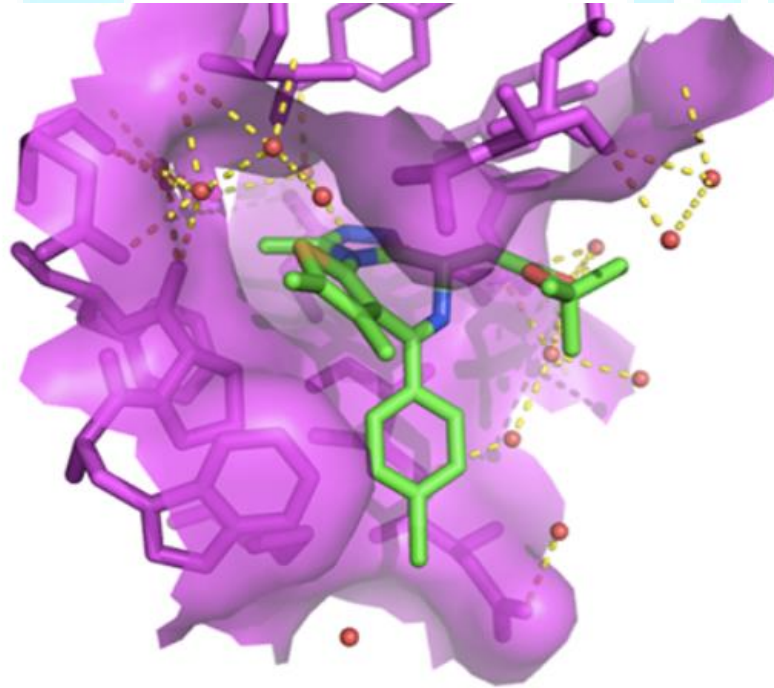




جَامِعَة  
الْمَنَارَة  
MANARA UNIVERSITY

الأدوية والأهداف الدوائية

Drugs and Drug Targets



جامعة  
المنارة

MANARA UNIVERSITY  
Dr. Nathalie Moussa  
Manara University- Faculty of Pharmacy

## الأهداف الدوائية Drug targets

الهدف الدوائي هو جزيء في الجسم، غالباً بروتين ويرتبط ارتباطاً جوهرياً بمرض معين يمكن معالجته بدواء يمتلك التأثير العلاجي المرغوب.

الأهداف الجزيئية الرئيسية للدواء هي البروتينات (معظمها إنزيمات، مستقبلات، بروتينات ناقلة) والحموض النووية (DNA, RNA). هذه الجزيئات جزيئات ضخمة وتسمى الجزيئات الكبيرة أو الماكروية macromolecules.

### أنواع الأهداف الدوائية وأنواع المستقبلات:

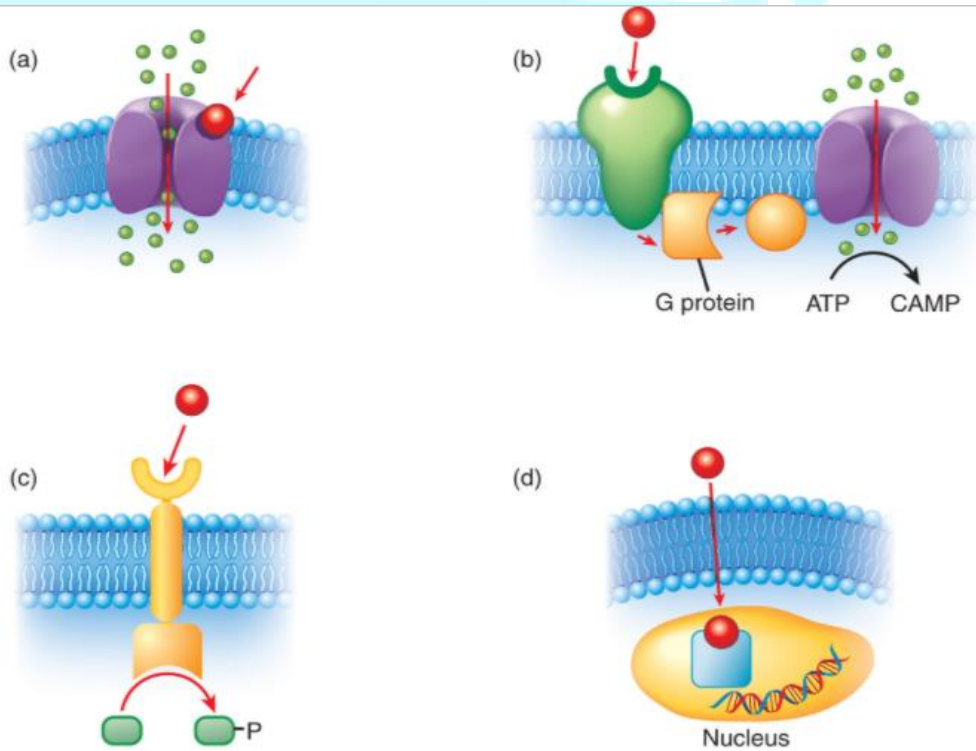
Drug target	Description	Example
<b>Receptors</b>		
<b>Channel-linked receptors</b>	مرتبطة مباشرة بقناة أيونية، عندما تتفعل تفتح القناة فيصبح غشاء الخلية نفوذاً لأيونات معينة. الاستجابة هنا سريعة جداً من رتبة ميلي ثانية.	Nicotinic acetylcholine receptors; gamma-Aminobutyric acid (GABA) receptors
<b>G-Protein coupled receptors</b>	هذه المستقبلات عبارة عن بروتينات مؤلفة من 7 مناطق تمتد عبر الغشاء وتكون مرتبطة بالبروتين المسى G عندما تتفعل المستقبلة يرتبط بها البروتين G ثم تفترق تحت الوحدة ألفا من البروتين G وتتفاعل مع مكونات خلوية أخرى ( أنزيم، بروتين أو قناة شاردية ) مما يقود لتشكيل مركبات أخرى تسمى المرسل الثانوي . تستغرق الاستجابة الناجمة عنها عدة ثوان أو دقائق.	Muscarinic acetylcholine receptors; beta-Adrenoceptors; Dopamine receptors; 5-hydroxytryptamine (Serotonin) receptors; Opioid receptors
<b>Kinase-linked receptors</b>	منها من يملك فعالية أنزيمية بنيوية، أو أنها تسبب تفعيل أنزيمات مرتبطة بها.	Insulin receptors



جامعة  
المنارة

MANARA UNIVERSITY

<b>Nuclear hormone receptors</b>	يكون المستقبل هنا داخل الخلية وليس على سطحها بعكس الأنماط السابقة من المستقبلات. لا تظهر تأثيراتها قبل نصف ساعة وتتراوح فترة الاستجابة من ساعات حتى أيام.	Steroid hormone receptors; Thyroid hormone receptors; Vitamin D receptors
<b>Other targets</b>		
<b>Voltage-sensitive ion channels:</b>	Na <sup>+</sup> channels that are blocked by local anesthetics such as lidocaine	
<b>Enzymes:</b>	Inhibitors of cyclooxygenase such as aspirin; Inhibitors of angiotensin converting enzyme such as enalapril; Inhibitors of xanthine oxidase such as allopurinol	
<b>Transporter proteins:</b>	Inhibitors of serotonin reuptake transporter such as fluoxetine.	





جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

عملية تأثر (تفاعل) أي دواء مع أي هدف جزيئي كبروي تعرف بالارتباط binding حيث يوجد على الجزيئات الضخمة هذه مقر الارتباط binding site وهو تجويف أو أخدود على سطح الجزيء الكبروي مما يسمح للدواء بالغوص داخل هذا التجويف.

أي تتفاعل الأدوية مع مقر الارتباط الموجود على الهدف الدوائي وهنا لا بد لنا كي نفهم آلية هذا التفاعل أن نعرف البنية الكيميائية للدواء (المجموعات الوظيفية) والبنية الكيميائية للهدف وبما أن الهدف هو بروتين غالباً كما قلنا فالروابط التي تتأثر بها الأدوية مع الهدف والتي تعرف بالروابط ما بين الجزيئات intermolecular bonds هي روابط تنشأ بين المجموعات الوظيفية للدواء (نسميها بهذه الحالة مجموعات الارتباط) وبين المجموعات الوظيفية لثمالات الأحماض الأمينية حيث تشكل الأحماض الأمينية الوحدة الأساسية لبناء البروتينات.

### قوى الارتباط ما بين الجزيئات (أنواع الروابط دواء-هدف)

هناك عدة أنماط لتأثرات الارتباط ما بين الجزيئات، والتي تختلف في قدرتها على الربط. يعتمد عدد ونوع هذه التأثيرات على البنية الكيميائية للدواء وعلى المجموعات الوظيفية ضمن هذه البنية. لهذا قد يبدي الدواء نمطاً واحداً أو أكثر من هذه التأثيرات حيث ليس من الضروري أن يبديها كلها.

يوجد أربعة أنواع من الروابط بشكل أساسي: الروابط الهيدروجينية، الروابط الشاردية، الروابط ثنائية القطب، الروابط الكارهة للماء وخاصة روابط فاندرفالس وأحياناً عبر تشكيل روابط مشتركة أو تساهمية وهي حالات قليلة يتم بعدها فقدان فعالية الهدف وتشكيل أهداف جديدة.

- 1- الروابط التشاركية Covalent: روابط قوية غير عكوسة نجدها في العوامل المؤلدة (أدوية سرطانة) ونجد الرابطة التشاركية بين استيل الاسبرين وانزيم السيكلوكسيجيناز في الصفحات.
- 2- الروابط الكهربية الراكدة أو الروابط الأيونية Ionic bonds:



جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

تعد الرابطة الأيونية من أقوى الروابط ما بين الجزيئات حيث تقدر قوتها ب ٢٠-٤٠ كيلوجول\مول.  
تنشأ بين المجموعات الوظيفية ذات الشحنات المتعاكسة مثل ايون الكربوكسيلات و أيون ألكيل-  
الأمونيوم.



### ٣- الروابط الهيدروجينية Hydrogen bond

تنشأ بين ذرة متغايرة غنية بالالكترونات (N,O,F) وهيدروجين فقير بالالكترونات. يجب أن تمتلك الذرة المتغايرة الغنية بالالكترونات زوجاً حراً من الالكترونات وغالباً ما تكون هذه الذرات المتغايرة هي أزوت أو أكسجين.



يتم عادة ربط الهيدروجين الفقير بالالكترونات بواسطة رابطة تساهمية مع ذرة كهرسلبية مثل الازوت او الاوكسجين. تملك الذرة الكهرسلبية X قدرة كبيرة على جذب الالكترونات لذلك تميل الالكترونات المشكلة للرابطة التساهمية (H\_X) إلى الانزاح نحو الذرة الأكثر كهرسلبية ويكسب الهيدروجين شحنة جزئية موجبة خفيفة. تدعى المجموعة الوظيفية التي تتمتع بهذه السمة بالمجموعة المانحة للرابطة الهيدروجينية Hydrogen bond donor (HBD) لأنها تزود الرابطة الهيدروجين بالهيدروجين. أما المجموعة الوظيفية التي تزود الرابطة الهيدروجينية بالذرة الغنية بالالكترونات التي تستقبل هذه الرابطة فتدعى المجموعة المستقبلة للرابطة الهيدروجينية (HBA) Hydrogen bond acceptor.



جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

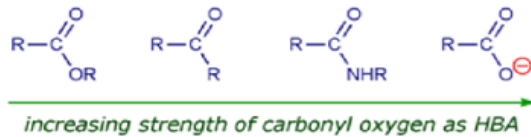
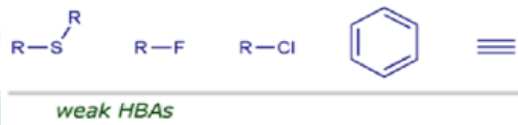
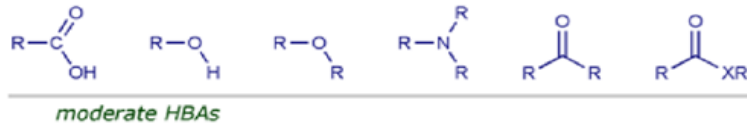
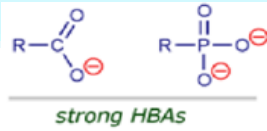
بعض المجموعات تتصرف ك HBD و HBA مثل OH و NH<sub>2</sub>.

✓ ذرة الفلور شديدة الكهرسلبية وبالتالي تتشبه بقوة بالأزواج الالكترونية الثلاث لديها وهي متقبل ضعيف للرابطة الهيدروجينية.

✓ من أكثر متقبلات الروابط الهيدروجينية شيوعاً التي توجد ضمن بنية الأدوية ومقرات الارتباط هي المجموعات الوظيفية غير المشحونة مثل الايترات والكحولات والفينولات والامينات والاميدات والكيتونات حيث تشكل هذه المجموعات روابط هيدروجينية متوسطة القوة.

✓ كلما ازدادت الكثافة الالكترونية على الذرة المتغايرة كلما ازدادت قدرتها على تقبل الرابطة الهيدروجينية على سبيل المثال المجموعات المتقبلة القوية: أيون الكربوكسيلات وأيون الفوسفات.

✓ الأمين الرباعي متقبل جيد للرابطة الهيدروجينية.



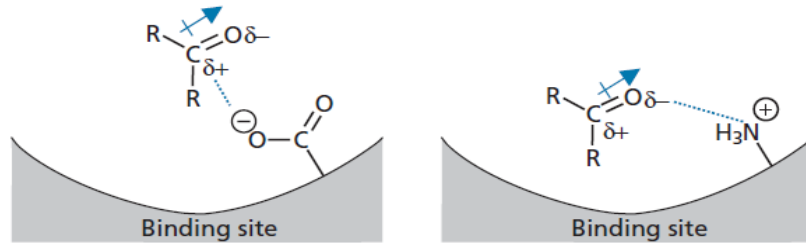
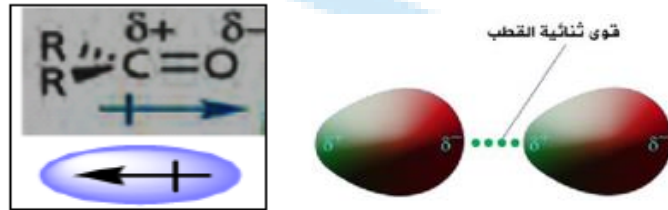
٤- روابط ثنائية القطب dipole-dipole interactions وروابط أيون-ثنائي قطب Dipole-Ion

في الجزيء القطبي يكون توزيع الكثافة الالكترونية غير متجانس في الجزيء. بحيث تكون الكثافة الالكترونية على أحد طرفي الجزيء اعلى منها على الطرف الاخر وعليه فان هذا الطرف يحمل شحنة جزئية



جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

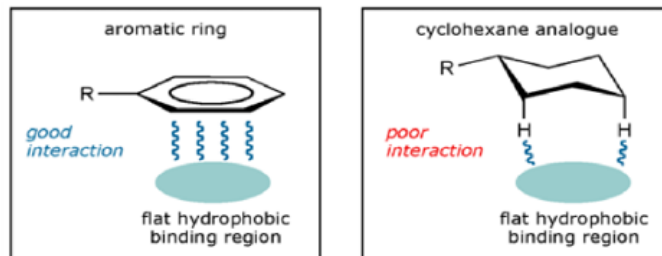
سالبة وبالمقابل فإن الطرف الآخر يحمل شحنة جزئية موجبة وتسمى الجزيئات لهذا السبب الجزيئات ثنائية القطب. تنشأ قوى التجاذب ثنائية القطب بين الشحنات الجزئية المختلفة بين الجزيئين.



5- روابط فاندرفالس Van der waals والروابط الكارهة للماء Hydrophobic interactions

قوى فاندرفالس هي روابط ضعيفة جداً تنشأ بين الأجزاء الكارهة للماء في الجزيئات: متبادلات اليفاتية أو الهيكل الكربوني. تزداد قوة هذه الروابط بازدياد غنى المجموعات الكارهة للماء بالالكترونات كما يظهر في الشكل التالي:

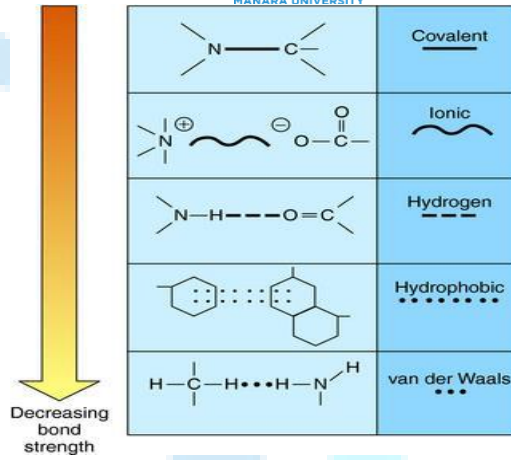
#### Receptors





جامعة  
المنارة

MANARA UNIVERSITY



Bond Type	Bond Strength (kcal/mol)	Example
1. Covalent	40-140	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{H}$
2. Ionic (Electrostatic)	5	$\text{R}_4\text{N}^+\text{O}^-\text{C}(=\text{O})-$
3. Hydrogen	1-10	$-\text{NH}\cdots\text{O}-\text{H}$
4. Dipole-dipole	1	$\text{R}_2\text{N}\cdots\text{C}=\text{O}$
5. van der Waals	0.5-1	
6. Hydrophobic	1	

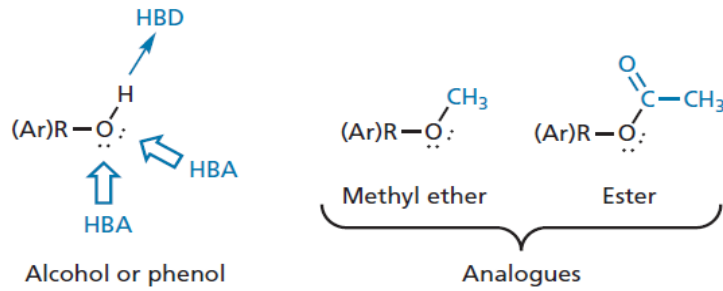
## أدوار المجموعات الوظيفية بعملية الارتباط مع الهدف

### ١. دور الكحولات والفينولات في عملية الارتباط

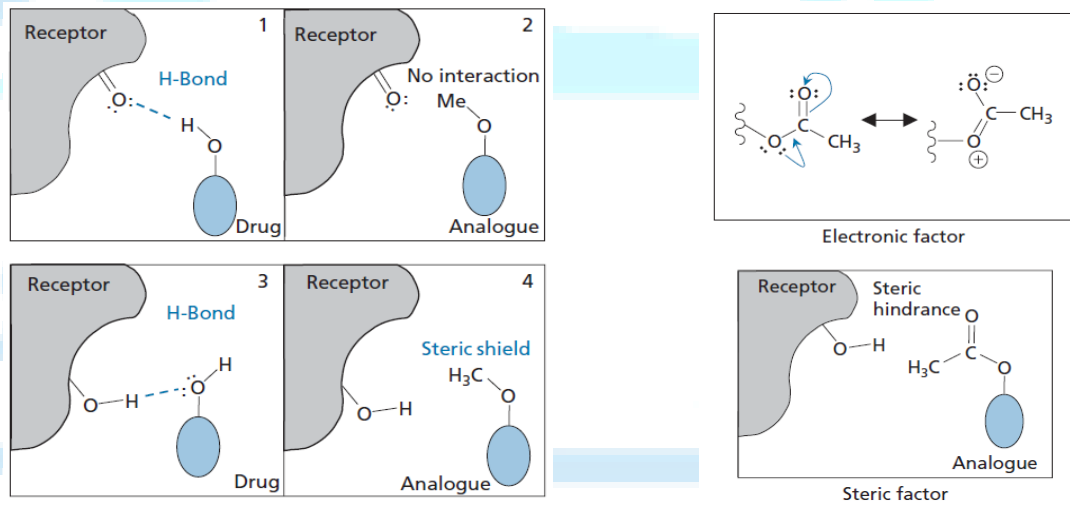
تعد الكحولات والفينولات من المجموعات الوظيفية الشائعة ضمن بنية العديد من الأدوية والتي عادة ماتشكل الروابط الهيدروجينية. يلعب الأكسجين دور مستقبل للرابطة الهيدروجينية HBA بينما يلعب الهيدروجين دور المانح لهذه الرابطة.

ماذا يحدث عن تحويل المجموعة -OH إلى إيتير أو استر؟؟





لا يمكن للمضاهي الاستري أن يكون مانحاً للرابطة الهيدروجينية لكن هناك احتمالاً أن يلعب دور متقبل للرابطة الهيدروجينية إلا أن الحجم الفراغي الكبير لمجموعة الأسيل هو أكبر من مجموعة الميثيل في المضاهي الإيثري مما يؤدي إلى بدوره أيضاً إلى إعاقة تأثيرات الرابطة الهيدروجينية الأصلية. هناك أيضاً اختلاف في الخواص الالكترونية ما بين مجموعتي الاستر والكحول حيث تتمتع مجموعة الكربوكسيل بتأثير ضعيف صاحب لالكترونات الاكسجين المجاور مما يؤدي لتشكل بنية طنينية موضحة بالشكل.

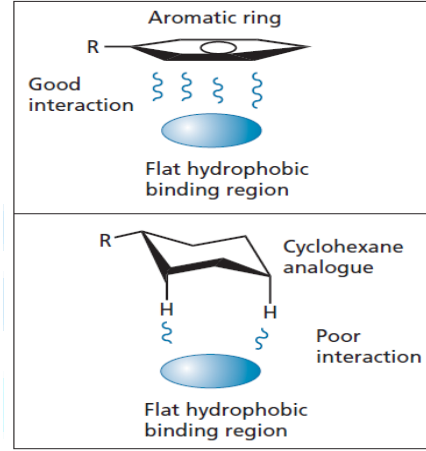
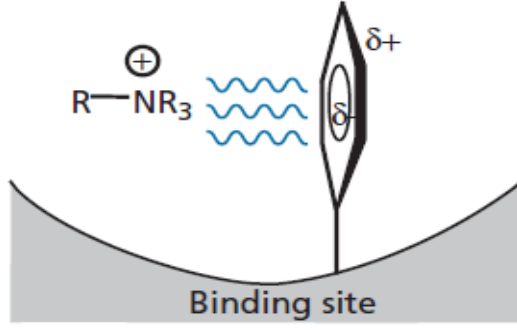


## ٢. دور الحلقات العطرية في عملية الارتباط

تملك الحلقات العطرية بنية مستوية كارهة للماء تشكل تأثيرات فاندرفالس مع المناطق الكارهة للماء ضمن مقر الارتباط. حلقي الهكسان غير مستوي وأقل قدرة على تشكيل الروابط الكارهة للماء. يمكن للحلقات العطرية أن تتأثر أيضاً مع ايونات الامونيوم من خلال أحداث تأثيرات ثنائية القطب. كما أن الحلقات العطرية متقبلة ضعيفة للروابط الهيدروجينية وهذا لا يمكن لحلقي الهكسان فعله.



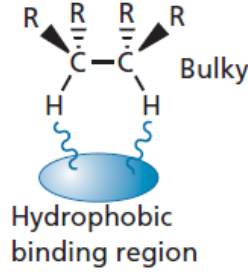
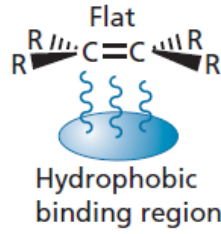
جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY



### ٣. دور الألكينات في عملية الارتباط

تعد الألكينات كما الحلقة العطرية مستوية وكارهة للماء بالتالي تتأثر مع المناطق الكارهة للماء ضمن مقرات الارتباط عبر تشكيل تأثيرات فاندرفالس.

المضاهئات المشبعة (الألكانات) ذات بنية أضخم تعيق التقارب ضمن مقر الارتباط.



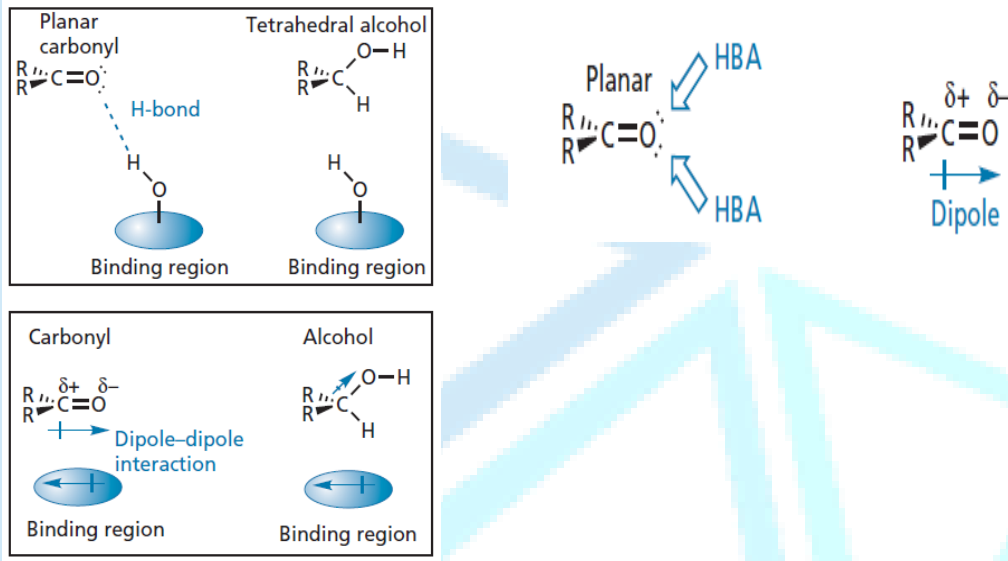
### ٤. دور الكيتونات والألدهيدات في عملية الارتباط

المجموعة الكيتونية شائعة ضمن الأدوية. بنيتها مستوية وتشكل روابط هيدروجينية تلعب فيها ذرة أكسجين مجموعة الكربونيل دور متقبل للرابطة الهيدروجينية.

كما تتمتع مجموعة الكربونيل بعزم ثنائي القطب بالغ الأهمية يسمح بتشكيل تأثير ثنائي قطب مع مقر الارتباط. يمكن للألدهيدات التأثير بطريقة مماثلة للكيتونات ولكن الألدهيدات أقل شيوعاً في المركبات الدوائية.



جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY



#### ٥. دور الأمينات في عملية الارتباط

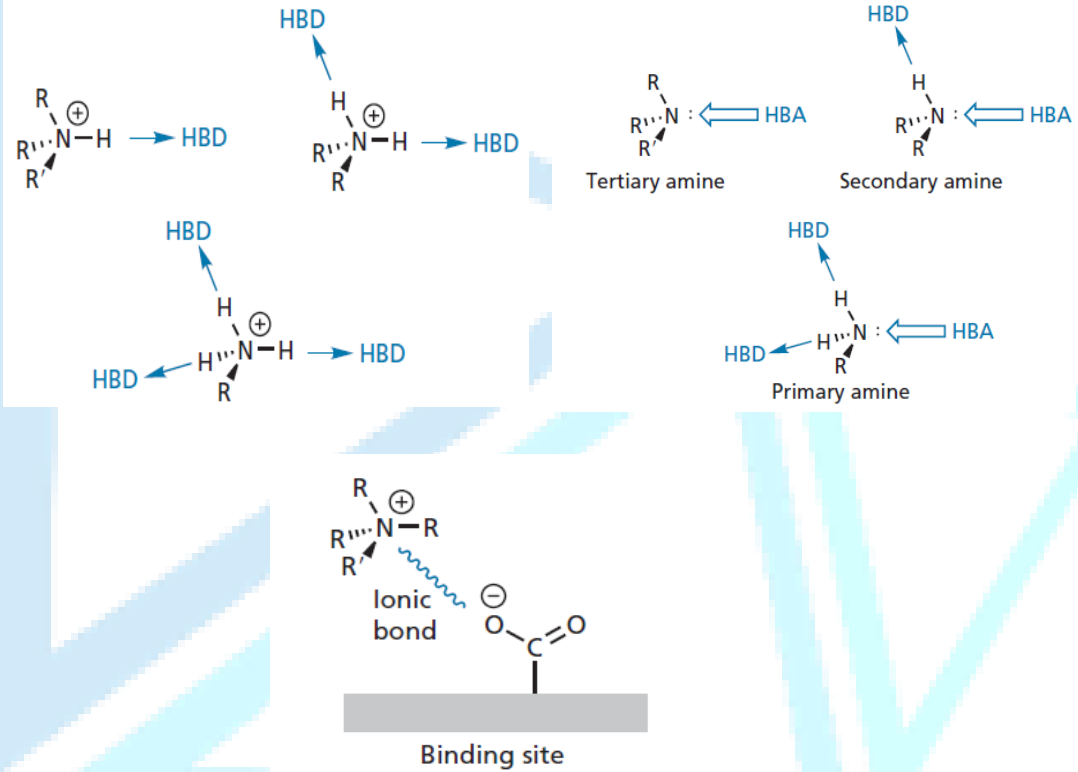
تتمتع الأمينات بأهمية بالغة كمجموعة وظيفية في الكيمياء الدوائية كما توجد هذه المجموعة في بنية العديد من الأدوية. تشكل روابط هيدروجينية سواء لعبت دور متقبل أو مانح لهذه الرابطة.

ذرة الأزوت لديها زوج الكتروني حر واحد وبالتالي يمكنها أن تلعب دور متقبل لرابطة هيدروجينية واحدة. تلعب الأمينات الأولية والثانوية دور مانح للرابطة الهيدروجينية. تلعب الأمينات العطرية والأمينات العطرية المتغيرة فقط دور مانح للرابطة الهيدروجينية بسبب تأثر الزوج الإلكتروني الحر مع الحلقة العطرية أو الحلقة العطرية المتغيرة.

يمكن أن تتبرتن الأمينات (إضافة بروتون) عندما تتأثر مع مقر الارتباط للجزيء الهدف مما يعني أنها تأينت وبالتالي تصبح غير قادرة على لعب دور المانح للرابطة الهيدروجينية وتشكيل رابطة هيدروجينية أقوى مقارنة مع الرابطة الهيدروجينية التي تشكلها في حال لم تكن متأينة وبدلاً من ذلك يمكن أن تشكل تأثراً أيونياً قوياً مع أيون الكربوكسيلات ضمن مقر الارتباط.

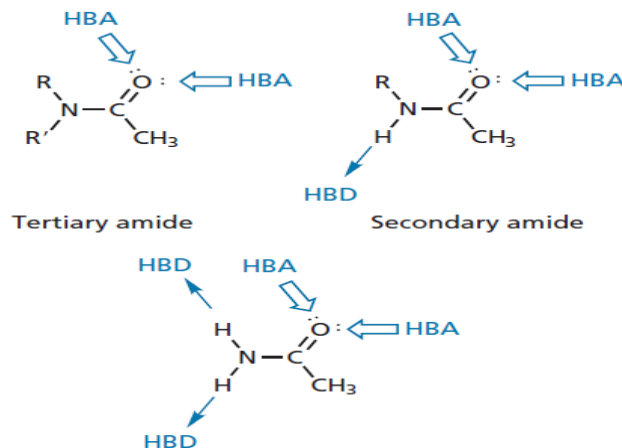


جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY



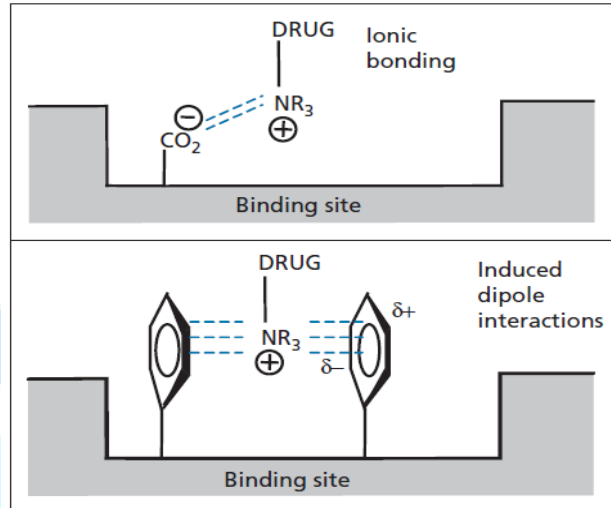
## 6. دور الأميدات في عملية الارتباط

إن العديد من المركبات القائدة المدروسة حالياً في الكيمياء الدوائية هي ببتيدات أو عديدات ببتيد مكونة من أحماض أمينية ترتبط مع بعضها بروابط ببتيدية أو أميدية. تشكل الروابط الأميدية روابط هيدروجينية. يمكن أن تلعب ذرة الأكسجين مجموعة الكربونيل دور متقبل للرابطة الهيدروجينية كما يمكنها أن تشكل رابطتين هيدروجينيتين.



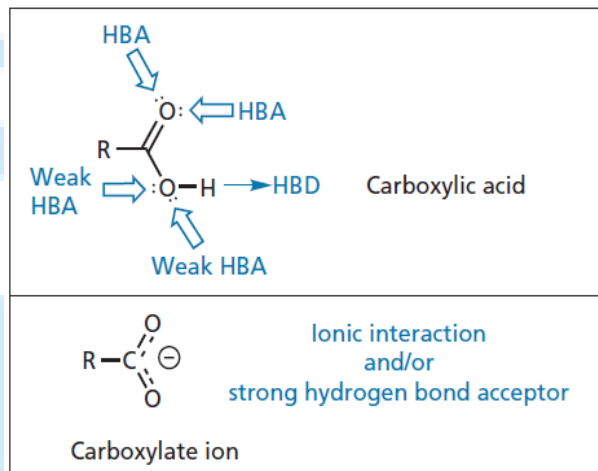
### ٧. دور أملاح الأيونية الرباعية في عملية الارتباط

تشكل روابط أيونية مع الكربوكسيلات وروابط ثنائي قطب مع الحلقة العطرية ضمن مقر الارتباط



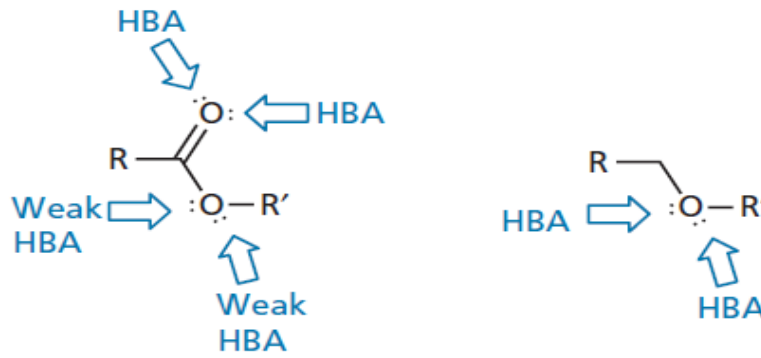
### ٨. دور الحموض الكربوكسيلية في عملية الارتباط

تعد المجموعة الكربوكسيلية مجموعة منتشرة في الأدوية. تلعب دور مستقبل للرابطة الهيدروجينية أو مانح لها. قد توجد على شكل أيون كربوكسيلات مما يسمح بإمكانية نشوء تأثير أيوني و/أو تشكل رابطة هيدروجينية قوية حيث يلعب أيون الكربوكسيلات دور المتقبل للرابطة الهيدروجينية.



## ٩. دور الأسترات في عملية الارتباط

مجموعة الأستر مستقبل للرابطة الهيدروجينية. من المرجح أن يلعب أكسجين مجموعة الكربونيل دور مستقبل للرابطة الهيدروجينية أكثر من أكسجين مجموعة الألكوكسي لأنه أقل عرضة للإعاقة التجسيمية ويملك كثافة الكترونية أكبر.



تكون الأسترات عند الأحياء عرضة للحلمهة من قبل إنزيمات استقلابية تعرف بإنزيمات الأستراز وهذا مشكلة بحال كانت مجموعة الأستر مهمة في عملية الارتباط. بعض الأدوية تحوي أستر وثابتة نسبياً تجاه الاستقلاب ويعود الفضل للعوامل الالكترونية التي تسهم بثبات الأستر أو للعوامل التجسيمية التي تحميه.

تستعمل الأسترات القابلة للحلمهة عن قصد بغية تقنيع مجموعة قطبية مثل الحمض الكربوكسيلي أو الكحول أو الفينول بهدف تحقيق امتصاص أفضل عبر جهاز الهضم (استراتيجية طليعة الدواء prodrug).

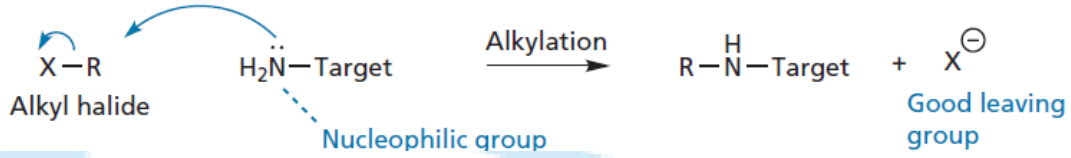
## ١٠. دور هاليدات الألكيل وهاليدات الأريل في عملية الارتباط

تضم هاليدات الألكيل أحد العناصر كلور، بروم، يود وهي مجموعات فعالة كيميائياً لأن أيون الهالوجين مجموعة مغادرة جيدة. يتفاعل الدواء الذي يحوي هاليد الألكيل مع أي مجموعة نيكليوفيلية ويرتبط معها بصورة دائمة بواسطة رابطة تساهمية وهذا ما يعرف بتفاعل الألكلة.

خصصت هذه الأدوية لمعالجة الأمراض المهددة للحياة مثل السرطان. فلوريدات الألكيل ليست مؤلفة لأن الرابطة بين الفلور والكربون رابطة قوية وليست سهلة التحطم.

لا تتصرف هاليدات الأريل كعوامل مؤلفة لأن المتبادلات الهالوجينية ساحبة للإلكترونات تؤثر على الكثافة الالكترونية للحلقات العطرية مما يؤثر بدوره على ارتباط الحلقة العطرية.

إن المتبادلات الهالوجينية كارهة للماء وتتأثر مع المناطق الكارهة للماء. أيونات الهالوجين متقبلة جيدة للرابطة الهيدروجينية.



### ١١. دور مجموعات الألكيل والهيكال الكربوني في عملية الارتباط

تمتلك خواص كارهة للماء بالتالي تتأثر مع المناطق الكارهة للماء ضمن مقر الارتباط عبر تشكيل تأثيرات فاندرفالس.

### ١٢. دور الحلقات المتغايرة في عملية الارتباط

هي مركبات عضوية تحتوي على ذرة كربون واحدة كحد أدنى مرتبطة بذرة مغايرة، ويعتبر النيتروجين، أو الكبريت، أو الأكسجين، من العناصر ذات القدرة الكبيرة على تكوين مركبات حلقيه غير متجانسة. يمكن لهذه الحلقات غير المتجانسة تشكيل روابط كارهة للماء وروابط فاندرفالس، كما تستطيع الذرة المغايرة تشكيل روابط هيدروجينية او شاردية مع موقع الارتباط في المستقبل. مثال : يمكن للأدينين أن يشكل ٦ روابط هيدروجينية (حلقة البورين).

