

جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقرر النمذجة الجزيئية وتصميم الدواء

Molecular modeling and drug design

المحاضرة العاشرة

النمذجة الجزيئية Molecular modeling

أ. د عادل نوفل

٢٠٢٣--٢٠٢٤

حقوق الطبع محفوظة

Molecular Modeling in Drug Design

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) Computer aided drug design

مقدمة عامة

حاليا ، أصبح من الممكن للكيميائيين الدوائيين Medicinal chemists أن يكونوا قادرين على تصميم الدواء من خلال :

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

□ تصميم الدواء المبني على أساس اللّجين 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.

لمحة عامة حول تصميم الدواء بالطرق التقليدية والحديثة

الدورة الحية التقليدية لتصميم الدواء Traditional Life Cycle

من الدواء إلى الجين (الهدف) (Target) Drug to gene



الخطوة الاولى: تخليق Synthetic مركبات جديدة او مركبات طبيعية Natural Compounds

الخطوة الثانية: تجارب ما قبل التجارب السريرية Preclinical Trails

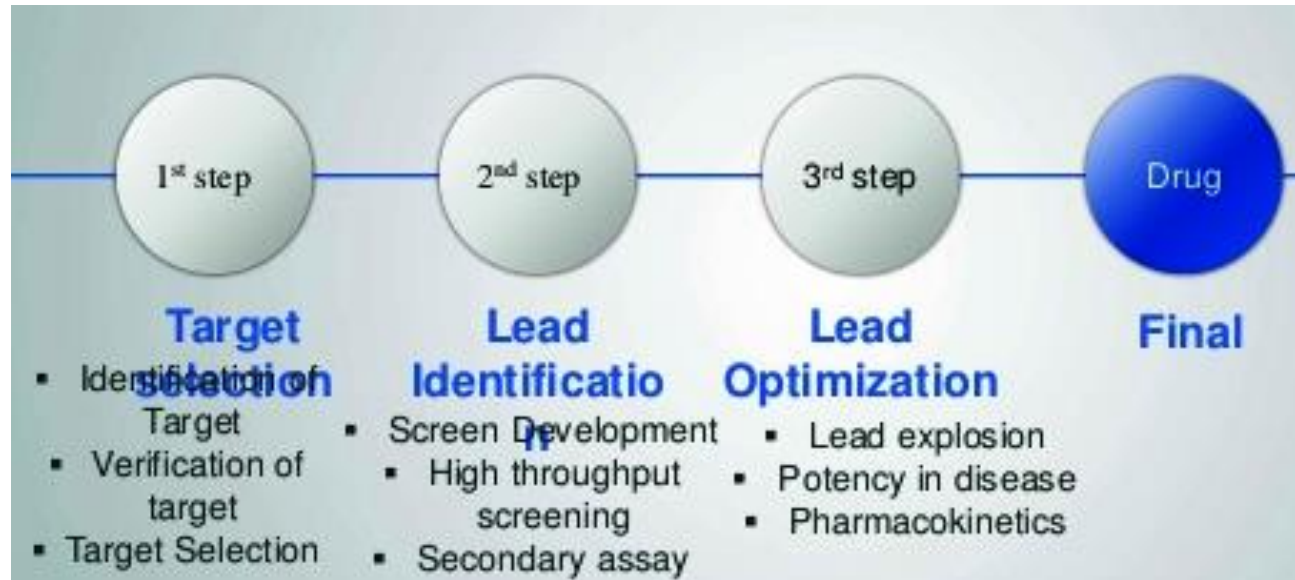
الخطوة الثالثة: تجارب سريرية Clinical triald

الخطوة الرابعة: الحصول على الدواء

لمحة عامة حول تصميم الدواء بالطرق التقليدية القديمة والحديثة

الدورة الحية لتقليدية الأحداث لتصميم الدواء Traditional Life Cycle

من الجين (الهدف) إلى الدواء From gene (target) to drug



- **الخطوة الأولى :** انتقاء الهدف البيولوجي Target selection : استعراف الهدف target Identification t – التأكد من الهدف
- **الخطوة الثانية :** استعراف المركب القائد Lead compound Identification : التحري ذو المردود العالي High throughput screening – مقاييسات بيولوجية ثانية
- **الخطوة الثالثة :** توخي الأمثل في المركب القائد Lead compound Optimization في الفاعلية potency ضد المرض – دراسة الحرائك 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) Computer aided drug design

تمتاز النمذجة الجزيئية Molecular Modeling بقدرتها الهائلة على :

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

يلي ذلك إجراء تطوير ودراسة لخواصها الحركية الدوائية والسمية،

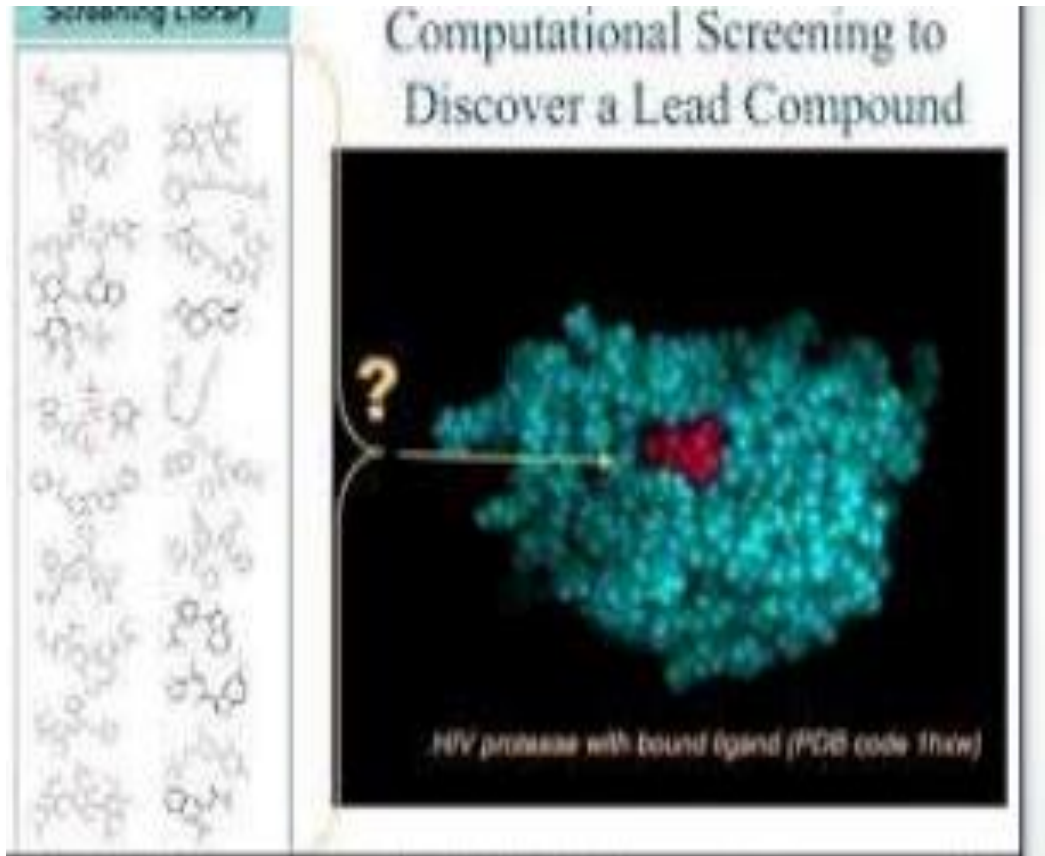
وبذلك شكلت النمذجة الجزيئية ثورةً في عالم تصميم الدواء، لكنها تحتاج إلى أدوات وأجهزة وبرمجيات كومبيوترية باهظة الثمن ، إضافة إلى أن إنجاز ذلك يحتاج إلى باحثين متعددي الاختصاصات

النمذجة الجزيئية Molecular modeling

استخدام النمذجة الجزيئية في تصميم الدواء

Molecular Modeling in Drug Design

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



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

حيث يؤدي استخدام الكمبيوتر الى الحصول على المركب الدوائي القائد Lead compound

النمذجة الجزيئية Molecular modeling

استخدام النمذجة الجزيئية في تصميم الدواء

Molecular Modeling in Drug Design

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) Computer aided drug design

يُصطلح على هذه النمذجة (الصَوْنُ) modelig أحيانا تصميم الدواء بمساعدة computer-aided drug design .

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

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

ومن هذه البرمجيات Software برمجيات النمذجة الجزيئية Molecular modelling software programs الجاهزة .

النمذجة الجزيئية Molecular modeling

استخدام النمذجة الجزيئية في تصميم الدواء

Molecular Modeling in Drug Design

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) Computer aided drug design

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 proteins مستقبلات receptore، إنزيمات enzymes...) .
٢. فعندما تغزل هذه الأهداف بعد ارتباطها بالأدوية ويتم بلورتها crystalization ، يمكن تحديد بنية البروتين بأبعادها الفراغية وتعيين مقر/مقرات الارتباط binding Sites مع الدواء الخاص 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 مقرات الارتباط Binding sites فيها ومعرفة ابعاد جزئي الدواء .
٥. من ثم تصميم جزيئات كيميائية تتناسب فراغياً مع هذه المقرات وترتبط معها بهذا التصميم الجديد site-de novo design.

النمذجة الجزيئية Molecular modeling

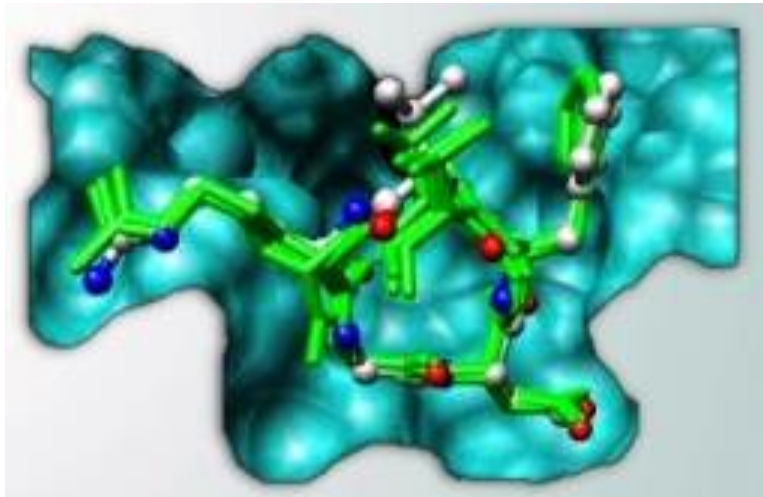
استخدام النمذجة الجزيئية في تصميم الدواء

Molecular Modeling in Drug Design

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) Computer aided drug design

الخطوات التقليدية في تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر

٦. في حالة عدم إمكانية بلورة هدف **target** الدواء في الجسم سواء كان بروتين **proteine** أو مستقبل **Receptor** أو غيرها فلا يمكن تحديد بنية **Structure** البروتين ومقرات الارتباط **binding Sites** بتقنية تصوير البلورات بالأشعة السينية **X-ray crystallography**.
٧. مع ذلك يتم تحديد بنية أي بروتين مضاهي **analogue** افتراضياً، و اعتبارها أساساً لتوليد نموذج كمبيوتر **generating a computer model of the protein** ومن ثم استخراج بنية حامل الخاصة الدوائية **Pharmacophor** أو بنية المركب القائد **Lead compound**.
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 انتقاؤه أو تصميمه:

- جزيء كيميائي عضوي صغير الوزن الجزيئي. Organic small molecule.
- متكامل 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:

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

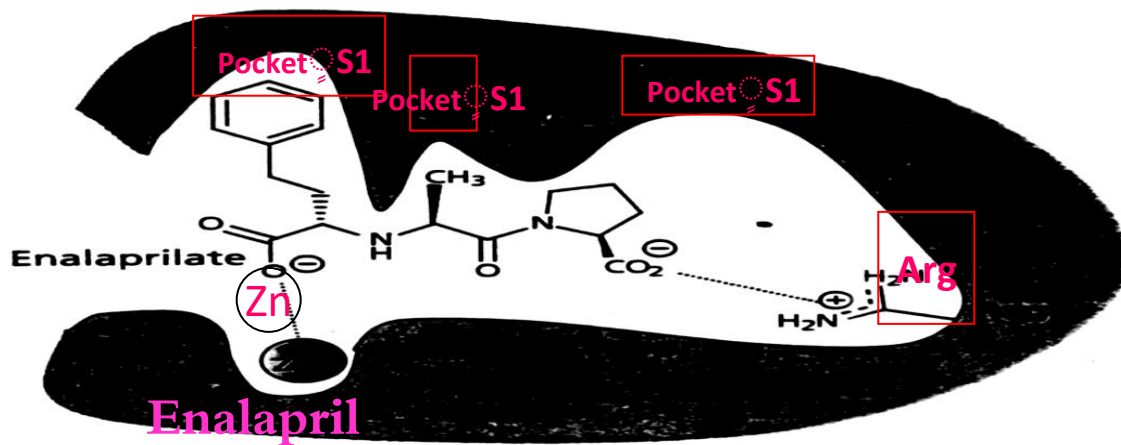
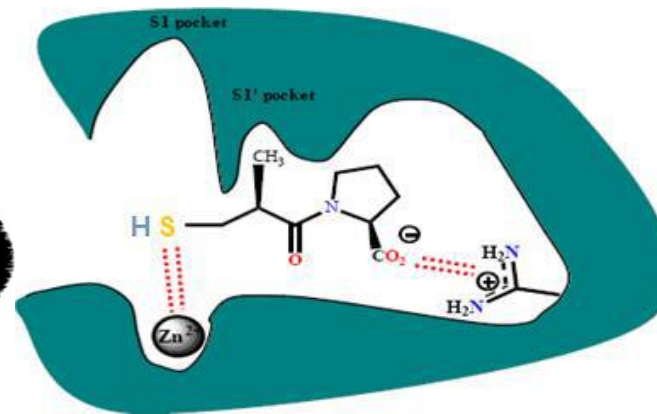


Figure 10.66 Enalaprilate.

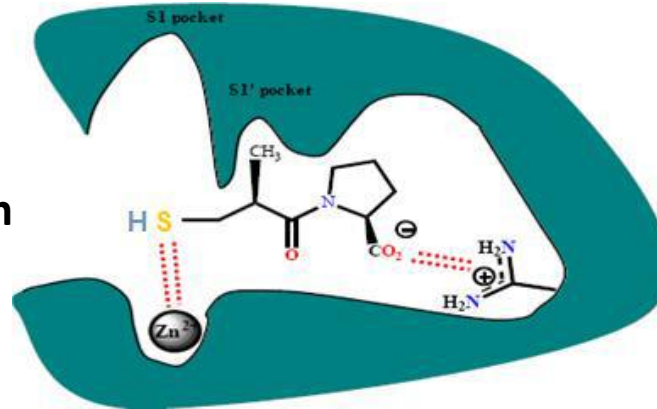


Captopril

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (CADD) Computer aided drug design

مواصفات الدواء المنشود عند التصميم

Captopril: 25-50 mg



Enalapril : 5-20 mg

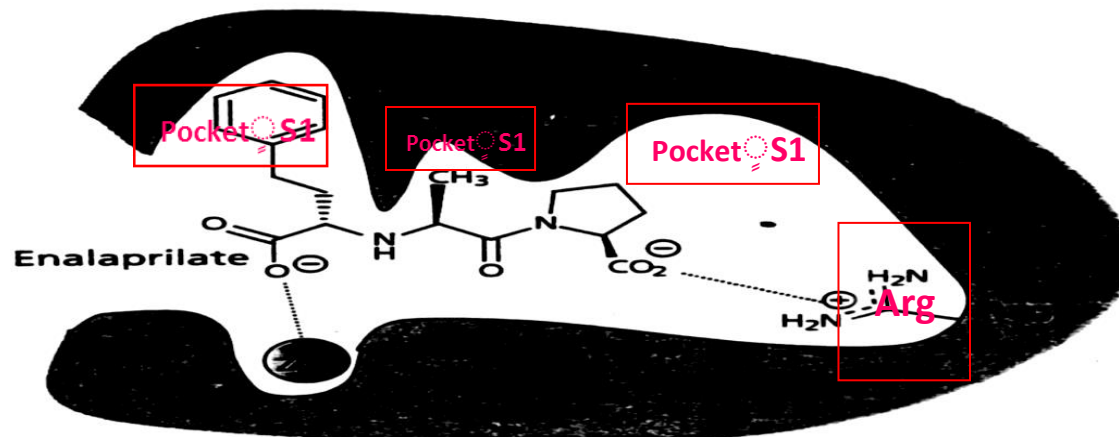


Figure 10.66 Enalaprilate.

binding characteristics using structure-based drug design.

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

مواصفات الدواء المنشود عند التصميم

يفترض بالجزء الدوائي الجديدة (المركب القائد) ان:

- يتأثر interact مع الهدف البيولوجي .

- يرتبط bind مع الهدف البيولوجي

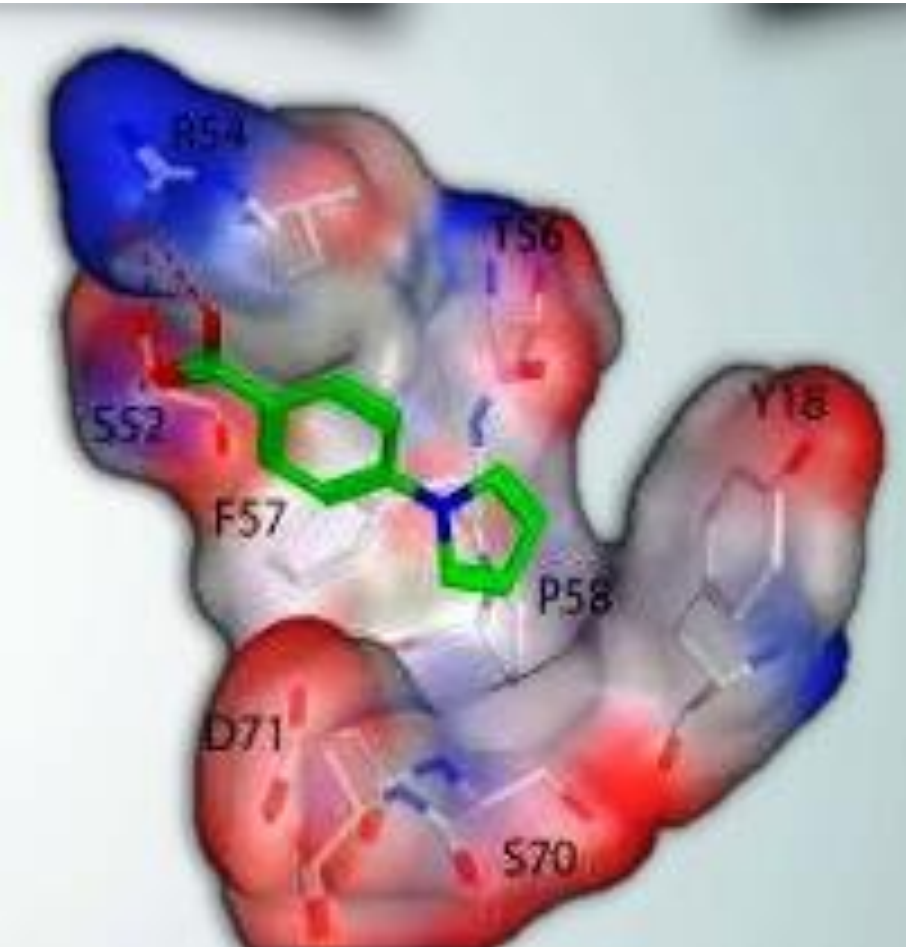
- يُنشط activates او يُثبّط inhibits اية

وظيفة فيزيولوجية لأي جزيء بيولوجي

biomolecule الذي يعد هو الهدف

البيولوجي وعادة ما يكون ذا طبيعة

بروتينية protein.



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

من أجل التبدل من :

- التحري العشوائي إلى مقاييسات المرض disease assays المتمثل بالهدف البيولوجي
- المنتجات الطبيعية الى التخليق الكيميائي synthetic chemicals أو العكس

وبغية :

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

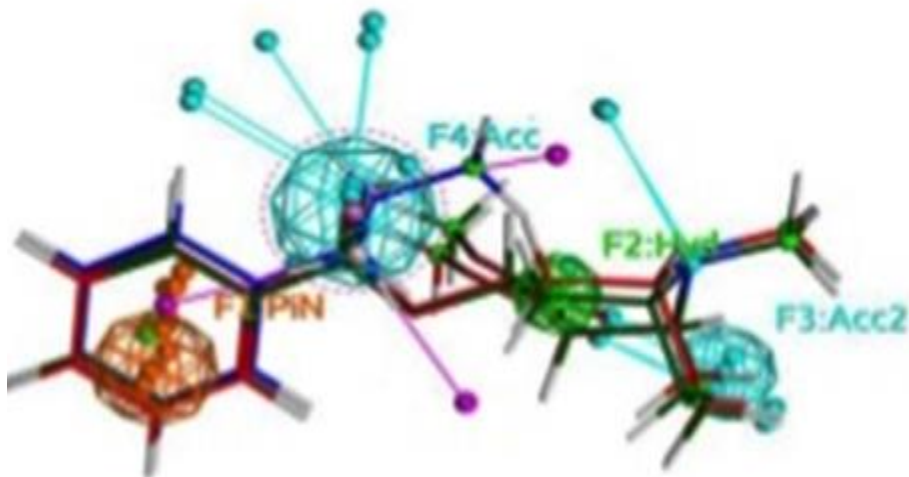
تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (Computer aided drug design (CADD))

انماط تصميم الدواء Types of drug design

- (١) تصميم الدواء المبني على اساس اللجين Ligand based drug design (البحث عن الهدف)
- (٢) تصميم الدواء المبني على اساس البنية الكيميائية Structure based drug design (البحث عن المركب القائد)

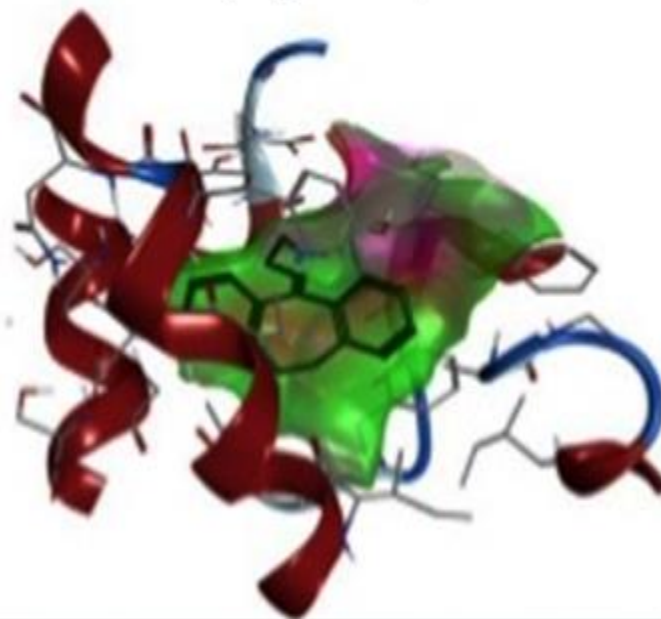
Ligand-Based Drug Design

تصميم الدواء المبني على اللجين



Structure-Based Drug Design

تصميم الدواء المبني على البنية الكيميائية



any molecule or atom

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

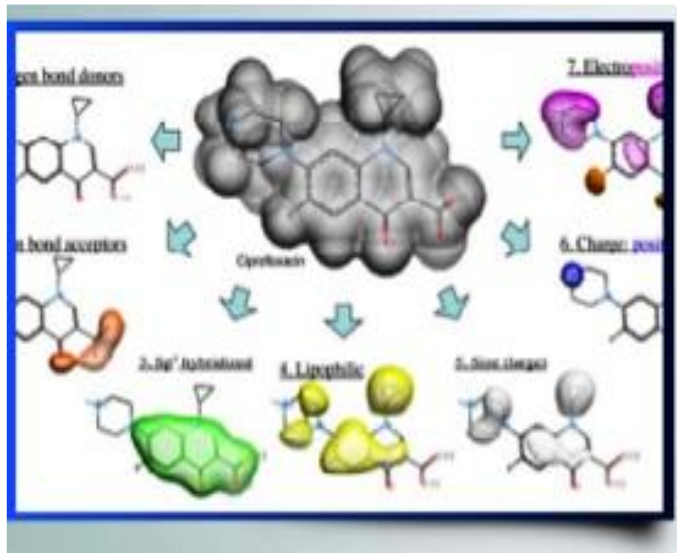
تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (Computer aided drug design (CADD))

انماط تصميم الدواء Types of drug design

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

اللجين Ligand : لجين [ج: لجائن] (جزء يلتحم بجزء آخر) **يفرز على نحو طبيعي في الجسم** ، مثل هرمون او اضداد , antibody او اي دواء يرتبط مع مستقبله receptor وهو عبارة عن **جزيء** molecule , **أيون** , ion أو **ذرة** atom تكون مرتبطة مع ذرة معدنية مركزية أخرى،

يُطلق عليه “التصميم غير المباشر **indirect design** ». ويتم اللجوء إليه عندما لا تكون بنية الهدف Structure of target معروفة. (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 لحامل الخاصية الدوائية pharmacophore model الذي يحدد الخواص البنيوية characteristics structural (المشابهة إلى حد ما إلى بنية اللجين) الضرورية والتي يجب ان يملكها أي جزيء جديد لكي يرتبط مع الهدف البيولوجي

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

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 Physicochemical والكيمياء الفراغية stereochemistry لمجموعة معروفة من المركبات الفعالة وغير الفعالة.

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 (GPCR) G protein-coupled receptors

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

أنماط تصميم الدواء Types of drug design

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

- يمكن ان يبنى نموذج model للهدف البيولوجي biological target استنادا إلى معلومات حول كيفية الارتباط به ، ويمكن ان يستعمل هذا النموذج لأجل تصميم جزيء كيميائي جديد يستطيع التأثير interact مع الهدف 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 الأدرينالية β -adrenergic agonists مثل سالبوتامول salbutamol ودوبوتامين dobutamine
- تصميم المناهضات antagonists. فمثلاً، استخدم الهيستامين histamine كمركب قائد في عملية تطوير الدواء المناهض للمستقبلات H_2 (histamine antagonist H_2) السيمييتيدين cimetidine

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

انماط تصميم الدواء Types of drug design

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

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

يجري تصميم الدواء المبني على أساس البنية الكيميائية اعتماداً على المعلومات حول بنية الهدف البيولوجي ثلاثية الأبعاد التي يتم الحصول عليها من:

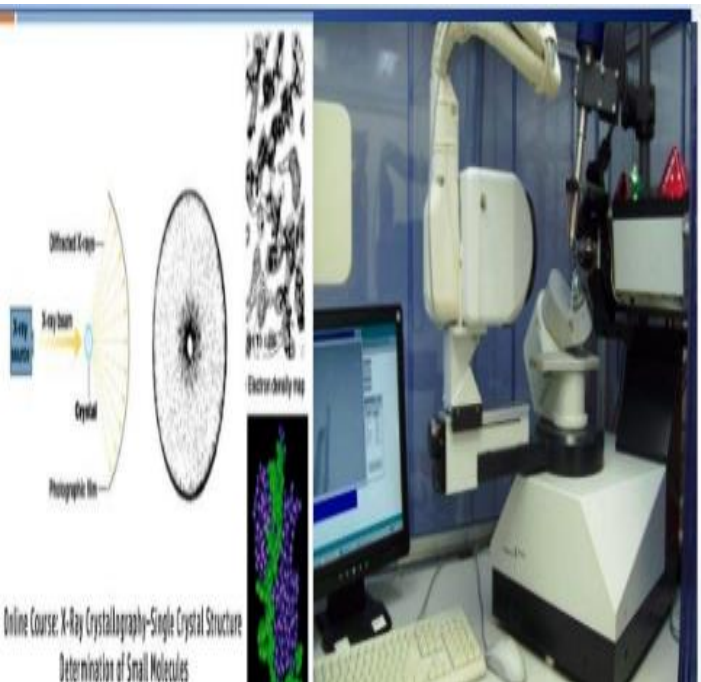
مَبْحَثُ البَلُّورات بواسطة الأشعة السينية **X-ray crystallography** .

مَنْظَارُ الطِّيفِ بواسطة الرِّنِّينِ المَغْنَطِيسِيِّ

النووي **Nuclear Magnetic Resonance (NMR)**

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

Enkafaline (أحد اهدف المورفين) : تصميم مسكنات ألم مركزية جديدة



Online Course: X-Ray Crystallography-Single Crystal Structure Determination of Small Molecules

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

أنماط تصميم الدواء Types of drug design

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

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

، يمكن في هذه الطريقة إجراء دراسات عديدة 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** :

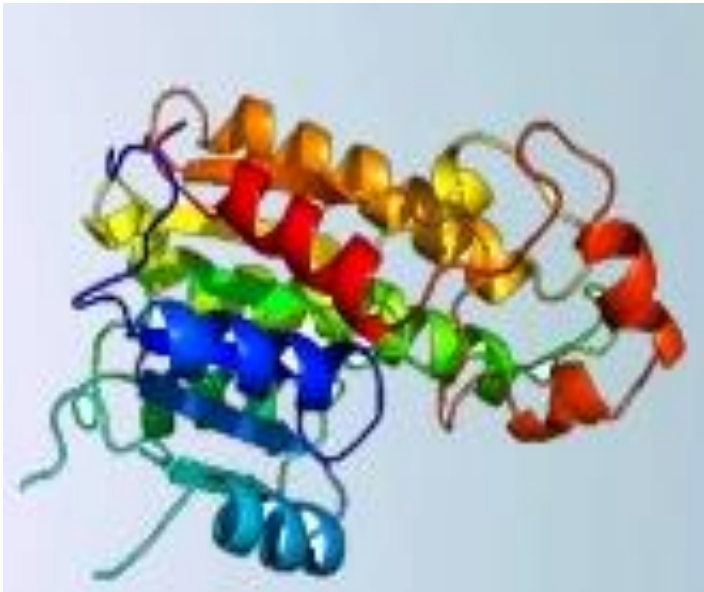
١. الترصيف الجزيئي Molecular Docking

٢. التصميم من جديد De novo drug design

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

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، فمن الممكن ابتكار create نموذج مشابه (نَدِيد) homology model للهدف البيولوجي اعتمادا على البنية التجريبية المشابهة إلى البروتين الهدف ذي العلاقة .

- تعرف النمذجة المتشابهة (النديدة) Homology modeling على انها تخليق نموذج من البروتين يستخدم في التجارب الفارماكولوجية للمقارنة comparative modeling ، ويشير الى بناء نموذج بروتيني مشابه الى بنية الهدف البيولوجي ويكون ثلاثي الابعاد ، ويسمى "مِرْصاف template"،

انماط تصميم الدواء Types of drug design

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



باستخدام بنية الهدف البيولوجي ، فالأدوية المرشحة التي يفترض انها ترتبط بألفة **affinity** وانتقائية عاليتين مع الهدف يمكن ان تعد تصميمها باستخدام :

- مخطوطات تأثيرية interactive graphics .

- اجراءات كومبيوترية تلقائية automated computational procedures

متنوعة يمكن استخدامها في افتراض كيانات كيميائية مرشحة لان تكون ادوية جديدة .

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

انماط تصميم الدواء Types of drug design

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

تتضمن دراسة الترصيف (الإرساء) Docking :

١. الإرساء الجزيئي Molecular Docking : ويتضمن

□ الإرساء الثابت Rigid docking: يكون التعامل مع كل من الهدف والمركب الجديد باعتبارهما ثابتين.

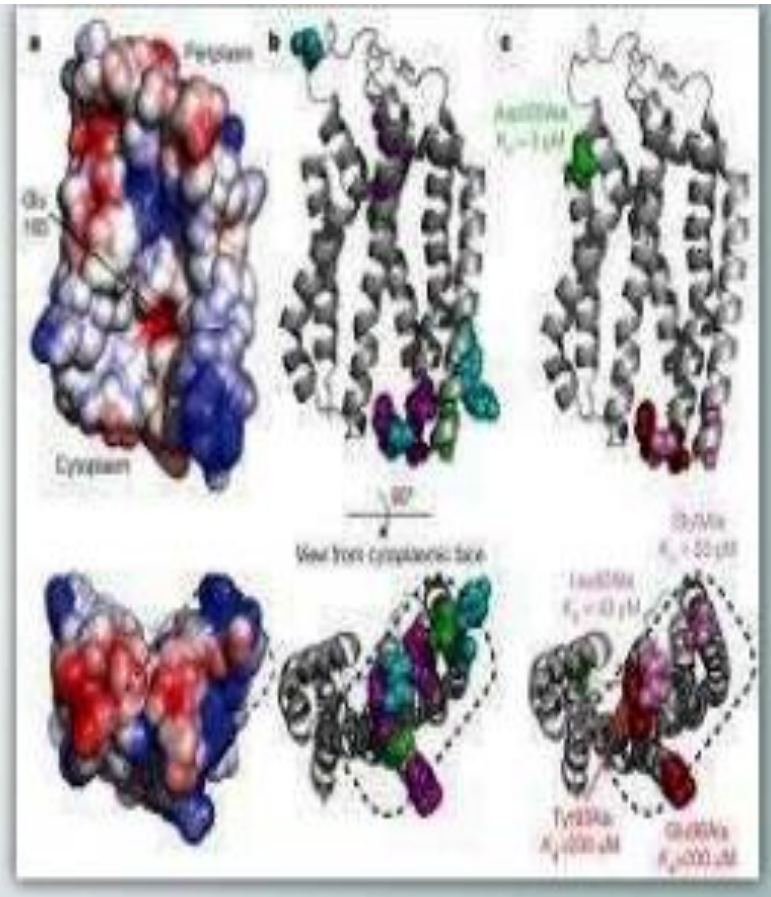
□ الإرساء المرن Flexible docking: يكون التعامل مع كل من الهدف والمركب الجديد باعتبارهما متغيرين

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 الجزي بطريقتين تدريجية stepwise قد تكون هذه القطع إما ذرات إفرادية
أو شُدف molecular fragments جزيئية

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

استعراف مقر الارتباط Binding site identification



- هو الخطوة الاولى في تصميم الدواء المبني على اساس البنية الكيميائية Structure based drug design (بنية الهدف معروفة)

- يعتمد على معرفة السطح المقعر concave surfaces في بنية البروتين الذي يستطيع التلائم accommodate مع حجم جزيء الدواء والذي يملك ايضا "بقع ساخنة hot spots" (انواع من الروابط الكيميائية) مثل

- سطوح أليفة للشحم hydrophobic surfaces او
- مقرات ارتباط هيدروجينية hydrogen bonding sites او
- روابط أخرى
- والتي توجه ارتباط اللجين .

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

الالتحام (الترصيف) واحراز النتائج Docking & Scoring

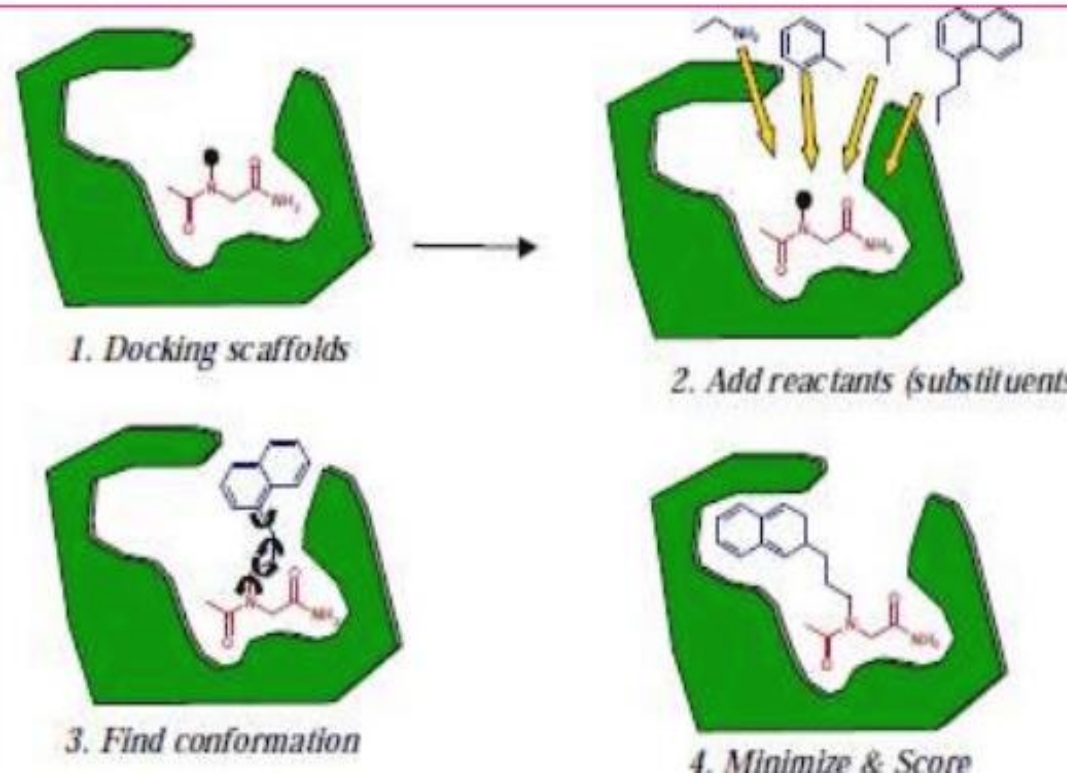
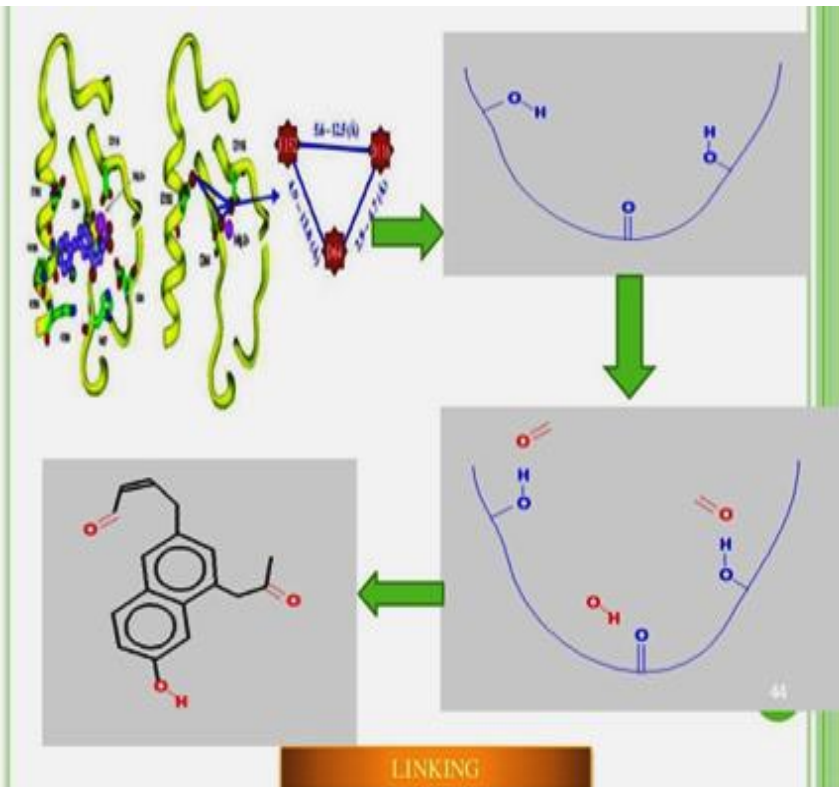
- الالتحام (الترصيف) Docking هو محاولة إيجاد التّطابق matching "الافضل" بين جزيئين اثنتين .
- يعني إيجاد المفتاح الصحيح للقفل Lock. او , كما هي الحال في ترصيف السفينة في الميناء بشكل صحيح.
- او إيجاد الجزيء الكيميائي او الدواء الذي يلتحم بالمستقبله receptor من خلال روابط كيميائية عديدة



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

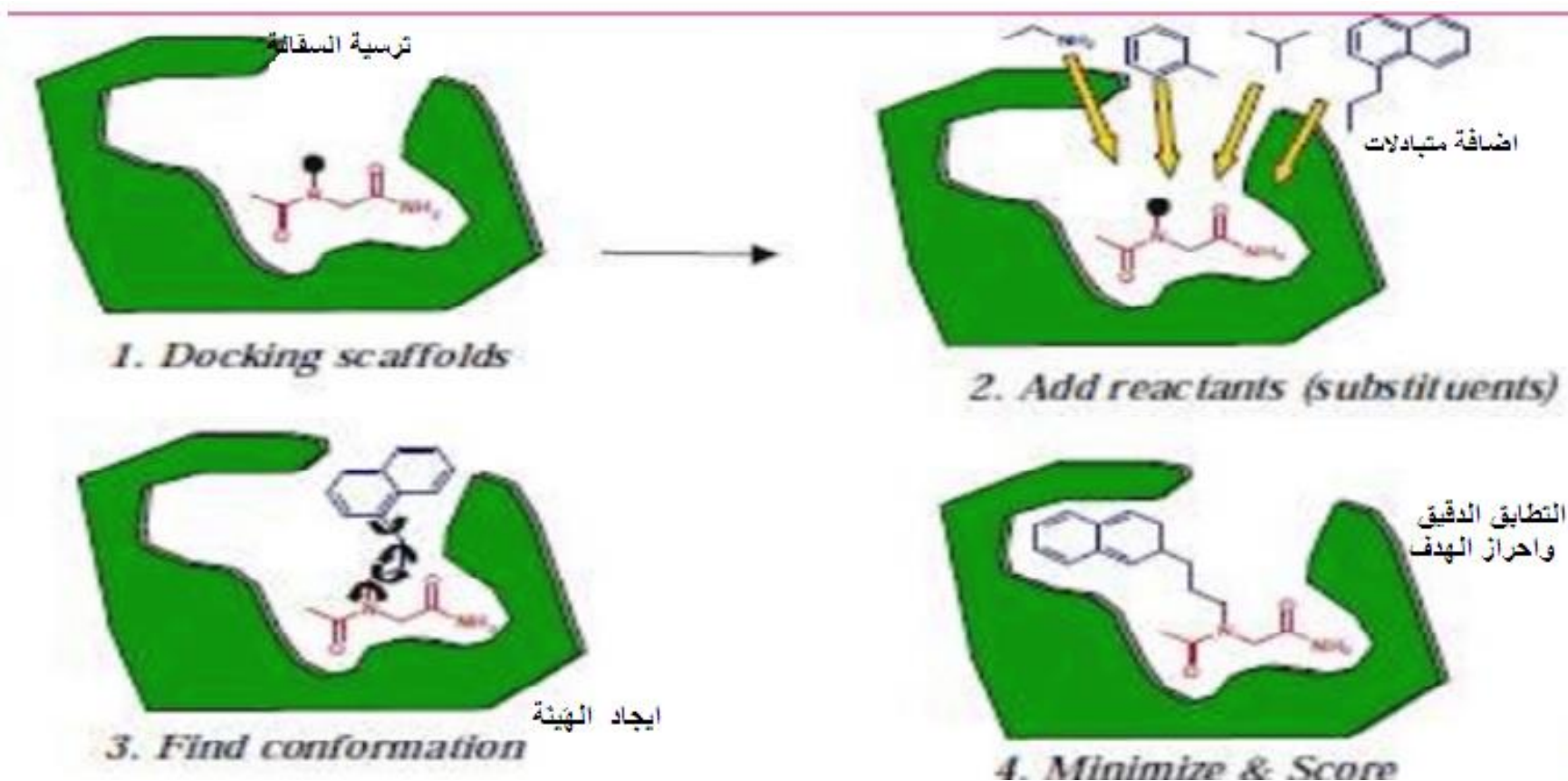
الالتحام (الترصيف) واحراز النتائج Docking & Scoring

- الالتحام (الترصيف) Docking هو محاولة إيجاد التّطابق **matching** "الافضل" بين جزيئتين اثنتين .
- يعني إيجاد المفتاح الصحيح للقفل Lock. او , كما هي الحال في ترصيف السفينة في الميناء بشكل صحيح.
- او إيجاد الجزيء الكيميائي أو الدواء الذي يلتحم بالمستقبله **receptor** من خلال روابط كيميائية عديدة



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

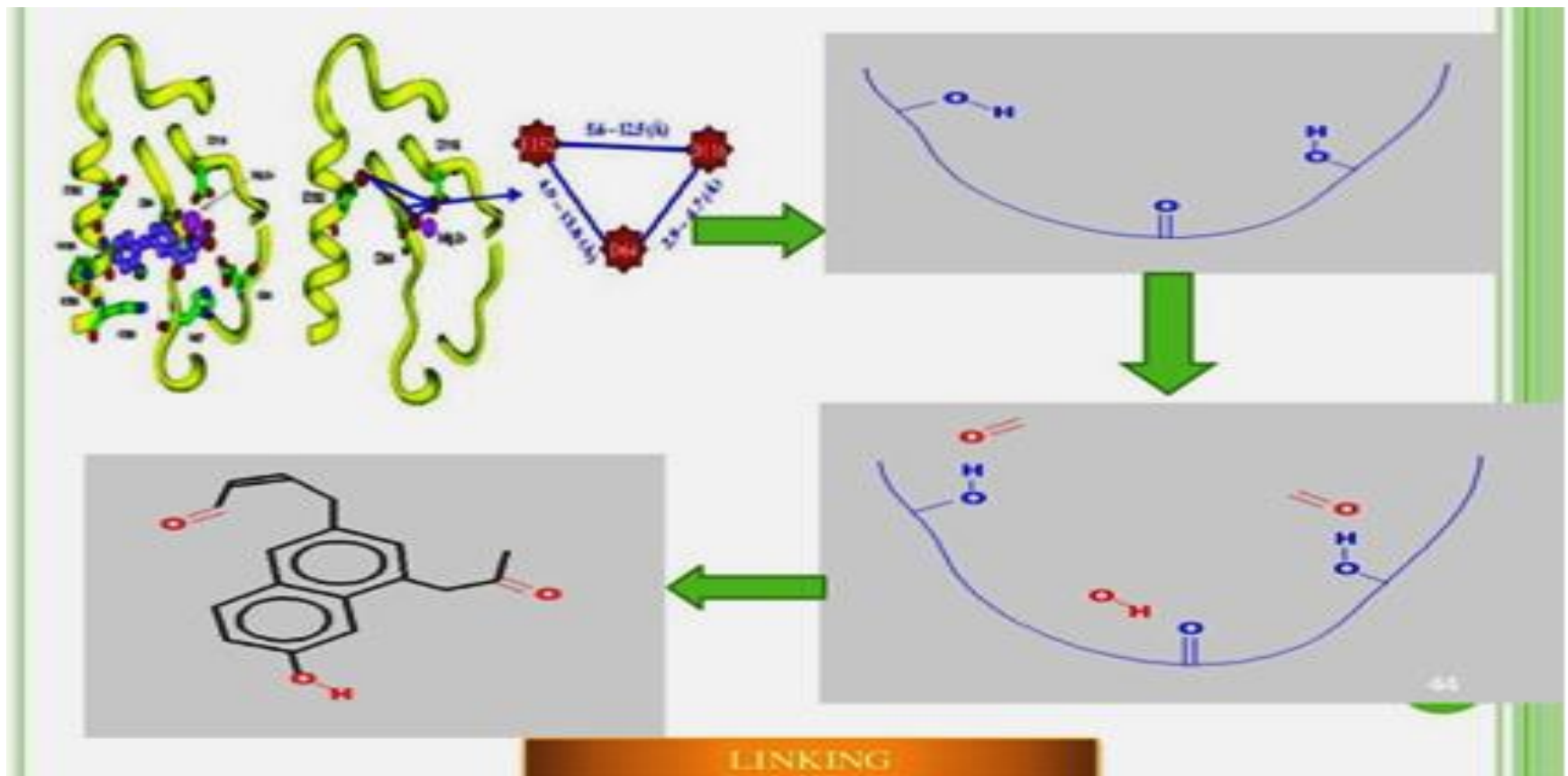
Docking & Scoring (الترصيف) واحراز النتائج



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

الالتحام (الترصيف) واحراز النتائج Docking & Scoring

تأثرات الارتباط مع الهدف Binding interaction with target

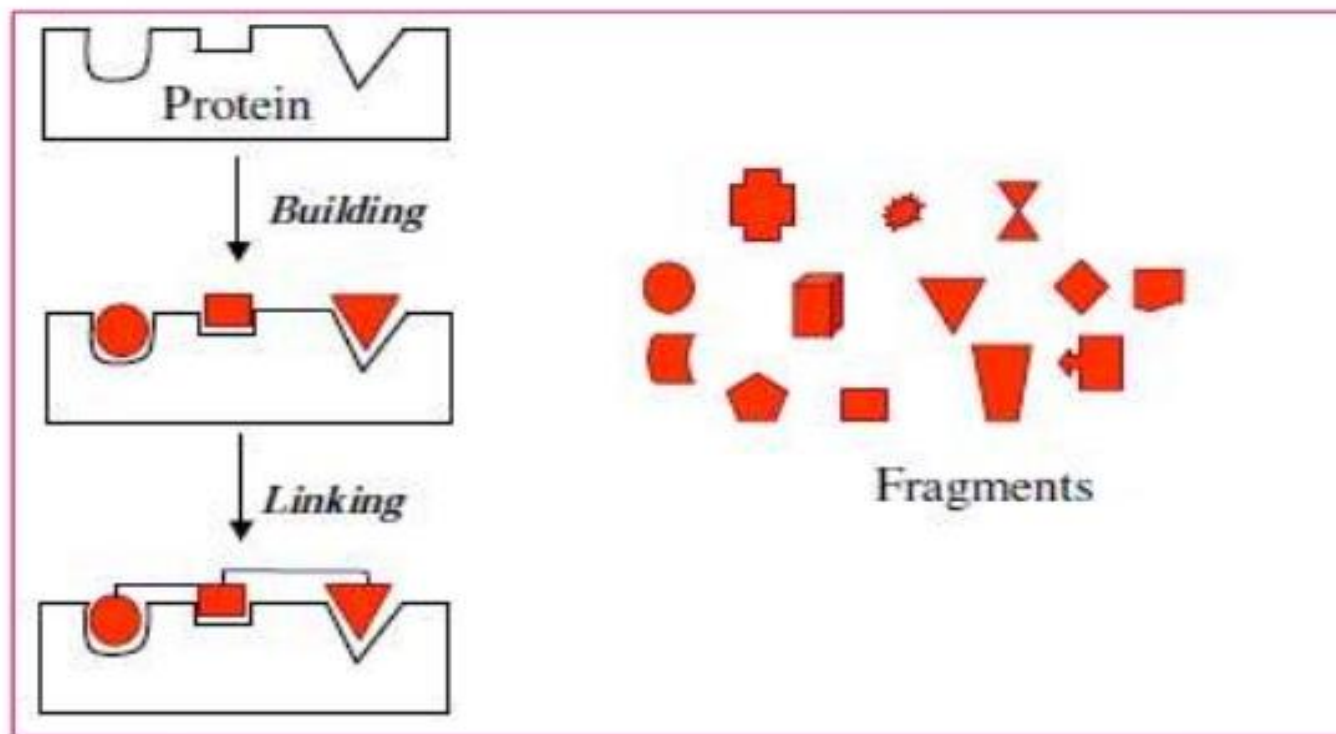


تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر (Computer aided drug design (CADD))

الالتحام (الترصيف) واحراز النتائج Docking & Scoring

تأثيرات الارتباط مع الهدف Binding interaction with target

Linking



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

الالتحام (الترصيف) واحراز النتائج Docking & Scoring

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

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

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

مكونات الالتحام (الترصيف) Components of Docking

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

- إجراء عرض تجريبي لمقر ارتباط المستقبلية receptor binding site للجين ligand

II. اثناء الالتحام during docking

- إجراء عدة امثلة للفراغ التهاوي configuration للمعقد لجين - مستقبلية ligand-receptor complex.

III. اثناء الالتحام واحراز النتائج during docking and scoring

- دراسة تأثيرات interactions اللجين - المستقبلية

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

مميزات تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر Advantages of CADD

- الوقت
- التكلفة
- المضبوطة Accuracy
- معلومات حول الأمراض
- تحري قاعدة المعطيات Database screening
- متطلبات أقل من العاملين

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

انجازات ناجحة لتصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر **Success stories of 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 and fibrillation : **bretylum** في معالجة تسرع بطيني مهدد للحياة ورجفان
ventricular tachycardia; **Sotalol**: في معالجة تسرع بطيني ، رفرفة اذينية ورجفات
atrial flutter and fibrillation
atrial flutter and fibrillation : **Dofetilide** في معالجة رفرفة اذينية ورجفات

مناهضات قنوات الكالسيوم / **Ca²⁺ antagonist** حاصرات القنوات **T**
اكتشاف ادوية استنادا الى الوصف الكيميائي **chemical descriptor based discovery**

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

ادوات كومبيوترية لتصميم الدواء Computational Tools For Drug Designing

فئات البرمجيات Categories of software

١. قواعد معطيات وادوات رسم Databases & Draw Tools

٢. نمذجة جزيئية ونمذجة مشابهاة Molecular Modeling & Homology

Modeling

٣. التنبؤ بمقر الارتباط والالتحام Binding site prediction & Docking

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

QSAR

٥. تقدير الطاقة الحرة للارتباط Binding free energy estimation

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

Toxicity

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

Computational Tools For Drug Designing ادوات كومبيوترية لتصميم الدواء

Categories of software فئات البرمجيات

Databases قواعد معطيات

Databases

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

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

ادوات كومبيوترية لتصميم الدواء Computational Tools For Drug Designing

فئات البرمجيات Categories of software

بنك قاعدة معطيات الزنك Zinc Database

Databases
SLIDE 30

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

ZINC¹²

About Search Subsets Help Social

[docking.org](#)

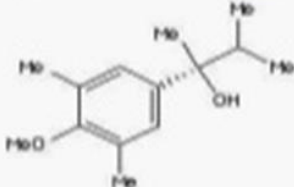
Not Authenticated – sign in

Active cart: Temporary Cart (0 items)

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/ci3003277. The original publication is Irwin and Shoichet, *J. Chem. Inf. Model.* 2005;45(1):177-82 PDF, DOI. We thank NIGMS for financial support (GM71896).

Molecule of the Minute 95739237



Structure/Draw
Physical Properties
Catalogs & Vendors
ZINC IDS
Targets
Finger
Combination

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

ادوات الرسم Draw Tools

Draw Tools

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

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

نمذجة جزيئية Molecular Modeling

Molecular Modeling

- CHARMM
- GROMACS
- Amber
- SwissParam
- CHARMM-GUI
- CHARMMing.org
- SwissSideChain

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

Binding site prediction التنبؤ بمقر الارتباط

Binding site prediction

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

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

Docking (الترصيف) الالتحام

Docking

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

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

التهبؤ بالهدف Target prediction

Target prediction

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

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

علاقة البنية – التأثير الكمية QSAR

QSAR

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

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

علاقة البنية – التأثير الكمية QSAR

GastroPlus

SLIDE 51

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

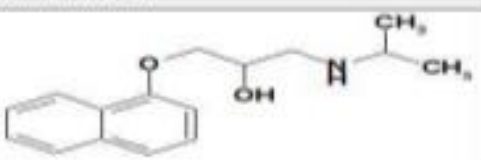
File Edit Database Simulation Setup Controlled Release Tools Modules (Optional) Help

Compound Gut Physiology-Hum Pharmacokinetics Simulation Graph

Selected Compound

Propafenone HCl

Currents: 1, Total: 9



Molecular Formula: C₁₆H₂₁N₀O₂

Molecular Weight (g/mol): 269.34

Reference logD: 1.54 @pH: 7.4

pKa Table

Enzyme Table

Transporter Table

SI Trans Time (h) = 3.229 Mean Abs Time (h) = 0.562

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

Max Abs Dose (S+) = 1.154E+6 mg Max Abs Dose (R) = 7.52E+5 mg

Propafenone HCl.ppt

Support Files

Storage Form: IR Tablet

Initial Dose (mg): 140.28

Subsequent Doses (mg): 0

Dosing Interval (h): 6

Dose Volume (mL): 250

pH for Reference Solubility: 3

Solubility (mg/mL @pH=3): 125

Mean Precipitation Time (sec): 900

Diff. Coeff. (cm²/s × 10⁻⁶): 0.629

Drug Particle Density (g/mL): 1.2

Particle Size: R=25.00, D=50.00

Effective Permeability

Source: ADMET

Peff (cm/s × 10⁻⁴): 2.91

Site Peff × 10⁻⁴ (Human): 2.91

Convert from Human Data

Biorelevant Solubility

Dose No. = 0.0005

Absorption No. = 5.741

Dissolution No. = 4.817E+3

Irrelevant solubilities from ADMET Predictor v6.1

pKa Table (logD): Struct-6.1 Diss Model: Johnson PartSize-Sol: ON SiteSize-Sol: ON Diff: ON Control: ON Precip: Time Pores: OFF DHC: OFF

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

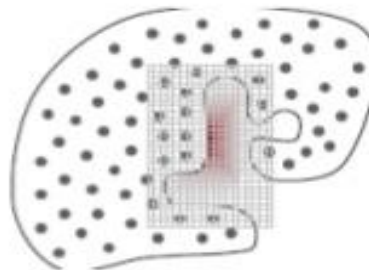
مبادئ تصميم دواء جديد

PRINCIPLES OF DE NOVO 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

