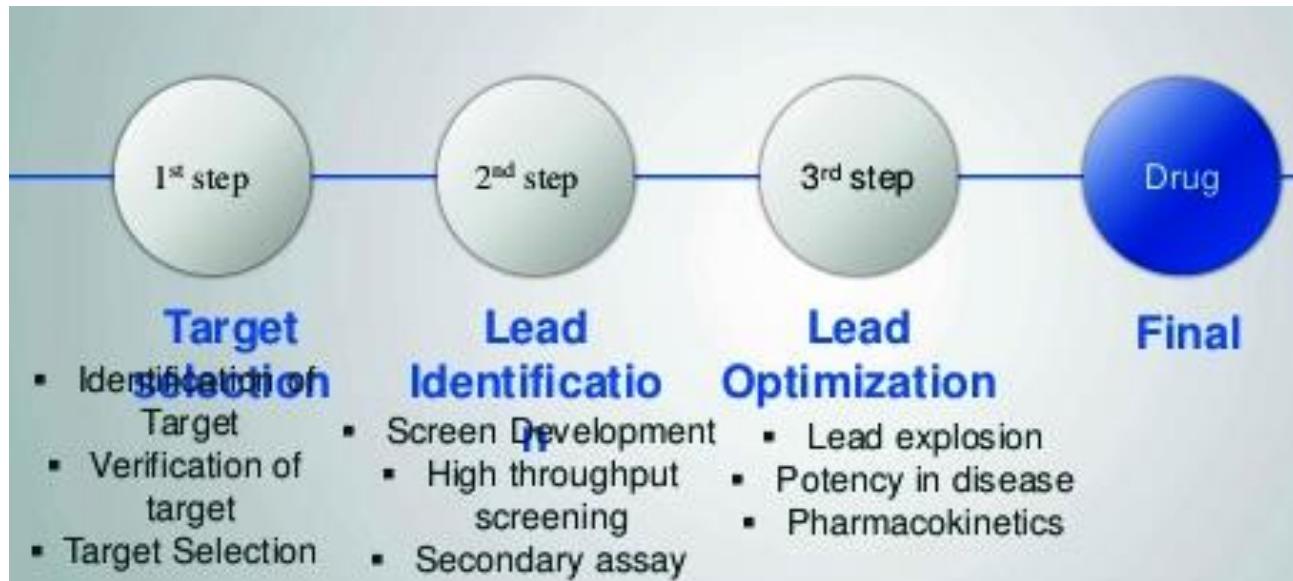
الخطوة الثالثة : تجرب سريرية . **Clinical triald**

الخطوة الرابعة : الحصول على الدواء

ملحة عامة حول تصميم الدواء بالطرق التقليدية القديمة والحديثة

الدورة الحية التقليدية الأحدث لتصميم الدواء

من الجين (الهدف) إلى الدواء



- الخطوة الأولى : انتقاء الهدف البيولوجي **Target selection** : استعراض الهدف **target** - التأكد من الهدف **Identification** t
- الخطوة الثانية : استعراض المركب القائد **Lead compound Identification** : التحري ذو المردود العالي **High throughput screening** - مقاييس بيولوجية ثانية
- الخطوة الثالثة : توخي الأمثل في المركب القائد **Lead compound Optimization** في الفاعلية **potency** ضد المرض - دراسة الحوائط الدوائية **Pharmacokinetics**
- الخطوة الرابعة : الحصول على الدواء.

النمذجة الجزيئية Molecular modeling

استخدام النمذجة الجزيئية في تصميم الدواء

Molecular Modeling in Drug Design

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD)

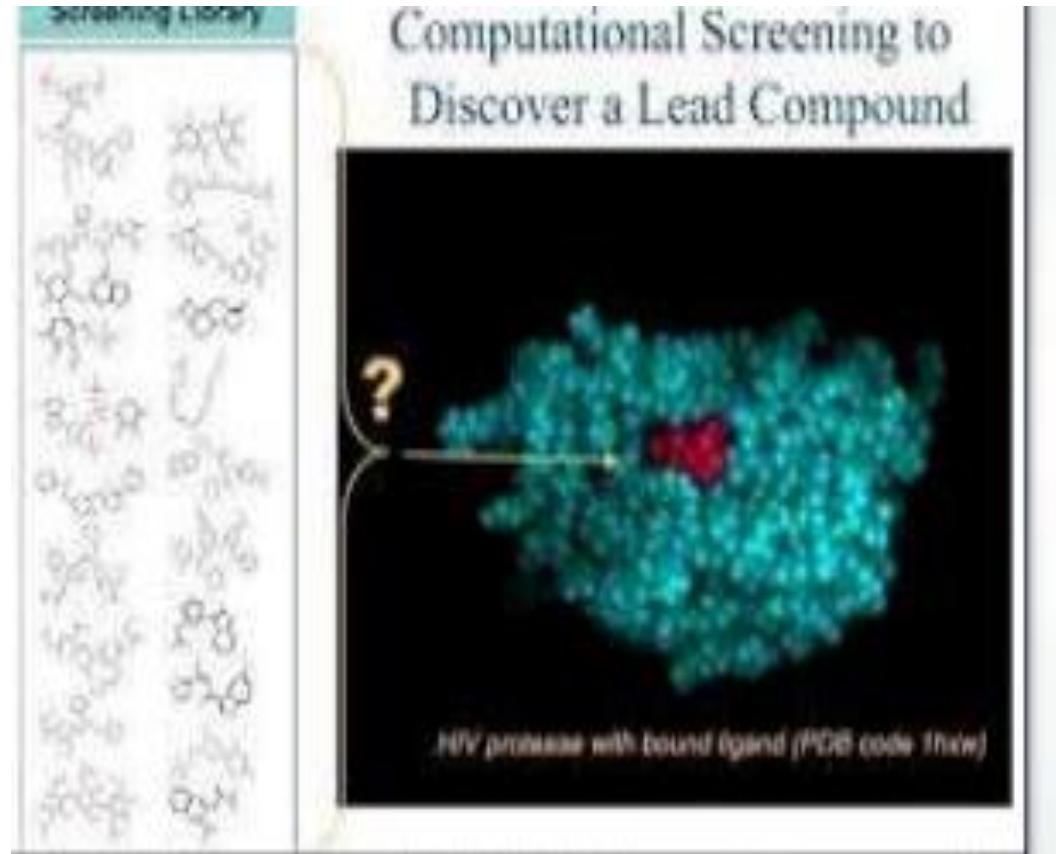
تمتاز النمذجة الجزيئية Molecular Modeling بقدرها الهائلة على :

توفير الوقت، والجهد عند استخدامها في اكتشاف وتطوير الأدوية وذلك بالمقارنة مع طرق التصميم التقليدية والحديثة . تلك الطرق التي تتضمن تخليقآلاف المركبات الكيميائية ثم انتقاء عدد منها،

يلي ذلك إجراء تطوير ودراسة خواصها الحركية الدوائية والسمية،

وبذلك شكلت النمذجة الجزيئية ثورةً في عالم تصميم الدواء، لكنها تحتاج إلى أدوات وأجهزة وبرمجيات كومبيوترية باهظة الثمن ، إضافة إلى أن إنجاز ذلك يحتاج إلى باحثين متعددي الاختصاصات

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD)



يمثل تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر طريقة يقدم فيها الكمبيوتر وامكاناته حلولاً لأجل تسهيل تصميم واكتشاف الدواء الجديد.

حيث يؤدي استخدام الكمبيوتر إلى الحصول على **المركب الدوائي** **Lead compound**

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) Computer aided drug design

يُطلق على هذه النمذجة (الصَّوْغُ) computer-aided modeling أحياناً تصميم الدواء بمساعدة drug design.

يتمثل تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر طريقة حديثة العهد تقريباً لأجل تسهيل تصميم واكتشاف المركب القائد compound.

يستخدم الكمبيوتر للاستفادة من مقدرة بعض البرمجيات فيه بإظهار البنية الكيماوية صغيرة الجزيئات بشكل ثلاثي الأبعاد 3D.

ومن هذه البرمجيات Softwar برامجيات النمذجة الجزيئية مجهزة.

الخطوات التقليدية في تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر

١. انطلاقاً من أن بنية **أهداف الأدوية Drug Targets** في **الجسم الحي** هي بمعظمها من طبيعة بروتينية (بروتينات **enzymes**، إنزيمات **receptors**، مستقبلات **proteins**)
٢. فعندما **تعزل** هذه الأهداف بعد ارتباطها بالأدوية وبيتم **بلورتها crystalization** ، يمكن تحديد بنية البروتين **بأبعادها الفراغية وتعيين مقررات الارتباط binding Sites** مع الدواءاً خاص بها .
٣. وذلك باستخدام **تقنية تصوير البلورات بالأشعة السينية X-ray crystallography**
٤. وباستخدام برامج **برمجيات النمذجة الجزيئية Molecular modelling software programs** **الجاهزة**، يمكن دراسة **مقررات الارتباط Binding sites** فيها ومعرفة ابعاد جزيء الدواء.
٥. من ثم تصميم **جزيئات كيميائية** تتناسب فراغياً مع هذه المقررات وترتبط معها بهذا التصميم الجديد **site-de novo design.**

النمذجة الجزيئية Moleclar modeling

استخدام النمذجة الجزيئية في تصميم الدواء

Molecular Modeling in Drug Design

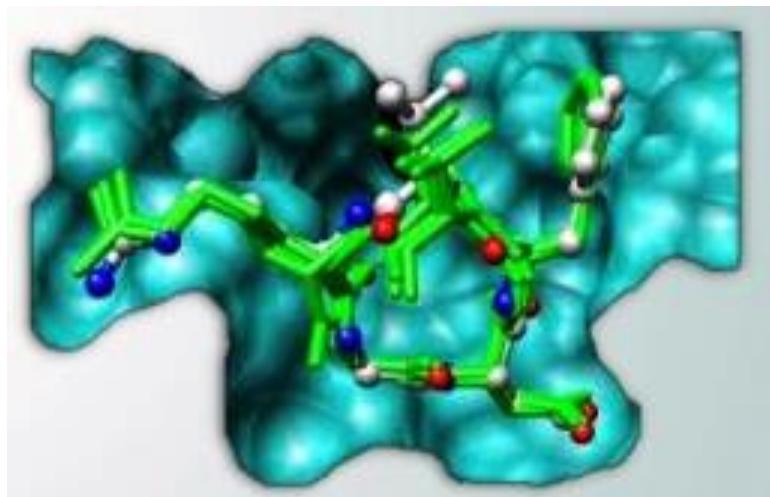
تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (Computer aided drug design) (CADD)

الخطوات التقليدية في تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر

٦. في حالة عدم إمكانية بلوغ هدف target الدواء في الجسم سواء كان بروتين protein أو مستقبلة binding Sites أو غيرها فلا يمكن تحديد بنية Receptor البروتين ومقرات الارتباط، بتقنية تصوير البلورات بالأشعة السينية X-ray crystallography.

٧. مع ذلك يتم تحديد بنية أي بروتين مضاهي analogue افتراضياً، و اعتبارها أساساً لتوليد نموذج كومبيوتر generating a computer model of the protein. **Lead compound** أو بنية **Pharmacophore**

٨. يمثل الشكل التالي توضع الدواء في بنية البروتين الفراغية وإظهار الأبعاد الثلاثية ومقرات الارتباط



تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) Computer aided drug design

مواصفات الدواء المنشود عند التصميم

يجب ان يكون الجزيء الكيميائي الذي تم انتقاءه أو تصميمه:

- جزيء كيميائي عضوي صغير الوزن الجزيئي **Organic small molecule**.
- متكمال في الشكل (الحجم الفراغي) مع الهدف البيولوجي **Complementary in shape to the target**
- إذا كان ممكناً أن يكون مشحون الكترونياً بشكل معاكس لشحنة الهدف البيولوجي **Oppositely charge to the biomolecular target** ومثال ذلك:

اينالاپريل **Enalapril** مثلاً (بالمشابهة مع **كابتوبريل Captopril**) عند التأثير **interaction** مع إنزيم **ACE** نسبة إلى كابتوبريل **Captopril**: الفاعلية (المقدار اليومي)

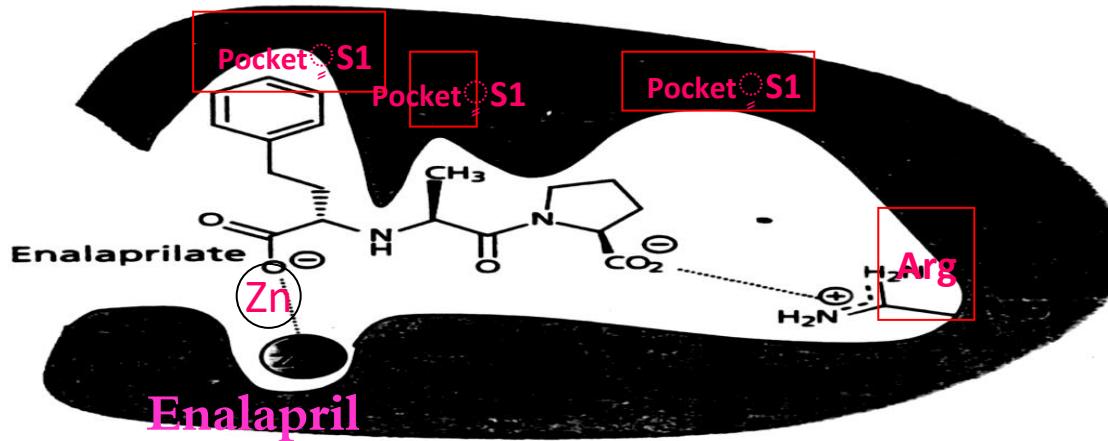
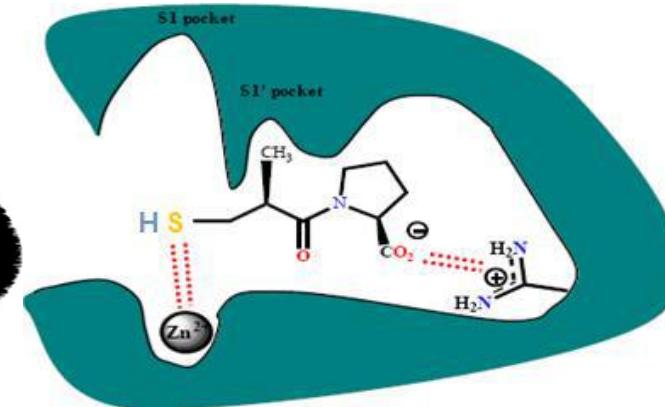


Figure 10.66 Enalaprilate.

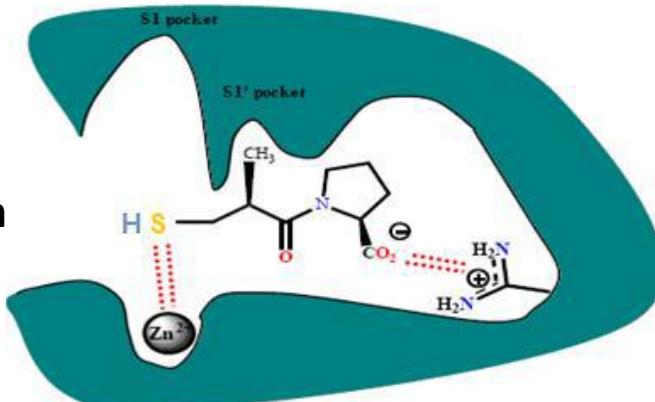


Captopril

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) Computer aided drug design(CADD)

مواصفات الدواء المنشود عند التصميم

Captopril: 25-50 m



Enalapril : 5-20 mg

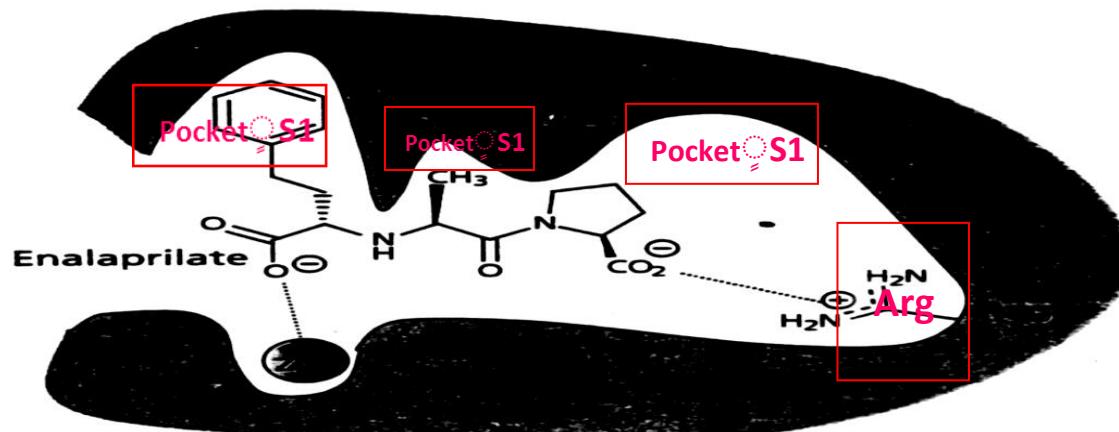


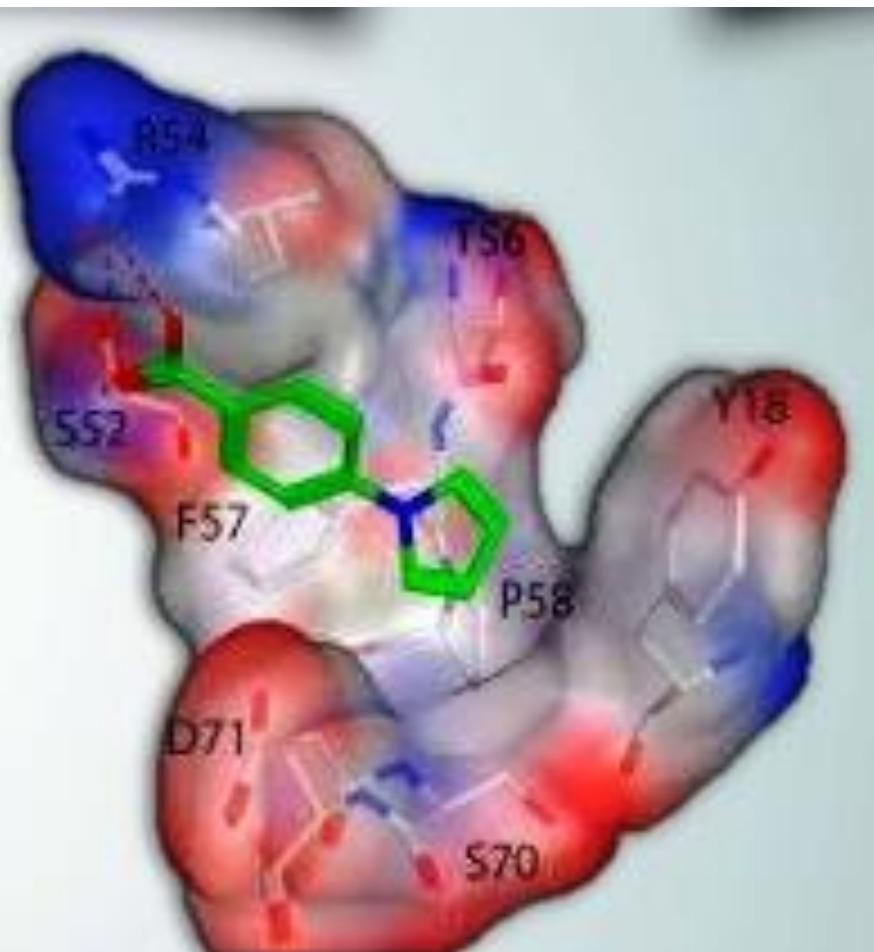
Figure 10.66 Enalaprilate.

binding characteristics using structure-based drug design.

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) (Computer aided drug design)

مواصفات الدواء المنشود عند التصميم

يفترض بالجزيء الدوائي الجديد (المركب القائد) ان:



- يتأثر interact مع الهدف البيولوجي .
- يرتبط bind مع الهدف البيولوجي
-
- يُنشط activates او يُشتبط inhibits اية وظيفة فيزيولوجية لأي جزيء بiological الذي يعد هو الهدف biomolecule البيولوجي وعادة ما يكون ذا طبيعة protein بروتينية .

اهداف تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD)

من أجل التبدل من :

- التحري العشوائي إلى مقاييس المرض المتمثل بالهدف البيولوجي
- المنتجات الطبيعية إلى التخليق الكيميائي synthetic chemicals أو العكس

وبغية :

- ترشيد تصميم الدواء Rational drug design والاختبارات البيولوجية .
- تسريع عمليات التحري (THS) screening
- التحري الفعال (target directed) التركيز على الهدف مباشرة efficient screening
- التصميم من جديد (موجه للهدف البيولوجي المكتشف)
- تكامل Integration الاختبارات مع الهدف البيولوجي مباشرة .
- التخلص من المركبات الفاشلة بسرعة كلما كان ذلك ممكنا.

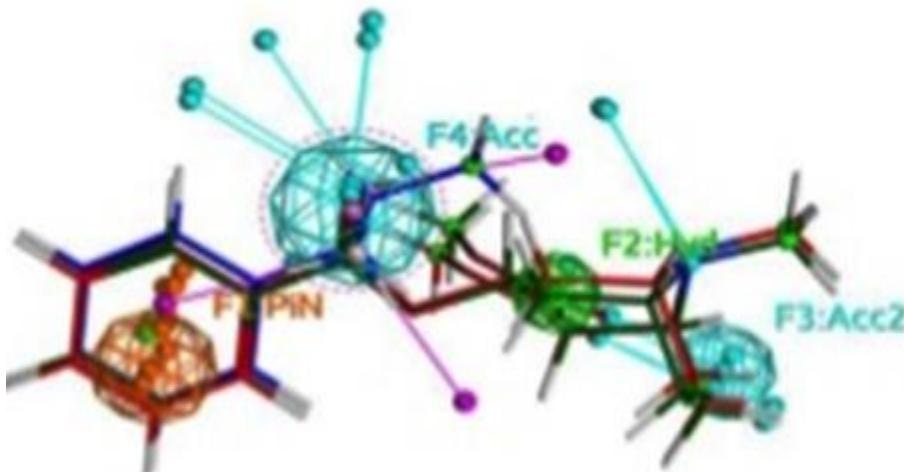
تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) Computer aided drug design(CADD)

انماط تصميم الدواء Types of drug design

- ١) تصميم الدواء المبني على اساس **اللّجين** (**Ligand based drug design**) **البحث عن المهد**
- ٢) تصميم الدواء المبني على اساس **البنية الكيميائية** (**Structure based drug design**). **البحث عن المركب القائد**

Ligand-Based Drug Design

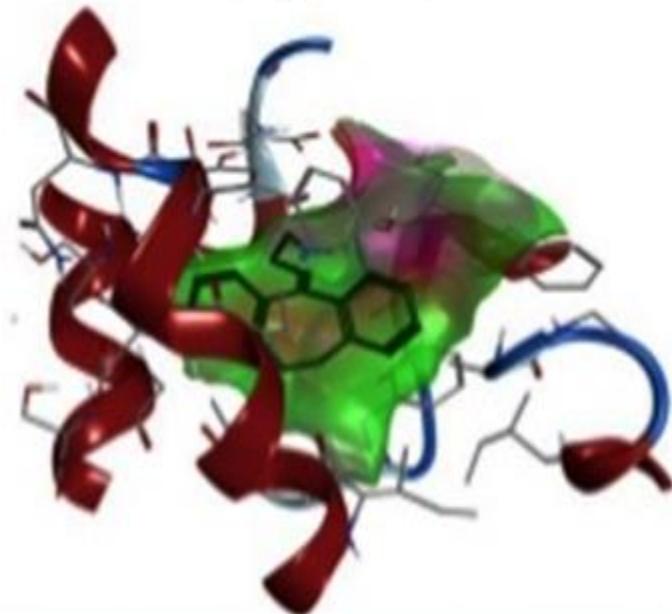
تصميم الدواء المبني على اللجين



any molecule or atom

Structure-Based Drug Design

تصميم الدواء المبني على البنية الكيميائية



a molecule that can bind to a receptor
be smaller in size than the receptor

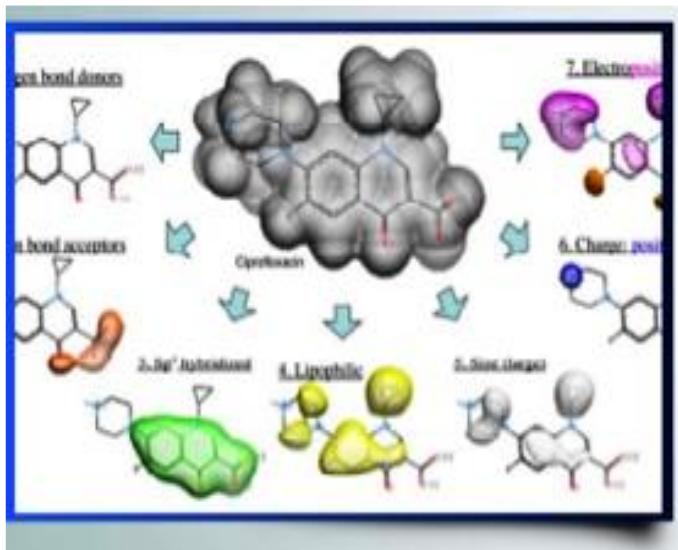
تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) ((Computer aided drug design))

انماط تصميم الدواء Types of drug design

(1) تصميم الدواء المبني على أساس اللجين (LBDD) Ligand based drug design

اللجين Ligand: [جين ج: جلائن] (جزيء يلتحم بجزيء آخر) يفرز على نحو طبيعي في الجسم ، مثل هرمون او اضداد ، او اي دواء يرتبط مع مستقبلة receptor وهو عبارة عن جزيء molecule، antibody، ion او ذرة atom تكون مترتبطة مع ذرة معدنية مركبة أخرى،

يُطلق عليه "التصميم غير المباشر indirect design «. ويتم اللجوء إليه عندما لا تكون بنية الهدف Structure of target معرفة. (M Enka).



- يعتمد هذا التصميم على المعلومات (الفيزيوكيميائية ، QSAR ، ...) للجزيئات الكيميائية المقترحة كأدوية (غير اللجين) التي ترتبط مع الهدف البيولوجي ذي العلاقة والذي يرتبط به هذا اللجين،
- يستخدم لاستخراج نموذج حامل الخواص الدوائية pharmacophore model الذي يحدد الخواص البنوية (المشابهة إلى حد ما إلى بنية اللجين) الضرورية والتي يجب أن يملكتها أي جزء جديد لكي يرتبط مع الهدف البيولوجي

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) Computer aided drug design

انماط تصميم الدواء Types of drug design

١) تصميم الدواء المبني على أساس اللجين (LBDD) Ligand based drug design

ترتكز هذه الطريقة على مقارنة الخواص الفيزيوكيميائية والكيمياء الفراغية لمجموعة معرفة من المركبات الفعالة وغير الفعالة steriochemistry.

يتم اعتماد هذه الطريقة في حال عدم توفر معلومات عن بنية الهدف، وفي هذه الطريقة تتم دراسة جزيئات كيميائية أخرى وإدخال تعديلات عليها وذلك لتصميم عدد من المركبات ودراسة طريقة ومدى ارتباطها مع الهدف (Mor).

تستخدم طرق (LBDD) على نطاق واسع في البحوث الصيدلانية حيث إن أكثر من ٥٠٪ من الأدوية المعتمدة هي تلك التي تستهدف البروتينات الغشائية والتي لا تنجح الطرق التجريبية في تحديد بنيتها ثلاثية الأبعاد مثل المستقبلات المرتبطة بالبروتين G protein-coupled receptors (GPCR).

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) ((Computer aided drug design))

انماط تصميم الدواء Types of drug design

١) تصميم الدواء المبني على أساس اللجين Ligand based drug design

- يمكن ان يبني نموذج **model** للهدف البيولوجي **biological target** استناداً إلى معلومات حول كيفية الارتباط به ، ويمكن ان يستعمل هذا النموذج لأجل تصميم جزيء كيميائي جديد يستطيع التأثير **interact** مع المهدف البيولوجي.
- وبالمقابل ، يمكن استخراج علاقة البنية- التأثير الكمية **QSAR** (تجريبياً)، التي تتضمن علاقة ارتباط بين الخواص المحسوبة **calculated properties** (من هذه العلاقة) للجزيئات الكيميائية وفعاليتها البيولوجية المحددة بالتجارب **experimentally**
- ان علاقات البنية- التأثير الكمية **QSAR** هذه يمكن ان تستخدم بدورها بالتنبؤ **predict** بفعالية المركبات المضاهئة **analogs** الجديدة .

الأمثلة : اللجين : نور ادرينالين **Noradrenalin** الأدوية :

ناهضات بيتا الأدريناлиنية **adrenergic β-agonists** مثل سالبوتامول **salbutamol** ودوبوتامين **dobutamine**

تصميم المناهضات **antagonists**. فمثلاً، استخدم الهيستانين **histamine** كمركب قائد في عملية تطوير الدواء المناهض للمستقبلات **cimetidine** H_2 (histamine antagonist H_2) السيميتيدين

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) ((Computer aided drug design))

انماط تصميم الدواء

٢) تصميم الدواء المبني على أساس البنية الكيميائية (SBDD) Structure based drug design

يُطلق عليه « التصميم المباشر ” direct design . ويتم اللجوء إليه عندما تكون البنية الفراغية للهدف معروفة

يجري تصميم الدواء المبني على أساس البنية الكيميائية اعتمادا على المعلومات حول بنية الهدف البيولوجي ثلاثة الابعاد التي يتم الحصول عليها من:

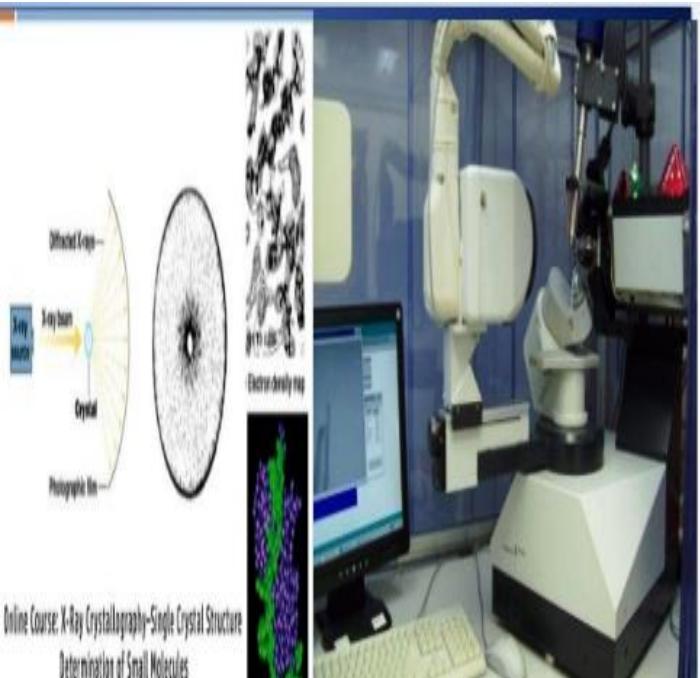
مَبْحَثُ الْبِلَوَرَات بِوَاسْطَةِ الْاَشْعَةِ السِّينِيَّة X-ray . crystallography

مِنْظَارُ الطَّيْفِ بِوَاسْطَةِ الرَّئَنِينِ الْمِغْناطِيسِيِّ

Nuclear Magnetic Resonance (NMR) النووي

الأمثلة : (هدف البنزوديازيبينات) : لأجل تصميم أدوية مهدئة جديدة أو

(أحد اهداف المورفين) : تصميم مسكنات ألم مرکزية جديدة Enkafaline



تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) Computer aided drug design

انماط تصميم الدواء Types of drug design

٢) تصميم الدواء المبني على اساس البنية الكيميائية (SBDD) Structure based drug design

في هذه الطريقة يتم أخذ البنية ثلاثية الأبعاد لموقع المستقبلة **receptore** بعين الاعتبار من خلال التصوير بالأشعة X السينية ، أو بالاعتماد على دراسات الرنين النووي المغناطيسي **NMR** بحيث تكون بنية المستقبلة **Receptor** معروفةً موجودةً ضمن بنكٍ معلومات متاح للبروتينات والمعقدات الحيوية **Protein Data Bank (PDB)**

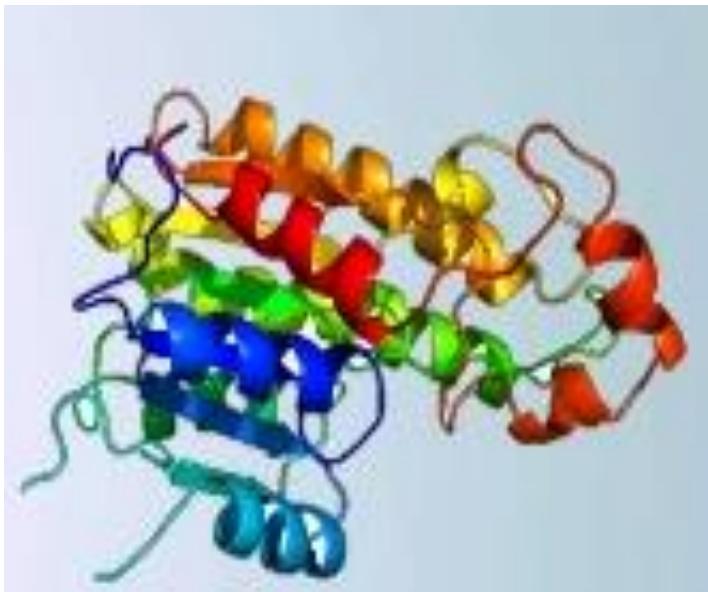
، يمكن في هذه الطريقة إجراء دراسات عديدةٍ مثل دراسة الترصيف (الإرساء) **Docking** لتحديد طريقة توضع الروابط الكيميائية ودراسة طاقة الارتباط مع الهدف، بالإضافة إلى دراسة علاقة البنية بالتأثير **Structure Activity Relationship (SAR)**

- تتضمن دراسة الترصيف (الإرساء) **Docking** :
- ١. الترصيف الجزيئي **Molecular Docking**
- ٢. التصميم من جديد **De novo drug design**

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) ((Computer aided drug design))

انماط تصميم الدواء Types of drug design

٢) تصميم الدواء المبني على اساس البنية الكيميائية .Structure based drug design

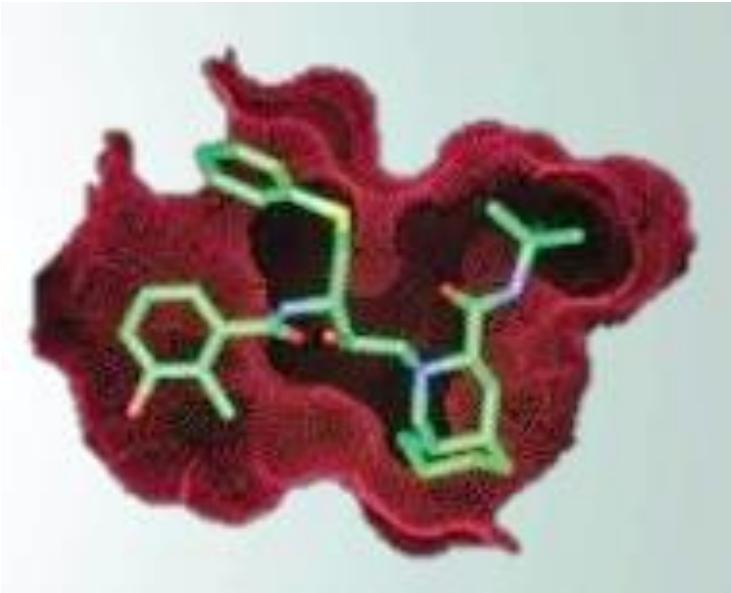


- اذا لم تتوافر بنية الهدف البيولوجي المعدة للتجارب **experimental structure** ابتكار **create** نموذج مشابه(نديد) **homology model** للهدف البيولوجي اعتمادا على البنية التجريبية المشابهة إلى البروتين الهدف ذي العلاقة .
- تعرف النمذجة المتشابهة (النديدة) **Homology modeling** على انها تخليل نموذج من البروتين يستخدم في التجارب الفارماكونولوجية للمقارنة **comparative modeling** ، ويشير إلى بناء نموذج بروتيني مشابه الى بنية الهدف البيولوجي ويكون ثلاثي الابعاد ، ويسمى " **template** مرصاص" ،

انماط تصميم الدواء

٢) تصميم الدواء المبني على اساس البنية الكيميائية Structure based drug design

باستخدام بنية الهدف البيولوجي ، فالادوية المرشحة التي يفترض أنها ترتبط بآلية **affinity** وانتقائية عاليتين مع الهدف يمكن ان تعدد تصميمها باستخدام :



- خطوطات تأثيرية **interactive graphics**

- اجراءات كومبيوتيرية تلقائية **automated computational procedures**

متعددة يمكن استخدامها في افتراض كيانات كيميائية مرشحة لأن تكون ادوية جديدة .

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) Computer aided drug design

أمّا طُرق تصميم الدواء

٢) تصميم الدواء المبني على أساس البنية الكيميائية .Structure based drug design

تتضمن دراسة التصيف (الإرساء) : Docking

١. الإرساء الجزيئي Molecular Docking : ويتضمن

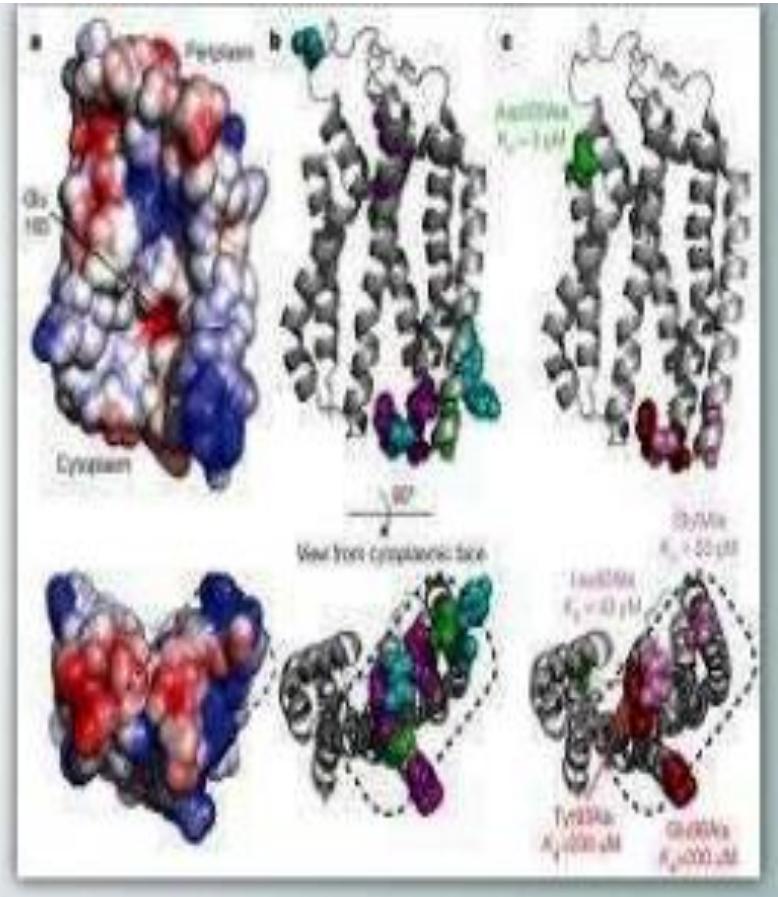
- الإرساء الثابت Rigid docking : يكون التعامل مع كل من الهدف والمركب الجديد باعتبارهما ثابتين.
- الإرساء المرن Flexible docking : يكون التعامل مع كل من الهدف والمركب الجديد باعتبارهما متغيرين

٢. التصميم من جديد: De novo drug design

إنتاج بني كيميائية جديدة ابتداء من الصفر في حال كانت بنية الأهداف معروفة عبر تجميع قطع **pieces** صغيرة من بنية الجزيء بطريقة تدريجية stepwise قد تكون هذه القطع إما ذرات إفرادية او شُدُف جزيئية **molecular fragments**

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD))

استعراض مقر الارتباط Binding site identification



- هو الخطوة الاولى في تصميم الدواء المبني على اساس البنية الكيميائية (بنية الهدف معروفة) **Structure based drug design**
 - يعتمد على معرفة السطح الم incurved في بنية البروتين الذي يستطيع التلاؤم accommodate مع حجم جزيء الدواء والذي يملك ايضا "بقع ساخنة hot spots" (انواع من الروابط الكيميائية) مثل
 - سطوح أليفة للشحم او **hydrophobic surfaces**
 - مقرات ارتباط هيدروجينية او **hydrogen bonding sites**
 - روابط أخرى
 - والتي توجه ارتباط اللجين .

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) (الالتحام (الترسيف) واحراز النتائج Docking & Scoring

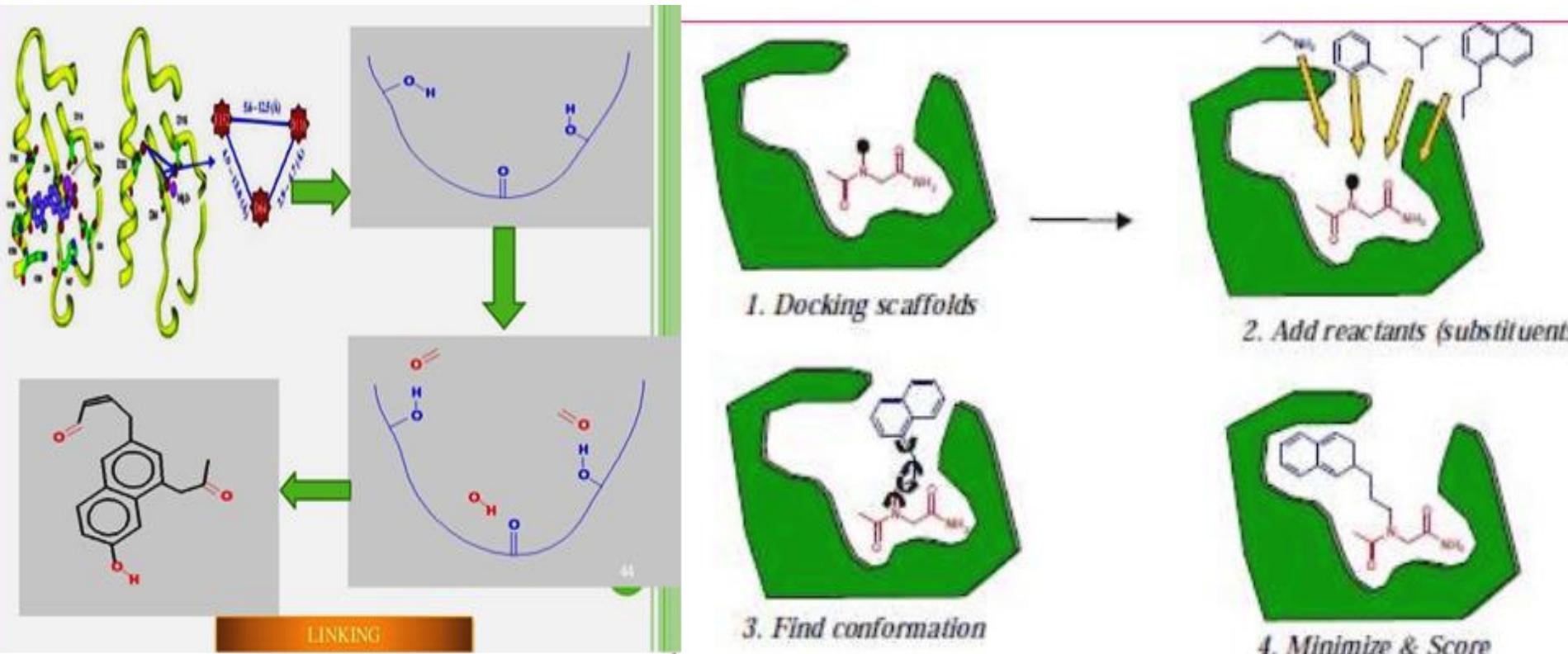
- الالتحام (الترسيف) Docking هو محاولة ايجاد التطابق "الافضل" بين جزيئين اثنين .
- يعني ايجاد المفتاح الصحيح للقفل Lock . او , كما هي الحال في ترسيف السفينة في الميناء بشكل صحيح.
- او ايجاد الجزيء الكيميائي او الدواء الذي يلتحم بالمستقبلة receptor من خلال روابط كيميائية عديدة



تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD))

الالتحام (التصيف) واحراز النتائج Docking & Scoring

الالتحام (التصيف) Docking هو محاولة ايجاد التطابق "matching" "الافضل" بين جزيئتين اثنين . يعني ايجاد المفتاح الصحيح للقفل Lock او , كما هي الحال في تصيف السفينة في الميناء بشكل صحيح او ايجاد الجزيء الكيميائي او الدواء الذي يلتحم بالمستقبلة receptor من خلال روابط كيميائية عديدة

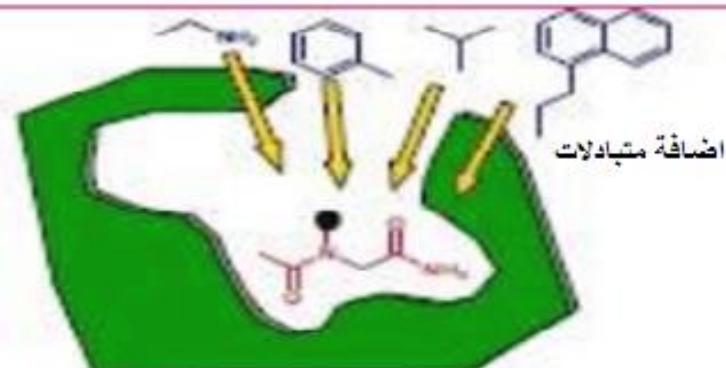


تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) (الدواء المساعد)

الالتحام (الترصيف) واحراز النتائج



1. Docking scaffolds



2. Add reactants (substituents)



3. Find conformation

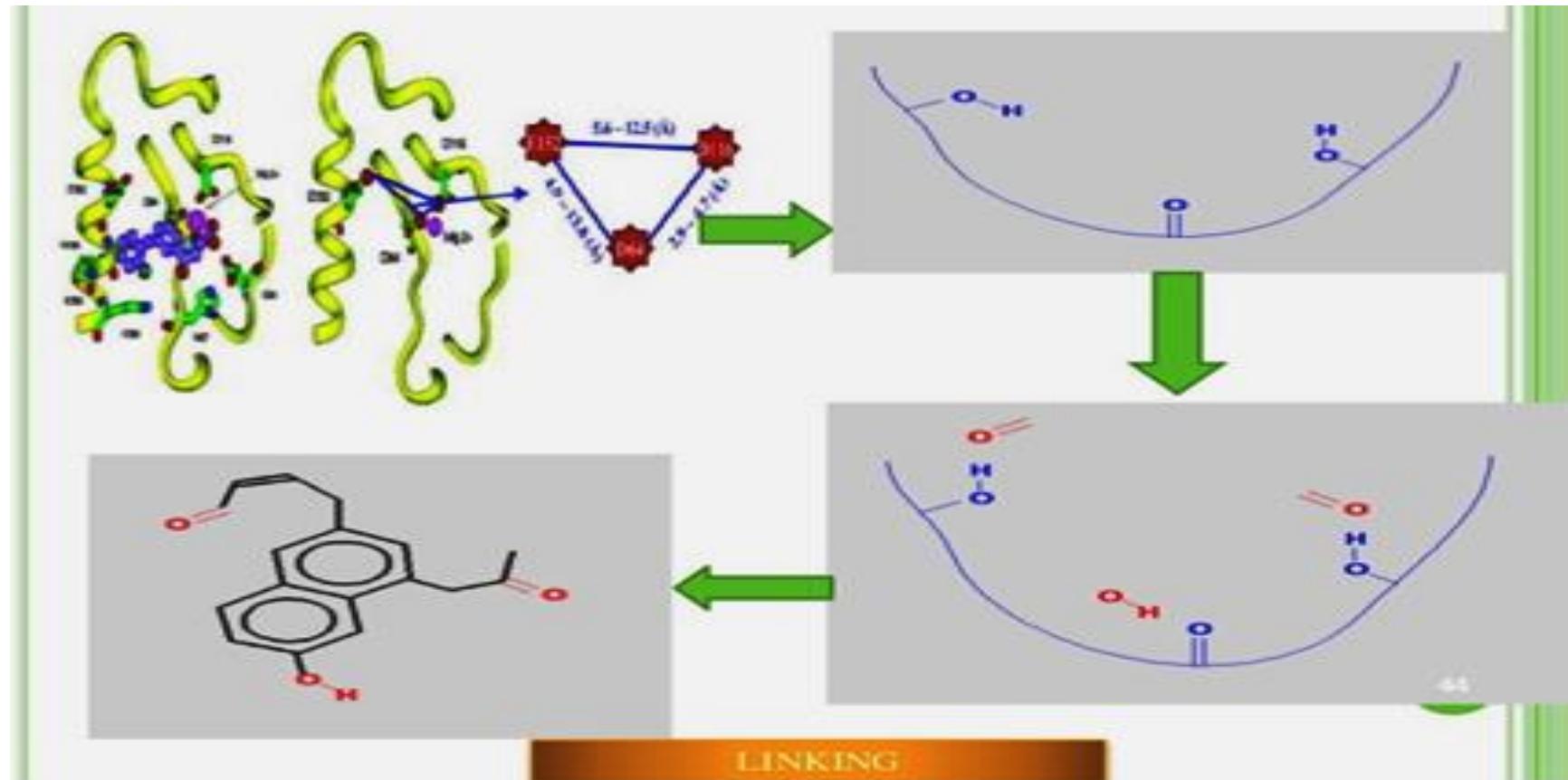


4. Minimize & Score

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) (Computer aided drug design)

الالتحام (الترصيف) واحراز النتائج

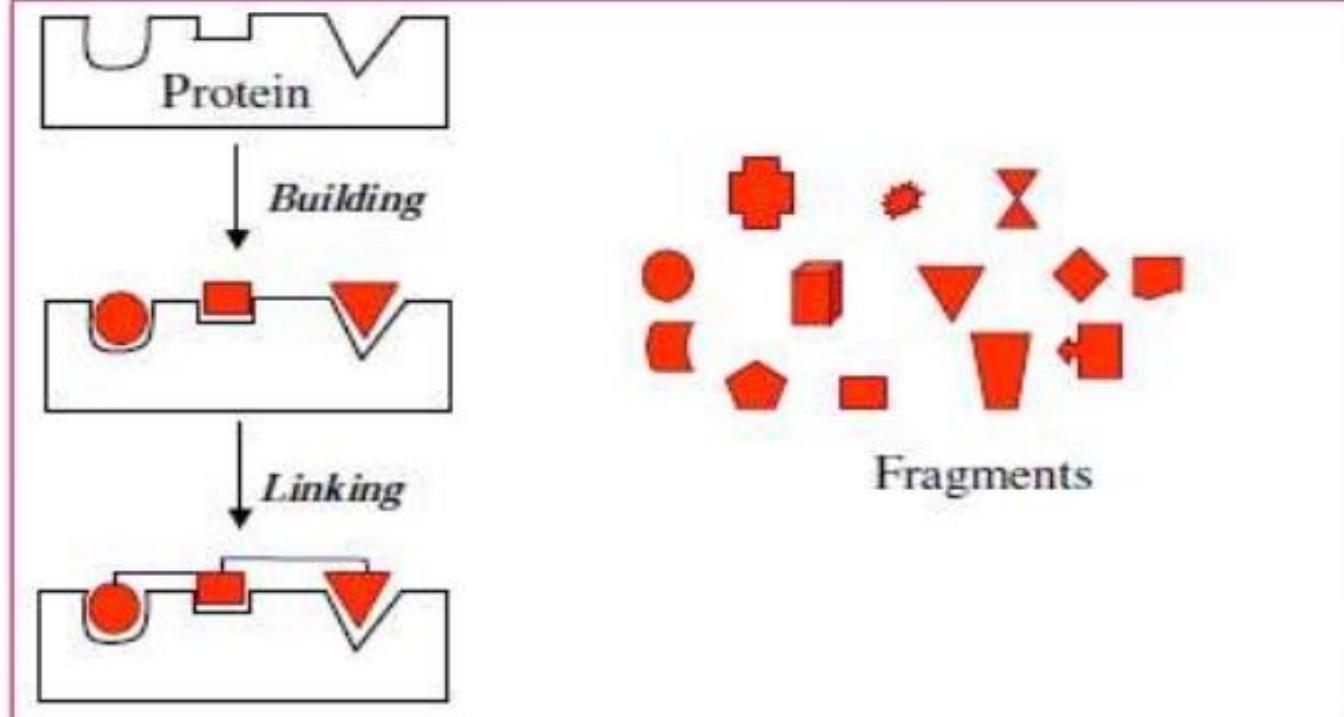
تأثيرات الارتباط مع الهدف Binding interaction with target



الالتحام (التصيف) واحراز النتائج

تأثيرات الارتباط مع الهدف Binding interaction with target

Linking



تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) (Computer aided drug design)

الالتحام (التصيف) واحراز النتائج Docking & Scoring

تستخدم طريقة الالتحام (التصيف) Docking في اكتشاف الدواء بغية :

- وضع اي جين ligand (جزيء صغير الوزن) في مقر ارتباط binding site في مستقبلة receptor بطريقة مناسبة للحصول على التأثير الأمثل optimal interactions مع المستقبلة .
- تقييم تأثيرات اللجين - المستقبلة ligand-receptor interactions بطريقة يمكن معها تمييز الاسلوب التجاري الملاحظ experimentally observed mode عن الأساليب الأخرى وامكانية تقدير الفة الارتباط binding affinity .

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) ((Computer aided drug design))

مكونات الالتحام (الترصف) Components of Docking

I. قبل واثناء عملية الالتحام pre- and/or during docking

- إجراء عرض تجاري لمقر ارتباط المستقبلة **receptor binding site** للجين **ligand**

II. اثناء الالتحام during docking

- إجراء عدة امثلة للفراغ التهابي **configuration** للمعقد **ligand** - جين - مستقبلة **receptor complex**

III. اثناء الالتحام واحراز النتائج during docking and scoring

- دراسة تآثرات **interactions** للجين - المستقبلة

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD))

مميزات تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر CADD

- الوقت
- التكلفة
- المضبوطية Accuracy
- معلومات حول الأمراض
- تحرى قاعدة المعطيات Database screening
- متطلبات أقل من العاملين

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD)

النجازات ناجحة لتصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر CADD

حاصرات قنوات ايون البوتاسيوم K+ ion channel blocker

اكتشاف ادوية استنادا لتصميم الدواء المبني على اساس البنية الكيميائية
Structure based drug design

life-threatening ventricular tachycardia;	في معالجة تسرع بطيء مهدد للحياة ورجلان bretylium ventricular tachycardia and fibrillation
atrial flutter and fibrillation	في معالجة تسرع بطيء ، رفرفة اذينية ورجلات Sotalol atrial flutter and fibrillation
	في معالجة رفرفة اذينية ورجلات Dofetilide

مناهضات قنوات الكالسيوم / **Ca²⁺ antagonist**
اكتشاف ادوية استنادا الى الواصل الكيميائي
chemical descriptor based discovery

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD))

ادوات كومبيوتيرية لتصميم الدواء
Computational Tools For Drug Designing
Categories of software

١. قواعد معطيات وادوات رسم
Databases & Draw Tools

٢. نمذجة جزيئية ونمذجة مشابهات
Molecular Modeling & Homology Modeling

٣. التنبؤ بمقبر الارتباط والالتحام
Binding site prediction & Docking

٤. تحري تصميم اللجين وعلاقة البنية - التأثير الكمية -
Ligand design Screening

QSAR

٥. تقدير الطاقة الحرية للارتباط
Binding free energy estimation

٦. السمية الناجمة عن الحرائق الدوائية (الامتصاص - التوزع - الاستقلاب - الاطراح)
ADME

Toxicity

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD))

ادوات كومبيوترية لتصميم الدواء Computational Tools For Drug Designing

فئات البرمجيات Categories of software

قواعد معطيات Databases

Databases

- ZincDatabase, Zinc15Database
- ChEMBL
- JChemforExcel
- ProteinDataBank(PDB)
- BindingMOAD(MotherOfAllDatabase)
- PDBbind
- STITCH, SMPDB

Computer aided drug design(CADD) تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر

Computational Tools For Drug Designing أدوات كومبيوترية لتصميم الدواء

Categories of software فئات البرمجيات

Zinc Database بنك قاعدة معطيات الزنك

SLIDE 30

Databases

UCSF University of California, San Francisco | About UCSF | Search UCSF | UCSF Medical Center

ZINC 12

About Search Subsets Help Social [G+1](#) [81](#)

Quick Search Bar [Go](#)

Not Authenticated — sign in

Active cart: Temporary Cart (0 items) [Go](#)

Please consider switching to [ZINC15](#), which is superior to ZINC12 in most ways. If you prefer ZINC12 after trying ZINC15, we would like to know why @chem4biology so that we can get you to make the switch.

Welcome to ZINC, a free database of commercially-available compounds for virtual screening. ZINC contains over 35 million purchasable compounds in ready-to-dock, 3D formats. ZINC is provided by the [Irwin](#) and [Shoichet](#) Laboratories in the Department of Pharmaceutical Chemistry at the University of California, San Francisco (UCSF). To cite ZINC, please reference: Irwin, Sterling, Mysinger, Bolstad and Coleman, *J. Chem. Inf. Model.* 2012 [DOI: 10.1021/ci3001277](#). The original publication is Irwin and Shoichet, *J. Chem. Inf. Model.* 2005; 45(4):177-82 [PDF](#), [DOI](#). We thank [NIGMS](#) for financial support (GM71896).

Molecule of the Minute 95739237

ZINC ID, Drug Name, SMILES, Catalog, Vendor Code, Target & m_x [Go](#)

Structure/Draw Physical Properties Catalog & Vendors ZINC ID: Targets Rings Combinations

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD))

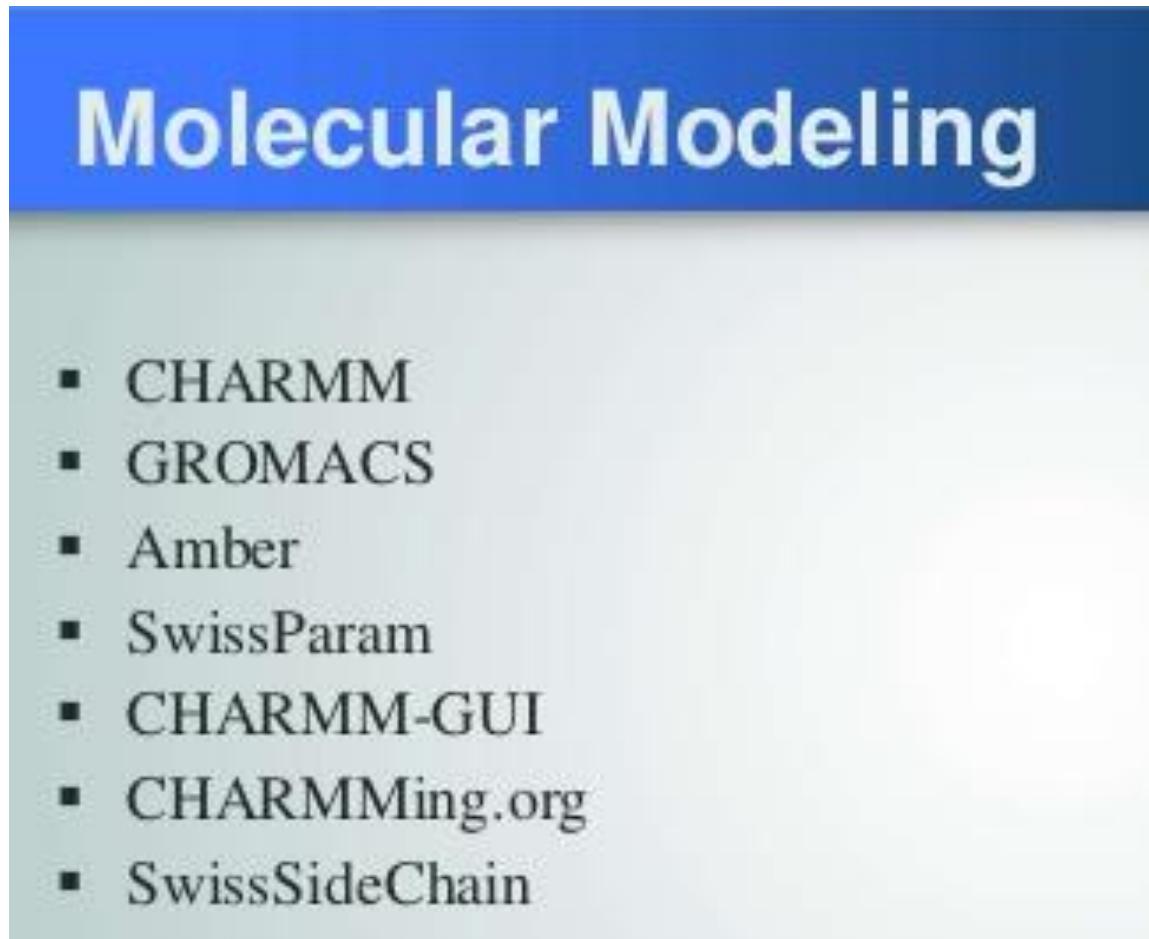
ادوات الرسم

Draw Tools

- ChemDraw
- MarvinSketch
- ACD/ChemSketch
- Marvin molecule editor and viewer
- ChemWriter
- UCSFChimera
- Pymol

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) ((Molecular Modeling

نمذجة جزيئية



تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) ((Computer aided drug design))

التبؤ بمقبر الارتباط (Binding site prediction)

Binding site prediction

- MED-SuMo
- CAVER
- FINDSITE
- sc-PDB
- Pocketome
- PocketAnnotatedatabase
- 3DLigandSite,
- metaPocket
- PocketAnnotate

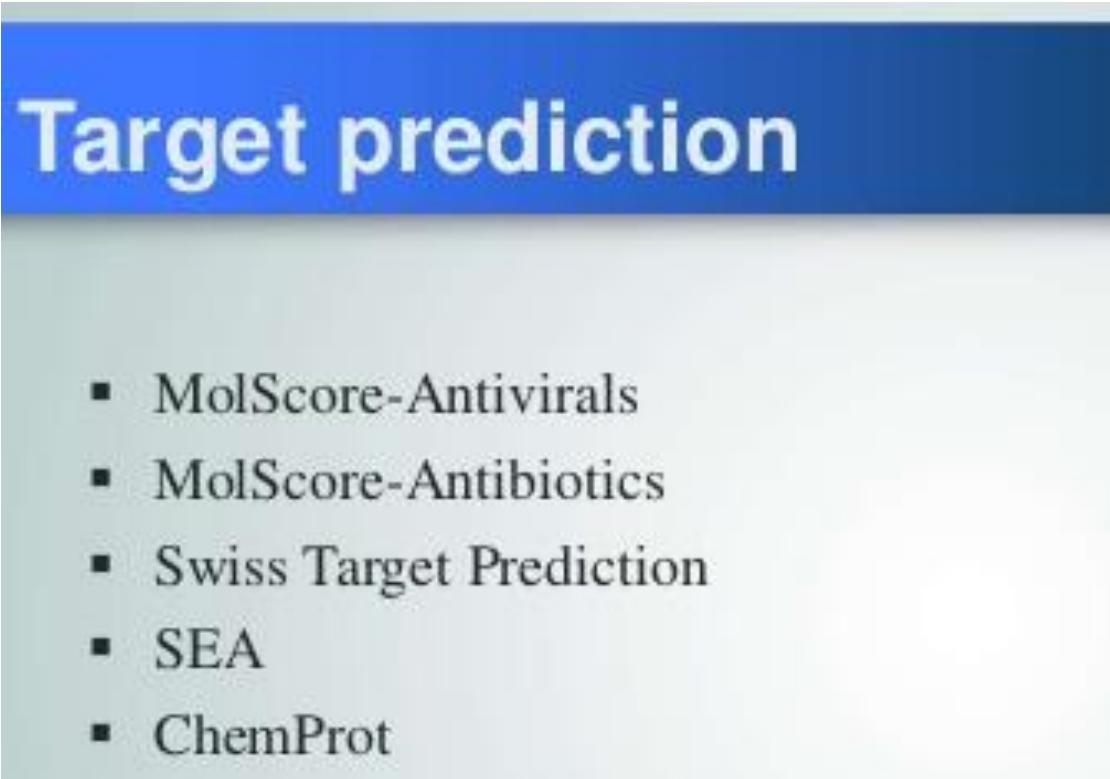
تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) (الالتحام (الترصف)

Docking

- Autodock
- DOCK
- GOLD
- SwissDock
- DockingServer
- 1-ClickDocking
- iGemdock

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) (Computer aided drug design)

التنبؤ بالهدف Target prediction



The image shows a software interface with a blue header bar containing the text 'Target prediction' in white. Below the header, there is a list of molecular modeling tools, each preceded by a black square bullet point. The tools listed are:

- MolScore-Antivirals
- MolScore-Antibiotics
- Swiss Target Prediction
- SEA
- ChemProt

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) ((Computer aided drug design))

علاقة البنية - التأثير الكمية QSAR

QSAR

- cQSAR
- clogP
- ClogP/CMR
- MOLEdb
- ChemDB/Datasets
- OCHEM
- E-Dragon
- PatternMatchCounter
- avogadro

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD))

علاقة البنية - التأثير الكمية (QSAR)

GastroPlus

SLIDE 51

GastroPlus(TM): GastroPlus.mdb (C:\Users\Public\Simul...\Gastro...)

File Edit Database Simulation Setup Controlled Release Tools Modules (Optional) Help

Selected Compound: Proprianol HCl

Current: 1 Total: 9

Chemical Structure: CC(C)NCC(O)C1=CC=CC=C1

Molecule Formula: C16H21NO2

Molecule Weight (g/mol): 269.34

Reference LogD: 1.54 OctpH: 7.4

pKa Table

Enzyme Table

Transporter Table

St. Trans Time (h) = 3.220 Mean Abs Time (h) = 0.562

Longest Diss. Time (h) = 60 pH 1.0 = 0.001 hours

Max Abs Dose (g) = 1.154E+6 mg Max Abs Dose (kg) = 7.52E+5 mg

Support Files

Proprianol HCl.pdf

Effective Permeability

Source: **Simu**

Peff (cm/s x 10⁻⁴) = 2.91
Skin Peff x10⁻⁴ (Human) = 2.91

Concentrations (User Data)

Biorelevant Solubility

Diss. No. = 0.0309

Absorption No. = 5.281

Distribution No. = 4.912E-3

Biorelevant solubilities from ADMET Predictor v6.1

pKa Table LogD: Struct-6.1 Diss Model: Johnson PartSize-Sol: ON BioSolv-Sol: ON / Diff: ON Confined: ON Precip: Time: Poisson: OFF EHC: OFF

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD)

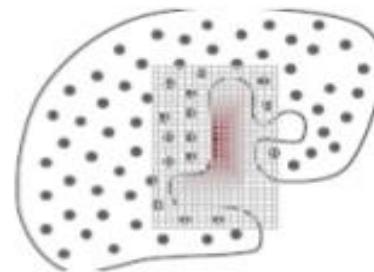
مبادئ تصميم دواء جديد

PRINCIPLES OF DENOVO DRUG DESIGN

- Assembling possible compounds and evaluating their quality.
- Searching the sample space for novel structures with drug like properties.

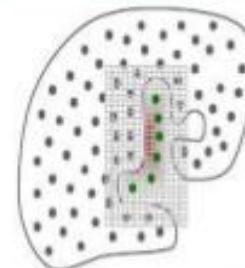


Protein Structure



Build a model for Protein Structure

Construct molecule that fits model



37