



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة الشهيد حمه لخضر-الوادي-  
كلية العلوم الدقيقة  
قسم الكيمياء

مذكرة تخرج مقدمة لنيل شهادة  
ماستر أكاديمي في الكيمياء

مجال: علوم المادة

تخصص: كيمياء عضوية

من اعداد الطالبة:

سنوقة حبيبة

تحت عنوان:

**QSAR Study of 17 $\beta$ -HSD3 Inhibitors Using MLR  
as a Target Receptor for the Treatment of Prostate  
Cancer**

نوقشت يوم: 2025/05/...

أمام لجنة المناقشة المكونة من الأساتذة:

رئيسا	جامعة الشهيد حمه لخضر بالوادي	استاذ تعليم عالي	كراسع عائشة
مناقشا	جامعة الشهيد حمه لخضر بالوادي	أستاذة محاضر ب	سماح بوشقرة
مشرفا	جامعة الشهيد حمه لخضر بالوادي	أستاذة محاضر أ	بلقاسم سويحي

الموسم الجامعي: 2025/2024

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

{وَأَنْ كَيْسَ لِلنَّاسِ إِلَّا مَا سَعَى}

# الشكر والعرفان

الشكر لله عز وجل أولاً الذي أعاننا وشد من عزمنا لإكمال هذا البحث ونشكره راعين، الذي وهبنا الصبر والتحدي لنجعل من هذا المشروع علماً ينتفع به.

قال رسول الله صلى الله عليه وسلم: " من لم يشكر الناس لن يشكر الله " .

نتقدم بأجمل عبارات الشكر والامتنان من قلوب فائضة بالمحبة والاحترام والتقدير، ونقدم أسمى تحياتنا وأجملها بكل إخلاص ، شاكرين لك كل ما قدمته لنا من نصائح وإرشادات في إشرافك على هذا البحث ، فلك منا كل الشكر

والامتنان والتقدير أستاذي الفاضل : **سويحي بلقاسم**

كما نتوجه بأرقى عبارات الشكر والتقدير إلى أعضاء لجنة المناقشة **كراسة عائشة، بوشقرة سماح،**

لقبولهم مناقشة مذكرتي.

كما لا ننسى أن نتقدم بجزيل الشكر لكل من قدم لنا يد العون في أوقاتنا الصعبة على إتمام هذا العمل

## الإهداء

بسم الله الرحمن الرحيم وبه نستعين حمداً وشكراً لله تعالى على جزيل  
فضله وعظيم إحسانه الحمد لله الذي هدانا لهذا وما كنا لنهتدي لولا أن

هدانا الله. أهدي هذا العمل

إلى:

أمي الحبيبة، نبع الحنان ومصدر الدعاء،

وإلى أبي العزيز، من غرس فيّ القيم وأضاء دربي بالحكمة،

إلى أخي الغالي، سندي ورفيق ذكرياتي،

وإلى أخواتي الغاليات، نبض المودة ورفيقات القلب،

وإلى أولادي الأحبة، زهوري التي أزهرت حياتي،

وإلى زوجي العزيز، شريك روعي ورفيق دربي،

وإلى نفسي، التي صبرت، وثابرت، وآمنت أن لكل تعب ثمرة.

لكم جميعاً، أهدي هذا العمل، فهو ثمرة حب، وعرفان، وامتنان لا

ينضب.

حبيبة

## المخلص

تهدف هذه الدراسة إلى بناء نموذج QSAR للتنبؤ بالنشاط البيولوجي لمثبطات إنزيم  $17\beta$ -HSD3، الذي يُعد هدفاً علاجياً في علاج سرطان البروستاتا. تم حساب الوصفات الجزيئية باستخدام طريقة DFT/B3LYP/6-31G(d) عبر برامج Gaussian09 وHyperChem وDRAGON، إلى جانب قاعدة بيانات SwissADME.

اعتمدت الدراسة على الانحدار الخطي المتعدد (MLR) لبناء النموذج، حيث تم تقسيم البيانات إلى مجموعة تدريب واختبار، كما تم استخدام التحقق المتقاطع (LOO-CV) ضمن التقييم الإحصائي. يتكون النموذج من أربعة واصفات جزيئية، وحقق أداءً جيداً من خلال القيم الإحصائية  $R^2 = 71.1\%$ ،  $R^2_{adj} = 65.3\%$ ،  $Q^2_{LOO} = 53.66\%$ ،  $s = 0.6196$ ، و  $F = 12.3$ ، ما يدل على موثوقية النموذج.

كما تضمنت الدراسة تقييم الخصائص الحركية الدوائية (ADME) للمركبات، بما يشمل الامتصاص، التوزيع، الأيض، والإطراح، من خلال تحليل التشبه بالأدوية، الامتصاص المعوي (HIA)، والنفاذية عبر الحاجز الدموي الدماغي (BBB)، مما يعزز من قيمة النموذج في التنبؤ بفعالية المركبات الدوائية الجديدة.

الكلمات المفتاحية: QSAR،  $17\beta$ -HSD3، سرطان البروستاتا، MLR، ADME.

## Abstract

This study aims to develop a QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationship) model to predict the biological activity of 17 $\beta$ -HSD3 enzyme inhibitors, which are considered a therapeutic target in the treatment of prostate cancer. Molecular descriptors were calculated using the DFT/B3LYP/6-31G(d) method through Gaussian09, HyperChem, and DRAGON software, in addition to the SwissADME database.

The study employed Multiple Linear Regression (MLR) to build the model, dividing the data into training and test sets. Leave-One-Out Cross-Validation (LOO-CV) was used as part of the statistical evaluation. The final model consists of four molecular descriptors and demonstrated good performance based on the following statistical parameters:  $R^2 = 71.1\%$ ,  $R^2_{adj} = 65.3\%$ ,  $Q^2_{LOO} = 53.66\%$ ,  $s = 0.6196$ , and  $F = 12.3$ , indicating the model's reliability.

The study also included the evaluation of the pharmacokinetic properties (ADME) of the compounds, including absorption, distribution, metabolism, and excretion, through analysis of drug-likeness, human intestinal absorption (HIA), and blood–brain barrier (BBB) permeability. This enhances the model's value in predicting the effectiveness of novel drug candidates.

**Keywords:** QSAR, 17 $\beta$ -HSD3, prostate cancer, MLR, ADME.

## فهرس المحتويات

I.....	الشكر والعرفان.....
II.....	الاهداء.....
III.....	الملخص.....
V.....	فهرس المحتويات.....
IX.....	فهرس الجداول.....
X.....	فهرس الأشكال.....
XI.....	قائمة الرموز والاختصارات.....
2.....	مقدمة العامة.....
4.....	المراجع.....
2.....	الجزء النظري.....
<b>الفصل الأول: عموميات حول سرطان البروستاتا ومثبطات الأنزيم 17β-HSD3</b>	
4.....	I-1-المقدمة.....
4.....	I-2-تعريف البروستاتا.....
4.....	I-3-أعراض سرطان البروستاتا:.....
5.....	I-4-عوامل خطر سرطان البروستاتا.....
5.....	I-5-استراتيجيات علاج سرطان البروستاتا.....
7.....	I-6-تعريف إنزيم 17β-HSD3.....
8.....	I-6-1.آلية عمل إنزيم 17β-HSD3.....
9.....	I-6-2-الاستخدامات العلاجية لـ 17β-HSD3.....
9.....	I-6-3- أمثلة على تطبيقات إنزيم:17β-HSD3.....
	I-6-4- تقييم فعالية مركب H10 المشتق من الكركمين كمثبط لإنزيم 17β-HSD3 في علاج سرطان البروستاتا المعتمد على الأندروجين".....
10.....	I-6-5- دور إنزيم 17β-HSD3 في علاج سرطان البروستاتا:.....
12.....	I-7- المراجع.....
<b>الفصل الثاني: العلاقة الكمية بنية - فعالية QSAR ودراسة حركية الدواء في الجسم ADME</b>	
19.....	II-1- مقدمة.....
19.....	II-2- تعريف QSAR.....
20.....	II-3- تاريخ QSAR.....

21	..... QSAR تطبيقات 4- II
21	..... QSAR مبدأ 5-II
22	..... الوصفات الجزيئية. 6- II
22	..... واصفات أحادية الأبعاد 1D 1-6- II
23	..... واصفات ثنائية الأبعاد 2D 2-6-II
23	..... واصفات ثلاثية الأبعاد 3D 3-6-II
23	..... واصفات رباعية الأبعاد 4D 4-6-II
24	..... عموميات حول القياسات الكيميائية. 7-II
24	..... طريقة الانحدار الخطي المتعدد (MLR). 1-7- II
24	..... إختبارات مهمة. 2-7- II
24	..... 1-2-7- II معامل الارتباط الخطي (r)
25	..... 2-2-7- II معامل التحديد ( $R^2$ )
25	..... 3-2-7- II معامل التحديد المعدل $R^2 a$
26	..... 4-2-7- II الانحراف المعياري (SD)
26	..... 5-2-7- II معامل الارتباط عبر التحقق ( $Rcv2$ )
26	..... 6-2-7- II اختبار Fisher (F)
27	..... 7-2-7- II معامل التنبؤ (Q2)
27	..... 3-7- II التحقق من النموذج
29	..... 8- II دراسة حركية الدواء في الجسم AMDE
29	..... 1-8- II تعريف: ADME
29	..... 2-8- II تعريف الامتصاص (Absorption):
30	..... 1-2-8- II الانتشار المنفعل
30	..... 2-2-8- II الانتشار المسهل: (Facilitated Diffusion)
30	..... 3-2-8- II النقل الفعال: (Active Transport)
30	..... 4-2-8- II الالتقام الخلوي (Endocytosis):
30	..... 3-8- II التوزيع: (Distribution)
30	..... 4-8- II الاستقلاب: (Metabolism)
30	..... 5-8- II الإطراح (Excretion)
31	..... 1-5-8- II الإطراح الكلوي (التخلص من الدواء عبر البول):
31	..... 2-5-8- II الإطراح الصفراوي (التخلص من الدواء عبر الصفراء):

33 .....9-II- المراجع

### الجزء التطبيقي

#### الفصل الثالث: الاجهزة و البرامج المستعملة و معطيات التجريبية

39 .....1-III- المقدمة

39 .....2-III- الاجهزة و البرامج المستعملة

39 .....1-2-III- الاجهزة

39 .....2-2-III- البرامج

44 .....3-III- المعطيات التجريبية

47 .....4-III- المراجع

#### الفصل الرابع: النتائج والمناقشة

50 .....1-IV- المقدمة

50 .....2-IV- الخطوات العمل

51 .....3-IV- استخراج الواصفات الجزيئية

51 .....4-IV- دراسة العلاقة الكمية بنية-فعالية QSAR

53 .....1-4-IV- تحليل الواصفات الجزيئية التي وجدت في النموذج

56 .....2-4-IV- اهمية مجال التطبيق (Applicability Domain)

57 .....3-4-IV- مخطط وليامز (Williams Plot)

57 .....4-4-IV- قيمة الرافعة (Leverage)

58 .....5-IV- دراسة الحركية الدوائية (ADME)

58 .....1-5-IV- دراسة خاصية التشبه بالأدوية (DrugLikeness)

69 .....2-5-IV- التنبؤ بإحتمالية الإمتصاص المعوي HIA و الدماغية BBB

74 .....6-IV- المراجع

77 .....خلاصة عامة

78 .....الملاحق



## فهرس الجداول

- الجدول رقم (1-III) بنية الكيمائية والفعالية البيولوجية التجريبية لمثبطات الانزيم 17 $\beta$ -HSD3 ..... 45
- الجدول رقم (1-IV) كواصفات باستخدام برنامج DRAGON ومعانيها. .... 52
- الجدول رقم (2-IV) خصائص الواصفات المختارة في أفضل نموذج محسوب MLR ..... 54
- الجدول رقم (3-IV) القيم التجريبية والمتوقعة لـ PIC<sub>50</sub> لمركبات مجموعتي التدريب والاختبار بالاضافة الى قيمة Hat و الخطأ التوقعي (Err.Pred) و الخطأ المعياري التوقعي ( Std. Err. ) ..... 54
- الجدول رقم (4-IV) تقييم توافق المركبات مع قواعد التشابه الدوائي ..... 67
- الجدول رقم (5-IV) تقييم الحرائك الدوائية Pharmacokinetics ..... **Error! Bookmark not defined.**
- الجدول رقم (6-IV) نتائج الواصفات الجزيئية المحسوبة من موقع SwissADME ..... 72

## فهرس الأشكال

- الشكل رقم (1-I) : رسم توضيحي لتموضع غدة البروستات في الجهاز التناسلي الذكري.....4
- الشكل رقم (2-I): مخطط طرق علاج سرطان البروستاتا.....6
- الشكل رقم (3-I): صورة توضح التركيب ثلاثي الأبعاد لإنزيم 17 $\beta$ -HSD3.....8
- الشكل رقم (4-I): التركيب الجزيئي ثلاثي الأبعاد للكرمين – شكل الإينول (Curcumin).....10
- الشكل رقم (1-II) نموذج دراسة العلاقة بين البنية و الفعالية.....22
- الشكل رقم (2-II) العمليات الرئيسية في الحركية الدوائية.....29
- الشكل رقم (1-III) برنامج ChemDraw.....40
- الشكل رقم (2-III) برنامج Hyperchem.....40
- الشكل رقم (3-III) واجهة برنامج Gaussian09.....41
- الشكل رقم (4-III) واجهة برنامج gaussview 6.0.1.....42
- الشكل رقم (5-III) برنامج Dragon.....43
- الشكل رقم (6-III) برنامج Moby Digs.....44
- الشكل رقم (7-III) طريقة إدخال البنى في قاعدة البيانات SwissADME.....44
- الشكل رقم (1-IV) خطوات العمل التجريبية.....50
- الشكل رقم (2-IV) تمثيل بياني يربط بين القيم المتوقعة للنشاط البيولوجي بدلالة القيم التجريبية.....56
- الشكل رقم (3-IV) مخطط ويلياميز (Williams).....58
- الشكل رقم (4-IV) رادار التوافر البيولوجي والمتحصل عليه باستخدام موقع الويب SWISSADME.....66
- الشكل رقم (5-IV) GI gastrointestinal absorption, BBB blood–brain barrier, CYP (5-IV).....71
- cytochromes, P-gp P-glycoprotein.....71

الاختصار	المعنى
QSAR	Quantitative Structure Activity Relationship
TPSA	Topological Polar Surface Area
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbitals
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbitals
NHD	The Number Of Hydrogen Donors
NHA	The Number Of Hydrogen Acceptor
MW	Molecular Weight
HIA	Human intestinal absorption
MLR	Régression linéaire multiple
Log P	Coefficient de partage
MDS	Myelodysplastic Syndrome
DFT	Density Functional Theory
LOO	Leave-One-Out
MM <sup>+</sup>	Molècular Mechanics
PM3	Parametric Method 3
BBB	Blood–brain barrier
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion
SAG	SAG Surfzce Area Grid
AD	Applicability Domain

# مقدمة العامة

## مقدمة عامة

يعتبر سرطان البروستاتا أحد أكثر أنواع السرطان انتشاراً وتأثيراً على الرجال في جميع أنحاء العالم، مما يفرض ضرورة متزايدة لاستراتيجيات علاجية فعالة. ومن بين الأهداف الجزيئية المختلفة المتورطة في تقدم سرطان البروستاتا، ظهرت إنزيمات معينة مثل  $\beta$ -Hydroxysteroid 17 dehydrogenase type 3 ( $17\beta$ -HSD3) حاسمة تسهم في تقدم علاج السرطان.

تتمثل أهمية  $17\beta$ -HSD3 في سرطان البروستاتا في الدور الذي يلعبه في تحويل الهرمونات الذكرية إلى صور أكثر فعالية، وهو ما يعزز نمو وبقاء خلايا سرطان البروستاتا. بالإضافة إلى ذلك، يلعب هذا الإنزيم دوراً حاسماً في تعزيز إشارات الهرمونات الذكرية داخل خلايا البروستاتا، مما يدعم نمو الأورام. وبالتالي، فإن استهداف  $17\beta$ -HSD3 يمثل استراتيجية واعدة لمكافحة سرطان البروستاتا

في الوقت الحالي، أصبحت الدراسات الحاسوبية من الأدوات البحثية الأساسية لدراسة جميع الجوانب المتعلقة بأي مركب أو تفاعل، مما يساعد في تقييم إمكانيات تطبيقه وتحقيق أفضل النتائج وأكثرها دقة [1]. من خلال الكيمياء الحاسوبية، يمكن توقع الطاقات الجزيئية، البنى الفراغية للحالات الانتقالية، بالإضافة إلى طريقة التفاعل وآلية تفاعل المركبات الجديدة والمجهولة [2]

العلاقات الكمية بين البنية والنشاط (QSAR) هي أداة حسابية تربط الخصائص الجزيئية للمركبات بأنشطتها البيولوجية، مما يساعد في التنبؤ بفعاليتها البيولوجية مثل التسمم والتوافر الحيوي قبل إجراء التجارب الفعلية. تعد أساسية في تصميم الأدوية وتوجيه الاختبارات التجريبية. [3,5]

و ايضاً يهدف تحليل العلاقات الكمية بين البنية والنشاط (QSAR) إلى تحديد النشاط البيولوجي الأمثل للمركبات بكفاءة، وذلك من خلال افتراض وجود علاقة ارتباط بين الخصائص البنوية للجزيئات وخصائصها البيولوجية أو الكيميائية. ويسعى هذا التحليل إلى تطوير نماذج رياضية مبسطة تُستخدم في تفسير أو التنبؤ بسلوك مجموعة من المركبات. [5,6]

يُعد إنزيم  $17\beta$ -HSD3 هدفاً علاجياً واعدًا في سرطان البروستاتا المعتمد على الأندروجينات، نظرًا لدوره في تحويل الأندروستيرويدات إلى التستوستيرون، مما يسهم في نمو الورم. وقد أظهرت الدراسات أن تثبيط هذا الإنزيم يُقلل من إنتاج التستوستيرون داخل الخلايا السرطانية، مما يؤدي إلى كبح نمو الورم وتقليل الآثار الجانبية المرتبطة بالعلاج الهرموني التقليدي، مثل ضعف الوظيفة الجنسية و فقدان كثافة العظام [9,10]

في هذا العمل، تم دراسة مجموعة بيانات تتكون من 35 مركبًا مثبِّطًا لإنزيم  $17\beta$ -HSD3 ، تم اختيارها من الأدبيات العلمية بهدف إجراء تحليل العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR) [11]، بالإضافة إلى دراسة خصائصها الفيزيوكيميائية، وتشابهاها مع الأدوية، وكذلك تقييم تأثيرها على عمليات الامتصاص، التوزيع، الأيض، والإطراح (ADME).

كيف يمكن بناء نموذج QSAR موثوق وفعال للتنبؤ بالنشاط المثبِّط لمركبات  $17\beta$ -HSD3، انطلاقًا من خصائصها الفيزيوكيميائية وبيانات ADME ، بهدف تسريع تصميم أدوية فعالة لعلاج سرطان البروستاتا؟ ولتسهيل الدراسة والإجابة على الإشكالية المطروحة، قُسم هذا العمل في هذه المذكرة إلى جزئين: جزء نظري وآخر تطبيقي، يحتوي كل منهما على فصلين، وذلك على النحو التالي:

### الجزء النظري:

● الفصل الأول: سُنقَدَم دراسة بيبليوغرافية حول سرطان البروستاتا ، بالإضافة إلى إبراز الدور العلاجي لإنزيم  $17\beta$ -HSD3 كهدف مبتكر في معالجة سرطان البروستاتا المعتمد على الأندروجينات، من خلال استهداف إنتاج التستوستيرون داخل الخلايا الورمية.

● الفصل الثاني: سنعرض المفاهيم النظرية الأساسية حول تحليل العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR)، بما في ذلك تطبيقاته في تصميم الأدوية، وأنواع الواصفات الجزيئية، وتاريخه وتطوره. كما سنطرق إلى مبادئ تقنية ADME (الامتصاص، التوزيع، الأيض، والإطراح) باعتبارها أداة مهمة في تقييم الخصائص الدوائية للمركبات ومدى قابليتها للوصول إلى الأهداف البيولوجية بكفاءة وأمان.

### الجزء التطبيقي

● الفصل الثالث: بعنوان "الأجهزة والبرمجيات"، خُصص هذا الفصل لعرض الأدوات، البرمجيات، وقواعد البيانات المستخدمة في الدراسة، تم خلاله عرض المعطيات التجريبية لـ  $35$  مثبِّطًا لإنزيم  $17\beta$ -HSD3

● الفصل الرابع: بعنوان "النتائج والمناقشة"، تم خلاله شرح مفصل لطريقة استخراج الواصفات الجزيئية اللازمة لتحليل QSAR ، إلى جانب تقديم أفضل نموذج (QSAR) ، بالإضافة إلى دراسة قواعد التشبه بالأدوية Drug-likeness و دراسة الحركية الدوائية لـ  $35$  مثبِّطًا لإنزيم  $17\beta$ -HSD3، وذلك للتحقق من مدى قابليتها للتطوير كأدوية فعالة وآمنة ضد سرطان البروستاتا المعتمد على الأندروجينات.

## المراجع

[1] A -R.L. Lipnick, "Charles Ernest Overton: narcosis studies and a contribution to general pharmacology", Trends in Pharmacological Sciences, 7, 1986, 161–164.b-R.L. Lipnick, "Hans Horst Meyer and the lipid theory of narcosis", Trends in Pharmacological Sciences, 10(7), 1989, 265–269.

[2] Liu, B., Ab initio potential energy surface for linear H<sub>3</sub>. The Journal of Chemical Physics, 1973. 58(5): p. 1925-1937

[3]- Sabet R, Fassihi A and Moeinifard B. QSAR study of PETT derivatives as potent HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *J. Mol. Graph. Model.* (2009) 28: 146-55.

[4] Fatemi MH and Gharaghani S. A novel QSAR model for prediction of apoptosis-inducing activity of 4-aryl- 4-H-chromenes based on support vector machine *Bioorg. Med. Chem.*

[5] Pourbasheer E, Aalizadeh R, Ganjali M, Norouzi P and Banaei A. QSAR study of mGlu5 inhibitors by genetic algorithm-multiple linear regressions. *Med. Chem. Res.* (2014) 23: 3082-91.

[6] Eriksson, L., Jaworska, J., Worth, A. P., Cronin, M. T., McDowell, R. M., & Gramatica, P. (2003). Methods for reliability and uncertainty assessment and for applicability evaluations of classification-and regression-based QSARs. *Environmental health perspectives*, 111(10), 1361-1375.

[7] Schultz, T. W., Cronin, M. T., Walker, J. D., & Aptula, A. O. (2003). Quantitative structure–activity relationships (QSARs) in toxicology: a historical perspective. *Journal of Molecular structure: THEOCHEM*, 622(1-2), 1-22.

[8] Schultz, T. W., Cronin, M. T., & Netzeva, T. I. (2003). The present status of QSAR in toxicology. *Journal of Molecular structure: THEOCHEM*, 622(1-2), 23-38.

[9] Yu, Y., Liu, C., Wang, B., Li, Y., and Zhang, H. (2015). Characterization of 3,17bhydroxysteroid dehydrogenase in *Comamonas testosteroni*. *Chem. Biol.Interact.* 234, 221–228.

[10] Kenmogne, L. C., Roy, J.,Maltais, R., Rouleau, M., Neveu, B., Pouliot, F., et al. (2017).

Investigation of the in vitro and in vivo efficiency of RM-532-105, a 17bhydroxysteroid dehydrogenase type 3 inhibitor, in LAPC-4 prostate cancer cell and tumor models. *PloS One* 12, e0171871. 10.1371/journal.pone.0171871

[11] Harada K, Kubo H, Tomigahara Y, Nishioka K, Takahashi J, Momose M, Inoue S and Kojima A. Coumarins as novel 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 inhibitors for potential treatment of prostate cancer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2010) 20: 272-5.

# الجزء النظري

الفصل الأول: عموميات حول سرطان

البروستاتا ومثبطات الأنزيم

**17 $\beta$ -HSD3**

**I-1- المقدمة**

شهدت أبحاث سرطان وتضخم البروستاتا الحميد تطورات هامة في مجالات الكيمياء الطبية، البيولوجيا الجزيئية، والنمذجة الجزيئية خلال العام 2024، وتشمل هذه التطورات أدوات التشخيص وخيارات العلاج الجديدة. بالرغم من عدم معرفة السبب الحقيقي لتطور هذين المرضين، تشير الدراسات إلى أن الالتهاب يلعب دورًا رئيسيًا في تطورهما. هناك اهتمام متزايد في مسارات جزيئية تشمل الالتهاب والالتهام الذاتي كأهداف علاجية محتملة ولكن لم يتم بعد اعتماد أدوية تستهدف هذه الآليات [1][2][5].

يستمر تشخيص سرطان البروستاتا في مواجهة تحديات تتعلق بالاكتشاف الزائد والمعالجة المفرطة. ومؤخرًا، ساهمت التقدمات في الذكاء الاصطناعي، إلى جانب تقنيات التصوير المتطورة مثل التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني باستخدام مستضد غشاء الخلية البروستاتية النوعي (PSMA PET-CT)، في تحسين دقة التشخيص وتحديد مراحل المرض [7، 8]. ومع ذلك، لا يزال المسار التشخيصي الأمثل غير محدد بشكل نهائي [8].

أما في مجال تقنيات العلاج، تزداد الدراسات المتعلقة بالعلاج الموضعي، لكن الأدلة المتاحة لا تزال غير قوية بسبب تباين النتائج واستخدام أساليب دراسة محدودة [9][10].

**I-2- تعريف البروستاتا**

البروستاتا هي غدة بحجم حبة الجوز وتقع بين المثانة والقضيب الذكري. في مركز البروستاتا، يمر البول من المثانة إلى القضيب عبر الإحليل. من الجدير بالذكر أن البروستاتا تصل إلى حجمها الناضج في الفترة العمرية التي تتراوح بين 18 و20 عامًا [11].



الشكل رقم (I-1) : رسم توضيحي لتموضع غدة البروستات في الجهاز التناسلي الذكري

**I-3- أعراض سرطان البروستاتا:**

تتمحور أعراض هذا المرض في المراحل والمشاكل التالية

• المراحل المبكرة:

- لا أعراض واضحة أو أعراض مشابهة لتضخم البروستاتا الحميد. وتشمل: التبول المتكرر، صعوبة في التبول، وجود دم في البول.

• المشاكل الجنسية:

- في هذه الحالة يعاني المصاب من صعوبة في الانتصاب أو ألم عند القذف.

• المراحل المتقدمة:

- آلام في العظام (العمود الفقري، الحوض) ونلاحظ في هذه المرحلة ضعف الساقين وسلس البول نتيجة ضغط السرطان على الحبل الشوكي [12]

#### I-4- عوامل خطر سرطان البروستاتا

تُشمل أهم عوامل خطورة هذا المرض التقدم في العمر، الانتماء العرقي، السمنة، والعامل الوراثي وتشير البيانات إلى أن معدل الإصابة يزداد مع التقدم في العمر [13]. وتشمل عوامل الخطر الإضافية: الذكورة، الطول الزائد، ارتفاع ضغط الدم، قلة النشاط البدني، المستويات المرتفعة والدائمة من هرمون التستوستيرون، والانتماء العرقي [15-16].

#### I-5- استراتيجيات علاج سرطان البروستاتا

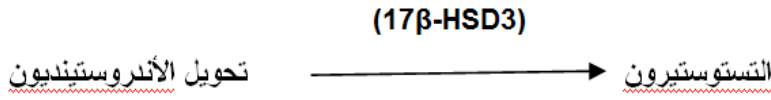
توجد عدة خيارات علاجية يمكن تطبيقها بناءً على حالة ومرحلة الورم وخصائصه بالإضافة إلى الحالة الصحية العامة للمصاب.



الشكل رقم (2-I): مخطط طرق علاج سرطان البروستاتا

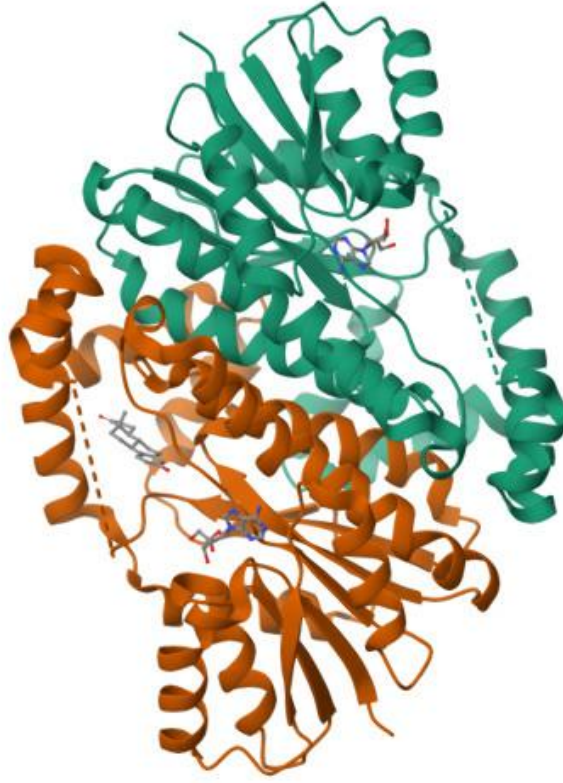
## I-6- تعريف إنزيم 17β-HSD3

يُعد إنزيم 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 (17β-HSD3) أحد الأعضاء الرئيسية ضمن عائلة إنزيمات هيدروكسي ستيرويد ديهيدروجيناز (HSD) ، ويلعب دورًا حيويًا في المرحلة النهائية من تخليق هرمون التستوستيرون داخل الجسم. تتمثل وظيفته في تحفيز التفاعل الأنزيمي الذي يتم فيه تحويل الأندروستينديون الذي يعد ، أحد أشكال الأندروجين غير النشطة إلى التستوستيرون النشط بيولوجيًا، بوجود العامل المساعد NADPH. يُعتبر هذا الإنزيم (17β-HSD3) مسؤولًا بشكل كبير عن تنظيم مستويات الأندروجين، ويُساهم في إنتاج نسبة مهمة من التستوستيرون، خاصة في الأنسجة الذكورية كالغدد التناسلية. [34]



تم اكتشاف إنزيمات 17β-HSD لأول مرة في الخمسينيات من القرن الماضي، حيث تم عزلها من مصادر مختلفة مثل الغدد الكظرية والخصيتين. مع تقدم الأبحاث، تم تحديد أنواع مختلفة من هذه الإنزيمات، بما في ذلك 17β-HSD3، وفهم دورها الحيوي في استقلاب الستيرويدات. في عام 1996، تم تحديد تسلسل الجين البشري لـ 17β-HSD3 ، مما ساعد في فهم آلية عمله ودوره في إنتاج التستوستيرون. [35]

ورغم الأهمية الحيوية لهذا الإنزيم، لا تتوفر حاليًا بنية ثلاثية الأبعاد دقيقة ومعتمدة له في قواعد البيانات البروتينية، مما يشكل تحديًا في تصميم مثبطات انتقائية فعالة موجهة ضده.

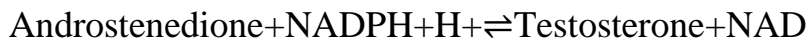


الشكل رقم (3-I): التركيب ثلاثي الأبعاد التنبؤي لإنزيم HSD3-17β

### 1-6-I. آلية عمل إنزيم HSD3-17β

إنزيم HSD3 (EC 1.1.1.64) هو إنزيم ميكروزومي يتواجد بشكل رئيسي في خلايا لايديج في الخصيتين، حيث يقوم بتحفيز التفاعل المختزل لمجموعة الكيتون في الموضع 17 من جزيء الأندروستيديون (4-androstene-3,17-dione) لتحويله إلى التستوستيرون.

### المعادلة الكيميائية للتفاعل:



يتم هذا التفاعل في وجود العامل المساعد NADPH، حيث ينقل الإنزيم زوجًا من الإلكترونات من NADPH إلى مجموعة الكيتو، مما يؤدي إلى تكوين مجموعة هيدروكسيل في الموضع 17. يُعتبر هذا التفاعل خطوة حاسمة في تخليق الأندروجينات الفعالة حيويًا، وتحدث بشكل رئيسي في خلايا لايديج في الخصيتين وكذلك في أنسجة محيطية مثل البروستاتا.

**I-6-2- الاستخدامات العلاجية لـ 17β-HSD3**

يُعد إنزيم 17β-HSD3 هدفاً علاجياً واعدًا في معالجة الاضطرابات المعتمدة على الأندروجين، إذ يساهم في الخطوة الأخيرة من تخليق التستوستيرون من الأندروستيديون بوجود العامل المساعد (36) NADPH ويحفز هذا الإنزيم تصنيع ما يقارب 50% من إجمالي الأندروجين في الذكور . [37] لذلك، فإن تثبيط نشاط 17β-HSD3 يُمثل استراتيجية فعالة لتقليل مستويات الأندروجينات الدائرة في الجسم وكبح نمو الأورام الحساسة لها. (38) كما أن العلاج باستخدام مثبطات محددة لهذا الإنزيم قد يُسهم في تقليل التأثيرات الجانبية المرتبطة بالعلاجات التقليدية المضادة لمستقبلات الأندروجين، حيث يؤدي فرط تعبير 17β-HSD3 في الأورام البروستاتية إلى تراكم المثبطات داخل الأنسجة السرطانية بدلاً من الأنسجة الطبيعية [39] .

**I-6-3- أمثلة على تطبيقات إنزيم: 17β-HSD3****1. تصنيع التستوستيرون: (T)**

○ إنزيم 17β-HSD3 يقوم بتحويل الأندروستيديون إلى التستوستيرون النشط في المرحلة الأخيرة من تخليق الأندروجين.

○ هذه العملية تعتمد على وجود العامل المساعد NADPH [36], [40]

**2. إنتاج حوالي 50% من الأندروجينات في الرجال:**

○ يمثل الإنزيم مساراً رئيسياً في إنتاج التستوستيرون في الخصيتين [37]

**3. هدف علاجي واعد في سرطان البروستاتا المعتمد على الأندروجين:**

○ تم تحديد 17β-HSD3 كهدف دوائي لتقليل مستويات الأندروجين المتداول ومنع نمو الأورام الحساسة له. [38]

**4. ميزة في تقليل الآثار الجانبية مقارنة بمضادات مستقبلات الأندروجين:**

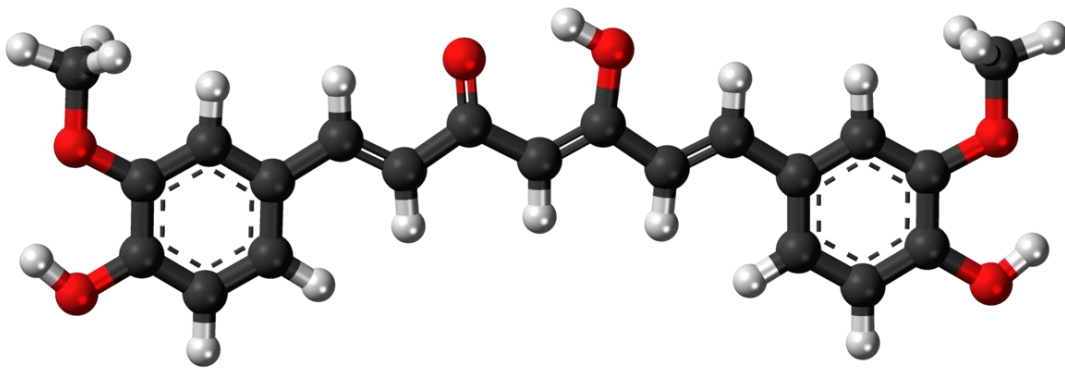
○ تثبيط 17β-HSD3 يمكن أن يؤدي إلى تراكم الدواء في الأنسجة الورمية دون التأثير الكبير على الأنسجة الطبيعية. [39]

## 5. تصميم مثبطات موجهة لإنزيم HSD3-17β

○ تم تطوير مركب H10 ، وهو مشتق من الكركمين، أظهر قدرة على تثبيط HSD3-17β وتقليل إنتاج التستوستيرون في الخلايا، دون التأثير على التعبير الجيني للإنزيم. [41]

#### I-6-4- تقويم فعالية مركب H10 (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub>) المشتق من الكركمين كمثبط لإنزيم β-HSD3 في علاج سرطان البروستاتا المعتمد على الأندروجين

يُعد الكركمين، يُعد الكركمين، المستخلص من جذور الزنجبيل البري (Zedoaria) والكركم، من المركبات الطبيعية التي أظهرت مجموعة واسعة من الخصائص الدوائية، بما في ذلك خصائص مضادة للالتهابات، ومضادة للأورام، ومضادة للأكسدة. وقد جذب الكركمين اهتمامًا كبيرًا في الأوساط البحثية نظرًا لتعدد آلياته الحيوية وأمانه النسبي، مما جعله موضوعًا للعديد من التجارب السريرية، خاصة في مجال علاج الأمراض المرتبطة بالسرطان. واستنادًا إلى هذه الخصائص، تم تطوير مشتقات تركيبية من الكركمين لتعزيز فعاليته واستهدافه للانتقائي للخلايا السرطانية، مثل مركبات 3,5-bis(benzylidene)-4-piperidone، والتي أظهرت نشاطًا مضادًا للأورام. من بين هذه المركبات، برز المركب (H10) 1-(4-chlorophenyl)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-prop-2-en-1-one (E) بفعاليته كمثبط لإنزيم HSD3 المرتبط بتصنيع التستوستيرون وتطور سرطان البروستاتا المعتمد على الأندروجينات، مما يجعله نهجًا واعدًا بأعراض جانبية أقل مقارنة بالعلاجات الهرمونية التقليدية [42،43،44]



الشكل رقم (4-I): التركيب الجزيئي ثلاثي الأبعاد للكركمين – شكل الإينول (Curcumin)

I-6-5- دور إنزيم HSD3-17β في علاج سرطان البروستاتا:

✓ وظيفة الإنزيم الطبيعية:

إنزيم 17β-HSD3 يساهم في الخطوة الأخيرة من تصنيع هرمون التستوستيرون، حيث يقوم بتحويل أندروستيديون (Androstenedione) إلى تستوستيرون نشط [36] [40]

#### ✓ أهمية الإنزيم في السرطان:

- إنزيم 17β-HSD3 يلعب دورًا رئيسيًا في زيادة مستويات التستوستيرون في أورام البروستاتا.
- سرطان البروستاتا المعتمد على الأندروجينات يعتمد بشكل رئيسي على التستوستيرون من أجل تحفيز نمو الخلايا السرطانية.
- إنزيم 17β-HSD3 يُفَرِّط في التعبير عنه في الأورام، مما يُساهم في ارتفاع مستويات التستوستيرون في الورم، ويحفز نمو الورم. [37]

#### ✓ استهداف الإنزيم كخطة علاجية:

- تثبيط إنزيم 17β-HSD3 يمكن أن يقلل من إنتاج التستوستيرون داخل الورم، مما يؤدي إلى تقليل نمو الورم السرطاني بشكل انتقائي.
- المركب H10 (أحد مشتقات الكركمين) يعمل ك مثبط لـ 17β-HSD3، ويقلل من مستويات التستوستيرون داخل الورم دون التأثير الكبير على التعبير الجيني للإنزيم في الأنسجة السليمة
- إستراتيجية العلاج هذه تعد أكثر انتقائية ولها آثار جانبية أقل مقارنة بالعلاجات الأخرى مثل مضادات مستقبلات الأندروجين أو الإخصاء الكيميائي. [41]
- إنزيم 17β-HSD3 يُعد هدفًا علاجيًا واعدًا في علاج سرطان البروستاتا المعتمد على الأندروجينات، حيث يمكن لتثبيطه أن يقلل من مستويات التستوستيرون داخل الورم ويُثبط نمو الخلايا السرطانية مع تقليل الآثار الجانبية مقارنة بالعلاجات التقليدية.

## I-7- المراجع

[1] De Nunzio C, Salonia A, Gacci M, Ficarra V. Inflammation is a target of medical treatment for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2020;38:2771–9.

[2] De Nunzio C, Brassetti A, Gacci M, Finazzi Agrò E, Carini M, Presicce F, et al. Patients with prostatic inflammation undergoing transurethral prostatic resection have a larger early improvement of storage symptoms. *Urology* [Internet]. Urology. 2015;86:359–67.

[3] De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, Montironi R, Nelson W, Schröder F, et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol* [Internet]. 2011 [cited 2018 Apr 14];60:106–17. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283811003629>

[4] Gacci M, Vignozzi L, Sebastianelli A, Salvi M, Giannessi C, De Nunzio C, et al. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms: the role of inflammation. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2013;16:100–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23165431/>

[5] Fang B, Lu Y, Li X, Wei Y, Ye D, Wei G, et al. Targeting the tumor microenvironment, a new therapeutic approach for prostate cancer [Internet]. *Prostate Cancer Prostatic Dis Nature.*; 2024 [cited 2024 Dec 14]. p. 1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41391-024-00825-z>

[6] Klionsky DJ, Abdalla FC, Abeliovich H, Abraham RT, Acevedo-Arozena A, Adeli K, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. *Autophagy*. 2012;8:445–544.

[7] Wang X, Zhou L, Qi L, Zhang Y, Yin H, Gan Y, et al. High GLUT1 membrane expression and low PSMA membrane expression in Ductal Adenocarcinoma and Intraductal Carcinoma of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2023 274 [Internet]. Nature Publishing Group; 2023 [cited 2024 Dec 14];27:720–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41391-023-00759-y>

[8] Mari A, Cadenar A, Giudici S, Cianchi G, Albisinni S, Autorino R, et al. A systematic review and meta-analysis to evaluate the diagnostic accuracy of PSMA PET/CT in the initial staging of prostate cancer [Internet]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2024 [cited 2024 Dec 14]. p. 1–14. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41391-024-00850-y>

[9] Nicoletti R, Alberti A, Castellani D, Yee CH, Zhang K, Poon DMC, et al. Functional outcomes and safety of focal therapy for prostate cancer: a systematic review on results and patient-reported outcome measures (PROMs) [Internet]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2023 [cited 2024 Jan 4]. p. 1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41391-023-00698-8>

[10] Hopstaken JS, Bomers JGR, Sedelaar MJP, Valerio M, Fütterer JJ, Rovers MM. An updated systematic review on focal therapy in localized prostate cancer: what has changed over the past 5 years? *Eur Urol*. *Eur Urol*.

[11] petit Larousse de la Médecine,(2003) Professionnel.

[12] -موريسستون، ب/س: الحقيقة الواضحة عن السرطان ط1 ، ت. فوزيشير دا رالعصرية لنشر . بيروت لبنان

[13] -Gann PH. Risk factors for prostate cancer. *Rev Urol*. 2002;4 Suppl 5(Suppl 5):S3-S10.

[14] Jha GG, Anand V, Soubra A, Konety BR. Challenges of managing elderly men with prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Jun;11(6):354-64.

[15] Mullins JK, Loeb S. Environmental exposures and prostate cancer. *Urol Oncol.* 2012 Mar-Apr;30(2):216-9.

[16] -Rhoden EL, Averbeck MA. [Prostate carcinoma and testosterone: risks and controversies]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 Nov;53(8):956-62.

[17] Choo, R.; Klotz, L.; Danjoux, C.; Morton, G.C.; DeBoer, G.; Szumacher, E.; Fleshner, N.; Bunting, P.; Hruby, G. Feasibility Study: Watchful Waiting For Localized Low To Intermediate Grade Prostate Carcinoma With Selective Delayed Intervention Based On Prostate Specific Antigen, Histological And/Or Clinical Progression. *J. Urol.* 2002, 167, 1664–1669.

[18] - Luzzago, S.; Suardi, N.; Dell'Oglio, P.; Cardone, G.; Gandaglia, G.; Esposito, A.; De Cobelli, F.; Cristel, G.; Kinzikeeva, E.; Freschi, M.; et al. Multiparametric MRI represents an added value but not a substitute of follow-up biopsies in patients on active surveillance for low-risk prostate cancer. *Eur. Urol. Suppl.* 2017, 16, e1395–e1396.

[20] - Mellman, I.; Coukos, G.; Dranoff, G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011, 480, 480–489.

[21] Mohan, R.; Schellhammer, P.F. Treatment options for localized prostate cancer. *Am. Fam. Physician* 2011, 84, 413–420.

[22] Mouraviev, V.; Polascik, T.J. Update on cryotherapy for prostate cancer in 2006. *Curr. Opin. Urol.* 2006, 16, 152–156.

[23] Potosky, A.L.; Legler, J.; Albertsen, P.C.; Stanford, J.L.; Gilliland, F.D.; Hamilton, A.S.; Eley, J.W.; Stephenson, R.A.; Harlan, L.C. Health Outcomes after Prostatectomy or Radiotherapy for Prostate Cancer: Results From the Prostate Cancer Outcomes Study. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 2000, 92, 1582–1592.

[24] -Wallner, K.; Lee, H.; Wasserman, S.; Dattoli, M. Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with a prior transurethral prostate resection. *Int. J. Radiat. Oncol.* 1997, *37*, 565–569.

[25] -Trewartha, D.; Carter, K. Advances in prostate cancer treatment. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2013, *12*, 823–824.

[26] -Crawford, E.D.; Higano, C.S.; Shore, N.D.; Hussain, M.; Petrylak, D.P. Treating Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Comprehensive Review of Available Therapies. *J. Urol.* 2015, *194*, 1537–1547.

[27] Seidenfeld, J.; Samson, D.J.; Hasselblad, V.; Aronson, N.; Albertsen, P.C.; Bennett, C.L.; Wilt, T.J. Single-Therapy Androgen Suppression in Men with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Intern. Med.* 2000, *132*, 566–577.

[28] Molina, A.; Beldegrun, A. Novel Therapeutic Strategies for Castration Resistant Prostate Cancer: Inhibition of Persistent Androgen Production and Androgen Receptor Mediated Signaling. *J. Urol.* 2011, *185*, 787–794.

[29] Stein, M.N.; Singer, E.A.; Patel, N.; Bershadskiy, A.; Sokoloff, A. Androgen synthesis inhibitors in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Asian J. Androl.* 2014, *16*, 387–400.

[30] Jain, K.K. Personalised medicine for cancer: From drug development into clinical practice. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005, *6*, 1463–1476.

[31] Abidi, A. Cabazitaxel: A novel taxane for metastatic castration-resistant prostate cancer-current implications and future prospects. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2013, *4*, 230–237.

[32] -Gerritsen, W.R.; Sharma, P. Current and Emerging Treatment Options for Castration-Resistant Prostate Cancer: A Focus on Immunotherapy. *J. Clin. Immunol.* 2012, *32*, 25–35.

[33] Nishiyama, T. Androgen deprivation therapy in combination with radiotherapy for high-risk clinically localized prostate cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2012, 129, 179–190.

[36] Djigoué, G. B., Kenmogne, L. C., Roy, J., Maltais, R., and Poirier, D. (2015). Design,-chemical synthesis and biological evaluation of 3-spiromorpholinone/3- spirocarbamate androsterone derivatives as inhibitors of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 3. *Bioorg. Med. Chem.* 23, 5433–5451.

[37] Mendonca, B. B., Gomes, N. L., Costa, E. M., Inacio, M., Martin, R. M., Nishi, M. Y., et al. (2017). 46,XY disorder of sex development (DSD) due to 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 165, 79–85.

[38] -Kenmogne, L. C., Roy, J., Maltais, R., Rouleau, M., Neveu, B., Pouliot, F., et al. (2017). Investigation of the in vitro and in vivo efficiency of RM-532-105, a 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 inhibitor, in LAPC-4 prostate cancer cell and tumor models. *PloS One* 12, e0171871.

[39] -Ning, X., Yang, Y., Deng, H., Zhang, Q., Huang, Y., Su, Z., et al. (2017). Development of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 as a target in hormone-dependent prostate cancer therapy. *Steroids* 121, 10–16.

[40] -Cortés-Benítez, F., Roy, J., Perreault, M., Maltais, R., and Poirier, D. (2019). A- and D-ring structural modifications of an androsterone derivative inhibiting 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 3: Chemical synthesis and structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* 62, 7070–7088.

[41] -Yuan, X., Li, H., Bai, H., Su, Z., Xiang, Q., Wang, C., et al. (2014). Synthesis of novel curcumin analogues for inhibition of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 with anti-diabetic properties. *Eur. J. Med. Chem.* 77, 223–230.

[42] -Yang, J., Ning, J., Peng, L., and He, D. (2015). Effect of curcumin on Bcl-2 and Bax expression in nude mice prostate cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 8, 9272–9278.

[43] -Kunnumakkara, A. B., Bordoloi, D., Harsha, C., Banik, K., Gupta, S. C., and Aggarwal, B. B. (2017). Curcumin mediates anticancer effects by modulating multiple cell signaling pathways. *Clin. Sci.* 131, 1781–1799.

[44] Ganjali, S., Blesso, C. N., Banach, M., Pirro, M., Majeed, M., and Sahebkar, A. (2017). Effects of curcumin on HDL functionality. *Pharmacol. Res.* 119, 208–218.

الفصل الثاني: العلاقة الكمية بنية –  
فعالية QSAR ودراسة حركية  
الدواء في الجسم ADME

## II-1- مقدمة

تلعب الأدوية دورًا محوريًا لا غنى عنه في الطب الحديث، وفقًا لما تؤكدُه منظمة الصحة العالمية. إذ تشير التقديرات إلى وجود نحو 30 ألف مرض مستمر على مستوى العالم، غير أن عددًا ضئيلًا فقط من هذه الأمراض يمكن معالجته بفعالية، حيث يُعتبر نجاح دواء واحد من بين كل 500 احتمالًا ضعيفًا للغاية [1]. ويُعزى ذلك إلى أن عملية اكتشاف الأدوية تُعد من أكثر العمليات تعقيدًا، إذ تتطلب تعاونًا تخصصات معرفية متعددة. كما أن هذه العملية كثيرًا ما تعتمد على الصدفة، ما قد يؤدي إلى استغراق سنوات من العمل المكثف دون نتائج مضمونة [2].

وبالتالي يتم استخدام الأساليب النظرية كأدوات بديلة للتنبؤ بانشطة المواد الكيميائية يمكن ان يساعد في تقليل فرصة الحصول على نتائج سلبية كاذبة قبل أي تجارب بدلا من استخدام التجارب العمياء التي قد تكون مكلفة او تستغرق وقتا طويلا. ومن بين الأساليب النظرية تم انشاء العلاقات الكمية بين البنية و النشاط (QSAR) بنجاح للتنبؤ بمختلف الخصائص الصيدلانية الحيوية الهامة، بما في ذلك السمية الجينية، و السمية، و التوافر البيولوجي عن طريق الفم، و التسبب في السرطان، و الطفرات [3].

تشير مفاهيم نماذج العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR) إلى أن ما يُعرف بـ 'تشابه الدواء' يُعد عاملاً مهماً بشكل متزايد، خاصة في سياق استخدام مكتبات الفحص عالي الإنتاجية (High-Throughput Screening) وتكمن أهمية هذا التشابه في المساعدة على تجنّب اختيار المركبات التي قد تُظهر خصائص غير مرغوبة تتعلق بالامتصاص، أو التوزيع، أو الاستقلاب، أو الإخراج (ADME)، والتي قد تؤدي بدورها إلى تأثيرات ضارة أو سُميّة [4]

## II-2- تعريف QSAR

تستند طرق QSAR على الفرضية القائلة بأن النشاط أو الخصائص الكيميائية للمركب مرتبطة بهيكله، حيث يشير هذا النهج إلى أن النشاط والتركيب الكيميائي للمركب متصلان من خلال خوارزمية رياضية معينة. وبالتالي، يمكن اعتبار QSAR نموذجًا رياضيًا يربط بين النشاط البيولوجي ومجموعة من الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب، والتي تُسمى بالواصفات، لأنها تصف التركيب الجزيئي للمركبات المدروسة [5] هذا النهج يعتمد على الافتراض الأساسي بأن "المركبات الكيميائية المتشابهة لها أنشطة مشابهة". وعند تمثيل العوامل الجزيئية رقميًا، يمكننا اقتراح علاقة رياضية تربط النشاط بالهيكل الكيميائي. الفائدة الرئيسية لهذه العلاقة هي بنشاط الجزيئات التي لم يتم تصنيعها بعد. [6]

الواصفات  $f =$  النشاط البيولوجي

## II -3- تاريخ QSAR

مرت حوالي 40 عامًا منذ أن تم تطبيق نمذجة QSAR لأول مرة في مجالات الكيمياء الزراعية، تصميم الأدوية، علم السموم، والكيمياء الصناعية والبيئية. ويعود تزايد قوتها في السنوات التالية إلى التطور السريع والشامل في المنهجيات والتقنيات الحسابية، التي مكنت من تحديد وتحسين العديد من المتغيرات المستخدمة في هذه النمذجة. نشأت نمذجة QSAR في مجال علم السموم، وكانت محاولات تحديد العلاقة بين التركيب الكيميائي وفعالية السمية الحادة جزءًا من الأدبيات السمية لأكثر من 100 عام. [7]

في عام 1863، قدم كروس أطروحته بعنوان "Action de l'alcool amylique sur ORGANIS" في كلية الطب بجامعة ستراسبورغ، حيث أشار إلى وجود علاقة بين سمية الكحوليات الأليفاتية الأولية وقدرتها على الذوبان في الماء. "تُظهر العلاقة الأساسية والمباشرة بين بنية المركب وسميته أن خصائص المواد السامة تتحدد بشكل رئيسي من خلال تركيبها الكيميائي. وبناءً على ذلك، تنشأ روابط تفاعلية بين البنية الكيميائية، والخصائص الفيزيائية أو الحيوية، ومستوى السمية. [8]

في نفس العام، لاحظ كروس [9] أن درجة الغليان ونقطة الانصهار للألكانات تزداد مع زيادة عدد ذرات الكربون والكتلة الجزيئية. كما لاحظ انخفاضًا في قابلية الكحول للذوبان في الماء مع زيادة عدد ذرات الكربون والكتلة الجزيئية. وتعد هذه الملاحظات بمثابة أول صيغة عامة في مجال QSAR (العلاقات بين الهيكل والخصائص). [9]

بعد مرور خمس سنوات، في عام 1868، افترض كرام وبراون وفرارز [10] أن "النشاط البيولوجي للجزيء يعتمد على بنيته الكيميائية". ثم في عام 1893، أظهر ريتشي [11] أن السمية الخلوية لبعض المركبات العضوية تتناسب عكسيًا مع قدرتها على الذوبان في الماء. وفي نهاية القرن التاسع عشر، لاحظ ماير في عام 1899 وأوفرتون في عام 1900...

[12-13] علاقة خطية بين نشاط المخدرات ومعامل الفصل بين الزيت و الماء. في عام 1962، أظهر هانسن [6] وجود علاقة ارتباط بين سمية أحماض البنزويك المستبدلة والثوابت الإلكترونية لبعض تطبيقات QSAR. ويعد عام 1964 بداية لأساليب QSAR الحديثة، حيث قام هان وفيجيتا بإنشاء أول ارتباطات بين الخصائص الفيزيائية والكيميائية مثل MR و SAG و logP والنشاط البيولوجي. ومنذ ذلك الحين، تم تطوير عدد كبير من التطبيقات لهذه الدراسات [14].

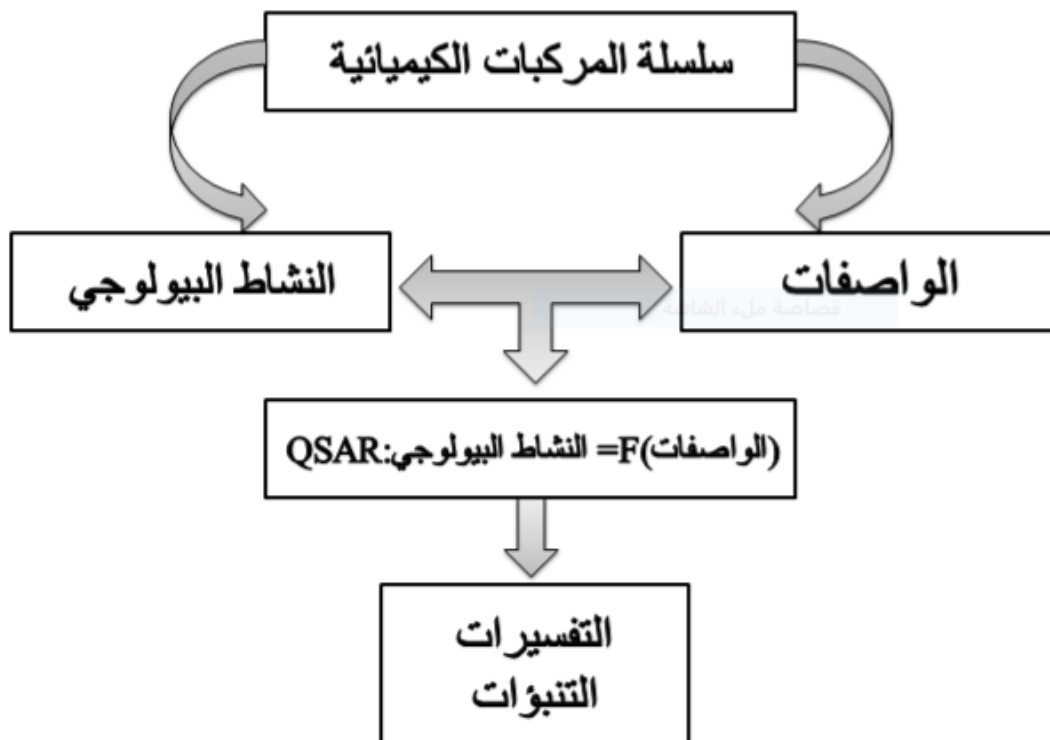
**II-4- تطبيقات QSAR**

تُستخدم العديد من تطبيقات نماذج QSAR في مجالات متنوعة مثل الأبحاث الجامعية، الاقتصاد، والصناعات المختلفة، ومن أبرز هذه الاستخدامات:

- تحسين فعالية الأدوية أو المبيدات الحيوية أو مبيدات الآفات.
- التصميم الذكي لعدد من المنتجات مثل المواد الخافضة للتوتر السطحي، العطور، الأصباغ، والمواد الكيميائية الدقيقة.
- التعرف المبكر على المركبات الخطرة خلال مراحل التطور.
- التنبؤ بالسمية والآثار الجانبية للمركبات الجديدة.
- اختيار المركبات ذات الخصائص الحركية الدوائية المثلى، سواء كانت مستقرة أو قابلة للامتصاص في النظم البيولوجية.
- التنبؤ بمصير الجزيئات المطلقة في البيئة [5].

**II-5- مبادئ QSAR**

لتحقيق نموذج QSAR دقيق، يجب أن يرتبط النشاط البيولوجي للمركبات بالخصائص الفيزيائية والكيميائية، مع استنباط آلية عمل واضحة. رغم صعوبة تحديد الآلية بدقة، يتم غالبًا استخدام التشابه الكيميائي بين المركبات لتطوير سلسلة جزيئية متجانسة.



الشكل رقم (II-1) نموذج دراسة العلاقة بين البنية و الفعالية

## II-6 - الواصفات الجزيئية

الواصف الجزيئي هو تمثيل عددي يُستخدم لوصف تركيبة كيميائية محددة، ويعكس خصائصها البنوية أو الفيزيائية.

، ويمكن حسابها تجريبيًا أو استنتاجها من بنية الجزيء. تُستخدم الواصفات الجزيئية في النمذجة الجزيئية لتنبؤ النشاطات بدون الحاجة لتخليق الجزيئات [15]. ورغم وجود أكثر من 6000 واصف جزيئي [16]، فإن اختيار الواصفات المناسبة لتطوير نماذج QSAR يعتمد غالبًا على حدس الباحثين، نظرًا لتعدد الخيارات وتعقيدها.

### II-6-1 واصفات أحادية الأبعاد 1D

يمكن الحصول على هذه الواصفات من الصيغة الأولية للجزيء، حيث تصف الخصائص العامة للمركب مثل عدد الذرات والكتلة الجزيئية، وغيرها. تُستخدم هذه الواصفات بشكل شائع بسبب بساطتها، لكنها لا توفر تفسيرًا دقيقًا لآليات التفاعل لأنها لا تأخذ التأثيرات الفراغية في الاعتبار. [16]

**2-6-II واصفات ثنائية الأبعاد 2D**

يتم حساب هذه الواصفات من الصيغة المطورة للجزيء وتشمل:

• **المؤشرات البنوية ثنائية الأبعاد:** التي تميز مكونات الجزيء المختلفة مثل عدد الروابط الفردية أو المتعددة وعدد الحلقات.

• **المؤشرات الطوبولوجية ثنائية الأبعاد:** التي تُستخرج من التركيب ثنائي الأبعاد للجزيء وتوفر معلومات عن حجمه، شكله العام وفروعه.

أمثلة على هذه المؤشرات تشمل مؤشر Wiener ، مؤشر Randić ، ومؤشر Balaban ، وغيرها. تساعد هذه الواصفات في التنبؤ بالخصائص الفيزيائية، لكنها غير كافية لتوضيح بعض الخصائص والأنشطة البيولوجية مثل السمية. [16]

**3-6-II واصفات ثلاثية الأبعاد 3D**

تُقيّم الواصفات الجزيئية بناءً على المواقع النسبية للذرات في الفضاء، مما يسمح بوصف خصائص أكثر تعقيداً ويتطلب حساباتها معرفة الهندسة ثلاثية الأبعاد للجزيء [17]. وتشمل هذه الواصفات:

• **الواصفات الهندسية ثلاثية الأبعاد:** مثل الحجم الجزيئي والمساحة التي يمكن للمذيب الوصول إليها.

• **الواصفات الإلكترونية ثلاثية الأبعاد:** التي تحدد أنواع التفاعلات المختلفة بين الجزيئات وداخل الجزيء، ولها تأثير كبير على النشاط البيولوجي. يتطلب حساب معظم هذه الواصفات دراسة الهندسة التي تتسم بطاقة منخفضة، وغالبًا ما يتطلب الأمر استخدام كيمياء الكم.

**4-6-II واصفات رباعية الأبعاد 4D**

تتعلق الواصفات ثلاثية الأبعاد بقياس الخصائص المختلفة للجزيء مثل الجهد الكهروستاتيكي، الكراهية للماء، والرابطة الهيدروجينية في أي نقطة في الفضاء. ومن خلال ذلك، يمكن التمييز بين الواصفات رباعية الأبعاد التي تتطلب محاذاة الجزيء استنادًا إلى دراسة المجمعات بين الجزيء والمستهدف قبل إجراء الحسابات. يتم الحصول على هذه الواصفات من خلال حساب مجالات التفاعلات الجزيئية مثل (CoMFA) و (CoMSIA) بين الجزيء والمسبار، الذي قد يكون جزيئًا آخر مثل الماء أو الأמיד. [17]

## II-7- عموميات حول القياسات الكيميائية

القياسات الكيميائية هي أداة لاستخلاص المعلومات من البيانات الفيزيائية والكيميائية باستخدام نماذج إحصائية. تتعامل مع الأنظمة المعقدة والمتعددة المتغيرات، وتشمل تطبيقات في الكيمياء، الفيزياء، علوم الحياة، الاقتصاد، وعلم الاجتماع. يتم في هذه العمليات نمذجة المتغيرات Y التي تتطلب تحليلاً كيميائياً استناداً إلى متغيرات X أخرى يمكن قياسها بسهولة. [18]

### II 7-1 طريقة الانحدار الخطي المتعدد (MLR)

الانحدار هو أداة إحصائية تُستخدم لبناء نموذج يقدر العلاقة بين المتغير التابع (Y) الذي يمثل خاصية فيزيوكيميائية، والمتغيرات المستقلة (X1)، X2، ... XK التي تمثل الواصفات الجزيئية. يساهم هذا النموذج في [18]

• تحديد شكل العلاقة بين المتغيرات.

• توضيح اتجاه العلاقة.

• التنبؤ بقيمة المتغير التابع بناءً على المتغيرات الأخرى.

يمكن استخدام الانحدار الخطي المتعدد عند توفر الشروط التالية:

1. علاقة خطية بين المتغيرات.

2. توزيع طبيعي للبيانات.

3. أن تكون قيم المتغير التابع على الأقل من المستوى الترتيبي (19).

### II 7-2 اختبارات مهمة

بعد الحصول على نتائج معادلة الانحدار، يجب التحقق من معنوية المعاملات إحصائياً، حيث يتم فحص معنوية كل معامل على حدة. هناك عدة طرق لاختيار أفضل نموذج للتعبير عن العلاقة بين المتغيرات، مثل معامل الارتباط الخطي (r)، معامل التحديد (R<sup>2</sup>)، والاختبارات الأخرى.

### II 7-2-1 معامل الارتباط الخطي (r)

يعرف معامل الارتباط الخطي الذي يرمز له بـ r بأنه عبارة عن مقياس رقمي يقيس قوة الارتباط بين متغيرين [19]، حيث تأخذ العلاقة بين المتغيرين ثلاث صور مختلفة حسب إشارة معامل الارتباط كما يلي:

•  $r = -1$  ارتباط عكسي تام ( كل المشاهدات تقع على خط مستقيم ذي ميل سالب)، أي المتغيران لا يتغيران في نفس الاتجاه.

•  $r = +1$  ارتباط طردي موجب تام ( كل المشاهدات تقع على خط مستقيم ذي ميل موجب)، أي المتغيران يتغيران في

•  $r = 0$  عدم وجود أي ارتباط بين المتغيرين [18]

• عندما يكون  $(-1 \leq R \leq +1)$  فإن القيمة تدل على وجود ارتباط إحصائي بين المتغيرين، وتكون قوته أو ضعفه حسب قرب أو بعد  $r$  من  $\pm 1$  ومنه يكون التمييز بين الارتباط الطردي أو العكسي [20].

### II -2-7-2 . معامل التحديد ( $R^2$ )

يعرف معامل التحديد بأنه مربع معامل الارتباط ويرمز له بالرمز  $R^2$  حيث  $R^2 = r$  وهو معامل يستخدم لمعرفة مدى

جودة التوفيق لخط الانحدار المقدر للمتغير التابع على المتغير المستقل، قيمته تكون موجبة محصورة بين الصفر والواحد أي:  $(0 < R^2 < 1)$ ، يحسب بالعلاقة التالية [21]

$$R^2 = \frac{SSR}{SST} = 1 - \frac{SSE}{SST}$$

• يكون التقدير جيدا كلما اقتربت قيمة  $R^2$  من الواحد.

• إذا كان  $R^2 = 1$  يعني أنه يوجد علاقة تامة بين المتغيرين التابع والمستقل أي أن المتغير المستقل يساهم بنسبة 100% التغير الحاصل في المتغير التابع .

التغير الحاصل في المتغير التابع

### II -2-7-3 . معامل التحديد المعدل $R^2_{adj}$

و مقياس إحصائي يُستخدم لقياس مدى توافق نماذج الانحدار مع البيانات الفعلية بدقة أكبر من عامل التحديد التقليدي

$$R^2_{adj} = \sqrt{\frac{r^2(n-1) - p}{n-p-1}}$$

حيث:

$n$  هو عدد المشاهدات (الجزئيات).

$p$  هو عدد المتغيرات المستقلة (الصفات) في النموذج النهائي

$R^2$  هو معامل تحديد النموذج [22].

#### II- 4-2-7- الانحراف المعياري (SD)

هو مقياس إحصائي يُستخدم لتحديد درجة تباين أو انتشار البيانات حول قيمة مركزية، غالبًا ما تكون المتوسط (23). يُعطي الانحراف المعياري فكرة عن مدى تباعد البيانات عن المتوسط، ويتم حسابه باستخدام العلاقة التالية:

$$SD = MSE = \frac{\sum_i^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2}{n - p - 1} = \frac{SSE}{n - p - 1}$$

#### II- 5-2-7- معامل الارتباط عبر التحقق ( $R_{cv}^2$ )

يُعتبر هذا المقياس الإحصائي أداة لتقييم تأثير إضافة أو حذف متغير مستقل على قوة العلاقة بين المتغيرات في نماذج الانحدار. حيث يقيس الفرق في قيمة معامل التحديد ( $R^2$ ) الناتج عن إدخال أو إزالة متغير مستقل من النموذج. يتم حسابه باستخدام العلاقة التالية... [24]

$$R_{cv}^2 = 1 - \frac{\sum_i (Y_i^{pred} - Y_i^{obs})^2}{\sum_i (Y_i^{obs} - Y_i^{mean})^2}$$

حيث:

- $Y_i$   $Y_i^{obs}$ : القيمة الفعلية للملاحظة (قيمة المتغير التابع).
- $Y_i^{pred}$ : القيمة المتوقعة للملاحظة بواسطة النموذج.
- $Y_i^{mean}$ : متوسط القيم المتوقعة لجميع الملاحظات.

إذا كانت قيمة  $R_{cv}^2$  أكبر من 0.5، فهذا يشير إلى أن النموذج قوي في التنبؤ بقيم المتغير التابع في بيانات جديدة. وكلما زادت قيمة  $R_{cv}^2$ ، كلما كان النموذج أكثر دقة في التنبؤ بقيم المتغير التابع

#### II- 6-2-7- اختبار Fisher (F) :

هذا مقياس إحصائي يُستخدم في تحليل التباين (ANOVA) لمقارنة تباين مجموعات البيانات المختلفة. كما يمكن استخدامه لتقييم ما إذا كان إضافة متغير مستقل جديد يحسن بشكل كبير من قوة تفسير نموذج الانحدار. [25، 26]

يحسب كما يلي:

$$F = \frac{ESS}{P} \frac{n - p - 1}{RSS}$$

حيث

P يمثل عدد واصفات النموذج النهائي و n يمثل عدد المركبات. و يمكن حساب ESS و RSS بالعلاقات

التالية:

$$ESS = \sum (Y_{cal} - \bar{Y})^2$$

$$RSS = \sum (Y_{obs} - Y_{cal})^2$$

### II 7-2-7-7 معامل التنبؤ (Q<sup>2</sup>)

يُعد مقياساً لصحة التنبؤ، حيث يقيس القدرة التنبؤية Q<sup>2</sup> مقياساً لمدى صحة الارتباط، فإن R<sup>2</sup> إذا كان للنموذج ويُحسب باستخدام العلاقة التالية (27)

$$Q^2 = 1 - \frac{PRESS}{SSY}$$

### II 3-7-7 التحقق من النموذج

مهما كان الهدف النهائي لنموذج QSAR، يجب التحقق من صحته قبل تفسيره أو استخدامه لأغراض تنبؤية. توجد طرق مختلفة لضمان صحة النموذج، ومن أبرزها التحقق المتقاطع الذي يسمح باختبار الدقة التنبؤية للنموذج. تعتمد هذه الطريقة على حساب بعض المعايير الإحصائية مثل: مجموع المربعات المتبقية (RSS)، مجموع المربعات المتنبأ (PRESS)، مجموع المربعات الإجمالية (TSS)، حسن التوافق (R<sup>2</sup>adj)، معامل ارتباط التحقق المتبادل (RCV<sup>2</sup>)، التحقق القياسي من أخطاء التنبؤ (SPRESS) وخطأ التنبؤ (PE). يتم حساب هذه المعلمات الإحصائية من خلال العلاقات التالية. [27]

$$PRESS = \sum (Y_{obs} - Y_{cal})^2$$

$$TSS = \sum (Y_{obs} - \bar{Y})^2$$

$$R^2_{adj} = \sqrt{\frac{r^2(n-1) - p}{n - p - 1}}$$

$$R^2_{cv} = 1 - \frac{\sum_i (Y_i^{pred} - Y_i^{obs})^2}{\sum_i (Y_i^{obs} - Y_i^{mean})^2}$$

$$PRESS = \sum (Y_{obs} - Y_{cal})^2$$

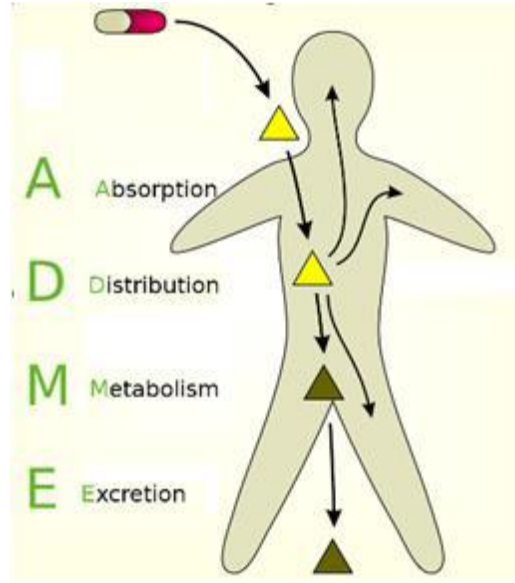
$$PE = 0.6745(1 - r^2)/\sqrt{n}$$

$$R^2_{cv} = 1 - \frac{\sum_i (Y_i^{pred} - Y_i^{obs})^2}{\sum_i (Y_i^{obs} - Y_i^{mean})^2}$$

## II-8. دراسة حركية الدواء في الجسم AMDE

## II-8-1 تعريف: ADME

يشير مصطلح ADME إلى العمليات الحيوية التي تحدد مصير المركبات الدوائية داخل الجسم، وهي الامتصاص (Absorption)، التوزيع (Distribution)، الأيض (Metabolism)، والإطراح (Excretion). يُستخدم هذا المفهوم لوصف كيفية تعامل الجسم مع الدواء منذ لحظة دخوله وحتى التخلص منه، ويُعدّ أساساً في بناء نماذج الديناميكا الدوائية (Pharmacokinetics – PK) التي تساعد في تحديد الجرعة المناسبة وتوقيتها لتفادي التراكم السمي أو الآثار الجانبية. غالباً ما تعود أسباب فشل تطوير الأدوية إلى ضعف خصائص PK أو السمية، أكثر من ضعف الفعالية العلاجية [28][29]



الشكل رقم (II-2) العمليات الرئيسية في الحركية الدوائية

## II-8-2 تعريف الامتصاص (Absorption):

"في علم الحركية الدوائية (PK)، يُشير الامتصاص إلى العملية التي ينتقل فيها الدواء عبر أنسجة الجسم ليصل إلى الدورة الدموية الجهازية. [30] [31]

آليات الامتصاص:

يتم امتصاص أو عبور المواد عبر الأغشية الخلوية بعدة آليات مثل :

الانتشار المنفعل البسيط (passive diffusion)

الانتشار المسهل (facilitated diffusion)

النقل الفعال ( active transport )

الالتقام الخلوي أو الاحتساء ( endocytosis )

## II -2-8-1- الانتشار المنفعل (Passive Diffusion) :

تنتقل المواد بشكل عفوي عبر الغشاء من منطقة ذات تركيز أعلى إلى منطقة ذات تركيز أقل دون الحاجة للطاقة أو نواقل. المواد المنحلة في الماء تمر عبر القنوات المائية، بينما المواد المنحلة بالدم تمر مباشرة عبر الغشاء.

## II -2-8-2- الانتشار المسهل (Facilitated Diffusion) :

يشبه الانتشار المنفعل لكنه يتطلب حوامل بروتينية لتسهيل نقل المواد عبر الغشاء. لا تحتاج العملية للطاقة لكنها قابلة للاشباع ويمكن أن يحدث تنافس بين المواد.

## II -2-8-3- النقل الفعال (Active Transport) :

يتم نقل المواد ضد تدرج التركيز باستخدام حوامل بروتينية وتحتاج للطاقة (ATP). هذه العملية قابلة للاشباع ويمكن أن يحدث تنافس بين المواد.

## II -2-8-4- الالتقام الخلوي (Endocytosis) :

عملية إدخال المواد إلى الخلية عن طريق انغماس جزء من الغشاء الخلوي.

## II -3-8- التوزيع (Distribution) :

هو انتقال الدواء من الدم إلى أنسجة وأعضاء الجسم المختلفة، ويعتمد على خصائص الدواء مثل الذوبانية والألفة للبروتينات والأنسجة [32]. تتأثر عملية التوزيع بارتباط الدواء ببروتينات البلازما مثل ألبومين المصل البشري (HSA)، وبوجود حواجز فسيولوجية مثل الحاجز الدموي الدماغي (BBB)، الذي يمنع مرور المركبات المحبة للماء أو المشحونة إلى الدماغ. تُستخدم تقنيات مثل نمذجة العلاقة بين البنية والنشاط (QSAR) والنمذجة الجزيئية للتنبؤ بكفاءة التوزيع وعبور هذه الحواجز [33].

## II -4-8- الاستقلاب (Metabolism) :

الاستقلاب هو التحول الحيوي أو التعديل الكيميائي للمركبات الغريبة لزيادة قابليتها للماء وتسهيل إخراجها من الجسم. المركب الذي تزداد قابليته للماء يُزال من الدورة الدموية عبر الكلى. [34]

## II -5-8- الإطراح (Excretion) :

الإطراح هو عملية إزالة المواد الكيميائية من الجسم، وتُعد التصفية (Clearance - CI) مقياساً لكمية الدواء التي يتم التخلص منها [35].

**II -5-8-1 الإطراح الكلوي (التخلص من الدواء عبر البول):**

يتم الإطراح الكلوي عبر:

- الترشيح الكبيبي (Glomerular filtration)
- الإفراز الأنبوبي (Tubular secretion)
- إعادة الامتصاص (Reabsorption)

ويتم تنظيم ذلك بواسطة نواقل مثل:

**OAT3 و OAT1 •**

(Organic Anion Transporters 1 and 3): نواقل الأنيونات العضوية.

**OCT2 •**

(Organic Cation Transporter 2): ناقل الكاتيونات العضوية.

**MATE2-K و MATE1 •**

(Multidrug and Toxin Extrusion proteins 1 and 2-K): بروتينات طرد السموم

والأدوية المتعددة.

**P-gp •**

(P-glycoprotein, also known as ABCB1): بروتين مرتبط بمقاومة الأدوية المتعددة،

يعمل على طرد الأدوية خارج الخلايا.

**MRP4، MRP2، MRP1 •**

(Multidrug Resistance-associated Proteins 1, 2, and 4): بروتينات مرتبطة بمقاومة

الأدوية، تنتمي إلى عائلة النقل ABC، وتشارك في إخراج الأدوية والمستقلبات. (36)

**II -5-8-2 الإطراح الصفراوي (التخلص من الدواء عبر الصفراء):**

يُعد الإطراح الصفراوي أحد المسارات المهمة للتخلص من الأدوية، خاصةً تلك التي تمتلك وزنًا جزيئيًا عاليًا أو طبيعة قطبية. يتم طرح هذه المركبات من الكبد إلى العصارة الصفراوية، حيث يتم إخراجها لاحقًا مع البراز.

تلعب النواقل الكبدية مثل **MRP2** و**P-glycoprotein (P-gP)** دورًا رئيسيًا في هذه العملية، حيث تساهم في نقل الدواء من داخل الخلية الكبدية إلى القناة الصفراوية. (37)

## 9-II- المراجع

- [1] Subbiah, V. (2023). The next generation of evidence-based medicine. *Nature Medicine*, 29(1), 49–58.
- [2] Sofowora, A., Ogunbodede, E., & Onayade, A. (2013). The role and place of medicinal plants in the strategies for disease prevention. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 10(5), 210–229.
- [3] Sa bet R, Fassihi A and Moeinifard B. QSAR study of PETT derivatives as potent HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *J. Mol. Graph. Model.* (2009) 28: 146-55.
- [4] Fatemi MH and Gharaghani S. A novel QSAR model for prediction of apoptosis-inducing activity of 4-aryl-4-H-chromenes based on support vector machine *Bioorg. Med. Chem.* (2007) 15: 7746-54.
- [5] Goulon-Sigwalt-Abram, A. (2008). Une nouvelle méthode d'apprentissage de données structurées: applications à l'aide à la découverte de médicaments (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI).
- [6] Balaban, A. T. (1982). Highly discriminating distance-based topological index. *Chemical physics letters*, 89(5), 399-404
- [7] Hansch, C., & Lien, E. J. (1971). Structure-activity relations in antifungal agents. A survey. *Journal of Medicinal Chemistry*, 14(8), 653-670.
- [8] Roy, K. (2017). *Advances in QSAR modeling. Applications in Pharmaceutical, Chemical, Food, Agricultural and Environmental Sciences*; Springer: Cham, Switzerland, 555, 39.
- [9] Karelson, M. (2000). *Molecular descriptors in QSAR/QSPR*. Wiley-Interscience.
- [10] Todeschini, R. (2009). *Molecular Descriptors for Chemoinformatics*. Todeschini R, Consonni V, editors.

[11] BELLIFA, K. (2015). Étude des relations quantitatives des structures–toxicité des composés chimiques à l’aide des descripteurs moléculaires. Modélisation QSAR (Doctoral dissertation, Université de Tlemcen-Abou Bekr Belkaid).

[12] Wiener, H. (1947). Structural determination of paraffin boiling points. Journal of the American chemical society, 69(1), 17-20.

[13] Randic, M. (1975). Characterization of molecular branching. Journal of the American Chemical Society, 97(23), 6609-6615.

[14] Cramer, R. D., Patterson, D. E., & Bunce, J. D. (1988). Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. Journal of the American Chemical Society, 110(18), 5959-5967.

[15] Navajas, C., Poso, A., Tuppurainen, K., & Gynther, J. (1996). Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) of MX Compounds using different Semi-empirical Methods: LUMO Field and its Correlation with Mutagenic Activity. Quantitative Structure-Activity Relationships, 15(3), 189-193.

[16] Bonachera, F. (2011). Les triplets pharmacophoriques flous: développement et applications (Doctoral dissertation, Lille 1).

[17] O.Afoufou, étude quantitative des relations structure –activité dans les 4-aniloquinozalines, agents anticancéreux, mémoire master, université Biskra , 2013.

[18] الانحدار الخطي المتعدد، أ.د. ثائر داود سلمان، فرع العلوم النظرية كلية التربية الرياضية، جامعة بغداد.

[19] Samar Bakoben & Ahlam Houda, MEGBI Training Course Molecular Modelling, Institute for Genetic Engineering, Ecology and Health (IGEEH) Karlsruhe, Germany.16/07/2011,p120.

[20] Martin, G., & Laffort, P. (1991). Odeurs et désodorisation dans l'environnement. Technique & Documentation Lavoisier.

[21] Berthelot, M., & Jungfleisch, E. (1872). Sur les lois qui président au partage d'un corps entre deux dissolvants (expériences). Ann Chim Phys, 26, 396-407.

[22] Bienz, S. (2013). Short Manual to the Chemical Drawing Program ChemDraw/S. Bienz. University of Zurich.

[23] Melkemi, N. (2019). Etude des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés bioactives de quelques composés organiques (Doctoral dissertation, Université de mohamed kheider biskra).

[24] GUENDOUZI, A. (2016). Élaboration des modèles QSPR prédictifs des propriétés physico-chimiques à l'aide des descripteurs moléculaires (Doctoral dissertation).

[25] Golbraikh, A., & Tropsha, A. (2002). Beware of q<sup>2</sup>!. Journal of molecular graphics and modelling, 20(4), 269-276.

[26] Podunavac-Kuzmanović, S. O., Cvetković, D. D., & Barna, D. J. (2009). QSAR analysis of 2-amino or 2-methyl-1-substituted benzimidazoles against *Pseudomonas aeruginosa*. International journal of molecular sciences, 10(4), 1670-1682.

[27] Belouerghi Souhila, A. S. Etude qualitative et quantitative des relations structure-activité d'une série de composés phénoliques.

[28] -Cheng, F., Li, W., Liu, G., & Tang, Y. (2013). In silico ADMET prediction: Recent advances, current challenges and future trends. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 13(11), 1273–1289.

[29] Gleeson, M. P., Hersey, A., & Hannongbua, S. (2011). In-silico ADME models: A general assessment of their utility in drug discovery applications. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 11(4), 358–381.

[30] -Doogue, M. P., et al. (2013). The ABCD of clinical pharmacokinetics. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 4(5), 217-225.

[31] Shin, H. K., Kang, Y. M., & No, K. T. (2017). *Predicting ADME properties of chemicals*. In A. L. Plants (Ed.), *Encyclopedia of Toxicology* (Chapter 59). Springer.

[32] Colmenarejo, G. (2007). In silico prediction of plasma and tissue protein binding. In J. B. Taylor & D. J. Triggle (Eds.), *Comprehensive medicinal chemistry II* (ADME-Tox approaches, pp.847–866). Amsterdam: Elsevier.

[33] Dave, R. A., & Morris, M. E. (2015). Quantitative structure-pharmacokinetic relationships for the prediction of renal clearance in humans. *Drug Metabolism and Disposition*, 43(1), 73–81.

[34] Dowty, M. E., Messing, D. M., Lai, Y., & Kirkovsky, L. (2011). ADME. In K. Tsaion & S. A. Kates (Eds.), *ADMET for medicinal chemists: A practical guide* (pp. 145–200). Singapore: Wiley

[35] Yu, M. J. (2010). Predicting total clearance in humans from chemical structure. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 50(7), 1284–1295.

[36] Dave, R. A., & Morris, M. E. (2015). Quantitative structure-pharmacokinetic relationships for the prediction of renal clearance in humans. *Drug Metabolism and Disposition*, 43(1), 73–81.

[37] Yang, X., Gandhi, Y. A., Duignan, D. B., & Morris, M. E. (2009). Prediction of biliary excretion in rats and humans using molecular weight and quantitative structure-pharmacokinetic relationships. *The AAPS Journal*, 11(3), 511–525.

# الجزء التطبيقي

## الفصل الثالث

الاجهزة والبرامج المستعملة

والمعطيات التجريبية

**III-1-1- المقدمة**

في مجالات العلوم والهندسة الكيميائية والبيولوجية، تعمل نماذج العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR) إما كنماذج انحدار أو نماذج تصنيف. وعلى غرار نماذج الانحدار التقليدية، تربط نماذج انحدار QSAR مجموعة من متغيرات التنبؤ (X) بالنشاط الكمي لمتغير الاستجابة (Y). في المقابل، تربط نماذج تصنيف QSAR متغيرات التوقع بقيمة فئة متغير الاستجابة. تتكون متغيرات التنبؤ عادةً من واصفات جزيئية فيزيائية أو كيميائية أو نظرية للمركب قيد الدراسة [1][2]. يمكن أن يمثل متغير الاستجابة في QSAR نشاطاً كيميائياً أو بيولوجياً محددًا. عند تطبيقها على مجموعات بيانات المركبات الكيميائية، تنشئ نماذج QSAR أولاً علاقة مقترحة بين السمات الهيكلية للمركب ونشاطه البيولوجي. بعد ذلك، يمكن استخدامها للتنبؤ بالنشاط البيولوجي للمركبات التي لم يتم اختبارها سابقاً [3][4].

**III-2- الأجهزة والبرامج المستعملة****III-2-1- الأجهزة**

تم استخدام جهاز كمبيوتر شخصي من نوع Lenovo ، ذو الخصائص التالية:

1. المعالج Intel(R) Core(TM) i5-8350U CPU @ 1.70GHz 1.90 G

2. سعة القرص الصلب HDD 238.46GB

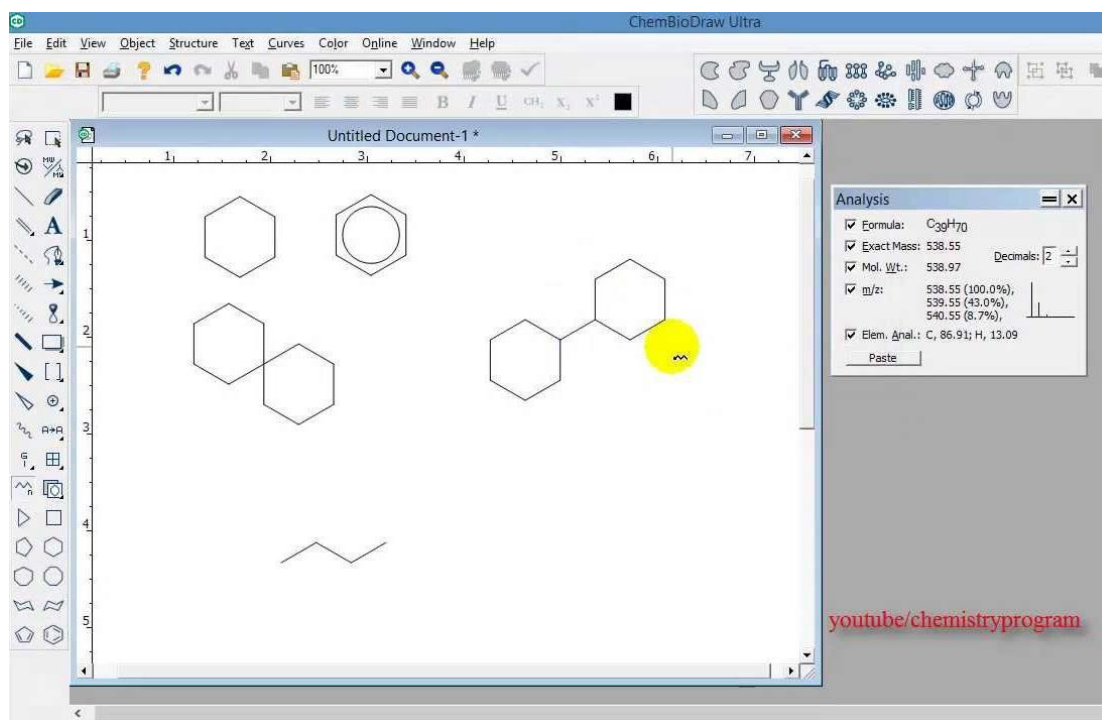
3 الذاكرة Memory installée (RAM): 8.00 GB ويندوز Windows 10

Pro

**III-2-2- البرامج**

**ChemDraw 15.1 ✓**

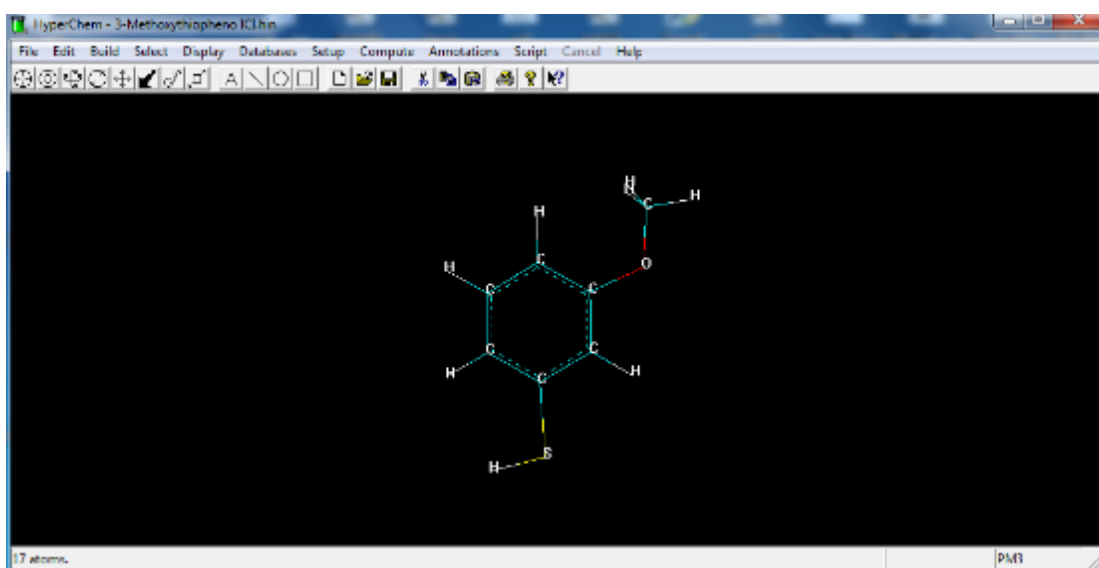
يُعد هذا البرنامج أداة فعّالة تمكّن العلماء المحترفين، وطلاب العلوم، والمؤلفين العلميين من تصميم الهياكل الكيميائية بدقة. ويُستخدم لرسم المركبات الكيميائية في صورها ثنائية وثلاثية الأبعاد، بالإضافة إلى التمثيلات الفراغية المختلفة. كما يشمل على الخصائص أخرى، مثل قياس أطوال الروابط، والزوايا بين الروابط، وتوزيع الكثافة الإلكترونية [5][6].



الشكل رقم (1-III) برنامج ChemDraw

## ✓ برنامج Hyperchem 8.0.10

يُعد هذا البرنامج من الأدوات المتقدمة في مجال النمذجة الجزيئية، حيث يتمتع بقدرات حسابية عالية تمكنه من التعامل مع الأنظمة الجزيئية البسيطة والمعقدة على حد سواء. كما يتيح رسم الجزيئات بصيغ ثنائية وثلاثية الأبعاد، باستخدام الإحداثيات الخطية، وصولاً إلى تحديد أكثر الأشكال استقراراً للجزيء [7][8].

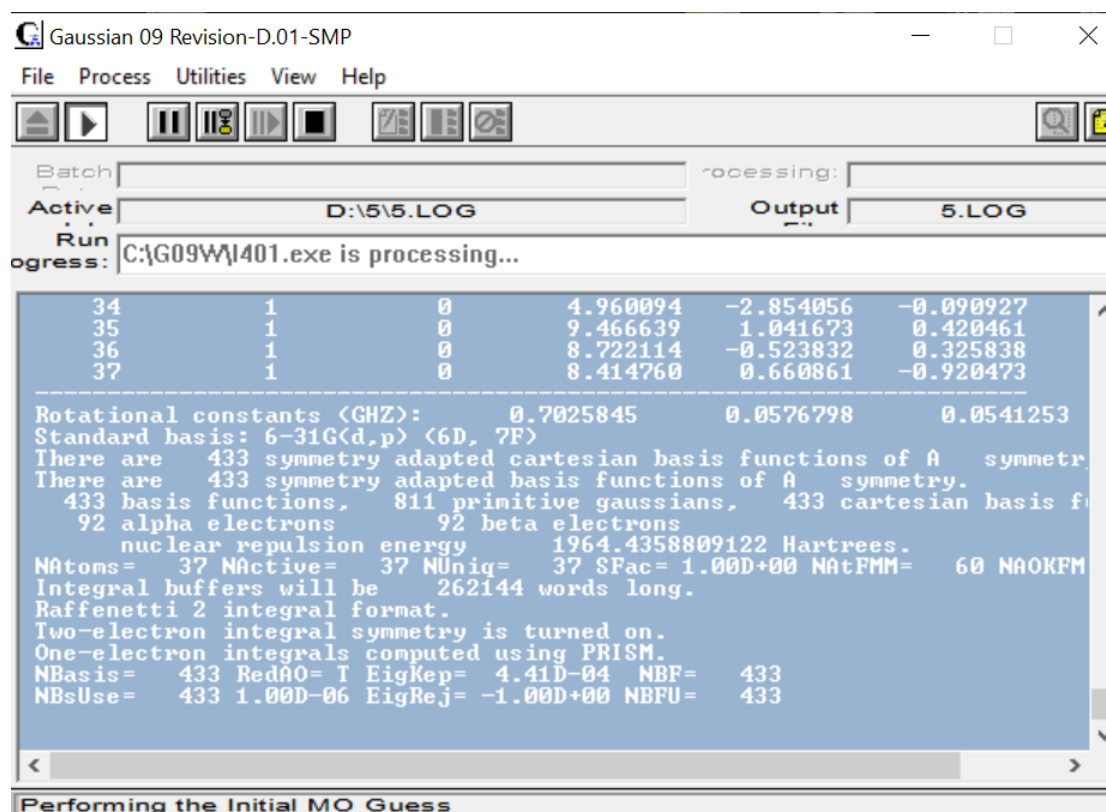


الشكل رقم (2-III) برنامج Hyperchem

### ✓ برنامج Gaussian 09W

يُعد هذا البرنامج من أقوى برامج الكيمياء الحسابية، حيث يمكنه تنفيذ العديد من العمليات الحسابية على الجزيئات. وهو من بين أكثر البرامج شيوعًا واستخدامًا في هذا المجال. هناك أكثر من خمسين

برنامجًا في الكيمياء الحسابية، من بينها: Spartan، ORCA، GAMESS. يتميز هذا البرنامج بقدرته على العمل على مختلف أنظمة التشغيل مثل ويندوز ولينوكس، كما تتوفر منه نسخ تدعم كلاً من نظامي: 32-bit و 64-bit [9-11]



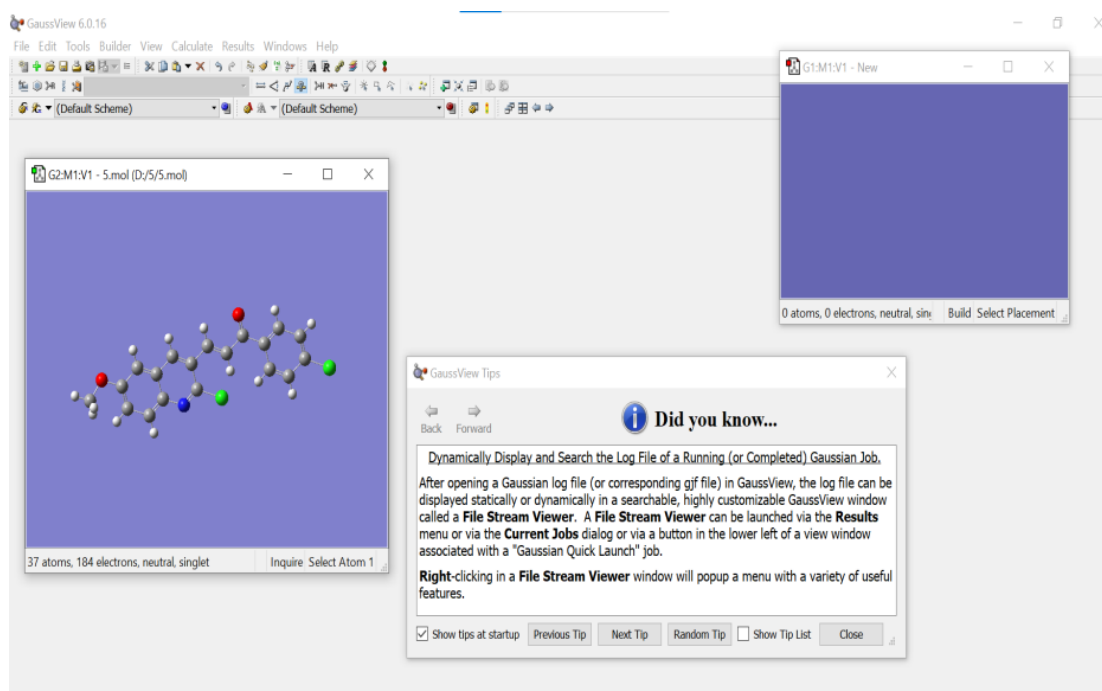
الشكل رقم (3-III) واجهة برنامج Gaussian09

### ✓ برنامج Gauss View 6.0.16

هو واجهة رسومية تابعة لبرنامج Gaussian ومن إنتاج نفس الشركة. يتيح هذا البرنامج إدخال بيانات الحساب الكيميائي، مثل: البنية الفراغية للجزيء، الشحنة، طريقة الحساب، ونوع العملية المراد تنفيذها.

من خلاله، يمكن اختيار طريقة الحساب المناسبة لتحسين بنية الجزيئات وحساب خصائصها المختلفة. كما يتميز البرنامج بعرض النتائج بشكل رسومي متقدم، بما في ذلك الرسومات البيانية، التمثيل

الفراغي، والحركي – مثل اهتزازات الجزيئات وآليات التفاعلات – إلى جانب العديد من النتائج الأخرى. [12]



### الشكل رقم (4-III) واجهة برنامج gaussview 6.0.1

#### ✓ برنامج DRAGON

تعتبر هذه التقنية من الأدوات المستخدمة في حساب الواصفات الجزيئية، حيث قام أحد العلماء بتطوير برنامج DRAGON بالتعاون مع مجموعة بحثية من مدينة ميلانو. تُستخدم هذه الواصفات في تقييم النشاط الجزيئي ضمن نماذج QSAR و QSPR، كما تُستخدم أيضاً في تحليل التشابه البنوي وفحص قواعد البيانات الجزيئية استناداً إلى الخصائص البنوية للمركبات. [13]

تُستخلص الواصفات الجزيئية الناتجة عن DRAGON لتقدير مجموعة واسعة من الخصائص، وقد بلغت القدرة الفعلية للبرنامج إمكانية حساب الواصفات لأكثر من 250,251 جزيئية. أُطلق الإصدار الأول من البرنامج عام 1997، ومنذ ذلك الحين أُضيفت إليه العديد من الواصفات الجزيئية الجديدة.

صُمم DRAGON للعمل على أنظمة Windows وLinux، وتتوفر له عدة إصدارات تشمل DRAGON Professional و DRAGON Plus لنظام Windows، بالإضافة إلى إصدار خاص بنظام Linux يُعرف باسم DRAGON X.

يتميز برنامج DRAGON بقدرته على حساب مجموعة واسعة من الواصفات الجزيئية، من بينها نوع الذرات والمجموعات الوظيفية، إضافة إلى الواصفات الطبولوجية والهندسية. كما يتيح البرنامج

تحليل عدد من الخصائص الفيزيوكيميائية الهامة مثل معامل التوزيع Log Kow، الشحنة الجزيئية، المرونة (الدرونة)، الانكسارية، عدد الروابط القابلة للتدوير، الأسطح، الأحجام الجزيئية، وكذلك أبعاد الذرات المختلفة داخل الجزيئة. [13]



الشكل رقم (5-III) برنامج Dragon

### ✓ برنامج Moby digs

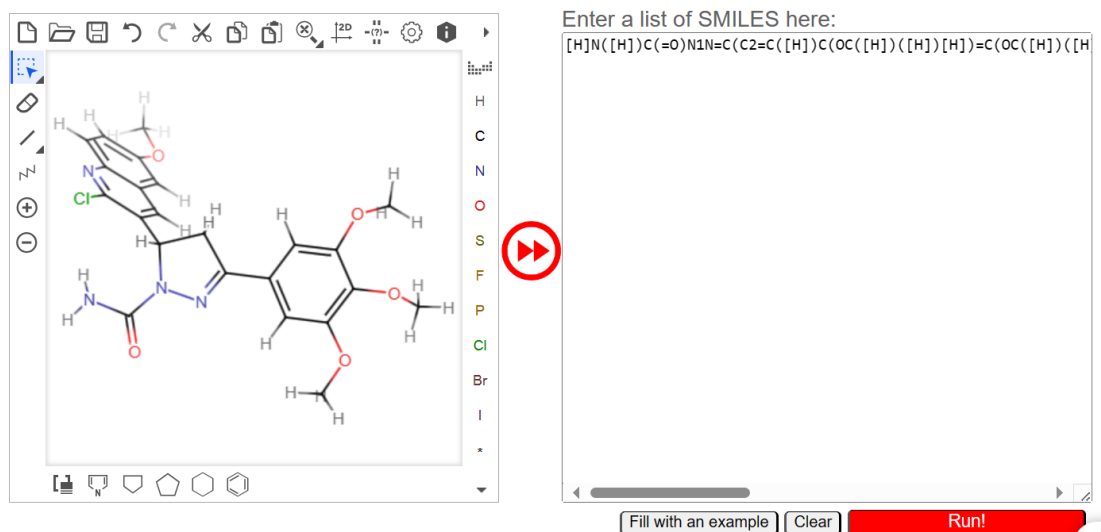
يُعد برنامج Moby Digs أداة فعالة في بناء نماذج QSPR باستخدام العديد من تقنيات الانحدار الخطي عبر معادلات رياضية. تبدأ خطوات العمل من اختيار الصيغة الهيكلية للجزيئات التي تحتوي على الواصفات، ثم يتم رسمها باستخدام ChemDraw، وتحويلها إلى نماذج ثلاثية الأبعاد باستخدام برنامج HyperChem. بعد ذلك، تُحسب بعض الواصفات الجزيئية باستخدام برنامج GaussView. يقوم برنامج Moby Digs بترتيب هذه الواصفات وتحليلها من أجل استخراج النموذج الأفضل. [14]



الشكل رقم (6-III) برنامج Moby Digs

✓ الموقع SwissADME :

قاعدة بيانات مجانية على الإنترنت تحتوي على أدوات للتنبؤ بخصائص الأدوية. تتضمن قاعدة البيانات معلومات حول خصائص فيزيوكيميائية مختلفة، مثل: الوزن الجزيئي، الثباتية، امتصاصية، توزيع، استقلاب، إطراح [15]



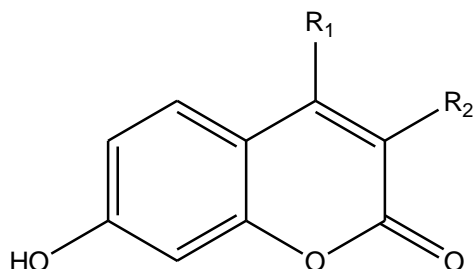
الشكل رقم (7-III) طريقة إدخال البنى في قاعدة البيانات SwissADME

### III-3- المعطيات التجريبية

في هذه الدراسة اخترنا 35 مركبًا تعمل كمثبطات لإنزيم 17 $\beta$ -HSD3، وقد تم اعتمادها من الأدبيات العلمية لاستخدامها في سير عمل QSAR [16]، كما هو موضح في الجدول رقم (1-III)

الذي يحتوي على البنى الكيميائية للمركبات المدروسة. تم استخدام القيم التجريبية  $pIC_{50} = -\log$

[IC50 (M)] كمتغير تابع



الجدول رقم (1-III) بنية الكيميائية والفعالية البيولوجية التجريبية لمثبطات الانزيم-17β

### HSD3

المركبات	R1	R2	pIC50(Exp).
1	CH2Ph	H	5
2	CH2O-Phenyl	H	5
3	CH2OMe	H	5.3
4	CH2S-4-Pyridyl	H	5.3
5	CH2NH-Phenyl	H	5.4
6	Me	H	6
7	CH2S-2-Pyrimidinyl	H	6
8	H	Me	6
9	Me	n-Pr	6.62
10	Me	Me	6.68
11	Me	CH2Ph	6.7
12	Et	H	7
13	Me	Cl	7
14	CH2S-2-Thiazolidinyl	H	7.02
15	CH2S-1-Methyl-2-imidazolyl	H	7.04
16	CH2S-5-Nitro-2-pyridyl	H	7.6
17	CH2S-6-Methyl-2-pyridyl	Cl	7.33
18	(CH2)2Ph	H	7.7
19	(CH2)2-6-Methyl-2-pyridyl	H	8.1
20	CH2S-6-Methyl-2-pyridyl	H	8.82
21	Ph	H	6
22	Me	CN	6
23	CH2S-5-Trifluoromethyl-2-pyridyl	H	6.64
24	CH2S-Phenyl	H	7.03
25	CF3	CH2Ph	7.52
26	CF3	H	6.72
27	(CH2)2O-6-Methyl-2-pyridyl	H	6

28	CH <sub>2</sub> S-2-Thiazolyl	H	8
29	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> S-2-pyridyl	6
30	CH <sub>2</sub> S-6-Methyl-2-pyridyl	F	6.7
31	n-Pr	H	7.57
32	CH <sub>2</sub> NMe-Phenyl	H	7.23
33	CH <sub>2</sub> S-2-Pyridyl	H	8.52
34	CH <sub>2</sub> S-1,3,4-Thiadiazol-2-yl	H	5.22
35	Me	F	6.49

## III-4-المراجع

[1] Todeschini, D. R., & Consonni, V. Navigation Bar.[2] Mauri, A., Consonni, V., & Todeschini, R. (2017). Molecular descriptors. In Handbook of computational chemistry (pp. 2065-2093). Springer, Cham.

[3] Roy, K., Kar, S., & Das, R. N. (2015). Statistical methods in QSAR/QSPR. In A primer on QSAR/QSPR modeling (pp. 37-59). Springer, Cham.

[4] Ghasemi, F., Mehridehnavi, A., Perez-Garrido, A., & Perez-Sanchez, H. (2018). Neural network and deep-learning algorithms used in QSAR studies: merits and drawbacks. Drug discovery today, 23(10), 1784-1790.

[5] رشيدة زواري أحمد ، دراسة البمترات المحبة للماء والكارهة للماء على السطح المشترك (محب للماء/ كاره للماء) للمضادات الحيوية الماكروليدية ذات 16 ذرة، مذكرة ماجستير، جامعة ورقلة، 2005

[6]. Hyper Chem ( Molecular Modeling System ) Hypercube, mc, 1115MV 4 the Street, Gainesville, El 32601;USA, (2007) ,<http://www.hyperchem.com/>

[7]. Alam, S., & Khan, F. (2014). QSAR and docking studies on xanthone derivatives for anticancer activity targeting DNA topoisomerase II $\alpha$ . Drug Design, Development and Therapy, 183-195.

[8]. Young, D. (2004). Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems. John Wiley & Sons.

[9]. Frisch, M. J. E. A. (2009). gaussian 09, Revision d. 01, Gaussian. Inc, Wallingford CT, 201.

[10]. Tomberg, A. (2013). Gaussian 09w tutorial. An introduction to computational chemistry using G09W and Avogadro software, 1-36.

[11]. Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral

bioavailability of drug candidates. Journal of medicinal chemistry, 45, 2615-2623.

[12]. آمنه مأمون، خيرة خشاشة، " دراسة نظرية للخصائص الفيزيائية- الكيميائية لمشتقات الإندولينون"، مذكرة الماجستير في الكيمياء العضوية، جامعة الوادي، 2020 ص40

[13] تخة مباركة، مساهمة في دراسة العلاقة (بنية كيميائية-رائحة) باستعمال طريقة آلات الشعاع تطبيق على عائلة البيرازين، جامعة قاصدي مرباح ورقلة كلية العلوم والعلوم الهندسية قسم (SVM) الساند هندسة الطرائق، ماجستير، 2008

[14]- ب. آية، س. إيناس، ع. إ. نور الهدى. دراسة QSAR للنشاط المضاد للأكسدة لمركبات فينولية باستخدام طريقة الانحدار الخطي المتعدد (MLR)، رسالة مقدّمة لنيل شهادة الماستر الأكاديمي في شعبة الكيمياء، جامعة الوادي.

[15]-Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Scientific reports, 7(1), 42717.

[16]- Harada K, Kubo H, Tomigahara Y, Nishioka K, Takahashi J, Momose M, Inoue S and Kojima A. Coumarins as novel 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 inhibitors for potential treatment of prostate cancer. Bioorg. Med. Chem. Lett. (2010) 20: 272-5.

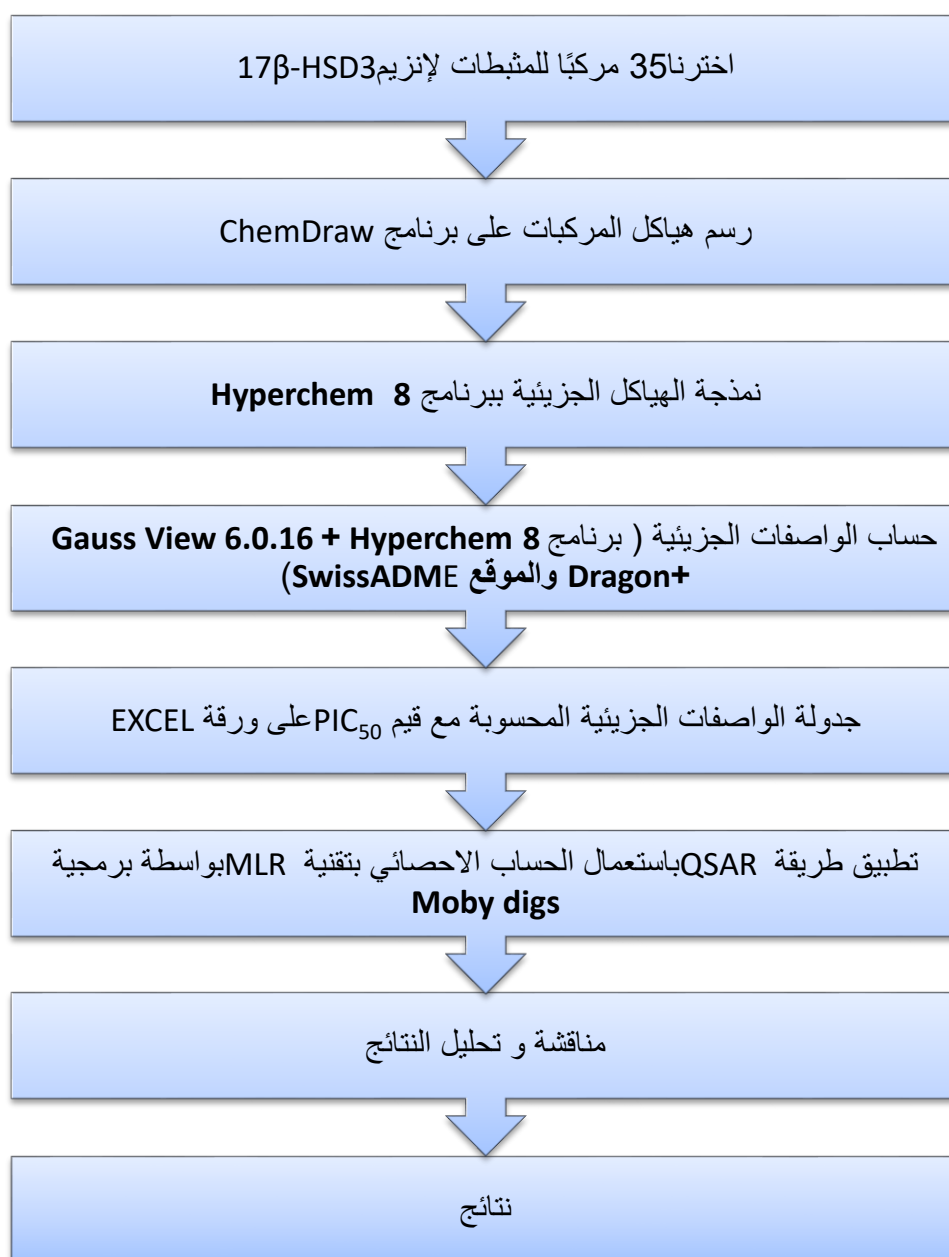
## الفصل الرابع

### النتائج والمناقشة

## 1-IV- المقدمة

ركز هذا العمل على حساب الواصفات الجزيئية باستعمال برمجيات مختلفة وخاصة برمجية Dragon ودراسة مدى ارتباطها بالفعالية المدروسة وتمثلة في نشاط تثبيطي للإنزيم PIC<sub>50</sub> وهذا باستعمال تقنية انحدار الخطي (MLR) يساعد برمجية Moby Digs. للحصول على النموذج خطي يسمح لنا بتنبؤ بالنشاط تثبيطي للمركبات المدروسة بالإضافة الى دراسة خصائص و قدرة دوائية لهذه المركبات عن طريق استغلال الموقع الالكتروني SwissADME

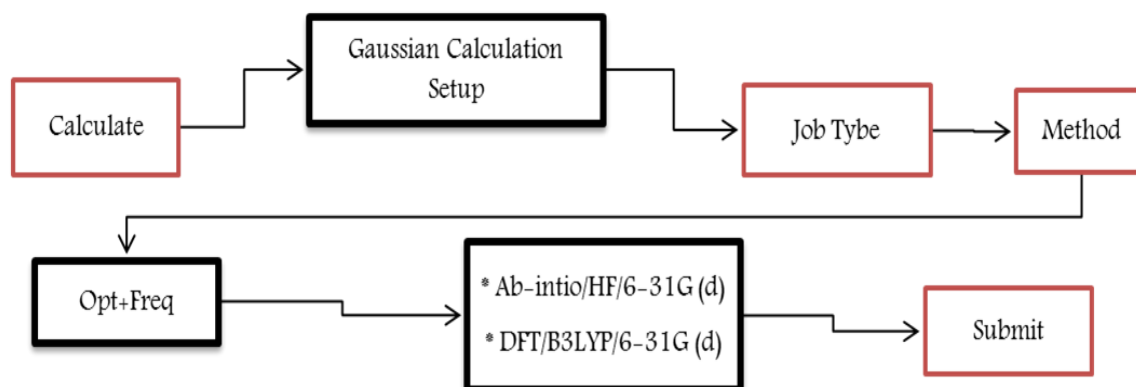
## 2-IV- الخطوات العمل



الشكل رقم (1-IV) خطوات العمل

## 3-IV- استخراج الواصفات الجزيئية

1. نقوم برسم النواة الأساسية للمثبطات الإنزيم 17 $\beta$ -HSD3 في مساحة عمل برنامج ChemDraw ، أو إذا توفر لدينا الاسم نقوم بتحويله مباشرة إلى البنية المرافقة له بواسطة نفس البرنامج. ثم نقوم بحفظه بالإمتداد (.mol) وذلك لتسهيل فتحه بواسطة البرامج الأخرى من ثم إتباع الخطوات التالية في برنامج Gaussian09



2. من قاعدة البيانات SwissADME تم الحصول على الواصفات التالية : بإستعمال صيغة SMILE (مساحة السطح القطبية الجزيئية) TPSA ، (عدد الروابط الدوارة) Nrotb ، (روابط الهيدروجين الممنوحة) NHD ، (روابط الهيدروجين المكتسبة) NHA ، (معامل التجزئة) LogP

3. حساب الواصفات الجزيئية بإستعمال برنامج DRAGON الذي يمكنه حساب أكثر من 1400 واصفة جزيئية انطلاقاً من 22 مجموعة.

4. "تطبيق طريقة QSAR كنهج باستخدام الحسابات الإحصائية بتقنية الانحدار الخطي المتعدد (MLR) باستخدام البرمجية الإحصائية Moby Digs.

## 4-IV- دراسة العلاقة الكمية بنية-فعالية QSAR

يتطلب تطوير نموذج QSAR مجموعة من الواصفات لكل مركب، بالإضافة إلى قيمة النشاط البيولوجي التجريبية. حيث تم تقسيم المركبات إلى مجموعتين : مجموعة التدريب تحتوي 25 لبناء النموذج ، و مجموعة اختبار تحتوي 10 للاختبار الخارجي من صحة النموذج. باستخدام طريقة MLR المتاحة في برنامج Moby Digs حيث تم تطوير نموذج QSAR الموضح كتالي:

النموذج			
<b>PIC<sub>50</sub> = 0.3047RDF025v -3.1570 Mor15u + 78.8376 G1s + 2.9564 H3m</b>			
<b>R<sup>2</sup>=71.1</b>	<b>R<sup>2</sup><sub>adj</sub> = 65.3</b>	<b>Q<sup>2</sup><sub>loo</sub> = 53.66 = Q<sup>2</sup><sub>ext</sub>61.99</b>	
<b>n=25</b>	<b>n<sub>ext</sub>=10</b>	<b>s=0.6196</b>	<b>F=12.3</b>

حيث: **R<sup>2</sup>**: معامل التحديد و كذلك **R<sup>2</sup><sub>adj</sub>** (معامل التحديد المعدل), **Q<sup>2</sup><sub>loo</sub>**, معامل التنبؤ, **Q<sup>2</sup><sub>ext</sub>** التحقق الاحصائي الخارجي, **n**, عدد المركبات لمجموعة التدريب, **n<sub>ext</sub>**, عدد المركبات لمجموعة الاختبار, **s**, الخطأ المعياري, **F**, اختبار فيشر

✓ تشير الاربعة الواصفات المتحصل عليه في النموذج المتطور الى خصائص معينة في الجدول رقم (1-IV)

#### الجدول رقم (1-IV) كواصفات باستخدام برنامج DRAGON ومعانيها

الواصفات	الاسم	الاسم بالانجليزية
<b>RDF025v</b>	دالة التوزيع الشعاعي - 025 / مرجحة بحجم فان دير فالس	Radial Distribution Function – 025 / weighted by van der Waals volume
<b>Mor15u</b>	الإشارة 15 / غير مرجحة	signal 15 / unweighted
<b>G1s</b>	مؤشر WHIM الاتجاهي لتماثل المكون الأول / المرجح بحالة I	st component symmetry directional WHIM index / weighted by I-state
<b>H3m</b>	الارتباط الذاتي H للتأخر 3 / المرجح بالكتلة	H autocorrelation of lag 3 / weighted by mass

- بالنسبة للواصفات الجزيئية المحسوبة انطلاقا من gaussview6.0.16 , قاعدة البيانات HyperChem8.0.10, SwissADME .-كانت درجة ارتباطها بالمتغير التابع والذي يمثل الخاصية المدروسة PIC<sub>50</sub> هذه الدرجة كانت ضعيفة جدا ما يقارب 40% و لهذا تم الغاء الدراسة الخاصة ب QSAR لهذه الواصفات و عليه تم التركيز على الواصفات المحسوبة ببرنامج DRAGON. ( علما ان هذه الواصفات مشار اليه ادرجت في ملاحق )

- تشير قيم معاملات الجودة الإحصائية، وهي **R<sup>2</sup> = 71.1%** و **R<sup>2</sup><sub>adj</sub> = 65.3%** ، **Q<sup>2</sup><sub>loo</sub> = 53.66%** و **Q<sup>2</sup><sub>ext</sub> = 61.99%** ، إلى أن النموذج الإحصائي يتمتع بقدره على التفسير والتنبؤ. فهذه

القيم قريبة من بعضها، وهو ما يعكس توازنًا بين التوافق الجيد للبيانات مع النموذج وقدرته على التنبؤ ببيانات لم تُستخدم أثناء البناء [1][2].

- قيمة معامل اختبار فيشر  $F = 12.3$  تشير إلى أن النموذج معنوي إحصائيًا، ما يعني أن العلاقة بين المتغيرات المستقلة والمتغير التابع ليست نتيجة للصدفة، بل ذات دلالة حقيقية. [1][2] هذا يعزز الثقة في أن المعادلة المقترحة قادرة على التنبؤ بـ  $PLC_{50}$  بدقة مقبولة. ، إن القيمة لـ  $Q^2$   $ext = 61.99\%$  تُعتبر مقبولة في السياقات البيولوجية أو الكيميائية التي تتسم بتعقيد البيانات، خصوصًا إذا كان حجم العينة محدودًا نسبيًا.

استنادًا إلى نتائج التحقق الخارجي، يُستدل على أن النموذج لا يقتصر على تمثيل البيانات التي بُني منها فحسب، بل يُظهر قدرة على التعميم والتنبؤ بخصائص عينات لم تُدرج أثناء تطوير النموذج. وهذا يُعد من أهم مؤشرات نجاح النماذج التنبؤية في التطبيقات العملية. [1][2]

#### IV-4-1- تحليل الواصفات الجزيئية التي وجدت في النموذج

يتبين من خلال النموذج المتحصل عليه ان الواصفة RDF025v لها تأثير إيجابي متوسط على النشاط البيولوجي ( $PIC_{50}$ ). زيادة قيمته تحسن تفاعل الجزيء مع الموقع النشط في الإنزيم، حيث يعكس توزيع الذرات ، مرجحًا حسب حجم فان دير فال.

- الواصفة Mor15u لها تأثير سلبي على النشاط التثبيطي المدروس، مما يشير إلى أن الترتيب الفراغي للجزيء يُعيق التفاعل مع المستقبلات البيولوجية ويُضعف فعالية المركب.

- الواصفة G1s لها تأثير إيجابي قوي على  $PIC_{50}$  ، يُبرز أهمية التوازن الهندسي وتوزيع الشحنات في تعزيز النشاط البيولوجي. يمثل تماثل البنية وتوزيع الكتلة المرجح حسب حالة التأين

H3m:- الواصفة لها تأثير إيجابي، حيث يُسهم توزيع الذرات الثقيلة داخل الجزيء في تحسين النشاط البيولوجي، مما يعكس أهمية التأثيرات الفراغية والكتلية في التفاعل الحيوي

يُظهر الجدول رقم (IV-2) عددًا من أنواع الواصفات المختارة في النموذج ، حيث عددها أربعة ، وهي على التوالي RDF025v (التوزيع الشعاعي المرجح حسب حجم فان دير فالس) Mor15u (واصف فراغي من نوع MorSE) ، G1s (واصف GETAWAY المرتبط بالتماثل البنوي وتوزيع الشحنات)، و H3m (واصف WHIM مرجح حسب الكتلة الذرية)

بالإضافة إلى ذلك، تم تضمين مؤشرات إحصائية مهمة لتقييم جودة النموذج، وهي: معامل التحديد  $R^2 = 71.1\%$  ، معامل التحديد المعدل  $R^2_{adj} = 65.3\%$  ، معامل التنبؤ الداخلي  $Q^2_{100} = 53.66\%$  ،

معامل التنبؤ الخارجي  $Q^2_{ext} = 61.99\%$  ، معامل  $F = 12.3$  ، والخطأ المعياري  $s = 0.6196$  ، مما يدل على أن النموذج يتمتع بقدرة على التفسير والتنبؤ.

**الجدول رقم (2-IV) خصائص الواصفات المختارة في أفضل نموذج محسوب MLR**

Descripteur	Regression Coeff.	Errors Reg.Coeff.	Conf.Intervals (%95)	Std.Coeff.
RDF025v	0.304774057	7.85E-02	1.413291	0.659251293
Mor15u	-3.15701722	0.6399072	1.058577	-0.627795541
G1s	78.83763629	18.10387	1.632606	0.854497736
H3m	2.956448342	0.6540383	1.25656	0.682763275

يُظهر الجدول رقم (3-IV) القيم التنبؤية  $PIC_{50}$  لكل من مركبات مجموعة التدريب ومجموعة الاختبار، إلى جانب القيم التجريبية المقابلة. كما يتضمن الجدول الخطأ التوقعي (Err.Pred) لكل مركب، والذي يعبر عن الفرق بين القيمة التجريبية والمحسوبة. وتُعد هذه البيانات مؤشراً مهماً على كفاءة النموذج في التنبؤ، إذ تُظهر مدى دقته في محاكاة السلوك البيولوجي للمركبات، سواء التي استُخدمت أثناء بناء النموذج أو تلك التي لم تُدرج ضمنه.

تم حساب الخطأ المعياري التوقعي (Std. Err. Pred) لكل مركب من مركبات مجموعتي التدريب والاختبار، بهدف تقييم دقة القيم المحسوبة مقارنة بالتجريبية. كما تم حساب قيمة  $Hat$ ، التي تُمثل موضع المركب ضمن فضاء المتغيرات المستقلة للنموذج، وتُستخدم لتحديد مدى تمثيل المركب داخل البيانات الأصلية.

**الجدول رقم (3-IV) القيم التجريبية والمتوقعة لـ  $PIC_{50}$  لمركبات مجموعتي التدريب**

والاختبار بالإضافة إلى قيمة  $Hat$  و الخطأ التوقعي (Err.Pred) و الخطأ المعياري التوقعي (Std. )

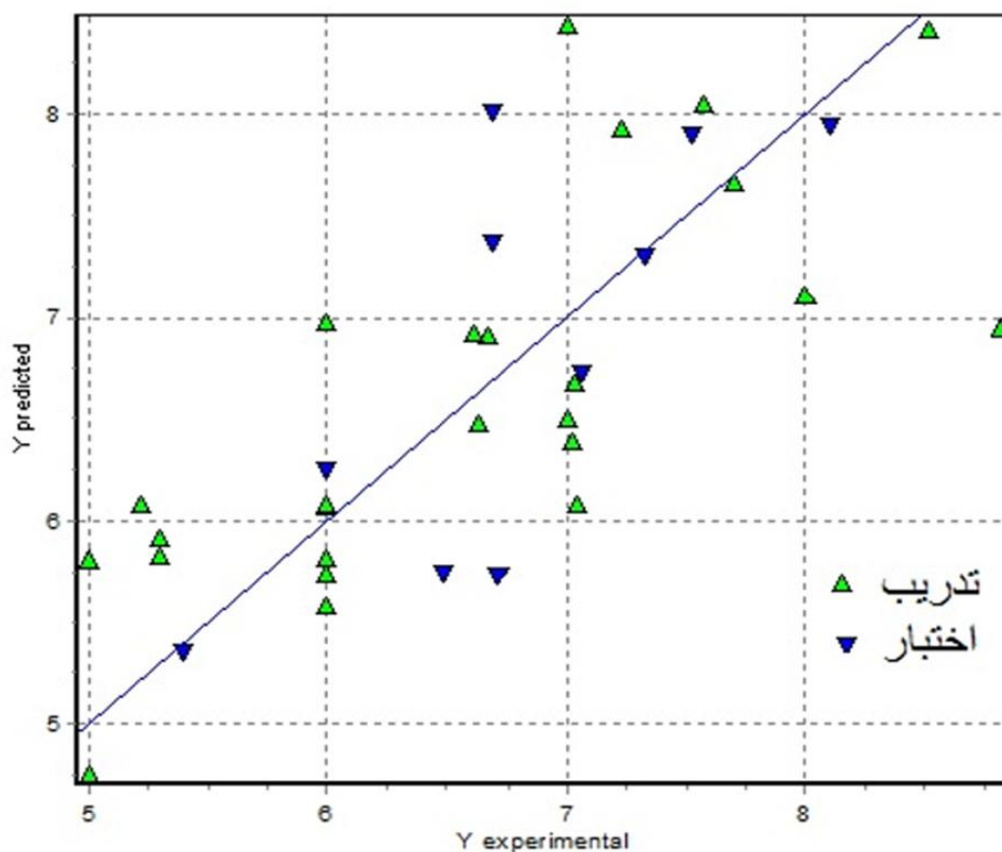
(Err. Pred)

	Composes	Y Exp.	Y-Pred	Hat	Err.Pred.	Std.Err.Pred.
مجموعة التدريب	1	5	5.81	0.233	0.81	1.48
	2	6.68	6.91	0.097	0.23	0.39
	3	7	6.5	0.118	-0.5	-0.86

	4	7	8.44	0.425	1.44	3.07
	5	7.02	6.4	0.08	-0.62	-1.04
	6	7.04	6.08	0.174	-0.96	-1.71
	7	7.7	7.66	0.25	-0.04	-0.07
	8	5	4.75	0.281	-0.25	-0.48
	9	8.82	6.95	0.188	-1.87	-3.35
	10	6	6.07	0.097	0.07	0.13
	11	6	6.08	0.113	0.08	0.13
	12	6.64	6.48	0.433	-0.16	-0.34
	13	7.03	6.68	0.089	-0.35	-0.59
	14	6	6.98	0.132	0.98	1.7
	15	8	7.11	0.114	-0.89	-1.52
	16	5.3	5.83	0.123	0.53	0.92
	17	7.57	8.05	0.304	0.48	0.93
	18	7.23	7.93	0.285	0.7	1.34
	19	8.52	8.42	0.431	-0.1	-0.2
	20	5.22	6.08	0.186	0.86	1.53
	21	5.3	5.92	0.123	0.62	1.07
	22	6	5.74	0.194	-0.26	-0.47
	23	6	5.82	0.229	-0.18	-0.32
	24	6	5.59	0.202	-0.41	-0.75
	25	6.62	6.92	0.097	0.3	0.5
مجموعة الاختبار	26	6.7	8	0.392	1.3	2.69
	27	7.06	6.73	0.25	-0.33	-0.61
	28	7.33	7.3	0.183	-0.03	-0.05
	29	8.1	7.94	0.292	-0.16	-0.3
	30	7.52	7.89	0.351	0.37	0.74

	31	6.72	5.72	0.213	-1	-1.81
	32	6	6.25	0.15	0.25	0.44
	33	6.7	7.37	0.456	0.67	1.46
	34	6.49	5.74	0.237	-0.75	-1.38
	35	5.4	5.35	0.3	-0.05	-0.1

كما يُلاحظ وجود توافق كبير بين القيم التجريبية (PIC50 (exp) والقيم التنبؤية (PIC50 (pred)، وهو ما تؤكدُه أيضًا نتائج الشكل (IV-2) التي تُظهر هذا الارتباط بشكل مرئي واضح



الشكل رقم (2-IV) تمثيل بياني يربط بين القيم المتوقعة للنشاط البيولوجي بدلالة القيم التجريبية.

#### 2-4-IV- أهمية مجال التطبيق (Applicability Domain)

من المهم التأكيد على أنه بالرغم من فعالية نموذج QSAR في التنبؤ بالخصائص البيولوجية أو الكيميائية للمركبات، إلا أن الاعتماد عليه دون التحقق من صلاحيته قد يؤدي إلى نتائج غير دقيقة. لا يمكن اعتبار جميع التنبؤات موثوقة بمجرد أنها ناتجة عن النموذج. لذلك، قبل استخدام نموذج QSAR لفحص مركبات جديدة، يجب التأكد من أن هذه المركبات تقع ضمن مجال تطبيق النموذج

(Applicability Domain)، إذ تُعد التنبؤات موثوقة فقط عندما تكون المركبات قيد الدراسة ضمن هذا المجال.

#### IV-4-3-مخطط وليامز (Williams Plot)

يُعد مخطط وليامز أداة تحليلية مهمة في تقييم مجال تطبيق نموذج QSAR، حيث يُمثل هذا المخطط العلاقة بين البواقي المعيارية (Standardized Residuals) وقيم الرافعة (Leverage  $h_i$ ). يتم تحديد المنطقة الآمنة في هذا الرسم البياني من خلال خطين أفقيين عند  $\pm 3$  (يمثلان حدود الانحراف المعياري المقبولة للبواقي) وخط عمودي عند قيمة الرافعة العتبية ( $h^*$ )، والتي تُحسب استنادًا إلى عدد الواصفات وعدد المركبات في مجموعة التدريب

**IV-4-4- قيمة الرافعة (Leverage):** رمزها  $h$  وتمثل تأثير كل مركب على النموذج. كلما زادت قيمة الرافعة للمركب، زاد تأثيره على النموذج. و تحسب لكل مركب بالعلاقة التالية:

$$h_i = X(X^T X)^{-1} X^T$$

حيث يُمثل  $X$  مصفوفة الوصف (descriptor matrix) و  $X^T$  هو مصفوفة الوصف المعكوسة. يتضمن المجال الرافعة العتبية  $h^*$ ، والتي تحسب بالعلاقة الموالية:

$$h^* = 3(P + 1)/n$$

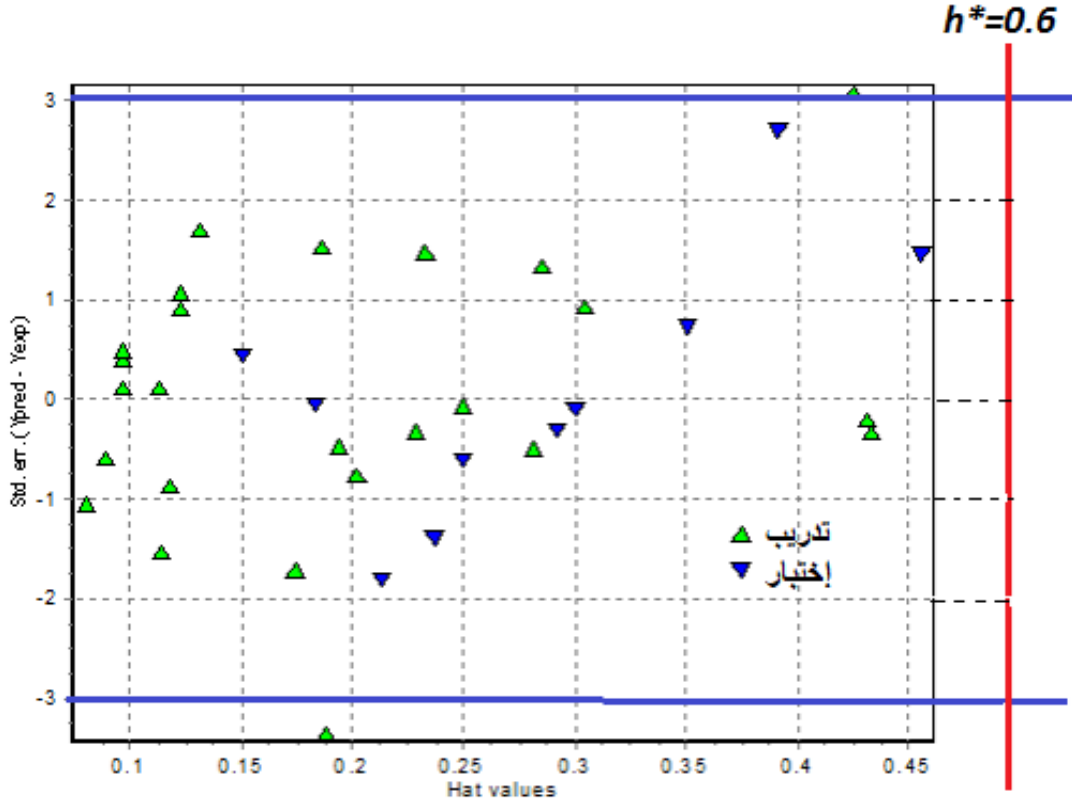
حيث تُمثل  $P$  و  $n$  عدد الواصفات في النموذج وعدد مركبات مجموعة التدريب على التوالي.

تُصنف المركبات التي تظهر بواقي معيارية تفوق  $\pm 3$  أو قيم رافعة تتجاوز  $h^*$  كمركبات شاذة (Outliers)، مما يشير إلى احتمال محدودة قدرة النموذج على التنبؤ بدقة بخصائصها البنوية. [3-4]

- تم تحديد مجال التطبيق داخل مدى يتراوح بين  $\pm 3.0$  البقايا المعيارية، وتم حساب قيمة الرافعة العتبية ( $h^*=0.6$ )، وهو ما يعكس الحد الذي يتم فيه استبعاد المركبات كمتطرفة.

- تم ملاحظة قيم متطرفة على محور  $Y$ ، حيث تجاوزت البواقي المعيارية  $\pm 3$  وقد تمثلت في القيمتين ضمن مجموعة التدريب، يعني أن النموذج لم يتمكن من التنبؤ بخاصيته بدقة.

بالنظر إلى دقة النموذج التنبؤية، يمكن استخدام النموذج المقترح لفحص مجموعة البيانات الحالية وكذلك الهياكل الكيميائية الجديدة بهدف تحديد المركبات غير المعروفة التي تُظهر تثبيطًا مشابهًا. في هذه الحالة، يمكن اعتبار مجال التطبيق بمثابة أداة قياسية لترشيح الهياكل الكيميائية الأكثر ملاءمة. (2)



الشكل رقم (3-IV) مخطط ويلياميز (Williams)

#### 5-IV- دراسة الحركة الدوائية (ADME)

الاختصار "ADME" في علم الحركة الدوائية وعلم العقاقير يشير إلى العمليات الأساسية الأربعة: الامتصاص، التوزيع، الأيض، والاطراح. وتستخدم هذه العمليات لوصف كيفية تخلص الجسم من المركب الدوائي. تؤثر هذه المعايير مجتمعة على مستويات الدواء في الجسم، ومدى تعرض الأنسجة له، وبالتالي على فعالية الدواء ونشاطه العلاجي.

يجدر بالذكر أن العديد من المركبات التي تُظهر فعالية علاجية واعدة قد لا تصل إلى مرحلة التجارب السريرية بسبب خصائص ADME غير الملائمة. وفي هذا السياق، أُجريت دراسة مقارنة لخصائص ADME بين الدواء القياسي SCH-391 للمثبطات لإنزيم 17 $\beta$ -HSD3، باستخدام قاعدة بيانات SwissADME الإلكترونية

#### 1- 5- IV دراسة خاصية التشبه بالأدوية (DrugLikeness)

تشير خاصية التشابه بالأدوية (Drug-likeness) إلى توازن معقد بين الخصائص الجزيئية، مثل كره الماء، والتوزيع الإلكتروني، وقدرة تكوين الروابط الهيدروجينية، إضافة إلى حجم الجزيء ومرونته،

إلى جانب السمات البنوية التي تحدد ما إذا كان الجزيء قيد الدراسة يشبه الأدوية المعروفة من حيث السلوك البيولوجي [5].

تُعرض خصائص التشابه الدوائي لجميع المركبات، بما في ذلك الأدوية القياسية، باستخدام شكل سداسي غير منتظم باللون الأحمر داخل منطقة مظلمة بالوردي، فيما يُعرف بـ"رادار التوافر البيولوجي" الشكل (IV-4).

كما يتم تقييم عدد الانتهاكات التي تسجلها المركبات مقارنةً بالقواعد الدوائية المعروفة مثل قواعد **Lipinski** [6] و **Ghose** [7] و **Egan** [8] و **Veber** [9] و **Muegge**، والتي وضعتها منظمات صيدلانية وخبراء في الكيمياء الطبية. وتُستخدم هذه القواعد من قبل أداة **SwissADME** لتقييم مدى تشابه الجزيئات الصغيرة مع الأدوية المعروفة، كما هو موضح في الجدول كمنبئات لإنزيم  $\beta$ -17 HSD3

#### - قاعدة Lipinski:

تم وضع قاعدة تحت اسم "قاعدة الخمسة" صرح بها Lipinski، وذلك بتحقق الشروط التالية [11]:

- الكتلة الجزيئية أقل من أو تساوي 500uma.
- لها 5 أو أقل مجموعات مانحة للهيدروجين (مجموعات OH, NH).
- لها 10 أو أقل مجموعات ساحبة للهيدروجين (مجموعات O, N).

قيمة  $\log P$  أقل من أو تساوي 5

#### - قاعدة Ghose [11]

تحدد هذه القاعدة شروط التشابه بالأدوية على النحو التالي:

- $0,4 \leq \log P \leq 5,6$
- $160 \leq W \leq 480$
- $20 \leq \text{nombre d'atomes} \leq 70$
- $40 \leq MR \leq 130$

- قاعدة **Veber**: [11]

من أجل التوافر البيولوجي الفموي المثالي ، هناك نوعان من المواصفات التي حددها Veber وآخرون:

- عدد الروابط الدوارة ( $N_{rotb}$ )  $> 10$ .
- مساحة السطح القطبية (TPSA)  $> 140 \text{ \AA}^2$ .

- قاعدة **Egan**: [11]

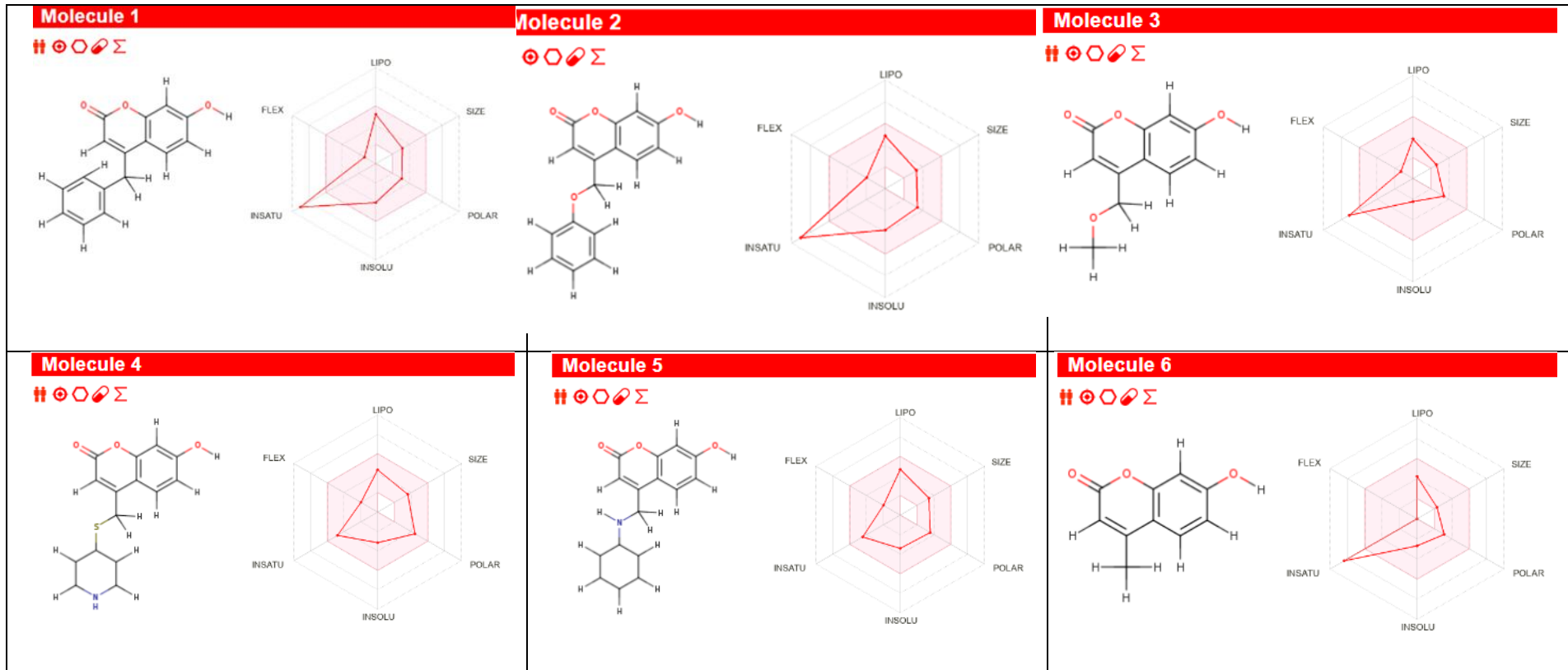
تحدد هذه القاعدة بشرطين وذلك من أجل التوافر البيولوجي جيد كالتالي:

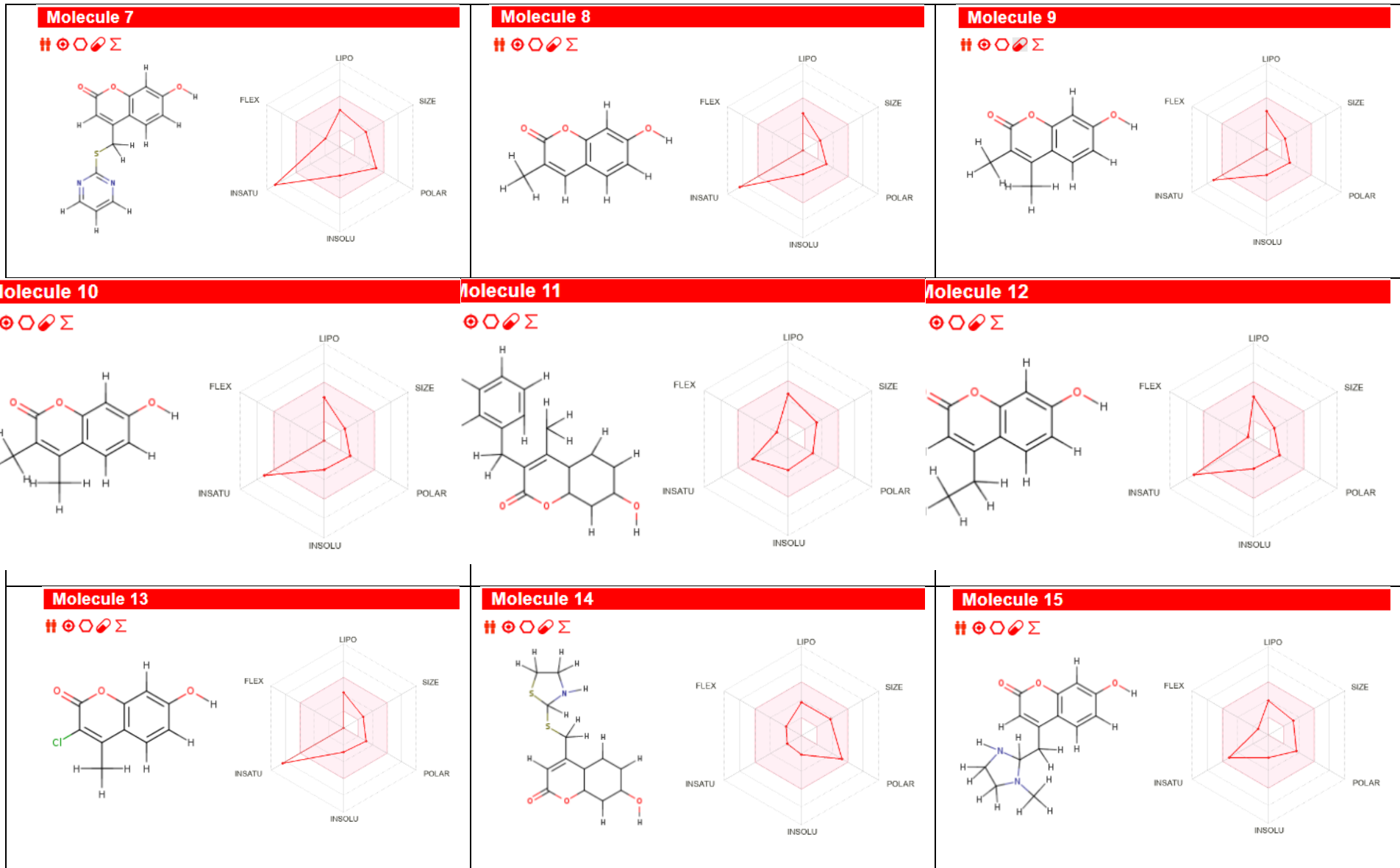
- $\log P \leq 5,88$ .
- مساحة السطح القطبية (TPSA)  $\geq 131.6$ .
- مساحة السطح القطبية (TPSA)

- قاعدة **Muegge**: [11]

تحدد هذه القاعدة شروط التشبه بالأدوية على النحو التالي:

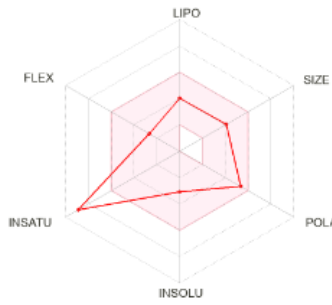
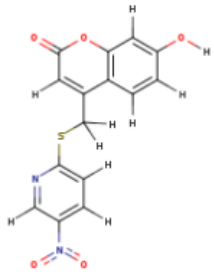
- $200 \leq MW \leq 600$
- $-20 \leq \text{LOGP} \leq 5$ .
- $\text{TPSA} \leq 150$ .
- عدد الحلقات اقل أو يساوي 7.
- عدد الكربونات اكبر من 4.
- عدد الذرات المخالفة (hétéroatomes) أكثر من 1.
- عدد الروابط الدوارة ( $N_{rotb}$ ) اقل أو يساوي 15.
- عدد الروابط الهيدروجينية المفقودة  $\text{NHA} \geq 10$ .
- عدد الروابط الهيدروجينية المكتسبة  $\text{NHD} \geq 5$ .





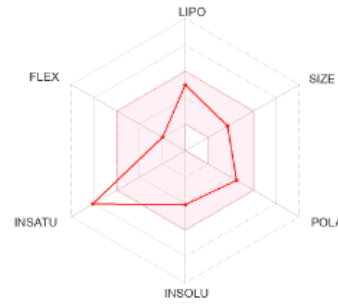
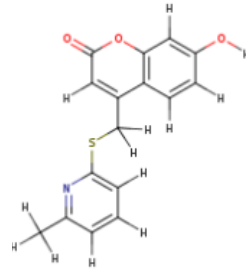
Molecule 16

⊕ ⊖ Ⓢ Σ



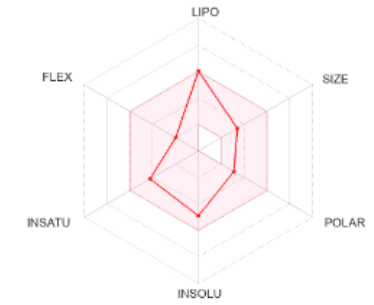
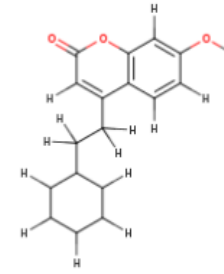
Molecule 17

⊕ ⊖ Ⓢ Σ



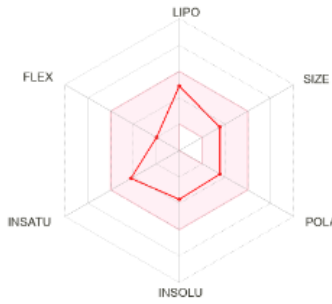
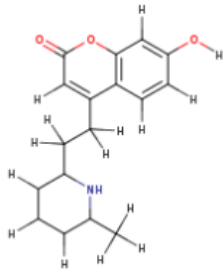
Molecule 18

⊕ ⊖ Ⓢ Σ



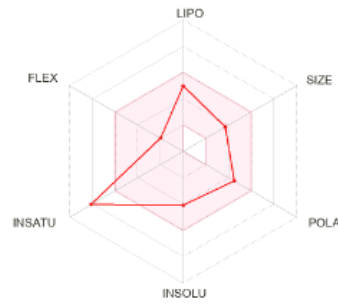
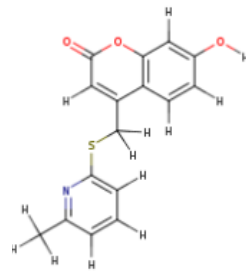
Molecule 19

⊕ ⊖ Ⓢ Σ



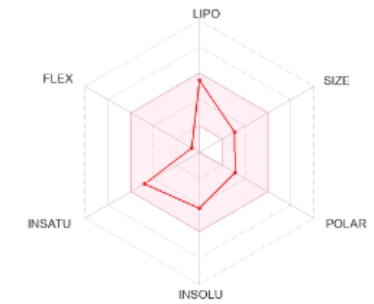
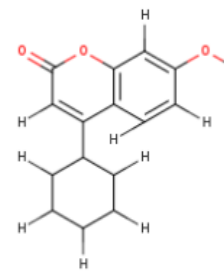
Molecule 20

⊕ ⊖ Ⓢ Σ



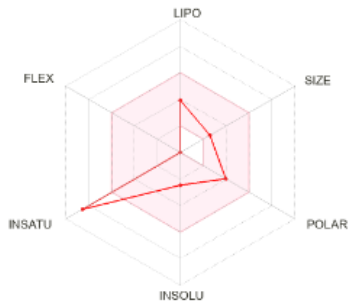
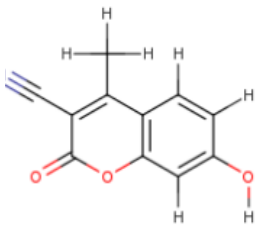
Molecule 21

⊕ ⊖ Ⓢ Σ



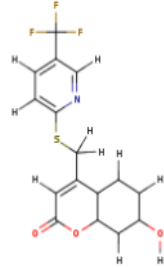
**Molecule 22**

⊙ ⊙ ⊙ ⊙ Σ



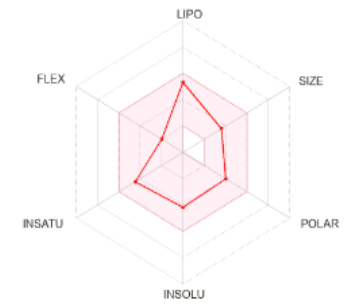
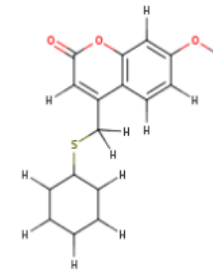
**Molecule 23**

⊙ ⊙ ⊙ ⊙ Σ



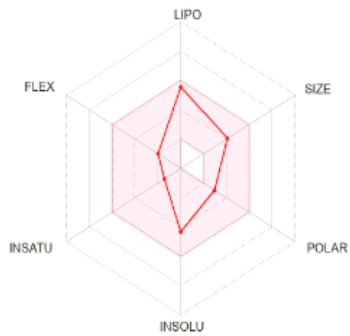
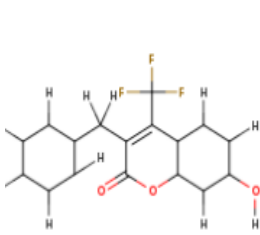
**Molecule 24**

⊙ ⊙ ⊙ ⊙ Σ



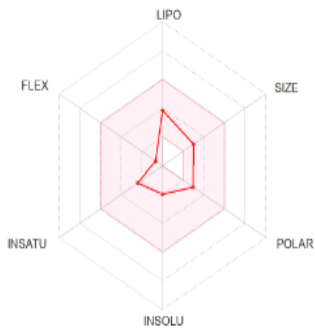
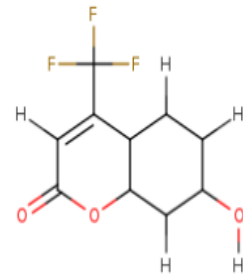
**Molecule 25**

⊙ ⊙ ⊙ ⊙ Σ



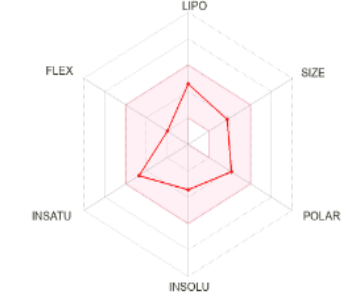
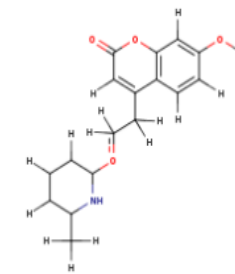
**Molecule 26**

⊙ ⊙ ⊙ ⊙ Σ



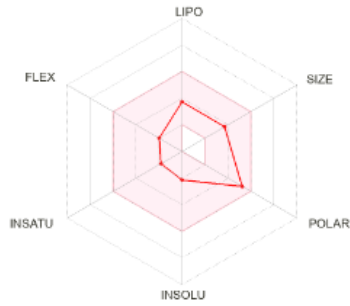
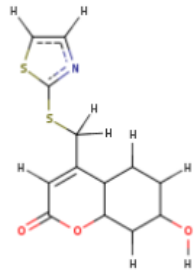
**Molecule 27**

⊙ ⊙ ⊙ ⊙ Σ



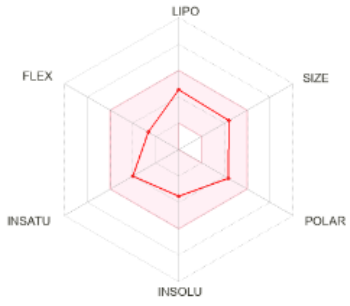
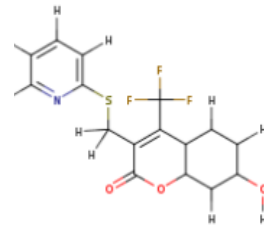
Molecule 28

⊕ ⊖ Ⓢ Σ



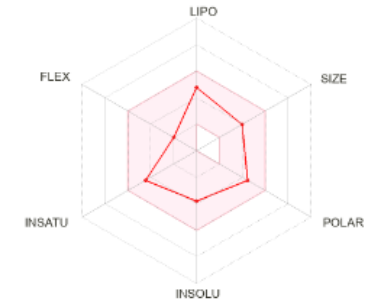
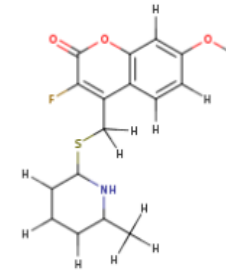
Molecule 29

⊕ ⊖ Ⓢ Σ



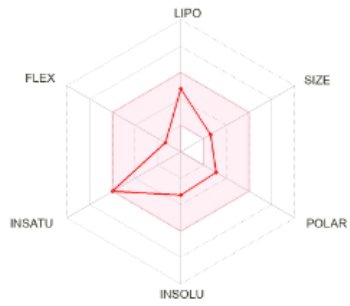
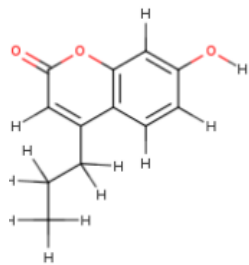
Molecule 30

⊕ ⊖ Ⓢ Σ



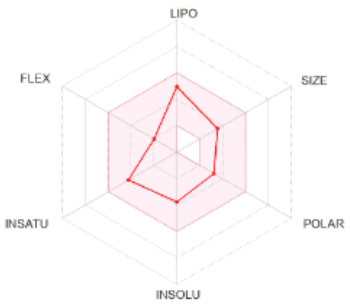
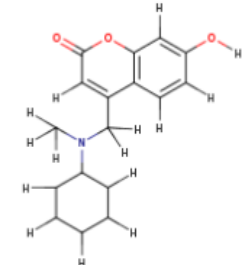
Molecule 31

⊕ ⊖ Ⓢ Σ



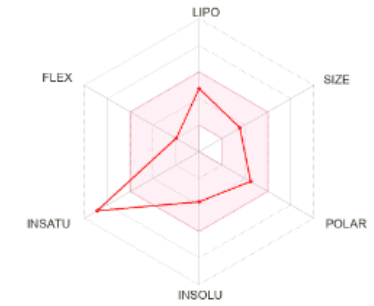
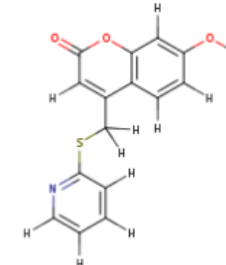
Molecule 32

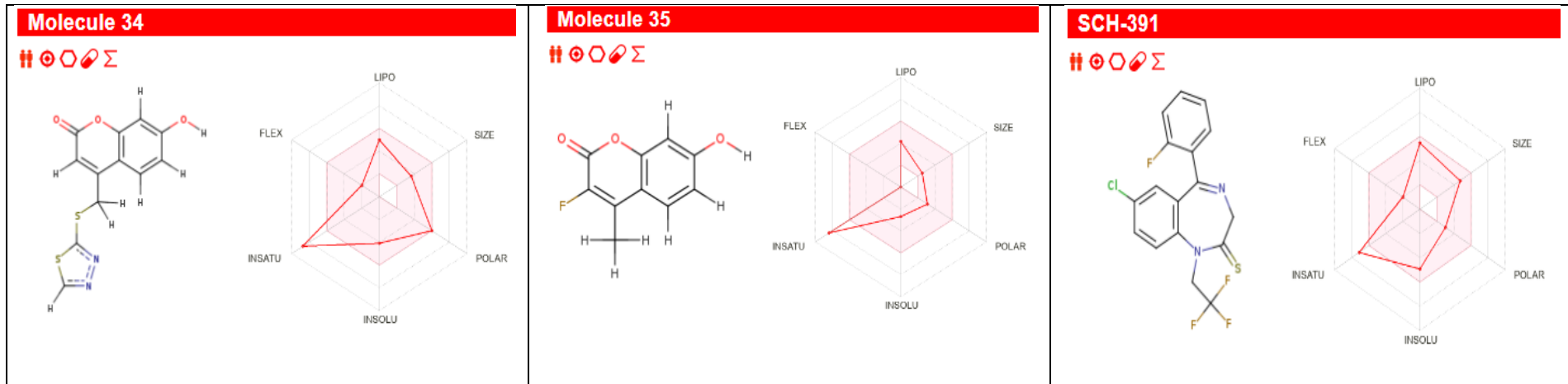
⊕ ⊖ Ⓢ Σ



Molecule 33

⊕ ⊖ Ⓢ Σ





الشكل رقم (4-IV) رادار التوافر البيولوجي والمتحصل عليه باستخدام موقع الويب SWISSADME

تمثل المنطقة الوردية النطاق الأمثل لكل خاصية بحيث تكون قيمهم حدودهم كما يلي [5]:

. محبة الدهون (LIPO): XLOGP بين -0.7 — +5.0 .

. الحجم (SIZE): الكتلة بين 150 — 500 g/mol .

. قطبية (POLAR): TPSA بين 20 — 130 Å<sup>2</sup> .

. قابلية الذوبان (INSOLU): log S لا يزيد عن 6 .

. التشبع (INSATU): FCsp<sup>3</sup> نسبة عدد ذرات الكربون المهجنة sp<sup>3</sup> لا يقل عن 0.25 .

. المرونة (FLEB): لا تزيد عدد الروابط الدوارة عن 9 .

✓ من خلال الشكل IV-4، نلاحظ أن المركب 34 رغم ارتفاع قطبيته، يقع داخل المنطقة الوردية، مما يعني أنه يحقق توازنًا عامًا في خصائصه. كذلك، المركبات 17 و24 و30 هي الأكثر مرونة، لكن مرونتها تقع ضمن الحد المقبول، وتبقى داخل المنطقة الوردية، ما يشير إلى توافقها مع متطلبات التوافر الحيوي الجيد

✓ لدينا 17 مركبا للمثبطات لإنزيم 17β-HSD3 تشترك في خاصية التشبع أي أن عدد ذرات الكربون المهجنة sp<sup>3</sup> تقل عن 0.25.

#### الجدول رقم (4-IV) تقييم توافق المركبات مع قواعد التشابه الدوائي

المركبات	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge
1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
3	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
4	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
5	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
6	Yes	Yes	Yes	Yes	NO
7	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
8	Yes	Yes	Yes	Yes	NO
9	Yes	Yes	Yes	Yes	NO
10	Yes	Yes	Yes	Yes	NO

Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	11
NO	Yes	Yes	Yes	Yes	12
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	13
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	14
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	15
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	16
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	17
No	Yes	Yes	Yes	Yes	18
No	Yes	Yes	Yes	Yes	19
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	20
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	21
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	22
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	23
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	24
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	25
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	26
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	27
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	28
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	29
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	30
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	31
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	32
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	33
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	34
NO	Yes	Yes	Yes	Yes	35

✓ بالنسبة لقواعد Lipinski و Ghose و Veber و Egan تبين أن 35 مركبًا تتوافق

بالكامل معها،

مما يدل على أن هذه المركبات تتمتع بخصائص جيدة من حيث الامتصاص، التوزيع، والتحمل الفموي (تفي بشروط) والاختلاف كان أساسًا في قاعدة Muegge، حيث رُفضت المركبات: (6)، 8، 9، 10، 12، 18، 19، 35)

أي 8 مركبات فقط من أصل 35 لم تحقق قاعدة Muegge. وذلك يعود الى الكتلة الجزيئية المنخفضة ( $MW < 200$ ) تعني أن المركبات صغيرة، وقد لا تحتوي على ما يكفي من المجموعات الوظيفية للتفاعل الفعال مع الهدف البيولوجي، مما يقلل من نشاطها الدوائي.

#### IV- 5- 2- التنبؤ بإحتمالية الإمتصاص المعوي HIA و الدماغى BBB

تُتيح قاعدة البيانات SwissADME التنبؤ بما إذا كان المركب الكيميائي يُعد ركيذة للبروتين السكري P-gp أو مثبطًا لإنزيمات السيتوكروم P450 .

#### ❖ إنزيمات السيتوكروم: (CYP) P450

تمثل عائلة من الإنزيمات المسؤولة عن أكسدة العديد من المركبات الحيوية والدوائية، وتُعد عنصرًا محوريًا في استقلاب الأدوية. تثبيط هذه الإنزيمات قد يؤدي إلى تراكم الأدوية أو تقليل فعاليتها نتيجة تداخلات دوائية محتملة [10] .

#### ❖ البروتين السكري: (P-Glycoprotein) P-gp

هو ناقل غشائي يعمل على طرد الأدوية من داخل الخلايا، مما يؤثر على امتصاصها وتوزيعها وإطراحها. إن تثبيط أو تحفيز هذا البروتين يمكن أن يؤدي إلى تداخلات دوائية مع أدوية أخرى تُستخدم بشكل متزامن [9] .

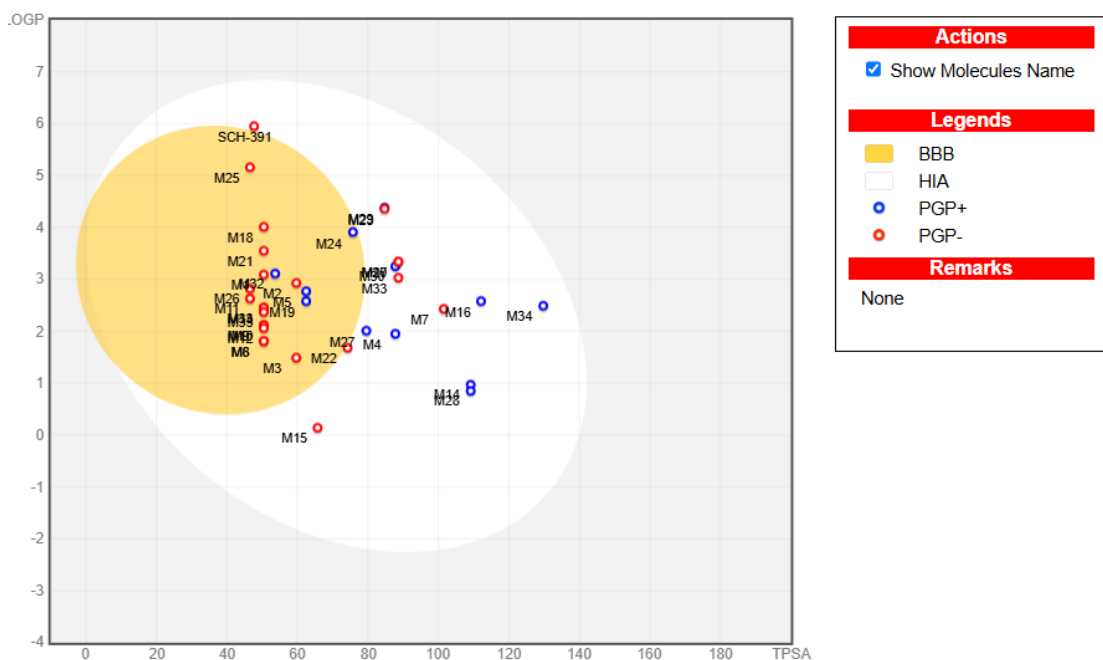
#### ❖ البيضة المسلوقة هي تقنية تدرس امكانية عبور المركبات عبر الحاجز الدموي الدماغى

(BBB) وعلاقته بالامتصاص المعدي المعوي (HIA) وايضا نشاط بروتين

P-glycoprotein (P-gp)

## الجدول رقم (5-IV) تقييم الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

COMP	GI absorption	BBB permeant	Pgp substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6	CYP3A4
1	High	Yes	No	Yes	No	No	No	No
2	High	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	No
3	High	Yes	No	Yes	No	No	No	No
4	High	No	Yes	Yes	No	No	Yes	No
5	High	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No
6	High	Yes	No	Yes	No	No	No	No
7	High	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes
8	High	Yes	No	Yes	No	No	No	No
9	High	Yes	No	Yes	No	No	No	No
10	High	Yes	No	Yes	No	No	No	No
11	High	Yes	No	No	No	No	Yes	No
12	High	Yes	No	Yes	No	No	No	No
13	High	Yes	No	Yes	No	No	No	No
14	High	No	Yes	No	No	No	No	No
15	High	No	No	No	No	No	No	No
16	High	No	Yes	No	No	No	No	No
17	High	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
18	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No
19	High	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No
20	High	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
21	High	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No
22	High	No	No	Yes	No	No	No	No
23	High	No	No	No	No	No	No	Yes
24	High	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
25	High	Yes	No	No	No	Yes	No	No
26	High	Yes	No	No	No	No	No	No
27	High	No	Yes	No	No	No	Yes	No
28	High	No	Yes	No	No	No	No	No
29	High	No	Yes	No	No	No	No	Yes
30	High	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
31	High	Yes	No	Yes	No	No	No	No
32	High	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No
33	High	No	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes
34	High	No	Yes	No	No	No	No	No
35	High	Yes	No	Yes	No	No	No	No



### الشكل رقم (5-IV) GI gastrointestinal absorption, BBB blood–brain barrier,

### CYP cytochromes, P-gp P-glycoprotein

استناداً إلى مخطط BOILED-Egg، يتضح أن الغالبية العظمى من المركبات المدروسة تقع داخل المنطقة الصفراء، ما يعكس قدرتها المحتملة على اختراق الحاجز الدموي الدماغي (BBB)، وهي خاصية حاسمة للمركبات التي تستهدف الجهاز العصبي المركزي. في المقابل، تقع نسبة معتبرة من المركبات داخل المنطقة البيضاء، مما يشير إلى امتلاكها خصائص مناسبة للامتصاص المعوي الفعال (HIA)، دون قدرة على النفاذ إلى الدماغ كما موضح في الشكل (5-IV). تجدر الإشارة إلى أن جميع المركبات تقع داخل إحدى المنطقتين على المخطط، ما يدل على ملاءمة جيدة لخصائصها الفيزيائية-الكيميائية من حيث الامتصاص أو النفاذية. أما فيما يتعلق ببروتين P-glycoprotein، فتظهر أغلب المركبات كنقاط حمراء (PGP-)، مما يشير إلى أنها ليست ركيزة للبروتين ولا تتعرض للطرد الخلوي، وهو أمر إيجابي لتعزيز التوافر الحيوي، بينما تُظهر نسبة أقل نقاطاً زرقاء (PGP+)، ما قد يحد من فعاليتها في بعض الحالات بسبب الطرد من الخلايا..

فيما يخص عائلة إنزيمات السيتوكروم P450، فإن ظهور الإجابة "Yes" يشير إلى التنبؤ بقدرة المركب على تثبيط هذه الإنزيمات، بينما تعني الإجابة "No" عدم وجود قدرة تثبيطية متوقعة للمركب تجاهها.

من خلال تحليل نتائج الجدول (5-IV)، نلاحظ أن إنزيمات السيتوكروم (CYP1A2، P450، CYP2C19، CYP2C9، CYP2D6، CYP3A4) قد تم تثبيطها بدرجات متفاوتة من قبل المركبات المدروسة. حيث تُظهر بعض المركبات، مثل المركب 17 و 20 و 33، قدرة على تثبيط أربعة إلى خمسة

من هذه الإنزيمات، مما يشير إلى احتمالية حدوث تداخلات دوائية ملحوظة قد تؤثر على أيض أدوية أخرى. بينما باقي المركبات تثبط إنزيمًا أو اثنين فقط، مما قد يجعلها أقل خطرًا من حيث التداخلات.

يعكس ذلك أهمية التنبؤ بقدرة المركب على تثبيط إنزيمات CYP، حيث أن التثبيط قد يؤدي إلى تراكم الدواء أو انخفاض فعاليته، وهو ما يستوجب اختبارات بيولوجية لاحقة لتحديد ما إذا كان هذا التأثير يؤدي إلى تنشيط أو تعطيل المركب داخل الجسم.

وفيما يخص الخصائص الحركية الدوائية، فإن جميع المركبات أظهرت امتصاصًا معويًا مرتفعًا (High GI absorption)، إلا أن بعض المركبات لم تكن قادرة على عبور الحاجز الدموي الدماغي (BBB) أو كانت ركائز لبروتين P-gp، مما قد يقلل من فعاليتها بسبب طردها خارج الخلية.

تشير النتائج إلى أهمية تحسين الخصائص الفيزيائية والكيميائية لبعض المركبات، وذلك من خلال تقليل عدد الذرات ذات الكهروسالبية العالية مثل النيتروجين والأكسجين، وزيادة السلاسل الهيدروكربونية، بالإضافة إلى تقليل الكتلة والحجم الجزيئي، بهدف تعزيز التوافر البيولوجي والنفذية، وتحقيق فعالية دوائية أعلى مع تقليل احتمالية التداخلات الدوائية.

#### الجدول رقم (6-IV) نتائج الواصفات الجزيئية المحسوبة من موقع SwissADME

المركبات	Rtbd	Hba	Hbd	TPSA	Log P	Log S	Log Kp	Molar Ref	N h at	N ar h at	Fr Csp3
001	2	3	1	50.44	2.19	-4.07	-5.38	73.96	19	16	0.06
002	3	4	1	59.67	2.36	-3.79	-5.81	75.49	20	16	0.06
003	2	4	1	59.67	1.77	-2.23	-6.71	55.37	15	10	0.18
004	3	4	2	87.77	2.16	-3.15	-6.58	85.7	20	10	0.4
005	3	4	2	87.77	2.16	-3.15	-6.58	85.7	20	10	0.4
006	0	3	1	46.53	1.75	-1.4	-6.93	47.93	13	10	0.1
007	3	5	1	101.52	2	-3.36	-6.52	76.31	20	16	0.7
008	0	3	1	50.44	1.71	-2.73	-5.99	49.47	13	10	0.1
009	0	3	1	50.44	1.8	-2.98	-5.85	54.44	14	10	0.18
010	0	3	1	50.44	1.8	-2.98	-5.85	54.44	14	10	0.18
011	2	3	1	46.53	2.61	-3.26	-6.11	77.22	20	6	0.47
012	1	3	1	50.44	1.86	-2.95	-5.81	54.28	14	10	0.18
013	0	3	1	50.44	1.76	-2.87	-6.24	54.48	14	10	0.1
014	3	4	2	109.16	2.04	-2.15	-7.41	82.13	19	0	0.77
015	2	5	2	65.71	2.12	-2.56	-6.94	80.11	19	10	0.36
016	4	6	2	112.10	-3.92	-3.1	-7.24	83.46	23	16	0.07

017	3	4	1	88.63	2.63	-4.08	-5.85	83.48	21	16	0.12
018	3	3	1	50.44	2.89	-4.9	-4.35	81.01	20	10	0.47
019	3	4	2	62.47	2.85	-3.71	-5.87	87.72	21	10	0.47
020	3	4	1	88.63	2.63	-4.08	-5.85	83.48	21	16	0.12
021	1	3	1	50.44	2.42	-4.26	-4.90	71.39	18	10	0.4
022	0	4	1	74.23	1.38	-2.46	-6.53	54.19	15	10	0.09
023	4	7	1	84.72	2.48	-3.55	-6.74	81.97	24	6	0.5
024	3	3	1	75.74	2.62	-4.2	-5.38	83.79	20	10	0.44
025	3	3	1	75.74	2.62	-4.2	-5.38	83.79	23	0	0.82
026	1	6	1	46.53	1.69	-1.99	-6.89	48.12	16	0	0.77
027	3	5	2	79.54	2.66	-3.45	-6.36	88.11	22	10	0.41
028	3	4	2	109.16	0	-2.15	-7.41	81.08	19	0	0.77
029	4	7	1	84.72	2.19	-3.55	-6.73	81.96	24	6	0.5
030	3	5	2	87.77	2.64	-3.79	-6.23	90.47	22	10	0.44
031	2	3	1	50.44	2.04	-3.28	-5.51	59.09	15	10	0.25
032	3	4	1	53.68	2.79	-3.78	-5.8	83.9	21	10	0.47
033	3	4	1	88.63	2.3	-3.77	-6.05	78.51	20	16	0.07
034	3	5	1	129.76	-3.08	-4.08	-5.78	74.18	19	15	0.08
035	0	4	1	50.44	1.64	-2.69	-6.22	49.43	14	10	0.1

## IV -6- المراجع

[1]-M.B.Amel, modelisation de quelques proprietes (cteh, s, pv, koc(w)) controlant l'evolution dans l'environnement d'une serie d'herbicides universite badji mokhtar-annaba, Faculte des Sciences Departement de Chimie, 2006.

[2]-J .Xu, L .Wang, L .Liu, Z.Bai, L.Wang, QSPR Study of the Absorption Maxima of Azobenzene Dyes .Bull. Korean Chem.Soc.2011,Vol.32, No. 11.

[3]. Thabrew, M. I., Hughes, R. D., & McFarlane, I. G. (1997). Screening of hepatoprotective plant components using a HepG2 cell cytotoxicity assay. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 49(11), 1132-1135.

[4]. Hagra, M., El Deeb, M. A., Elzahabi, H. S., Elkaeed, E. B., Mehany, A. B., & Eissa, I. H. (2021). Discovery of new quinolines as potent colchicine binding site inhibitors: Design, synthesis, docking studies, and anti-proliferative evaluation. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 36(1), 640-658.

[5]-Ndombera, F., Maiyoh, G., & Tuei, V. (2019). Pharmacokinetic, physicochemical and medicinal properties of n-glycoside anti-cancer agent more potent than 2-deoxy-d-glucose in lung cancer cells.

[6]-Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., & Wendoloski, J. J. (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *Journal of combinatorial chemistry*, 1(1), 55-68.

[7]-Egan, W. J., Merz, K. M., & Baldwin, J. J. (2000). Prediction of drug absorption using multivariate statistics. *Journal of medicinal chemistry*, 43(21), 3867-3877.

[8]-Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral

bioavailability of drug candidates. Journal of medicinal chemistry, 45(12), 2615-2623.

[9]-Muegge, I., Heald, S. L., & Brittelli, D. (2001). Simple selection criteria for drug-like chemical matter. Journal of medicinal chemistry, 44(12), 1841-1846.

[10]-Gonzalez, F. J., & Gelboin, H. V. (1992). Human cytochromes P450: evolution and cDNA-directed expression. Environmental health perspectives, 98, 81-85.

[11] <http://www.swissadme.com>.

خلاصة عامة

## خلاصة عامة

توصلت هذه الدراسة إلى تطوير نموذج QSAR يربط بشكل فعال بين البنية الجزيئية والنشاط البيولوجي لـ 35 مركبًا من مثبطات إنزيم  $\beta$ -HSD317، الذي يُعد هدفًا علاجيًا واعدًا في مكافحة سرطان البروستاتا. تم حساب مجموعة من الواصفات الجزيئية اعتمادًا على برامج متخصصة مثل DRAGON، HyperChem، وGaussian09، إلى جانب استخدام الموقع الإلكتروني SwissADME. وقد تم بناء النموذج بالاعتماد على تقنية الانحدار الخطي المتعدد (MLR)، وأظهر أداءً جيدًا، حيث بلغت قيمة معامل التحديد المعدل ( $R^2_{adj} = 65.3\%$ )، ومعامل التحقق الداخلي ( $Q^2_{loo} = 53.66\%$ )، مما يدل على توافق مقبول بين القيم التجريبية والمتوقعة، ويؤكد قدرة النموذج على التنبؤ بالنشاط المثبط للمركبات المدروسة، وهو ما يعزز إمكانية استخدامه في تصميم مركبات جديدة فعالة وآمنة.

أما فيما يتعلق بخصائص التشبه الدوائي، فقد أظهرت التحاليل أن جميع المركبات المدروسة لم تسجل أي مخالفات لقواعد Veber، Ghose، Lipinski، مما يدل على ملاءمتها الفيزيائية-الكيميائية، ويُتوقع أن يكون لها توافر بيولوجي جيد عند الإعطاء الفموي. وقد التزمت 27 مركبًا من أصل 35 بهذه القواعد بشكل كامل، بينما لم تحقق 8 مركبات قاعدة Muegge بسبب انخفاض كتلتها الجزيئية، ما قد يحد من فعاليتها الحيوية. وعليه، يُوصى بتحسين بنيتها الجزيئية لرفع كفاءتها العلاجية.

فيما يخص الامتصاص والنفذية، أظهرت نتائج BOILED-Egg أن معظم المركبات تمتلك امتصاصًا معويًا جيدًا (HIA)، وعددًا معتبرًا منها قادرًا على عبور الحاجز الدموي الدماغي (BBB)، مما يعكس خصائص فيزيوكيميائية واعدة. كما أن الغالبية العظمى من المركبات ليست ركيزة لبروتين الطرد الخلوي P-gp، وهو ما يعزز احتمالية توافرها البيولوجي العالي.

بناءً على نتائج هذه الدراسة، يمكن تحديد مجموعة من المعاملات النوعية والكمية التي تُعد أساسية للتنبؤ بالنشاط المثبط ضد سرطان البروستاتا، كما تفتح المجال لتصميم مركبات جديدة لم تُصنَّع بعد. ومن جهة أخرى، توصي النتائج بتحسين الخصائص الفيزيائية-الكيميائية للمركبات، وخصوصًا رفع محبتها للدهون (lipophilicity)، من خلال تقليل عدد الذرات ذات الكهروسالبية العالية (مثل N و O) أو زيادة عدد السلاسل الهيدروكربونية، بما يسهم في تعزيز امتصاصها وتوزيعها داخل الجسم.

## الملاحق

**جدول (1) : نتائج الواصفات الجزيئية المحسوبة برمجية Gaussian09**

Mo lec ule	PIC50	EHOM O (eV)	ELUM O (eV)	Egap	H	l	A	X	$\sigma$	$\Omega$	$\Delta N$	DM
1	5.0000	-0.2429	-0.0823	0.1676	0.0838	0.2429	0.0823	0.1680	11.9930	0.1684	40.7700	7.5149
2	5.0000	-0.2499	-0.0884	0.1099	0.0550	0.2499	0.0884	0.1372	18.2200	0.1710	62.4200	3.9600
3	5.3000	-0.2929	-0.0794	0.1468	0.0734	0.2929	0.0794	0.1527	13.6300	0.1580	46.6400	8.5530
4	5.3000	-0.2844	-0.0701	0.1672	0.0836	0.2844	0.0701	0.1537	11.9600	0.1411	40.9400	5.2540
5	5.4000	-0.2212	-0.0738	0.1474	0.0737	0.2212	0.0738	0.1473	13.5700	0.1470	46.4900	8.5570
6	6.0000	-0.2324	-0.0796	0.1475	0.0738	0.2324	0.0796	0.1530	13.5600	0.1580	46.4500	7.6220
7	6.0000	-0.2587	-0.1308	0.1477	0.0738	0.2587	0.1308	0.1490	13.5400	0.1500	46.4100	7.6480
8	6.0000	-0.2386	-0.0810	0.1472	0.0736	0.2386	0.0810	0.1550	13.6000	0.1630	37.0200	6.7550
9	6.6200	-0.2856	-0.0792	0.1299	0.0650	0.2856	0.0792	0.1440	15.3900	0.1590	52.8100	5.8670
10	6.6800	-0.2239	-0.0772	0.1421	0.0712	0.2239	0.0772	0.1480	14.3000	0.1530	48.1100	7.0852
11	6.7000	-0.2193	-0.0775	0.1408	0.0704	0.2193	0.0775	0.1440	14.1200	0.1470	48.6900	6.9650
12	7.0000	-0.2260	-0.0781	0.1479	0.0740	0.2260	0.0781	0.1480	13.5200	0.1480	46.5300	7.6230
13	7.0000	-0.3094	-0.0897	0.1363	0.0682	0.3094	0.0897	0.1490	14.6700	0.1630	50.3700	8.1260
14	7.0200	-0.2261	-0.0792	0.1223	0.0612	0.2261	0.0792	0.1520	16.3500	0.1890	56.1300	9.3880
15	7.0400	-0.2187	-0.1122	0.1064	0.0532	0.2187	0.1122	0.1650	18.7600	0.2550	64.4800	6.4640
16	7.0600	-0.2341	-0.1159	0.1150	0.0575	0.2341	0.1159	0.1720	16.8000	0.2570	59.3700	8.6760
17	7.3300	-0.2595	-0.0819	0.1477	0.0739	0.2595	0.0819	0.1540	13.6000	0.1620	46.3800	9.4580
18	7.7000	-0.2220	-0.0550	0.1660	0.0832	0.2220	0.0550	0.1390	12.0130	0.1160	41.2120	6.5880
19	8.1000	-0.2190	-0.0580	0.1610	0.0810	0.2190	0.0580	0.1390	12.4110	0.1190	42.5770	5.8390
20	8.8200	-0.2240	-0.0640	0.1600	0.0800	0.2240	0.0640	0.1440	12.4770	0.1290	42.7800	9.0190
21	6.0000	-0.2230	-0.0640	0.1590	0.0795	0.2230	0.0640	0.1440	12.5740	0.1300	43.1040	6.8960
22	6.0000	-0.2420	-0.0890	0.1530	0.0760	0.2420	0.0890	0.1650	13.1040	0.1790	44.7790	9.6590
23	6.6400	-0.1980	-0.0950	0.1030	0.0510	0.1980	0.0950	0.1460	19.4720	0.2086	66.7290	5.0810
24	7.0300	-0.2250	-0.0600	0.1650	0.0830	0.2250	0.0600	0.1430	12.1140	0.1240	41.5330	8.3970
25	7.5200	-0.2310	-0.0780	0.1530	0.0770	0.2310	0.0780	0.1550	13.0300	0.1560	44.5980	4.6110
26	6.7200	-0.2390	-0.0820	0.1570	0.0790	0.2390	0.0820	0.1600	12.7020	0.1630	43.4410	5.4040
27	6.0000	-0.2310	-0.0670	0.1650	0.0820	0.2310	0.0670	0.1490	12.1330	0.1350	41.5620	4.5480
28	8.0000	-0.2350	-0.0790	0.1560	0.0780	0.2350	0.0790	0.1570	12.7930	0.1570	43.7720	5.8430
29	6.0000	-0.2190	-0.0760	0.1440	0.0720	0.2190	0.0760	0.1480	13.9280	0.1520	47.7190	5.4840
30	6.7000	-0.2220	-0.0670	0.1550	0.0780	0.2220	0.0670	0.1450	12.8850	0.1350	44.1650	9.1650
31	7.5700	-0.2230	-0.0560	0.1670	0.0830	0.2230	0.0560	0.1390	11.9820	0.1170	41.0990	6.7310
32	7.2300	-0.2110	-0.0590	0.1520	0.0759	0.2110	0.0590	0.1350	13.1640	0.1190	45.1860	6.7650
33	8.5200	-0.2220	-0.0560	0.1660	0.0830	0.2220	0.0560	0.1390	12.0330	0.1170	41.2780	6.3530
34	5.2200	-0.2310	-0.0670	0.1640	0.0820	0.2310	0.0670	0.1490	12.1760	0.1350	41.7080	5.3240
35	6.4900	-0.2240	-0.0610	0.1630	0.0820	0.2240	0.0610	0.1430	12.2380	0.1240	41.9620	7.0060

جدول (2): نتائج الواصفات الجزيئية المحسوبة ببرمجية HyperChem والموقع SwissADME

Molecule	PIC50	rtbd	Hba	Hbd	TPSA	Log P	Log S	Log Kp	Molar Ref	N h at	N ar h at	Fr Csp3	SAG	VOLUME	HyE	Logp	Ref	Pol	Mass
1	5	2	3	1	50.44	2.19	-4.07	-5.38	73.96	19	16	0.06	447.09	726.65	-11.43	3.3	72.22	27.83	252.27
2	5	3	4	1	59.67	2.36	-3.79	-5.81	75.49	20	16	0.06	474.32	766.1	-13.26	2.75	73.56	28.46	268.27
3	5.3	2	4	1	59.67	1.77	-2.23	-6.71	55.37	15	10	0.18	379	597.14	-11.79	0.96	54.05	2.64	206.2
4	5.3	3	4	2	87.77	2.16	-3.15	-6.58	85.7	20	10	0.4	483.87	781.611	-14.14	2.72	77.78	30.12	285.32
5	5.4	3	4	2	87.77	2.16	-3.15	-6.58	85.7	20	10	0.4	479.82	776.82	-13.39	2.57	77.29	29.18	267.28
6	6	0	3	1	46.53	1.75	-1.4	-6.93	47.93	13	10	0.1	340.41	520.94	-9.8	1.69	47.52	18.17	176.17
7	6	3	5	1	101.52	2	-3.36	-6.52	76.31	20	16	0.7	465.33	762.53	-14.2	2.57	76.55	29.41	286.31
8	6	0	3	1	50.44	1.71	-2.73	-5.99	49.47	13	10	0.1	340.72	526.24	-9.89	1.81	47.6	18.17	176.17
9	6.62	0	3	1	50.44	1.8	-2.98	-5.85	54.44	14	10	0.18	357.7	564.84	-9.14	1.97	51.88	20	190.2
10	6.68	0	3	1	50.44	1.8	-2.98	-5.85	54.44	14	10	0.18	357.7	564.84	-9.14	1.97	51.88	20	190.2
11	6.7	2	3	1	46.53	2.61	-3.26	-6.11	77.22	20	6	0.47	462.46	764.45	-11.18	3.58	76.8	29.66	266.3
12	7	1	3	1	50.44	1.86	-2.95	-5.81	54.28	14	10	0.18	364.16	571.36	-9.48	2.09	52.13	20	190.2
13	7	0	3	1	50.44	1.76	-2.87	-6.24	54.48	14	10	0.1	358.04	557.75	-9.79	1.59	52.32	20.1	210.62
14	7.02	3	4	2	109.16	2.04	-2.15	-7.41	82.13	19	0	0.77	475.75	776.95	-12.96	1.94	78.43	30.25	295.37
15	7.04	2	5	2	65.71	2.12	-2.56	-6.94	80.11	19	10	0.36	460.35	751.24	-10.53	0.94	71.38	27.44	260.29
16	7.06	4	6	2	112.10	-3.92	-3.1	-7.24	83.46	23	16	0.07	519.86	846.99	-18.1	2.89	85.45	31.96	330.31
17	7.33	3	4	1	88.63	2.63	-4.08	-5.85	83.48	21	16	0.12	518.19	840.21	-11.95	3.12	83.06	31.95	299.34
18	7.7	3	3	1	50.44	2.89	-4.9	-4.35	81.01	20	10	0.47	481.46	785.77	-11.42	3.7	76.82	29.66	266.3
19	8.1	3	4	2	62.47	2.85	-3.71	-5.87	87.72	21	10	0.47	496.47	817.96	-11.09	3.29	79.35	30.79	281.31
20	8.82	3	4	1	88.63	2.63	-4.08	-5.85	83.48	21	16	0.12	518.19	840.21	-11.95	3.12	83.06	31.95	299.34
21	6	1	3	1	50.44	2.42	-4.26	-4.90	71.39	18	10	0.4	424.89	682.88	-11.77	2.91	67.62	25.99	238.24
22	6	0	4	1	74.23	1.38	-2.46	-6.53	54.19	15	10	0.09	365.85	572.7	-14.12	1.54	52.58	20.02	201.18
23	6.64	4	7	1	84.72	2.48	-3.55	-6.74	81.97	24	6	0.5	529.29	859.4	-12.44	3.82	84.1	31.68	353.32
24	7.03	3	3	1	75.74	2.62	-4.2	-5.38	83.79	20	10	0.44	485.1	793.36	-12.46	3.09	80	30.83	284.33

25	7.52	3	3	1	75.74	2.62	-4.2	-5.38	83.79	23	0	0.82	475.72	791.89	-11.59	4	77.51	29.39	320.27
26	6.72	1	6	1	46.53	1.69	-1.99	-6.89	48.12	16	0	0.77	355.69	545.56	-10.46	2.1	48.46	17.9	230.14
27	6	3	5	2	79.54	2.66	-3.45	-6.36	88.11	22	10	0.41	524.76	860.64	-12.51	3.03	81.37	31.43	297.31
28	8	3	4	2	109.16	0	-2.15	-7.41	81.08	19	0	0.77	465.69	754.83	-13.92	2.48	75.83	29.64	291.34
29	6	4	7	1	84.72	2.19	-3.55	-6.73	81.96	24	6	0.5	516.98	852.34	-13.24	3.63	83.42	31.68	353.32
30	6.7	3	5	2	87.77	2.64	-3.79	-6.23	90.47	22	10	0.44	520.58	847.81	-11.78	2.65	83.26	31.86	317.33
31	7.57	2	3	1	50.44	2.04	-3.28	-5.51	59.09	15	10	0.25	389.35	614.24	-9.23	2.48	56.73	21.84	204.23
32	7.23	3	4	1	53.68	2.79	-3.78	-5.8	83.9	21	10	0.47	480.53	800.58	-11.04	3.26	81.52	31.01	281.31
33	8.52	3	4	1	88.63	2.3	-3.77	-6.05	78.51	20	16	0.07	470.83	773.55	-12.75	2.94	78.13	30.12	285.32
34	5.22	3	5	1	129.76	-3.08	-4.08	-5.78	74.18	19	15	0.08	450.64	735.73	-15.28	2.24	76.73	28.93	292.33
35	6.49	0	4	1	50.44	1.64	-2.69	-6.22	49.43	14	10	0.1	343.87	528.89	-9.74	1.21	47.73	18.08	194.16

لا اله الا الله  
محمد رسول الله