محاضرات كيمياء دوائية

اعداد الاستاذ

الدكتور أحمد علي حسن

للعام الدراسي 2020

الفهرس

١. الفاعلية البيولوجية للدواء والعلاقة مع الخصائص الفيزيائية والكيميائية

٢. طلائع الأدوية والأدوية المتخفية

٣. مفهوم الاستقلاب الدوائي

٤. المستقبلات : البنية و الخصائص

٥. العلاقة الكمية للبنية بالفاعلية

٦. الكيمياء التوافقية

٧. تصميم الدواء

٨. الارساء doking

ملاحظة : يمكن الاستعانة بكتاب الكيمياء الدوائية للاستاذ الدكتور أحمد حسن في المواضيع الاتية :

١- التقانة الحيوية واكتشاف الأدوية

٢- المعالجة الجينية ومنتجاتها الدوائية

٣- الأدوية المؤثرة على البكتريا والمضادات الحيوية ومضادات المكروبات

٤- الأدوية المؤثرة على الخلايا السرطانية

٥- منبهات الجهاز العصبي الأدوية المؤثرة على العوامل الكولينية

٦- الأدوية المؤثرة على العوامل الأدرينالية

٧- الأدوية المؤثرة على العوامل الكولينية

٨- الأدوية المؤثرة على الجهاز البولي و المدرات البولية

٩- الأدوية المؤثرة على العوامل القلبية الوعائية

١٠- الأدوية المؤثرة على مضادات ارتفاع الشحوم في الدم

١١- الأدوية المؤثرة على التخثر ومضادات التخثر

١٢- الأدوية المؤثرة على الهيستامين ومضادات الهيستامين

١٣- المسكنات ومضادات الالتهاب وخافضات الحرارة

١٤- الهرمونات الستروئيدية والمركبات العلاجية المتعلقة

الفاعلية البيولوجية للدواء والعلاقة مع الخصائص الفيزيائية والكيميائية

Biological Actions of Drug and Relation Physicochemical Properties

١- مقدمـــة Introduction:

التصميم الحديث للأدوية ومقارنة ما هو كلاسيكي نجد السرعة الكبرى في ايجاد العديد من الأدوية وهذه المركبات الدوائية تحتاج إلى معرفة كبيرة في الخصائص الفيزيائية والكيميائية لها وإجراء الاختبارات الحيوية المناسبة.

ولفهم ذلك يجب التعرف الى آلية الامتصاص وتحرر الدواء في الجسم وكيف يتوزع ويستقلب والتركيز على مفهوم الـ (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, (ADEM وهذا المفهوم أصبح شائعاً لأنه الأساس في اختيار الدواء الأمثل ونجد أن معظم الاستقلابات الدوائية تتم في الكبد والأعضاء الأخرى وأن الانطراح يتم من خلال سوائل الجسم المختلفة وبالأخص في البول أو البراز ولمعرفة مفاهيم الاستقلاب والانطراح والامتصاص تطلب معرفة الصيغة الكيميائية للمركب الكيميائي وكيفية توضع المجموعات الوظيفية وثلاثي الأبعاد للجزيء. ومن خلال ذلك يتنبأ بالفاعلية الفارماكولوجية للدواء وتحديد المستقبلات المناسبة، وهذا كله لم يأتي من فراغ بل من خلال التطور في العلوم الكيميائية والطرائق التحليلية والإحصائية ومن خلال ذلك تم تصميم أي دواء استناداً إلى هذه المعلومات واستخدام برامج كومبيوتر أعدت لهذا الغرض.

٢- توزع الدواء Drug Distribution :

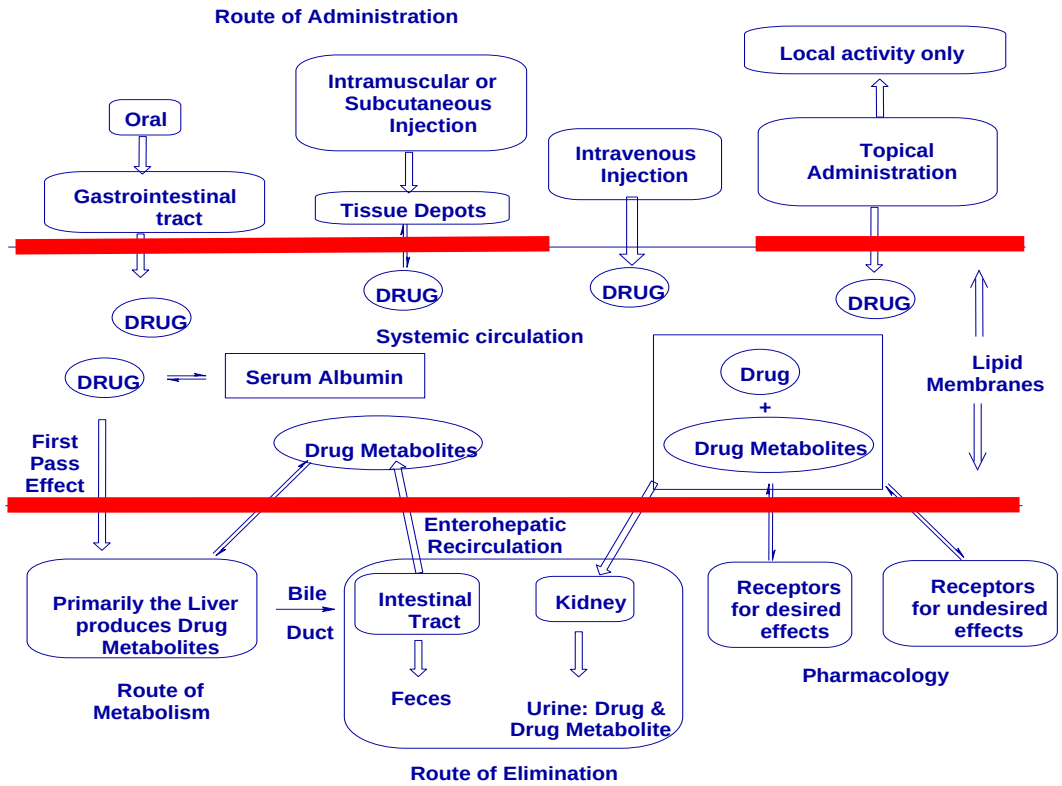
الدواء هو عبارة عن جزيئات كيميائية تدخل الجسم وتمر عبر حواجز بالآليات المتعددة وصولاً إلى الهدف المنشود وهذا يتطلب عدم تخرب أو استقلاب لهذا الدواء قبل أن يصل إلى موقع التأثير محققاً التوازن التالي بين الدواء والمستقبل.

الدواء + المستقبل ⇌ المستقبل الدوائي المتشكل

↓

الاستجابة الفارماكولوجية

ومن خلال هذه المعادلة يمكن أن نقول بأن الاستجابة للدواء تمت أو لم تتم وان هذه الاستجابة لا تتم إلا بعد حصول هذا التوازن والارتباط، وقبل أن نخوض في التفاصيل يجب أن نفهم بعض المعلومات الأساسية في توزيع الدواء وطرق إعطائه وحساب كافة التوازنات التي تعمم بين الدواء والمستقبل



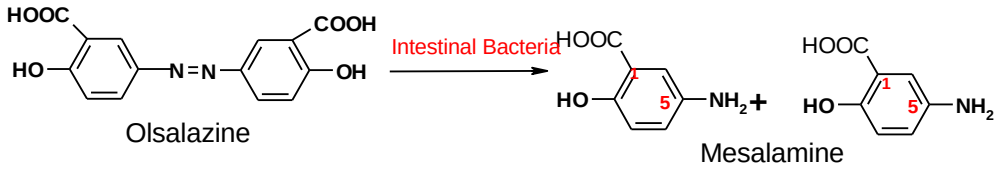
وكذلك كيفية توزيعه استناداً إلى طريقة إعطاء الدواء والمخطط التالي يوضح ذلك:

الشكل(١) آلية إعطاء الدواء

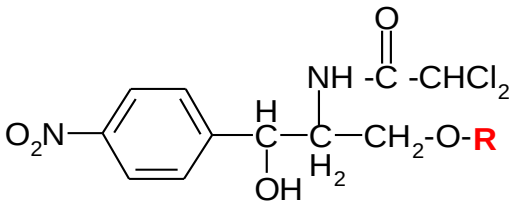
١-٣ الطريق الفموي Oral Administration:

هذا الطريق مخصص للأشكال الصيدلانية الصلبة أو النصف صلبة أو السائلة، وهنا تمر هذا الأدوية عبر الجهاز الهضمي إلى المعدة ذات الوسط الحمضي وصولاً الى الأمعاء ذات الوسط القلوي واثناء مرورها وعبورها تخضع هذه الأدوية إلى تغيرات فيزيائية وكيميائية معينة تعتمد على الوسط والـ PH المتواجدة فيه و امتصاصها أيضاً يتبع إلى آليات متعددة امتصاصا واستقلابا وانطراحا إما سريع أو بطيء أو مدروس وهذا كله يتعلق بالشكل الصيدلاني تبدأ المادة الأولية أو بالسواغات المضافة إليه أو إلى خصائص المادة الدوائية الأولية التي تم تطبيقها مسبقاً.

إن جميع هذه الإجراءات هدفها توصيل الدواء إلى الهدف المطلوب الناجم عن التغيرات الفيزيائية الكيميائية التي تطرأ على الدواء وتغير من الفاعلية الفارمكولوجيه وهناك العديد من الامثلة مثال على ذلك الـ Olsalazne والتي تعطى لالتهاب الكولون التقرحي Ulcerative colitis وهذا الدواء هو شكل مثنوي للميزالامين Dimer mesalamine (5-amino salicylic acid) ويتمتع بفاعلية فارماكولوجيه مختلفة في الوسط المعوي وبوجود أنزيمات البكتريا الموجودة ويتم تحويلة إلى مركبين متكافئين من الميزالامين meslamine حسب التفاعل التالي:



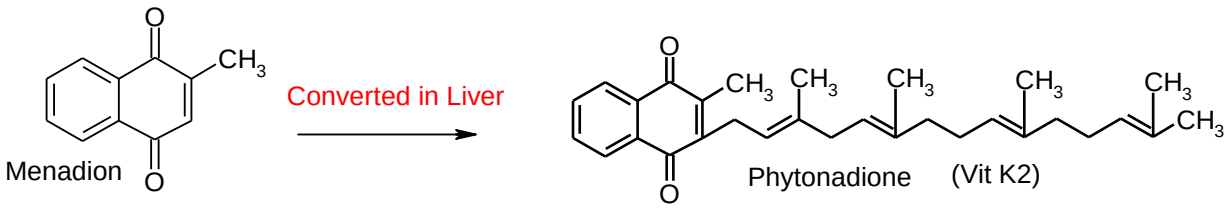
الكلورامفنيكول على شكل أساس ينحل بنسبة 2.5 ملغ/مل وهذا هو انحلال ضعيف مقارنة بتحويله إلى شكل أخر وخاصة على شكل بالميتات Palmitate وهنا تتحسن الانحلالية وبهذه الطريقة يمكن تحويل المركب إلى معلق وتكون نسبة الانحلال ١,٠٥ ملغ/مل وعندما يؤخذ فموياً تحصل الاماهه بواسطة الأنزيمات الجرثومية الهضمية إلى الكلورافينيكول الأساس ممتمتعا بخصائص دوائية كمضاد جرثومي واسع الطيف وفعال إضافة إلى حمض دسم وهو حمض البالميتيكPalmitic Acid حسب التفاعل التالي:



Choramphenicol : **R = H**

Choramphenicol Pamitate : **R = - CO (CH2)14 CH3**

ومثال آخر على هو استقلاب بعض المركبات في الكبد لتحويل المركب غير فعال إلى فعال فالميتاديون Menadion والذي هو عبارة عن نافتوكينون Naphthoquinone وعند وصوله إلى الكبد يتحول الى الفيتوفاديون Phytonadione (Vit K2).



وهناك العديد من الأمثلة على هذه الأنواع من الأدوية والتي تسمى طليعة الأدوية Prodrag والتي سيكون لها في المستقبل الدور الكبير والهام لعلاج الكثير من الأمراض والإصابات وخاصة أن المعالجة الجنية أيضاً تستخدم وسائل مشابهة من هذه الأنواع من المعالجة.

الأنزيمات الجرثومية الموجودة في الأمعاء لها دور كبير في هذا النوع من العلاج فمثلاً الانابريل Enalapril يتحول بجراثيم الأمعاء إلى حمض الانالبريليك Enalaprilic Acid وهو الدواء الناجع لتثبيط محولة أنزيم الانجيوتنسين Angiotensin- Converting Enzyme (ACE) والمستخدم لمعالجة الأمراض القلبية وارتفاع الضغط.

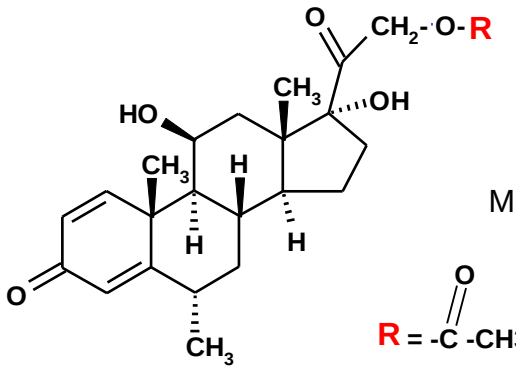
٣-٢ الطريق الحقني Parenteral Way:

هي الطريقة المثلى لإيصال الدواء دون المرور بالأمعاء تجنباً لتأثير الأنزيمات المعوية وكذلك لبعض الحالات التي لا يستطيع المرضى أخذ الأدوية عن طريق الفم وكذلك السرعة في الاستقلاب والتأثير , دون أن يمر الدواء بحواجز تذكر.

وهنا يجب أن نميز مابين ما يعطى في العضل أو تحت الجلد ونبين ما هو يحقن ضمن الوريد مباشرة فالدواء الذي يعطى عن طريق الحقن العضلي أو تحت الجلد يصل متأخراً عن ما هو عليه عن الطريق الوريدي ويمكن أن يحصل كما هو حاصل للدواء عن طريق الفم من حيث التأخير.

وهنا يمك لطلائع الدواء Prodrug أن تتأثر بهذه العوائق لذا يجب الاستفادة من الخصائص الانحلالية لهذه المركبات فمثلاً نجد أن ميتيل بريدنيزولون Methyl Prednisolone غير منحل بالماء بينما بشكل اسيتات ميتيل بريديزولون Methyl Prednisolone Acetate قليل الانحلال بالماء أما بشكل صوديوم ميتيل بريدنيزولون Methyl Prednisolone Sodium منحل وحيث يمكن لنا استخدامه فموي أو حقناً بالوريد بينما نجد الشكل غير المنحل يمكن استخدامه بشكل مضغوطات فموية أما بشكل الاستيات acetat ضعف الانحلال يوجد بشكل مراهم ومعلقات مائية عقيمة على شكل محاليل حقن عضلية والنوعين الذين يشكل سكسينات Succinat والاسيتات acetate يمكن أن يتميةالى الميثل بريدنيزولون Methyprdnisolon من قبل أنزيم استيراز Esterases

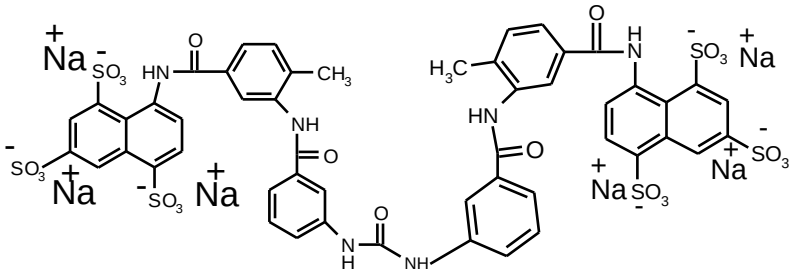
٣-٣ الارتباط البروتيني Protein Binding:



لدى دخول الدواء إلى جهاز الدوران لابد له أن يخضع لبعض التغيرات أو يبقى بشكل محلول لكن الكثير من الأدوية ترتبط ببروتينات في المصل وبشكل عام بالألبومين وهنا لابد من حصول توازن على هذا الصعيد ويتحكم في ذلك ثابته تسمى ثابتة التوازن ومن خلال هذه الثابتة يمكن للدواء أن يتحرر وينطرح ويتوزع ويصل الهدف.

الدواء + الـ بومين ⇌ معقد دواء - الـ بومين

بواسطة المعقد بروتين دواء Drug – Protein يمكن الوصول الى مواقع التأثير المطلوبة والمرور عبر الأغشية والحواجز ولكن هناك بعض الحواجز لا تتجاوزها هذه المعقدات بسهولة مثل المرور إلى المشيمة الـ placenta وهذه المعقدات (بروتين ـ دواء) يمكن أن يطيل من تأثير الدواء من خلال عدم انطراحه بسهولة كون الجزيئيات المتشكلة كبيرة الحجم وصعبة المرور عبر أغشية الكبيبات الكلوية Renal Glomerular وهذا ما يعطي الدواء فرصة طويلة من التأثير وعندما يزداد الزمن يصبح هذا المركب كما في مركب الـ Suramin الذي يبقى مرتبط بالبروتين مدة ثلاث أشهر ونصف العمر t1/2 ٥٠ يوم وهذا مايجعل هذا المركب يتمتع بخواص سمية .



Suramin sodium

٣-٤ المداخر النسجية Tissue Depots :

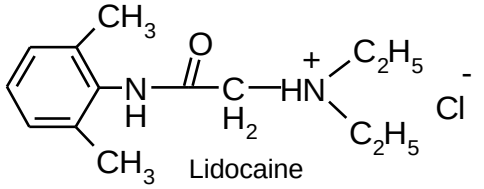
يمكن للدواء أن يخزن في الأنسجة المختلفة وأهمها النسيج الدهني التي مابين ٢٠ - ٥٠% من وزن الجسم لذا يعتبر من المخازن الهامة للدواء وبقدر ما يكون الدواء محب للدسم بقدر ما يخزن بكمية أكبر وصولاً إلى تأثير فارمكولوجي معين.

٣-٥ الاستقلاب الدوائي Drug Metabolism:

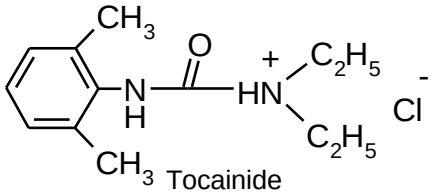
جميع المركبات التي تمر عبر جهاز الدوران بما فيها الدواء والمستقلبات تمر عبر الكبد .

معظم الجزيئات الممتصة من قبل الجهاز الهضمي أيضاً تنتقل الى الكبد وهنا يحصل استقلاب وهنا قسم ملحوظ من الأدوية إما يتوزع أو يتنقل بواسطة الخلايا الكبدية hepatocyte من قبل الخمائر الكبدية لتحويلها إلى مركبات غير فعالة كيميائياً وهذا ما يسمى بتأثير المرور الأولي – First – pass effect.

االيدوكائين Lidocaine هو المثال الكلاسيكي الذي يعطينا سرعة استقلاب ويستقلب من المرور بالكبد بالية : بدء – مرور أولي - تأثير – First – pass effect وان أكثر من ٦٠% من المخدرات الموضعية تستقلب هذه المركبات من المرور الأول لذا نشاهد ان هذه المركبات تعطي مباشرة عن طريق الحقن ويمكن ان يعطى وريدياً، وهذا المركب من المركبات التي تتمتع بسمية لكن سرعة استقلابها ونصف عمرها $t_{1/2}$ لايتجاوز ٢ ساعة جعل منها مركبات دوائية مستعملة على عكس مركب أخر نظير له ويسمى Tocainid والذي نصف عمره ١٥ ساعة مع ٤٠% منه غير متغير Unchange

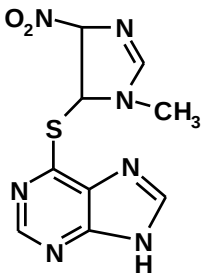


Lidocaine

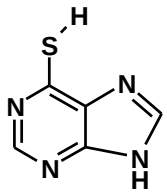


Tocainide

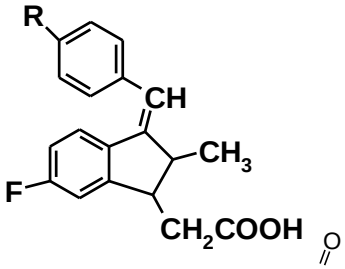
ولدى دراسة المستقلبات علينا أن نتعرف على نوع المستقلب وهل يتمتع بفاعلية معينة او يتحول إلى مركب غير فعال لكن كثيراً من الأدوية والمركبات نجد أن مستقلباتها إما أن تكون أكثر فعالية من الدواء الأساسي أو أقل وهناك العديد من الأمثلة.



Azathioprine

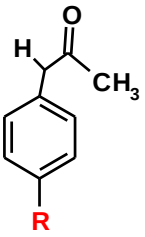


6-Mercaptopurine



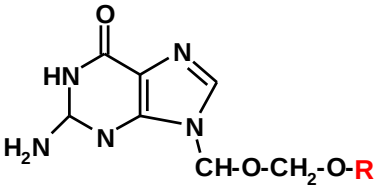
Active sulfid Metabolite :R= -CH3-S-

Sulandac : = R-CH3 -S -



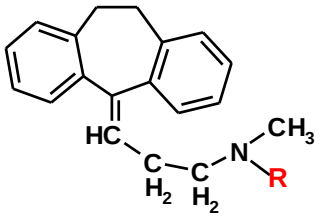
Phenacetin : R = -O-C2H5

Acetaminophen : R= - OH



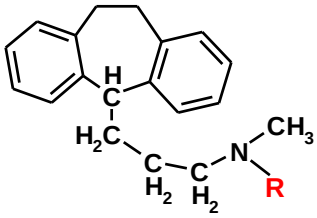
Acyclovir : R = -H

Acyclovir triphosphate : R=-o-p-o-p-o-p-



Amitriptyline : R = -CH3

Nortriptyline : R= -H



Imipramine : R= -CH3

Desimipramine : R = -H

٦-٣ الافراغ (الانطراح) : Excretion

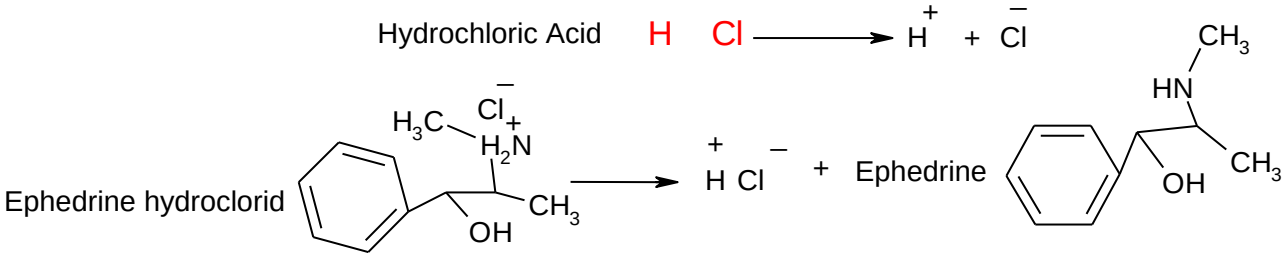
الانطراح الكامل للدواء ومستقلباته يتم عبرالكلية , لكن بعض الادوية تمر عبر الخلايا الكبدية و بعدها تعودهذه الادوية للدخول الى الجهازالهضمي من خلال المرارة وهو اهم طريق للانطراح مع العلم وجود طرق اخرى لانطراح بعض الادوية ومنها عن طريق الحليب . يمر الدواء بطورين طور كبدي حيث يقوم الكبد بتحويل الادوية الى مركبات غير فعالة منحلة بالماء ,وطور ثاني يتمثل بربط الدواء مع الحمض الغليكوني أوالغلوتاتيون ,

٣- الخصائص الحمضية الاساسية Acid –Base Properties

يعرف الحمض والأساس تقليديا استنادا إلى برونستد – لوري Bronsted – Lowry بان الحمض هو معطي للبروتون والأساس هو المستقبل ولم تعطى شاردة الهيدروكسيل أي أهمية في هذا التعريف ، فمعظم الأدوية التي تستعمل اليوم يمكن أن تصنف إما حموض اواسس وعد كبير من الاشكال الصيدلانية يمكن ان تتصرف على هذا الاساس بهدف تحسين الامتصاص والتوزع والتوافر الحيوي والتأثير وهذه الخصائص لها الاهمية الكبرى في الكيمياء الدوائية من خلال جميع الابحاث المطروقة وسنرى لاحقا الامثلة لبعض الادوية استنادا لهذه الخصائص :

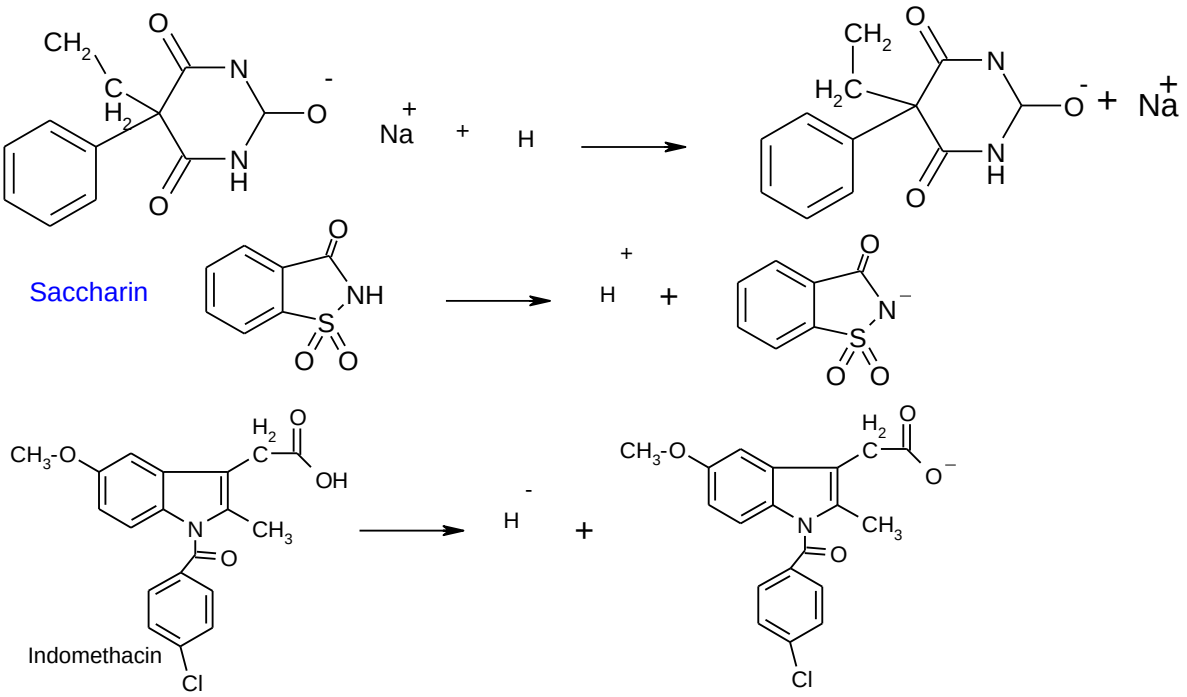
١-٣ الحمض والاساس القرين Acid – Conjugate Base

هناك العديد من الأدوية لها خصائص حمضية وتعتبر مانحة للبروتون والمركب المقابل هو أساس مرتبط ناتج بعد فقدان البروتون من الحمض وحمض كلور الماء HCl يعطي بروتون H^+ وCl^- وهذه الشاردة لاتقبل أي بروتون في وسط مائي والايفدرين على سبيل المثال يعتبر متقبل (acceptor) جيد للبرتون .



هناك تنوع كبير في بنية هذه المجموعة فهناك من فالفينوباربيتال يمكن ان يتواجد بشكلين اما الشكل الاينولي أو الخلوني الاندميتاسين والسكارين يتمتعان بخواص حمضية كما هو موضح فيما يلي :

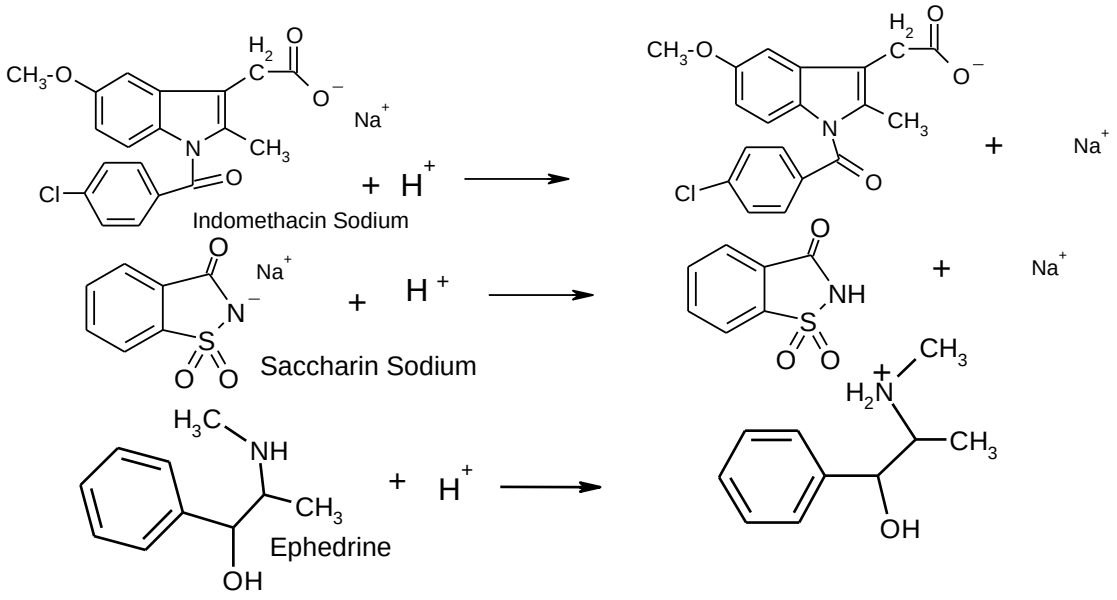
فينوباربيتال



٢-٣ الاساس والحمض القرين Base – Conjugate Acid

حسب برونستد – لوري Bronsted – Lowry الاساس هو الجزيء الذي يقبل البروتون ويسمى المركب الناتج اساس بعد اضافة البروتون والحمض القرين.

من الادوية التي تعتبراسسا(صود ، نشادر ، اندوميتاسين صودي ، سكارين صودي ، ايفدرين) ، نلاحظ ايضا تنوعا في البنية من هيدروكسيد الصوديوم الى الشكل الاينولي من الفينوباربيتال وهو الاساس القرين للفينوباربيتال .



فوسفات الصوديوم أحادية الهدروجين وهي أيضا الأساس القرين للفوسفات ثنائية الهدروجين

$$Na_2HPO_4 + H^+ \longrightarrow H_2PO_4^- + Na^+$$

مما سبق يتضح لنا أن الأسس والحموضة القريبة ليست أآثر من تفاعل حمض - أساس بعبارة أخرى تظهر إلى يمين سهم، يلعب الماء دور متقبل للبروتون(أي أساس) في بعض التفاعلات

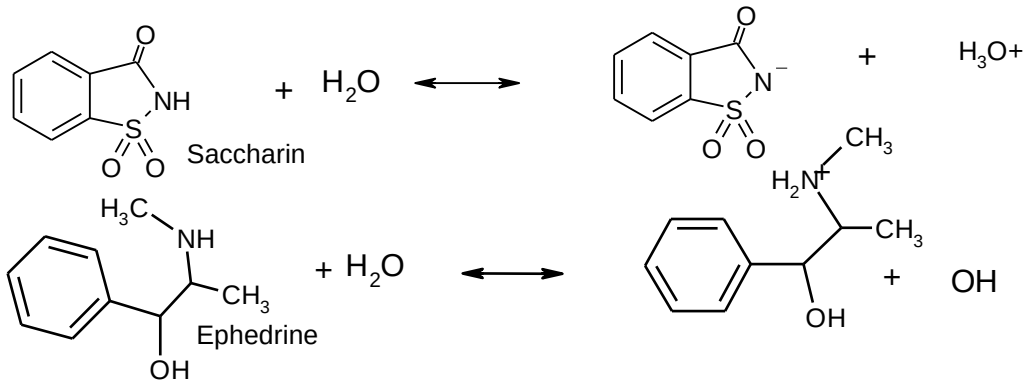
$$HCl + H_2O \longrightarrow H_3O^+ + OH$$

كما يلعب دور مانح للبروتون (حمض) في تفاعلات أخرى ولذلك تعتبر مادة مذبذبة فهو إما أساس ضعيف تقبل البروتون ليشكل شاردة الهيدونيوم $H3O^+$ أو حمض ضعيف يعطي البردتون ليشكل شاردة الهيدروكسيل القلوية القوية OH^-

$$NH_3 + H_2O \longrightarrow NH_4^+ + OH$$

٣-٣ قـوة الحمـض Acid Strength

بالنسبة لـ HCl فان الأساس القرين هو Cl^- ضعيف لا يمكن أن يكون يقبل للبروتون وبشكل مشابه فان الماء هو حمض قرين ضعيف بحيث أن هناك تفاعل عكوس ضئيل يمنح فيه الماء البروتون لشاردة الهيدروكسيد والامثلة التالية توضح ذالك :



السؤال المنطقي الذي يطرح نفسه كيف يمكن التنبؤ بتفاعل حمض-أساس أو أي التفاعلات يكون تاما.؟

يقودنا ما سبق إلي مفهوم ا-PKa

حيث Pka هي اللوغاريتم السلبي Negative لثابتة التوازن Ka لتفاعل حمض - أساس بحيث يكون الماء هو الأساس أو متلقي البرتون .

لنفترض أن حمضHA ضعيفا يتفاعل مع الماء

$$\underset{\text{Acid}}{HA} + \underset{\text{Base}}{H_2O} \longleftrightarrow \underset{\text{Conj.Acid}}{H_3O^+} + \underset{\text{Conj.Base}}{A^-}$$

$$K_{aq} = \frac{(H_3O)\,(A)}{(HA)\,(H_2O)} = \frac{(\text{Conj.Acid})\,(\text{Conj.Base})}{(\text{Base})\,(\text{Acid})}$$

تكون ثابتة لتوازن هي

:

$$pH = PKa + Log\ \frac{(A^-)}{(HA)} \longrightarrow pH = PKa + Log\ \frac{(\text{Conj.Bas})}{(\text{Acid})}$$

تسمى المعادلة الأخيرة معادلة هندرسن-هازلباخ Henderson - Hasselbalch وهي أساس لمعظم حسابات الحموض الضعيفة والأسس

تستخدم لحساب PH محاليل الحموض الضعيفة والأسس الضعيفة، الو قاءات المكونة من حموض ضعيفة مع أسس القرنية أو الأسس الضعيفة مع حموضها القرنية , بطريقة مشابهة يمكننا كتابة معادلة تفاعل Protonated amine BH^+ مع الماء التفاعل يكون

$$\underset{\text{Acid}}{BH^+} + \underset{\text{Base}}{H_2O} \longleftrightarrow \underset{\text{Conj.Acid}}{H_3O^+} + \underset{\text{Conj.Base}}{B}$$

$$K_{aq} = \frac{(H_3O^+)\,(B)}{(BH^+)\,(H_2O)} = \frac{(\text{Conj.Acid})\,(\text{Conj.Base})}{(\text{Base})\,(\text{Acid})}$$

ثابتة التوازن للتفاعل:

$$pH = PKa + Log\ \frac{(B)}{(BH^+)} \longrightarrow pH = PKa + Log\ \frac{(\text{Conj.Bas})}{(\text{Acid})}$$

في حالة الأسس الضعيفة مثل الأمينات يكون الماء في المحاليل المائية ما نحا للبروتون وحمضا مشكلا .شاردة الهيدروكسيل السالبة

$$\underset{\text{Base}}{B^-} + \underset{\text{Acid}}{H_2O} \longleftrightarrow \underset{\text{Conj.Acid}}{BH^+} + \underset{\text{Conj.Base}}{OH^-}$$

$$pKa = pKb - 14$$

من الضروري تذكر أن pka الاسس هي pka للحمض القرين للاساس هناك قاعدة عامة لتحديد فيما إذا كانت المادة حمضا قويا أو ضعيفا أو أساسا قويا أو ضعيفا

pka<2 : حمض قوي الأساس القرين ليس له صفحات قلوية في الماء

pka 4- 6 : حمض ضعيف. أساس قرني ضعيف

pka 8 -10:حمض ضعيف جدا . الأساس القرني قوي

pka>12:لا يوجد صفات حمضية في الماء . بينما الأساس القرني قوي

مثلا الفينول الذي يملك قيمة pKa = 9,9 وهي أقل بقليل من قيمةpKa للايفدرين هيدروكلورايد لكن يتعبر الفينول مخربشا للجلد بينماالايفدرين هيدروكلورايد أو فدرين الحر غير ضار innocuous للجلد يملك الفينول قابلية التوزع في طبقات الدسم التي تحمي الجلد وبسبب هذه الخاصة فقد سمي هذا الحمض الضعيف جدا بحمض كاربوسيل Carboric Acid ولذلك تكون المعادلة النسبة المؤية للتشرد

$$\%\ HA\ \text{Ionization} = \frac{100}{1 + 10^{(pKa - pH)}} \qquad \%\ BH\ \text{Ionization} = \frac{100}{1 + 10^{(pH - pKa)}}$$

٤-٣ التطبيقات العملية للفاعلية البيولوجية للدواء

لمعرفةالفاعلية البيولوجية للايفدرين يجب حساب نسبة الايفدرين الى الايفدرين هيدروكلورايد (Pka = 9.6) في الأمعاء حيث PH = 8.0

نعوض القيم في المعادلة التالية:

$$pH = PKa + Log.\ \frac{(\text{Conj.Bas})}{(\text{Acid})} \longrightarrow pH = PKa + Log.\ \frac{(\text{Ephedrine})}{(\text{Ephedrine HCl})}$$

$$8.0 = 9.6 + Log.\ \frac{(\text{Ephedrine})}{(\text{Ephedrine HCl})} \longrightarrow -1.6 = Log.\ \frac{(\text{Ephedrine})}{(\text{Ephedrine HCl})}$$

نبحث عن

الرقم لوغاريتمية 1.6- وهو 0.025 فهذا يعني ان ٢٥جزء من الايفدرين مقابل ١٠٠٠ جزء فدرين HCl

في الأمعاء حيث PH= 8 ، ولحساب النسبة المئوية للتشرد في الشروط السابقة نطبق مايلي :

$$\%BH\ Ionization = \frac{100}{1 + 10^{(pH - pKa)}} \longrightarrow \%\ BH\ \ Ionization = \frac{100}{1 + 10^{(8.0 - 9.6)}} = 97.6\ \%$$

أن ٢,٤ % فقط من الايفدرين يتواجد بشكل غير متشرد كأساس قرين

في المقابل لواستخدمنا مركب حمضي مثل الاندوميتاسين pKa = 4.5 في الامعاء pH = 8 ومعرفة النسبة المئوية للتشرد نطبق مايلي :

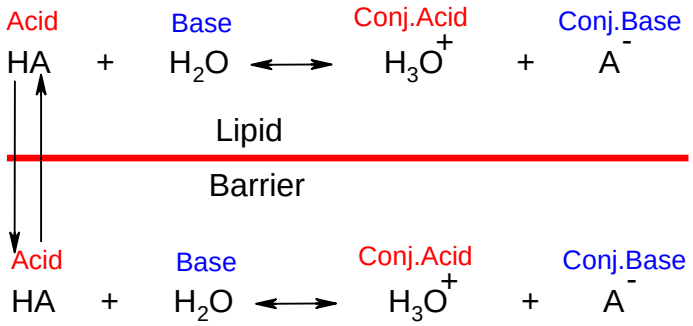
$$\%\ HA\ \ Ionization = \frac{100}{1 + 10^{(pKa - pH)}} \longrightarrow \%\ HA\ \ Ionization = \frac{100}{1 + 10^{(4.6 - 8)}} = 99.97\ \%$$

٥-٣ تأثير الحرائك الدوائية على pKa

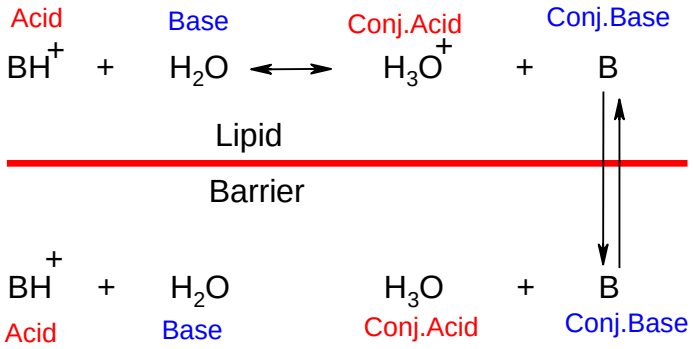
هناك تأثير واضح لقيم الـ PKa على الحرائك الدوائية وتوزعه .حيث يتم نقل الدواء بواسطة الدم الحاوي على نسبة كبيرة من الماء حيث تميل الأدوية ذات الشكل المتشرد إلى التوزع بشكل أسرع من تلك غير المتشردة مع بعض الاستثناءات.

يجب أن يترك الدواء الوسط القطبي من البلازما plasma ليصل إلى مكان التأثير.

بشكل عام تمر الأدوية خلال الأغشية الا قطبية Nonpolar لجدران الاوعية الشعرية ,الأغشية الخلوية و الحاجز الدماغي الدموي بالشكل غير المتشرد بالنسبة للحموضHA فان الحمض يعبر مباشرة هذه الأغشية حسب الآلية التالية :



بيما العكس بالنسبة للحموض+BH يمر الأساس القرين (الأمين الحر) غير المتشرد بشكل سريع خلال الأغشية الا قطبية Nonpolar.



يمر الدواء بداية في الوسط الحمضي للمعدة حيث تتراوح ال PH بين ٢ ، ٦ حسب وجود الطعام تميل الحموض من نوع HA التي لها (pka 4 -5) إلى الشكل غير المتشرد ويتم امتصاصها جزئيا غبر الغشاء المخاطي للمعدة السبب الرئيسي يكون معظم الأدوية الحمضية تمتص من الأمعاءاكثر من المعدة هوكون الزغابات microvilli في الغشاء المخاطي للأمعاء .تؤمن سطح امتصاص كبير جدا بالنسبة إلى الغشاء المخاطي للمعدة . على العكس فان الأمنيات (PKa 10 – 9) تصبح حموضا قرينةمن نوع +BH في حموضة المعدة ولا يتم امتصاصها عادت حتى تصل إلىالأمعاء ذات القلوية الخفيفة pH = 8 وحتى هنا فان الجزء الدوائي الحاوي على الأمين سيكون في شكله الأساس القرين غير القطبي . نذكر لأنه عندما يمر الشكل غير القطبي من الحمضHA أو الأساس B (الأساس القرين للحمض+BH) خلال الحاجز الدسم (الغشاء الدسم) ، فان نسبة الأساس القرين إلى الحمض (نسبة التشرد) تبقىكما هي. هذه النسبة تعتمد على PKa ثابتة وPH الوسط مثلا. في الدوران الجهازي تكون PH البلاسما 7.4 وهي أحد العوامل التي تحدد فيها إذا الدواء يميل إلى البقاء في المحيط المائي للدم أو سيتوزع عبر الأغشية الدسمة لنسيج الكبد حيث يتم استقلابة أو إلىالكليتين حيث يتم إطراحه أوخزنه نسيجيا أويذهب الى المستقبل النسيجي . من المفيد حساب نسبة أساس قرين / حمض باستعمال معادلة هندرسن – هازلباخ أو نسبة التشرد للافدرين Pka = 9.6 و الاندوقياسين Pka 4.5 في PH = 3.5 (المعدة) و PH =8 (الأمعاء).

من الطبيعي أن تؤثر نسبة الارتباط بالبروتينات بشكل كبير على إمكانية التنبؤ بالتوزع الحيوي الذي يعتمد فقط على قيمة الـPKa

٤- التنبؤ بالفعالية الفارماكولوجية لدواء معين

٤-١ الطرق الاحصائية Methode Statistical

إن هدف الكيميائيين الدوائيين هو التحديد الكمي لتأثير التغيرات في بنية الدواء على الاستجابة الفارماكولوجية هناك ثلاث أهداف في تصميم الدواء :

- التنبؤ بالفعالية الحيوية في المركبات غير المفحوصة Untested
- تحديد المتطلبات البنيوية لتحقيق تلاؤم بين جزيئه الدواء و المستقبل
- تصميم مجموعة اختبارات لمجموعة مركبات لزيادة كمية المعلومات المتعلقة لعلاقة البنية بالفعالية من أقل عدد من المركبات المفحوصة ،هذا الجانب من الكيمياء الدوائية يشار إليه بالعلاقة الكمية للبنية بالفاعلية QSAR

إن هدف دراسات العلاقة الكمية للبنية بالفاعليةQSAR كان أولا مقترحا حوالي 1865 إلى 1870 من قبل Crum-Broun وFraser الذي أظهر أن التحويل التدريجي في البنية الجزيئة لمجموعة من السموم أظهر بعض الاختلافات المهمة في تأثيرها وافترضوا أن التأثير الفيزيولوجي للجزئي ϕ هو تابع للتكوين الكيميائي C وهذا يعبر عنه بالمعادلة

$$\phi = f(C)$$

تنص المعادلة السابقة على أن التغير المحدد في البنية الكيميائية ينتج عنه تغير متوقع في التأثير الفيزيولوجي وجد أن الاستجابة الحيوية يمكن التنبؤ بها من خلال الصفات الكيميائية والفيزيائية مثل ضغط البخار, الانحلال بالماء, المتحولات الإلكترونية, الوصف الفراغي Stteric descriptors معامل التوزع Partion Coefficient .

يعد معامل التوزع حاليا المقياس الكيميائي الفيزيائي السليم الوحيد للدراسات QSAR

(معادلة خطية) $LogB_R$ = a (خواص فيزيائية و الكيميائية) +c

حيثBR = استجابة دوائية محددة يعبر عنها بالميللي مول ثابتة التثبيط K_i inhibitory الجرعة الفعالة في 50% من الأشخاص (ED_{50}) ، الجرعة الميتة في 50% من الأشخاص (LD_{50}) أو التركيز الأدنى المثبط (MIC) من الشائع التعبير عن الاستجابة الحيوية بـ $1/B_R$ أو 1/C.

a = معامل التقهقر أو انحدار الخط المستقيم .

c = Intercept مصطلح يعترض على محور y (عندما تساوي الصفات الكيميائية الفيزيائية صفرا) .

من الضروري معرفة كيفية تفسير المظاهر الفارماكولوجية المحددة ED_{50} مثل وهي كمية الدواء اللازمة لاعطاء الاستجابة الدوائية المحددة

لنفرض أن ED_{50} لدواء ما هي ١ ميللي مول وللدواء B هي ٢ ميللي مول. هذا يعني أن الدواء A أقوى بمرتين من الدواء. B أي كلماكانت MIC , ED50 , LD50 , ED90أصغر كلما زادت كمية المادة المفحوصة تستعمل القيمة اللوغاريتمية للمتغير التابع (التركيز اللازم لاعطاء استجابة حيوية محددة).لجعل المعلومات خطية وكما سيظهر لاحقا فانQSAR ليست دائما خطية .

لماذا يعبر عادة عن الاستجابة الحيوية بمتبادل Reciprocal ?

أحيانا يمكن استنباط أكثر من علاقة حيوية Valid أن التعبير عادة عن الفعالية الاستجابة الحيوية بمتبادل Reciprocal ينتج عنه

انحدار إيجابي .تبين الأمثلة عن بعض المركبات حيث الاستجابة الحيويةBR (LD100) أي الجرعة المميتة لـ 100%من الأشخاص .

يلاحظ أن أكثر المركبات هو كلوربرومازين حيث BR (LD100) هي 000006 ميللي مول وأقلها فعالية هو الايتانول حيث

BR = 0.087 أي يحتاج الايتانول إلى 13.800 ضعف من ميللي مول لقتل 100% من الأشخاص لتجربة في هذه المعايرة.

ذا أردنا رسم BR مقابل معامل التوزع PC حسب الخط البياني التالي نلاحظ بتبعثر scatter النقاط عند محاولة Attempt رسم خط مستقيم حيث نلاحظ أن المركبين ١و١١ على مسافة بعيدة من المركبات التسعة الأخرى . بالإضافة إلى اختلاف الفعالية بـ 13800 مرة .

أيضا : خط التقهقر الذي معادلته **B_R =– 0.0000 PC+ 0.0117**

حدود بلا معنى إحصائيا الانحدار Slope صفر مما يعني أنه معامل التوزع ليس له تأثير على الفعالية الحيوية ومن الجدول التالي

يتضح أيضا كلما كانت نسبة أوكتانول / ماء (معامل التوزع) مرتفعة كلما كان المركب ساما.

معامل الارتباط $r^2 = 0.05$ ما يعني أنه ليست هناك علاقة إحصائية واضحة بين الفعالية ومعامل التوزع لذا فيما إذا كان بالإمكان رسم العلاقة الخطية باستخدام لوغاريتم الفاعلية الحيوية ومعامل التوزع . نلاحظ انه باستخدام التعابير اللوغاريتمية فان الفرق بين LD_{100} للكلور برومازين - = $Log B_R$ 5.2والايثاتول -1.06= $LogB_R$ هو 4.14 وحدات لوغاريتمية وبشكل مشابه فان معامل التوزع للكلور روبرمازين والايثاتول هو4.53 وحدة لوغاريتمية . عند رسم لوغاريتمBR مقابل لوغاريتم PC نلاحظ علاقة عكسية بين الخواص الفيزيوكيميائية والاستجابة الحيوية وتكون معادلة التقهقر ممتازة حيث معامل الارتباط 0.9191 .

$$\mathbf{LogB_R = - 1.1517\ Log\ PC- 1.4888}$$

لا توجد ميزة إحصائية لاستعمال لمقلوب reciprocal الوغاريتم مع الاستجابة الحيوية إن العلاقة الإيجابية مستقيمة مع ملاحظة ان الفعالية الحيوية تزداد زيادة معامل التوزع (أو المتثابيتات الفيزيوكيميائية الأخرى)

في تفسير خط بياني والجدول التالي يتضح أن الفعالية الحيوية تزداد على نقص كمية المركب اللازمة للحصول على الاستجابة حيوية محددة . كما شرحنا سابقا يمر الدواء خلال مراحل توزع :

- ☜ يترك السوائل المائية خارج الخلوية .
- ☜ يمر خلال الأغشية الدسمة
- ☜ يدخل أوساط مائية أخرى مثل الوصول للمستقبل

بالمفهوم السابق نخضع الدواء لنفس ظاهرة التوزع التي يشاهدها في أي مادة كيميائية توضع في قمع فصل يحوي الماء أو أي محل لا قطبي مثل الهيكزان , الكلوروفورم أو الايتر الفرق بين قمع الفصل وما يحدث حقيقة في الجسم هو أن التوزع في القمع سوف يصل إلى توازن حيث معدل المادة التي تترك المحلول المائي وتدخل المحلول العضوي يساوي معدل المادة التي تترك الطور العضوي وتدخل المحلول المائي وهذا مالا يحدث في العضوية الحية. نلاحظ التغيرات الدنياميكية التي تحدث للدواء مثل الاستقلاب والارتباط بألبومين البلاسماء، الاطراح الارتباط بالمستقبل محيط الدوائي ليس ثابتا. بعد التطبيق يدفع الدواء خلال الأغشية بسبب تركيزه العالي في السوائل خارج الخلية نسبة إلى التركيز داخل الخلايا وفي محاولة للوصول إلى التوازن سيكون ا نسياب الدواء من الدوران الجهازي.خلال الأغشية إلى المستقبلات عندما يستقلب الدواء ويطرح من الجسم يتم إعادة سحبه عبر الأغشية ويتناقص تركيز الدواء عند المستقبلات نظرا لأن عملية انتقال الدواء عبر الأغشية في معظم الأحيان هي عملية توزع فان معامل التوزع أصبح أكثر خاصة فيزيوكيميائية أهميةالسؤال الذي يجب طرحه هنا نظام المحل غير القطبي وغير القابل للامتزاج الذي يحاكي الحاجز الغشائي/ ماء /دسم الموجود في الجسم ؟

من الواضح الآن إن نظام أوكتانول / ماء هو نموذج ممتاز لتوزع الدواء في الجهاز الحيوي من الممكن أن يناقش المرء أن اكتشاف أوكتانول.- N معقولة لمحاولات تحديد عامل التوزع المبكرة كان صدفة . يجب فهم الطبيعة الكيميائية للأغشية الدسمة هذه الأغشية ليس دسمة لا مائية للغاية أو ذات طبيعة زيتية .يمكن اعتبارها كتقدير أولي طبقتان من الدسم تحتوي على رأس قطبي وذيل كبير كارة للماء تعد الفوسفوغليسدات المكون الأساس لطبقة الدسم الثنائية من المجموعات الأخرى ثنائية الوظيفة الدسمة سفينغوميلين sphingomyelinsغالاكتوسيربروسيد galactocerebrosides, البلاسموجين plasmalogensيتكون الجزء الكارة للماء بشكل كبير من حموض دسمة غير مشبعة معظمها تحوي رباط مضاعف مقرون لان بالإضافة لذلك هناك كميات لا بأس بهامن الستيرات الكولسترول , البر وتينات , السكاريدات المتعددة المخاطية المشحونة في الأغشية الدسمة النتيجة النهائية هي أن هذه الأغشية ذات بنية منظمة تشكل قنوات لنقل جزيئات مهمة مثل المستقلبات الهرمونات من الحموض الأمنية, الغلوكوز الحموض الدسمة داخل الخلية والتخلص من نواتج الفضلات ومنتجات العمليات الخمائرية خارج الخلية تعد الأغشية الخلوية ديناميكية حيث تتشكل أو تختفي هذه القنوات حسب حاجة الجسم بالإضافة لذلك فان الأغشية على سطح الخلايا.النيكلوتيدية لها علاقات مستضدة نوعية معقد توافق النسج بحيث إن النظام المناعي يراقب حالة الخلية .هناك مستقبلات على سطح الخلية حيث ترتبط الهرمونات مثل الايينفرين بحيث تحدث سلسلة من المتحولات الحيوية الكيميائية داخل الخلية تستعمل بعض هذه المستقبلات من الفيروسات لكسب بوابات للدخول للخلية حيث ينتج الفيروس داخل الخلية عند تطور التقنيات يسمح الاستنساخ الوراثي بعزل المواد الدوائية المسؤولة عن تشكل وتنظيم بنية سطح الخلية حيث غابت صورة الغشاء الدسم السلبي لتحل محلها بنية معقدة جدا منظمة بشكل دقيق .فعالة ديناميكية .

٢-٤ معامل التوزع Partion Coefficient

سنورد فيما يلي شرحا مختصر لكيفية التشابه بين نظام التوزع n- أوكتانول / ماء , نظام الأغشية الدسمة / ماء في الجسم.

إن n- أوكتانول ليس محلا لا قطبا إلى الدرجة التي قد يتوقعها المرء حيث يحوي الأوكتانول المشبع الماء 2.3 M ماء لان جريئة الماء الصغيرة تشكل ما يشبة العنقود حول جزء هيدروكسي في أوكتانول .

أما الماء المشبع با أوكتانول فتحوي كمية قليلة من الطور العضوي بسبب كبر سلسلة الـ ٨ – كربون الكارهة للماء في الاوكتانول.وجود الماء في طورn- أوكتانول يقربه من الخواص القطبية لا طبقة الدسمة المضاعفة بينما نقص الأوكتانول في الماء يقلدا أو يحاكي المكونات المائية الفيزيولوجية . على العكس فان نظام التوزع مثل هكسان / ماء أو كلوروفورم / ماء يحوي قليلا من الماء في الطور العضوي بحيث أنها نماذج ضعيفة لتمثل نظام طبقة الدسم المضاعفة/ الماء الموجدة في الجسم بنفس الوقت تذكر أن نظام n - أوكتانول / ماء هو فقط تقريب للبيئة الموجودة على سطح العامل بين الغشاء الخلوي والسوائل خارج/ داخل الخلية.

الطريقة الأساسية للحصول على معامل التوزع بحضن كمية موزونة من المادة الكيميائية في قارورة يحوي كمية مقاسه من الأوكتانول المشبع بالماء والماء المشبع بالأوكتانول يوقى الطور المائي عدة مرات بدارئة فوسفاتية PH = 7.4 ليعكس البيئة الحيوية الطبيعية . وهذا يصحح النسبة أساس قرين / حمض الموجودة في العضوية الحية تحدد الكمية من المادة الكيميائية في واحد أو اثنين من الأطوار بطريقة تحليلية مناسبة من المعادلة:

$$P = \frac{(Chemical)_{oct.}}{(Chemical)_{aq.}}$$

تم تحديد معامل التوزع في أوكتانول/ ماء لألا ف المركبات بما فيها الأدوية الكيماويات الزراعية وسائط حيوية , مستقلبات مواد كيمائية شائعة. أيضا ثم تحديد هذا المعامل في أنظمة محلات عضوية / ماء وأخرى مثل الايتر , كلوروفورم والهكزان أيضا ثم تحديد معادلات تربط بين معامل التوزع لنظام محل عضوي / ماء ومعامل التوزع في نظام محل عضوي أخر / ماء إن تحديد معامل التوزع عملية مملة ومستهلكة للوقت..

بعض الكيماويات غير ثابتة أو تندرك خلال عملية الخض السابقة والتي قد تستغرق عدة ساعات ولا يمكن الحصول عليها بنقاوة كافية من أجل التحديد الدقيق هذا قاد إلى محاولات لتقريب معامل التوزع للمركبات المتشابة الشائعة لهذا يمكن استعمال الـ TLC أوHPLC

في كلتا الحالتين يكون الطور الثابت لا قطبي إما بروابط ثابتة (عادة اوكتاديسيل سيلان) أو بالتغليف بأوكتانول , زيوت معدنية.

يحتوي الطور المتحرك على محل عضوي ممتزج مع الماء كي يحمل كمية كافية من المادة التي يتم تحديد معامل توزعها في المحلول .

,يتم في بعض الأحيان حساب معامل التوزع من معلومات الاحتباس بالتحليل الراجع باستخدام بالمعادلة :

$$Log.\ P = a\ (Log.\ retention) + c \qquad (1)$$

a : حيث معامل التقهقر أو انحدار الخط المستقيم

c : مصطلح على محور Y عندما تكون X =0 وقد سبق ذكرهما معا, يتحدد من المعادلة السابقة منحيان على الأقل : a وc من المعادلة

$$Log.\ BR = a\ (Log.\ phgsical\ chemicalpropertier) + c$$

يحدد معامل التوزع لمجموعة من المواد المتشابهة جدا بشكل أولي من طريقة الخض فيالقارورة ثم يؤخذ من الاحتباس لنفس المجموعة في نظام الكر وما توغرا فيا الذي سيستخدم لمجموعة جديدة من المركبات .

فؤخذ قيم a و c من المعادلة(1) باستخدام منحني تقهقر خطي عياري

التعيين الثاني للنموذج الكروماتوغرافي هو أن التقريب الكروماتوغرافي لمعامل التوزع يستعمل فقط عند تحديد.زمن الاحتباس لمركبات كيميائية من نفس الزمرة ولها متبادلات متشابهة وبسبب هذه التحديدات يستعمل الشخص الذي يعمل في الكيمياء الدوائية

معلومات الاحتباس مباشرة في التنبؤ بالاستجابة الحيوية :

$$Log.\ BR = a\ (Log.\ retention) + c$$

إن زمن الاحتباس المادة كيميائية في نظام كروماتوغرفيا هو نتيجة مجموع خواص التوزع الفراغ Stelic الالكترونية للمادة

نظرا لكون الخواص الفيزيائية الكيميائية السابقة متغيرات ذات أهمية في تحديد الاستجابة الحيوية للدواء فقد تم استخلاص معامل ارتباط ممتاز بين متثاتبات الاحتباس في الكروماتوغرافيا والاستجابة الحيوية فالمعادلة السابقة تفيد في التنبؤ بالاستجابة الحيوية.لكنها ليست مطلقة وهذا يتضح من نماذج المعادلات :

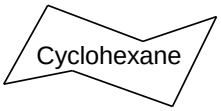
$$Log\ 1/BR = a\ (log\ P) + c$$
$$Log\ 1/BR = a\ (log\ P) - b\ (log\ P)^2 + c$$
$$Log\ 1/BR = a\ (logP) - b\ (log\ \beta b + 1) + c$$

لأن الصفات الدقيقة الفيزيوكيميائية متحدة في مصطلح زمن الاحتباس في الكروماتوغرافيا أي انه من غير الممكن تحديد أهمية ألفه الدسم التأثيرات الكهربية أو الفراغية على الاستجابة الحيوية عند استخدام المعادلة

$$Log.\ BR = a\ (Log.\ retention) + c$$

تم التركيز حديثا على حساب معامل التوزع على أساس محتوى الجزئي من الذرات حيث أن كل نموذج ذري يفترض أن يساهم بشكل ثابت في معامل التوزع ولأن الافتراض السابق سرعان ما يتحطم فقد استعملت عدة عوامل تصحيح مثال سيكلوهكزان

Log P = 6 (carbon atoms)+12 (hydrogen atoms)+(n-1)bonds +double bond correction

C = 0.2 H = 0.23 

n-1 = 6-1 = 5

Log P = 6 (0.2)+12 (0.23)+ 5 (-0.09) +(-0.55) =2.96

من أجل المقارنة فان معامل التوزع المشاهد لـ (أوكتانول / ماء) معبرا عنه باللوغاريتم هو 2.86 تصبح الحسابات السابقة معقدة بسبب عامل التصحيح ولذلك يجب أجراؤها من خلال برامج الكمبيوتر تحلل البنية وتحدد البني التي تحتاج لعامل تصحيح . تعتمد صحة طرق الحساب على التحديد التجريبي الأولي لمعامل التوزع للمواد الكيميائية التي تبدي خواص كيميائية متشابهة , إن قيمة معامل التصحيح للذرات المجموعات الروابط مشتقة من عوامل التوزع المجددة تجريبيا تتواجد عدة برمجيات تجارية لتصميم الدواء تحتوي على نموذجmodules تقدر معامل التوزع للمادة الكيميائية بعضهم يستعمل الطريقة التي سبق ذكرها في الحساب بعضهم يستعمل متحولات كيميائية كمية في كل الحالات يستعمل يجب أن يكتب اللوغارتيم لمجموعة من المركبات كيميائية متنوعة التي تم تحديد معامل التوزع لها مسبقا بطريقة الخض في القارورة Flask هناك طرق أبسط لتقدير المحبة للدسم تعطي نتائج تصحيح منطقية تعتمد على تأثير إضافي على معامل التوزع عند تغير مجموعة متبادلات على نفس الجزئي . تم خلال السنوات الماضية تطوير جدول يحتوي بشكل شبه شامل على مساهمة π لمجموعة واسعة من المتبادلات على معامل التوزع هذه الطريقة تتوضح من خلال مثال كلورالبنزين . إن Log P للبنزن2.13 وLogP لكلور البنزين2.84 ويمكن الحصول على قيمة π لمتبادل الكلور من خلال طرح قيم Log P للبنزن وكلور البنزين

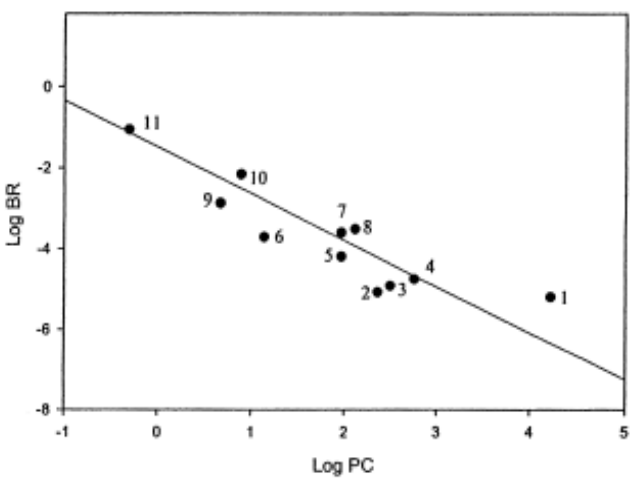
$$\pi Cl = \log P_{\text{chlorobenzene}} - \log P_{\text{benzene}} = 2.84 - 2.13 = 0.71$$

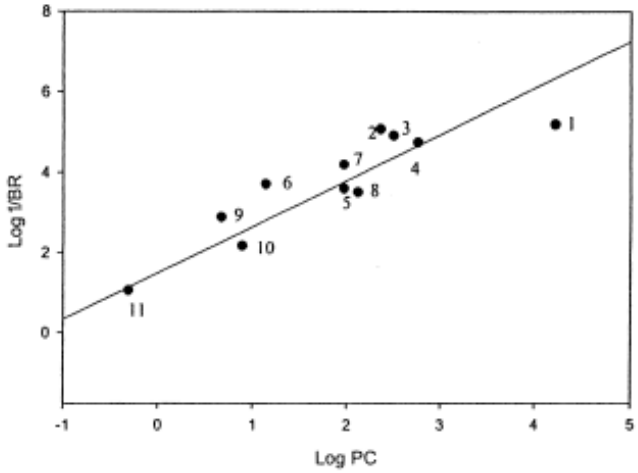
رغم أن طريقة المتبادلات π محدودة لاسيما عندما يكون هناك طنين واضح و تأثير استدلالي ناتج عن وجود متبادلات متعددة فإن جيدة لسلسة مركبات لها نموذج متبادلات متشابه .

٣-٤ متثابتات فيزيوكيميائية أخرى

هناك سلسة ثوابت تقيس المساهمةContribution للمتبادلات الفيزيوكيميائية الإجمالية للجزئي وهي تتضمن متثابتات كلا من الثوابت التالية : ثابتة هاميت Hammett **(Φ)**, ثابتة تافت ستريك Taft stric **(Es)** , ثوابت فرلوب Verloop متعددة الابعاد الفراغية**(B_5 , B_1, L)** وثابتة الانكسار المولي molar refractivity **(MR)** . حيث أصبح الأخير (MR) المتحول الفيزيوكيميائي الثاني في الأهمية المستعمل تقليديا لتحديد نموذجmodeling العلاقة الكمية للبنية بالفاعليةQSAR مصطلح معقد يعتمد على قرينة انكسار الجزئي الوزن الكثافة ويمكن اعتباره قياسا للصفات الكهربية للجزئي . من أحد أسباب شيوعه هو سهولة حسابه من جداول ,.باستعمال عدد أقل من عوامل التصحيح للذرات إن اختيار المتبادلات من مجموعة كيميائية محددة لا يختبر بالضرورة على التأثير متغير ما على الفعالية الحيوية حيث أنه في الجدول التالي :

Compound	Log 1/BR	1/BR	BR	BR × 1000	Log BR	Log PC	PC × 0.01
1. Chlorpromazine	5.20	158489.32	0.000006	0.006310	−5.2000	4.22	165.95869
2. Propoxyphene	5.08	120226.44	0.000008	0.008318	−5.0800	2.36	2.2908677
3. Amitriptyline	4.92	83176.38	0.000012	0.012023	−4.9200	2.50	3.1622777
4. Dothiepin	4.75	56234.13	0.000018	0.017783	−4.7500	2.76	5.7543994
5. Secobarbital	4.19	15488.17	0.000065	0.064565	−4.1900	1.97	0.9332543
6. Phenobarbital	3.71	5128.61	0.000195	0.194984	−3.7100	1.14	0.1380384
7. Chloroform	3.60	3981.07	0.000251	0.251189	−3.6000	1.97	0.9332543
8. Chlormethiazole	3.51	3235.94	0.000309	0.309030	−3.5100	2.12	1.3182567
9. Paraldehyde	2.88	758.58	0.001318	1.318257	−2.8800	0.67	0.0467735
10. Ether	2.17	147.91	0.006761	6.760830	−2.1700	0.89	0.0776247
11. Ethanol	1.06	11.48	0.087096	87.096359	−1.0600	−0.31	0.0048978





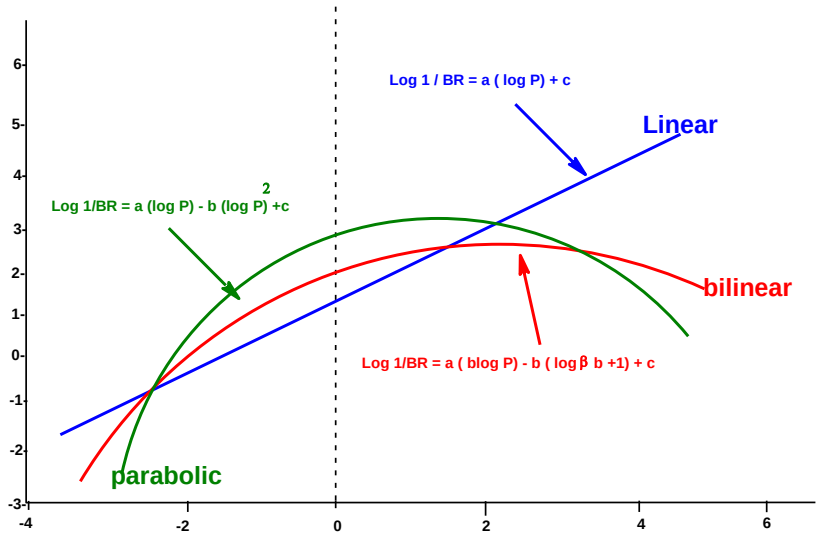
نلاحظ وجود فرق حوالي الضعف في قيمة ϕ_{meta} و ϕ_{para} للمتبادلات الأليفائية, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH_3CH_2CH_3$ وهناك فرق أيضا لميتوكسي $-OCH_3$ - أمينورفلور و هيدروكسي فينول . هناك فر وقات رقمية ضئيلة في قيم ϕ_{meta} و ϕ_{para} للمجموعة الأليفاتية وللهالوجينات الأربعة ليس من المستغرب أن نلجأ للجدول للحصول على متثابتات مفقودة مثل قيم Es للأستيل و N –أسيل أيضا يستعمل الكيميائي الدوائي معلومات الجداول الشاملة لتقليص عدد المتبادلات المطلوبة لإيجاد فيما إذا كانت الاستجابة الحيوية حساسة للتأثيرات الكهربائية - الفراغية - التوزعية ويتم ذلك باختيار متبادلات في مجالات رقمية لمختلف المتحولات . من الممكن اعتمادا على الاستجابة الحيوية التي تم الحصول عليها من اختيار مركبات جديدة تحديد التوزع , الانكسار المولي , السحب الإلكتروني / الصفات المانحة للإلكترون وهي محددات هامة للاستجابة الحيوية المرغوبة.

٤-٤ نماذج العلاقة الكمية للبنية بالفاعلية Models QSAR

حاليا توجد ثلاث نماذج أو معادلات التحليلQSAR باستعمال المتحولات الفيزيوكيميائية في المعادلات التالية :

$$\text{Log } 1/BR = a (\log P) + c$$
$$\text{Log } 1/BR = a (\log P) - b (\log P)^2 + c$$
$$\text{Log } 1/BR = a (\log P) - b (\log \beta + 1) + c$$

يتضح من المخطط التالي الذي يربط بين ثابتة التوزع والفاعلية البيولوجية وصولا إلى إيجاد العلاقة الكمية للبنية بالفاعلية QSAR



أن القيمة المثالية لـ Log P حيث النشاط الحيوي الأعظمي تكون قبل الانخفاض في الفعالية . أحد التفاسير لهذه الظاهرة هو إن الأدوية المحبة للماء يمثل للبقاء في الطور المائي حيث بينما تفضل الأدوية المحبة للدسم البقاء غي طبقة الدسمة المضاعفة وفي كلتا الحالتين تبقى كمية قليلة من الدواء لتنتقل إلى

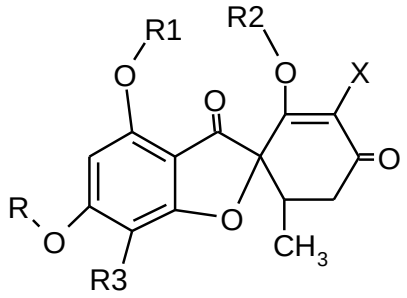
المستقبل مما ينتج عنه نقص في التركيز الفعلي ل الدواء المرتبط – مستقبل أي ينزاح التوازن في التفاعل التالي إلى اليسار. هناك مجموعة من الأدوية لها Log pقرب أعلى نقطة في المخروط (القطع المكافئ) في الخط البياني حيث إن التوازن المحب للدسم – المحب للماء سيسمح لها بالنفوذ داخل الحواجز المائية والدسمة للوصول إلى المستقبل إن المعادلة التي تستخدم حاليا في QSAR هي :

$$\text{Log } 1/BR = a\,(\log P) - b\,(\log \beta b + 1) + c$$

تتألف من خطين مستقيمين صاعد ونازل . يربط β بين الخطين . هناك عدة تفاسير للمصطلح β أحد التفاسير يعتمد على النسبة الثابتة معدل الانتشار خارج طبقة الأوكتانول إلى الوسط المائي وهي مختلفة عن معدل الانتشار خارج الطبقة المائية إلى طبقة الأوكتانول أي بعبارة أخرى إن معدل الانتشار من السوائل خارج خلوية إلى الطبقة الدسمة المضاعفة يختلف عن معدل الانتشارمن خارج طبقة الدسمة المضاعفة إلى الوسط داخل الخلية . هناك تفسير أخر يعتمد على معرفة إن حرائك التوزع عبر طبقة الدسمة المضاعفة تختلف عن Kinatic حرائك الناتجة عن الارتباط بالمستقبل .يأخذ تفسير ثالث بعين الاعتبار الأحجام المختلفة للطبقات المائية والدسمة المضاعفة في العضوية الحية سنقدم فينا يلي ثلاثة أمثلة عن المعادلات QSAR المأخوذة من معلومات الكيمياء الدوائية .

المثال الأول

هو علاقة خطية والإثنان الاخرين هما قطع مكافئ وخط ثنائي عند دراسة مجموعة من مشابهات.الغريزوفولفين أظهرت علاقة خطية بين الاستجابة الحيوية وكل من الخاصة المحبة للدسمLipophilicity Log P والصفات الإلكترونية (σ) ثم اقتراح أن الفعالية المضادة للفطور تعتمد على النظام الاينونيenone الذي يسهل إضافة الغريزوفولفين إلى مجموعة محبة للنواة مثل SH - في أنزيم الفطور



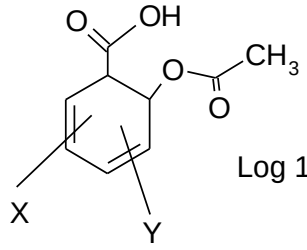
$$\text{Log } 1/BR = a\,(\log P) + c$$

$$\text{Log } 1/BR = 0.56\,(\log P) + (2.19)\,\sigma_x - 1.32$$

Griseofulvin : R = R_1 = R_2 = -OCH_3 , R_3=Cl , X = H

في نموذج المعادلة(الخط البياني) من نوع القطع المكافئ : مثال مجموعة متبادلات ساليسيلات أستيل المختبرة على الفعالية المضادة للالتهاب inflammationn توجد علاقة غير خطية بين الاستجابة الحيوية والخاصة المحبة للدسم Lipophilicity

وتأثيرات واضحة مع المتبادلات على الموقع الفراغي Steric (4)



$$\text{Log } 1/BR = a\,(\log P) - b\,(\log P)^2 + c$$

$$\text{Log } 1/ED50 = 1.03\,(\log P) - 0.20\,(\log P)^2 - 0.05\,L_{(4)} - 0.24\,B_{2(4)} + 2.29$$

Aspirine : X = Y = H

المتحولات المولية الفراغية Sterimol المستعملات في المعادلة هما L وهي طول المتبادل على المحور بين الذرة الأولى للمتبادل والمركب الأم و B 2 هي معامل العرض Width لم يكن لSteric effects تأثير إحصائي واضح على الموقع (3) معامل التوزع المثاليLog Po لمتبادلات الأسبرين في هذه المعايرة كان 2.6 , بالإضافة لنماذجQSAR المعتمدة على الاستجابة الحيوية تستعملQSAR لتحليل الفعالية الحراك الدوائية أحد الأمثلة هو المعادلة التي تشبه امتصاص البابيتوريات والتي تقود إلى نموذج معادلة ثنائي الخط bilinear ويحسب ثابتة معدل الانتشار

$$\text{Log } 1/BR = a\,(\log P) - b\,(\log \beta b + 1) + c$$

$$\text{Log } K_{Diff.} = 0.949\,(\log P) - 1.238\,(\log \beta b + 1) - 3.131$$

$$\text{Log } K_{Diff.} = \text{diffusion rate constat} \qquad \beta = -1.271 \qquad \text{Log } p = 1.79$$

من المناسب هنا أن نسأل هل آل تحديد لمعاملات التوزع وجمع المتثابتات الفيزيوكيميائية مفيد فقط عندما تكون هناك Valid QSAR الجواب قطعا لا?

من أهم تطبيقات QSAR هو التصميم العملي لاختيار مركبات جديدة لاصطناعها واختيارها .

لنفترض أن هناك مجموعة أو سلسلة جديدة من الجزيئات التي يتم اصطناعها بدءا من البنية التالية الهدف هي اختيار تأثير ١٦ متبادل على كل موقع على التصميم أن الاحتمال هو $١٦^{٣}$ أي ٤٠٩٦ إذا افترضنا أن التبادل على كل موقع يكون بمتبادل واحد وعندما يكون الهيدروجين متضخما في موقع لم يتم المتبادل فيه يصبح هو$١٧^{٣}$أي ٤٩١٣ تكمن المشكلة في اختيار أقل عدد من المتبادلات التي تمثل مجموعات مختلفة تنفي مجالا أو قيما مختلفة للـ Lyophilizationالتأثير الكهربي والـ bulk .

يتضمن النموذج الأولي مجموعة ميثيل و بر وبيل كنموذج عن المجموعة الأليفانية , F وCl من مجموعة الهالوجينات , N أستيل و الفينول كنماذج عن hydrophilicity أي مع الـ H_2 سيكون هناك $٧^{٣}$ أو ٣٤٣ نموذج للتجريب أي لا زال الرقم كبيرا لكن هناك أسس معينة للوصول للحد الأعظمي من المعلومات من أقل عدد من المركبات تتضمن :

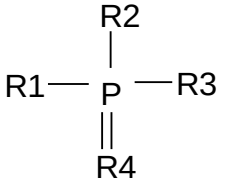
- كل متبادل يتواجد أكثر من مرة على كل موقع
- يجب أن يكون عدد المرات التي يظهر فيها المتبادل في موقع معين متساويا
- لا يظهر متبادلات بنسبة ثابتة
- عند مزج أكثر من متبادل يجب آلا يكون النسبة أكثر من مزيج أخر

بإتباع القواعد السابقة فان الاختيارات التمهيدية تكون على24 – 26 مركب يشير النموذج التقريبي إلى أنواع المتبادلات ومواقعها وكيف تؤثر على الخواص الكهربية ـ العامة ـ المحبه للدسم. وللتأكيد على أن النموذج Valid من الجيد اصطناع زوج من المركبات يتوقع أن تكون غير فعالة ويتم تكرير نموذج QSAR حتى يجد الباحث فكرة جيدة عن نماذج المتبادلات الهامة التي تعطي الفعالية المطلوبة وأيضا يتم اتباع نفس الخطوات السابقة لتقيم تأثير المتبادلات على التأثيرات السامة أو غير المرغوبة وعلى الخواص الحركية يتم اعتماد الأسس السابقة لاختيار مجموعة من المركبات لاختيارها باستعمال ما يسمىIdentity variables لا حاجة للمتثابتات الفيزيوكيميائية . تستخدم المعادلة التالية :

$$\text{Log } 1/BR = \sum (\text{substituent contribution}) + (\text{Contribution from the base molecule})$$

مثال ذلك هو مجموعة مثبطات الأستيل كولين استيراز والتي اختبرت حسب الأسس السابقة لتصميم مجموعة من قاتلات

الحشرات(المبيدات الحشري) النتيجة هي معادلة معقدة تعطي معامل التوزع لكل متبادل



R_1 =-CH_3, -C_2H_5 , -OC_2H_5 ,-OC_3H_7 , -$OC(CH_3)_2$

R_2 = -OCH_3 ,- OC_2H_5 , -OC_3H_7 , -OC $(CH_3)_2$, OC_4H_9

R_3 = -$O(C_6H_4)(_2\text{-}NO_2)$, -O $(C_6H_4)(_3\text{-}NO_2$, -$O(C_6H_4)$ $(_4\text{-}NO_2)$

R_4 = O , S

أظهرت النتائج مايلي :

إن مجموعة اتيل و ايتوكسي علىR1 و ايزوبركسيR2 و اوكسو على R 3 ثيو على R4

لها تأثير ضئيل على الفعالية الحيوية

على العكس فان ميثيل وايزوبروبيل على R1 وميتوكسي وبروبوكسي وبوتوكسي على R2 و ثلاث متبادلات من النيتروفينوكسي على R3 وثيو على R4 تؤثر بشكل واضح على الفاعلية الحيوية

إن لوغاريتم 1/ BR المتوقع للمركب حيث R1 ميثيل و R2 بروبوكسي و R3 ٤- نيتروفينوكسي و R4 ثيو

تحسب من المعادلة التي:

Log. BR = R1 + R2 + R3 + R4 + Base molecule

بالتعويض في المعادلة نحصل على الفاعلية الفارماكولوجية لكل مركب .

3D-QSAR يعتمد على اللوغاريتمmolecular modeling حيث يأخذ بعين الاعتبار البعد الفراغي داخل وعن الجزئي حيث كل نقطة لها توضع على محاورz, y, a

إجراءات الامتصاص التوزع الانطراح لجزيء الدواء من خلال جسم الإنسان

I. المقدمة:Introduction

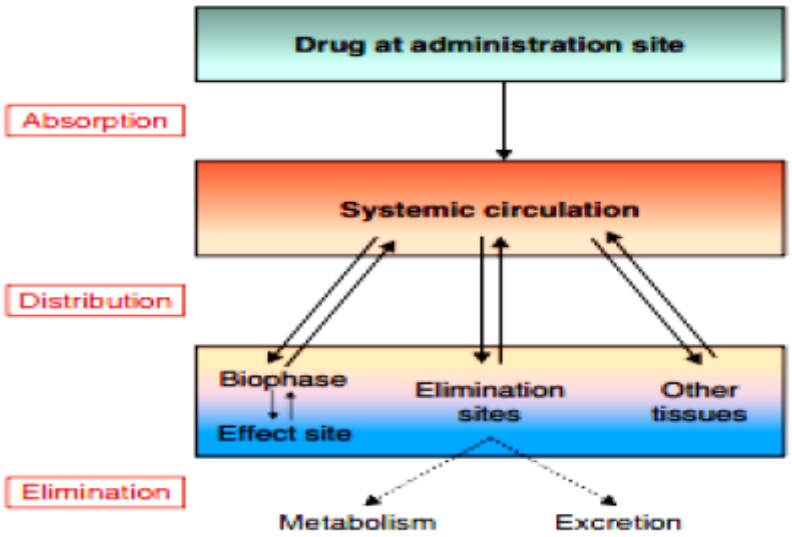
للوصول إلى التأثير المطلوب يجب أن يكون الدواء بالتركيز المناسب في السائل المحاط به في موقع التأثير الذي يدعى الطور الحيوي .

لكن نادراً ماتطبق الأدوية مباشرة في الطور الحيوي .

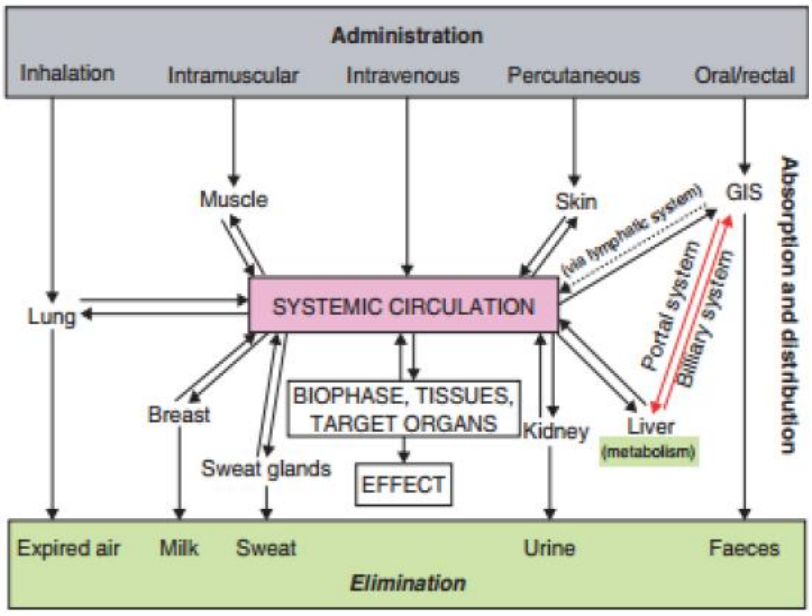
حيث في معظم الحالات يجب أن تنقل الأدوية من موقع الإعطاء إلى الطور الحيوي .

عادة هذا الانتقال يتضمن طورين : الامتصاص والتوزع ،خلال امتصاص الأدوية تمر من موقع الإعطاء (مثلاً: الجهاز الهضمي عندما يعطي الدواء فموياً) إلى جهاز الدوران وبالتالي : الدواء يتوزع حيوياً عبر بلازما الدم (الجزء السائل من الدم) إلى أجزاء مختلفة من العضوية ،متضمنة الأعضاء في الطور الحيوي من أجل الدواء المركز .

كل جزيء من الدواء يصل إلى الموقع الهدف يضيف التأثير الفيزيولوجي المراد منه من الدواء. ومع ذلك في كل الأوقات القسم من جزيئات الدواء في الجسم أيضاً يتوزع إلى الأعضاء والنسج بشكل ضياع غير قابل للانعكاس لجزيئات الدواء (اطراح الدواء) من خلال النقل الحيوي (التحول الكيميائي إلى شكل آخر) أو الاطراح هذه الأسباب تنقص من تركيز الدواء في الجسم .



(الشكل) يعرض بيان تخطيطي لإجراءات تتضمن الامتصاص التوزع الانطراح لجزيء الدواء خلال جسم الإنسان .



(الشكل) يعرض تفاصيل أكثر عن الطرق الرئيسية في امتصاص وتوزع واطراح الدواء

إن الحرائك الدوائية هي دراسة تراكيز الدواء في أجزاء مختلفة من العضوية.

II. الأدوية عبر الحاجز الحيوي Passage of drugs through biological barriers

خلال رحلة الدواء في الجسم يحتاج أن يعبر حواجز حيوية مختلفة – هذه الحواجز يمكن أن تكون مكونة من طبقة واحدة من الخلايا على سبيل المثال : البطانة المعوية

أو طبقات متعددة من الخلايا (كما في الجلد) أو غشاء الخلية نفسه (الوصول للمستقبلات الداخل خلوية)

الدواء يمكن أن يصل لطبقة الخلايا من خلال عبوره للخلايا أو من خلال فجوات بين الخلايا

سوف يناقش آلية عبور الدواء من خلال أغشية الخلايا بالإضافة إلى نقل الدواء الداخل خلوي.

III. نقل الدواء عبر الخلايا Transcellular drug transport

جزيء الدواء يجب أن يكون قادراً على اجتياز الغشاء الخلوي من أجل الوصول للخلية أو الهدف بداخلها.

إن الغشاء الخلوي الذي يدعى أيضاً الغشاء لبلازمي هو طبقة ثنائية الدسم مع الكربوهيدرات والبروتينات

بالرغم من أن الغشاء الخلوي متغير بشكل كبير في خصائص النفوذية اعتمادا على النسيج ،فإن الآلية الأساسية في مرور الدواء خلال الغشاء الخلوي هي النقل المنفعل- العمليات بتوسط الحوامل – النقل الحويصلي

١-النقل المنفعل Passive diffusion

هو انتشار الجزيئات تلقائيا من المناطق ذات التركيز المرتفع (مثل: خارج الخلية) إلى المناطق ذات التركيز المنخفض (مثل داخل الخلية) وهو الآلية الأساسية لمرور الأدوية عبر الأغشية . الأدوية المنحلة بالدسم تنفذ عبر غشاء الخلية الدسمة وتستطيع أن تمر عبر غشاء الخلية عبر النقل المنفعل من جانب آخر الجزيئات القطبية والمركبات المتشردة القسم الضئيل الدسم منها غير قادر أن يعبر غشاء الخلية أو يمكن أن يعبر بمعدل قليل لذلك الجزيئات الكبيرة كالبروتينات والأدوية المرتبطة بالبروتين لاتستطيع أن تعبر عبر الغشاء الخلوي الانتشار عبر الأغشية يتعلق بمدروج التركيز للدواء بشكل أكبر من غشاء الخلية ،حيث أن معدل الانتشار يعتمد على معامل التوزع دسم / ماء بالنسبة للدواء (P) ومدرج التركيز (C_{out}-C_{IN}) وخصائص الغشاء كغشاء المنطقة A والسماكة H ومعامل الانتشار D للدواء في الغشاء اعتمادا على معادلة Fick's low (معادلة ٣١,١)

$$\text{Rate of diffusion} = \frac{\text{DAP}(C_{out} - C_{in})}{h} \qquad (31.1)$$

العديد من الأدوية هي مركبات حمضية أو أساسية حيث يتشرد بعضها في الوسط المائي هذه الدرجة من التشرد تعتمد على ثابت الانحلال (pK_a) و (pH) المحلول. يتوافق ذلك مع معادلة هاندرسون هاسلياخ

$$\log \frac{\text{Ionized concentration}}{\text{Unionized concentration}} = \text{pH} - \text{p}K_\text{a} \qquad (31.2)$$

For basic drugs:

$$\log \frac{\text{Unionized concentration}}{\text{Ionized concentration}} = \text{pH} - \text{p}K_\text{a} \qquad (31.3)$$

الحموض الضعيفة جداً مع قيم pk_aعالية أعلى من ٧,٥ هي غير متأينة بشكل أساسي في قيم pH الفيزيولوجية
لذلك انتشار هذه الأدوية للغشاء الخلوي سريع ويعتمد على تغيرات pH داخل الجسم . بشرط الشكل غير المتأين من الدواء هو المنحل بالدسم من أجل الأدوية الحمضية مع قيم pk_a بين ٣,٠ و ٧,٥ الجزء غير المتأين من الدواء يتباين مع التغيرات التي يصادفها في العضوية من أجل هذه الأدوية pH في البيئة خارج الخلوية يجب تحديده بشكل أساسي من أجل الانتشار عبر الغشاء الخلوي
من أجل الأدوية الحمضية مع pk_a منخفض أقل من ٢,٥ الجزء غير المتأين من الدواء هو قليل pH الفيزيولوجية ونتيجة لذلك انتشاره قليل عبر الأغشية وبتحليل مشابه ينطبق ذلك من أجل الأسس في توازن الانتشار .تركيز الأجزاء غير المتشردة في كل من جانبي الحاجز الحيوي هو متساوي وذلك أذا كان pH في كل الجانبين للحاجز متساوي وبناء على ذلك : التركيز الكلي للجزيئات سوف يكون نفسه في كل جانبي الحاجز الحيوي . لذلك هناك اختلاف في الـ pH(مثال بين بلازما الدم (pH =7.4) ومحتوى المعدة (pH =1-3) وبالتالي التركيز للجزيئات المتشردة في توازن ولذلك التركيز للجزيئات المتشردة في توازن ولذلك التركيز الكلي سوف يكون عالي جداً في جانب واحد من الحاجز أكثر من الآخر , هذه الظاهرة تدعى (الحصر الأيوني)

٢-العمليات بتوسط الحوامل Carrier-mediated processes

تعمل العديد من الأغشية الخلوية بآلية النقل الخاص الذي ينظم دخول وخروج الجزيئات الهامة والأدوية . حيث تتضمن بعض أنظمة النقل حمل الجزيئات بواسطة الارتباط بواحدة أو أكثر من الجزيئات ومن ثم تحريرها إلى الجانب الآخر من الغشاء .
هذا النظام ممكن أن يؤثر بشكل منفعل (بدون أي طاقة) وعلى امتداد مدروج التركيز ويدعى بـ الانتشار الميسر ،ومع ذلك يلعب الانتشار الميسر دورا صغيرا في نقل الدواء .
على سبيل المثال نقل فيتامين B_2عبر غشاء الجهاز الهضمي (GI) وإلا بدلاً من ذلك سوف يستهلك الجهاز الهضمي طاقة يحصل عليها من الجزيئات الغنية بالطاقة (ATP) (ادينوزين ثلاثي الفوسفات) متطلباً ضخ الجزيئات مقابل مدروج التركيز حيث تدعى هذه الآلية (النقل الفعال) وفي الدواء ذو التركيز العالي تشبع المواقع الحاملة ومعدل النقل لن يزداد مع التركيز وعلاوة على ذلك , التثبيط التنافسي للنقل ممكن أن يحصل إذا تواجدت ركازة أخرى في الموقع.
حديثاً, العديد من النواقل أصبحت واضحة للأعضاء المختلفة والنسج في الجسم وذلك من أجل تحديد الامتصاص والتوزع والاطراح للمركبات التي هي عبارة عن ركازات للنواقل . بالرغم من توسط النواقل بضبط المركبات إلى داخل الخلية كما يمكن أن تتوسط بإفرازهم خارج الخلية .
تؤثر النواقل في الغشاء المعوي على امتصاص الأدوية بينما النواقل في الكبد والكلية تؤثر على الاطراح من خلال الوسط الناقل لداخل أو خارج الخلايا المسؤولة عن المعلومات الحيوية (الخلايا الكبدية) أو الاطراح (مثل خلايا الأنابيب الكلوية في الكلية علاوة على ذلك (خروج الناقل) ممكن أن يحد من نفوذية المركبات إلى داخل بعض المناطق في الجسم مثل (السائل الدماغي الشوكي وخلايا الدم)

٣-النقل الحويصلي Vesicular transport

يشكل الغشاء الخلوي خلال النقل الحويصلي تجاويف صغيرة تحيط تدريجياً بالأجزاء أو الجزيئات الصغيرة العلاجية تنقلها إلى داخل الخلية بشكل حويصلات يهدف النقل الحويصلي إلى امتصاص لقاح شلل الأطفال المعطي فموياً والبروتينات الكبيرة المختلفة حيث يدعى كل من Endocytosisعندما تتحرك الجزيئات الصغيرة داخل الخلية بينما Exocytosis عندما تتحرك الجزيئات الصغيرة خارج الخلية وTrancytosis عندما تتحرك الجزيئات الصغيرة عبر الخلية

B- نقل الأدوية عبر الخلايا Paracellular drug transport

تستطيع الأدوية أيضاً أن تعبر طبقة الخلية من خلال نقاط الاتصال المائية الصغيرة بين الخلايا

هذا النقل عبر الخلايا للدواء يمكن أن يبدأ بمدروج التركيز لطبقة الخلايا (انتشار منفعل) أو من خلال مدروج ضغط السوائل الراكدة عبر طبقة الخلية (الترشيح)

يتغير قياس وصفات نقاط اتصال الخلية بشكل واسع بين الحواجز المختلفة لنقل الدواء .

على سبيل المثال: الأنابيب الشعرية الكبيبية البطانية في الكلية (الفصل V.A.I.a) تشكل حاجز راشح حيث يكون غني جداً بالمسام داخل الخلوية. لذلك هذا الغشاء قابل للنفاذ بشكل كبير ويسمح بارتشاح الماء والمحاليل.

من جهة أخرى- الخلايا البطانية للأنابيب الشعرية للدماغ محكمة الإغلاق مع بعضها بواسطة نقاط اتصال محكمة .

I-امتصاص الدواءDRUG ABSORPTION

يعرف الامتصاص على انه مرور الدواء من موقع الإعطاء إلى جهاز الدوران.

إذا تم إعطاء الدواء مباشرة إلى جهاز الدوران أي بواسطة الإعطاء الوريدي بالتالي لن يحتاج إلى امتصاص .

تعطى الأدوية بشكل معوي أو بالطرق الحقنية.

يحصل الإعطاء المعوي عبر جهاز الهضم حيث يكون الدواء بتماس مع المخاطية في الفم (بشكل شدقي أو تحت اللسان أو عبر البلع أو يمكن أن يكون الإعطاء عن طريق الشرج)

يتم تجنب الجهاز الهضمي في الطرق الحقنية على سبيل المثال في الحقن الوريدي (حقن مباشر في جهاز الدوران) والحقن العضلي (يتم الحقن داخل العضلة)

كما يمكن أن تمتص الأدوية من خلال الجلد أو مخاطية الأجهزة المختلفة في الجسم (مثال : القصبات-الأنف-المهبل)

وفي بعض الحالات يطبق الدواء بشكل موضعي وبالتالي لن يعد بحاجة للامتصاص (مثال: مضادات الحموضة التي تستخدم لتعديل حموضة المعدة) في هذا الفصل سوف نتكلم عن إعطاء الدواء عبر الطريق الفموي الأكثر شيوعاً من بين طرق إعطاء الدواء بعض الخصائص الشائعة لطرق إعطاء الدواء الأخرى تتضمن الأمعاء الدقيقة العفج والصائم واللفائفي هذه الأجزاء تختلف من شخص لآخر على نحو تشريحي وشكلي أيضاً بالإضافة إلى مراعاة الإفراز و pH .

يمتد جهاز الهضم من الفم إلى الشرج حيث يحدث امتصاص الدواء بعد الجرعة الفموية في المعدة والأمعاء الدقيقة والأمعاء الغليظة (القولون) تتحرك الأدوية المعطاة فموياً ضمن جهاز الهضم حيث تتعرض البيئة إلى تغيرات في PH والمكونات الأنزيمية ومحتوى السوائل . بالإضافة إلى مساحة السطح المتوفرة للامتصاص حيث أن المنطقة الأهم للامتصاص هي العفج (الاثني عشر) (القسم الأعلى من الأمعاء الدقيقة). لأمعاء الدقيقة هي المنطقة المسؤولة عن معظم عمليات الهضم والامتصاص للأغذية حيث نجد البيئة الملائمة لامتصاص الأدوية وكذلك مساحة السطح الكبيرة التي تساهم بالامتصاص على امتداد الأمعاء , وتزداد هذه المساحة من خلال الطيات الدائرية وvilli(التي هي عبارة عن نتوءات على جدار الأمعاء) microvilli(أجزاء ناتئة صغيرة منvilli) إذا الأمعاء الدقيقة عبارة عن اسطوانة جوفاء ووجود الطيات (villi-microvilli)أدى ذلك إلى زيادة مساحة السطح الكلية .مساحة السطح الكلي للأمعاء الدقيقة عند الإنسان هي بحدود ٢٠٠م^{٢} تقريباً .

المحدودات الأساسية لمعدل وحجم الامتصاص بعد الإعطاء الفموي هي :

الشكل الجرعي من الدواء

حركية جهاز الهضم والإفراغ المعدي

نفوذية جهاز الهضم للدواء

النضح عبر جهاز الهضم

تأثير المرور الأول

الشكل الجرعي من الدواء Dosage form of the drug

يجب أن يكون الدواء منحلاً في الوسط المائي للمعدة والأمعاء كي يكون قابلاً للامتصاص من قبل الجهاز الهضمي.

حيث بعض الأدوية كالأقراص والكبسولات يجب أن تتفتت لكي تحرر الدواء .لذلك عادةً الأشكالالجرعية السائلة هي الأسرع امتصاصاً من الأشكال الصلبة.حيث عملية التفتت يمكن أن تضبط لتساهم بتعديل منتجات الدواء من حيث التحكم بعملية تحرر المادة الفعالة من المنتج الدوائي .مصطلح (Controlled release) يستخدم من أجل الأنماط المختلفة من الأشكال الجرعية الفموية ذات معدل التحرر المديد (مثل (prolonged release- sustained release والأشكال الجرعية ذات معدل التحرر المؤجل مثال (enteric coated) على سبيل المثال للأجهزة مضبوطة التحرز (osmotic pump) حيث يتأخر وصول الدواء من خلال جهاز الضبط الـosmotically حيث كمية ثابتة من الماء خلال هذا الجهاز تنحل وتحرر الدواء من خلال واحدة الزمن

حركية الجهاز الهضمي والإفراغ المعدي GI motility and gastric emptying

عند إعطاء الدواء فموياً تتجه حركية الجهاز الهضمي لتحريك الدواء عبر جهاز الهضم من الفم إلى الشرج.

يصل الدواء سريعاً إلى المعدة التي تقوم بتفريغ محتوياتها إلى الأمعاء الدقيقة .

يتراوح فترة إقامة الدواء في المعدة من بضع دقائق إلى عدة ساعات وذلك يعتمد على عدة عوامل كالحجم واللزوجة وتركيب المحتوى المعدي .

مساحة سطح المعدة محدودة مقارنة مع مساحة سطح الأمعاء وأيضاً الإفراغ المعدي بالشروط الطبيعية يكون سريعاً .

لذلك عموماً دور المعدة في امتصاص الدواء بسيط .

العوامل التي تؤثر في الإفراغ المعدي يمكن أن تؤثر في معدل امتصاص معظم الأدوية ولكن ليس من الضرورة أن الكمية الكلية من الدواء تمتص في آخر الأمر .

على سبيل المثال: استهلاك الوجبة (خصوصاً الوجبات الغنية بالدسم) تقلل الإفراغ المعدي .

لذلك تناول الدواء مع الطعام يجعله يبقى فترة أطول في المعدة حيث يقلل من معدل امتصاص الدواء.

حركية الأمعاء ممكن أيضاً أن تؤثر على الامتصاص ،حيث يتم مزج محتويات العفج وجعل الدواء باتصال مغلق مع جدار الأمعاء .

عندما تزداد حركية الأمعاء سوف تتسرع عملية التفتت والانحلال للدواء.

ومن جهة أخرى : الحركية العالية للأمعاء (كما في الإسهال) سوف تقلل بشكل كبير من فترة بقاء الدواء فيها وكذلك من امتصاص كافي للدواء.

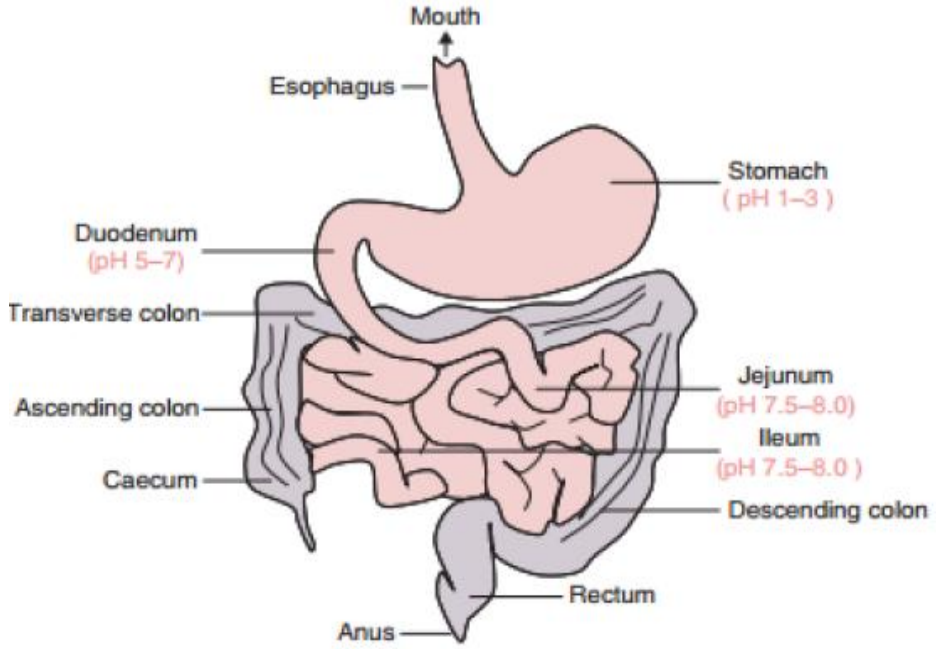


FIGURE 31.3 Schematic representation of the GI tract.

نفوذية الجهاز الهضمي للدواء GI permeability to the drug

من أجل عبور الدواء عبر الأوعية الشعرية لجدار الجهاز الهضمي يجب أن ينحل في الوسط المائي للجهاز الهضمي .

كما يجب أن يمتلك الدواء قدرة على الانحلالية بالدسم لتمكنه من الامتصاص عبر الأغشية الدسمة ولكن يجب أن يمتلك أيضا قدرة مسؤولة عن انحلاليته بالماء ليكون قادراً على انحلاله ضمن الجهاز الهضمي. الدواء إذا كان منحل بشكل كبير بالدسم سوف يقلل ذلك من الامتصاص ،ومن جهة أخرى إذا كان الدواء شديد الانحلال بالماء سوف يقلل أيضا من الامتصاص لأنه لن يعود قادراً على عبور الأغشية الدسمة . عموماً, النفوذية للأدوية تنخفض على طول الأمعاء ولكن ذلك يعتمد بشكل واضح على الدواء وطريق النقل. يمكن أن تمتص الجزيئات غير المتشردة بالنسبة الحموض والأسس فقط.

في كل قيم pH الفيزيولوجية تتواجد الحموض الضعيفة والأسس في الشكل غير المتشرد ويمكن أن تمتص بشكل جيد من المعدة والأمعاء .

وفق النظريات الأدوية الحمضية الضعيفة أفضل للنقل المنفعل في pH المعدة من الأمعاء , لذلك وقت بقاء الأدوية محدود في المعدة ومساحة سطحها الصغير نسبياً لها تأثير أكثر توازناً في تحديد pH الموقع الأفضل للامتصاص ..

الأسس القوية مثل مركبات الأمونيوم الرباعية هي متشردة على امتداد كبير في الـ pH الفيزيولوجية وبالتالي من الصعب امتصاصها كلها .

لعدة سنوات مضت كان يحدد معدل وامتداد الامتصاص في الأمعاء الدقيقة تبعاً فقط لانحلالية ماء/دسم ولخصائص نفوذية الغشاء من قبل الدواء ,حيث كان ذلك الشكل المبسط لعمل العديد من الأدوية .

ولكن يوجد عدد من الاستثناءات حول هذه القاعدة من خلال اقتراحات ظهرت بقوة لضبط عملية الامتصاص ضمن الجهاز الهضمي .

أما الآن فقد عرف نظام معقد من بروتينات النقل وأنزيمات الاستقلاب الموجودة ضمن جهاز الهضم .

حيث تم التعبير عن دخول النواقل إلى الخلايا البطانية للأمعاء التي استطاعت أن تزيد من امتصاص الأدوية التي هي ركازة لتلك النواقل , بينما خروج النواقل قلل من امتصاص الأدوية فموياً . بشكل خاص : اندماج P- glycoprotein مع نواقل العديد من الأدوية أثر ذلك على الامتصاص وتمت دراسة ذلك بشكل شامل . حيث p-GP متوضع ضمن الخلايا البطانية للأمعاء ويعمل على إبطال ضخ النواقل إلى جوف الأمعاء حيث بداية الامتصاص تكون عبر جدار الأمعاء .

النضح ضمن جهاز الهضم وتأثير المرور الأول Perfusion of the GI tract and the first –passe effect

النتوءات الموجودة ضمن منطقة الأمعاء تعمل على النضح بشكل عالي مع شبكة الأوعية الشعرية واللمفاوية حيث أن هذه الاوعية الشعرية الموجودة ضمن النتوءات لها فتحات (أي مسامات كبيرة) وكما تملك مساحة سطح واسعة لذلك فامتصاص الأدوية من الأمعاء الدقيقة أسهل ضمن هذه الأوعية الشعرية . حيث أن الدواء ينتقل من الوريد البابي إلى الكبد ذو الأولوية ليصل بعد ذلك إلى جهاز الدوران .

يعرض تصوير تخطيطي للدوران الخاص بأحشاء البطن حيث يتضمن تدفق الدم خلال المعدة – الأمعاء الدقيقة والغليظة –البنكرياس والطحال والكيد . يتلقى هذا الدوران الحشوي حوالي 28%من النتاج القلبي بواسطة الأبهر البطني وجزء منه بأهمية ترتفع لـ٢-٤ساعات بعد الوجبة . حيث أن أي تغير في تدفق الدم ضمن الجهاز الهضمي سوف يؤثر على معدل امتصاص الدواء من الجهاز المعوي .

الواضح من أن الكبد يتلقى معظم (تقريباً٧٥%) من الدم القادم من الوريد البابي حيث يحمل الدم الوريدي ويقوم بإفراغه ضمن كامل الأعضاء في الدوران الحشوي باستثناء الكبد ذاته . ونتيجة لذلك الأدوية المعطاة فموياً أول مرور لها سيكون من خلال الكبد قبل أن تتوزع إلى بقية الجسم , أي قبل الدخول إلى الدوران الجهازي . هذا الآمر مهم بالنسبة لبعض الأدوية التي تتعرض لاستقلاباً عالياً بواسطة الكبد , عندما تعطى فموياً . جزء أساسي من هذه الأدوية سوف يتم استقلابه قبل وصوله للدوران الجهازي . حيث يعرف تأثير المرور الأول بفقدان الدواء خلال مروره مواقع الاطراح في أثناء امتصاصه . بالإضافة إلى تأثير المرور الكبدي الأول يمكن أن يحصل النقل الحيوي خلال الامتصاص في جوف الأمعاء وبواسطة الأنزيمات المتواجدة ضمن جدارها ظاهرة المرور الأول يمكن أن تحصل داخل الصفاق وبشكل خاص بعد الإعطاء المستقيمي . ولايمكن أن تحصل بالطرق الحقنية ولابالإعطاء الشدقي أو تحت اللسان .

أما بالنسبة لإعطاء الأدوية فموياً والتي تتمتع بانحلالية عالية بالدسم سوف يتم الامتصاص بواسطة الجهاز اللمفاوي من خلال الزغابات الصغيرة . حيث امتصاص الأدوية من خلال الجهاز اللمفاوي سيؤثر عليها المرور الكبدي الأول ويبطل التأثير من قبل الوريد البابي (حيث وصول المواد من اللمف إلى الدوران الجهازي يتم بواسطة القناة الكبرى للمجموعة اللمفاوية التي تمتد من أسفل الحجاب الحاجز إلى قاعدة الرقبة) .

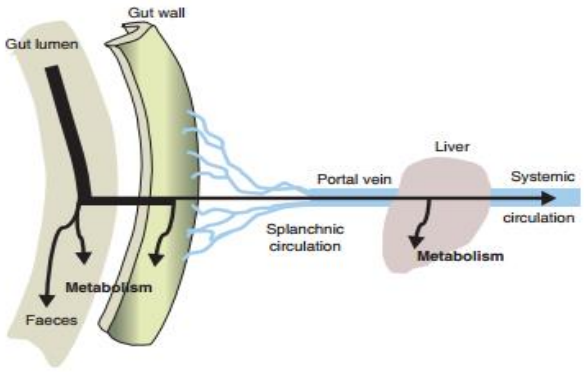


FIGURE 31.5 The first-pass effect: an orally administered drug must pass through different potential sites of elimination before it reaches the systemic circulation.

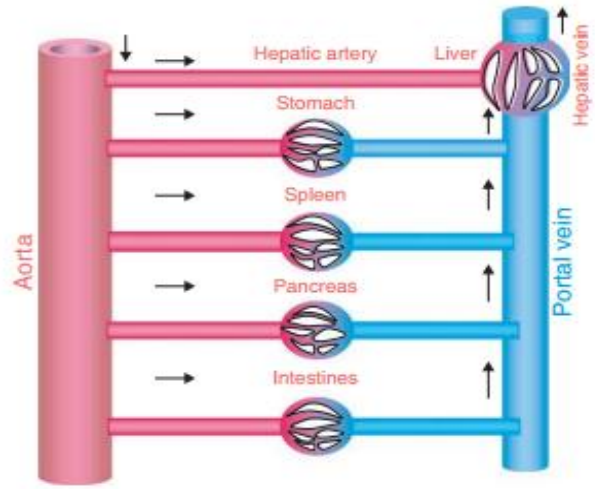


FIGURE 31.4 Schematic representation of the splanchnic circulation.

الجدول ٣١,١ الطرق الشائعة لإعطاء الدواءCommon Routes of Drug Administration

TABLE 31.1 Common Routes of Drug Administration

1. Parenteral routes
   - Intravenous bolus (i.v.)
     - Direct injection of complete dose into the systemic circulation
     - Complete and instantaneous bioavailability, no need for absorption
     - Often used for immediate effect
     - Main disadvantages: technique requires extensive training; some complications may have serious consequences; formulation must be sterile
   - Intravenous infusion (i.v.)
     - Similar to i.v. bolus, but dose is injected slowly into the systemic circulation at a constant rate (controlled by an infusion pump)
     - Plasma drug levels are more precisely controlled
     - Larger fluid volumes can be injected
   - Intramuscular injection (IM)
     - Injection of a dose into a muscle, from where it is absorbed due to the perfusion of the muscle by blood
     - Easier than i.v. injection
     - Rapid absorption from aqueous solution, slower from non-aqueous (oil) solutions
     - Main disadvantages: irritating drugs may be very painful; different rates of absorption depending on muscle group injected and blood flow
   - Subcutaneous injection (s.c.)
     - Injection of a dose into the s.c. tissue layer immediately beneath the skin
     - Main disadvantage: drug absorption is relatively slow and depends on local blood flow; s.c. tissues are often adipose and poorly perfused
     - Used for insulin replacement therapy in diabetic patients

2. Enteral routes
   - Buccal or sublingual (SL) drug delivery
     - A drug formulation is brought in close contact with the mucous membranes inside the mouth (lining the cheeks (buccal) or under the tongue (SL))
     - No first-pass effects
     - Mainly passive diffusion; only small lipophilic drugs are absorbed
     - Main disadvantage: some drug may be swallowed
   - Oral drug delivery
     - A drug formulation is swallowed, absorption from the GI tract
     - Absorption may vary in rate and extent
     - Safest and easiest route of drug administration
     - Main disadvantage: some drugs may have erratic absorption, be unstable in the GI tract, or be metabolized by liver prior to systemic absorption
   - Rectal drug delivery
     - Absorption from suppository may vary; more reliable absorption from enema (solution)
     - Useful when patient cannot swallow medication (e.g. elderly and very young patients; vomiting patients)
     - Used for both local and systemic effects
     - First-pass metabolism in the liver is partly avoided
     - Main disadvantages: absorption may be erratic; suppository may migrate to different position; some patient discomfort

3. Other routes
   - Transdermal/percutaneous drug delivery
     - Generally, drug absorption through the skin is slow; absorption can be increased by occlusive dressing
     - Permeability of skin varies with condition, anatomic site, age, and gender
     - Easy to use: e.g. patches
     - First-pass metabolism in the liver is avoided
     - Main disadvantage: possible irritation of the skin by patch or drug
   - Intranasal drug delivery
     - Primarily used for local effects, but also developed as a route for systemic effects: absorption through the nasal mucosa
     - First-pass metabolism in the liver is avoided
     - Especially attractive for the delivery of peptides (e.g. desmopressin)
   - Pulmonary drug delivery/inhalation
     - Primarily used for local effects: particle size of drug determines deposition site in respiratory tract
     - Inhaled drugs can be absorbed from their deposition site in various parts of the respiratory tract (large surface area + blood supply)
     - Main disadvantages: may stimulate cough reflex; some drug may be swallowed

<u>الطرق الحقنية:</u>

الإعطاء داخل الوريد(iv) *الدفعة الوريدية*

حقن مباشر للجرعة الكاملة ضمن جهاز الدوران . ويكون التوافر الحيوي بشكل كامل وفوري ودون الحاجة للامتصاص .

يستخدم غالباً للتأثير الفوري . مساوئه الأساسية : يحتاج إلى تدريب وتقنية واسعة وبعض المضاعفات ممكن أن تؤدي إلى نتائج خطيرة , حيث يجب أن يكون الإعطاء بشكل عقيم .

التسريب الوريدي (iv)مشابه للدفعة الوريدية ولكن الجرعة تحقن ببطء داخل جهاز الدوران بمعدل ثابت (مضبوط من خلال مضخة التسريب) مستويات الدواء في البلازما مضبوطة بدقة أكبر . يحقن من خلاله حجم سوائل أكبر .

الحقن العضلي (IM) حقن الجرعة داخل العضلة , حيث يحصل نضح من العضلة إلى مكان الامتصاص عبر الدم . أسهل من الحقن الوريدي يحدث امتصاص أسرع بالنسبة للمحاليل المائية وبشكل أبطىء للمحاليل غير المائية (الزيتية). مساوئه الأساسية : الألم الذي تحدثه الأدوية المخرشة ومعدلات الامتصاص المختلفة تبعاً للعضلة المحقونة وتدفق الدم .

الحقن تحت الجلد (SC)

حقن الجرعة ضمن أدنى طبقة من الجلد بشكل مباشر .المساوئ الأساسية : يحدث امتصاص بطيء نسبياً للدواء معتمداً على تدفق الدم الموضعي للأنسجة تحت الجلد .يستخدم لإعطاء الأنسولين بالعلاج البديل للمرضى المصابين بالسكري .

الطرق المعوية:

وصول الدواء عبر الشدق أو تحت اللسان (SL) :يشكل الدواء اتصال مغلق مع الأغشية المخاطية بداخل الفم (بطانة الوجنتين) .
لايوجد تأثيرات للمرور الأول .على الأغلب الانتشار المنفعل يحدث امتصاص فقط للأدوية المحبة للدسم بشكل قليل .
المساوئ الأساسية : يمكن أن يبتلع جزء من الدواء .وصول الدواء فموياً :عندما يبلع الدواء , يحدث له امتصاص من الجهاز الهضمي .
يوجد اختلاف بمعدل وامتداد الامتصاص .يعد طريق الإعطاء الأكثر سهولة وأماناً .
المساوئ الأساسية : قد يحدث امتصاص شاذ لبعض الأدوية , حالة عدم ثبات في الجهاز الهضمي أو أن يحدث استقلاب كبدي قبل الامتصاص الجهازي .وصول الدواء عبر المستقيم :
الامتصاص من التحميلة ممكن أن يختلف : حيث يكون أكثر فعالية من الحقنة الشرجية (محلول) .مفيد عندما لايستطيع المريض أن يبلع الدواء (مثال: المرضى المسنين أو الأطفال –المرضى الذي يعانون من الاقياء) يستخدم لإعطاء تأثيرات جهازية وموضعية .
يمكن تفادي جزء من استقلاب المرور الأول في الكبد .
المساوئ الأساسية : يمكن أن يحدث امتصاص شاذ (غير مرغوب) –التحميلة ممكن أن تنزح إلى موضع مختلف – عدم الراحة بالنسبة للمريض .

الطرق الأخرى

وصول الدواء عبر الأدمة أو خلال طبقات الجلد بشكل عام , امتصاص الدواء عبر الجلد بطيء , يمكن زيادة الامتصاص بوضع ضماد محكم .النفوذية عبر الجلد تختلف تبعاً الوضعية , الموقع التشريحي , العمر , الجنس .سهلة الاستخدام : مثل اللصاقات .
تجنب استقلاب المرور الأول في الكبد .المساوئ الأساسية : احتمال تهيج الجلد بسبب الدواء أو اللصاقة .
وصول الدواء لداخل الأنف يستخدم بشكل أساسي للتأثيرات الموضعية , لكن أيضاً تطور كطرق لإعطاء تأثيرات جهازية .حيث يحدث الامتصاص عبر مخاطية الأنف .تجنب استقلاب المرور الأول في الكبد .
إعطاء محبب بشكل خاص للببتيدات (مثال desmopressin:) وصول الدواء بشكل رثوي- عبر الاستنشاق :
يستخدم بشكل أساسي للتأثيرات الموضعية حجم الأجزاء للدواء يحدد موقع الرواسب في الجهاز التنفسي .
استنشاق الأدوية يجعلها تمتص من موقع ترسيبها في أماكن مختلفة من الجهاز التنفسي (مساحة السطح الكبيرة والتغذية الدموية) .
المساوئ الأساسية : ممكن أن ينبه منعكس السعال وقد تبتلع بعض الأدوية .

II- توزع الدواءDRUG DISTRIBUTION

بعد أن يتم الامتصاص في جهاز الدوران سوف تتوزع الأدوية إلى الأعضاء والنسج المختلفة في الجسم
حيث تحمل جزيئات الدواء من قبل البلازما الدموية إلى موقع التأثير الخاص بالدواء كما تذهب إلى بعض النسج الأخرى التي تمتلك تأثيرات جانبية أو ضارة .
يعتمد معدل أو امتداد التوزع على تدفق الدم إلى النسج والأعضاء المختلفة بالإضافة إلى ارتباط الأدوية مع بروتينات البلازما ومركبات النسج ونفوذيتها من خلال الأغشية .
يتعلق العامل الآخر بالخصائص الفيزيوكيميائية للدواء تم وصفه سابقاً
من أجل الأدوية المنحلة بالدسم , ليس هناك عائق بالنسبة لأغشية النسج ويتم التوزع بشكل أساسي اعتماداً على معدل النضح للنسيج .

بالنسبة إلى هذه الأدوية المتعادلة بالسرعة يحصل بين الدم والنسيج مثل الرئتين – الكلية – الكبد – القلب – والدماغ هذه الأعضاء التي لها تدفق دم عالي .

أما الأدوية ذات السرعة الأقل التي تتواجد في العضلات الهيكلية -العظام والنسج الشحمية حيث تتلقى حجم أقل من الدم ولكنه جدير بالاعتبار ويدعى ذلك بـ(النضح محدود التوزع) حيث تدفق الدم له دور محدود في توزع الدواء .

بالمقارنة , توزع الدواء سيكون محدود بسبب مرور الدواء البطيء عبر أغشية النسج وهذا يدعى بـ(النفوذية المحدودة للتوزع) .

يستمر قبط الأنسجة للدواء حتى التعادل والوصول إلى الشكل القابل للانتشار في النسج والدم وذلك حتى التساوي بين بلازما الدم والنسج المائية بالخلو من التراكيز الدوائية .

من الممكن أن تتواجد الأدوية في النسج وبتراكيز أعلى من بلازما الدم وذلك حسب مدروج ph. حيث ذلك على الأغلب بسبب الألفة العالية لنمط نسيج خاص وهذا يدعى بـ(تراكم الدواء)

من جهة أخرى , الأدوية التي ممكن أن تتواجد بتراكيز عالية في بلازما الدم يتوجب عليها أن ترتبط ببروتينات البلازما بنسبة عالية .

الارتباط ببروتينات البلازما Plasme protein binding

العديد من الأدوية ترتبط ببروتينات البلازما ،حيث أن من المهم معرفة درجة ارتباط بعض الأدوية ببروتينات البلازما ، لأن ارتباط الدواء بالبروتين يشكل معقد ضخم لايستطيع أن يعبر بسهولة الحاجز الحيوي وبالتالي يعيق عملية التوزع .

وعلاوة على ذلك , ارتباط الدواء بالبروتين عادة ينتج مركب غير فعال .

الارتباط ببروتينات البلازما أظهر أن الجزء المرتبط معدل تركيزه يفوق التركيز الكلي او أن النسبة المئوية المرتبطة هي تلك القيمة مضروباً بـ ١٠٠ ،أما الجزء الحر يساوي واحد ناقص الجزء المرتبط

العديد من الأدوية الحمضية ترتبط بالألبومين الذي هو المركب الأكبر من بروتينات البلازما المسؤولة عن الارتباط بالدواء (تركيز الألبومين الطبيعي في البلازما 35-40g/l) .

الغليكوبروتين a1-acid هو متفاعل الطور الحاد ،حيث مجموعة بروتينات البلازما تتغير تراكيزها تبعاً لإصابة النسج أو بحال وجود التهاب .بداية يتم الارتباط بالأدوية الأساسية مثل البريونولول أو الامبيرامين .

حيث تركيز a1-acid غليكوبوتين في البلازما منخفض (0.4-1g/l) ولكن هذا التركيز يرتفع في البلازما في حال التهاب .

الارتباط مع المركبات الجزيئية الضخمة في الدم (يتضمن البروتينات الشحمية –الغلوبولينات المناعية و erythrocytes) يحصل عادة بمدى أقل . بالنسبة لمعظم الأدوية ارتباطها مع بروتينات البلازما عملية عكوسة مع معدل سريع من الاتحاد والتفكك.،حيث يمكن أن نصف ذلك بواسطة قانون فعل الكتلة.

إن درجة الارتباط تتحدد من خلال الألفة (معبراً عنها بثابتة التجمع)- القدرة (الرقم الذي يدل على موقع الارتباط لجزئية البروتين) وكذلك تركيز البروتين والدواء .

عادة في التراكيز الدوائية العلاجية , الجزء الصغير فقط من الموقع المرتبط المتوفر يكون مشغول .بينما الجزء الحر من الدواء هو الثابت والمعتمد في تركيز الدواء .

في معظم الحالات التراكيز الدوائية تكون عالية عندما يكون الموقع المرتبط الأعظم مشغول والجزء الحر تصبح تراكيزه هي المعتمدة .

يتغير التركيز المعتمد في الدواء المرتبط مع الأدوية ذات الآلفة العالية للبروتينات والتي تعطي بجرعات عالية .

على سبيل المثال , الآستيل سالساليك آسيد – الفينيل بوتارون وبعض البنسلينات والسيفالوسبورينات

تغير ارتباط بروتينات البلازما مع الأدوية في بعض الحالات الفيزيزلوجية والمرضية . وغالباً يكون ذلك نتيجة تبدلات في تراكيز بروتينات البلازما أو نتيجة التنافس بين المركبات الأخرى على مواقع الارتباط (الداخلية أو الخارجية) .

في الحالات المرضية المختلفة (مثل القصور الكلوي –أمراض الكبد –الالتهاب) عند الحامل وفترة الولادة الحديثة ،انخفاض الألبومين يكون بشكل واضح أما الفاأسيد غليكوبروتين فتراكيزه ترتفع في الأمراض الالتهابية والتوتر والأورام الخبيثة وتنخفض في أمراض الكبد .

الحموض خالية الدسم ترتبط بقوة بالألبومين حيث تراكيزها في البلازما تزداد بشكل سريع عند التمارين أوالإنتان ،حيث أن الأدوية المرتبطة بالألبومين تزاح من مواقع ارتباطها .

في القصور الكلوي , فضلات المنتجات تتراكم في الدم وتتنافس للارتباط ببروتينات البلازما , وفوق ذلك المركبات الداخلية والأدوية الأخرى المعطاة تتنافس من أجل بروتينات البلازما ،حيث من المتوقع أن يحدث تداخل عند تواجد نفس التركيز لمواقع الارتباط في البروتينات .

هذه الحالة تحدث نتيجة لانخفاض مواقع الارتباط المتوفرة من أجل الدواء المزاح .

التغيرات في التراكيز البلازمية الحقيقة الحرة سوف تكون دائماً أقل من التغيرات في الجزء الحر بسبب إعادة التوزع للدواء المزاح إلى النسج والاطراح السريع له .

تراكم الدواء Drug accumulation

قد تتراكم الأدوية في أنسجة الجسم بسبب الألفة العالية لتلك الجزيئات للنسيج .

على سبيل المثال , الأدوية ذات معامل توزع عالي للدسم بالنسبة للماء هي منحلة بشدة بالدسم وتميل للتراكم في شحم الجسم .

التراكم في شحم الجسم مهم فقط لأدوية قليلة وعلى الأغلب بسبب أن معامل التوزع للدسم بالنسبة للماء أقل لمعظم الأدوية , المورفين على سبيل المثال برغم ذلك انحلاليته بالدسم كافي لعبور الحاجز الدموي الدماغي ويملك معامل تجزئة للدسم بالنسبة للماء فقط ٠,٤ كما أن عزل الدواء بواسطة شحم الجسم له أهمية قليلة .

تراكم الأدوية ضمن شحم الجسم محدود بسبب المخزون الدموي المنخفض إلى شحم الجسم حيث يرد أقل من ٢% من النتاج القلبي .

حيث تدفق الدم إلى شحم الجسم محدود والأدوية تصل بطء إليها .

بالنتيجة : التراكم داخل شحم الجسم مهم فقط عندما تكون الأدوية منحلة بالدسم وتعطى بشكل مزمن .(مثال: البنزوديازبينات)

فقط من أجل الأدوية ذات الانحلالية العالية بالدسم (مثل المسكنات)جزء منها ضمن شحم الجسم مهم بالنسبة للجرعة الأولى .

الأدوية ممكن أن تتراكم أيضاً ضمن الأنسجة من خلال الارتباط العكوس أو غير العكوس مع محتويات الأنسجة .

على سبيل المثال , التتراسيكلين من المضادات الحيوية ترتبط مع الكالسيوم لتشكل مخلب غير منحل ولذلك تتراكم بشكل غير عكوس في العظام والأسنان بمرحلة النمو .

يتراكم الدواء في أنسجة الجسم ضمن مخازن للدواء .

إذا تم تخزين الدواء بشكل متساوي مع البلازما ومن ثم تحرره حيث ينخفض تركيزه بالبلازما أما وجوده بالطور الحيوي باقي وتأثيراته الدوائية مستمرة .

ومع ذلك , إذا كانت مخازن الدواء ذات قدرة كبيرة وتمتلأ سريعاً , الجرعة البدئية الكبيرة تتطلب الوصول للتركيز العلاجي المطلوب في الطور الحيوي بعد الإعطاء الأول .

الحاجز الدموي الدماغي The blood-brain barrier

وصول الأدوية إلى الدماغ من جهاز الدوران هو أمر صعب بسبب وجود مايدعى بالحاجز الدموي الدماغي.

هذا الحاجز يعمل بآلية الدفاع الذاتي من خلال منع مرور العديد من المواد الضارة من الدم إلى أنسجة الدماغ .

حيث تشكل الخلايا البطانية للأوعية الشعرية للدماغ نقاط اتصال محكمة الإغلاق وتحاط بعدد كبير من الخلايا النجمية(نمط من الخلايا الموجودة في الدماغ) وبسبب ذلك يكون الإطراح خارج خلوي .

ثم إن خروج النواقل يحرك الأدوية من الدماغ وينقلهم إلى جهاز الدوران ،هذا لأن نفوذية الدماغ لمعظم الأدوية محدود .

طريق قبط الأدوية داخل الدماغ محدود للنقل الفعال والانتشار البسيط .

وبالنتيجة فقط الجزيئات أما التي لها ركازة من أجل دخول النواقل أو التي لها انحلالية عالية بالدسم مع وزن جزيئي منخفض هي التي تستطيع أن تعبر الحاجز الدموي الدماغي .

III- اطراح الدواء DRUG ELIMINATION

اطراح الدواء هو إزالة الدواء من الجسم بشكل غير عكوس ويتضمن كلاً من الاطراح (اختفاء الدواء غير المتبدل من الجسم) والنقل الحيوي (العملية التي يتحول فيها الدواء ليتم استقلابه).

اطراح الأدوية ضمن العرق والدموع غير مهم كمياً .

تركيز معظم الأدوية في اللعاب يطابق ذلك في البلازما ,لذلك اللعاب أحياناً مفيد للسائل الحيوي لتحديد تراكيز الدواء .

ومع ذلك , فهو طريق غير واقعي للاطراح حيث الأدوية تبلع مع اللعاب .

اطراح الأدوية والمركبات السامة في الحليب مهم بالنسبة لرعاية الأطفال .

وفي الحقيقة أن الجزيئات أيضاً يمكن أن تطرح من خلال فقدان الشعر والأظافر والجلد وذلك له أهمية في الطب الشرعي والتأثيرات السمية , من خلال الطرق ذات الدقة العالية لتحديد آثارها وعلى سبيل المثال المعادن السامة في الشعر (الزرنيخ والزئبق) .

من جهة أخرى غالباً المخدراتالشائعة تغادر الجسم في الشعر التالف .

ومع ذلك , الطرق الكبرى لاطراح الدواء هي الاطراح الكلوي والنقل الحيوي الكبدي .

هذا الفصل سوف يناقش الطريقتين بالإضافة إلى الاطراح الصفراوي .

EXCRETION الاطراح

الاطراح الكلوي Renal excretion : تعمل الكلية على فلترة وتصفية المنتجات الاستقلابية والسامة من الدم واطراحهم عبر البول .

التصفية الفعالة تعزز بواسطة تدفق الدم العالي إلى الكليتان (٢٠% من تدفق الدم الكلي للجسم من أجل . 0.5% فقط من وزن الجسم الكلي) .

وحدة العمل الأساسي للكلية هي النفرون (الشكل ٣١,٦) وعند وصول الدم للكلية أولاً يفلتر في كبيبات النفرون .

البول الأولي المتشكل من الفلترة في الكبيبات عبر الأنبوب الكلوي والقناة الجامعة .،حيث يستنزف البول من القناة الجامعة في التجويف الكلوي وخلال الحوالب والمثانة . إن تركيب البول لايتغير بعد مغادرة النفرون .الدم غير المفلتر في الكبيبات يتدفق عبر الأوعية الشعرية المتوضعة على طول الأنابيب الكلوية ،هذا التدفق يبادل الجزيئات بين الدم والسائل في الأنبوب الكلوي . الاطراح البولي الكلوي هو ناتج أساسي لثلاث عمليات : الفلترة الكبيبة – واعادة الامتصاص النبيبي والإفراز الأنبوبي الفعال

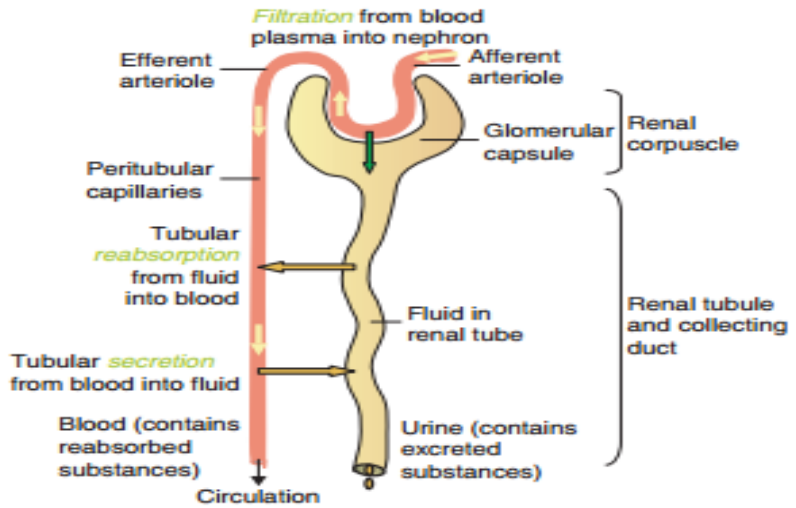


FIGURE 31.6 Schematic representation of the renal excretion of drugs.

الرشح الكبيبي Glomerular filtration : تدفق الدم إلى الكليتان حوالي (1.2-1.5l/min) . حوالي ١٠% من هذا الحجم يرتشح عبر المسامات في الكبيبات حيث إن الكميات التي تفلتر (البول الأولي) حوالي 125/180 ml /min ٢٤ ساعة .

إن المسامات كبيرة في الأغشية الشعرية الكبيبة على نحو كاف لتسمح بمرور الجزيئات الصغيرة ومعظم جزيئات الدواء ولكن لاتسمح بمرور خلايا الدم والجزيئات الكبيرة (kd_a 60<) مثل بروتينات البلازما , لذلك ترتبط جزيئات الدواء ببروتينات البلازما لكي لاتطرح من قبل الارتشاح الكبيبي .

إعادة الامتصاص الأنبوبي Tubular reabsorption

أكثر من ٩٩% من ١٨٠ ليتر الطبيعي من البروتينات المفلترة يعاد امتصاصها بواسطة الخلايا الأنبوبية . فقط حوالي ١,٥ ليتر (per24 h) تطرح في البول النهائي .

المحلات والأدوية غير المنحلة تفلتر ويمكن أن يعاد امتصاصها .

الغلوكوز على سبيل المثال , يفلتر في الدم لكن يعاد امتصاصه بشكل كامل في الأنبوب الكلوي ليحمل إلى الخلايا الأنبوبية .

من أجل الأدوية المختلفة , إعادة الامتصاص الأنبوبي يتغير بين غياب أوإنجازكامل تقريباً .

كما أن معظم الأدوية يكون إعادة الامتصاص فيها عملية سلبية (انتشار منفعل) .

إذا الجدار الأنبوبي يسمح بحرية الجزيئات , أكثر من ٩٩% من الجزيئات المرتشحة يعادامتصاصها بشكل منفعل .

الأدوية مع انحلالية عالية بالدسم و نفوذية أنبوبية عالية ستطرح ببطء .

الأدوية المنتشرة من السائل الأنبوبي إلى البلازما موافقة لمدروج التركيز لها ومعامل التوزع دسم في ماء ودرجة التأين والوزن الجزيئي .

PH البول يتغير بين 4.5-7.0 والتغيرات في PH ممكن أن تؤثر على إعادة الامتصاص المنفعل واطراح الدواء (انظر معادل هندرسون ،تحمض دارئة البول يعيد امتصاص الحموض الضعيفة مثل السالسيلات ويعوق اطراحها ،بينما العكس صحيح بالنسبة للأسس الضعيفة .

تزيد عملية ألكلة البول من اطراح الحموض الضعيفة ،على سبيل المثال يتسارع اطراح الفينوباربيتال (حمض ضعيف) عند المريض الثمل بواسطة اعطاء بيكربونات الصوديوم ،من جهة أخرى الاطراح البولي للأسس الضعيفة ينخفض عند الكلة البول .

يزداد تدفق البول من خلال قبط السوائل بقوة أو عبر مشاركة إعطاء الأدوية المدرة التي تستطيع أن تزيد الاطراح لبعض الأدوية من خلال إنقاص زمن إعادة الامتصاص لها .

الإفراز الأنبوبي الفعال Active tubular secretion

أذا اعتبرنا أن معظم الدم (٩٠%) يغادر الكبيبات فبالتالي معظم الدواء الواصل إلى الكليتان يصل إلى الأوعية الشعرية الأنبوبية , هنا يمكن أن تنتقل الأدوية من الجوف الأنبوبي بواسطة النواقل الغير انتقائية .

هذه النواقل تستطيع أن تنقل الجزيئات حسب مدروج التركيز من الشعيرات الدموية عبر الأغشية الأنبوبية إلى السائل الأنبوبي .

يوجد على الأقل نظامين للإفراز الكلوي الفعال , احدهما يفرز طبيعياً الحموض العضوية (مثل حمض البول) والآخر يفرز طبيعيا الأسس العضوية (مثل الكولين أو الهيستامين)

الأدوية الحمضية مثل البنسلينات, الاندوميتاسين والغليكورونيد تنتقل بالنظام الأول , بينما النظام الثاني ينقل الأسس مثل : المورفين , البروكائين , ومركبات الأمونيوم الرباعية .

قد تصل أنظمة النقل هذه إلى درجة الإشباع وتتنافس على النواقل الفعالة مؤدية إلى التأثيرات الدوائية المرغوبة أو غير المرغوبة .

هذه الصفات تستخدم لتقلل من الاطراح البولي للبنسلينات من خلال المشاركة مع البروبينسيد أو حمض عضوي ضعيف يتنافس من أجل نظام النقل الحمضي في الأنابيب .

أيضاً , الفوسفوغليكوبروتين موجودة على جوانب الأنابيب الكلوية وتستطيع أن تلعب دور في الإفراز الأنبوبي الفعال للمواد الخارجية .

ويتضمن الإفراز على سبيل المثال , الديجوكسين ويتثبط ب الكينيدين أو الفيراباميل .

حيث مشاركة الكينيدين يقلل من التصفية الكلوية (cl_r) للديجوكسين مؤدياً إلى زيادة التراكيز المصلية له

إن الارتباط ببروتينات البلازما لايحدد معدل الافراز الأنبوبي الفعال , أما ألفة الأدوية للنواقل ترتفع أمام بروتينات البلازما .

من المحتمل أن يكون الإفرازالأنبوبي الآلية الأكثر تأثيرا لاطراح الأدوية بواسطة الكلية ،البنسلين على سبيل المثال , يربط حوالي ٨٠% من البروتين ولذلك تتم عملية تصفيته ببطء بواسطة الارتشاح الكبيبي

وتقريباً يزال بشكل كامل من الدم من خلال خضوعه للإفراز الأنبوبي الفعال .

الاطراح الصفراوي Biliary excretion

نستطيع أن نعتبر الكبد عضو إفرازي . الكبد مسؤول عن تشكل السائل الصفراوي الذي يفرغ في الأمعاء الغليظة (الجزء الأخير) وتنتقل مع البراز . اللون البني للبراز ناجم عن الأصبغة الصفراوية .

تفرز الصفراء بواسطة الخلايا الكبدية للكبد عبر الأقنية الصفراوية (قناة داخلية ضيقة) , والتي تفرغ السائل الصفراوي بالمرارة .

تعمل المرارة على تخزين وتكثيف الصفراء ،وعندما الخلايا العضلية الملساء في المرارة تنقبض تصل الصفراء إلى الأمعاء الدقيقة .

كل يوم الخلايا الكبدية تفرز ليتر واحد من الصفراء الذي يتكون معظمه من الماء –الحديد والأملاح الصفراوية (الهامة من أجل امتصاص الدسم) –الكولسترول والأصبغة الصفراوية . يتطلب تشكل الصفراء من قبل الخلايا الكبدية الإفراز الفعال للمواد المنحلة العضوية وغير العضوية ضمن جوف الأنابيب متبوعاً بحركة الماء . أما المواد المنحلة الأخرى يمكن أن تحمل مع حركة الماء هذه عبر قنوات الاتصال المحكمة بين الخلايا الكبدية. بعض الأدوية تفرز بشكل فعال ضمن الصفراء وتمر أيضاً في الأمعاء .

عند الإنسان ,عتبة الوزن الجزيئي للاطراح الصفراوي يمكن تقديره بd_a 400-500،ليتم الاطراح داخل الصفراء , يتطلب أن تكون عادة الأدوية من المجموعة القطبية القوية . العديد من الأدوية تطرح ضمن الصفراء وتستقلب غالباً للغلكورونيد المقترن .

الدواء (مع أو بدون استقلاب) يدخل الأمعاء عبر الصفراء ثم يطرح في البراز ،ومع ذلك يمكن إعادة امتصاصه من الأمعاء ومن ثم يخضع ل ""enterohepticycling""

الأدوية المقترنة على سبيل المثال , الغليكورونيد يتميه في الأمعاء بواسطة البكتيريا ويتحرر ويعاد امتصاصه للدواء الأصل ، وبشكل خاص يتواجد ذلك في الكلورمفنكول والستيروئيدات ،حيث تخضع تلك المركبات إلى الحلقة الصفراوية الشاملة وبالنهاية تطرح بواسطة الكلية .

B.النقل الحيوي Biotransformation

تبعاً لما وصف سابقاً , معظم الأدوية تحتاج إلى أن تمر عبر الأغشية الحيوية للوصول إلى موقع تأثيرها

لذلك معظم الأدوية تملك خصائص محبة للدسم و متشردة جزئياً في قيم PH التي تصادفها ضمن العضوية .

هذه الخصائص تفضل إعادة الامتصاص من الأنابيب الكلوية بعد الارتشاح الكبيبي

وبالنتيجة يلعب الاطراح الكلوي دور معتدل في عملية الاطراح الكلي للعوامل العلاجية في الجسم .

وبالنسبة لهذه المركبات , سوف تخضع ذات الطبيعة المحبة للماء للنقل الحيوي وتستقلب بشكل أكبر لأنها سوف تسمح لاطراحها عبر الكليتان . تفاعلات النقل الحيوي تكون بشكل أساسي في الكبد (النقل الحيوي الكبدي) ، ولكن يمكن أن تحصل أيضاً في مخاطية الأمعاء – الرئتين حيث معظم أنزيمات النقل الحيوي موجود في النسيج الهيولي الباطني (شبكة من الأغشية المطواة بداخل الخلية) وأيضاً في السيتوزول (السائل الموجود داخل الخلية) .

عندما يكون نسيج الكبد (أو أي نسيج آخر) متجانس ويتباين عند تطبيق التثقيل عليه, النسيج الهيولي الباطني للخلايا يتحطم وينكسر إلى شدف . هذه الشدف من النسيج الهيولي الباطني تشكل حويصلات صغيرة تدعى (microsomes)، لذلك أنزيمات النقل الحيوي في النسيج الهيولي الباطني غالباً ماترجع إلى أنزيمات ميكروزمية صغيرة.

حتى يحصل النقل الحيوي الكبدي , يجب أن يدخل الدواء إلى الخلايا الكبدية الحاوية على أنزيمات النقل الحيوي ، حيث أن الجزيئات القطبية تعمل ذلك ببطء أكبر من الجزيئات غير القطبية , باستثناء تلك التي تعمل بآلية النقل النوعي .

وبالنتيجة الاستقلاب الكبدي عموماً ذات أهمية أكبر بالنسبة للأدوية المنحلة بالدسم من الأدوية القطبية .

الاطراح الكلوي والنقل الحيوي يمكن اعتبارهما طريقتي اطراح متضافرتان ومؤازرتان لبعضهما حيث تتضمنا اطراح بمعدل كافي لكلاً من المواد المحبة للماء والمحبة للدسم من الجسم .

النقل الحيوي عادةً غير فعال للدواء , لكن في بعض الحالات قد تتشكل فعالية حيوية أو خصائص سمية بالنسبة لبعض الأدوية , الفعالية يمكن أن تبقى في واحد أو أكثر من المستقلبات .

طليعة الدواء: هي الدواء التي تصبح فعالة فقط بعد النقل الحيوي , كما أنها طورت لتحسن الامتصاص بإن تكون أفضل انحلالية بالدسم من المستقلب الفعال .

بعد الامتصاص يتحول طليعة الدواء سريعاً إلى المستقلب الفعال في جدار الأمعاء أو في الكبد .

على سبيل المثال :pivampicillin الذي هو استر للأمبيسلين يتميه سريعاً وبشكل كلي إلى الأمبيسلين خلال الامتصاص .

يوجد طورين مميزين في طرق النقل الحيوي .

الطور الأول يتضمن إضافة مجموعات متفاعلة عملياً عبر الأكسدة والإرجاع والحلمهة , هذه المنتجات أحياناً تكون أكثر فعالية كيميائية , ولذلك تكون أكثر سمية من الدواء الأصل .

عائلة أنزيم السيتوكروم p450(cyp) تتضمن معظم تفاعلات الطور الأول (ليس جميعها) وتقارن مع مجموعة كبيرة من الأنزيمات المتوضعة في النسيج الهيولي الباطني للنسج المتعددة .

تجمع أنزيمات (cyp) في عائلات ترمز من خلال أرقام عربية (مثال : عائلة cyp3) متضمنة تسلسل لحمض أميني متجانس بنسبة أعلى من ٤٠% . كل عائلة p450 تقسم بشكل إضافي إلى تحت عائلات ترمز من خلال أحرف كبيرة (مثال تحت عائلة cyp3A) مع تسلسل لحمض أميني متجانس بنسبة أعلى من ٥٥%.

أخيراً , الرقم العربي الآخر يمثل الأنزيم الفردي (مثال :CYP3A4) .

تتضمن أنزيمات CYP الأساسية في استقلاب الدواء :

CYP1A2/CYP2A6/CYP2C9/CYP2c19/CYP2D6/CYP2E1/CYP3A4.

CYP3A4 موجود بنسبة ٣٠% من مجمل أنزيم P450 في الكبد , وسريرياً تعتبر الايزوانزيمات الأكثر أهمية موجودة في الكبد .

تقريباً , ٥٠% من كل الأدوية المستخدمة سريرياً تستقلب بواسطة CYP3A4 .

الطور الثاني للتحول الحيوي يتضمن الاقتران مع المجموعات المتفاعلة الموجودة إما في الجزيء الأم أو غالباً ضمن الطور الأول للتحول .

الطور الثاني يقترن عادةً بشكل غير فعال دوائياً , حيث تصبح المواد أكثر حباً للماء من المركبات الأصل وأسهل اطراحاً عبر الكليتان أو الصفراء . تفاعلات الطور الأول والثاني غالباً , ثابتة وغير متغيرة و تحصل بالتعاقب . الفينتوئين على سبيل المثال , أولاً يحصل عليه هدركسلة عبر تفاعل الطور الأول وبعد ذلك يقترن مع حمض الغلكورونيك . تتضمن الأنزيمات في تفاعلات الطور الأول تلك المتوضعة بشكل أساسي في النسيج الهيولي الباطني , بينما يتوضع أنزيم الاقتران للطور الثاني بشكل أساسي في العصارة الخلوية (السائل المكون لهيولي الخلية).

- بعض متثابتات ومصطلحات الحرائك الدوائية

SOME PHARMACOKINETIC PARAMETERS AND TERMINOLOGY

منحني الزمن والتركيز البلازمي Plasma concentration –time curve

وفق ماوصف سابقاً , يصل الدواء إلى موقع تأثيره بعد أن يتم امتصاصه ضمن جهاز الدوران وتوزعه في كل من النسيج الهدف والنسج الأخرى .بطريقة مثالية , تراكيز الدواء ضمن النسيج الهدف يجب أن تبقى أعلى من التركيز الأدنى الفعال (الذي هو أقل تركيز يعطي استجابة دوائية) طالما التأثير الدوائي مرغوب في حين أن تراكيز الدواء في كل النسيج يجب أن تبقى أقل من التركيز الأدنى السام (الذي هو أقل تركيز يعطي تأثير سام) وذلك في كل الأوقات .

بما أن هذا الأمر غالباً شديد الصعوبة لقياس تراكيز الدواء ضمن النسيج الهدف , فإن هذه التقنية نادراً ماتستخدم للتحقق من أن الدواء يصل إلى النسيج الهدف في التركيز الملائم .

وبدلاً من ذلك تعمل الحرائك الدوائية للدواء على تقييم ذلك من خلال قياس تراكيز الدواء في الموقع البديل الأكثر سهولة وهو البلازما .

نحصل على منحني الزمن –التراكيز البلازمية بواسطة قياس تركيز الدواء في العينات البلازمية المأخوذة في فترات زمنية مختلفة بعد إعطاء الدواء . هذه التراكيز تفرز مقابل الوقت المتطابق معها في أي عينة بلازمية تؤخذ .

في الحقيقة يتحدد منحني (الزمن – التركيز) بواسطة معقد متفاعل بين العمليات الموصوفة سابقاً في هذا الفصل : الامتصاص والتوزع والاطراح للدواء وبشكل أكثر دقة يتم ذلك من خلال المعدل الحاصل في تلك العمليات. عادة (وليس دائماً) , الامتصاص والتوزع والاطراح من المفترض أن تكون عمليات من الرتبة الأولى يعني ذلك أن معدلهم في كل الأوقات يتناسب مع كمية الدواء الموجود . (على سبيل المثال , معدل الامتصاص من الرتبة الأولى في كل الأوقات يتناسب مع كمية الدواء الموجودة في موقع الامتصاص) ونتيجة لذلك يعرض منحنى الزمن –التركيز غالباً بشكل أسي . عندما يتم إعطاء الدواء كدفعة وريدية , فإن كامل الجرعة الدوائية تحقن مباشرة في الدم ، لذلك تعتبر عملية الامتصاص قد أنجزت فوراً وعلاقة الزمن –التركيز للدواء في البلازما سوف تحدد بواسطة معدل التوزع والإطراح .عندما يكون توزع الدواء سريعاً , يحدد منحني الزمن – التركيز البلازمي فقط من خلال معدل الاطراح ويعرض بشكل أحادي الأس (الرتبة الأولى) (مثال نظري يعرض في الشكل 31.7_a حيث يبين المعلومات ذاتها في رسم بياني نصف لوغاريتمي)

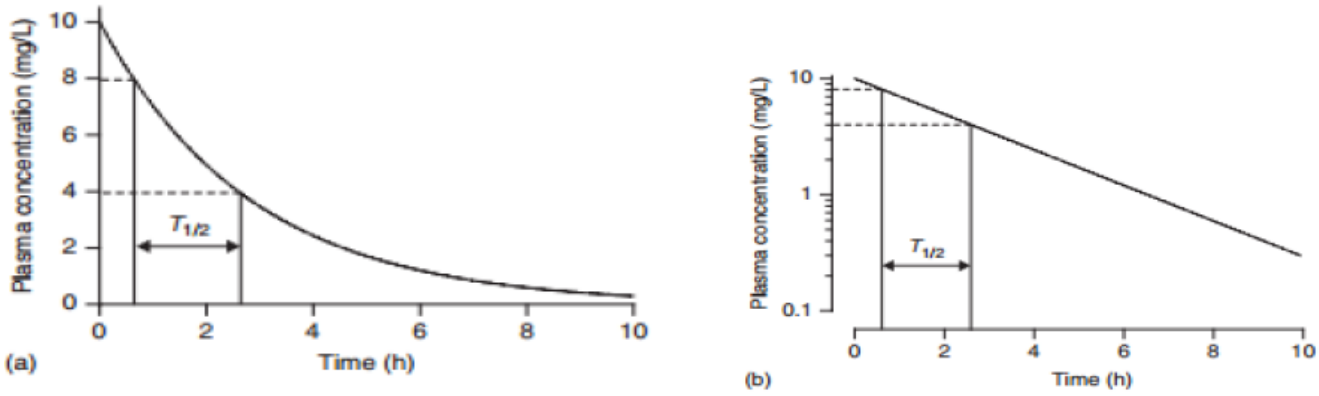


FIGURE 31.7 Plasma concentration–time curve after i.v. administration of an imaginary drug with a very high distribution rate: (a) linear scale and (b) semi-log scale. $T_{1/2}$ is the elimination half-life as derived from the plasma concentration–time curve (see Section VI.D).

بالنسبة للعديد من الأدوية , يحصل التوزع بشكل أبطىء و يساهم في صورة منحني الزمن –التركيز البلازمي. _بعد إعطاء الدفعة الوريدية من هذا الدواء ،ينحدر منحني الزمن _التركيز البلازمي بشكل ثنائي الأس كحاصل لعمليتين من الرتبة الأولى , التوزع والاطراح .

يعرض الشكل31.8a مثالنظري لصورة الزمن –التركيز البلازمي (كمدروج خطي) , والشكل 31.8b(كمدروج نصف لوغاريتمي) ، نلاحظ منحدر ثنائي الأس في التركيز البلازمي في الشكل 31.8b. بالمقابل منحدر أحادي الأس في الشكل 31.7b (توزع سريع جداً , لذلك فقط الاطراح يساهم بصورة المنحني) يقسم منحني الزمن –التركيز البلازمي في الشكل 31.8bإلى جزأين : طور التوزع وطور الإطراح .بداية طور التوزع الأكثر سرعة وينحدر بشكل أساسي لتوزع الدواء من البلازما إلى الأنسجة .يحصل توازن بين التراكيز البلازمية والأنسجة , حيث كلاً من التركيز البلازمية والنسيجية تنحدر بشكل متماثل للاطراح ،يرجع هذا الانحدار غالباً إلى طور الإطراح .

عندما يكون الدواء غير محقون مباشرة في البلازما فإن امتصاصه من موقع الإعطاء يضاف أيضاً إلى صورة منحني الزمن – التركيز البلازمي (بالإضافة إلى التوزع والاطراح) .يعرض الشكل 31.9_aمثال مثالي لمنحني الزمن –التركيز البلازمي بعد إعطاء جرعة دوائية فموية وحيدة .بدايةً تركيز الدواء في موقع الامتصاص مرتفع , والمعدل في أي دواء يمتص ضمن جهاز الدوران يفوق معدل اطراحه من الجسم .لذلك يرتفع تركيز الدواء في البلازما ويتوزع إلى الأنسجة ، كما أن الدواء عندما يتم امتصاصه في جهاز الدوران فإن معدل الامتصاص ينخفض (ناجم عن انخفاض تركيز الدواء في موقع الامتصاص) بينما معدل اطراحه يزداد (ناجم عن زيادة في التركيز

البلازمي) .وبالنتيجة الاختلاف يكون بين تناقص المعدلات ، ومع ذلك مادام معدل الامتصاص يفوق الاطراح فإن التركيز البلازمي يستمر بالارتفاع ، هذا الجزء المرتفع للمنحني يدعى غالباً بطور الامتصاص .في قمة التركيز كلا المعدلين يكونا بحالة توازن ، في مابعد , فإن معدل اطراح الدواء يفوق معدل امتصاصه , وتركيز الدواء في كلاً من البلازما والأنسجة يبدأ بالانحدار ، هذا الجزء المنحدر من المنحني يدعى غالباً بطور الاطراح .الوقت اللازم للوصول إلى قمة التركيز البلازمي (tmax) يعد علامة حادة من أجل معدل امتصاص الدواء , بينما قمة التركيز البلازمي (cmax أو التركيز الأعظمي للدواء في البلازما) نفسها تتعلق بالجرعة ومعدل الامتصاص ومعدل الاطراح . تتعلق المنطقة تحت المنحني (AVC) بالكمية الكلية للدواء الواصلة لجهاز الدوران .الشكل 31.9_Bيعرض المعلومات ذاتها في مدروج نصف لوغاريتمي .

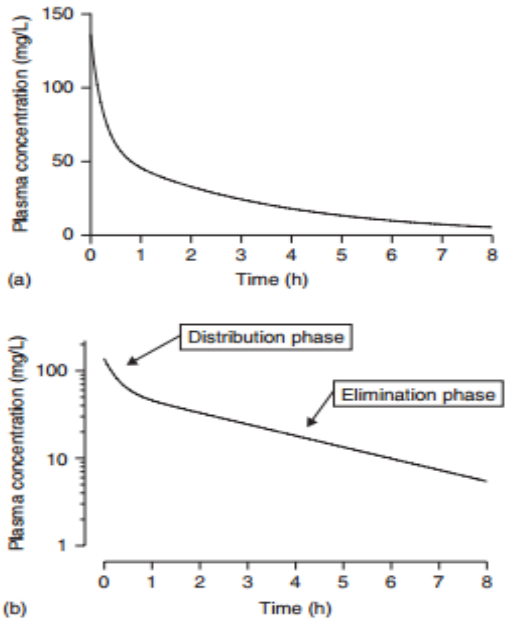


FIGURE 31.8 Plasma concentration–time curve after i.v. administration of an imaginary drug for which also distribution adds to the profile: (a) linear scale and (b) semi-log scale.

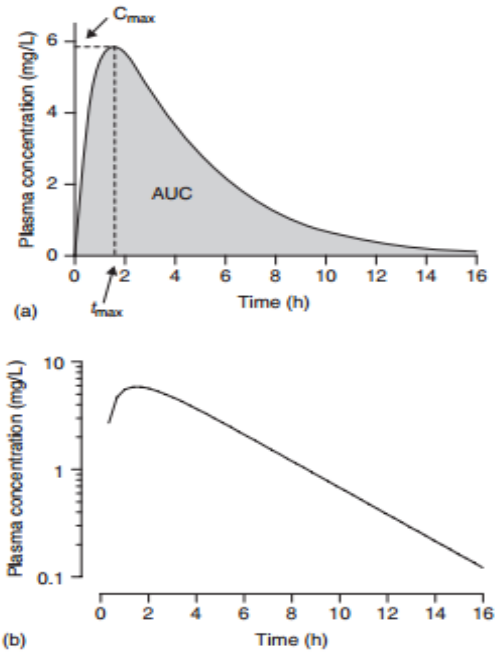


FIGURE 31.9 Plasma concentration–time curve after oral administration of an imaginary drug: (a) linear scale and (b) semi-log scale.

حجم التوزع Volume of distribution

حجم التوزع لا يعتبر حجم حقيقي ،فهو عبارة عن ثابتة نسبية ،تتعلق بكمية الدواء الكلية الموجودة في العضوية إلى التراكيز البلازمية في نفس اللحظة .

هو حجم السائل الذي يجب أن تكون كمية الدواء الكلية في الجسم منحلة فيه لتحقيقالارتفاع في التركيز المقاس في البلازما .

هذا الحجم المحسوب ليس بالضرورة أن يتطابق مع الحجم الفيزيولوجي المتعارف عليه ، كما يمكن أن يكون أكبر من حجم ماء الجسم الكلي ، ولذلك يدعى بحجم التوزع الظاهري .

يتضمن ماء الجسم الكلي سوائل الجسم ضمن الخلايا (السائل الداخل خلوي)والسوائل الموجودة خارج خلايا الجسم (السائل خارج الخلوي).

يملأ السائل خارج الخلوي المناطق القريبة بين الخلايا والنسج المعروفة ب INTERSTITIALأو INTERCELLULAR FLUID، بينما السائل خارج الخلوي ضمن الأوعية الدموية يسمى بالبلازما .

عند رجل طبيعي وزنه 70KG، حجم ماء البدن الكلي لديه حوالي 42L(أو 60%من وزن الجسم) يتضمن حوالي 3Lبلازما _ 11Lسائل بين الخلايا و28Lسائل داخل خلوي .

يتوزع الدواء خلال ماء البدن الكلي عندما يكون غير مرتبط في البلازما أو الأنسجة ، ويكون حجم التوزع الظاهري 42L PER 70KG، وينطبق ذلك بالنسبة ل ANTIPYRINE.

وبطريقة مماثلة ،إذا كان الدواء غير مرتبط بالبلازما والأنسجة ،ولكن غير قادر على اختراق الخلايا ،فسوف يحدد توزعه ضمن السائل خارج الخلايا مساويا 14L،وحجم التوزع الظاهري لتلك الأدوية متقارب مع حجم توزعهم الحقيقي ،وبالرغم من ذلك ترتبط معظم المواد مع بروتينات البلازما والأنسجة .

بالنسبة للدواء الذي يرتبط بشكل تفضيلي مع بروتينات البلازما فان تركيزه البلازمي سيكون أعلى من تركيزه في السائل الداخلي وبين الخلايا ، وفي هذه الحالة فان حجم التوزع الظاهري سيكون أقل من 42L.

أما عندما يرتبط الدواء بشكل تفضيلي مع بروتينات الأنسجة فانه سوف ينخفض تركيز الدواء الكلي في البلازما عنه في الأنسجة ،وبالنسبة لحجم التوزع الظاهري سيكون أكبر من 42L.

وكمثال نموذجي ،الديجوكسين الذي يرتبط بقوة في العضلة ويملك حجم توزع ظاهري حوالي 600L.

تصف المعادلة (31.4)العلاقة بين حجم التوزع الظاهري – الدواء المرتبط – الحجوم التشريحية :

$$V_d = V_p + V_T \frac{f_p}{f_T} \qquad (31.4)$$

حيث : V_Dحجم التوزع الظاهري

V_Pالحجم البلازمي

V_Tالحجم خارج الأوعية (مجموع حجم السائل بين الأنسجة الخلوية وحجم السائل الداخل خلوي)

F_P الأجزاء الحرة من الدواء في البلازما

F_T الأجزاء الحرة من الدواء في الحيز خارج الأوعية

وبالتالي فان حجم التوزع الظاهري يرتفع عند زيادة الحجوم التشريحية أو النسيج المرتبط ،بينما ينخفض مع زيادة الحجم البلازمي .

بالنسبة للعديد من الأدوية الحمضية عل سبيل المثال :السالسيلات – السلفوناميدات – البنسيلينات – مضادات التخثر ترتبط بقوة مع بروتينات البلازما أو لا تملك قدرة محبة للدسم كافية لتوزعها ضمن الخلايا ،ولذلك فان تلك الأدوية تملك حجم توزع (<20L) .

ومن جهة أخرى ،تثبط الأدوية الأساسية غالبا حجم التوزع الظاهري الكبير بسبب ميلها للتوزع بشكل عالي في الأنسجة ، أما تراكيزها البلازمية فتبقى منخفضة نسبيا . يعرض الجدول 31.2 حجم التوزع الظاهري لبعض الأدوية .

Cالتصفية Clearance

يصف مصطلح التصفية عملية اطراح الدواء من الجسم أو من أحد الأعضاء بغض النظر عن الآلية المستخدمة .

كما يمكن أن يعرف بأنه تحرير بشكل كامل للدواء من السائل البيولوجي كالدم أو البلازما وذلك خلال واحدة الزمن وحسابه من أجل عملية الاطراح ،حيث أن واحدات التصفية هي ميلليليتر في الدقيقة (ML/MIN)أو ليتر بالساعة (l/h) .

وكما وصف سابقا ،فان عملية الاطراح الكلي للدواء من الجسم تكون نتيجة عمليات تحصل في الكلية والكبد ، بالاضافة إلى التصفية بواسطة الأعضاء المختلفة للاطراح .

إن التصفية الكلية للجسم CL_Tأو الجهازية هي مجموع التصفيات الخاصة بكل عضو ،حيث أن الكبد والكلية هما العضوان ذو الدور الأكبر في عملية اطراح الدواء ،ولذلك سوف نتحدث عن التصفية الكلوية والكبدية بشكل مفصل .

TABLE 31.2 Apparent Volumes of Distribution for Some Drugs in L/kg

0.11	Warfarin	2.1	Cimetidine
0.14	Ibuprofen	3.9	Propranolol
0.17	Salicylic acid	8.0	Digoxin
0.25	Gentamicin	30.0	Imipramine
0.51	Digitoxin	235	Chloroquine
0.70	Atenolol		

التصفية الكلوية Renal clearance

يعبر عن التصفية الكلوية CL_R بقدرة الاطراح الكلوي على التخلص من الدواء ،وذلك من خلال تصفية الحجم البلازمي منه، ويتم ذلك بواسطة الكليتان عبر واحدة الزمن .

تطرح بعض الأدوية كالأنسولين والكرياتين عبر الارتشاح الكبيبي ،دون أن تخضع لأي من الإفراز الأنبوبي أو إعادة الامتصاص ، وتكون غير مرتبطة مع بروتينات البلازما .

أما معدل التصفية الكلوية لهم عند البالغين مع وظيفة كلوية سليمة حوالي 125ML/MIN والذي يتطابق مع حجم البلازما التي تخضع للارتشاح الكبيبي في الدقيقة .

لذلك يمكن استخدام تصفية الأنسولين أو الكرياتينين كمقياس لمعدل الارتشاح الكبيبي .

أما بالنسبة للمواد التي ترتشح وتخضع أيضا للإفراز الفعال ،فان CL_Rلها أعلى من 125ML/MIN وممكن أن يصل ل 650ML/MIN حيث تدفق البلازما الكلي يكون عبر الكليتان ، وجدت تلك القيم من أجل PARA-AMINOHIPPURIC ACID والبنسلينات .

أما الأدوية التي ترتشح ويعاد امتصاصها أو ترتبط مع بروتينات البلازما ،فان قيم التصفية لها أقل من 120ML/MIN.

يمكن أن تزودنا العلاقة بين CL_Rومعدل الارتشاح الكبيبي بمعلومات عن آليات الاطراح الكلوي

نحسب التصفية الكلوية للدواء عبر تقسيم كمية الدواء المنطرحة في البول خلال فواصل زمنية مع تركيز الدواء في الدم أو البلازما بالوقت المطابق لمنتصف فترة جمع البول .

التصفية الكبدية : Hepatic clearance

تعرف التصفية الكبدية CL_H للدواء بأنها الحجم من الدم المصفى منه الدواء بواسطة الكبد خلال واحدة الزمن .

تأخذ التصفية الكبدية بعين الاعتبار الحقائق التشريحية والفيزيولوجية للأدوية الواصلة إلى الكبد عبر الوريد البابي والشريان الكبدي ومن ثم مغادرتها عبر الوريد البابي .

توزع الأدوية غير المرتبطة في البلازما عبر أغشية الخلايا الكبدية لتصل إلى الأنزيمات الاستقلابية ،لذلك يوجد على الأقل ٣ متثابتات وجب أخذها بعين الاعتبار عند تحديد كمية الدواء المطروحة عبر الكبد :

التدفق الدموي عبر العضو Qوالذي يعكس النقل إلى الكبد .

الجزء الحر من الدواء في الدم F_U الذي يؤثر على وصول الدواء إلى الأنزيمات .

وأخيرا القدرة الفعلية للأنزيمات الكبدية على استقلاب الدواء ،حيث يعبر عنه بالتصفية الفعلية CL_{INT} الذي هو قدرة الكبد على نقل الدواء بغياب نظام التدفق والارتباط الدموي .

نستطيع حساب CL_H بأخذ هذه المتثابتات الثلاث وفق المعادلة التالية :

$$Cl_H = Q\left[\frac{f_u \cdot Cl'_{int}}{Q + f_u \cdot Cl'_{int}}\right] \qquad (31.5)$$

التصفية الكبدية غير قادرة على تجاوز الحجم الكلي للدم الواصل إلى الكبد خلال واحدة الزمن والذي يدعى بتدفق الدم الكبدي Q .
حيث يكون معدل استخلاص الدواء (E)هو معدل CL_H للدواء إلى تدفق الدم الكبدي ، وتتراوح هذه القيمة بين (1-0) .
وتكون هذه القيمة مساوية ل 0عندما F_UCL_{INT}يساوي 0،ويحدث ذلك عندما لا يستقلب الدواء في الكبد
بينا تكون مساوية ل 1عندما تتساوى CL_Hمع تدفق الدم الكبدي (حوالي 1.5l/MINعند الإنسان)
أما عندما F_UCL_{INT}يكون صغير للغاية بالمقارنة مع تدفق الدم الكبدي ($Q > F_UCL_{INT}$) وذلك وفق المعادلة التالية :

$$Cl_H = f_u \cdot Cl'_{int} \qquad (31.6)$$

في هذه الحالة ،لا تعتمد التصفية على التدفق الدموي وإنما على الفعالية الأنزيمية والارتباط ببروتينات البلازما ،حيث يحد الارتباط ببروتينات البلازما من عملية الاطراح ويدعى ذلك بالاطراح الحدي تكون الأدوية مع اطراح حدي ذات معدل استخلاص منخفض (0.3>)ومثال على ذلك :الوارفارين – الفينتوئين – الانتي بيرين أما عندما F_UCL_{INT}كبير جدا بالمقارنة مع تدفق الدم الكبدي ($Q<F_UCL_{INT}$) وفق المعادلة التالية :

$$Cl_H = Q \qquad (31.7)$$

في هذه الحالة تعتمد التصفية على تدفق الدم الكبدي ولا تعتمد على CL_{INT},F_Uويدعى ذلك بالاطراح غير الحدي (وكمثال :نتروغليسرين – بروبرانول –ليدوكائين)
بالنسبهللأدوية ذات الاطراح غير الحدي لها معدل استخلاص مرتفع (0.7>)
حيث ألفة الدواء للأنزيمات الكبدية تجاوز ألفتها لبروتينات البلازما .
تعتمد تصفية الأدوية ذات الاطراح غير الحدي على تدفق الدم الكبدي ،وكما تنخفض التصفية لبعض الأدوية عندما يقل تدفق الدم الكبدي (ويحدث ذلك على سبيل المثال :في أمراض الكبد أو القصور القلبي

D-العمر النصفي للاطراح $T_{1/2}$Elimination half –life

العمر النصفي للاطراح هو الوقت الذي تستهلكه عمليات الاطراح لتخفض التركيز البلازمي أو كمية الدواء في الجسم بنسبة 50%،ويتكون من متثابتات محددة بواسطة كلا من التصفية وحجم التوزع V_Dونعبر عن ذلك بالمعادلة التالية :

$$T_{1/2} = 0.7\frac{V_d}{Cl} \qquad (31.8)$$

يزداد العمر النصفي للاطراح بزيادة حجم التوزع أو نقصان في التصفية والعكس بالعكس .
ويحدث ذلك بسبب انخفاض فعالية الاطراح (وذلك في التصفية)وبالطبع سوف يسبب ذلك زيادة في الوقت اللازم لانخفاض التركيز البلازمي بنسبة 50% .
ومن جهة أخرى ،حجم التوزع الكبير سيجعل الدواء بتركيز أعلى في الأنسجة عنه في البلازما ،وبالرغم من ذلك سيتعرض الدواء في البلازما إلى عمليات الاطراح ،لذلك فان الزيادة في حجم التورع ستزيد أيضا من العمر النصفي للاطراح .
بالنسبة للحالات البسيطة ،يمكن أن نستخدم العمر النصفي للاطراح لاتخاذ قرار حول جرعة الدواء ،ونستمد ذلك من منحني الزمن – التركيز البلازمي مثل الزمن المأخوذ للتراكيز البلازمية العشوائية في طور الاطراح المنصف (الشكل 31.7).
حيث أن عمر النصف ليس ذا أهمية لأي تركيز مقاس ،طالما أن القياس يتم في منحني الاطراح أحادي الأس ، لذلك ينخفض الزمن بالنسبة للتركيز البلازمي من (10-5MG/L)وبشكل مشابه من (8-4MG/L) أو من (2-1MG/L) .

E-التوافر الحيوي Bioavailability

التوافر الحيوي هو الجزء من الجرعة الدوائية المعطاة التي تصل إلى جهاز الدوران بشكل سليم (ويعبر عنه ب F) وأيضا هو المعدل في الذي حدث .في الجرعة الوريدية التي تحقن مباشرة ضمن جهاز الدوران يكون التوافر الحيوي لها حسب التعريف 100%(F=1)

بالنسبة لجميع طرق الإعطاء الأخرى ، فان التوافر الحيوي يحدد من خلال حجم امتصاص الدواء (الذي يكون ناتج عن كلا من قبط الدواء من موقع الإعطاء وتأثيرات المرور الأول المحتملة .حيث يتراوح من 100%-0(1>F>0) وعلى سبيل المثال ، المورفين المعطى فمويا يملك توافر حيوي حوالي 25%حيث يخضع لاستقلاب المرور الأول في الكبد ، ولذلك فان الجرعة الفموية من المورفين عادة تكون أكبر ب 3-5مرات جرعة المورفين الوريدية .الطريقة المعتادة لقياس التوافر الحيوي (والتي تدعى أيضا بالتوافر الحيوي المطلق)لصيغة فموية هي إعطاء مجموعة من المتطوعين الدواء وريديا وبشكل فموي بفترات متفرقة ومن ثم تحديد منطقة تحت المنحني الزمن –التركيز البلازمي (AUC) .حيث تقيس AUC الكمية الكلية للدواء الغير متبدل الذي يصل إلى جهاز الدوران

يمكن تحديد التوافر الحيوي لصيغة فموية بعد ذلك بواسطة مقارنة AUC_Sالخاصة بكل طريق وذلك وفق المعادلة التالية :

$$\text{Absolute bioavailability} = F = \frac{\text{AUC}_{\text{oral}}/\text{dose}_{\text{oral}}}{\text{AUC}_{\text{i.v.}}/\text{dose}_{\text{i.v.}}} \quad (31.9)$$

على سبيل المثال ،إذا كان AUC_{ORAL} مساويا 25%من AUC_{IV} فان التوافر الحيوي لصيغة فموية هو 25%(F=0.25) .

أحيانا ،لا يتم تقييم التوافر الحيوي لصيغة جديدة بمقابل الصيغة الوريدية وإنما يكون بمقابل صيغة مرجعية أخرى ،ويعبر عن ذلك من خلال قياس التوافر الحيوي النسبي الذي يقيس الفعالية النسبية لصيغتين (صيغة جديدة Aوصيغة مرجعية B) في أثناء تحول الدواء ضمن جهاز الدوران (المعادلة 31.10)

$$\text{Relative bioavailability} = \frac{\text{AUC}_{\text{A}}/\text{dose}_{\text{A}}}{\text{AUC}_{\text{B}}/\text{dose}_{\text{B}}} \qquad (31.10)$$

وبشكل واضح فان التوافر الحيوي النسبي لصيغة غير مساوي ل F(الجزء من الجرعة التي تصل إلى جهاز الدوران) ومثل التوافر الحيوي المطلق لصيغة مرجعية يمكن أن يكون منخفض إلى ضعيف الامتصاص مع /أو بدون استقلاب المرور الأول .

8- المتغيرات في الحرائك الدوائيةVARIABILITY IN PHARMACOKINETICS

عندما ينظم منحني التركيز البلازمي لمرضى مختلفين يتم إعطاؤهم جرعة متطابقة من دواء متطابق ،فعندئذ سوف نلاحظ تغيرات بين الأفراد . في بعض الحالات ،ممكن أن تبقى التراكيز البلازمية عند أحد المرضى تحت أدنى تركيز فعال ،بينما تصل عند مريض آخر إلى التركيز السام الأدنى بالإضافةإلى ذلك ،هناك حالات شديدة الوضوح ،كوزن الجسم وتركيبه وبعض العوامل الأخرى التي تقع جميعها ضمن متغيرات الحرائك الدوائية بين الأفراد .

العوامل الوراثية :Genetic factors

أظهرت الدراسات على التوأم المتطابقة وغير المتطابقة أن الكثير من تغيرات الحرائك بين الأفراد محدد وراثيا .

تغيرات الحرائك قد يكون سببه تعدد الأشكال الجينية (genetic polymorphism) (الحالة التي يكون فيها عدة جينات متميزة وظيفيا وشائعة عند السكان) عند الجينات متضمنا امتصاص الدواء وتوزعه واطراحه . في السنوات الأخيرة ،العديد من polymorphism عند الجينات يرمز لنواقل البروتينات الموصوفة إن polymorphism يمكن أن يعدل من امتصاص وتوزع واطراح المركبات التي هي عبارة عن ركائز لتلك النواقل .ومع ذلك يبقى هناك الكثير من العمل لفعله حتى نفهم التورط السريري ل polymorphism

تعدد الأشكال الجينية للجينات يتضمن استقلاب الدواء آخذا ذلك بعين الاعتبار كواحد من المصادر الكبرى للتغيرات في الحرائك الدوائية .

ومن جهة أخرى فان الاطراح الكلوي للأدوية لا يظهر ميل إلى تعدد الأشكال الجينية .أما cl_r لأي دواء فتميل للتشابه في العمر وتطابق الوزن للمواد الصحية .وبالنتيجة فالأدوية عموما تطرح بشكل غير متغير وتميل لتظهر تغيرات أقل بين الأفراد بشكل أكبر إلى حد كبير من تحولهم بالاستقلاب .

B - العمر Age

إن السبب الرئيسي لتأثير العمر على عمل الدواء هو أن الاطراح الكلوي ذو فعالية أقل عند المولودين حديثا وكبار السن ،وبالتالي فان تصفية الأدوية كلويا تنتج عادة تأثيرات شديدة ومطولة في العضوية . إن معدل الارتشاح الكبيبي عند المولودين حديثا فقط حوالي 20%من معدله عند البالغين وكذلك يتناقص العمل الأنبوبي . وفقا لذلك ،فان عمر النصف للاطراح الكلوي للأدوية طويل عند المولودين حديثا بالمقارنة مع البالغين . إن العمل الكلوي عند الرضع بعمر أقل من أسبوع يزداد لقيم مشابهة للبالغين الصغار ،ويستمر بالارتفاع إلى ضعف قيم البالغين في عمر الستة أشهر . بينما معدل الارتشاح الكبيبي في عمر 20سنة يبدأ بالانحدار تدريجيا ليصل إلى 25%في 50سنة والى 50%في 75سنة . يتبدل النقل الحيوي للأدوية عند الأطفال في طور النمو ، حيث أن العديد من الأدوية تطرح أوليا من خلال الاستقلاب الكبدي الذي يثبط التصفية العالية عند الأطفال بشكل أكبر من البالغين .

هناك عدد من العوامل التي تساهم في التغيرات خلال طور النمو مثل حجم الكبد النسبي والنضح بالنسبة لأنزيمات استقلاب الدواء المختلفة . يتم ملاحظة الأسلوب المتميز لتطور أنزيمات استقلاب الدواء عند المولودين حديثا ،حيث تظهر بداية بعض الأنزيمات الاستقلابية للدواء فعالية خلال ساعات بعد الولادة أو ضمن الأسبوع الأول ،بينما تظهر أنزيمات أخرى تقريبا بشكل كامل بعد إتمام عدة أشهر .

C–التداخلات الدوائية : Drug interaction

يمكن أن تؤثر الحرائك الدوائية لدواء عبر الإعطاء المتزامن مع دواء آخر على الامتصاص –التوزع – الاستقلاب – الاطراح .

حيث يؤثر الامتصاص ضمن الجهاز الهضمي للأدوية عبر عوامل منها مساحة السطح الكبيرة التي تمتص الدواء بشكله المرتبط أو المخلب أو ممكن أن تؤثر من خلال عوامل تعمل على تعديل حركية الجهاز الهضمي وبهذه الطريقة تبدل من معدل أو امتداد الامتصاص .

تعمل الأدوية ذات التدفق الدموي المنخفض على إبطاء عملية الامتصاص ،حيث أن إضافة الأدرينالين إلى مخدر موضعي أثناء الحقن تعمل بالنتيجة على تضيق الأوعية وتبطئ الامتصاص للمخدر وبالتالي تطيل من التأثير الموضعي في مكان الحقن .

وبالنسبة لتوزع الدواء يمكن أن يتغير من خلال تنافس الأدوية على الارتباط ببروتينات البلازما أو عبر إزاحة الدواء من مواقع ارتباطه بالأنسجة . يزيد التنافس على الارتباط ببروتينات البلازما من الجزء الحر وبشكل مؤقت يزيد التركيز الحر للدواء في البلازما , لذلك ينتج زيادة توزع الدواء بالاتجاه ثنائي الطور ،مواقع الاطراح والأنسجة الأخرى .

إنإزاحة الدواء من مواقع ارتباطه بالأنسجة يدفع مؤقتا إلى زيادة في التركيز البلازمي ،وبالتالي يسمح بإعادة التوزع للدواء المزاح من الأنسجة باتجاه البلازما . هذه الزيادة غالبا تزيد إطراح الدواء وصولا إلى حالة ثابتة مستقرة .

أما بالنسبة لبعض الأدوية الارتفاع المؤقت في التركيز البلازمي قبل الوصول إلى حالة الثبات ممكن أن يسبب سمية .

بالانتقال إلى العامل الرئيسي في التداخلات الدوائية- الدوائية الهامة سريريا وهو الاستقلاب حيث يتحرض استقلاب الدواء من خلال الأنزيمات الكبدية (يؤدي إلى إنتاج عالي للأنزيمات)بعد الإعطاء المزمن ل(الفينوباربيتال –الفينتوئين –الريفامبيسين –عشبة القديس جون على سبيل المثال)ويؤدي ذلك إلى استقلاب عالي للأدوية .

وكمثال على محرض أنزيمي قوي جدا الريفامبيسين الذي يعمل بطريقة مميزة على تغيير الفعالية الأنزيمية خلال 48ساعة بعد إعطاء الدواء ،بينما تحتاج معظم المحرضات لحوالي 10-7أيام للحصول على التأثير الأعظمي . أما بعد إيقاف المحرض الأنزيمي نحتاج إلى وقت مماثل أو ممكن أطول من ذلك حتى يتبدد التأثير . كما يتثبط الاستقلاب الكبدي بواسطة المركبات الداخلية والخارجية المنشأ وينتج عن ذلك انخفاض في معدل الاستقلاب . عموما يحصل هذا التثبيط الأنزيمي بسرعة أكبر من التحريض الأنزيمي ويعمل بشكل فوري عند وجود تركيز كبدي ملائم من المحرض . إن التثبيط التنافسي هو الآلية الأكثر شيوعا ،حيث أن دوائين يستقلبان بواسطة نفس الأنزيم يتنافسان مع بعضهما للارتباط بذلك الأنزيم ،وبهذه الطريقة يخفض كل منهما من استقلاب الآخر

بالإضافة إلى أن بعض الأدوية تعمل كمثبط تنافسي لأنزيم محدد ،بالرغم من أنها لا تستقلب عبر هذا الأنزيم ،ويحدث ذلك بالنسبة ل الكينيدين الذي هو مثبط انتقائي ل cyp2d6بالرغم من عدم استقلابه بهذا الأنزيم .

ويوجد أيضا ما يسمى بالتثبيط اللاتنافسي الذي يحدث فيه تنافس غير مباشر بين الركازة والمثبط على الأنزيم ،ولكن يعمل المثبط على إلغاء فعالية الأنزيم عبر الارتباط بأجزاء أخرى منه . على سبيل المثال المضادات الحيوية الماكروليدية كالاريثرومايسين الذي يستقلب بواسطة cyp3a4 إلى مستقلب وسيط نسبيا يعمل على تشكيل معقد ثابت وغير فعال مع الأنزيم .

يتأثر الإطراح الكلوي لبعض الأدوية التي هي عبارة عن حموض ضعيفة أو أسس ضعيفة من خلال أدوية أخرى تغير من الpHالبولي .

يؤدي ذلك إلى تغيرات في تأين الدواء وبالتالي يغير من انحلاليته بالدسم والقدرة عل عودة امتصاصه إلى الدم من الأنبوب الكلوي بالإضافة إلى أن الإفراز الفعال للأنابيب الكلوية يمكن أن يتثبط عبر العلاج الدوائي المتزامن ،ويؤدي ذلك إلى زيادة المستويات المصلية للدواء والاستجابة الدوائية كما يمكن أن يؤثر الدواء على معدل الاطراح الكلوي عبر تعديل الارتباط بالبروتينات ومن ثم الارتشاح

D– الحالة المرضية : Disease state

إن العديد من الأمراض تؤدي إلى تغيرات في الحرائك الدوائية

حيث أن حدوث القصور الكبدي أو الكلوي يجعله عرضة للسمية بسبب تأثيرات الدواء القوية أو ذات التأثير المطول وينتج عن ذلك زيادة المستويات البلازمية التالية لإعطاء جرعة عيارية .

يتباطأ امتصاص الدواء في حالات مسببة ركود معدي ،ويكون الامتصاص غير كامل عند المرضى الذين يعانون من الإسهال أو لديهم سوء امتصاص ناجم عن أمراض البنكرياس أو الأمعاء أو وذمة في مخاطية اللفائفي .

تظهر المتلازمة النفرونية ضياع حاد للبروتينات في البول وبالتالي نقصان تركيز الألبومين في البلازما وحدوث الوذمة .

حيث أن الوذمة ضمن مخاطية الأمعاء تغير من امتصاص الدواء ، بينما التغيرات في الارتباط بالألبومين تبدل من توضع الدواء .

يحصل تدهور في عمل الحاجز الدموي الدماغي بحالة التهاب السحايا . كما يقلل انخفاض حرارة الجسم من تصفية العديد من الأدوية .

E–الحمل : Pregnancy

يرتبط الحمل مع تغيرات عديدة تحدث فيزيولوجيا تؤثر على الحرائك الدوائية .

يتناقص تركيز الألبومين عند الأم نتيجة تبدلات في ارتباط بروتين –دواء .

تهدف الزيادة بالارتشاح الكبيبي إلى المساعدة في إطراح الكمية الفائضة من الفضلات الناتجة ،كما يؤدي إلى زيادة الاطراح الكلوي للأدوية

ينفصل دم الأم عن دم الجنين بواسطة الحاجز المشيمي .

حيث يسمح هذا الحاجز لبعض الأدوية المعطاة بالتأثير على الأم دون أن تحدث تأثير عل الجنين .

وبالرغم من ذلك ،تعبر الجزيئات المحبة للدسم سريعا الحاجز المشيمي محدثة تأثيرات على الجنين .

وعلى سبيل المثال يوجد العديد من الأدوية المعروفة بأنها تحدث تطور غير طبيعي للجنين (تأثير مشوه).

عندما تنتقل الأدوية إلى الجنين فإنها تطرح عادة ببطء عبر الجنين ،كما أن الاستقلاب الأنزيمي الكبدي للدواء عند الجنين يكون أقل فعالية من نشاطه عند البالغين . بالإضافة إلى أن الإطراح الكلوي للجنين غير كافي حيث يتلاشى بول الجنين ضمن السائل السلوي .

.

طلائع الأدوية والأدوية المتخفية Pro- drug and lamentation

١ – لمحة تاريخية HISTORY

أطلق البيرت عام ١٩٥٨ تعبير طليعة دواء prodrug للإشارة إلى مُركّب خامل فارمكولوجيا والذي يُحوّل بواسطة الثدييات mammalian إلى مادةِ نشيطةِ فارمكولوجيا بواسطة وسائط كيميائية أَو استقلابية metabolic.

المركّبات الدوائية غير الفعالة والتي تتحول إلى مركبات فعالة اكتشفت صدفة وبنسب وباليتين محددتين ، و مُيّزتَا عام ١٩٥٩وادخل تعبير دواءَ متخفي latentiation للإشارة إلى الأدوية التي صُمّمتَا بشكل مُحدّد لتقوم بالفاعلية الحيوية bioactivities ،هذه الأفكارِ أدّتْ إلى تطويرِ عدد مِنْ الأدوية .

الأدوية المستعملةِ حالياً التي لَها الفوائدُ على مثيلاتها التي لا تعتبر كطليعة دواء nonprodrug وهي تعطى بشكل أدوية .

طليعة الدواء prodrug يتم إنتاجها اعتماد على جانب محدد من التأثير الدوائي ,والتي يحتاج إلى بعض التحسينات ونوع المجموعات الوظيفة الموجودة في الدواء الفعال و هو نهج يجرى لتحسين قبول المريض من الأدوية (أي الحد من الألم المرتبطة بطريقة الإعطاء)و يعدل الامتصاص ويعدل التوزيع ويعدل الاستقلاب ، أو يعدل الانطراح .

الطبيعة الكيميائية للطليعة الدواءprodrugs والتي تحضر تعود للمركبات الفعالة ،وادخل مفهوم الأدوية القوية hard drugs و والأدوية الخفيفة soft drugs استنادا إلى ذالك.

الأدوية القاسية hard drugs : هي المركبات مصممة وتحتوي بنية كيميائية ضرورية لإعطاء فاعلية علاجية ولكن في شكل غير قابل للاستقلاب أو التحول الكيميائي و يتم تجنب أي من إنتاج المستقلبات السامة ، و زيادة كفاءة التأثير.

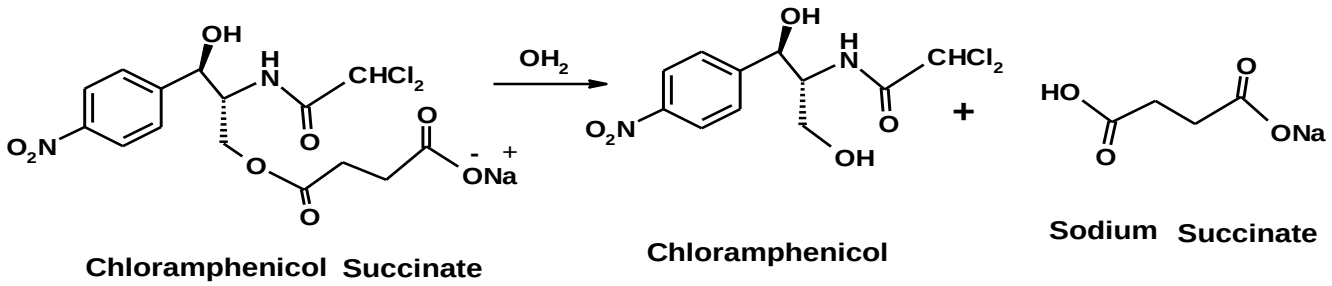
الأدوية اللينة soft drugs : هي مركبات فعالة تؤدي هدفها العلاجي وتستقلب إلى مركبات غير فعالة وغير سامة وهي معاكسة لمفهوم طليعة الدواء prodrug

٢- المفاهيم الأساسية BASIC CONCEPTS

تعرف طليعة الدواءpro-drugs بأنها مركبات خاملة ويجب تحويلها إلى شكل نشيط باستخدام آلية بيولوجية معينة.

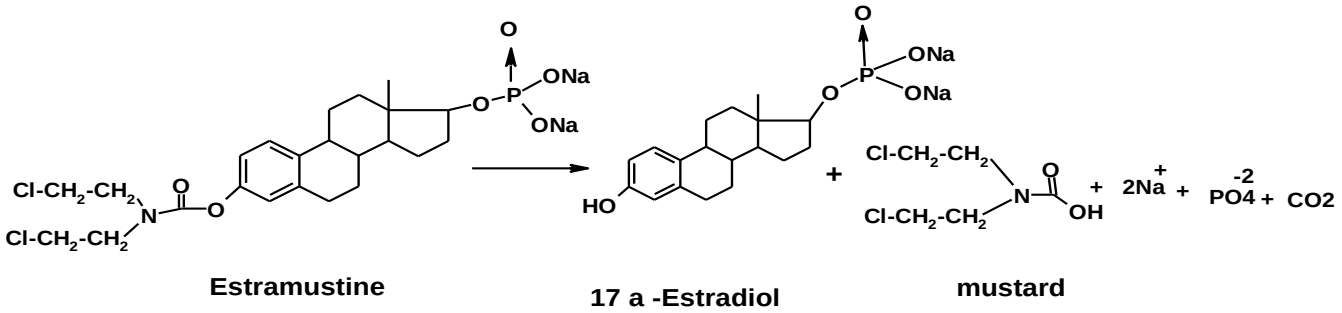
هناك مجموعة متنوعة من الآليات يتم التحويل فيها . عموما ، والتحويل إلى الشكل نشط في اغلب الأحيان يقوم بها الاستقلاب الإنزيمي داخل الجسم. التحويل إلى شكل نشط يمكن تحقيق ذلك عن طريق الوسائل الكيميائية (مثلا ، الاماهة أو نزع الكاربوكسيل decarboxylation) ، وعلى الرغم من أن هذا أقل شيوعا. التحول الكيميائي لا يتوقف و لا يَعتمدُ على وجود أو النسبة الكمية من الاستقلاب الإنزيمي ، لذا يشاهد تغيّرَ في الفاعلية بين المرضى و مثل هذه المركّباتِ غير ثابتة كيميائياً، ولكن ، تخزين هذه المركبات قد يمثل مشكلة. مزايا عدة قد تكون اكتسبتها توليد طلائع الدواء prodrug منها زيادة الامتصاص ، والتخفيف من الألم في مواضع الحقن إذا كان المركب يعطى حقنا parenterally ، الانطراح غير مرغوب به ،رغم انخفاض سمية ، و انخفاض الاستقلاب غير الفعال ، وزيادة الثبات الكيميائي ، وتطويل أو تقصير التأثير ، حسبما يراد من الدواء . مثال على ذالك الكلورامفينكول chloramphenicol ; كما هو موضح في (الشكل ١). فإعطاء الدواء حقنا parenterally قد يسبب الألم في موقع الحقن ، وخصوصا إذا كانت الدواء يبدأ بالترسيب بعد الحل مما يلحق الأذى بالا نسجه المحيطة بها.

هذا الوضع يمكن معالجتة عن طريق زيادة الذوبان في المذيبات المعطاة. فاالكلورامفينيكول chloramphenicol قليل الانحلال في الماء ،بينما إذا حظر على شكل استر سكسوني succinate يزيد الانحلال في الماء ويزيد من التأثير رغم أن الاستر السكسوني للكلورامفينكول غير فعال اتجاة البكتريا خارج العضوية لكن عندما يستقلب يتحول الى الكلورامفينيكول فعال.



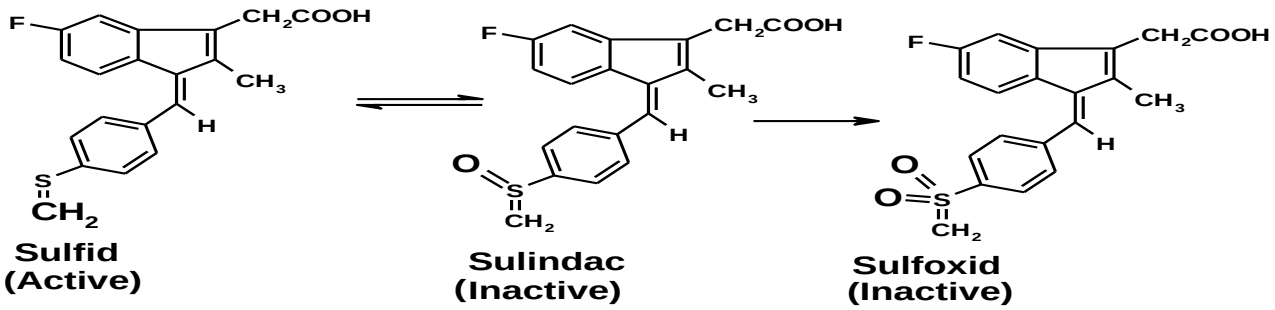
الشكل (١) اماهة سكسونات الكلورامفينيكول .chloramphenicol succinate

وهناك مثال أخر دواء مانع انقسام antineoplastic agen الايستراموستين estramustine والذي يستخدم لمعالجة سرطان البروستات prostatic cancer كما هو موضح في (الشكل ٢) ولدى اماهته يتحول إلى CO_2 و نورموستارد normustard وهذا الأخير يعتبر عامل مؤلكل وسام للخلايا بينما 17□-estradiol كهرمون جنسي يؤثر على البروستات لذ ا يعتبر كستروئيدsteroid وكموستارد mustard والمركب النهائي هو عبارة عن Estramustine ويسمى الـ mutual prodrug



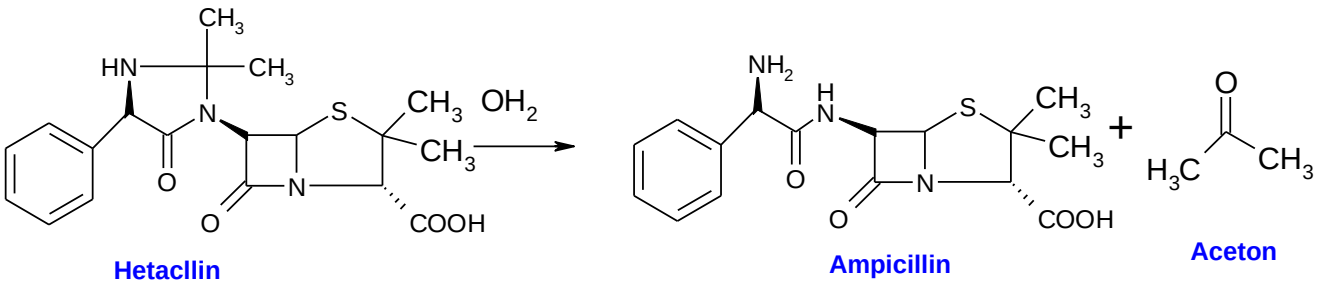
الشكل (٢) – تفعيل الايستراموستين Activation of estramustine

هذا وتنخفض القلوية للمجموعة الفا الأمينيّة amino-□ و وترجع الطلائع الدوائية prodrugs في البروستاتا، حيث يتحلمة hydrolysis لإعطاء النورمستارد normustard و ثاني أكسيد الكربون CO_2 . والنورمستارد normustard يؤثر كعامل مؤلكل ويعطي أثرًا سامّ للخلايا . الـ١٧ الفا الإستراديول 17□-estradiol أيضًا لديه تأثر مضاد اندروجيني antiandrogenic على البروستاتا و، بذلك، تبطئ نموّ خلايا السّرطان . ففي حالة إسترامستاينestramustine ان كلا من الستيرويد و الخردل يتمتعان بالفاعلية ،وعندها يُسَمَّى الـ Estramustine Mutual prodrug . ويلاحظ أن فسفته phosphorylation الإستراديول يمكن أن يُسْتَخْدَم لزيادة قابليّة ذوبان الماء الّتي أيضًا تشكّل وتعديل الطلائع الدوائية prodrugs . كلا النوعين من الإستر (كاربامات و فوسفات) يُتحلمهان كيميائيّا أو إنزيميّا وهناك مثال يوضح إحدى المشاكل المرتبطة بهذه الطّريقة، أي مشاركة الطّرق الاستقلابية المتعاقبة الّتي قد تبطل المركب (الشكل ٣) . وفي هذه الحالة بعد امتصاص السليندك sulindac ، الأكسدة غير عكوسة للسلفوكساید إلى السلفون أيضًا يمكن أن تعطي مركب غير فعال ،بالرغم من أنها تشاهد بتواتر قليل ، فبعض الطلائع الدوائية prodrugs يعتمد على الآليّات الكيميائيّة لتحويلها إلى شكل الفعال.



الشكل (٣) – استقلاب السولانداكMetabolism of sulindac

على سبيل المثال، هيتاسيلين hetacillin شكل طلائع دوائية prodrugs للأمبيسيلين الّذي فيه قد سُمِحَتْ للوظائف الأميد والفا الأمينيّة amino□□ أن تتفاعل مع الأسيتون لإعطاء حلقة إيميدازوليدينون الشكل (٥) .



الشكل (٤) حلمهة الهيتاسيلين Hydrolysis of Hetacllin.

٣- المجموعاتِ الوظيفيةِ لطلائع الدواء PRODRUGS OF FUNCTIONAL GROUPS

الأنواع الرّئيسيّة لطلائع الأدوية prodrugs يمكن تجمّعها طبقًا لمجموعات الوظيفيّة ,هناك أنواع مختلفة من طلائع الأدوية prodrugs ، و مناقشة شاملة لكلّ مركب على حدة سنناقشها وفقا لكل مجموعة ,وكذالك هناك نوع من أدوية تسمى البادرة الحيوية bioprecursorو تجمّع طبقًا لنوع الاستقلاب الفعال وسيُنَاقَش لاحقا.

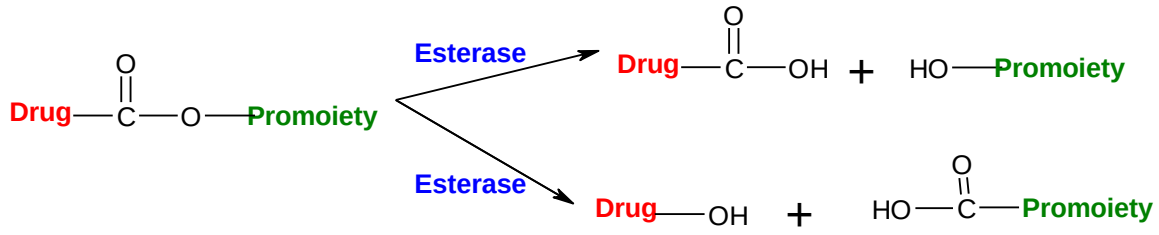
أ- الكحولات والحموض الكربوكسيلي

الطلائع الدوائية Pro-drugs عوامل تحتوي على وظائف كحولة أو حموض كربوكسيلية

يمكن أن تحضر بالتّحويل في كثير من الأحيان إلى الإستر . هذا النوع الأكثر شيوعا من الطلائع الدوائية Prodrugs بسبب السهولة الّتي يمكن أن يتحلمه الإستر ليعطي الدّواء الفعال ،والحلمهة تتم عادة بأنزيمات الإستراز esterase الموجودة في البلازما و الأنسجة الأخرى وهي قادرة على اعطاء الحلمهة الشكل(٥) وفيما يلي أنواع أنزيمات الإستراز esterase والتي تستخدم لحلمهة الطلائع الدوائية Prodrugs هيدروليز إستراز Ester hydrolase , الكولسترول إستراز Cholesterol esterase،

أسيتيل كولين إستراز Acetylcholinesterase ،كاربوكسي بيبتيداز Carboxypeptidase

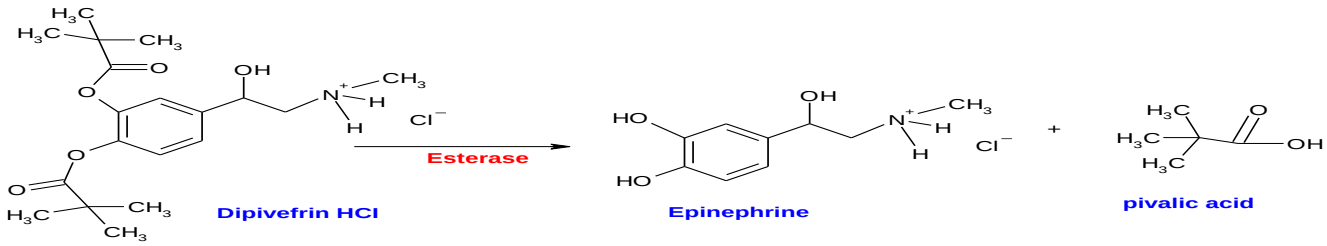
كولين إستراز Cholinesterase , الانزيم الليباز Lipase



الشكل ٥ – تنشيط استر الطلائع الدوائية Activation of ester prodrugs.

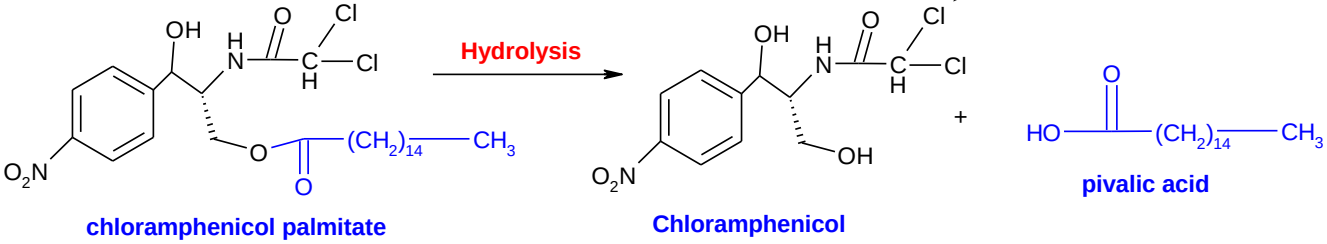
يجب معرفة أن بالإضافة لذالك نجد توفر الفلورا microflora في القناة الهضمية فهي تقدم لنا تشكيلة واسعة من الأنزيمات الّتي يمكن أن تقوم بدور الحلمهة الاستيرية hydrolyse esters , بالإضافة للحلمهة الإنزيمية تتواجد الحلمهة الكيميائيّة وتقوم بالحلمهة للوظائف الاسترية . إذا احتوى جزيء الدّواء على كحول أو وظيفة حمض كربوكسيلي، إستر طليعة الدواء ester prodrugs يُحَضَّر بسهولة و يتم اختيار الشطر الكحولي أو الكربوكسيليّ للدواء لتوفير مجموعة كبيرة من المركبات المحبة للماء أو الدسم الّذي تعتمد على معالجة الستيريك steric والخصائص الالكترونية للطليعة الشطر promoiety وتسمح في التحكم بمعدّل الحلمهة ,عندما يراد تخفيض انحلال الماء يختار كشطر طليعة دوائي (pro-drug moiety)كحول أو حمض كاربوكسيلي لتخفيض القابلية المحبة للماء للمركب و نحصل على عدة فوائد، متضمّنًا زيادة الامتصاص ،و انخفاض الذوبان في وسط المعدة المائيّ ، وزيادة التأثير .

مثال عن زيادة الامتصاص نأخذ ديبيفيفرين هيدروكلوريد Dipivefrin HCl بإضافة حمض كاربوكسيلي لا قطبيّ والآلية لطليعة الدواء تمثل بالشكل (٦) . هذه طليعة الدواء شكل من إبينيفراين الّذي فيه مجموعات الكاتيتكول هيدروكسيل المستخدمة في تكوين جسر إستري مع حمض بيفاليك pivalic acid



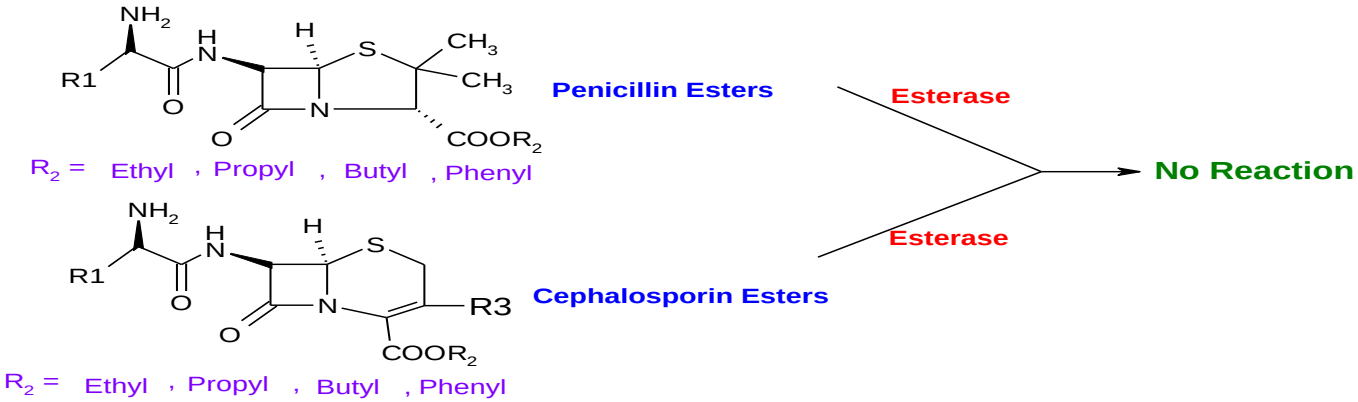
الشكل (٦) :يمثل حلمهة الديبيفيفرين هيدروكلوريد Dipivefrin HCl

هذا المركب يستخدم في علاج زرق العين glaucoma وزيادة في الانحلال في الدسم lipophilicity وهذا ما يسمح بالمرور عبر غشاء العين بسهولة والحصول على أعلى تركيز Epinephrine للإبينيفراين. حلمهة وظائف الإستر التي تحدث في القرنيّة و الملتحمة و الرّطوبة المائيّة للعين ويتم تشكيل إبينيفراين فعال،بينما استخدام حمض بيفاليك pivalic acid كطليعة شطر promoiety يزيد الحجم الفراغي حول الإستر القابلة للانفصال , ومن هذا المنطلق إذا استعمل الكلورافينكول chloramphenicol في حالتة كأساس كمضادّ للجراثيم، يكون بطعم مر وغير مرغوب به إما إذا كان بشكل ملح استر بالميتات palmitate فان المركب ينحل في الماء ولا يذوب بالفم نتيجة عدم تفاعلها مع مُستقبِلاتِ الطعمِ و الشكل (٧) يمثل حلمهة بالميتات الكلورافينكول .



الشكل (٧)- حلمهة بالميتات الكلورافينكول Hydrolysis of chloramphenicol palmitate.

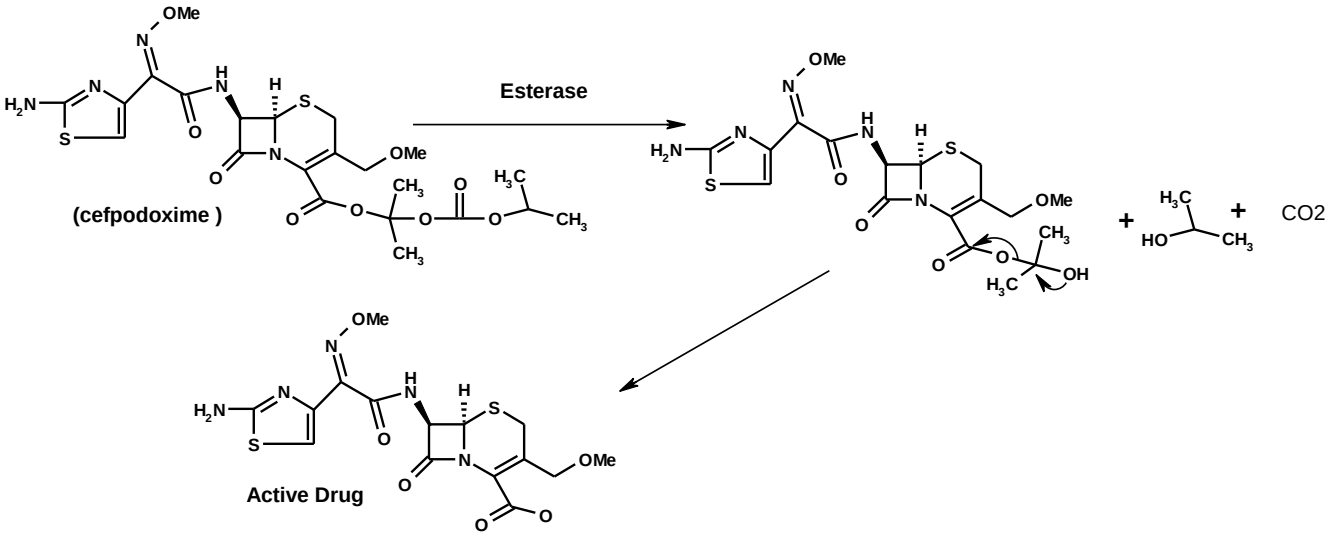
الشطر الإستري يتحلمهة لاحقًا في القناة الهضمية والمركب يمتص ككلورامفينيكول .فيما يلي عدد من المركبات تحوّل إلى طليعة دواء إستري وهناك أنواع أخرى من طليعة دواء الأنواع يغلب عليها طعم غير مقبول نخليلات كلورامفينيكول Chloramphenicol palmitate, إستوليت الاريتروميسين Erythromycin estolate سلفيسوكسازول إن-أسيتيل N-Acetyl sulfisoxazole , نخليلات كليندااميسين Clindamycin palmitate سلفاميثوكسيبيريدازاين إن-أسيتيل N-Acetyl sulfamethoxypyridazine, ترولينوميسين Clindamycin palmitate ليس بسهولة تتحلمهة كلّ الإستر ات الكربوكسيليّة في الاوساط الحيوية vivo ، الاسترة الحلمهية للمركبات التجسيمية Steric (الشكل الفراغي لبعض المركبات) لاتحدث ولاتتم الاسترة لطليعة الدواء وهذا يشاهد في البيتا لاكتام lactarns الّذي فيه هو مرغوب في كثير من الأحيان لزيادة الكارهية للماء للمركب ولتحسين الامتصاص أو تجنب الذوبان في المعدة حيث الحمض كمحفز في التفكك .الإسترات البسيطة للشطر الحامض الكربوكسيلي، لكنّ لا يُتَحَلمهة في الأوساط الحية إلى الكاربوكسيليت فعالة (الشكل-٨).



الشكل (٨) استر من البتا لاكتام مقاوم أنزيم الحلمهة

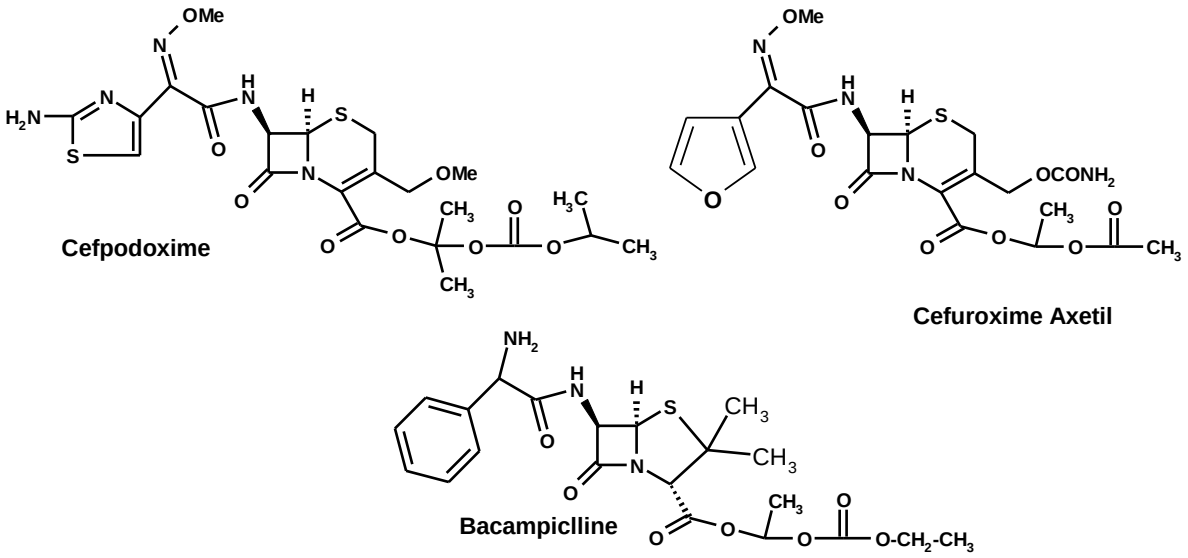
الحلّ لهذه المشكلة كان استخدام ما يسمّى بالاستر المضاعف double ester بإضافّة الإستر أو مجموعة الكربونات إضافة الوظيفة الاسترية أو الكربونات لتحل محل R_2.

حلمهة مثل هذه الوظيفة تحدث بسهولة والنصف إختيرَ لكي يتحهلمه كيميائيا وهذا يشاهد مثل هذه الوظيفةِ بسهولة، في السيفالوسبورين سيفبودوكسايم بروكسيتيل cephalosporin , cefpodoxime, proxetil ، (الشكل ٩)



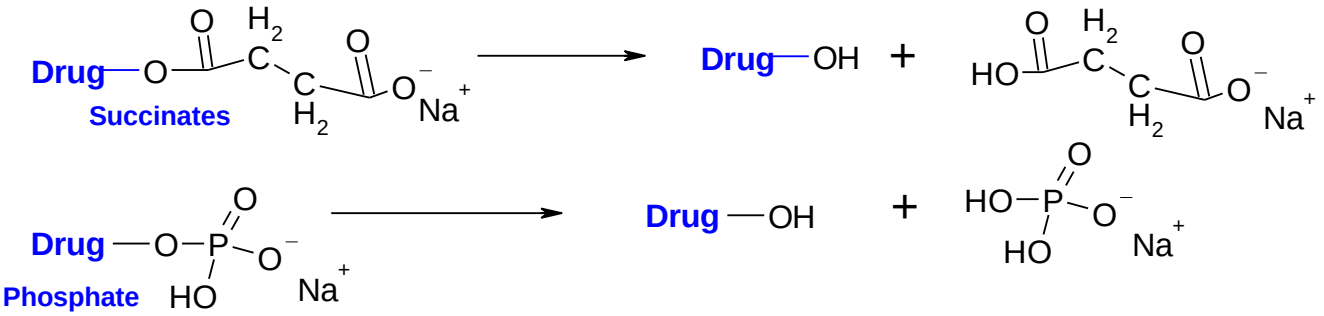
الشكل (٩) الية حلمهة سيفبودوكسايم بروكسيتيل Hydrolysis mechanism of cefpodoxime proxetil

الكربونات عرضة أيضًا لعمل أنزيمات الإستراز، و المركب غير ثابت و يمرّ بتفاعل ليعطيّ الكاربوكسيليت الفعالة هذه الطّريقة كثيرًا ما استخدمت لتحسين الامتصاص أو منع الذوبان في المعدة و التّفكك المحفّز بالحمض للأمينوبينيسيليناز وجيل الثّاني والثالث للسيفالوسبورينات (سيفبودوكسايم بروكسيتيل قد صُنِّفَ كلاهما كمركبات جيل ثاني وثالث) وهذه المركبات يمكن أن تُعْطَى عن طريق الفم (لاحظ الشكل ١٠ لعدّة الأمثلة) .



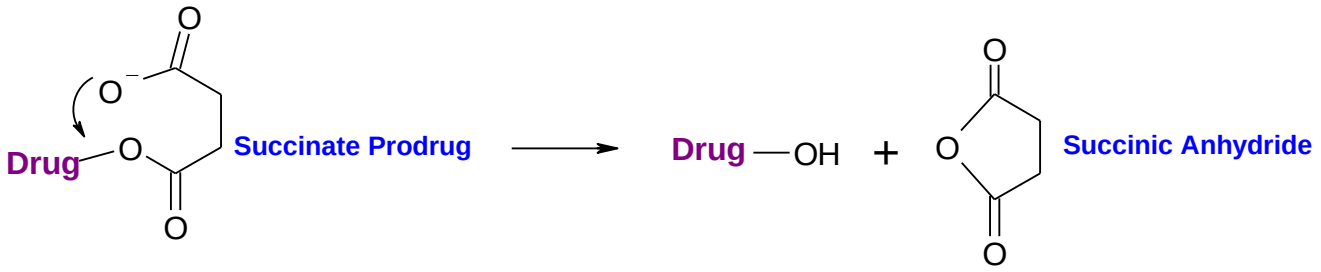
الشكل- ١٠ : امثلة على الاسترة المضاعفة للبيتا لاكتام double esters of β–lactams

لزيادة المركبات المحبة للماء ، أنواع عدّيدة ومختلفة من استر طليعة دواء Ester prodrug أُسْتُخْدِمَتْ، على شكل سكسينات، الفوسفات، و سلفونات ، الكلّ يتشرد في pH المحاليل الفسيولوجيّة ويزداد انحلالها في الماء لذالك من المفضل ان توصف كمحاليل حقن أو شرابات فموية لانها سريعة الانحلال بالماء (الشكل ١١) .



الشكل (١١) – استيرات سوكسينات والفوسفات. Succinate and phosphate esters

من المفيد ان تكون الحلمهة سريعة في الوسط الحيوي للمجموعات الوظيفية المطلوبة , وسرعة الحلمهة ضمن الجزيء متعلّقة بهجوم الكاربوكسيلات على الجسر الإستيري ،التي لا تتطلّب مشاركة الأنزيمات (الشكل١٢).

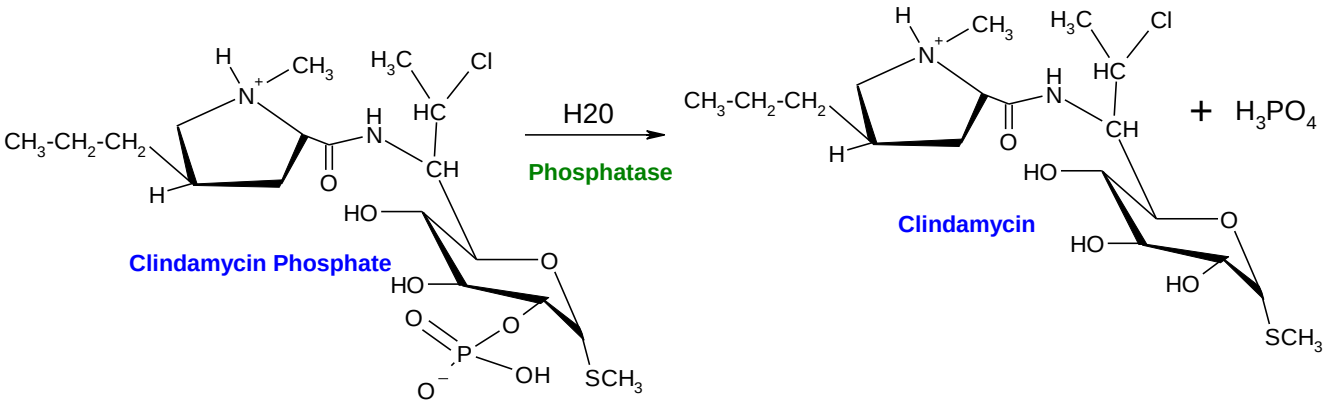


الشكل ١٢ – انشطار داخل جزيء استر السكسينات intramolecular cleavage of succinate esters

نتيجة لذلك، قد تكون هذه المركبات غير ثابتة نوعًا ما في المحاليل و يجب أن يُذَاب فورًا قبيل الإعطاء .إستر الفوسفات للكحولية تقدم طريقة أخرى للزّيادة ذوبان المركب بالماء .

الفوسفات تتشرد في pH الوسط الفيزلوجي و بوجهٍ عامّ تتحلمهة بسرعة في الجسم بأنزيمات الفوسفاتاز . التشرد لوظيفة الفوسفات يعطي استقرار كبير إلى هذه المشتقّات في المحاليل ، و المحلول المعد للاستخدام يمكن ان يُخَزَّن للفترات زّمنيّة طّويلة بدون الحلمهة من الفوسفات . مثل هذه الطّريقة قد أُسْتُخْدِمَتْ لتحضير فوسفات كليندااميسين clindamycin phosphate الّذي يؤدّي إلى تقليل الألم في الحقن , الألم بعد الحقن مرتبطة بالتّهيّج مكانه المسبّب بانخفاض الانحلالية أو ارتفاع الحموضة آو القلوية للمحلول .

بفوسفات كليندااميسين، التّقليل في الألم نُسِبَ إلى زيادة الانحلال في الماء للمادة . الشكل (١٣) يمثل زيادة فاعلية الكليندااميسين بواسطة الحلمهة الفوسفاتية



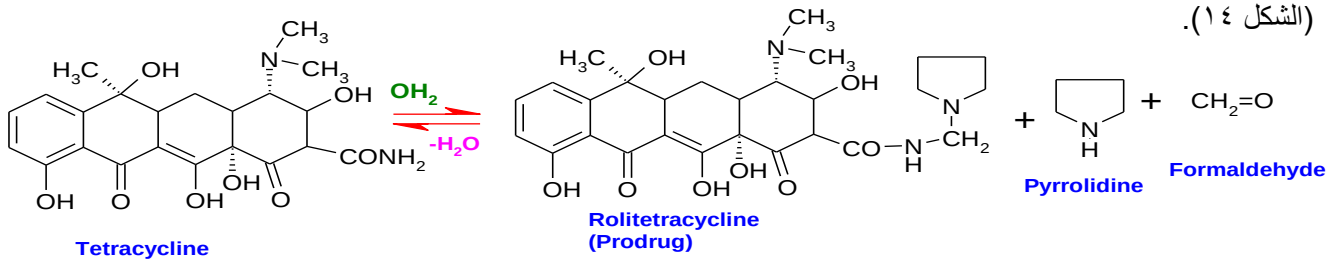
الشكل ١٣ – تنشيط الكليندااميسين بواسطة الحلمهة الفوسفاتية Clindamycin activation by phosphate hydrolysis

ب- الأمين Amines

اشتقاق Derivatization الأمينات يعطي أميد amides وهو لم يكن واسع الاستعمال كطليعة دواء prodrug بسبب الثبات الكيميائي العالي للرباط الاميدي amide ونقص في أنزيم الاميداز الضروري للحلمهة. كانت هناك جُهود في دَمْج الأمينات بروابط ببتيدية لزيادة الامتصاص الخلويّ باستخدام الحمض الأمينيّ كحامل .

إنّ الحموض الأمينية تترتبط بإنزيماتِ ببتيدية خاصة . أي نظرة أكثر شيوعاً قَدْ كَانتْ في استعمال اساس مانيتش Mannich كطليعة دواء prodrug بشكل الأمينِ . اساس مانيتش Mannich تنشأ من تفاعل جزيئين امينيين مع الديهيدأوكيتون .

كما هو مشاهد مع هيتاسيلين hetacillin (الشكل-٤) أثر تشكيل أساس مانيتش هو تخفيض القلوية من الأمين وبذلك، تزيد المحبة للدسم و الامتصاص . عندما يكون النّتروجين موجودًا في الرباط الأميدي ، هو أحيانًا مفضّل لاستخدام نتروجين الأميد كأحد الأمينات الضروريّة لتشكّل اساس مانيتش . هذه الطّريقة تسْتُخْدِمَ مع التتراسكلين كمضاد حيوي بنتروجين أميد الذي سُمِحَ أن يتفاعل مع البيروليدين pyrrolidin و الفورمالدهايد formaldehyde لإعْطاء أساس Mannich عبارة عن رولي تتراسكلينRolitetracycline (الشكل ١٤).

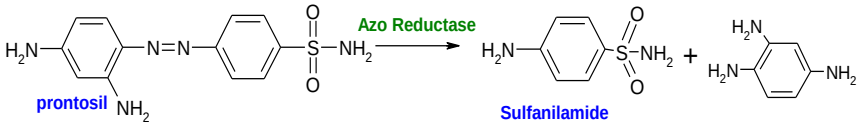


الشكل ١٤ – اصطناع رولي تتراسكلين والفاعلية Rolitetracycline synthesis and activation

في هذه الحالةِ، إضافة نتروجينِ pyrrolidine الأساسي تُقدّمُ وظيفة قابلة للتأين إضافية وتَزِيدُ الانحلال في الماء للدواء . اساس مانيتش Mannich يتحلمهة بالكامل وبسرعة في الوسط المائيِ لإعْطاء التترسكلين tetracycline الفعال.

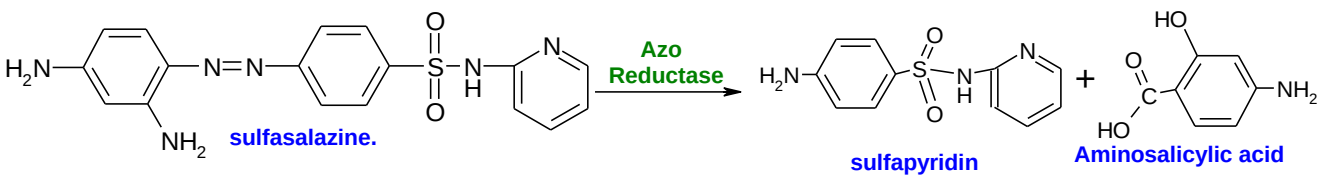
ت- الرباط أزو Azo Linkage

الأمينات تدُمِجَ عرضيا إلى رباط azo لإنْتاج طليعة دواء prodrug وفي الحقيقة، هو عبارة عن صبغة أزو البرونتوزيل prontosil، الذي أدّى إلى إكتشافِ sulfonamides كأول مضاد بكتريا antibacterials الّذي يُستَعملُ لمعالجة الاخماج الشاملةَ بالرغم من أن prontosil نفسه كغير فعالة في الزجاج ، وهو نشيطَ في الكائن الحي و يحُوِّلَ بأنزيمات الأزو ردكتاز azo- reductase في القناة الهضمية إلى السلفانيلاميد، كمركب فعال ، بالرّغم من أنّ برونتوسيل prontosil لم يعد مستخدمًا كمضادّ للبكتيريا و الشكل - ١٥ يظهر تحول البرونتوزيل الى السلفانيلاميد .



الشكل ١٥ – ازو رودكتاز تشطر البرونتوسيل Azo cleavage of prontosil

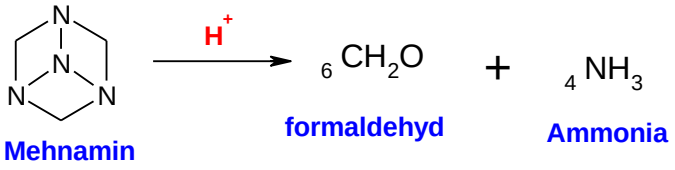
هذا النوع من الروابط يظهر في سلفاسالازين المستخدم في علاج التهاب القولون المسبّب للقرحة . رباط الأزو ينكسر في الأمعاء بعمل أزو ريدكتاز azo reductase المنتج بميكروفلورا microflora المعوية ,ويتم تحرّر المركب الفعال ، حمض أمينوساليسيليك ، الّذي له تأثير مضادّ للالتهاب على الكولون colon، والسلفابيريداين (الشكل - ١٦) يمثل تأثير الازو رودوكتاز على سلفاسالازاين .



الشكل ١٦ – تأثير الازو رودوكتاز على سلفاسالازاين Action of azo reductase on sulfasalazine.

ث- مركّبات الكربونيل Carbonyl

عدد مِنْ الوظائفِ المختلفةِ قُيِمتْ كإشتقاقات prodrug للطلائع الدواء مِنْ carbonyls ومثال على ذلك الألديهيدات والكيتون ، بالرغم من أن هذا النوع من المركبات محدود الاستعمال السريريَ . هذه الإشتقاقاتَ عموماً تَضمّنَ تحويل التهجين sp2 إلى sp3 والمرتبطان مع ذرات غير متجانسة مثل الأوكسجينِ، نتروجين، أَو كبريت ، هذه الوظائف وتحت شروطِ الحلمهة تتحول إلى مركّباتِ كربونيل carbonyl . مثال على ذالك حلمهة الميتينامينِ Methenamine كما هو معروض في الشكل (١٧)



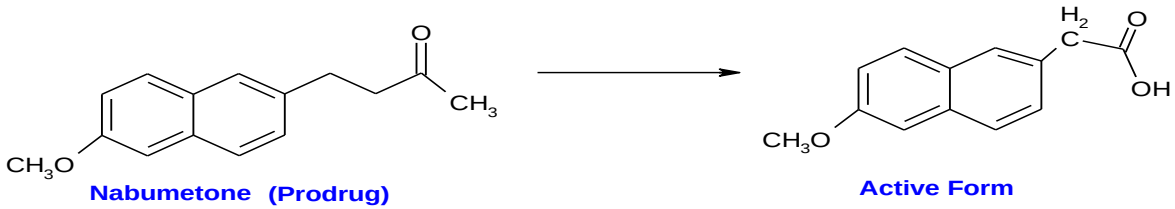
الشكل ١٧ – حلمهة الميتينامين *Methenamin hydrolysis*

تحرر الميتينامينِ Methenamine الى الفورمالديهيد formaldehyde و الامونيا Ammonia و الذي يؤثرِ كمضادّ للجراثيمِ بالتفاعل مَع محبات النواة الموجودة في البكتيريا وان تحرر الفرمالديهيد formaldehyde من طلائع الدواء يقلّل السّمّيّة .

آلية عمل بعض طلائع الدواء تستلزم استخدام أوكسيم ، ايمين أو الإستر الإنولي بالرّغم من أنّ هذه الأنواع من المركبات لم تسْتَخْدَم كعوامل تحتوي على روابط أوكسيم ، ايمين ، كم هو الحال من الجيل الثّالث للسفالوسبورين مثل سيفوتوكسيم وسيفتيكسوزيم لكنهمّ ليسوا طلائع دواء .

٤ – الإنذار الحيوي لطلائع الدواء BIOPRECURSOR PRODRUGS

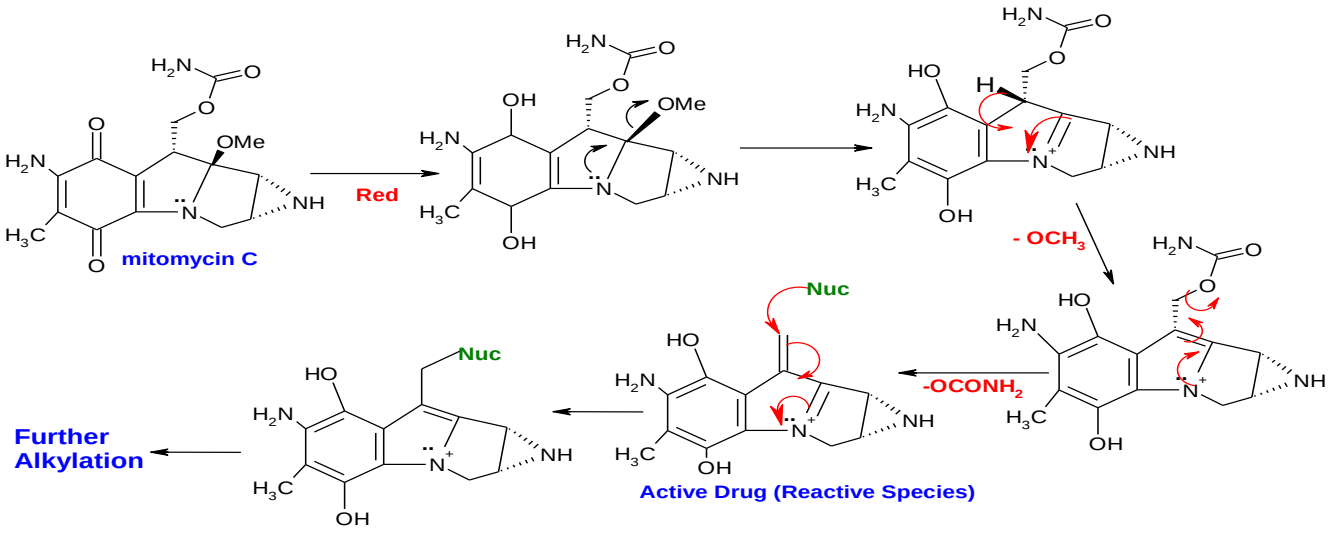
كما ذكر سابقا عن الإنذار الحيوي لطلائع الدواء لا تحتوي على حامل أو طليعة جزء carrier or promoiety لكنّ تحتوي على وظائف كامنة والتي تستقلب أو تحول كيميائيا إلى جزيئة دواء فعال. أنواع التنشيط في كثير من الأحيان تستلزم مؤكسدفعال في التّنشيط الكيميائيّ لبعض الحالات , الأكسدة تقوم بها عادةً عدد من الأنزيمات الداخلية تقوم بهذه التّحوّلات ، الفوسفره Phosphorylation والتي استعملت في تطوير العوامل المضادّة للفيروس . زيادة الأكسدة الأنزيمة في الجسم تقوم بالفاعلية الحيوية ، النظائر الانزيمية (أيزوزيم) للسيتوكروم P-450 يمكن أن يؤكسد تشكيلة واسعة من المجموعات الوظيفية ، بوجهٍ عامّ تنتج مركّبات قطبيّة أكثر و الّتي تستطيع الإفراغ excrete مباشرة أو يمرّ بالطور الثاني بتفاعلات الارتباط وبعدها يتم الانطراح . مثال على الإنذار الحيوي لطلائع الدواء bioprecursor prodrugs والذي يتطلّب فاعلية تأكسد النابميتون(ريلافين) Nabumetone (Relafen) كمضاد التهاب غير الستروئيدي NSAIDs هذا المركب لا يعتبر فعال كمضاد الالتهاب غير ستروئيدي ولكنة عندما يؤخذ لكنه يستقلب بالأكسدة إلى مركب فعال وبتأثيرات جانبية تخريشية على الجهاز الهضمي اقل من مثيلاته وخاصة مشتقات الاريل بروبونيل و الشكل ١٨ فاعلية تأكسد النابميتون(ريلافين)



الشكل ١٨ – الاكسدة التنشيطية للنابميتون. Oxidative activation of Nabumetone.

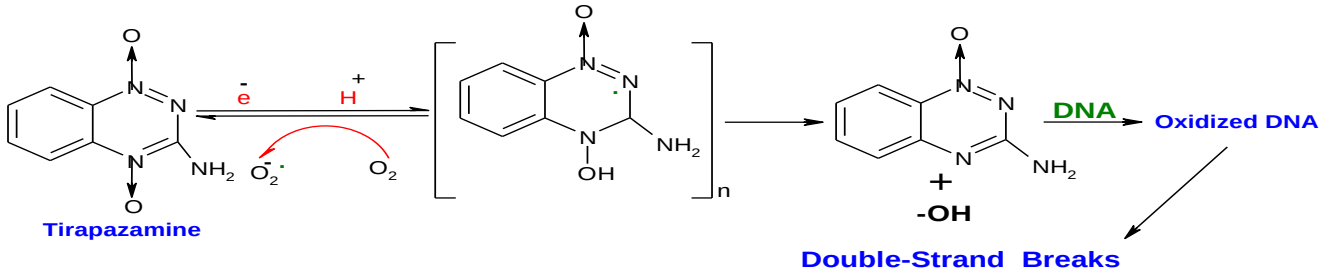
تم الاستفادة من الإنذار الحيوي لطلائع الدواء bioprecursor prodrugs في تنشيط فاعلية بعض الأدوية السرطانية anticancer drugs. كاميتوميسين Mitomycin C, ومركبات اخرى .

أنّ ميتوميسين Mitomycin المركب الأوّل المستخدم سريريا لتمييز فاعليتة وهو فقط انتقائيّ محدود لخلايا ناقصة التأكسج hypoxic cells أكثر انتقائيًّا بكثير من الخلايا الأخرى والشكل ١٩ يمثل آلية تنشيط الميتوميسين Mitomycin.



الشكل ١٩ – الية تنشيط الميتوميسينMitomycin.

مركب تيرابازاماين Tirapazamine، يمرّ بالمرحلة تجارب الطور السريري الثالث ويعتبر أكثر انتقائيًّا لخلايا ناقصة التأكسج hypoxic cells من الخلايا العاديّة بمجموع ١٠٠ إلى ٢٠٠ مرّة آليّة التّنشيط تستلزم ارجاع إلكترون واحد ذلك يُحَفَّز بعدد من الأنزيمات متضمّنًا سيتوكروم P-450 Cytochrome و سيتوكروم ردكتاز P-450 cytochrome reductase سيعطيان جذور متعددة (الشكل ٢٠) هذا النّوع يظْهِرَ الكربون كمركز أساسي . يمكن في البداية كسر سلسلة الـDNA تحت تأثير الخلايا ناقصة التأكسج hypoxic cellsوتشكيل جذور هيدروكسيل التي يمكن أن تبدأ بكسر سلسلة الـDNA .



الشكل ٢٠ فاعلية ال تيرابازاماين Tirapazamine

٥- أنظمة الإيتاء الكيميائيّ CHEMICAL DELIVERY SYSTEMS

تكتسب أهمية أنظمة الإيتاء الكيميائيّ معرفة استقلاب طلائع الدواء و موقع التأثير وجميع الدّراسات التي اسْتَخْدَمت استهدفت الدواء بشكل عام . الأنظمة العلاجيّة الكيميائيّة ذات الموقع المحدّد تجني فائدة كبيرة عن طريق كيميائيّ أو استقلابي في موقع الهدف . طليعة الدواء هو الدّواء النّشط صُمِّمَ للفائدة العلاجية كركيزة في ذلك الطّريق المحدّد، من ثمّ إنتاج تركيز عالي للدواء الفعال في موقع التأثير .

إن تحدّيْد موقع توزع دواء معيّنَ يتطلّب وصول طليعة الدواء إلى موقع الهدف وهناك تبدأ مرحلة التحول الإنزيميّ أو الكيميائيّ في الموقع لتحويل طليعة الدواء إلى دواء الفعال .

عوامل كثيرة يجب مراعاتها لإنجاح توزع الدّواء و وصولة إلى الموقع المحدّد، متضمّنًا حدود أرواء perfusion العضو المستهدف، ومعدّل التّحويل من طليعة الدواء إلى دواء نشط في موقع التأثير او خارج موقع التأثير ، نِسَبَ مأدخلْ وأنتجْ من prodrug طليعة الدواء و الدواء على مواقعِ التأثير. أهمية أنظمة الإيتاء الكيميائيّ ذات الموقع المحدّد تمثّل احد واهم الايتاء الانتقائيّ لجزيئات الدّواء إلى موقع التأثير من أجل الفاعليّة العلاجيّة والحد من الآثار الجانبيّة . ما عدا إيتاء دواء كيميائيّ المعروفة ،هناك العديد من أنظمة إيتاء دواء قُيّمتْ

لتوزيعِ دواء،و تتَضْمين ا البروتينات proteins متعددات السكاكر. poiysaccharides , المستحلبات Emulsions , اليبوزوم , liposomes و الخلايا الناقلة كالكريات الحمر والكريات البيض .

زرع المضخّات الميكانيكيّة والتحكّم المغنطيسيّ في موقع التأثير يحدد مصير الأدوية التي أصبحت أكثر وضوحا وفهما في جسم الإنسان . وجميع الأبحاث في الإيتاء أدت إلى مفهوم محدد في حماية الدّواء من البيئة البيولوجيّة و البيئة الحيوية , فإيتاء الدّواء ذو الموقع المحدّد قد قُيِّمَ إلى حدّ كبير للأدوية بالنّوافذ العلاجيّة therapeutic windows الضّيّقة ، وهو المفيد لكثير من الأدوية المضادّة للسّرطان .

إيتاء الدّواء الفعال ذو الموقع المحدّد يمر عبر طليعة الدواء وبدوره ينقل ويمتص بسهولة إلى موقع التأثير , أنّ النّشاط الأستقلابي العالي يحدث بدرجة كبيرة في بعض الأنسجة مثل الكبد و الكلية، والإيتاء إلى هذه الأعضاء لها خصائص معينة .

للأسف، طليعة الدواء التي تؤدي إلى إيتاء الدّواء الفعال إلى الأعضاء أو الأنسجة أخرى غير مستهدفة يؤدي إلى الضرّر .

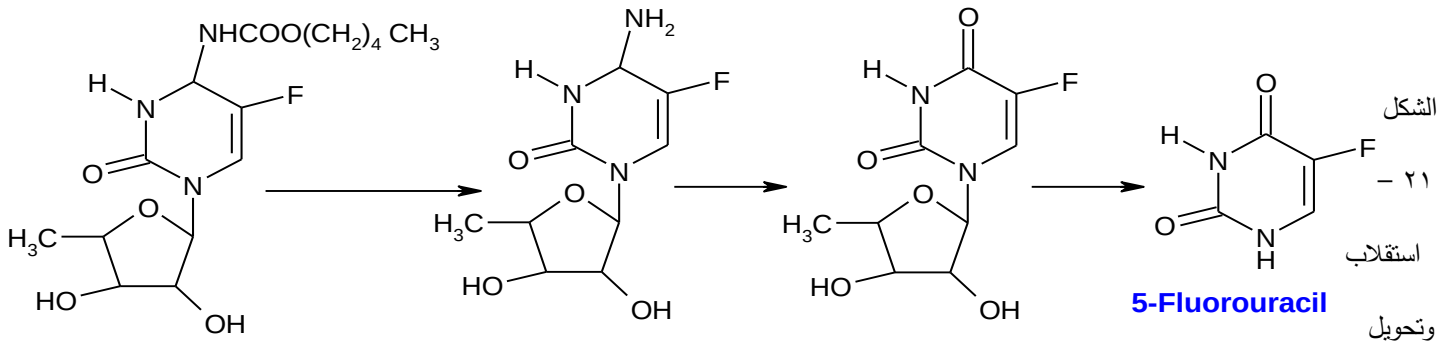
على أساس كلّ هذه المطالب، يُحدّدُ إيتاء الدّواء إلى الهدف وبالأنظمة العلاجيّة الكيميائيّة وبشكل واضح للحصول على الدّواء الفعال المشكل حيث يهاجر من موقع التأثير بمعدل بطيء وهي مهمّة معقّدة عبارة عن أكثر بكثير من تّصميم طليعة الدواء والذي سيحسّن الخواصّ المجملة ويحتاج إلى دراسة فارماكولوجية دقيقة . حتّى الآن هناك عدّة أمثلة متطابقة للأنظمة العلاجيّة الكيميائيّة ذات الموقع المحدّد المستخدم في المعالجة الدوائية الحديثة .ومواقع التأثير تتضمّن مواقع خلايا السّرطان، وسبيل الجهاز الهضمي ، والكلية و المسالك البوليّة ، ولخلايا البكتيريّة، والنسج المختلفة . طليعة الدواء ميثينامين ,Methenamin، وهذا موضح في الشكل (١٧) يمكن أن يُعْتَبَر كالأنظمة العلاجيّة الكيميائيّة ذات الموقع المحدّد مركب لفورمالدهايد المطهّر للمسالك البوليّة. انخفاض الـ pH للبول يشجّع حلمهة للميثينامين إلى الفورمالدهايد، الفعال كمركب مضادّ للبكتيريا. معدّل زيادات الحلمهة بالحموضة الزّائدة تخفّض الـ pH ، و هذا يمكن أن يوصى للمرضى الذين يأخذون ميثينامين بتخفيض الـ pH البوليّة أو بالنّظام الغذائيّ , الـ pH البلازما تُخَفَّف إلى حوالي ٧,٤، و معدّل الحلمهة ينخفض،ومنع سمّيّة الفورمالدهايد . كما ذكر سابقا، أنّ هذا المركّب يُعْطَى على شكل أقراص ملبسة معويا الّتي تمنع التّحلّل و لذلك تبدأ الحلمهة في البيئة الحمضيّة بدرجة كبيرة من المعدة .

عدد من طلائع الأدوية المستخدمة للعلاج الكيميائيّ للسرطان قد صمّم للإيتاء الانتقائيّ لدواء فعال إلى نسيج الورمي،على أساس مستويات أعلى من الأنزيمات الفعالة في الخليّة المصابة منها في النّسيج العاديّ .

نشاهد العديد من أنظمة إنزيمات الفعالة بتركيز أعلى في الخلايا الورميّة منها في الخلايا العاديّة لأنّ لمعدّلات النّموّ أكثر في النسيج الورمي .

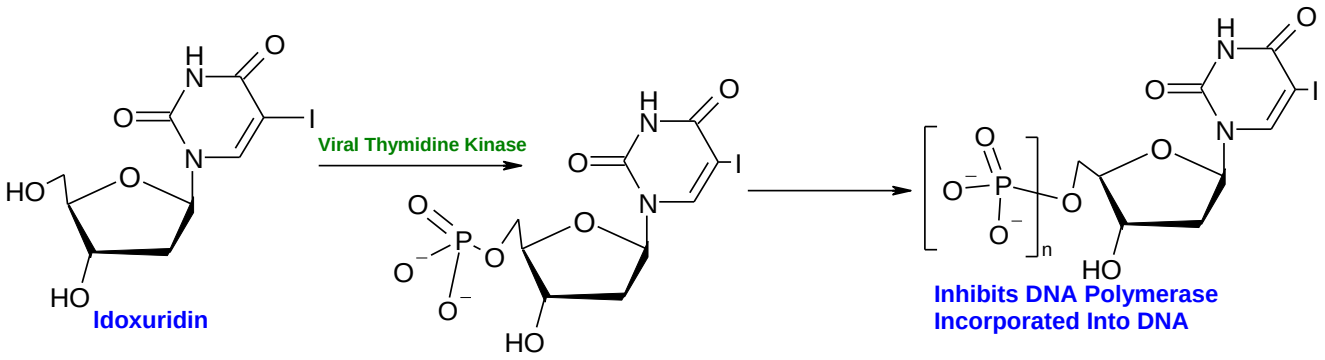
من بين تلك الأنظمة الإنزيمات البيبتيدازPeptidases والإنزيمات بروتينيّة proteolytic enzymes التي تتواجد بمعدلات كبيرة بالقرب الخلايا الورميّة . من اجل زيادة معدّلات دمج الدّواء في الأورام منها في نسيج العاديّ المحيط يستلزم ربط جزيء دواء بحامض أمينيّ أو جزء ببتيد وهذه إحدى طرق معالجة الأورام .

مثال كابيسيتاباين Capecitabine طليعة دواء بنظام إيتاء كيميائي الّذي يتطلّب سلسلةً خطوات إنزيميّة للتّحويل كمركبات مضادات للسرطان فعالة ٥-فلوروراسيل 5-fluorouracil (شكل -٢١) .



Capecitabine كابيسيتاباين

الأنسجة المتسرطنة تحتوي على المستويات عالية للأنزيمات ونشاط للإستراز في الكبد وينبغي أن يستجيب للعلاج مع كابيسيتاباين capecitabine و يحدث للإستر كابيسيتاباين الحلمهة الإسترية يظهر المركب نفسه بعض السّمّيّة المحدّدة على نسيج السبيل الهضمي حيث يمنع هذا الجزيء من اعطاء فلوروراسيل 5-fluorouracil كشكل الايتاء ويعتبر كطليعة للدواء مؤثّر . الأنزيمان آخران مشتركان في تكوين ال٥-فلوروراسيل5-fluorouracil يتواجدان في تركيز عالي في الأنسجة المستهدفة مثل عنق الرّحم و الصّدر و الكلية و قولون . الأدوية المضادّة للفيروس، مثل إيدوكسوريداين idoxuridine (الشكل ٢٢)، كمثال ملائم للأنظمة العلاجيّة الكيميائيّة ذات الموقع المحدّد . هذا الدّواء يستعمل كركائز الفوسفورية phosphorylating وجدت الأنزيمات الاستقلابية في الفيروسات، حيث تعتبر المركبات الفوسفورية كمضادات للفيروس بشكل فعال يُدْرَج في الديإنا DNA الفيروسيّ، حيث يتم تعطيل النّسخ الفيروسيّ ومن ثمّ الوصول إلى الأثر المضادّ للفيروس .بينما هذه الأدوية لا تمرّ بفسفته phosphorylation، في الخلايا الثّديّة لذا تعتبر كطلائع دواء وتستعمل كركيزة لأنزيمات الفوسفوره الموجهة الى الفيروسات .



الشكل ٢٢ –فاعلية إيدوكسوريداين idoxuridine

أحد مطالب الأنظمة العلاجيّة الكيميائيّة ذات الموقع المحدّد المشار إليها اعلاة فان نسبة المدخل input إلى المخرج output من طلائع الدواء و الدّواء النّشط وهذا ما يحدد الفاعلية من خلال موقع التأثير حيث أن طلائع دواء يمكن أن يخترق الفيروس بسهولة، و التّناقص الزّائد من المشتقّ الفسفوري الذي يستهلك من قبل الفيروس من المحتمل أن يقلّل أيّ سمّيّة بشريّة الّتي قد تكون مرتبطة بهذه الأنواع النّشطة . دواء ال-دوبا L-dopa هو حمض أمينيّ يمكن أن يُعْتَبَر موقع إيتاء دواء كيميائي لموقع محدد حيث يوصف كدّواء دوباماينى عندما يصل إلى المخّ وذالك بنزع الكاربوكسيل ، decarboxylation الشكل ٢٣.

الشكل ٢٣ – تحول ال-دوبا L-dopa الى دوباماين

المخّ لديه نظام نقل فعّال حيث يجري العمل لنقل الحموض الأمينيّة إلىّالجهاز العصبيّ المركزي (CNS)، و ال-دوبا L-dopa يُنْقِلَ إلى المخّ بهذه الطّريقة ويمرّ عبر الحاجز الدمويّ الدماغيّ، يمرّ ال-دوبا L-dopa كما هو مبين في الشكل ٢٣ ، لإنتاج yield دوباماين كمستقلب فعال . الاعطاء المباشرة لدوباماين لا تنتج تركيزات عالية من الدواء في المخّ بسبب القطبية العالية و القابليّة الضعيفة لنفاذ الغشاء بالإضافة إلى سهولة تدرك degradation بالأكسدة .

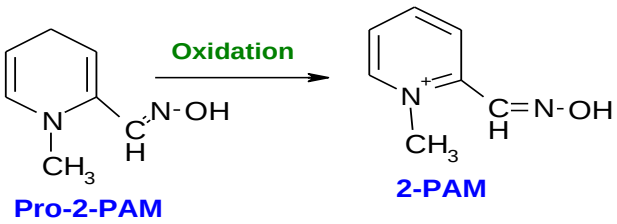
الدوبامين الذي تحول داخل الحاجز الدماغِي الدمَّوي كان بسبب نفاذيةِ الغشاءِ السيّئةِ لهذا الدواء.

بالرغم من أن بَعْض خصائصِ النسيجِ الدماغِ كان لها الدوربانجاز الايتاء فالآثار الجانبية الخارجية للـ دوبا L-dopa ناتجة عن التأثير المباشر من نزع الكاربوكسيل decarboxylation وتحويلة إلى الدوبامينِ في الاجهزة العضوية الآخرى .في هذه الحالةِ، الإنزيم الذي يقوم بذالك لايتواجد في موقعِ الهدفَ، ولكنة يتواجد في الأنسجةِ والأعضاء الأخرى وتُؤدّي إلى آثار جانبية غير مرغوبةِ.

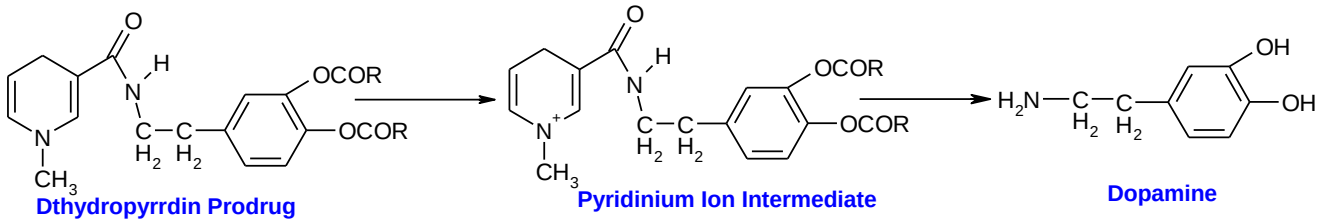
المثال الآخر للاتاء الكيميائيِ الدوائي هو طليعة دواء مخصص للدماغَ وCNS عبارة عن ٢- طليعة بام(2 –pro PAM) و الاستقلاب يشكلُ ٢- بام 2-PAM وهو دواء مهم كترياق antidote موقف للفوسفاتِ و الكاربامات carbamat الأسيتيل كولينار cholinesterase عند التسمم بمبيداتِ الحشرات و غازات الأعصاب.

الخصائص القطبية مِنْ ٢- بام 2-PAM هو مركب كاتيوني cationic دائم يَمْنعُ هذا الدواء من أَنْ يُمتَصَّ بعد الوصف الفموي وتُحدّدُ الدواءَ مِنْ الوصولِ إلى الدماغِ، حتى بعد اعطائة بالعضل IV.

٢- طليعة بام(2 –pro PAM) هومشتق الـ dihydropyridine الذي يَمْرُّ بالاستقلاب والأكسدة الكيميائية لإنْتاج دواء فعال ٢- بام 2-PAM (مخطط-٢٣ -٢٤).

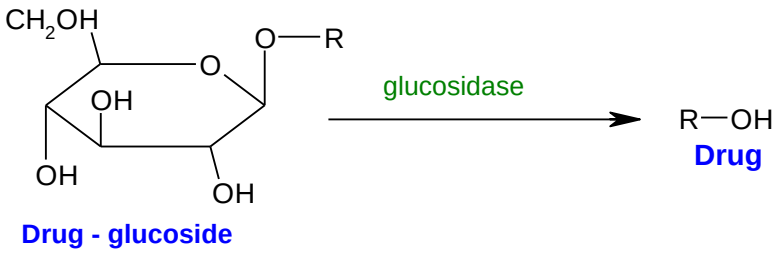


الشكل (٢٣)– أكسدة ٢– طليعة بام(2 –pro PAM)



الشكل (٢٣)– أكسدة طليعة dihydropyridine الى دوبامين

إيتاء الدواء إلى القولونِ والسبل الهضمي المنخفض لبعض الأدوية باستعمال إنزيمات بكتيريا القولونِ.فاعلية انزيم الـ glucosidase و يَسْمحُ لحلمهة hydrolysis المشتقاتِ الـ glucoside للأدوية في القولون ويُزوّدُ بتراكيز عالية من المواد الفعالة ومثال ذالك الادوية الستروئيدية (مخطط ٢٥) التأثير في القولونِ والسبل الهضمي المنخفض بعد إعطاءها كمشتاقات غلكوزيدية glucoside.



الشكل (٢٥) – تفعيل الـ Drug- glucoside بواسطة انزيم الـ glucosidase

مفهوم الاستقلاب الدوائي Concept of Drug Metabolism

١. مقدمة تاريخية :

الكيمياءِ الدوائية العِلْمُ الذي يَتعاملُ مع اكتشاف المواد الكيماوية العلاجّيةِ والتطويرِ نحو أدويةِ مفيدةِ ، فالكيمياء الدوائية استعملت منذ آلاف السَنَواتِ والسجلات المكتوبة سابقا تدل على ان الهنودِ والصينيينِ والأفارقة، وألامريكان الجنوبيين استعملوا أنواع عديدة وصولا لتأثيرات علاجية . تَصِفُ ثقافاتَ البحر الأبيض المتوسطِ والكتب السماوية التأثيراتِ العلاجّيةِ لعددٍ من النباتِ المُخْتَلِفِة المستخدمة . البشر استخدموا عِدَهُ أنواع من النباتات بحثا عن العلاجِ سواء بالمَضْغ للجذورِ والأوراقِ والثمار.

٢. التعريف والأهداف

الكيمياءِ الدوائية هو العِلْم الذي يعتبر صلةِ الوصل بين الكيمياءِ العضويةِ وعُلومِ الحياةِ (الكيمياء الحيويةِ، عِلْم صيدلة، والبيولوجيا الجزيئية ، عِلْم مناعة , والفارماكولوجيا وعِلْم سموم) و الكيمياء بكافة فروعها (مثل الكيمياءِ الفيزيائية ، عِلْم بلّوريات , spectroscopy وتقنيات معلوماتِ معتمدة على الحاسوب).

الكيمياءِ الدوائية تعني لنا المسميات التالية : الكيمياء الصيدلية الدوائية , الكيمياء الصيدلية الجزيئية الكيمياءُ الدوائية وتصميمِ وإنتاجِ المركّباتِ الذي يُمْكِنُ أَنْ يُستَعملا في الطبِّ لمنعِ أو معالجةِ أَو علاجِ الأمراضِ الإنسانيةِ والحيوانيةِ.

تَغطّي الكيمياءُ الطبيةُ ثلاث أهداف هامة:

- ☜الاكتشاف Discovery : وتشمل إنتاجُ وتحري الموادِ الفعالة الجديدةِ كمركّباتِ رئيسيةِ, اصطناع الادوية العضوية أو من المصادرِ الطبيعيةِ أَو مِنْ التقانة الحيوية Biotechnological.
- ☜التحسين Optimization : تشمل تعديل وتطوير التركيب الكيميائي للمادة الدوائية وصولا لتُحسّنَ *الفعاليَة، الإنتقائية, تُقلّلُ السمية toxicity* والدراسة الكمية والتحليلية للبنية والتأثير(SAR).
- ☜التطوير Development : تشَمْل تحقيق الطرقِ المثلى الصناعيةِ لإنتاجِ المركب الدوائي وتعديل الحرائك الدوائية pharmacokinetic والخصائص الصيدلانية للمادةِ الفعالة لجعله مناسبِ للاستعمال السريريِ وهذا يعطي خصائص مناسبة ترتبط بالصياغة الكيميائية , قابلية الذوبان , إزالة الطعمِ الغير سارِ أَو االتخريش , تخفيض الألمِ في موقعِ الحقنِ .

٣. تصنيف الأدوية

يُمْكِنُ تُصنّفَ أصل الدواءِ origin of the drug استنادا الى:

٣-١ مصادر الدواء :

- ☜ مركبات من أصل معدني يود، فوسفات، كالسيوم، صوديوم، حديد
- ☜ مركبات من أصل حيواني أنسولين ، زيوت أسماك، أملاح صفراوية
- ☜ مركبات من أصل نباتي أشباه قلوية، غلكوزيدات قلبية، مركبات مضادة للسّرطان, مُنتَجات الإختمارَ وهندسة الجيناتَ

٣-٢ آلية التأثير mode of action

هي أدوية تعالجُ سببَ المرضِ وهناك مصطلحين , "أدوية حقيقية true drugs" أَو أدوية سببيةetiological (تعالج سبب المرض) ومنها أدوية العلاج الكيميائي chemotherapeutic , مضادات الجراثيم antibacterial , مضادات فطرية antifungal , مضادات الطُفيلية antiparasitic، مضادات الفيروسات antiviral .الأدوية التي تكمن في الفاعلية ذات السمية الإنتقائية أَو القدرة لتَحْطيم المحتلِ invader بدون تَحْطيم المضيّفِ host. هذا يَتضمّنُ القاحاتَ Vaccines والعلاجَ الوقائيَ preventive therapies

٣-٣ الأدوية التي تعوّضُ النقصِ

تَأْخذُ الأدوية التعويضية Substitutive مكان فقدان الموادِ (العلاج بالفيتامينِ، الأنسولين i. v. تعويض السوائل Rehydration أثناء النْزفُ والإسهالِ، المعالجة ذات المدى البعيدِ كمرضِ أديسن ,المعالجة العرضية التي تخفف أَو تُحيّدُ الالم كمثال (anesthetics , ibuprofen) كَقاعِدَةٍ لهذه الادوية لا يُعالجُ المريضَ لكنه يريح المريض من الالم ويصبح المريض أكثر استقرار

٣-٤ طبيعة المرضِ Nature of the illness

تُصنّفُ الأدوية استنادا إلى فيزولوجية الجسم وهذا ما اعتمد من قبل منظمة الصحة العالمية في ١٩٦٨.

٣-٥ التركيب الكيميائيThe chemical structure

يعتمد استنادا الى البنية الكيميائية والية التصنيع وهذا ما يجب ان يتعلمه الصيدلي الممارس

٤. الاستقلابMetabolism

الاستقلاب كلمة يونانية "metabolismos تعبر عن تغير حيوي للمركّبات الكيمياوية في الكائنات الحيَّة والخلايا.

يتضمّنُ الاستقلاب الخلوي سلاسلَ معقّدةَ جداً مِنْ التفاعلات الكيمياوية المسيطرة عليها تدعى طرق الاستقلاب، عادة تتكون من سلسلة خطواتِ أنزيميةenzymatic . والإنزيمات مهمة في الاستقلاب لأنها تسْمح للكائنات الحية لتَعجيل ردودِ الأفعال المناسبةِ البطيئةِ منها والسريعة وتوفير مصادرِ الطاقة وتزويدها ِ إلى الخلايا من خلال عملياتِ استقلاب (طاقة عادة على شكل ATP)و الاستقلاب يقسم إلى قسمين مُتميّزانُ:

☜الابتناء anabolism: تقوم الخلية باستعمالُ طاقةً من خلال بناء جزيئات معقدة وتكوين وظائف حيوية من خلال بناء التركيبِ الخلويِ للعضوية ،هي عملية استقلاب بنّاءة حيث طاقة تُستَهلكُ لتَركيب أَو دَمْج موادِ أسهلِ، مثل الأحماض الأمينية، إلى المركّباتِ العضويةِ الأكثر تعقيداً، مثل الإنزيماتِ والبروتينِ.

☜ التقويض أو التحطم:catabolism الذي فيه الخلية تُحطّمُ الجزيئاتَ المعقّدةَ لإنْتاج الطاقةِ وتخفيض القوَّةِ و نوع من الاستقلاب يَحْدثُ في حياة الخلايا الذي فيه جزيئاتِ معقّدةِ ويحطم الجزيئات لإنْتاج الطاقةِ وحفظها .أَنْ يُجدّدَATP، عملة الطاقةِ الأساسيةِ لكُلّ الخلايا.إجمالاً، التقويض تفاعل ناشر للحرارة exothermic

٥. تحطم الكربوهيدرات Carbohydrate

الكربوهيدراتُ تحترقِ بشكل حر وتعطي كمياتِ كبيرةِ من الطاقةِ.

٦. تحطم الشحوم Fat catabolism

تحطم الشحوم مَعروف بِتحطم البيد lipid، أَو الفوسفوليبيد phospholipids ويُحطّما مِن قِبل البياز lipases إنّ عكسَ تحطم.

٧. تحطم البروتينات Protein catabolism

تحطم البروتين هو كسر البروتينِ إلى الأحماض الأمينية ومركّباتِ مشتقة منه بسيطةِ، للنقلِ إلى الخليةِ خلال غشاءِ البلازما وأخيرالبلمرة polymerisation إلى البروتينِ الجديدِ عن طريق إستعمالِ حموض نووية RNA وربوزومات Ribosomes.

الأحماض الأمينية يُمْكِنُ أيضاً أَنْ تُحوّلَ إلى الجلوكوزِ وإستعملتْ للطاقةِ،من خلال انزيم Gluconeogenesis.

٨. استقلاب الأدوية Drug Metabolism

هي عمليةُ تَهْيِئة وازالة مواد كيمياويةِ أجنبيةِ مِنْ الجسمِ و تأثير الدواء يُنتهي عادة بالعملياتِ الاستقلاب إنّ أحد العواملُ لتحديد المدّةِ التي يؤثر بها الدواء هي نسبةَ الاستقلاب يمر الاستقلاب في أغلب الأحيان في مرحلتين :

☜ **في المرحلةِ الاولى :**

الاستقلاب يتضمّنُ تحولاتَ كيميائيةَ، تحفّزَ عادة بالإنزيماتِ، وتشمل ذلك تفاعلات الأكسدةِ، الارجاع, الاماهة hydrolyses، وتفاعلات أخرى والتي تُهيّئُ للإزالةِ الدواء مِنْ الجسمِ. في أغلب الأحيان مركبات المرحلةِ الاولى الاستقلاب هي أكثر قطبيةً مِنْ جزيئةِ الدواء .

☜ **في المرحلةِ الثّانية(ربط الدواء)**

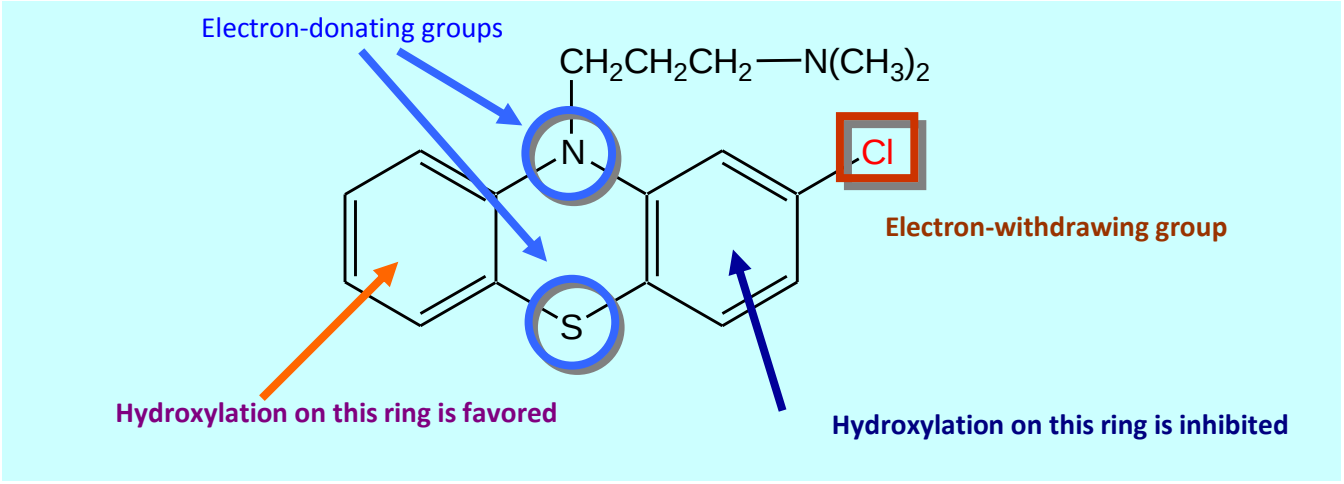
الاستقلاب أكثر قطبية ، وتؤدي إلى جزيئات محبة للماء hydrophilic تُضافُ إلى الدواء لجَعْله قابل للذوبانَ في الماء , والخطوة تدعى الارتباط في أغلب الأحيان مركبات الارتباط تفْقدُ أكثر أَو كُلّ نشاطِها الحيويِ ومركبات الارتباط تطرح في البولِ لإزالة الدواء مِنْ الجسمِ.

٩. عمليات الأكسدةِ oxidative

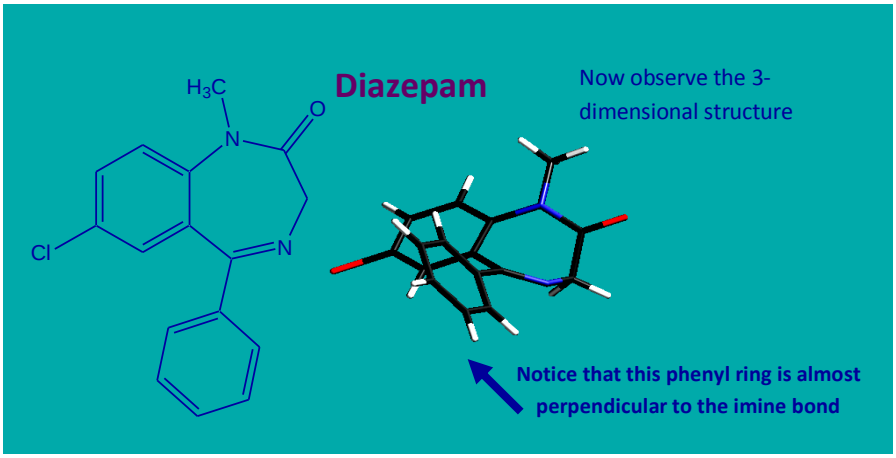
هي الأهم أثناء استقلاب المرحلةِ الأولى I وتتمثل بإضافة الأوكسجينِ إلى المجموعاتِ الوظيفيةِ المُخْتَلِفةِ وتتغيّرُ مجموعاتِ التهجينhybridization بإزالةِ الهيدروجينِ وتحويل sp_3 إلى sp_2 أَو sp_2 إلى sp وتَتضمّنُ تفاعلات الأكسدةِ الشائعة عمليات أكسدةِ oxidative منها:

٩-١ الهيدروكسلة العطرية Aromatic Hydroxylation

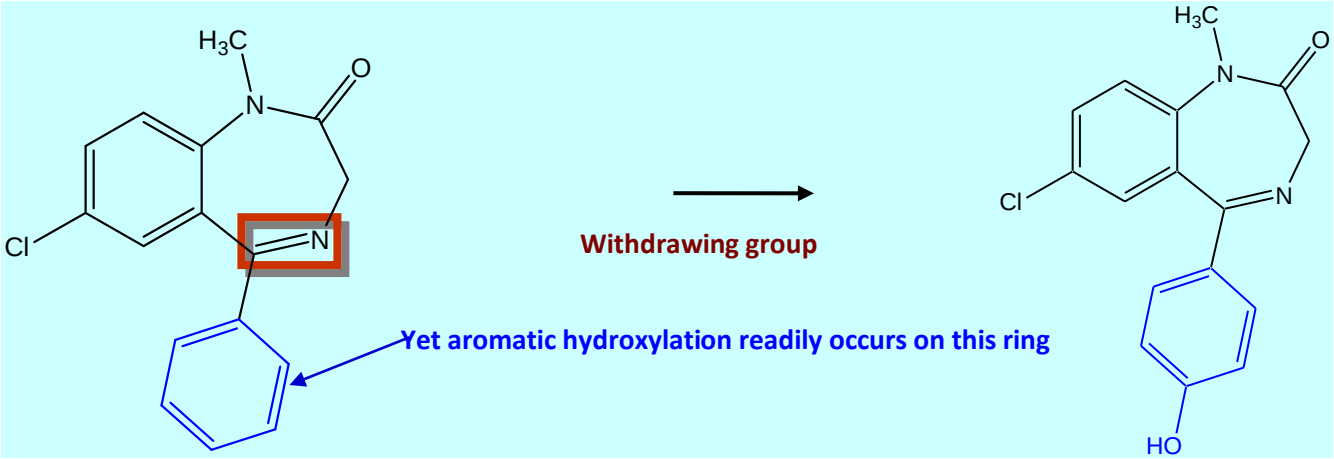
تَمتلكُ العديد مِنْ الأدوية حلقاتَ عطريةَ وبإضافة جذور الهدروكسيل Hydroxylation تعتبر هذه الحلقاتِ الطريق الرئيسي للاستقلاب الدوائي. يَحْدثُ اضافة جذر الهدروكسيل Hydroxylation بسهولة جداً على الحلقاتِ الغنية بالإلكترون , وخاصة المجموعاتُ المعطية للألكترونِ electron-donating كالوظائف التالية: OH, OCH3, NH2, alkyl group , وجود مجموعاتِ ساحبة للألكترونِ على الحلقةِ يَمْنعُ اضافة جذر الهدروكسيل hydroxylation عادة على تلك الحلقةِ ,والمجموعاتِ الساحبة للألكتروناتِ تَتضمّنُ الوظائف التالية : الهالوجينات halides(F, Cl, Br, I) , السولفوكسيد sulfoxides , الكاربونيلcarbonyls النتروnitro ,النتريل nitriles, , والسلفون sulfones , يَحْدثُ اضافة جذر الهدروكسيل hydroxylation العطري في أغلب الأحيان باستبدال substituentفي الموقعَ بارا Para يكون غني بالإلكترون مِنْ مجموعاتِ المعطية بينما المواقع ortho يتم الاستبدال substituent عليها ايضا وهي غنية بالإلكترون والشكل التالي يوضح ذلك.



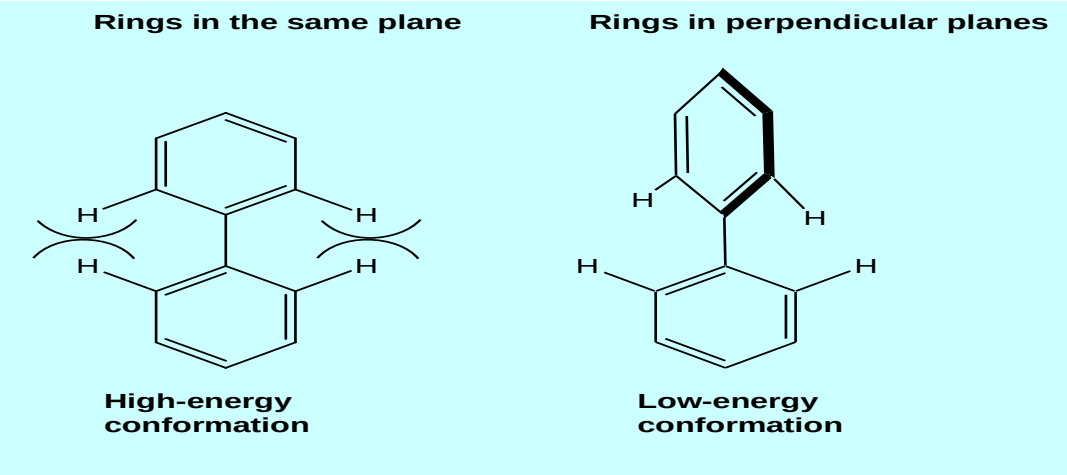
الاعاقة الفراغية steric crowding تمنع إضافة جذر الهدروكسيل hydroxylation عادة في هذه المواقعِ. لإجابة هذا السؤالِ نَحتاجُ لفَحْص صيغة diazepam في التفصيلِ التالي,من المُهمِ جداً تَذْكير التركيبِ الكيميائيِ الذي يُرْتَبَطُ بالتفاعلات.



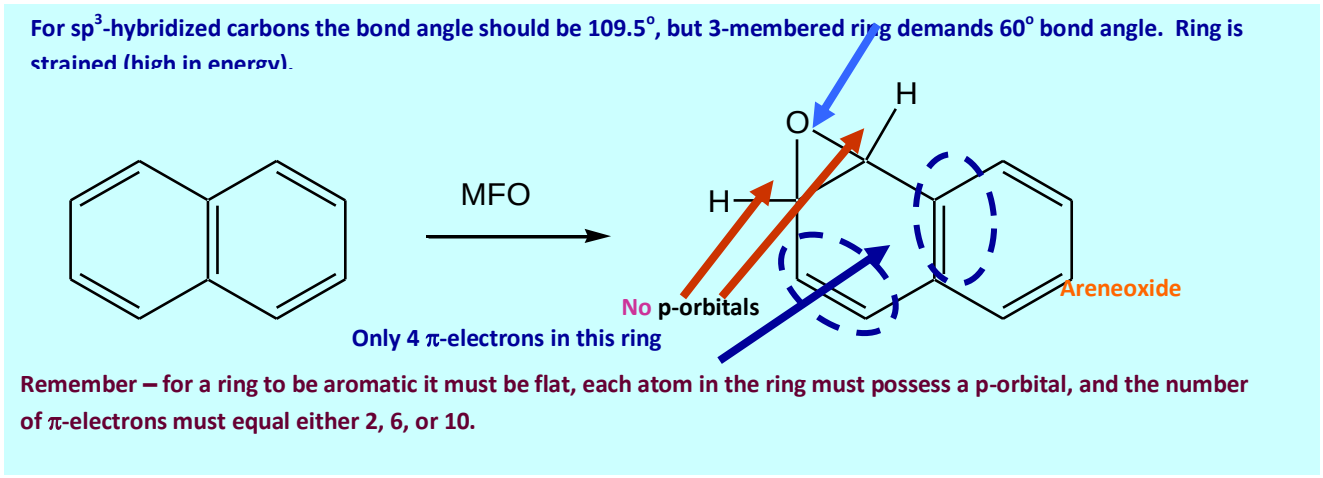
أن مجموعةَ phenyl وايمين imine و الرابطة (C=N) لَيستْ في نفس المستوى المدار p orbitals p و لا تتوافق overlap مع بعضها البعض. إذ ان المدار p orbitals لا يَستطيعُ التَدَاخُل و لا يحدث أي سحب إلكتروني مِن قِبل مجموعة imine المرتبطة مع حلقةِ الفينيل phenyl كما هو موضح في الشكل التالي :



إنّ الحلقةَ الغنية بالإلكترون يسهل إضافة جذور هيدروكسيلية hydroxylation كما شاهدنا سابقا وبسهولة عندما حلقة الفينيل phenyl تُرْتَبَطُ بحلقةِ فنيلية أخرى برباط أحادي فالحلقات سَتَدُورُ لأنهم لَيسوا في نفس المستوى كما هو موضح في الشكل التالي :

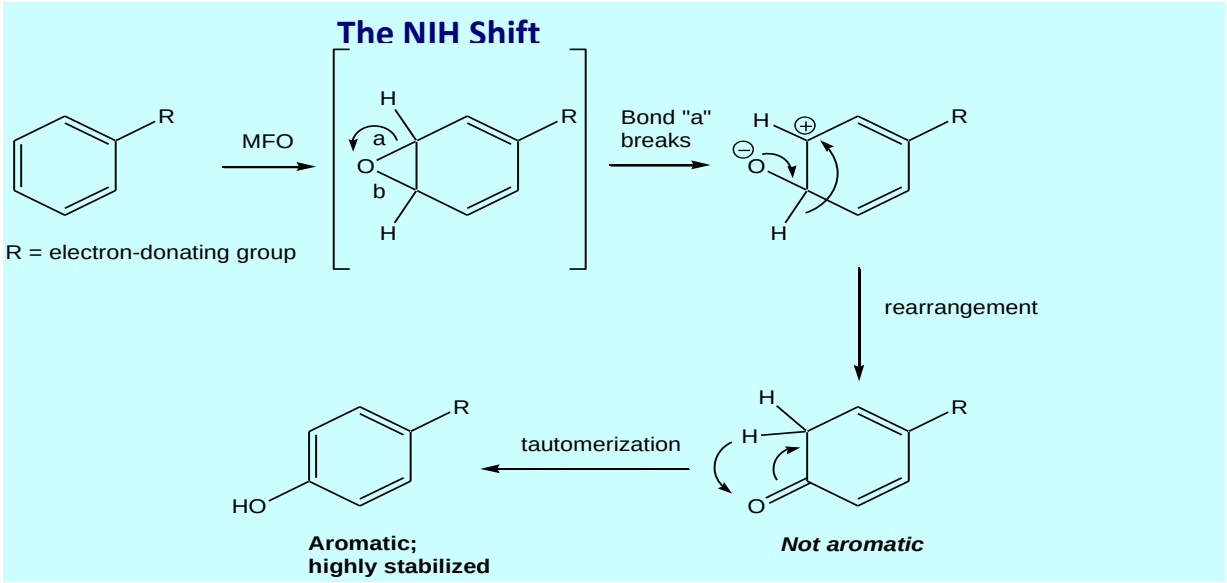


فإذا كَانت الحلقات في نفس المستوى هيدروجين وفي الموقعِ أورتو ortho تَلتقي هذه الحلقات بعضها البعض. إن كان هناك أكثر مِنْ استبدال substituent يتم الارَتباطَ بالحلقةِ ثمّ يتم إدخال الهيدروكسيلhydroxylation في الموقع باراالتي هي أكثر استبدال وإعطاء للإلكترون. لفَهْم هذه التفاصيلِ يَجِبُ فهم آليةَ إدخال الهيدروكسيل hydroxylations على الحلقة العطرية في الخلية الحية ودور الإنزيمات في ذلك وأكثر الأنسجةِ في الجسمِ لَها القدرةِ لاستقلاب الأدوية والمواد الكيميائيةِ الغريبة الأخرى فالكبد، هو الوحيد المسؤل عن الاستقلابات والإكْسدات الإنزيمية وهو مسئول عن استقلاب الحلقاتِ العطرية بواسطة أنزيم الاوكسيداز متعدد الوظائفMixed Function Oxidases (MFOs) ِ. الاستقلاب بواسطة (MFOs) على الحلقات العطرية يحولها إلى مركبات ايبوكسيدية epoxidation ويتم العمل من خلال الروابط p الغنية بالإلكترون وتحويلها إلى حلقاتِ ايبوكسيد epoxides الذي هو عبارة عن حلقةِ أثيرية من 3روابط تدعى ارنوكسيد Areneoxides.

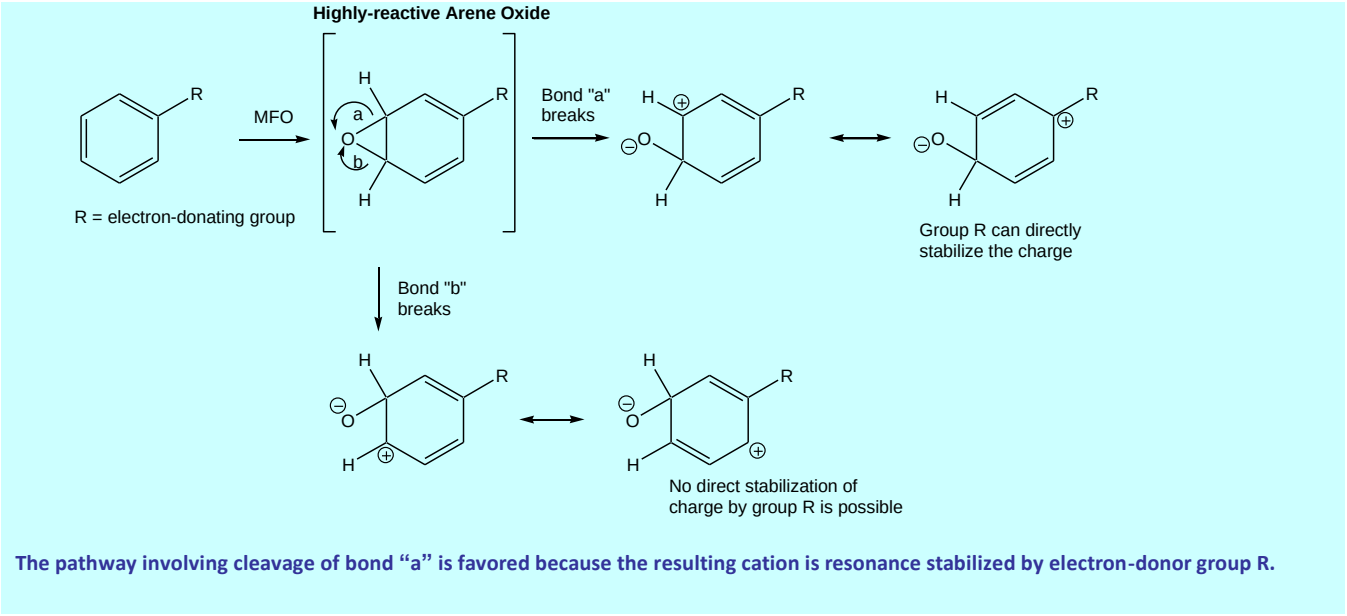


حلقات الارنوكسيد Areneoxide له قدرة تفاعلية عالية لسببين رئيسيينِ الأول هوان الحلقات الثلاثية تتمتع بجهد عالي وتنفتحُ بسهولة والثاني إنها حلقة غيرْ عطرية سهلة التفاعل مع الكواشف.ويمكن ان تمر بنوعين رئيسيينِ مِنْ التفاعلات :

☜ إعادة الترتيب Rearrangement وتحويل المركبات إلى الفينول نتيجة إفتتاح Epoxide بتفاعل محب للنواة Nucleophiles.كما هو موضح في الشكل التالي :

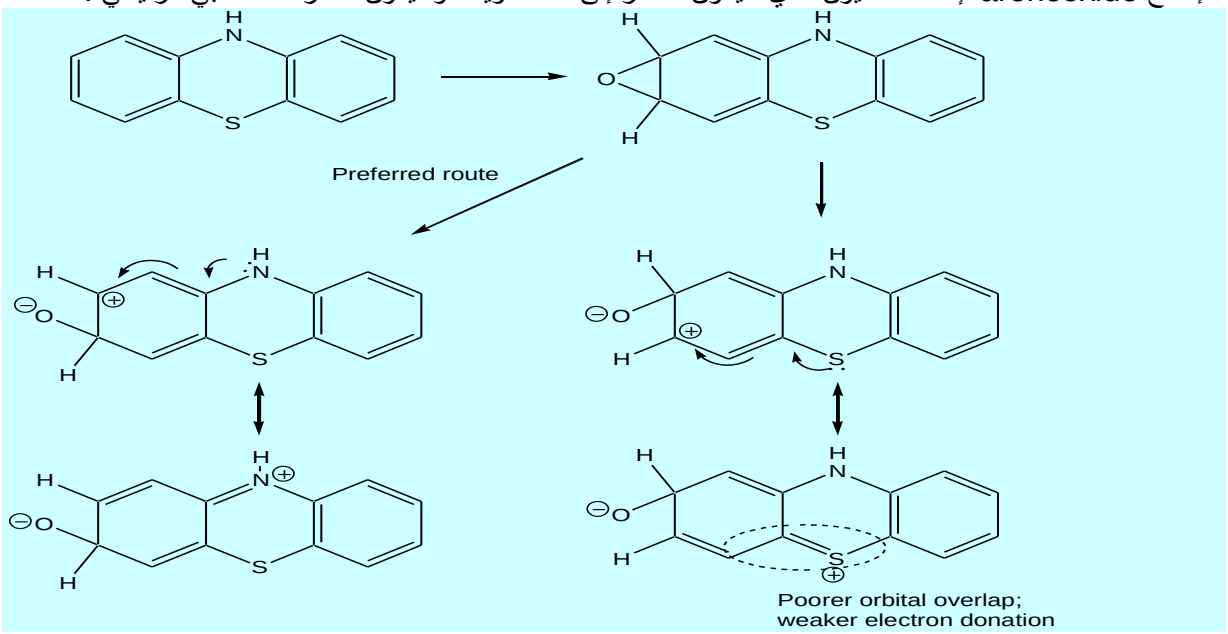


منذ إلقاء الضوء على الهيدركسلة Hydroxylationعلى الحلقة العطرية تم التركيز على تفاعلات إعادة الترتيبRearrangement وتدعى تغييرَ معهد الصحةالوطنية الامريكي (NIH shift) ، لأنه اكتشف مِن قِبل العلماءِ في المعهد القومي للصحةِ. National Institutes of Health لفَهْم قدرة الهيدروكسلة hydroxylation على الموقع بارا يجب تواجد مجموعةِ معطية للإلكترون Electron-donating كما هو مبين في الشكل التالي :

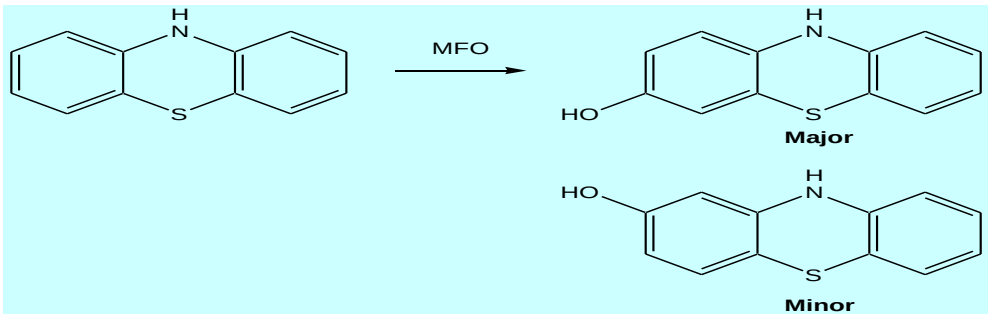


The pathway involving cleavage of bond "a" is favored because the resulting cation is resonance stabilized by electron-donor group R.

☜ إفتتاح areneoxide لإعْطاء كاتيون الذي سَيَكُونُ مستقرّ إلى لمدة طويلة وسَيَكُونُ الممرَ الأستقلابي الرئيسيَ .

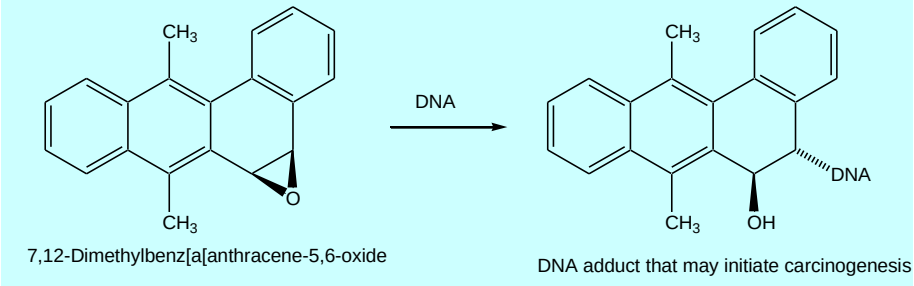


من خلال صيغة الفينوتيازين phenothiazin يمكن فهم استقلابة حيث نجد ان كلا من الكبريت والازوت N , S معطيان للإلكترون واستقرار الشحنة الإيجابيةِ بالرنينِ يَتطلّبُ رابطة جديدة للتَشكيل وهذا أكثرُ مناسبةً مِنْ N مِنْ S لأن الحجمَ الأكبرَ S يَعطي تداخلَ مداري فقيرَ كما هو مبين في الشكل التالي:

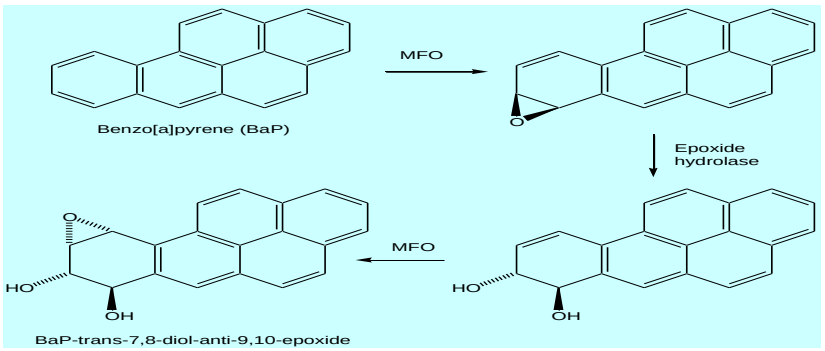


٢-٩ تفاعلات الارنوكسيد Areneoxide :

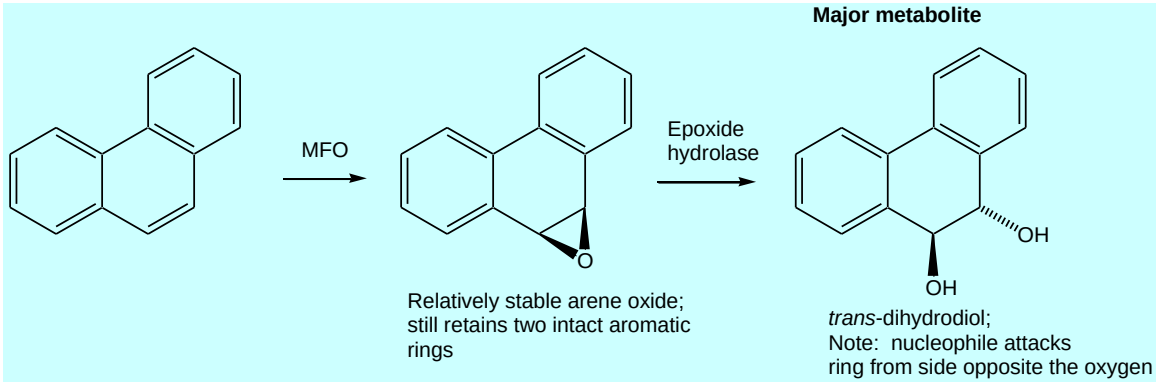
إعادة تنظيم Areneoxide إلى فينول عن طريق NIH shift وهو الممرُ الرئيسيُ لاجراء الاستقلاب وعلى أية حال فان المركبات الارنوكسيدية Areneoxide، مستقرُّة نسبياً ولَهُ نِصْف العمر half-life إلى حدّ معقول وهناك قَدْ تَكُون وقتاً كافياً لحدوث تفاعلات كيميائية أخرى . الايبوكسيدات Epoxides تتأثربتفاعلات المحبة للنواة Nucleoph iles وتنفتح اثناء الاستقلاب إنزيمُ الايبوكسد هيدوركسلاز Epoxide hydrolase يُحفّزَ على إنفتاح الارنوكسيد Areneoxideفي الوسط المائي لإعْطاء مفروق trans الديهيدرول dihydrodiols . الايبوكسيدEpoxides هي من محبات الكترونات Electrophiles ويُمْكِنُ أَنْ يتفاعل مَع محبات النواة Nucleophiles ما عدا الماءِ، متضمنا محبات النواة DNA, RNA والبروتينات كما هو مبين في الشكل التالي.



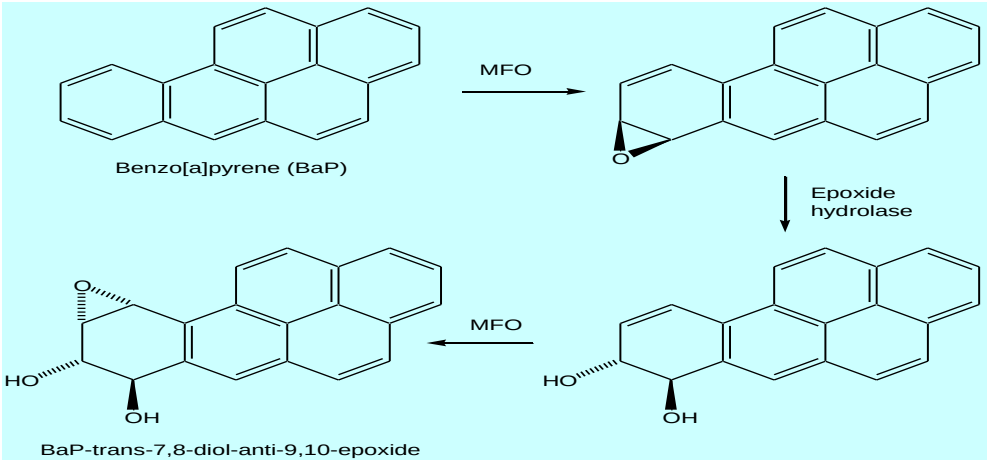
مثل هذا التفاعلات تنتج عن الارنوكسيد Areneoxide بشكل تساهمي يَتّجهُ إلى جزيئات خلوية كبيرة Macromolecule ، الذي يُمْكِنُ أَنْ يُؤدّي إلى طفرات Mutations ويَبْدأُ تشكيلَ ورمِ. إن الارنوكسيد Areneoxide يتُشَكَّلُ على نهاية بنية الحلقة polycyclic ويَمْرُّ بالاماهةِ إلى ديهيدرول dihydrodiol والحلقة الناتجة سَتكونُ برابطة ثنائيةَ والتي لَيستْ جزءَ حلقةِ عطريةِ. هذا قَدْ يَمْرُّ بـepoxidation لإعْطاء diol epoxide.

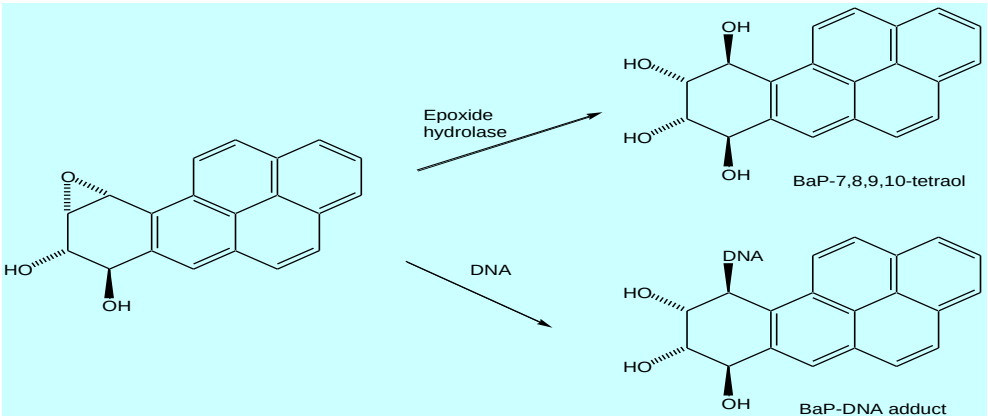


هناك تفاعلات للارنوكسيدات أخرى حيث يَمْرُّ بيوكسيد epoxidation لإعْطاء diol epoxide كما هو موضح في الشكل التالي:



- والمثال التالي و مركب BaP-trans-7,8-diol-anti-9,10-epoxide يوضح كيفية استقلاب(Bap) وهو كمحب جيد للالكترونات electrophiles ولَهُ نسبياً نِصْف عمر طويل ويعتبر كمسرطن .



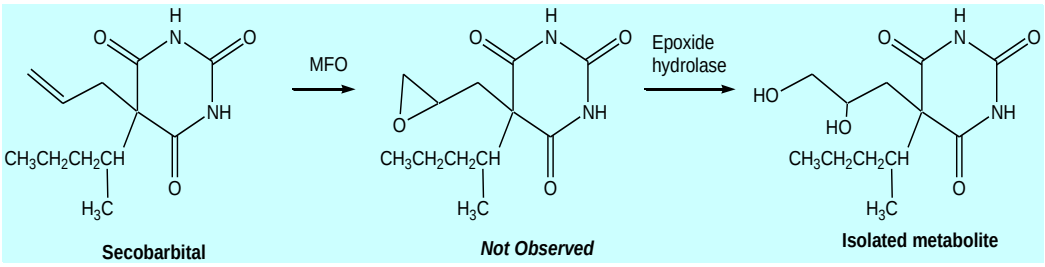


الايبوكسيد epoxides المتشكل يهَاجَم مِن قِبل Epoxide hydrolase و,يَعطي tetraols ، ويكون نصف العمر لهذه المركبات كافيٍ للتفاعل مَع جزيئات خلوية كبيرة Macromolecules كالدنا DNA.

يتفاعل الدنا DNA مع البنزوبيرين benzo [a] pyrene مُشَكَّلاً BaP-trans-7,8-diol-anti-9,10-epoxide حيث يعتبرّ البنزوبيرين عامل سرطاني carcinogenicity , وملوث بيئي كبيرً. هكذا الـ diol epoxide يُدْعَى مستقلب النهائي سرطاني carcinogenic metabolite للـBaP

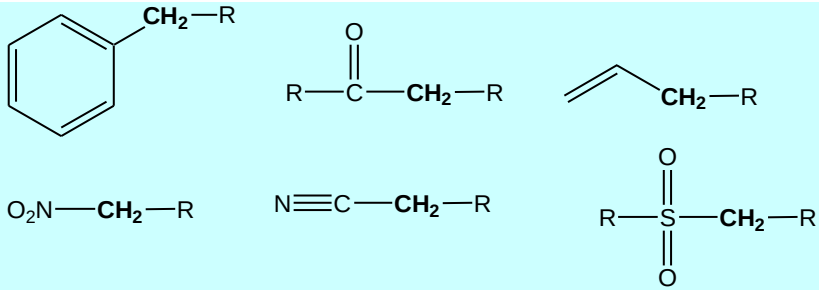
٩-٣ الأستقلاب الاوكسجيني للالكاناتْ oxidative alkenes

إنّ الأستقلاب الاوكسجيني oxidative للالكاناتْ مماثلُ إلى للمركبات العطرية aromatics عدا الايبوكسيدات epoxides لان الايبوكسيدات المُشَكَّله عادة لَيسَ لها مستقلبات metabolites لان بنيتها الجزيئيةِ شبيهة بالمستقبلات وتَجْعلُها عرضة للهجوم مِن قِبل الايبوكسيد هيدرولاز Epoxide hydrolase .



٩-٤ الأكسدة الأستقلابية لمجموعاتِ الالكيل

مركبات الكربون الالفاتاتية Aliphatic أيضاً تخضع للأكسدةِ الأستقلابية هذه الأكسدةِ يُمْكِنُ أَنْ تُصنّفَ كمركبات كحولية أو كيتونية وتتم الأكسدة بجوار المجموعة الوظيفية في الموقع أو قُرب نهاية سلسلة الكربونِ الالفاتي كما هو موضح في الشكل التالي:

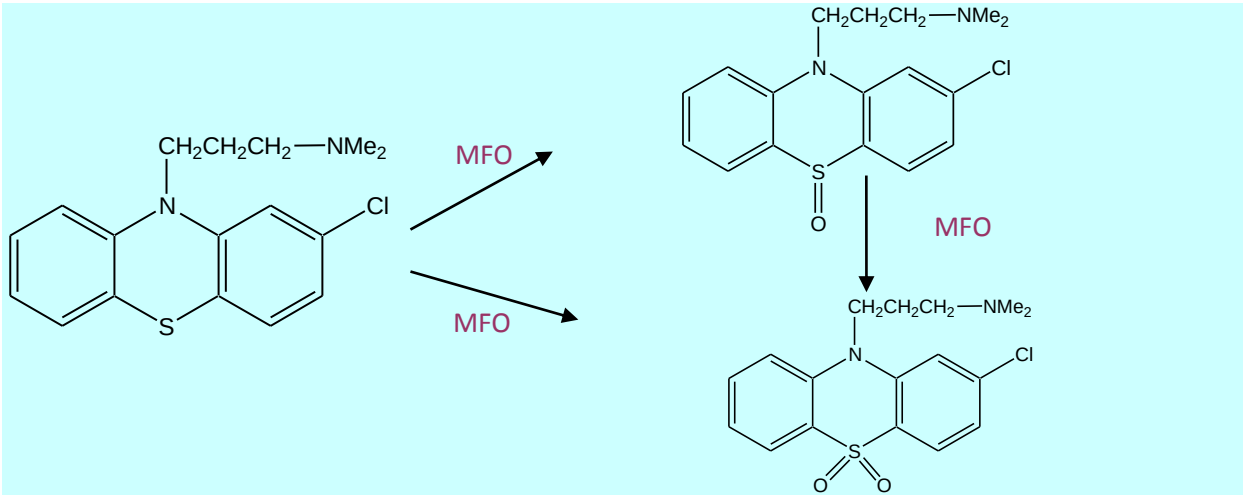


هذه الأكسدةِ أيضاً يقوم بها أنزيم الاوكسيداز متعدد الوظائفِ Mixed Function Oxygenase system، بالرغم من أن آليةِ نقلِ الأوكسجينِ مختلفة عما علية في المركبات العطرية وإنّ نتيجةَ هذه الأكسدةِ تتم من خلال ذرّةِ أوكسجينِ مُدخَلةُ إلى رباط C-H لإعْطاء C-OH.

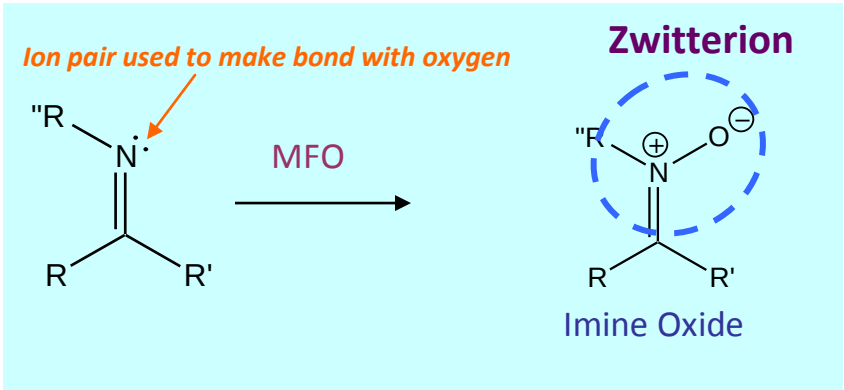
٩-٥ الأكسدة الاستقلابية للسلفيدات والسلفوكسيدات Metabolic Oxidation of Sulfides and Sulfoxides

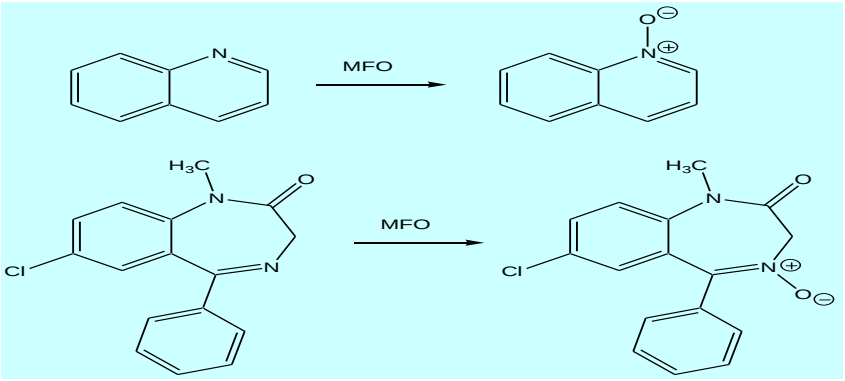
تتم من خلال أنزيمات الاوكسيداز متعدد الوظائف (MFOs) فتحولا لكبريت الى سلفوكسيدوبعدها الى سلفون وصولا لاستقلابها

٩-٦ الأكسدة الاستقلابية على النيتروجين sp2 Metabolic Oxidation at sp^2 Nitrogen:



تستطيع منظومة أنزيمات الاوكسيداز متعدد الوظائف MFO أن تؤكسد النيتروجين sp2 كما ود في الإيمينات و حلقات لا متجانسة عطرية محددة مثل البيريدين pyridine والكينولين quinoline . نواتج عمليات الأكسدة هذه تدعى imine oxides تكون هذه الأنواع على شكل كهارل مذبذبة zwitterions (تعاكس الشحنات على الذرات المتجاورة) كما هو موضح في الشكل التالي:





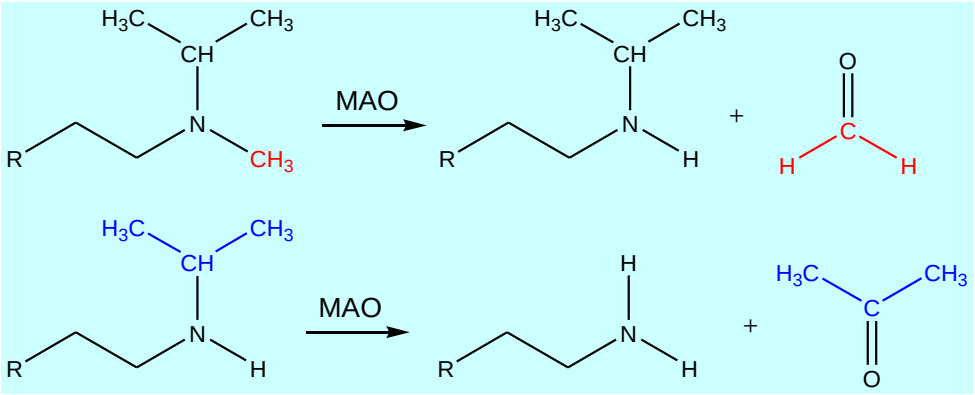
٧-٩ نزع الألكيل الاستقلابي Metabolic De-alkylation :

تحوي الكثير من الأدوية ذرات لا متجانسة مثل الازوت، الأكسيجين، أو الكبريت التي تكون مرتبطة إلى مجموعة ألكيل.

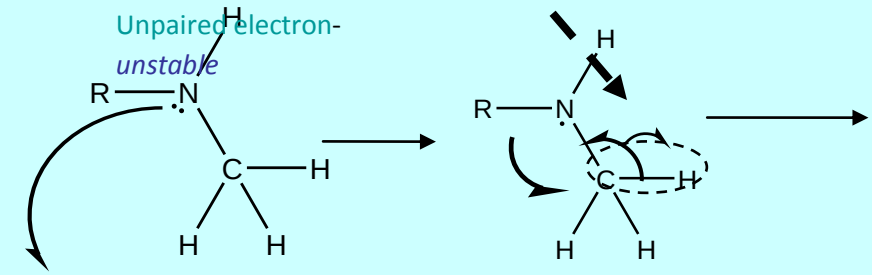
عندما تخضع مثل هذه الأدوية للاستقلاب ، قد تزال مجموعات الألكيل تلك بعملية تسمى N-(or O- or S-)-de-alkylation .

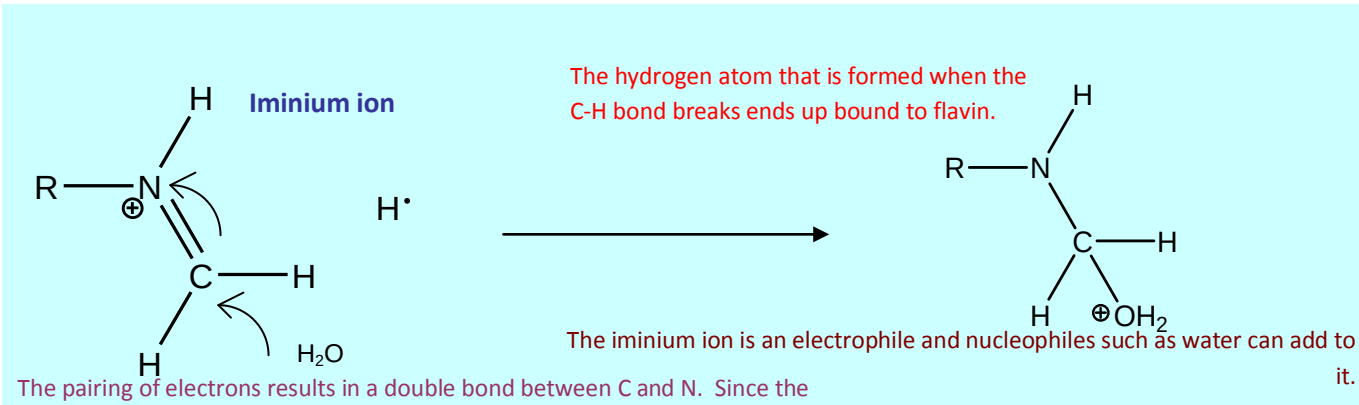
نزع الألكيل الاستقلابي N-dealkylation هو تأكسدي و تستخدم لنزع الألكيل O- and S-dealkylation.

تدعى الإنزيمات المسؤولة عن هذه العملية بمونو أمينو أكسيداز(MAOs) وهي تحوي فلافين (مشتق من vit.B) والذي يقوم بأكسدة مركبات أخرى بإزالة إلكترون واحد من الازوت بآلية الجذر الحر.

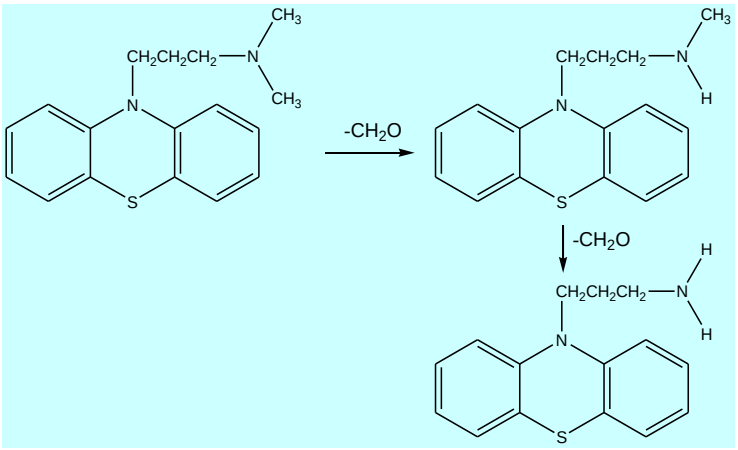


هذا سيبدأ شلالاً من التفاعلات التي ستفضي بالنتيجة إلى شطر الرابطة مابين الكربون والازوت. ينتج دائما من هذه العملية مركبان: أمين وألدهيد -أو كيتون.

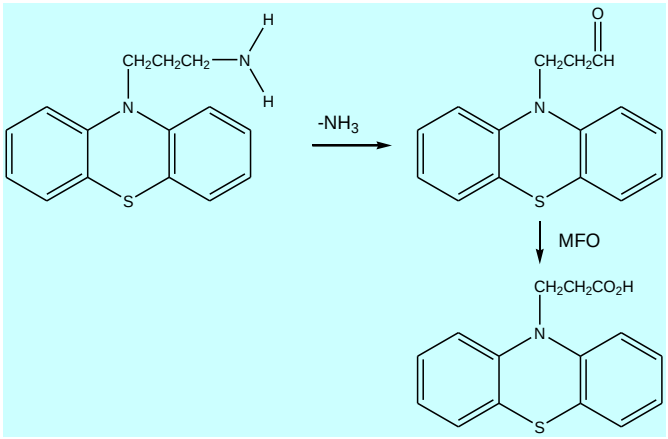




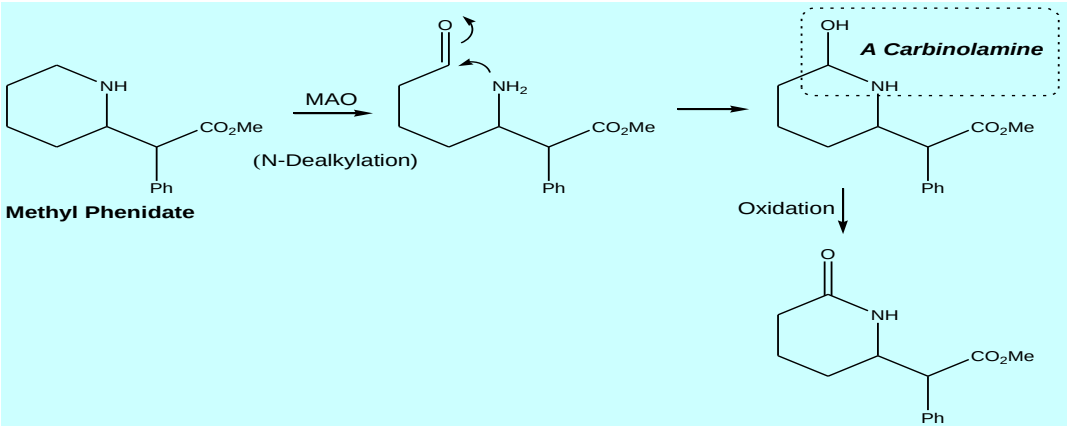
بالنسبة للأمينات الثالثية (R-NR'2) تستطيع عملية N-dealkylation أن تنزع مجموعة ألكيل واحدة والناتج يكون أمين ثانوي (R-NHR')، أو أن تنزع مجموعتين والناتج يكون أمين أولي.(R-NH2).



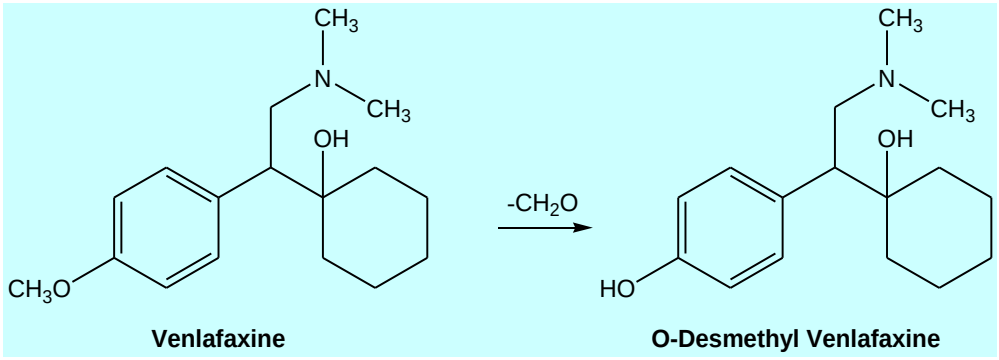
من المهم معرفة أن عمليتي نزع الأمين وN-dealkylation متماثلتان كيميائياً وتحصلان بنفس الآلية. في N-dealklyation: يبقى الأمين جزء من جزيئة الدواء. في نزع الأمين: يزال الأمين من جزيئة الدواء. إذا كان الكربونِ على الجانبِ الآخرِ للنتروجينِ يَحتوي هيدروجين، إن الرابط C-N يُمْكِنُ أَنْ يسلك طريقا بإعطاء الألديهيدَ أَو الكيتونَ. هذه العمليةِ تُدْعَى إزالة الأمين deamination



إذا احتوى الدواء أميناً حلقياً مثل البيبيريدين piperidine سيكون أيضاً هدفا للاستقلاب بالـ MAO,في هذه الحالة بعد أن يحصل الاستقلاب وتفتح الحلقة يبقى الأمين ومجموعة الكربونيل مرتبطان بسلسة من ذرات الكربون و **يوجد هنا احتمالان** الأول مهاجمة الأمين الكربونيل ليكوّن الكربونيلامين الذي قد يخضع لأكسدة ليتحول إلى لاكتام والثاني تأكسد الألدهيد بواسطة ألدهيد دي هيدروجيناز ليكوّن حمض الذي قد يتفاعل مع الأمين ليكون لاكتام.



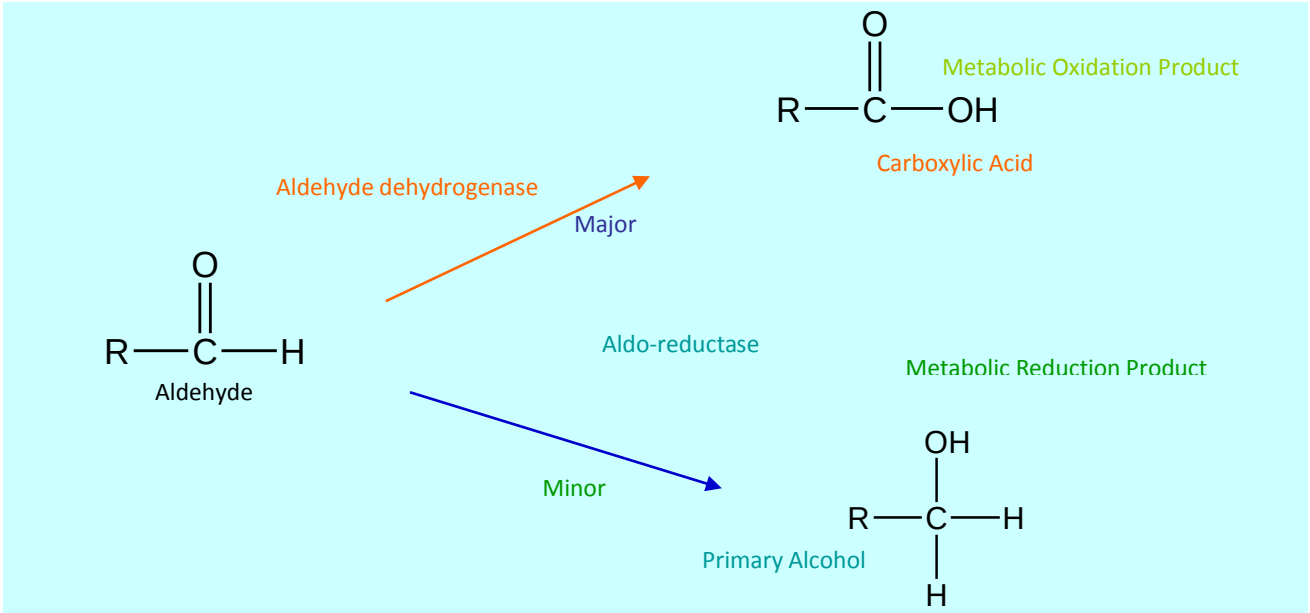
قد يحصل نزع ألكيل لمجموعات مرتبطة بالأكسجين أو بالكبريت والآلية مماثلة لعملية N-dealklyation . وكما في السابق الكربون المرتبط إلى الأكسيجين أو الكربون يجب أن يحوي ذرة هيدروجين واحدة على الأقل.



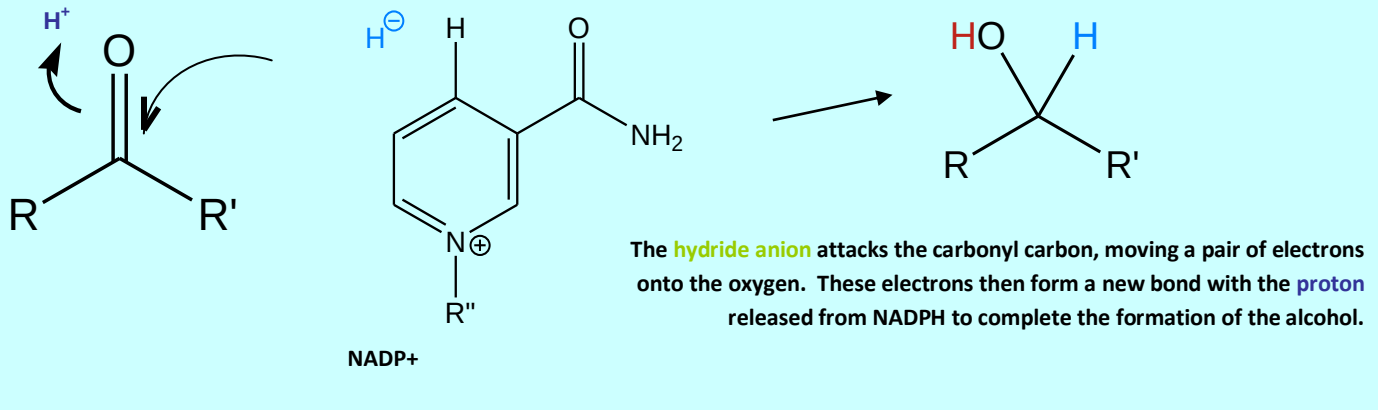
٨-٩ الإرجاع الاستقلابي Metabolic Reductions

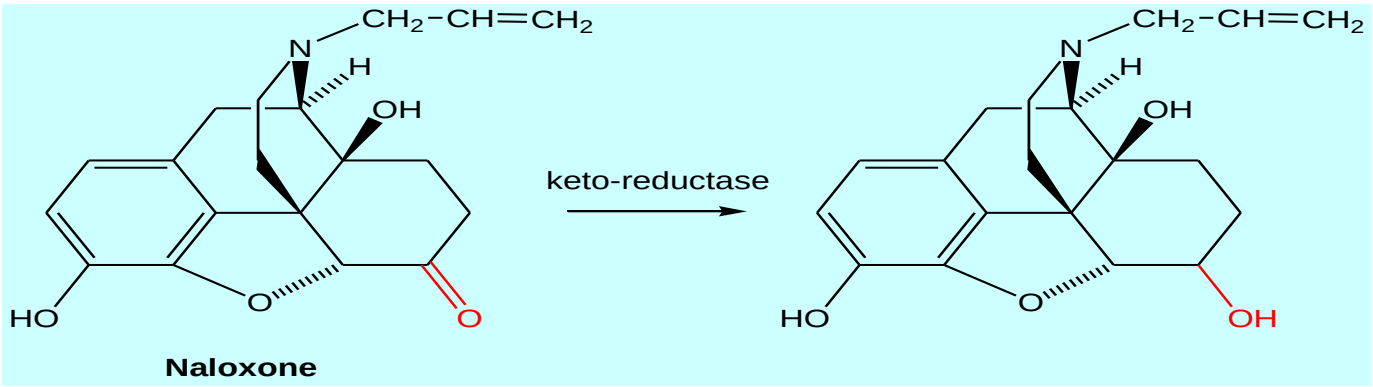
المجموعات الوظيفية الأكثر نموذجية التي تخضع للإرجاع الاستقلابي تضم: الكيتونات, مجموعات النيترو, مجموعات الآزو

ان الإرجاع **الاستقلابي** هو خفض عدد التكافؤ بإضافة الالكترونات (عادة كأيونات هيدريد(-H)) وبالتالي ترجع المجموعة الحاوية رابطاً ثنائياً إلى أنواع تملك رابط وحيد(C=O → CH-OH). من بين كل المجموعات التي تضم مجموعات كربونيلية عادة ما تخضع الألدهيدات والكيتونات فقط للإرجاع الاستقلابي إلى أغوال. وكما ذكر سابقاً، تؤكسد الألدهيدات في أغلب الأحيان بواسطة ألدهيد ديهيدروجيناز لتعطي حموضاً كربوكسيلية، أما الإرجاع إلى أغول أولية فهو نادر الحدوث. الكيتونات مقاومة للإرجاع التالي حيث أنها ترجع استقلابياً إلى أغوال ثانوية.

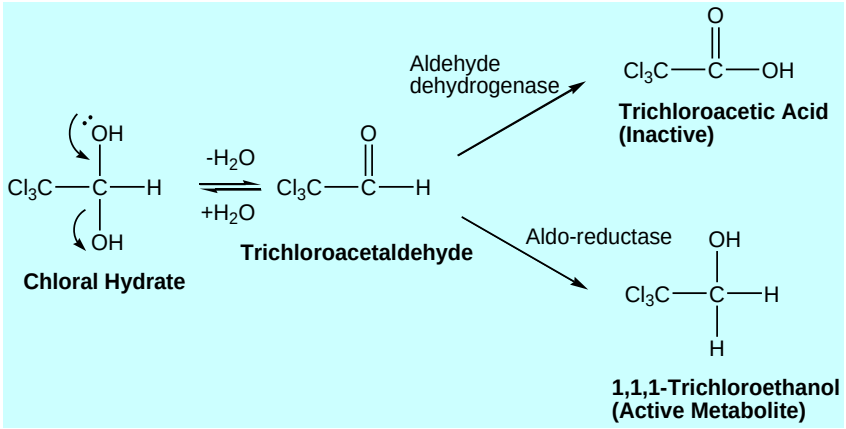


إن آلية الإرجاع الاستقلابي للألدهيدات والكيتونات تعتمد على الانزيمات و تدعى الإنزيمات المسؤولة عن إرجاع الألدهيدات والكيتونات بـ"ألدو كيتو ريدوكتاز"Aldo-keto reductases . تحتاج هذه الإنزيمات إلى NADPH كعامل مساعد Co-factor يقوم NADPH بنقل هيدريد إلى مجموعة الكربونيل ويتأكسد هو إلى .NADP+.



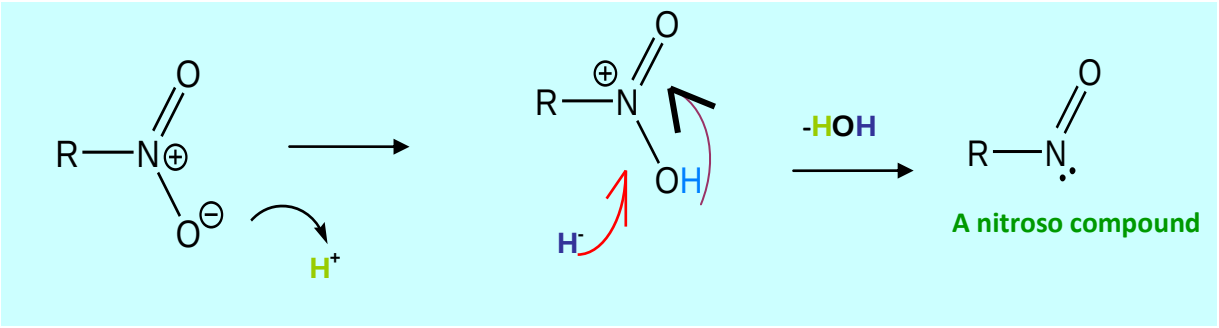


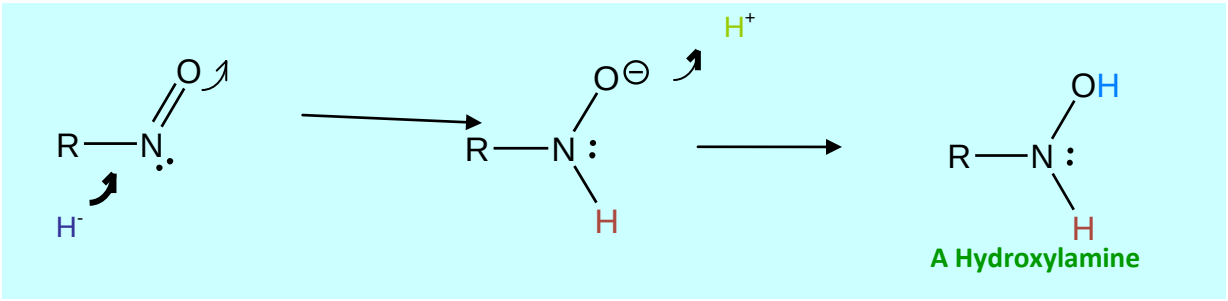
مثال عن الارجاع الاستقلابي للألديهيدِ هو هيدرات الكلورالُ المستعمل كمسكّنُ ومنوّمُ



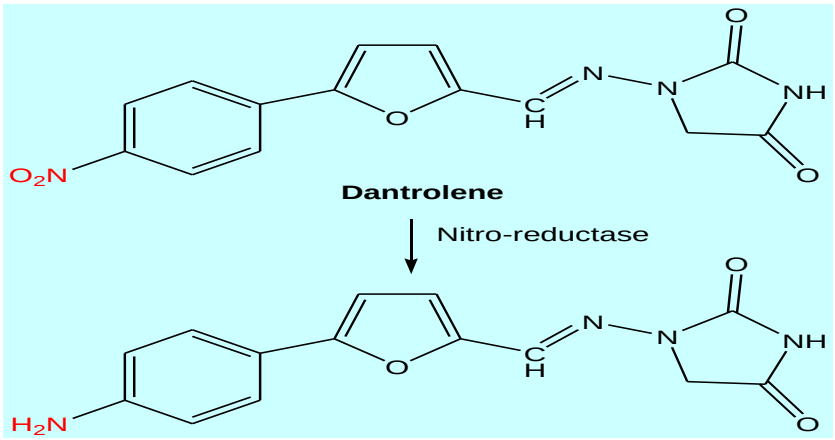
٩-٩ الإرجاع الاستقلابي لمجموعات النيترو:

تمثل مجموعات النيترو فئة أخرى من الوظائف التي تخضع بسهولة إلى إرجاع استقلابي. تسير عمليات الإرجاع هذه على شكل خطوات. الناتج النهائي لعمليات الإرجاع هذه عادة يكون أمين. العامل الإرجاعي الفعلي لعمليات الإرجاع هذه هو إزيم يعتمد على NADPH يسمى نيترو ريدوكتاز nitro-reductase. ارجاع النترو nitro والشحنة السالبة للأوكسجين يكون مبرتن protonated وهو يهاجمَ من قبل الهيدريد ويكسر الرابطة N-O





بالرغم من أن المركبات الوسيطية في عملية إرجاع النيترو (كالنيتروزو والهيدروكسيلأمين) قد تلاحظ أحياناً بين المستقلبات لكن يكون الأمين أكثر شيوعاً.

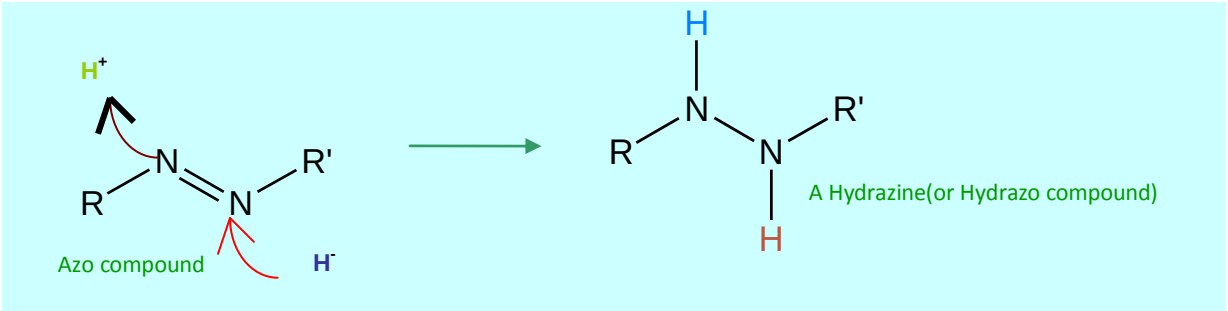


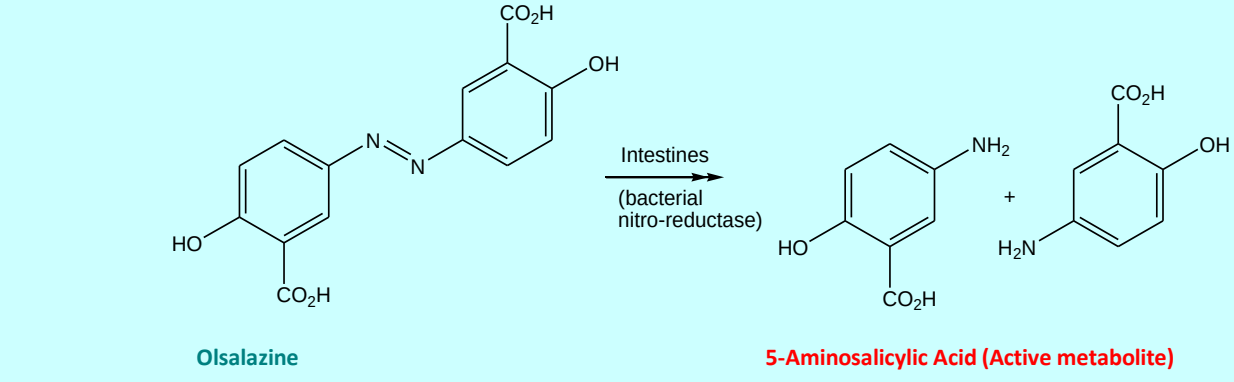
الإرجاع الاستقلابي لمجموعات الآزو Metabolic Reduction of Azo Groups

بينما هي أقل شيوعاً من مشتقات النيترو، تشكل مركبات الآزو مجموعة مهمة من مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية.

مركب الآزو يحوي رابطة N=N في بنيته. الكثير من هذه المركبات ضعيفة الامتصاص عند أخذها فموياً وتصل إلى الأمعاء غير متغيرة بشكل كبير.

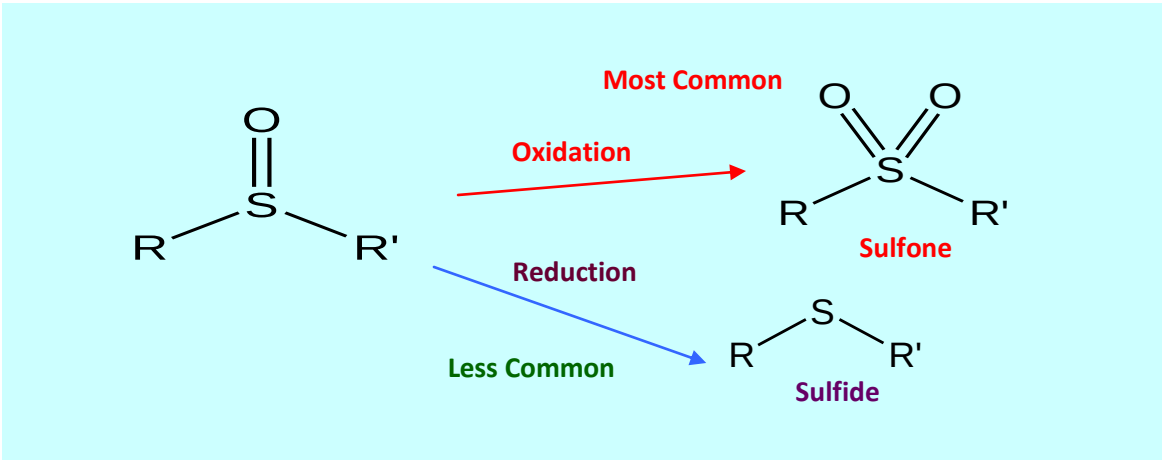
ان البكتريا داخل الأمعاء تملك انزيمات نيترو ريدوكتاز تستطيع إرجاع مركبات الآزو إلى أمينات. وكما في إرجاع مركبات النيترو تكون هذه العملية على شكل خطوات.

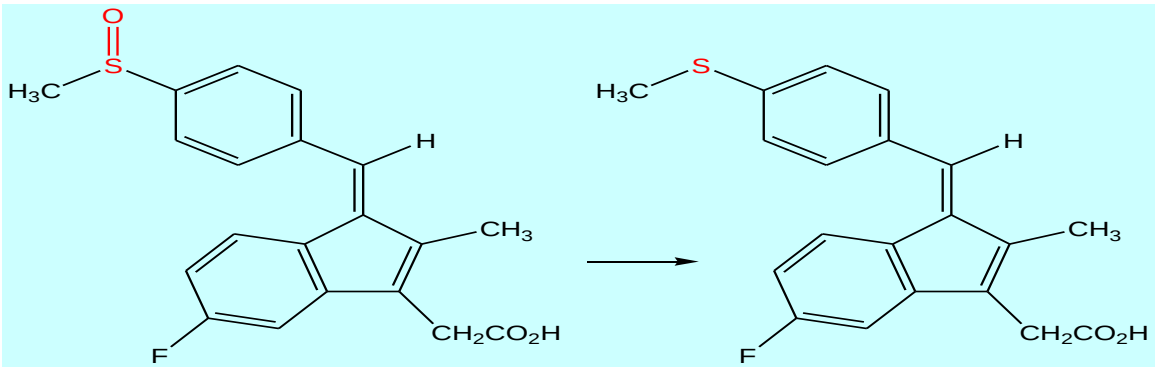




١٠-٩ الإرجاع الاستقلابي للسلفوكسيدات Metabolic Reduction of Sulfoxides

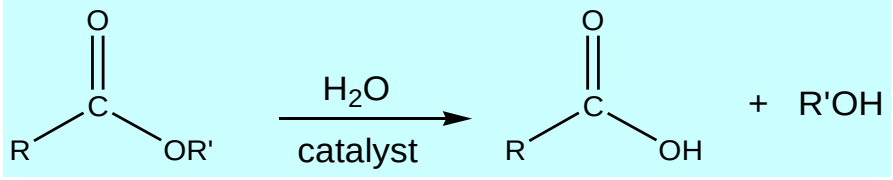
كما في الألدهيدات تؤكسد السلفوكسيدات عادة إلسلفونات بالاستقلاب. قد تخضع أحياناً إلى إرجاع استقلابي إلى سلفيدات.



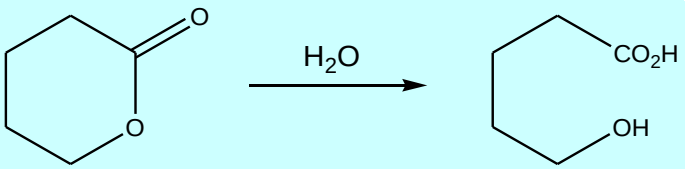


١٠. الحلمهة Hydrolysis

الحلمهة هي عملية كسر الروابط بإضافة الماء. المجموعات الوظيفية التي تستقلب عادة بالحلهة تضم الاسترات (واللاكتونات) والأميدات (واللاكتامات).



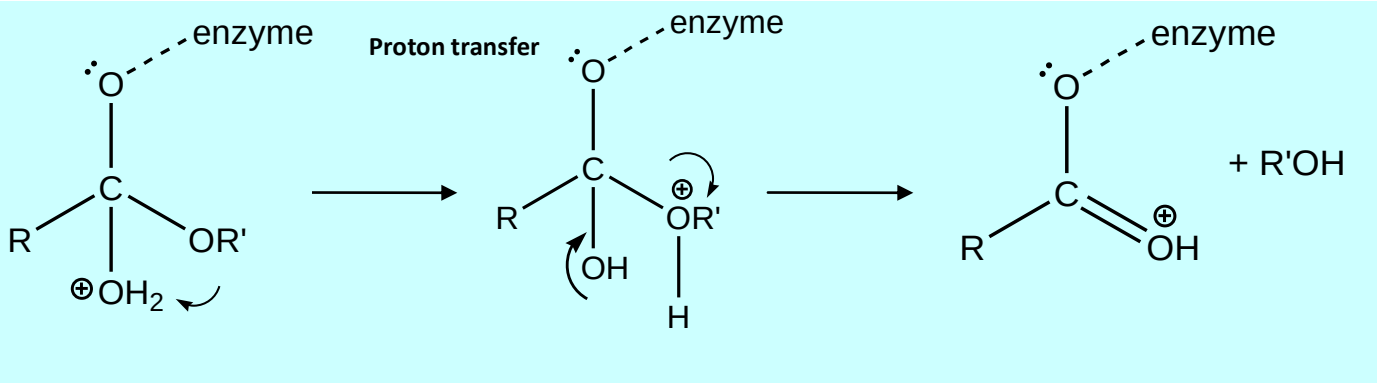
حلمهة الإستر الحلقي و الاميدamides (lactams, lactone) يُؤدّيانِ إلى إنفتاح الحلقةِ، وإعْطاء مُركّب سَيكونُ حمض كاربوكسيل carboxylic من جهة السلسلةِ وكحولِ أَو أمينِ في الآخرى.

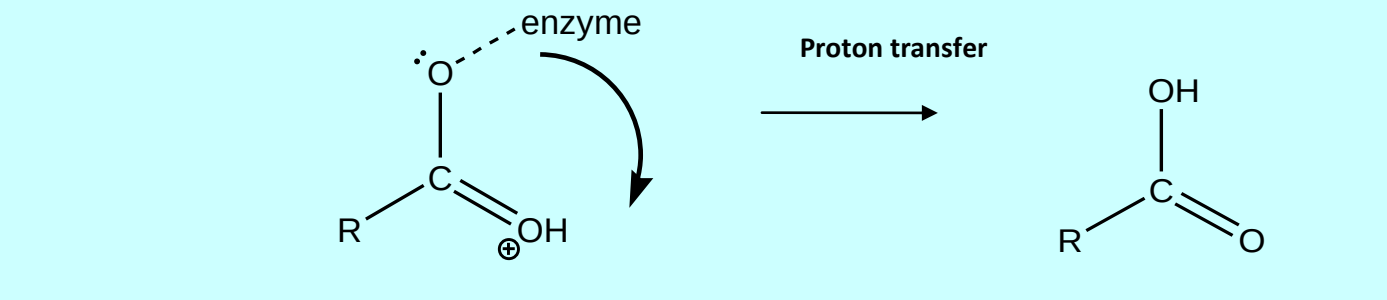


آلية تفاعل الحلمهة يتطلب وسيط ليشكل رابط تساهمي مع زوج وحيد من الإلكترونات الموجود على أكسيجين الكربونيل.

نتيجة هذه الخطوة أن يصبح كربون الكربونيل مشحوناً إيجابياً بشكل أكبر من المعتاد. الماء –محب للنواة- يهاجم هذا الكربون.

آلية حلمهة الأميدات مشابهة لآلية حلمهة الاسترات. بشكل عام تكون حلمهة الاسترات أسرع من حلمهة الأميدات. على كل الأحوال كلاهما تحولان استقلابيان شائعان. إنزيمات الاستراز والأميداز منتشرة في البلازما ونسج أخرى في الجسم.



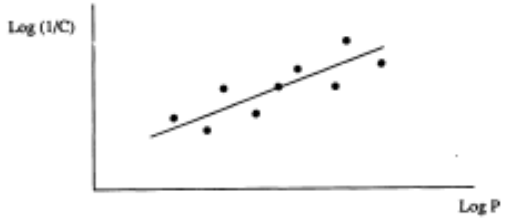


١ – علاقة البنية بالتأثير الكمية
Quantitative structureactivity relationships (QSAR)

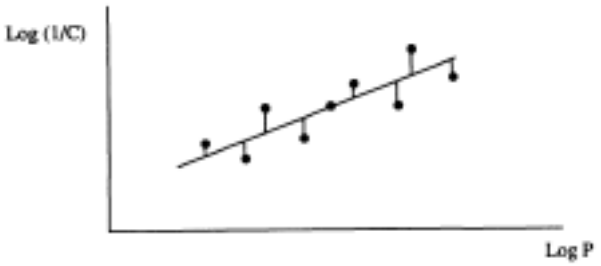
العديد من الاستراتيجيات الممكن استخدامها في تصميم العقاقير تتضمن تغيراً في الشكل مثل العقار (الدواء) الجديد يناسب مستقبله بشكل افضل. كما تتضمن الاستراتيجيات الأخرى تغيراً في الخواص الفيزيائية للعقار مثل توزعه الاستقلاب أو تأثير تفاعلات الارتباط المستقبل. احتوت هذه الاستراتيجيات الأخيرة دوماً تراكيب صنعية متضمنة صفاً من المتبادلات المتنوعة على حلقات عطرية أو مجموعات وظيفية ممكن إدخالها. هناك عدد لانهائي من المشابهات المحتملة الممكن صنعها إذا حاولنا إنتاج المشابهات بالطرائق الصنعية مع كل متبادل ودمج متبادلات المحتملة. لذلك من الواضح أن هناك فائدة إذا أمكن إتباع طريقة عقلانية لتقرير أي متبادلات يجب استخدامها. أثبتت طريقة علاقة البنية بالتأثير الكمية فائدة كبيرة في طرق معالجة هذه المشكلة.

تحاول طريقة QSAR أن تعرف وتحدد مقدار الخواص الكيميائية الفيزيائية الفعالية الحيوية إذا أثبت صحة هذه العلاقة يمكن رسم معادلة تحدد كمية العلاقة وتسمح للكيميائي الدوائي ببعض الثقة أن يقول بأن هذه الصفة (أو الخواص) لها دور هام في توزيع أو آلية تأثير العقار. بتحديد الخواص الكيميائية الفيزيائية هناك إمكانية للقيام بالحساب المسبق للفعالية الحيوية للمشابه المبتكر. توجد فائدتان لهذه:تمكن الكيميائي الدوائي وتركيز الجهود على المشابهات التي قامت بتطوير وتحسين الفعالية ولذلك فقد قلت عدد المشابهات الواجب صنعها. في حال اكتشاف المشابه والذي لا يلائم المعادلة فهذا يشير أن صفة أخرى هامة تلعب دوراً في الفعالية.

من الواضح أن أي عقار يمتلك عدداً كبيراً من الخصائص البنيوية فيزيائية أو كيميائية ستكون مهمة جبارة لتحديدها وعزوها جميعاً للفعالية الحيوية في نفس الوقت. لذا نأخذ بالاعتبار واحدة أو اثنين من الخصائص الكيميائية الفيزيائية للعقار ونقوم بتغيرها أثناء محاولة إبقاء الخواص الأخرى ثابتة. في أبسط حالة أنتج مركبات بالطرائق الصنعية من أجل تغيير أحد الصفات الكيميائية الفيزيائية (مثال Log p) ولاختبار كيفية التأثيرات على الفعالية الحيوية (log 1/c). وبعد ذلك يتم الرسم لتخطيط الفعالية الحيوية على المحور y مقابل الصفة الكيميائية الفيزيائية على المحور x



من الضروري بعد ذلك رسم أفضل خط محتمل عبر نقاط البيانات على الرسم. إذا رسمنا خطاً من خلال مجموعات نقاط بيانات, تتشتت معظم النقاط على كل جانب من الخط. أفضل خط سيكون هو الأقرب إلى نقاط البيانات ولقياس قرب نقاط البيانات, ترسم خطوط عمودية من كل نقطة. تقاس هذه الأعمدة ثم تربع لحذف القيم السالبة. تضاف بعد ذلك المربعات لإعطاء الإجمالي. أفضل خط عبر النقاط سيكون الخط الذي يكون فيه هذا المجموع هو الأدنى. ستكون معادلة الخط المستقيم : $y = k1x + k2$ حيث يكون كلاً من k1 و k2 ثابت بتغير k1 و k2 يتم الحصول على معادلات مختلفة حتى الحصول على أفضل خط



المرحلة التالية في الطريقة هي رؤية إن كانت العلاقة مهمة. يمكن أن نكون قد حصلنا على خط مستقيم عبر نقاط عشوائية لا تعني شيئاً. تعطى أهمية المعادلة بما يعرف معامل الانحدار (r) .

للتوافق الصحيح فإن ١= r^2 والتوافقات الجيدة عموماً لها القيم r^2 من ٠،٩٥ أو أعلى.

الخواص الكيميائية الفيزيائية:

هناك الكثير من الخواص الفيزيائية البنيوية التي تمت دراستها بطريقة QSAR ولكن أغلب الخواص العامة المدروسة هي الخواص الكارهة للماء والالكترونية الفراغية.

ومن الممكن إجراء هذا الحساب الكمي لهذه التأثيرات بسهولة نسبياً. بشكل خاص يمكن قياس كمية الخواص الكارهة للماء للجزئيات الكاملة أو للمتبادلات الفردية. من ناحية أخرى إن الخواص الالكترونية و الفراغية أكثر صعوبة في القياس الكمي.

بالتالي فإن دراسات QSAR على تغير مجمل البنى الكيميائية المختلفة قليلة نسبياً ومحصورة في الدراسات على الخواص الكارهة للماء. من الشائع إيجاد دراسات QSAR يتم عملها على مركبات من نفس البنية العامة حيث تتنوع المتبادلات في حلقات عطرية أو في مجموعات وظيفية يمكن إدخالها عند ذلك تأخذ دراسة QSAR بالاعتبار كيفية تأثير خصائص المتبادلات الكارهة للماء والالكترونية الفراغية على الفعالية الحيوية.

الخواص الكيميائية والفيزيائية الأكثر دراسة هي:

- ✓ **الخواص الكارهة للماء.**

الصفة الكارهة للماء لها دور حاسم في كيفية العبور بسهولة لأغشية الخلية وقد يكون هاماً أيضاً في تفاعلات الارتباط مع المستقبل تغيير المتبادلات بالعقار قد يحدث تأثيرات كبيرة في دور الكاره للماء وبالتالي في فعاليته الحيوية.

- ✓ **معامل التوزيع: (P)**

خاصة العقار الكارهة للماء يمكن قياسها تجريبياً وذلك باختبار التوزع النسبي للعقار في مزيج أوكتانول / ماء. تفضل الجزئيات الكارهة للماء الانحلال في طبقة الأوكتانول بينما تفضل الجزئيات المحبة للماء الطبقة المائية. يعرف التوزع النسبي بمعامل التوزيع (P) ويتم الحصول عليه من المعادلة التالية:

P= تركيز العقار في الأكتانول/ تركيز العقار في المحلول المائي.

قيمة P عالية في المركبات الكارهة للماء بينما المركبات المحبة للماء لها قيمة P منخفضة.

تغير المتبادلات في المركب الرئيسي ينتج سلسلة من المشابهات مختلفة الخصائص بالنسبة للانحلال بالماء ولذلك سيكون لها قيماً مختلفة لـ P عند تخطيط قيم P هذه مقابل الفعالية الحيوية لهذه العقاقير من الممكن إدراك وجود أي علاقة بينهما يعبر عادة عن الفعالية الحيوية بالـ 1/C حيث يمثل C التركيز من العقار المطلوب لتحقيق مستوى معروف من الفعالية الحيوية.

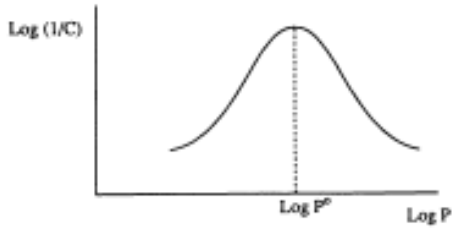
في الدراسات التي يكون فيها مجال قيم log p محصور بمجال صغير (مثال = log p = ١-٤) يتم الحصول على خط مستقيم يظهر وجود علاقة بين الكراهية للماء والفعالية الحيوية مثل هذا الخط ممثل بالمعادلة التالية:

$$Log\left(\frac{1}{C}\right) = K1\ Log\ P + K2$$

على سبيل المثال, ارتباط العقاقير بألبومين المصل يحدد بكراهيتها للماء ونتج عن دراسة ٤٠ مركب المعادلة التالية:

$$\log\left(\frac{1}{c}\right) = 0.75\log p + 2.30$$

تبين المعادلة ازدياد الارتباط مع ألبومين المص كلما ازداد log p بمعنى آخر. ترتبط العقاقير الكارهة للماء بقوة أكثر من ألبومين المصل من تلك العقاقير المحبة للماء. إن معرفة مدى قوة ارتباط العقار مع ألبومين المصل أمر هام ي تقدير مستويات الجرعة الفعالية لذلك العقار .عند ذلك سيكحون عبارة الرسم عبار عن قطع مكافئ هنا تزداد الفعالية الحيوية بزيادة log p العظمى (log p0) التي تمثل معامل التوزع الأعظمي الفعالية الحيوية. بعد تلك النقطة, ينتج عن ازدياد log p نقصان في الفعالية الحيوية.



Parabolic log (1/C) vs. log P curve.

في الحالات التي يكون فيها معامل التوزيع هو العامل الوحيد المؤثر بالفعالية الحيوية يمكن التعبير عن المنحنى بالمعادلة الرياضية:

$$\log\left(\frac{1}{c}\right) = -k1(\log p)2 + k2\log + k3$$

نلاحظ أن الحد $(\log p)^2$ له إشارة سالب أمامه. عندما يكون p صغير, يكون حد (log p)2 صغيراً جداً وتكون المعادلة محكومة بحد log p الذي يمثل الجزء الأول من الرسم الذي يزداد فيه الفعالية مع ازدياد p.

عندما يكون p كبير يكون الحد $(\log p)^2$ أكثر أهمية وفي النهاية " يقهر" الحد log p ويمثل هذا الجزء الأخير للرسم الذي يهبط عنده الفعالية مع ازدياد p ويكون K_1,K_2,K_3 ثوابت هناك بعض العقاقير القليلة نسبياً والتي يعود النشاط إلى عامل log p وحده وهذه العقاقير تعمل في أغشية خلية تكون فيها الصفة الكارهة للماء الصفة السائدة التي تتحكم بفعلها.

أفضل مثال للعقاقير التي تعمل بأغشية الخلية هي المسكنات العامة. يعتقد بأنها توم بوظيفة الدخول إلى الجهاز العصبي المركزي و " تنحل" في أغشية الخلية حيث تؤثر على بينة الغشاء ووظيفة العصب. في مثل هذا المثال يتم التحكم بآلية تأثير الدواء بقدرته على الدخول بأغشية الخلية (أي صفته الكارهة للماء) ظهر أن النشاط العام للمسكن لزمرة الايترات يلائم المعادلة القطع المكافئ التالية:

$$\log\left(\frac{1}{c}\right) = 0.22\,(\log p)2 + 1.04\log p + 2.16$$

حسب المعادلة, يزداد نشاط المسكن مع ازدياد الخواص الكارهة للماء (p) كما هو محدد بالعامل $(\log p)^2$أن العلاقة هي علاقة قطع مكافئ وأنه هناك قسمة عظمى للـ $(\log p^0)$ log p والتي يعقبها زيادة كراهية الماء مسببة نقصاً في نشاط التسكين مع هذه المعادلة هناك حدود لاستعمال هذه المعادلة الخاصة. حيث: اشتقت خصيصاً للايترات المسكنة وغير قابلة للتطبيق على تراكيب أخرى من المسكنات. أجريت دراسات QSAR على أنواع أخرى من البنى الكيميائية التسكين العام وتم الحصول على منحنى قطع مكافئ في كل حالة وتبين أن $\log p^0$ لنشاط كانت قريبة من ٢،٣ بصرف النظر عن (زمرة) المسكن الخاضع للدراسة بما أن المسكنات المختلفة لها قيم log p مماثلة فإن قيمة log p لأي مركب يمكن أن تعطي فكرة عن فعاليتها الكامنة كمسكن. على سبيل المثال, قيم log pللايتر الغازي المسكن, الكلوروفورم الهالوتان هي على التوالي ٠،٩٨, ١،٩٧, ٢،٣ يزداد نشاط المسكن (المخدر) بنفس الترتيب.

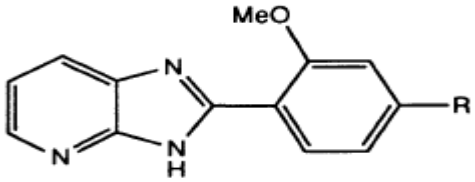
حيث أن المسكنات العامة تمتلك آلية عمل بسيطة مبنية على قدرتها من دخول الجهاز العصبي المركزي (CNS) فهي تشير إلى أن قيم P يجب أن تعطي الإشارة عن استطاعة بنية أو مركب الدخول بسهولة للجهاز العصبي المركزي.

بمعنى آخر, المركبات التي لها قيمة log p قريبة من ٢ يجب أن تكون قادرة على دخول CNS بفعالية. العقاقير التي تستخدم للعلاج الدوائي يجب أن تحمل قيم log p تختلف بشكل أساسي عن ٢ لتجنب احتمال التأثيرات الجانبية لـ CNS (أي النعاس).

كمثال على ذلك, العامل المقوي للقلب المبيّن في الشكل التالي يبين أنه ينتج " رؤى لامعة" في بعض المرضى والذي أشار إلى أنه يدخل الـ CNS. دعم هذا بحقيقة كون قيمة log p للعقار كانت ٢،٥٩ لمنع العقار من دخول CNS , استبدلت مجموعة 4–OMe بمجموعة Me 4S (O) وهي مجموعة تقريباً لها نفس حجم مجموعة ميثوكسي لكنها أكثر حباً للماء.

قيمة log p للعقار الجديد (سولمازول) كانت ١،١٧. أصبح العقار الآن محباً للماء بشكل كبير بحيث لا يستطيع لـ CNS وكان خالياً من التأثيرات الجانبية لـ CNS.العوامل المقوية للقلب:

a) R= OMe
b) R= S(O)Me Sulmazole



Cardiotonic agents.

✓ **ثابت مقاومة الماء (π) للمتبادلات:**

للخواص الكارهة إن ثابت الكراهية للماء للمتبادل هو قياس لكيفية الكراهية للماء بالنسبة للمتبادل إلى الخواص الكارهة للماء العائدة للهيدروجين. يمكن الحصول على القيمة كما يلي:

$$\pi x = \log x - \log H$$

حيث أن P_H هي معامل التوزيع للمركب الأم و P_X هو معامل التوزيع للمركب الأم مع المتبادل.

قيمة π الإيجابية تدل على أن المتبادل هو أكثر كراهية للماء من الهيدروجين. القيمة السالبة تدل على أن المتبادل أقل كراهية للماء. يبين الجدول التالي قيم π للمتبادلات المختلفة

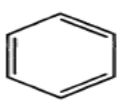
Group	CH_3	Bu^t	OH	OCH_3	CF_3	Cl	Br	F
π (Aliphatic Substituents)	0.50	1.68	−1.16	0.47	1.07	0.39	0.60	−0.17
π (Aromatic Substituents)	0.52	1.68	−0.67	−0.02	1.16	0.71	0.86	0.14

π values for a range of substituents.

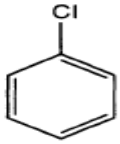
قيمة P للمركب الرئيسي تقاس تجريبياً, ولكن حال معرفة ذلك, فإن قيمة P للمشابهات يمكن قياسها ببساطة. مثال على ذلك اعتبر قيم log p للبنزين (log p = 2.13) كلور وبنزين (log p=2.84), والبنزاميد (log p =0.64) حيث أن البنزين هو المركب الأساسي فثوابت π للمتبادلات لـ Cl و $CONH_2$ هي ٠,٧١و ١,٤٩ على التوالي. بالحصول على هذه القيم , من الممكن الآن حساب القيمة النظرية إلى log p لـ ميتاكلوروبنزاميد:

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

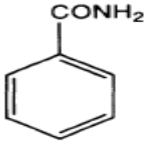
القيمة المعتبرة لـ log p لهذا المركب هي ١,٥١ يجب ملاحظة قيم π للمتبادلات على الحلقات العطرية المختلفة عن تلك المستخدمة للمتبادلات على السلاسل الآليفاتية



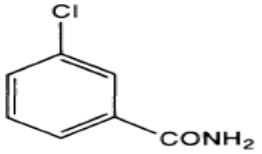
Benzene
(Log P = 2.13)



Chlorobenzene
(Log P = 2.84)



Benzamide
(Log P = 0.64)



meta-Chlorobenzamide

Values for log P.

P مقابل π

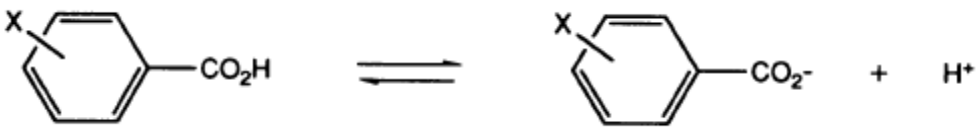
إنَّ p و(π) ليسا متساويان تماماً, حيث يتم تحصيل معادلة مختلفة عند استخدام الثابت(π) وبثوابت مختلفة معامل التوزيع p هو قياس كراهية الماء بالنسبة لكامل العقار ولذلك فهو قياس مهم عن فاعلية (كفاءة) نقل العقار إلى موقع هدفه وارتباطه بمستقبله يقيس العامل (π) الخواص الكارهة للماء لمنطقة محدودة في هيكل العقار لذلك إن أي ارتباط كاره للماء بالنسبة للمستقبل يتضمن أن المنطقة الكارهة للماء من العقار التي سترتبط بالمستقبل ستكون أكثر أهمية للمعادلة من عملية النقل الإجمالية معظم معادلات QSAR سيكون لها مساهمة من P أو من (π) أو من كليهم. أو لكن توجد أمثلة عن عقاقير لها إسهام ضئيل فقط. على سبيل المثال, بيّنت الدراسة حول العقاقير المضادة للملاريا علاقة صغيرة جداً بين الفعالية المضادة للملاريا وخاصة الكراهية للماء هذه النتيجة تدعم نظرية أن هذه العقاقير تعمل في خلال الدم الحمراء حيث ثبت أن السهولة التي دخلت بها العقاقير خلال الدم الحمر لا تعود إلى خواصها الكارهة للماء.

- ✓ **التأثيرات الالكترونية:**

التأثيرات الالكترونية لمختلف المتبادلات سيكون لها بشكل واضح تأثيرات على تشرد العقار أو الخواص القطبية له بالتالي, هذا قد يكون له التأثيرات في سهولة عبور العقار من خلال أغشية الخلية أو في قوة الارتباط بالمستقبل. بخصوص المتبادلات على الحلقة العطرية الثابت المستخدم هو ثابت هاميت والممنوح له رمز σ

ثابت هاميت(σ) للمتبادل هو قياس القدرة على سحب الالكترون أو قدرة إعطاء الالكترون للمتبادل وقد تم تحديده بقياس تفكك حموض البنزوئيك المتبادلة مقارنة مع تفكك حمضالبنزوئيك نفسه.

حمض البنزوئيك ضعيف وفقط يتشرد جزئياً بالماء



Ionization of benzoic acid **تشرد حامض البنزويك**

التوزان هو بين الشكل المتشرد والأشكال غير المتشردة يعبر عن ثابت التوازن بالعلاقة:

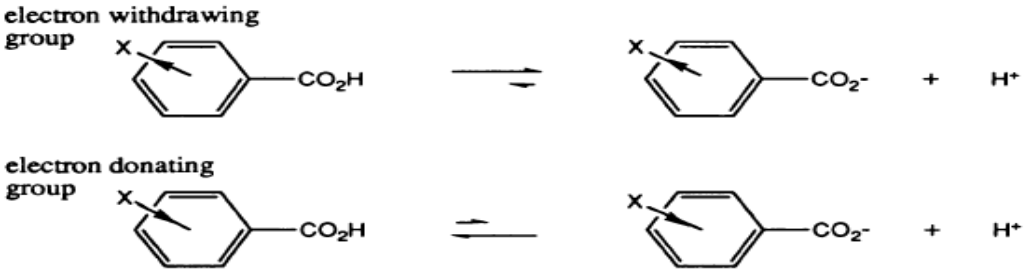
$$KH = \frac{[Phco2]}{[phco2\ H]}$$

عند وجود متبادل على الحلقة العطرية يتأثر هذا التوازن. المجموعات الساحبة للإلكترون مثل مجموعة النتروالتي إذا اضيفت إلى الحلقة العطرية سوفي ينتج عنهانزياح التوازن أكثر نحو الشكل المتشرد حيث أن حمض البنزوئيك المتبادل هو حمض أقوى وذو قيمة أكبرkx حيث يمثل x المتبادل على الحلقة العطرية.

إذا كان المتبادل x مجموعة معطية للأكترون مثل مجموعة الكيل عند ذلك ينزاح التوازن نحو اليسار فنحصل على حمض أضعف مع قيمة صغيرة k_x ثابت هاميت (o_x) لمتبادل معين (x) يعرف حسب المعادلة التالية:

$$o\,x = \log\frac{kx}{kh} = \log kx - \log kh.$$

حموض البنزوئيك المحتوية متبادلات ساحبه الإلكترون ستكون ذات قيم أكبر k_x من حمض البنزوئيك نفسه (k_h) ولذلك فإن قيمة Q_X لمتبادل ساحب الالكترون ستكون موجبة. المتبادلات مثل $Cl.CN.CF_3$ لها قيم Q موجبة.



Position of equilibrium dependent on substituent group X.

حموض البنزوئيك المحتوية متبادلات معطية للإلكترون ستكون ذات قيم اصغر K_X من حمض البنزوئيك نفسه ولذلك فإن قيمة O_X للمتبادل المعطي للإلكترونات المتبادلات مثل Me, ET, But لها قيم سالبة o.

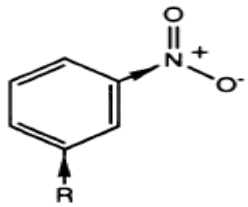
ثابت هاميت لـ H سيكون صفر

بالحساب الطينين والتأثيرات المنشطة للحلقة معاً لذلك فإن قيمة o لمتبادل معين تعتمد فيما إذا المتبادل meta أو para

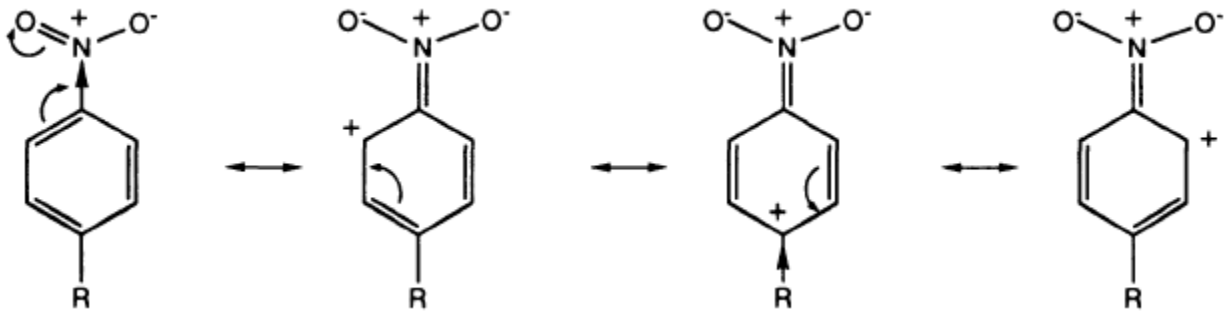
مثال: المتبادل مثل مجموعة نترو له: σm = 0.71 =σp=0.78 and

في الموقع meta القدرة الساحبة للالكترون بسبب التأثير المنشط على المتبادل, بينما في موضع para يلعب كلاً من المنشط و الطنيني دوراً معاً ولهذا فإن قيمة σp أكبر .

مجموعة ميتانترو – التأثير الالكتروني على R هو تأثير منشط.



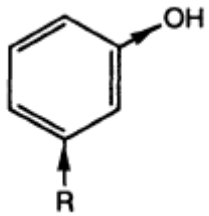
مجموعة بارا نترو – تأثر الكتروني على R بسبب تأثيرات منشطة وطنينية



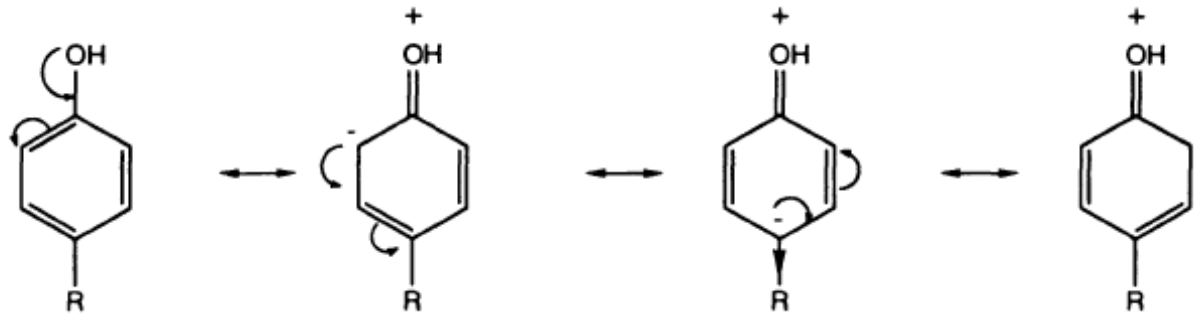
بالنسبة إلى مجموعة OH group σm=0.12 بينماσp=−0.37

في موضع ميتا, يكون التأثير منشط للحلقة وOH يكون ساحب للإلكترونات في موضع بارا يكون التأثير بسبب الطنين أكثر أهمية ويكون OH معطي للإلكترونات معظم أبحاث QSAR تبدأ الأخذ بالاعتبار σوفي حال وجود أكثر من متبادل واحد, تلخص قيم Q بـ (σ)

مجموعة ميتاهيدروكسيل – التأثير الالكتروني على Rهو منشط



مجموعة بارا هيدروكسيل – التأثير الالكتروني على R التي تسيطر عليه تأثيرات الطنين



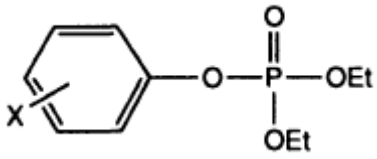
في بعض الحالات يمكن أن ينتج تأثير المتبادل على الفعالية بسبب F والتأثير المنشط للمتبادل) أكثر من R (التأثير الطنيني)والعكس صحيح. كما يمكن أن ينتج أن يحظى المتبادل بأهمية تأثير في موضوع معين على الحلقة ويمكن تضمين هذا في المعادلة.

ثوابت هاميت للمتبادل لا يمكن قياسها للمتبادلات ortho لأن هذه المتبادلات لها إعاقة هامة وتأثير الكتروني أيضاَ.

هناك القليل جداً من العقاقير التي تتأثر فعاليتها فقد بالتأثير الالكتروني للمتبادل تعمل هذه العقاقير عموماً بآلية لا تعبر أية أغشية خلية. قد ينتج عن أبحاث vitro على الأنزيمات المعزولة في معادلات QSAR نقص في عامل الكراهية للماء لأن ليس هناك أغشية خلية يمكن اعتبارها. النشاط المبيد للحشرات في دي إيتيل فينيل فوسفات هو أحد الأمثلة القليلة عن النشاط العائد إلى العوامل الالكترونية فقط.

$$\log\left(\frac{1}{c}\right) = 2.282o - 0.348$$

تظهر المعادلة المتبادلات مع قيمة موجبة لـ o (أي مجموعات ساحبة للإلكترون) سيزيد الفعالية حقيقة كون بارامينر (π) ليس مهماً تعتبر دليل جيد بأن العقاقير غير ملزمة بعبور غشاء الخلية لإحداث الفعالية.



Diethyl phenyl phosphate

في الواقع, تعرف هذه العقاقير بعملها ضد الانزيم المسمى أسيتل كولين استيرازالمتوضعخارج أغشية الخلية تتوفر سلسلة من ثوابتOl للمتبادل على سلاسلاليفاتية, واستحصل عليها بقياس معدلات الحلمية لسلسلة الاستيراتالاليفاتية المجموعة المعطية اللإلكترون تخفض نسبة الحلمهة ولذا فهي تملك قيم سالبة. مثال: قيم σ_I للميتيل والايثيل والبروبيل هي على التتالي -٠,٠٤،-٠,٠٧،-٠,٣٦ المجموعات الساحبة للإلكترون تزيد نسبة الحلمهة ولها قيم موجبة. قيم NMe_3^+ أو CN هي على التتالي: ٠,٩٣ , ٠,٥٣

Hydrolysis of an aliphatic ester

يجب ملاحظ أن التأثير المنشط ليس هو العامل المؤثر في نسبة الحلمهة, فقد يكون لدى المتبادل تأثير إعاقة فراغية, مثال , التبديل الضخم يقي الاستر من الهجوم ويقلل نسبة الحلمهة. لذلك من الضروري فصل هذين التأثيرين. يمكن فعل ذلك بقياس نسبة الحلمهة بالخضوع إلى الشروط القلوية وايضاً بالخضوع إلى الشروط الحمضية. تحت الشروط القلوية تأثيرات الإعاقة الفراغية والالكترونية مهمة بينما تحت الظروف الحمضية تأثيرات الإعاقة الفراغية فقط هي المهمة. بمقارنة النسب يمكن (تحديد) القيم للتأثير الالكتروني (σ_I) ولتأثير الإعاقة الفراغية (E_S)

- ✓ **عوامل الإعاقة Steric factors**

كي يتفاعل العقار مع الانزيم أو المستقبل يجب الاقتراب من المستقبل ثم الارتباط بموقع الارتباط مع المستقبل ضخامة وحجم وشكل العقار لها تأثير في هذه العملية.

مثال: المتبادل الضخم قد يعمل كحائل يمنع التفاعل المثالي بين العقار والمستقبل بالمقابل المتبادل الضخم قد يساعد في توجيه العقار بشكل صحيح للارتباط الأقصى بالمستقبل ويزيد الفعالية.

الحساب الكمي للخواص الإعاقة الفراغية أصعب من الحساب الكمي للخواص الالكترونية أو الكارهة للماء.

عامل الإعاقة تافت (E_S) عدد المتبادلات التي يمكن دراستها بهذه الطريقة محدود.

✓ المولية الانكسارية Molar Refractivity (M_R)

قياس آخر لعامل الإعاقة يقدمه البارامتير المعروف باسم (M_R) وهو قياس للحجم الذي تشغله ذرة أو مجموعة من الذرات. تستحصل (M_R) من المعادلة:

$$MR = \frac{(n2-1)}{(n2+2)} \times \frac{MW}{d}$$

حيث أن n هي معامل الانكسار و MW هو وزن الجزيء و d هي الكثافة.

الحد MW/ d يعرف الحجم. بينما الحد $(n^2-1) / (n^2+2)$ يقدم عامل الصحيح بالتعريف الذي يعبر عن سهولة أن يصبح المتبادل قطبياً . وهذا هام خصوصاً إذا كان لدى المتبادل اللالكتروناتPI أو زوج واحد من الالكترونات.

✓ متثابت الإعاقة فيرلوب Verloop steric parameter

زوايا الربط القياسية, van der Waals أطوال الروابط, والمصاوغات الشكلية للمتبادل. عكساً لمتثابت . E_S, الاعاقة الفراغية فيرلوب يمكن قياسه لأي متبادل.

بارميترات فيزيائية كيميائية أخرى:

عزوم ثنائية القطب القدرة على تشكيل روابط هيدروجينية مع المستقبل التصاوغ الشكلي والمسافات مابين الذرات .

✓ معادلات هانش *Hansch equation*

تعرف المعادلات **بمعادلات هانش** التي تحتوي (p و/أو o (π) وعامل الإعاقة). إذا حددت قيم الخواص الكارهة الماء بمجال صغير. عند ذلك ستكون المعادلة خطية حسب التالي:

$$\log(\frac{1}{c}) = k1 \log p + k2o + k3\ ES + K4$$

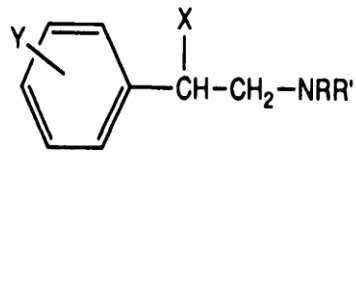
إذا كانت قيم P ضمن مجال كبير تكون المعادلة عند ذلك قطع مكافئ

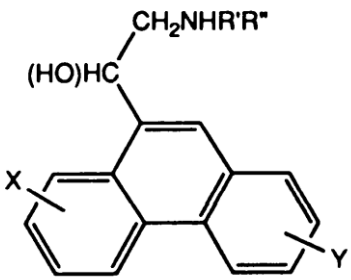
$$\log(\frac{1}{c}) = k1(\log p)2 + k2\ Log\ p + k3\ o + K4\ Es + ks$$

الفعالية المضادة للفعالية الأدرينرجية لـ B–halo–B–arylamines كان يعزى إلىπ و o ولم يتضمن عامل الإعاقة

$$\log\left(\frac{1}{c}\right) = 1.22\pi - 1.59o + 7.89$$

حيث تزداد الفعالية الحيوية إذا كانت المتبادلات ذات قيمة (π) إيجابية وقيمة o سالبة. بمعنى آخر, يجب أن تكون المتبادلات كارهة للماء ومعطية للالكترون بما أن قيمة p وعامل (π) ليست بالضرورة مرتبطتين ببعضهما يمكن الحصول على معادلات هانش محتوية كلاً العاملين. مثال: اختيرت سلسلة من المركبات تنتمي فيناثرين امينو كاربينول بخصوص النشاط المقاوم للملاريا ووجد أن يلائم المعادلة التالية:





p-Halo-p-arylamines.	**Phenanthrene aminocarbinol structure**

$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = -0.015(\log P)^2 + 0.14 \log P + 0.27\Sigma\pi_X + 0.40\Sigma\pi_Y + 0.65\Sigma\sigma_X + 0.88\Sigma\sigma_Y + 2.34.$$

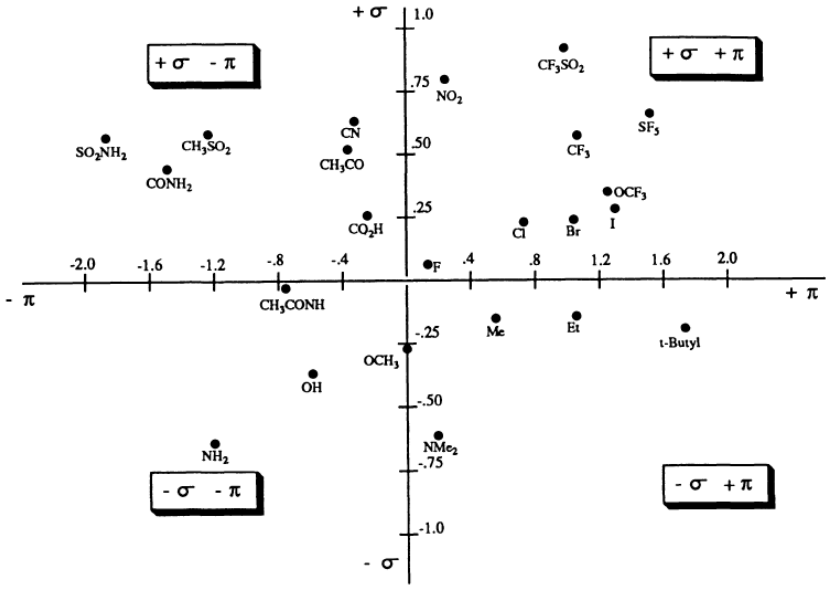
تعلمنا هذه المعادلة أن نشاط مقاومة الملاريا يزداد يشكل قليل جداً بازدياد الجزء الكاره الماء (p) لأن الثابت ٠,١٤ منخفض وهذا يشير إلى أن الزيادة خفيفة. يبين الحد $(\log p)^2$ وجود قيمة p العظمى للفعالية كما تظهر المعادلة ازدياد الفعالية كثيراً إذا وجدت لمتبادلات الكارهة للماء في الحلقة x وبشكل خاص في الحلقة y . كما أن التأثير الساحب للالكترون للمتبادلات في كلا الحلقتين مفيد للفعالية وهو كذلك أكثر الحلقة y من الحلقة x.العقاقير التي تحتوي مجموعة الأمينات عندما يتم إدخال سلسلة متجانسة من متبادلات الألكيل في ذرة النتروجين (أي **Me, Et, pr^n, Bu^n**) إذا زاد الفعالية مع زيادة طول المتبادل فهو إما بسبب الكراهية للماء أو بسبب زيادة الحجم و كلاهما معاً؟ إذا نظرنا إلى قيم (π) و MR لهذه المتبادلات نجد عند ذلك زيادة كلاهما بنفس النموذج ولا نستطيع التمييز بينهما

Substituent	H	Me	Et	Pr^n	Bu^n	OMe	$NHCONH_2$	I	CN
π	0.00	0.56	1.02	1.50	2.13	−0.02	−1.30	1.12	−0.57
MR	0.10	0.56	1.03	1.55	1.96	0.79	1.37	1.39	0.63

✓ **خطة كريج Craig**

من الأسهل دوماً تصور الخواص النسبية لمختلف المتبادلات بوضع خطة حيث يكون محور γ الذي يمثل قيم σ ومحور x هو الذي يمثل قيّم (π) تعرف هذه الخطة بخطة craig

Craig plot.



خطة كريج (Craig) للعاملين σ و(π) للمتبادلات على الحلقات العطرية في الموقع para هناك فوائد عديدة لاستعمال خطة كريج

تبين الخطة بشكل واضح بأنه ليس هناك علاقة شاملة بين (π) و σ تنتشر المتبادلات المختلفة حول كافة الأرباع الأربع للخطة

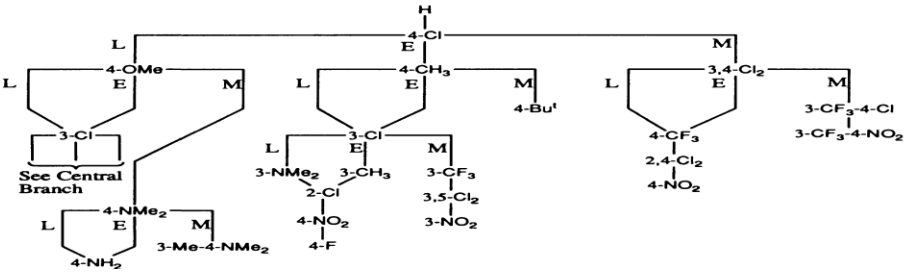
نستطيع تحديد من هي المتبادلات التي تحمل يتم (π)و σ موجبة, ومن هي المتبادلات التي تحمل يتم (π) وσ سالبة ومن هي المتبادلات التي لها باراميتر موجب واحد وباراميتر سالب واحد. من السهل مشاهدة المتبادلات التي لها قيم (π)مشابهة.

خطة كريج مفيدة في التخطيط لمعرفة أي المتبادلات يجب استعمالها في دراسة **QSAR** .مثال, المتبادلات مثل الهالوجينات تمثل خواص كارهة للماء متزايدة.

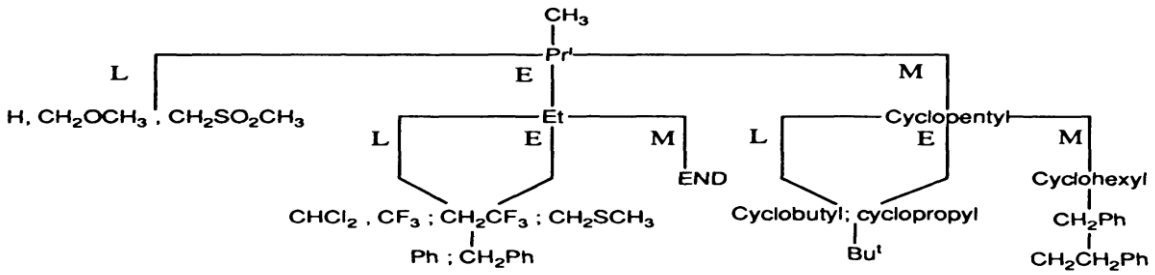
خصائص

ساحبة الالكترون متزايدة أيضاً (π) موجب و σ موجب) بينما المتبادل OH أكثر حباً للماء وأكثر خواص معطية للإلكترون (π) سالب و σ سالب). مجموعات ألكيل هي أمثلة للمتبادلات مع قيم (π) موجب و σ سالب. بينما مجموعات الأسيل لها قيم (π) سالبة و σ موجبة. يمكن رسم خطط كريج لمقارنة مجموعات أخرى من الباراميترات الكيميائية الفيزيائية مثل الخواص الكارهة للماء و M_R

هناك خطتان توبليس, واحدة للمتبادلات على الحلقات العطرية وأخرى لمتبادلات تمثل على سلسلة أليفاتية رسمت الخطتين وأخذ بالاعتبار عوام الكارهة للماء والالكترونية لمختلف المتبادلات



خطة توبليس للمتبادلات على الحلقات العطرية



خطة توبليس للمتبادلات ذات السلسلة الجانبية الأليفاتية

تقترح خطة يوبليس للمتبادلات على الحلقات العطرية أن المركب الرئيسي قد تم اختباره للفعالية الحيوية ويحتوي حلقة عطرية متبادلة بمتبادل وحيد. المشابهة الأول في الخطة هو مشتق كلورو في الموضع [٤] هذا المتبادل كراهية وسحباً للإكترون من الهيدروجين ولذلك فإن (π) وσ موجبة بعد ذلك تقاس الفعالية الحيوية وهناك ثلاثة احتمالات:

نشاط المشابه أقل (L) نشاط مساوٍ (E) , أو نشاط زائد (M) نمط النشاط الناتج سيحدد ابتاع فرع خطة توبليس بالمرحلة التالية.

في حال ازدياد الفعالية الحيوية, عند ذلك يتبع فرع (M) المشابه التالي الواجب اصطناعه يكون المشابه الحاوي على المتبادل ثاني كلورو في الموقعين الثالث والرابع, من ناحية أخرى, إذا بقي النشاط نفسه, يتبع الفرع (E) ويصطنع مشابه يحاوي متبادل جذر مثيل في الموضوع [٤] .

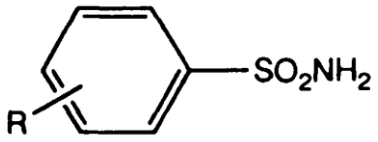
أخيراً غذا انخفض النشاط يتبع الفرع (L) ويكون المشابه يحوي على جذر متيوكسي في الموضوع [٤].

في الحالة التي يزداد فيها النشاط الحيوي وبما أن قيم π و σ للمتبادل الذي هو الكلور موجبة فهذا يشير بأن واحداً أو كلا هاتين الخاصتين مهمة في النشاط الحيوي. إذا كانت كلتاهما مهمتين عند ذلك فإن إضافة مجموعة كلورو ثانية يجب أن يزيد النشاط الحيوي أكثر. فإن لم يفعل, فهذا يتضمن تفاعل إعاقة غير موافق أو حصل كراهية زائدة للمال.

سنتخيل الحالة الآن حيث ينخفض فيها النشاط الحيوي. يفترض هذا أن كلاً من قيم π السالبة و / أو σ السالبة مهمة للنشاط أو أن توضع المتبادل في الموقع فراغياً غير موافق القيمة الموجبة لـ σ هي السبب المحتمل لانخفاض النشاط ولذلك فإن المتبادل التالي هو الذي يكمل قيمة σ سالبة (أي 4–OMe) إذا لم تحسن مجموعة 4–OMe النشاط , من المفترض أن يكون عامل الإعاقة الغير موافق هو السبب ويكون المتبادل التالي مجموعة الكلورو في الموضوع [٣] في حالة كون نشاط المشابهة الذي يحوي الكلورو في الموضع تغير قليلاً من

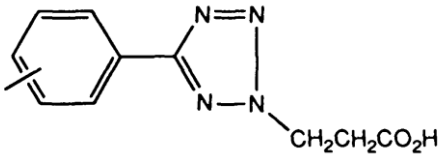
الفعالية الحيوية في هذه الحالة قد يتطلب إيجاد عقار يملك متبادل له قيمة موجبة π وقيمة سالبة σ . حيث أن التأثير المفيد لقيمة (π) الموجبة تلغى عندما تكون قيمته σ إن لم يكن لهذا تأثير مفيد, يفترض وجود تفاعل إعاقة فراغية غير متوافق بمكان الـ para لذا نضع مكان جذر ميتيل جذر كلورو في الموقع [٣] فراغية خطة تبليس للمتبادلات ذات للسلسلة الجانبية الألفاتيةتبعاً لمنطق مشابه للخطة العطرية واستخدمت وظيفة بنفس الطريقة للمجموعات الجانبية المرتبطة بالكاربونيل, الأمينو, الأميد او مجموعة وظيفية مشابه. تحاول الخطة فقط التمييز بين الخواص الكارهة للماء والتأثيرات الالكترونية للمتبادلات وليس خواص الإعاقة الفراغية

E = Equal Activity
M= More Activity
L= **Less** Activity



Order of Synthesis	R	Biological Activity	High Potency
1	H	-	
2	4-Cl	M	
3	3,4-Cl_2	L	
4	4-Br	E	
5	4-NO_2	M	*

Biological activity of substituted benzenesulfonamides.



Order of Synthesis	R	Biological Activity	High Potency
1	H	-	
2	4-Cl	L	
3	4-MeO	L	
4	3-Cl	M	*
5	3-CF_3	L	
6	3-Br	M	*
7	3-I	L	
8	3,5-Cl_2	M	*

M= More Activity
L= Less Activity
E = Equal Activity

النشاط الحيوي المضاد للالتهاب لأحماض أريل تترازوليلألكونيك.

Anti-inflammatory activities of substituted aryltetrazolylakonoic acids.

المشابه المقترح الأول هو مشابه يحوي مجموعة ايزوبروبيل. وقد زاد قيمة(π) في احالة التي يرتفع فيها النشاط باتباع هذا الفرع, مجموعة سيكلوبنتيل ستستخدم الآن لأنه يملك قيمة أكبر (π) ولكن يبقى أي زيادة بعامل الإعاقة الفراغية البنية الحلقية في الحد الأدنى. إذا ارتفع النشاط مجدداً يجرب مزيد من المتبادلات الكارهة للماء. وإذا لم يرتفع النشاط, عند ذلك هناك تفسيرين. إما أن تكون الخواص الكارهة العظمى قدتم تجاوزها أو أن يكون هناك تأثير الكتروني (σ_1) نستعل عند ذلك متبادلات أخرى لتحديد التفسير الصحيح.

في احالة التي تبقى الفعالية نفسها تستخدم مجموعة اثيل لأن لها قيمة (π) متوسطة إذا لم يؤد هذا غلى التحسن, فمن المحتمل بأن هناك تأثير الكتروني غير متوافق.المجموعات المستعملة هي معطية للإلكترون ولذلك في المجموعات الساحبة للإلكترون بقيم (π) مشابهة ممكن استخدامها في هذه الحالة في الحالة التي ينخفض فيها النشاط بالنسبة لمجموعة ايزوبروبيل. في هذه الحالة, المجموعات الكارهة للماء و / أو المجموعات المعطية للالكترون سيئة للنشاط.

✓ **المصاوغات الفراغية ذات الفعالية الحيوية Bioisosteres**

Substituent	$-C(=O)-CH_3$	$-C(=C(CN)_2)-CH_3$	$-S(=O)-CH_3$	$-S(=O)_2-CH_3$	$-S(=O)_2-NHCH_3$	$-C(=O)-NMe_2$
π	-0.55	0.40	-1.58	-1.63	-1.82	-1.51
σ_p	0.50	0.84	0.49	0.72	0.57	0.36
σ_m	0.38	0.66	0.52	0.60	0.46	0.35
MR	11.2	21.5	13.7	13.5	16.9	19.2

المتثابتات الكيميائية الفيزيائية لستة متبادلات

معرفة هذا الثوابت تمكن الكيميائي الدوائي من تحديد المتبادلات التي يمكن أن تكون مصاوغات فراغية ذات فعالية حيويته محتملة.

لذلك فإن البدائل CN, NO_2, COMe تملك خصائص كارهة للماء. والالكترونية وعاوامل الإعاقة الفراغية متماثلة وقد تكون قابلة للتبادل. الأمر هام هو ملاحظة امكانية المجموعات أن تكون Bioisosteric في بعض الحالات, وهي ليست كذلك في حالات أخرى.

إذا كان QP أهم بارامتر فيزيائي كيميائي للفعالية الحيوية, عند ذلك مجموعة COCH3 ٠,٥٠ ستكون bioisostere منصفي لمجموعة SOCH3, (٠,٤٩). من ناحية أخرى, إذا كان البارامتر المسيطر هو (π) عندئذ bioisostere الأكثر ملاءمة من أجل (١,٥٨-) SOCH3 سيكون (١,٦٣-) SO_2CH_3

في دراسة QSAR من المهم إجراء تراكيب كافية لتصبح النتائج ذات معنى إحصائياً حيث, يجب إجراء خمسة مركبات لكل بارامتر مدروس.

دراسة QSAR الأولية تتضمن البارامترين (π), σ ومن المحتمل أن تتضمن E_S.

يمكن استعمال خطط كريج لاختيار المتبادلات المناسبة.

من المهم تجنب متبادلات معينة في الدراسة الأولية لأنها قد تحتوي خواصاً غير الخاضعة للبحث على سبيل المثال,المتبادلات التي تتشرد يجب تجنبها مثل (CO_2H,NH_2,SO_2H) كذلك عن أمكن يجب تجنب المجموعات التي تستقلب بسهولة (مثل الاستيرات أو مجموعة النترو). في حال وجود متبادلين أو أكثر, عند ذلك المعادلة الأولية تعبر عن الاسهام الكلي لـ (π) و σ.

بما أنه يصطنع المزيد من المشابهات. من الممكن دائماً اعتبار الخواص الكارهة للماء والتأثير الالكتروني للمتبادلات بمواضع محددة للجزيء. أيضاً البارامتر الالكتروني Q يمكن شطره إلى مركبتيه التأثير المنشط للحلقة وتأثير.

✓ **مسالة مدروسة Case study**

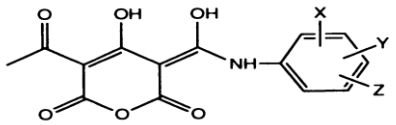
مثال على دراسة النشاط المضاد الأرجية لسلسلة بيرانين أمين في هذه الدراسة تنوعت المتبادلات في الحلقة العطرية وبقية الجزيء ظل ثابتاً.

اصطنع تسعة عشر مركب واستحصلت معادلة QSAR الأولى فقط باعتبار (π) σ:

$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = -0.14\Sigma\pi - 1.35(\Sigma\sigma)^2 - 0.72$$

حيث $\sum\sigma$ و $\sum\pi$ إجمالي قيم π و σ لكافة المتبادلات الحاضرة. يبين المعامل السلبي للحد (π) أن النشاط متناسب عكساً مع الكراهية للماء والذي هو تماماً غير معتاد كذلك الحد ٢($\sum\sigma$) هو أيضاً غير معتاد لوحظ انخفاض النشاط إذا كان المتبادل ساحباً للإلكترون أو واهباً الالكترون. كان النشاط هو الأفضل بالمتبادلات المتعادلة كهربائياً بما أن المعامل في المعادلة سلبي, ينخفض النشاط إذا كان σ أي شيء غير الصفر. عند استخدام متبادلات محبة للماء لاختبار هذه المعادلة حيث اصطنع ٦١ مركب

- كانت نشاطات المتبادلات **3-NHCOMe-3-NHCOEt, and 3- NHCOPr**
- كان النشاط أكثر من التوقع في الموضوع ٣و٤ أو ٥ مثل إذا توجد المتبادل مثل: NHCOR, او OH, SH, NH
- كان المتبادل $NHSO_2$ R سيئاً للنشاط
- المتبادلات $3,5-(NHCOMe)_2)_2$ and $3,5-(CF_3)_2$ لها نشاط أعلى بكثير مما هو المتوقع



مركب بيرانين أمين

نتج عن مجموعة أسيل أوكسي في الموضع الرابع أ النشاط زاد بخمس مرات كما هو محتمل

- النشاطات المماثلة لـ **3-NHCOMe, 3-NHCOEt, and 3-NHCOPr**

قد تكون حصلت بسبب عامل الإعاقة. أبدت المتبادلات زيادة في الخواص الكارهة للماء والتي هي سيئة للنشاط ولكن كانت أيضاً تزداد بالحجم وكان ذلك جيداً للنشاط. حيث أن ضخامة المتبادل توجه العقار للتفاعل الأمثل مع المستقبل.

-المتبادلات التي زادت النشاط عندما تواجدت في المواضع ٥و٣أو ٤ كانت جميعها قادرة على الارتباط بالهيدروجين . لسبب ما فإن مجموعة $NHSO_2R$ هي استثناء والتي تشير إلى وجود إعاقة أخرى غير متوافقة أو عامل الكتروني مميز في هذه المجموعة.

فسر النشاط الزائد لمجموعة أسيل أوكسي في الموضع [٤] بأن هذه المشابهات تعمل بمثابة طلائع ادوية . مجموع أسيل اوكسي أقل قطبية من مجموعة الهيدروكسيل ولهذا من المحتمل أن تعبر هذه الطلائع أغشية الخلية وتصل إلى المستقبل بفاعلية أكثر من العقار الذي يحمل

مجموعة هيدروكسيل الحرة. عند المستقبل , يمكن حلمهة مجموعة الاستيرات لإظهار مجموعة الهيدروكسيل والتي ستشارك في تشكيل روابط هيدروجينية مع المستقبل. كانت معادلة QSAR المعدلة كما يلي:

$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = -0.30\Sigma\pi - 1.5(\Sigma\sigma)^2 + 2.0(F\text{-}5) + 0.39(345\text{-}HBD) - 0.63(NHSO_2) + 0.78(M\text{-}V) + 0.72(4\text{-}OCO) - 0.75.$$

يُمثل الحد F–5 التأثير المنشط للمتبادل في الموضع ٥. فائدة الحصول على متبادلات قادرة على تشكيل روابط هيدروجينية مع المستقبل في الموضعين ٣و٤ أو في الموضع ٥ يعزى إلى احتواء الحد الرابط الهيدروجين **(345–HBD)** إذا وجدت.

مجموعة واحدة قادرة على تشكيل روابط هيدروجينية يكون 345–HBD=1 إذا وجدت مجموعتين فيكون الباراميتر = ٢

- قدم الحد NHSO2 لأن هذه المجموعة كانت ضعيفة بالنسبة للنشاط رغم قدرتها على الارتباط بالهيدروجين. ويدل المعامل السلبي على الهبوط في النشاط.
- الحد M–V يمثل حجم أي متبادل في الموقع meta, وبما أن المعامل إيجابي فهو يدل على المتبادلات ذات الحجم الضخم في الموضع Meta يزيد النشاط.
- الحد 4–OCO إما أن يكون ٥ أو ٢ وهو موجود عند تواجد مجموعة أسيل أوكسي في الموضع ٤.
- بما أن المتبادلات المحبة للماء كانت جيدة للنشاط فقد اختبرت أيضاً المتبادلات المحبة جداً للماء لمعرفة إن كان هناك قيمة مثلى للألفة للماء عند تواجد مجموعتين تشكلان روابط هيدروجينية مع المستقبل في موقع أورتو بالنسبة لبعضهما كان ذلك سيئاً للفعاليه الحيوية.

لذا تم الحصول على معادلة معدلة حسب التالي:

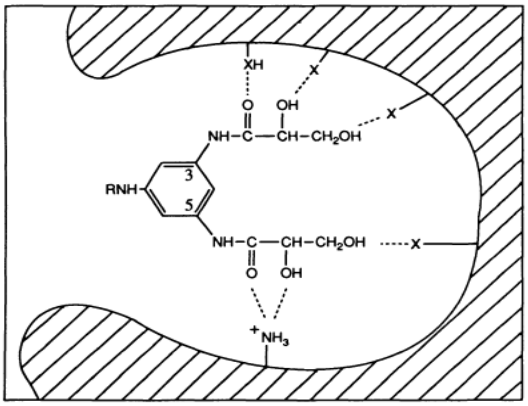
$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = -0.034(\Sigma\pi)^2 - 0.33(\Sigma\pi) + 4.3(F\text{-}5) + 1.3(R\text{-}5) - 1.7(\Sigma\sigma)^2 + 0.73(345\text{-}HBD) - 0.86(HB\text{-}INTRA) - 0.69(NHSO_2) + 0.72(4\text{-}OCO) - 0.59.$$

النقاط الرئيسية ذات موضع الاهتمام الناتجة عن هذه المعادلة هي كما يلي:

زيادة الخواص المحبة للماء للمتبادلات سمح بتحديد $\sum\pi = -5$

القيمة –٥ منخفضة على أن موقع الارتباط مع المستقبل ذو خواص محبة للماء. فيما يتعلق بالتأثيرات الالكترونية يظهر أن تأثيرات الرنين للمتبادلات في الموضع ٥ لها تأثير في النشاط.

–الحالة اللامتوافقة عندما تكون مجموعة الارتباط مع الهيدروجين في الموقع أورثو كل واحدة مع الأخرى ممثلة بالباراميتر **HB– INTR** يعطى هذا الباراميتر قيمة ١ إذا كان مثل هذا التفاعل ممكناً والثابت السلبي (–٠,٨٦) يظهر أن مثل هذه التفاعلات تخفض النشاط. تقترح الدراسة أن الحلقة العطرية لهذه السلسلة من المركبات تناسب الجيب المحب للماء في المستقبل والذي يتضمن مجموعات قطبية قادرة على ربط الهيدروجين. كما يقترح بوجد ثمالة حموض ارمينية مشحونة إيجابياً مثل أرجنين, ليزين أو هيستدين بما تكون موجودة في الجيب الذي قد يتفاعل مع متبادل سالب الشحنة الكهربائية في الموضع ٥ من الحلقة العطرية.



تفاعلات ارتباط المستقبل الافتراضية Hypothetical receptor binding interactions of a pyranenamine

عمل الأدوية على المستقبلات Drug action at receptors

An Introduction to Medicinal Chemistry (Patrick)

أولاً: دور المستقبل *The receptor role*

الأنزيمات هدف رئيسي للأدوية و المستقبلات هدف آخر.الأدوية التي تتفاعل مع المستقبلات هي الوسط بين الأدوية الأكثر أهمية في الشفاء وتأمين المعالجة للأمراض مثل :الألم _ الاكتئاب _ داء باركنسون _ الذهان _ الفشل القلبي _ الربو _ أو مشاكل أخرى عديدة....

ماهي المستقبلات و ما الذي تعمله ؟

الخلايا بمجملها عبارة عن وحدات منفردة ، لكن في كائن معقد مثل الإنسان عليها أن تتواصل مع جيرانها.

يجب أن يكون هناك نوع هام من أنظمة التواصل.

بناء على ذلك: من غير المفيد أن تتقلص خلايا القلب كل واحدة على حدا و سيكون القلب عندها غير صالح و لا يؤدي وظيفته كمضخة.الاتصال ضروري لضمان أنّ جميع خلايا عضلة القلب تتقلص بالوقت المناسب. و ما ذكرناه ينطبق على جميع أعضاء و وظائف الجسم. الاتصال ضروري لكي يقوم الجسم بعملياته بشكل منسق و مضبوط. التحكم و الاتصال يأتي بشكل أساسي من الدماغ و الحبل الشوكي " الجملة العصبية المركزية" و التي تستقبل و ترسل السيالات من خلال شبكة ضخمة من الأعصاب.

يمكن تخيل السيّالة العصبية كتيار كهربائي ينتقل عبر الخلية العصبية باتجاه الهدف و الذي يمكن أن يكون خلية عضلية أو عصب آخر.

إذا كان هذا كل ما نعرفه عن السيالات العصبية فمن الصعب تصور كيفية تأثير الأدوية في نظام التواصل.لكن يوجد ميزة وحدة لهذا النظام هامة من أجل فهمنا للآلية عمل الدواء. الأعصاب لا تتصل مباشرة بالخلايا الهدف الموافقة لها. و هي تتوقف قليلا عند سطح الخلية على مسافة صغيرة تبعد حوالي ١٠٠ انغستروم ، و هذا الفراغ لا يستطيع أن يقفز فيه النبض الكهربائي لذلك لا بد من طريقة لحمل السيّالة العصبية عبر هذا الفراغ بين النهاية العصبية و الخلية . المشكلة حُلّتْ عن طريق المرسال الكيمائي أو الناقل العصبي من الخلية العصبية.

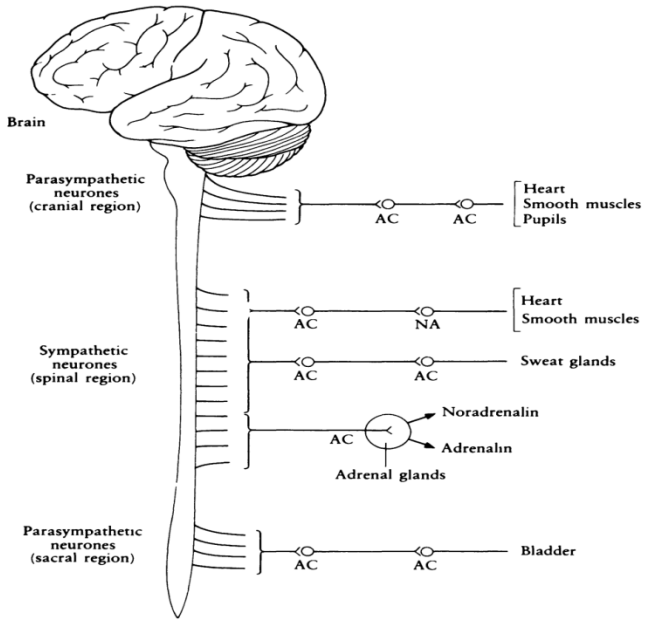


Fig. 5.1 The central nervous system. Taken from J. Mann, *Murder, magic, and medicine*, Oxford University Press (1992), with permission.

حالما يطلق هذا الناقل الكيمائي يمكنه أن ينتشر عير الفراغ للخلية الهدف حيث يرتبط مع البروتين الخاص " المستقبل " الموجود على غشاء الخلية.هذه العملية من الربط تؤدي إلى سلسلة أو شلّال من التأثيرات الثانوية (التي تنتج إمّا من تدفق الشوارد عبر غشاء الخلية أو عبر تفعيل أو تعطيل الأنزيمات الموجودة داخل الخلية الهدف) بعد ذلك تحصل الإستجابة البيولوجية مثل تقلص الخلية العضلية أو تفعيل استقلاب الحموض الدسمة في الخلية الشحمية.سوف نقوم بدراسة هذه التأثيرات الثانوية و كيف تنتج استجابة حيوية في مرحلة لاحقة ، لكن حاليا الشيء المهم هو ملاحظة أنّ نظام التواصل يعتمد بشكل كبير على المرسال الكيميائي " الناقل العصبي". و بسبب أنّ العملية الكيميائية شاملة فمن الممكن للأدوية الأخرى أن تتداخل أو تشارك بالعملية.

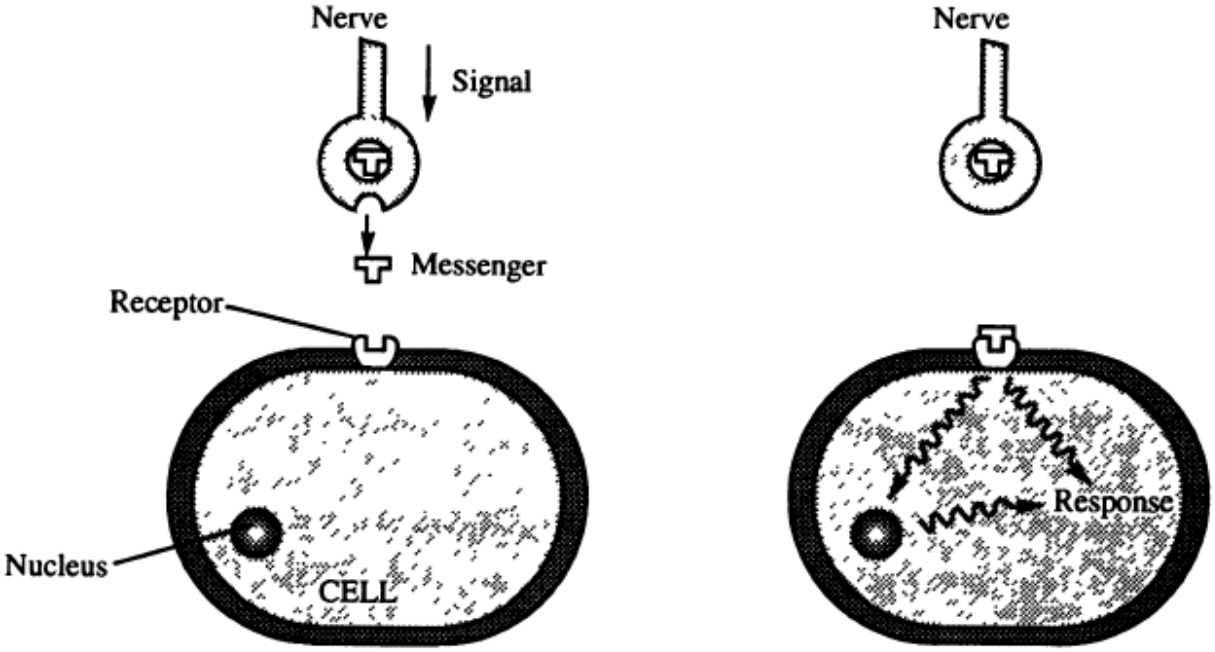
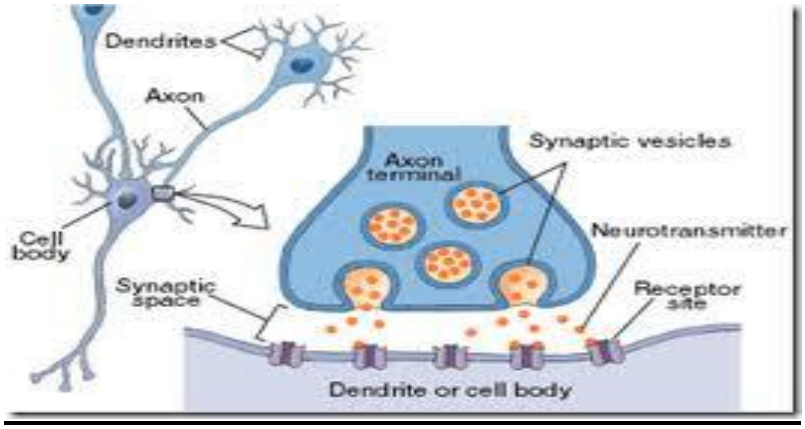


Fig. 5.2 Neurotransmitter action.

ثانيا: النواقل العصبية: *Neurotransmitters*



دعونا الآن نلقي نظرة عن قرب على النواقل العصبية و المستقبلات و سندرس أولا النواقل :

تتنوع النواقل العصبية تنوعا كبيرا و العديد منها عبارة عن جزيئات بسيطة و تتضمن مثلا:

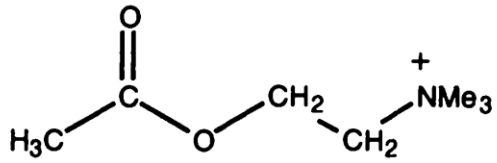
(أستيل كولين _ نورأدرينالين _ دوبامين _ غابا أمينو بنزوك أسيد _ سيروتينين ٥ هيدروكسي تربتوفان _ وأيضا الغليسين)

بشكل عام ، العصب أو الخلية العصبية تطلق نوع واحد من هذه النواقل و لكل ناقل مستقبل خاص به على الخلية الهدف لكن هذا لا يعني أن الخلية الهدف تمتلك نوع واحد فقط من هذه المستقبلات البروتينية .

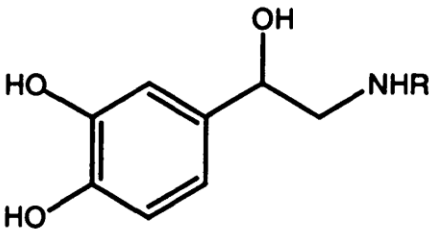
للخلية الهدف عدد كبير من الأعصاب تتصل معها ولا تستخدم نفسها جميعها نفس الناقل العصبي .

لذلك ، الخلية الهدف لديها أنواع أخرى من المستقبلات الخاصة ب هذه النواقل العصبية الأخرى.

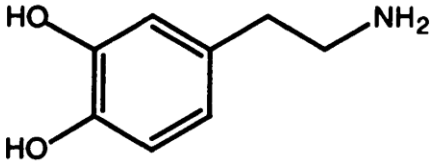
(في الماضي كان يعتقد أن هناك نوع واحد فقط من النواقل العصبية يطلق من كل أنواع الخلايا العصبية ، و الآن تبين أن هذا الافتراض غير صحيح لكن النواقل العصبية الأمينية " أستيل كولين _ نورأدرينالين _غليسين _ غابا أمينو بنزوك أسيد – دوبامين) هي تنتج من جميع الخلايا العصبية. يوجد الآن مجموعة متنامية من مواد ببتيدية كـَ طليعة ناقل و التي يبدو أنها تتحرر من الخلايا العصبية على امتداد أكبر من النواقل العصبية. مثلا :: (سوماتوستاتين _ كولسيتوكنين _ الببتيد المعوي الخاص _ المادة p _ نيتروتنس) و كلها عرفت على أساس أنها طلائع نواقل عصبية للأستيل كولين في عدة حالات.)



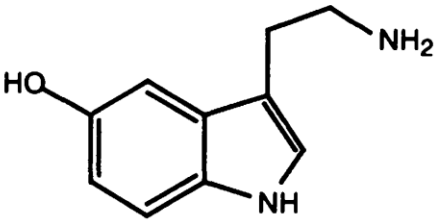
Acetylcholine



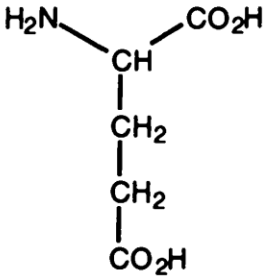
R=H Noradrenaline
R=Me Adrenaline



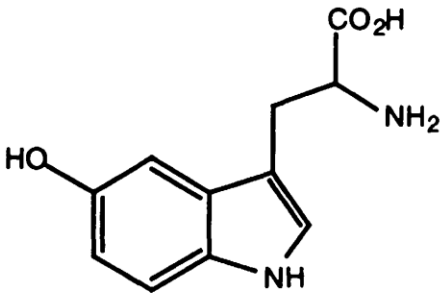
Dopamine



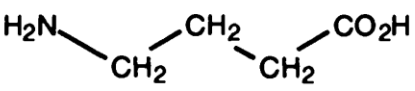
Serotonin



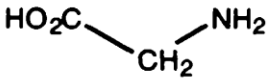
Glutamic Acid



5-Hydroxytryptamine



Gamma-aminobutanoic acid



Glycine

Fig. 5.3 Examples of neurotransmitters

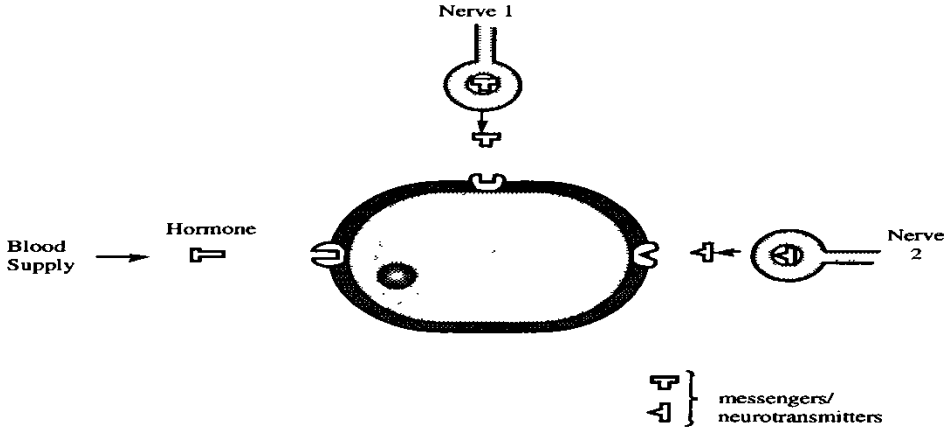


Fig. 5.4 Target cell containing receptors specific to each type of messenger.

تتحرر الهرمونات في جهاز الدوران بواسطة غدد متنوعة موجودة في الجسم.و من الأمثلة الأمثلة المعروفة هو الأدرينالين . عند توقع خطر أو شدة فإنّ غدة لبّ الكظر تطلق الأدرينالين في مجرى الدم و الذي يحمله في أنحاء الجسم ، محضرا بذلك لتمرين قاسي.الهرمونات و النواقل العصبية يمكن أن تميز في الطريق التي تسلكها و بالطريقة التي تحرر بها . و لكن آلية عملها عندما تصل للخلية الهدف هو نفسه . كلاهما يرتبطان مع المستقبل و يوصلان سيّالة عصبية .الخلية ستستجيب للسيالة و تعدل من كيميائها الداخلية وفقا لذلك ، و تنتج استجابة

حيوية. الاتصال هو ضروري للعمل الطبيعي في الجسم ، وإذا فشل هذا التواصل ربما يؤدي إلى أمراض مثل الإكتئاب ، مشاكل القلب ، انفصام الشخصية ، التعب العضلي ، و مشاكل عديدة أخرى .

ما هي نوع المشاكل ؟

سنكون أمام مشكلة إذا حدث زيادة في إطلاق النواقل و كذلك إذا حدث نقصان بإطلاق النواقل و بذلك تصبح الخلية كسولة .و يمكن للأدوية أن تلعب دوراً في هذه العملية إمّا عن طريق العمل كـَ نواقل بديلة (إذا كان هناك نقص في نواقل الجسم الخاصة) أو عن طريق حجب المستقبلات عن النواقل الطبيعية (إذا كان هنالك زيادة بالنواقل) .

الأدوية في النوع الأول تعرف كـَ ناهضات " مقلّدات " و في النوع الآخر تعرف كـَ مناهضات. ما الذي يحدد فيما إذا كان الدواء مناهض أو ناهض ، و هل من الممكن التنبأ فيما إذا سوف يعمل دواء معين مثل أحدهما أو مثل الآخر .

لكي نجيب على ذلك علينا أن فهم ما يحدث على المستوى الجزيئي عندما يتفاعل دواء أو ناقل عصبي مع مستقبل بروتيني .

ثالثاً :المستقبلات *Receptors*

المستقبل هو جزيء موجود داخل غشاء الخلية و جزء منه خارج الخلية كواجهة. هذا السطح البروتيني هو شكل معقد يحتوي على : تجاويف _ شقوق _ نتوءات و في موضع ما داخل هذه البنية المعقدة ، يوجد مساحة لها شكل مناسب لاستقبال الناقل المناسب .و تعرف هذه المساحة بالموضع الرابط ، و هي مشابهة للموقع الفعال للأنزيم ، عندما يلتصق الناقل بالموقع الرابط فإنه يفعّل جزيء المستقبل و الرسالة ستصل . يوجد اختلاف هام بين الأنزيمات و المستقبلات في ذلك ، الناقل الكيميائي لا يخضع لتفاعل كيميائي فهو يرتبط على الموقع الفعال للمستقبل البروتيني ، و يمرر رسالته و يغادر دون تغيير في بنيته.

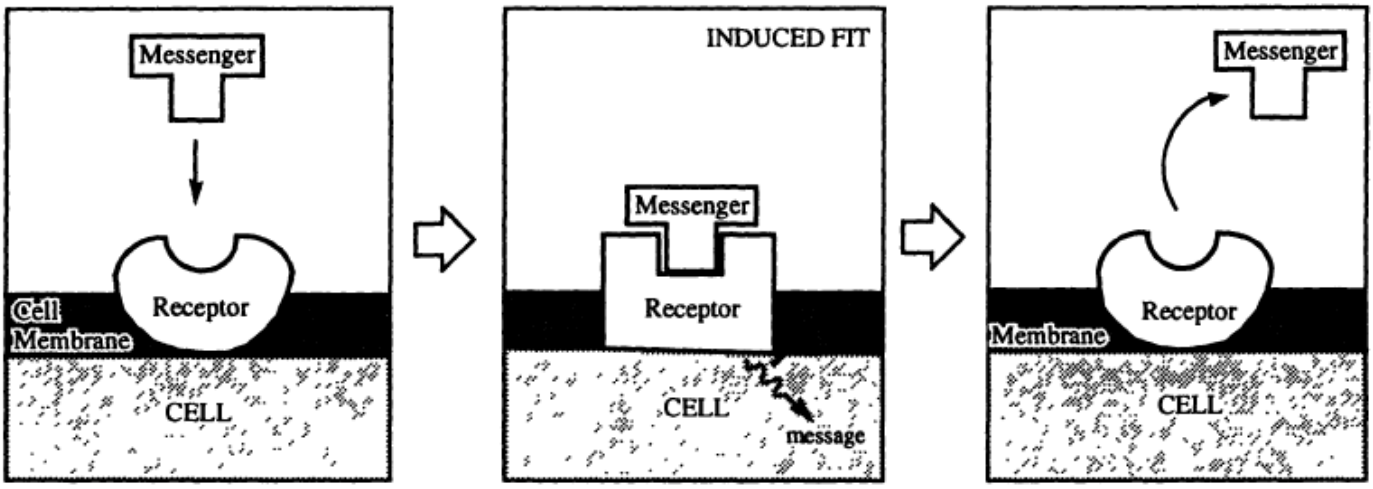


Fig. 5.5 Binding of a messenger to a receptor.

أذا لم يحدث تفاعل ماذا سيحصل ؟ كيف يوصل الناقل رسالته و كيف تصل الرسالة للخلية .

كيف تصل الرسالة ؟ *How does the message get received?*

يتعلق كله بالشكل ، الوضع ببساطة : الناقل يرتبط بالمستقبل و يحرضه على تغيير شكله و هذا يغير بالتالي من تأثير المكونات الأخرى لغشاء الخلية و يقود إلى تأثير بيولوجي .

لدينا مكونين رئيسين مشاركين :

i. قنوات الشوارد
ii. الأنزيمات المرتبطة بالغشاء

قنوات الشوارد والتحكم بها :

تعمل بعض النواقل العصبية من خلال التحكم بقنوات الشوارد،

ما هي هذه القنوات الشاردية ؟ و لماذا تعمل؟

لنلقي نظرة مرة أخرى على بنية الغشاء الخلوي :

الغشاء مؤلف من طبقة ثنائية من الجزيئات الشحمية و يكون وسط الغشاء دهني كاره للماء و هو أشبه بحاجز يجعل من الصعوبة عبور الجزيئات القطبية لتنتقل داخل أو خارج الخلية . مع ذلك من المهم لهذه الأنواع أن تعبر .

و على سبيل المثال : انتقال شوارد الصوديوم و البوتاسيوم عير الغشاء هو انتقال مهم لوظيفة الأعصاب ، و المركبات القطبية مثل الحموض الأمينية تحتاجها الخلية لبناء المركبات الكبيرة الضرورية مثل البروتينات.

يوجد بروتينات موجودة في غشاء الخلية و التي تهرّب جزيئات قطبية مثل الحموض الأمينية عبر البيئة غير الصديقة لغشاء الخلية و هذا يدعى " انتقال البروتينات " يربط الجزيء القطبي خارج الخلية ثم يلفّه ثم يعبر به الغشاء ليطلقه على الجانب الآخر، و تنتقل الشوارد عبر بنية بروتينية تسمى القناة الشاردية ، هذه البنية تعترض غشاء الخلية و تتألف من بروتين معقد مؤلف من عدة تحت وحدات . مركز المعقد أجوف و يرتبط بالحموض الأمينية القطبية ليشكل قطب محب للماء. إذن فالشوارد بإمكانها عبور الحاجز الدهني لغشاء الخلية من خلال الانتقال خلال هذه القنوات أو الممرات المحبة للماء.

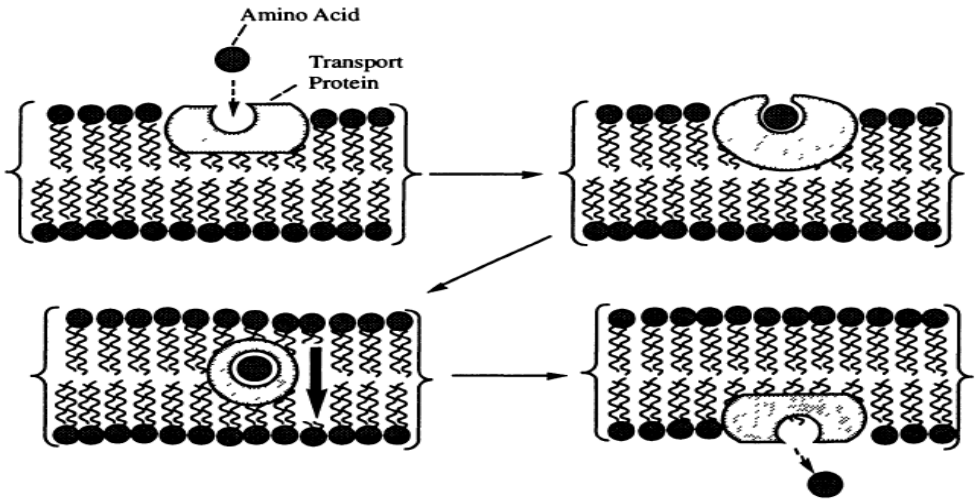


Fig. 5.6 Transport proteins.

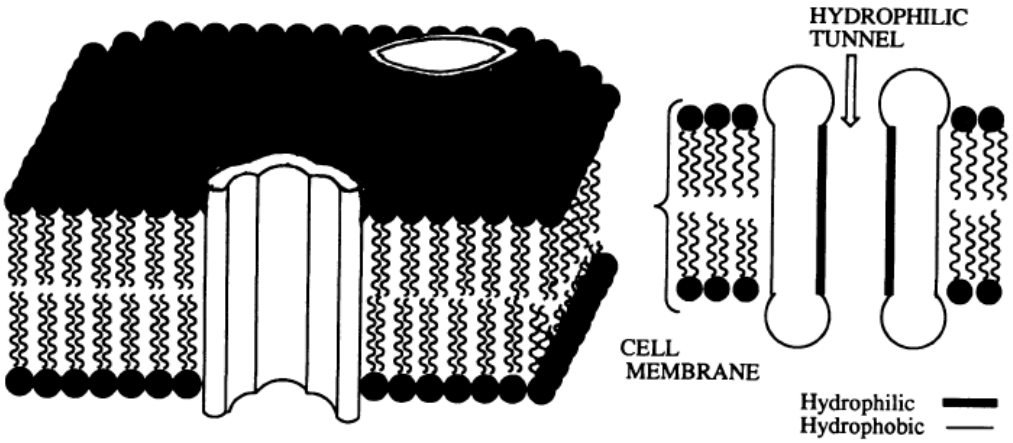


Fig. 5.7 Ion channel protein structure.

لكن لا بد من بعض الضبط أي يجب أن يوجد بوابة مغلقة تنفتح و تنغلق عند الحاجة، بحيث يكون التحكم بهذه البوابة المغلقة مرتبط بالسيّالة التي تصل من الناقل العصبي أو الهرمون . بآلية أخرى ممكنة يشكل المستقبل البروتيني البوابة المغلقة نفسها و الذي يسد القناة الشاردية ، عندما يرتبط الناقل بالمستقبل فإنّ التغيير بالشكل الناتج سوف يؤدي لفتح القناة و يسمح للشوارد بالمرور .

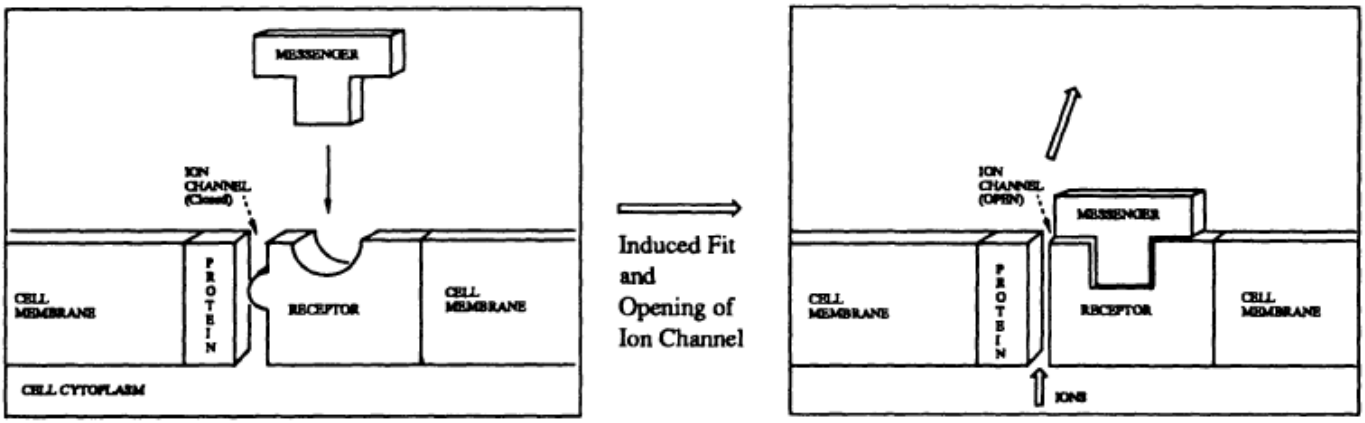


Fig. 5.8 Lock-gate mechanism for opening ion channels.

إن عمل القناة الشاردية يوضح لنا سبب أن العدد الصغير نسبيا من جزيئات النواقل العصبية المحررة بواسطة العصب قادرة على أن تمتلك تأثيرا بيولوجيا هاما على الخلية الهدف ، بانفتاح عدة قنوات شوارد فإنّ بضعة آلاف من الشوارد تحتشد لكل جزيئة ناقل عصبي .

الأنزيمات المرتبطة بالغشاء _ التفعيل / التعطيل : Membrane-bound enzymes—activation/deactivation

هذه آلية أخرى محتملة لكيفية نقل النواقل العصبية لـِ رسائلها إلى الخلية . المستقبل البروتيني يتوضع على السطح الخارجي لغشاء الخلية فيرتبط مع أنزيم أو بروتين ، عندما يرتبط المستقبل البروتيني مع نواقله العصبية ، يتغير الشكل و هذا يجبر الأنزيم ليغير الشكل بطريقة ملائمة . في مثل هذا التغيير في الشكل سيكشف موقعا فعالا في الأنزيم و الذي كان كامنا قبل ذلك و من ثم يبدأ تفاعل جديد ضمن الخلية . و بدلا من ذلك ، الانزيم المرتبط بالغشاء قد يعمل بشكل عادي و التغيير في الشكل يكشف الموقع الفعال مهيئا بذلك لهذا التفاعل المعين.

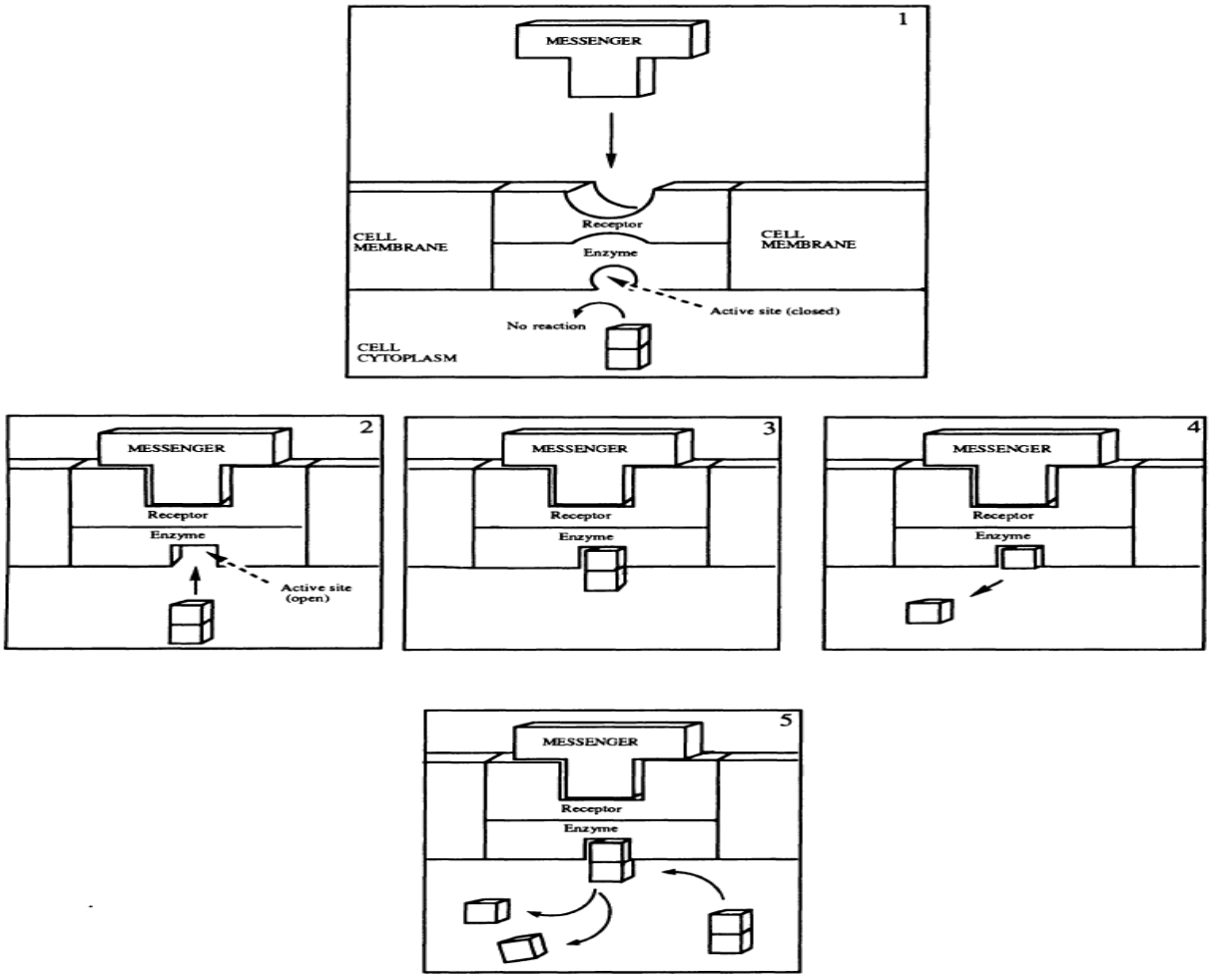


Fig. 5.9 Membrane-bound enzyme activation.

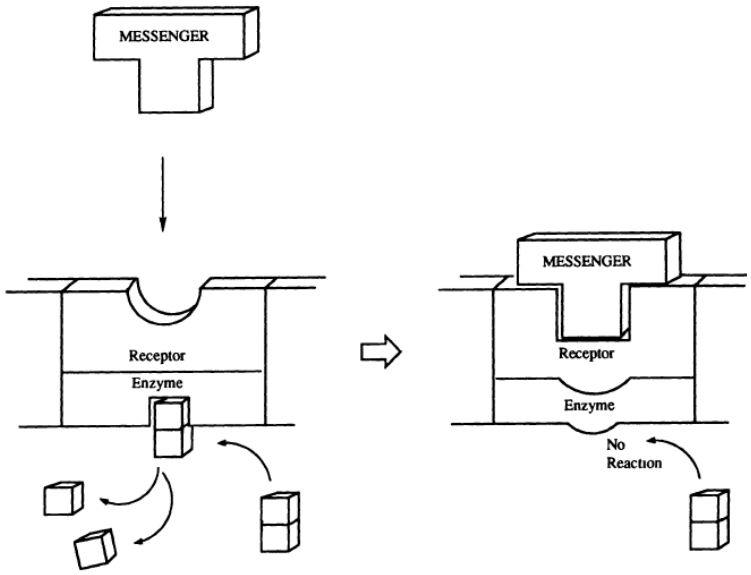


Fig. 5.10 Membrane-bound enzyme deactivation.

تفعل النواقل العصبية الأنزيمات المرتبطة بالغشاء و تعطلها .لكن حتى الآن لا يوجد دليل يثبت أنّ المستقبل البروتيني يرتبط مباشرة بالأنزيم كما هو موصوف سابقا .

النظرية الحالية هي أكثر تعقيدا . بغض النظر عن الآلية المعنية ، النتيجة هي نفسها بشكل عام .: تغييرا في شكل المستقبل (البنية الثالثية) يقود أخيرا إلى تفعيل (أو تعطيل الأنزيمات) و لأنّ الأنزيمات تقوم بتحفيز التفاعل المكون من عدد كبير من الجزيئات ، يوجد تضخيم للرسالة الأصلية بحيث عدد صغير نسبيا من جزيئات الناقل تؤدي إلى نتيجة حيوية.

كنتيجة : الآليات التي يوصل بها الناقل العصبي سيّالته تعتمد على التغيير في الشكل أكثر من التفاعلات الكيميائية . هذه التغييرات في الشكل ستؤدي في النهاية إلى بعض أنواع التفاعلات الكيميائية الخاصة بالأنزيمات .

رأينا سابقا أنّ جزيئ الناقل هو من حرض المستقبل على تغيير شكله ، لكن كيف يفعل ذلك ،إنه ليس أمر بسيط ، ففي عملية التعديل يخفي المستقبل نفسه حول جزيء الناقل .

الإجابة تكمن نوعا ما في تفاعل ربط خاص بين الناقل و المستقبل . وهي نفس التفاعلات لـِ تفاعل ربط أنزيم/ ركازة مثلا : رباط شاردي _ رباط هيدروجيني _ و رباط فاندرفالس. إنّ كلاً من الناقل و المستقبل البروتيني يحتلون هيئات و أشكال ل تقوية هذه الروابط.

كما في الركازة الرابطة للأنزيم ، يوجد توازن دقيق معني بِـ رابط الناقل/ مستقبل . القوى الرابطة يجب أن تكون كبيرة لحد معين بحيث يتغير شكل المستقبل أولا لكن ليست لدرجة لا يستطيع الناقل بعدها أن يغادر ثانية.

معظم النواقل ترتبط بمستقبلاتها ثم تغادر حالما تصل السيّالة .كمثال عن القوى الرابطة المتنوعة التي نتحدث عنها لندرس المثال المتضمن ناقل عصبي افتراضي و المستقبل الظاهر في الشكل ٥.

الناقل العصبي يحوي على حلقة عطرية و الذي يمكن أن يتفاعل مع موقع كاره للماء بواسطة قوة فاندرفالس، و يحوي مجموعة كحول و التي تتفاعل بواسطة رابطة هيدوجينية، و مركز مشحون بالنتروجين و الذي يتفاعل بقوة أيونية .

المستقبل البروتيني الافتراضي متوضع في القناة الشاردية يحوي ثلاث مناطق رابطة. إذا احتوى الموقع الرابط على مجموعات رابطة مكملة للمجموعات الرابطة الموصوفة سابقا ، عندها سوف يتوافق الدواء مع الموقع الرابط و يرتبط بقوة لكن الآن و قد حصل التطابق

كيف سيغير المستقبل من شكله? How does a receptor change shape ?

بالرغم من أن المطابقة ليست مضبوطة تماما و لا يوجد سبب للمستقبل ليغير شكله .

في هذا المثال : يمكن أن نتصور أنّ جزيء الناقل مطابق للموقع الرابط وأنّه قد ارتبط بشكل جيد إلى ٢ أو ٣ مواقع رابطة محتملة.

الموقع الرابط الثالث " الشاردي " غير موجود بالموقع الصحيح تماما ، هو أقرب ليقوم بارتباط ضعيف منه للقيام بارتباط مثالي . المستقبل البروتيني من أجل ذلك يقوم بتعديل الشكل لكي يحصل على أفضل ارتباط ممكن.

المجموعة الكاربوكسيلية تندفع إلى الشحنة الإيجابية للنتروجين على جزيء الناقل و عنها ستنفتح البوابة المغلقة و ستبقى مفتوحة حتى يتحرر جزيء الناقل من موقع الربط و يسمح ذلك للمستقبل بالعودة لشكله الأصلي.

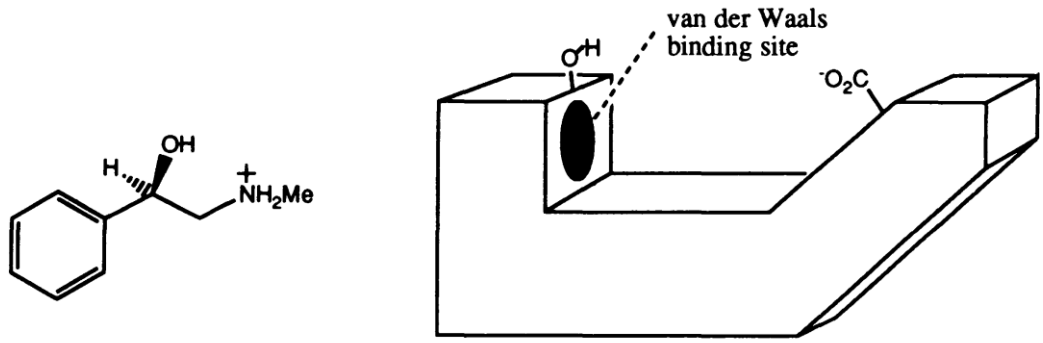


Fig. 5.11 A hypothetical neurotransmitter and receptor.

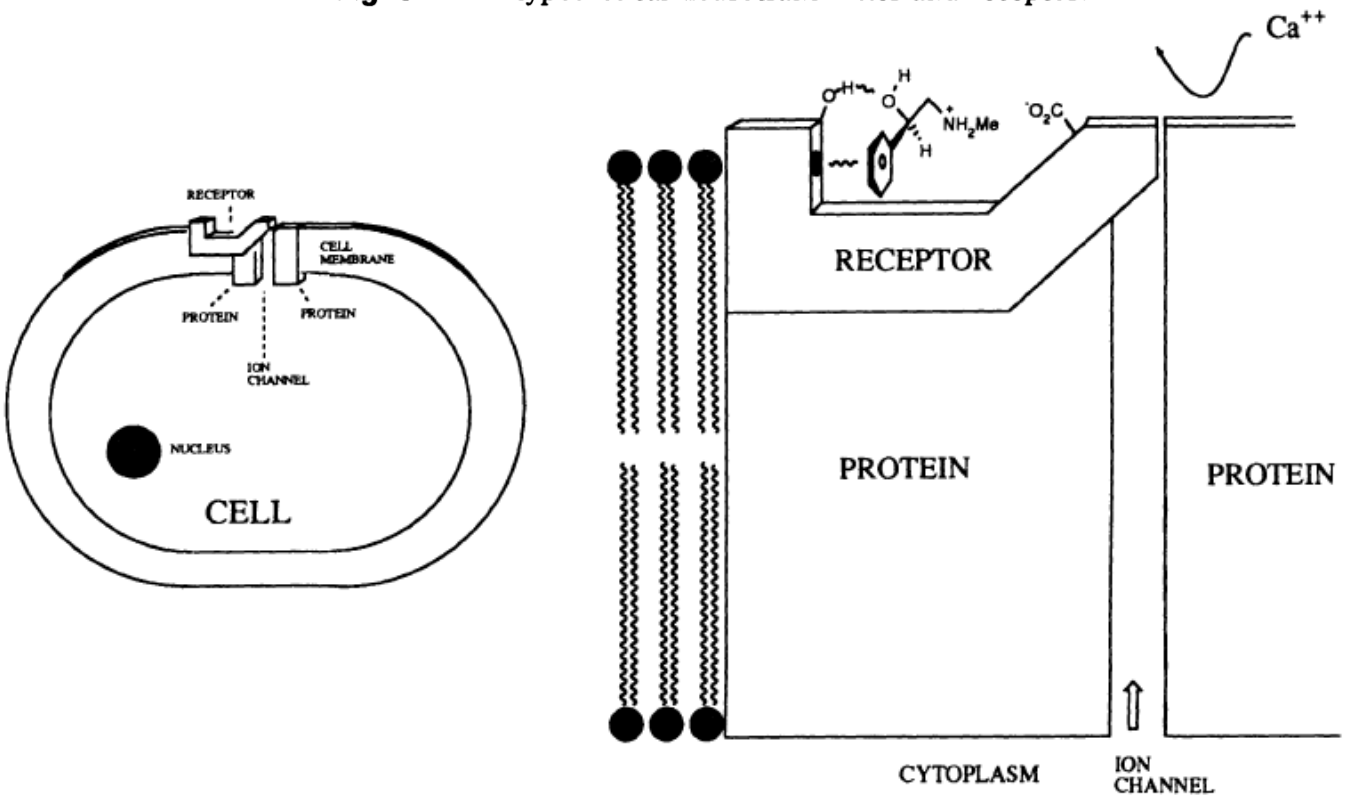


Fig. 5.12 Receptor protein positioned in the cell membrane.

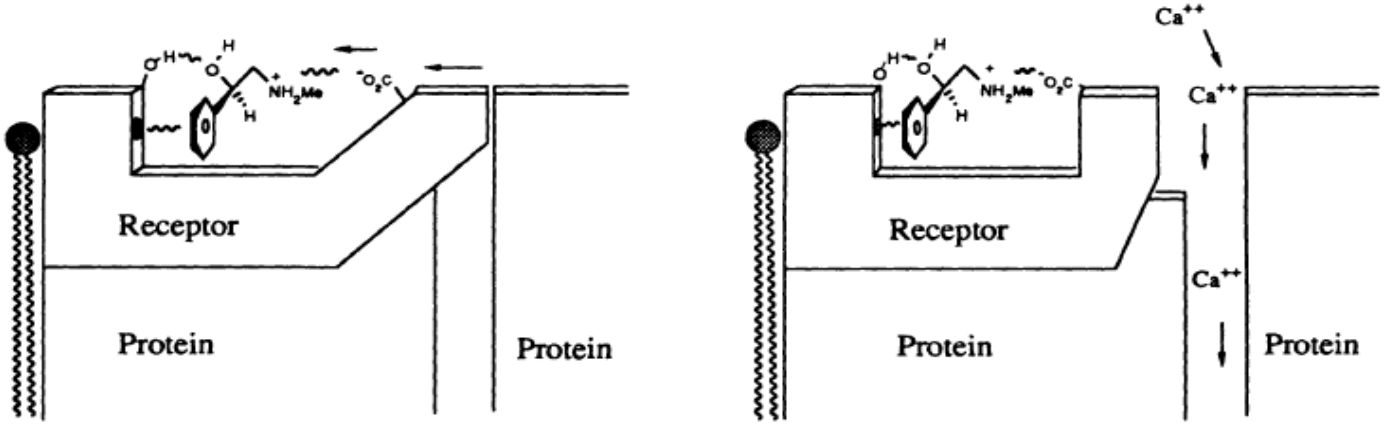


Fig. 5.13 Opening of the 'lock gate'.

تصميم الناهضات " *The design of agonists*:

سنحاول فهم كيفية تركيب الأدوية بحيث تحاكي النواقل العصبية الطبيعية . لو استطعنا أن نعرف المجموعات الرابطة الموجودة في موضع المستقبل و موضع وجودها سنستطيع أن ننتج جزيئات دوائية ترتبط مع المستقبل .

نلقي نظرة أكثر قربا و ندرس المتطلبات التالية :

i. الدواء يجب أن يحوي على المجموعات الرابطة الصحيحة .
ii. الدواء يجب أن يضع هذه المجموعات بالموضع الصحيح .
iii. و يجب أن يكون الدواء بالحجم المناسب لموقع الربط .

المجموعات الرابطة :

إذا درسنا المستقبل الافتراضي و ناقله الكيميائي الطبيعي ، سنتمكن من أن نتنبأ مسبقا بأنه سلسلة من الجزيئات سوف تتفاعل مع المستقبل و أخرى لن تتفاعل . مثال : ادرس البنية في الشكل ٥,١٤. جميعها تبدو مختلفة و جميعها أيضا تحوي المجموعات الرابطة الضرورية للإرتباط مع المستقبل . لذلك ربما تصبح مقلدات محتملة أو بديل عن الناقل العصبي الطبيعي.

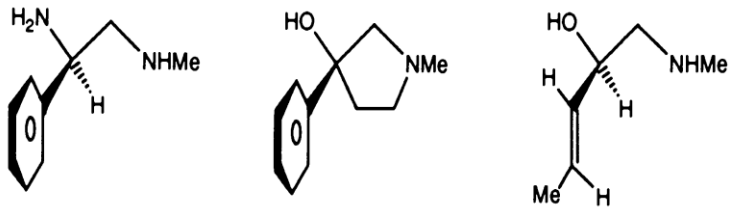
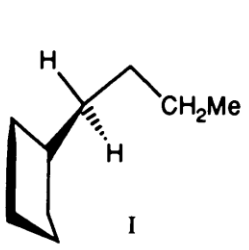
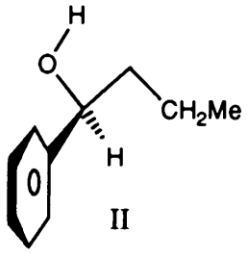
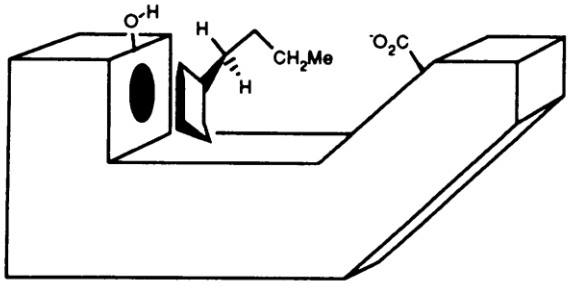


Fig. 5.14 Possible agonists.







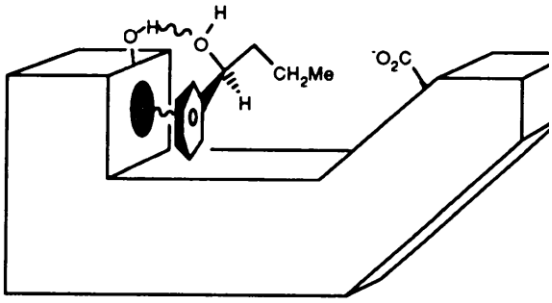


Fig. 5.15 Structures possessing fewer than the required number of binding sites.

البنية

في الشكل ٥,١٥ ينقصه واحد أو أكثر من المجموعات الرابطة المطلوبة و لهذا ربما يكون نشاطها ضعيفا لذلك نتوقع أن تتوجه لموقع المستقبل و ترتبط برابط ضعيف أو قد تعود دون أن ترتبط . بالطبع نحنا قلنا أنّ المجموعات الثلاثة الرابطة هي ضرورية مما يثير الجدل بأن المركب ١١ في الشكل ٥,١٥. قد يكون فعالا بالرغم من فقده مجموعة الهيدروجين الرابطة الملائمة. لماذا ، مثلاً ، لا يتم الربط في البداية بقوى فاندرفالس لوحدها و من ثم نعدل شكل المستقبل البروتيني بواسطة رابطة شاردية ::

حقيقة هذا غير ملائم فعندما نقوم بدراسة النواقل العصبية التي شرعت بالارتباط ناقلة رسائلها و من ثم تغادر الموقع الرابط بسرعة ، لكي نقوم بذلك يجب أن يكون هنالك توازن دقيق في القوى الرابطة بين المستقبل و الناقل العصبي .

القوى الرابطة يجب أن تكون قوية كفاية لتربط الناقل العصبي بشكل فعال بحيث يتغير شكل المستقبل ، و لا تكون قوية جدا بحيث لا يستطيع الناقل المغادرة و المستقبل لا يستطيع العودة لشكله الأصلي . من المنطقي القول بأن الناقل العصبي يحتاج لجميع تفاعلات الربط ليصبح فعّالاً.

موقع المجموعات الرابطة :Position of binding groups

الجزيء قد يملك المجموعات الرابطة الصحيحة و لكنها إذا كانت في الموقع الخاطئ لن تكون قادرة على تشكيل روابط و بالتالي الرابطة ستكون ضعيفة و سريعة الانفصال و بالنتيجة عدم الفعالية.

جزيء مثل الظاهر في الشكل ٥,١٦. بشكل واضح يبدو أن مجموعاته الرابطة موجودة في الموقع الخطأ. يوجد أمثلة أخرى دقيقة لجزيئات ليس لديها الترتيب الصحيح للمجموعات الرابطة ، فمثلاً : النظير المرآتي للمستقبل الافتراضي لن يكون ملائما ،(الشكل ٥,١٧) البنية لديها نفس الصيغة و نفس البينية الدستورية مثل صيغتنا الأصلية وسوف تملك نفس الخواص الفيزيائية و تخضع لنفس التفاعلات الكيميائية لكنها ليست بنفس الشكل فهي ليست ملائمة للموقع الرابط.

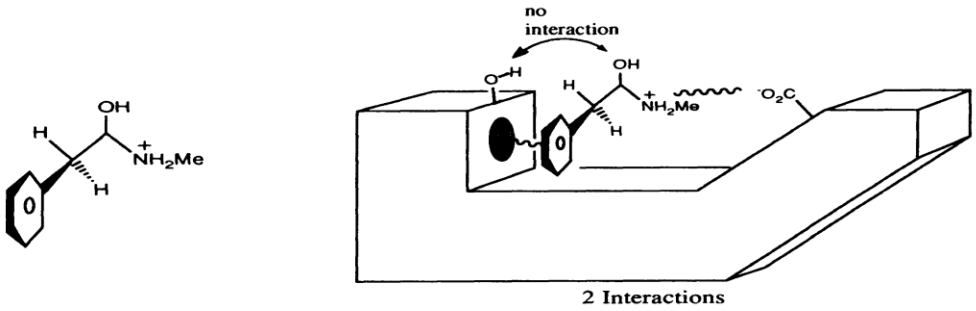


Fig. 5.16 Molecule with binding groups in incorrect positions.

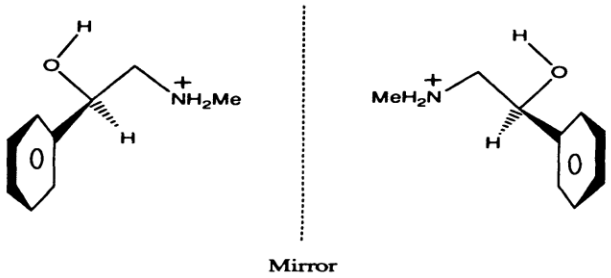


Fig. 5.17 Mirror image of hypothetical neurotransmitter.

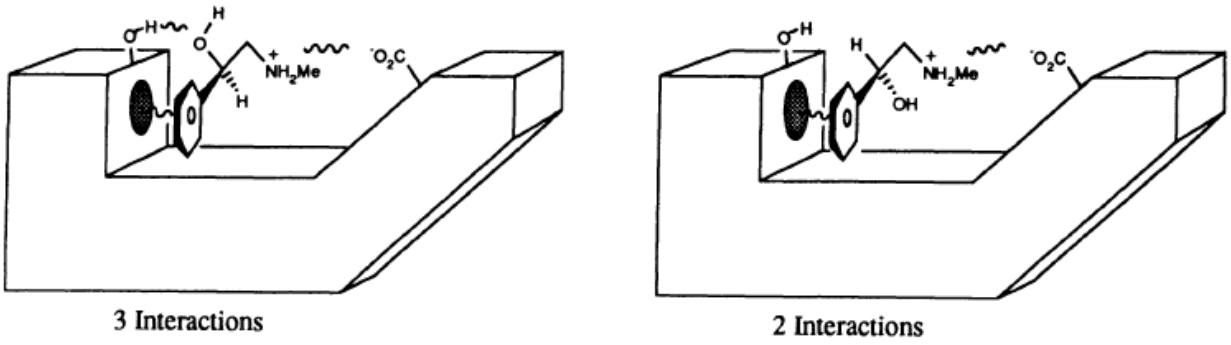


Fig. 5.18 Interactions between the hypothetical neurotransmitter and its mirror image with the receptor site.

المركبات التي لها صور مرآتية غير متراكبة تدعى عديمة التناظر المرآتي أو غير متناظرة . يوجد اختلافين بين الصورتين المرآتيتين " الإينانوتومير " للمركب عديم التناظر المرآتي ، يحرفان الضوء المستقطب باتجاهات معاكسة و يتفاعلان بشكل مختلف مع البنى عديمة التناظر المرآتي الأخرى كالأنزيمات. هذا يقدم نتائج هامة للصناعة الدوائية.

المركبات الصيدلانية تصنع عادة من مواد أولية بسيطة مستخدمةً كواشف كيميائية متناظرة بسيطة قادرة على التمييز بين الصورتين المرآتيتين للمركبات عديمة التناظر .

معظم الأدوية غير المتناظرة تصنع من مزيج من كلا الصورتين المرآتيتين " مزيج راسيمي " . نستنتج من مثالنا البسيط أنّ إينانوتومير واحد فقط سوف يرتبط مع المستقبل .

ماذا يحدث للإينانوتومير الآخر ؟؟

في أحسن الأحوال ، يبقى في الجسم دون أن يحدث أي تأثير و في الحالة الأسوأ يرتبط بمستقبل آخر مختلف تماما و ينتج تأثيرات جانبية غير مرغوب فيها .

هنا يمكن شرح مأساة التاليدوميد واحد من الإينانوتوميرات له تأثير مهدأ ممتاز والآخر ارتبط بموضع آخر في الجسم و كان له التأثير الماسخ للأجنة " سبب تشوهات في أجنة الإنسان " لو تم فصل الإينانوتوميران لما حدثت هذه المأساة .

حتى لو كان الإينانوتومير الخطأ لا يسبب أي ضرر ، سيكون هناك ضياع كبير في الوقت و المال و الجهد لنحصل على دواء له ٥٠% من الفعالية .

لهذا السبب فإن من أكبر مجالات البحث الكيميائي في السنوات الأخيرة كان مجال التخليق الغير متناظر و هو تخليق في المختبر لِـ إينانوتومير أعزب من مركب عديم التناظر .

طبعا الطبيعة عملت على ذلك منذ ملايين السنين لأنّ الطبيعة اختارت العمل مع الإينانومير الأيسر للحموض الأمينية و الأنزيمات " مكونة من حموض أمينية ميسرة " هي ايضا قدمت إينانوتوميرات عزباء لذلك حفزت تفاعل إينانوتوميري خاص و هو تفاعل يعطي ايناتومير واحد فقط .

أهمية امتلاك مجموعات رابطة في الموقع الصحيح قاد علماء الأدوية ليخلّقوا أدوية بناء على اعتبارات ذات أهمية دوائية لجزيء الناقل .

و في هذا الأسلوب ، تحدد المواقع الرابطة الصحيحة للمجموعات الرابطة و التي تقرر فيما إذا الدواء سيعمل كناقل أو لن يعمل ، و باقي الجزء يقدم خدمة تثبيت المجموعات في هذه المواقع لذلك فإن نشاط الأدوية المختلفة على المستقبلات يمكن أن يشرح إذا كانت جميعها تحوي القوى الرابطة الصحيحة في الموقع الصحيح.

إنّ صنع معظم المركبات الجديدة الرئيسية التي تقوم بتثبيت المجموعات الرابطة في الموقع الصحيح تم اقتراحها بعد ذلك مؤدية إلى سلسلة جديدة من الأدوية .

الشكل و الحجم:Size and shape

من الممكن للمركب أن يحصل على المجموعات الرابطة الصحيحة و بعد ذلك يفشل في الارتباط بشكل فعال إذا كان له شكل أو حجم غير مناسبين كمثال دعونا ندرس البنية الموضحة في الشكل ٥,١٩ لمستقبلنا الافتراضي ، البنية تحوي على مستقبل مجموعة ميتا ميتيل في الحلقة العطرية و سلسلة ألكيل طويلة تحوي على ذرة نتروجين . بدراسة عوامل الحجم لوحدها سنستنتج أن كل هذه الخصائص ستمنع الجزيء من الارتباط بشكل فعال مع المستقبل . مجموعة الميتا ميتيل سوف تعمل كـَ عائق تمنع الجزيء من الغوص عميقا في الموقع الرابط لكي تشكل رابط فعال. و أيضا سلسلة الألكيل الطويلة سيجعل ذلك الجزء من المركب طويل بالنسبة للفراغ التوفر له.

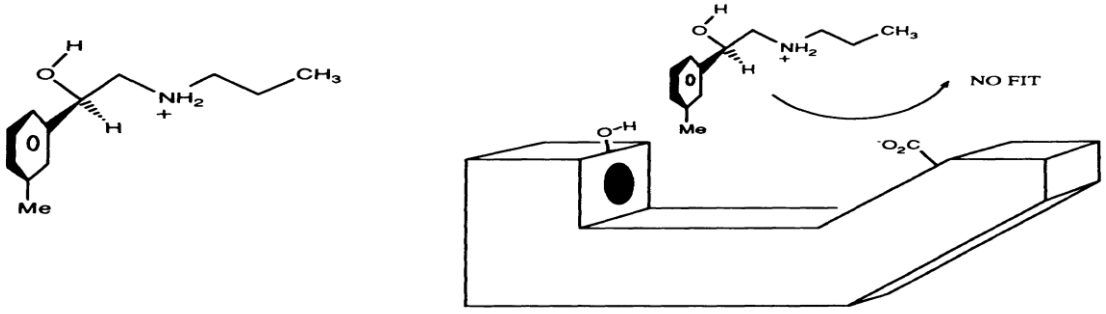


Fig. 5.19 Structure with a *para*-methyl group.

لا بدّ من الضبط الدقيق لحجم الفراغ في الموقع الرابط لأنه ذلك ضروري لاصطناع مقلّد يناسبه .

تصميم المناهضات :*The design of antagonists*

عمل المناهضات على الموقع الرابط:Antagonists acting at the binding site

رأينا كيف بالإمكان اصطناع أدوية مقلدة للنواقل الطبيعية " ناهضات " و كيف أنها تفيد في معالجة نقص النواقل العصبية و لكن بافتراض حصل فرط بالنواقل العصبية التي تعمل في الجسم فكيف يمكن للدواء أن يبطل تأثيرها.

لدينا عدة استراتيجيات :

نظريا يمكننا اصطناع دواء مناهض له شكل مناسب ليرتبط بموقع المستقبل و بنفس الوقت يمنعه من تغيير شكله أو أنه سوف يشوهه كثيرا.

المركب في الشكل ٥,٢٠ ينطبق على الموقع الرابط تماما و لا يسبب أي تغيير في الشكل ، لذلك لا يوجد أي تأثير بيولوجي و الموقع الرابط محجوب عن الناقل الطبيعي .

في هذه الحالة : المناهض ينافس المقلد على المستقبل و عادة يكسب المناهض المنافسة و يرتبط بالمستقبل .

الخلاصة :

إذا عرفنا شكل المواقع الرابطة للمستقبل فإنه بالإمكان اصطناع أدوية مقلّدة أو مناهضة .لسوء الحظ الأمر ليس بالسهولة كما نتصور فإيجاد المستقبلات و تحديد نمط المواقع الرابطة ليس مهمة سهلة .

الشكل الافتراضي للعديد من مواقع المستقبلات قد طوّرت عن طريق تخليق عدد كبير من المركبات و دراسة هذه المركبات التي تنطبق و التي لا تنطبق على المواقع الرابطة مثل لعبة تركيب القطع .

التقدم الأخير في الصور البيانية للجزيئات على الحاسوب و توفر بيانات المخططات البلّورية عبر أشعة X تسمح الآن بتمثيل البروتينات و مواقعها الرابطة بدقة أكبر و تعد بمزيد من الأمل لوجه جديد في تطور الأدوية .

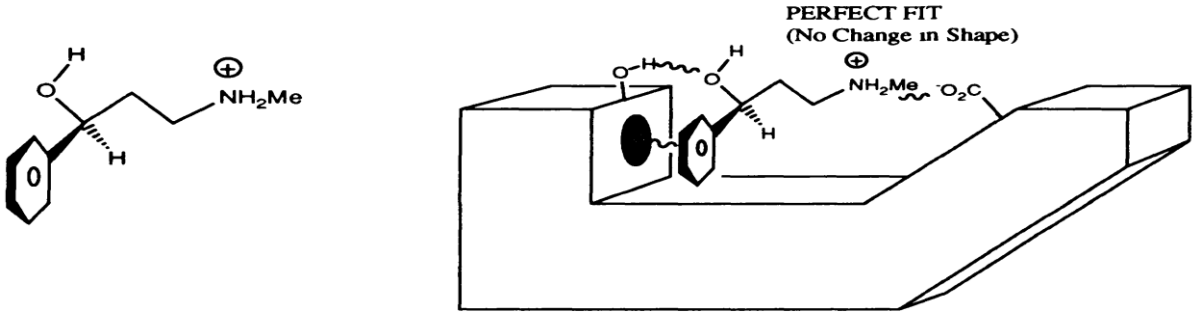


Fig. 5.20 Compound acting as an antagonist at the binding site.

عمل المناهضات بعيد عن الموقع الرابط:Antagonists acting outwith the binding site

حتى لو كان نمط الموقع الرابط معروف ، قد لا يساعدنا في تخليق المناهضات. يوجد أمثلة كثيرة لمناهضات مشابه للنواقل و لكنها لا تحقق المتطلبات الهندسية للموقع الرابط . مثلا : المناهضات التي تحوي حلقة عطرية أو أكثر ، و روابط فاندر فالس مهمة في ارتباطها لكن لا يوجد أي منطقة متطابقة في موقع الرابط. كيف سيعمل المناهض عندها ؟

يوجد نمطين محتملين :

المناهضات التفارغية :Allosteric antagonists

المناهض ربما يرتبط بجزء مختلف كليا من المستقبل عملية الارتباط سوف تغير شكل المستقبل البروتيني بحيث يتشوه شكل موقع ربط الناقل العصبي و يصبح غير قادر على تمييز الناقل العصبي الطبيعي .و عندها لن يتم الارتباط بين الناقل و المستقبل و لن تصل السيالّة.هذه العملية ليست تنافسية لأن المناهض لا ينافس الناقل على نفس الموقع الرابط.

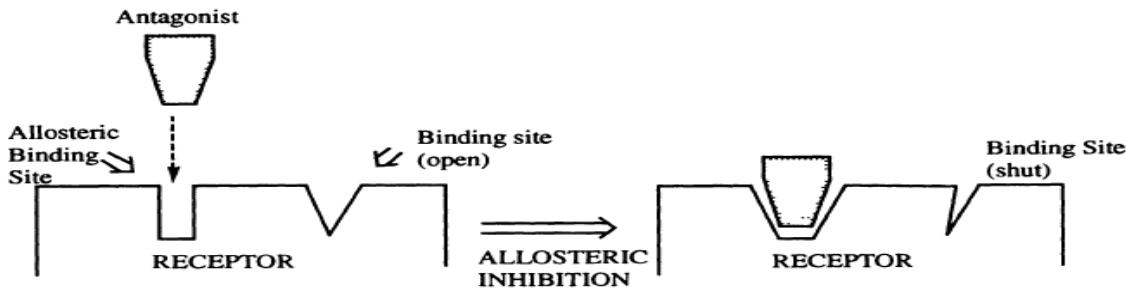


Fig. 5.21 Allosteric antagonists.

التناهض بتأثير المظلة :Antagonism by the 'umbrella5 effect

علينا أن نتذكر أن المستقبل البروتيني مرتبط بثمالات من الحموض الأمينية القادرة على التفاعل مع المركب الزائر. لذلك من غير الواقعي التفكير بالموقع الرابط للناقل على أنّه معزول . سيكون هنالك مواضع قريبة من الموقع الرابط و قادرة على الارتباط من خلال قوة ربط فاندرفالس أو قوة ربط شاردية أو هيدوجينية ،وقد تستخدم هذه المواقع من قبل الناقل العصبي الطبيعي ، و يمكن أن تستخدم عن طريق مركبات أخرى عندها سترتبط المركبات بهذه المواقع ، وسوف تغطي الموقع الرابط و تعمل كمناهضات و تمنع الناقل من الوصول للموقع الرابط.

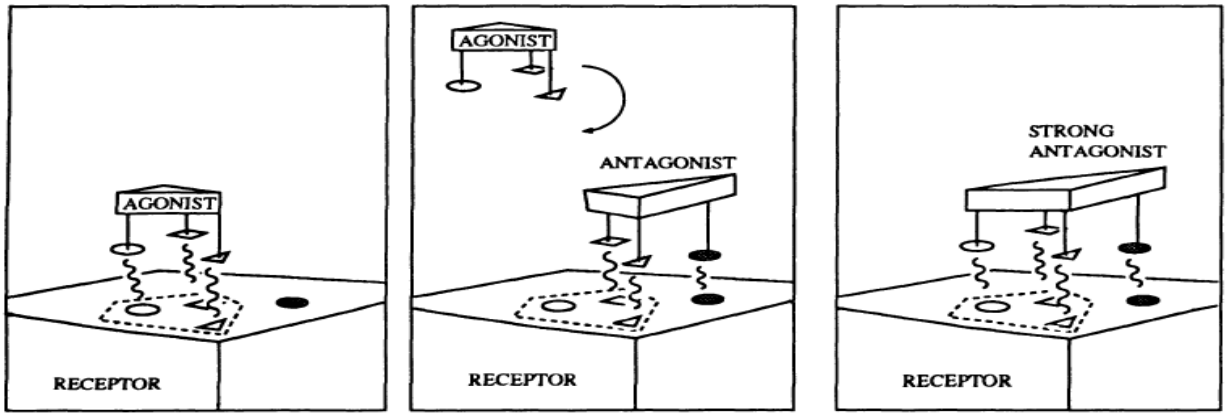


Fig. 5.22 Antagonism by the 'umbrella effect'.

هذا النمط من آلية التناهض هي أيضا تخضع لتأثير المظلة وهي صيغة تنافسية تناهضية لأن الموقع الرابط يتأثر بشكل مباشر. الكثير من المناهضات قادرة على الارتباط بوقع الرابط المعتاد و المواقع المجاورة ،كذلك المناهضات سترتبط بقوة أكبر من المقلدات.

و بسبب هذا الربط القوي تكون المناهضات أكثر نفعا في العزل و التعرف لمستقبلات خاصة موجودة في الأنسجة.و التكتيك الأهم هنا هو تضمين مجموعة كيميائية شديدة التفاعل "عادة محبة للإلكترونات " لنحصل على مناهض قوي . المجموعة الأليفة للإلكترونات ستتفاعل بعد ذلك مع أي مجموعة ملائمة محبة للنواة على سطح المستقبل و تؤلكلها لتشكيل رابطة تساهمية قوية. المناهض عندها سيربط المستقبل بشكل غير قابل للعكس و يعمل كجزيء واسم.مثال: التريتيوم الموسوم : خردل بروبيل بنزيل كولين .و يستخدم لتوسيم مستقبل المسكرين أستيل كولين.

المقلدات الجزئية:*Partial agonists*

يوجد أدوية مكتشفة و لا يمكن تحديدها كمقلدات أو مناهضات بشكل دقيق .

بعض المركبات ترتبط بموضع المستقبل و تحجب تقدم النواقل العصبية الطبيعية ،لذلك في هذه الحالة هي مناهضات و هي أيضا تفعل المستقبل بشكل ضعيف جدا بحيث تصل الإشارة . في حالتنا الافتراضية . الشكل ٥,٢٤ ، نستطيع تخيل مقلد جزئي على أنه مركب مناسب تماما للموقع الرابط ، بحيث ينتج لدينا رابطا ضعيفاً و انفتال قليل جدا للمستقبل و هذه ستفتح قناة الشوارد بشكل جزئي. شرح بديل لآلية التقليد الجزيئي هي أن الجزيء ربما يكون قادرا على

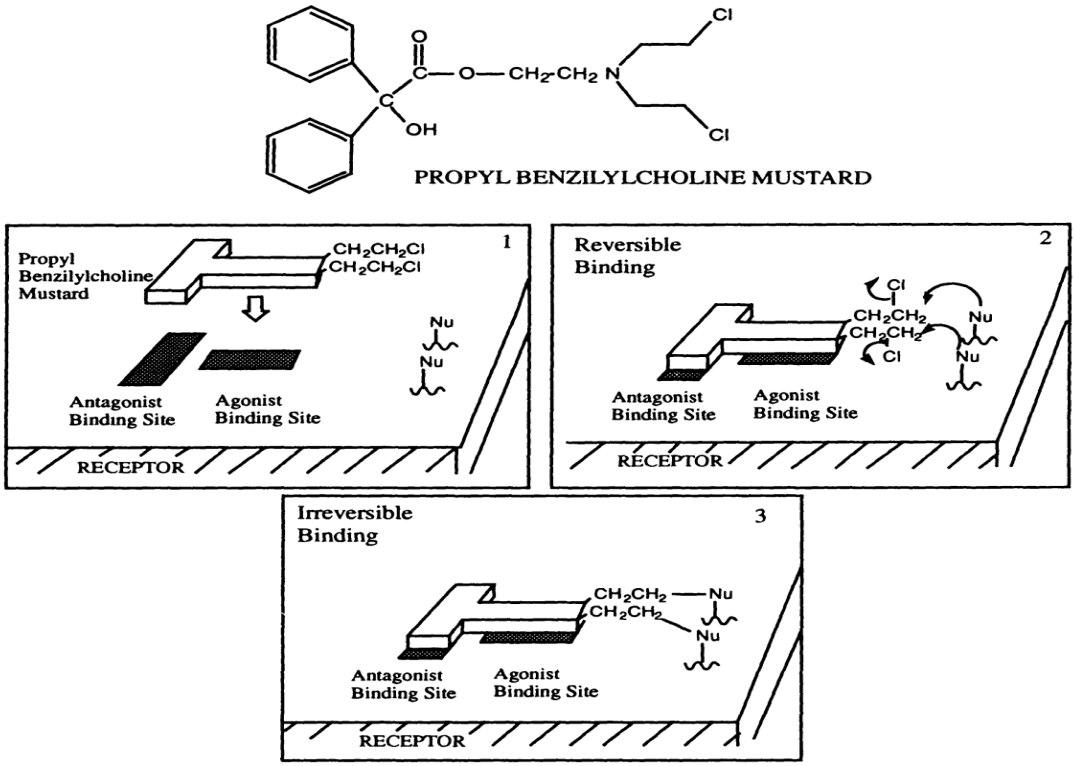


Fig. 5.23 Antagonist used as a molecular label.

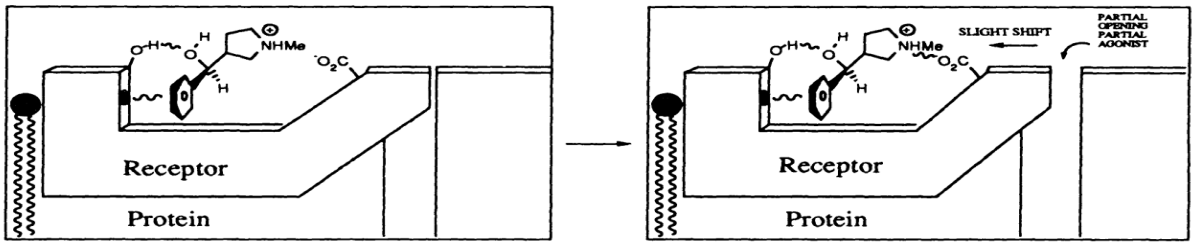


Fig. 5.24 Partial agonism.

الارتباط بالمستقبل في طريقتين مختلفتين باستخدام مجموعات ربط مختلفة . طريقة في الربط ستفعل المستقبل بينما الأخرى لا تفعله. التوازن للتقليد ضد التناهض سيعتمد النسب المئوية للجزيئات المرتبطة بإحدى الطريقتين .

التحسس:

بعض الأدوية ترتبط بشكل قوي نسبيا للمستقبل ، تفعله ، بعد ذلك ستحجب المستقبل . هذه الأدوية تعمل كمقلدات ثم مناهضات. آلية حدوث هذا غير واضح تماما ، تقول نظرية أنّ المستقبلات تستطيع البقاء مفعّلة فقط فترة معينة من الزمن . حالما تنتهي هذه الفترة سيحصل تغيير آخر في البنية الثالثية و التي تزيل تفعيل المستقبل و يصبح الموقع الرابط مشغول .

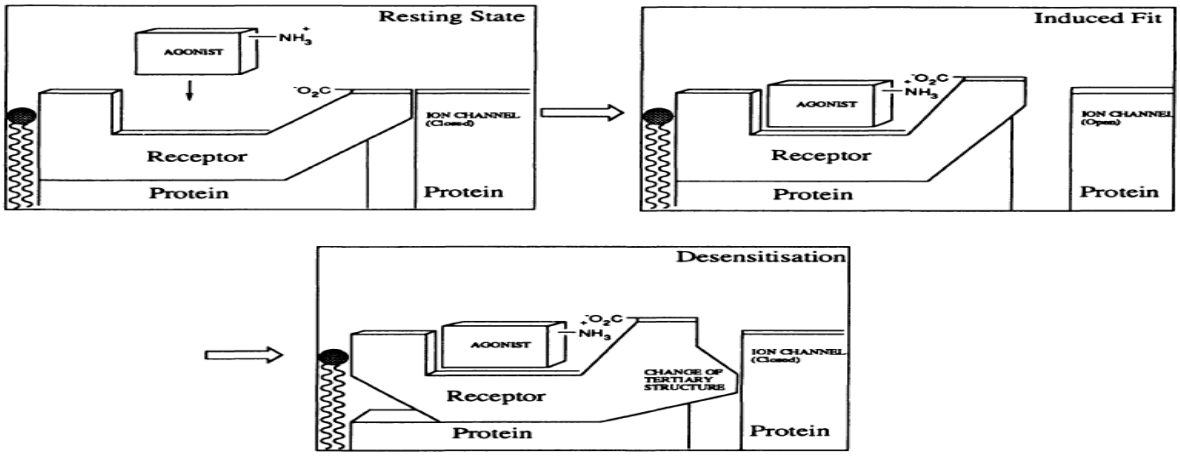


Fig. 5.25 Desensitization.

هذه البنية الثالثية البديلة تدوم طالما يبقى الموقع الرابط مشغول ، عندما يغادر الدواء يعود المستقبل لشكله الأصلي خلال الراحة . خلاصة :
يمكن القول أنّ أفضل المقلدات التي ترتبط بسرعة إلى المستقبل ، توصل رسالتها و ثم تغادر بسرعة .
المناهضات " على العكس " يجب أن تكون بطيئة الارتباط بطيئة المغادرة .

التحمل و الاعتماد : ***Tolerance and dependence***

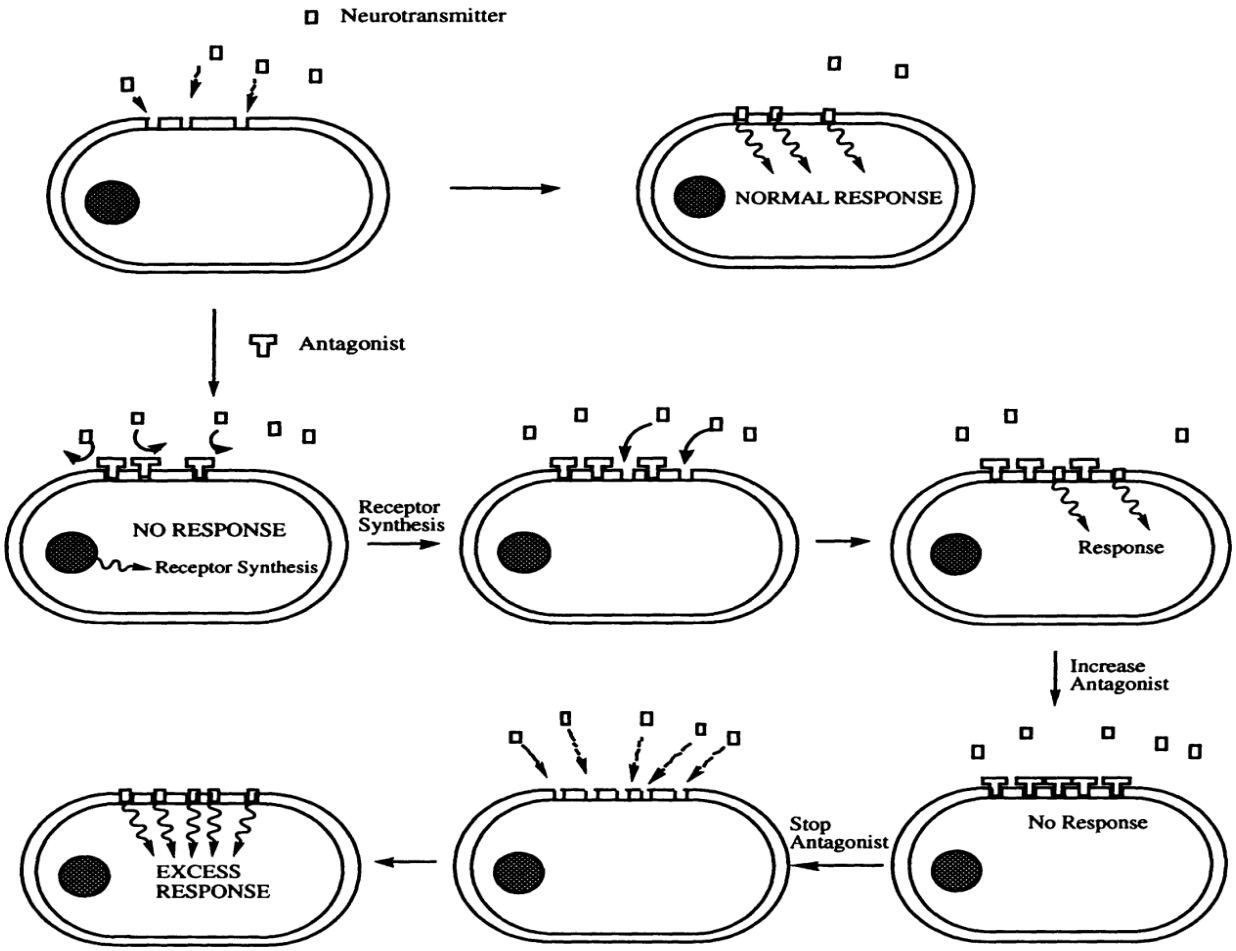


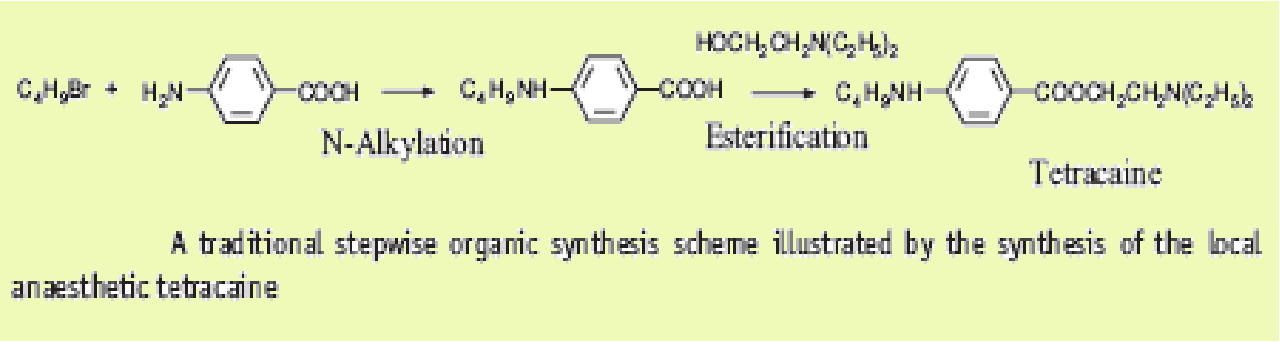
Fig. 5.26 Process of increasing cell sensitivity.

أُكتِشفَ أن حرمان الخلية الهدف الخاصة بناقل عصبي معين تحرض هذه الخلية لتخليق مستقبلات أكثر ، بعد حصول هذا ستصبح الخلية أكثر حساسية لأي كمية قليلة متوفرة من الناقل العصبي. هذه العملية يمكن أن تشرخ ظاهرة التحمل و الاعتماد:
التحمل هي خاصة تتطلب مستويات من الدواء لحصول على نفس التأثير البيولوجي.
إذا عمل الدواء على كبت الرابط الناقل العصبي ، و ربما تستجيب الخلية عند ذلك بزيادة عدد المستقبلات ، و يتطلب هذا زيادة الجرعة لنصل للمستوى نفسه من التناهض. إذا توقف الرابط فجأة ، عنها فجأة ستتوفر المستقبلات و يصبح عندنا زيادة و التي تجعل الخلية حساسة جدا لمستويات عادية من الناقل العصبي و هذا سيؤدي للحصول على فرط في الجرعة..
التأثيرات البيولوجية الناتجة تشرح أعراض متلازمة سحب الدواء، و ستبقى هذه الأعراض حتى عودة المستقبلات إلى العدد الأصلي . خلال هذه المدة ، ربما يضطر لتناول الدواء مرة أخرى لكي يعود إلى الحالة العادية و عندها سوف يحصل عنده اعتماد على الدواء .
هذا فقط في السنوات الخيرة والتي بدأ فيها علماء في كيمياء الأدوية فهم لمستقبلات و تفاعلات مستقبل الدواء.

الكيمياء التوافقيةCombinatorial Chemistry

٥-١ : مقدمة :Introduction

إن التطور السريع في تكنولوجيا البيولوجيا الجزيئية أسفر عن تطور سريع و كفاءة عالية لأنظمة اختبارات الأدوية ، إن التقنيات المستعملة في هذه الأنظمة بمجموعها تعرف بـ High-throughput screening (HTS) << ارتفاع إنتاجية الفرز >> ،طرائق HTS تعطي نتائج دقيقة حتى مع كميات صغيرة جداً من المادة المفحوصة ، على أية حال : إذا كان استخدامها قد أصبح نمط اقتصادي (موضة اقتصادية) وعلى قدر من فعاليتها ، فإن هذه التقنيات تتطلب انتاج سريع لكميات كبيرة من المواد المراد اختبارها ، والتي لا يمكن الحصول عليها بالطرق التقليدية للاصطناع العضوي والتي هي غالباً موجهة لإنتاج مكون واحد في وقت محدد ، باستعمال هذه الطرق التقليدية المكثفة يمكن إجراء ما يقارب ٢٥ اختبار للأمزجة في السنة الواحدة ، و لذلك إن إنتاج كميات كبيرة من الأمزجة المطلوبة لـ HTS سوف تكون غالية الثمن ، كلاهما الوقت والعامل الاقتصادي مطلوبان إذا استعملت هذه التقنية .

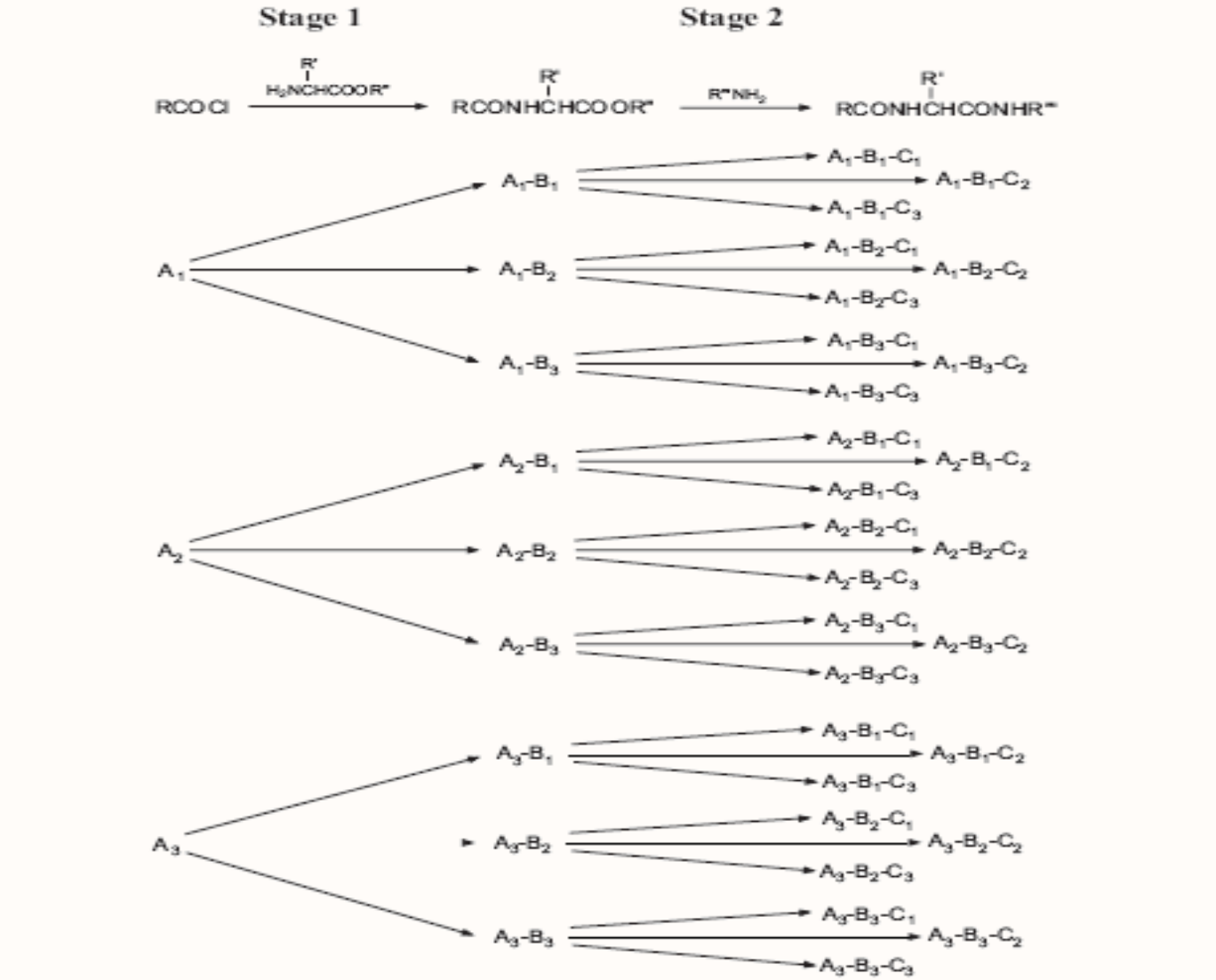


A traditional stepwise organic synthesis scheme illustrated by the synthesis of the local anaesthetic tetracaine

(طريقة تقليدية لاصطناع التتراكئين)

الكيمياء التوافقية تم تطويرها لإنتاج أعداد كبيرة من المركبات المطلوبة لـ HTS، إنها تسمح بتحليل عدد كبير من المركبات التي يمكن الحصول عليها بواسطة مجموعة من اللبنات الأساسية , هذا وإن المنتجات التي نحصل عليها بهذه الطريقة تسمى (المكتبة المركبة) ، المكتبات قد تكون مركبات مفردة أو أمزجة مركبة . إن فحص مكونات المكتبة لاستعمالها بواسطة HTS يمكن الفريق المطوّر من اختيار المركبات المناسبة ذات التفاصيل الجيدة .

إن الاعتبار الأساسي للكيمياء التوافقية يتضح أكثر بواسطة المثال التالي :. تخيل التفاعل الذي يحصل لمجموعة من ثلاث مركبات (A_3 $+A_2+A_1$) مع ثلاثة مركبات أخرى ($B_3+B_2+B_1$) : A_1 سوف يتفاعل بشكل متشابه و منفصل مع $B_3+B_2+B_1$



The principle of combinatorial chemistry illustrated by a scheme for synthesis of a hypothetical polyamide using three building blocks at each stage

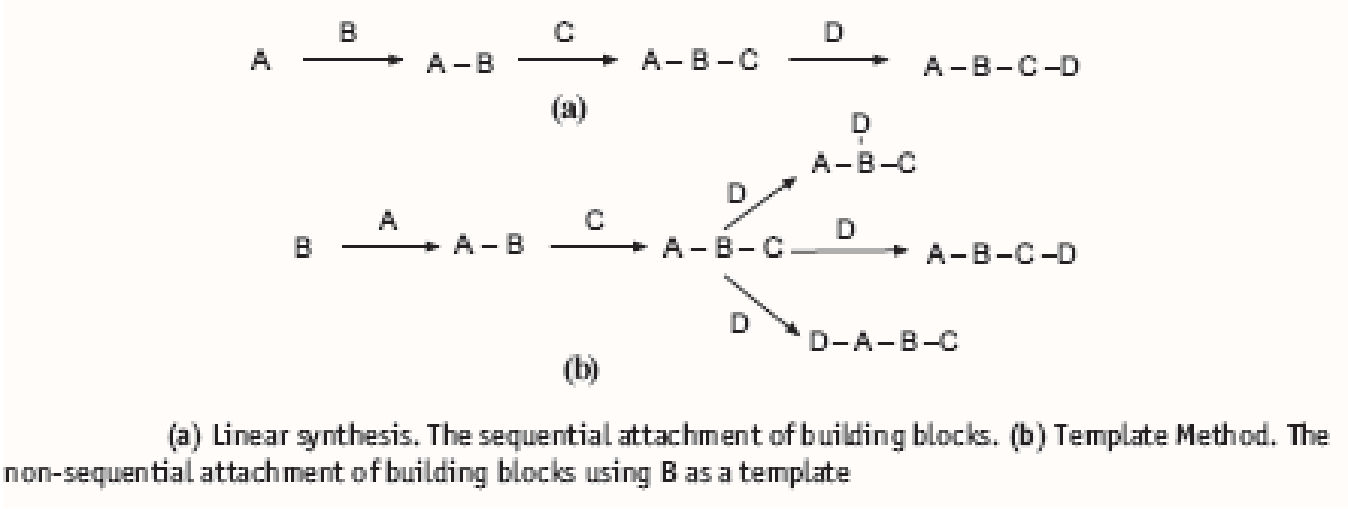
(مبدأ التفاعلات الكيميائية)

بالوقت نفسه ، المكونات A_3 +A_2 سوف تتفاعل مع (B_3 +B_2+B_1) بالطريقة نفسها ، هذه التفاعلات سوف ينتج عنها مجموعة مؤلفة من ٩ منتجات ، إذا تم إعادة التفاعل من خلال تفاعل هذه المركبات التسعة مع ثلاث مكونات جديدة (C_3 +C_2+C_1) فسينتج مجموعة من ٢٧ مركب جديد. إن التفاعل المستعمل في كل مرحلة من هذه الاصطناعات يتضمن عادة المجموعات الوظيفية نفسها ، لذلك فإن نفس نمط التفاعل يحدث في كل حالة . هناك كمية قليلة من المكتبات شيّدت بواسطة تفاعلات مختلفة للمرحلة ذاتها . فرضياً فإن جميع النتائج يمكن الحصول عليها بواسطة المركبات المتفاعلة و لكن عملياً بعض التفاعلات قد لا يحدث ، على كل حال فإن المجال التركيبي يعني بالحقيقة الأعداد الكبيرة من المكتبات المؤلفة من عدة آلاف من الأمزجة التي تم اصطناعها بسرعة و في الوقت ذاته وهناك مجموعة من التقنيات المستعملة في الكيمياء التوافقية

٥- ١- ١ : تصميم الاصطناع التوافقي: The design of combinatorial syntheses

واحدة من استراتيجيتين اثنتين يمكن اتباعهما عند تصميم اصطناع توافقي في الحالة الأولى إن لبنات البناء تضاف بشكل مفرط إلى البنى الأساسية و بذلك تكبر باتجاه واحد (اصطناع خطي) و من العادة أن يتم الاعتماد على مواد كيميائية مناسبة تحجب الوظائف الكيميائية الأخرى و بذلك يكون التفاعل انتقائي ، هذا الإجراء مفيد و عملي إذا كان المنتج هو بوليمير " أوليفومير " متشكل من عدد صغير من الوحدات البنائية ، و بشكل بديل إن الاصطناع يمكن أن يتم باتجاهات مختلفة من الوحدات البنائية تعرف بالرصافة ، هذه الرصافة تملك

إما الوحدات البنائية الضرورية أو نستطيع توليدها خلال الاصطناع كلا الطريقتين قد تتطلب استعمال مجموعات حاجبة للمجموعات الوظيفية.



(a) Linear synthesis. The sequential attachment of building blocks. (b) Template Method. The non-sequential attachment of building blocks using B as a template

(A: اصطناع خطي ، B: طريقة الرصافة)

إن التفاعلات المستعملة عند تصميم تتالي تركيبي (توافقي) يجب أن تكون مثالية تماماً و أن تكون :

١- نوعية و سهلة الإنجاز نسبياً و تعطي مردود جيد

٢- التفاعلات المستعملة يجب أن تسمح بالحصول على كمية كبيرة من المنتجات النهائية بما فيها الإيزوميرات .

٣- التفاعلات يجب أن تكون قابلة للأتمتة

٤- لبنات البناء بجب أن تكون متوفرة بسهولة

٥- لبنات البناء بجب أن تكون متنوعة بقدر الإمكان ، بحيث أن المنتجات النهائية تحقق جميع أصناف الارتباطات و الروابط

٦- يجب أن تكون المنتجات النهائية قابلة لتحديد بنيتها بسهولة

عملياً ليس دائماً يمكن اختيار التفاعلات التي تحقق الشروط السابقة ، على كل حال ، الشرط رقم ٦ يجب ان يتحقق و إلا يعتبر خللاً .

إن كمية المعلومات المتوفرة عن الهدف المراد الوصول إليه ستؤثر في اختيار التفاعل المناسب ولبنات البناء ، فإذا كانت قليلة فسيتم اختيار عشوائي لـ لبنات البناء المستعملة . أما إذا وجدت معلومات كافيه فاختيار لبنات البناء يكون أكثر تحديداً ، و هذا يسمح للتحري عن QSAR/SAR وتقدير البنية المثالية بشكل أفضل

٢-٥-١ : التقنيات المستعملة في الاصطناع التركيبي: The general techniques used in combinatorial synthesis

الاصطناع التركيبي يمكن أن ينجز على وسط صلب أو سائل في كلا الحالتين يتم الاصطناع باستعمال واحدة من الاستراتيجيات المشار لها في. إن الاصطناع في كلا الوسطين قد يستعمل لتحضير مكتبات تتألف إما من مكونات مفردة أو مزائج من المركبات . وكل نوع من طرائق الاصطناع له ميزاته و مساوئه

٢-٥ : طريقة الوسط الصلب: The solid support method

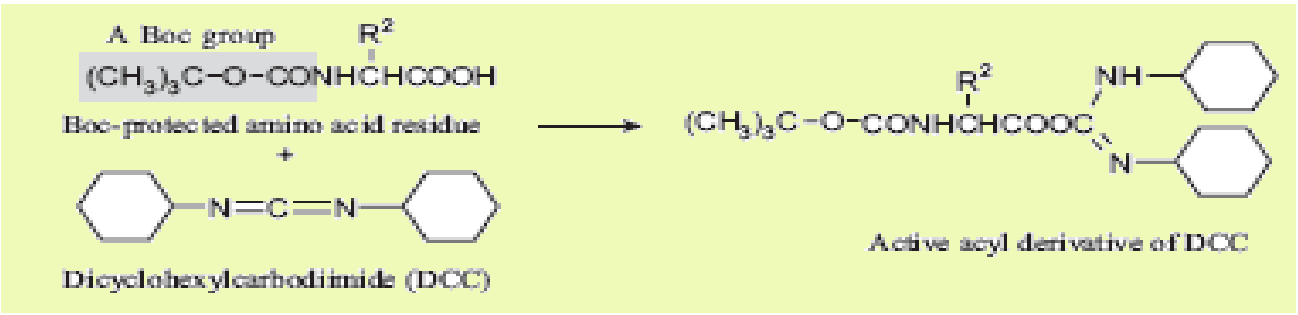
تم اكتشافها من قبل العالم" ميري فيلد ١٩٦٣ " في هذه الطريقة نستعمل راتنج من البولي ستيرين ثنائي فينيل البنزن كوسط صلب في كل مرحلة من مراحل الاصطناع ، كل قطعة منه تحوي عدد كبير من سلاسل جانبية مؤلفة من المتيل وحيد الكلور ، إن ذرة الكربون النهائية في الحمض الأميني الأول في السلسلة الببتيدية يتم وصلها إلى القطعة بواسطة تفاعل إزاحة لمجموعات الكلور بواسطة حمض أميني مناسب

جدول: مقارنة بين محاسن و مساوئ الأوساط الصلبة السائلة :

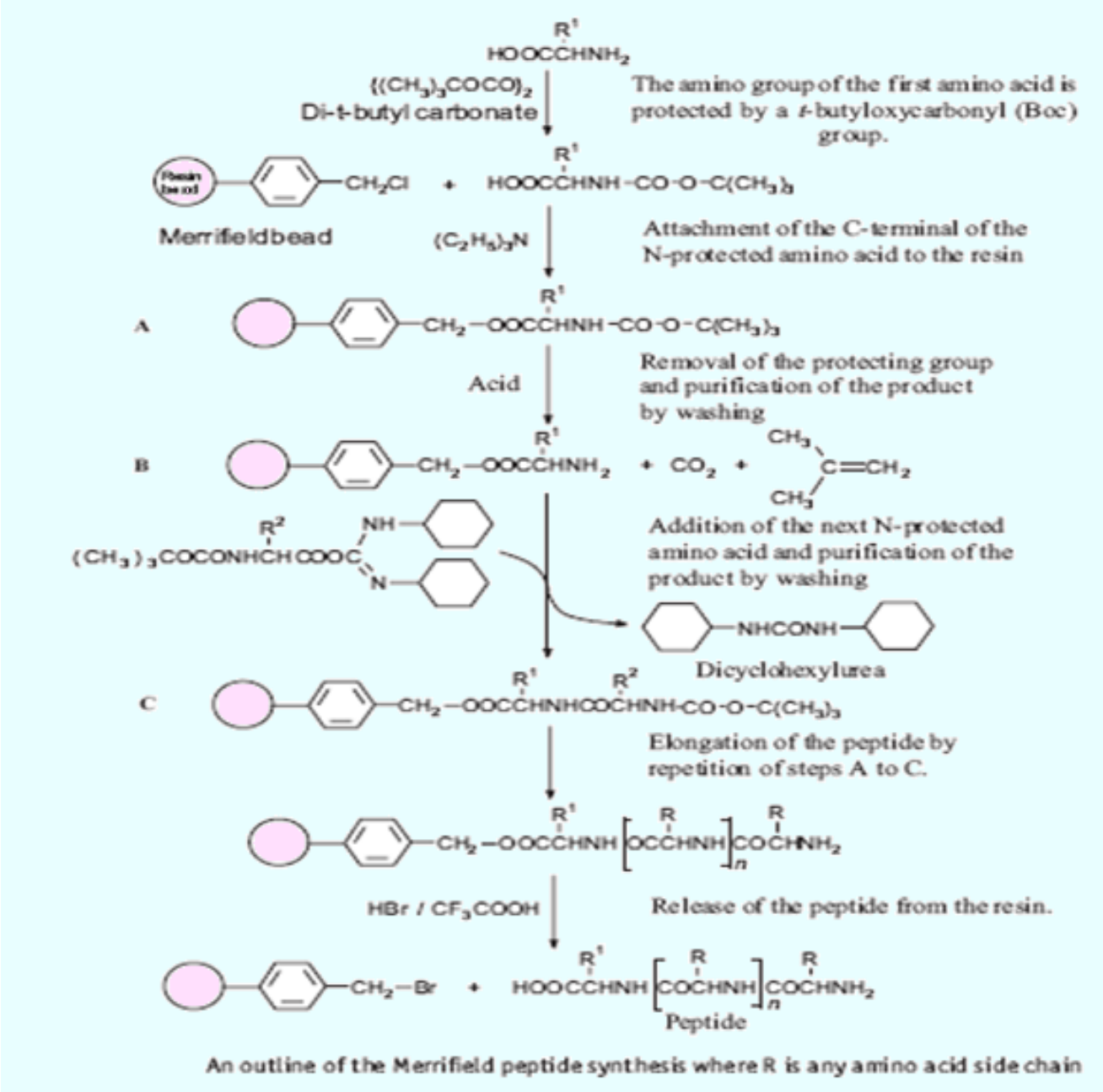
وسط سائل	وسط صلب
لا يمكن استعمال الكواشف بكمية زائدة إلا إذا تم إجراء عملية	الكواشف يمكن أن تستعمل بكمية زائدة بهدف إنجاز التفاعل

تنقية بعد ذلك	بشكل كامل
التنقية صعبة	التنقية عملية سهلة بكل بساطة اغسل الوسط
الأتمتة صعبة	الأتمتة سهلة
فرضياً أي تفاعل عضوي يمكن إجراؤه	التفاعلات المناسبة قليلة
توسيع النطاق عملية سهلة و غير مكلفة	توسيع نطاقه عملية مكلفة نسبياً
يتطلب وقت فقط لانجاز التفاعل الكيميائي	ليس موثوق بشكل جيد و يتطلب الوقت لاختيار الوسط والعامل الرابط المناسبين

يتم إضافة حوض أمينية إضافية إلى السلسلة الببتيدية بواسطة تفاعل تسلسل كما في الشكل ، هذا التسلسل بشكل عام يلزمه مجموعات كيميائية حاجبة مثل (BOC) "ت – بوتيل اوكسي كاربونيل " للتحكم بموضعة الحموض الأمينية . لتشكيل السلسلة الببتيدية يتم تحويل الحموض الأمينية إلى مشقات أكثر نشاطاً مثل " دي سيكلوهكسيكاربوديميد " "DCC" التي تتفاعل بدورها مع الحموض الأمينية غير المحميّة لربط ثمالات هذه الحموض و تشكيل السلسلة ، " كما في في نهاية الاصطناع يتم فصل السلسلة الببتيدية عن الوسط بواسطة مزيج من بروميد الهيدروجين و ثلاثي فلوروالايتانوئيل أسيد.



إن راتنج " ميري فيلد " قد حل محله أوساط أخرى مثل راتنج " تينتاجيل" ، هذا الراتنج هو أكثر تنوعاً و يمكن أن يتواجد عليه مجموعات متنوعة من الوظائف الكيميائية على السلاسل الجانبية ، تُفصل هذه المجموعات الوظيفية عن الراتنج بواسطة البولي اتيلين غليكول ، و نتيجة لذلك فإن المجموعات المتفاعلة على السلاسل الجانبية تصبح بعيدة عن سطح الراتنج و هذا ما يجعل التفاعل أكثر سهولة ، و كما في وسط " ميري فيلد " فإن كل قطعة " تينتاجيل" تتضمن عدداً كبيراً من المجموعات الوظيفية على السسلاسل الجانبية ، كمثال على ذلك : عدد مجموعات الحموض الأمينية في القطعة الواحدة هو حوالي ٦ × ١٠ ^{١٣} . وهذا يعني فرضياً أن كل قطعة يمكن استعمالها كوسط لاصطناع أكثر من ٦ × ١٠ ^{١٣} جزئية من المزيج نفسه ، في الاصطناع الببتيدي فإن كمية الببتيدات الموجودة على كل قطعة واحدة تكفي عادةً لتحديد بنيتها بواسطة تقنية : إيدمان ثيودانتوئين



طريقة ميري فيلد - R : هي سلسلة جانبية لحمض أميني

٥-٢-١ : مبادئ أساسية في الكيمياء التركيبية : " بالنسبة للوسط الصلب"

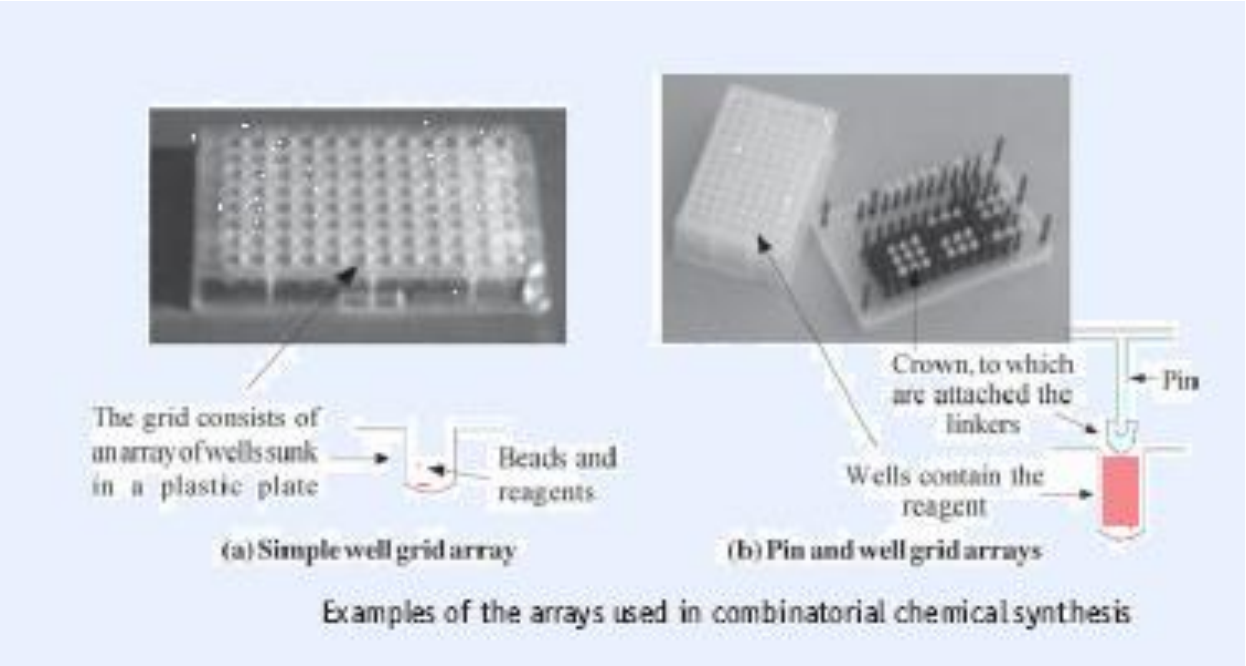
General methods in solid support combinatorial chemistry

تم الحصول على أوساط صلبة متعددة تتضمن قطع البوليمير ، و قد صنّفت بشكل جيد ، على كل حال .

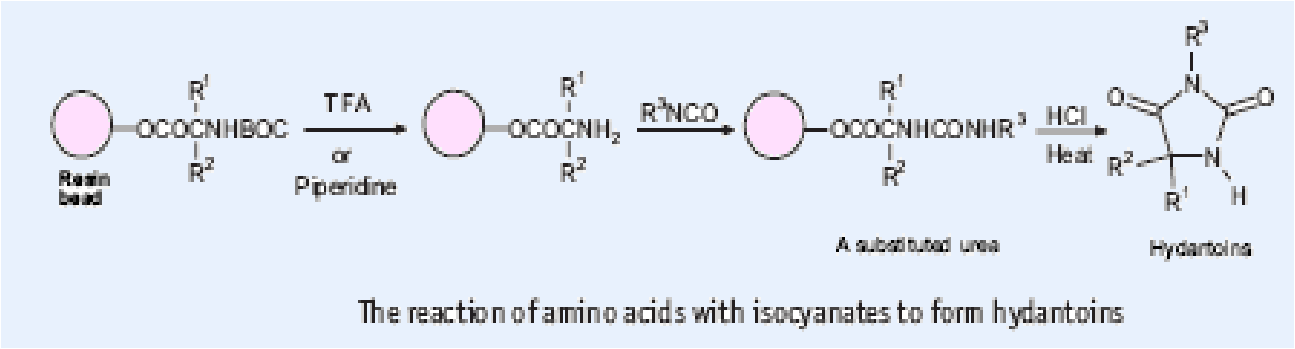
إن أغلب الاصطناعات يتم انجازها باستعمال قطع البوليمير ، المجموعة التي يرتكز عليها المركب المراد تصنيعه غالباً يتم الحصول عليها من مواد تقليدية باستعمال تفاعلات عضوية ، وهذا ما يتطلب الوقت و الجهد لتحقيقه علاوة على ذلك ،فإن العديد من التفاعلات لا يمكن استعمالها إذا كان مردودها قليل ، وهذا ما يشكل أحد العوائق لاستعمال الوسط الصلب ، إن التفاعلات يتم إنجازها بشكل طبيعي باستعمال مجموعة من المواد والمحلات ، وقد يمكن استعمال أمواج الميكروويف إذا تطلب الأمر ذلك و يمكن استعمال الحرارة بوضع الوسط الصلب داخل فرن ، ولكن التفاعلات متعددة الخطوات أو التفاعلات التي تتطلب ضغط مرتفع أو منخفض يجب تجنبها .

٥- ٢-٢ : التفاعلات (الاصطناعات) المشابهة :Parallel synthesis

إن هذه التقنية تستعمل لتحضير مكتبات مركبة تتألف من مكونات منفصلة ، ولكن ليس من المناسب إنتاج مكتبات تتضمن آلاف إلى ملايين المركبات ،و لكن في الاصطناع المشابه ، يتم تحضير المركبات باستعمال تفاعلات منفصلة ولكن في الوقت نفسه ، إن حوامل هذه التفاعلات قد تأخذ شكل الشبكة البلاستيكية أو بشكل قضيب بلاستكي تدعى " المسامير " وتكون متصلة مع الصحن البلاستيكي " شكل ، في الحالة العادية تتم التفاعلات على حوامل تدعى بـ " القطع " ولكن في التفاعلات المشابهة يتم الاصطناع على ما يسمى بـ " التاج " و يتم وصل لبنات البناء إلى التاج باستعمال واصلات بشكل مشابه لقطع الراتنج ، و يمكن استعمال التفاعلات العادية أو المشابهة للحصول على المواد المطلوبة



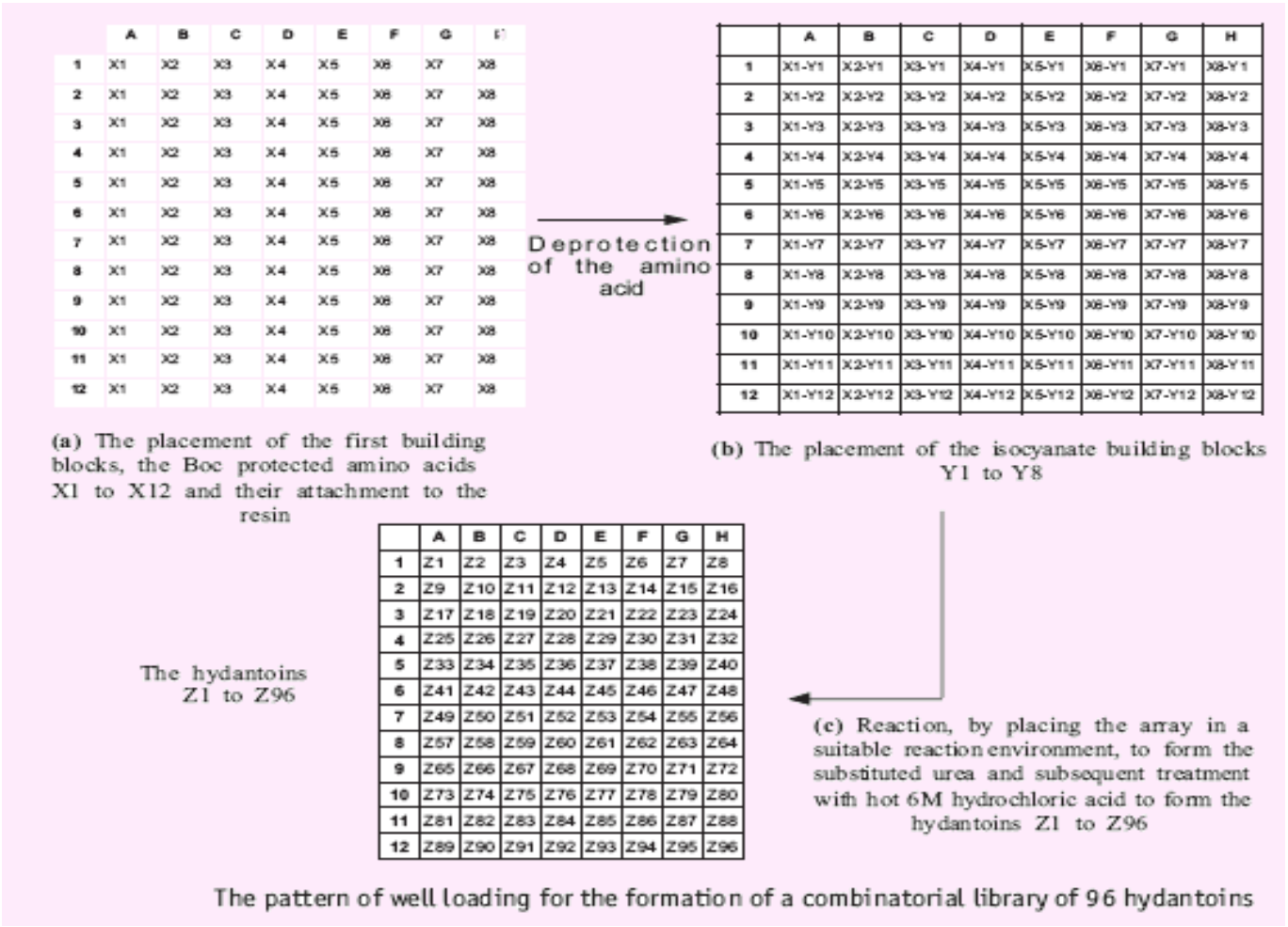
أمثلة على الحوامل المستعملة في الاصطناع التوافقي



(شكل) : تفاعل الحموض الأمينية مع ايزو سيانات للحصول على الهيدانتوئين

إن تقنية الاصطناع المشابه هي الأفضل ، وهذا ما يوضحه المثال التالي : تخيل الخطوات الأساسية التي يمكن أن تكون ضرورية لتحضير مكتبة من الهيدانتوئينات من خلال التفاعل بين الحموض الأمينية و الإيزوسيانات ، و ذلك باستعمال ٩٦ مصفوفة ، في كل مرحلة من هذا الاصطناع تتم التنقية من خلال الغسل بكواشف مناسبة .

ثمانية حموض أمينية محمية على ذرة الآزوت " X_1 , X_2 .... X_8 " تم وضعها في المصفوفة بحيث يشغل كل حمض أميني صفاً واحداً ، وهذا يعني أن الصف A يحوي فقط الحمض الأميني X_1 و الصف B يحوي فقط الحمض الأميني X_2 " ، يتم إضافة القطع إلى بعضها و يبدأ التفاعل ،



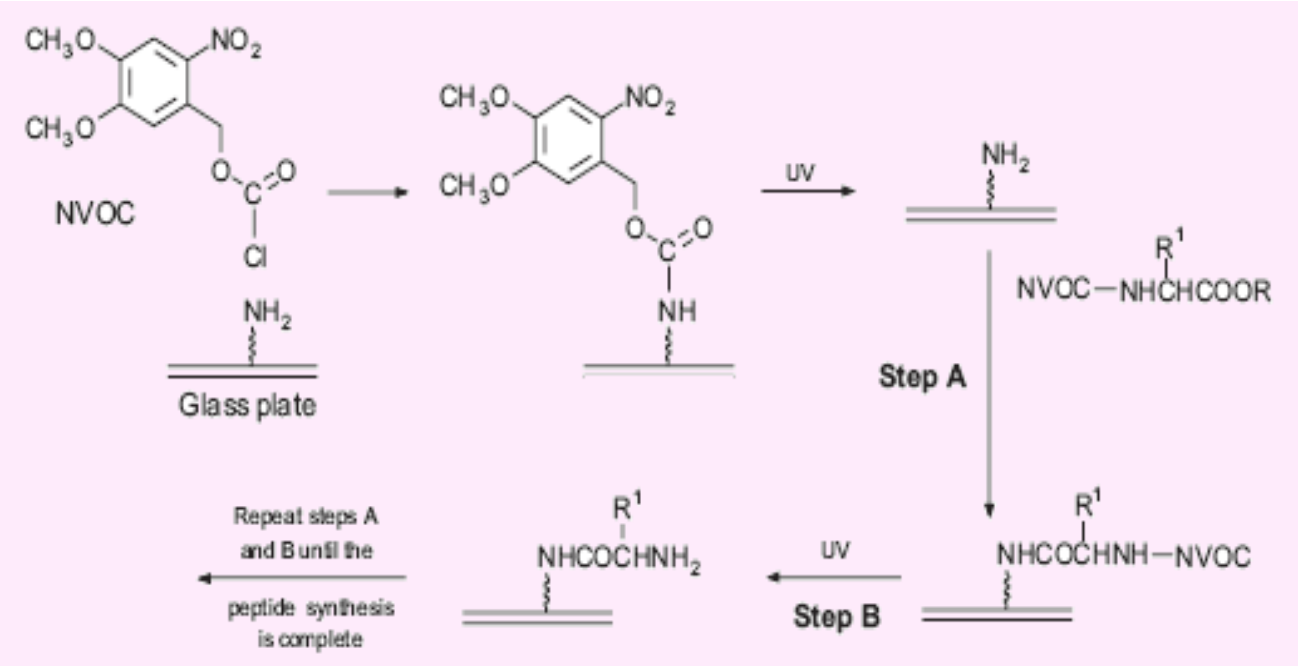
(شكل): نمط إضافة المواد المتفاعلة لـ ٩٦ هيدانتوئين

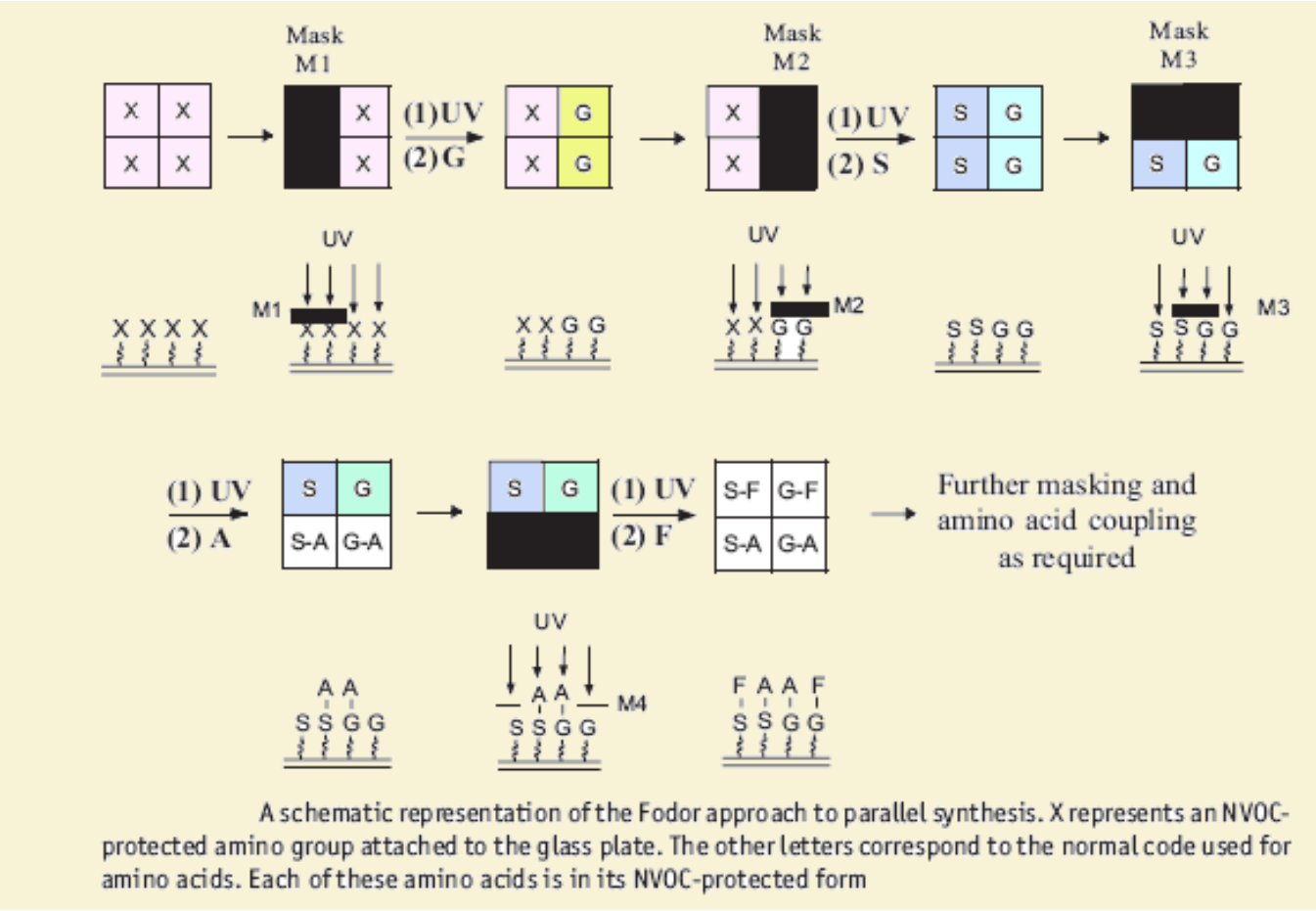
يتم إزالة حماية الحموض الأمينية بواسطة نزع الهيدروجين و ١٢ إيزوسيانات : " y_1 , y_2 .... y_8 " يتم إضافتها إلى القطع بحيث أن كل صف مرقّم يحتوي على نوع من الايزوسيانات ، وبمعنى آخر ، إن المزيج y_1 يضاف فقط إلى الصف الأول ، y_2 يضاف فقط إلى الصف الثاني ، " شكل ٥-٩-b" ، يتم تسخين القطع كلها لتحريض تشكيل الهيدانتوئين و تحريرها من الراتنج . على الرغم من أنه بالإمكان تحضير ٩٦ هيدانتوئيناً مختلفاً "Z_1- Z_{26} " "بواسطة هذه التقنية ، فإنه عملياً لن يتم إنجاز بعض التفاعلات و يتم الحصول على مكتبات أصغر حجماً .

إن الاصطناع التركيبي يتضمن عدة مراحل ، كل مرحلة يتم إنجازها بالطريقة العامة الموضحة في المثال السابق ، ولكن يتم فقط استعمال الصفوف المرقمة أو المسماة بأحرف ، و ليس كلاهما ، إلا إذا تطلب الأمر الحصول على مكتبة من الأمزجة ، و أخيراً يتم فصل المنتجات عن الراتنج و عزلها ، و يتم التحري عن بنية المركبات الناتجة بواسطة " MS,HPLC,GC,NMR"

طريقة فودور في الاصطناع المشابه:Fodor's method for parallel synthesis

فرضياً يمكن استخدام أي وسط في الاصطناع المشابه ، فودور " ١٩٩١ " حصل على مكتبات من عديدات الببتيد باستعمال وسط صلب من الزجاج " طبق زجاجي ". تمت معالجة هذا الطبق بحيث أصبح سطحه مغطىً بـ سلاسل الهيدروكربون متضمنة ثمالات الحموض الأمينية . هذه المجموعات الأمينية تمت حمايتها باستعمال : ٦-نترفيراتري اوكسي كاربونيل "NVOC " القابل للتعديل بواسطة U.V





(شكل): تمثيل بياني لاصطناع فورود ، X تمثل NOVC المحمية و الموصولة إلى الطبق الزجاجي ، باقي الرموز تمثل الحموض الأمينية المحمية .

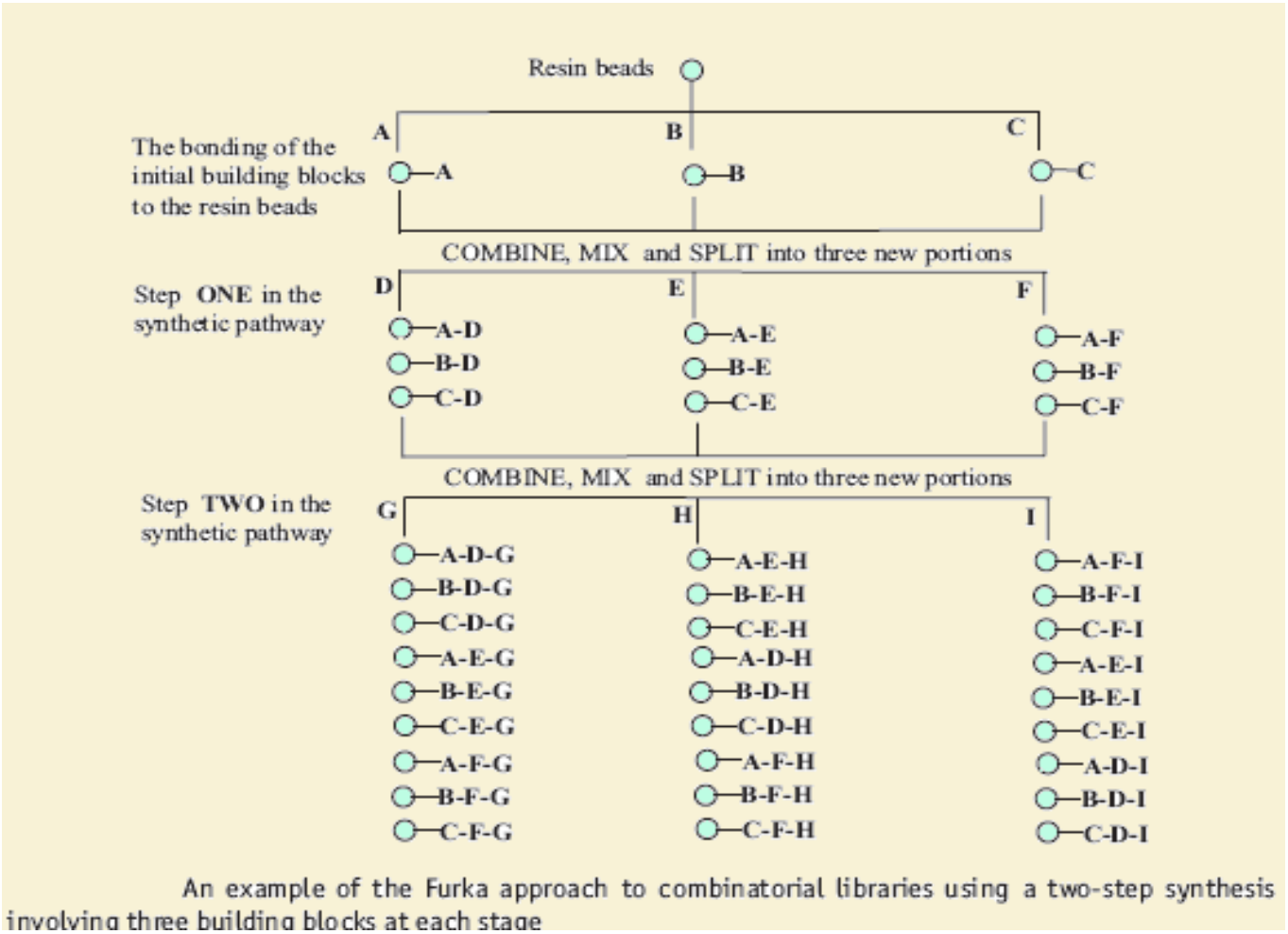
إن حاجب الضوء (M_1) يوضع في الطبق بحيث أن فقط منطقة محددة من الطبق يحدث لها التعرض للـ UV (شكل) وهذا ما ينتج عنه حذف المجموعات الحاجبة للحموض الأمينية . ثم يتم تعريض كامل الطبق للـ NVOC المحرض ، على كل حال ، سوف يرتبط فقط مع الحموض الأمينية التي تم تحريضها " خطوة A" تعاد العملية السابقة باستخدام حاجب ثانية (M_2) و NOVC آخر محرّض ، ثم تعاد مع (M_3)

....حتى يتم الحصول على المكتبة كاملة ، إن بنية الببتيد الناتج تعتمد على الحاجب المستخدم و على NOVC في كل مرحلة من الاصطناع .
هذه التقنية دقيقة جداً حيث تم إثبات أن كل مكون يشغل مساحة قدرها حوالي ٥٠ ميكرومتر × ٥٠ ميكرومتر .

٥-٢-٣ : مزيج فوركا و تقنية القص: Furka's mix and split technique

هذه التقنية تم ابتكارها من قبل فوركا و زملاؤه "١٩٨٨- ١٩٩١ " ، هذه التقنية تتطلب استعمال الراتنج و يمكن استخدامها لإنتاج مكتبات كبيرة " بالآلاف " أو صغيرة " بالمئات " . يمكن تحضير المكتبات الكبيرة لأن هذه التقنية تنتج نوع واحد من المزيج على كل قطعة راتنج ، لذلك فإن كل الجزئيات التي تم تحضيرها على قطعة واحدة هي متشابهة لكن تختف جميع المكونات التي تم تحضيرها على قطع أخرى . كل قطعة سوف ينتج عنها حوالي $١٠^{١٣}\times٦$ جزيء وهذا كافٍ لتحقيق إجراءات تقصّي كبيرة . إن هذه التقنية تملك المزايا التي تمكنها من تقليل عدد التفاعلات اللازمة لإنتاج مكتبات ضخمة و كمثال على ذلك ، إذا كان الاصطناع يتضمن ٣ خطوات ، فإنه سيتطلب ٣٠٠٠٠ وعاء منفصل للحصول على مكتبة من ١٠٠٠٠ مكون إذا تم إجراء التفاعلات باستعمال الكيمياء التقليدية .طريقة فوركا تقلل هذا العدد إلى نحو ٢٢ تفاعل .

إن طريقة فوركا تنجز مكونات المكتبات على قطع الراتين ، هذه القطع يتم تقسيمها إلى أجزاء متساوية و مطابقة لعدد لبنات البناء الأساسية .كل مكّون بدئي يتم وصله إلى مجموعته الخاصة من القطع باستعمال التفاعل الكيميائي المناسب " شكل ٥-١١" . ثم يتم مزج جميع القطع وفصلها بما يطابق عدد المكونات البدئية لتفاعل المرحلة الأولى من الاصطناع .
يتم إضافة لبنات بناء مختلفة لكل كمية و يتم إنجاز التفاعل بوضع قطع الراتنج والمواد المتفاعلة في أوعية مناسبة للتفاعل .



An example of the Furka approach to combinatorial libraries using a two-step synthesis involving three building blocks at each stage

(شكل): مثال على طريقة فوركا باستعمال تفاعل مرحلتين

بعد إنجاز التفاعل ، كل القطع يتم مزجها ثم فصلها لعدد من الكميات المتساوية و المطابقة لعدد لبنات البناء المستعملة في المرحلة الثانية من الاصطناع .ثم يتم إضافة لبنات البناء لكل كمية من الكميات حيث يحصل التفاعل و ينتج عنه نواتج هذه المرحلة من الاصطناع . ثم يتابع

يهذه الطريقة من المزج و الفصل حتى يتم الحصول على المكتبة المطلوبة . في حالة الببتيدات و البوليميرات المشابهة حيث تكون لبنات البناء متماثلة في كل مرحلة فإن العدد الأعظمي الممكن الحصول عليه من الأمزجة المصنّعة من لبنات بناء مختلفة هو : عدد الأمزجة = b^x

: b : عدد لبنات البناء X : عدد مراحل الاصطناع

بعكس الاصطناع المشابه فإن تاريخ القطع لا يمكن تقفي أثره من شبكة مرجعية ، ولكن يمكن ذلك باستعمال إمّا طريقة ترميز مناسبة " " أو بإزالة الالتفاف "

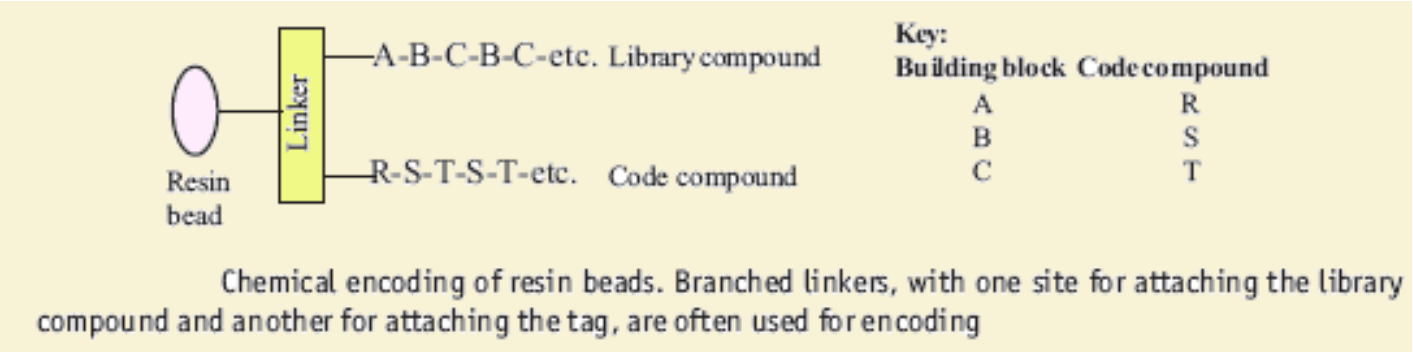
إن طريقة الترميز تستعمل رمز لتحديد ما يحصل في كل مرحلة من الاصطناع . وهذه تتراوح من وضع مركب و اسم قابل للتعريف في كل مرحلة من الاصطناع إلة استعمال رقائق سليكون يتم مراقبتها باستعمال الحاسب الآلي "الكمبيوتر " ، هذه الرقائق تستعمل كوسط صلب . و عندما يتم إنتاج كمية كافية يتم تحديد بنيته باستعمال : GC-HPLC-MS-NMR

٥-٣ طريقة الترميز: Encoding methods

تم تطوير العديد من أنواع هذه الطريقة :

٥-٣-١ : العلامات الكيميائية المتسلسلة: Sequential chemical tagging

العلامات الكيميائية المتسلسلة تستعمل معينة (علامات) كرمز لكل خطوة في الاصطناع وهذه المركبات يتم وصلها بشكل يشابه البوليمير إلى نفس القطعة في كل مرحلة من الاصطناع ، عادة باستعمال رابط متفرع ، أحد الفروع تستعمل للربط مع القطعة و بقية الفروع تستعمل للترميز و في نهاية الاصطناع يتم إزالتها .



Chemical encoding of resin beads. Branched linkers, with one site for attaching the library compound and another for attaching the tag, are often used for encoding

(شكل)- الترميز الكيميائي لقطع الراتنج

يتم إنتاجها بكمية تكفي لاستعمالها في الترميز لإعطاء تاريخ الاصطناع و بالتالي البنية الممكنة للمكتبات و المركبات المستعملة في الترميز يجب أن تحقق عدة شروط :

١- تركيز المركب يجب أن يكون كافياً من أجل الاصطناع

٢- تفاعل الترميز يجب أن يحتل مكاناً تحت الشروط المتوافقة مع تلك المستعملة في الاصطناع

٣- يمكن إزالته بعد الاصطناع

٤- يجب أن يكون التفاعل سريع باستعمال طرائق مؤتمتة

العديد من مكتبات الببتيدات تم ترميزها باستعمال طاق مفرد من DNA أوليغونكلوتيد، كل التفاعل التسلسلي للبوليميراز " PCR" البادئ يتم وصله إلى الموقع الواسم بحيث أنه في نهاية الاصطناع فإن التركيز الكامل للأوليغونيكيوتيدات يمكن زيادته باستعمال البوليميراز .

إن تضاعفت هذه الواسمات يجعل من الأسهل معرفة تسلسل الأسس و هذا بدوره يقود إلى إزالة رموز أكثر دقة .

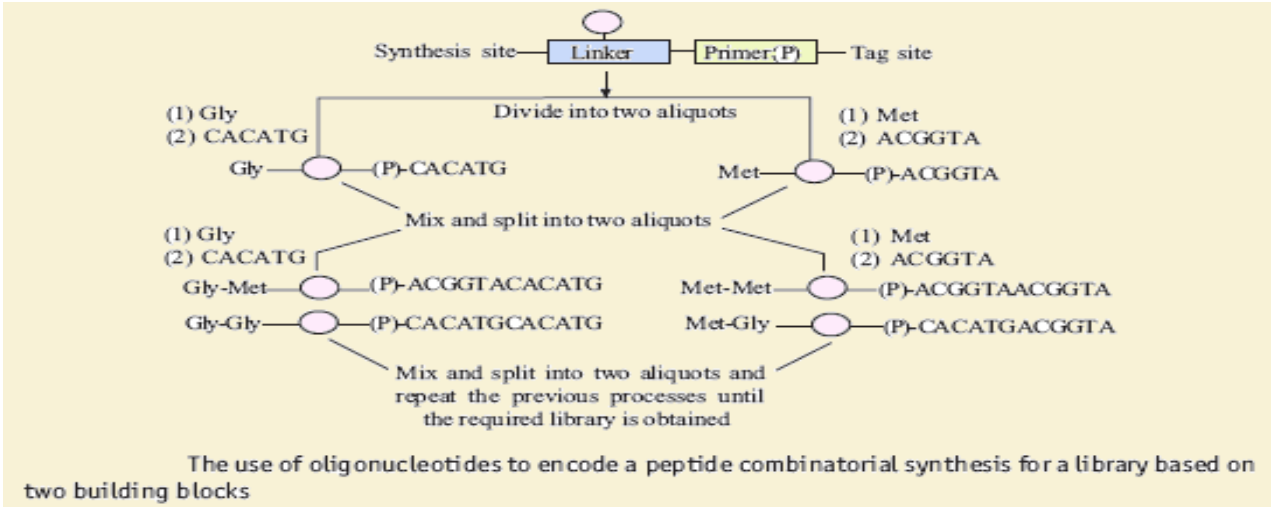
The use of oligonucleotides to encode amino acids in peptide synthesis

Amino acid	Structure	Oligonucleotide code
Glycine (Gly)	NH_2 CH_2COOH	CACATG
Methionine (Met)	NH_2 $CH_3SCH_2CH_2CHCOOH$	ACGGTA

(جدول): استعمال الأوليغونيكليوتيدات في الترميز

في كل مرحلة من اصطناع الببتيدات يتم إجراء تفاعل آخر في نفس الوقت على نفس القطعة لوصل الواسم (شكل) . وبكلمة أخرى ، فإن اصطناعين آخرين بديلين يتم القيام بهما بنفس الوقت ، عند استكمال اصطناع الببتيد يتم عزل الأوليغونيكليوتيد عن القطع و تقدير تسلسله الأساسي و بالتالي معرفة تسلسل ثمالات الحموض الأمينية في الببتيد .

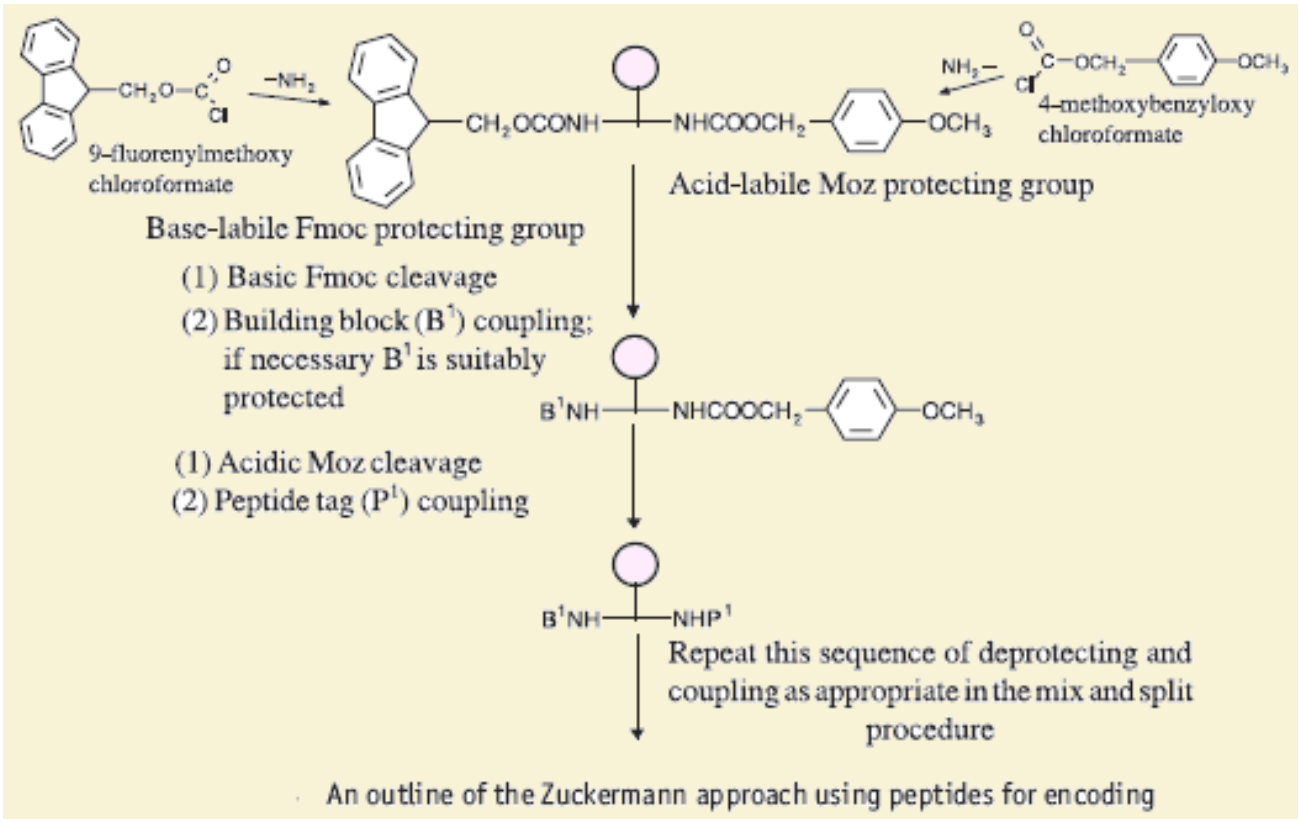
الببتيدات و الحموض الأمينية أيضاً جرى استعمالها للترميز و ذلك لأنه يمكن ربطها تسلسلياً ، إن الاصطناعات يتم إجراؤها عادة باستعمال رابط متفرع بحيث أن اصطناع الجزيء المرمّز يمكن تحقيقه بشكل مشابه لاصطناع المكتبات . كمثال على ذلك : إن طريقة " زكرمان" تستعمل رابط ثنائي الأمين محمي من طرف واحد بواسطة مجموعة "FMOC" وعند النهاية الأخرى محمي بـ مجموعة " MOZ"



The use of oligonucleotides to encode a peptide combinatorial synthesis for a library based on two building blocks

(شكل): استعمال الأوليفونيكليومتيد للترميز في مكتبة ترتكز على لبنتي بناء

إن FOMC يتم إزالتها بوسط قلوي و مجموعة MOZ يتم إزالتها بوسط حمضي ، و يتم تكرار العملية مع كل لبنة بناء لكل مجموعة من القطع كما في المزج و الفصل ، في نهاية الاصطناع فإن كل قطعة تنفصل عن زملائها و يتم تحرير الببتيد الواسم عن القطعة

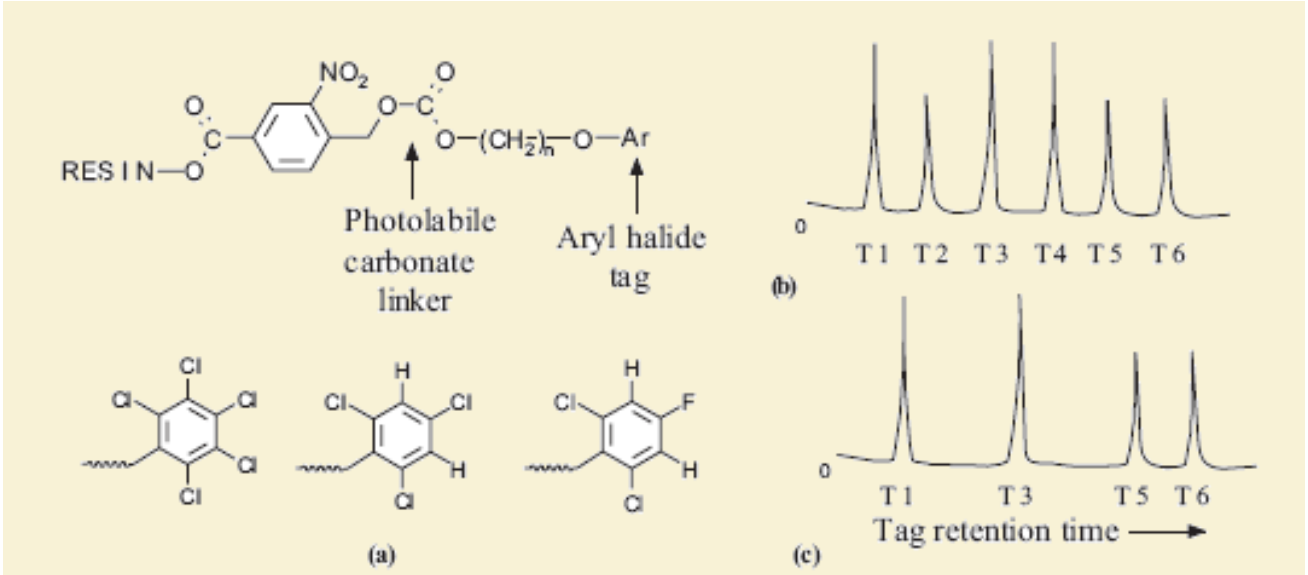


(شكل): خلاصة عن طريقة زكرمان لاستعمال الببتيدات في الترميز

٢-٣-٥ : طريقة ستيل ثنائية الترميز : Still's binary code tag system

وهي طريقة فريدة من نوعها تتمثل بإعطاء كل لبنة بناء واسم كيميائي خاص مكوّن من رمز ثنائي لكل مرحة من الاصطناع ، وذلك باستعمال هاليدات عطرية خاملة : " شكلA " ، واحد أو أكثر من هذه الواسمات يتم وصله مباشرة إلى الراتنج باستعمال رابط عطوب بالضوء في النقاط المناسبة من الاصطناع . وبذلك تشير إلى طبيعة لبنات البناء و المرحلة التي أدخلت فيها إلى الوسط الصلب " جدول ٥-٣ " ، الهاليدات العطرية الواسمة تستعمل لأنها يمكن أن تكتشف حتى ولو بكميات صغيرة جداً بواسطة GC. و يتم اختيارها على أساس زمن احتباسها . شكل " b " في نهاية الاصطناع كل الواسمات يتم فصلها عن الرابط و تحريها بـ GC ، إن الكروماتوغرام الناتج يظهر كشريط يظهر حقيقة القطع الناتجة ، فرضياً و كمثال ، فإنه لتشكيل ثلاثي ببتيد باستعمال ستة هاليدات عطرية واسمة فإنها تظهر كما في المخطط التالي " جدول "

+ شكل " ، إن وجود T_1 يظهر أنه في المرحلة الأولى من الاصطناع فإن ثمالة الحمض الأميني الأول هي الغليسين،



(a) Molecular tags used by Still; ~~~ indicates the point at which the tag is attached to the linker. (b) A hypothetical representation of the GC plots obtained for some aryl halide tags. (c) The tag chromatogram for a hypothetical tagging scheme

A hypothetical tagging scheme for the preparation of tripeptides using binary combinations of six tags

	Tag		
Stage	Glycine (Gly)	Alanine (Ala)	Serine (Ser)
1	T1	T2	T1 + T2
2	T3	T4	T3 + T4
3	T5	T6	T5 + T6

(جدول) جدول واسات لتحضير ثلاثيات الببتيد

هذه الثمالة سوف يتم وصلها باستعمال النهاية C من الببتيد إذا استعمل مجموعة الأمين أو بواسطة النهاية N إذا تم استعمال المجموعة الحمضية ، إن وجود T_3 الثمالة الثانية هي أيضا بواسطة غليسين ، لكن وجود T_5 و T_6 يشير إلى حمض أميني ثالث هو السيرين .

٣-٣-٥ : الواسم الالكتروني Computerised tagging:

إن العالم " نيكولاو" قد طوّر طريقة لتسجيل تاريخ الاصطناع و مراحله باستعمال رقائق السيليكون . إن رقائق السيليكون يمكن ترميزها لتتلقي و تخزّن إشارات راديوية بشكل كودات ثنائية , هذه الكودات يمكن استخدامها لترميز لبنات البناء في الاصطناع . إن شريحة السلكون و القطع يتم وضعها معاً في وعاء يعرف بـ " العلبة " والذي يحوي مساماً للكواشف المستعملة في الاصطناع . كل علبة يتم إغلاقها و معاملتها كقطعة واحدة في المزج و الفصل ، و يتم تقسيم العلب إلى العدد المطلوب المطابق لعدد لبنات البناء المستعملة في الخطوة التالية من الاصطناع .

كل دفعة من العلب يتم تفاعلها مع لبنات البناء و الشريحة يتم تحريضها باستعمال إشارة راديو مناسبة لأحجار البناء . المزج و الفصل يتم القيام بهما في كل خطوة و كذلك التحريض بالاشعاع الراديوي . في نهاية الاصطناع فإن مكتبة المركبات التي يتم تحضيرها يتم عزلها عن الشريحة التي يتم فك رموزها لتحديد مراحل و تاريخ اصطناع هذا المركب الموجود على الشريحة ، إن هذه الطريقة لها ميزة إنتاج كميات

كبيرة من المركبات المطلوبة ، بشكل يفوق الطريقة العادية من المزج و الفصل و ذلك لأن نفس المركب يتم إنتاجه على جميع القطع في نفس العلبة .

٥-٤: الاصطناع التوافقي في محلول :Combinatorial synthesis in solution

إن الاصطناع في وسط صلب يملك عدداً من المساوئ منها :

١- إن كل المركبات تملك مجموعة وظيفية مشتركة و ذلك لربطها مع الرابط و القطع

٢- يتم إنجاز الاصطناعات باستعمال رابط متفرع

٣- تتطلب تفاعلات معدلة خاصة مع أوساط كبيرة إذا تم استعمال الاصطناع متعدد المراحل

٤- يتطلب خطوات إضافية للتفاعل لربط و فصل لبنات البناء

٥- المنتج النهائي يحوي أجزاء " منتجات وسطية " ناتجة عن تفاعلات لم تنجز كاملة في مراحل مختلفة و بالتالي تتطلب خطوات تنقية إضافية

العديد من هذه المساوئ تم تجاوزها أو تخفيف أثرها عند إجراء الاصطناعات في أوساط سائلة كمثال على ذلك : إن إجراء التفاعلات في وسط سائل لا يتطلب وجود مجموعات وظيفية كما يحدث في الأوساط الصلبة ، كلاهما : الرصافة و الاصطناع الخطي يمكن القيام بهما . التفاعلات العضوية التقليدية غير المعدّلة يمكن استعمالها و لكن الاصطناع متعدد الخطوات سيتطلب تفاعلات خاصة . على كل حال ، التفاعلات في وسط سائل لا تتطلب خطوات اصطناع إضافية لربط أحجار البناء و إزالتها كما يحدث في الوسط الصلب . و إنه من غير المحتمل أن يحتوي الناتج على مكونات وسطية ، و لكن مع ذلك فإن تفاعلات التنقية ما تزال مطلوبة في كل مرحلة من الاصطناع .

إن مساوئ الطور السائل في الكيمياء التوافقية معطاة في الجدول السابق

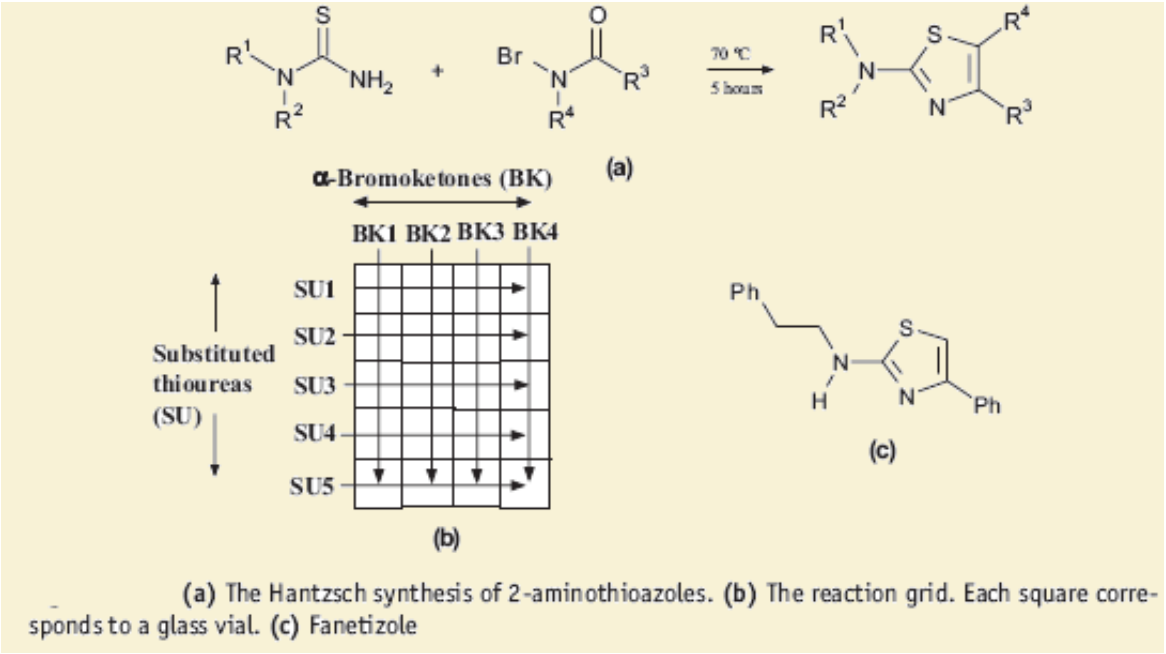
إن تنقية الطور السائل يمكن استعمالها لانتاج مكتبات تتضمن مركبات مفردة أو أمزجة وإن إنتاجها يتم عادة باستعمال الاصطناع المشابه ".

إن المشكلة الرئيسية في اصطناعها هو صعوبة حذف الشوائب غير المرغوبة في كل مرحلة من الاصطناع . و بالتالي : هناك العديد من الاستراتيجيات المستعملة لتحضير مكتبات باستعمال الأوساط السائلة التي يتم القيام بتنقيتها .,إن هذه المشكلة و مشكلات عملية أخرى تم الحد منها في الأوساط السائلة .

٥-٤-١ : الاصطناع الموازي في الوسط السائل :Parallel synthesis in solution

في الاصطناع التوافقي في الوسط السائل يتم استعمال الاصطناع الموازي لتحضير مكتبات من مركبات مفردة.

يتم إجراء التفاعلات عادة باستعمال أمواج المكرويف و أطباق تحوي ٩٦ حفرة . وهذه العملية تكون عادة سهلة نسبياً و مؤلفة من خطوة أو خطوتين . كمثال على ذلك ، في عام ١٩٩٦ ، أنجز العالم " بايلي " مكتبة مؤلفة من ٢٠ ٢- أمينو تيازول بواسطة وسائل اصطناع " هانتزش". لقد استعمل شبكة ٤×٥ من الزجاج ، خمسة من التيزيوريا البديلة المختلفة ، واحدة لكل صف تمت معالجتها مع أربعة من ألفا – بروموكيتون مختلفة و كلّ واحدة منها تم إضافتها إلى صف مختلف . بعد التفاعل يتم عزل النواتج باستعمال MS و NMR . واحد من الأمزجة الناتجة بواسطة هذه الطريقة هو الفانيتيزول" مضاد الالتهاب

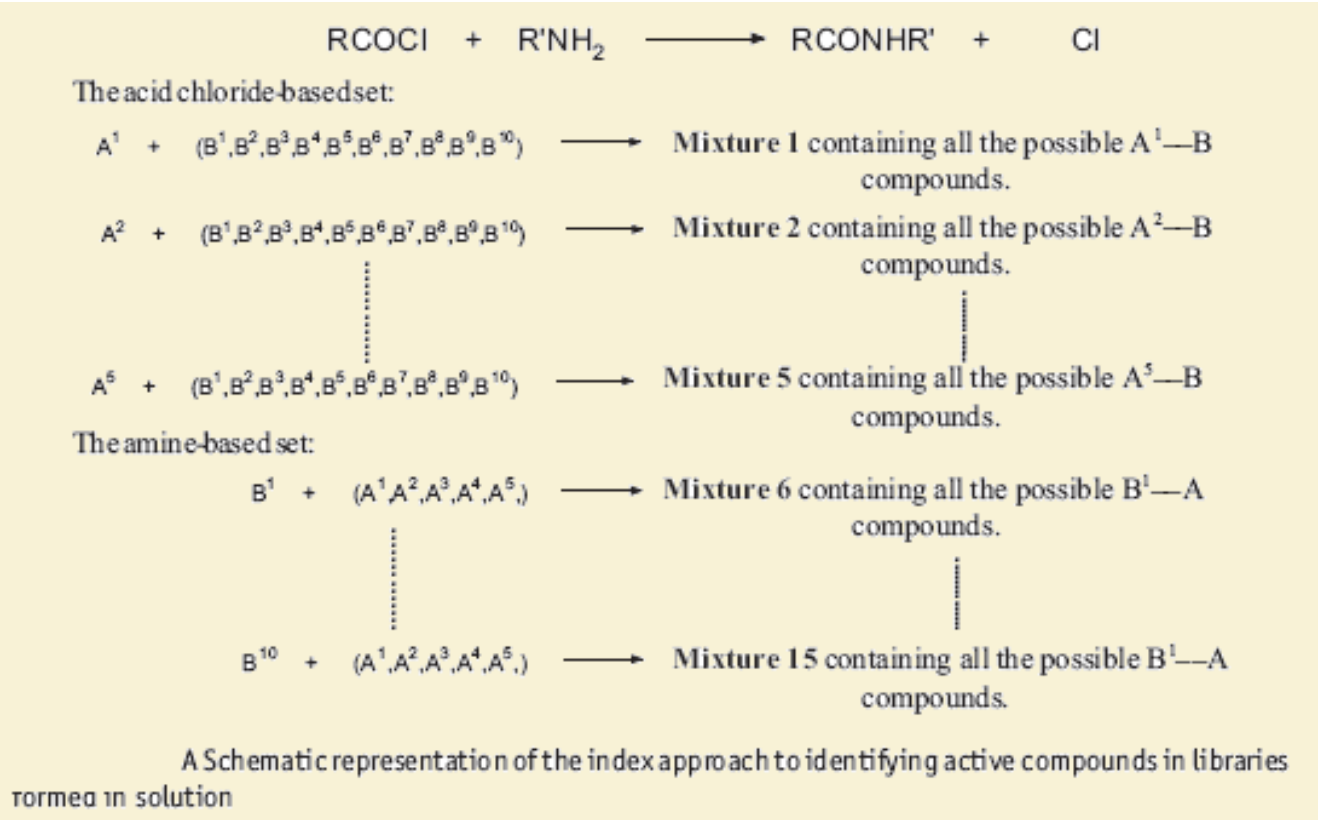


(a) The Hantzsch synthesis of 2-aminothioazoles. (b) The reaction grid. Each square corresponds to a glass vial. (c) Fanetizole

(شكل): a : اصطناع هانتزش b : تفاعل الشبكة C: الفانيتيزول

٢-٤-٥ : تحضير مكتبات من الأمزجة: The formation of libraries of mixtures

مكتبات الأمزجة يتم تحضيرها من خلال تفاعل كل مكون من مجموعة متشابهة من الأمزجة مع مزيج مشابه من كل المكونات لمجموعة أخرى من الأمزجة . نفترض كمثال مكتبة توافقية من الأميدات تم تشكيلها من خلال تفاعل مجموعة من خمس حموض كلورية ($A_5 - A_1$) مع عشرة أمينات "$B_{10} - B_1$" . كل من هذه الحموض الكلورية الخمسة يتم تفاعله بشكل منفصل مع مزيج متساوي الجزيئات من جميع الأمينات العشرة و كل من هذه الأمينات يتفاعل مع مزيج متساوي من جميع الحموض الكلورية . شكل () . هذا ما ينتج عنه اثنتين من تحت – المكتبات ، واحدة منها مؤلفة من مجموعة من خمس أمزجة مرتكزة على هاليدات حمضية منفصلة و الأخرى تتألف من عشرة أمزجة مرتكزة على أمينات مفردة . هذا يعني بأن كل مركب في المكتبة الرئيسية يتم تحضيره مرتين اثنتين ، إحداهما من مجموعة الحمض الكلوري و الأخرى من مجموعة الأمين . لذلك ، فإن تقدير المزيج الأكثر نشاطاً من مجموعة الهاليد الكلوري سوف يحدد جزء الأسيل من الأميد الأكثر نشاطاً , وبشكل مشابه بالنسبة لمجموعة الأمين فهي ستحدد ثمالة الأميد . المكتبات التي يتم تحضيرها وفق هذه الطريقة هي غالباً تسمى : المكتبات المفهرسة ، والتي يتم تقسيمها إلى نوعين . وهذه الطريقة تعطي نجاحاً أكبر إذا استعملت لتحضير مكتبات صغيرة . هذه الطريقة من تحديد بنية المكونات الفعالة للمكتبات التوافقية تفترض أن المكونات غير الفعالة في المزيج لن تتداخل مع المكونات الفعالة في المعايرة الحيوية المستعملة لتحديد الفاعلية . حيث أن المكونات الفعالة هي التي تعطي نتيجة إيجابية لدى المعايرة . ، على كل حال : ليس من الممكن تحديد البنية إذا أعطى واحد من المكونات نتيجة سلبية . علاوة على ذلك ،تظهر تعقيدات أكبر إذا كان أكثر من واحد من المكونات فعالاً . في هذه الحالة فإن جميع البنى الفعالة يجب أن يتم اختبارها بشكل منفصل ، على كل حال : وبشكل عام : تم إيجاد أن نشاط مزيج هو أعلى من نشاط المكونات فيما إذا تم عزلها عن المزيج .



A Schematic representation of the index approach to identifying active compounds in libraries formed in solution

(شكل): شكل تمثيلي لتعريف المركبات في وسط سائل

٥-٤-٣ : مكتبات متشكلة باستعمال بولي ايتيلين غليكول أحادي الميتيل :

(Libraries formed using monomethyl polyethylene glycol (OMe-PEG

البولي ايتلين غليكول هي بوليميرات تحتوي مجموعة الهيدروكسي عند كل نهاية من السلسلة شكل) هذه البوليميرات تنحل في الماء و المحلات العضوية . إن درجة انحلاليته تعتمد على طول سلسلة البوليمير . الاصطناع التوافقي في الوسط السائل يتم باستعمال بولي ايتيلين غليكول أحادي المتيل . " OME – PEG – OH" والذي يميل للترسب في دي إيتيل ايتر .

إن الاصطناع يبدأ بتفاعل المجموعة الحمضية لـ لبنة بناء مع مجموعة هيدروكسي لـ "OME-PEG" والناتج يتم ترسيبه بإضافة دي ايتيل إيتير ، وزياد الكاشف و الشوائب الأخرى يتم غسلها " . والمنتج الصلب يجري إعادة حله في المحل ، والمرحلة الثانية من الاصطناع يتم إجراؤها باستعمال تفاعل مشابه و الغسل أيضاً . في نهاية الاصطناع ، فإن المنتج يتم عزله عن الـ OME-PEG ، و تنقيته و معايرته . في بعض الحالات ، يتم معايرة المنتج قبل فصله عن الـ OME-PEG . وهذا يمكن أن يتم إما بواسطة الاصطناع المشابه و نظرية المزج ، أو يمكن إجراءه عندما يكون المنتج في المحلول .

٥-٤-٤ : المكتبات الناتجة باستعمال الديندريمير كوسط سائل

Libraries produced using dendrimers as soluble supports

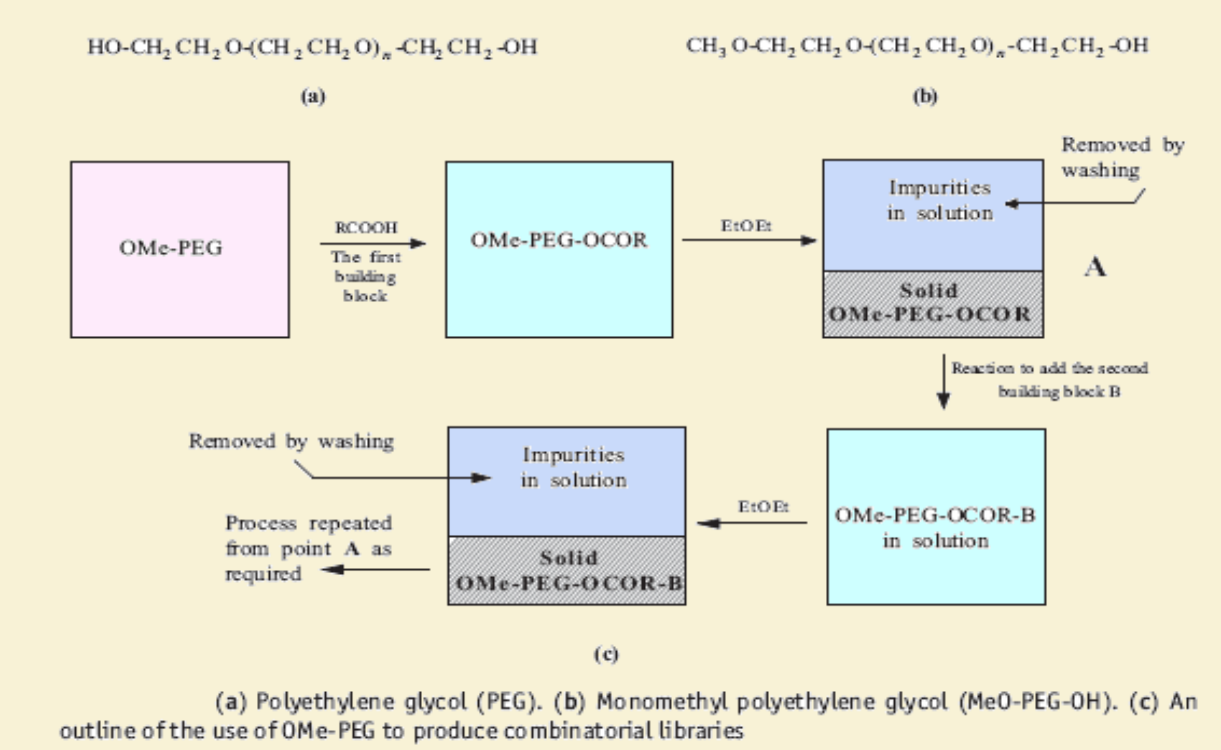
الديندريمير هو فرع من الأوليغومير " بوليميرات صغيرة " والتي تم استعمالها كوسط سائل .

إن الاصطناع يدور حول مجموعة وظيفية بدئية تمت موضعتها في نهاية كل فرع . الاصطناع المعياري و تفاعلاته و إجراءات التنقية تعتمد على الحجم . كما في الترشيح ، المنتج النهائي يتم عزله عن الديندريمرو تنقيته . يتم تحديد بنيته عن طريق وسائل التحليل الآلي . من المحاسن الهامة لهذه التنقية أنها عادة تعطي مردود عالي .

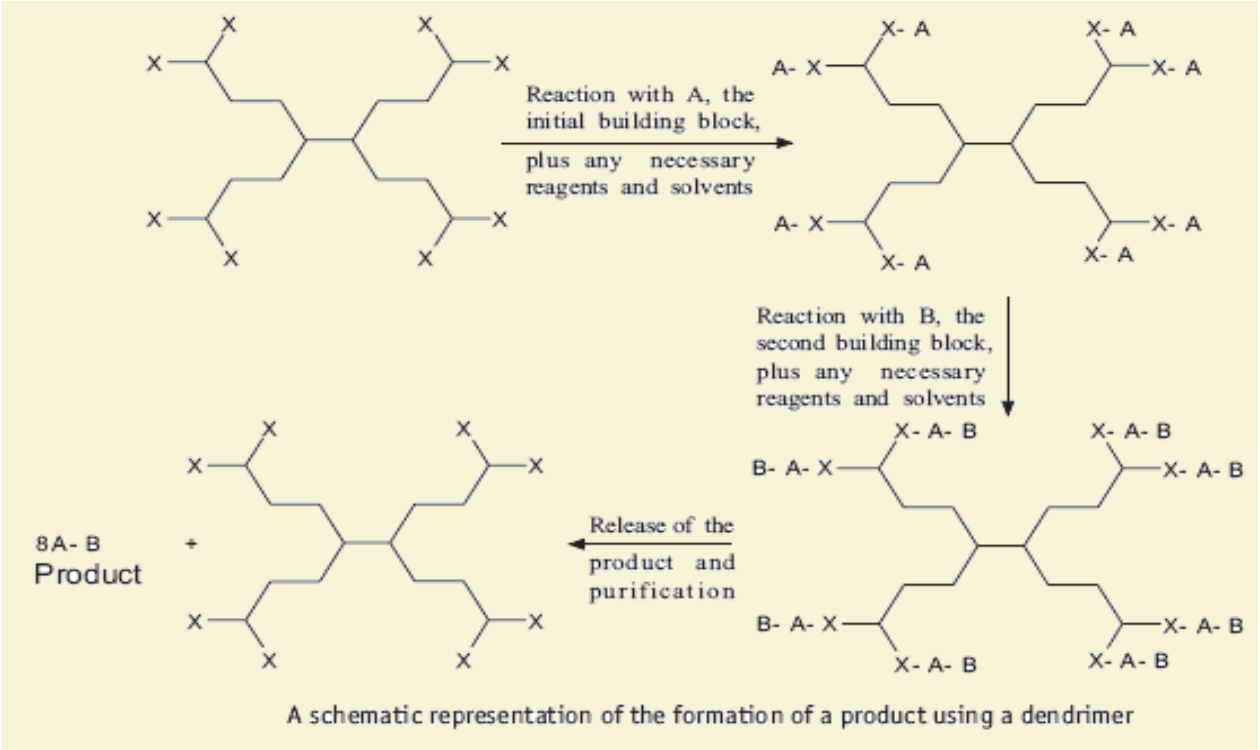
٥-٤-٥ : المكتبات المنتجة باستعمال كواشف الفلوروكربون

Libraries formed using fluorocarbon reagents

إن المركبات العضوية متعددة الفلور لا تنحل في الماء ولا في المحلات العضوية و لكنها تنحل في بيرفلورو الألكانات . المركبات متعددة الفلور تستعمل في انتاج مكتبات توافقية لها بنيات من سلاسل طويلة من CF_2 المتصلة بواسطةسلاسل قصيرة من الهيدروكربون مع سيليكون أو ذرة صغيرة . شكل. إن المكتبة يتم تحضيرها بواسطة تفاعل أحجار البناء مع كواشف فلورية . إن ناتج هذا التفاعل يتم فصله عن المزيج باستخلاصه بمحل من بيرفلور و ألكان والذي هو بدوره غير غسول بالماء أو المحلات العضوية المستعملة في التفاعل . هذه العملية من التنقية بواسطة الاستخلاص يتم تحضيرها في كل مرحلة من الاصطناع . على أي حال ، في نهاية الاصطناع فإن المنتج يتم فصله عن فلور الكربون لتنقيته بواسطة استخلاصه بمحل عضوي مناسب . في عام ١٩٩٧ أنتج العالم " ستودر" مكتبة صغيرة من الإيزوإكسازول باستعمال هذه التقنية .



(a) Polyethylene glycol (PEG). (b) Monomethyl polyethylene glycol (MeO-PEG-OH). (c) An outline of the use of OMe-PEG to produce combinatorial libraries



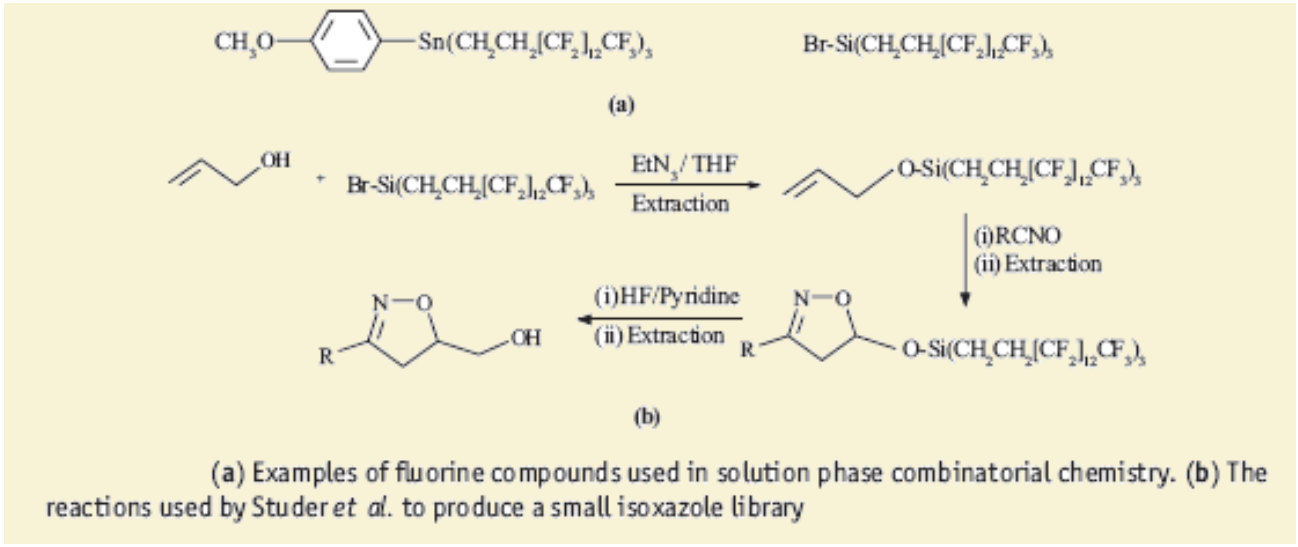
A schematic representation of the formation of a product using a dendrimer

٥-٤-٦ : المكتبات المحضرة باستعمال عوامل رابطة للراتين منظفة " مكنسة " :

Libraries produced using resin-bound scavenging agents

هذا الفرع يعتمد على حذف الكواشف الزائدة و المنتجات الثانوية بواسطة استعمال عوامل " مكنسة " أو ممخلبة

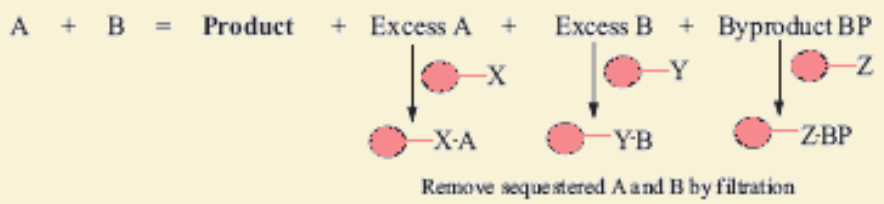
هذه المركبات الصلبة أيضاً تشير إلى الممخلبات التي تمت إعادة تنشيطها و العوامل التي تم تدعيمها بالبوليميرات . إنها تتألف من قطع الراتين والتي هي دوماً متصلة إلى ثمالة مناسبة بواسطة مجموعة عضوية وظيفية والتي سوف تتفاعل مع المادة . أو مع منتج ثانوي . هذا التفاعل ينتج عنه تشكيل معقد صلب . يتضمن زيادة الكاشف و المنتج الثانوي والتي يمكن إزالتها من التفاعل بواسطة الترشيح عبر راتين مناسب



(a) Examples of fluorine compounds used in solution phase combinatorial chemistry. (b) The reactions used by Studer *et al.* to produce a small isoxazole library

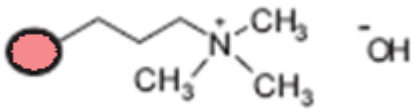
Examples of resin-bound reagent scavengers

Scavenger	Used to Remove	Example Reaction
NH_2	RCOCl, RSO_2Cl, RNCO, RNCS, RCHO and RCH=NR	NH_2 + RCOCl → NHCOR
$(SO_3)_2^- Ca^{2+}$	Tetrabutyl ammonium fluoride (TBAF)	$(SO_3)_2^- Ca^{2+}$ —TBAF→ $(SO_3)_2NBu_4 + CaF_2$
NCO	Amines and hydrazines	NCO —RNH_2→ NHCONHR
O, Br	Thioureas	O, Br —NH_2CSNHR→ N, NHR, S



A schematic representation of the use of resin-bound scavengers to remove excess reagents from a reaction mixture. *Note*: only relevant scavangers are used in a specific reaction

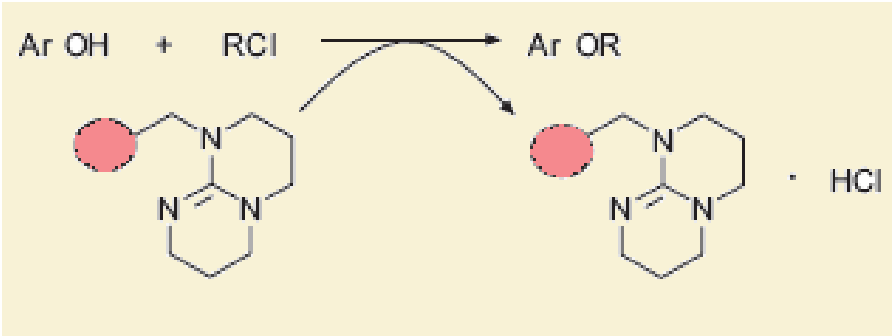
العوامل المنظفة " المكنسة " يتم استعمالها بعد تفاعل لإزالة الكواشف الزائدة . المنتجات الثانوية لبعض تفاعلات هذه العوامل المنظفة مثل " راتين سلفونات الكالسيوم " تستعمل لإزالة الزيادة من تترابوتيل أمونيوم فلوريد (TBAF) من عدد من التفاعلات . وهي أيضاً صلبة و تتم إزالتها بواسطة الترشيح . إن هذه المنظفات وقد تستعمل أيضاً كمزائج عندما يتطلب الأمر إزالة عدة مواد معاً . وذلك لأن المجموعات الوظيفية لهذه المواد المنظفة تكون معزولة تماماً من الراتين ، وإن تفاعلها مع الراتين أمر غير محبب . إن المنظفات الرابطة للراتين المستعملة لإزالة المنتجات الثانوية تعمل بنفس الآلية التي تعمل بها لإزالة الكواشف الزائدة ، عدا أنها تستعمل خلال التفاعل كمثال : الحموض الكاربوكسيلية تتم إزالتها بواسطة استعمال الأمرليت ٦٨- الأنيوني و ٤- نتروفينيل تم إزالته بواسطة استعمال التبادل الشاردي مع راتين هيدروكسيد الأمونيوم الرباعي .



٥-٤-٧ : المكتبات المحضرة باستعمال كواشف رابطة للراتين :

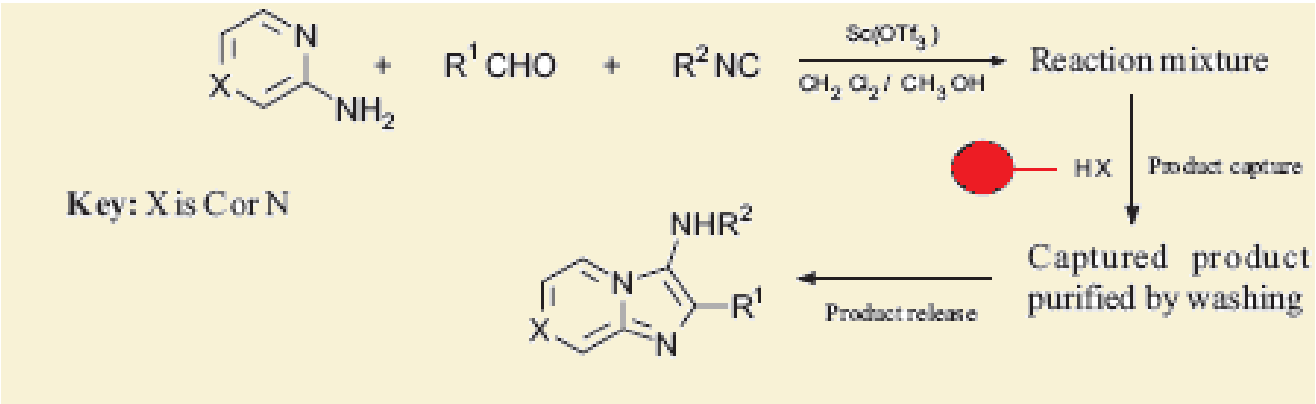
Libraries produced using resin-bound reagents

الكواشف الرابطة للراتين تستعمل لإزالة المنتجات الثانوية ، إنها تقوم بمخلبة المنتجات الثانوية و ربطها ، وهي لا تدخل في التفاعل الأساسي . هذه المنتجات الممخلبة للكواشف الزائدة يتم إزالتها في نهاية الاصطناع بواسطة الترشيح . كمثال على ذلك : أساس رابط للبوليمير تم استعماله لتحضير إيتيرات عطرية:



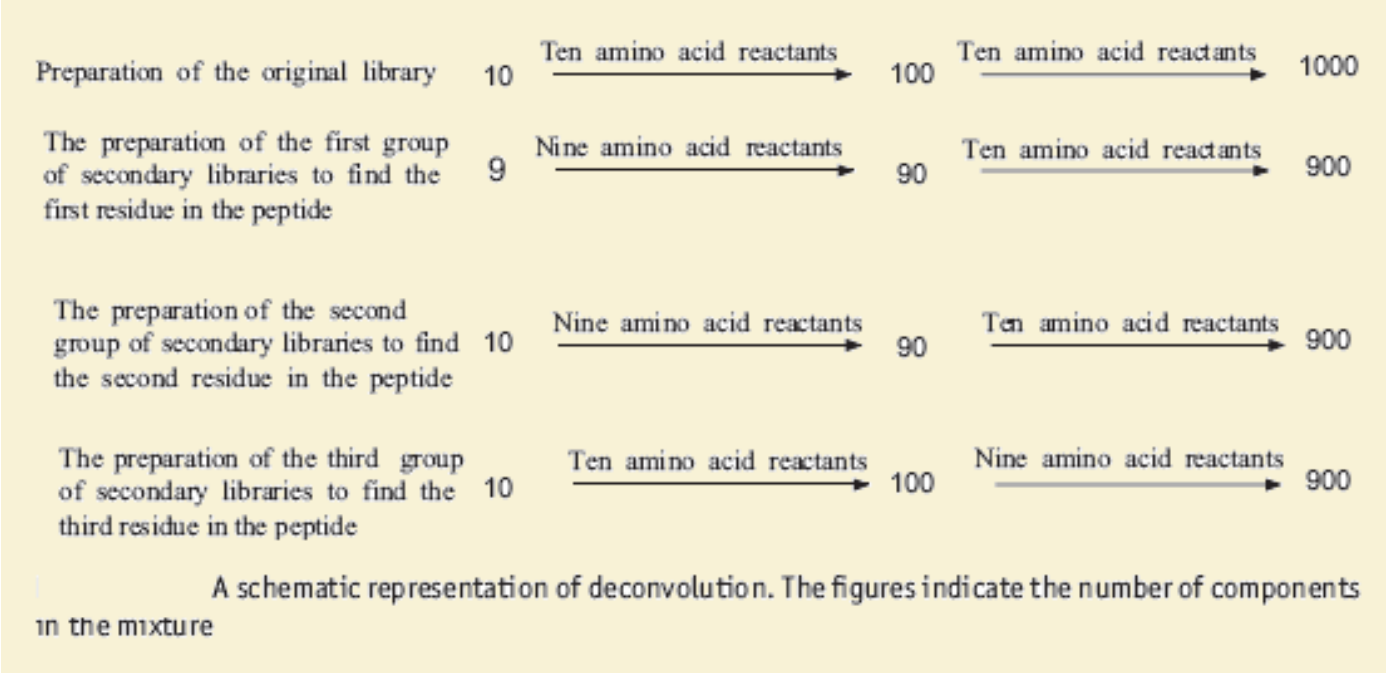
٥-٤-٨ : التقاط الراتين من النواتج Resin capture of products:

في هذه التقنية فإن الراتين يملك مجموعة وظيفية يمكنها مخلبة المنتج . في نهاية التفاعل فإن النتج يتم التقاطه على راتين و المنتجات الثانوية يتم غسلها بواسطة محلات مناسبة . إن المنتج يتم تحريره من الراتين حله في محل مناسب و ثم إزالة الراتين بالترشيح . كمثال على ذلك : بلاكبرن : أنتج هذا العالم مكتبة من ٣- أمينوإيميدازو [1-2-A] بيريدينات و بيرازينات باستعمال الاصطناع المشابه و هذه التقنية . لقد استعمل راتين خاص لالتقاط المنتجات .



٥-٥ إعادة التبسيط Deconvolution:

إن نجاح الحصول على المكتبة يعتمد ليس فقط على احتوائها على المكونات الصحيحة ولكن أيضاً على فعالية إجراءات التحري لمعايرة مكونات تلك المكتبة . ومن المشاكل الكبيرة المتعلقة بالمكتبات الخاصة بالأمزجة هي الكمية الكبيرة من العمل المطلوب لتحري هذه الكمتبات إن فك التعقيدات هو منهج يرتكز على عمليات : الإزالة ، تقليل عدد اختبارات التحري المطلوبة لتحديد العنصر الأكثر فعالية من عناصر المكتبة من بين مزيج المكونات . إنها ترتكز على إنتاج معايرة عضوية على مزيج جميع عناصر المكتبة الأخرى . وإذا كانت فعالية المكتبة الأخرى مساوية لفاعلية المكتبة الأولى فإن فعالية ذلك العنصر المفقودة تكون معدومة . وإن تكرار هذه العملية سينتج عنه مكتبة غير فعالة و ذلك يشير إلى أن الأحجارالمفقودة هي جزء من المكونات الفعالة . يتم القيام بذلك عند كل خطوة من الاصطناع . فرضياً ، كمثال :أحد المكتبات تحتوي ثلاثي ببتيد مؤلف من مزيج من ١٠٠٠ مكوّن ، هذه المكتبة تم تحضيرها انطلاقاً من ١٠ حموض أمينية ، و في كل خطوة من الاصطناع تم إضافة ١٠ حموض إليها " شكل ٥- ٢٢" . إن تشكيل مكتبة أخرى بمنع الحمض الأميني A_1 و بتفاعل الحموض التسعة الأخرى سينتج عنه ٩٠٠ مكوّن . هذه المكونات لن تحتوي على ثمالة الحمض الأميني A_1 في ثلاثيات الببتيد ، فإذا كانت المكتبة الناتجة غير فعالة فإن A_1 هو المكون الفعال في ثلاثيات الببتيد . على كل حال : إذا كانت المكتبة الأخرى فعالة فإنه يتم إعادة العملية باستعمال A_1 ولكن بحجب حمض آخر . وفي أسوء الحالات فإنه يتم إعادة العملية ١٠ مرات لمعرفة المكونات الفعالة .



A schematic representation of deconvolution. The figures indicate the number of components in the mixture

وإن تكرار هذه العملية في الخطوة الثانية سيسمح لنا بمعرفة الحمض الأميني الثاني الفعال في الببتيد و تكرارها مرة ث ثالثة يخبرنا عن الحمض الثالث .

ولكي يكون فعالاً فإن فك التعقيدات يتطلب من الاصطناع والمعايرة أن يكونا سريعين ، وهذا يكون أكثر تعقيداً إذا وجد أكثر من مكون واحد فعال في المكتبة . في هذه الحالة فإنه من الضروري تحضير و اختبار كل المكونات لتحديد المكونات الفعالة في المكتبة.

٦-٥ : فحص الطاقة الإنتاجية العالي :High-throughput screening HTS: HTS

وهو اسم تم إطلاقه على التحري البدئي نصف المؤتمت لعدد كبيرة من المركبات – المزائج أو الخلاصات للمكونات الفعالة .وهذه العملية تعتمد على استعمال المقايسة العضوية الدقيقة والتي تكون سريعة و تتطلب كميات صغيرة من الكواشف و المكونات . هذه المقايسات يتم إجراؤها على (٩٦) أو أكثر من الأطباق باستعمال أدوات خاصة " شكل ٥- ٢٤" . وهي ترتكز على اختبار المكون الذي يتفاعل مع الهدف . كالأنزيم مثلاً ، المستقبل على غشاء الخلية ، الهرمونات ، DNA والمستقبلات النووية والذي يعتمد بدوره على المرض و تحرّيه . على هذا الأساس ، قد يكون من الضروري معرفة ، تنقية و عزل هذا الهدف قبل أن يتم تحري المكتبة . علاوة على ذلك ، فإن المقايسات غالباً يتم تصميمها للتحري و لذلك يجب أن تكون مضبوطة . هذه التقصيات البدئية ستكون مكلفة للمال و الوقت .

إن مضمون هذه الأهداف البيولوجية في المعايرات تعني أن هذه المقايسات يتم إجراؤها في وسط سائل .على هذا الأساس فإن المقايسة ستكون فعالة فقط إذا كان هناك كمية معتبرة من المادة قابلة للانحلال في الماء . لذلك ، فإن أغلب المقايسات يتم إجراؤها في الوسط السائل بعد إضافة دي ميتيل سلفوكسيد "DMSO" لتحسين انحلالية المركبات في الوسط المائي .

إن تكلفة الكواشف الخاصة المستعملة لتحري المكتبات الكبيرة كبيرة . لذلك فإن العديد من الشركات والباحثين قللوا التكلفة عن طريق تحري العديد من المكتبات كمزائج للمكونات . على كل حال فإن ذلك يمكن أن يقود إلى نتائج خاطئة . كمثال على ذلك : النتائج الإيجابية الكاذبة قد تحصل عندما يكون المزيج المفحوص يحتوي على عدد كبيرة من المركبات المفردة ذات الفعالية الضعيفة . كنتيجة لذلك فإن المزيج يعطي بكامله استجابة .

هذه النتيجة سوف تكون خاطئة من قبل المحلل إذا كان المزيج يحتوي على مكونات فعالة جداً . إن النتيجة السلبية الخاطئة قد تحدث إذا ارتبط أحد العناصر غير الفعالة من المزيج إلى الهدف ، هذا ما يمنع المكونات الفعالة من الارتباط إلى الهدف و إعطاء استجابة جيدة للمقايسة . إن تركيز المركب المفحوص المستعمل في المعايرة قد يعطي زيادة في النتائج الخاطئة الايجابية و السلبية . حيث أن استعمال تركيز مرتفع جداً من المركب المفحوص قد يعطي نتيجة إيجابية خاطئة لأن التركيز العالي ينتج عنه روابط غير انتقائية للهدف . وبشكل معاكس فإن استعمال تركيز منخفض جداً قد يعطي نتيجة سلبية خاطئة حيث لا يوجد كمية كافية من المركب للارتباط مع الهدف ، وهناك أنواع أخرى من الخطأ قد تحدث باستعمال أنواع محددة من المعايرات الدقيقة.

إن المعايرات الدقيقة المستعملة في HTS قد تصنّف إما كمعايرات كيميائية حيوية أو كمعايرات معتمدة على الخلية . إن المعايرات الكيميائية الحيوية هي التي تعتمد على التفاعل بين المركب المفحوص و مواد كيميائية معزولة من الخلية كالانزيمات و الهرمونات و المستقبلات ، بينما المعايرات المعتمدة على الخلية تعتمد على استعمال الخلية كاملة . على كل حال فإن HTS تستعمل كتحرّي أولي للمركبات الفعالة . إن أي مكون فعال يظهر بعد التحري يجب أن يخضع لاختبارات شديدة اللهجة قبل أن يسمح باستعمالة سريرياً...!!

١-٦-٥ : المعايرات البيوكيميائية : Biochemical assays

المعايرات اليوكيميائية هي عادة تعتمد على الربط مع المستقبل أو منع تحفيز التفاعل الأنزيمي باستعمال هدف تم معرفة أنه ذو علاقة بالمرض . هذا الهدف عادة ما يعزل من الخلية . إن ربط المركب المفحوص إلى الهدف يتم قياسه بواسطة استعمال النظائرة المشعة أو باستعمال طرق التحليل التقليدية كمقياس الطيف الضوئي . انظر فصل (٦-٢-١) باستعمال مجموعة متنوعة من البروتوكولات ، كما في قياس الكلورة في المعايرة بالومضان (SPA)

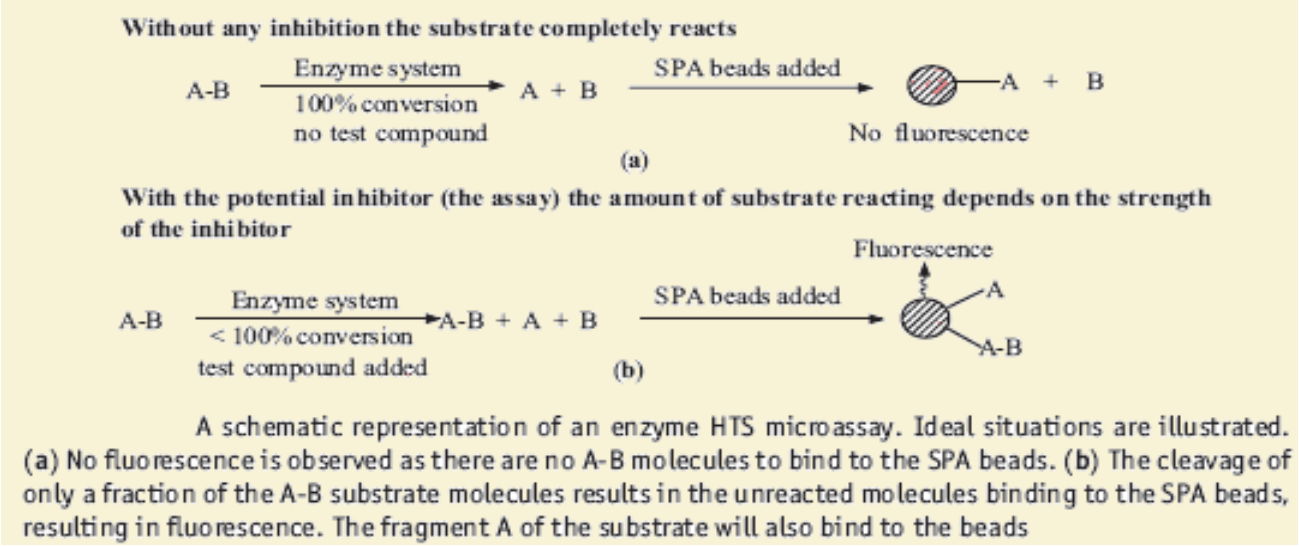
إن الـ (SPA) تستعمل قطع راتين والتي تم تعديل سطحها ليصبح ملائماً لربط مجموعة متنوعة من المواد . إن هذه القطع أيضاً تحتوي على مادة متألقة تتفلور فقط عندما يتم تعريضها إلى أشعة تمتد على حوالي ٢٠ مكرون على سطح القطع ،إن المواد المشعة المستعملة في معايرات SPA تشع طاقة ضعيفة تنتشر بشكل محدود في الوسط السائل "

Examples of the radioactive isotopes used in SPA assays

Element	Isotope	Half-life	Mode of Decay	Pathway in Aqueous Solution
Carbon	^{14}C	5730 years	β^-	
Hydrogen	^{3}H	12.26 years	β^-	< 1 μm
Iodine	^{125}I	60 days	Electron capture	~17 μm
Phosphorus	^{32}P	14.3 days	β^-	

إن العديد من المعايرات المعتمدة على الأنزيمات للـ SPA يتم إجراؤها باستعمال واسمات مشعة افترض ، على سبيل المثال ، معايرة حاجبة للأنزيم ، ترتكز على استعمال ركازة A-B للأنزيم حيث أن B هي الجزء من الركازة الذي يحوي النظير المشع و A يحتوي ما يدعى : المجموعة اللاقطة ، التي تحتوي بدورها على بنى ترتبط بها إلى قطع الـ SPA . إن B لا تحتوي على مجموعة لاقطة ، إن معاملة الركازة B-A مع الأنزيم و أي كوأنزيم ضروري في غياب الحاجب الأنزيمي سينتج عنه انشقاق الركازة A-B ، عندما يتم إضافة قطع الـ

spa لن يتم ملاحظة أي فلورة طالما الـ A غير المشعة هي التي ترتبط إلى القطع . إن الـ B المشعة تبقى في المحلول بعيدة جداً عن القطع " شكل ٥-٢٣-A" على كل حال ، عندما يوجد المركب المفحوص بكمية كافية فإن الانفصال يعتمد على قوة المنع الناتجة عن وجود المركب المفحوص . لذلك ، عندما يتم إضافة قطع الـ SPA فإن الكيزة A-B المشعة غير المتفاعلة و الركيزة A غير المشعة ترتبطان إلى القطع ، إن التألق الناتج A-B غير المتفاعلة يكون كافياً للفلورة .



A schematic representation of an enzyme HTS microassay. Ideal situations are illustrated. (a) No fluorescence is observed as there are no A-B molecules to bind to the SPA beads. (b) The cleavage of only a fraction of the A-B substrate molecules results in the unreacted molecules binding to the SPA beads, resulting in fluorescence. The fragment A of the substrate will also bind to the beads

على كل حال ،B، القسم المشع يبقى في المحلول بعيداً جداً عن القطع ليحدث الفلورة ، لذلك ، فإن شدة الفلورة تتناسب طرداً مع الكمية المرتبطة من A-B . وبكلمات أخرى فإنها تعتمد على قوة منع الأنزيم للركازة A-B بواسطة المركب المدروس . هذا النوع من المعايرة مثالي للـ HTS بما أنه سهل الأتمتة و يتطلب عدداً قليلاً من الخطوا التي يتم مراقبتها بواسطة استعمال عداد مناسب للومضان مثل الميكروبيتا الذي صنعه "ولاك " و التوب كاونت الذي صنعه " باكارد " إن جميع الطرق التي تم استعمالها في المعايرة الحيوية تعتمد في نجاحها على إنتاج تأثير قابل للقياس . و إن مجالاً كبيراً من التقنيات تم استعمالها لقياس هذه التأثيرات ، متضمنة الفلورة كمثال عنها و مقياس الامتصاص و الإصدار . إن جميع معايرات HTS الحيوية تعاني من سيئة أنه يتم إنجازها على وسط من خلايا غير كاملة ، لذلك فإن المركبات التي تقدم درجات جيدة من الفعالية في هذه الأوساط قد لا تعطي نفس النتيجة في الخلايا الحية في الشروط الفيزيولوجية. إن هذا النقص في الفعالية قد ينتج عن أسباب عديدة منها أن المكب قيد يتم استقلابه قبل ارتباطه مع الهدف أو أن المركب قد لا يكون قادراً على عبور غشاء الخلية

٥-٦-٢ : معايرات تعتمد على الخلية كاملة : Whole cell assays

هذه المعايرات مفضلة عندما تكون طبيعة المرض غير محددة بشكل جيد ، و إنها تملك أيضاً عدداً من الميزات كمثال على ذلك : يمكن إجراء هذه الاختبارات عندما يكون ممكناً أن يؤثر المركب المفحوص على أكثر من موقع ، ويتم إجراء الاختبار تحت شروط مشابهة قدر الإمكان فيما لو تم استعمال هذا المركب على مريض , لذلك ، فإن المركبات المفحوصة التي تكون إما كارهة للماء : وترتبط نتيجة لذلك بقوة ألبومين المصل أن أنها محبة للماء وبالتالي لن تعبر غشاء الخلية و بالتالي لن تكون فعالة . لذلك فإنه من السهل نسبياً لتحديد هذه المركبات و حذفها أثناء التقصي . علاوة على ذلك فإن المركبات السامة يمكن تحديدها بدقة بسبب تأثيرها على الخلايا المستعملة في الاختبار ،هذه الميزات تعني أن العديد من المركبات يفضل اختبارها بهذه الطريقة و يوجد عدة أنواع من المعايرات المعتمدة على الخلية كاملة ، جدول التالي

نوع المعايرة	ملاحظات
تعتمد على الجين	يتم إدراج المركب ضمن مورثة حيث ينتج بعد ذلك مركب غير موجود في الخلية بالحالة العادية حيث يمكن قياسه كمياً و إن غيابه أو وجوده يؤثر في الفعالية

معتمدة على تكاثر الخلية	إن التغيير في سرعة تكاثر الخلية قد تستعمل كمقياس لنشاطات المركب المفحوصة
معتمدة على الأصبغة و تبديل المواقع	تستعمل لتحديد مستقبلات بروتين G جديدة ، الميلانوفورز هي خلايا تخضع لتغير لوني عندما يتغير تركيز CAMP داخل الخلايا ، ففي تراكيز منخفضة منه تتألق الخلايا ولكن في تراكيز مرتفعة منه داخل الخلية فإنها تبدو عاتمة , إن الميلانوفورز التي تفاعلت مع المستقبلات البشرية يتم تعريضها إلى المركب المفحوص لوقت محدد "٣٠-٦٠" د . إن الامتصاص عند ٦٢٠ نانو هو مقياس لدرجة نشاط المركب المفحوص

٥-٦-٣ الهيتات HITS و مستوياتها Hits and hit rates

يحدث الهيت عندما يكون المركب المفحوص قيمة نشاط أكبر من القيمة الصغرى المعروفة بواسطة المعايرة ، كمثال : في معايرات حجب الأنزيم قد تحدث الهيت عندما يثبط نشاط الأنزيم بواسطة قيمة متفق عليها سابقاً هي ٥٠% إنه من الضروري أن تعرف الحدود للهيت قبل اختبارها في المعايرة و ذلك لأن مستويات الهيت تستعمل لقياس مضبوطية المعايرة

إن مستويات الهيت المكتشفة بالمعايرة يتم التعبير عنها كنسبة مئوية من العدد الكلّي للعينات التي تم فحصها ، إن المعايرات ذات القيم حوالي 1 – 0.1% تكون بشكل طبيعي معتبرة كقيم دنيا مقبولة ،

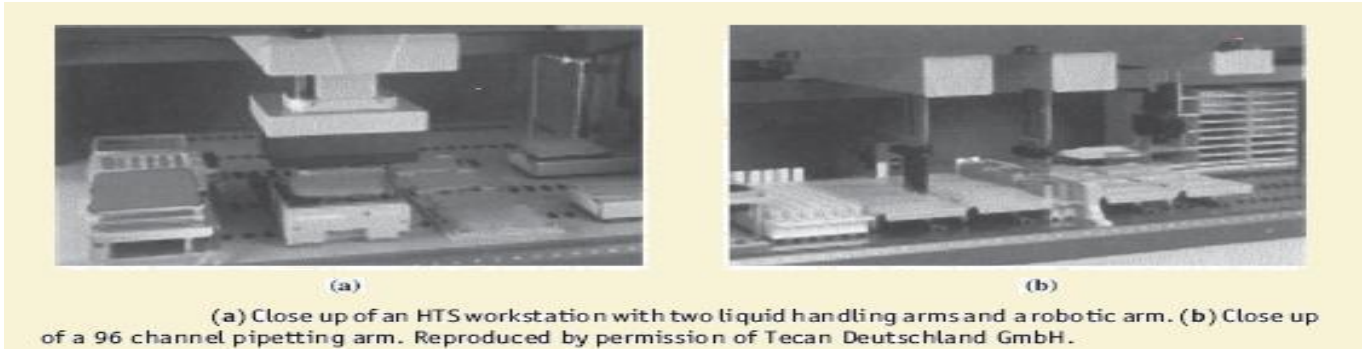
إن القيم الأعلى قد تحدث لعدد من الأسباب : مثلاً : سلسلة من المركبات ذات البنية المتشابهة و التي تعطي تأثيرات المتشابهة يتم اختبارها ، إن المعايرة لا تكون محددة بشكل كافي أو أن حدود الهيت ليست محددة بدقة . على كل حال فإن مستويات الهيت المرتفعة قد تستعمل عند تطوير المعايرة

إن قيم الهيت غير الدقيقة قد تحصل بسبب الإيجابية الكاذبة أو السلبية . في المكتبات ذات المركب المفد قد تحصل النتائج الإيجابية الكاذبة بسبب مركبات غير فعالة تعطي نتيجة إيجابية نتيجة تفاعل غير مناسبة مع المادة البيولوجية و الكواشف الكيميائية المستعملة في المعايرة . و بشكل بديل فإنها قد تحدث بسبب عبور المركب لاختبارات الفحص التمهيدية و لكنه لا يكون فعالاً بشكل كاف لإنجاز المزيد من الاختبارات اللاحقة . و بشكل معاكس فإن الهيتات السلبية قد تحدث بسبب مركبات تكون فعالة لكنها لا تظهر عند المعاير . إن تحري مكتبات الأمزجة قد ينتج عنه أيضاً نتائج إيجابية و سلبية " انظر الشكل ٥-٦"

٥-٧ الطرق المؤتمتة لتوليد المكتبات و تحليلها:

Automatic methods of library generation and analysis

إن الطرق التقليدية للاصطناع العضوي و المعايرة تستهلك الكثير من الوقت و العمل ، إن الـ HST و الكيمياء التوافقية قادتا إلى استعمال متزايد للطرق المؤتمتة مع عد هائل من الشركات التي تصنّع أدوات و أجهزة مؤتمتة للتصنيع و التحليل وذلك بجودو عالية ، وبذلك يتم الاصطناع عبر عدة خطوات يقوم بها الكمبيوتر المتصل هو نفسه بأوعية التفاعل و هذا ما يسمى " محطة التصنيع الذاتي " تقوم بها ذراع آلية متصلة بالكمبيوتر حيث تنجز هذه الذراع عمليات إضافة المواد و الكواشف و المحلات و التقطير و الغسل و التسخين و الترشيح ....الخ



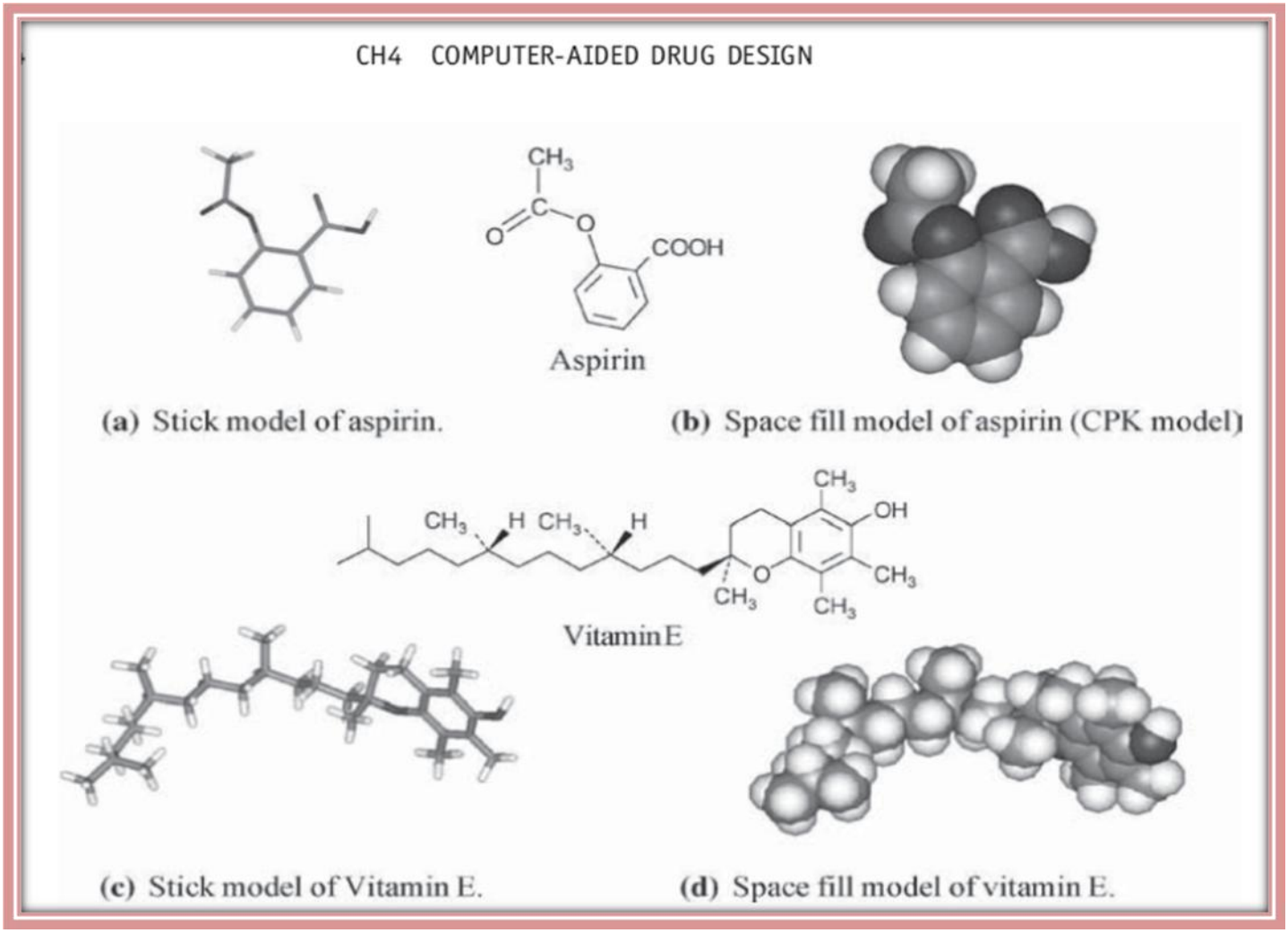
(a) Close up of an HTS workstation with two liquid handling arms and a robotic arm. (b) Close up of a 96 channel pipetting arm. Reproduced by permission of Tecan Deutschland GmbH.

تصميم الدواء بالاستعانة بالكمبيوتر

أن تطوير الحواسيب المكتبية والبرامج الحاسوبية قاد الرياضيون الحاسوبيون لتطوير ما يسمى مصفوفة معلومات التصميم الجزيئي والتي تستخدم لحل المشاكل الخاصة بالمعادلات الرياضية وهذا ما يمكن الكيميائي الدوائي من أن يتنبأ بالبنى وقيم الخواص الفيزيائية للأنواع الجزيئية المعروفة والغير معروفة الثابتة والغير الثابتة . عمليات التنبؤ تعتمد على حل المعادلات الرياضية المتعلقة بالخواص المطلوبة وهذه المعادلات يحصل عليها باستخدام ما يسمى model (نماذج) . أن القيم المحسوبة أكثر دقة من تلك المحددة تجريبياً بسبب درجات عالية من الأخطاء التي تحصل في العمل ألمخبري لقد تطورت مصفوفة معلومات بيانية التي تحول البيانات التابعة لبنى كيميائية إلى أبعاد بصرية مفهومة وسهلة(fig4.1) ونتيجة لذلك أصبح حالياً إدراك الأشكال ثلاثية الأبعاد للمركبات داخلية وخارجية المنشأ والتي يشار لها بشكل شائع بـ لجين (Ligand) وموقعها الهدف هناك أيضاً مصفوفة معلومات حاسوبية كيميائية تسمح للكيميائي الدوائي بتقييم التفاعل الحاصل بين المركب وموقعه الهدف قبل تصنيع ذلك المركب وهذا يعني أن الكيميائي الدوائي يحتاج فقط لتصنيع واختبار المركبات الواعدة وبالتالي تزيد وبشكل معتبر فرصة اكتشاف الدواء الفعال وتخفض بشكل هام كلفة التطوير .

- التصميم الجزيئي هو عمل معقد ومن الغير ممكن تغطيته بعمق في هذا لبحث ومن أجل العاملين الذين يرغبون باستخدامه كأداة في تصميم الدواء فمن الضروري أما استشارة كيميائي دوائي حاسوبي كفؤ لعمل الحسابات الضرورية والتحويلات البيانية أو معاملة و معالجة الحاسوب على شكل black box واستخدام البرنامج الحاسوبي الملائم وذلك حسب تثقيف مصنعيه

وفي كلا الطريقتين للتصميم الجزيئي من ألمهم إن تكون لدى مصمم الدواء فهم أساسي للمبادئ الأساسية للطرق المستخدمة



أمثلة عن بعض الأشكال المستخدمة من خلال مصفوفة معلومات بيانية لتمثيل النماذج الجزيئية على ماسحات حاسوبية

٤,١,١ النماذج : Models

تستخدم النماذج من أجل إدراك المبادئ في العلوم وتأخذ هذه النماذج إما شكل الرسم البياني الانسيابي أو شكل المعادلات الإحصائية أو تكون مزيج بينهما . وعادة تبنى هذه النماذج من خلال معرفة خواص المركب وتحديد العوامل التي لها تأثير هام على تلك الخواص أو تساهم بشكل كبير في تلك الخواص . تُعّبر عادة عن تأثير هذه العوامل من خلال معادلة عامّة تأخذ الشكل .

٤,١ (اختيارية) قيمة ثابتة + (العوامل المؤثرة على الخواص) .. = الخواص (property)

بالنسبة للنماذج الرياضية : كل عامل يمثل أما باستخدام علاقة رياضية محددة مسبقاً من أجل نظام المشابهات وبالتالي تشكيل معادلة يحدد من خلالها الخواص المدروسة . يُقترح على سبيل المثال أنه لدينا نظام (١) ولديه خاصة A والتي تتأثر بثلاث عوامل D . C .B المعادلة العامة لـ A هي .

$$A = B + C + D + aconstant \quad (4.3)$$

ولنفرض أن $B = b$. $C = (\frac{2+x}{y})$. $D = \frac{d}{z}$ حيث أن b. c. x. y. d . z

كلها أما قيم مقاسة بالتجربة أو قيم محسوبة نظرياً نعوّض

$$A = b + (\frac{2+x}{y}) + \frac{d}{z} + aconstant \quad (3.4)$$

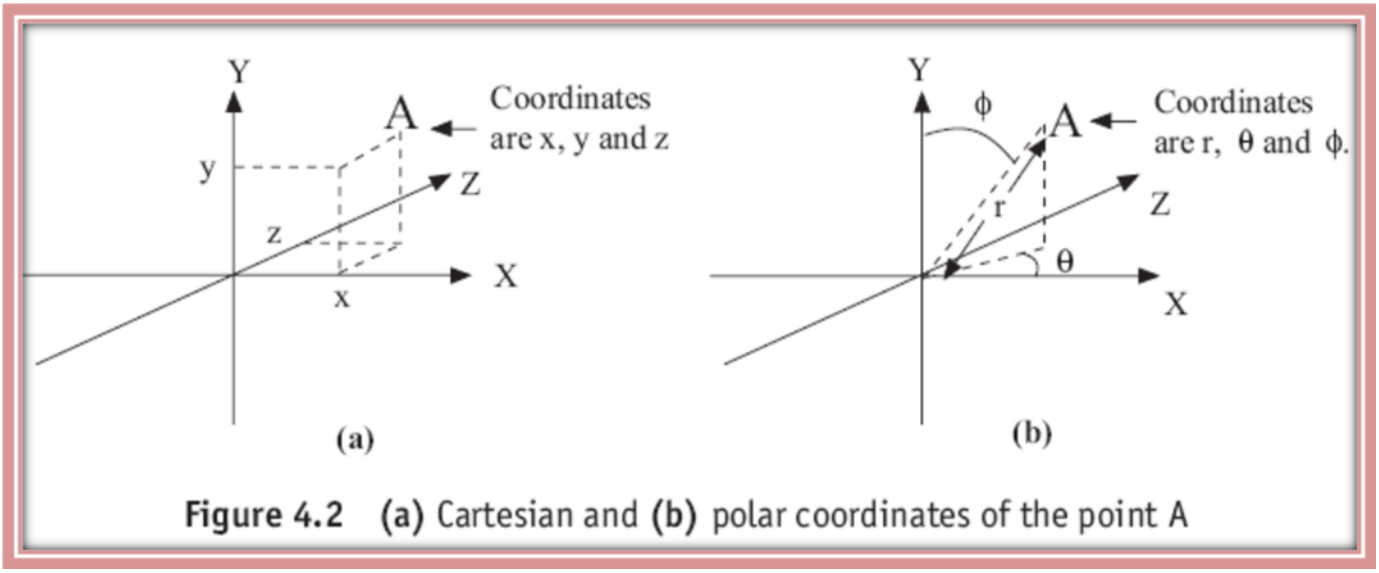
تستخدم هذه المعادلة للتنبؤ بقيم A من أجل قيم مختلفة لـ D . C . B والبيانات التي نحصل عليها إما أن تستخدم لتحديد خواص أخرى للنظام أو للتنبؤ بقيمة A من أجل قيم مختلفة لـ D . C . B .

٤,١,٢. طرائق التصميم الجزيئي :

يمكن أن نحدد الأشكال ثلاثية الأبعاد لكل من المركب والمستقبل الهدف بواسطة ثلاث طرق الطريقة الأولى هي مبحث البلورات (***علم البلورات باستخدام الأشعة السينية***)

X- ray crystallography أو طرق حاسوبية حيث أن الطرق الأكثر شيوعاً تعتمد على مكانيك الجزىء أمكانيك الكم وينجم عن كل من هاتين الطريقتين معادلات الطاقة الكلية للبنية حيث يمثل وضع الذرات في البنية أما بواسطة طريقة أما بطريقة polar coordinate & car tesian

Figure 4.2 (a) Cartesian and (b) polar coordinates of the point A



حيث أن الميكانيك الكمي والجزيئي هما طريقتان حاسوبيتان صرفتان تتطلبان معرفة الجزيئي وأن هناك اختلافات أساسية بين الميكانيك الجزيئي و الميكانيك الكمي . أن الميكانيك الجزيئي يُستخدم بشكل متزايد نم قبل الكيميائي الدوائي للحصول على فهم لأوضح لتشكيلات جزيء الدواء والجزيئات الضخمة التي تؤلف المستقبل إن الميكانيك الكمي يحاول تصميم وضع توزع الالكترونات داخل الجزيء و الرابط بينهما أما الميكانيك الجزيئي فيحاول تصميم وضعيات النواة أو الذرّات .

تستخدم حسابات الميكانيك الكمي بشكل شائع للحصول على متثابتات الميكانيك الجزيئي .

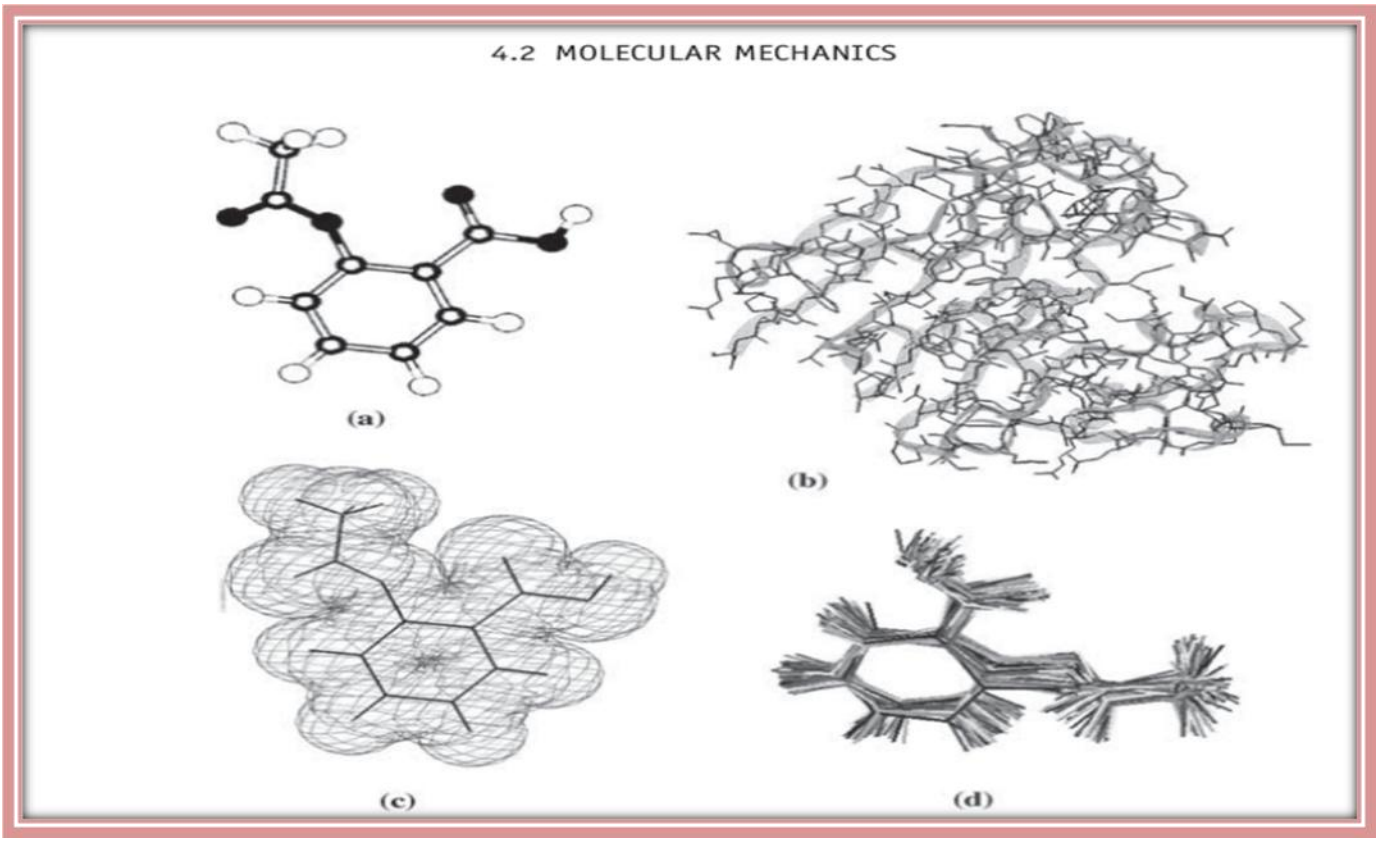
يمكن دراسة البني الكبيرة بواسطة الميكانيك الجزيئي .

٤,١,٣ : الرسوم الحاسوبية

تحول البيانات الناتجة عن طريقة التصميم الجزيئي لصور بصرية ***(نظرية***) على الماسحة الحاسوبية خلال منظومة معلومات رسومية وهذه الصور التي يمكن أن تمثل فراغياً

بـ .Correy pauling kolatum) حيث توجد طرق تمثيل stick and pall . ribbon and mesh

تمثيل (**Ribbon**) يستخدم عادةً لرسم الجزيئات الكبيرة كالحموض النووية والبروتين . لكل من هذه التشكيلات يمكن استخدام أذا كان مطلوباً رمز ملون لتمثيل العناصر المختلفة مثال ذرات الكربون نستخدم لها الأخضر الأكسجين الأحمر و النتروجين نستخدم الأزرق . معظم المنظومات الرسومية تسمح للمستخدم بتغيير هذا الرمز كما يشير البرنامج للبنية ثلاثية الأبعاد للجزيء . هذه البنى يمكن تمثيلها عن طريق حساب تشكيلات الطاقة الأدنى أو أي تشكيل طاقة أخر . حيث يمكن تكبيرها أو تصغيرها للوصول للحجم المرغوب كلما تم تدوير هذه البنى حول المحورXأو X وهذه التسهيلات تمكن من رؤية الجزيء من خلال زوايا مختلفة وبالتالي تسمح للبنية أن تناسب الموقع الهدف وبالإضافة لذلك يمكن استخدام ديناميك الجزيء لنرى كيف شكل البنية يمكن أن يتغيير مع الزمن من خلال تخيل المتغيرات البنيوية كلما تحركت الصورة على الماسحة . من المؤكد أن كلاً من الصور الثابتة و المتحركة والمشاهدة على الماسحة هي عبارة عن رسوم كاريكاتورية مفيدةلكن ليست لوحات تمثل البنية الحقيقية للجزيء .



٤,٢ ميكانيك الجزيء :

ميكانيك الجزيء هو الطريقة الأكثر انتشاراً وشعبية من بين الطرق المستخدمة للحصول على النماذج الجزيئية كما أنها بسيطة الاستخدام وتتطلب وقت حساب أقل لينتج النموذج .

طريقة الميكانيك الجزيئي تعتمد على افتراض أن الموقع النسبي الخاص بنوى الذرات المشكلة للبنية يحدد بواسطة قوى التجاذب والتنافر الحاصلة في تلك البنية حيث يفترض أن الطاقة الكامنة الكلية للجزيء (total)E للجزيء هي حاصل جمع كل طاقات قوى التجاذب والتنافر بين ذرات البنية .

تحسب هذه الطاقة باستخدام نموذج ميكانيكي من خلاله تمثل هذه الذرات بواسطة كرات تكون كتلتها متناسبة مع الكتلة الذرية والموصولة بنوابض ***(روابط)*** ميكانيكية متوافقة مع الروابط التساهمية في البنية هذا النموذج يعني أن القوانين والمعادلات الكلاسيكية الفيزيائية يمكن أن تُستخدم لتحدد الطاقات الكامنة لقوى التجاذب والتنافر الحاصلة بين الذرات ضمن الجزيئة وباستخدام هذا النموذج فإن E total يمكن أن نعبر عنها رياضياً عن طريق معادلة تعرف بـ (force field) وهذه المعادلات تأخذ الشكل العام التالي .

$$E_{total} = \sum E_{\text{امتطاط و انضغاط النابض}} + \sum E_{bend\ \text{انحناء حول مركز الذرة}} + \sum E_{torsion\ \text{البرم و الدوران حول النابض}} + \sum E_{Evdw\ \text{فاندرفالس}} + \sum E_{coulombic\ \text{electro static}}$$

حيث E stretching تمثل طاقة امتطاط الرابطة .

E Bend هي طاقة الرابطة بسبب التغيرات في زاوية الرابطة أي طاقة الانحناء حول مركز الذرة .

E Torsion هي الطاقة الرابطة بين التغيرات في تشكيل الرابطة .

E Vdw تشير لمساهمة الطاقة الكلية بسبب قوى فالسن .

E coulombic تشير لقوى التجاذب والتنافر الكهربائية الساكنة والمتشكلة داخل الجزيء بين الذرات الحاملة لشحنة كاملة أو جزيء .

هناك تعابير ومصطلحات أخرى للطاقة فمثلاً يمكن أن تضاف طاقة الرابطة الهيدروجينية .

كل واحدة من هذه الطاقات تتضمن تعبيراً عن التداخلات والتفاعلات الحاصلة بين كل الذرات في الجزيء

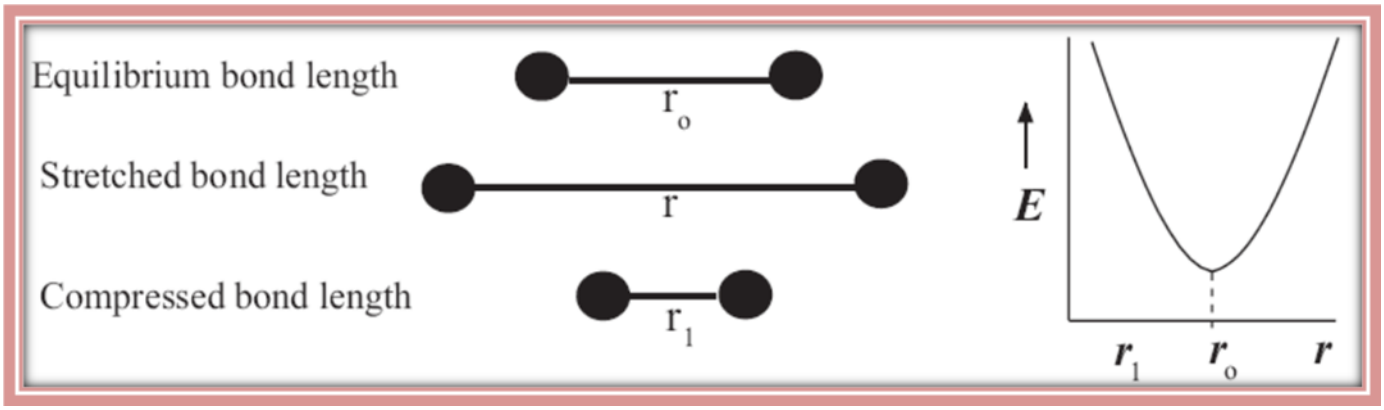


Fig 4.4 : روابط الامتطاط والانضغاط المتعلقة بالتغيرات في الطاقة الكامنة للنظام .

تحسب قيم كل من هذه الطاقات في المعادلة (٤,٤) أخذين بعين الاعتبار الطبيعة الالكترونية (***الكهربائية***) أو الميكانيكية للبنية التي تعبر عنها تلك الطاقة مثال : طاقة الامتطاط E stretching لزوج من الذرات المرتبطة مع بعضها برابط تساهمي وحيد يمكن أن تقدر باعتبار أن الرابطة هي نابض ميكانيكي تتبع لقانون Hookes . أذا كان r هو طول امتطاط الرابطة ro هو طول الرابطة المثالي أصول الرابطة في حال التوازن .

$$E_{stretching} = \frac{1}{2} K (r-ro)^2 \qquad (4.5)$$

حيث K ثابتة القوة التي تقيس امتطاط النابض (spring) أو بطريقة أخرى هي قياس الامتطاط الرابطة . كلما كانت قيمة K أكبر كلما كانت الرابطة أقوى مثال C-C هذه الرابطة لها قيمة K أصغر من C=C وهذه يعني أن C=C هي أقوى من C-C في الحقيقة هناك تعابير رياضية معقدة أكثر مثل تلك التي تعطى بطريقة Morse function ومن المحتمل أن تستخدم لنصف امتطاط الرابطة أن قيمة Estretching ∑ في المعادلة (٤,٤) لبنية ما تعطى بجمع التعابير المناسبة للطاقة لكل زوج الذرات المرتبطة في البنية .

بعض التعابير الشائعة الاستخدام لحساب مصطلحات الطاقة في المعادلة ٤,٤ .

فمثلاً استخدام نموذج (HOOK,s LAM) لجزيئة تتكون من ثلاث ذرات . c . b . q فإن التعبير يكون

$$\sum_{\text{الامتطاط}} E\ \text{stretching} = E\ a-b + Eb-c$$

بينما التعبير باستخدام طريقة (force field)

$$\sum E\ \text{stretching} = \frac{1}{2}\ K(a-b)\ (r_{(a\text{-}b)} - ro_{(a\text{-}b)})^2 + \frac{1}{2}\ K_{(b-c)}$$ ....

مصطلحات الطاقة الأخرى في معادلة (Force Field) من أجل بنية ما تعالج بطريقة مشابهة باستخدام تعابير ملائمة للنماذج الالكترونية والميكانيكية والتي تعتمد عليها مصطلحات الطاقة قيم المتثابتات K . ro .r المستخدمة في تعابير الطاقة في المعادلة (٤,٤) تحسب أما من مراقبة التجربة (***الملاحظات التجريبية***) أو باستخدام الميكانيك الكمي .

الحسابات التجريبية تتم باستعمال مجال واسع من التقنيات مثل المطيافية الضوئية – التومو ديناميك قياسات البنية البللورية . وذلك للمسافات داخل الذرات غالباً القيم تكون صعبة الحصول عليها طالما أن بيانات التجربة الدقيقة غير متوفرة دائماً . لذا في هذه الحالة يستخدم الميكانيك الكمي ولكن يكون مكلفاً بالنسبة لزمن العمل على الكبيموتر أن هذه الطريقة تعطي قيم أفضل بالنسبة للبنى والتي لاتكون في حالة الطاقة الأقل . نحصل على القيم الأقل الأفضل بالنظر إلى البنى المتشابهة بقيم المتثابت المعروف - أن حل المعادلة المسماة (Force Field) بالنسبة للجزيء بواسطة الحاسوب يعطي الروابط بين كل الذرات في الجزيء و هذه الروابط يمكن أن تمثل بواسطة مصفوفة رسومية هذه المنظومات الرسومية تتضمن برامج الديناميك الجزيئي لادراك وإبصار حركة الذرات داخل البنية .

٤,٢,١ تخليق نموذج (تصميم) جزيئي باستخدام الميكانيك الجزيئي :

الخطوة الأولى في تخليق نموذج جزيئي باستخدام طريقة الميكانيك الجزيئي هي الحصول على الروابط بين الذرات في الجزيء ويجري هذا من خلال رسم البنية الأولية للجزيء الطرق الثلاثة الشائعة .

١. رابط الأجزاء التي نحصل عليها من قاعدة بيانات البرامج
٢. إجمال وتضمن البنية ثنائية الإبعاد واستخدام برنامج لتحويلها لبنية ثلاثية الإبعاد .
٣. تحويل النموذج الموجود لمركب مشابه للبنية الأولية من خلال اضافة الاجزاء من قاعدة بيانات البرنامج .

كل هذه الطرق ينتج عنها بنية أولية تحوي الارتباطات الذرية المطلوبة قيم هذه الروابط تستخدم عن طريق الحاسوب لحساب القيم البدائية لـ E total . قيمة الارتباطات الذرية المتوافقة مع قيمة الطاقة الأدنى تستخدم لادراك النموذج بطريقة ملائمة .

تشكيل نموذج جزيئي للباراسيتامول :

البرنامج المستخدم في هذا الوصف INSIGHT . الأجزاء المستخدمة تكون موجودة في قاعدة بيانات البرنامج .
بدايةً توضع مع بعضها بطريقة محسوبة لتعطي بنية لا تسمح بوجود إعاقة فراغية عند هذه النقطة من الضروري أن نتفحص الحاسوب بحيث نختار ذرات البنية والتي تشكيلها الفراغي يتوافق مع أنماط الروابط في البنية فإذا كانت الذرات ترتبط بروابط مضاعفة فالحاسوب يختار تشكيل الذرات ذات الروابط المضاعفة تجرى هذه الفحوص من خلال توصيل رمز الذرات على الماسحة مقابل الرمز المعطى في دليل البرنامج وتبديل الذرات عندما يكون ذلك ضرورياً

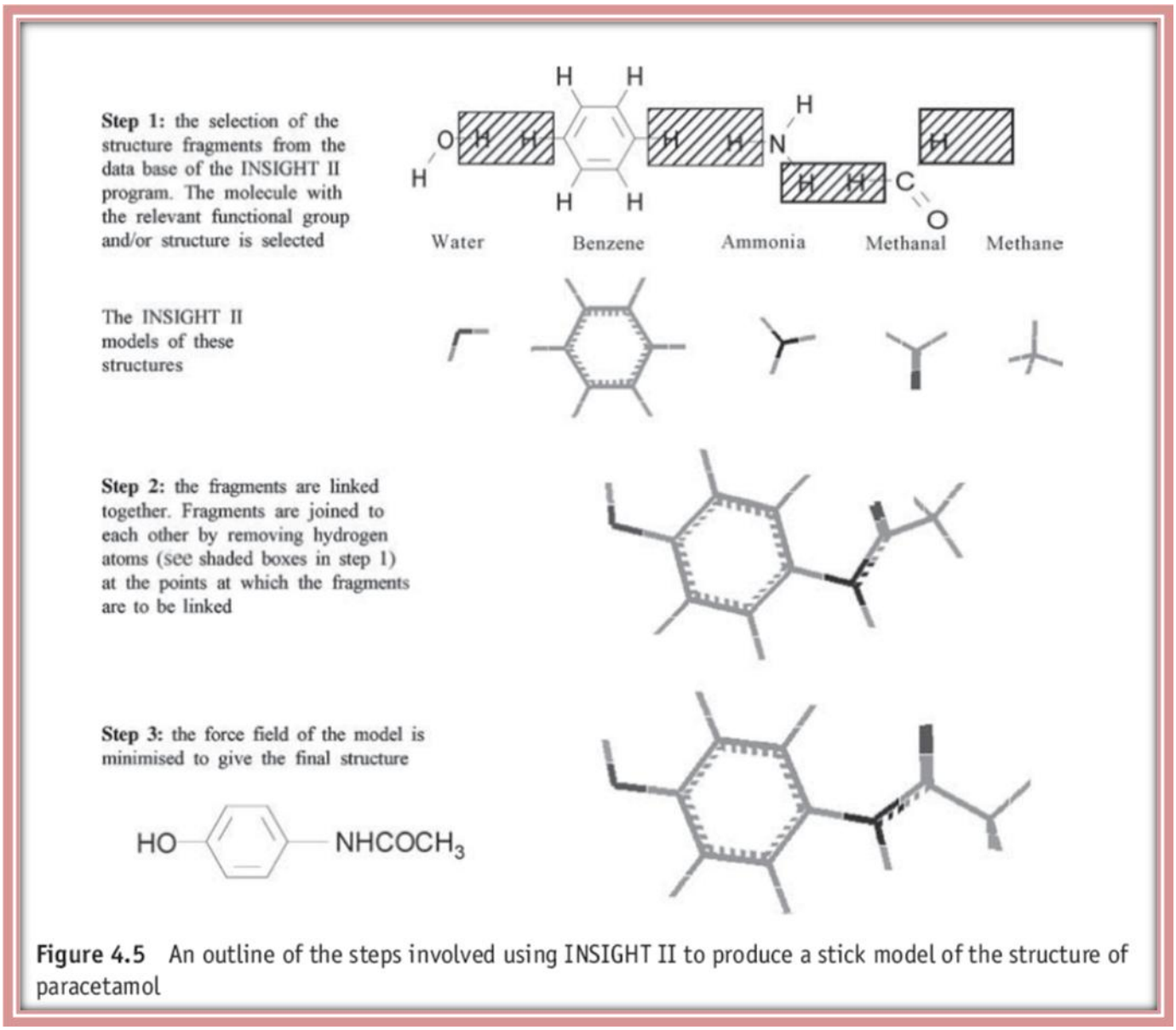
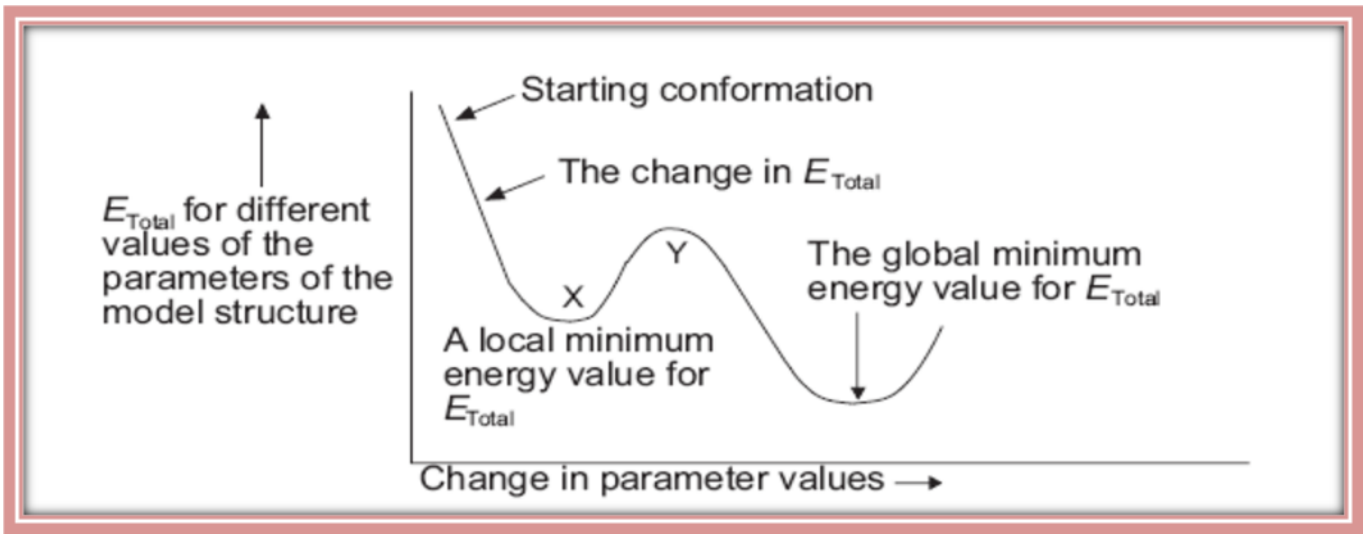


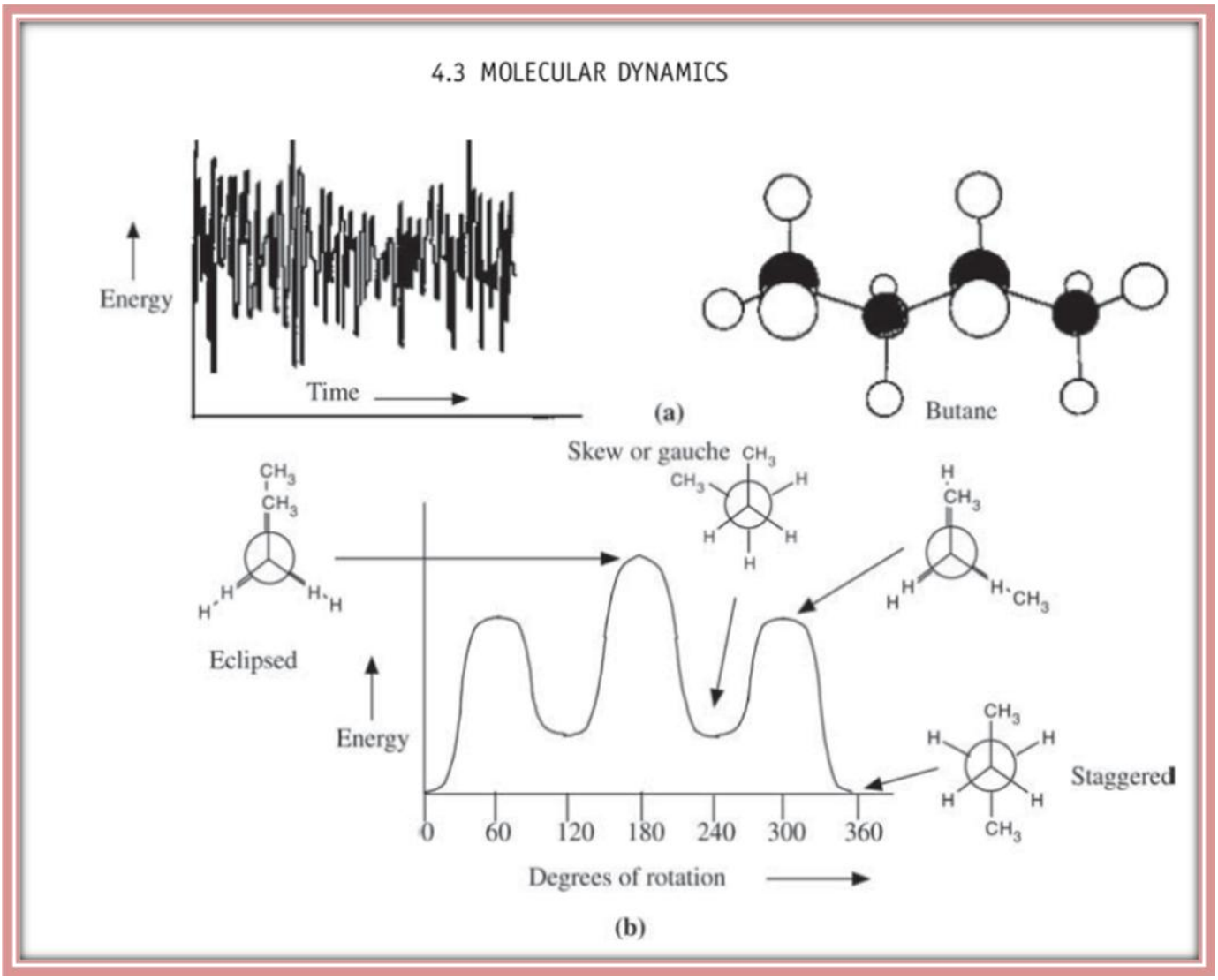
Figure 4.5 An outline of the steps involved using INSIGHT II to produce a stick model of the structure of paracetamol

شكل (٤,٥) الخطوات المتضمنة باستخدام برنامج ENSIGHT لتشكيل نموذج Stick للباراسيتامول

أجراء تصغير الطاقة للحدّ الأدنى يتم بواسطة برم الجزيء أوتوماتيكياً وهي عملية ليست معقدة حيث يتوقف عندما (Force Filed) تصل لأقرب قيمة طاقة دنيا

مثال : البوتان له ثلاثة تشكيلات طاقة دنيا تشكيلان يسميان (skew) وتشكيل أخر (staggered) أي وضعية مترنحة بحيث لا تواجه ذرتان نفسيهما بنفس المستوى حيث skew توافق مستوى طاقة أدنى (Local) بينما (staggered) توافق مستوى طاقة أدنى (global) لذا من الضروري استخدام إجراءات حاسوبية معقدة . والميكانيك الجزيئي للحصول على قيمة الطاقة الدنيا وبالتالي النموذج الأفضل للجزيء . البنية النهائية يمكن أن تحرك على الماسحة حيث تكبر وتصغر بالحجم يمكن أن تدور حول المحور X أو Y لتظهر ارتفاعات مختلفة للجزيء





٤,٣ الديناميك الجزيئي :

تجرى حسابات الديناميك الجزيئي عند الدرجة ∴ كلفن (k) والتي عندها تتجمد البنى وبذلك لا تظهر الحركة الطبيعية للذرات في تلك البنى .

برامج الديناميك الجزيئي تسمح للمصمم بأن تظهر البيعة الديناميكية للجزيئات عن طريق تحفيز الحركة الطبيعية للذرات في البنية باستخدام معادلات تعتمد على قوانين نيوتن للحركة .

هل معادلات (Force Filed) يعطي الروابط التي تظهر كيفية أختلاف موقع وموضع الذرات في البنية مع الزمن تمثل هذه الاختلافات على شكل لوحة متحركة . اظهار هذه اللوحة يعتمد على .

١. معادلة Force Filed المختارة للبنية
٢. الحرارة
٣. الزمن المستخدم لتكامل معادلات نيوتن

يمكن أن يستخدم الميكانيك الجزيئي أيضاً لإيجاد البنى ذو الطاقة الدنيا والتحليل الشكيلي

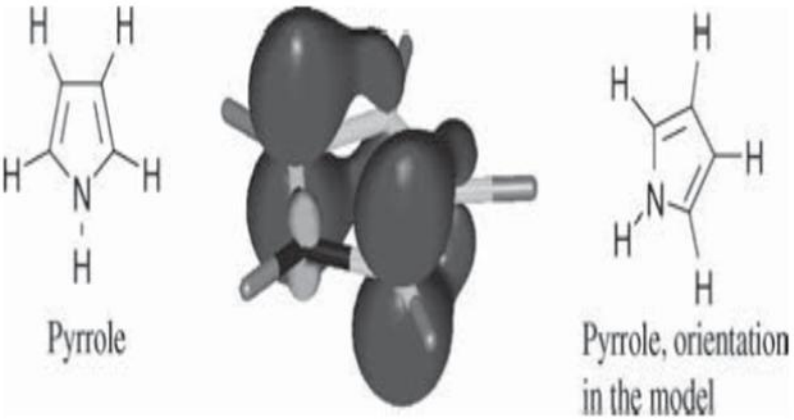


Figure 4.8 The stick picture of pyrrole on which is superimposed the probability of finding electrons at different points in the molecule obtained using quantum mechanics

4.5 Docking

- يمكن أن تعالج البنى ثلاثية الأبعاد المتشكلة على الماسحة الحاسوبية لتظهر صوراً مختلفة لهذه البنى(4.13) من الممكن أن يتم تركيب بنية ما على قمة بنية أخرى حيث أنه يمكن البنية الثلاثية الأبعاد للدواء (Ligand)على الموقع الهدف لهذا الدواء تعرف هذه العملية بـ doking . عندما تكون بنية المركب متكاملة ومتتامة مع الموقع الهدف (***المستقبل***) فإن المركب أكثر احتمالاً ليكون فعالاً بيولوجياً .

استخدام الرمز الملون ليشير لطبيعة الذرات والمجموعات الوظيفية الموجودة في البنى ثلاثية الأبعاد يمكن الكيميائي الدوائي من البحث في عملية الارتباط بين الدواء وموقعه الهدف

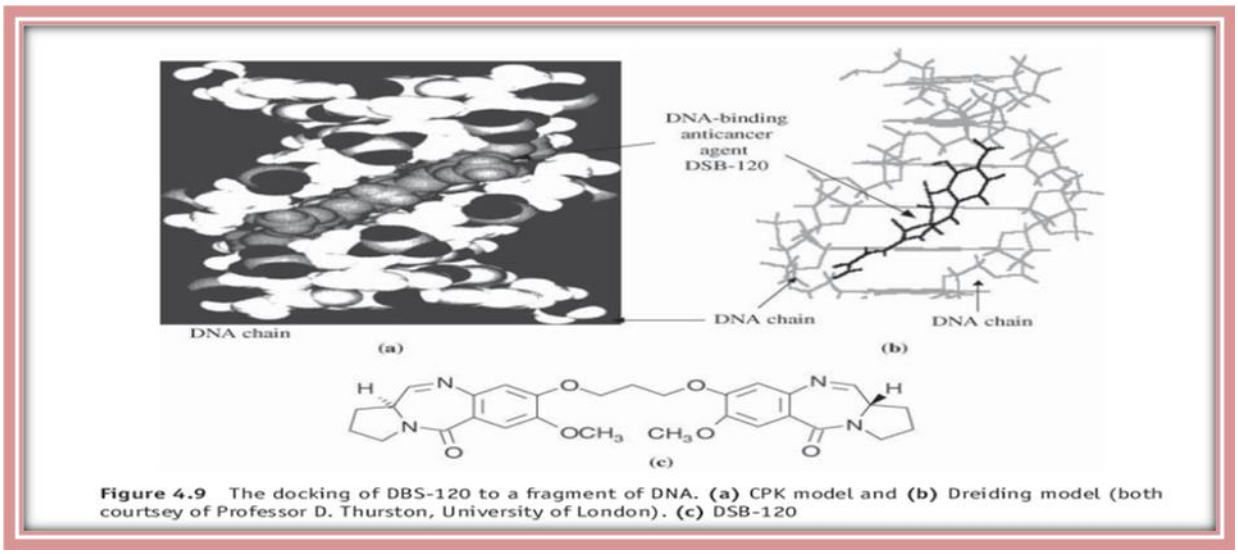


Figure 4.9 The docking of DBS-120 to a fragment of DNA. **(a)** CPK model and **(b)** Dreiding model (both courtsey of Professor D. Thurston, University of London). **(c)** DSB-120

يتم تشغيل برامج Docking من خلال وضع الدواء في المنطقة الهدف ثم محاولة توجيه الربيطة (***لجيين***) بحيث المجموعات الرابطة تتوافق وتناسب مع المجموعات الكملة في الهدف حيث الأكثر احتملاً أن يتم تشكيل روابط . مثال المجموعة المانحة للإلكترون في الربيطة تتوافق مع المجموعة المستقبلة للإلكترون في الموقع الهدف هذا البرنامج لا يعمل فقط على التتام والتقابل لبنى المجموعات في الربيطة والموقع أنما أيضاً يحاول فصلهم من خلال مسافة رابطة مناسبة يقدم هذا البرنامج البسيط أشكالاً خاصة لكل من الربيطة والهدف (Locked conformation) هذه البرامج لا تأخذ بالحسبان حقيقة أن الربيطة والهدف يمكن أن تتواجد في عدد من التشكيلات . كما أنه لا يأخذ بالاعتبار مرونة البنى وهذا يعني عند استخدام برامج التصميم الجزيئي في دراسات اكتشاف الدواء فإنه يتوجب على الكيميائي أن يتفحص العدد المناسب لتشكيلات الدواء بالنسبة للتشكيلات المختلفة للهدف معظم البرامج المستخدمة تعامل الربيطة على أنها مرنة ولكن تعتبر الهدف على أنه بنية صلبة هناك برامج معقدة أكثر تعامل الربيطة والهدف على أنها متوفرة ببنية مرنة ولكن هذا النوع من البرامج يتطلب مقدراً معتبراً من الزمن الحاسوبي بالإضافة على أنه غير مأهول الميكانيك الجزيئي يمكن من حساب طاقة الارتباط للربيطة على الشكل التالي :

E binding = E target + E lig and – E target plus bound lig and

تحسب هذه المقادير في المعادلة باستخدام الميكانيك الجزيئي (force field) . ينبغي أن نتذكر أن ارتباط الدواء مع الهدف يجب أن يضعف لأنه في معظم الحالات يجب أن يكون الدواء قابلاً لئن يترك الموقع الهدف بعد تفعليه لذلك الموقع . المشكلة الرئيسية في pocking وغرها من التصميم الجزيئي هي أن التشكيلات التخذة من قبل الربيطة عندما ترتبط مع الهدف سوف تعتمد على طاقة البيئة الجزيئية عند ذلك الموقع وهذا يعني أنه على الرغم من أن الدواء يمكن أن يملك حامل الخاصة الدواء الصحيح فإن تشكيله الأقل طاقة ليس بالضرورة أن تكون هو التشكيل المرتبط مع الهدف .

Global minimum energy conformer = Bioactive conformer

يفترض طبيعياً أن التشكيل المرتبط مع الهدف سيكون التشكيل الأقل طاقة . حيث أن الجزيء يمتلك عدد كبير التشكيلات المتقلقة (meta stable) فإن عدد من التقنيات مثل Metro polis Monte Carlo و (***التغييرات***) COMFA تطورت لتحديد تأثير التغييرات في التشكيلات على فعالية إجراءات docking .

٤,٥,١ Denovo desighn

تصميم Denovo يستخدم برامج docking لتصميم بنية لمركب رئيسي موجه والتي تناسب الموقع الهدف الخاص هناك استراتيجيتن : ***الأولى*** : استخدام بنية مرصاف (template) .

والثانية : تشكيل جزيء جديد من الأجزاء المكونة للبنية . كلا الطريقتين تتضمنان تناسب أجزاء البنية مع الهدف

طريقة denovo : تعامل كل البنى المستخدمة على أنها صلبة الروابط التي تظهر درجة من الدوران الحر وتثبت إلى أحد التشكيلات برامج denovo لا تأخذ بالحسبان مرونة الجزيئات والموقع الهدف . البرامج الحاسوبية (soft ware) لا تأخذ بعين الاعتبار أن الربيطة والهدف تتواجد بأكثر من تشكيل بالإضافة لذلك بالنسبة للإجراءات المؤتمتة يتم تحديد التصميم من خلال وجود مكتبة للأجزاء – التشكيلات والروابط . لهذا السبب تصميم denovo يستخدم لإيجاد مركب جديد .

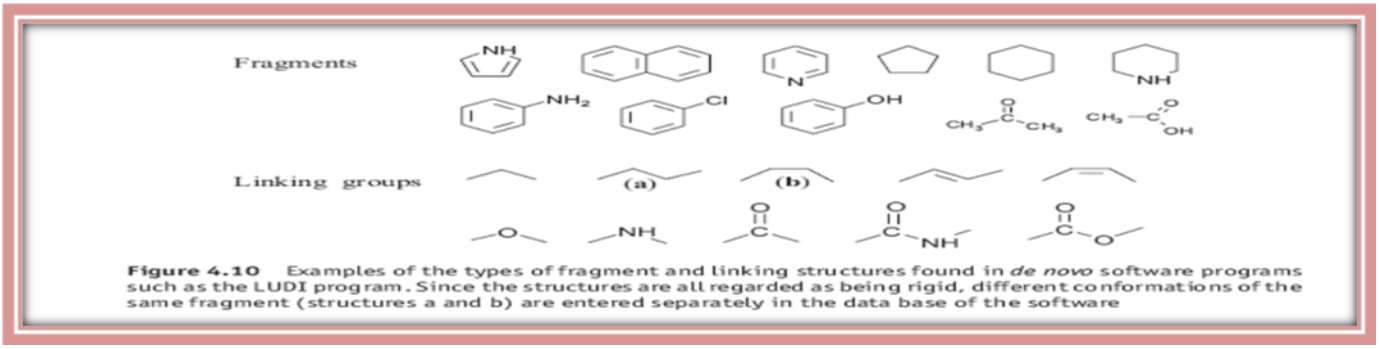


Figure 4.10 Examples of the types of fragment and linking structures found in *de novo* software programs such as the LUDI program. Since the structures are all regarded as being rigid, different conformations of the same fragment (structures a and b) are entered separately in the data base of the software

يجب أن نقدر أن طبيعة الفعاليات وخواص ADME للمركب الرئيسي الموجه تحدد بواسطة تصميم Denovo . المعلومات التي نحصل عليها من الفحوص البيولوجية المجرات على المركب الرئيسي تشير ‘إلى أن تعديل البنية رئيسي وهو أكثر احتمالاً يأخذ شكلاً في بحوث SAR .

The template method (طريقة المرصاف)

تعتمد هذه الطريقة على إيجاد مايسمي البنية المرصاف والتي تناسب تقريباً الموقع الهدف وتعتمد على تعديل تلك البنية لتحسين خواصها الارتباطية تبدأ هذه الطريقة ببحث قاعدة بيانات من أجل البنى المناسبة حتى تعمل كمرصاف . البرامج الحاسوبية (soft ware) مثل (CAVEAT) تصمم لتعمل بالاقتران مع برامج docking مثل DOCK . لذلك فقط البنى التي تناسب الهدف توضع ضمن قوائم . يشار للبنى المرصاف المستخدمة في هذه الطريقة على أنها (Hits) .

طريقة الأجزاء المكونة للبنية The component fragment

يتم تحديد المجموعات والذرات لمواقع الارتباط والتي تشكل روابط مثل الروابط الهيدروجينية وروابط فاندر فالسن مع الربيطة المناسبة تستخدم برامج حاسوبية (soft ware) من أجل ملائمة الأجزاء البينوية مع المنطقة الهدف . تنتقي وتختار هذه الأجزاء على أساس كل من شكلها ونمط تفاعلها مع الموقع الهدف . يستخدم البرنامج لوضع أجزاء المنطقة الهدف على بعد مسافة مناسبة من المجموعة المتممة لها والتي ترتبط معها كما يستخدم لإيجاد أفضل تناسب بينها من خلال محاولة استخدام توجهات مختلفة في الفراغ . المصمم والشكل الجزيئي يحتاج ليجرب هذه التشكيلات منفصل لايجاد أي تشكيل الأكثر ملاءمةً لتقليل مشكلة التشكيلات البرامج تحتوي عدد من التشكيلات الصلبة لنفس البنية في قاعدة بياناتها ما أن يتم وضع الأجزاء في موقعها ترتبط مع بعضها بواسطة بنى ربط مناسبة(Fig 4.10) لتشكيل الجزيء الذي تناسب موقع (docking) (fig 4.11) بعض البرامج الحاسوبية مثل (Lude) وتجرى عملية كاملة بشكل مؤتمت حيث تحمل ضمن البرنامج كل المعايير المطلوبة . يجب ـن نعرف أن الفعالية وطبيعتها وخواص ADME الحرائك الدوائية للجزيء المصمم تحدد فقط لواسطة عمليتي التصنيع ثم الفحص (***الاختبار***)

٤,٧ حوامل الخاصة الدوائية وبعض من استعمالاتها

إن حوامل الخاصة الدوائية للربيطة الفعالية بيولوجياً هي مواقع هندسية ثلاثية الأبعاد لمجموعات الربيطة والتي تشكل النموذج الوحيد الممكن تمييزه من قبل المستقبل ويعتقد أنها مسؤولة عن عملية ارتباط الربيطة مع المستقبل وتفعيله تستخدم حوامل الخاصة الدوائية على أنها أداة بحث عن قاعدة البيانات من أجل المركبات ذات حوامل الخاصة الدوائية المشابهة تُدخل Pharma cophore والتفاصيل الملائمة الأخرى إلى برنامج حاسوبي والذي يبحث عن قاعدة البيانات المناسبة للجزيء والذي يملك حوامل الخاصة الدوائية المشابهة بالنسبة لحوامل الخاصة الدوائية . العملية تجرى باستخدام مجموعة من الجزيئات المختلفة بنيوياً وتملك Pharma cophore متشابهة ولكن فعاليات مختلفة وتحلل هذه المركبات باستخدام برامج حاسوبية لتنتج خريطة ثلاثية الأبعاد للمناطق المألوفة بالنسبة لكل الجزيئات والتي تعتبر هامة من أجل الارتباط المستقبل نحصل على هذه الخريطة بنفس طريقة الحصول على خريطة QSAR . إنها تظهر المواقع النسبية لهذه المناطق ونمط التفاعل(***روابط هدروجينية . الروابط الكارهة للماء . روباط شاردية***) أنها تحول لنموذج المستقبل عن طريق مقارنة نمط التفاعل

المطلوب للارتباط مع طبيعة و موقع ثمالات الحموض الأمينية المتوفرة في الموقع الهدف فمثلاً الآ لانين مرشح لتشكيل لروابط كارهة للماء بينما حمض الأسبارتيك يشكل روابط شاردية تحول ثمالات الحموض الأمينية لنموذج جزيئي للمستقبل وتوثيق هذا النموذج يفحص من خلال تفحص النموذج الجزيئي للمركب المعروف بارتباطه مع الهدف . ما أن يتم تشريعه فإن النموذج يمكن أن يستخدم لاكتشاف أدوية جديدة يمكن أيجاد حوامل الخاصة الدوائية للمركبات الفعالة باستخدام إمام بحث بللورات الأشعة السينية العالية التمييز أو باستخدام NMR أو يحصل عليها باستخدام قاعدة وبيانات من خلال تحليل سلسلة من المركبات لها نفس النمط من الفاعلية على أية حال فإن بنية حوامل الخاصة الدوائية هي بنية معروفة يمكن إدراكها . هذا الاستنتاج يعتمد على مايعتقده الباحثون بأن الشكل ثلاثي الأبعاد هو الأكثر احتمالاً للـ Pharma cophore .

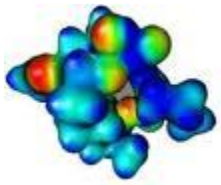
٤,٧,١ : الأشعة السينية و NMR ذات قدرة التمييز العالية البنى إلى برامج التصميم الجزيئي من قواعد البيانات مثل بنك معلومات البروتين الوطني في USA . دراسة بنية المستقبل ومعقد مستقبل – ربيطة باستخدام برامج التصميم الجزيئي تمكن الكيميائي الدوائي من تحديد طبيعة ارتباط الربيطة مع مستقبلة . كما تسمح بتحديد التشكيلات المتخذة من قبل الشكل الفعال للربيطة عند موقع الارتباط دراسة بنية المستقبل وسلسلة من معقدات ربيطة – مستقبل بواسطة X ray تتضمن رابطة مختلفة تعطي إذا كان متوفر الشكل أفضل والحقول الكهربائية الساكنة سمحت تقنية X ray و NMR بتحديد البنى ثلاثية الأبعاد للمستقبل ومعقد ربيطة مستقبل تحمل هذه الموجودة في الموقع الهدف . ٤,٨ : تتطلب الإجراءات المتخذة لاكتشاف العديد من التصميم الجزيئية للدواء معرفة بنية المستقبل حيث أن معظمها بروتينات . لسوء الحظ فإن التعينيات التجريبية للبنية ثلاثية الأبعاد للبروتين بواسطة الأشعة السينية (X – ray cry stallography) يمكن أن تجرى فقط إذا كان ممكناً الحصول على عينات بللورية من البروتين اذا لم يكن ممكن الحصول على عينات بللورية للمستقبل البروتيني . فأحياناً يكون ممكناً تصميم نموذج لبروتين أذا كان تسلسل الحموض الأمينية لهذا البروتين معروفاً . أساس الطريقة هو استخدام مرصاف مناسب والذي يجب أن يحقق معايير محددة

- يجب أن يمتلك المرصاف بنية مشابهة للمستقبل بنية المرصاف البروتيني يجب أن تحدد إما بواسطةX – ray cry stallography أو NMR
- يجب أن تكون أقسام كافية من البنية الأولية للمستقبل تكافئ عدد هام من أقسام البنية الأولية للمستقبل استخدام رودوبسين جرثومي (Fig .4.13) كمرصاف من أجل نموذج لبروتينات الأغشية الناقلة من العائلة Type 2 والتي هي مستقبلات مزدوجة من البروتين G حيث أن الرودوبسين الجرثومي هو بروتين من بروتينات الأغشية الناقلة أيضاً وعدد كبير من أجزاء بنيته يملك نفس تسلسل الحموض الأمينية لتلك الموجودة في مستقبل البروتين G لكن الرودوبسين الجرثومي ليس المرصاف الأفضل لهذه البروتينات كما أن ليس لديه موقع مستقبل .

بينما الرودوبسين والذي بنيته البللورية حددت بواسطة X – ray cry stallography عام ٢٠٠٠ يعتبر المرصاف الفضل لأنه لديه مستقبل مزدوج بروتيني G

- طالما أن المرصاف موجود فإن التسلسلات الأولية للحموض الأمينية للمستقبل البروتيني والمشترك بها مع المرصاف تعطى نفس البنية ثلاثية الأبعاد للمرصاف .

مثال : الجزاء البروتينية ذات التسلسلات المشابهة لتلك الموجودة في المرصاف ahelix ستصمم على شكل ahelix الموجود في المرصاف تجرى هذه العملية مع كل الأجزاء المشتركة بين البروتين والمرصاف . هذه الأجزاء ترتبط مع بعضها بواسطة أقسام ملائمة من تسلسلات الحموض الأمينية طالما أن النموذج قد تك تشكيله فإن التشكيل ذو الطاقة الأدنى محدد باستخدام برامج الديناميك الجزيئي المناسب ليعطي الشكل النهائي توثيق البنية النهائية للبروتين يجرى عن طريق فحصها تجريباً ما أن يتم توثيق بنية البروتين حتى تستخدم لتحديد التشكيلات الفعالة وحوامل الخاصة الدوائية للربيطة كما تستخدم في تصميم denovo لتصميم مركب موجه رئيسي جديد .



- بنية الرودوبسين الجرثومي .

٤,٩ ثلاثي الأبعاد لعلاقة البنية بالفاعلية الكمية

QSAR التقليدية لم تأخذ بشكل مباشر بعين الاعتبار الطبيعية ثلاثية الأبعاد للجزيء . حالياً الارتباط والربيطة والهدف يقود لفعالية البيولوجية اعتماداً على الطبيعة ثلاثية الأبعاد لكل من الهدف والربيطة وإن نوع الروابط مسؤول عن ارتباط الدواء بالهدف – وعادة تكون هذه الروابط غير تساهمية وغالباً

ما يكون كهربائية ساكنة (electro staic) . QSAR ثلاثية الأبعاد تستخدم المتثابتات الفراغية والكهربائية الساكنة كمحاولة لتحديد الشكل الثلاثي الأبعاد .

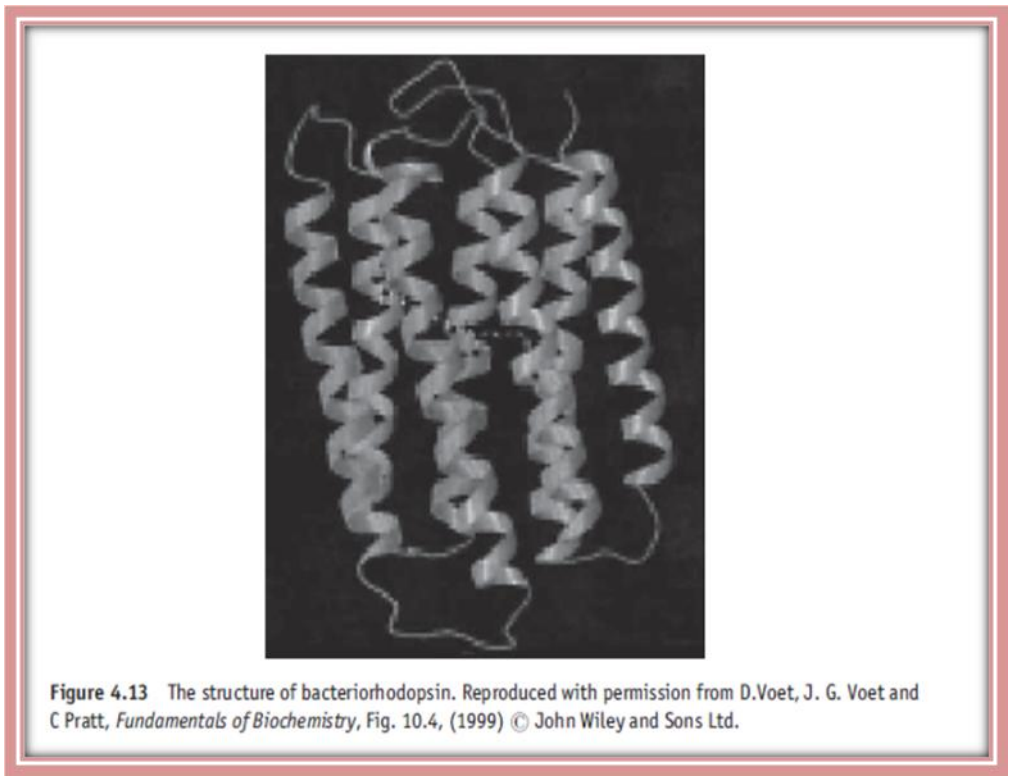


Figure 4.13 The structure of bacteriorhodopsin. Reproduced with permission from D.Voet, J. G. Voet and C Pratt, *Fundamentals of Biochemistry*, Fig. 10.4, (1999) © John Wiley and Sons Ltd.

المحاسن الرئيسية :

١) طبي

عة الهدف غير مطلوبة

٢) لا

تتطلب إدخال قيم المتثابت سواء المحسوبة أو المحددة تجريباً

تعطى صوراً مرئية والتي تفسيرها أسهل من الصيغ الإحصائية لـ QSAR التقليدية

٣) غي

ر مقيدة بدراسة جزيء له بنى مشابهة فقط تتطلب حوامل الخاصة الدوائية مشابهة

٤) تسم

ح بتنبؤ فعاليات الجزئيات الجديدة دون تصنيفها

تتبع لكل الدراسات نفس الطريقة العامة لتوليد نموذج QSAR

المساوئ الرئيسية :

١) مح

دودة بالتنبؤات ضمن الفراغ الثلاثي الأبعاد

٢) لا

يعطي النموذج تنبؤات يعتمد عليها من أجل المتبادلات والتي لا تكون موجودة ضمن المناطق البنيوية للنموذج الأصلي مثال : مثال النموذج الذي نحصل عليه ما يدعى

trgining set في حال كان متبادل الميتيل موجود في مكان محدد فإن من غير الممكن الحصول على تنبؤ نعتمد عليه بالنسبة للمركب في حال استبدال الميتل مثلاً ببروبيل

٣)من الصعب أن نصف بشكل صحيح عناصر المجموعات المجربة خاصة من بنى متغايرة

٤)هذه العناصر (member) يجب أن تتفاعل مع الهدف بنفس الطرق

٥)دقة التحليل تعتمد على مباعدة الشبكة المستخدمة .

المعالجة الجينية ومنتجاتها الدوائية
Gene Therapy and drug Products

يعبر هذا المصطلح عن التطبيقات غير المحدودة لتقنية rDNA في علاج المرض وتطرقنا سابقا عن آلية وعمل التقانة الحيوية واكتشاف الأدوية والآن في هذا البحث سنطرق المعالجة الجينية والتي تناولنا قسم منها في الفصل السابق وسنركز ومفصلا على المنتجات الدوائية المصنعة باستخدام التقانة الحيوية وسنوضح آلية المعالجة الجينية من خلال :

- استخدام أدوية محضرة جنيا ومنتجات دوائية مأشوبة Recombinant Drug Products وإعطائها للمرضى مثل الهرمونات Hormons السيتوكينات Cytokine الانترفيرون Interferon الإنترلوكينات Interleukine (IL) الانزيمات Enzymes اللقاحات Vaccine
- استبدال المورثة الطبيعية بالمورثة المريضة وسيؤدي ذلك إلى الشفاء الفعلي من المرض وليس إزالة أعراض المرض فقط , فعلى سبيل المثال تبين أنه في التليف الكيسي cystic fibrosis تكون المورثة المريضة هي المسؤولة عن هذا التليف , لذلك فإن تبديل هذه المورثة بأخرى طبيعية سيتم التخلص من المرض بشكل فعلي . ويمكن أن يطبق ذلك على العديد من الاضطرابات الخلقية مثل الداء السكري المعتمد على الإنسولين , عوز هرمون النمو , فقر الدم المنجلي وظاهرة النزف الوراثي hemophilia .
- إضافة المورثة التي تساعد في مواجهة المرض مثل الإنتان الفيروسي أو السرطان . ويتضمن ذلك إنتاج البروتينات المأشوبة recombinant protein وتطوير الأنماط الحيوية لدراسة الأمراض البشرية .

كما أن الضم (تأشيب) الوراثي يؤدي إلى تعديل الاستجابة الحيوية , ومثال ذلك حالة منع رفض العضو الذي تمت زراعه . إذا كانت المورثات ترمز معقدات التوافق النسيجي الكبيرة , فإنها يمكن أن توضع داخل الخلايا المزروعة فيبدو النسيج المزروع وكأنه ذاتي (self) , كما يمكن أيضاً تقديم المورثات لبعض المواد مثل عامل النمو β الذي يقلل من الاستجابة المناعية المتوسطة بالخلايا الموضعية . كما يمكن عكس الاستراتيجية السابقة لعلاج السرطان , حيث تعتبر الخلايا المزروعة هي الخلايا السرطانية المستهدفة , فتزداد الاستجابة المناعية المتوسطة بالخلايا الموضعية .

يقصد بمصطلح transgenics عملية نقل المورثات من متعضية إلى أخرى , و إذا حدثت عملية نقل المورثات ضمن الخلايا الجنسية (germ cell) فقد يبدو ذلك أمراً خلقياً وينتقل عبر الأجيال اللاحقة . بينما إذا تمت ضمن خلايا أخرى من الجسم تسمى خلايا جسمية (somatic cell) فيعبر عنه فقط في النسيج الخلوي نفسه ما دام هذا النسيج حياً .

تعتمد المعالجة الجينية على ثلاثة عناصر ضرورية: الجين gène، والخلية الهدف cellule cible، والناقل vecteur. وفي الواقع يشتمل أي علاج على تشخيص مسبق، ففي البداية ينبغي إظهار الخلل الجزيئي قبل التفكير بإصلاح وراثي correction génétique. والعنصر الهام هنا هو تحديد الموقع النوويدي localisation nucléaire لناقل الجين transgéne وهذا الأخير قد يدخل عشوائياً في الجين المضيف من خلال إضافته في صبغيات الخلية المضيفة hôte cellule. وقد يتحقق الهدف عندما يحدث تأشيب recombinaison مماثل بين الجين المعطي donneuse والتسلسل séquence المماثل له.

إن المعالجة الجينية بوساطة التأشيب المماثل على خلايا جسدية هو موضوع أبحاث مكثفة حالياً، وتمثل هذه الاستراتيجية الحل العلاجي الجذري لأمراض وراثية حيث يمثل الإصلاح الوراثي للخلية الأصل مفتاح العلاج.

يمكن نقل الجين بطرائق عدة:

- تعديل النظام الخلوي من أجل التحكم بإنتاج بروتين حيث ينتشر لاحقاً نحو العضو المصاب.
- اقتطاع خلايا ذاتية يتم تعديلها في الزجاج ثم يُعاد غرسها.
- توزيع ناقل الجين على العضو الهدف، إما مباشرة أو بسحب جزء من جملة النقل النوعية الموجهة إلى العضو أو إلى نوع خلوي خاص.

وفي الواقع تختلف المتطلبات من مرض لآخر وهي تتضمن عدة عناصر أساسية منها:

- خصائص الدورة الخلوية للخلية وللنسيج أو العضو، التي سوف تتعدل وراثياً.
- إمكانية تطبيق المعالجات في الحي in vivo أو في الزجاج in vitro.

- نظام تسلسل النقل.
- العمر المتوسط المثالي للمريض أو لمرحلة المرض التي يفضل فيها تدخل نقل الجين من أجل تأمين فائدة علاجية قصوى.

1. نقل الجينات في الزجاج

يمكن تجديد الخلايا أو الأنسجة الهدف اعتماداً على مجموعة من الخلايا السابقة مثل النسيج المكون للدم والجلد أو الخلايا البطانية والخلايا الكبدية ذات الانقسام الفتيلي المحرض، تشكل هذه الخلايا هدفاً لنقل الجين في الزجاج، ومن الممكن اختيارها للمعالجة، ولتطبيق المراقبة الخاصة بالنوعية وبالسلامة قبل إعادة الحقن.

2. نقل الجينات في الحي

ينبغي أن يُطبق نقل الجين في الحي عندما تكون الخلايا الهدف إما مفرّقة تماماً أو مندمجة في عضو وتتحكم في وظيفته، مثل العضلة المخططة، أو العضلة القلبية، أو الجهاز العصبي المركزي، أو الرئة. ويمثل علم التشريح عنصراً حاسماً في هذه المجال. وهكذا فإن كل خلية تعد هدفاً ممكناً بالنسبة للتعديل الجيني، بالإضافة إلى خلايا مرض السرطان حيث أن لكل خلية فيه القدرة على الانقسام الخلوي المتسارع.

3. الخلية الهدف والناقل cibl and vector Cells

يختلف نظام النقل تبعاً لنوع الخلايا أو الأنسجة التي هي هدف النقل والتي يتم تحددها وفقاً لفيزيولوجية المرض حيث تتوجه نواقل الفيروسات النكسية vectors retrovirus نحو النسج الهدف المتضمنة قسماً من الخلايا الأصلية القابلة للتعرض للإنقسامات الفتيلية divisions mitotic. يمكن أن تتم عملية النقل الجيني في الزجاج، ثم تتبعها إعادة زرع الخلايا المعالجة، ويؤمن التكامل الجيني الثابت استمرار النقل عبر الأجيال الخلوية المتعاقبة.

تتكامل الفيروسات الغدية المقترنة virus adeno- associate أيضاً مع جين الخلية الهدف، على خلاف الفيروسات النكسية التي لا يشترط فيها الانقسام الفتيلي لحدوث التكامل، بالإضافة إلى أن نسبتها قليلة جداً (٢% كحد أقصى). وعلى العكس إذا توجه الناقل نحو الخلايا في تشكلها النهائي أو كان لا يمكن أن يتم النقل إلا في الحي، يمكن استخدام نواقل الفيروسات الغدية القادرة على الوصول إلى الخلايا الكامنة لأنها بشكل عام موجودة على شكل يصبوغ Episomes في النواة ، دون تكامل مبدئي في الجينوم المضيف .

تأتي أهمية نقل الجين بوساطة الفيروسات النكسية من قدرتها على تحويل جزء كبير من الخلايا الهدف المنقسمة جينياً، وتعرضها لتكامل نظامي وثابت في جينو الخلية المضيفة.

تسمح السلالات المتمحفظة بنقل تكاملي للبنى المصابة، مع بروتينات فيروسية تفتقد السلسلة المرمزة cods. وتم الحصول على تطور ملموس في سلامة إنتاج الأجزاء الفيروسية المجردة من الفيروس القادرة على التضاعف، وذلك باستخدام بنى منفصلة ترمز مختلف البروتينات الفيروسية، وتكون الخلايا الهدف غير قادرة مبدئياً على إطالة عمر العدوى ونقل الفيروس إلى خلايا أخرى.

يمكن أن تنتج نوعية الفيروس النكسي الناقصة من تنظيم الانتساخ transcription والتأثير المتبادل بين محفظة الفيروس ومستقبلات الخلية الهدف على حد سواء، ومن أجل تحسين هذه التقنية، تستخدم نواقل فيروسية نكسية معطلة ذاتياً وفاقدة لجزء من السلسلة في المنطقة U3 من الـ LTR (التكرار النهائي الطويل Long Terminal Repeat)، والتي تسمح بتحسين كل من سلامة واندماج المحضضات promoters الداخلية القادرة على التحكم نوعياً بالنشاط الانتساخي للبناء، وهنالك دراسات حول التعديلات الوراثية للسلاسل التي ترمز محفظة الفيروس، من أجل إعادة توجيه نوعية العدوى نحو المستقبلات النوعية لخلية ما. وقد تم مؤخراً البرهنة على تطور هام في مجال تحديد العدوى، وتم مبدئياً تعطيل الفيروسات المذبذبة amphotropes بسرعة في الدورة الدموية في الزجاج لدى الرئيسات primates، وذلك عن طريق المتممة ، مما يعطي مهلة قصيرة للفيروسات النكسية لتتصل بالخلايا وتتحد بها. وتم مؤخراً استعراف مساعدات المقاومة الكامنة للأجزاء الفيروسية عند التحلل lyse بوساطة المتممة. في النهاية لا بد وأن تسمح الفيروسات المأشوبة المشتقة من الفيروسات العدسية lent viruses مثل الـ VIH بعد فترة بتعديل وراثي ثابت للخلايا الكامنة الخاضعة للانقسام الفتيلي.

إن نواقل الفيروسات الغدية هامة جداً بسبب تأقلمها الكامن مع نقل الجين في الحي وقدرتها على إصابة طيف كبير من الخلايا بالعدوى وخاصة الخلايا غير المنقسمة. إن الجزء الفيروسي مستقر نسبياً ويمكن تحضير أقسام فيروسية ناقلة للعدوى بدرجة عالية.

على الرغم من أن التجارب السريرية التي تقوم على استخدام الفيروسات الغدية الناقصة جارية الآن، فإن الدراسات قبل السريرية المتضمنة استخدام كميات من الفيروسات المركزة من الجيل الأول في الزجاج تترافق بالسمية. وفي بعض الحالات التي يلاحظ فيها تبدل مستمر، فإن الأصول تبقى غير واضحة ويبقى ممكناً ظهور مستوى متدن لتضاعف الفيروس التي تم تأشيبها، من الممكن أن ترتبط قدرة تضاعف الفيروسات الغدية البشرية في الزجاج، بشكل كبير بطبيعة الخلية الهدف.

١. المنتجات الدوائية المأشوبة Recombinant Drug Products

☜ **الهرمونات Hormons:**

- ***الأنسولين البشري المأشوب Recombinant:***

الأنسولين البشري كان أول جزيئة حيوية كبيرة biological macromolecule منتجة بطريقة الهندسة الوراثية و فعالة فارماكولوجيا . وافقت الFDAعلى الدواء في ١٩٨٢ لمعالجة داء السكري المعتمد على الأنسولين . يتكون بروتين الأنسولين من سلسلتين بولي ببتيدية تحتوي على ثمالة ٥١ حمض أميني , تتكون السلسلة Aمن ٢١ حمض أمينى و السلسلة B تحوي ٣٠ حمض أميني . جزيئة الأنسولين البشري تحوي ٣ روابط كبريتية بين السيستئين A7و السيستئين B7 – السيستئين A20 و السيستئين B19– ورباط ضمن السلسلة بين السيستئين A6و السيستئين A11.

يفرز الأنسولين من خلايا β في جزر لانغرهانس في البنكرياس , تبدأ كسلسلة ببتيدية وحيدة تسمى طليعة الأنسولين Proinsulin يحدث لها انشطار أنزيمي و يتحرر الأنسولين وتاريخيا كان الأنسولين يعزل من مصدر بقري أو خنزيري , استخدام هذه المصادر لم يكن دون صعوبات فالأنسولين البقري و الخنزيري يختلفان بتتالي الحموض الأمينية بالاضافة لاستبدال التريونين بالالانين في النهاية C من السلسلة B البشرية (B30), وأيضا الأنسولين البقري يختلف في التتالي عن الأنسولين البشري حيث يكون هناك استبدال الآلانين بدل الثريونين في A8 و الفالين بدلامن الايزولوسين في A10 هذه الاختلافات تبدو صغيرة لكن ينتج عن عنها ردات فعل مناعية عند بعض المرضى . التعديلات على صيغة الأنسولين البقري و الخنزيري قادت إلى منتجات تختلف في زمن بداية التأثير – الوقت اللازم للوصول لأخفض قيمة للغلوكوز – مدة التأثير, تنوعت هذه المشعرات بإضافة البروتامين و الزنك ينتج عنها أنسولين خاص يملك مدة تأثير طويلة و تعديل الـPH يؤدي إلى التعادل الأمر الذي يؤدي إلى ثبات المستحضر . تقسم أنواع الأنسولين (insulins) إلى عادي regular مدة تأثيره قصيرة من ٤– ١٢ ساعة و نصف بطيء semi lent مدته وبطيء lent متوسط قمة تأثيره بعد ١–٣ ساعات من الإعطاء و مدة تأثيره حولي ٢٤ ساعة و فائق البطيء ultralent متوسط قمة تأثيره بعد ١–٣ ساعات من الإعطاء و مدة تأثيره أكثر من ٢٤ ساعة .

إنتاج أنسولين بطريقة الضم (تأشيب) recombinant insulin لا يتميز عن الهرمون البنكرياسي البشري لا فيزيائيا و لا كيميائيا كان إنجاز عظيم , و تم بذلك التخلص من مشكلة رد الفعل المناعي . محتوى الـrDNA من البيروجين هو صفر Nil و الأنسولين غير مشوب بأي ببتيدات أخرى و يمكن اصطناع الهرمون حيويا بكميات كبيرة .

يتواجد الأنسولين البشري rDNA مثل Humulin و Novolin وعدد من المشابهات التي تختلف بنمط الحرائك الدوائية . يتم انتاج الHumulin بالضم (تأشيب) باستخدام E.Coli أما Novolin فيحضر بالضم (تأشيب) باستخدام S.cervisiae وهي عبارة عن خميرة . حصل هناك تعديلات على عملية الإنتاج منذ أول اصطناع حيوي ناجح حتى عام ١٩٨٦ فال Humulin كان ينتج باستخدام ناقلين اثنين أحدهما من أجل السلسلة A و الثاني من أجل السلسلة B ثم إدخالهما معا داخل الـE.Coli , سيتم عندها إفراز السلسلة A والسلسلة B ضمن المستنبت medium ثم يرتبط الاثنان كيميائيا لتشكيل الأنسولين rDNA . اليوم يتم استخدام كامل الجين كطليعة الأنسولين لتكوين متعضية ضم (تأشيب) recombinant organisim و الببتيد الرابط في طليعة الأنسولين سينشطر بأنزيمتين , أنزيم ببتيداز داخلية indopeptidase وكاربوكسي ببتيد B وينتج عن ذلك الأنسولين .

يتوفر الأنسولين rDNA بعدة أشكال الأنسولين lispro (humalog)يبدأ التأثيره خلال ١٥–٣٠ دقيقة و مدة تأثيرة حوالي(٣–٦,٥) ساعة أقصر من الأنسولين البشري العادي regular بداية التأثير خلال ٣٠–٦٠دقيقة و مدة التأثير ٦– ١٠ساعات وهو فعال عند تناوله

قبل الوجبة بـ١٥دقيقة بخلاف الأنسولين العادي الذي يجب حقنه قبل الوجبة بـ٣٠دقيقة . في lispro نجد هناك تبادل بين الحمضين الأمينيين البرولين B28 والليزين B29 في السلسلة B.

الأنسولين aspart (Novolog) بداية تأثيره بعد ١٥–٣٠ دقيقة مدة تأثيره ٣–٦,٥ ساعة فيه استبدال وحيد في الحموض الأمينية هو استبدال الأسبارتام بدل البرولين في B28 و هو فعال عند تناوله قبل الوجبة بـ (٥–١٠) دقائق

الأنسولين ذو مدة التأثير الفائقة ultra long- acting agent يحوي الغليسين بدل الأسبارتام في A21 و يحوي ثمالتي Residue ارجنين في النهاية C للسلسلة B الأنسولين glargine يؤخذ تحت الجلد (SC) مدة تأثيره (٢٤–٤٨) ساعة والتغيير في قاعدية هذا العامل يسبب ترسبه في درجة الـPHالمتعادلة و يجعل تأثير اختزاني depot effect.

الأنسولين rDNA أصبح ناجحا جدا المشكلة الوحيدة ظهرت عند المرضى اللذين تناولوا الأنسولين البقري أو الخنزيري لفترة طويلة , فبعض المرضى اللذين حولوا إلى الأنسولين البشري rDNA أبلغوا عن صعوبة في الشعور بمستوى الغلوكوز لديهم feeling their glucose level وهؤلاء المرضى يحتاجون استشارة إضافية لاستخدام الهرمون المأشوب

- ***الغلوكاغون Glucagone :***

يتم اصطناع هرمون الغلوكاغون (غلوكاجين) في البنكرياس كبروتين عالي الوزن الجزيئي والذي يتحرر منه الجزيئة الفعالة بواسطة شاطر حال للبروتينات proteolytic cleavage . الغلوكاغون هو عبارة عن سلسلة واحدة تحوي ٢٩ حمض أميني يعاكس بشكل عام عمل الأنسولين . الغلوكاغون البقري و الخنزيري و الذي يملك بنية مطابقة للغلوكاغون البشري مستخدم منذ سنوات نمط الغلوكاغون rDNA تم الموافقة عليه من قبل ال FDA للاستخدام في حالات انخفاض السكر الشديدة و كمساعدة تشخيصية شعاعية .

يقوم الغلوكاغون بارخاء العضلات الملساء في القناة المعدية المعوية GI يقلل حركتها ويحسن مستوى الفحوص الشعاعية . في حال معالجة انخفاض السكر الحاد في المرضى السكريين المعتمدين الأنسولين فان الغلوكاغون هو السبب في قيام الكبد بتحويل الغليكوجين لغلوكوز . انخفاض السكر الحاد المتروك دون علاج قد يسبب فقدان وعي مطول و قد يكون مميت .

ان للدواء rDNA ميزة أنه ليس هناك فرصة للإصابة باعتلال الدماغ البقري إسفنجي الشكل هذه الحالة كانت تعرف أيضا بمرض جنون البقر و المسبب بواسطة بريون(جزيئات بروتينية تسبب العدوى) Prion كان يشك بأنه يصيب أنسجة البنكرياس لدى الحيوانات .

- ***هرمون النموالبشري المأشوب Human growth hormone recombinant:***

هرمون النمو هو بروتين ضروري للنمو الطبيعي والتطور عند البشر , يؤثر هرمون النمو البشري (hGH) في عدة مظاهر للتطور البشري و الاستقلاب بما فيها النمو الطولاني و تنظيم (زيادة)اصطناع البروتينات و تحلل الليبيدات و تنظيم (انقاص) استقلاب الغلوكوز . تم استخدام الـhGH كدواء منذ عام ١٩٥٠وكان دواء ناجحا بشدة في معالجة حالات عوز هرمون النمو الكلاسيكية – القصور الكلوي المزمن – متلازمة تيرنر – فشل ادرار الحليب lactate عند النساء – متلازمة برادرويلي , في تاريخه الطويل كان الهرمون ناجحا بشكل ملحوظ و خالي من الآثار الجانبية

الشكل الأولي primary من hGH في الدوران هو بروتين غير سكري Nonglycosylated prtein ووزنه الجزيئي ٢٢ كيلو دالتون مؤلف ثمالة Residue ١٩١ حمض أميني مرتبطة مع بعضها بجسور ثنائية الكبريت في عروتين ببتيديتين . بنية الـ hGH كروية فيها ٤ أقسام α حلزونية غير متماثلة Antiparallel α- helical rgion. هرمون النمو البشري hGH داخلي المنشأ مكون من ٨٥%من وحدات وزنها الجزيئي ٢٢ كيلودالتون و ٥–١٠% منه من وحدات وزنها الجزيئي ٢٠ كيلودالتون و ٥% من مزيج من ثنائيات dimmers مرتبطة بروابط كبريتية ثنائية و عديدات الوحدات oligomers وأشكال مطورة أخرى .

في أواخر ١٩٥٠ كان hGH يعزل من خلاصة نخامات الجثث و البريون Prion المرافق لعمليات التحضير يشك بأنه يسبب داء Creutzfeldt-jakobو هو اضطراب عصبي تنكسي مميت .

تم الإبلاغ عن أول استخدام لـ hGH المأشوب rhGH عام١٩٨٢ و تم انتاج أول مستحضر الـrhGH بواسطة الـ E.Coli وهذه المستحضرات تكون حاوية على مثيونين طرفي و١٩٢ حمض أميني . rhGH ذوالتسلسل الطبيعي للحوض الأمينية ينتج منذ ذلك الحين في مستنبتات خلوية للثديات (الفئران). السوماتوستاتين هو أول مستحضر مأشوب قدم في عام ١٩٨٥ يحتوي على التتالي الأساسي الطبيعي

للحموض الأمينية ال١٩١بالاضافة الى ثمالة المثيونيل في النهاية الطرفية –N. كل مستحضرات السوماتوستاتين فيها تتالي للـ١٩١ حمض أميني مطابق للموجود في الـhGH المنتج من الغدة النخامية .

تظهر البنية البلورية ثلاثية الأبعاد أن البروتين oblate و أن معظم السلاسل الجانبية تتجه لداخل الجزيئة هذا الـ rhGH هو مطابق فارماكولوجيا للـhGH الطبيعي . معظم الصيغ الحالية للـrhGH تكون بشكل مجفد و يجب اعادة هيكلتها قبل الحقن , ٥–١٠ ملغ من البروتين تضاف بشكل غليسين بودرة و/أو مع وقاء مانيتول فوسفات . يعاد هيكلة المستحضر بماء عقيم معد للحقن , ثباتية المنتج جيدة واذا خزن بدرجة حرارة(٢–٨) ْم فان الـrhGHيبقى ثابتا لمدة سنتين.

يخضع ال rhGHلاستقلاب سريع و متوقع في العضوية ف الكلية و الكبد , كيميائيا المستقلبات هي تلك المتوقعة لأي ببتيد , نزع الأميد من الأسبارجين و الغليسين و أكسدة المثيونين– التربتوفان– الهستدين– التيروزين .

- ***الهرمون المنشط للجريبات Follicle- stimulating Hormon:***

هرمون القند المنشط للجريبات (FSH) ,follitropin alfa, (Gonal–F), folitropin beta(Follistim) ينتجان في القسم الأمامي من الغدة النخامية , يعمل الـFSH بطريقتين فمن جهة يسبب زيادة تشكيل النطاف عند الذكور Spermatogenesisو من جهة أخرى بما يخص الاستروجين و الهرمون الملوتن (اللوتيئيني) فانه ينشط نمو الجريبات وتطورها عند الاناث و بالنتيجة فالـ FSH قد يكون مفيد في علاج العقم .

الـFSHهو فرد من عائلة بروتينية كلها مترابطة بنيويا و التي تضم الهرمون اللوتئيني (LH)– منبه القند المشيمي – الهرمون المنشط للدرق TSH وهو يتكون من وحدتين مختلفتين (غير متجانستين) heterodimer تحت الوحدة α تحوي ٩٢ حمض أميني و تحت الوحدة β تحوي ١١١حمض أميني , البروتين مرتبط بسكاكر كثيرة glycosylated heavily glycosylatedheavily و له كتلة جزيئية تصل أعظميا ل ٣٥ كيلو دالتون . المصدر التقليدي لعزل الـFSH هو من البول في مرحلة بعد الاياس postmenopausal و التي تزودنا بمستحضر نقاوته أقل من ٥% و ملوث بشكل ملحوظ بال LH. هرمون الـFSH المأشوب rhFSH ينتج في خلايا الثديات , الفولي تروبين ألفا و الفولي تروبين بيتا هما نفس البروتين لكنهما يختلفان بطريقة تحضيرهما (صياغتهما)formulated , كلا المستحضرين مجفد الشكل α يصنع بوجود السكروز و مكونات الوقاء الفوسفاتي , الكل β يحتوي على السكاروز و سيترات الصوديوم كعامل مثبت و بولي سوربات ٢٠ كعامل مبعثر dispersant وكعامل lyoprotectant. يعاد هيكلة المنتجات مباشرة قبل تناولها, العمر على الرف لكلا المستحضرين (shelf life) هو سنتان عندما يتم تخزينها في أوعية تخزين بدرجة حرارة أقل من ٣٠^{0}م (ليس تجميده) و محمية من الضوء .

- ***تيروتروبين ألفا Thyrotropin Alpha :***

الهرمون البشري المنشط للدرق (TSH) ثيروتروبين ألفا (thyrogen) هو عبارة عن بروتين مثنوي غير متجانس heterodimeric ذو كتلة جزيئية ٢٨,٠٠٠– ٣٠,٠٠٠ دالتون , تحت الوحدة α تتألف من ٩٢ حمض أميني و تحت الوحدة β تألف من ١١٢ حمض أميني , ان نوعية البروتين يتم التحكم بها بتحت الوحدة β .يرتبط الـTSH مع مستقبلاته في الخلايا البطانية الدرقية الطبيعية أو في أنسجة الدرق السرطانية المتمايزة بشكل جيد لتحفيز قبط uptake اليود لداخل الخلية و جعل اليود كمركب عضوي organification و افراز الثيروغلوبولين T_3و T_4 يستخدم الدواء كأداة لاستخدام اليود المشع في تشخيص سرطان الدرق

- ***السيتوكينات Cytokines:***

❖ عوامل النمو لمكونات الدم Hematopoietic growth factors:

من بين كل الأحداث التي تحدث في جهاز المناعة نقي العظم – مجرى الدم – فان عملية تكوين الدم hematopoiesisهي الأكثر تعقيدا . كل خلايا الدم والجهاز المناعي يمكن تتبع سلالتها الى الخلايا الجذعية الوالدية في نقي العظام , يشار لهذه الخلايا بالوافرة الجهد pluripotentلأنها تحت التحفيز الملائم يمكن أن تتمايز لأي خلية أخرى , ان عمليات النضج maturation – التكاثر proliferation – و التمايز differentiation تتم تحت رقابة شديدة للعديد من السيتوكينات التي تنظم المضيف لهذه الحوادث الخلوية هناك سلالتين مميزتين لخلايا الدم : سلالة اللمفاويات lymphoid والتي تعطينا الخلايا اللمفاوية B و T و سلالة نقيية (نخاعية) myeloid lineage

و التي تنتج الخلايا الحبيبية granulocytes البلعميات macrophage– العدلات – الحامضات و خلايا ماست بالاضافة للصفيحات و الكريات البيض تم التعرف على ٢٠ سايتوكين يشارك في تكون الدم بعضها

ميزة اضافية للخلايا الجذعية وافرة الجهد pluriptent stem cells تستحق الاهتمام كل خلية جذعية تنقسم لخليتين بنت daughter cell أحدهما سلف فعال لمكون الدم active hematopoietic progenitor والآخر ساكن (هامد) quiescent, تنضج الطليعة الفعالة لتعطي أسلاف مكونات الدم ثم خلايا الدورة الدموية , الخلايا الجذعية الساكنة تعود لتنضم لمجموعة (تجمع) pool الخلايا الجذعية , من هنا فان عدد الخلايا الوالدية هو دوما نفسه وهذه العملية يشار لها بالتحديد الذاتي self-renewal.

❖ الايتروبيوتين الفا Erythropoietin Alfa :

المكون للكريات الحمر يفعل تكاثر وتمايز الكريات في النقي , Epition هو مكون من ١٦٥ حمض أميني مصنع من خلايا الحيوانات الثديية بطريقة الـDNA المشوب وهو عبارة عن سلسلة سكرية تملك وزن جزيئي عالي حوالي ٣٠٤٠٠ دالتون كما أنه مؤلف من ٤ حلزونات غير متوازية وهو يملك نفس تسلسل الحموض الأمينية للاريتروبيوتين الطبيعي , وقد صنع لمعالجة مرضى فقر الدم الناتج عن قصور كلوي مزمن وعند مرضى الأيدز المعالجين بالزيدوفودئين وأخيرا عند مرضى السرطان الخاضعين لمعالجة كيماوية وقد استجاب معظم المرضى وكان هناك زيادة هامة في الهيماتوكريت

❖ فليغاستين Fligastin :

هو عامل نمو لسلسلة الوحيدات , نيوبوجين يحفز تكاثر المفصصات (خاصة العدلات) وذلك بتحفيز الخلايا الجذعية المكونة للدم في النقي .العامل المحرض للمستعمرات المحببة granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) المكون داخليا هو بروتين سكري يصنع من وحيدات الخلية والأورمات الليفية والخلايا البطانية وهو بروتين مكون من ١٧٤ حمض أميني مع كتلة تعادل ١٨٨٠٠ دالتون، والبروتين الأصلي منه مزود بسلسلة سكرية. الفليغاستينFligrastin يحفز بشكل نوعي انقسام وتمايز الخلايا سليفة العدلات في نقي العظم وهذا يعود لتحرر عدلات ناضجة في الدوران من نقي العظم وهو أيضا يفعل العدلات الناضجة بتحفيز فعالية البلعمة، تجهيز الاستقلاب الخلوي المرتبط بالجهد التنفسي، ويحفز القتل المعتمد على الأضداد ويزيد التعبير عن بعض الوظائف المرتبطة بالمستضدات السطحية الخلوية. في المرضى المتلقين لعلاج كيميائي بالأدوية مثل السيكلوفسفاميد فإن حدوث نقص العدلات المختلط بحمى هو عالي نسبيا. وصف G-CSF ينقص زمن استعادة العدلات ومدة الحمى عند البالغين المصابين بابيضاض نقوي حاد وكذلك عدد الأخماج والأيام التي تتطلبها الصادات ومدة الاستشفاء.

فليغاستين Filigastrin متطابق مع G-CSF في ترتيب حموضه الأمينية باستثناء أنه يحتوي على متيونين في النهاية N وهذا ضروري للتعبير عن الناقل في E.Coli كما أنه غير مضاف له سكر ويعطى مع ٠,٠١ أسيتات صوديوم وينبغي تخزين بدرجة ٢–٨ بدون تجميد وتحت هذه الشروط فمدة صلاحيته سنتين , يجب تجنب هزه عند إعادة التشكيل وعلى الرغم من أن تشكل الرغوة لا تؤذي المنتج إلا أنها تغير كمية الدواء بالمحقنة .

❖ سارغراموستيم Sargramostim:

هوعامل محفز لنسيلة المحببات والبالعات granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) وهو بروتين سكري مؤلف من ١٢٧ حمض أميني ويتضمن ثلاث وحيدات subunit جزيئية الشكل الداخلي له منتج من اللمفاويات التائية ومولدات الليف البطانية والبالعات الكبيرة.GM-CSF المعاد جمعه يختلف عن ذلك البشري حيث أن توضع الليزين بدل الأرجنين في الموقع ٢٣ يسهل التعبير عن المورثة في الفطور وهو يرتبط مع مستقبلات نوعية بالخلايا الهدف ويحفز التكاثر والنشاط والنضج واعطاؤه للمرضى يسبب زيادة في تعداد البيض في الدم المحيطي مرتبط بالجرعة.

على خلاف G-CSF فإن GM-CSF هو عامل نمو مكون للدم متعدد النسائل يحث الخلايا السليفة جزئيا على الانقسام والتمايز عبر سلسلتي الخلايا المحببة والخلايا البالعة الكبيرة وهو يحفز وظائف المحببات الناضجة ووحيدة النواة.

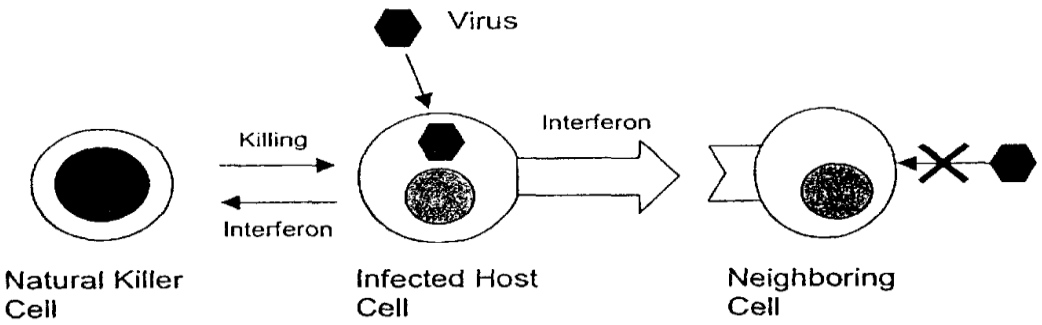
GM-CSF يزيد من الفعاليات الكيميائية والمضاد للفطور والطفيليات للمحببات والوحيدات وهو يزيد السمية الخلوية للوحيدات monocyteباتجاه الخلايا التنشؤية وينشط الكريات البيض متعددة الأشكال لتثبيط نمو الخلايا الورمية Neoplastic
يستخدم السارغراموستيمsagramastin لاستعادة النسيج النقوي بعد زرع النقي الذاتي وبعد العلاج الكيميائي في الابيضاض النقوي الحاد.

❖ بكابلرمين Becaplermin:

هوجل بولي ببتيد داخلي الذي تفرزه خلايا لهادوربعملية الشفاء وهوعبارة عن عامل نمو مشتق من الصفيحات البشرية المعاد ضمها.

- ***الانترفيرون Interferons***

عائلة من بروتينات صغيرة سكرية الوزن الجزيئي يتراوح ١٥٠٠٠الى٢٥٠٠٠دالتون و١٤٥ – ١٦٦حمض اميني الخلايا سوية النوى ، يفرز الانترفيرون استجابة للخمج الفيروسي حيث لها تاثير مباشر بتفعيل الخلايا القاتلة الطبيعية لتقتل خلايا المضيف الحاوية على الفيروسات والانترفيرون عندها يحدث حالة من المقاومة الفيروسية في الخلايا , بالاضافة ان الانترفيرون يحدث شلال من البروتينات المضادة للفيروسات من الخلايا الهدفية ومن امثلتها ٢ـ٥ اوليغوادنيلات المصطنعة حيث هذا الانزيم يحفزاستقلاب الـATP .كما هو موضح في الشكل التالي :



الانترفيرون يمكن ان يعرف كسيتوكين Cytokine يتوسط تفعيل وسائط مناعية ومضادة للتكاثر ومضادة فيروسية يوجد عادة ثلاث نماذج من النترفيرون لها صفات خاصة وهي الفا وبيتا وغاما حيث انترفيرون الفا غليكوبروتين يشتق من الكريات البيض البشرية وانترفيرون بيتا يشتق من الارومة الليفية والبالعات وانترفيرون غاما يشتق من اللمفاويات T البشرية والخلايا القاتلة هذه الانترفيرونات هي بقايا حمضية acid labile وتدعى انترفيرون نموذج ثاني المستقبل للانترفيرون غاما اصغر من مشابهه في الانترفيرون الفا وبيتا ٩٠–٩٥ كيلو دالتون مقابل ٩٥–١١٠ كيلودالتون التصانيف الثلاثة للانترفيرون غير متجانسة وكل منها لديه اوزان جزيئية خاصة به على سبيل المثال على الاقل ١٨ نموذج ووزن جزيئي مختلف يميز الانترفيرون البشري الفا تم اكتشافها حيث كل استبدال للحموض الامينية على الموقع ٢٣و٣٤ يعطي جديد الانترفيرون له بعض التاثيرات الجانبية الشائعة مثل اعراض زكام ووجع راس وحرارة والم عضلات وعمود فقري وغثيان واقياء واسهال وفي مكان الحقن الم ووذمة والتهاب كما يمكن له التداخل مع بعض الادوية عبر السيتوكروم p450 حيث العديد منها يثبطه وبالتالي احتمال سمية بزيادة التراكيز

❖ **مركبات الأنترفيرون ألفا**

➢ الأنترفيرون ألفا(ن ا): Interferon Alfa n1

هو مزيج من الإنترفيرونات من النمط ألفا المعزولة من الخلايا (oblast) اللمفاوية البشرية بعد تحفيزها بواسطة فيروس الفئران Para Influenza النوع I (sendai strain). كل نوع فرعي من هده الإنترفيرونات ألفا في هدا المستحضر يتألف من ١٦٥–١٦٦ حمض أميني بمتوسط وزن جزيئي حوالي ٢٦٠٠٠ دالتون. إن Interferon Alfa n1 يوصف لعلاج التهاب الكبد المزمن من النمط C في المرضى بعمر١٨ سنه فما فوق والذين لا يعانون من مشاكل كبديه معقده. إن طريقة عمل Interferon Alfa n1 في العلاج غير واضحة بشكل دقيق. إن هدا الدواء يمكن إعطاءه عن طريق الحقن تحت الجلد أو الحقن العضلي بجرعة اعتيادية تساوي ٣ مليون وحده دوليه ثلاث جرعات أسبوعيا. إن الإنترفيرون ألفا يوجد على شكل محلول يحتوي على الثيرموثيامين ولذا فإن المحلول يجب أن لا يتعرض للارتجاج الشديد كما يجب حفظه مبرداً (٢–٨) بدون تجميد. إن مدة الصلاحية لهدا الدواء لا تتجاوز ال٢٤ شهر.

➢ الإنترفيرون ألفا(ن ٣): Interferon Alfa n3

هو عبارة عن إنترفيرون من النوع ألفا والدي يصنع بواسطة الكريات البيضاء leukocytes البشرية المحفزة بواسطة مولد الضد للفيروس avian sendai والمنمى داخل بيض الدجاج .

إن هدا البروتين يتكون على الأقل من١٤ نوع فرعي بطول سلسلة متوسط حوالي ١٦٦ حمض أميني وبوزن جزيئي يتراوح من٢٧٠٠٠ دالتون إلى١٦٠٠٠ دالتون.

يوصف الإنترفيرون ألفا ن٣ لعلاج(Intralesional refractory or recurrent condyloma) عند المرضى البالغين فوق ١٨ سنة والذي يعتبر نوع من الإصابات التناسلية المترافقة مع الإصابة بفيروس human papilloma virus (HPV) (المسؤول عن الورم الحليمي عند البشر)،كما وقد أدخل هدا الدواء لعلاج (non-hodginks lymphoma) وعلاج إصابات فيروس هربس البسيط herpes simplex و الفيروسية الانفية rhinovirus وفيرس النطاق الحماقي varicella zoster. إن الجرعة الاعتيادية في علاج الورم القمي المؤنف (ورم جلدي)condyloma acuminatum هي ٢٥٠،٠٠٠ وحدة دوليه لكل ثألولwart تعطى بالحقن تحت الجلد باستخدام محاقن عقيمة ذات قياس (30G) حول الافة Lesion .

إن من مضادات الإستطباب الإنترفيرون ألفا ن٣ هو الحساسية لأميونوغلوبين الفئران من النمط G والحساسية لبروتينات البيض و النيومايسين.يوجد الإنترفيرون كمحلول بالإضافة إلى البروتينات ووقاء فوسفاتي ويستخدم الفينول فيه كماده حافظه.يجب أن يخزن مبردا في درجة حرارة من (٢-٨ْ) بدون تجمد وتكون مدة صلاحية هدا المحلول حوالي ١٨ شهرا.

➢ الإنترفيرون ألفاكون- ١ المأشوب (المصنع) : Interferon Alfacon-1 (recombinant)

هو عبارة عن إنترفيرون يتشارك بعض العناصر الهيكلية للإنترفيرون ألفا وبعض الأنواع الفرعية الأخرى. إن طيف الفاعلية لهدا النوع مشابه إلى حد كبير طيف الإنترفيرونات من النوع ألفا الأخرى لكنه أقوى في بعض المواضع.

إن الحموض الأمينية ال١٦٦ هي صناعية بحتة, قد تم تطوير هدا النوع من خلال مقارنة العديد من الأنواع الفرعية للإنترفيرونات ألفا الطبيعية المنشأ وملاحظة المواقع و الحموض الأمينية المتكررة والمتشابهة بينها. كما قد تم إجراء أربع تعديلات على الحموض الأمينية لتسريع و تسهيل عملية التصنيع،ولهدا فإن الإنترفيرون ألفاكون-١ يختلف عن الإنترفيرون ألفا ن٢ في ٢٠ حمض أميني من أصل ١٦٦ وبالتالي ينتج لدينا تشابه بينهما بنسبة ٨٨%,الوزن الجزيئي للانترفيرون ألفا كون حوالي ١٩٤٠٠ دالتون .

يستخدم الألفاكون لعلاج التهاب الكبد الفيروسي المزمن من النمط C في المرضى البالغين من١٨ سنه فما فوق . يعطى الدواء تحت الجلد عن طريق الحقن بجرعة ٩ مايكرو غرام ثلاث مرات أسبوعيا يعتبر الإنترفيرون ألفا كون حلا لمشكلة المحلول الفسيولوجي بوقاء فوسفاتي.يحفظ مبردا (٢-٨ ْ) وبدون تجميد ، كما يجب تجنب الرج الشديد للمستحضر.

❖ **الإنترفيرونات من النوع بيتا :**

➢ الإنترفيرون بيتا 1aالمأشوب "الصنعي " Interferon beta -1a (Recombinant)

هو عبارة عن بروتين سكري مكون من١٦٦ حمض نووي ، له كتلة جزئية تقريبا تساوي ٢٢٠٠٠ دالتون. توجد الرابطة الفليكوزيدية glycosylation (بين البروتين و جزئ السكر) على الحمض الأميني Asparagine في الموقع ٨٠ من السلسلة الأمينية . كما يحتوي الانترفيرون بيتا ١aعلى جزئ سيستين(cystine) فرعي في الموقع ١٧ من السلسلة الأمينية. يحتوي هدا المنتج على ١١% من تركيبته كاربوهيدرات و ٨٩% حموض أمينية.

يستخدم هدا الانترفيرون الصُنعي في علاج التصلب المتعدد الناكس (relapsing form of multible sclerosis) ويظهر المرضى المعالجون بهدا العقار بطئاً في تطور الحالة المرضية و تأخراً في الحاجز الدماغي الشوكي ودلك باستخدام تصوير الرنين المغناطيسي المحفز. رغم أنه لم يتم تحديد طريقة عمل الانترفيرون بيتا a ١ فإنه من المعروف أنه يعطي تأثيراته من خلال ارتباطه بمستقبلات معينه على الخلايا البشريه مما يؤدي إلى بدئ سلسله من التفاعلات البيولوجية داخل الخلية.

إن من الأثار الجانبية لهدا الدواء هي الأعراض المشابهة لحالات الرشح و التي تظهر مع بداية العلاج وتخف تدريجياً إلى أن تختفي خلال فترة العلاج المستمر، كما ويعتبر من مثبطات الأنزيم الكبدي السايتو كروم P450.

يوجد الدوا كمستحضر دوائي على شكل بودرة قابله للحل بالماء المعقم والمعد للحقن كما يحتوي الشكل الصيدلاني على سواغات إضافية منها الألبومين البشري و يحفظ الدواء مبرداً بدون تجميد (٢-٨°) وبفترة صلاحية للشكل الجاف ١٥ شهراً و٦ ساعات بعد الحل بالماء.

➢ الإنترفيرون بيتا 1bالمأشوب (Recombinant) Interferon beta -1b

هو عبارة عن بروتين تنتجه خلايا recombinant E.coli وهو معادل للانترفيرون الدي تنتجه خلايا أرومة ليفية Fibroblast البشرية .يتألف هدا الانترفيرون من ١٦٥ حمض أميني بوزن جزيئي ١٨،٥ كيلو دالتون ، بينما يتألف الانترفيرون الأصلي من ١٦٦ حمض أميني بوزن جزيئي ٢٣ كيلودالتون. يحتوي الأنترفيرون بيتا1- b على فرع سيريني على الموقع ١٧ بدلاً عن الفرع السيسيتي في الانترفيرون بيتا الأصلي ولا يحتوي على الزيادة الكاربوهيدراتية المعقدة الجانبية الموجودة في المركب الطبيعي. بالإضافة إلى تأثيره المضاد للفيروسات فإنه يبدي تأثيراً معدلاً للمناعة, يستخدم الانترفيرون بيتا 1- b بالحقن تحت الجلد لعلاج multiple sclerosis,وتقليل عدد مرات الهجمات القوية التي تؤدي إلى تطور الحالة.

يتوفر هدا الانترفيرون كمحلول بإستخدام الألبومين أو الدكستروز كسواغ , يخزن بدرجة حرارة (٢-٨°) بدون تعزيز يجب استخدامه بعد المزج خلال ٣ ساعات ويجب منع رجه لكي لا يتخرب.إن الفرق الأساسي بين الانترفيرون بيتا1- a و بيتا1- b هو أن الثاني يسبب تليف و نزيف أكثرمن الأول في موضع الحقن.

❖ **الأنترفيرونات من النوع غاما γ :**

➢ الإنترفيرون غاما - 1bالمأشوب (Recombinant) Interferon Gamma -1b

هو عبارة عن بروتين يصنع بواسطة خلايا البكتيريا E.coli وهو مشابه للانترفيرون غاما الطبيعي الدي تصنعه الخلايا التائيه البشريه خلايا القاتلات الطبيعية البشريه وهو عبارة عن ١٤٠ حمض أميني ،إن البنية البلورية لهذا البروتين تنتج بسبب ترتب الأجزاء الحلزونية لتعطي شكل مداري tropic shape يستخدم الأنترفبرون غاما 1- b في تخفيف حدة وتكرار الانتانات الشديدة المترافقة مع المتلازمات الحبيبية المزمنة ،الأمراض الوراثية المتصفة بنقص فعالية البالعات . يوجد هذا العقار على شكل محلول في الماء المعقم والمعد للحقن ،يحفظ بدرجة حرارة (٢-٨°) بدون تجميد.

▪ ***الإنترلوكينات Interleukine (IL)***

❖ **الالدسلولسين:Aldesleulcin**

هو هرمون نمو الخلايا التائية وكذلك العامل المحفز للخلايا التائية وهو عبارة عن الإنترلوكين من النمط (C) الصنعي المنتج في خلايا بكتيريا E.Coli من سلالات مطورة مخصصة إن هذا الانترلوكين الصنعي هو بروتين شديد النقاوة مؤلف من١٣٣حمض أميني بوزن جزيئي ١٥,٣كيلودالتون على عكس الانترليكون الطبيعي هذا النوع الصنعي من الانترلوكينات غير غليكوزيدي ولا يحتوي على ألانين في اخر السلسلة كما يحتوي على جذرسيريني بدلاً من الجذر السيسيتي في الموقع١٢٥ يحسن الانترلوكين هذا من انقسام الخلايا اللمفاوية ويحفز النمو الطويل الأمد للخلايا المعتمدة على الانترلوكين رقم٢ كما يعمل على تنشيط خلايا القاتلات الطبيعية والخلايا اللمفاوية المنشطة القاتلة Lymphocyte –activated killer في خلايا الورم عند الانسان والفئران ويعمل أيضاً على تحفيز السايتوكينات ومنها العامل المنخر للورم Tumer Necrosis Facter(TNF) تعتبر طريقة عمل هذا الدواء مبهمة حتى الان يستخدم في علاج سرطان الخلايا الكلوية النقيليmetastatic renal cell carcinoma وتتواصل الابحاث حول استخدامه في علاج الاورام المختلفة في العنق و الرأس من الملاحظ أن الوظيفة الكلوية تتأثر بهذا العلاج لذلك فإن الأدوية التي تطرح بواسطة الجهاز البولي قد تتداخل معه. يوجد هذا الدواء (Aldesleulcin) كمستحضر صيدلاني على شكل بودرة قابلة للحل بوجود مادة الصوديوم دوديكيل سلفات كمساعد للذوبان و وقاء فوسفاتي يحفظ مبرداً(٢-٨°) بدون تجميد ويتلف خلال ٧ أيام بعد الحل.

❖ **دينيلوكين ديفتيتوكس المأشوب Denileukin Diftitox(Recompinant)**

يعتبر هذا الدواء مثال للأدوية التي تعمل كحصان طروادة Trojan أي أنه يتألف من جزأين الأول يرتبط بشكل إنتقائي بالخلايا المصابة بينما يحتوي الجزء الثاني خاصية سمية قوية تؤدي إلى القضاء على الخلايا المصابة بشكل انتقائي

إن هذا الدواء هو عبارة عن بروتين إنصهاري تصنعه سلالات مطورة من بكتيريا E.Coli , ويحتوي هذا البروتين على تسلسل حموض أمينية مشابهة لتسلسل ذيفانات بكتيرية الدفتريا "الجزئ A و B" بينما تأتي الخاصية الانتقالية له من خلال احتوائه تسلسل الإنترلوكين ٢حيث

يستعمل الانترلوكين كموجة للذيفان القاتل إلى الخلايا السرطانيه والتي تعتبر الهدف لهذا الدواء يوجد هذا الدواء على شكل محلول مجمد في ماء معد للحقن يحفظ في درجة حرارة(١٠٠ ْ)ويتألف بعد حفظه بدرجة (٢ ْ–٨ ْ) خلال أقل من ٢٤ ساعة أو (١–٢) ساعة في درجة حرارة الغرفة.

❖ **العامل المنخر للورم المأشوب(Tumor Necrosis Factor (Recombinent**

يعتبر أحد أفراد مجموعة السيتوكسينات التي تفرز من خلايا الأكلة الوحيدة الخلية المفعلة كشكل من أشكال المناعة الفطرية "المتأصلة" يعتبر TNF و IL1 من أول السيتوكسينات التي تفرز خلايا الإصابة وقد تقوم بدور إيجابي أو سلبي وذلك لأن TNF يسبب سمية خلوية وأعرض إلتهابية ومن جهة أخرى يلعب دور المؤشر أو العلاقة للمناعة المكتسبة.

الـ TNFs عبارة عن مولدات الحرارة الداخلية وهي المسؤلة عن حدوث الحكةوالحرارة و الأعراض المشابهة للزكام

يوجد نوعين من TNFs الأول هو النوع ألفا ويسمى(Cachectin) والثاني هو النوع بيتا ويسمى(Clepmphotoxin)لكن هذان النوعين يشتركان في نفس المستقبل و نفس التأثيرات

هو عبارة عن بروتين انصهاري ثنائي يتكون من ٩٣٤ حمض أميني بوزن ١٥٠ كيلو دالتون, يرتبط بشكل نوعي مع TNFويمنع إرتباطه مع مستقبلاته Receptorعلى سطح الخلايا (TNFRs)حيث يرتبط كل جزيئ دوائي منه مع جزيئين من TNF,ويكون متساوي الفعالية في حصر كل من النوعيين "ألفا"و "بيتا" للTNF. يستخدم الدواء في تخفيف أعراض وإيقاف تخرب و تآكل المفصل المترافق مع إلتهاب المفاصل الروماتيزمي الحاد أو المتوسط الشدة.

- ***الانزيمات Enzymes***

❖ **عوامل تخثر الدم Blood –Clotting Factors:**

انحلال خثرة الدم تحدث خلال تحول البلازمينوجين إلى البلازمين والذي يؤدي إلي تحول الفبرينوجين إلى الفبرين الذائب . يتم تحفيز عملية تحول البلازمينوجين إلى البلازمين عن طريق عدة محفزات في الدم والأنسجة منها اليروياكيناز والكاليكرين ومحفزات البلازمينوجين وبشكل خاص يتم هذا التحول عن طريق نوعين من البروتياز الأول هو محفز البلازمينوجين يوروكيناز والآخر هو المحفز النسيجي للبلازمينوجين وهنا سنركز على النوع الثاني.

المحفز النسيجي البشري للبلازمينوجين هو بروتياز سيريني يصنع في الخلايا البطانية الوعائية،وهي سلسلة أحادية الببتيد مكونة من ٥٢٧ حمض أميني ولها وزن جزيئي ٤٦٠٠٠ دالتون ،تتألف٧% من كتلة الجزيء من كربوهيدرات ، خلال عملية تحلل الفبرين ترتبط أحد البروتينات الموجودة على السلسلة الأحادية بين الأرجنين ٢٧٥ والأيزوليوسين ٢٧٦ عن طريق البلازمين لتصبح سلسلتين محفزنسيجي للبلازمينوجين هاتين السلسلتين تتألفان من سلسلة ثقيلة (السلسلة أ) والمشتقة من النهاية الأمينية، وسلسلة خفيفة (السلسة ب) المسؤولة عم ربط السيستين ٢٦٤ مع السيستين ٣٩٥ برابطة كبريتية ، مما يؤدي إلى إعطاءها شكل مميز هو شكل الصفيحة.

❖ **المحفز النسيجي للبلازمينوجين المأشوب(Tissue plasminogen Activator(Recombinent**

الألتيباز (أكتيفاز) والذي يشبه المحفز النسيجي للبلازمينوجين إلا أنه لا يملك الجزء السكري الموجود على الأسبارتام ١٨٤ . في العقود السابقة تم انتاج هذا لامركب عن طريق زرع وسط سكري ويكون على شكل سلسلة ثنائية أما الآن فإنه يصنع عن طريق حلايا بشرية (ميلانوما) وتنتج أكثر من ٨٠% سلاسل أحادية يستخدم الألتيباز لتحسين وظيفة البطين بعد الإحتشاءات القلبية مما يؤدي إلى تقليل حدوث حوادث قصور القلب الإحتقاني والموت. كما أنه يستخدم بعد حالات النزيف والسكتة الدماغية والذبحة الصدرية والخثرات الرئوية . يتوفر على شكل بودرة تحل للحقن بالتسريب الوريدي وعادة ما تنتهي فعالية المحلول خلال ٨ ساعات من حله في درجة حرارة الغرفة.

❖ **ريتبلاز Reteplase (ريتافاز)**

عادة ما يتم تصنيعه بواسطة الإشريكية القولونية E.Coli، ويؤثر مباشرة عن طريق كسر البلازمينوجين مما يؤدي إلى بدء التحلل للخثرة وهذا يعطيه فعالية أعلى من الألتيباز في حل الخثرة.

❖ **تينيكيلازTenecteplase**

يصنع عن طريق خلايا كربوهيدراتية حيث يتألف الجزيء من ٥٢٧ حمض أميني، يعطى هذا الدواء دفعة واحدة وريديا بعد حل بودرته المحبة للدسم.

❖ **العامل الثامن Factor VIII**

يساعد في عملية التجلط الطبيعية عن طريق زيادة الحجم الأقصى لتنشيط عوامل التخثر العاشر X والتاسع أ IXa وبوجود أيونات الكالسيوم و بالشحنة السالبة للفوسفوليبدات. يصنع العامل الثامن عن طريق التصنيع البيولوجي على شكل سلسلة أحادية من ٢٣٣٢ حمض أميني ويحتوي هذا البروتين على الكثير من السلاسل النشوية. بعد التصنيع مباشرة يحدد انقسام للسلسلة فتعطي سلسلة خفيفة ذات وزن جزيئي ٨٠ كيلودالتون وسلسلة ثقيلة ذات وزن جزيئي ٢٠٠ كيلو دالتون مكونة مركب مع أيون معدني.

يتم تصنيع العامل الثامن بطريقتين إما عن طريق خلايا كربوهيدراتية أو عن طريق خلايا من كلية جرذ الهامستر. ويتوافر بأربع أشكال جميعها فعالة. يستخدم العامل الثامن لعلاج حالات النزف ولمنع حدوث النزف قبل العمليات للمصابين بأمراض النزف.

يؤخذ الدواء كجرعة وحيدة ويخزن في درجة ٢–٨ م دون أن يتجمد في بعض الحالات تخزن البودرة في درجة حرارة الغرفة لثلاثة شهور دون نقص في الفعالية.

يحب أن لا يرج الدواء وذلك لوجود الألبومين ويجب اعطاؤه فورا بعد حله عم طريق دفعه دفعة واحدة في الدم أو عن طريق التسؤيب الوريدي على ثلاث ساعات كمدة أقصى ويجب مراعاة حالات التحسس التي قد تحدث نتيجة اعطاء هذا الدواء وخاصة أن مصدره من بلازما الهامستر.

❖ **دروتركوجين ألفا Drotrecogen Alpha**

يشخص ٧٥٠٠٠٠ حالة التهابات دموية في الولايات المتحدة سنويا، يتوفي ٣٠% من هذه الحالات على الرغم من اعطاؤهم المضادات الحيوية وريديا، وغالبا ما تتأثر عدة أجهزة في الجسم عند هؤلاء المرضى مثل الجهاز الدوري والكليتان.

عادة ما يصنع ألفادروتيكوجين من البروتين Cالموجود في الإنسان ،يعطي البروتين Cالنشط تأثيره المثبط للتجلط عن طريق تثبيطه للعامل الخامس والثامن النشطين . كما أن المعلومات الناتجة عن التجارب في الزجاج تدل أن البروتين Cلديه القدرة على حل الفبرينوجين بطريقة غير مباشرة كما أن له تأثير مضاد للإلتهاب . يجب تخزين الفلاكونات ألفادروتركوجين في درجة ٢–٨ م بدون الوصول إلى التجمد ويصلح استخدام الدواء المحلول خلال ١٤ ساعة في حال وجوده في درجة حرارة ٢٥م

- ***مضادات تخثر الدم Anti coagulant***

❖ **ليبيرودين مأشوب (Recompinant) Lepirudin**

استخدم لقرون طويلة لمعاجة الجروح، وهو مشتق من بروتين rDNA المنتج من الخميرة، له وزن جزيئي ٧٠٠٠ دالتون ،كما أنه يختلف عم متعدد الببتيدات الطبيعي حيث أن له نهاية أمينية بالليوسين عوضا عن الأيزوليوسين وينقص ذرة كبريت على الثيروكسين ٦٣.

- ***انزيمات أخرى Other Enzymes***

❖ **داي أوكسي رايبونيكلياز البشري المأشوب (DNAse) Recompinant Human Deoxyribonuclease** هو اندونيوكلياز بشري موجود في اللعاب والبول ومفرزات المعثكلة والدم، يقوم هذا الإنزيم بتنشيط تحلل الحمض الوراثي DNA يستخدم بشكل رذاذ لمعالجة التليف الرئوي مع غيره من العناصر خلال تشخيص داء التليف الرئوي. تسد المجاري التنفسية بمفرزات مخاطية لزجة مما يؤدي إلى نقص في وظيفة الجهاز التنفسي وتزايد في وجود البكتيريا داخل القوالب اللزجة .

يستجيب الجهاز المناعي عن طريق ارسال البالعات المعتدلة والتي بدورها تتراكم وتؤدي إلى اطلاق DNA. تكون النسب العالية من DNA الخارجي والبروتينات السكرية المخاطية مسؤولة عن سوء وظيفة الرئة، أثبتت الدراسات في الزجاج أن DNAse يخفف من لزوجة المفرزات. تم استخلاص DNAse من مصدر بقري قبل استخلاصه من مصادر بشرية كما قد اكتشف انه عند وضع جزيئات DNA ذات وزن جزيئي عالي مع DNAse يزيد سرعة التخلص من المواد المخاطية وتقلل من أعراض الجهاز التنفسي.

❖ **سيرزوم Cerezume**

يعتبر النوع الأول من داء غوشيه Gaucher`s وراثي ويحدث عند ١٤٠٠٠٠ شخص نتيجة نقص في نشاط بيتا غلوكوريبروسيداز وهذا ينتج عن تراكم غلوكوريبروسيداز الدهني في خلايا البلعمة، خلايا غوشيه موجودة في الكبد والطحال ونخاع العظم والرئتين والكليتين والأمعاء. يصاب المريض بفقر دم ونقص في الصفيحات الدموية بالإضافة إلى مشاكل عضلية. يحفز سيرزيم (ايميغلاسيراز) تحلل غلوكوسيبروسايد إلى غلوكوز و سيراميد ، يعتبر سيرزيم بودرة محبة للدسم تحفظ بدرجة ٢–٨ م وتستخدم كتسريب وريدي .

▪ ***اللقاحات Vaccine***

يهدف انتاج اللقاحات عن طريق تكنولوجيا DNA المأشوب إلى الوصول إلى لقاح فعال ونقي. حاليا يوجد أربع لقاحالت منتجة بهذه الطريقة.

❖ **المنتجات Products**

➢ ريكومبيفاكس وانجريكس– ب Recombivax and Engerix-B

يعتبر ريكومبيفاكس وانجريكس– ب عامل مناعي ضد فيروس الوبائي ب كلهما يحتوي على ٢٢٦ حمض أميني على شكل ببتيدات عديدة قطرها ٢٢ نانومتر يتوضع عليها أجزاء من غشاء الفيروس المغطى بالبروتين S.

يعطى اللقاح على ثلاث دفعات عضليا، الجرعى الثانية بعد شهر من الجرعة الأولى ثم يتبع بجرعة ثالثة بعد ستة أشهر من الجرعة الأولى، يتوافر المستحضر على شكل معلق يحفظ بدرجة ٢–٨ م

➢ ليميركس Lymerix

يستخدم هذا اللقاح ضد داء لايم حيث يوجد هذا المرض في الأماكن المحتوية على مناطق خشبية مثل الغابات حيث يتوافر فيها حشرة القراد الناقلة للمرض، تم ابتكار هذا اللقاح باستخدام الإشريكية القولونية المحتوية على البروتين المطلوب المتكون من ٢٥٧ حمض أميني مرتبط بروابط تساهمية مع دهون في النهاية الأمينية.

يتوفر المستحضر على هيئة معلق على ثلاثة جرعات الأولى عند الولادة والثانية بعد شهر أما الأخير بعد ١٢ شهر فتقل نسبة الإصابة ٧٨%، ويحفظ المستحضر بدرجة ٢–٨ م وممكن الإحتفاظ به فقط لمدة أرع أيام عند حفظه بدرجة حرارة الغرفة. يعتبر مركب من لقاح مضاد لفيروس الانفلونزا والتهاب الكبد الوبائي ب ، توصي الأكادمية الأمريكية لأطباء الأطفال بإعطاء هذا اللقاح لجميع الرضع على ثلاث جرعات الأولى في عمرالشهرين والثانية في عمر أربع أشهر أما الأخيرة ما بين ١٢–١٥ شهر من عمر الطفل ولا يعطى الدواء لعمر أقل من ستة أسابيع

➢ تطور اللقاحات Vaccines in Develoment:

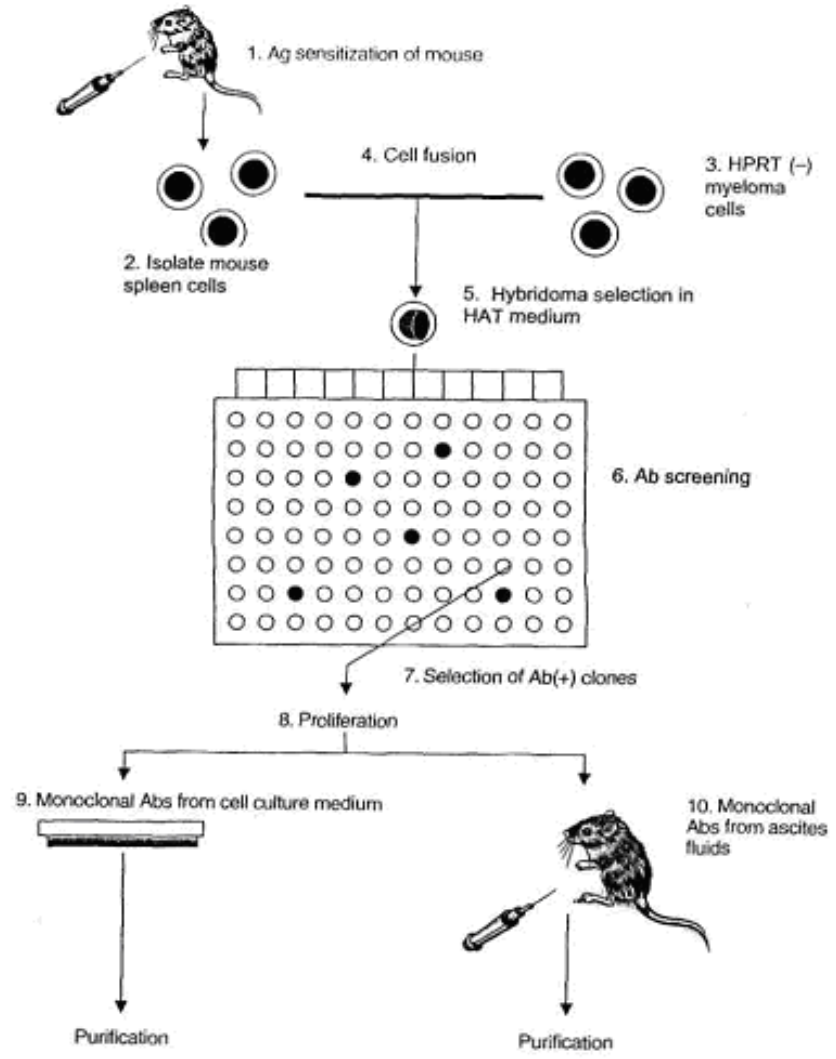
يتم حالياً تطوير اللقاحات التي نحصل عليها من التقنية الحيوية والتي يستخدم بعضها كلقاحات علاجية"Therapeutic vaccines " . هذه اللقاحات مصممة للارتباط مع المستقبلات الخلوية والعناصر داخل الخلية لتعطي التأثيرات الفارماكولوجية النوعية . إن كان للخلية مستقبل خاص يرتبط مع عنصرما ليتم تفعيل الخلية, فإن اتحاد المستقبل مع ضد آت من لقاح نوعي سوف يمنع هذا التفعيل. إن كان الورم يتطلب اتحاد " مادة . مستقبل " فإن استعمال اللقاح الذي يعطي ضداً للمستقبل أو العنصر . سوف يمنع أويبطئ التكاثر الخلوي.

▪ ***تحضير الأضداد: Preparation of Antibodies***

❖ **تقنية التهجين "الأضداد وحيدة النسيلة Hybridoma (Monoclonal *Antibodies*) (Mab)**

في الاستجابة المناعية عند البشر تنتج الخلايا B اللمفاوية المشتقة من الخلايا البلاسمية الأضداد ذات الاختلافات في البنية الكيميائية . تنتج هذه الاختلافات من حدوث طفرات على الأضداد مما يؤدي للحصول على أضداد ذات خصائص مختلفة بشكل ملحوظ . لأن الخلايا المنتجة للأضداد تنتج أكثر من نمط بنيوي من الأضداد , فإن الأضداد تدعى بالأضداد متعددة النسائل polyclonal antibodies .

هناك نمط آخر من الأضداد يتألف من عدة بروتينات هجينة عالية التجانس تنتجها نسيلة واحدة من الخلايا B اللمفاوية المجهزة خصيصاً لذلك , وهذه الأضداد محدودة التنوع البنيوي وهي تتثبت بشدة على أجسامها المضادة "مستضداتها " وتدعى الأضداد وحيدة النسيلة monoclonal antibodies. المشكلة في تحضير الأضداد وحيدة النسيلة أنه ليس من السهل تحضير الخلايا B اللمفاوية المنتجة للأضداد ونقلها , حيث أنها تعيش لفترة قصيرة في الوسط المخبري وبدلاً من ذلك فإن الخلايا المنتجة للأضداد تدمج أوتصهر مع خلايا ورمية غير مميتة للحصول على خلايا منتجة هجينة للأضداد ذات عمر طويل . هذه العملية تسمح باختيار الخلايا وحيدة النسيلة التي تنتج الأضداد المطلوبة .إن تقنية التهجين فتحت آفاقاً لإنتاج أضداد علاجية جديدة , طواقم اختبار تشخيصية مشعة , طواقم اختبار منزلية. والطريقة العامة لتحضير الأضداد وحيدة النسيلة monoclonal antibodies باستخدام طريقة التهجين كما هومبين أدناة:



General method for the preparation of monoclonal antibodies, using hybridomas and HAT medium. *Ab*, antibody; *Ag*, antigen.

من الشكل السابق نستنتج، تثار حساسية الفأر أو أي حيوان آخر صغير بواسطة ضد . وعندما يصبح عيار الأضداد عالياً بشكل كاف يقتل الحيوان و تجمع خلايا طحاله والتي تحوي عدداً كبيراً من الخلايا B اللمفاوية التي سيكون بعضها بالتأكيد قادراً على إنتاج أضداد نوعية للضد المستخدم . إن خلايا الطحال هي خلايا B لمفاوية عادية ذات حياة قصيرة في الأوساط الخلوية . لهذا لا بد من اتباع طريقة لإطالة عمرها . للحصول على "Mabs " تدمج خلايا B مع خلايا ورمية نقوية غير مميتة بوجود مادة بولي ايتيلين غليكول .

ينتج عن هذه العملية خلايا نصف طبيعية ونصف ورمية .

تتوقف عملية الاصطفاء على نوعين مختلفين من الخلايا الورمية :

نوع ينقصه أنزيم هيبوكزانتين– غوانين فوسفوريبوزيل ترانسفيراز (HGPRT) وهو أنزيم أساسي في عملية اصطناع النيكليوتيدات , والنوع الآخر ينقصه مورثة TK المفتاح الجيني في عملية التصنيع الحيوي للبيريميدين .

خلايا B الطحالية هي إيجابية الـ HGPRT و TK بينما الخلايا الورمية هي سلبية الـ HGPRT و TK

لا تستطيع الخلايا الورمية العيش في وسط حاو على أمينوبتيرين (وهو مثبط لاصطناع التيميديلات Thyamidylat) لأنها لا تستطيع أن تصنع البيريميدينات .

إن الخلايا سلبية HGPRT لا تستطيع تصنيع النيكليوتيدات عن طريق حلقة البورين لذلك فإنها تقوم باصطناع التيميديلات , وفي حال وجود مثبط اصطناع التيميديلات فإن الخلايا تموت .

بعد الاندماج After Fusion تزرع الخلايا على وسط يحوي الهيبوكزانتين Hypoxanthine ,أمينوبتيرين Aminopterin ,التيميدين Thymidine(HAT) . إن الخلايا التي تستطيع العيش في وسط HAT هي فقط الخلايا المندمجة بشكل صحيح:

{ خلية طحالية واحدة (+)HGPRT و خلية نقوية واحدة غير مميتة } وهذا يوافق الخلية الهجينة (ورمية – طحالية) التي تستطيع العيش في وسط HAT . الخلايا النقوية المندمجة (خلية ورمية – خلية ورمية) لا تستطيع الحياة . الخلايا الطحالية المندمجة (خلية طحالية – خلية طحالية)لا تستطيع النمو في الوسط .

يشكل الهيبوكزانتين و التيميدين طلائع لنمو الخلايا +HGPRT . أمينوبتيرين يكبت الخلايا التي لم تندمج . تعزل الخلايا الهجينة في أطباق وتنقل إلى مزارع أكبر بغرض التكثير . الوسط الزرعي سيحوي في النهاية على تركيز عال من الأضداد MAbs للمستضد الأولي الذي استخدمناه . يمكن تنقية هذه الأضداد حتى تصبح متجانسة .

الأضداد وحيدة النسيلة , كونها بروتينات , تميل لأن تكون محفزة للمناعة البشرية .وهذا ينطبق أيضا على الأضداد MAbs التي نحصل عليها من الفئران (الفأرية) . الجسم البشري يبدأ بإنتاج أضداد للأضداد الفأرية وحيدة النسيلة بعد جرعة وحيدة , وهذا طبيعي :

المستضيف البشري يقوم باستجابة ضدية مقابل المستضد الغريب .

لقد حدت الاستجابة الضدية البشرية مقابل الأضداد الفأرية Humain Anti-Mouse Antibody (المعروفة بـ HAMA) من استعمال الأضداد وحيدة النسيلة في المعالجة البشرية . وفي نطاق تطوير طريقة لجعل الأضداد وحيدة النسيلة Mab نافعة للبشر , فإنه من الضروري إزالة الخصائص أو الصفات المناعية الفأرية من الأضداد وحيدة النسيلة Mab .

وفي كل الأحوال فإن منطقة التعرف على المستضد Antigene في الضد Antibody وحيد النسيلة Mab والـ(Fab) Antibody Fragment يجب أن تحتفظ بقدرتها على الاتحاد مع المستضد Antigene. و إن حصل أي تعديل على هذه المنطقة سيكون الضد Antibody عديم الفائدة .

تسمى السلاسل الخفيفة و الثقيلة للمواقع Fab لجزيئات الضد مناطق موجهة complementarity -determinig regions أو CDRs . كل سلسلة لها ثلاثة مناطق , إحداها هي CDR3 التي تتوضع على الوصلة بين الأجزاء المسيطرة الشائعة و المتنوعة , و يشار إليها على أنها المنطقة الأكثر تغيراً أو تبدلاً hypervariable region لأن قابلية التغير في جزئ الضد تتركز هناك , كما أن لها دوراً كبيراً في الارتباط النوعي مستضد– ضد .Antibody – Antigene

إن الاستجابات المناعية للأضداد MAb الفأرية تكون موجهة للمناطق المتغيرة والثابتة أيضاً. لذلك , لإنقاص الخصائص المناعية للأضداد MAb يجب إيجاد أضداد لديها يجب إيجاد أو خلق أضداد مطعمة من البشر humanized . خلال عملية تصنيع الـMAb , عادة المناطق المسيطرة V_L و V_H من الأضداد البشرية تستبدل مكان مناطق مناسبة في الأضداد الفأرية , مع المحافظة على السلامة intact النوعية , و لكن باستخدام مناطق بشرية ثابتة يجب ألا تكون مثيرة أو محفزة للمناعة .

تدعى هذه الأضداد مختلفة المنشأ الوراثي chimeric, وهي أقل إثارة للمناعة و نصف عمرها أطول في مرضى البشر . من أمثلة الأضداد وحيدة النسيلة مختلفة المنشأ الوراثي chimeric Mabs : basiliximab , , rituximab , abcixmab infliximab

❖ **الأدوية الضدية وحيدة النسيلة : Monoclonal Antibody Drugs**

➢ **ريتوكسيماب Rituximab :**

هو ضد وحيد النسيلة يتثبت مباشرة على المستضد CD20 الموجود على سطح الخلايا اللمفاوية B العادية والخبيثة , يتم إنتاجه ضمن معلق زرعي ثديي Chinese Hamester ovary (CHO) . يتركب البروتين من سلسلة فأرية خفيفة وسلسلة ثقيلة متنوعة ومنطقة بشرية ثابتة . يستعمل لعلاج اللمفوما لاهودجكن الناكسة منخفضة الدرجة أو الجريبية التي تكون خلاياها B (+)CD20 , حيث يرتبط بشكل نوعي مع المستضد CD20 الذي هو بروتين وزنه الجزيئي ٣٥-٣٧ كيلودالتون , ربما له دور في تنظيم أو تفعيل الخلايا B وقد يكون له دور في قنوات الكالسيوم الشاردية Ca .

يوجد أيضًا المستضد على أكثر من ٩٠% من خلايا B في اللمفوما لاهودجكن لكنها لاتوجد في خلايا تكون شلال الدم hematopoietic stem cells و خلايا B البدئية و خلايا البلاسما العادية والأنسجة الأخرى الطبيعية , وهو ينظم الخطوات المبكرة في تفعيل عملية تثبيط الحلقة الخلوية .

➢ **جمتوزوماب أوزوغاميسين Gemtuzumab Ozogamicin:**

مشتق من المستضد CD33 وهو بروتين التصاقي يعتمد على حمض السياليك sialic acid وهو موجود على سطح الصفيحات اللوكيمية والخلايا الطبيعية غير ناضجة في العضو الورمي النقوي و لكن ليس على خلايا تكون الدم الطبيعية . CD33 يرتبط مع حمض السياليك و يبدو و كأنه ينظم الإشارات في الخلايا الخبيثة , الأضداد المأشوبة ترتبط مع المضاد الحيوي المضاد للورم و السام للخلايا أوزوغاميسين ozogamicin (من زمرة كاليشياميسين) . أكثر من٣. ٩٨% من الحموض الأمينية للـ Gemtuzumab هي من مصدر بشري . المنطقة الثابتة في الأضداد وحيدة النسيلة تحتوي تتابعات أو تسلسلات بشرية , في حين أن CDRs تشتق من الأضداد الفأرية و التي ترتبط مع CD33.

الأضداد ترتبط مع N- أسيتيل - Y كاليشياميسين Calicheamicin عبر رابط ثنائي الوظيفة . يستعمل لمعالجة مرضى ابيضاض الدم النقوي الحاد acute myeloid leukemia الناكس ايجابي- CD33 عند البالغين ذوي العمر ٦٠ سنة وأكبر و الذين لا يبدون تحسناً ملحوظاً للمعالجة الكيماوية .

يرتبط Gemtuzumab ozogamicin مع المستضد CD33 الموجود على الخلايا المكونة للدم . وهذا المستضد موجود على سطح الكريات البيضاء في أكثر من ٨٠% من مرضى ابيضاض الدم النقوي الحاد . إن الارتباط ضد- مستضد CD33 ينتج عنه معقد الذي يدخل للخلية , وعندها فإن القسم المشتق من الكاليشياميسين سوف يتحرر داخل الجسيمات الحالة lysosomes للخلايا النقوية . هذا الجزء المتحرر يرتبط مع ما يناسبه أويتممه في الـDNA ويسبب تحطم أوتكسر البنية المضاعفة للـ DNA وقتل الخلية .

➢ **المتوزوماب Alemtuzumab:**

هو ضد بشري وحيد النسيلة , و هو موجه مباشرة ضد الغليكوبروتين CD52 ذي الوزن الجزيئي ٢١- ٢٨ كيلودالتون الموجود على سطح الخلية . CD52 موجود على سطح الخلايا B و T اللمفاوية الطبيعية و الخبيثة , خلايا الفاتكة الطبيعية (Natural Killer Cells NK) , الوحيدات و البالعات وأنسجة الجهاز التكاثري الذكري .

يستعمل لمعالجة ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن B-cell chronic lymphocytic leukemia في المرضىالمعالجين بالعوامل المؤلكلة و فشلت عندهم هذه المعالجة . يرتبط Alemtuzumab مع CD52 الموجود بشكل أساسي على سطح كل الخلايا اللمفاوية B و T و معظم الوحيدات والبالعات و الخلايا NK وقليل من المحببات آلية التأثير تعتمد على أن الضد يحل الخلية البيضاء بعد أن يرتبط بسطحها .

➢ **باسيلياكزيماب Basiliximab :**

هو ضد وحيد النسيلة تنتجه خلايا فأرية مجهزة لإنتاج Basiliximab الضد الغليكوبروتيني IgG1 . إن الناتج مختلط (بشري \ فأري) .
يوصف لاتقاء الرفض الحاد للعضو في المرضى الذين يخضعون لعمليات النقل والزرع البولي الكلوي كجزء من التغطية التي تضم كابحات المناعة والكورتيكوستيروئيدات .
يوصف أيضا في عمليات الزرع الكلوي عند الأطفال. يرتبط نوعيا مع السلسلة a للمستقبل IL-2 (المستضد CD25 وهو جزء من ثلاثة مواقع ارتباط للمستقبل IL-2 a) .
هذه المواقع موجودة على سطح الخلايا اللمفاوية T المنشطة . وعندما يرتبط الضد بها فإنه يحجب المستقبل IL-2 a بألفة عالية شديدة , هذا الارتباط النوعي عالي الألفة للمستقبل IL-2 a تثبط بشكل كامل المرحلة الوسيطية في تفعيل الخلايا اللمفاوية والذي يكون قاتلاً في حالات الاستجابة المناعية الخلوية بعد زرع الطعوم .

- **داكليزوماب Daclizumab** :

جزيئياً , هوغلوبولين مناعي G (IgG1) وحيد النسيلة يرتبط بشكل نوعي مع تحت الوحدة a في المستقبل IL-2 (يتألف المستقبل IL-2المنشط بشكل تام و عال من ثلاث تحت وحدات a, b , y متآثرة فيما بينها) . المستقبلات IL-2 موجودة على سطح الخلايا اللمفاوية المنشطة , وهو بروتين مختلط : ٩٠% بشري و١٠% من الفئران . يستهدف الضد وحيد النسيلة فقط الخلايا اللمفاوية T المنشطة حديثا و التي تأثرت بالمستضد وتحولت من شكلها غيرالمنشط إلى شكلها المنشط .
إن التسلسل البشري للحموض الأمينية في الـ Daclizumab مشتق من المناطق المسيطرة الثابتة للغلوبولينات المناعية البشرية IgG G و المناطق المسيطرة المتغيرة مشتقة من المستضدات الحقيقية(Eu)الخبيثة المندمجة المنصهرة . التسلسل الفأري CDRs مشتق من الضد الفأري للمستضد IL-2 a .
يوصف لاتقاء الرفض الحاد للعضو في المرضى الذين يخضعون لعمليات النقل والزرع البولي الكلوي كجزء من التغطية الكابحة للمناعة المتضمنة السيكلوسبورين والكورتيكوستيروئيدات وآليته مثل آلية Basiliximab .

- **موروموناب Muromonab-CD3 (murine, Orthoclone-OKT3)** :

وهو عبارة عن غلوبولين مناعي وحيد النسيلة (monoclonal) غير معدل (unmodified) من النمط IgG2a يوجد عند الفئران , يرتبط مع البروتين السكري glycoprotein المتواجد على سطح اللمفاويات التائية الناضجة mature T lymphocytes .
تمتلك اللمفاويات التائية الناضجة مستقبلات من النمط المعقد (T-cell receptors complex) , يحتوي كل مستقبل بدوره على ثلاثة بروتينات سكرية يشكل بمجموعها ما يدعى CD3 والتي تساهم في نقل الإشارة الخاصة بعملية التحول الوراثي للخلية .
تحدث عملية فسفرة جزيء CD3 لدى ارتباط الخلية اللمفاوية مع شدفة ببتيدية peptide fragment ومع معقد التوافق النسيجي الكبير (major histcompatibility complex) . وتقوم الجزيئات المفسفرة (phosphorylated CD3 and Zeta molecules) بنقل الإشارة إلى داخل الخلية , مؤدية في النهاية إلى إنتاج عوامل الانتساخ الوراثي (transcription factors) والتي بدورها تدخل النواة وتوجه فعالية الخلية التائية . يؤدي ارتباط muromonab بجزيء CD3 إلى تثبيط إشارة التحول الوراثي في الخلية التائية .
يحصر muromonab-CD3 (blocks) وظيفة الخلية التائية المسؤولة عن رفض الكلية الحاد acute renal rejection لذلك يوصف لمعالجة الرفض الحاد للطعم المباين acute allograft rejection في زراعة القلب والكلية في حالة حدوث مقاومة للمعالجة بالستيروئيدات .

- **ابسيكزيماب Abciximab : (ReoPro-chemiric)**

وهو ضد وحيد النسيلة MAb مصمم للمستقبل البروتيني السكري IIb/IIIa المتواجد في الصفيحات الدموية عند الإنسان , وهو عبارة عن شدفة(جزء) Fragment من الضد إذ يحتوي فقط على الجزء Fab من الغلوبولين المناعي . ويعتبر مزيج غلوبولين مناعي بشري – فأري chimeric human –mouse immunoglobulin وقد تحتوي الأجزاء Fab على مناطق من السلاسل الخفيفة والثقيلة المتنوعة المتواجدة عند الفأر (variable heavy-and light chain) ومناطق من السلاسل الخفيفة والثقيلة الثابتة والمتواجدة عند الإنسان constant . يستخدم Abciximab كمساعد في حالة التقويم الوعائي الإكليلي عن طريق الجلد أو في حالة خزع الشريان

(percutaneous transluminal coronary angioplasty or atherectomy) للوقاية من مضاعفات القصور القلبي الحاد عند المرضى ذوي معدل الخطورة العالي من الانغلاق الانفصالي abrupt closure للوعاء الإكليلي المعالج , حيث تبين أن Abciximab يقلل من معدل حدوث الاحتشاء القلبي myocardial infarction . يرتبط Abciximab إلى المستقبل البدئي GPIIb/GPIIIa الذي يعتبر بدوره جزءاً من زمرة مستقبلات الالتصاق (adhesion receptors) ومن المستقبلات النوعية للصفيحات الدموية المسؤولة عن التجمع الصفيحي aggregation تقوم الأضداد بمنع التجمع الصفيحي بواسطة تثبيط ارتباط الصفيحات مع مولد الليفين (fibrinogen) , ومع عامل فون ويلبراند (von Willebrand factor) , ومع جزيئات الالتصاق الموجودة في الصفيحات المفعلة قد يكون تثبيط الارتباط بالمستقبلات السطحية ناتجاً عن الإعاقة الفراغية steric hindrance أو بسبب التأثيرات البنيوية التي تمنع الجزيئات الكبيرة من الوصول إلى المستقبل .

- **تراسفوزوماب Trastuzumab: (Herceptin, humanized)**

وهو ضد وحيد النسيلة MAb (IgG1 K) مصمم للمستقبل البشروي لعامل النمو عند الإنسان من النمط الثاني human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) , ويعتبر غلوبولين مناعي بشري– جرذي human- murine immunoglobulin , فهو يمتلك هيكل Framework الغلوبولين البشري مع وجود CD4 من الضد 4D5 الجرذي , والذي يرتبط بشكل نوعي إلى HER2 . يثبط هذا البروتين تكاثر الخلايا الورمية البشرية التي تعبر بوضوح عن HER2 يوصف Trastuzumab لوحده لمعالجة المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي النقيلي metastatic breast cancer (حيث يعبر الورم بوضوح عن البروتين HER2) والذين لم يتلقوا أي علاج كيميائي . يرمز HER2- proto-encogene بروتين مستقبل النقل الغشائي ذي الوزن الجزيئي 185Kd والذي يتعلق بنيوياً بالمستقبل HER2 الخاص بعامل النمو البشري . ويلاحظ التعبير المفرط لهذا البروتين لدى 25-30% من حالات سرطان الثدي الأولي primary breast cancer .

يرتبط Trastuzumab بألفة عالية مع الهيكل خارج الخلوي ل HER2 , ويثبط تكاثر الخلايا الورمية لدى الإنسان التي تعبر بوضوح عن HER2 , كما يتدخل في التسمم الخلوي المتواسط بالأضداد antibody-mediated cellular cytotoxicity (ADCC) تؤثر هذه العملية (التي تسبب موت الخلية cell death) على الخلايا السرطانية التي تعبر بوضوح عن HER2 بشكل أكبر من تلك التي لا تعبر عن HER2 .

- **انفلي كسيماب Infliximab: (Remicade, chimeric)**

وهو ضد وحيد النسيلة من النمط IgG1 k , ينتج من الخلايا التي تم تحسيسها sensitized بعامل التنخر الورمي TNF-α ويعتبر غلوبولين مناعي بشري – جرذي . تتألف المناطق الثابتة من تتالي ببتيدي بشري بينما تأتي المناطق المتغيرة من الجرذان . يستخدم Infliximab لعلاج داء كرون المتوسط إلى الشديد chron disease ليقلل من الأعراض عند المرضى الذين لا يبدون استجابة كافية للعلاج التقليدي . يرتبط Infliximab بشكل نوعي مع عامل التنخر الورمي , ويعدل من التأثير البيولوجي ل TNF-α بارتباطه مع الجزء عالي الألفة للانحلال ومع أشكال TNF الغشائية Transmembrane forms . يخرب Infliximab الخلايا المنتجة لـ TNF-α , كما تتواجد آلية إضافية لعمله وهي كالتالي :

يؤدي تثبيط TNF-α إلى تثبيط عمل الإنترلوكينIL1,IL6 والتي تعتبر من السيتوكينات المسؤولة عن الحالة الالتهابية inflammatory cytokines مما يؤدي في النتيجة إلى حصر بعض الأعراض الالتهابية التي تظهر عادة في داء كرون

- **أدوات اختبار الإشعاع النووي للضد وحيد النسيلة**Monoclonal Antibody Radionuclide Test Kits

- **ارسيتوموماب Arcitumomab (CEA-scan)**

وهو شدفة Fragment من Fab الجرذي وحيد النسيلة (IMMU-4) , يحضر في سائل الحبن عند الجرذ .

يتفاعل كل من IMMU-4 و Arcitumomab مع المستضد الجنيني السرطاني carcinoembryonic antigen (CEA) , ومع المستضد المتعلق بالورم Tumor-associated antigen الذي يزداد تعبيره بتنوع السرطانة carcinoma , خاصة تلك المتعلقة

بالأنبوب الهضمي GIT . ويعتبر المستحضر جزء من الغلوبولين المناعي الجرذي IgG1 موسوم كيميائياً بـ TC-99m , حيث يستخدم المركب الناتج وبالاستعانة بالتقييم التشخيصي لتحديد وجود , مكان , ومدى تكرار نقائل السرطانة القولونية Colorectal carcinoma التي تسبب مرضاً في الكبد , وفي البطن خارج الكبد , وفي منطقة الحوض pelvis مع إثبات نسيجي تشخيصي .

يرتبط IMMU-4 (وكذلك الجزءFab من Arcitumomab) مع المستضد الجنيني السرطاني والذي يزداد مدى تعبيره في السرطانة . يحقن Arcitumomab/TC-99m ويقرأ المسح الإشعاعي النووي بعد 5-2 ساعات .

- **نوفتوموماب ميربنتانNofetumomab merpentan : (Verluma Kit)**

هو شد فة Fragment من fab مشتق من الضد وحيد النسيلة الجرذي NR-LU-10 , من النمط IgG2b وحيد النسيلة والذي يقتطع منNR-LU-10 . يمتلك Nofetumomab فقط الجزء Fab . NR-LU-10 , Nofetumomab موجهة ضد المستضد البروتيني 40KDa الذي يظهر في تنوعات السرطان و في بعض الأنسجة الطبيعية . يوصف لتحري وتقييم (Extensive-Stage) شدة المرض عند المرضى الذين تم إثبات المرض لد يهم بواسطة الخزعة Biopsy وسابقاً لسرطان الرئة غير المعالج بواسطة مسح العظام Bone-Scan بواسطة CT (الرأس –الصدر –البطن) أوتصوير الصدر بالأشعة السينية Chest X-ray .

يمتلك Nofetumomab بنية ممخلبة Chelator تمكنه من الارتباط مع الببتيد , ويتشكل رباط Phenthioate2,3,5,6,Tetrafluoropheny1-4,5-Bis-S-(1-Ethoxyethyle) Thioacetoamidopentanoate وعندها يصبح اسمه Merpentan .

- **ساتوموماب بندتيبSatumomab pendetide: (OncoScint-Murine)**

تم تحضيره من أضداد الجرذان Murine التي تتشكل على سطح غشاء الخلية إثر وجود خلاصة النقائل الكبدية البشرية Metastasis الناتجة عن سرطانة الثدي breast carcinoma . وهو بروتين مناعي من النمط IgG_2K وحيد النسيلة

تبين MAb وجود Tumor-Associated Glycoprotein (TAG)72 ورم متعلق بالبروتين السكري وهو جزيء شبيه باللثين Mucin-Like بوزن جزيئي أكبر من 100,000 Da

يوصف Satumomab كعامل مساعد في تشخيص و تحديد مدى وجود و موضع المرض الخبيث خارج الكبدي Extrahepatic Malignant diseas لدى مرضى سرطان المبيض Ovarian cancer وسرطان القولون و المستقيم Colorectal Cancer . يستخدم هذا العامل بعد إتمام فحوص التشخيص الأساسية وعند ضرورة توفير معلومات إضافية ولابد أن يتم تشخيص هذا المرض السرطاني بطرائق أخرى .

يتوضع Satumomab على TAG72 , حيث تم تعديل بنية الضد كيميائياً بحيث يرتبط مع الإنديوم المشع Indium-111 حيث يمزج الأخير مع الضد المناعي قبيل الحقن . تظهر هذه العملية مكان توضع Satumomab بما يشبه البقع الكثيفة (Hot Spots) .

وحتى يتم ربط Satumomab مع Indinm-111 لابد من استخدام عامل رابط مخلبي (Linker-Chelator) وهو Glycyltyrosyl-(N,€-diethylenetriaminepentaacetic acid)-Lysine Hydrochloride

- **ايمسيروماب بنتتات Imciromab Pentetate**

وهو شدفة غلوبولين مناعي جرذي من النمط IgG_2 k , وحيد النسيلة (يتألف فقط من قطع Fab مرتبطة مع بعضها) يرتبط إلى سلسلة ثقيلة من خيوط الميوزين عند الإنسان . وهو يرتبط أيضاً إلى عامل رابط مخلبي Diethylenetriamin Pentaacetic acid وذلك من أجل توسيمه بالإنديوم المشع Indium-111 . يرتبط Imciromab على السلسلة الثقيلة من خيوط الميوزين عند الإنسان ويتواجد الميوزين في خلايا عضلة القلب والعضلات الهيكلية .

يوصف Imciromab لتحري وجود و مكان أذية العضلة القلبية بعد نوبة الاحتشاء القلبي , إذ نلاحظ في العضلة القلبية (في الحالة الطبيعية) انعزال البروتين داخل الخلوي (مثل الميوزين)عن الفراغ خارج الوعائي بواسطة غشاء الخلية وبالتالي يصعب ارتباطه مع الضد المناعي , ولكن بعد حدوث أذية في خلايا العضلة القلبية يفقد الغشاء الخلوي قوته ليصبح نفوذاً للجزئيات كبيرة الحجم مما يسمح بدخول Imciromab-In-111 إلى داخل الخلية والارتباط مع الميوزين , إذ يتوضع المركب في النسيج العضلي المتأذي , وبالتالي يتم معرفة مكان وحجم النسيج المتأذي بواسطة ماسح الإشعاع النووي Radionuclide Scanner .

➢ **كابروماب بنديتيب Capromab Pendetide :**

هو ضد وحيد النسيلة (غلوبولين مناعي جرذيIgGIK) والمشتق من عملية التحسس البدئي (initial sensitization) (مع ظاهرة التعبير عن البروتين السكري Glycoprotein من ظهارة غدة الموثة و التي تعرف بالمستضد الغشائي لسطح الموثة (PSMA) prostate surface membrane antigen .

تظهر MAb ال PSMA بشكل خاص وهكذا يفيد في تمييز سرطانة غدة الموثة Prostate Adenocarcinomas , ويستخدم هذا الدواء لدى مرضى سرطان الموثة (والذي تم تشخيصه حديثاً) ذوي معدل الخطورة العالية في حدوث نقائل لمفاوية في منطقة الحوض . ويتواجد PSMA في العديد من آفات سرطان الموثة النقائلي حيث يتفاعل الواسم الهيولي 7E11-C5.3 مع أكثر من 95% من أنواع السرطانة الغدية . ولكي يرتبط Indium-111 مع الضد لا بد من توافر عامل رابط مخلبي وهو glycyltyrosyl – (N-ethylenetriaminepentaacetic acid) –lysine HCl .

❖ **الأضداد وحيدة النسيلة المشعة والمستخدمة للعلاج A Therapeutic Radionuclide Monoclonal Antibody**

➢ **ابريتوموماب تيوكزتان Ibritumomab Tiuxetan:**

Tiutuxan is [N-[2-bis(carboxymethyl)amino]-3-(ρ-isothiocyanatophenyl)propyl]-[N-[2-bis(carboxymethyl)amino]2-(methyl)-ethyl]glycine ,(Zevalin Kits to prepare In-111 Zevalin and Y-90 Zevalin , murine)

وهو مشتق من MAb من عملية تحسس بدئي مع مستضد CD20 , يظهر على سطح الخلايا اللمفاوية B الطبيعية و الخبيثة (normal and malignant) , وهو غلوبولين مناعي جرذي IgG1K (تحت نوع subtype) موجه نحو المستضد CD20 . يتم إنتاجه في CHo cell Line . يوصف هذا الدواء كنظام حمية متعددة المراحل Multistage regimen لعلاج المريض الذي يعاني من داء اللمفوما الجرابي أو قليل الانتكاس وغير المتعلق بداء هودجكنNon-Hodgkin lymphoma , ويرتبط بشكل خاص مع المستضد CD20 (مستضد التمايز للمفاويات البائية عند الإنسان) .

يتم التعبير عن CD20 في خلايا الدم البائية الناضجة أو غير الناضجة وفي أكثر من 90% من خلايا B في اللمفوما غير المتعلق بداء هودجكن . عندما يرتبط CDR لمركب Ibritumomab مع مستضد CD20 فإنه يحرض بدء حدوث التماوت الخلوي الذاتي Apoptosis . يرتبط Tiutuxan chelate مع Indium-111 and yttrium-90 بشكل محكم , ويحدث إصدار ذري من النمط β يسبب خللاً خلوياً بتشكيل جذور حرة في الخلايا المستهدفة و الخلايا المجاورة لها .

❖ **أدوات الاختبار المنزلية** In-Home Test Kits

يوجد العديد من أنواع MAb المعتمدة على أدوات اختبار بسيط (في البيت) و المصممة لتحري وجود الحمل و الإباضة . فعلى سبيل المثال أداة فحص الحمل تستهدف المستضد البشري المسمى عامل النمو المشيمي Chorionic gonadotropin , إذ تظهر إشارة محددة إذا كان الاختبار إيجابياً . بينما النوع الآخر من أدوات الاختبار يتنبأ عن الإباضة باستهدافه لهرمون LH في البول . لذلك تصمم أدوات الاختبار لتحري وإظهار زمن الإباضة , وهي تعتمد على التقنيات المعقدة من MAbs , وتصمم بطريقة تجعلها بسيطة وقليلة الأخطاء قدر الإمكان لتسهل على المريض استخدامها .

- ***الجينومات Genomics***

يقصد بهذا المصطلح دراسة المورثات ومعرفة وظائفها , إذ تعتبر الوراثة في الوقت الحالي الأساس في اكتشاف الأدوية الجديدة لعلاج الأمراض . ولقد تم إكمال دراسة الجينوم البشري في نهاية عام 2000 , وهو يزودنا بأكثر من 4 billion base pairs من الأسس النوكليوتيدية الوراثية . ولقد كان تحديد تتالي الأسس في الجينوم البشري مهمة ضخمة , لكن ارتباط البيانات الوراثية مع حالات المرض , أماكن الارتباط مع الجينوم الجرثومي , وأماكن المستقبل الدوائي drug receptor ما زالت في البداية . وإثر إيجاد حلول لتلك المشاكل ستسخدم البيانات الوراثية في تشخيص ومعالجة المرض , وفي تطوير أدوية جديدة خاصة بالمرض نفسه وربما خاصة بالمريض نفسه أيضاً .

ستؤمن دراسة المعلومات الوراثية للطرق الكيميائية الحيوية البداية في المعالجة المعتمدة على الأنزيمات, والتي ستكون بلا شك بداية جديدة في العلاج لأن فك رموز المعلومات التي يمكن أن يزودنا به تتالي المورثات يساعد في علاج المرض في المستقبل القريب .

❖ **تفسير الترميز الجيني لتحديد علاقة البنية الوظيفية بالتأثير**

Unraveling the Genomic Code to Determine Structure – Function Relationships

➢ **المعلوميات البيولوجية Bioinformatics**

تعتبر المعلوميات البيولوجية Bioinformatics مصطلحاً عاماً يشمل العديد من الأبحاث , إذ ساعد علم الحاسوب في تطوير وتوسيع هذا المصطلح إلى العديد من مجالات البحث العلمية . ونتيجة لتطور نظام العد العشري algorithm في علم الحاسوب أدى ذلك إلى تسهيل حل المشكلات والعقبات وخاصة في نهاية عام 2003 , إذ تم تحديد البنية ثلاثية الأبعاد للبروتين بواسطة علم البلورات باستخدام الأشعة السينية X-ray crystallography , أو بالطنين النووي المغناطيسي NMR . كما تم مقارنة العديد من البنى الوراثية مع بعضها البعض . ولقد أدى المعلوميات البيولوجيةBoinformatics إلى تطور عدد من الفروع العلمية مثل :

١- دراسة الجينوم وظيفياً Functional genomics

٢- دراسة الجينوم بنيوياً Structural genomics

٣- دراسة تطورالجينوم البشري Evolutionary genomics

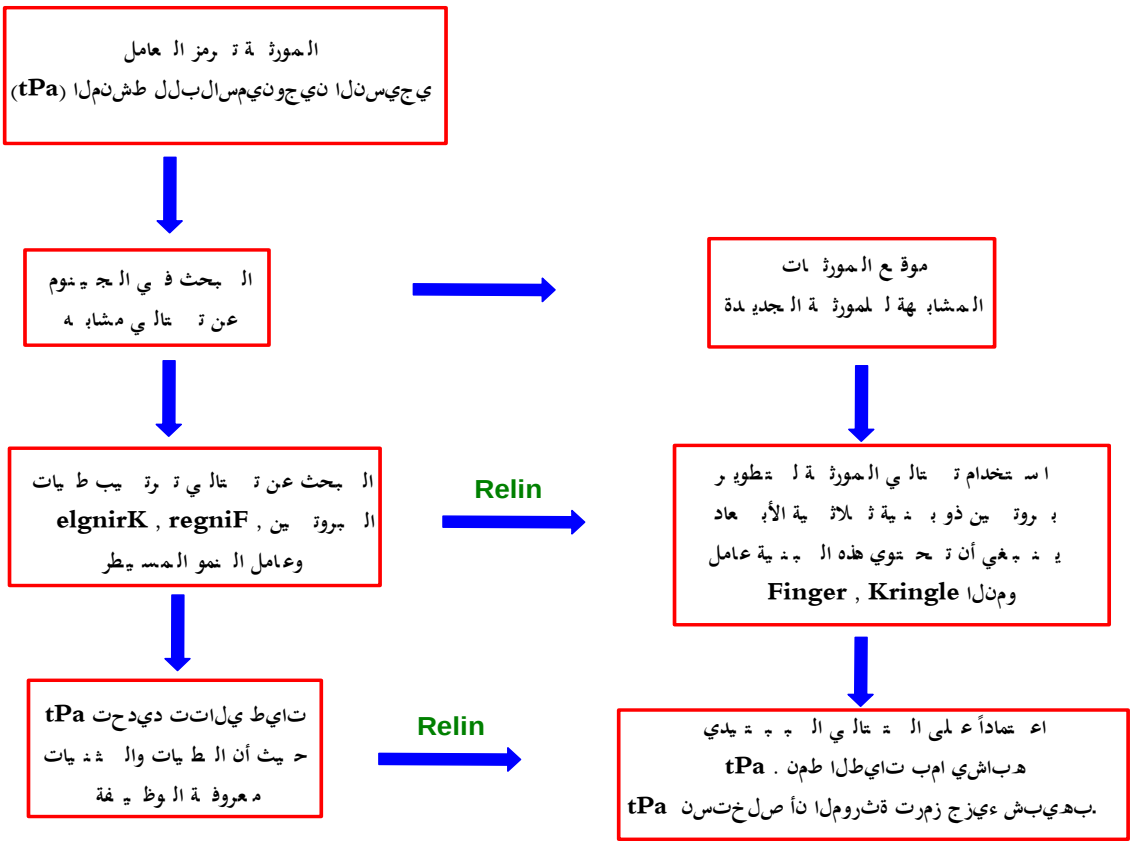
إلا أن Bioinformatics يطبق لتجريب علم دراسة الجينوم الذي يعتمد على الحوسبة الإلكترونية المعقدة للمعلومات .

يبدو الجزيء في الحاسوب بشكل ثلاثي الأبعاد لكل ذرة فيه , مما يسمح بتحديد مكان كل ذرة في البنية الفراغية لهذا الجزيء , وتحديد بداية ونهاية السلسلة عند الحاجة لذلك . ولحسن الحظ , يمكن وبسهولة تحميل أو بناء الجزيئات من البيانات الأساسية المتوافرة , وبالرغم من قدرة نظام Cartesian coordinate system على تأمين الأماكن النسبية للذرات في البنية الفراغية , إلا أن الحاسوب يقدم للجزيء إمكانية تطوره إلى البعد الرابع (الزمن) , لذلك تستخدم طرق التحريض الديناميكي الجزيئي .

🕯 **دراسة الجينوم وظيفياً Functional genomics**

يتم هنا دراسة التداخل في وظيفة المورثة كما يلي :

وتبدأ طريقة دراسة المجين وظيفياً بمقارنة المورثة الجديدة مع التتاليات الوراثية الموجودة في قاعدة البيانات . يمكن في بعض الحالات أن نعرف أيضاً اسم المورثة , ووظيفتها , والتماثل الجزيئي. ثم تستخدم المورثة كمرصاف template لعملية بناء وتركيب (في الحاسوب) البروتين بشكل ثلاثي الأبعاد .



يتم تنقية وتكرار الشكل ثلاثي الأبعاد بالبحث في قاعدة البيانات عن بنى جزيئية مشابهة لهذا البروتين , وأخيراً تستنتج البنية المشابهة لهذا البروتين من المورثة الجديدة بالمقارنة (بواسطة التماثل الجزيئي) مع البروتينات معلومة البنية والوظيفة .

ولا تعتبر الطريقة السابقة سهلة , إذ توجد العديد من التراكبات الوراثية بين المتعضيات بمختلف أنماطها . وعادة , كخطوة أولى , يتم طرح التتالي الوراثي لبدائيات النوى Prokaryotes , وعلى الرغم من ذلك قد يحصل تراكب مع باقي المتعضيات مثل الخمائر Yeasts , بالإضافة إلى ذلك , يمتلك الجينوم البشري انترونات وإكسونات Introns & Exons , كما أن المكونات الوراثية التي ترمز البروتين الواحد قد تتوضع على أجزاء الصبغي chromosome المفصولة , أو أن المورثة قد تكون منتشرة على أكثر من صبغي واحد **الاشعة المكروية للدنا DNA Microarrays**

تحتوي كل خلية في جسم الإنسان على كامل كمية الصبغيات , ومتممات المورثات الأساسية , لكن جزءاً صغيراً من هذه المورثات يتم التعبير عنه في كل خلية . نستخدم مصطلح التعبير الوراثي gene expression لوصف عمليات انتساخ المعلومات الموجودة ضمن الدنا DNA إلى الرنا الرسول mRNA التي تترجم بدورها إلى بروتينات تنجز الوظائف الأساسية للخلية .

تؤمن كمية ونوع mRNA الناتجة عن الخلية معلومات عن نوعية المورثة التي تم التعبير عنها , وكيف تستجيب الخلية بشكل ديناميكي للتغيرات الطارئة (المرض مثلاً) . تستطيع عملية التعبير الوراثي أن تعمل بآلية تشغيل \ إطفاء (On/Off) للتحكم بنوعية المورثة التي يتم التعبير عنها , ومستوى التنظيم , بما يشبه التحكم بالصوت (زيادة \ نقصان مستويات التعبير حسب الضرورة) , وهكذا فإن المورثات قد تكون فعالة \ غير فعالة , وذات مستوى تعبير عالي أو منخفض .

يأمل العلماء أن تتم دراسة التعبير الوراثي للرنا الرسول في الخلايا , إلا أن صعوبة هذه العملية تحد من عدد المورثات التي يمكن أن تدرس في الوقت ذاته . لذلك سمحت تقنية دراسة شدفات fragment الدنا DNA Microarrays بتحليل التعبير الوراثي لآلاف المورثات بتجربة واحدة , وبشكل سريع وفعال . تسهل تلك التقنية من تحديد وتصنيف تتالي الدنا , وتأخذ هامة في اتجاه توزيع وتحديد الوظائف للمورثات الجديدة . فالمبدأ يعتمد على حدوث تهجين hybridize مع مرصاف الدنا الذي أدى إلى تشكله .

تتألف المجموعة arrays في هذه التجربة من العديد من عينات الدنا DNA samples , ولقد تطورت هذه التقنية لتصبح آلية automatic , إذ توضع العينة على رقاقة من السيليكون , أو على صفيحة زجاجية glass plate , أو nylon wafer .

يعالج الرنا الرسول المعزول من خلايا المسبار brobe cell مع مزيج متفلور fluorescent-tagged (عادة أحمر – أخضر – أصفر) من النوكليوتيدات مع وجود أنزيم الناسخة العكسية reverse transcriptase , وتؤدي هذه العملية إلى إنتاج الدنا الحلقي cDNA المتفلور , إذ يقوم الفلور بإصدار الضوء إثر تحريضه بأشعة الليزر laser .

تعتبر الحموض النووية مسباراً متحركاً يدخل ضمن بنية الدنا الثابتة فيحدث تهجين وربط الجزيئات المتممة (التتاليات هنا يمكن أن تتقابل مع بعضها البعض) , وبعد حدوث التهجين , يتم التحري عن الدنا الحلقي باستخدام الماسح الليزري laser scanner , وبالاعتماد على وجود \ غياب التألق , اللون , الكثافة في مختلف مناطق الدنا المدروس يتم تحديد بنية الدنا .

وكمثال على ذلك لدينا خليتين , خلية من النمط type1 وهي خلية سليمة , وخلية من النمط type2 وهي خلية مريضة , مع العلم أن كلا الخليتين تحتويان أربع مورثات A,B,C,D . يعزل الرنا الرسول من كل خلية ويستخدم لتشكيل دنا حلقي موسوم cDNA (يستخدم في هذه الحالة اللون الأحمر والأخضر) . تمزج العينات الموسومة وتتداخل مع شدفات fragment الدنا الصغيرة التي تحتوي بدورها على المورثات المثبتة A,B,C,D immobilized . وترتبط الجزيئات tagged إلى المواقع في مجموعة شدفات الدنا بالاعتماد على المورثات التي يتم التعبير عنها في كل خلية . ثم يقوم الماسح الآلي بتحريض عملية التألق , ويتم تخزين الصورة في الحاسوب .

يقوم الحاسوب بتحديد نسبة التألق اللون الأحمر إلى الأخضر لكل منطقة ، فنلاحظ مثلاً أن كلتا الخليتين تعبر بنفس المستوى عن المورثة A ولا تعبر عن المورثة D , وأن الخلية type1 تعبر بشكل أكبر عن المورثة B , بينما تعبر الخلية type2 عن المورثة C بشكل أكبر , وهذا توضيح بسيط لهذه العملية . ولقد بينت التجربة وجود 30,000 بقعة spots تم وضعها في شدفات الدنا الصغيرة .

تستطيع دراسة شدفات الدنا تحري وجود تغيرات في مستويات التعبير الوراثي وطراز هذا التعبير (مثل معرفة دورة حياة الخلية) , فقدان واكتساب المعلومات الوراثية (مثل حدوث ضياع أو تحطم أجزاء من الصبغي في الخلايا لسرطانية) , والطفرات التي تطرأ على الدنا (مثل ظاهرة تعدد الشكل للنوكليوتيد SNPs) تعتبر ظاهرة تعدد الشكل للنوكليوتيد single nucleotide polymorphism هامة جداً , لأنها قد تؤمن المفتاح لحل لغز كيفية استجاب الأشخاص لدواء ما وبطرق مختلفة .

- **البروتين الناتج عن الجينوم Proteomics**

ويقصد بذلك البروتين الناتج عن التعبير الوراثي للجينوم , وتعتبر هذه العملية محاولة لدراسة كامل كمية بروتينات الخلية , من حيث وظائفها المتمايزة , وكيفية تداخل بعض البروتينات مع المكونات الخلوية الأخرى التي تؤثر على وظيفة هذه البروتينات . ويعد ذلك مهمة صعبة ومعقدة , إذ يوجد من البروتينات والتي تفوق أعداد المورثات , مع العلم أنه نادراً ما يتفاعل البروتين بشكل تلقائي لدى استخدام الطرائق الكيميائية الحيوية . ولكن علم دراسة البروتين الناتج عن التعبير الوراثي لم يتطور إلى درجة القدرة على اكتشاف أدوية مشتقة من المعلومات الوراثية المتواجدة . على أية حال , توجد بعض التقنيات الهامة في هذا المجال منها ما يلي :

١- مطياف الكتلة Mass spectroscopy ذو قدرة الفصل العالية والذي يسمح بتحديد تتالي الحموض الأمينية في البروتينات وبشكل سريع جداً .

٢- الرحلان الكهربائي ثنائي الاتجاه على الهلام يفيدنا كثيراً في دراسة البروتين .

- **علم الصيدلة الوراثي Pharmacogenomics**

عندما قامت الشركات الصيدلانية بتطوير أدوية جديدة من أجل الأمراض , لم يكن لديها المعرفة الكافية حول كيفية استجابة المريض لهذه الأدوية , ولم يتواجد نظام العد العشري الذي يسهل عملية التنبؤ فيما إذا كان المريض سيستجيب للدواء بشكل سلبي (ظهور التأثيرات الجانبية) , أو بشكل إيجابي (ظهور التأثيرات العلاجية المرجوة) , أو أن لا يستجيب للدواء أبداً .

وبالتالي تم تطوير الأدوية بشكل عام لتلاءم أكبر عدد ممكن من المرضى , إذ يعتمد المصنع على التجارب السريرية ليدرك التأثيرات الثانوية للدواء ويوثق ذلك ليستفيد منه الطبيب المشخص . وعندما يصف الطبيب هذا الدواء لا يعلم النتيجة بشكل مؤكد , وتوضح الإحصائيات أن

الدواء لا يحقق نتيجة إيجابية لكاف المرضى الذين تناولوه (وبالتالي لا يلاءم كل المرضى) ويستند ذلك بشكل أساسي على البنية الوراثية للمريض , والعلم الذي يدرس هذه الظاهرة هو Pharmacogenomics .

تتأثر استجابة المريض للدواء بالعديد من المورثات المختلفة , كما تتم كل عمليات الامتصاص , التوزع الاستقلاب , الإطراح , علاقة الارتباط مع المستقبل تحت سيطرة البروتينات والشحوم والسكريات والتي بدورها تتشكل بتأثير مورثات المريض . وتبعاً لمورثات المريض ومدى تعبيرها وإظهارها للتنوعات الصغيرة للدنا , فإن التنبؤ الوراثي للاستجابة للأدوية أو المتعضيات الممرضة أصبح ممكناً .

يهتم علم الصيدلة الوراثي بالتنوعات الخلقية inherited variation in genes للمورثات والتي تحدد الاستجابة للدواء , ويحاول أن يحدد الطرائق الملائمة لاستخدام هذه التنوعات في معرفة مدى الاستجابة للدواء, التأثيرات الجانبية , أو عدم الاستجابة أبداً . لذلك تعد فهرسة التنوعات الوراثية أمراً هاماً في الوقت الحاضر , ويبحث العلماء حالياً عن تعدد الشكل للنوكليوتيد single nucleotide polymorphism (SNPs) في التتالي الوراثي لدى المريض . حيث يعتبر SNPs واسماً للتنوعات الوراثية النادرة .

ولكن لسوء الحظ , إن تحديد التتالي الوراثي التقليدي لا يزال بطيئاً وغالي الثمن , مما يمنع من استخدامه بشكل واسع كأداة في التشخيص , بالمقابل يتم اعتماد تقنية DNA Microarrays لتحديد SNPs في خلايا المريض , فتساعد في تحديد استجابة الدواء قبل تناوله من قبل المريض .

- ***تقنية الاتجاه السالب للدنا Anti sense Technology***

ينفصل طاقي Strand الدنا , خلال عملية الانتساخ الوراثي , عن بعضهما البعض بواسطة أنظيم البوليميراز polymerase ويسمى أحد هذين الطاقين الاتجاه الموجب sense (الطاق +) أما الثاني فهو الاتجاه السالب antisense (الطاق –) .

يلعب الطاق السالب دور قالب (المرصاف) template لاصطناع الرنا الرسول في الخلية , وينتقل الراموز code الخاص باصطناع البروتين الريبي عادة خلال هذا الطاق Strand. أحياناً يرمز الطاق الموجب جزيء الرنا , في هذه الحالة تسمى الجزيئة الناتجة الرنا الاتجاه السالب antisense RNA . تحتوي الرنا ذات الطاق السالب تتالي متمم لما هو عليه في جزيئة الرنا الرسول , فتؤدي إلى كبح التعبير الوراثي وبالتالي يمكن التحكم بشكل طبيعي بالجزيئات .

يحدث تداخل قليلات النوكليوتيد oligonucleotide المصممة مع سلسلة الأسس النوكليوتيدية لجزيئة الرنا الرسول .

قد تثبط قليلات النوكليوتيد للجزيء الطاق السالب التعبير الوراثي عن طريق تقنيع مواقع ارتباط الجسيم الريبي مع الرنا الرسول , فتحصر عملية الترجمة وهكذا تمنع اصطناع البروتين .

تستطيع أنظيم Ribonuclease H (R-Nase H) أن تدرك ارتباط DNA-RNA (الدنا ذات الطاق السالب المرتبط مع الرنا) أو ارتباط الرنا الرسول مع ذات الطاق السالب أيضاً وبالتالي تمنع حدوث هذا التداخل بين الأسس النوكليوتيدية , وتهضم جزيء الرنا إلى حلزون مضاعف double helix . لقد تم البدء باستخدام تقنية ذات الطاق السالب لتطوير أدوية قادرة على التحكم بالمرض بحصر الترميز الوراثي التداخل مع المورثات المتخربة أو التي لاتقوم بوظيفتها بشكل طبيعي ومن بين العوامل العلاجية الممكنة التي يتم البحث فيها حالياً تلك المستخدمة من أجل:

١- ابيضاض الدم نقوي المنشأ chronic myelogenous leukemia
٢- الإصابة بفيروس الإيدز HIV
٣- التهاب الشبكية بالفيروس المضخم للخلايا لدى مرضى الإيدز cytomegalovirus retinitis in AIDS patients
٤- بعض الأمراض الالتهابية